202506179

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202506179 A

(43)公開日： 中華民國 114 (2025) 年 02 月 16 日

(21)申請案號：113113763 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 04 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61K9/08 (2006.01)*
A61K47/18 (2006.01) *A61K47/26 (2006.01)*
A61P29/00 (2006.01) *A61P37/00 (2006.01)*

(30)優先權：2023/04/14 歐洲專利局 23168134.7
2023/04/14 歐洲專利局 23168136.2

(71)申請人：英商凱麥博有限公司 (英國) KYMAB LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：朱晨 ZHU, CHEN (CN) ；古普塔 阿舍 GUPTA, ASHI (IN) ；古丁 塔梅拉 GOODING, TAMERA (US) ；派特克 桑科特 PATKE, SANKET (IN) ；巴迪亞利 路卡 BADIALI, LUCA (IT) ；喬爾格 蘇珊娜 JOERG, SUSANNE (CH) ；恩格爾克 蘿拉 ENGELKE, LAURA (CH)

(74)代理人：何愛文；王仁君

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：52 項 圖式數：53 共 330 頁

(54)名稱

含有抗 OX40L 抗體之醫藥配製物

(57)摘要

本揭露提供了用於治療或預防人類中的 OX40L 介導的疾病或病症的包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段的水性醫藥配製物。本揭露還提供了包含所述水性醫藥配製物的容器和套組以及這些水性醫藥配製物在治療或預防人類中 OX40L 介導的疾病或病症中的用途。

The present disclosure provides aqueous pharmaceutical formulations comprising anti-OX40L antibodies or antigen binding fragment thereof for treating or preventing OX40L-mediated diseases or conditions in humans. The present disclosure also provides containers and kits comprising the aqueous pharmaceutical formulations and the use of these aqueous pharmaceutical formulations in treating or preventing OX40L-mediated diseases or conditions in humans.

指定代表圖：

在5° C儲存12周期間的HMWS演變

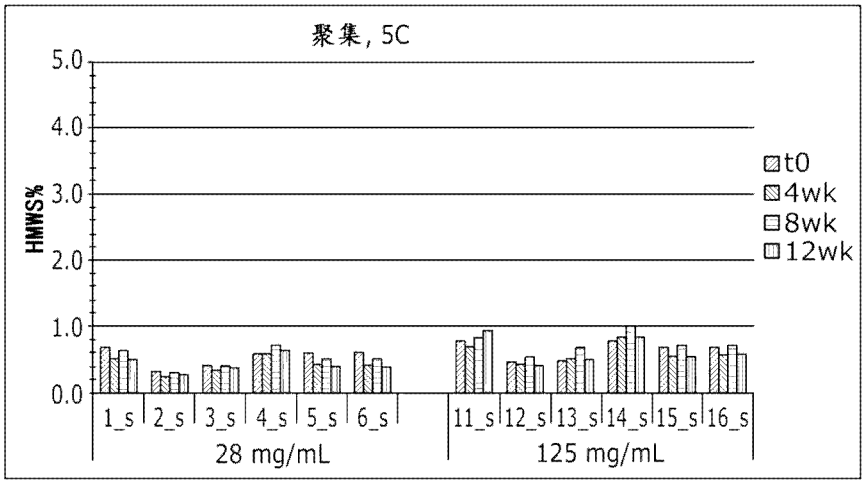


圖1A

【發明摘要】

【中文發明名稱】含有抗OX40L抗體之醫藥配製物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING ANTI-OX40L ANTIBODIES

【中文】

本揭露提供了用於治療或預防人類中的OX40L介導的疾病或病症的包含抗OX40L抗體或其抗原結合片段的水性醫藥配製物。本揭露還提供了包含所述水性醫藥配製物的容器和套組以及這些水性醫藥配製物在治療或預防人類中OX40L介導的疾病或病症中的用途。

【英文】

The present disclosure provides aqueous pharmaceutical formulations comprising anti-OX40L antibodies or antigen binding fragment thereof for treating or preventing OX40L-mediated diseases or conditions in humans. The present disclosure also provides containers and kits comprising the aqueous pharmaceutical formulations and the use of these aqueous pharmaceutical formulations in treating or preventing OX40L-mediated diseases or conditions in humans.

【指定代表圖】圖1A

【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】含有抗OX40L抗體之醫藥配製物

【英文發明名稱】PHARMACEUTICAL FORMULATIONS CONTAINING ANTI-OX40L ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本揭露提供了用於治療或預防人類中的OX40L介導的疾病或病症的包含抗OX40L抗體或其抗原結合片段的水性醫藥配製物。本揭露還提供了包含所述水性醫藥配製物的容器和套組以及這些水性醫藥配製物在治療或預防人類中OX40L介導的疾病或病症中的用途。

【先前技術】

【0002】 OX40配體(OX40L)是TNF家族成員，並且是34 kDa II型跨膜蛋白。人OX40和OX40L的結晶絡合物是一個OX40L(三聚體)和三個OX40單體的三聚體組態。人細胞外結構域與小鼠OX40L具有42%的同源性。

【0003】 OX40L不是組成型表現的，但可以在專職性APC上誘導，所述專職性APC諸如B細胞、樹突狀細胞(DC)和巨噬細胞。其他細胞類型諸如朗格漢斯細胞、內皮細胞、平滑肌細胞、肥大細胞和自然殺傷(NK)細胞可以被誘導表現OX40L。T細胞也可以表現OX40L。OX40L受體OX40在啟動的T細胞(CD4+和CD8+ T細胞，Th2、Th1和Th17細胞)和$CD4^+Foxp3^+$細胞上表現，即使在不存在啟動的情況下也是如此。

【0004】 OX40與OX40L之間的相互作用發生在抗原識別後2或3天的T細胞-DC相互作用期間。離開DC後，表現OX40的T細胞可能與除DC以外的表現OX40L的細胞相互作用，並且從此細胞接收OX40信號，這可能為記憶T細胞的生成、Th2反應的增強和發炎反應的延長提供必要的信號。OX40信號進入反應T細胞使其對Treg介導的抑制有抗性。

【0005】 抗OX40L單株抗體(抗OX40L mAb)可以在臨床上用於治療或預防OX40L介導的疾病或病症。用於治療或預防人類中hOX40L介導的疾病或病症的例示性抗人OX40L(hOX40L)抗體和片段以及醫療應用尤其描述於WO 2015/132580和美國專利號9139653中。

【0006】 因此，需要抗OX40L抗體醫藥配製物，其適合於投予有需要的受試者，同時在其整個保質期內保持適當的蛋白質結構並確保合適和準確的劑量，以在投予後達到治療或預防OX40L介導的疾病或病症的期望功效。

【0007】 基於水性(液體)的配製物通常是用於治療性抗體(例如，單株抗體(mAb)和基於mAb的治療劑)的例示性醫藥配製物類型，其可以用於靜脈內(IV)或皮下(SC)遞送mAb或基於mAb的治療劑以實現最大生物利用度。然而，除非溶液配製得當，否則水溶液中的治療性抗體容易降解、聚集或發生不期望的化學修飾。抗體在水性配製物中的穩定性不僅取決於配製物中使用的賦形劑的種類，還取決於賦形劑相對於彼此的量和比例。除了穩定性之外，在配製治療性抗體時需要考慮的因素還有其他因素，如配製物的適當黏度和濁度、特定配製物能容納的抗體的濃度、配製物的視覺品質或外觀、以及使配製物能夠方便地投予受試者的其他特性。因此，開發適當配製的mAb，如適當配製的抗OX40L mAb是一個挑戰。

【0008】 本揭露解決了對包含高濃度或低濃度抗OX40L抗體的穩定水性醫藥配製物和包含所述配製物的藥物產品的需求。

【發明內容】

【0009】 本揭露基於特異性水性醫藥配製物的發現，其特別好地將抗人OX40L(hOX40L)抗體穩定在寬濃度範圍內，包括高濃度的抗人OX40L(hOX40L)抗體。當暴露於金屬和/或暴露於攪拌誘導的應力時，本文所述的配製物有利地降低濁度並為hOX40L抗體提供增加的穩定性。本文公開的水性醫藥配製物在包裝於諸如小瓶或注射裝置的容器中時是穩定的。

【0010】 本揭露提供了包含抗 hOX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段的水性醫藥配製物，其適於經由可注射途徑遞送至有需要的受試者。本揭露還涉及包含所述水性醫藥配製物的藥物單位劑型、容器和套組，以及所述水性配製物用於治療有需要的受試者的 hOX40 介導的疾病或病症的用途。

【0011】 本揭露提供了包含抗 hOX40L 抗體或其抗原結合片段的水性醫藥配製物，其適於經由可注射途徑遞送至有需要的受試者。本揭露還涉及包含所述水性醫藥配製物的藥物單位劑型、容器和套組，以及所述水性配製物用於治療有需要的受試者的 hOX40L 介導的疾病或病症的用途。

【0012】 在一個態樣，本揭露的實施例涉及一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：(a) 特異性結合 OX40 配體(OX40L)的抗體或其抗原結合片段；(b) 穩定劑；(c) 表面活性劑；以及 (d) 含有組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；其中所述水性醫藥配製物的 pH 範圍為 5.5 ± 0.2 至約 6.5 ± 0.2，其中所述抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44

的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3 以及 SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；並且其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

【0013】 在一個態樣，本揭露的實施例涉及一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；(b) 穩定劑；(c) 表面活性劑；以及 (d) 含有組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；其中所述水性醫藥配製物的 pH 範圍為 5.5 ± 0.2 至約 6.5 ± 0.2，其中所述抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3 以及 SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；並且其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

【0014】 在某些實施例中，所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗(amlitelimab)或其變體。

【0015】 在一個態樣，本揭露的實施例涉及一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；(b) 穩定劑；(c) 螯合劑；(d) 表面活性劑；以及 (e) 含有組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；其中所述水性醫藥配製物的 pH 範圍為 5.5 ± 0.2 至約 6.5 ± 0.2，其中所述抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3 以及 SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；並且其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。在某些實施例中，所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗(amlitelimab)或其變體。

【0016】 在另一個態樣，本揭露的實施例涉及一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：(a) 特異性結合 OX40 配體(OX40L)的抗體或其抗原結合片段；(b) 穩定劑；(c) 螯合；(d) 表面活性劑；以及 (e) 含有組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；其中所述水性醫藥配製物的 pH 範圍為 5.5 ± 0.2 至約 6.5 ± 0.2，其中所述抗體或其抗原結合片段包含：SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3 以及 SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；並且其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。在某些實施例中，所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗(amlitelimab)或其變體。

【0017】 在某些實施例中，包含在所述水性醫藥配製物中的抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。在某些實施例中，所述抗體或其抗原結合片段以範圍從約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL、或從 31 mg/mL 至 125 mg/mL 的濃度存在。在一個實施例中，所述抗體或其抗原結合片段以 28 mg/mL、31 mg/mL、62.5 mg/mL、125 mg/mL 或 138 mg/mL 的濃度存在。在一個實施例中，所述抗體或其抗原結合片段以 28 mg/mL、31 mg/mL、125 mg/mL 或 138 mg/mL 的濃度存在。在某些實施例中，所述抗體或其抗原結合片段以範圍從 75 mg/mL 至 125 mg/mL 的濃度存在。在一些實施例中，所述抗體或其抗原結合片段以 125 mg/mL 至 138 mg/mL 的濃度存在於所述水性醫藥配製物中。在一個實施例中，所述抗體或其抗原結合片段以 125 mg/mL 的濃度存在。

【0018】 在某些實施例中，將所述抗體或其抗原結合片段以 500 mg 的初始劑量投予受試者，隨後 q4w 投予一個或多個 250 mg 的二級劑量。在某些實施

例中，負荷劑量包括 250 mg 的 2 x 2 mL 注射。在某些實施例中，所述一個或多個二級劑量各自包括 250 mg 的 1 x 2 mL 注射。

【0019】 在某些實施例中，將所述抗體或其抗原結合片段以 500 mg 的初始劑量投予受試者，隨後每 12 周(q12w)投予一個或多個 250 mg 的二級劑量。在某些實施例中，將所述抗體或其抗原結合片段以 250 mg 的初始劑量投予受試者，隨後每 12 周(q12w)投予一個或多個 125 mg 的二級劑量。

【0020】 在某些實施例中，將所述抗體或其抗原結合片段以 250 mg 的初始劑量投予受試者，隨後 q4w 投予一個或多個 250 mg 的二級劑量。在某些實施例中，負荷劑量包括 250 mg 抗體或其抗原結合片段的 1 x 2 mL 注射和 1 x 2 mL 安慰劑。在某些實施例中，所述一個或多個二級劑量各自包括 250 mg 的 1 x 2 mL 注射。

【0021】 在某些實施例中，將所述抗體或其抗原結合片段以 15 mg 的初始劑量投予受試者，隨後 q4w 投予一個或多個 125 mg 的二級劑量。在某些實施例中，負荷劑量包括 125 mg 抗體或其抗原結合片段的 1 x 2 mL 注射和 1 x 2 mL 安慰劑。在某些實施例中，所述一個或多個二級劑量各自包括 125 mg 的 1 x 2 mL 注射。

【0022】 在某些實施例中，所述醫藥配製物中的穩定劑是甘露糖醇和/或蔗糖。在某些實施例中，所述醫藥配製物中的穩定劑是蔗糖。在一個實施例中，所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM ± 33 mM 的量存在。在一個實施例中，所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

【0023】 在某些實施例中，所述醫藥配製物中的表面活性劑選自聚山梨醇酯 80。在一個實施例中，所述水性醫藥配製物包含 0.01%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚

山梨醇酯80。在一個實施例中，所述水性醫藥配製物包含0.02%(w/v)至0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。在一個實施例中，所述水性醫藥配製物包含 0.02%(w/v)至0.06%(w/v)的聚山梨醇酯 80。在另一個實施例中，所述水性醫藥配製物包含0.04%(w/v)的聚山梨醇酯 80。在另一個實施例中，所述水性醫藥配製物包含0.06%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

【0024】 在某些實施例中，包含在所述醫藥配製物中的緩衝液包含 10 mM ± 1.5 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。在某些實施例中，包含在所述醫藥配製物中的緩衝液包含 20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

【0025】 在某些實施例中，所述醫藥配製物還包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)及其鹽及其任何組合。在某些實施例中，所述螯合劑包括 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

【0026】 在一個實施例中，所述水性醫藥配製物包含：28 ± 4.2 mg/mL 至 138 mg/mL ± 20.7 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；10 mM ± 1.5 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM 蔗糖；0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；任選地 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2。

【0027】 在一個實施例中，所述水性醫藥配製物包含：125 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM 蔗糖；0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2。

【0028】在一些實施例中，所述水性醫藥配製物不含或基本上不含顆粒。在一些實施例中，所述水性醫藥配製物不含或基本上不含氯化鈉。在一些實施例中，所述水性醫藥配製物不含或基本不含精胺酸。

【0029】在一些實施例中，在 40ºC 儲存 28 天後，以聚集形式檢測到少於 5%的所述抗體，如通過尺寸排阻高效液相層析法所檢測的。

【0030】在一些實施例中，在 40ºC 儲存 28 天後，包含在所述水性醫藥配製物中的至少 91%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。在一些實施例中，在 25ºC 儲存 8 周後，所述水性醫藥配製物中至少 94%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。在一些實施例中，在 5ºC 或-65ºC 儲存 16 周後，至少 98%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。

【0031】在一些實施例中，在 40ºC 儲存 28 天後，所述水性醫藥配製物中至少 55%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，如通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量的。在一些實施例中，在 25ºC 儲存 16 周後，至少 65%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，如通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量的。在一些實施例中，在 5ºC 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，如通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量的。在一些實施例中，在 -65ºC 儲存 16 天後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，如通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量的。

【0032】在某些實施例中，所述水性醫藥配製物在 5ºC 或 25ºC 儲存至少 3 個月後是穩定的。在一個實施例中，所述水性醫藥配製物在 40ºC 儲存至少 2 個

月後是穩定的。在一個實施例中，所述水性醫藥配製物在 5℃ 儲存至少 1 年後是穩定的。

【0033】 在某些實施例中，所述水性醫藥配製物在-65℃、5℃ 或 25℃ 儲存至少 16 周後是穩定的。在一個實施例中，所述水性醫藥配製物在 40℃ 儲存至少 8 周後是穩定的。在一個實施例中，所述水性醫藥配製物在 5℃ 儲存至少 1 年後是穩定的。在某些實施例中，所述水性醫藥配製物在冷凍和解凍後是穩定的。

【0034】 在某些實施例中，根據本揭露的水性醫藥配製物被容納在容器中。在某些實施例中，所述水性醫藥配製物適合於皮下遞送。

【0035】 在一個態樣，本申請涉及一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的本文公開的水性醫藥配製物。在某些實施例中，所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。在一各實施例中，所述合適的容器是預充式注射器。在一個實施例中，所述合適的容器是預充式筆或自動注射器。

【0036】 在另一個態樣，本揭露的實施例涉及一種包含本文公開的水性醫藥配製物的密封容器。在一些實施例中，所述密封容器是小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。在另一個實施例中，所述密封容器是單室或多室注射器。在又另一個實施例中，所述密封容器是含有 2.25 ml 的所述水性醫藥配製物的預充式注射器。

【0037】 在仍另一個態樣，本揭露的實施例涉及一種包含水性醫藥配製物的預充式注射器，所述水性醫藥配製物包含：約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的特異性結合 OX40 配體(OX40L)的抗體或其抗原結合片段；10 mM L-組胺酸或組胺

酸鹽酸鹽；220 mM 蔗糖；0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為 6.0。在一些實施例中，含有在所述預充式注射器中的水性醫藥配製物還可以包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。在一些實施例中，所述預充式注射器包含安全系統，例如針頭保護套，如 BD UltraSafe™或 BD UltraSafe Plus™針頭保護套。在一些實施例中，含有在所述預充式注射器中的水性醫藥配製物包含 31 mg/mL 至 125 mg/mL 的特異性結合 OX40 配體(OX40L)的抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，含有在所述預充式注射器中的水性醫藥配製物包含約 31 mg/mL 至約 125 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體。在某些實施例中，含有在所述預充式注射器中的水性醫藥配製物包含 125 mg/mL ± 18.75 mg/mL 或約 125 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體。在一個實施例中，所述預充式注射器包含在 1 mL 溶液中的約 125 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。在一個實施例中，所述預充式注射器包含在 2 mL 溶液中的約 250 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL±18.75 mg/mL)。

【0038】 在仍另一個態樣，本揭露的實施例涉及一種包含水性醫藥配製物的預充式筆或自動注射器，所述水性醫藥配製物包含：約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的特異性結合 OX40 配體(OX40L)的抗體或其抗原結合片段；10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM 蔗糖；0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為 6.0。在一些實施例中，含有在所述預充式筆或自動注射器中的水性醫藥配製物還可以包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。在一些實施例中，含有在所述預充式筆或自動注射器中的水性醫藥配製物包含 31 mg/mL 至 125 mg/mL 的特異性結合 OX40 配體(OX40L)的抗體或其抗原結合片段。在某些實施例中，含有在所述預充式筆或自動注射器中的水性醫藥配製物包含

約 31 mg/mL 至約 125 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體。在某些實施例中，含有在所述預充式筆或自動注射器中的水性醫藥配製物包含 125 mg/mL ± 18.75 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器包含在 1 mL 溶液中的約 125 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器包含在 2 mL 溶液中的約 250 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL±18.75 mg/mL)。

【0039】 在仍另一個態樣，本揭露的實施例涉及一種包含水性醫藥配製物的預充式注射器，所述水性醫藥配製物包含：125 mg/mL 至 138 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體；20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM 蔗糖；0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為 6.0。

【0040】 在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器包含單劑量的所述配製物。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器是套筒觸發的。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器包含固定佈置的注射器。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器在注射結束時和/或注射後提供可聽回饋。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器具有防側傾特徵。

【0041】 在仍另一個態樣，本揭露的實施例涉及一種包含密封容器的套組，所述密封容器包含本文公開的水性醫藥配製物。在一個實施例中，所述密封容器是包含本文公開的水性醫藥配製物的預充式注射器。在一個實施例中，所述密封容器是包含本文公開的水性醫藥配製物的預充式筆或自動注射器。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器包含單劑量的所述配製物。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器是套筒觸發的。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器包含固定佈置的注射器。在一個實施例中，所述預充式筆或

自動注射器在注射結束時和/或注射後提供可聽回饋。在一個實施例中，所述預充式筆或自動注射器具有防側傾特徵。

【0042】 在又另一個態樣，本揭露的實施例涉及一種套組，所述套組包含：含有本文公開的任何水性醫藥配製物的密封容器，以及至少一個用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者的單獨的注射裝置。在一個實施例中，所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。在一個實施例中，所述注射裝置是單室或多室注射器。

【0043】 在又另一個態樣，本揭露的實施例涉及本文公開的水性醫藥配製物、本文公開的藥物單位劑型、本文公開的密封容器、預充式注射器、預充式筆或自動注射器、或本文公開的套組在治療受試者的疾病或病症中的用途，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症。

【0044】 在又另一個態樣，本揭露的實施例涉及一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症，其中所述方法包括向有需要的受試者投予有效量的本文所述的水性醫藥配製物。

【0045】 在某些實施例中，提供了一種治療特應性皮炎的方法，其中所述方法包括向有需要的受試者投予有效量的本文所述的水性醫藥配製物。

【0046】 在某些實施例中，提供了一種治療哮喘的方法，其中所述方法包括向有需要的受試者投予有效量的本文所述的水性醫藥配製物。

【0047】 在另一個態樣，提供了一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；(b) 穩定劑；(c)

螯合劑；(d) 表面活性劑；以及 (e) 含有組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；其中所述水性醫藥配製物的pH範圍為5.5至約6.5，其中所述抗體或其抗原結合片段包含：VH結構域和VL結構域，所述VH結構域包含SEQ ID NO: 36或42的HCDR1序列、SEQ ID NO: 38或44的HCDR2序列和SEQ ID NO: 40或46的HCDR3序列，所述VL結構域包括SEQ ID NO: 50或56的LCDR1序列、SEQ ID NO: 52或58的LCDR2序列和SEQ ID NO: 54或60的LCDR3序列；並且其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

【0048】 在另一個態樣，提供了一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：(a) 抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；(b) 穩定劑；(c) 表面活性劑；以及 (d) 含有組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；其中所述水性醫藥配製物的pH範圍為5.5至約6.5，其中所述抗體或其抗原結合片段包含：VH結構域和VL結構域，所述VH結構域包含SEQ ID NO: 36或42的HCDR1序列、SEQ ID NO: 38或44的HCDR2序列和SEQ ID NO: 40或46的HCDR3序列，所述VL結構域包括SEQ ID NO: 50或56的LCDR1序列、SEQ ID NO: 52或58的LCDR2序列和SEQ ID NO: 54或60的LCDR3序列；並且其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

【0049】 在某些實施例中，所述VL結構域包含SEQ ID NO: 48的胺基酸序列，並且所述VH結構域包含SEQ ID NO: 34的胺基酸序列。

【0050】 在某些實施例中，所述抗體包含重鏈和輕鏈，其中重鏈胺基酸序列由SEQ ID No: 62的胺基酸序列組成，並且輕鏈胺基酸序列由SEQ ID No: 64的胺基酸序列組成。

【圖式簡單說明】

【0051】 併入本文並構成本說明書一部分的附圖示出了本揭露的例示性實施例，並且與上文給出的一般描述和下文給出的詳細描述一起用於解釋本揭露的特徵。

【0052】 **圖 1A**、**圖 1B** 和**圖 1C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC(圖 1A)、25ºC(圖 1B)和 40ºC(圖 1C)儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含配製物的 HMWS 演變，如通過實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中的 SEC-HPLC 所評價的。

【0053】 **圖 2A**、**圖 2B**、**圖 2C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 3A**)、25ºC(**圖 2B**)和 40ºC(**圖 2C**)儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含的例示配製物中 ≥ 2 μm 亞可見顆粒的演變，如通過實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中的顆粒計數器所評價的。

【0054】 **圖 3A**、**圖 3B** 和**圖 3C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 3A**)、25ºC(**圖 3B**)和 40ºC(**圖 3C**)儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含的例示配製物中 ≥ 10 μm 亞可見顆粒的演變，如通過實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中的顆粒計數器所評價的。

【0055】 **圖 4A**、**圖 4B** 和**圖 4C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 4A**)、25ºC(**圖 4B**)和 40ºC(**圖 4C**)儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含的例示配製物中 ≥ 25 μm 亞可見顆粒的演變，如通過實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中的顆粒計數器所評價的。

【0056】 **圖 5A**、**圖 5B** 和**圖 5C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 5A**)、25ºC(**圖 5B**)和 40ºC(**圖 5C**)儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含的配製物樣品的濁度的結果，如通過實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中的顆粒計數器所評價的。

【0057】 **圖 6A**、**圖 6B** 和**圖 6C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 6A**)、25ºC(**圖 6B**)和 40ºC(**圖 6C**)儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含的配製物樣品的通過毛細管電泳所測量的純度和碎片化，如實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中所評價的。

【0058】 **圖 7A**、**圖 7B** 和**圖 7C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 7A**)、25ºC(**圖 7B**)和 40ºC(**圖 7C**)12 周期間儲存在注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中的例示配製物的 PS80 定量，如實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中所評價的。

【0059】 **圖 8A**、**圖 8B** 和**圖 8C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 8A**)、25ºC(**圖 8B**)和 40ºC(**圖 8C**)在注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中儲存 8 周期間例示配製物的通過毛細管等電聚焦(cIEF)所分析的電荷變體，如實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中所評價的。

【0060】 **圖 9** 以圖形方式描繪在 40ºC 儲存 3 個月後注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中所含的例示配製物中的抗體的 HC N332 處的脫醯胺作用，如實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中所評價的。

【0061】 **圖 10** 以圖形方式描繪在 40ºC 儲存 3 個月後注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中所含的例示配製物中的抗體的 HC M103 處的氧化作用，如實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中所評價的。

【0062】 **圖 11** 以圖形方式描繪在 25ºC 和 40ºC 儲存的 t0 時和 12 周後注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中所含的配製物的 pH 測量結果，如實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中所評價的。

【0063】 **圖 12** 以圖形方式描繪在 40ºC 儲存的 t0 時和 12 周後注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中所含的配製物的重量滲透壓莫耳濃度測量結果，如實例 1 的緩衝液/pH 篩選研究中所述。

【0064】 **圖 13A**、**圖 13B** 和**圖 13C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 13A**)、25ºC(**圖 13B**)和 40ºC(**圖 13C**)儲存 12 周期間注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x

和 18_s 中所含的配製物的通過 SEC-HPLC 所評價的聚集測量結果，如實例 1 的穩定劑研究中所述。

【0065】 **圖 14A**、**圖 14B** 和**圖 14C** 以圖形方式說明了在 5℃(**圖 14A**)、25℃(**圖 14B**)和 40℃(**圖 14C**)儲存 12 周期間注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中所含的例示配製物中 ≥ 2 μm 亞可見顆粒的演變，如實例 1 的穩定劑研究中所述。

【0066】 **圖 15A**、**圖 15B** 和**圖 15C** 以圖形方式描繪在 5℃(**圖 15A**)、25℃(**圖 15B**)和 40℃(**圖 15C**)儲存 12 周期間注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中所含的例示配製物中 ≥ 10 μm 亞可見顆粒的演變，如實例 1 的穩定劑研究中所述。

【0067】 **圖 16A**、**圖 16B** 和**圖 16C** 以圖形方式描繪在 5℃(**圖 16A**)、25℃(**圖 16B**)和 40℃(**圖 16C**)儲存 12 周期間注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中所含的例示配製物中 ≥ 25 μm 亞可見顆粒的演變，如實例 1 的穩定劑研究中所述。

【0068】 **圖 17A**、**圖 17B** 和**圖 17C** 以圖形方式描繪在 5℃(**圖 17A**)、25℃(**圖 17B**)和 40℃(**圖 17C**)儲存的 T0 時和 12 周後注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中所含的例示配製物的濁度測量結果，如實例 1 的穩定劑研究中所述。

【0069】 **圖 18A**、**圖 18B** 和**圖 18C** 以圖形方式描繪在 5℃(**圖 18A**)、25℃(**圖 18B**)和 40℃(**圖 18C**)儲存 12 周後注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中所含的例示配製物的 PS80 定量，如實例 1 的穩定劑研究中所述。

【0070】 **圖 19** 以圖形方式描繪在 40ºC 儲存 3 個月後注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中所含的例示配製物中的抗體的 HC N332 處的脫醯胺作用，如實例 1 的穩定劑研究中所述。

【0071】 **圖 20** 以圖形方式描繪在 40ºC 儲存 3 個月後注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中所含的例示配製物中的抗體的 HC M103 處的氧化作用，如實例 1 中的穩定劑研究中所述。

【0072】 **圖 21A**、**圖 21B** 和**圖 21C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 21A**)、25ºC(**圖 21B**)和 40ºC(**圖 21C**)儲存 12 周期間注射器 1_s_Omp、9_s_BD、10_s_BD 和 11_s_Omp 中的配製物的 HMWS 演變，如實例 1 的注射器可比性研究中所述。

【0073】 **圖 22A**、**圖 22B** 和**圖 22C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 22A**)、25ºC(**圖 22B**)和 40ºC(**圖 22C**)儲存 12 周期間注射器 1_s_Omp、9_s_BD、10_s_BD 和 11_s_Omp 中所含的例示配製物中通過 HIAC 所測量的 ≥ 2 μm 的亞可見顆粒的濃度，如實例 1 的注射器可比性研究中所述。

【0074】 **圖 23A**、**圖 23B** 和**圖 23C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 23A**)、25ºC(**圖 23B**)和 40ºC(**圖 23C**)儲存 12 周期間注射器 1_s_Omp、9_s_BD、10_s_BD 和 11_s_Omp 中所含的例示配製物中通過 HIAC 所測量的 ≥ 10 μm 的亞可見顆粒的濃度，如實例 1 的注射器可比性研究中所述。

【0075】 **圖 24A**、**圖 24B** 和**圖 24C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 24A**)、25ºC(**圖 24B**)和 40ºC(**圖 24C**)儲存 12 周期間注射器 1_s_Omp、9_s_BD、10_s_BD 和 11_s_Omp 中所含的例示配製物中通過 HIAC 所測量的 ≥ 25 μm 的亞可見顆粒的濃度，如實例 1 的注射器可比性研究中所述。

【0076】 **圖 25A**、**圖 25B** 和**圖 25C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 25A**)、25ºC(**圖 25B**)和 40ºC(**圖 25C**)儲存的 t0 時和 12 周後注射器 1_s_Omp、9_s_BD、10_s_BD 和 11_s_Omp 中所含的例示配製物的濁度測量結果，如實例 1 的注射器可比性研究中所述。

【0077】 **圖 26A**、**圖 26B** 和**圖 26C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 26A**)、25ºC(**圖 26B**)和 40ºC(**圖 26C**)儲存的 t0 時和 12 周期間注射器 1_s_Omp、9_s_BD、10_s_BD 和 11_s_Omp 中所含的例示配製物中通過 cIEF 所測量的抗體的電荷變體，如實例 1 的注射器可比性研究中所述。

【0078】 **圖 27A**、**圖 27B** 和**圖 27C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 27A**)、25ºC(**圖 27B**)和 40ºC(**圖 27C**)儲存 12 周期間注射器參考號 C-1 至 C_6 中的樣品配製物的通過 SEC-HPLC 所測量的 HMWS%的演變，如實例 1 的螯合劑正當性研究中所述。

【0079】 **圖 28A** 以圖形方式描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 2 個月期間參考號 C_1 至 C_6 配製物的通過 CAD 分析的 PS80 測量結果，如實例 1 的螯合劑正當性研究中所述。

【0080】 **圖 28B**、**圖 28C** 和**圖 28D** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 29A**)、25ºC(**圖 29B**)和 40ºC(**圖 29C**)儲存 3 個月期間參考號 C_1 至 C_6 配製物中的 PS80 的變化(虛線表示方法的可變性)，如實例 1 的螯合劑正當性研究中所述。

【0081】 **圖 29** 描繪在 40ºC 儲存 8 周期間參考號 C_1 至 C_6 配製物中抗體的 HC N332 脫醯胺作用的每周變化百分比，如實例 1 的螯合劑正當性研究中所述。

【0082】 **圖 30** 以圖形方式描繪在 40ºC 儲存 8 周期間配製物中抗體的 HCM103 氧化作用的每周變化百分比，如實例 1 的螯合劑正當性研究中所述。

通過 CIEF 在 T0、T2wk(兩周)、T4wk(4 周)和 T8wk(8 周)對在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 8 周期間參考號 C-1 至 C_6 配製物的電荷變體進行分析，如實例 1 的螯合劑驗證研究中所述。

【0083】 **圖 31A**、**圖 31B** 和**圖 31C** 以圖形方式描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 8 周期間參考號 C_1 至 C_6 配製物中抗體的通過 cIEF 測量的電荷變體，其中酸性峰示於**圖 31A** 中，鹼性峰示於**圖 31B** 中，主峰示於**圖 31C** 中，如實例 1 的螯合劑正當性研究中所述。

【0084】 **圖 32A**、**圖 32B** 和**圖 32C** 是描繪在腕動(wrist-action)研究的持續時間內在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點具有 31 mg/mL 和 125 mg/mL 抗體的配製物的 HMWS 演變的測量結果的圖，如實例 1 的 PS80 正當性研究中所述。

【0085】 **圖 33A**、**圖 33B** 和**圖 33C** 以圖形方式描繪在腕動研究的持續時間內在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點具有 31 mg/mL 和 125 mg/mL 抗體的例示配製物的濁度分析，如實例 1 的 PS80 正當性研究中所述。

【0086】 **圖 34A**、**圖 34B**、**圖 34C**、**圖 34D**、**圖 34E** 和**圖 34F** 以圖形方式描繪在腕動研究的持續時間內在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點，對於具有 31 mg/mL 和 125 mg/mL 抗體的例示配製物在例示性配製物中通過 HIAC 測量的至少 2 μm、至少 10 μm 或至少 25 μm 的亞可見顆粒，如實例 1 的 PS80 正當性研究中所述。

【0087】 **圖 35A** 和**圖 35B** 是描繪在軌道搖動研究的持續時間內 31 mg/mL 和 125 mg/mL 配製物的通過 SEC-HPLC 分析的 HMWS 演變的結果的圖，如實例 1 的 PS80 正當性研究中所述。

【0088】 **圖 36A**、**圖 36B**、**圖 36C**、**圖 36D**、**圖 36E** 和**圖 36F** 以圖形方式描繪在軌道搖動研究的持續時間內在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點，對於具有 31 mg/mL 和 125 mg/mL 抗體的例示配製物在例示性配製物中通過 HIAC 測量的至少 2 μm、至少 10 μm 或至少 25 μm 的亞可見顆粒，如實例 1 的 PS80 正當性研究中所述。

【0089】 **圖 37A** 和**圖 37B** 以圖形方式描繪在使用腕動和矽油的研究的持續時間內 31 mg/mL 和 125 mg/mL 配製物的濁度，如實例 1 的 PS80 正當性研究中所述。

【0090】 **圖 38** 是描繪在 5℃、25℃ 和 40℃ 儲存 3 個月期間配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 的通過 SEC-HPLC 分析的 HMWS 的演變的圖，如實例 2 中所述。

【0091】 **圖 39** 是描繪在 5℃、25℃ 和 40℃ 儲存 3 個月期間配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 的 PS80 損失的圖，如實例 2 中所詳述。

【0092】 **圖 40** 是描繪在 40℃ 儲存 1 個月後配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 中抗體的 HC D332 處的脫醯胺作用的每周變化百分比的圖，如通過實例 2 中的胜肽圖譜所測量的。

【0093】 **圖 41** 是描繪在 40℃ 儲存 1 個月後配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 中抗體的 HC M103 處的氧化作用的每周變化百分比的圖，如通過胜肽圖譜所測量的，如實例 2 中所詳述。

【0094】 **圖 42** 是描繪在 5℃、25℃ 和 40℃ 儲存兩個月的配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 的通過毛細管等電聚焦(cIEF)測量的電荷變體的圖，如實例 2 中所詳述。

【0095】 **圖 43** 是顯示根據實例 3 中的研究對在 5℃、25℃ 和 40℃ 儲存 3 個月期間容器中的配製物 F3-1、F3-2 和 F3-3 分析的穩定性結果的表。

【0096】 **圖 44** 以圖形方式描繪根據實例 4 中的研究的 2.23 mL BD 和 OMPI PFS 的滑移力的結果。

【0097】 **圖 45** 以圖形方式描繪在 pH 6.2 的 25 mM 組胺酸/組胺酸鹽酸鹽緩衝液(HisHCl)中濃度為 263 mg/ml 的艾莫特利單抗的黏彈性行為，通過在 25℃ 以 0-4000 s-1 的剪切速率斜坡進行分析，如實例 5 中所述。

【0098】 **圖 46** 以圖形方式描繪在 5℃ 和 25℃ 在 pH 6.2 的 25 mM 組胺酸/組胺酸鹽酸鹽緩衝液(HisHCl)中的艾莫特利單抗的濃度依賴性黏度曲線，如實例 5 中所述。

【0099】 **圖 47** 以圖形方式描繪在環境溫度和低溫下在初始時間點 T0 和經受凍融應力(-65℃ 至 25℃)或搖動應力之後的時間點的配製物樣品的蛋白質含量，如通過 UV/Vis 所測量的。

【0100】 **圖 48** 以圖形方式描繪在環境溫度和低溫下在初始時間點 T0 和經受凍融應力(-65℃ 至 25℃)或搖動應力之後的時間點的配製物樣品的 pH 值。

【0101】 **圖 49** 以圖形方式描繪在環境溫度和低溫下在初始時間點 T0 和經受凍融應力(-65℃ 至 25℃)或搖動應力之後的時間點的配製物樣品的表面活性劑含量。

【0102】 **圖 50** 以圖形方式描繪在環境溫度和低溫下在初始時間點 T0 或經受凍融應力(-65ºC 至 25ºC)或搖動應力之後的時間點的配製物樣品的溶液的澄清度和不透明度(濁度)。

【0103】 **圖 51A**、**圖 51B** 和**圖 51C** 以圖形方式描繪在環境溫度和低溫下經受凍融應力(-65ºC 至 25ºC)或搖動應力的所有配製物樣品的高分子量種類(HMWS)、主峰和低分子量種類(LMWS)的百分比的差異，通過實例 6 中的尺寸排阻層析法(SE-HPLC)進行分析，其中**圖 51A** 以圖形方式描繪從 SE-HPLC 分析獲得的主峰的百分比，**圖 51B** 以圖形方式描繪從 SE-HPLC 分析獲得的 HMW 種類，並且**圖 51C** 以圖形方式描繪從 SE-HPLC 分析獲得的 HMW 種類。

【0104】 **圖 52A** 和**圖 52B** 以圖形方式描繪實例 2 中通過 HIAC 分析的所有配製物樣品的亞可見顆粒。**圖 52A** 包括小圖 (a) 和小圖 (b)，它們以圖形方式描繪所有配製物樣品的大小為至少 2 μm 的亞可見顆粒的計數，其中小圖 (a) 示出了範圍從 0 至 12000(計數/mL)的計數，小圖 (b) 示出了範圍為 0-2000(計數/mL)的計數。**圖 52B** 包括小圖 (a)、小圖 (b) 和小圖 (c)，它們分別以圖形方式描繪所有配製物樣品的大小為至少 5 μm(小圖 a)、至少 10 μm(小圖 b)和至少 25 μm(小圖 (c))的亞可見顆粒的計數。

【0105】 **圖53A**、**圖53B**和**圖53C**以圖形方式描繪在-65ºC、5ºC、25ºC和40ºC儲存超過8周或16周，或在環境溫度和低溫下經受凍融應力(-65ºC至25ºC)或搖動應力的所有配製物樣品的電荷變體評估。**圖53A**以圖形方式描繪通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)測量的蛋白質的主峰。**圖53B**以圖形方式描繪通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)測量的酸性變體。**圖53C**以圖形方式描繪通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)測量的鹼性變體。

【實施方式】

【0106】 本揭露的實施例提供了用於治療或預防人類中的 OX40L 介導的疾病或病症的包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段的水性醫藥配製物。實施例還提供了包裝的藥物產品，其包括包含本文公開的配製物的容器。在一些實施例中，抗 OX40L 抗體是艾莫特利單抗、艾莫特利單抗變體或其抗原結合片段。

【0107】 在詳細描述本揭露之前，應當理解，本文所述的實施例並不限於所述的特定方法和實驗條件；因為此類方法和條件可變。還應理解，本文所用的術語僅用於描述特定實施例的目的，並不旨在限制範圍。除了在操作實例中以外或者在另外指明的情況下，本文所使用的表示成分的量或反應條件的所有數字應被理解為公開這些數位以及在所有情況下被術語「約」修飾的這些數字。

【0108】 **定義**

【0109】 下文列出了用於描述本文公開的實施例的各種術語的定義。這些定義適用於在整個本說明書和申請專利範圍中單獨使用或者作為較大基團的一部分使用時的術語(除非它們在特定情況下另有限制)。

【0110】 除非另外定義，否則本文所用的所有科學和技術術語應具有本領域普通技術人員通常所理解的含義。此外，除非上下文另外要求，否則單數術語應包括複數，並且複數術語應包括單數。通常，與本文所述的細胞和組織培養、分子生物學以及蛋白質和寡核苷酸或多核苷酸化學和雜交結合使用的命名法及其技術是本領域熟知且常用的那些。

【0111】 如在本說明書和所附申請專利範圍中所用，單數形式「一個/一種(a)」、「一個/一種(an)」和「所述(the)」包括複數指示物，除非上下文另外明確

規定。因此，例如，提及「一種分子」任選地包括兩種或更多種這樣的分子的組合等。本文中「或」的使用是包括或。

【0112】 如本文所用，術語「約」或「大約」應是本領域普通技術人員所理解的並且將在其使用的上下文中在一定程度上變化。在涉及可測量值(如量、持續時間等)時，術語「約」或「大約」意在涵蓋相對於指定值± 20%、± 15%或± 10%(包括± 5%、± 1%和± 0.1%)的變化，因為此類變化適合於執行所公開的方法。

【0113】 如本說明書和申請專利範圍中所用，術語「包含(comprising)」(和包含的任何形式，如「包含(comprise)」和「包含(comprises)」)、「具有(having)」(和具有的任何形式，如「具有(have)」和「具有(has)」)、「包括(including)」(和包括的任何形式，如「包括(includes)」和「包括(include)」)或「含有(containing)」(和含有的任何形式，如「含有(contains)」和「含有(contain)」)是包容性的或是開放性的，並且不排除另外的未列舉的要素或方法步驟。

【0114】 如本文所用，術語「基本上由……組成」是指給定實施例所需的要素。所述術語允許存在不會實質上影響所述實施例的一個或多個基本和新穎或功能特徵的要素。

【0115】 縮寫「例如(e.g.)」源自拉丁文例如(exempli gratia)，並且在本文中用於指示非限制性例子。因此，縮寫「例如(e.g.)」與術語「例如(for example)」同義。

【0116】 如本文所用，術語「胺基酸」包括丙胺酸(Ala 或 A)；精胺酸(Arg 或 R)；天門冬醯胺酸(Asn 或 N)；天門冬胺酸(Asp 或 D)；半胱胺酸(Cys 或 C)；麩醯胺酸(Gln 或 Q)；麩胺酸(Glu 或 E)；甘胺酸(Gly 或 G)；組胺酸(His 或 H)；

異白胺酸(Ile 或 I)；白胺酸(Leu 或 L)；離胺酸(Lys 或 K)；甲硫胺酸(Met 或 M)；苯丙胺酸(Phe 或 F)；脯胺酸(Pro 或 P)；絲胺酸(Ser 或 S)；蘇胺酸(Thr 或 T)；色胺酸(Trp 或 W)；酪胺酸(Tyr 或 Y)；和撖胺酸(Val 或 V)。非傳統胺基酸也在本揭露的範圍內，並且包括正白胺酸、鳥胺酸、正撖胺酸、高絲胺酸和其他胺基酸殘基類似物，如 Ellman 等人 Meth. Enzymol. 202:301-336 (1991)中所述的那些。為了產生此類非天然存在的胺基酸殘基，可以使用用 Noren 等人 Science 244:182 (1989)和 Ellman 等人(同上)所述的程序。簡單來說，這些程序涉及用非天然存在的胺基酸殘基化學啟動抑制劑 tRNA，之後進行 RNA 的體外轉錄和轉譯。引入非傳統胺基酸也可以使用本領域中已知的肽化學來實現。如本文所用，術語「極性胺基酸」包括具有零個淨電荷，但是在其側鏈的不同部分具有非零部分電荷的胺基酸(例如，M、F、W、S、Y、N、Q、C)。這些胺基酸可以參與疏水相互作用和靜電相互作用。如本文所用，術語「帶電胺基酸」包括在其側鏈上具有非零淨電荷的胺基酸(例如，R、K、H、E、D)。這些胺基酸可以參與疏水相互作用和靜電相互作用。

【0117】 如本文所用，術語「保守胺基酸取代」是指由以下產生的胺基酸取代：一個胺基酸被具有類似結構和/或化學特性的另一個胺基酸替代，如白胺酸被異白胺酸或撖胺酸替代、天門冬胺酸被麩胺酸替代或蘇胺酸被絲胺酸替代。因此，特定胺基酸序列的「保守取代」是指對多肽活性不關鍵的那些胺基酸的取代或胺基酸被具有類似特性(例如，酸性、鹼性、帶正電荷或帶負電荷、極性或非極性等)的其他胺基酸取代，使得即使是關鍵胺基酸的取代也不會減少肽的活性(即，肽穿透血腦障壁(BBB)的能力)。提供功能相似的胺基酸的保守取代表是本領域熟知的。例如，以下六組各自含有彼此保守取代的胺基酸：1) 丙胺酸(A)、

絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)；2) 天門冬胺酸(D)、麩胺酸(E)；3) 天門冬醯胺酸(N)、麩醯胺酸(Q)；4) 精胺酸(R)、離胺酸(K)；5) 異白胺酸(I)、白胺酸(L)，甲硫胺酸(M)、擷胺酸(V)；和 6) 苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)、色胺酸(W)。(還參見 Creighton, Proteins, W. H. Freeman and Company (1984)，通過引用以其整體併入)。在一些實施例中，如果改變、添加或缺失單個胺基酸或小百分比的胺基酸的單獨取代、缺失或添加不降低肽的活性，則這些變化也可以被認為是「保守取代」。插入或缺失典型地在約 1 至 5 個胺基酸的範圍內。保守胺基酸的選擇可以基於以下來選擇：肽中要取代的胺基酸的位置，例如如果胺基酸在肽的外部並且暴露於溶劑，或者在內部並且不暴露於溶劑。

【0118】 在替代實施例中，可以基於以下來選擇將取代現有胺基酸的胺基酸：現有胺基酸的位置，即其暴露於溶劑(即，如果與未暴露於溶劑的內部定位的胺基酸相比，胺基酸暴露於溶劑或存在於肽或多肽的外表面上)。此類保守胺基酸取代的選擇是本領域熟知的，例如 Dordo 等人, J. Mol Biol, 1999, 217, 721-739 和 Taylor 等人, J. Theor. Biol. 119(1986);205-218 以及 S. French 和 B. Robson, J. Mol. Evol., 19(1983)171 中披露的。因此，可以選擇適合於在蛋白質或肽外部的胺基酸(即，暴露於溶劑的胺基酸)的保守胺基酸取代，例如但不限於，可以使用以下取代：Y 被 F 取代，T 被 S 或 K 取代，P 被 A 取代，E 被 D 或 Q 取代，N 被 D 或 G 取代，R 被 K 取代，G 被 N 或 A 取代，T 被 S 或 K 取代，D 被 N 或 E 取代，I 被 L 或 V 取代，F 被 Y 取代，S 被 T 或 A 取代，R 被 K 取代，G 被 N 或 A 取代，K 被 R 取代，A 被 S、K 或 P 取代。

【0119】 在替代實施例中，還可以選擇適合於在蛋白質或肽內部的胺基酸的所涵蓋的保守胺基酸取代，例如可以使用適合於在蛋白質或肽內部的胺基酸

(即，胺基酸不暴露於溶劑)的保守取代，例如但不限於，可以使用以下保守取代：其中 Y 被 F 取代，T 被 A 或 S 取代，I 被 L 或 V 取代，W 被 Y 取代，M 被 L 取代，N 被 D 取代，G 被 A 取代，T 被 A 或 S 取代，D 被 N 取代，I 被 L 或 V 取代，F 被 Y 或 L 取代，S 被 A 或 T 取代且 A 被 S、G、T 或 V 取代。在一些實施例中，非保守胺基酸取代也被涵蓋在變體的術語中。

【0120】 如本文所用，術語「投予」是指通過將活性化合物遞送至受試者的任何合適途徑，向受試者分配、遞送或應用醫藥配製物中的活性化合物，即根據本揭露的抗體或其抗原結合片段。投予途徑的例子包括但不限於皮下、靜脈內(例如靜脈內注射和靜脈內輸注，例如經由中心靜脈通路)、肌內、口服、經鼻和肺部投予。

【0121】 如本文所用，術語「抗體」通常是指免疫球蛋白分子(其包含通過二硫鍵相互連接的四條多肽鏈，即兩條重(H)鏈和兩條輕(L)鏈)以及其多聚體(例如 IgM)；然而，僅由重鏈(即缺乏輕鏈)組成的免疫球蛋白分子也涵蓋在術語「抗體」的定義中。每條重鏈包含重鏈可變區(本文縮寫為 HCVR 或 VH)和重鏈恒定區。重鏈恒定區包含三個結構域，即 CH1、CH2 和 CH3。每條輕鏈包含輕鏈可變區(本文縮寫為 LCVR 或 VL)和輕鏈恒定區。輕鏈恒定區包含一個結構域(CL1)。VH 和 VL 區可進一步細分為高變區，也稱為互補決定區(CDR)，其間穿插有稱為架構區(FR)的更加保守的區域。每個 VH 和 VL 由三個 CDR 和四個 FR 組成，按照以下順序從胺基末端到羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0122】 如本文所用，術語「拮抗性抗體」或「拮抗劑抗體」在本文中等同地使用並且包括能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體，例如

通過阻斷 OX40 與 OX40 配體(OX40L)的結合或基本上減少所述結合，從而抑制或減少由 OX40 觸發的信號傳導途徑和/或抑制或減少 OX40 介導的細胞反應，如淋巴細胞增殖、細胞介素表現或淋巴細胞存活。此類抗體可以包括例如 OX40L 拮抗性抗體、或 OX40L 拮抗劑抗體、或 OX40 拮抗性抗體、或 OX40 拮抗劑抗體。

【0123】 除非另有特別說明，否則如本文所用的術語「抗體」應理解為涵蓋完整的抗體分子及其抗原結合片段。如本文所用，術語抗體的「抗原結合部分」或「抗原結合片段」(或簡稱為「抗體部分」或「抗體片段」)是指抗體的保留特異性結合靶抗原(如人 OX40L 或其表位)的能力的一個或多個片段。

【0124】 如本文所用，術語「抗體片段」是指包括至少一個免疫球蛋白可變結構域或免疫球蛋白可變結構域序列並且特異性結合給定抗原的多肽。抗體片段可以包括抗體或含有抗體的抗原結合結構域的多肽。在一些實施例中，抗體片段可以包括單株抗體或含有單株抗體的抗原結合結構域的多肽。例如，抗體可以包括重(H)鏈可變區(在本文中縮寫為 VH)和輕(L)鏈可變區(在本文中縮寫為 VL)。在另一個例子中，抗體包括兩個重(H)鏈可變區和兩個輕(L)鏈可變區。術語「抗體片段」涵蓋抗體的抗原結合片段(例如，單鏈抗體、Fab 和 sFab 片段、F(ab′)2、Fd 片段、Fv 片段、scFv 和結構域抗體(dAb)片段(參見例如，de Wildt 等人, Eur J. Immunol., 1996; 26(3):629-39；將其通過引用以其整體併入本文))以及完整抗體。抗體可以具有 IgA、IgG、IgE、IgD、IgM(以及其亞型和組合)的結構特徵。抗體可以來自任何來源，包括小鼠、兔、豬、大鼠和靈長類動物(人和非人靈長類動物)以及靈長類化抗體。抗體還包括微型抗體、人類化抗體，嵌合抗體等。

【0125】 如本文所用，「抗體可變結構域」是指抗體分子的輕鏈和重鏈的一部分，其包括互補決定區(CDR；即 CDR1、CDR2 和 CDR3)和架構區(FR)的胺基酸序列。VH 是指重鏈的可變結構域。VL 是指輕鏈的可變結構域。根據本揭露中使用的方法，指定為 CDR 和 FR 的胺基酸位置可以根據 Kabat(Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, 馬里蘭州貝塞斯達, 1987 和 1991))或根據 IMGT 命名法定義。

【0126】 如本文所用，術語「抗體結合位點」是指包含抗體的一個或多個 CDR 並且能夠結合抗原的多肽或結構域。例如，多肽包含 CDR3(例如，HCDR3)。例如，多肽包含抗體可變結構域的 CDR 1 和 2(例如，HCDR1 和 2)或 CDR 1-3(例如，HCDR1-3)。在一個例子中，抗體結合位點由單一可變結構域(例如，VH 或 VL 結構域)提供。在另一個例子中，結合位點包含 VH/VL 對、或兩個或更多個這樣的對。

【0127】 如本文所用，「OX40L 拮抗性抗體」或「OX40L 拮抗劑抗體」是指抗體或其抗原結合片段，其能夠抑制和/或中和 OX40L 的生物信號傳導活性，例如通過阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合。

【0128】 如本文所用，「緩衝液」是指能夠吸收一定量酸或鹼而 pH 不發生劇烈變化的化學試劑。

【0129】 如本文所用，術語「細胞」是指體外、離體或體內細胞。在一些實施例中，離體細胞可以是從諸如哺乳動物的生物體切除的組織樣品的一部分。在一些實施例中，體外細胞可以是細胞培養物中的細胞。在一些實施例中，體內細胞是存活在諸如哺乳動物的生物體中的細胞。

【0130】如本文所用，術語「劑量(dose)」是指在特定時間服用或建議服用的藥物的指定量或數量。如本文所用，其典型地以抗體或其片段的mg數表示。它可以可替代地以 mg/kg 表示，考慮患者體重。「每日劑量」是指在一天 24 小時內投予個體的總用量。

【0131】如本文所用，術語「用劑(dosage)」是指在指定時間段內特定量、數量和頻率的劑量的投予。用劑暗指持續時間。「用劑方案」是在一段時間內投予藥物的治療計畫。

【0132】如本文所用，關於行為使用的術語「改進(improve)」、「改進(improving)」或「改進(improvement)」或其語法變體是指與用於測試受試者(包括人類或非人動物)的這些行為的任務相關的表現實現可測量的增加的能力。

【0133】如本文所用，「注射」是指一種投予手段，並且涵蓋例如靜脈內(IV)和皮下注射。IV 注射可以稱為輸注。本文中還使用它來指投予的例子，其中所述投予通過注射進行，例如在短語「一次或多次誘導期注射」中。每次注射將涉及投予一個劑量的抗體或其片段。

【0134】如本文所用，「注射裝置」是指設計用於進行注射的裝置，注射包括以下步驟：將注射裝置暫時流體偶聯到人體組織(典型地是皮下組織)。注射進一步包括將一定量的水性或液體藥物投予到組織中，並且將注射裝置從組織中分離或移除。在一些實施例中，注射裝置可以是靜脈內裝置或 IV 裝置，這是當目標群組織是循環系統內的血液(例如，靜脈中的血液)時使用的注射裝置類型。注射裝置的常見但非限制性例子是針和注射器。

【0135】如本文所用，「說明書」是指在製品的直接容器上的書寫、印刷或圖形材料的顯示，例如在含有藥物活性劑的小瓶上顯示的書寫材料，或配製

物的詳細資訊和在含有目的配製物的套組中包含的目的產品的用途。說明書闡述了如考慮投予或執行的治療方法。

【0136】 如本文所用，術語「分離的抗體」或「純化的抗體」是指由於其起源或衍生來源而具有以下一至四個方面的抗體：(1) 不與天然狀態下伴隨其的天然相關組分締合，(2) 不含或基本上不含來自同一物種的其他蛋白質，(3) 由來自不同物種的細胞表現，或 (4) 在自然界中不存在。分離的抗體基本上不含具有不同抗原特異性的其他抗體。

【0137】 如本文所用，與抗體相關的術語「配製物」意指描述抗體與醫藥上可接受的賦形劑的組合，所述醫藥上可接受的賦形劑包括至少一種緩衝液、至少一種穩定劑、至少一種表面活性劑、至少一種螯合劑，並且其中 pH 如所定義。如本文所用，術語「配製物」可以與術語「組合物」互換使用。

【0138】 如本文所用，「單株抗體」是指從基本上同質的抗體群體獲得的抗體，即構成所述群體的各個抗體是相同的，除了可能以少量存在的可能天然發生的突變外。單株抗體針對單一抗原位點具有高度特異性。此外，與通常包括針對不同決定簇(表位)的不同抗體的多株抗體製劑相反，每種單株抗體針對抗原上的單一決定簇。修飾語「單株」指示抗體的特徵為，是從基本上同質的抗體群獲得，並且不應視為需要通過任何特定方法產生抗體。例如，要根據本揭露使用的單株抗體可以通過 Kohler 和 Milstein, 1975, Nature 256:495 首次描述的雜交瘤方法製備，或者可以通過重組 DNA 方法(如美國專利號 4,816,567 中所述)製備。例如，也可以從使用 McCafferty 等人, 1990, Nature 348:552-554 中描述的技術產生的噬菌體文庫中分離單株抗體。如本文所用，「人類化」抗體是指非人(例如，鼠)抗體的形式，其是含有源自非人免疫球蛋白的最小序列的嵌合免疫

球蛋白、免疫球蛋白鏈或其片段(如 Fv、Fab、Fab'、F(ab')2 或抗體的其他抗原結合子序列)。在某些例示性實施例中，人類化抗體是這樣的人免疫球蛋白(受體抗體)，其中來自受體的 CDR 的殘基被來自非人物種(供體抗體)(如小鼠、大鼠或兔等)的 CDR 的具有所需特異性、親和力和能力的殘基替代。人類化抗體可以包含既不在受體抗體中也不在導入的 CDR 或架構序列中發現的殘基，但包括在內以進一步改善和優化抗體性能。

【0139】 如本文所用，術語「水平(level)」和「水平(levels)」可以與術語「濃度(concentration)」和「濃度(concentrations)」互換使用。

【0140】 如本文所用，術語「患者」或「受試者」或「動物」或「宿主」是指哺乳動物。「受試者」可以是人，但也可以是需要獸醫治療的哺乳動物，例如，家畜(例如，狗、貓等)、農場動物(例如，奶牛、綿羊、家禽、豬、馬等)和實驗室動物(例如，大鼠、小鼠、豚鼠等)。

【0141】 如本文所用，術語「肽」或「多肽」在本文中可互換使用，並且是指由約 2 個至約 90 個胺基酸殘基(包含端值)組成的化合物，其中一個胺基酸的胺基通過肽鍵與另一胺基酸的羧基連接。肽可以例如通過酶促或化學切割從天然蛋白質衍生或去除，或者可以使用常規肽合成技術(例如固相合成)或分子生物學技術(參見 Sambrook 等人, MOLECULAR CLONING: LAB. MANUAL(Cold Spring Harbor Press, 紐約州冷泉港, 1989))來製備。「肽」可以包含任何合適的 L-和/或 D-胺基酸，例如常見的 a-胺基酸(例如，丙胺酸、甘胺酸、擷胺酸)、非 a-胺基酸(例如，P-丙胺酸、4-胺基丁酸、6-胺基己酸、肌胺酸、抑胃酶胺酸)和不常見的胺基酸(例如，瓜胺酸、高瓜胺酸、高絲胺酸、正白胺酸、正擷胺酸、鳥胺酸)。肽上的胺基、羧基和/或其他官能團可以是游離的(例如，未修飾的)或

被合適的保護基團保護的。胺基和羧基的合適的保護基團以及添加或去除保護基團的方法是本領域已知的。參見例如，Green 和 Wuts, PROTECTING GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS(John Wiley and Sons, 1991)。肽的官能團也可以使用本領域已知的方法進行衍生(例如，烷基化)。

【0142】 如本文所用，術語「醫藥配製物」或「藥物配製物」是指以允許活性成分的生物活性有效的形式存在的製劑。「醫藥配製物」和術語「藥物配製物」是指如下混合物或結構，在所述混合物或結構中將包括活性藥物在內的不同化學物質組合形成最終藥品，如無菌產品、溶液、散劑、乳液、膠囊、片劑、顆粒劑、外用製劑、非常規產品(如半固態或緩釋製劑、液體等)。醫藥配製物是根據具體程序「配方」製備的。形成的藥物因投予途徑而異。如本文所用，與抗體相關的術語「配製物」可以例如是指抗體與醫藥上可接受的賦形劑的組合，所述醫藥上可接受的賦形劑包括至少一種緩衝液、至少一種穩定劑、至少一種表面活性劑、至少一種螯合劑，並且其中 pH 如所定義。可替代地，與抗體相關的術語「配製物」可以例如是指抗體與醫藥上可接受的賦形劑的組合，所述醫藥上可接受的賦形劑包括至少一種緩衝液、至少一種穩定劑、至少一種表面活性劑，並且其中 pH 如所定義。

【0143】 如本文所用，術語「醫藥配製物」與術語「醫藥組合物」可互換，進一步是指與醫藥上可接受的載劑(例如，製藥工業中常用的載劑)組合的活性劑。短語「醫藥上可接受的」在本文中用於指在合理的醫學判斷範圍內，適合用於與人類或動物的組織接觸，而不產生過多毒性、刺激、過敏反應或者其他問題或併發症，與合理的效益/風險比相稱的那些化合物、材料、組合物或配製物、和/或劑型。

【0144】如本文所用，術語「醫藥上可接受的賦形劑」(媒劑、添加劑)是可以安全地投予受試者以提供有效劑量的所用活性成分的那些。如本文所用的術語「賦形劑」或「載劑」是指惰性物質，其通常用作藥物的稀釋劑、媒劑、防腐劑、黏合劑或穩定劑。如本文所用，術語「稀釋劑」是指醫藥上可接受的(對人體投予安全無毒)溶劑，並可用於製備本文的水性配製物。例示性稀釋劑包括但不限於無菌水和注射用抑菌水(BWFI)。

【0145】如本文所用，術語「醫藥上可接受的載劑」意指醫藥上可接受的材料、組合物或配製物或載劑，如液體或固體填充劑、穩定劑、分散劑、懸浮劑、稀釋劑、賦形劑、增稠劑、溶劑或包封材料，其涉及在受試者體內或向受試者運送或運輸本揭露中有用的化合物從而使它可以執行預期功能。通常，這樣的構建體被從一個器官或身體的一部分攜帶或運輸到另一器官或身體的一部分。在與配製物的其他成分(包括本揭露中有用的化合物)相容並且對受試者無害的意義上，每種載劑必須是「可接受的」。可以用作醫藥上可接受的載劑的材料的一些例子包括：糖類，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；粉末狀黃芪膠；麥芽；明膠；滑石；賦形劑，如可哥脂和栓劑蠟；油，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油和大豆油；二醇，如丙二醇；多元醇，如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇；酯類，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；瓊脂；緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；表面活性劑；藻酸；無熱原水；等滲生理鹽水；林格氏溶液；乙醇；磷酸鹽緩衝溶液；以及其他在醫藥配製物中使用的非毒性相容物質。

【0146】如本文所用，術語「醫藥上可接受的載劑」還包括與本揭露中有用的化合物的活性相容並且對受試者是生理上可接受的任何和所有塗層、抗細菌劑和抗真菌劑以及吸收延遲劑等。在某些情形下，補充性活性化合物也可以摻入醫藥配製物中。「醫藥上可接受的載劑」還可以包括本文公開的化合物的醫藥上可接受的鹽。可以包括在醫藥配製物中的其他另外成分是本領域已知的，並且例如描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences(Genaro 編輯, Mack Publishing Co., 1985, 賓夕法尼亞州伊斯頓)中，將其通過引用併入本文。

【0147】如本文所用，術語「醫藥上可接受的鹽」是指公開的化合物的衍生物，其中通過將現存的酸或鹼部分轉化為其鹽形式而對母體化合物進行修飾。醫藥上可接受的鹽的例子包括但不限於鹼性殘基(如胺)的礦物鹽或有機酸鹽；酸性殘基(如羧酸)的鹼鹽或有機鹽；等。本揭露的醫藥上可接受的鹽包括例如從無毒的無機酸或有機酸形成的母體化合物的常規無毒鹽。本揭露的醫藥上可接受的鹽可以通過常規化學方法由含有鹼性或酸性部分的母體化合物合成。通常，此類鹽可以通過使這些化合物的游離酸或鹼形式與化學計算量的適當鹼或酸在水中或在有機溶劑中或在水與有機溶劑的混合物中反應來製備；通常，使用如醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈等非水性介質。短語「醫藥上可接受的鹽」不限於單鹽或 1 : 1 鹽。例如，「醫藥上可接受的鹽」還包括雙鹽，如雙鹽酸鹽。合適的鹽的列表可在 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 17 版, Mack Publishing Company, 賓夕法尼亞州伊斯頓, 1985, 第 1418 頁以及 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)中找到，將其各自通過引用以其整體併入本文。

【0148】如本文所用，當提及本揭露的多肽時，術語「部分」、「片段」、「變體」、「衍生物」和「類似物」包括保留至少一些本文提及的生物活性(例如抗原結合)的任何多肽。

【0149】如本文所用，術語「預防(prevent)」或「預防(prevention)」意指如果沒有發生障礙或疾病的發展，則沒有障礙或疾病的發展，或者如果已經出現障礙或疾病的發展，則沒有進一步的障礙或疾病發展。還考慮了預防與障礙或疾病相關的部分或全部症狀的能力。

【0150】如本文所用，術語「治療(treat、treatment、treating)」或「改善(amelioration)」是指治療性治療，其中目的是反轉、減輕、改善、抑制、減慢或停止與疾病或障礙相關的病情的進展或嚴重程度。術語「治療」包括減少或減輕病症、疾病或障礙的至少一種不良作用或症狀。如果一種或多種症狀或臨床標記降低，則治療通常是「有效的」。可替代地，如果疾病的進展減少或停止，則治療是「有效的」。也就是說，與在沒有治療的情況下的預期相比，「治療」不僅包括症狀或標記的改善，還包括停止或至少減緩症狀的進展或惡化。有益或期望的臨床結果包括但不限於一種或多種症狀減輕、疾病的程度減小、疾病狀態穩定(即，不惡化)、疾病進展延遲或減緩、疾病狀態改善或緩和、緩解(無論是部分還是全部)和/或死亡率降低，無論是可檢測的還是不可檢測的。術語疾病的「治療」還包括提供疾病的症狀或副作用的解除(包括姑息治療)。對於有效的治療，沒有考慮完全治癒。在某些態樣，所述方法還可以包括治癒。

【0151】如本文所用，術語「mg/kg」是指以毫克/千克個體體重投予個體的物質的劑量。

【0152】 如本文所用，「包裝」是指組分如何組織和/或約束成適合分發和/或使用的單元。包裝可以包括例如盒子、袋、注射器、安瓿、小瓶、管、翻蓋包裝、維持無菌性的障壁和/或容器、標籤等。

【0153】 如本文所用，術語「重組抗體」旨在包括通過重組手段製備、表現、產生或分離的所有抗體，例如使用轉染到宿主細胞中的重組表現載體表現的抗體、從重組的組合人抗體文庫分離的抗體、從對於人免疫球蛋白基因為轉基因的動物(例如小鼠)分離的抗體或製備的抗體，可以對此類重組人抗體進行體外誘變。

【0154】 如本文所用，「複合(compounding)」或「無菌複合(sterile compound)」涉及在沒有細菌、病毒或任何其他潛在感染性微生物的環境中製備藥物。無菌複合用於通過 IV 注射或直接進入眼睛而投予的製劑。

【0155】 如本文所用，短語「全身性投予(systemic administration)」、「全身性投予(administered systemically)」、「外周投予(peripheral administration)」和「外周投予(administered peripherally)」意指化合物、藥物或其他材料除了直接進入靶組織(例如神經系統)之外的投予，使得所述化合物、藥物或其他材料進入動物的系統並且因此經歷代謝和其他類似過程，這種投予例如皮下投予。

【0156】 如本文所用，術語「序列同一性」、「同一性百分比」、「同源性百分比」或例如包含「與……80%相同的序列」是指在比較窗口上在逐個核苷酸的基礎上或在逐個胺基酸的基礎上序列相同的程度。因此，可以通過以下方式來計算「序列同一性的百分比」：在比較視窗上比較兩個最佳比對的序列，確定兩個序列中出現相同核酸鹼基(例如，A、T、C、G、I)或相同胺基酸殘基(例如，Ala、Pro、Ser、Thr、Gly、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Lys、Arg、His、

Asp、Glu、Asn、Gln、Cys 和 Met)的位置的數量以得到匹配位置數，將所述匹配位置數除以所述比較視窗中的位置總數(即，視窗大小)，並將結果乘以 100 以得到序列同一性的百分比。

【0157】 可以如下進行序列之間的序列相似性或序列同一性(這些術語在本文中可互換使用)的計算。為了確定兩個胺基酸序列或兩個核酸序列的同一性百分比，出於最佳比較目的可以將序列進行比對(例如，可以在第一和第二個胺基酸或核酸序列中的一個或兩個中引入空位以實現最佳比對，並且出於比較目的可以忽略非同源序列)。在某些實施例中，用於比較目的的比對的參考序列的長度是所述參考序列的長度的至少 30%，例如至少 40%、至少 50%、至少 60%或至少 70%、至少 80%、至少 90%、100%。然後比較在相應胺基酸位置或核苷酸位置的胺基酸殘基或核苷酸。在第一序列中的位置由與第二序列中的相應位置相同的胺基酸殘基或核苷酸佔據時，那麼分子在所述位置一致。

【0158】 兩個序列之間的同一性百分比是考慮空位數和每個空位的長度，序列具有的相同位置數的函數，所述空位需要被引入以實現兩個序列的最佳比對。

【0159】 序列的比較和兩個序列之間的同一性百分比的確定可以使用數學演算法來完成。在一些實施例中，使用已併入 GCG 套裝軟體中的 GAP 程式中的 Needleman 和 Wunsch(1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453)演算法，使用 Blossum 62 矩陣或 PAM250 矩陣以及空位權重 16、14、12、10、8、6 或 4 和長度權重 1、2、3、4、5 或 6 來確定兩個胺基酸序列之間的同一性百分比。在又另一個例示性實施例中，使用 GCG 套裝軟體中的 GAP 程式，使用 NWSgapdna.CMP 矩陣和空位權重 40、50、60、70 或 80 和長度權重 1、2、3、4、5 或 6 來確定兩個核

苷酸序列之間的同一性百分比。另一組例示性參數包括 Blossum 62 評分矩陣，其空位罰分為 12、空位延伸罰分為 4、並且移碼空位罰分為 5。還可以使用已併入 ALIGN 程式(2.0 版)中的 E. Meyers 和 W. Miller(1989, Cabios, 4: 11-17)演算法，使用 PAM120 權重殘基表、空位長度罰分 12 和空位罰分 4 來確定兩個胺基酸或核苷酸序列之間的同一性百分比。

【0160】 例如，本文所述的肽序列可以用作「查詢序列」，以在公共資料庫中進行搜索從而例如鑒定其他家族成員或相關序列。可以使用 Altschul 等人(1990, J. Mol. Biol, 215: 403-10)的 NBLAST 和 XBLAST 程式(2.0 版)進行此類搜索。BLAST 核苷酸搜索可以用 NBLAST 程式來進行，得分 = 100，字長 = 12，以獲得與本揭露的核酸分子同源的核苷酸序列。BLAST 蛋白質搜索可以用 XBLAST 程式來進行，得分 = 50，字長 = 3，以獲得與本揭露的蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了獲得用於比較目的的空位比對，可以如 Altschul 等人(Nucleic Acids Res. 25:3389-3402, 1997)中所述使用空位 BLAST。當使用 BLAST 和空位 BLAST 程式時，可以使用各程式(例如，XBLAST 和 NBLAST)的默認參數。

【0161】 細胞生物學和分子生物學中常用術語的定義可以在以下文獻中找到：「The Merck Manual of Diagnosis and Therapy」, 第 19 版, 由 Merck Research Laboratories 出版, 2006 (ISBN 0-911910-19-0)；Robert S. Porter 等人(編輯), The Encyclopedia of Molecular Biology, 由 Blackwell Science Ltd.出版, 1994 (ISBN 0-632-02182-9)；Benjamin Lewin, Genes X, 由 Jones & Bartlett Publishing 出版, 2009 (ISBN-10: 0763766321)；Kendrew 等人(編輯), Molecular Biology and Biotechnology: a Comprehensive Desk Reference, 由 VCH Publishers, Inc.出版, 1995 (ISBN

1-56081-569-8)以及 Current Protocols in Protein Sciences 2009, Wiley Intersciences, Coligan 等人編輯。

【0162】 除非另有說明，否則使用標準程序，如例如以下文獻所述：Sambrook 等人, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第 4 版), Cold Spring Harbor Laboratory Press, 美國紐約州冷泉港 (2012)；Davis 等人, Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Science Publishing, Inc., 美國紐約州 (1995)；或 Methods in Enzymology: Guide to Molecular Cloning Techniques 第 152 卷, S. L. Berger 和 A. R. Kimmel 編輯, Academic Press Inc., 美國聖地牙哥 (1987)；Current Protocols in Protein Science (CPPS) (John E. Coligan 等人編輯, John Wiley and Sons, Inc.)；Current Protocols in Cell Biology (CPCB) (Juan S. Bonifacino 等人編輯, John Wiley and Sons, Inc.)；以及 Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique by R. Ian Freshney, Publisher: Wiley-Liss; 第 5 版 (2005)；Animal Cell Culture Methods (Methods in Cell Biology, 第 57 卷, Jennie P. Mather 和 David Barnes 編輯, Academic Press, 第 1 版, 1998)，將其均通過引用以其整體併入本文。

【0163】 在本文中在本揭露的各個實施例的描述中定義了其他術語。

【0164】 在本揭露的態樣或實施例按馬庫什群組或其他替代分組來描述的情況下，本揭露不僅涵蓋作為整體列出的整個組，而且涵蓋所述組的每個單獨的成員和主要組的所有可能的亞組，而且還涵蓋沒有一個或多個組成員的主要組。本揭露還設想明確排除下文所述申請專利範圍中的任何組成員中的一個或多個。

【0165】 醫藥配製物

【0166】 如本文所用，表述「醫藥配製物」意指可以在人或非人動物中發揮生物作用的至少一種活性成分(例如，小分子、大分子、化合物等)和至少一種非活性成分的組合，所述非活性成分當與所述活性成分或一種或多種另外的非活性成分組合時適合於治療性投予人或非人動物。除非另有特別說明，否則如本文所用的術語「配製物」意指「醫藥配製物」。「醫藥上可接受的」賦形劑(媒劑、添加劑)是可以合理地投予受試哺乳動物以提供有效劑量的所採用活性成分的那些。

【0167】 在各種實施例中，根據本揭露的醫藥配製物呈包含特異性結合 OX40L 的抗體或其抗原結合片段的水性形式。更具體地，本揭露提供了醫藥配製物，所述醫藥配製物包含 (a) 特異性結合 OX40 配體的單株抗體或其抗原結合片段(OX40L mAb)；(b) 穩定劑；(c) 表面活性劑；以及 (d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液。水性醫藥配製物的 pH 的範圍可以是約 5.5 至約 6.3，例如約 5.8 至約 6.2，或者 pH 為約 6.0。

【0168】 本文提供的抗體的醫藥配製物可以通過將具有所需純度的抗體與一種或多種任選的醫藥上可接受的載劑或賦形劑混合來製備(Remington's Pharmaceutical Sciences 第 16 版, Osol, A.編輯 (1980))。在例示性實施例中，以水溶液的形式提供醫藥配製物。

【0169】 已經證明，水性醫藥配製物以高達約 125 mg/mL 的濃度穩定地支持抗體或其抗原結合片段。所公開的水性醫藥配製物適合於通過腸胃外投予(包括皮下、靜脈內、肌內、腹膜內或皮內注射)而投予哺乳動物受試者。

【0170】 下文詳細描述了包括在本揭露中的具體例示性組分和配製物。

【0171】 ***抗體或其片段***

【0172】根據各種實施例，包含在本文公開的配製物中的抗體或其片段可以包括但不限於合成抗體、單株抗體、重組產生的抗體、多特異性抗體(包括雙特異性抗體)、人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、內抗體、單鏈 Fv(scFv)(例如，包括單特異性、雙特異性等)、駱駝化抗體、Fab 片段、F(ab')片段、二硫鍵連接的 Fv(sdFv)、抗獨特型(抗 Id)抗體以及能夠結合 OX40L(OX40L)或 OX40 的上述任一種抗體的表位結合片段。

【0173】術語「特異性結合」等意指抗體或其抗原結合片段與抗原(如 hOX40L)形成在生理條件下相對穩定的複合物。特異性結合可以表徵為至少約 $1x10^{-6}$ M 或更大的解離常數。用於確定兩個分子是否特異性結合的方法是本領域公知的，並且包括例如平衡透析、表面等離子共振等。然而，特異性結合 hOX40L 的分離的抗體可以與來自其他物種(直系同源物)的其他抗原(如 OX40L 分子)具有交叉反應性。在本揭露的上下文中，結合人 OX40L 以及一種或多種另外的抗原的多特異性(例如，雙特異性)抗體被認為「特異性結合」人 OX40L。此外，分離的抗體可以基本上不含其他細胞材料或化學物質。

【0174】具體而言，包含在本文公開的配製物中的抗體包括免疫球蛋白分子和免疫球蛋白分子的免疫活性部分，即含有特異性結合 hOX40L 抗原的抗原結合位點的分子。本文提供的免疫球蛋白分子可以是任何類型(例如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 和 IgY)、類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2)或子類的免疫球蛋白分子。在具體實施例中，根據本揭露的抗體是 IgG 抗體，例如 IgG1 或 IgG4。在某些實施例中，本揭露的抗體包含人 γ4 恒定區。在一個實施例中，所述抗體是人 IgG4，並且其中其重鏈恒定區 IgG4-PE 包含 Leu235Glu 和 Ser228Pro Fc 突變。

【0175】抗體的變體和衍生物包括保留與表位特異結合能力的抗體片段。例示性片段包括 Fab 片段；Fab'(含有單個抗結合結構域的抗體片段，所述單個抗結合結構域包含 Fab 和穿過鉸鏈區的重鏈的另外部分)；F(ab')2(在重鏈的鉸鏈區中通過鏈間二硫鍵連接的兩個 Fab'分子；Fab'分子可以針對相同或不同的表位)；雙特異性 Fab(具有兩個抗原結合結構域的 Fab 分子，每個抗原結合結構域可以針對不同的表位)；包含可變區的單鏈 Fab 鏈(也稱為 scFv)；二硫鍵連接的 Fv 或 dsFv；駱駝化 VH(抗體的單個重鏈的可變抗原結合決定區，其中在 VH 介面的一些胺基酸是天然存在的駱駝抗體的重鏈中發現的胺基酸)；雙特異性 scFv(具有兩個抗原結合結構域的 scFv 或 dsFv 分子，每個抗原結合結構域可以針對不同的表位)；雙抗體(當第一 scFv 的 VH 結構域與第二 scFv 的 VL 結構域組裝並且第一 scFv 的 VL 結構域與第二 scFv 的 VH 結構域組裝時形成的二聚化 scFv；雙抗體的兩個抗原結合區可以針對相同或不同的表位)；以及三抗體(三聚化 scFv，其以類似於雙抗體的方式形成，但其中三個抗原結合結構域產生在單複合體中；三個抗原結合結構域可以針對相同或不同的表位)。抗體衍生物還包括抗體結合位點的一個或多個 CDR 序列。當存在兩個或更多個 CDR 序列時，CDR 序列可以在支架上連接在一起。在某些實施例中，抗體包含單鏈 Fv(「scFv」)。scFv 是包含抗體的 VH 和 VL 結構域的抗體片段，其中這些結構域存在於單個多肽鏈中。通常，scFv 多肽還包含 VH 與 VL 結構域之間的多肽接頭，其使得 scFv 能形成抗原結合的所需結構。關於 scFv 的綜述，參見 Pluckthun 的 The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 第 113 卷, Rosenburg 和 Moore 編輯, Springer-Verlag, 紐約, 第 269-315 頁 (1994)。

【0176】在一些實施例中，包含在本文公開的配製物中的抗體可以來自任何動物來源，包括鳥類和哺乳動物(例如，人、鼠、驢、綿羊、兔、山羊、豚鼠、駱駝、馬或雞)。在某些實施例中，所述抗體可以是人或人類化單株抗體。如本文所用，「人」抗體包括具有人免疫球蛋白胺基酸序列的抗體，並且包括從人免疫球蛋白文庫或從人基因表現抗體的小鼠分離的抗體。

【0177】在一些實施例中，所述抗體是全人抗體，如特異性結合 hOX40L 多肽、hOX40L 多肽片段或 hOX40L 表位的全人抗體。當投予受試者時，此類全人抗體將優於全小鼠抗體(或其他全或部分非人物種抗體)、人類化抗體或嵌合抗體，以最小化不想要或不需要的副作用的產生，如針對非全人抗體(例如，源自其他物種的抗 hOX40L 抗體)的免疫反應。

【0178】在一些實施例中，所述抗體可以是單特異性、雙特異性、三特異性或更多特異性的。多特異性抗體可以對 hOX40L 多肽的不同表位具有特異性，或可以對 hOX40L 多肽以及異源表位(如異源多肽或固體支援材料)兩者均具有特異性。在例示性實施例中，本文提供的抗體對 hOX40L 多肽的給定表位具有單特異性，並且不特異性結合其他表位。

【0179】在某些實施例中，本文提供了特異性結合 hOX40L 表位的分離的抗體，其中所述抗體與 hOX40L 表位的結合被本揭露的抗體或片段競爭性阻斷(例如，以劑量依賴性方式)。所述抗體可以是或可以不是全人抗體。在例示性實施例中，所述抗體是全人單株抗 hOX40L 抗體。在特別例示性實施例中，所述抗體是全人單株拮抗劑抗 hOX40L 抗體。本文的實例中提供了可使用的例示性競爭性阻斷測試。

【0180】 在一些實施例中，本揭露的抗體或片段與 OX40 受體(或其融合蛋白)競爭(例如，以劑量依賴性方式)結合細胞表面表現的 hOX40L。在其他實施例中，本揭露的抗體或片段與 OX40 受體(或其融合蛋白)競爭(例如，以劑量依賴性方式)結合可溶性 hOX40L。在一個實施例中，所述抗體或片段部分地或完全抑制 hOX40 與細胞表面表現的 OX40L(如 hOX40L)的結合。在另一個實施例中，所述抗體部分地或完全抑制 hOX40 與可溶性 hOX40L 的結合。

【0181】 在一些實施例中，所述抗體或所述抗體的抗原結合片段是特異性結合 hOX40L 的全人單株抗體，如全人單株拮抗劑抗體。

【0182】 在一些實施例中，所述抗體或片段結合 hOX40L 表位，所述表位是 hOX40L 多肽的三維表面特徵(例如，呈 hOX40L 多肽的三聚體形式)。hOX40L 多肽的促成表位的區域可以是所述多肽的連續胺基酸，或者所述表位可以來自所述多肽的兩個或更多個非連續區域。hOX40L 表位可以呈 (a) hOX40L 的三聚體形式(「三聚體 hOX40L 表位」)，(b) hOX40L 的單體形式(「單體 hOX40L 表位」)，(c) hOX40L 的三聚體形式和單體形式兩者，(d) hOX40L 的三聚體形式而非單體形式，或 (e) hOX40L 的單體形式而非三聚體形式。

【0183】 例如，在一些實施例中，表位僅以三聚體(天然)形式存在或可用於以所述形式結合，而不以單體(變性)形式存在或可用於以所述形式被抗 hOX40L 抗體結合。在其他實施例中，hOX40L 表位是 hOX40L 多肽的線性特徵(例如，以 hOX40L 多肽的三聚體形式或單體形式)。本文提供的抗體可以特異性結合 (a) hOX40L 單體形式的表位，(b) hOX40L 三聚體形式的表位，(c) hOX40L 的單體而非三聚體形式的表位，(d) hOX40L 的三聚體而非單體形式的表位，或 (e)

hOX40L 單體和三聚體兩種形式。在例示性實施例中，本文提供的抗體特異性結合 hOX40L 的三聚體形式的表位，而不特異性結合 hOX40L 的單體形式的表位。

【0184】 在一些實施例中，所述抗體特異性結合 hOX40L 表位，所述抗體包含本文所述的 VH 結構域、VH CDR、VL 結構域和 VL CDR 的衍生物，其特異性結合 hOX40L 抗原。一些實施例還提供了包括特異性結合 hOX40L 表位的抗體衍生物的抗體。本領域技術人員已知的標準技術可以用於在編碼分子的核苷酸序列中引入突變，包括例如導致胺基酸取代的定點誘變和 PCR 介導的誘變。在某些例示性實施例中，所述衍生物包括相對於原始分子少於 25 個胺基酸取代、少於 20 個胺基酸取代、少於 15 個胺基酸取代、少於 10 個胺基酸取代、少於 5 個胺基酸取代、少於 4 個胺基酸取代、少於 3 個胺基酸取代或少於 2 個胺基酸取代。在另一個實施例中，所述衍生物具有保守胺基酸取代。在某些例示性實施例中，所述衍生物具有在一個或多個預測的非必需胺基酸殘基處進行的保守胺基酸取代。可替代地，可以沿著編碼序列的全部或部分隨機引入突變，如通過飽和誘變，並且可以篩選所得突變體的生物活性，以鑒定保留活性的突變體。誘變後，可以表現編碼的蛋白質，並且可以確定蛋白質的活性。

【0185】 在另一個實施例中，特異性結合 hOX40L 表位的抗體包含可變結構域胺基酸序列，其與序列表中的可變結構域胺基酸序列具有至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 99%的同一性。

【0186】 在具體實施例中，所述抗體是全人抗人抗體，如全人單株抗體。可以通過本領域已知的任何方法產生全人抗體。例示性方法包括用能夠在不存在內源性免疫球蛋白產生的情況下產生人抗體庫的轉基因動物(例如，小鼠)的

hOX40L 抗原(能夠引發免疫反應並且任選地接合至載體的任何 hOX40L 多肽)進行免疫；參見例如，Jakobovits 等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci., 90:2551；Jakobovits 等人, (1993) Nature, 362:255 258 (1993)；Bruggermann 等人, (1993) Year in Immunol., 7:33。可以在本文提供的實例中找到產生全人抗 hOX40L 抗體的其他方法。

【0187】 可替代地，可以通過體外篩選噬菌體展示抗體文庫產生全人抗體；參見例如，Hoogenboom 等人, J. Mol. Biol., 227:381 (1991)；Marks 等人, J. Mol. Biol., 222:581 (1991)，通過引用併入本文。已描述了各種含有抗體的噬菌體展示文庫，並且其可以被本領域技術人員容易地製備。文庫可以含有多樣的人抗體序列，如人 Fab、Fv 和 scFv 片段，其可以針對適當的靶標進行篩選。

【0188】 本揭露涵蓋與治療性部分(如細胞毒素、化學治療藥物、免疫抑制劑或放射性同位素)接合的抗體或片段(「免疫接合物」)。細胞毒素劑包括對細胞有害的任何藥劑。用於形成免疫接合物的合適的細胞毒素劑和化學治療劑的例子是本領域已知的，參見例如 WO 05/103081，將其通過引用以其整體併入本文。

【0189】 在一些實施例中，所述抗體和片段可以包括經化學修飾(即，通過任何類型的分子共價附接至抗體)的抗體和片段。例如但非限制性地，所述抗體衍生物包括已經例如通過以下方式進行化學修飾的抗體：糖基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、通過已知的保護/阻斷基團衍生化、蛋白水解切割、與細胞配體或其他蛋白質連接等。可以通過已知技術進行多種化學修飾中的任何一種，所述已知技術包括但不限於特異性化學切割、乙醯化、配製、衣黴素的代謝合成等。此外，所述抗體可以含有一種或多種非經典胺基酸。

【0190】在一些實施例中，特異性結合 hOX40L 抗原的抗體包含本領域技術人員已知的架構區(例如，人或非人片段)。所述架構區可以例如是天然存在的或共有架構區。在某些實施例中，本揭露的抗體的架構區是人的架構區(參見例如，用於人架構區列表的 Chothia 等人, 1998, J. Mol. Biol. 278:457-479，將其通過引用以其整體併入本文)。還參見 Kabat 等人 (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest (U.S. Department of Health and Human Services, 華盛頓特區) 第 5 版。

【0191】在一些實施例中，特異性結合 hOX40L 抗原的抗體包含序列表中一個或多個 CDR 的胺基酸序列(即，對於 HCDR1，SEQ ID No: 4、SEQ ID No: 10、SEQ ID No: 36、SEQ ID No: 42、SEQ ID No: 68、SEQ ID No: 74、SEQ ID No: 96 或 SEQ ID No: 102，特別是 SEQ ID No: 36 或 SEQ ID No: 42；對於 HCDR2，SEQ ID No: 6、SEQ ID No: 12、SEQ ID No: 38、SEQ ID No: 44、SEQ ID No: 70、SEQ ID No: 76、SEQ ID No: 98 或 SEQ ID No: 104，特別是 SEQ ID No: 38 或 SEQ ID No: 44；對於 HCDR3，SEQ ID No: 8、SEQ ID No: 14、SEQ ID No: 40、SEQ ID No: 46、SEQ ID No: 72、SEQ ID No: 78、SEQ ID No: 100 或 SEQ ID No: 106，特別是 SEQ ID No: 40 或 SEQ ID No: 46；對於 LCDR1，SEQ ID No: 18、SEQ ID No: 24、SEQ ID No: 50、SEQ ID No: 56、SEQ ID No: 82、SEQ ID No: 88、SEQ ID No: 110 或 SEQ ID No: 116，特別是 SEQ ID No: 50 或 SEQ ID No: 56；對於 LCDR2，SEQ ID No: 20、SEQ ID No: 26、SEQ ID No: 52、SEQ ID No: 58、SEQ ID No: 84、SEQ ID No: 90、SEQ ID No: 112 或 SEQ ID No: 118，特別是 SEQ ID No: 52 或 SEQ ID No: 58；以及對於 LCDR3，SEQ ID No: 22、SEQ ID No: 28、SEQ ID No: 54、SEQ ID No: 60、SEQ ID No: 86、SEQ ID No: 92、SEQ ID No: 114 或 SEQ ID

No: 120，特別是 SEQ ID No: 54 或 SEQ ID NO: 60)以及在一個、兩個、三個或更多個以下殘基處具有一個或多個胺基酸取代的人架構區：(a) 鼠抗體架構(即，供體抗體架構)與人抗體架構(即，受體抗體架構)之間不同的罕見架構殘基；(b) 當供體抗體架構與受體抗體架構之間不同時的游標區(Vernier zone)殘基；(c) 在 VH/VL 介面處供體抗體架構與受體抗體架構之間不同的鏈間包裝殘基；(d) 供體抗體架構與受體抗體架構序列之間不同的典型殘基，特別是對於定義鼠抗體 CDR 環的典型類別至關重要的架構區；(e) 與 CDR 相鄰的殘基；(g) 能夠與抗原相互作用的殘基；(h) 能夠與 CDR 相互作用的殘基；和 (i) VH 結構域與 VL 結構域之間的接觸殘基。在某些實施例中，包含在以上鑒定的一個、兩個、三個或更多個殘基處具有一個或多個胺基酸取代的人架構區的特異性結合 hOX40L 抗原的抗體是拮抗性 hOX40L 抗體。

【0192】 在一些實施例中，特異性結合 hOX40L 抗原的抗體包含序列表中的 VH 結構域和/或 VL 結構域的胺基酸序列(即，對於 VH 結構域，SEQ ID No: 2、SEQ ID No: 34、SEQ ID No: 66 或 SEQ ID No: 94，特別是 SEQ ID No: 34；對於 VL 結構域，SEQ ID No: 16、SEQ ID No: 48、SEQ ID No: 80 或 SEQ ID No: 108，特別是 SEQ ID No: 48)，但在架構區中具有突變(例如，一個或多個胺基酸取代)。在某些實施例中，特異性結合 hOX40L 抗原的抗體包含 VH 結構域和/或 VL 結構域或其抗原結合片段的胺基酸序列與 VH 和/或 VL 結構域的架構區中的一個或多個胺基酸殘基取代。

【0193】 在一些實施例中，特異性結合 hOX40L 抗原的抗體包含 SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46

的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3。

【0194】 在一些實施例中，特異性結合 hOX40L 表位的抗體包含序列表中的 VH 結構域和/或 VL 結構域的胺基酸序列(即，對於 VH 結構域，SEQ ID No: 2、SEQ ID No: 34、SEQ ID No: 66 或 SEQ ID No: 94，特別是 SEQ ID No: 34；對於 VL 結構域，SEQ ID No: 16、SEQ ID No: 48、SEQ ID No: 80 或 SEQ ID No: 108，特別是 SEQ ID No: 48)，但在架構區中具有突變(例如，一個或多個胺基酸取代)。在某些實施例中，特異性結合 hOX40L 抗原的抗體包含實例中公開的抗體的 VH 結構域和/或 VL 結構域或其抗原結合片段的胺基酸序列與 VH 和/或 VL 結構域的架構區中的一個或多個胺基酸殘基取代。

【0195】 在另一個實施例中，特異性結合 hOX40L 表位的抗體包含可變結構域胺基酸序列，對於 VH 結構域，所述可變結構域胺基酸序列與 SEQ ID No: 2、SEQ ID No: 34、SEQ ID No: 66 或 SEQ ID No: 94，特別是 SEQ ID No: 34 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 99%相同；對於 VL 結構域，所述可變結構域胺基酸序列與 SEQ ID No: 16、SEQ ID No: 48、SEQ ID No: 80 或 SEQ ID No: 108，特別是 SEQ ID No: 48 至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 99%相同。

【0196】 在一個實施例中，特異性結合 hOX40L 抗原的抗體或其片段包含 VH 結構域和/或 VL 結構域的胺基酸序列，其中 VH 包含 SEQ ID NO: 34 所示的胺基酸序列並且 VL 結構域包含 SEQ ID NO: 48 所示的胺基酸。

【0197】 在一個實施例中，特異性結合 hOX40L 抗原的抗體或其片段是包含重鏈和輕鏈的全人抗體，其中所述重鏈包含與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具

有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 99%同一性的可變(VH)結構域，並且所述輕鏈包含與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 99%同一性的可變(VH)結構域，如 US 10,669,342(WO 2015/132580)中所披露。

【0198】 在一個實施例中，所述抗體是人 IgG4，並且其中其重鏈恒定區 IgG4-PE 包含 Leu235Glu 和 Ser228Pro Fc 突變。在另一個實施例中，所述重鏈恒定區是 IgG4-PE。

【0199】 在一個實施例中，所述抗體包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。在一個實施例中，所述抗體是艾莫特利單抗或其變體。

【0200】 在一些實施例中，可以使用包含本文提供的特異性結合 hOX40L 抗原的抗體和異源多肽的融合蛋白。在一些實施例中，與抗體融合的異源多肽可用於將抗體靶向具有細胞表面表現的 hOX40L 的細胞。

【0201】 任選地，所述抗體或片段特異性結合 hOX40L 的親和力(表觀親和力，Kd)為小於 1 mM、1000 nM 至 100 nM、100 nM 至 10 nM、10 nM 至 1 nM、1000 pM 至 500 pM、500 pM 至 200 pM、小於 200 pM、200 pM 至 150 pM、200 pM 至 100 pM、100 pM 至 10 pM、10 pM 至 1 pM，例如在 1 mM 至 1 pM 的範圍內(例如，1 mM 至 100 pM；10 nM 至 100 pM；1 nM 至 10 pM；或 100 pM 至 1 pM)，如通過 SPR(例如，在本文公開的 SPR 條件下)所確定。

【0202】 在一些實施例中，本文提供的醫藥配製物中的抗體和/或配製的抗體包括一種或多種電荷變體(也稱為種類或異形體)。電荷變體通常被描述為主要電荷變體(或種類)、酸性變體(或種類)和鹼性變體(或種類)。主要電荷變體是指

在給定批次的抗體中最普遍的電荷變體。酸性變體與主要電荷變體相比具有較低的等電點(pI)，鹼性變體與主要電荷變體相比具有較高的 pH。電荷變體可由對 HC 和/或 LC 的胺基酸序列的轉譯後修飾引起。例如，脫醯胺、糖化和唾液酸化的增加可能導致抗體的 pI 降低。

【0203】 本文提供的抗體的電荷變體可以使用本領域已知的基於電荷分離多肽的方法來分離和定量。例如，在一些實施例中，弱陽離子交換柱可以用於具有磷酸鹽/氯化鈉梯度緩衝液的高效液相層析(HPLC)系統中。在該系統中，在將抗體裝載到柱上之後，抗體的酸性變體將首先洗脫出，然後是主要電荷變體，然後是抗體的鹼性變體。在另一個實施例中，可以使用毛細管等電聚焦(cIEF)。毛細管等電聚焦是一種通過蛋白質的等電點(pI)值來分離蛋白質的方法。在 cIEF 中，抗體樣品在毛細管內按 pH 梯度遷移到其等電點，從而沿毛細管的長度解析不同電荷變體。為了鑒定和表徵 cIEF 變體，可以通過強陽離子交換層析法(SCX)分離電荷變體，並通過 cIEF 進行分析。使用全柱檢測並測量 280 nm 處的吸光度，使用電荷耦合裝置相機拍攝毛細管中已解析的電荷變體的圖像。使用 cIEF 將測試樣品的電荷變體分佈與參考標準物進行比較，以鑒定抗體的電荷變體。在一些實施例中，cIEF 被用作品質控制措施，以在商業生產過程中並通過與參考標準物(例如，具有預定義分佈模式內的電荷變體分佈模式的測試抗體)進行比較或與參考標準物的分佈模式進行比較來確定抗體的電荷變體分配，從而確認抗體的身份。

【0204】 本揭露的醫藥配製物中所含的抗體或其抗原結合片段的量可以根據配製物所需的具體性質以及配製物預期使用的特定環境和目的而變化。在某些實施例中，所述醫藥配製物是水性配製物，其含有濃度範圍為從約 1 mg/mL

至約 150 mg/ml(包括其間的所有子範圍，如從約 20 mg/mL 至約 140 mg/mL，例如從 28 ± 4.2 mg/mL 至 138 mg/mL ± 20.7 mg/mL、或從 31 ± 4.65 mg/mL 至 125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)的抗體。在一些實施例中，所述抗體或其抗原結合片段以 28 ± 4.2 mg/mL、31 mg/mL ± 4.65 mg/mL、125 mg/mL ± 18.75 mg/mL 或 138 mg/mL ± 20.7 mg/mL 的濃度存在。在一個實施例中，所述抗體或其抗原結合片段以 28 mg/mL、31 mg/mL、125 mg/mL 或 138 mg/mL 的濃度存在。

【0205】 在某些實施例中，所述醫藥配製物是水性配製物，其含有濃度範圍為從約 75 mg/mL 至約 138 mg/mL 的抗體，如 75(± 10%) mg/mL 至 138(± 10%) mg/mL、從 85(± 10%) mg/mL 至 138(± 10%) mg/mL、從 95(± 10%) mg/mL 至 138(± 10%) mg/mL、從 105(± 10%) mg/mL 至 138(± 10%) mg/mL、從 115(± 10%) mg/mL 至 138(± 10%) mg/mL、從 125(± 10%) mg/mL 至 138(± 10%) mg/mL、從 75(± 10%) mg/mL 至 128(± 10%) mg/mL、從 75(± 10%) mg/mL 至 118(± 10%) mg/mL、從 75(± 10%) mg/mL 至 108(± 10%) mg/mL、從 75(± 10%) mg/mL 至 98(± 10%) mg/mL、或從 75(± 10%) mg/mL 至 88(± 10%) mg/mL。例如，本揭露的配製物可以包含 75(± 10%) mg/mL、85(± 10%) mg/mL、95(± 10%) mg/mL、105(± 10%) mg/mL)、115(± 10%)mg/mL、125(± 10%) mg/mL 或 135(± 10%) mg/mL 的特異性結合 OX40L(如 hOX40L)的抗體或其抗原結合片段。

【0206】 在一個實施例中，本揭露的配製物包含約 125 mg/mL(如 125(± 10%) mg/mL)的特異性結合 hOX40L 的抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，本揭露的配製物包含約 125 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體。在一個實施例中，本揭露的配製物包含約 75 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體。

【0207】 ***賦形劑和 pH***

【0208】 在各種實施例中，本揭露的醫藥配製物還包含一種或多種賦形劑，如穩定劑、表面活性劑和包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液，它們是添加到配製物中的非治療劑，以向包含本文所述的抗 hOX40L 抗體的配製物提供所需的稠度、黏度或穩定效果。在一些實施例中，本文提供的醫藥配製物包含含有抗體的配製的抗體以及一種或多種以下賦形劑：蔗糖、L-組胺酸和聚山梨醇酯 80(PS80)。

【0209】 每種賦形劑的量也可以根據配製物所需的具體性質以及配製物預期使用的特定環境和目的而變化。在某些情形下，可以選擇每種賦形劑的濃度，使得可以稀釋醫藥配製物以通過輸注進行投予。

【0210】 表面活性劑

【0211】 在某些實施例中，可以包括在配製物中的表面活性劑是選自聚山梨醇酯和/或泊洛沙姆的非離子表面活性劑。在某些實施例中，包括在醫藥配製物中的表面活性劑是聚山梨醇酯 80(PS80)。

【0212】 本揭露的醫藥配製物中所含的表面活性劑的量可以根據配製物所需的具體性質以及配製物預期使用的特定環境和目的而變化。在一些實施例中，表面活性劑的量使抗體在粗處理或攪拌(例如渦旋)的條件下穩定。在一些實施例中，所謂「穩定」是指在粗處理或攪拌(例如渦旋)過程中防止形成抗體總量的超過 3%的聚集抗體(以莫耳為基礎)。在一些實施例中，粗處理是將含有抗體和有機共溶劑的溶液渦旋約 60 分鐘或約 120 分鐘。

【0213】 在一些實施例中，PS80 或 PS20 以約 0.005(w/v)至約 0.1%(w/v)，如從 0.005%(w/v) ± 0.0015%至 0.1% ± 0.03%(w/v)的濃度存在於醫藥配製物中。例如，PS80 或 PS20 可以以約 0.0085%(w/v)、約 0.01%(w/v)、約 0.02%(w/v)、約

0.03%(w/v)、約 0.04%(w/v)、約 0.05%(w/v)、約 0.06%(w/v)、約 0.07%(w/v)、約 0.08%(w/v)、約 0.09%(w/v)、或約 0.1%(w/v)的濃度存在。在某些例示性實施例中，PS80 以 0.04%(w/v)±0.006%(w/v)的濃度存在於配製物中。在某些例示性實施例中，PS80 以 0.04%(w/v)的濃度存在於配製物中。在某些例示性實施例中，PS80 以 0.06%(w/v)±0.009%(w/v)的濃度存在於配製物中。在某些例示性實施例中，PS80 以 0.06%(w/v)的濃度存在於配製物中。在一些實施例中，PS80 以 0.04%(w/v)±0.006%(w/v)的濃度存在於配製物中。在一些實施例中，PS80 以 0.04%(w/v)的濃度存在於配製物中。

【0214】 穩定劑

【0215】 在一些實施例中，本揭露的醫藥配製物中的穩定劑包括甘露糖醇和/或蔗糖。在一些實施例中，本揭露的醫藥配製物中的穩定劑是甘露糖醇和/或蔗糖。在某些實施例中，所述穩定劑是蔗糖。在一些實施例中，蔗糖以約 200 mM 至約 250 mM(如 220 mM ± 33 mM 至 250 mM ± 37.5 mM)的濃度存在於醫藥配製物內。在一些實施例中，所述醫藥配製物包含 220 mM 蔗糖。

【0216】 在一些實施例中，蔗糖以在某些條件下使抗體穩定的濃度存在。在一些實施例中，此類條件可以包括熱應力。

【0217】 緩衝液或緩衝系統

【0218】 本揭露的醫藥配製物還可以包含緩衝液或緩衝系統，其用於維持穩定的 pH 並幫助使抗體穩定。如本文所用的術語「緩衝液」表示保持穩定的 pH 或抵抗溶液的 pH 發生變化的醫藥上可接受的緩衝液。在例示性實施例中，所述緩衝液包含組胺酸。在本揭露的上下文中，「組胺酸緩衝液」或「包含組胺酸的緩衝液」是包含組胺酸胺基酸的緩衝液。組胺酸緩衝液的例子包括組胺

酸氯化物、組胺酸乙酸鹽、組胺酸磷酸鹽和組胺酸硫酸鹽。在例示性實施例中，所述組胺酸緩衝液是通過將 L-組胺酸和 L-組胺酸鹽酸鹽(例如一水合物)以確定的量和比率溶解來製備的。在一個實施例中，通過用稀鹽酸滴定 L-組胺酸(游離鹼，固體)來製備組胺酸緩衝液。術語「組胺酸」在整個本揭露中與「組胺酸緩衝液」可互換使用。

【0219】 在一些實施例中，存在 L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。在一些實施例中，L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽的濃度為約 10 mM，如 10 mM ± 3 mM。在一些實施例中，L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽的濃度為約 20 mM，如 20 mM ± 3 mM。

【0220】 螯合劑

【0221】 在一些實施例中，本揭露的醫藥配製物可以包含一種或多種螯合劑，例如金屬螯合劑。金屬螯合劑可以保護蛋白質在金屬暴露下的化學穩定性。

【0222】 在某些實施例中，所述醫藥配製物還包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)及其鹽、及其任何組合。在某些實施例中，所述螯合劑選自 EDTA 和/或 DTPA。

【0223】 在某些實施例中，螯合劑(如 EDTA 和 DTPA)的濃度為約 10 μM，如 10 μM ± 1.5 μM。

【0224】 另外的成分

【0225】 在一些實施例中，本揭露的醫藥配製物可以包含一種或多種另外的賦形劑。

【0226】 然而，在一些實施例中，所述醫藥配製物不需要任何另外的賦形劑(如精胺酸)，其用於保持降低的黏度或降低本文公開的配製物的黏度。

【0227】 在一些實施例中，所述配製物不包含氯化鈉。

【0228】 在一些實施例中，根據本揭露的醫藥配製物由以下組成或基本上由以下組成：本文所公開的抗體、蔗糖、聚山梨醇酯 80、L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽和 EDTA，每種成分以本文所述的量存在。

【0229】 在一些實施例中，根據本揭露的醫藥配製物由以下組成或基本上由以下組成：本文所公開的抗體、蔗糖、聚山梨醇酯 80 以及 L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽，每種成分以本文所述的量存在。

【0230】 pH

【0231】 所述醫藥配製物的 pH 被優化以保持抗體的穩定性，例如當所述醫藥配製物呈水性形式時。在一些實施例中，所述配製物的 pH 具有約 5.5 至約 6.3(如 5.5 ± 0.2 至 6.3 ± 0.2)的 pH。在一些實施例中，所述配製物的 pH 為約 5.8 至 6.2。例如，本揭露的配製物可以具有約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9、約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4 或約 6.5 的 pH。在某些例示性實施例中，所述配製物的 pH 為約 6.0 ± 0.2。在一個實施例中，所述配製物的 pH 為約 6.0 或 6.2。

【0232】 ***穩定性和其他屬性***

【0233】 已經證明，本文所述的賦形劑及其量為醫藥配製物提供了所需的稠度、黏度或穩定作用，所述醫藥配製物包含濃度為約 75 mg/mL 至約 138 mg/mL(如 75 mg/mL ± 11.25 mg/mL 至 125 mg/mL ± 18.75 mg/mL 或高達 138 mg/mL ± 20.7 mg/mL)的抗 hOX40L 抗體或其抗原結合片段。各種實施例中的水性醫藥配製物通常不含顆粒或基本上不含顆粒。

【0234】 在各種實施例中，本揭露的醫藥配製物通常表現出高水平的穩定性。如本文關於醫藥配製物所用的術語「穩定」意指醫藥配製物內的抗體在確

定條件下儲存後保持可接受程度的化學結構或生物功能。配製物可能是穩定的，即使在儲存確定量的時間後其中所含的抗體不能保持 100%的其化學結構或生物功能。在某些情況下，在儲存確定量的時間後，抗體結構或功能保持約 90%、約 95%、約 96%、約 97%、約 98%或約 99%可被視為「穩定」。

【0235】 穩定性尤其可以通過測定在確定溫度下儲存確定量的時間後在配製物中保持天然抗體的百分比來測量。天然抗體的百分比尤其可以通過尺寸排阻層析法(例如，尺寸排阻高效液相層析法[SE-HPLC])來測定，因此「天然」意味著未聚集和未降解。本文所用的短語「可接受程度的穩定性」意指在給定溫度下儲存確定量的時間後，可以在配製物中檢測到至少 85%的天然形式的抗體。

【0236】 在某些實施例中，至少約 85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%的天然形式的抗體可以在儲存確定量的時間後的配製物中通過尺寸排阻層析法檢測到。在其之後測量穩定性的確定量的時間可以是至少 14 天、至少 28 天、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月，其中在約 5℃ 預測至少 1 年。當評估穩定性時，醫藥配製物可以儲存的確定溫度可以是約-80℃ 至約 40℃ 的任何溫度，例如，在約-80℃、約-65℃、約-30℃、約-20℃、約 0℃、約 4°-8℃、約 5℃、約 25℃、約 35℃、約 37℃ 或約 40℃ 儲存。

【0237】 例如，如果在 40℃ 儲存 28 天後，通過 SE-HPLC 可以檢測到大於約 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%或 98%的天然抗體，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。如果在-20℃ 儲存三個月後，通過 SE-HPLC 檢測到大於約 96%、97%或 98%的天然抗體，則醫藥配製物也可以被認為是穩

定的。如果在-30ºC 儲存三個月後，通過 SE-HPLC 檢測到大於約 96%、97%或 98%的天然抗體，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。如果在-80ºC 儲存三個月後，通過 SE-HPLC 檢測到大於約 96%、97%或 98%的天然抗體，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。

【0238】 穩定性尤其可以通過測定在確定溫度下儲存確定量的時間後在配製物內形成聚集體的抗體的百分比來測量，其中穩定性與形成的聚集體的百分比成反比。聚集的抗體的百分比尤其可以通過尺寸排阻層析法(例如，尺寸排阻高效液相層析法[SE-HPLC])來測定。本文所用的短語「可接受程度的穩定性」意指在給定溫度下儲存確定量的時間後，在配製物中檢測到最多 6%的抗體呈聚集形式。在某些實施例中，可接受程度的穩定性意味著在給定溫度下儲存確定量的時間後，可以在配製物中的聚集體中檢測到最多約 6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體。在其之後測量穩定性的確定量的時間可以是至少 2 周、至少 28 天、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月或更長時間。當評估穩定性時，醫藥配製物可以儲存的溫度可以是約-80ºC 至約 40ºC 的任何溫度，例如，在約-80ºC、約-65ºC、約-30ºC、約-20ºC、約 0ºC、約 4°-8ºC、約 5ºC、約 25ºC、約 35ºC、約 37ºC 或約 40ºC 儲存。

【0239】 例如，如果在 5ºC 儲存六個月後，以聚集形式檢測到小於約 3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體，則醫藥配製物可以被認為是穩定的。如果在 25ºC 儲存六個月後，以聚集形式檢測到小於 4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。如果在 40ºC 儲存 28 天後，以聚集形

式檢測到小於 6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。如果在-20℃、-30℃、約-65℃ 或-80℃ 儲存三個月後，以聚集形式檢測到小於約 3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。

【0240】 穩定性還尤其可以通過測定在離子交換過程中以更具酸性部分(「酸性形式」)而不是以抗體的主要部分(「主要電荷形式」)遷移的抗體的百分比來測量，其中穩定性與抗體的酸性形式的部分成反比。雖然不希望受理論束縛，但抗體的脫醯胺作用可能導致抗體變得更帶負電荷，從而相對於未脫醯胺的抗體更具酸性(參見例如，Robinson, N., Protein Deamidation, PNAS, 2002 年 4 月 16 日, 99(8):5283-5288)。「酸化」抗體的百分比尤其可以通過離子交換層析法(例如，陽離子交換高效液相層析法[CEX-HPLC])或成像毛細管等電聚焦(iCIEF)來測定。本文所用的短語「可接受程度的穩定性」意指在確定的溫度下儲存確定量的時間後，在配製物中檢測到最多 49%的抗體呈更具酸性形式。在某些實施例中，可接受程度的穩定性意味著在給定溫度下儲存確定量的時間後，可以在配製物中檢測到最多約 45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的呈酸性形式的抗體。在其之後測量穩定性的確定量的時間可以是至少 2 周、至少 28 天、至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少 24 個月或更長時間。當評估穩定性時，醫藥配製物可以儲存的溫度可以是約-80℃至約 40℃ 的任何溫度，例如，在約-80℃、約-65 ℃、約-30℃、約-20℃、約 0℃、約 4°-8℃、約 5℃、約 25℃ 或約 40℃ 儲存。

【0241】 例如，如果在-80ºC、-30ºC 或-20ºC 儲存三個月後，小於約 30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體呈更具酸性的形式，則醫藥配製物可以被認為是穩定的。如果在 5ºC 儲存六個月後，小於約 32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體呈更具酸性的形式，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。如果在 25ºC 儲存六個月後，小於約 43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體呈更具酸性的形式，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。如果在 40ºC 儲存 28 天後，小於約 49%、48%、47%、46%、45%、44%、43%、42%、41%、40%、39%、38%、37%、36%、35%、34%、33%、32%、31%、30%、29%、28%、27%、26%、25%、24%、23%、22%、21%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或 0.1%的抗體可以以更具酸性的形式被檢測到，則醫藥配製物也可以被認為是穩定的。

【0242】 可以使用其他方法來評估本揭露的配製物的穩定性，例如，差示掃描量熱法(DSC)以確定熱穩定性，受控攪拌以確定機械穩定性，以及在約 350 nm 或約 405 nm 處的吸光度以確定溶液濁度。例如，如果在約 5ºC 至約 25ºC 儲

存 6 個月或更長時間後，配製物的 OD_{405} 的變化比配製物在時間零點的 OD_{405} 小約 0.05(例如，0.04、0.03、0.02、0.01 或更小)，則本揭露的配製物可以被認為是穩定的。

【0243】 測量抗體對其靶標的生物活性或結合親和力也可用於評估穩定性。例如，如果在例如 5℃、25℃、40℃ 等儲存確定量的時間(例如 1 至 12 個月)後，配製物中所含的抗 hOX40L 抗體以所述儲存前抗體的結合親和力的至少 90%、95%或更多的親和力結合 hOX40L，則本揭露的配製物可以被認為是穩定的。結合親和力可以通過例如 ELISA 或等離子體共振來測定。生物活性可以通過 hOX40L 活性測定來測定，例如使表現 hOX40L 的細胞與包含抗 hOX40L 抗體的配製物接觸。所述抗體與這種細胞的結合可以直接例如經由 FACS 分析來測量。

【0244】 可替代地，hOX40L 系統的下游活性可以在存在所述抗體的情況下測量，並與不存在所述抗體的情況下 hOX40L 系統的活性進行比較。在一些實施例中，hOX40L 可以對於細胞是內源性的。

【0245】 在一個實施例中，在 40℃ 儲存 28 天後，所述水性醫藥配製物中至少 91%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法(SE-HPLC)所測量的。在一個實施例中，在 25℃ 儲存 8 周後，所述水性醫藥配製物中至少 94%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。在一個實施例中，在 5℃ 儲存 16 周後，所述水性醫藥配製物中至少 98%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。在一個實施例中，在-65℃ 儲存 16 周後，所述水性醫藥配製物中至少 98%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。當通過尺寸排阻層析法測量時，所述水性醫藥配製物包含主峰種類、

高分子量(HMW)種類和低分子量(LMW)種類。如本文所用的「天然構形」是指通過 SE-HPLC 測量的主峰種類。

【0246】 在一個實施例中，在 40ºC 儲存 28 天後，本文公開的配製物中至少 55%的所述抗體是主要電荷變體，如通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量的。在一個實施例中，在 25ºC 儲存 16 周後，本文公開的配製物中至少 65%的所述抗體是主要電荷變體，如通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量的。在一個實施例中，在 5ºC 儲存 16 周後，本文公開的配製物中至少 70%的所述抗體是主要電荷變體，如通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量的。在一個實施例中，在-65ºC 儲存 16 周後，本文公開的配製物中至少 70%的所述抗體是主要電荷變體，如通過成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量的。

【0247】 在一些實施例中，所述水性醫藥配製物在冷凍和解凍後是穩定的。在一些實施例中，所述水性醫藥配製物在-65ºC、5ºC 或 25ºC 儲存至少 16 周後是穩定的。在一些實施例中，所述水性醫藥配製物在 40ºC 儲存至少 8 周後是穩定的。在一些實施例中，所述水性醫藥配製物在 5ºC 儲存至少 1 年後是穩定的。在一些實施例中，所述水性醫藥配製物被容納在合適的容器中並保持上述穩定性。

【0248】 ***藥用單位劑型***

【0249】 提供了特異性結合 OX40L 的配製的抗體的單位劑型。在各種實施例中，單位劑型包含本文所述的水性醫藥配製物，並且適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。在一些實施例中，所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。在一些實施例中，所述單位劑型可以容納在具有特定體積的公開的

水性醫藥配製物的合適容器中。在一些實施例中，所述單位劑型可以處於容器(例如小瓶)中，使得可以從容器中取出規定劑量的抗體以投予患者。

【0250】 在一些實施例中，容納在容器中的單位劑型可以包括約 2.4 mL 的所公開配製物。在一些實施例中，所述單位劑型的可提取體積為約 2 mL 的所公開配製物。在一些實施例中，所述單位劑型的可提取體積為約 1 mL 的所公開配製物。在一些實施例中，單位劑型被容納在合適的容器中，如具有塞子或蓋子的玻璃小瓶。在一個實施例中，所述合適的容器是注射器，其中將本文公開的水性醫藥配製物的單位劑型預先填充在注射器內。例如，所述注射器可以是預充式注射器，其可以包含安全系統，例如帶有針頭保護套(如 BD UltraSafe™ 或 BD UltraSafe Plus™針頭保護套)的安全系統。在另一個例子中，所述注射器可以是預充式筆或自動注射器裝置。在一些實施例中，容納在容器(如小瓶)中的單位劑型可以包含約 2.4 ml 本文公開的配製物，使得所述單位劑型包含 180 ± 27 mg 至 331 ± 49.7 mg 抗體。在一些實施例中，容納在容器中的單位劑型包括約 300 ± 45 mg 本文公開的抗體。在一些實施例中，容納在容器(如預充式注射器、具有安全系統的預充式注射器、預充式筆或自動注射器裝置)中的單位劑型可以包含約 1 mL 本文公開的配製物，使得所述單位劑型包含約 125 mg 抗體。在一些實施例中，容納在容器(如預充式注射器、具有安全系統的預充式注射器、預充式筆或自動注射器裝置)中的單位劑型可以包含約 2 mL 本文公開的配製物，使得所述單位劑型包含約 250 mg 抗體。

【0251】 在一些實施例中，配製的抗體的單位劑型不是凍乾的。

【0252】 在一些實施例中，所述抗體、醫藥配製物和/或配製的抗體處於配備有橡膠塞的玻璃小瓶中。

【0253】 **包裝的藥物產品和套組**

【0254】 ***包裝的產品***

【0255】 在一個態樣，提供了藥物產品，所述藥物產品在適合於儲存和/或投予本文所述醫藥配製物的容器內包含本揭露的醫藥配製物。例如，所述醫藥配製物可以被容納在具有確定體積的密封且消毒的塑膠或玻璃容器(如小瓶、安瓿、注射器、藥筒或瓶子)內。不同類型的小瓶可以用於容納本揭露的配製物，包括例如透明和不透明(例如琥珀色)的玻璃或塑膠小瓶。同樣地，任何類型的注射器都可以用於容納或投予本揭露的醫藥配製物。

【0256】 具體地，本揭露的醫藥配製物可以容納在「標準鎢」注射器或「低鎢」注射器內。如本領域普通技術人員所理解的，製造玻璃注射器的過程通常包括使用熱鎢棒，所述熱鎢棒的作用是刺穿玻璃，從而形成孔，液體可以從孔中被抽吸並從注射器中排出。該過程導致微量鎢沉積在注射器的內表面上。隨後的洗滌和其他處理步驟可以用於減少注射器中鎢的量。如本文所用，術語「標準鎢」意指注射器含有大於或等於十億分之 500(ppb)的鎢。術語「低鎢」意指注射器含有小於 500 ppb 的鎢。例如，根據本揭露的低鎢注射器可以含有小於約 490、480、470、460、450、440、430、420、410、390、350、300、250、200、150、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10 或更少 ppb 的鎢。

【0257】 可以對注射器中使用的橡膠柱塞和用於封閉小瓶開口的橡膠塞進行塗覆，以防止注射器或小瓶中的藥物內容物受到污染或保持其穩定性。因此，根據某些實施例，本揭露的醫藥配製物可以被容納在包含塗覆柱塞的注射器內，或者被容納在用塗層橡膠塞密封的小瓶內。例如，柱塞或塞子可以塗覆有碳氟薄膜。適合與含有本揭露的醫藥配製物的小瓶和注射器一起使用的塗覆

塞子或柱塞的例子在例如美國專利號 4,997,423、5,908,686、6,286,699、6,645,635 和 7,226,554 中提及，將其內容通過引用以其整體併入本文。可以在本揭露的上下文中使用的特定例示性塗覆橡膠塞和柱塞可從 West Pharmaceutical Services, Inc.(賓夕法尼亞州萊昂維爾(Lionville, PA))以商品名「FLUROTEC®」商購。FLUROTEC®是碳氟塗層的一個例子，用於最大限度地減少或防止藥物產品黏附在橡膠表面上。

【0258】 根據本揭露的某些實施例，所述醫藥配製物可以容納在包含塗覆碳氟的柱塞的低鎢注射器內。所述醫藥配製物可以通過腸胃外途徑投予患者，如注射(例如，皮下、靜脈內、肌內、腹膜內等)或經皮、黏膜、經鼻、肺部或口服投予。許多可重複使用的筆式或自動注射器式遞送裝置可以用於皮下遞送本揭露的醫藥配製物。例子包括但不限於 AUTOPEN™(Owen Mumford, Inc.，英國伍德斯托克)，DISETRONIC™筆(Disetronic Medical Systems，瑞士伯格多夫)，HUMALOG MIX 75/25™筆、HUMALOG™筆、HUMALIN 70/30™筆(Eli Lilly and Co.，印第安那州印弟安納波里斯)，NOVOPEN™ I、II 和 III(Novo Nordisk，丹麥哥本哈根)，NOVOPEN JUNIOR™(Novo Nordisk，丹麥哥本哈根)，BD™筆(Becton Dickinson，新澤西州佛蘭克林湖)，OPTIPEN™，OPTIPEN PRO™，OPTIPEN STARLET™以及 OPTICLIK™(Sanofi-Aventis，德國法蘭克福)。可用於皮下遞送本揭露的醫藥配製物的一次性筆式或自動注射器式遞送裝置的例子包括但不限於 SOLOSTAR™筆(Sanofi-Aventis)、FLEXPEN™(Novo Nordisk)和 KWIKPEN™(Eli Lilly)、SURECLICK™自動注射器(Amgen，加利福尼亞州千橡市)、PENLET™(Haselmeier，德國斯圖加特)、EPIPEN®(Dey, L.P.)、HUMIRA™筆(Abbott Labs，伊利諾州雅培科技園)、MOLLY®自動注射器(SHL Medical AG，

瑞士楚格)、YPSOMATE 自動注射器(Ypsomed AG，瑞士布格多夫)、BD PHYSIOJECT™ 自動注射器(Becton, Dickinson and Company)以及 REFLEX 自動注射器(Sanofi-Aventis)。

【0259】 本文還考慮使用微輸注器來遞送本揭露的醫藥配製物。如本文所用，術語「微輸注器」意指皮下遞送裝置，其被設計成在延長的時間段(例如，約 10、15、20、25、30 或更多分鐘)內緩慢投予大體積(例如，高達約 2.5 mL 或更多)的治療性配製物。參見例如，U.S. 6,629,949；US 6,659,982；以及 Meehan 等人, J. Controlled Release 46:107-116 (1996)。微輸注器特別適用於遞送包含在高濃度(例如，約 100、125、150、175、200 mg/mL 或更高)或黏稠溶液中的大劑量治療性蛋白質。

【0260】 包含本文公開的水性配製物的合適的容器和包裝的藥物的非限制性例示性實施例進一步如下列出：

- 一種玻璃小瓶，所述玻璃小瓶含有水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。
- 一種藥物遞送裝置，所述藥物遞送裝置含有水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。
- 一種預充式注射器，所述預充式注射器含有水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。所述預充式注射器可以具有安全系統，例如，被動針頭保護套(例如 BD UltraSafe™或 BD UltraSafe Plus™ 針頭保護套)。所述預充式注射器可以含有體積高達 1 mL 或高達 2 mL 的水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，所述預充式注射器包含在 1 mL 溶液中的約 125 mg 艾莫特利單

抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。在一個實施例中，所述預充式注射器包含在 2 mL 溶液中的約 250 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。

• 一種微輸注器，所述微輸注器含有水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。

• 一種筆式遞送裝置，所述筆式遞送裝置含有水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。所述筆式遞送裝置可以是可重複使用的筆式遞送裝置。所述筆式遞送裝置可以是一次性筆式遞送裝置。所述筆式遞送裝置可以含有體積高達 1 mL 或高達 2 mL 的水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，所述筆式遞送裝置包含在 1 mL 溶液中的 125 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。在一個實施例中，所述筆式遞送裝置包含在 2 mL 溶液中的 250 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。

• 一種自動注射器式遞送裝置，所述自動注射器式遞送裝置含有水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。所述自動注射器式遞送裝置可以含有體積高達 1 mL 或高達 2 mL 的水性配製物，所述水性配製物包含抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段。在一個實施例中，所述自動注射器式遞送裝置包含在 1 mL 溶液中的 125 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。在一個實施例中，所述自動注射器式遞送裝置包含在 2 mL 溶液中的 250 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。

【0261】 例示藥物遞送裝置可以涉及如在 ISO 11608-1:2014(E)的章節 5.2 的表 1 中描述的基於針的注射系統。如在 ISO 11608-1:2014(E)中所描述的，基

於針的注射系統可以廣泛地區分成多劑量容器系統和單劑量(具有部分或全部排放的)容器系統。所述容器可以是可替換容器或集成的不可替換容器。

【0262】 如在 ISO 11608-1:2014(E)中進一步描述的，多劑量容器系統可以涉及具有可替換容器的基於針的注射裝置。在此類系統中，每個容器容納多個劑量，所述劑量的大小可以是固定的或可變的(由使用者預設)。另一種多劑量容器系統可以涉及具有集成的不可替換容器的基於針的注射裝置。在此類系統中，每個容器容納多個劑量，所述劑量的大小可以是固定的或可變的(由使用者預設)。

【0263】 如在 ISO 11608-1:2014(E)中進一步描述的，單劑量容器系統可以涉及具有可替換容器的基於針的注射裝置。在此類系統的一個例子中，每個容器容納單個劑量，由此排出整個可遞送體積(全部排放)。在另外的例子中，每個容器容納單個劑量，由此排出可遞送體積的一部分(部分排放)。如還在 ISO 11608-1:2014(E)中描述的，單劑量容器系統可以涉及具有集成的不可替換容器的基於針的注射裝置。在此類系統的一個例子中，每個容器容納單個劑量，由此排出整個可遞送體積(全部排放)。在另外的例子中，每個容器容納單個劑量，由此排出可遞送體積的一部分(部分排放)。

【0264】 在國際公開案 WO 2015/004052 中描述了具有手動針頭插入的例示套筒觸發自動注射器。在國際公開案 WO 2016/193346 和 WO 2016/193348 中描述了例示可聽劑量結束回饋機制。在國際公開案 WO 2016/193352 中描述了使用自動注射器之後的例示針頭安全機制。在國際公開案 WO 2016/193353 中描述了用於注射器自動注射器的例示針鞘移除機制。在國際公開案 WO 2016/193355 中描述了用於支撐注射器的軸向位置的例示支撐機制。

【0265】在實施例中，進一步提供了包含本文公開的水性醫藥配製物的密封容器。在一些實施例中，所述密封容器可以是小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器，其含有體積高達 1 mL、高達 2 mL 或高達 2.25 mL 的本文公開的水性配製物。在一些實施例中，用橡膠塞或蓋子密封玻璃注射小瓶。在一個實施例中，所述容器是單室或多室注射器。

【0266】在一個實施例中，提供了包含水性醫藥配製物的預充式注射器，所述水性醫藥配製物包含：125 mg/mL ± 18.75 mg/mL 至 138 mg/mL ± 20.7 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；20 ± 3 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM ± 33 mM 蔗糖；以及 0.04%(w/v) ± 0.006%(w/v)聚山梨醇酯 80，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2。所述水性醫藥配製物的體積可以是大約 1 mL ± 0.15 ml 至 2.4 ml ± 0.36 ml(例如 2 mL)。在一個實施例中，所述注射器是配備有 27 號薄壁針頭、塗覆碳氟橡膠柱塞和橡膠針頭護罩的 1 mL 長玻璃注射器。在一個實施例中，所述注射器是配備有 27 號針頭、FM27 橡膠針頭護罩和塗覆 FLUROTEC®的 4023/50 橡膠柱塞的 OMPI 1 mL 長玻璃注射器。

【0267】在一個實施例中，提供了含有水性醫藥配製物的預充式注射器，所述水性醫藥配製物包含：約 62.5 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；10 mM ±1.5 mM 或約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM ± 33 mM 或約 220 mM 蔗糖；約 10 μM EDTA；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2，優選約 6。所述預充式注射器可以包含在 2 mL 溶液中的約 125 mg 所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)(62.5 mg/mL)。因此，應理解的是，本發明提供了含有 2 mL 體積的水性醫藥配製物的預充式注射器，所述水性醫藥配製物包含：約 62.5 mg/mL 的

所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；約 220 mM 蔗糖；約 10 μM EDTA；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2，優選約 6。

【0268】 在一個實施例中，提供了含有水性醫藥配製物的預充式注射器，所述水性醫藥配製物包含：約 125 mg/mL ± 18.75 mg/mL 或約 125 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；10 mM ±1.5 mM 或約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM ± 33 mM 或約 220 mM 蔗糖；約 10 μM EDTA；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2，優選約 6。所述預充式注射器可以包含在 2 mL 溶液中的約 250 mg 所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)(125 mg/mL)。因此，應理解的是，本發明提供了含有 2 mL 體積的水性醫藥配製物的預充式注射器，所述水性醫藥配製物包含：約 125 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；約 220 mM 蔗糖；約 10 μM EDTA；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2，優選約 6。

【0269】 在一個實施例中，提供了包含安全系統(如被動針頭保護套，例如 BD UltraSafe™或 BD UltraSafe Plus™針頭保護套)的預充式注射器，所述預充式注射器包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：125 mg/mL ± 18.75 mg/mL 或約 125 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；10 mM ± 1.5 mM 或約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM ± 33 mM 或約 220 mM 蔗糖；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；約 10 μM EDTA；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2。所述水性醫藥配製物的體積可以是大約

1 mL ± 0.15 ml 至 2.4 ml ± 0.36 ml。在一個實施例中，所述注射器是配備有 27 號薄壁針頭、塗覆碳氟橡膠柱塞和被動針頭保護套的 1 mL 長玻璃注射器。在一個實施例中，所述注射器是配備有 27 號針頭、FM27 橡膠針頭護罩和塗覆 FLUROTEC®的 4023/50 橡膠柱塞的 OMPI 1 mL 長玻璃注射器。在一個實施例中，所述預充式注射器包含在 1 mL 溶液中的 125 mg 或約 125 mg 艾莫特利單抗 (125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。因此，應理解的是，本發明提供了包含安全系統的預充式注射器，所述預充式注射器含有 1 mL 體積的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：約 125 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；約 220 mM 蔗糖；約 10 μM EDTA；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2。在另一個實施例中，所述預充式注射器包含在 2 mL 溶液中的 250 mg 或約 250 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。因此，應理解的是，本發明提供了包含安全系統的預充式注射器，所述預充式注射器含有 2 mL 體積的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：約 125 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；約 220 mM 蔗糖；約 10 μM EDTA；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2。

【0270】 在一個實施例中，提供了含有水性醫藥配製物的預充式筆或自動注射器裝置，所述水性醫藥配製物包含：125 mg/mL ± 18.75 mg/mL 或約 125 mg 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；10 mM ± 1.5 mM 或約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；220 mM ± 33 mM 或約 220 mM 蔗糖；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；約 10 μM EDTA；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約

5.8 至約 6.2。所述水性醫藥配製物的體積可以是大約 1 mL ± 0.15 ml 至 2.4 ml ± 0.36 ml。在一個實施例中，所述預充式筆裝置包含在 1 mL 溶液中的 125 mg 或約 125 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。因此，應理解的是，本發明提供了含有 1 mL 體積的水性醫藥配製物的預充式筆或注射器裝置，所述水性醫藥配製物包含：約 125 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；約 220 mM 蔗糖；約 10 μM EDTA；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2。在另一個實施例中，所述預充式筆裝置包含在 2 mL 溶液中的 250 mg 或約 250 mg 艾莫特利單抗(125 mg/mL ± 18.75 mg/mL)。因此，應理解的是，本發明提供了含有 2 mL 體積的水性醫藥配製物的預充式筆或注射器裝置，所述水性醫藥配製物包含：約 125 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段(例如艾莫特利單抗)；約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；約 220 mM 蔗糖；約 10 μM EDTA；約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及水，其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 5.8 至約 6.2。

【0271】 在一些實施例中，包含容納在容器(例如，預充式注射器或玻璃小瓶)中的水性醫藥配製物的藥物產品具有如上所述的穩定性屬性。

【0272】 ***套組***

【0273】 本揭露還提供了包含本文公開的醫藥配製物的套組。

【0274】 在一些實施例中，套組包含上文所述的容器(如玻璃瓶、藥物遞送裝置、預充式注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器)，所述容器包含本文公開的水性醫藥配製物。

【0275】在一些實施例中，套組包含含有本文所述的水性醫藥配製物的密封容器和用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者的至少一個單獨的注射裝置。

【0276】在一些實施例中，所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。在一些實施例中，所述注射裝置是單室或多室注射器。

【0277】在某些例示性實施例中，本揭露的套組還包含不與 hOX40L 抗原反應的對照抗體。在特定實施例中，本揭露的套組可以含有基本上分離的 hOX40L 抗原作為對照。

【0278】在一些實施例中，本文公開的套組還可以包含含有銷售授權號(例如，FDA 或 EMA 授權號)的標籤或說明書。

【0279】在另一個具體實施例中，本揭露的套組含有用於檢測經修飾的抗體與 hOX40L 結合的工具。

【0280】在一個例子中，提供了套組，所述套組包含含有抗 OX40L 抗體或其抗原結合片段的水性配製物、包裝和用於治療特應性皮炎的說明書。

【0281】在一個實施例中，套組包含在一個或多個容器中的本揭露的抗體(例如純化的抗體)和抗原(例如，所述抗體可以與可檢測的基質(如螢光化合物、酶基質、放射性化合物或發光化合物)或識別第一抗體的第二抗體接合)。在具體實施例中，所述套組可以包括重組產生或化學合成的 hOX40L 抗原。所述套組中提供的 hOX40L 抗原也可以附接在固體支援物上。在更具體的實施例中，上述套組的檢測工具包括與 hOX40L 抗原附接的固體支持物。此類套組還可以包括未附接的報告物標記的抗人抗體。在該實施例中，抗體與 hOX40L 抗原的結合可以通過所述報告物標記的抗體的結合來檢測。

【0282】 **製備方法**

【0283】 本揭露的實施例提供了用於製備本文所述的醫藥配製物和單位劑型的方法。

【0284】 在一些實施例中，特異性結合 OX40 配體(OX40L)的抗體在合適的細胞培養物中表現。細胞培養物中的抗體通常經歷至少一個層析步驟和至少一個超濾步驟，從而產生純化的抗體溶液。可以調節純化的抗體溶液以使其具有特定所需的抗體濃度，並添加特定賦形劑和調節 pH。

【0285】 在一個實施例中，包含根據所揭露的配製物所述的配製的抗 OX40L 抗體的醫藥配製物可以通過以下方式製備：1) 緩衝液交換以實現目標緩衝液濃度和 pH，然後 2) 濃度上調至高於目標濃度。

【0286】 在一些實施例中，將抗體的濃度調節至範圍為約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的所需濃度，添加 EDTA、蔗糖、L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽和聚山梨醇酯 80，並將 pH 調節至約 5.5 至約 6.5。在一個實施例中，將抗體的濃度調節至約 28 mg/mL。在一個實施例中，將抗體的濃度調節至約 31 mg/mL 至約 125 mg/mL。在一個實施例中，將抗體的濃度調節至約 31 mg/mL。

【0287】 在一些實施例中，將抗體的濃度調節至範圍為約 75 mg/mL 至約 138 mg/mL 的濃度，添加蔗糖、L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽和聚山梨醇酯 80，並將 pH 調節至約 5.5 至約 6.5。在一個實施例中，將抗體的濃度調節至 75 ± 11.25 mg/mL。在另一個實施例中，將抗體的濃度調節至 138 ± 20.7 mg/mL。在又另一個實施例中，將抗體的濃度調節至 125 ± 18.75 mg/mL。

【0288】 在一些實施例中，將配製物的 pH 調節至約 5.5 至約 6.5，如 5.5 ± 0.2 至 6.5 ± 0.2。在一些實施例中，將 pH 調節至約 6，如 6.0 ± 0.2。在一些實施例中，將 pH 調節至 6.0。在一些實施例中，將 pH 調節至 6.2。

【0289】 在一些實施例中，蔗糖的濃度為約 220 mM，如 220 mM ± 33 mM；EDTA 的濃度約為 10 μM，如 10 μM ± 1.5 μM；L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽的濃度為約 10 mM，如 10 mM ± 1.5 mM；並且聚山梨醇酯 80 的濃度為約 0.04% v/v(如 0.04%(w/v) ± 0.006%(w/v))或濃度為約 0.06% v/v(如 0.06%(w/v) ± 0.009%(w/v))。

【0290】 在一些實施例中，蔗糖的濃度為約 220 mM，如 220 mM ± 33 mM；L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽的濃度為約 20 mM，如 20 mM ± 3 mM；並且聚山梨醇酯 80 的濃度為約 0.04% v/v，如 0.04%(w/v) ± 0.006%(w/v)。

【0291】 本文公開的醫藥配製物可以由艾莫特利單抗的散裝純化原料藥(BPDS)在溶液中在 pH 6.2 的緩衝液(如具有 25 mM L-組胺酸/L-組胺酸鹽酸鹽的緩衝液)中製備，所述溶液含有低濃度(如大約 10.1 g/L)的艾莫特利單抗。溶液中的散裝純化原料藥可以在 ≤ 65°C 儲存，從生產之日起至材料等分、配混並轉移到另一適當的儲存條件之日止。

【0292】 在一些實施例中，配製的抗體不是凍乾的，並且醫藥配製物不呈凍乾形式。

【0293】 在一些實施例中，配製的抗體是凍乾的，並且醫藥配製物呈凍乾形式。

【0294】 蛋白質濃度、pH 值和密度可以在處理 BPDS 後確定，並通過使用標準稀釋程序將它們用於批次配製物的所需計算。配製物可以通過將賦形劑儲

備溶液添加到散裝藥物產品的目標配製物中來配製。可以確定並確認最終複合溶液的蛋白質濃度、重量滲透壓莫耳濃度和 pH。

【0295】 在一些實施例中，可以使用 0.22 μm 聚偏氟乙烯(PVDF)膜過濾器過濾所製備的配製物溶液。

【0296】 在一些實施例中，含有根據本文所述方法製備的抗體的配製物溶液可以用作主要包裝材料並填充在合適的容器中以生產包裝的藥物產品。在某些實施例中，可以將包裝材料填充(遵守無菌技術)在小瓶(例如玻璃小瓶)中。在一些實施例中，所述容器是 6R/20 mm 玻璃 I 型小瓶，其中填充 2.4 mL 目標填充體積的配製的溶液，然後用 20 mm 溴丁基橡膠塞(注射和冷凍乾燥的塞子)塞住小瓶並用 20 mm 鋁制翻轉密封件密封。

【0297】 在一些實施例中，所述容器是注射器。在一些實施例中，所述注射器是低鎢玻璃注射器。在一個實施例中，所述注射器是 NUOVA OMPI 1 mL 長玻璃注射器，其配備有 27-G 薄壁針頭、塗覆 FLUROTEC 的 4023/50 橡膠塞和 FM 27 橡膠尖端蓋。

【0298】 醫藥配製物的用途

【0299】 本揭露的醫藥配製物和包裝的產品適合於通過腸胃外途徑(如皮下、靜脈內、肌內、腹膜內或皮內注射)投予哺乳動物(人或非人)受試者，用於治療、預防或改善與 OX40L 活性相關的任何疾病或障礙(包括由 OX40L 介導的疾病或障礙)。可以通過投予本揭露的醫藥配製物來治療或預防的例示性非限制性疾病和障礙包括自身免疫性障礙、發炎性疾病或病症、移植排斥等。在一些實施例中，本揭露的醫藥配製物和包裝的產品適用於治療疾病，如哮喘或特應性皮炎。

【0300】 **例示性實施例**

【0301】 **表 1a：配製物**

成分	FDS1	FDS1.1	FDS1.2
抗體(艾莫特利單抗)	31 mg/mL -125 mg/mL	62,5 mg/mL	125 mg/mL
組胺酸/組胺酸鹽酸鹽	10 mM	10 mM	10 mM
蔗糖	220 mM	220 mM	220 mM
聚山梨醇酯80	0.06% (w/v)	0.06% (w/v)	0.06% (w/v)
螯合劑	10 μM EDTA or 10 μM DTPA	10 μM EDTA	10 μM EDTA
PH	6.0	6.0	6.0
水	QS	QS	QS

【0302】 除了在穩定性和品質方面的良好特性外，上述例示性配製物 FDS1.1 和 FDS1.2 在人類中是安全的且耐受性良好。

【0303】 **表 1b：配製物**

成分	FDS1a	FDS2a	FDS3a
抗體(艾莫特利單抗)	125 mg/mL	138 mg/mL	75 mg/mL
組胺酸/組胺酸鹽酸鹽	20 mM	20 mM	20 mM
蔗糖	220 mM	220 mM	220 mM
聚山梨醇酯80	0.04% (w/v)	0.04% (w/v)	0.04% (w/v)
PH	6.0	6.0	6.0
水	QS	QS	QS

【0304】 本揭露的實施例的描述並不旨在窮舉或將本揭露限制為所公開的精確形式。儘管本文出於說明性目的描述了本揭露的具體實施例和實例，但如相關領域的技術人員將認識到的，在本揭露的範圍內可以進行各種等效修改。例如，雖然方法步驟或功能以給定的順序呈現，但替代實施例可以以不同的循序執行功能，或者功能可以基本上並存執行。本文提供的本公開本文的教導可

以適當地應用於其他程序或方法。本文所述的各種實施例可以組合以提供另外的實施例。如果需要，可以修改本揭露的各態樣以採用以上參考文獻和申請的配製物、功能和概念來提供本揭露的又另外的實施例。此外，由於生物功能等效性考慮，可以在不影響生物或化學作用的種類或量的情況下對蛋白質結構進行一些改變。可以對具體實施方式的公開內容作出這些和其他改變。所有此類修改都旨在包括在所附申請專利範圍的範圍內。

【0305】 任何前述實施例的特定要素均可以被組合或取代其他實施例中的要素。此外，雖然與本揭露某些實施例相關的優點已在這些實施例的上下文中被描述，但其他實施例也可以表現出此類優點，並且並非所有實施例都需要展現出此類優點以落入本揭露的範圍內。本揭露的任何部分可以與本揭露的任何其他部分組合來理解，除非從上下文中明顯看出。

【0306】 **實例**

【0307】 以下實例進一步說明了本揭露的態樣。然而，它們決不是對所闡述的本揭露的教導的限制。應理解的是，這些實例僅以說明的方式給出。根據以上討論和這些實例，本領域普通技術人員可以確定本揭露的實施例的基本特徵。在不偏離其精神和範圍的情況下，本領域技術人員可以對本揭露進行各種改變和修改，以使其適應各種用途和條件。本說明書中提及的所有出版物，包括專利和非專利文獻，均通過引用明確地併入本文。

【0308】 *縮寫：*

ArgHCl：精胺酸鹽酸鹽

BDP：散裝藥物產品

BPDS：散裝純化原料藥

CE-SDS：毛細管電泳-十二烷基硫酸鈉

CAD：電霧式檢測器

cIEF：毛細管等電聚焦

CR：與參考可比較的

DLS：動態光散射

DP：藥物產品

DS：原料藥

DSC：差示掃描量熱法

DTPA：二乙烯三胺五乙酸

EDTA：乙二胺四乙酸

ELISA：酶聯免疫吸附測定

Eur.Ph.：歐洲藥典

FCC：食品化學法典

FDS：配製原料藥

FIH：首次人體

F/T：冷凍/解凍

GMP：良好生產規範

HDPE：高密度聚乙烯

HisHCl：組胺酸鹽酸鹽

iCIEF：成像毛細管等電聚焦

iLAB LES：實驗室執行系統

HIAC：高精度液體顆粒計數器

HMWS：高分子量種類

LC/MS：液相層析質譜法

LIMS：實驗室資訊與管理系統

LMWS：低分子量種類

<LoQ：低於方法的定量限

NaCl：氯化鈉

N/A：不適用

NBE：無反吹

NF：國家處方集

NT：未測試

NTU：比濁法濁度單位

OD：光密度

PFVP：幾乎不含可見顆粒

pI：等電點

PS80：聚山梨醇酯 80

PVDF：聚偏二氟乙烯

RP-HPLC：反相高效液相層析法

SC：皮下

SEC：尺寸排阻層析法

SE-HPLC：尺寸排阻高效液相層析法

SL：標準線

SOP：標準操作程序

Tbd：尚未可用

TM：測試方法

TPP：中試裝置

UF/DF：超濾/滲濾

USP：美國藥典

PFS：預充式注射器

【0309】 在以下實例中，艾莫特利單抗(也稱為 SAR 445229 和 KY1005)被例示性地用作特異性結合 hOX40L 的抗體。艾莫特利單抗是一種全人 IgG4 κ 單株抗體，其具有含有 Leu235Glu 和 Ser228Pro Fc 突變的「IgG4-PE」恒定區。艾莫特利單抗包含含有 SEQ ID NO: 34 所示的胺基酸序列的 VH 結構域和含有 SEQ ID NO: 48 所示的胺基酸序列的 VL 結構域。

【0310】 實例 1 - 優化的穩定抗 hOX40L 抗體配製物的開發

【0311】 *目的*

【0312】 艾莫特利單抗(也稱為 SAR 445229 或 KY1005)是一種人抗 OX40L 亞類 G4PE κ mAb，所述抗體結合 OX40L 以阻斷與其受體 OX40(免疫系統的關鍵調節因子)的相互作用。艾莫特利單抗被設計為通過以下方式重新平衡免疫系統：在不廣泛抑制免疫系統的情況下，阻斷促炎效應 T 細胞的無規律啟動和增殖，以及促進抗炎調節 T 細胞的擴增。艾莫特利單抗作為特應性皮炎的療法目前正在進行臨床試驗。

【0313】 期望一種新的穩定配製物可以適當地用於任何劑量，如約 62.5 mg-550 mg，如 62.5 mg 的劑量、或 125 mg 的劑量、或 250 mg 的劑量、或 500 mg 的劑量。還期望其作為保質期為 24 個月的藥物產品提供。

【0314】 在本實例中，進行了一系列綜合研究以開發優化的抗 hOX40L 配製物。所述研究評估了抗體配製物的穩定性、可行性和可靠性。對於艾莫特利單抗水性藥物產品(DP)和散裝配製原料藥(FDS)的優化開發，緩衝液濃度和 pH、賦形劑種類、聚山梨醇酯 80(PS80)濃度和金屬螯合劑的影響都被嚴格地評估。

【0315】 將要開發的配製物和產品的初步目標產品品質概況示於表 1-1 中。

【0316】 **表 1-1：初步目標產品品質概況(QTPP)**

產品屬性目標	目標
藥物遞送要求	皮下(SC)注射
劑型	注射用溶液
初級包裝	BD Neopak 2.25 mL 27G 1/2 5B STW RNS FM30 HS 注射器，用 West 1-3 mL Novapure 4023/50 灰色柱塞封閉
強度	62.5 mg/PFS；125 mg/PFS；250 mg/PFS
蛋白質濃度	31.25 mg/mL；62.5 mg/mL；125 mg/mL
標稱體積	2 mL
儲存條件	5ºC±3ºC
目標保質期 ≥ 24 個月	≥ 24 個月

【0317】 ***材料與方法***

【0318】 *原料藥*

【0319】 製備了艾莫特利單抗配製原料藥(FDS)。FDS 的濃度通常製備為 > 138 mg/mL。對於本實例中的這些研究，將 FDS 配製成目標蛋白質和賦形劑濃度，並在無菌填充之前在層流下進行 0.22 μm 過濾。

【0320】 *賦形劑*

【0321】 配製物開發研究期間使用的所有賦形劑均為美國藥典(USP)和歐洲藥典(Eur. Ph.)級原材料。

【0322】 *可見顆粒檢查*

【0323】 由一名或兩名分析員在目視檢查裝置(Seidenader Maschinenbau GmbH)下分析可見顆粒。在檢查前用擦鏡紙清潔 DP 容器，以去除外表面的灰塵和指紋。

【0324】 *PH 測量*

【0325】 使用 Thermo-Scientific pH 探針和 pH 計測量緩衝液和配製的 mAb 溶液的 pH。當重複測量之間的差異在 0.1 pH 單位內時，認為結果是可比較的。

【0326】 *重量滲透壓莫耳濃度測量*

【0327】 使用凝固點降低滲透計(Advanced Instruments，OsmoPRO)對 20 μL 樣品進行重量滲透壓莫耳濃度測量(n = 2-3)。在樣品分析之前和之後測量重量滲透壓莫耳濃度標準品，以確保測量的準確性。

【0328】 *蛋白質濃度測量*

【0329】 通過在來自 Unchained Labs 的 Big Lunatic 系統上在微流體晶片上測量在 280 nm 處的 UV 吸光度來確定總蛋白質濃度。對 2 至 5 μL 樣品以一式兩份進行測量。

【0330】 *濁度分析*

【0331】 通過在來自 BioTek 的 Synergy neo2 多功能酶標儀上測量 340 nm 至 360 nm 的光密度(OD)來定量樣品濁度。對於每個樣品，將 200 μL 樣品載入到 UV-Vis 透明 96 孔板上。OD 作為在 340 nm、345 nm、350 nm、355 nm、360 nm 處的吸光度值的平均值來確定。

【0332】 *HMWS 的 SEC-HPLC*

【0333】 通過尺寸排阻層析法(SEC)進行聚集分析。在配備有 TSK-GEL G3000SWXL(Tosoh Bioscience，日本東京)分析柱和匹配的保護柱的 1260 系列

HPLC(Agilent，加利福尼亞州聖克拉拉)上運行樣品。所使用的移動相為 40 mM 磷酸鹽和 150 mM 氯化鈉，pH 7.2，流速為 0.75 mL/min，持續 25 分鐘。注射後的蛋白質濃度為 5 mg/mL。每個樣品進行兩次注射。通過在 280 nm 處的 UV 吸光度進行檢測，並對層析峰進行積分以確定每種洗脫種類的相對百分比。

【0334】 *亞可見顆粒的 HIAC*

【0335】 通過在 Beckman Coulter 高精度顆粒計數器(HIAC)9703+型上進行光阻法來測量亞可見顆粒。用 MilliQ 水沖洗系統，直到顆粒計數為 10 µm 時 ≤ 1 個顆粒/mL。測量 2 µm、10 µm 和 25 µm 標準品以確保準確的顆粒濃度，然後進行大量洗滌以去除任何背景。使用 0.8 mL 方法，通過四次單獨注射 0.2 mL 來測量樣品。忽略第一個樣品測量結果，並對以下三個樣品測量結果取平均值。

【0336】 *通過 HPLC/CAD 進行 PS80 定量*

【0337】 通過 HPLC-CAD 對 PS80 進行分析。在配備有 Water Oasis MAX 柱和電霧式檢測器的 1260 系列 HPLC(Agilent，加利福尼亞州聖克拉拉)上運行樣品。所使用的移動相是在水中的 2%甲酸和在異丙醇中的 2%甲酸，流速為 1 mL/min，持續 8 分鐘。每個樣品進行三次注射。通過 CAD 進行檢測，並對層析峰進行積分以確定曲線下面積，將其與校準曲線的曲線下面積進行比較以給出 PS80 濃度。

【0338】 *毛細管凝膠電泳*

【0339】 通過非還原毛細管凝膠電泳(NR-CE)進行碎片分析。使用供應商的 Protein Clear HR 晶片 、預先開發的方法和套組，在 LabChip GXII 儀(PerkinElmer，麻薩諸塞州沃爾瑟姆)上運行樣品。對電泳圖峰進行積分以確定單

體和低分子量種類(LMWS)的百分比，並且將單體的百分比報告為純度百分比，將 LMWS 的百分比報告為碎片百分比。

【0340】 *通過 LC-MS 進行 PTM 定量*

【0341】 使用 6 M 鹽酸胍、250 mM Tris pH 8.5(還原/烷基化緩衝液；RAB)，將蛋白質樣品溶液和參考標準品稀釋至 0.46 mg/mL 的濃度。輸入初始濃度，並通過 Hamilton 軟體使用以下公式計算稀釋度：

【0342】 樣品體積 (µL) = 60 µL / 樣品濃度(mg/mL)

【0343】 RAB 體積 (µL) = 130 µL – 樣品體積(µL)

【0344】 使用 25 mM Tris、20 mM 甲硫胺酸、pH 7.1 的消化緩衝液進行樣品的胰蛋白酶/Lys-C 消化。對於每個樣品，將 25 µL 的消化物注射到 C18 柱上，以使用三氟乙酸緩衝系統進行 LC-MS 分析。使用 Q Exactive Full MS 方法對樣品進行分析。

【0345】 使用 Chromeleon 7.2.10 軟體處理生成的 LC-MS 資料，以對修飾(包括 Met/Trp 氧化、脫醯胺、Asp 異構化和 HC C 末端修飾)進行相對定量以及進行聚糖和電荷分析。

【0346】 *電荷變體的 cIEF*

【0347】 使用 Protein Simple Maurice 儀器，通過毛細管等電聚焦(cIEF)，以螢光檢測模式和 10 秒曝光測量蛋白質電荷異質性。首先將樣品和標準溶液在水中稀釋至 5 mg/mL，然後用水稀釋至 0.5 mg/mL。在分析前使用機上混合將樣品與預混液(MasterMix)混合。當差異等於或小於 10%時，認為結果是可比較的。

【0348】 ***緩衝液/pH 篩選***

【0349】 進行了一項研究，以評價緩衝液身份和 pH 對 PFS 中的低濃度和高濃度艾莫特利單抗水性配製物在冷藏儲存、加速儲存和有應力儲存條件下的物理和化學穩定性的影響。還進行所述研究以監測高濃度水性配製物在冷凍儲存溫度下儲存的小瓶中的穩定性。選擇 pH 值為 5.5 至 pH 6.3 的組胺酸緩衝體系進行本研究。

【0350】 *樣品條件*

【0351】 為了將從 31 至 125 mg/mL 的艾莫特利單抗 DP 濃度相提並論，選擇了 28 mg/mL 和 138 mg/mL 的艾莫特利單抗(其包括 10%的濃度可變性)。製備如下表 1-2 所示的包含 pH 範圍為 5.5 至 6.3 的 10 mM 或 20 mM 組胺酸緩衝液以及 220 mM 蔗糖、0.04% PS80 和任選地 10 μM EDTA 的配製物，將其儲存在 OMPI 注射器中，並按下文詳細所述進行分析。

【0352】 **表 1-2：配製條件和樣品參考**

注射器參考號	**艾莫特利單抗 (濃度，mg/ml)**	**緩衝液 (組胺酸)**	**pH**	**蔗糖**	**% PS80**	**μM EDTA**	**注射器**
1_s	28	10 mM	6.0	220 mM	0.04	10	OMPI
2_s	28	10 mM	5.5	220 mM	0.04	10	OMPI
3_s	28	10 mM	5.8	220 mM	0.04	10	OMPI
4_s	28	10 mM	6.3	220 mM	0.04	10	OMPI
5_s	28	20 mM	6.0	220 mM	0.04	10	OMPI
6_s	28	20 mM	6.0	220 mM	0.04	-	OMPI
11_s	138	10 mM	6.0	220 mM	0.04	10	OMPI
12_s	138	10 mM	5.5	220 mM	0.04	10	OMPI
13_s	138	10 mM	5.8	220 mM	0.04	10	OMPI
14_s	138	10 mM	6.3	220 mM	0.04	10	OMPI
15_s	138	20 mM	6.0	220 mM	0.04	10	OMPI
16_s	138	20 mM	6.0	220 mM	0.04	-	OMPI

【0353】 *目視檢查*

【0354】 觀察到在 5ºC、25ºC 和 40ºC 在 OMPI 注射器中儲存 12 周後，注射器參考號 1_s 至 6_s 中含有 28 mg/mL 艾莫特利單抗的所有配製物以及注射器參考號 11_s 至 16_s 中含有 138 mg/mL 艾莫特利單抗的所有配製物都在視覺上保持透明且無色。

【0355】 *通過 SEC-HPLC 評價聚集*

【0356】 通過 SEC-HPLC 評價注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中所含配製物的聚集。**圖 1A**、**圖 1B** 和**圖 1C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含配製物的 HMWS 演變。如**圖 1A**、**圖 1B** 和**圖 1C** 所示，在 5ºC 和 25ºC 儲存 12 周後，所研究的例示配製物沒有一個顯示出 HMWS%的顯著增加，儘管在 40ºC 儲存的所有配製物中 HMWS%都有所增加。一般來說，較高蛋白質濃度的樣品比較低蛋白質濃度的樣品顯示出聚集傾向。在不同配製物之間的 HMWS 形成傾向方面存在一些微小差異，儘管總體而言，所有配製物中的樣品在 5ºC 儲存 12 周後具有小於 1%的 HMWS，在 25ºC 儲存 12 周後具有小於 2%的 HMWS，在 40ºC 儲存 12 周後具有小於 5%的 HMWS。

【0357】 *通過 HIAC 評價亞可見顆粒*

【0358】 通過 HIAC 評價注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中所含例示配製物中的亞可見顆粒。**圖 2A**、**圖 2B**、**圖 2C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 3A**)、25ºC(**圖 2B**)和 40ºC(**圖 2C**)儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含的例示配製物中 ≥ 2 μm 亞可見顆粒的演變。圖 **3A**、**圖 3B** 和**圖 3C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 3A**)、25ºC(**圖 3B**)和 40ºC(**圖 3C**)儲存 12 周期間例示配製物中 ≥ 10 μm 亞可見顆粒的演變。**圖 4A**、**圖 4B** 和**圖 4C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 4A**)、25ºC(**圖 4B**)和 40ºC(**圖

4C)儲存 12 周期間 OMPI 注射器中所含的例示配製物中 ≥ 25 μm 亞可見顆粒的演變。

【0359】 如**圖 2-圖 4** 所示，與 5ºC 和 25ºC 相比，在 40ºC 的有應力溫度下，所有細微性的亞可見顆粒的形成都相對突出。在 40ºC 下，所有配製物在 12 周期間顯示出顆粒普遍增多，其中低蛋白質濃度的樣品比高蛋白質濃度的樣品顯示出相對較大的顆粒生成量。

【0360】 *濁度分析*

【0361】 對注射器參考號 1_s 至 6_s 和注射器參考號 11_s 至 16_s 中的所有配製物樣品進行基於平板的 UV 測量，以跟蹤儲存期間的濁度和不透明度。在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周後針對所有配製物樣品測量的濁度結果以圖形方式示於**圖 5A**、**圖 5B** 和**圖 5C** 中，其中**圖 5A** 描繪在 5ºC 儲存 12 周後配製物樣品的濁度結果，**圖 5B** 描繪在 25ºC 儲存 12 周後的配製物樣品的濁度結果，**圖 5C** 描繪在 40ºC 儲存 12 周後配製物樣品的濁度結果。

【0362】 發現蛋白質濃度和儲存溫度對濁度有影響。關於配製，對於具有低和高蛋白質濃度的樣品觀察到類似的趨勢。

【0363】 令人驚訝地發現，與具有 10 mM 組胺酸的配製物相比，含有 20 mM 組胺酸的配製物開始時往往具有更高的濁度，並且具有更高的增加傾向，特別是在 40ºC 的有應力條件下。

【0364】 *通過毛細管電泳測量純度和碎片化*

【0365】 通過毛細管電泳測量純度，對於大多數樣品，監測在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周期間配製物樣品中單體種類的分數含量。結果示於**圖 6A**、**圖 6B** 和**圖 6C** 中，其中**圖 6A** 示出了在 5ºC 儲存的結果，**圖 6B** 示出了在 25ºC 儲存

的結果，**圖 6C** 示出了在 40ºC 儲存的結果。如從**圖 6A**、**圖 6B** 和**圖 6C** 可見，大多數樣品在 5ºC 和 25ºC 儲存 12 周時保持 > 90%純度。在 40ºC 時，碎片化很常見，其中較低濃度樣品中的碎片化增加幅度略大。發現低濃度和高濃度樣品之間 LMWS%的增加是可比較的。

【0366】 *PS80 定量*

【0367】 分析了在 5ºC、25ºC 和 40ºC 12 周期間儲存於注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中的例示配製物的 PS80 定量。結果以圖形方式描繪於**圖 7A**、**圖 7B** 和**圖 7C** 中，其中**圖 7A** 示出了在 5ºC 儲存 12 周期間注射器中儲存的例示配製物的 PS80 定量，**圖 7B** 示出了在 25ºC 儲存 12 周期間配製物的 PS80 定量，**圖 7C** 示出了在 40ºC 儲存 12 周期間配製物的 PS80 定量。在本研究中，通過 CAD 進行 PS80 分析的方法可變性為約 25%(± 100 ppm PS80)。在 5ºC、25ºC 和 40ºC 下，未觀察到 PS80 隨時間變化的趨勢，並且變化百分比在所述分析的可變性範圍內。在低蛋白質濃度和高蛋白質濃度(注射器參考號分別為 4_s 和 14_s)下 10 mM 組胺酸(pH 6.3)在 4 周和 8 周時顯示變化百分比增加，但 PS80 濃度在 12 周內處於可變性範圍內。在所有溫度下儲存 12 周後，這些配製物中的 PS80 沒有顯著降低。

【0368】 *電荷變體*

【0369】 通過毛細管等電聚焦(cIEF)分析在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 8 周期間注射器參考號 1_s 至 6_s 和 11_s 至 16_s 中儲存的例示配製物的電荷變體。結果以圖形方式描繪於**圖 8A**、**圖 8B** 和**圖 8C** 中，其中**圖 8A** 描繪在 5ºC 儲存 8 周期間配製物的電荷變體，**圖 8B** 描繪在 25ºC 儲存 8 周期間配製物的電荷變體，**圖 8C** 描繪在 40ºC 儲存 8 周期間配製物的電荷變體。結果表明，所有配製物在

每個時間點都有可比較的變體。在 40℃ 下，大多數測試的配製物在 8 周期間具有增加的酸性種類和減少的主峰，而鹼性種類保持不變。

【0370】 *胜肽圖譜*

【0371】 在 40℃ 儲存 3 個月後，通過胜肽圖譜測量配製物中抗體的修飾。計算抗體的 HC N332 處的脫醯胺作用和 HC M103 處的氧化作用的每周變化百分比。結果以圖形方式描繪於**圖 9** 和**圖 10** 中，其中**圖 9** 描繪 HC N332 處的脫醯胺作用，**圖 10** 描繪 HC M103 處的氧化作用。觀察到脫醯胺作用的每周變化在配製物或蛋白質濃度之間沒有顯著差異。與具有 138 mg/mL 的較高蛋白質濃度的配製物相比，具有 25 mg/mL 蛋白質的配製物中的抗體中的 HC M103 處的氧化作用每周具有略高的氧化百分比。

【0372】 *pH*

【0373】 在 25℃ 和 40℃ 儲存的 t0 時和 12 周後測量配製物的 pH 值。如**圖 11** 所示，即使在針對 28 mg/mL 或 138 mg/mL 的加速或有應力儲存條件(25℃ 和 40℃)下，任何配製物在任何時間點的 pH 都沒有顯著變化。

【0374】 *重量滲透壓莫耳濃度*

【0375】 在 40℃ 儲存的 t0 和 12 周期間測量配製物的重量滲透壓莫耳濃度。如**圖 12** 所示，在 40℃ 的有應力條件下直至 12 周，28 mg/mL 或 138 mg/mL 的任何配製物的重量滲透壓莫耳濃度都沒有顯著變化。

【0376】 *緩衝液對冷凍穩定性的影響*

【0377】 在 6R Schott 小瓶中對小瓶參考號 11_v 至 16_v 中的溶液評價緩衝液/pH 對儲存後 mAb 冷凍穩定性的影響，所述小瓶包含在具有 10 mM 或 20 mM 組胺酸的緩衝液中的 138 mg/mL 的 mAb，並且 pH 在 5.5 至 6.3 之間變化。從 t0

開始，在-30ºC 和-80ºC 儲存長達 12 周後，針對 HMWS%、濁度、pH、濃度、亞可見顆粒(≥ 2 μm、≥ 10 μm、≥ 25 μm)分析冷凍穩定性。

【0378】 獲得的結果表明，在-30ºC 和-80ºC 儲存的不同配製物的樣品的冷凍穩定性資料是可比較的。在長達 12 周的時間裡，沒有觀察到聚集、濁度、pH、濃度和顆粒形成的顯著變化。

【0379】 ***穩定劑研究***

【0380】 進行了穩定劑研究，以評估不同穩定劑或膨脹劑對 PFS 中的低濃度和高濃度艾莫特利單抗水性配製物在冷藏儲存、加速儲存和有應力儲存條件下的物理和化學穩定性的影響。所述研究還監測了高濃度水性配製物在冷凍儲存溫度下儲存的小瓶中的穩定性。

【0381】 *樣品條件*

【0382】 根據表 1-3 中列出的成分和成分濃度，製備包含 28 mg/mL 或 138 mg/mL 艾莫特利單抗(濃度具有 10%的可變性)的水性配製物。將這樣製備的水性配製物填充在 OMPI 注射器中。

【0383】 **表 1-3：配製條件和樣品參考**

注射器參考號	艾莫特利單抗(濃度，mg/ml)	緩衝液(組胺酸)	pH	蔗糖/海藻糖	穩定劑	% PS80	μM EDTA
1_s	28	10 mM	6.0	220 mM 蔗糖	-	0.04	10
7_s	28	10 mM	6.0	220 mM 海藻糖	-	0.04	10
8_s	28	10 mM	6.0	120 mM 蔗糖	50 mM Arg-HCl	0.04	10
11_s	138	10 mM	6.0	220 mM 蔗糖		0.04	10
17_s	138	10 mM	6.0	220 mM 海藻糖		0.04	10

18_s	138	10 mM	6.0	120 mM 蔗糖	50 mM Arg-HCl	0.04	10

【0384】 *目視檢查*

【0385】 觀察到在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周後，注射器參考號 1_s、7_s 和 8_s 中含有 28 mg/mL 艾莫特利單抗的所有配製物以及注射器參考號 11_s、17_x 和 18_s 中含有 138 mg/mL 艾莫特利單抗的所有配製物都在視覺上保持透明且無色。

【0386】 *通過 SEC-HPLC 評價聚集*

【0387】 通過 SEC-HPLC 評價注射器參考號 1_s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中配製物的聚集。**圖 13A**、**圖 13B** 和**圖 13C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 13A**)、25ºC(**圖 13B**)和 40ºC(**圖 13C**)儲存 12 周期間這些注射器中所含配製物的 HMWS 演變。結果表明在 40ºC 儲存 12 周期間，HMWS%普遍增加，尤其是對於高濃度樣品，但配製物之間沒有顯著差異。

【0388】 *通過 HIAC 評價亞可見顆粒*

【0389】 通過 HIAC 評價注射器參考號 s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中這些例示配製物中的亞可見顆粒。**圖 14A**、**圖 14B** 和**圖 14C** 以圖形方式示出了在 5ºC(**圖 14A**)、25ºC(**圖 14B**)和 40ºC(**圖 14C**)儲存 12 周期間例示配製物中 ≥ 2 μm 亞可見顆粒的演變。**圖 15A**、**圖 15B** 和**圖 15C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周期間例示配製物中 ≥ 10 μm 亞可見顆粒的演變。**圖 16A**、**圖 16B** 和**圖 16C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周期間例示配製物中 ≥ 25 μm 亞可見顆粒的演變。

【0390】 觀察到與 5ºC 和 25ºC 相比，在 40ºC 的有應力溫度下，所有細微性的亞可見顆粒的形成都相對突出。在 40ºC 下，所有配製物在 12 周期間顯示出

顆粒普遍增多，其中低蛋白質濃度的樣品比高蛋白質濃度的樣品顯示出相對較大的顆粒生成量。

【0391】 *濁度分析*

【0392】 在 t0 以及在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 2 周、4 周、8 周和/或 12 周後，對注射器參考號 s、7_s、8_s、11_s、17_x 和 18_s 中儲存的樣品配製物進行濁度分析。結果示於**圖 17A**、**圖 17B** 和**圖 17C** 中，它們分別描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存的結果。

【0393】 結果表明，對於所有穩定劑配製物，濁度值取決於蛋白質濃度和儲存溫度。關於配製傾向，含有 120 mM 蔗糖和 50 mM 精胺酸鹽酸鹽的高蛋白質濃度樣品具有測試樣品中最高的濁度。所有低蛋白質濃度配製物在所有溫度下都是可比較的。

【0394】 *PS80 定量*

【0395】 對 T0 和 12 周後在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存於注射器中的配製物的 PS80 定量進行分析。在本研究中，通過 CAD 進行 PS80 分析的方法可變性為約 25%(± 100 ppm PS80)。結果以圖形方式描繪於**圖 18A**、**圖 18B** 和**圖 18C** 中。在 5ºC、25ºC 和 40ºC 下，未觀察到 PS80 隨時間變化的趨勢，並且變化百分比在所述分析的可變性範圍內。在所有溫度下儲存 12 周後，這些配製物中的 PS80 沒有顯著降低。

【0396】 *胜肽圖譜*

【0397】 在 40ºC 儲存 3 個月後，通過胜肽圖譜測量修飾。計算 HC N332 處抗體的脫醯胺作用和 HC M103 處抗體的氧化作用的每周變化百分比。結果以圖形方式描繪於**圖 19** 和**圖 20** 中，其中**圖 19** 描繪 HC N332 處抗體的脫醯胺作用，

圖 20 描繪 HC M103 處抗體的氧化作用。結果表明脫醯胺作用的每周變化在配製物或蛋白質濃度之間沒有顯著差異。

【0398】 *穩定劑對冷凍穩定性的影響*

【0399】 在 6R Schott 小瓶中對小瓶參考號 11_v、17_v 和 18_v 中的溶液評價穩定劑對冷凍穩定性的影響，所述小瓶包含 138 mg/mL 的 mAb。從 t0 開始，在-30ºC 和-80ºC 儲存長達 12 周後，針對 HMWS%、濁度、pH、濃度、亞可見顆粒(≥ 2 μm、≥ 10 μm、≥ 25 μm)分析冷凍穩定性。

【0400】 結果表明，在-30ºC 和-80ºC 儲存的穩定劑樣品的冷凍穩定性資料是可比較的。在長達 12 周的時間裡，沒有觀察到聚集、濁度、pH、濃度和顆粒形成的顯著變化。

【0401】 ***注射器可比性研究***

【0402】 進行研究以評價在冷藏儲存、加速儲存和有應力儲存條件下，OMPI EZ fill 注射器和 BD Neopak 注射器對低濃度和高濃度艾莫特利單抗水性配製物的物理和化學穩定性的影響。

【0403】 *樣品條件*

【0404】 根據表 1-4 中列出的成分和成分濃度，準備包含含有 28 mg/mL 或 138 mg/mL 艾莫特利單抗(濃度具有 10%的可變性)的水性配製物的預充式 OMPI 或 BD 注射器。

【0405】 **表 1-4：配製條件和樣品參考**

注射器參考號	艾莫特利單抗(濃度，mg/ml)	緩衝液(組胺酸)	pH	蔗糖	穩定劑	% PS80	μM EDTA	注射器
1_s_Omp	28	10 mM	6.0	220 mM	-	0.04	10	OMPI
9_s_BD	28	10 mM	6.0	220 mM	-	0.04	10	BD

10_s_BD	138	10 mM	6.0	220 mM	-	0.04	10	BD
11_s_Omp	138	10 mM	6.0	220 mM	-	0.04	10	OMPI

【0406】 *目視檢查*

【0407】 觀察到在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周後，OMPI 和 BD 注射器中含有 28 mg/mL 艾莫特利單抗的所有配製物和含有 138 mg/mL 艾莫特利單抗的所有配製物都在視覺上保持透明且無色。OMPI 和 BD 注射器之間沒有視覺差異。

【0408】 *通過 SEC-HPLC 評價聚集*

【0409】 通過 SEC-HPLC 評價 OMPI 和 BD 注射器中配製物的聚集。**圖 21A**、**圖 21B** 和**圖 21C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 21A**)、25ºC(**圖 21B**)和 40ºC(**圖 21C**)儲存 12 周期間注射器 1_s_Omp、9_s_BD、10_s_BD 和 11_s_Omp 中的配製物的 HMWS 演變。結果表明，在 5ºC 和 25ºC 儲存長達 12 周時，OMPI 或 BD 注射器中每種配製物的 HMWS 水平幾乎沒有變化，而在 40ºC 儲存 12 周期間其水平適度增加。在 OMPI 和 BD 注射器中儲存的樣品之間的 HMWS 沒有顯著差異。

【0410】 *通過 HIAC 評價亞可見顆粒*

【0411】 通過 HIAC 評價 OMPI 和 BD 注射器中這些例示配製物中的亞可見顆粒。**圖 22A**、**圖 22B** 和**圖 22C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周期間 OMPI 和 BD 注射器中 ≥ 2 μm 的亞可見顆粒的濃度。**圖 23A**、**圖 23B** 和**圖 23C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周期間例示配製物中 ≥ 10 μm 亞可見顆粒的濃度。**圖 24A**、**圖 24B** 和**圖 24C** 分別以圖形方式描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周期間例示配製物中 ≥ 25 μm 亞可見顆粒的濃度。

【0412】結果表明，在 5ºC 和 25ºC 下，在兩種蛋白質濃度下，與 BD 注射器相比，OMPI 中所有細微性的亞可見顆粒的計數都有所增加。只有在 40ºC 的有應力條件下，才在 OMPI 注射器中的低濃度樣品中觀察到過量水平。

【0413】*濁度分析*

【0414】在 5ºC、25ºC 和 40ºC 在注射器中儲存的 t0 時和 12 周後，對樣品配製物進行濁度分析，結果分別以圖形方式描繪於**圖 25A**、**圖 25B** 和**圖 25C** 中。如**圖 25A**、**圖 25B** 和**圖 25C** 所示，相對於低蛋白質濃度樣品，高蛋白質濃度樣品表現出更高的 OD 值，其中兩種注射器類型中的配製物具有可比較的水平。

【0415】*PS80 定量*

【0416】對在 5ºC、25ºC 和 40ºC 在注射器中儲存超過 12 周的配製物的 PS80 定量進行分析。在本研究中，通過 CAD 進行 PS80 分析的方法可變性為約 25%(± 100 ppm PS80)。在 5ºC、25ºC 和 40ºC 下，未觀察到 PS80 隨時間變化的趨勢，並且變化百分比在所述分析的可變性範圍內。在所有溫度下儲存 12 周後，這些配製物中的 PS80 沒有顯著降低。

【0417】*電荷變體*

【0418】分析了在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 8 周期間 OMPI 和 BD 注射器中的配製物的電荷變體。結果分別以圖形方式描繪於**圖 26A**、**圖 26B** 和**圖 26C** 中。結果表明，在 5ºC 和 25ºC 下(**圖 26A** 和**圖 26B**)，兩種注射器中的配製物在每個時間點具有可比較的變體。在 40ºC 下(**圖 26C**)，在兩種蛋白質濃度下，OMPI 和 BD 注射器在 8 周期間具有增加的酸性種類和減少的主峰，而鹼性種類保持相對不變。

【0419】*胜肽圖譜*

【0420】 在 40ºC 儲存 3 個月後，通過胜肽圖譜測量修飾。計算 HC N332 處例示配製物中的抗體的脫醯胺作用和 HC M103 處例示配製物中的抗體的氧化作用的每周變化百分比。在配製物或蛋白質濃度之間未觀察到脫醯胺作用每周變化的顯著差異(全部為約 3%的修飾/每周)。在 OMPI 或 BD 注射器中具有相同抗體濃度的配製物之間沒有觀察到顯著差異，而與具有 138 mg/mL 抗體的配製物相比，在具有更低抗體濃度(即 28 mg/mL)的配製物中觀察到 HC M103 處更高的氧化百分比。在具有 28 mg/mL 抗體的配製物中，每周 HC M103 氧化%為約 0.35 至 0.43，在具有 138 mg/mL 抗體的配製物中其為約 0.23-0.26。

【0421】 ***螯合劑正當性研究***

【0422】 進行本研究以檢查過渡金屬對蛋白質的化學和物理穩定性的影響，過渡金屬有時會在製造過程中滲入到 DS 中。在艾莫特利單抗的當前製造過程中，DS 和 DP 中的過渡金屬污染風險較低。然而，如果存在污染，這些過渡金屬可能會導致液體溶液的化學不穩定性和聚集。金屬螯合劑可以保護蛋白質在金屬暴露下的化學穩定性。在一組最壞情況的實驗期間評價了 EDTA 和 DTPA 保護蛋白質的能力。

【0423】 *研究設計*

【0424】 研究設計列於表 1-5 中。根據表 1-5 中列出的成分和成分濃度，製備水性配製物，所述水性配製物包含含有 125 mg/mL 艾莫特利單抗、10 mM 組胺酸、220 mM 蔗糖和 0.04% PS80 的基礎配製物，具有或不具有螯合劑。分析配製物樣品的視覺外觀、聚集、亞可見顆粒、濁度、PS80 定量、肽圖譜以及穩定劑對冷凍穩定性的影響。使用 2R Schott 小瓶進行研究。

【0425】 **表 1-5：配製條件和樣品參考**

參考號		基礎配製物	EDTA(μM)	DTPA(μM)	Fe(ppb)	Cu(ppb)	W(ppb)
C_1	無螯合劑	125 mg/mL蛋白質、10 mM組胺酸、220 mM蔗糖、0.04% PS80	-	-	-	-	-
C_2	無螯合劑+離子		-	-	50	50	50
C_3	10 μM EDTA		10	-	-	-	-
C_4	10 μM EDTA+離子		10	-	50	50	50
C_5	10 μM DTPA		-	10	-	-	-
C_6	10 μM DTPA+離子		-	10	50	50	50

【0426】 *Fe：鐵；Cu：銅；W：鎢。

【0427】 *目視檢查*

【0428】 在所有三種溫度下，隨著時間的推移，對配製物進行比較，未觀察到濁度或顏色的顯著視覺差異。

【0429】 *通過 SEC-HPLC 評價聚集*

【0430】 通過經由 SEC-HPLC 分析在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 12 周期間參考號為C-1至C_6的注射器中樣品配製物的演變，來評價配製物的聚集。**圖 27A**、**圖 27B** 和**圖 27C** 以圖形方式描繪在 5ºC(**圖 27A**)、25ºC(**圖 27B**)和 40ºC(**圖 27C**)的 HMWS%的演變。

【0431】 發現在 5ºC 和 25ºC(**圖 27A** 和 **27B**)下，在配製物 C-1 至 C_6 之間在長達 12 周的時間內 HMWS%沒有顯著差異，而在 25ºC 下 HMWS%隨時間的微小增加在所有配製物中示出。從**圖 27C** 中可以看出，在 40ºC 儲存 12 周期間 HMWS 普遍增加，其中在 T12wk 時觀察到不含螯合劑但含離子的配製物的

HMWS 增加最大。與 10 μM EDTA 配製物相比，10 μM DTPA 配製物在所有時間點都顯示出略低的 HMWS。在螯合劑(EDTA 或 DTPA)存在的情況下，離子不會顯著影響聚集。**圖 27C** 還描繪在 40ºC 儲存 2 個月期間樣品配製物中 HMWS 的變化的比較。如**圖 27C** 所示，在 40ºC 儲存期間，當螯合劑存在於配製物中時，觀察到 HMWS%降低約 1%-2%。

【0432】 *PS80 定量*

【0433】 對參考號為 C-1 至 C_6 的配製物的 PS80 定量進行分析。在本研究中，通過 CAD 進行 PS80 分析的方法可變性為約 25%(± 100 ppm PS80)。所獲得的結果示於**圖 28A**、**圖 28B**、**圖 28C** 和**圖 28D** 中，其中**圖 28A** 描繪在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 2 個月期間配製物中的 PS80(ppm)，**圖 28B**、**圖 28C** 和**圖 28D** 描繪在 5ºC(**圖 28B**)、25ºC(**圖 28C**)和 40ºC(**圖 28D**)儲存 3 個月期間參考號為 C_1 至 C_6 的配製物中 PS80 的變化。(虛線表示方法的可變性)。

【0434】 從**圖 28A** 中可以看出，在所有溫度儲存 2 個月後，這些配製物中的 PS80 沒有顯著降低。從**圖 28B** 和 **28D** 中可以看出，在 5ºC 和 40ºC 下，未觀察到 PS80 隨時間變化的趨勢，並且變化百分比在所述分析的可變性範圍內。在 25ºC(**圖 28C**)下，隨著時間的推移似乎出現了平緩的增加趨勢，但所述變化處於方法可變性範圍內的水平。在不含螯合劑的配製物中觀察到最高的 PS80 損失，並且在具有 10 μM DTPA 與離子的配製物中觀測到最低的 PS80 減少。觀察到在所有溫度下儲存 T12wk 後，這些配製物中的 PS80 沒有顯著降低。

【0435】 *胜肽圖譜*

【0436】 通過對在 40ºC 儲存長達 8 周的儲存於注射器中的所有配製物進行胜肽圖譜來監測 M103 氧化作用和 HC N332 脫醯胺作用。計算 HC N332 處的

脫醯胺作用(示於**圖 29** 中)和 HC M103 處的氧化作用(示於**圖 30** 中)的每周變化百分比。結果表明，無論是否存在螯合劑，這些配製物之間都沒有顯著差異。所有例示配製物中抗體的 HC N332 脫醯胺作用測量結果為約 2.5 至約 3.5，所有例示配製物中 HC M103 氧化作用測量結果為約 0.25 至約 0.5。螯合劑對脫胺和氧化的影響極小。

【0437】 *電荷變體*

【0438】 通過 CIEF 在 T0、T2wk(兩周)、T4wk(4 周)和 T8wk(8 周)對在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 8 周期間參考號 C-1 至 C_6 配製物的電荷變體進行分析。結果示於**圖 31A、圖 31B 和圖 31C** 中，其中酸性峰示於**圖 31A** 中，鹼性峰示於**圖 31B** 中，主峰示於**圖 31C** 中。結果表明，所有配製物在每個測試時間點都有可比較的變體。在 40ºC 下，大多數測試的配製物在 8 周期間具有增加的酸性種類和減少的主峰，而鹼性種類保持不變。觀察到螯合劑對電荷變體的影響極小。

【0439】 總體而言，根據本研究，建議在配製物中包括 10 μM EDTA 或 DTPA，以緩解潛在的雜質偏移。

【0440】 ***聚山梨醇酯 80 正當性***

【0441】 進行本研究以確定在攪拌誘導的應力下穩定艾莫特利單抗水性配製物所需的 PS80 的最佳濃度。

【0442】 製備如表 1-6 中所列的 PS 80 含量變化的配製物 F1-1 至 F1-12。在室溫下分析這些配製物的各種特性。所述研究包括以下三個組。腕動：將樣品置於搖床上 1 小時、3 小時和 6 小時。軌道搖動：將樣品置於速度為 300 rpm 的定軌搖床上 1 小時、6 小時和 3 天。腕動+矽油：將加入矽油的樣品置於腕動搖床上 1 小時、3 小時和 6 小時。使用 Schott 6R 小瓶進行本研究。

【0443】 **表 1-6：配製條件和樣品參考**

配製物編號	% PS80	蛋白質濃度	緩衝液	攪拌方法/時間點
F1-1	0.0	31 mg/mL	10 mM 組胺酸，220 mM 蔗糖，10 μM EDTA，pH 6.0	腕動/T0、T1 小時、T3 小時、T6 小時 * 以 300 rpm 進行軌道搖動/T0、T1 小時、T6 小時、T3 天 * 腕動+矽油/T0、T1 小時、T3 小時、T6 小時
F1-2	0.02			
F1-3	0.04			
F1-4	0.06			
F1-5	0.08			
F1-6	0.1			
F1-7	0.14			
F1-8	0.005	125 mg/mL		
F1-9	0.025			
F1-10	0.045			
F1-11	0.065			
F1-12	0.105			

【0444】 * 由於操作原因，F1-1 和 F1-2 未進行軌道搖動和腕動+矽油。

【0445】 *腕動研究*

【0446】 *HMWS 的 SEC-HPLC*

【0447】 通過 SEC-HPLC 分析在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點進行腕動的所有配製物的 HMWS 演變。**圖 32A**、**圖 32B** 和**圖 32C** 是描繪在腕動研究的持續時間內包含 31 mg/mL 和 125 mg/mL 抗體的配製物的 HMWS 演變的測量結果的圖。

【0448】 結果表明，在腕動過程中，HMW%通常隨著 PS80%的降低而增加。然而，對於具有所有 PS80 濃度的 31 mg/mL 濃度的配製物，在攪拌過程中沒有觀察到 HMWS 的顯著增加。與 PS80 為 0.04%至 0.14%的 31 mg/mL 配製物相比，PS80 為 0%和 0.02%的 31 mg/mL 配製物的 HMWS 水平略高。

【0449】 在 0.005% PS80 濃度的 125 mg/mL 配製物的攪拌過程中，HMWS 顯著增加，這在其餘的 125 mg/ml 配製物中沒有觀察到。當 PS80 以至少 0.02%的濃度存在時，HMW 的變化最小。因此，至少 0.02%的 PS80 濃度似乎是防止聚集所必需的。

【0450】 *濁度分析*

【0451】 在腕動研究的持續時間內在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點，對具有 31 mg/mL 和 125 mg/mL 抗體的例示配製物進行濁度分析。所獲得的結果示於**圖 33A**、**圖 33B** 和**圖 33C** 中。

【0452】 從**圖 33A**、**圖 33B** 和**圖 33C** 中可以看出，在不存在 PS80 的情況下，31 mg/mL 配製物的濁度顯著增加。PS80 濃度為 0.02%至 0.14%的 31 mg/mL 配製物的濁度沒有顯著增加。對於所有 PS80 濃度，125 mg/mL 濃度的配製物的濁度沒有顯著增加。根據腕動研究的濁度數據，當暴露於攪拌時，需要至少 0.02%的 PS80 濃度才能最大限度地減少濁度的增加。

【0453】 *亞可見顆粒的 HIAC*

【0454】 通過 HIAC 測量例示配製物中至少 2 μm、至少 10 μm 或至少 25 μm 的亞可見顆粒。獲得的結果示於**圖 34A-圖 34F** 中，這些圖以圖形方式描繪在腕動研究的持續時間內 31 mg/mL 和 125 mg/mL 配製物的 HIAC 數據。

【0455】 如**圖 34A-圖 34F** 所示，在不存在 PS80 的情況下，當配製物經受腕動搖動時，31 mg/mL 配製物的 ≥ 2 μm 顆粒隨著時間的推移明顯增加。這種現象也見於具有 0.005% PS80 的 125 mg/mL 配製物中的 ≥ 2 μm 細微性的情況。

【0456】 *軌道搖動研究*

【0457】 *HMWS 的 SEC-HPLC*

【0458】 通過 SEC-HPLC 分析在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點進行軌道搖動的所有配製物的 HMWS 演變。**圖 35A** 和**圖 35B** 是描繪 31 mg/mL 和 125 mg/mL 配製物在軌道搖動研究的持續時間內的 HMWS 演變結果的圖。

【0459】 從**圖 35A** 和**圖 35B** 中可以看出，當經受軌道搖動時，所有 PS80 濃度的 31 mg/mL 濃度配製物的 HMWS 沒有隨時間顯著增加。觀察到 0.005% PS80 濃度的 125 mg/mL 配製物的 HMWS 從 T0 開始顯著增加，而其餘 125 mg/mL 配製物在搖動過程中具有相對恒定的 HMWS%。

【0460】 *濁度分析*

【0461】 在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點對經受軌道搖動的例示配製物進行濁度分析。獲得的結果表明，PS80 濃度為 0.04%至 0.14%的 31 mg/mL 配製物的濁度沒有顯著增加。與 T0 相比，所有 PS80 濃度的 125 mg/mL 濃度配製物在所有三個時間點的濁度都顯著增加，這可能是由於儀器問題。

【0462】 *亞可見顆粒的 HIAC*

【0463】 通過 HIAC 測量經受軌道搖動的例示配製物中至少 2 μm、至少 10 μm 或至少 25 μm 的亞可見顆粒。**圖 36A**、**圖 36B**、**圖 36C**、**圖 36D**、**圖 36E** 和**圖 36F** 是描繪在軌道搖動的持續時間內 31 mg/mL 和 125 mg/mL 配製物的 HIAC 數據的圖。

【0464】 獲得的結果表明，對於具有 0.005% PS80 的 125 mg/mL 配製物，觀察到 ≥ 2 μm 的顆粒的相對較高的顆粒計數，但對於其他大小的顆粒則沒有觀察到。與相同蛋白質濃度的其他配製物相比，具有 0.04% PS80 的 31 mg/mL 配製物具有略高水平的 ≥ 2 μm 和 ≥ 10 μm 的顆粒。

【0465】 *腕動應力+矽油*

【0466】 在 T0、T1 小時、T3 小時和 T6 小時時間點對經受腕動應力加矽油的例示配製物進行濁度分析。獲得的結果示於**圖 37A** 和**圖 37B** 中，這些圖描繪在研究的持續時間內 31 mg/mL 和 125 mg/mL 配製物的濁度數據。

【0467】 對於經受腕動和矽油的具有不同 PS80 濃度的 31 mg/mL 配製物，沒有觀察到濁度顯著增加。對於 PS80 濃度為 0.005%的 125 mg/mL 濃度配製物，濁度急劇增加。對於具有 0.025%至 0.105% PS80 的 125 mg/mL 濃度配製物，沒有觀察到濁度顯著增加。

【0468】 ***結論***

【0469】 該配製物開發活動的目的是確定 PS80 的優選濃度以及所用螯合劑的類型和濃度。此外，目的還是進行 pH/緩衝液篩選，並證明在目標 pH 範圍內的 DP 穩定性，評估與轉換到 PFS 相關的可行性和可靠性，以及證明 DP 對物理化學應力的良好穩健性。

【0470】 通過使含有不同 PS80 濃度的配製物經受機械應力來評價 PS80 濃度。0.06%(w/v)的 PS80 被確定為減輕 PS80 損失對品質屬性的潛在影響的表面活性劑濃度。

【0471】 將金屬螯合劑添加到配製物中以提供保護，防止潛在的金屬誘導的蛋白質和賦形劑降解。10 μM EDTA 和 10 μM DTPA 提供了可比較的保護水平。因此，最終選擇 EDTA。

【0472】 在組胺酸緩衝液中評價艾莫特利單抗的穩定性。在冷藏、環境、加速和冷凍條件下，在 pH 5.5-6.3 之間對小瓶和 PFS 進行 DP 穩定性研究，並證明了良好的產品特性。選擇目標 pH 為 6.0 的 10 mM 組胺酸緩衝液作為選擇的緩衝液。

【0473】 蔗糖是一種在蛋白質配製物中用作穩定劑/冷凍保護劑的有據可查的賦形劑。220 mM 蔗糖為約 7.5%，這一比率適用於保護 31-125 mg/mL 的 DP 和 FDS 濃度。

【0474】 此外，對艾莫特利單抗在 BD 和 OMPI PFS 中的穩定性進行了比較，並證明了其是相似的，除了 BD PFS 中的亞可見顆粒形成較少。在冷藏、環境、加速和冷凍條件下，在 pH 5.5-6.3 之間對小瓶和 PFS 進行 DP 穩定性研究，並證明了良好的產品特性。

【0475】 這些穩定性研究的結果總體上證明了目標配製物在各種儲存和其他重要應力條件下使冷凍 FDS 以及 PFS 中的水性 DP 保持穩定的穩健性。因此，根據這項工作的結果得到的最終目標艾莫特利單抗水性配製物是 10 mM 組胺酸、220 mM 蔗糖、10 μM EDTA、0.06% PS80，pH 為 6.0 + 0.2，並且其對於穩定 31-125 mg/mL DP 和 125 mg/mL FDS 是最佳的。

【0476】 ***例示藥物產品***

【0477】 例示艾莫特利單抗藥物產品(DP)是根據本研究開發的。艾莫特利單抗 DP 由艾莫特利單抗、L-組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽一水合物、蔗糖、EDTA 和超精製聚山梨醇酯 80 構成。已知在腸胃外投予後艾莫特利單抗配製物中的賦形劑具有良好的耐受性，並且是水溶性的。DP 配製物和例示容器總結於下表 1-7 中。

【0478】 **表 1-7：艾莫特利單抗的藥物產品(DP)**

成分/項目	**含量/PFS**	**DP1-1**	**DP1-2**	**DP1-3**
艾莫特利單抗	mg	62.15	125	250
L-組胺酸	mg	1.49	1.49	1.49
L-組胺酸鹽酸鹽一水合物	mg	2.18	2.18	2.18
蔗糖	mg	150.62	150.62	150.62
EDTA 二鈉鹽二水合物	mg	0.0074	0.0074	0.0074
超精製聚山梨醇酯 80	mg	1.2	1.2	1.2
水				

容器	玻璃注射器	BD Neopak 2.25 mL， 27G ½ 5B STW RNS FM30 HS 注射器
封閉件	橡膠塞	West 1-3 mL，Novapure 4023/50， 灰色柱塞

【0479】 實例 2 – 配製物的產品品質

【0480】 如表 2-1 所列製備配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 以及包含這些配製物的容器。F2-1 的配製物(本文也稱為「第 1 周期」配製物)不同於從實例 1 中描述的第 2 周期研究開發的 F2-2(本文也稱為「第 2 周期 ESB0.A_F1'」)和 F2-3 的配製物(本文也稱為「第 2 周期」ESB0.B_F2'」)。將這些配製物無菌地填充到 6 ml 注射小瓶(6R)中，用塗覆 FLUROTEC 的塞子密封並用蓋子壓蓋，或者無菌地填充到具有用 West 1-3 mL Novapure 4023/50 灰色柱塞封閉的 2.25 mL 注射器的 BD Neopak 中。

【0481】 表 2-1：例示配製物

產品	配方	主要容器
F2-1 (第1周期)	125-138 mg/mL艾莫特利單抗 20 mM L-組胺酸/組胺酸鹽酸鹽 220 mM蔗糖， 0.04%(w/v)聚山梨醇酯80， pH 6.0	6R小瓶
F2-2 (第2周期 ESB0.A_F1')	125-138 mg/mL艾莫特利單抗 20 mM L-組胺酸/組胺酸鹽酸鹽 220 mM蔗糖， 0.04%(w/v)聚山梨醇酯80， pH 5.8	6R小瓶
F2-3 (第2周期 ESB0.B_F2')	125-138 mg/mL艾莫特利單抗 10 mM L-組胺酸/組胺酸鹽酸鹽 220 mM蔗糖， 0.04%(w/v)聚山梨醇酯80， 10 μM EDTA， pH 6.0	BD 2.25 mL PFS

【0482】 在 5ºC、25ºC 和 40ºC 在容器中儲存配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 長達 3 個月的時間段。根據實例 1 中詳細描述的方法，在 T0、1 個月儲存(1M)、2

個月儲存(2M)和 3 個月儲存(3M)的時間點評估配製物的 HMWS、PS80 降解動力學、脫醯胺作用、氧化作用、電荷變體。獲得的結果示於**圖 38-圖 42** 中。

【0483】 **圖 38** 是描繪在 5℃、25℃和 40℃儲存 3 個月期間配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 的通過 SEC-HPLC 分析的 HMWS 的演變的圖。從**圖 38** 中可以看出，在具體溫度如 5℃、25℃或 40℃儲存的配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 中的 HMWS 是可比較的，其中在 40℃儲存超過 2 個月後所有配製物都具有最高的 HMW%。

【0484】 **圖 39** 是描繪在 5℃、25℃和 40℃儲存 3 個月期間配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 的 PS80 損失的圖，如根據實例 1 中所述的方法通過 CAD 所分析的。**圖 39** 中的虛線表示方法可變性。結果表明，PS80 在所有配製物中都是穩定的。在 5℃、25℃和 40℃儲存 3 個月期間 PS80 的變化在所述分析的可變性範圍內(虛線下方)。在特定溫度儲存的三種配製物中 PS80 的變化是可比較的，而在 25℃儲存 3 個月後在 F2-1(第 1 周期)中觀察到 PS80 的最高損失。

【0485】 **圖 40** 是描繪在 40℃儲存 1 個月期間配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 中抗體的 HC D332 處的脫醯胺作用的每周變化百分比的圖，如通過胜肽圖譜所測量的。從**圖 40** 中可以看出，在測量的所有三種配製物中，在 D332 脫醯胺作用的變化百分比之間沒有顯著差異。

【0486】 **圖 41** 是描繪在 40℃儲存 1 個月期間 F2-1、F2-2 和 F2-3 中抗體的 HC M103 處的氧化作用的每周變化百分比的圖，如通過胜肽圖譜所測量的。從**圖 41** 中可以看出，在測量的所有三種配製物中，在 M103 氧化作用的變化百分比之間沒有顯著差異。

【0487】 **圖 42** 是描繪在 5℃、25℃和 40℃儲存兩個月的配製物 F2-1、F2-2 和 F2-3 的通過毛細管等電聚焦(cIEF)測量的電荷變體的圖。從圖 43 中可以看出，

在 5ºC 和 25ºC 儲存長達 3 個月的所用三種配製物中主峰的百分比都是穩定的。當配製物在 40ºC 儲存 2 周時，主峰開始略有下降，並且主峰百分比在 40ºC 儲存的更長時間內仍在下降，其中在 40ºC 儲存 2 個月的配製物中的主峰的量最低。主峰在同一溫度儲存一段時間的配製物之間沒有顯著差異。

【0488】 總之，配製物 F6-1、F6-2 和 F6-3 之間的產品品質(包括物理或化學特性或特徵)沒有重大差異。

【0489】 實例 3 – 28 mg/mL 和 138 mg/mL 配製物是穩定的

【0490】 根據表 3-1 製備配製物 F3-1、F3-2 和 F3-3。F3-1 的配製物(本文也稱為「第 1 周期」配製物)是從一項用於開發 I 期和 II 期臨床試驗研究的配製物的替代研究(第 1 周期研究)中開發的。F3-2(本文也稱為「第 2 周期 ESB0.B_1'」)和 F3-3(本文也稱為「第 2 周期 ESB0.B_2」)的配製物是由實例 1 中描述的研究開發的。將這些配製物無菌地填充到 6 mL 注射小瓶(6R)中，用塗覆 FLUROTEC® 的塞子密封並用蓋子壓蓋，或者無菌地填充到具有用 West 1-3 mL NOVAPURE® 4023/50 灰色柱塞封閉的 2.25 mL 注射器的 BD Neopak 中。

【0491】 表 3-1：例示配製物

產品	配方	容器
F3-1 (第1周期)	125 mg/mL艾莫特利單抗 20 mM L-組胺酸/組胺酸鹽酸鹽 220 mM蔗糖， 0.04%(w/v)聚山梨醇酯80， pH 6.0	6R小瓶
F3-2 (第2周期ESB0.B_1)	28 mg/mL艾莫特利單抗 10 mM L-組胺酸/組胺酸鹽酸鹽 220 mM蔗糖， 0.04%(w/v)聚山梨醇酯80， 10 μM EDTA， pH 5.8	6R小瓶

F3-3 (第2周期ESB0.B_2)	125-138 mg/mL艾莫特利單抗 10 mM L-組胺酸/組胺酸鹽酸鹽 220 mM蔗糖， 0.04%(w/v)聚山梨醇酯80， 10 μM EDTA， pH 6.0	BD 2.25 mL PFS

【0492】 在 5ºC、25ºC 和 40ºC 在容器中儲存配製物 F3-1、F3-2 和 F3-3 長達 3 個月的時間段。在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存 3 個月期間，評估了一般產品屬性，如可見顆粒和濃度、PS80 降解動力學、通過 HMWS 測量的物理穩定性、HIAC 和通過 CE-SDA(NR)測量的純度，以及通過 cIEF 通過電荷變體測量的化學穩定性、脫醯胺作用和氧化作用。獲得的結果示於表 3-2 中，示於**圖 43** 中。

【0493】 結果表明，配製物 F3-2 和 F3-3 在 5ºC、25ºC 和 40ºC 儲存至少 2 個月是穩定的。結果表明，如在實例 1 中描述的研究中開發的含有特定濃度賦形劑的配製物適合與在從低到高的廣泛濃度範圍內的抗體一起使用。實例 1 中開發的配製物適用於製備具有低至高濃度的用於臨床試驗或商業目的的抗 hOX40L 抗體的藥物產品。

【0494】 實例 4 – BD 和 OMPI 中含有的 125 mg/mL PFS 是穩定的

【0495】 在本實例中，將艾莫特利單抗配製在包括 10 mM His、220 mM 蔗糖、0.04% PS80 和 10 μM EDTA 在水中的溶液(pH 為 6.0)中。將配製物分別填充在 2.25 mL BD 和 OMPI 注射器中。將產品在 40ºC 儲存至少 1 個月。在 40ºC 儲存 1 個月後，評價產品的滑移力。獲得的結果示於**圖 44** 中。2.25 mL BD 和 OMPI PFS 的滑移力結果表明，產品在 5ºC 儲存至少一年內是穩定的。

【0496】 實例 5 – 用於開發抗 hOX40L 抗體配製物的流變學表徵和黏度篩選

【0497】 對於流變學表徵，通過在 pH 6.2 的 25 mM His/HisHCl 緩衝液中離心將艾莫特利單抗的 DS 的濃度上調至最大可能濃度(約 263 mg/ml)。使用研究開始時獲得的產品濃度值進行研究所需的進一步稀釋計算。

【0498】 使用 Anton Paar 流變儀(Graz，奧地利)進行黏度測量。在 25ºC，通過 0-4000 s^{-1} 的剪切速率斜坡法，在 25 mM 組胺酸/組胺酸鹽酸鹽緩衝液(HisHCl，pH 6.2)中以高濃度的 263 mg/ml 抗體研究黏彈行為，如**圖 45** 所示。隨著剪切速率的增加，艾莫特利單抗顯示出剪切稀化，並且基於剪切稀化概況，選擇 2000 s^{-1} 作為所有未來研究的剪切速率。

【0499】 進行連續稀釋至五個更低濃度，並使用 Agilent Cary 60 分光光度計(Agilent Technologies，美國加利福尼亞州聖克拉拉)和可變程長延伸(Repligen CTech™ SoloVPE®，美國麻薩諸塞州沃爾瑟姆)通過 UV 吸光度測量(A280)進行驗證。在 25ºC 和 5ºC，以 2000 s^{-1} 的剪切速率測量 pH 6.2 的 25 mM 組胺酸/組胺酸鹽酸鹽緩衝液(HisHCl)中各濃度下的黏度。在 25ºC 以一式兩份進行測量。所得的艾莫特利單抗的濃度依賴性黏度曲線顯示，在 25ºC 下約 150 mg/ml 濃度時黏度呈指數增加，而在 5ºC 下在約 100 mg/ml 濃度後觀察到黏度呈指數增加(**圖 46**)。所獲得的濃度和黏度測量結果進一步詳細描述於下表 1a-1 中。

【0500】 表 1a-1：濃度和黏度測量結果

目標濃度 (mg/ml)	**實際濃度 (mg/ml)**	**在+5ºC的黏度 (mPa s)**	**在+25ºC的平均黏度 (mPa s)**
最大值	263	668	192
180	179.2	96	46
150	150.5	41	19
100	107.7	11	6
50	52.9	3	2
25	28.4	2	2

【0501】 25ºC 的黏度資料表明，在標準處理條件下在室溫下可以進行處理和濃度上調至高達 150 mg/ml。B 部分的目標濃度設定為 180 mg/ml。

【0502】 對於黏度降低研究，將艾莫特利單抗的 DS 在 pH 6.0 的 20 mM His/HisHCl 緩衝液中進行緩衝液交換。在緩衝液交換之後，進行濃度上調至大約 230 mg/ml，隨後進行 pH 調節。在處理過程中監測蛋白質濃度和 pH。製備不同賦形劑的儲備溶液以獲得目標配製物。

【0503】 如表 1a-2 所示，配製了 12 種具有不同賦形劑和 pH 的配製條件，以進行黏度評估。在測量黏度之前，將所有配製物在 5ºC 儲存至少一天，以評價可見相變的跡象。在 25ºC 以 2000 s^{-1} 的剪切速率測量不同配製物的黏度。以一式兩份進行測量。

【0504】 表 1a-2：黏度和相分離降低研究的結果匯總

配製物編號	**緩衝液 (HisHCl)**	**pH**	**賦形劑**	**在+25ºC 的平均黏度(mPa.s)**	**測量的濃度 (mg/ml)**
F1a-1	20 mM	6.0	-	36	-
F1a-2	20 mM	6.0	220 mM 蔗糖	44	-
F1a-3	20 mM	6.0	150 mM NaCl	17	186
F1a-4	20 mM	6.0	50 mM NaCl	19	-
F1a-5	20 mM	6.0	150 mM 精胺酸鹽酸鹽	14	-
F1a-6	20 mM	6.0	50 mM 精胺酸鹽酸鹽	19	-
F1a-7	20 mM	6.0	-	34	-
F1a-8	20 mM	5.0	-	33 *	186
F1a-9	20 mM	5.5	-	43 *	184
F1a-10	20 mM	6.5	-	11	-
F1a-11	20 mM	6.5	150 mM NaCl	5	125
F1a-12	20 mM	6.5	150 mM 精胺酸鹽酸鹽	5	-

【0505】 *在 5ºC 測量的黏度

【0506】 進行的流變學表徵和黏度降低研究表明以下各項：

- 在不同 pH 值下在 20 mM HisHCl 中成功進行艾莫特利單抗處理和濃度上調。
- 在 pH 5.0 和 pH 5.5 時，濃度上調處理進行地更快。
- 在 pH 6.5 下在 20 mM HisHCl 中觀察到更慢的濃度上調。
- 通過離心在 pH 5.0、pH 5.5 和 pH 6.0 的 20 mM HisHCl 中成功達到 180 mg/ml 的目標濃度。
- 對於在 pH 6.5 的 20 mM HisHCl 中的配製物，複合後的最大濃度為 125 mg/mL。
- 與僅含組胺酸的配製物相比，含有 150 mM 精胺酸鹽酸鹽的配製物顯示出黏度顯著降低(約為僅含組胺酸的配製物的-60%，這取決於 pH)。
- 此外，與含有 50 mM 精胺酸鹽酸鹽的配製物相比，含有 150 mM 精胺醯鹽酸鹽的配製物在降低黏度方面更有效。
- 含有 50 mM 或 150 mM 氯化鈉的配製物與僅含組胺酸的配製物顯示出可比較的黏度降低(與 pH 6.0 的僅含組胺酸的配製物相比，約為-50%)。
- 與具有 150 mM 氯化鈉的配製物相比，含有 150 mM 精胺酸鹽酸鹽的配製物顯示出略好的黏度降低。
- 含有 20 mM HisHCl 和 150 mM 精胺酸鹽酸鹽的配製物測得了最低黏度。
- 與僅含組胺酸的配製物相比，蔗糖增加了黏度(與僅含組胺酸的配製物相比，約為+20%)。

【0507】 獲得的結果表明，精胺酸鹽酸鹽和氯化鈉能有效降低艾莫特利單抗的黏度。對於不含黏度降低劑的配製物，期望在 125 mg/ml 目標濃度下的黏度約為 15-25 mPas，這取決於 pH、溫度和配製物。在存在精胺酸鹽酸鹽或氯化鈉的情況下，黏度有望降低至 ≤ 15 mPas。建議在 pH 為 6.0 時目標配製物濃度為 125 mg/mL，以進行皮下配製物開發。

【0508】 **實例 6 – 抗 OX40L 抗體配製物的開發**

【0509】 研究的目的是在具體應力條件下篩選 pH、緩衝液、賦形劑和表面活性劑濃度，以開發具有高濃度藥物產品(DP)的水性形式(即液體形式)配製物，用於皮下(SC)投予艾莫特利單抗。

【0510】 基於實例 5 的研究資料，製備並研究抗 OX40L 的濃度為 125 mg/mL 的不同抗體水性配製物。還研究不含黏度降低賦形劑的 75 mg/mL 的相對較低濃度的另外配製物。水性配製物列於表 2a-1 中。

【0511】 表 2a-1：評價中的水性配製物

配製物代碼	蛋白質濃度	緩衝液 (His/HCl)	pH	張力調節劑/膨脹劑 1	張力調節劑/膨脹劑 2	表面活性劑	填充體積 [1]
F2a-1	125 mg/mL	20 mM	6.0	220 mM 蔗糖	-	0.04 % w/v PS80	2.4 mL
F2a-2	125 mg/mL	20 mM	6.0	90 mM 蔗糖	50 mM 氯化鈉	0.04 % w/v PS20	2.4 mL
F2a-3	125 mg/mL	20 mM	6.0	90 mM 蔗糖	50 mM 氯化鈉	0.04 % w/v PS20	2.4 mL
F2a-4	75 mg/mL	20 mM	6.0	220 mM 蔗糖	-	0.02 % w/v PS80	2.4 mL

【0512】 [1] 填充在 6R 小瓶中

【0513】 表 2a-1 中列出的配製物是通過以下方式製備的：1) 緩衝液交換以達到目標緩衝液濃度和 pH，隨後 2)濃度上調至高於目標濃度。

【0514】 蛋白質濃度、pH 值和密度在處理 BPDS 後確定，並通過使用標準稀釋程序將它們用於每批次配製物的所需計算。通過將賦形劑儲備溶液添加到散裝藥物產品的目標配製物中來配製配製物。確定並確認最終複合溶液的蛋白質濃度、重量滲透壓莫耳濃度和 pH。使用 0.22 μm 聚偏氟乙烯(PVDF)膜過濾器過濾所有散裝藥物產品(BDP)配製物溶液。

【0515】 藉由遵守無菌技術，將每種配製物手動填充到 6R/20 mm I 型玻璃小瓶中，所述小瓶用 20 mm 溴丁基橡膠塞塞住並用 20 mm 鋁制翻轉密封件密封。

【0516】 然後，通過將製備的配製物置於熱應力(-65ºC 或更低、+5ºC ± 3ºC、+25ºC ± 2ºC 和+40ºC ± 2ºC，對所有配製物持續長達 8 周，並且對 F2a-1 和 F2a-4 持續長達 16 周)和機械應力條件(冷凍/解凍和攪拌)下而對其進行穩定性研究。根據表 2a-2 中列出的測試方法對每個配製物樣品進行測試。

【0517】 表 2a-2：每種配製物的分析性測試計畫

Nr	測試方法	穩定性時間點	儀器
1	使用比色計進行顏色測量	所有	Lico 690(Hach Lange GmbH，德國杜塞爾多夫)
2	溶液的澄清度和不透明度(比濁法)	所有	TL23 系列實驗室濁度儀(Hach Lange GmbH，德國杜塞爾多夫)
3	pH 的測定	所有	pH 計 780(Metrohm，瑞士黑裡紹)
4	聚山梨醇酯 20/80 含量的測定	所有	Waters 聯盟 2695 HPLC 系統(Waters，美國麻薩諸塞州米爾福德)，配備有 1 mL 編織型反應線圈
5	通過凝固點降低得到的重量滲透壓莫耳濃度	所有	Advanced 微型滲透計型號 OsmoPRO™(Advanced Instruments，美國麻薩諸塞州諾伍德)
6	通過 SoloVPE 進行蛋白質濃度測定	所有	CTech™ SoloVPE®(Repligen，美國麻薩諸塞州沃爾瑟姆)
7	通過尺寸排阻層析法(SE-HPLC)測定純度	所有	Waters 聯盟 2695 HPLC 系統(Waters，美國麻薩諸塞州米爾福德)

8	通過基於晶片的 CE-SDS(非還原和還原條件)測定純度	所有	LabChip GXII 儀(PerkinElmer，美國麻薩諸塞州沃爾瑟姆)，
9	通過成像毛細管等電聚焦(icIEF)測定純度	所有	ICE3(ProteinSimple，美國加利福尼亞州聖約瑟)
10	通過反相 HPLC(RP-HPLC)(還原和非還原條件)測定純度	所有	Agilent HPLC 設備(Agilent Technologies，美國加利福尼亞州聖克拉拉)
11	通過光阻法(LO)、低體積法測定亞可見顆粒	所有	HIAC 9703+藥物顆粒計數器(Beckman Coulter，美國加利福尼亞州布瑞亞)
12	可見顆粒	所有	Apollo II 液體觀察器(Adelphi Manufacturing，英國海沃茲希思)

【0518】 在複合和過濾後水性配製物(F2a-1、F2a-2、F2a-3 和 F2a-4)的複合溶液獲得的 pH、蛋白質濃度和重量滲透壓莫耳濃度值為目標值，如表 2a-3 所示。

【0519】 表 2a-3：複合後配製物的表徵結果

測試	**配製物**			
	F2a-1	**F2a-2**	**F2a-3**	**F2a-4**
pH [a]	5.9	6.0	6.0	5.9
依據凝固點的重量滲透壓莫耳濃度[mOsm/Kg] [a]	367	337	298	327
蛋白質濃度 [a] [mg/mL]	120.5	125.2	124.4	76.3

【0520】 [a] T0 結果。

【0521】 將在初始時間點 T0 和受到熱應力後的時間點的穩定性研究的資料、以及在環境溫度和低溫下的凍融應力(-65℃ 至 25℃)或搖動應力之後的資料以圖形方式描繪於**圖 47-圖 53C** 中。**圖 47** 以圖形方式描繪通過 UV/Vis 測量的配製物樣品的蛋白質含量。**圖 48** 以圖形方式描繪配製物樣品的 pH 值。**圖 49** 以圖形方式描繪配製物樣品的表面活性劑含量。**圖 50** 以圖形方式描繪配製物樣品溶液的澄清度和不透明度(濁度)。**圖 51A**、**圖 51B** 和**圖 51C** 以圖形方式描繪從配製物樣品的 SE-HPLC 分析獲得的主峰、HMW 種類和 LMW 種類的百分比。**圖**

52A 以圖形方式描繪所有配製物樣品的大小為至少 2 μm 的亞可見顆粒的計數，其中小圖 (a) 示出了範圍從 0 至 12000(計數/mL)的計數，小圖 (b) 示出了範圍為 0-2000(計數/mL)的計數。**圖 52B** 以圖形方式描繪所有配製物樣品的大小為至少 5 μm(小圖 a)、至少 10 μm(小圖 b)和至少 25 μm(小圖 (c))的亞可見顆粒的計數。**圖 53A**、**圖 53B** 和**圖 53C** 以圖形方式描繪通過 icIEF 測量的蛋白質的主要電荷變體(主峰)、酸性變體和鹼性變體。

【0522】 *凍融和搖動研究*

【0523】 從**圖 47-圖 50** 中可以看出，與初始無應力樣品相比，在環境溫度和低溫下經受凍融應力(-65ºC 至 25ºC)或搖動應力的所有配製物在任何分析方法中都沒有顯示出顯著變化。這表明配製物在抵抗凍融和搖動應力方面有效地穩定了艾莫特利單抗分子。

【0524】 通過尺寸排阻層析法(SE-HPLC)在聚集和碎片化方面沒有觀察到重大差異。在搖動和凍融應力下，可見和亞可見顆粒計數總數較低。所有水性配製物在搖動和凍融應力下幾乎不含可見顆粒。資料表明，測試的濃度水平(125 mg/mL 時為 0.04% w/v，75 mg/mL 時為 0.02%)的兩種表面活性劑聚山梨醇酯 20 和 80 都能保護配製物對抗搖動、冷凍和解凍應力。

【0525】 *短期穩定性研究*

【0526】 1) 通過 SE-HPLC 評價聚合

【0527】 對配製物樣品在不同熱應力條件下的短期穩定性進行了長達 8 周的分析。通過尺寸排阻層析法(SE-HPLC)分析抗體的純度，以檢測所有配製物樣品的高分子量種類(HMWS)、主峰和低分子量種類(LMWS)的百分比差異。

【0528】 資料顯示，艾莫特利單抗分子在 5ºC 和 25ºC 具有低至中度聚集趨勢，在 40ºC 更明顯。在 5ºC 儲存 8 周後，所有配製物是可比較的，其中與通過 SE-HPLC 分析的 T0 相比，主峰純度具有最大 0.2%面積損失。在 25ºC 儲存 8 周後，所有配製物的高分子量種類(HMWS)的面積增加 ≤ 0.3%。在 40ºC 儲存 8 周後，在所有配製物中檢測到 HMWS 增加 1.9%至 3.4%。配製物 F2a-2(含有 NaCl)和 F2a-3(含有 ArgHCl)顯示出相似的 HMWS 形成程度，分別為 3.4%和 3.3%，高於分別為 125 mg/mL 和 75 mg/mL 的配製物 F2a-1 和 F2a-4。特別地，觀察到較大 HMWS 的增加，這與 F2a-1 和 F2a-4 相比更加明顯。

【0529】 在儲存 16 周後進行了另外的分析的配製物 F2a-1 和 F2a-4 在 5ºC 和 25ºC 儲存 16 周後沒有顯示出重大變化。在 40ºC，對 125 mg/mL 和 75 mg/mL 的配製物 F2a-1 和 F2a-4 檢測到與 T0 相比 HMWS 百分比面積分別增加 6.3%和 5.2%。與 F2a-4 的 8.2%的面積增加相比，配製物 F2a-1 的主峰純度變化最低限度地更高，為 8.9%。

【0530】 從**圖 51C** 中可以看出，在 40ºC 儲存 8 周後，所有配製物都顯示出低分子量種類(LMWS)的可比較的增加，與 T0 相比，面積增加 1.6%至 2.0%。與分別含有 NaCl 和 ArgHCl 作為另外的賦形劑的 F2a-2 和 F2a-3 相比，檢測到 F2a-1 和 F2a-4 的 LMWS 形成略低。在 40ºC 儲存 8 周後，對於所有配製物都可以分離出與 LMWS 相關的肩部。在 2ºC-8ºC 和 25ºC 觀察到低碎片化。在 40ºC 儲存 16 周後，配製物 F2a-1 和 F2a-4 顯示出 LMWS 百分比面積的可比較的增加，分別為 2.6%和 2.9%。

【0531】 儲存 16 周後不同蛋白質濃度的 F2a-1 和 F2a-4 的比較顯示了分別在 125 mg/mL 和 75 mg/mL 下可比較的聚集和碎片化行為。在較高的蛋白質濃度

下檢測到 HMWS 的形成略高，而 LMWS 的形成與蛋白質含量無關。變化是主峰純度、HMWS 和 LMWS 的形成顯示出依賴於蛋白質濃度的非線性趨勢。結果表明，當蛋白質的濃度高於 75 mg/mL 時，聚集和碎片化速率沒有顯著變化。

【0532】 2) 亞可見顆粒

【0533】 從**圖 52A** 和**圖 52B** 中可以看出，所有配製物的總體初始亞可見顆粒計數都是低到中度的。在 8 周的穩定性研究中，分別含有 NaCl 和 ArgHCl 作為另外的賦形劑的配製物 F2a-2 和 F2a-3 顯示出亞可見顆粒計數的增加，這在 40ºC 最為明顯。對於儲存 16 周後的配製物 F2a-1 和 F2a-4 未檢測到亞可見顆粒計數的顯著變化。

【0534】 3) 溶液的不透明度(濁度)

【0535】 從**圖 50** 中可以看出，對於蛋白質濃度分別為 125 和 75 mg/ml 的配製物 F2a-1 和 F2a-4，不透明度值在 15 NTU 左右是中等的。在另一方面，NaCl(F2a-2)和 ArgHCl(F2a-3)的添加分別使濁度增加到 30 NTU 和 23 NTU。在 40ºC 儲存 8 周後，所有配製物都顯示出濁度增加。沒有觀察到在 2ºC-8ºC 和 25ºC 儲存的配製物的濁度變化。

【0536】 4) 電荷變體

【0537】 **圖 53A**、**圖 53B** 和**圖 53C** 顯示了通過 iCIEF 層析圖測量的電荷變體的初始水平。在 25ºC 和 40ºC 下 8 周和 16 周後，中間和主要電荷變體(主峰)主要變成酸性變體。與 T0 相比，所有配製物在 8 周後顯示主峰純度面積的損失是可比較的，在 31.1%與 34.4%之間，並且酸性變體面積的形成在 31.4%與 34.1%之間。資料表明，添加 NaCl 或 ArgHCl 或將蛋白質濃度從 125 mg/mL 降低到 75 mg/mL 不影響酸性變體形成的速率。在 40ºC 儲存 16 周後，配製物 F2a-1 和 F2a-4

顯示主峰純度變化分別為 57.4%和 58.6%，而酸性變體的增加分別為 51.4%和 53.0%。iCIEF 層析圖顯示了主電荷變體和鹼性變體變化為酸性變體。

【0538】 5) 通過毛細管電泳測量純度和碎片化

【0539】 分別通過基於晶片的在非還原條件下的 CE-SDS 和通過反相 HPLC(RP-HPLC)評估單體純度。基於晶片的 CE-SDS 結果顯示在 40ºC 時主要為單體峰值純度損失以及輕鏈和重鏈總和(LC+HC)損失。主要觀察到重鏈切割。然而，對於在其他溫度儲存或經受搖動和凍融應力的配製物，總體碎片化是中等的。反相 HPLC(RP-HPLC)分析也觀察到了類似的結果，這表明當配製物在 40ºC 儲存時主要存在重鏈切割，這種情況對於所有配製物是可比較的。

【0540】 6) PS80 和/或 PS20 定量

【0541】 PS80 和 PS20 定量顯示在穩定性研究中聚山梨醇酯(PS)20 和 80 減少。在 25ºC 和 40ºC 儲存 8 周後，含有 PS20 的配製物(F2a-2、F2a-3)顯示出表面活性劑含量的損失是可比較的。在另一方面，在 25ºC 下，與 PS20 相比，F2a-1 和 F2a-4 中的 PS80 損失更低。

【0542】 所述研究表明，製備和分析的所有水性配製物對凍融和搖動應力都是穩定的(**圖 47-圖 53C**)。總體而言，在 40ºC 儲存 8 周後，艾莫特利單抗在不含 NaCl 和 ArgHCl 的配製物中表現出更好的穩定性。

【0543】 在儲存 16 周後，另外分析了不含 NaCl 和 ArgHCl 的配製物 F2a-1 和 F2a-4。在 2ºC-8ºC(推薦儲存溫度)儲存 16 周後，未觀察到配製物(F2a-1)的物理化學特性和主峰純度的重大變化。在 25ºC 儲存 16 周內水性配製物(F2a-1)顯示出足夠的穩定性，這表明了在製造過程中在進行處理的環境條件下的足夠的穩定性。40ºC 的溫度應力會導致物理化學變化增加以及化學降解。

【0544】 基於所述研究的結果，推薦與非 GMP 和 GMP 藥物產品一致的所需水性/液體配製物以包含 125 mg/mL 艾莫特利單抗、20 mM 組胺酸/組胺酸鹽酸鹽、220 mM 蔗糖和 0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80、以及水，其中所需水性/液體配製物的 pH 為約 6.0。

【0545】 **實例 7 – 例示性配製物和包裝的產品**

【0546】 根據下表 3a-1 中列出的配方製備例示性水性醫藥配製物 F3a-1 和 F3a-2：

【0547】 **表 3a-1：例示配製物**

配製物	配方
F3a-1	125 mg/mL艾莫特利單抗 20 mM L-組胺酸/組胺酸鹽酸鹽 220 mM蔗糖 0.04%(w/v)聚山梨醇酯80， 水， pH 6.0
F3a-2	75 mg/mL艾莫特利單抗 20 mM L-組胺酸/組胺酸鹽酸鹽 220 mM蔗糖 0.04%(w/v)聚山梨醇酯80， 水， pH 6.0
F3a-3	10 mg/mL艾莫特利單抗 25 mM L-組胺酸， 100 mM氯化鈉， 100 mM甘露糖醇，以及 0.02%(重量/體積[w/v])聚山梨醇酯80 水， pH 6.2

【0548】 開發包含 1 mL 水性配製物 F3a-1 或 F3a-2 的容器。所述容器為 2 mL 1 型透明玻璃注射小瓶，其中將水性配製物 F3a-1 或 F3a-2 無菌地填充到標稱填充體積為 1 mL 的小瓶中，隨後用塗覆 FLUROTEC®的塞子密封小瓶，並用蓋子將塞子壓蓋在小瓶頸部，以確保容器閉合的完整性。例如，所述塞子可以是

West 公司製造的 13 mm FLUROTEC®注射用塞子，並且所述蓋子可以是 West design TruEdge 製造的 13 mm 白色 FLIP-OFF®蓋子。這些玻璃小瓶中的配製物 F3a-1 和 F3a-2 適合於皮下投予受試者。

【0549】 容納在每個玻璃小瓶中的包含配製物 F3a-1 或 F3a-2 的 1 ml 水性配製物或溶液的藥物產品適合用作藥物單位劑型。

【0550】 **序列表**

SEQ ID NO:				
33	02D10		VH 核苷酸序列	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTCACTTTTAGCAACTATG CCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTCTCAACTATTAGCGGAAG TGGTGGTGCCACAAGGTATGCAGACTCCGTGA AGGGCCGATTCACCATATCCAGAGACAATTCCA GGAACACGGTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGTCGAGGACACGGCCGTTTTTTACTGTAC GAAAGATCGGCTCATTATGGCTACGGTTCGGGG ACCCTATTACTACGGTATGGACGTCTGGGGCCA AGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
34			VH 胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYA MNWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGATRYADSVK GRFTISRDNSRNTVYLQMNSLRVEDTAVFYCTKD RLIMATVRGPYYYGMDVWGQGTTVTVSS
35			HCDR1 核苷酸序列 (IMGT)	GGATTCACTTTTAGCAACTATGCC
36			HCDR1 胺基酸序列 (IMGT)	GFTFSNYA
37			HCDR2 核苷酸序列 (IMGT)	ATTAGCGGAAGTGGTGGTGCCACA
38			HCDR2 胺基酸序列 (IMGT)	ISGSGGAT
39			HCDR3 核苷酸序列 (IMGT)	ACGAAAGATCGGCTCATTATGGCTACGGTTCGG GGACCCTATTACTACGGTATGGACGTC
40			HCDR3 胺基酸序列 (IMGT)	TKDRLIMATVRGPYYYGMDV
41			HCDR1 核苷酸序列 (KABAT)	AACTATGCCATGAAC
42			HCDR1 胺基酸序列 (KABAT)	NYAMN
43			HCDR2 核苷酸序列 (KABAT)	ACTATTAGCGGAAGTGGTGGTGCCACAAGGTA TGCAGACTCCGTGAAGGGC
44			HCDR2 胺基酸序列 (KABAT)	TISGSGGATRYADSVKG
45			HCDR3 核苷酸序列 (KABAT)	GATCGGCTCATTATGGCTACGGTTCGGGGACCC TATTACTACGGTATGGACGTC

46			HCDR3 胺基酸序列 (KABAT)	DRLIMATVRGPYYYGMDV
47			VL 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACT TGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTA AATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCC TAACCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCA AAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTG GATCTGAGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCA GTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACT GTCAACAGAGTCACAGTGTCTCATTCACTTTCG GCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAA
48			VL 胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSET DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSVSFTFGPGTKV DIK
49			LCDR1 核苷酸序列 (IMGT)	CAGAGCATTAGCAGCTAT
50			LCDR1 胺基酸序列 (IMGT)	QSISSY
51			LCDR2 核苷酸序列 (IMGT)	GCTGCATCC
52			LCDR2 胺基酸序列 (IMGT)	AAS
53			LCDR3 核苷酸序列 (IMGT)	CAACAGAGTCACAGTGTCTCATTCACT
54			LCDR3 胺基酸序列 (IMGT)	QQSHSVSFT
55			LCDR1 核苷酸序列 (KABAT)	CGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAAT
56			LCDR1 胺基酸序列 (KABAT)	RASQSISSYLN
57			LCDR2 核苷酸序列 (KABAT)	GCTGCATCCAGTTTGCAAAGT
58			LCDR2 胺基酸序列 (KABAT)	AASSLQS
59			LCDR3 核苷酸序列 (KABAT)	CAACAGAGTCACAGTGTCTCATTCACT
60			LCDR3 胺基酸序列 (KABAT)	QQSHSVSFT
61			重鏈核苷酸序列	GAAGTGCAACTGGTGGAGTCCGGAGGAGGCC TGGTGCAGCCTGGAGGAAGCCTGAGGCTGAGC TGTGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAACTA CGCCATGAACTGGGTGAGGCAGGCCCCTGGCA AGGGACTGGAGTGGGTCTCCACCATCAGCGGC TCCGGAGGCGCTACACGGTACGCCGATAGCGT GAAGGGCCGGTTTACCATTTCCCGGGACAACT CCCGGAACACCGTGTACCTCCAGATGAACAGC CTGAGGGTGGAGGATACCGCCGTGTTCTACTG CACCAAGGACAGGCTGATTATGGCCACCGTGA GGGGACCTTACTACTATGGCATGGATGTGTGGG GCCAGGGCACAACCGTCACCGTGTCCTCCGCC TCCACCAAGGGACCTAGCGTGTTCCCTCTCGC CCCCTGTTCCAGGTCCACAAGCGAGTCCACCG CTGCCCTCGGCTGTCTGGTGAAAGACTACTTTC CCGAGCCCGTGACCGTCTCCTGGAATAGCGGA GCCCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCCGC

				CGTGCTGCAGAGCAGCGGACTGTATAGCCTGA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCTCCAGCCTC GGCACCAAAACCTACACCTGCAACGTGGACCA CAAGCCCTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGG GTGGAGAGCAAGTACGGCCCCCCTTGCCCTCC TTGTCCTGCCCCTGAGTTCGAGGGAGGACCCT CCGTGTTCCTGTTTCCCCCCAAACCCAAGGAC ACCCTGATGATCTCCCGGACACCCGAGGTGAC CTGTGTGGTCGTGGACGTCAGCCAGGAGGACC CCGAGGTGCAGTTCAACTGGTATGTGGACGGC GTGGAGGTGCACAATGCCAAAACCAAGCCCA GGGAGGAGCAGTTCAATTCCACCTACAGGGTG GTGAGCGTGCTGACCGTCCTGCATCAGGATTG GCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG TCCAACAAGGGACTGCCCAGCTCCATCGAGAA GACCATCAGCAAGGCTAAGGGCCAGCCGAGG GAGCCCCAGGTGTATACCCTGCCTCCTAGCCAG GAAGAGATGACCAAGAACCAAGTGTCCCTGAC CTGCCTGGTGAAGGGATTCTACCCCTCCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCC GAGAACAACTACAAAACAACCCCTCCCGTGCT CGATAGCGACGGCAGCTTCTTTCTCTACAGCCG GCTGACAGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAG GGCAACGTGTTCTCCTGTTCCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAATCACTACACCCAGAAGAGCC TCTCCCTGTCCCTGGGCAAG
62			重鏈胺基酸序列	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYA MNWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGATRYADSVK GRFTISRDNSRNTVYLQMNSLRVEDTAVFYCTKD RLIMATVRGPYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK GLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP PVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSLGK
63			輕鏈核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCTTCCTCCCTG AGCGCTAGCGTGGGAGATAGGGTGACCATCAC CTGCAGGGCCTCCCAAAGCATCTCCTCCTACCT GAACTGGTACCAGCAGAAACCCGGCAAGGCC CCCAACCTGCTGATCTACGCTGCCTCCTCCCTC CAGTCCGGCGTGCCTAGCAGGTTTAGCGGCTC CGGAAGCGAGACCGACTTCACCCTGACCATCT CCTCCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACT ACTGCCAGCAATCCCACAGCGTGTCCTTCACC TTCGGCCCCGGCACCAAGGTGGACATCAAGAG GACCGTGGCCGCCCCCTCCGTGTTCATCTTTCC CCCCTCCGATGAACAGCTGAAGAGCGGCACCG CTAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACC CCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGA CAATGCCCTGCAGTCCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTGACCGAGCAGGACTCCAAGGACAGCAC CTACAGCCTGTCCTCCACCCTGACCCTGTCCAA GGCCGACTACGAGAAGCACAAAGTGTACGCCT GCGAAGTGACCCATCAGGGCCTGAGCTCCCCC

				GTGACCAAGTCCTTTAACAGGGGCGAGTGC
64			輕鏈胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNW YQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSET DFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSVSFTFGPGTKV DIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
65	09H04		VH 核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTCAAGCCTGGAGGGTCCCTGAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTCGATTCACCCTCAGTGACTACT ACATGACCTGGATCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTTTCATACATTAGTAGTAGT GGTAATACCATATACTACGCAGACTCTGTGAAG GGCCGATTCACCATCTCCAGGGACAACGCCAA GAACTCACTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGA GAGCCGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCG AGAGATCTGAGTGGGAGCTACTGGGACTACTA CTACGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCA CGGTCACCGTCTCCTCA
66			VH 胺基酸序列	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASRFTLSDYY MTWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYADSVKG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARD LSGSYWDYYYGMDVWGQGTTVTVSS
67			HCDR1 核苷酸序列 (IMGT)	CGATTCACCCTCAGTGACTACTAC
68			HCDR1 胺基酸序列 (IMGT)	RFTLSDYY
69			HCDR2 核苷酸序列 (IMGT)	ATTAGTAGTAGTGGTAATACCATA
70			HCDR2 胺基酸序列 (IMGT)	ISSSGNTI
71			HCDR3 核苷酸序列 (IMGT)	GCGAGAGATCTGAGTGGGAGCTACTGGGACTA CTACTACGGTATGGACGTC
72			HCDR3 胺基酸序列 (IMGT)	ARDLSGSYWDYYYGMDV
73			HCDR1 核苷酸序列 (KABAT)	GACTACTACATGACC
74			HCDR1 胺基酸序列 (KABAT)	DYYMT
75			HCDR2 核苷酸序列 (KABAT)	TACATTAGTAGTAGTGGTAATACCATATACTACG CAGACTCTGTGAAGGGC
76			HCDR2 胺基酸序列 (KABAT)	YISSSGNTIYYADSVKG
77			HCDR3 核苷酸序列 (KABAT)	GATCTGAGTGGGAGCTACTGGGACTACTACTAC GGTATGGACGTC
78			HCDR3 胺基酸序列 (KABAT)	DLSGSYWDYYYGMDV

79			VL 核苷酸序列	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTG TCTACATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCGCT TGCCGGGCAAGTCAGGGCATTAACAATGCTTT AGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCTC CTAAGCTCCTGATCTATGATGCCTCCAGTTTGG AAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAGCGGCAGT GGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTAC TGTCAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACGTTC GGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
80			VL 胺基酸序列	AIQLTQSPSSLSTSVGDRVTIACRASQGINNALAW YQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKV EIK
81			LCDR1 核苷酸序列 (IMGT)	CAGGGCATTAACAATGCT
82			LCDR1 胺基酸序列 (IMGT)	QGINNA
83			LCDR2 核苷酸序列 (IMGT)	GATGCCTCC
84			LCDR2 胺基酸序列 (IMGT)	DAS
85			LCDR3 核苷酸序列 (IMGT)	CAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACG
86			LCDR3 胺基酸序列 (IMGT)	QQFNSYPRT
87			LCDR1 核苷酸序列 (KABAT)	CGGGCAAGTCAGGGCATTAACAATGCTTTAGC C
88			LCDR1 胺基酸序列 (KABAT)	RASQGINNALA
89			LCDR2 核苷酸序列 (KABAT)	GATGCCTCCAGTTTGGAAAGT
90			LCDR2 胺基酸序列 (KABAT)	DASSLES
91			LCDR3 核苷酸序列 (KABAT)	CAACAGTTTAATAGTTACCCTCGGACG
92			LCDR3 胺基酸序列 (KABAT)	QQFNSYPRT
93	19H01		VH 核苷酸序列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTT GGTAAAGCCTGGGGGGTCCCTTAGACTCTCCT GTGCAGCCTCTGGATTCACTTTCAGTAACGCCT GGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAG GGGCTGGAGTGGGTTGGCCGTATTAAAAGCAA AACTGAAGGTGGGACAACAGACTACGCTGCAC CCGTGAAAGGCAGATTCACCATCTCAAGAGAT GATTCAAAAAACACGCTGTATCTGCAAATGAA CAGCCTGAAAACCGAGGACACAGCCGTGTATT ACTGTACCACAGATTTTCTATGGTTCGGGGAGT TCCCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTG GTCACCGTCTCCTCA
94			VH 胺基酸序列	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAW MSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTEGGTTDYAAP VKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYC TTDFLWFGEFPFDYWGQGTLVTVSS
95			HCDR1 核苷酸序列 (IMGT)	GGATTCACTTTCAGTAACGCCTGG
96			HCDR1 胺基酸序列	GFTFSNAW

			(IMGT)	
97			HCDR2 核苷酸序列 (IMGT)	ATTAAAAGCAAAACTGAAGGTGGGACAACA
98			HCDR2 胺基酸序列 (IMGT)	IKSKTEGGTT
99			HCDR3 核苷酸序列 (IMGT)	ACCACAGATTTTCTATGGTTCGGGGAGTTCCCTTTTGACTAC
100			HCDR3 胺基酸序列 (IMGT)	TTDFLWFGEFPFDY
101			HCDR1 核苷酸序列 (KABAT)	AACGCCTGGATGAGC
102			HCDR1 胺基酸序列 (KABAT)	NAWMS
103			HCDR2 核苷酸序列 (KABAT)	CGTATTAAAAGCAAAACTGAAGGTGGGACAACAGACTACGCTGCACCCGTGAAAGGC
104			HCDR2 胺基酸序列 (KABAT)	RIKSKTEGGTTDYAAPVKG
105			HCDR3 核苷酸序列 (KABAT)	GATTTTCTATGGTTCGGGGAGTTCCCTTTTGACTAC
106			HCDR3 胺基酸序列 (KABAT)	DFLWFGEFPFDY
107			VL 核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAATTCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCACTTTGCAATCAGGGGTCCCATCTCGGTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCAAAAGTATAACAGTGCCCCTCGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
108			VL 胺基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKIPKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPRTFGQGTKVEIK
109			LCDR1 核苷酸序列 (IMGT)	CAGGGCATTAGCAATTAT
110			LCDR1 胺基酸序列 (IMGT)	QGISNY
111			LCDR2 核苷酸序列 (IMGT)	GCTGCATCC
112			LCDR2 胺基酸序列 (IMGT)	AAS
113			LCDR3 核苷酸序列 (IMGT)	CAAAAGTATAACAGTGCCCCTCGGACG
114			LCDR3 胺基酸序列 (IMGT)	QKYNSAPRT
115			LCDR1 核苷酸序列 (KABAT)	CGGGCGAGTCAGGGCATTAGCAATTATTTAGCC
116			LCDR1 胺基酸序列 (KABAT)	RASQGISNYLA
117			LCDR2 核苷酸序列 (KABAT)	GCTGCATCCACTTTGCAATCA
118			LCDR2 胺基酸序列 (KABAT)	AASTLQS

119			LCDR3 核苷酸序列 (KABAT)	CAAAAGTATAACAGTGCCCCTCGGACG
120			LCDR3 胺基酸序列 (KABAT)	QKYNSAPRT
121	人 IgG4 重鏈恒定區#1	IGHG*01	重鏈恒定區核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagc acctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgg tgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtag atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg gtccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggaccatcagt cttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctg aggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtcca gttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagcc gcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca acaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc agccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatg accaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactaca agaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcag gctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctc cgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccct gtctctgggtaaa
122			重鏈恒定區胺基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
123	人 IgG4 重鏈恒定區#2	IGHG*02	重鏈恒定區核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagc acctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgg tgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtag atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg gtccccgtgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggaccatcag tcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccct gaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtcc agttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc cgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg gcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccc agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaact acaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacag caggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctct ccctgtctctgggtaaa
124			重鏈恒定區胺基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT

				KPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKC KVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
125	人 IgG4 重鏈恒定區#3	IGHG*03	重鏈恒定區核苷酸序列	gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagc acctccgagagcacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgg tgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtag atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg gtccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggaccatcagt cttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccctg aggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtcca gttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagcc gcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgt cctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca acaaaggcctcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggc agccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggagatg accaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactaca agaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaa gctcaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaacgtcttctcatgctc cgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccct gtctctgggtaaa
126			重鏈恒定區胺基酸序列	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
127	IgG4 重鏈恒定區		重鏈恒定區核苷酸序列 - 合成形式 A	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagc acctccgagagcacggccgccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc gaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgg tgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtag atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg gtccccatgcccaccatgcccagcgcctgaatttgaggggggaccatcag tcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccct gaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtcc agttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc cgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg gcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccc agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaact acaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatccttcttcctctacag caggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctct ccctgtctctgggtaaa
128	IgG4 重鏈恒定區 - IgG4-PE		重鏈恒定區胺基酸序列 - 由合成形式 A、B 和 C 編碼	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

				VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
129	IgG4 重鏈恒定區		重鏈恒定區核苷酸序列 - 合成形式 B	Gcctccaccaagggacctagcgtgttccctctcgccccctgttccaggtcca caagcgagtccaccgctgccctcggctgtctggtgaaagactactttcccga gcccgtgaccgtctcctggaatagcggagccctgacctccggcgtgcacac atttcccgccgtgctgcagagcagcggactgtatagcctgagcagcgtggt gaccgtgcccagctccagcctcggcaccaaaacctacacctgcaacgtgg accacaagccctccaacaccaaggtggacaagcgggtggagagcaagta cggcccccctttgccctccttgtcctgcccctgagttcgagggaggaccctcc gtgttcctgtttcccccaaacccaaggacaccctgatgatctcccggacac ccgaggtgacctgtgtggtcgtggacgtcagccaggaggaccccgaggtg cagttcaactggtatgtggacggcgtggaggtgcacaatgccaaaaccaag cccagggaggagcagttcaattccacctacagggtggtgagcgtgctgacc gtcctgcatcaggattggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgtcc aacaagggactgcccagctccatcgagaagaccatcagcaaggctaaggg ccagccgagggagccccaggtgtataccctgcctcctagccaggaagaga tgaccaagaaccaagtgtccctgacctgcctggtgaagggattctacccctc cgacatcgccgtggagtgggagagcaatggccagcccgagaacaactac aaaacaacccctcccgtgctcgatagcgacggcagcttctttctctacagcc ggctgacagtggacaagagcaggtggcaggagggcaacgtgttctcctgtt ccgtgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagagcctctccc tgtccctgggcaag
130	IgG4 重鏈恒定區		重鏈恒定區核苷酸序列 - 合成形式 C	gccagcaccaagggcccttccgtgttcccccctggcccccttgcagcaggagc acctccgaatccacagctgccctgggctgtctggtgaaggactactttcccg agcccgtgaccgtgagctggaacagcggcgctctgacatccggcgtccac acctttcctgccgtcctgcagtcctccggcctctactccctgtcctccgtggtg accgtgcctagctcctccctcggcaccaagacctacacctgtaacgtggacc acaaaccctccaacaccaaggtggacaaacgggtcgagagcaagtacgg ccctccctgccctccttgtcctgcccccgagttcgaaggcggacccagcgtg ttcctgttccctcctaagcccaaggacaccctcatgatcagccggacacccg aggtgacctgcgtggtggtggatgtgagccaggaggaccctgaggtccag ttcaactggtatgtggatggcgtggaggtgcacaacgccaagacaaagccc cgggaagagcagttcaactccacctacagggtggtcagcgtgctgaccgtg ctgcatcaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtcagcaa taagggactgcccagcagcatcgagaagaccatctccaaggctaaaggcc agccccgggaacctcaggtgtacaccctgcctcccagccaggaggagatg accaagaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaagggattctacccttcc gacatcgccgtggagtgggagtccaacggccagcccgagaacaattataa gaccaccctcccgtcctcgacagcgacggatccttctttctgtactccaggc tgaccgtggataagtccaggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccg tgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagtccctgagcctgt ccctgggaaag
131	IgG4 重鏈恒定區		重鏈恒定區核苷酸序列 - 合成形式 D	gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagc acctccgagagcacggccgccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc gaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgg tgaccgtgccctccagcagcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtag atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaaatatg gtccccatgcccaccatgcccagcgcctccagttgcgggggaccatca gtcttcctgttcccccaaaacccaaggacactctcatgatctcccggacccc tgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtcc agttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagc cgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctc caacaaaggcctcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagg

				gcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcccaggaggag atgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctacccc agcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaact acaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatccttcttcctctacag caggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcat gctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctct ccctgtctctgggtaaa
132			重鏈恒定區胺基酸序列 - 由合成形式 D 編碼	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
133	人 IgG1 重鏈恒定區		重鏈恒定區核苷酸序列	gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagc acctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttcccc gaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgca caccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtgg tgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtga atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagtggagcccaaatct tgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcgcgggg gcaccgtcagtcttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctc ccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacc ctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcca agacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcag cgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtg caaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaa agccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatccc gggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgga gaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgt cttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctccctgtctccgggtaaa
134			重鏈恒定區胺基酸序列	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS CDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	人 Cκ 恒定區	IGKC*01	Cκ輕鏈恒定區核苷酸序列	cgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagct gaagtccggcaccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgc gaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgcagtccggcaact cccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgt cctccaccctgaccctgtccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacg cctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtctttcaa ccggggcgagtgt
136			Cκ輕鏈恒定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

137	人 Cκ 恒定區	IGKC*02	Cκ輕鏈恒定區核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgccggcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
138			Cκ輕鏈恒定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAGEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
139	人 Cκ 恒定區	IGKC*03	Cκ輕鏈恒定區核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagcggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
140			Cκ輕鏈恒定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQRKVDNALQSGNSQESVTEQESKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
141	人 Cκ 恒定區	IGKC*04	Cκ輕鏈恒定區核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaactctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt
142			Cκ輕鏈恒定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
143	人 Cκ 恒定區	IGKC*05	Cκ輕鏈恒定區核苷酸序列	cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcaacaccctgacgctgagcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagagcttcaacaggggagagtgc
144			Cκ輕鏈恒定區胺基酸序列	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSNTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
145	人 Cλ 恒定區	IGCλ1*01	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	cccaaggccaaccccacggtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcttggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagacgaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctacagaatgttca
146			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
147	人 Cλ 恒定區	IGCλ1*02	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcgg

				ccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagc tacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtgg cccctacagaatgttca
148			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS
149	人 Cλ 恒定區	IGC λ2* 01	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列-形式 A	ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgagg agctccaagccaacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctaccc gggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggcg ggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagc tacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtgg cccctacagaatgttca
150			Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列-形式 B	ggccagcctaaggccgctccttctgtgaccctgttcccccccatcctccgagg aactgcaggctaacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccc tggcgccgtgaccgtggcctggaaggctgatagctctcctgtgaaggccgg cgtggaaaccaccacccccttccaagcagtccaacaacaaatacgccgcctc ctcctacctgtccctgaccccctgagcagtggaagtcccaccggtcctacagc tgccaagtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtggctcctac cgagtgctcc
151			Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列-形式 C	ggccagcctaaagctgcccccagcgtcaccctgtttcctcccctccagcgag gagctccaggccaacaaggccaccctcgtgtgcctgatctccgacttctatc ccggcgctgtgaccgtggcttggaaagccgactccagccctgtcaaagcc ggcgtggagaccaccacaccctccaagcagtccaacaacaagtacgccgc ctccagctatctctccctgaccctgagcagtggaagtcccaccggtcctact cctgtcaggtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtcgccccc accgagtgctcc
152			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列-由形式 A、B 和 C 編碼	GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PTECS
153	人 Cλ 恒定區	IGC λ2* 02	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccg ggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgg gagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggc cagcagctatctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagcta cagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcc cctacagaatgttca
154			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS
155	人 Cλ 恒定區	IGC λ3* 01	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	cccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttca agccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagcc gtgacagttgcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgggggtgg agaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcag ctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctg ccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagttgcccctacgg aatgttca
156			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS YLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS
157	人 Cλ 恒定區	IGC λ3* 02	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccg gggccagtgacagttgcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgg gggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggc

				cagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagct acagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc ccctacggaatgttca
158			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GPVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS
159	人 Cλ 恒定區	IGC λ3* 03	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccg ggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgg gagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggc cagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacaaaagct acagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc ccctacagaatgttca
160			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS
161	人 Cλ 恒定區	IGC λ3* 04	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccg ggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagccccgtcaaggcgg gagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggc cagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagct acagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc ccctacagaatgttca
162			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAA SSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP TECS
163	人 Cλ 恒定區	IGC λ6* 01	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccgccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgcctgatcagtgacttctaccc gggagctgtgaaagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaacacg ggagtggagaccaccacaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcgg ccagcagctacctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagc tacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtgg cccctgcagaatgttca
164			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYP GAVKVAWKADGSPVNTGVETTTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVA PAECS
165	人 Cλ 恒定區	IGC λ7* 02	Cλ輕鏈恒定區核苷酸序列	ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccaccctcctctgagg agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcgtaagtgacttctaccc gggagccgtgacagtggcctggaaggcagatggcagccccgtcaaggtg ggagtggagaccaccaaaccctccaaacaaagcaacaacaagtatgcggc cagcagctacctgagcctgacgcccgagcagtggaagtcccacagaagct acagctgccgggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc ccctgcagaatgctct
166			Cλ輕鏈恒定區胺基酸序列	GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFY PGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVA PAECS
167	重組人 OX40L(包括前導序列、異白胺酸拉		核苷酸序列	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTG GCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATTACAA GGATGACGACGATAAGCGTATGAAACAGATCG AAGATAAAATTGAAGAGATCTTGAGCAAAATC TATCATATCGAAAACGAAATTGCGCGTATCAAA AAGCTGATTGGCGAACGTGGCGGTGGCAGCGG TGGCGGTAGCGGCGGTGGCAGCCAGGTGTCCC

	鍊和FLAG序列)			ACCGATACCCCAGGATCCAGTCCATCAAGGTCC AGTTCACCGAGTACAAAAAGGAGAAGGGATTC ATCCTGACCTCCCAAAAGGAGGACGAGATCAT GAAGGTGCAAAACAACTCCGTGATCATCAACT GCGACGGCTTCTACCTGATCTCCCTGAAGGGCT ACTTCTCCCAGGAGGTGAACATCTCCCTGCACT ACCAGAAGGACGAGGAGCCCCTGTTCCAGCTG AAGAAGGTGAGGTCCGTGAATTCCCTGATGGT GGCCAGCCTGACCTACAAGGACAAGGTCTACC TGAACGTGACCACCGACAACACCAGCCTGGAC GACTTCCATGTCAACGGCGGCGAGCTGATCCT GATCCATCAGAACCCCGGCGAGTTTTGCGTCCT G
168			胺基酸序列	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKRMKQIE DKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGERGGGSGGGSG GGSQVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKE DEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISL HYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVY LNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL
169	重組恒河猴OX40L(包括前導序列、FLAG和異白胺酸拉鍊)		核苷酸序列	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTG GCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCGATTACAA GGATGACGACGATAAGCGTATGAAACAGATCG AAGATAAAATTGAAGAGATCTTGAGCAAAATC TATCATATCGAAAACGAAATTGCGCGTATCAAA AAGCTGATTGGCGAACGTGGCGGTGGCAGCGG TGGCGGTAGCGGCGGTGGCAGCCAGGTGTCCC ACCAATACCCCAGGATCCAGTCCATCAAGGTCC AGTTCACCGAGTACAAAAAGGAGGAGGGATTC ATCCTGACCTCCCAAAAGGAGGACGAGATCAT GAAGGTGCAAAACAACTCCGTGATCATCAACT GCGACGGCTTCTACCTGATCTCCCTGAAGGGCT ACTTCTCCCAGGAGGTGAACATCTCCCTGCACT ACCAGAAGGACGAGGAGCCCCTGTTCCAGCTG AAGAAGGTGAGGTCCGTGAATTCCCTGATGGT GGCCAGCCTGACCTACAAGGACAAGGTCTACC TGAACGTGACCACCGACAACACCAGCCTGGAC GACTTCCATGTCAACGGCGGCGAGCTGATCCT GATCCATCAGAACCCCGGCGAGTTTTGCGTCCT G
170			胺基酸序列	MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKRMKQIE DKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGERGGGSGGGSG GGSQVSHQYPRIQSIKVQFTEYKKEEGFILTSQKE DEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISL HYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVY LNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL
171	重組人OX40R(包括前導序列和人Fc序列)		核苷酸序列	ATGGGCTGGTCCTGCATCATCCTGTTTCTGGTG GCCACCGCCACCGGCGTGCACAGCCTGCATTG CGTGGGCGACACCTATCCCTCCAACGACAGGT GCTGCCACGAGTGCAGGCCTGGAAACGGCATG GTGAGCAGGTGCAGCCGGTCCCAGAATACCGT GTGTAGGCCCTGCGGCCCCGGCTTTTACAACG ACGTGGTGTCCTCCAAGCCCTGCAAGCCCTGC ACATGGTGCAACCTGCGGTCCGGCAGCGAGAG GAAGCAGCTCTGCACAGCCACCCAGGACACC GTCTGTAGGTGTAGGGCTGGCACCCAGCCTCT GGACTCCTACAAGCCCGGCGTGGATTGTGCTC CTTGCCCTCCCGGCCATTTCTCCCCTGGCGACA ACCAGGCTTGCAAGCCCTGGACCAACTGTACC CTGGCCGGCAAGCATACACTGCAGCCTGCTTC

				CAACTCCTCCGACGCTATCTGCGAGGATAGGG ACCCCCCTGCCACACAACCCCAGGAGACACAG GGCCCTCCTGCTAGGCCCATCACAGTCCAACC CACCGAAGCCTGGCCCAGGACATCCCAAGGCC CTTCCACCAGGCCTGTGGAAGTGCCTGGAGGA AGGGCTGTGGCCATTGAAGGTCGTATGGATGA ACCCAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTC CCCCTTGTCCTGCCCCTGAACTGCTGGGCGGA CCTTCCGTGTTCCTGTTCCCCCCAAAGCCCAAG GACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCCGAAGT GACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGG ACCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGAC GGCGTGGAAGTGCACAACGCCAAGACCAAGC CTAGAGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGG GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA TTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCCATCGA AAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC GGGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGC AGGGACGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCC TGACCTGTCTCGTGAAAGGCTTCTACCCCTCCG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAG CCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCCCCTGT GCTGGACTCCGACGGCTCATTCTTCCTGTACAG CAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGGTGGCAG CAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCA CGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGT CCCTGTCCCTGAGCCCCTGA
172			胺基酸序列	MGWSCIILFLVATATGVHSLHCVGDTYPSNDRCC HECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGFYNDV VSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCR CRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQAC KPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQ PQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVP GGRAVAIEGRMDEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSP
173	細胞表現的OX40L(CHO/MEF)(包括前導序列)		核苷酸序列	ATGGAGAGGGTGCAGCCCCTCGAGGAGAACG TGGGAAACGCCGCCAGGCCTAGGTTCGAGAGG AACAAGCTGCTGCTGGTGGCTTCCGTGATCCA AGGACTCGGCCTGCTGCTCTGCTTCACCTACAT CTGCCTCCACTTCAGCGCCCTGCAGGTGTCCC ACCGATACCCCAGGATCCAGTCCATCAAGGTCC AGTTCACCGAGTACAAAAAGGAGAAGGGATTC ATCCTGACCTCCCAAAAGGAGGACGAGATCAT GAAGGTGCAAAACAACTCCGTGATCATCAACT GCGACGGCTTCTACCTGATCTCCCTGAAGGGCT ACTTCTCCCAGGAGGTGAACATCTCCCTGCACT ACCAGAAGGACGAGGAGCCCCTGTTCCAGCTG AAGAAGGTGAGGTCCGTGAATTCCCTGATGGT GGCCAGCCTGACCTACAAGGACAAGGTCTACC TGAACGTGACCACCGACAACACCAGCCTGGAC GACTTCCATGTCAACGGCGGCGAGCTGATCCT GATCCATCAGAACCCCGGCGAGTTTTGCGTCCT

				GTAA
174			胺基酸序列	MERVQPLEENVGNAARPRFERNKLLLVASVIQGL GLLLCFTYICLHFSALQVSHRYPRIQSIKVQFTEY KKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDGFYLIS LKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSL MVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELI LIHQNPGEFC
175	細胞表現的OX40受體(HT1080)		核苷酸序列	ATGTGCGTGGGGGCTCGGCGGCTGGGCCGCGG GCCGTGTGCGGCTCTGCTCCTCCTGGGCCTGG GGCTGAGCACCGTGACGGGGCTCCACTGTGTC GGGGACACCTACCCCAGCAACGACCGGTGCTG CCACGAGTGCAGGCCAGGCAACGGGATGGTG AGCCGCTGCAGCCGCTCCCAGAACACGGTGTG CCGTCCGTGCGGGCCGGGCTTCTACAACGACG TGGTCAGCTCCAAGCCGTGCAAGCCCTGCACG TGGTGTAACCTCAGAAGTGGGAGTGAGCGGAA GCAGCTGTGCACGGCCACACAGGACACAGTCT GCCGCTGCCGGGCGGGCACCCAGCCCCTGGAC AGCTACAAGCCTGGAGTTGACTGTGCCCCCTG CCCTCCAGGGCACTTCTCCCCAGGCGACAACC AGGCCTGCAAGCCCTGGACCAACTGCACCTTG GCTGGGAAGCACACCCTGCAGCCGGCCAGCAA TAGCTCGGACGCAATCTGTGAGGACAGGGACC CCCCAGCCACGCAGCCCCAGGAGACCCAGGG CCCCCCGGCCAGGCCCATCACTGTCCAGCCCA CTGAAGCCTGGCCCAGAACCTCACAGGGACCC TCCACCCGGCCCGTGGAGGTCCCCGGGGGCCG TGCGGTTGCCGCCATCCTGGGCCTGGGCCTGG TGCTGGGGCTGCTGGGCCCCCTGGCCATCCTG CTGGCCCTGTACCTGCTCCGGAGGGACCAGAG GCTGCCCCCCGATGCCCACAAGCCCCCTGGGG GAGGCAGTTTCCGGACCCCCATCCAAGAGGAG CAGGCCGACGCCCACTCCACCCTGGCCAAGAT CTGA
176			胺基酸序列	MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCV GDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCR PCGPGFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQL CTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPG HFSPGDNQACKPWTNCTLAGKHTLQPASNSSDA ICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTS QGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLGLVLGLLGPLAIL LALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQA DAHSTLAKI
177	OX40L15B07		OX40L15B07的胺基酸序列(WO 2011/073180中的Seq ID No 179，表A-1)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDFVKGRF TISIDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCNFNKY VTSRDTWGQGTQVTVSS
178	OX40L01B11		OX40L01B11的胺基酸序列(WO 2011/073180中的Seq ID No 180，表A-1)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRSFSTYIM GWFRQAPGKEREFVATISRSGITIRSADSVKGRFT ISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGPYV EQTLGLYQTLG PWDYWGQGTQVTVSS

179	OX40L01E07		OX40L01E07 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 181，表 A-1)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSIYA KGWFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYADSVKG RFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAV GGATTVTASEWDYWGLGTQVTVSS
180	OX40L01E10		OX40L01E10 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 182，表 A-1)	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGLTFSSFAM GWFRQAPGKEREFVAAISRSGYGTSEADSVRDR FIISRDNAKNTVTLHLSRLKPEDTAVYYCAAEHT LGRPSRSQINYLYWGQGTQVTVSS
181	OX40L18E09		OX40L18E09 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 183，表 A-1)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRNILSLNTM GWYRHAPGKPRELVARISSNSKTDYADSVKGRF TISRDNAKNTVLLQMNSLKPEDTGVYYCNLNV WRTSSDYWGQGTQVTVSS
182	OX40L19A07		OX40L19A07 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 184，表 A-1)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTLDDYAI AWFRQAPGKEREGVSRIKISNGRTTYAGSVKGRF TISSDNAKNTVYLQMNSLNAEDTAVYYCAADRS SLLFGSNWDRKARYDYWGQGTQVTVSS
183	OX40L19D08		OX40L19D08 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 185，表 A-1)	EVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASGRRFISNYA MGWFRQAPGQERAFVAAISRSGSITYYTDSVKG RFSISRDYAKSTVYLQMDNLKPEDTAVYYCAAD GGAVRDLTTNLPDYWGRGTQVTVSS
184	OX40L075		OX40L075 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 199，表 A-2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSTYIM GWFRQAPGKEREFVATISRSGITTRSADSVKGRF TISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAGPY VEQTLG LYQTLGPWDYWGQGTLVTVSS
185	OX40L024		OX40L024 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 200，表 A-2)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS
186	OX40L025		OX40L025 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 201，表 A-2)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS
187	OX40L026		OX40L026 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 202，表 A-2)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS
188	OX40L027		OX40L027 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 203，表 A-2)	EVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAA VGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS
189	OX40L028		OX40L028 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 204，表 A-2)	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KEREFVAAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD NAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGL GTLVTVSS
190	OX40L039		OX40L039 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 205，表	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASG RTFSSIYAKGWFRQAPG KERE FV AAISRSG RSTSYADSVKG RFTISRD

			A-2)	NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGQ GTLVTVSS
191	OX40L030		OX40L030 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 206，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGEPRELVATITGGSSINYG D FVKG RFTISID NAKNTVYLQM N LKPEDTAVYYCN FNKYVTSRDTWGQGTQVTVSS
192	OX40L040		OX40L040 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 207，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGEPRELVATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
193	OX40L041		OX40L041 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 208，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH ATGEPRELVATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
194	OX40L042		OX40L042 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 209，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RPGEPRELVATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
195	OX40L043		OX40L043 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 210，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGKPRELVATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
196	OX40L044		OX40L044 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 211，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH APGEPRELVATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
197	OX40L045		OX40L045 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 212，表 A-2)	DVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASRSIG RLD RMGWYRHATG KPRE LV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
198	OX40L046		OX40L046 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 213，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RPGKPRELVATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
199	OX40L047		OX40L047 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 214，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH APGKPRELVATITGGSSINYG D FVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
200	OX40L048		OX40L048 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 215，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGEPRELVATITGGSSINYADFVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
201	OX40L049		OX40L049 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 216，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGEPRELVATITGGSSINYG DSVKG RFTISRDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN

				KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
202	OX40L050		OX40L050 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 217，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGEPRELVATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
203	OX40L053		OX40L053 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 218，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGEPRELV ATITGGSSINYGDFVKGRFTISIDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FNK YVTS RDTWGQGTLVTVSS
1	OX40L054		OX40L054 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 219，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGEPRELV ATITGGSSINYG D FVKG RFTISRDNAKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
2	OX40L055		OX40L055 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 220，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RTGEPRELV ATITGGSSINYGDFVKGRFTISRDNSKNTVYLQM NN LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
3	OX40L056		OX40L056 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 221，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RPGKPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
4	OX40L069		OX40L069 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 222，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RPGKPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISI DNSKNTVYLQM NSLRPE DTAVYYCN FN K YVTS RDTWGQGTLVTVSS
5	OX40L070		OX40L070 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 223，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RPGKPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISRD NSKNTVYLQM N LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
6	OX40L071		OX40L071 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 224，表 A-2)	DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDR MGWYRH RPGKPRELV ATITGGSSINYADSVKG RFTISI DNSKNTVYLQM N LRPEDTAVYYCN FN KYVTSRDTWGQGTLVTVSS
7	OX40L082		OX40L082 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 225，表 A-2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRH RPGEPRELVA TITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQM NSLRPEDTAVYYCNFNKY

				VTS RDTWGQGTLVTVSS
8	OX40L083		OX40L083 的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No 226，表 A-2)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRM GWYRH RPGKPRELV ATITGGSSINYGDSVKGRFTISIDNSKNTVYLQM NSLRPEDT AVYYCN FNK YVTS RDTWGQGTLVTVSS
9	OX40L 基準抗體重鏈		OX40L 基準抗體重鏈的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No: 177，表 A-5)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYA MSWVRQAPGKGLEW VSIISGSGG FTYYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQM NSLRAEDTAVYYCA KDRLVAPGTFDYWGQGALVTVSSASTKG PSVFPLAPSSKSTSGGTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS G LYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLF P PKPKDTLM IS RTPEVTCVVVDVSH E D P EVKFNWYVDGVEVH NAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSN KALPAPI EKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPE N YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQG NVFSCSVM H EALH N HYTQ KSLSLSPGK
10	OX40L 基準抗體輕鏈		OX40L 基準抗體輕鏈的胺基酸序列(WO 2011/073180 中的 Seq ID No: 178，表 A-5)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED FATYYCQQYNSYPYTFG QGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLN N FYPREAKVQWK VDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKH KVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
11	LC.001 的κ輕鏈可變區		LC.001 的κ輕鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879 中的 Seq ID No: 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLA WYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGT KLEIK
12	LC.001 的γ重鏈可變區		LC.001 的γ重鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879 中的 Seq ID No: 2)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYA MSWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYADSVKG RFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDR LVAPGTFDYWGQGALVTVSS
13	LC.005 的κ輕鏈可變區		LC.005 的κ輕鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879 中的 Seq ID No: 3)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSFTFGPGTKV DIK
14	LC.005 的γ重鏈可變區		LC.005 的γ重鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879 中的 Seq ID No: 4)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFG MHWVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYSYYV KGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA RDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS

15	LC.010的κ輕鏈可變區		LC.010的κ輕鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 5)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSFTFGPGTKV DIK
16	LC.010的γ重鏈可變區		LC.010的γ重鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 6)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFG MHWVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYAYYV KGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA RDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS
17	LC.029的κ輕鏈可變區		LC.029的κ輕鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 7)	MLHPLCKVGSHQGSVAVDLGQISLSPSAACSLKI LQLITVNSIIVSLTFGGGTKVEIK
18	LC.029的γ重鏈可變區		LC.029的γ重鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 8)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFG MHWVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYSYYV KGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCA RDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS
19	LC.019的κ輕鏈可變區		LC.019的κ輕鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 9)	MPPVWKVGSHQGSAAVDLGQISLSPSAACSLKIL QLITVNSLIVTLTFGGGTKVEIK
20	LC.019的γ重鏈可變區		LC.019的γ重鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 10)	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYT MHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYVDSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCA RKNWSFDFWGQGTLVTVSS
21	LC.033的κ輕鏈可變區		LC.033的κ輕鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 11)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSRYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARVSGSGPGT DFTLTISSLEPEDFAVDYCQQRSNWQYTFGQGTK LEI
22	LC.033的γ重鏈可變區		LC.033的γ重鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 12)	QKQLVEFGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYG MHWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYVDSV KGRFIISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DRMGIYYYGMDVWGQGTTVTVSS
23	LC.033的突變κ輕鏈可變區		LC.033的突變κ輕鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 16)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAW YQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWTFGQGTKVEI
24	LC.059的γ重鏈可變區		LC.059的γ重鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 17)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAM NWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNRLRAEDTAIYFCAKDDI PAAGTFDPWGQGTLVTVSS
25	LC.060的κ輕鏈可變區		LC.060的κ輕鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 18)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAW YQQKPGKAPKLLIYDVSSLESGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYWTFGQGTKV EIK
26	LC.060的γ重鏈可變區		LC.060的γ重鏈可變區的胺基酸序列(WO 2006/029879中的Seq ID No: 19)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAM SWVRQAPGKGLEWVSLISGSGGLTKYADSVKGR FTISRDNSKRTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIL VTGALDYWGQGTLVTVSS
27	LC.063的γ重鏈可變區		Amino acid sequence of γ heavy chain variable region of LC.063 (Seq ID No: 20 in WO2006/029879)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAM NWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYADSVKGR FTISRDNSKKTLYLQMSRLRAEDTAIYFCAKDDIP AAGTFDPWGQGTLVTVSS

28	8E12 輕鏈可變區		Amino acid sequence of 8E12 light chain variable region (Seq ID No: 13 in US7,812,133)	DILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHGNGN TYLEWHLQKPGQSPKLLIYRVSNRFSGVPDRFSG SGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTF GGGTKVEIKR
29	8E12 重鏈可變區		Amino acid sequence of 8E12 heavy chain variable region (Seq ID No: 14 in US7,812,133)	DIVMTQTPLSLPVSLGDQASMYCRSSQSPVHSN GNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSGVPDR FSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHIPW TFGGGTKVEIKR
30	13G5 輕鏈可變區		Amino acid sequence of 13G5 light chain variable region (Seq ID No: 15 in US7,812,133)	QVQLQQPGAELVRPGASVkLSCKASGYTFTSYW LNWVKQRPGQGLEWIVMIDPSDSETHYNQVFK DKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCIRG RGNFYGGSHAMEYWGQGTLLTVSS
31	13G5 重鏈可變區		Amino acid sequence of 13G5 heavy chain variable region (Seq ID No: 16 in US7,812,133)	QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYSFTSYW MHGVRQRPGQGLEWIGEIDPSNGRTNYNEKFKS KATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCTRERS PRYFDVWGAGTTLTVSS
32			HCDR3 motif	VRGXYYY

IMGT 表明 CDR 是使用 IMGT 命名法確定的；

KABAT 表明 CDR 是使用 Kabat 命名法確定的。

序列相關性表中的編號優先於本文其他地方的任何不一致編號。

本揭露包括以下編號的實施例：

1. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3；以及

SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

2. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 36 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 38 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 40 的 HCDR3；以及

SEQ ID NO: 50 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 52 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 54 的 LCDR3；並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

3. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域；並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

4. 根據實施例 1 或 2 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和/或包含與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

5. 根據實施例 1-4 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和/或 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

6. 根據實施例 1-5 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含重鏈和/或輕鏈，其中所述重鏈胺基酸序列由 SEQ ID No: 62 的胺基酸序列組成和/或所述輕鏈胺基酸序列由 SEQ ID No: 64 的胺基酸序列組成。

7. 根據實施例 1-6 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

8. 根據實施例 1-7 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以範圍為 28 至 138 mg/mL 或 31 至 125 mg/mL 的濃度存在。

9. 根據實施例 1-8 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 28 mg/mL、31 mg/mL、62.5 mg/mL、125 mg/mL 或 138 mg/mL 的濃度存在。

10. 根據實施例 1-9 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

11. 根據實施例 1-9 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

12. 根據實施例 1-11 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

13. 根據實施例 1-12 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

14. 根據實施例 1-13 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯 80。

15. 根據實施例 1-14 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

16. 根據實施例 1-15 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.06%的聚山梨醇酯 80。

17. 根據實施例 1-16 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.04%(w/v)或 0.06%的聚山梨醇酯 80。

18. 根據實施例 1-17 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述緩衝液包含 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

19. 根據實施例 1-18 中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物還包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)及其鹽及其任何組合。

20. 根據實施例 19 所述的水性醫藥配製物，其中所述螯合劑包括 10 μM EDTA 和 10 μM DTPA 中的一種或兩種。

21. 根據實施例 19 所述的水性醫藥配製物，其中所述螯合劑包括 10 μM EDTA。

22. 根據實施例 1-7 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含：

28 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；

10 mM ± 1.5 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM ± 33 mM 蔗糖，

0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 在約 5.8 與約 6.2 之間。

23. 根據實施例 22 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

24. 根據實施例 22 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

25. 根據實施例 22-24 中任一項所述的水性醫藥配製物，其還包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

26. 根據實施例 22-25 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述水性醫藥配製物不含或基本上不含螯合劑。

27. 根據實施例 1-26 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含顆粒。

28. 根據實施例 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含氯化鈉。

29. 根據實施例 1-28 中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物不含或基本上不含精胺酸。

30. 根據實施例 1-29 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，以聚集形式檢測到少於 5%的所述抗體，藉由尺寸排阻高效液相層析法所檢測。

31. 根據實施例 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 5ºC 或 25ºC 儲存至少 3 個月後是穩定的。

32. 根據實施例 1-31 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 40ºC 儲存至少 2 個月後是穩定的。

33. 根據實施例 1-32 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在約 5ºC 的溫度儲存時穩定至少 1 年。

34. 根據實施例 1-33 中任一項所述的水性醫藥配製物，其被包含在容器中。

35. 根據實施例 1-34 中任一項所述的水性醫藥配製物，其適合於皮下遞送。

36. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的根據實施例 1 至 35 中任一項所述的水性醫藥配製物。

37. 根據實施例 36 所述的藥物單位劑型，其中所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

38. 根據實施例 36 或 37 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

39. 一種密封容器，其包含根據實施例 1-35 中任一項所述的水性醫藥配製物。

40. 根據實施例 39 所述的密封容器，其為小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

41. 根據實施例 39 或實施例 40 所述的密封容器，其為單室或多室注射器。

42. 根據實施例 41 所述的密封容器，其為含有 2.25 mL 所述水性醫藥配製物的預充式注射器。

43. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約 220 mM 蔗糖；

約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6.0。

44. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約 220 mM 蔗糖；

約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6.0。

45. 根據實施例 43 所述的預充式注射器或根據實施例 44 所述的預充式筆或自動注射器，其更包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

46. 根據實施例 43 所述的預充式注射器或根據實施例 44 所述的預充式筆或自動注射器，其更包含 10 μM EDTA。

47. 根據實施例 43、45 或 46 中任一項所述的預充式注射器或根據實施例 44-46 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

48. 根據實施例 43、45 或 46 中任一項所述的預充式注射器或根據實施例 44-46 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

49. 根據實施例 43 或 45-48 中任一項所述的預充式注射器或根據實施例 44-48 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其中所述抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段包含：

(a)SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；或

(b)SEQ ID NO: 36 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 38 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 40 的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 50 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 52 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 54 的 LCDR3；或

(c)與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域；或

(d)與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和/或與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域；或

(e)由 SEQ ID No: 62 的胺基酸序列組成的重鏈胺基酸序列和/或由 SEQ ID No: 64 的胺基酸序列組成的輕鏈胺基酸序列。

50. 根據實施例 43 或 45-49 中任一項所述的預充式注射器或根據實施例 44-49 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含約 31 mg/mL 至約 125 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

51. 根據實施例 43 或 45-50 中任一項所述的預充式注射器或根據實施例 44-50 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含 62.5 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

52. 根據實施例 43 或 45-50 中任一項所述的預充式注射器或根據實施例 44-50 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含 125 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

53. 一種套組，其包含根據實施例 39-42 中任一項所述的密封容器、根據實施例 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器或根據實施例 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器。

54. 一種套組，其包含：

密封容器，其包含根據實施例 1-35 中任一項所述的水性醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

55. 根據實施例54所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

56. 根據實施例 55 所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

57. 根據實施例 1-35 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據實施例 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據實施例 39-42 中任一項所述的密封容器、根據實施例 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據實施例 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據實施例 53-56 中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

58. 根據實施例 1-35 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據實施例 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據實施例 39-42 中任一項所述的密封容器、根據實施例 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據實施例 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據實施例 53-56 中任一項所述的套組，用於治療特應性皮炎。

59. 根據實施例 1-35 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據實施例 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據實施例 39-42 中任一項所述的密封容器、根據實施例 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據實施例 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據實施例 53-56 中任一項所述的套組，用於治療哮喘。

60. 根據實施例 1-35 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據實施例 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據實施例 39-42 中任一項所述的密封容器、根據實施例 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據實施例 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據實施例 53-56 中任一項所述的套組在製造用於治療受試者的疾病或病症的藥物中的用途，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

61. 根據實施例 1-35 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據實施例 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據實施例 39-42 中任一項所述的密封容器、根據實施例 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據實施例 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據實施例 53-56 中任一項所述的套組在製造用於治療特應性皮炎的藥物中的用途。

62. 根據實施例 1-35 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據實施例 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據實施例 39-42 中任一項所述的密封容器、根據實施例 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據實施例 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據實施例 53-56 中任一項所述的套組在製造用於治療哮喘的藥物中的用途。

63. 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組(例如 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症)，其包括

向所述受試者投予有效量的根據實施例 1 至 35 中任一項所述的水性醫藥配製物。

64. 一種治療特應性皮炎的方法，其包括向受試者投予有效量的根據實施例 1 至 35 中任一項所述的水性醫藥配製物。

65. 一種治療哮喘的方法，其包括向受試者投予有效量的根據實施例 1 至 35 中任一項所述的水性醫藥配製物。

66. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域；並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

67. 根據實施例 66 所述的方法，其中所述 VL 結構域包含 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列，並且所述 VH 結構域包含 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列。

68. 根據實施例 66 或 67 所述的方法，其中所述抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈胺基酸序列由 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列組成，並且所述輕鏈胺基酸序列由 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列組成。

69. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 62.5 mg(例如 62.15 mg)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 聚山梨醇酯 80(例如超精製聚山梨醇酯 80)；以及

(g)任選地水，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

70. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，所述藥物單位劑型包含

(a)約 125 mg 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 超精製聚山梨醇酯 80；以及

(g)任選地水，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

71. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 250 mg 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 聚山梨醇酯 80(例如超精製聚山梨醇酯 80)；以及

(g)任選地水，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

72. 根據實施例 69-71 中任一項所述的藥物單位劑型，其中所述抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

73. 根據實施例 69-71 中任一項所述的藥物單位劑型，其中所述單位劑型被容納在合適的容器中。

74. 根據實施例 73 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是小瓶、注射器(例如預充式注射器)、微輸注器、筆式遞送裝置(例如預充式筆式遞送裝置)或自動注射器。

75. 根據實施例 73 或 74 所述的藥物單位劑型，其中所述容器是密封的。

本揭露包括以下編號的態樣：

1. 一種醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3；以及

SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；並且

其中所述醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

2. 一種醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 36 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 38 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 40 的 HCDR3；以及

SEQ ID NO: 50 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 52 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 54 的 LCDR3；並且

其中所述醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

3. 一種醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域；並且

其中所述醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

4. 根據態樣 1 或 2 所述的醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和/或包含與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

5. 根據態樣 1-4 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和/或 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

6. 根據態樣 1-5 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含重鏈和/或輕鏈，其中所述重鏈胺基酸序列由 SEQ ID No: 62 的胺基酸序列組成和/或所述輕鏈胺基酸序列由 SEQ ID No: 64 的胺基酸序列組成。

7. 根據態樣 1-6 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

8. 根據態樣 1-7 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以範圍為 28 至 138 mg/mL 或 31 至 125 mg/mL 的濃度存在。

9. 根據態樣 1-8 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 28 mg/mL、31 mg/mL、62.5 mg/mL、125 mg/mL 或 138 mg/mL 的濃度存在。

10. 根據態樣 1-9 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

11. 根據態樣 1-9 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

12. 根據態樣 1-11 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

13. 根據態樣 1-12 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

14. 根據態樣 1-13 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯 80。

15. 根據態樣 1-14 中任一項所述的醫藥配製物，所述醫藥配製物包含 0.02%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

16. 根據態樣 1-15 中任一項所述的醫藥配製物，所述醫藥配製物包含 0.02%(w/v)至 0.06%的聚山梨醇酯 80。

17. 根據態樣 1-16 中任一項所述的醫藥配製物，所述醫藥配製物包含 0.04%(w/v)或 0.06%的聚山梨醇酯 80。

18. 根據態樣 1-17 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述緩衝液包含 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

19. 根據態樣 1-18 中任一項所述的醫藥配製物，其還包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)及其鹽及其任何組合。

20. 根據態樣 19 所述的醫藥配製物，其中所述螯合劑包括 10 μM EDTA 和 10 μM DTPA 中的一種或兩種。

21. 根據態樣 19 所述的醫藥配製物，其中所述螯合劑包括 10 μM EDTA。

22. 根據態樣 1-7 中任一項所述的醫藥配製物，其包含：

28 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；

10 mM ± 1.5 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM ± 33 mM 蔗糖，

0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述醫藥配製物的 pH 在約 5.8 與約 6.2 之間。

23. 根據態樣 22 所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

24. 根據態樣 22 所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

25. 根據態樣 22-24 中任一項所述的醫藥配製物，所述醫藥配製物還包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

26. 根據態樣 22-25 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述醫藥配製物不含或基本上不含螯合劑。

27. 根據態樣 1-26 中任一項所述的醫藥配製物，其不含或基本上不含顆粒

28. 根據態樣 1-27 中任一項所述的醫藥配製物，其不含或基本上不含氯化鈉。

29. 根據態樣 1-28 中任一項所述的醫藥配製物，其不含或基本上不含精胺酸。

30. 根據態樣 1-29 中任一項所述的醫藥配製物，其中在 40℃ 儲存 28 天後，以聚集形式檢測到少於 5%的所述抗體，藉由尺寸排阻高效液相層析法所檢測的。

31. 根據態樣 1-30 中任一項所述的醫藥配製物，其在 5℃ 或 25℃ 儲存至少 3 個月後是穩定的。

32. 根據態樣 1-31 中任一項所述的醫藥配製物，其在 40℃ 儲存至少 2 個月後是穩定的。

33. 根據態樣 1-32 中任一項所述的醫藥配製物，其在約 5℃ 的溫度儲存時穩定至少 1 年。

34. 根據態樣 1-33 中任一項所述的醫藥配製物，所述醫藥配製物被包含在容器中。

35. 根據態樣 1-34 中任一項所述的醫藥配製物，所述醫藥配製物適合於皮下遞送。

36. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物。

37. 根據態樣 36 所述的藥物單位劑型，其中所述醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

38. 根據態樣 36 或 37 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

39. 一種密封容器，其包含根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物。

40. 根據態樣 39 所述的密封容器，所述密封容器是小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

41. 根據態樣 39 或態樣 40 所述的密封容器，其為單室或多室注射器。

42. 根據態樣 41 所述的密封容器，其為含有 2.25 mL 所述醫藥配製物的預充式注射器。

43. 一種預充式注射器，其包含醫藥配製物，所述醫藥配製物包含：

約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約 220 mM 蔗糖；

約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述醫藥配製物的 pH 為約 6.0。

44. 一種預充式筆或自動注射器，其包含醫藥配製物，其包含：

約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約 220 mM 蔗糖；

約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述醫藥配製物的 pH 為約 6.0。

45. 根據態樣 43 所述的預充式注射器或根據態樣 44 所述的預充式筆或自動注射器，其更包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

46. 根據態樣 43 所述的預充式注射器或根據態樣 44 所述的預充式筆或自動注射器，其更包含 10 μM EDTA。

47. 根據態樣 43、45 或 46 中任一項所述的預充式注射器或根據態樣 44-46 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

48. 根據態樣 43、45 或 46 中任一項所述的預充式注射器或根據態樣 44-46 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

49. 根據態樣 43 或 45-48 中任一項所述的預充式注射器或根據態樣 44-48 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其中所述抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段包含：

(a) SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；或

(b) SEQ ID NO: 36 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 38 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 40 的 HCDR3，以及 SEQ ID NO: 50 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 52 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 54 的 LCDR3；或

(c) 與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域；或

(d)與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和/或與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域；或

(e)由 SEQ ID No: 62 的胺基酸序列組成的重鏈胺基酸序列和/或由 SEQ ID No: 64 的胺基酸序列組成的輕鏈胺基酸序列。

50. 根據態樣 43 或 45-49 中任一項所述的預充式注射器或根據態樣 44-49 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含約 31 mg/mL 至約 125 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

51. 根據態樣 43 或 45-50 中任一項所述的預充式注射器或根據態樣 44-50 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含 62.5 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

52. 根據態樣 43 或 45-50 中任一項所述的預充式注射器或根據態樣 44-50 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含 125 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

53. 一種套組，其包含根據態樣 39-42 中任一項所述的密封容器、根據態樣 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器或根據態樣 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器。

54. 一種套組，其包含：

密封容器，其包含根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

55. 根據態樣 54 所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

56. 根據態樣 55 所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

57. 根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物、根據態樣 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據態樣 39-42 中任一項所述的密封容器、根據態樣 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據態樣 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據態樣 53-56 中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

58. 根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物、根據態樣 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據態樣 39-42 中任一項所述的密封容器、根據態樣 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據態樣 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據態樣 53-56 中任一項所述的套組，用於治療特應性皮炎。

59. 根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物、根據態樣 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據態樣 39-42 中任一項所述的密封容器、根據態樣 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據態樣 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據態樣 53-56 中任一項所述的套組，用於治療哮喘。

60. 根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物、根據態樣 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據態樣 39-42 中任一項所述的密封容器、根據態樣 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據態樣 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據態樣 53-56 中任一項所述的套組在製造用於治療受試者的疾病或病症的藥物中的用途，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免

疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

61. 根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物、根據態樣 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據態樣 39-42 中任一項所述的密封容器、根據態樣 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據態樣 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據態樣 53-56 中任一項所述的套組在製造用於治療特應性皮炎的藥物中的用途。

62. 根據態樣 1-35 中任一項所述的醫藥配製物、根據態樣 36-38 中任一項所述的藥物單位劑型、根據態樣 39-42 中任一項所述的密封容器、根據態樣 43 或 45-52 中任一項所述的預充式注射器、根據態樣 44-52 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據態樣 53-56 中任一項所述的套組在製造用於治療哮喘的藥物中的用途。

63. 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組(例如 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症)，其包括向所述受試者投予有效量的根據態樣 1 至 35 中任一項所述的醫藥配製物。

64. 一種治療特應性皮炎的方法，其包括向受試者投予有效量的根據態樣 1 至 35 中任一項所述的醫藥配製物。

65. 一種治療哮喘的方法，其包括向受試者投予有效量的根據態樣 1 至 35 中任一項所述的醫藥配製物。

66. 一種醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域；並且

其中所述醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

67. 根據態樣 66 所述的方法，其中所述 VL 結構域包含 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列，並且所述 VH 結構域包含 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列。

68. 根據態樣 66 或 67 所述的方法，其中所述抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈胺基酸序列由 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列組成，並且所述輕鏈胺基酸序列由 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列組成。

69. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 62.5 mg(例如 62.15 mg)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 聚山梨醇酯 80(例如超精製聚山梨醇酯 80)；以及

(g)任選地水，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

70. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 125 mg 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 超精製聚山梨醇酯 80；以及

(g)任選地水，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

71. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 250 mg 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 聚山梨醇酯 80(例如超精製聚山梨醇酯 80)；以及

(g)任選地水，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

72. 根據態樣 69-71 中任一項所述的藥物單位劑型，其中所述抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

73. 根據態樣 69-71 中任一項所述的藥物單位劑型，其中所述單位劑型被容納在合適的容器中。

74. 根據態樣 73 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是小瓶、注射器(例如預充式注射器)、微輸注器、筆式遞送裝置(例如預充式筆式遞送裝置)或自動注射器。

75. 根據態樣 73 或 74 所述的藥物單位劑型，其中所述容器是密封的。

本揭露包括以下編號的條款：

1. 一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a) 能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

2. 根據條款 1 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

3. 根據條款 1 或條款 2 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以範圍為 28 至 138 mg/mL 或 31 至 125 mg/mL 的濃度存在。

4. 根據條款 1-3 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 28 mg/mL、31 mg/mL、62.5 mg/mL、125 mg/mL 或 138 mg/mL 的濃度存在。

5. 根據條款 1-4 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

6. 根據條款 1-4 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

7. 根據條款 1-6 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

8. 根據條款 1-7 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

9. 根據條款 1-8 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯 80。

10. 根據條款 1-9 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

11. 根據條款 1-10 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.06%的聚山梨醇酯 80。

12. 根據條款 1-11 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.04%(w/v)或 0.06%的聚山梨醇酯 80。

13. 根據條款 1-12 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述緩衝液包含 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

14. 根據條款 1-13 中任一項所述的水性醫藥配製物，其更包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)及其鹽及其任何組合。

15. 根據條款 14 所述的水性醫藥配製物，其中所述螯合劑包括 10 μM EDTA 和 10 μM DTPA 中的一種或兩種。

16. 根據條款 14 所述的水性醫藥配製物，其中所述螯合劑包括 10 μM EDTA。

17. 根據條款 1 或 2 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含：

28 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；

10 mM ± 1.5 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM ± 33 mM 蔗糖，

0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 在約 5.8 與約 6.2 之間。

18. 根據條款 17 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

19. 根據條款 17 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

20. 根據條款 17-19 中任一項所述的水性醫藥配製物，其更包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

21. 根據條款 17-19 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述水性醫藥配製物不含或基本上不含螯合劑。

22. 根據條款 1-21 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含顆粒。

23. 根據條款 1-22 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含氯化鈉。

24. 根據條款 1-23 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含精胺酸。

25. 根據條款 1-24 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，以聚集形式檢測到少於 5%的所述抗體，藉由尺寸排阻高效液相層析法所檢測。

26. 根據條款 1-25 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 5ºC 或 25ºC 儲存至少 3 個月後是穩定的。

27. 根據條款 1-26 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 40ºC 儲存至少 2 個月後是穩定的。

28. 根據條款 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物在約 5ºC 的溫度儲存時穩定至少 1 年。

29. 根據條款 1-28 中任一項所述的水性醫藥配製物，其被包含在容器中。

30. 根據條款 1-29 中任一項所述的水性醫藥配製物，其適合於皮下遞送。

31. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的根據條款 1 至 30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

32. 根據條款 31 所述的藥物單位劑型，其中所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

33. 根據條款 31 或 32 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

34. 一種密封容器，其包含根據條款 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

35. 根據條款 34 所述的密封容器，所述密封容器是小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

36. 根據條款 34 或條款 35 所述的密封容器，其為單室或多室注射器。

37. 根據條款 36 所述的密封容器，其為含有 2.25 mL 所述水性醫藥配製物的預充式注射器。

38. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約 220 mM 蔗糖；

約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6.0。

39. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約 220 mM 蔗糖；

約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6.0。

40. 根據條款 38 所述的預充式注射器或根據條款 39 所述的預充式筆或自動注射器，其更包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

41. 根據條款 38 所述的預充式注射器或根據條款 39 所述的預充式筆或自動注射器，其更包含 10 μM EDTA。

42. 根據條款 38、40 或 41 中任一項所述的預充式注射器或根據條款 39-41 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含約 31 mg/mL 至約 125 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

43. 根據條款 38、40-42 中任一項所述的預充式注射器或根據條款 39-42 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含 62.5 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

44. 根據條款 38、40-42 中任一項所述的預充式注射器或根據條款 39-42 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含 125 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

45. 一種套組，其包含根據條款 34-37 中任一項所述的密封容器、根據條款 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器或根據條款 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器。

46. 一種套組，其包含：

密封容器，其包含根據條款 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

47. 根據條款 46 所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

48. 根據條款 47 所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

49. 根據條款 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據條款 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據條款 34-37 中任一項所述的密封容器、根據條款 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據條款 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據條款 45-48 中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

50. 根據條款 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據條款 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據條款 34-37 中任一項所述的密封容器、根據條款 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據條款 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據條款 45-48 中任一項所述的套組，用於治療特應性皮炎。

51. 根據條款 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據條款 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據條款 34-37 中任一項所述的密封容器、根據條款 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據條款 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據條款 45-48 中任一項所述的套組，用於治療哮喘。

52. 根據條款 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據條款 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據條款 34-37 中任一項所述的密封容器、根據條款 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據條款 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據條款 45-48 中任一項所述的套組在製造用於治療

受試者的疾病或病症的藥物中的用途，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

53. 根據條款 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據條款 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據條款 34-37 中任一項所述的密封容器、根據條款 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據條款 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據條款 45-48 中任一項所述的套組在製造用於治療特應性皮炎的藥物中的用途。

54. 根據條款 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據條款 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據條款 34-37 中任一項所述的密封容器、根據條款 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據條款 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據條款 45-48 中任一項所述的套組在製造用於治療哮喘的藥物中的用途。

55. 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組(例如 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症)，其包括向所述受試者投予有效量的根據條款 1 至 30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

56. 一種治療特應性皮炎的方法，其包括向受試者投予有效量的根據條款 1 至 30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

57. 一種治療哮喘的方法，其包括向受試者投予有效量的根據條款 1 至 30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

58. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

59. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 62.5 mg 的能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 聚山梨醇酯 80(例如超精製聚山梨醇酯 80)；以及

(g)任選地水。

60. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 125 mg 的能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 超精製聚山梨醇酯 80；以及

(g)任選地水。

61. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 250 mg 的能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 聚山梨醇酯 80(例如超精製聚山梨醇酯 80)；以及

(g)任選地水。

62. 根據條款 59-61 中任一項所述的藥物單位劑型，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

63. 根據條款 59-62 中任一項所述的藥物單位劑型，其中所述單位劑型被容納在合適的容器中。

64. 根據條款 63 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是小瓶、注射器(例如預充式注射器)、微輸注器、筆式遞送裝置(例如預充式筆式遞送裝置)或自動注射器。

69. 根據條款 63 或 64 所述的藥物單位劑型，其中所述容器是密封的。

本揭露包括以下編號的要素：

1. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

2. 根據要素 1 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

3. 根據要素 1 或要素 2 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以範圍為 28 至 138 mg/mL 或 31 至 125 mg/mL 的濃度存在。

4. 根據要素 1-3 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 28 mg/mL、31 mg/mL、62.5 mg/mL、125 mg/mL 或 138 mg/mL 的濃度存在。

5. 根據要素 1-4 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

6. 根據要素 1-4 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

7. 根據要素 1-6 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

8. 根據要素 1-7 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

9. 根據要素 1-8 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯 80。

10. 根據要素 1-9 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

11. 根據要素 1-10 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.06%的聚山梨醇酯 80。

12. 根據要素 1-11 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.04%(w/v)或 0.06%的聚山梨醇酯 80。

13. 根據要素 1-12 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述緩衝液包含 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

14. 根據要素 1-13 中任一項所述的水性醫藥配製物，其更包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)及其鹽及其任何組合。

15. 根據要素 14 所述的水性醫藥配製物，其中所述螯合劑包括 10 μM EDTA 和 10 μM DTPA 中的一種或兩種。

16. 根據要素 14 所述的水性醫藥配製物，其中所述螯合劑包括 10 μM EDTA。

17. 根據要素 1 或 2 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含：

28 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；

10 mM ± 1.5 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM ± 33 mM 蔗糖，

0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 在約 5.8 與約 6.2 之間。

18. 根據要素 17 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 62.5 mg/mL、優選 62.5 mg/mL 的濃度存在。

19. 根據要素 17 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以約 125 mg/mL、優選 125 mg/mL 的濃度存在。

20. 根據要素 17-19 中任一項所述的水性醫藥配製物，其更包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

21. 根據要素 17-19 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述水性醫藥配製物不含或基本上不含螯合劑。

22. 根據要素 1-21 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含顆粒。

23. 根據要素 1-22 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含氯化鈉。

24. 根據要素 1-23 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含精胺酸。

25. 根據要素 1-24 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，以聚集形式檢測到少於 5%的所述抗體，藉由尺寸排阻高效液相層析法所檢測。

26. 根據要素 1-25 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 5ºC 或 25ºC 儲存至少 3 個月後是穩定的。

27. 根據要素 1-26 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 40ºC 儲存至少 2 個月後是穩定的。

28. 根據要素 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在約 5ºC 的溫度儲存時穩定至少 1 年。

29. 根據要素 1-28 中任一項所述的水性醫藥配製物，其被包含在容器中。

30. 根據要素 1-29 中任一項所述的水性醫藥配製物，其適合於皮下遞送。

31. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的根據要素 1 至 30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

32. 根據要素 31 所述的藥物單位劑型，其中所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

33. 根據要素 31 或 32 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

34. 一種密封容器，其包含根據要素 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

35. 根據要素 34 所述的密封容器，其為小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

36. 根據要素 34 或要素 35 所述的密封容器，其為單室或多室注射器。

37. 根據要素 36 所述的密封容器，其為含有 2.25 mL 所述水性醫藥配製物的預充式注射器。

38. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約 220 mM 蔗糖；

約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6.0。

39. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

約 28 mg/mL 至約 138 mg/mL 的能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約 220 mM 蔗糖；

約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6.0。

40. 根據要素 38 所述的預充式注射器或根據要素 39 所述的預充式筆或自動注射器，其更包含 10 μM EDTA 或 10 μM DTPA。

41. 根據要素 38 所述的預充式注射器或根據要素 39 所述的預充式筆或自動注射器，其更包含 10 μM EDTA。

42. 根據要素 38、40 或 41 中任一項所述的預充式注射器或根據要素 39-41 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含約 31 mg/mL 至約 125 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

43. 根據要素 38、40-42 中任一項所述的預充式注射器或根據要素 39-42 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含 62.5 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

44. 根據要素 38、40-42 中任一項所述的預充式注射器或根據要素 39-42 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其包含 125 mg/mL 艾莫特利單抗或其變體。

45. 一種套組，其包含根據要素 34-37 中任一項所述的密封容器、根據要素 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器或根據要素 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器。

46. 一種套組，其包含：

密封容器，所述密封容器包含根據要素 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

47. 根據要素 46 所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

48. 根據要素 47 所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

49. 根據要素 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據要素 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據要素 34-37 中任一項所述的密封容器、根據要素 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據要素 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據要素 45-48 中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

50. 根據要素 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據要素 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據要素 34-37 中任一項所述的密封容器、根據要素 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據要素 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據要素 45-48 中任一項所述的套組，用於治療特應性皮炎。

51. 根據要素 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據要素 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據要素 34-37 中任一項所述的密封容器、根據要素 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據要素 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據要素 45-48 中任一項所述的套組，用於治療哮喘。

52. 根據要素 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據要素 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據要素 34-37 中任一項所述的密封容器、根據要

素 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據要素 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據要素 45-48 中任一項所述的套組在製造用於治療受試者的疾病或病症的藥物中的用途，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

53. 根據要素 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據要素 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據要素 34-37 中任一項所述的密封容器、根據要素 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據要素 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據要素 45-48 中任一項所述的套組在製造用於治療特應性皮炎的藥物中的用途。

54. 根據要素 1-30 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據要素 31-33 中任一項所述的藥物單位劑型、根據要素 34-37 中任一項所述的密封容器、根據要素 38 或 40-44 中任一項所述的預充式注射器、根據要素 39-44 中任一項所述的預充式筆或自動注射器、或根據要素 45-48 中任一項所述的套組在製造用於治療哮喘的藥物中的用途。

55. 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組(例如 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症)，其包括向所述受試者投予有效量的根據要素 1 至 30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

56. 一種治療特應性皮炎的方法，其包括向受試者投予有效量的根據要素 1 至 30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

57. 一種治療哮喘的方法，其包括向受試者投予有效量的根據要素 1 至 30 中任一項所述的水性醫藥配製物。

58. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

59. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 62.5 mg 的能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 聚山梨醇酯 80(例如超精製聚山梨醇酯 80)；以及

(g)任選地水。

60. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 125 mg 的能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 超精製聚山梨醇酯 80；以及

(g)任選地水。

61. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含

(a)約 250 mg 的能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

(b)約 1.49 mg L-組胺酸；

(c)約 2.18 mg L-組胺酸鹽酸鹽(例如 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物)；

(d)約 150.62 mg 蔗糖；

(e)約 0.0074 mg EDTA(例如 EDTA 二鈉鹽二水合物)；

(f) 約 1.2 mg 聚山梨醇酯 80(例如超精製聚山梨醇酯 80)；以及

(g)任選地水。

62. 根據要素 59-61 中任一項所述的藥物單位劑型，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

63. 根據要素 59-62 中任一項所述的藥物單位劑型，其中所述單位劑型被容納在合適的容器中。

64. 根據要素 63 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是小瓶、注射器(例如預充式注射器)、微輸注器、筆式遞送裝置(例如預充式筆式遞送裝置)或自動注射器。

69. 根據要素 63 或 64 所述的藥物單位劑型，其中所述容器是密封的。

本揭露包括以下編號的段落：

1. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 表面活性劑；以及

(d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3；以及

SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

2. 根據段落 1 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

3. 根據段落 1 或段落 2 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 75 mg/mL 至 125 mg/mL、125 mg/mL 至 138 mg/mL 或 112.5 mg/mL 至 137.5 mg/mL 的濃度存在。

4. 根據段落 1-3 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 125 mg/mL 至 138 mg/mL 的濃度存在。

5. 根據段落 1-4 中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含 125 mg/mL、120.5 mg/mL 或 124.4 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段。

6. 根據段落 1-5 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

7. 根據段落 1-6 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

8. 根據段落 1-7 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯 80。

9. 根據段落 1-8 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.01%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

10. 根據段落 1-9 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.06%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

11. 根據段落 1-10 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.04%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

12. 根據段落 1-11 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述緩衝液包含 20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

13. 根據段落 1 所述的水性醫藥配製物，其包含：

125 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；

20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM 蔗糖，

0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 在約 5.8 與約 6.2 之間。

14. 根據段落 1-13 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含顆粒。

15. 根據段落 1-14 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含氯化鈉。

16. 根據段落 1-15 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含精胺酸。

17. 根據段落 1-16 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，至少 91%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

18. 根據段落 1-17 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 25ºC 儲存 8 周後，至少 94%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

19. 根據段落 1-18 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 5ºC 或在 -65ºC 儲存 16 周後，至少 98%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

20. 根據段落 1-19 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，至少 55%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量。

21. 根據段落 1-20 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 25ºC 儲存 16 周後，至少 65%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

22. 根據段落 1-21 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 5ºC 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

23. 根據段落 1-22 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在-65ºC 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

24. 根據段落 1-23 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在-65ºC、5ºC 或 25ºC 儲存至少 16 周後是穩定的。

25. 根據段落 1-24 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 40ºC 儲存至少 8 周後是穩定的。

26. 根據段落 1-25 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 5ºC 儲存至少 1 年後是穩定的。

27. 根據段落 1-26 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在冷凍和解凍後是穩定的。

28. 根據段落 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物，其提供於容器中。

29. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的根據請求項 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

30. 根據請求項 29 所述的藥物單位劑型，其中所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

31. 根據請求項 29 或 30 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

32. 一種密封容器，其包含根據段落 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

33. 根據段落 32 所述的密封容器，其為小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

34. 根據段落 32 或段落 33 所述的密封容器，其為單室或多室注射器。

35. 根據段落 34 所述的密封容器，其為含有 2.25 mL 所述水性醫藥配製物的預充式注射器。

36. 一種預充式注射器，其為包含水性醫藥配製物，其包含：

125 mg/mL 至 138 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體；

20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM 蔗糖，

0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為 6.0。

37. 一種套組，其包含根據段落 32-35 中任一項所述的密封容器或根據段落 36 所述的預充式注射器。

38. 一種套組，其包含：

密封容器，其包含根據段落 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

39. 根據段落 38 所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

40. 根據段落 39 所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

41. 根據段落 1-28 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據段落 29-31 中任一項所述的藥物單位劑型、根據段落 32-35 中任一項所述的密封容器、根據段落 36 所述的預充式注射器、或根據段落 38-40 中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

42. 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症，其包括向所述受試者投予有效量的根據段落 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

43. 一種治療特應性皮炎的方法，其包括向受試者投予有效量的根據段落 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

44. 一種治療哮喘的方法，其包括向受試者投予有效量的根據段落 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

45. 一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a) 抗 OX40 配體(Ox40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 表面活性劑；以及

(d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域；並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

46. 根據段落 45 所述的方法，其中所述 VL 結構域包含 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列，並且所述 VH 結構域包含 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列。

47. 根據段落 45 或 46 所述的方法，其中所述抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈胺基酸序列由 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列組成，並且所述輕鏈胺基酸序列由 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列組成。

本揭露包括以下編號的分段：

1. 一種醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 表面活性劑；以及

(d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 42 的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44 的 HCDR2 和 SEQ ID NO: 46 的 HCDR3；以及

SEQ ID NO: 56 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58 的 LCDR2 和 SEQ ID NO: 60 的 LCDR3；並且

其中所述醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

2. 根據分段 1 所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

3. 根據分段 1 或分段 2 所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 75 mg/mL 至 125 mg/mL、125 mg/mL 至 138 mg/mL 或 112.5 mg/mL 至 137.5 mg/mL 的濃度存在。

4. 根據分段 1-3 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 125 mg/mL 至 138 mg/mL 的濃度存在。

5. 根據分段 1-4 中任一項所述的醫藥配製物，其包含 125 mg/mL、120.5 mg/mL 或 124.4 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段。

6. 根據分段 1-5 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

7. 根據分段 1-6 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

8. 根據分段 1-7 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯 80。

9. 根據分段 1-8 中任一項所述的醫藥配製物，其包含 0.01%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

10. 根據分段 1-9 中任一項所述的醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.06%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

11. 根據分段 1-10 中任一項所述的醫藥配製物，其包含 0.04%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

12. 根據分段 1-11 中任一項所述的醫藥配製物，其中所述緩衝液包含 20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

13. 根據分段 1 所述的醫藥配製物，其包含：

125 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；

20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM 蔗糖，

0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述醫藥配製物的 pH 在約 5.8 與約 6.2 之間。

14. 根據分段 1-13 中任一項所述的醫藥配製物，其不含或基本上不含顆粒。

15. 根據分段 1-14 中任一項所述的醫藥配製物，其不含或基本上不含氯化鈉。

16. 根據分段 1-15 中任一項所述的醫藥配製物，其不含或基本上不含精胺酸。

17. 根據分段 1-16 中任一項所述的醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，至少 91%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

18. 根據分段 1-17 中任一項所述的醫藥配製物，其中在 25ºC 儲存 8 周後，至少 94%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

19. 根據分段 1-18 中任一項所述的醫藥配製物，其中在 5ºC 或在-65ºC 儲存 16 周後，至少 98%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

20. 根據分段 1-19 中任一項所述的醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，至少 55%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量。

21. 根據分段 1-20 中任一項所述的醫藥配製物，其中在 25℃ 儲存 16 周後，至少 65%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

22. 根據分段 1-21 中任一項所述的醫藥配製物，其中在 5℃ 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量的。

23. 根據分段 1-22 中任一項所述的醫藥配製物，其中在-65℃ 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

24. 根據分段 1-23 中任一項所述的醫藥配製物，其在-65℃、5℃ 或 25℃ 儲存至少 16 周後是穩定的。

25. 根據分段 1-24 中任一項所述的醫藥配製物，其在 40℃ 儲存至少 8 周後是穩定的。

26. 根據分段 1-25 中任一項所述的醫藥配製物，其在 5℃ 儲存至少 1 年後是穩定的。

27. 根據分段 1-26 中任一項所述的醫藥配製物，其在冷凍和解凍後是穩定的。

28. 根據分段 1-27 中任一項所述的醫藥配製物，其提供於容器中。

29. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的根據請求項 1 至 27 中任一項所述的醫藥配製物。

30. 根據請求項 29 所述的藥物單位劑型，其中所述醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

31. 根據請求項 29 或 30 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

32. 一種密封容器，其包含根據分段 1-27 中任一項所述的醫藥配製物。

33. 根據分段 32 所述的密封容器，其為小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

34. 根據分段 32 或分段 33 所述的密封容器，其為單室或多室注射器。

35. 根據分段 34 所述的密封容器，其為含有 2.25 mL 所述醫藥配製物的預充式注射器。

36. 一種預充式注射器，其包含醫藥配製物，其包含：

125 mg/mL 至 138 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體；

20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM 蔗糖，

0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述醫藥配製物的 pH 為 6.0。

37. 一種套組，其包含根據分段 32-35 中任一項所述的密封容器或根據分段 36 所述的預充式注射器。

38. 一種套組，其包含：

密封容器，其包含根據分段 1-27 中任一項所述的醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

39. 根據分段 38 所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

40. 根據分段 39 所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

41. 根據分段 1-28 中任一項所述的醫藥配製物、根據分段 29-31 中任一項所述的藥物單位劑型、根據分段 32-35 中任一項所述的密封容器、根據分段 36 所述的預充式注射器、或根據分段 38-40 中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

42. 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組，其包括向所述受試者投予有效量的根據分段 1 至 27 中任一項所述的醫藥配製物。

43. 一種治療特應性皮炎的方法，其包括向受試者投予有效量的根據分段 1 至 27 中任一項所述的醫藥配製物。

44. 一種治療哮喘的方法，其包括向受試者投予有效量的根據分段 1 至 27 中任一項所述的醫藥配製物。

45. 一種醫藥配製物，其包含：

(a) 抗 OX40 配體(Ox40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 表面活性劑；以及

(d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域；並且

其中所述醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

46. 根據分段 45 所述的方法，其中所述 VL 結構域包含 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列，並且所述 VH 結構域包含 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列。

47. 根據分段 45 或 46 所述的方法，其中所述抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈胺基酸序列由 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列組成，並且所述輕鏈胺基酸序列由 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列組成。

本揭露包括以下編號的項目：

1. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 表面活性劑；以及

(d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

2. 根據項目 1 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

3. 根據項目 1 或項目 2 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 75 mg/mL 至 125 mg/mL、125 mg/mL 至 138 mg/mL 或 112.5 mg/mL 至 137.5 mg/mL 的濃度存在。

4. 根據項目 1-3 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 125 mg/mL 至 138 mg/mL 的濃度存在。

5. 根據項目 1-4 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 125 mg/mL、120.5 mg/mL 或 124.4 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段。

6. 根據項目 1-5 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

7. 根據項目 1-6 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

8. 根據項目 1-7 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯 80。

9. 根據項目 1-8 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.01%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

10. 根據項目 1-9 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.06%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

11. 根據項目 1-10 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.04%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

12. 根據項目 1-11 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述緩衝液包含 20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

13. 根據項目 1 所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

125 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；

20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM 蔗糖，

0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 在約 5.8 與約 6.2 之間。

14. 根據項目 1-13 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含顆粒。

15. 根據項目 1-14 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含氯化鈉。

16. 根據項目 1-15 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含精胺酸。

17. 根據項目 1-16 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，至少 91%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。

18. 根據項目 1-17 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 25ºC 儲存 8 周後，至少 94%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。

19. 根據項目 1-18 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 5ºC 或在 -65ºC 儲存 16 周後，至少 98%的所述抗體具有天然構形，如通過尺寸排阻層析法所測量的。

20. 根據項目 1-19 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，至少 55%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量。

21. 根據項目 1-20 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 25ºC 儲存 16 周後，至少 65%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

22. 根據項目 1-21 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 5ºC 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

23. 根據項目 1-22 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在-65ºC 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

24. 根據項目 1-23 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在-65ºC、5ºC 或 25ºC 儲存至少 16 周後是穩定的。

25. 根據項目 1-24 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 40ºC 儲存至少 8 周後是穩定的。

26. 根據項目 1-25 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 5ºC 儲存至少 1 年後是穩定的。

27. 根據項目 1-26 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在冷凍和解凍後是穩定的。

28. 根據項目 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物提供於容器中。

29. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的根據請求項 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

30. 根據請求項 29 所述的藥物單位劑型，其中所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

31. 根據請求項 29 或 30 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

32. 一種密封容器，其包含根據項目 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

33. 根據項目 32 所述的密封容器，其為小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

34. 根據項目 32 或項目 33 所述的密封容器，其為單室或多室注射器。

35. 根據項目 34 所述的密封容器，其為含有 2.25 mL 所述水性醫藥配製物的預充式注射器。

36. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

125 mg/mL 至 138 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體；

20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM 蔗糖，

0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為 6.0。

37. 一種套組，其包含根據項目 32-35 中任一項所述的密封容器或根據項目 36 所述的預充式注射器。

38. 一種套組，其包含：

密封容器，其包含根據項目 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

39. 根據項目 38 所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

40. 根據項目 39 所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

41. 根據項目 1-28 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據項目 29-31 中任一項所述的藥物單位劑型、根據項目 32-35 中任一項所述的密封容器、根據項目 36 所述的預充式注射器、或根據項目 38-40 中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

42. 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組，其包括向所述受試者投予有效量的根據項目 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

43. 一種治療特應性皮炎的方法，其包括向受試者投予有效量的根據項目 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

44. 一種治療哮喘的方法，其包括向受試者投予有效量的根據項目 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

45. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 能夠抑制和/或中和 OX40 的生物信號傳導活性的抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 表面活性劑；以及

(d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

本揭露包括以下編號的特徵：

1. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 表面活性劑；以及

(d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

2. 根據特徵 1 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

3. 根據特徵 1 或特徵 2 所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 75 mg/mL 至 125 mg/mL、125 mg/mL 至 138 mg/mL 或 112.5 mg/mL 至 137.5 mg/mL 的濃度存在。

4. 根據特徵 1-3 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以 125 mg/mL 至 138 mg/mL 的濃度存在。

5. 根據特徵 1-4 中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含 125 mg/mL、120.5 mg/mL 或 124.4 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段。

6. 根據特徵 1-5 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

7. 根據特徵 1-6 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以 220 mM 的量存在。

8. 根據特徵 1-7 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯 80。

9. 根據特徵 1-8 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.01%(w/v)至 0.1%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

10. 根據特徵 1-9 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.02%(w/v)至 0.06%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

11. 根據特徵 1-10 中任一項所述的水性醫藥配製物，其包含 0.04%(w/v)的聚山梨醇酯 80。

12. 根據特徵 1-11 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述緩衝液包含 20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

13. 根據特徵 1 所述的水性醫藥配製物，其包含：

125 mg/mL 至 138 mg/mL 的所述抗體或其抗原結合片段；

20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM 蔗糖，

0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 在約 5.8 與約 6.2 之間。

14. 根據特徵 1-13 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含顆粒。

15. 根據特徵 1-14 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含氯化鈉。

16. 根據特徵 1-15 中任一項所述的水性醫藥配製物，其不含或基本上不含精胺酸。

17. 根據特徵 1-16 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，至少 91%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

18. 根據特徵 1-17 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 25ºC 儲存 8 周後，至少 94%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

19. 根據特徵 1-18 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 5ºC 或在 -65ºC 儲存 16 周後，至少 98%的所述抗體具有天然構形，藉由尺寸排阻層析法所測量。

20. 根據特徵 1-19 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 40ºC 儲存 28 天後，至少 55%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由成像毛細管等電聚焦(iCIEF)所測量。

21. 根據特徵 1-20 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 25ºC 儲存 16 周後，至少 65%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

22. 根據特徵 1-21 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在 5ºC 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

23. 根據特徵 1-22 中任一項所述的水性醫藥配製物，其中在-65ºC 儲存 16 周後，至少 70%的所述抗體是所述抗體的主要電荷變體，藉由 iCIEF 所測量。

24. 根據特徵 1-23 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在-65ºC、5ºC 或 25ºC 儲存至少 16 周後是穩定的。

25. 根據特徵 1-24 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 40ºC 儲存至少 8 周後是穩定的。

26. 根據特徵 1-25 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在 5ºC 儲存至少 1 年後是穩定的。

27. 根據特徵 1-26 中任一項所述的水性醫藥配製物，其在冷凍和解凍後是穩定的。

28. 根據特徵 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物，其提供於容器中。

29. 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，其包含在合適的容器中的根據請求項 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

30. 根據請求項 29 所述的藥物單位劑型，其中所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

31. 根據請求項 29 或 30 所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

32. 一種密封容器，其包含根據特徵 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

33. 根據特徵 32 所述的密封容器，其為小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

34. 根據特徵 32 或特徵 33 所述的密封容器，其為單室或多室注射器。

35. 根據特徵 34 所述的密封容器，其為含有 2.25 mL 所述水性醫藥配製物的預充式注射器。

36. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

125 mg/mL 至 138 mg/mL 的艾莫特利單抗或其變體；

20 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM 蔗糖，

0.04%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 為 6.0。

37. 一種套組，其包含根據特徵 32-35 中任一項所述的密封容器或根據特徵 36 所述的預充式注射器。

38. 一種套組，其包含：

密封容器，其包含根據特徵 1-27 中任一項所述的水性醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

39. 根據特徵 38 所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

40. 根據特徵 39 所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

41. 根據特徵 1-28 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據特徵 29-31 中任一項所述的藥物單位劑型、根據特徵 32-35 中任一項所述的密封容器、根據特徵 36 所述的預充式注射器、或根據特徵 38-40 中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自 hOX40L 介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

42. 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組，

其包括向所述受試者投予有效量的根據特徵 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

43. 一種治療特應性皮炎的方法，其包括向受試者投予有效量的根據特徵 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

44. 一種治療哮喘的方法，其包括向受試者投予有效量的根據特徵 1 至 27 中任一項所述的水性醫藥配製物。

45. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a) 能夠阻斷 OX40 與 OX40L 的結合或基本上減少所述結合的抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 表面活性劑；以及

(d) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

本揭露包括以下編號的小節：

1. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

2. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

3. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

4. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

5. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

6. 一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

7. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

8. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

9. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

10. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

11. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

12. 一種水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

13. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

14. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

15. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

16. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

17. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

18. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

19. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

20. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

21. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

22. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

23. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

24. 一種預充式注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

25. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

26. 一種預充式筆或自動注射器，所述預充式筆或自動注射器包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

27. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含 SEQ ID NO: 36 或 42 的 HCDR1 序列、SEQ ID NO: 38 或 44 的 HCDR2 序列和 SEQ ID NO: 40 或 46 的 HCDR3 序列的 VH 結構域，以及

包含 SEQ ID NO: 50 或 56 的 LCDR1 序列、SEQ ID NO: 52 或 58 的 LCDR2 序列和 SEQ ID NO: 54 或 60 的 LCDR3 序列的 VL 結構域。

28. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與 SEQ ID NO: 34 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VH 結構域和與 SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

29. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列具有至少80%同一性的VH結構域和與SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

30. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列具有至少80%同一性的VH結構域和與SEQ ID NO: 48 的胺基酸序列具有至少 80%同一性的 VL 結構域。

31. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

32. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

33. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 34 的 VH 結構域和 SEQ ID NO: 48 的 VL 結構域。

34. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)蔗糖；

(d)乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

35. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 62.5 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

36. 一種預充式筆或自動注射器，其包含水性醫藥配製物，其包含：

(a)約 125 mg/mL 的抗 OX40 配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b)約 10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

(c)約 220 mM 蔗糖；

(d)約 10 μM 乙二胺四乙酸(EDTA)

(e)約 0.06%(w/v)聚山梨醇酯 80；以及

(f) 水；

其中所述水性醫藥配製物的 pH 的範圍為 5.5 至約 6.5，優選其中所述水性醫藥配製物的 pH 為約 6，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含具有 SEQ ID NO: 62 的胺基酸序列的重鏈和具有 SEQ ID NO: 64 的胺基酸序列的輕鏈。

37. 根據小節 1-12 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據小節 13-24 中任一項所述的預充式注射器、或根據小節 25-36 中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其中所述水性醫藥配製物的體積可以為約 1 mL 或約 2 mL，優選 1 mL 或 2 mL。

38. 根據小節 1-12 和 37 中任一項所述的水性醫藥配製物、根據小節 13-24 和 37 中任一項所述的預充式注射器、或根據小節 25-37 中任一項所述的預充式

筆或自動注射器，其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

39. 根據小節1-12和38中任一項所述的水性醫藥配製物、根據小節13-24和38中任一項所述的預充式注射器、或根據小節25-38中任一項所述的預充式筆或自動注射器，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

40. 根據小節1-12、37-39中任一項所述的水性醫藥配製物、根據小節13-24、37-39中任一項所述的預充式注射器、或根據小節25-39中任一項所述的預充式筆或自動注射器，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自hOX40L介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症所構成之群組。

41. 根據小節1-12和37-40中任一項所述的水性醫藥配製物、根據小節13-24和37-40中任一項所述的預充式注射器、或根據小節25-40中任一項所述的預充式筆或自動注射器，用於治療特應性皮炎或哮喘。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a) 抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的pH的範圍為5.5至約6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 42的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44的HCDR2和SEQ ID NO: 46的HCDR3；以及

SEQ ID NO: 56的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58的LCDR2和SEQ ID NO: 60的LCDR3。

【請求項2】一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a) 抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的pH的範圍為5.5至約6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

SEQ ID NO: 36的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 38的HCDR2和SEQ ID NO: 40的HCDR3；以及

SEQ ID NO: 50的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 52的LCDR2和SEQ ID NO: 54的LCDR3。

【請求項3】 一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a) 抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的pH的範圍為5.5至約6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列具有至少80%同一性的VH結構域和與SEQ ID NO: 48的胺基酸序列具有至少80%同一性的VL結構域。

【請求項4】 如請求項1或2所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列具有至少80%同一性的VH結構域和/或包含與SEQ ID NO: 48的胺基酸序列具有至少80%同一性的VL結構域。

【請求項5】 如請求項1-4中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含SEQ ID NO: 34的VH結構域和/或SEQ ID NO: 48的VL結構域。

【請求項6】 如請求項1-5中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或抗原結合片段包含重鏈和/或輕鏈，其中所述重鏈胺基酸序列由SEQ ID No: 62的

胺基酸序列組成和/或所述輕鏈胺基酸序列由SEQ ID No: 64的胺基酸序列組成。

【請求項7】 如請求項1-6中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段是艾莫特利單抗或其變體。

【請求項8】 如請求項1-7中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

【請求項9】 如請求項1-8中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以62.5 mg/mL的濃度存在。

【請求項10】 如請求項1-8中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體或其抗原結合片段以125 mg/mL的濃度存在。

【請求項11】 如請求項1-10中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述穩定劑是蔗糖。

【請求項12】 如請求項1-11中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述至少一種穩定劑是蔗糖，其以220 mM的量存在。

【請求項13】 如請求項1-12中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述表面活性劑是聚山梨醇酯80。

【請求項14】 如請求項1-13中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含0.02%(w/v)至0.1%(w/v)的聚山梨醇酯80。

【請求項15】 如請求項1-14中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含0.02%(w/v)至0.06%的聚山梨醇酯80。

【請求項16】 如請求項1-15中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含0.04%(w/v)或0.06%的聚山梨醇酯80。

【請求項17】 如請求項1-16中任一項所述的水性醫藥配製物，其中所述緩衝

液包含10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽。

【請求項18】 如請求項1-17中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物還包含螯合劑，所述螯合劑選自乙二胺四乙酸(EDTA)、二乙烯三胺五乙酸(DTPA)及其鹽及其任何組合。

【請求項19】 如請求項18所述的水性醫藥配製物，其中所述螯合劑包括10 μM EDTA和10 μM DTPA中的一種或兩種。

【請求項20】 如請求項1所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

28 mg/mL至138 mg/mL的所述抗體或其抗原結合片段；

10 mM ± 1.5 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

220 mM ± 33 mM蔗糖，

0.06%(w/v)聚山梨醇酯80；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的pH在約5.8與約6.2之間。

【請求項21】 如請求項20所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物還包含10 μM EDTA或10 μM DTPA。

【請求項22】 如請求項20所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物還包含10 μM EDTA。

【請求項23】 如請求項1-22中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物被包含在容器中。

【請求項24】 如請求項1-23中任一項所述的水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物適合於皮下遞送。

【請求項25】 一種適合於腸胃外投予哺乳動物受試者的藥物單位劑型，所述藥物單位劑型包含在合適的容器中的如請求項1至24中任一項所述的水性醫藥配製物。

【請求項26】 如請求項25所述的藥物單位劑型，其中所述水性醫藥配製物適合於靜脈內、皮下或肌內投予。

【請求項27】 如請求項25或26所述的藥物單位劑型，其中所述合適的容器是預充式注射器。

【請求項28】 一種密封容器，所述密封容器包含如請求項1-24中任一項所述的水性醫藥配製物。

【請求項29】 如請求項28所述的密封容器，所述密封容器是小瓶、注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

【請求項30】 如請求項28或請求項29所述的密封容器，所述密封容器是單室或多室注射器。

【請求項31】 一種預充式注射器，所述預充式注射器包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

約28 mg/mL至約138 mg/mL的抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

約10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約220 mM蔗糖；

約0.06%(w/v)聚山梨醇酯80；

約10 μM EDTA；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的pH為約6.0。

【請求項32】 一種預充式筆，所述預充式筆包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

約28 mg/mL至約138 mg/mL的抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

約10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約220 mM蔗糖；

約0.06%(w/v)聚山梨醇酯80；

約10 μM EDTA；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的pH為約6.0。

【請求項33】 一種自動注射器，所述自動注射器包含水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

約28 mg/mL至約138 mg/mL的抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段；

約10 mM L-組胺酸或組胺酸鹽酸鹽；

約220 mM蔗糖；

約0.06%(w/v)聚山梨醇酯80；

約10 μM EDTA；以及

水；

其中所述水性醫藥配製物的pH為約6.0。

【請求項34】 如請求項31所述的預充式注射器、如請求項32所述的預充式筆

或如請求項33所述的自動注射器，其中所述抗體或其抗原結合片段以62.5 mg/mL或125 mg/mL的濃度存在。

【請求項35】 如請求項31或34所述的預充式注射器、或如請求項32或34所述的預充式筆、或如請求項33或34所述的自動注射器，其中所述抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或其抗原結合片段包含：

(a) SEQ ID NO: 42的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 44的HCDR2和SEQ ID NO: 46的HCDR3，以及SEQ ID NO: 56的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 58的LCDR2和SEQ ID NO: 60的LCDR3；或

(b) SEQ ID NO: 36的重鏈互補決定區(HCDR)1、SEQ ID NO: 38的HCDR2和SEQ ID NO: 40的HCDR3，以及SEQ ID NO: 50的輕鏈互補決定區(LCDR)1、SEQ ID NO: 52的LCDR2和SEQ ID NO: 54的LCDR3；或

(c) 與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列具有至少80%同一性的VH結構域和與SEQ ID NO: 48的胺基酸序列具有至少80%同一性的VL結構域；或

(d) 與SEQ ID NO: 34的胺基酸序列具有至少80%同一性的VH結構域和/或與SEQ ID NO: 48的胺基酸序列具有至少80%同一性的VL結構域；或

(e) 由SEQ ID No: 62的胺基酸序列組成的重鏈胺基酸序列和/或由SEQ ID No: 64的胺基酸序列組成的輕鏈胺基酸序列。

【請求項36】 如請求項31、34或35中任一項所述的預充式注射器，或如請求項32、34或35中任一項所述的預充式筆，或如請求項33-35中任一項所述的自動注射器，所述預充式注射器或預充式筆或自動注射器包含約31 mg/mL至約125 mg/mL艾莫特利單抗或其變體，優選約62.5 mg/mL或約125 mg/mL艾莫特利單抗或其變體。

【請求項37】 一種套組，所述套組包含如請求項28-30中任一項所述的密封容器、如請求項31或34-36中任一項所述的預充式注射器、或如請求項32或34-36任一項所述的預充式筆、或如請求項33-36任一項所述的自動注射器。

【請求項38】 一種套組，所述套組包含：

密封容器，所述密封容器包含如請求項1-24中任一項所述的水性醫藥配製物；和

至少一個單獨的注射裝置，用於將所述水性醫藥配製物遞送至有需要的哺乳動物受試者。

【請求項39】 如請求項38所述的套組，其中所述注射裝置是注射器、微輸注器、筆式遞送裝置或自動注射器。

【請求項40】 如請求項39所述的套組，其中所述注射裝置是單室或多室注射器。

【請求項41】 如請求項1-24中任一項所述的水性醫藥配製物、如請求項25-27中任一項所述的藥物單位劑型、如請求項28-30中任一項所述的密封容器、如請求項31或34-36中任一項所述的預充式注射器、如請求項32或34-36中任一項所述的預充式筆、如請求項33-36中任一項所述的自動注射器、或如請求項37-40中任一項所述的套組，用於治療受試者的疾病或病症，所述疾病或病症選自hOX40L介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症。

【請求項42】 如請求項1-24中任一項所述的水性醫藥配製物、如請求項25-27中任一項所述的藥物單位劑型、如請求項28-30中任一項所述的密封容器、如請求項31或34-36中任一項所述的預充式注射器、如請求項32或34-36中任一項

所述的預充式筆、如請求項33-36中任一項所述的自動注射器、或如請求項37-40中任一項所述的套組，用於治療特應性皮炎。

【請求項43】如請求項1-24中任一項所述的水性醫藥配製物、如請求項25-27中任一項所述的藥物單位劑型、如請求項28-30中任一項所述的密封容器、如請求項31或34-36中任一項所述的預充式注射器、如請求項32或34-36中任一項所述的預充式筆、如請求項33-36中任一項所述的自動注射器、或如請求項37-40中任一項所述的套組，用於治療哮喘。

【請求項44】如請求項1-24中任一項所述的水性醫藥配製物、如請求項25-27中任一項所述的藥物單位劑型、如請求項28-30中任一項所述的密封容器、如請求項31或34-36中任一項所述的預充式注射器、如請求項32或34-36中任一項所述的預充式筆、如請求項33-36中任一項所述的自動注射器、或如請求項37-40中任一項所述的套組在製造用於治療受試者的疾病或病症的藥物中的用途，所述疾病或病症選自hOX40L介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症。

【請求項45】如請求項1-24中任一項所述的水性醫藥配製物、如請求項25-27中任一項所述的藥物單位劑型、如請求項28-30中任一項所述的密封容器、如請求項31或34-36中任一項所述的預充式注射器、如請求項32或34-36中任一項所述的預充式筆、如請求項33-36中任一項所述的自動注射器、或如請求項37-40中任一項所述的套組在製造用於治療特應性皮炎的藥物中的用途。

【請求項46】如請求項1-24中任一項所述的水性醫藥配製物、如請求項25-27中任一項所述的藥物單位劑型、如請求項28-30中任一項所述的密封容器、如請求項31或34-36中任一項所述的預充式注射器、如請求項32或34-36中任一項

所述的預充式筆、如請求項33-36中任一項所述的自動注射器、或如請求項37-40中任一項所述的套組在製造用於治療哮喘的藥物中的用途。

【請求項47】 一種治療受試者的疾病或病症的方法，所述疾病或病症選自自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症(例如hOX40L介導的自身免疫性疾病或病症、發炎性疾病或病症、全身性發炎性疾病或病症、以及移植排斥疾病或病症)，所述方法包括向所述受試者投予有效量的如請求項1至24中任一項所述的水性醫藥配製物。

【請求項48】 一種治療特應性皮炎的方法，所述方法包括向受試者投予有效量的如請求項1至24中任一項所述的水性醫藥配製物。

【請求項49】 一種治療哮喘的方法，所述方法包括向受試者投予有效量的如請求項1至24中任一項所述的水性醫藥配製物。

【請求項50】 一種水性醫藥配製物，所述水性醫藥配製物包含：

(a) 抗OX40配體(OX40L)拮抗劑抗體或抗原結合片段；

(b) 穩定劑；

(c) 螯合劑；

(d) 表面活性劑；以及

(e) 包含組胺酸或組胺酸鹽的緩衝液；

其中所述水性醫藥配製物的pH的範圍為5.5至約6.5，

其中所述抗體或其抗原結合片段包含：

包含SEQ ID NO: 36或42的HCDR1序列、SEQ ID NO: 38或44的HCDR2序列和SEQ ID NO: 40或46的HCDR3序列的VH結構域，以及

包含SEQ ID NO: 50或56的LCDR1序列、SEQ ID NO: 52或58的LCDR2序列和

SEQ ID NO: 54或60的LCDR3序列的VL結構域；並且

其中所述水性醫藥配製物適合於腸胃外投予哺乳動物受試者。

【請求項51】 如請求項50所述的水性醫藥配製物，其中所述VL結構域包含SEQ ID NO: 48的胺基酸序列，並且所述VH結構域包含SEQ ID NO: 34的胺基酸序列。

【請求項52】 如請求項50所述的水性醫藥配製物，其中所述抗體包含重鏈和輕鏈，其中所述重鏈胺基酸序列由SEQ ID NO: 62的胺基酸序列組成，並且所述輕鏈胺基酸序列由SEQ ID NO: 64的胺基酸序列組成。



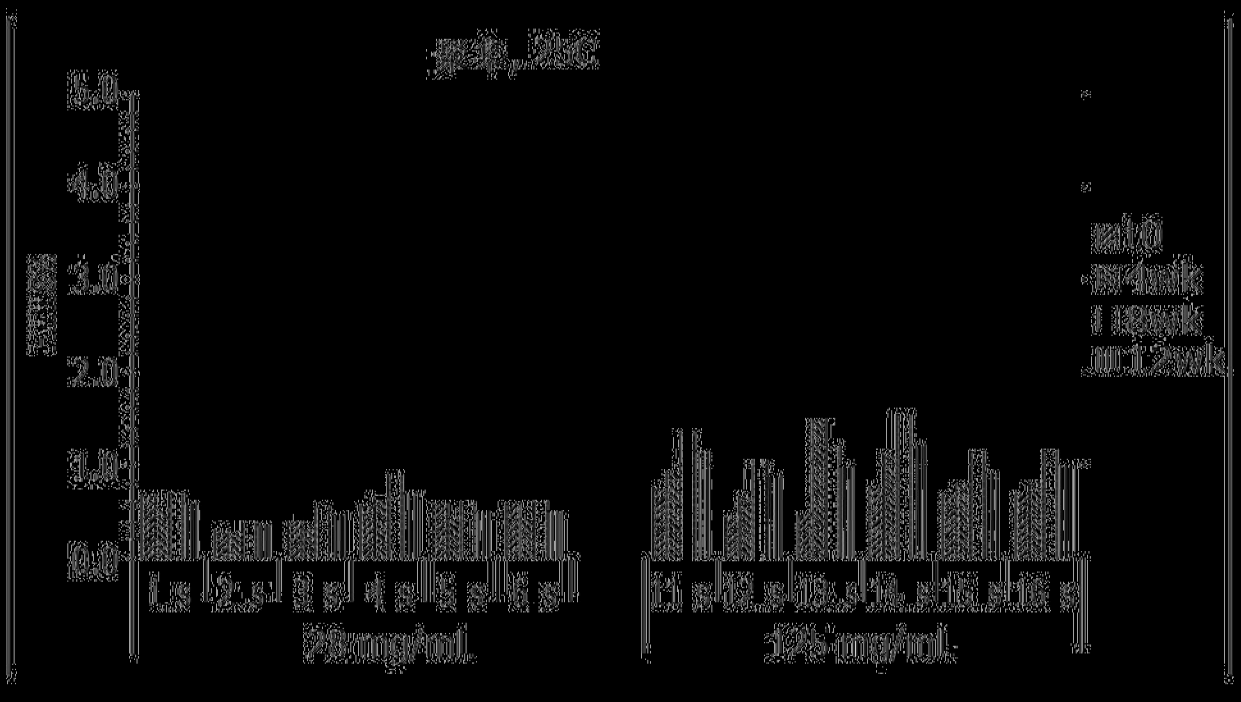


圖4C

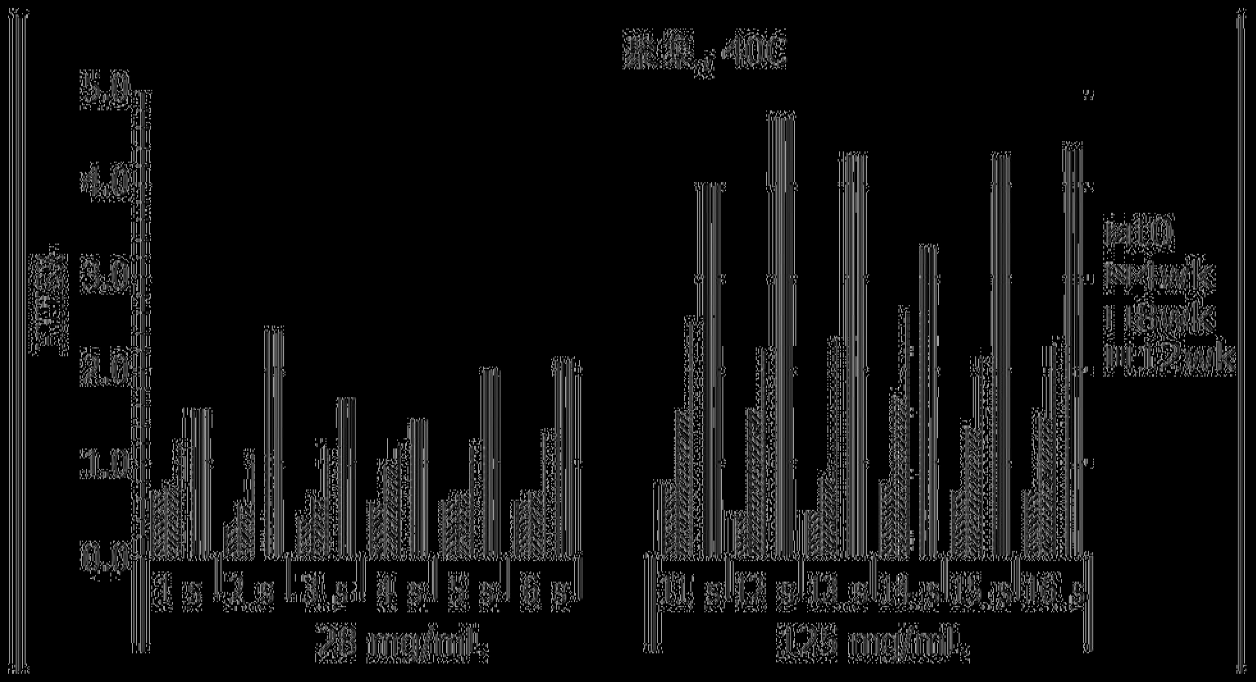
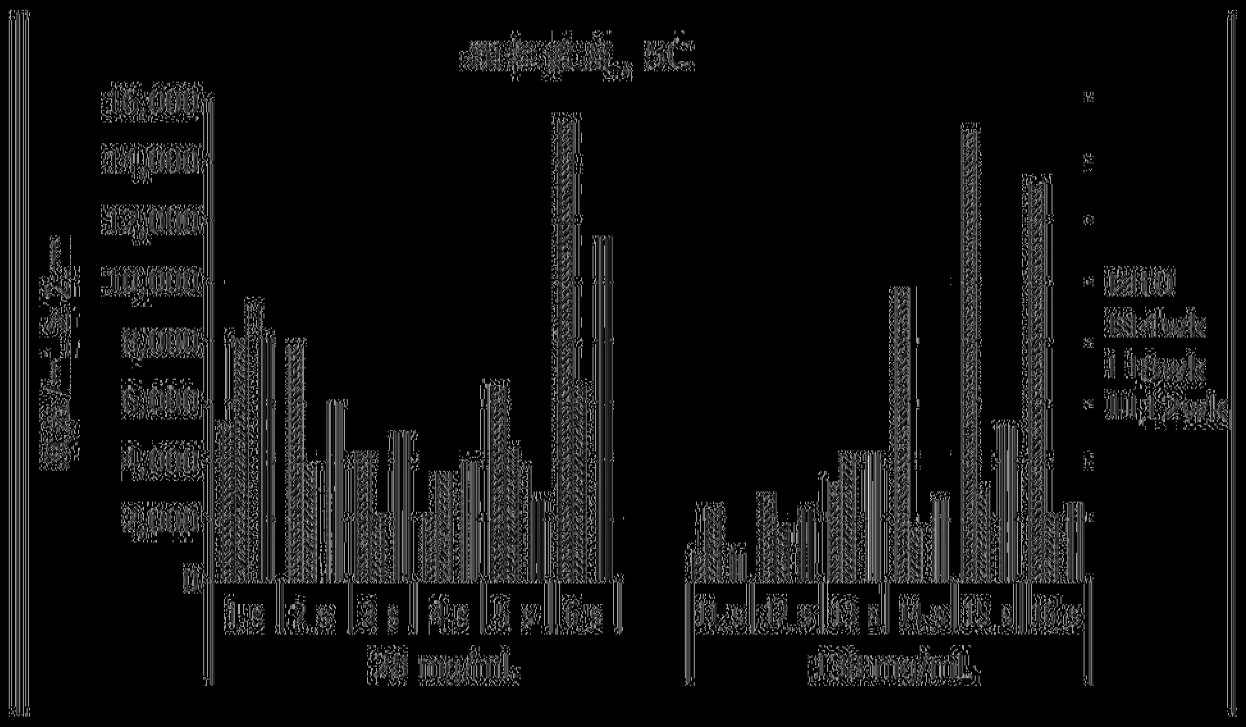
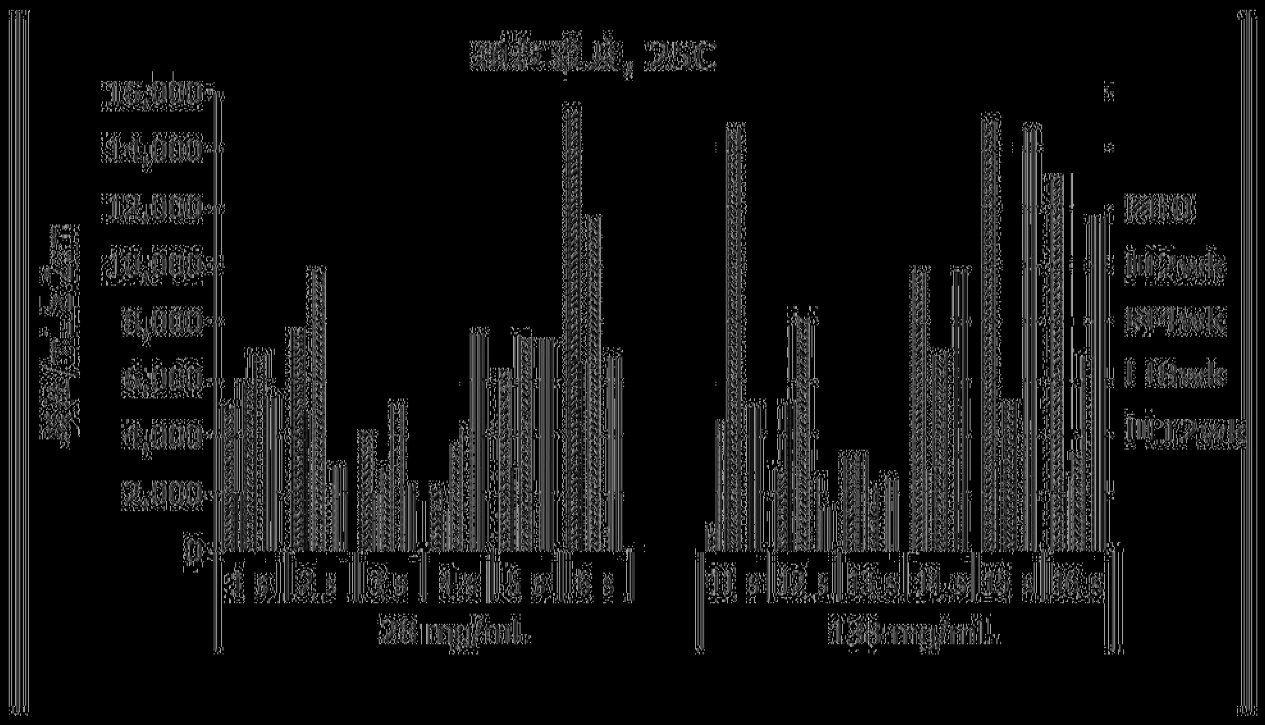


圖4D



圖式



圖式

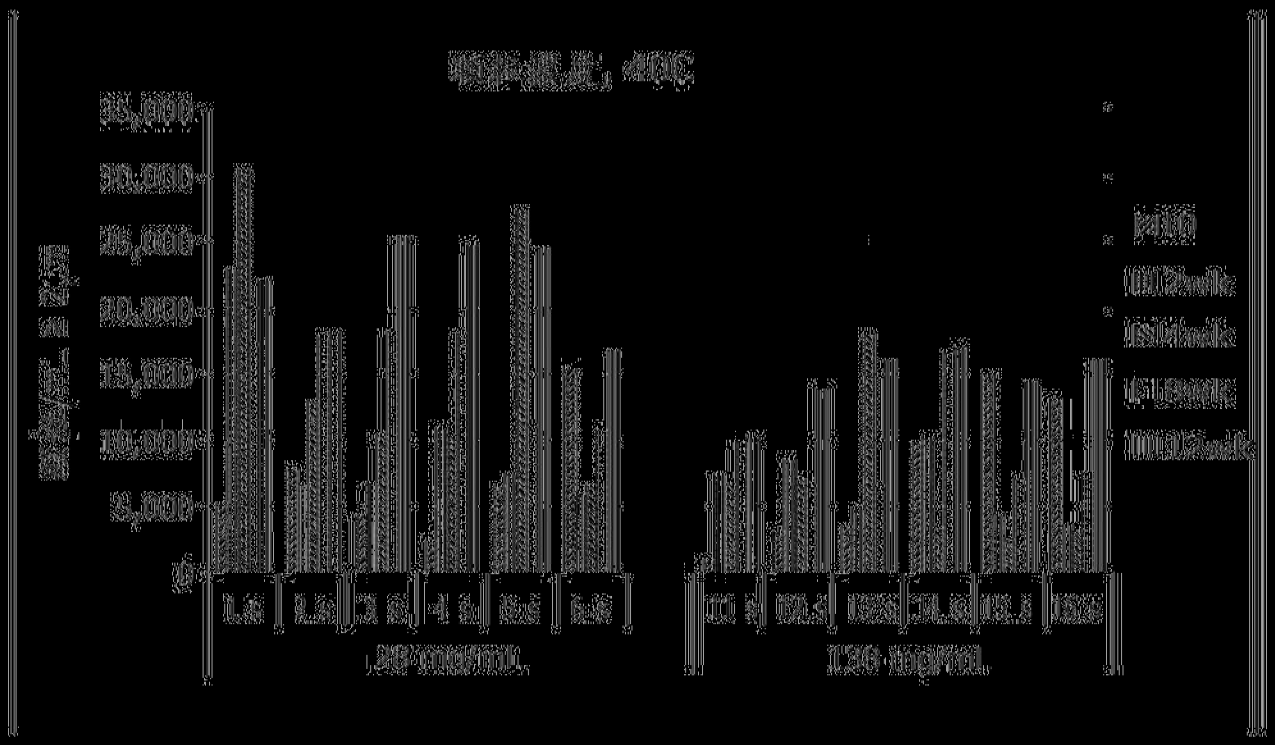


圖2

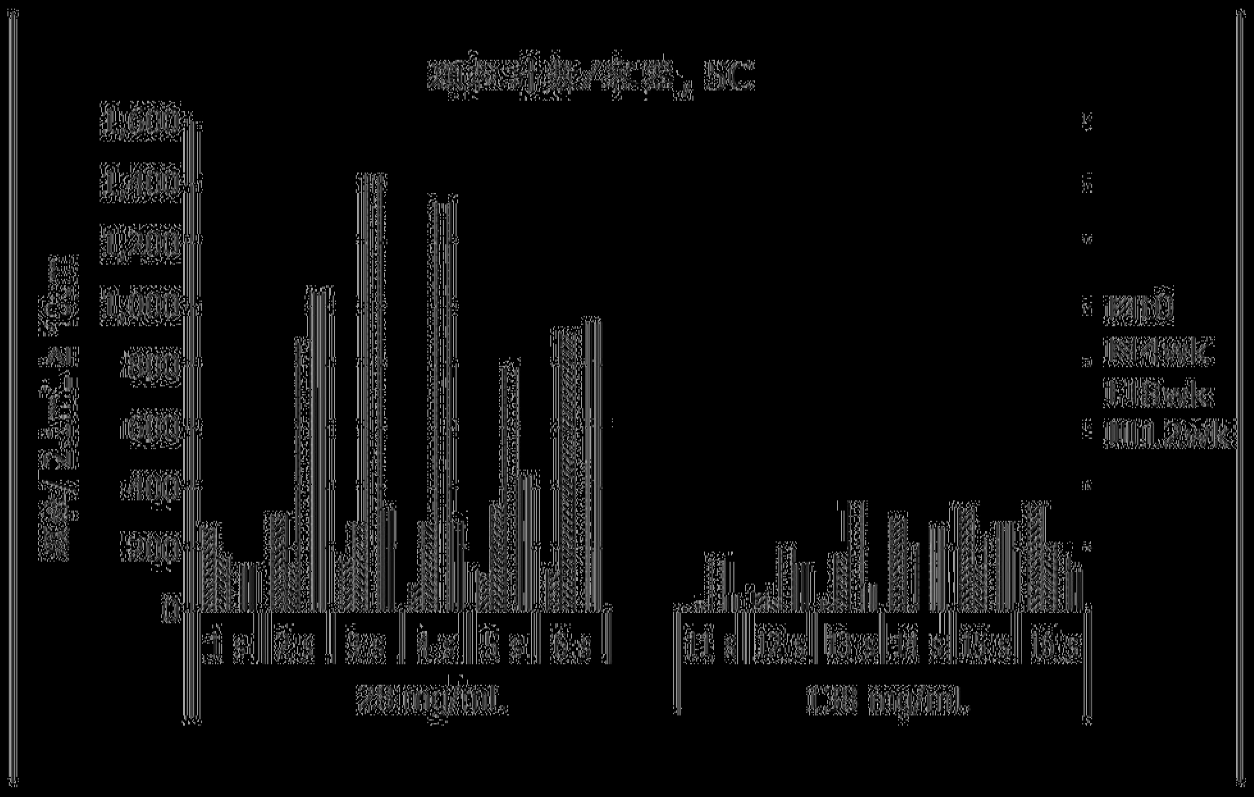


圖 5

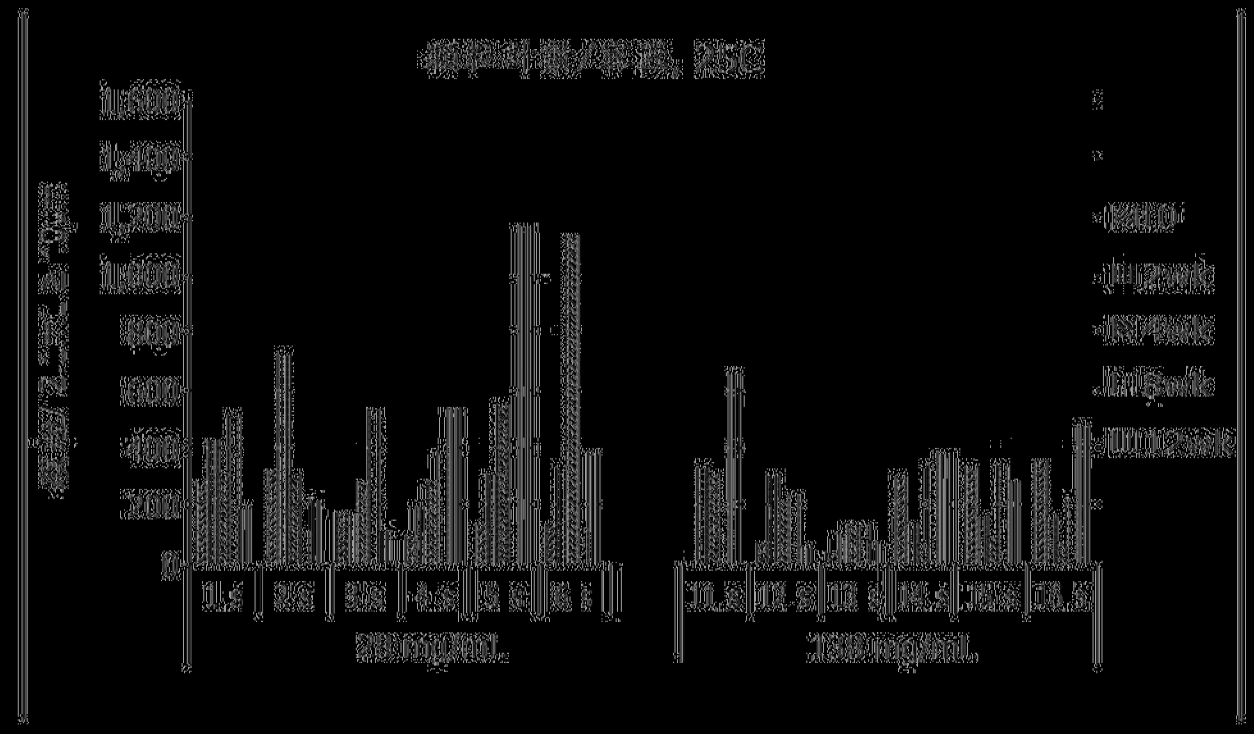


圖 6

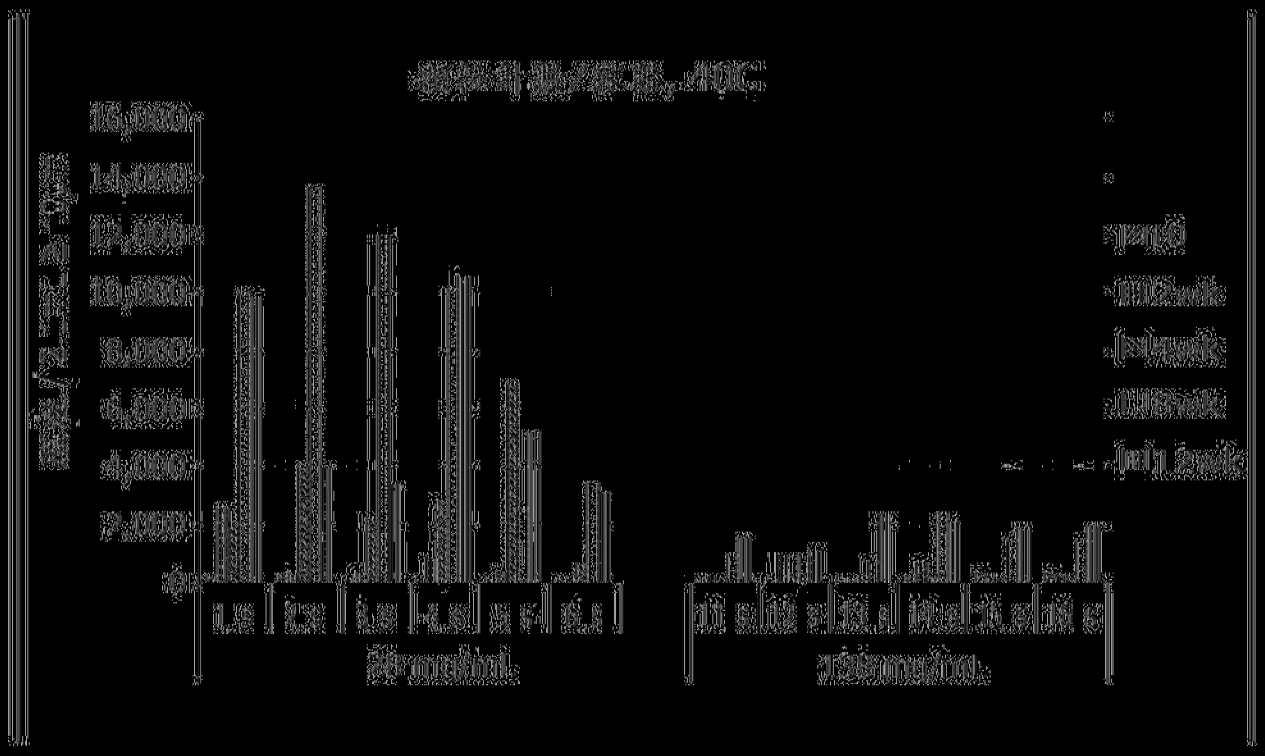


圖3

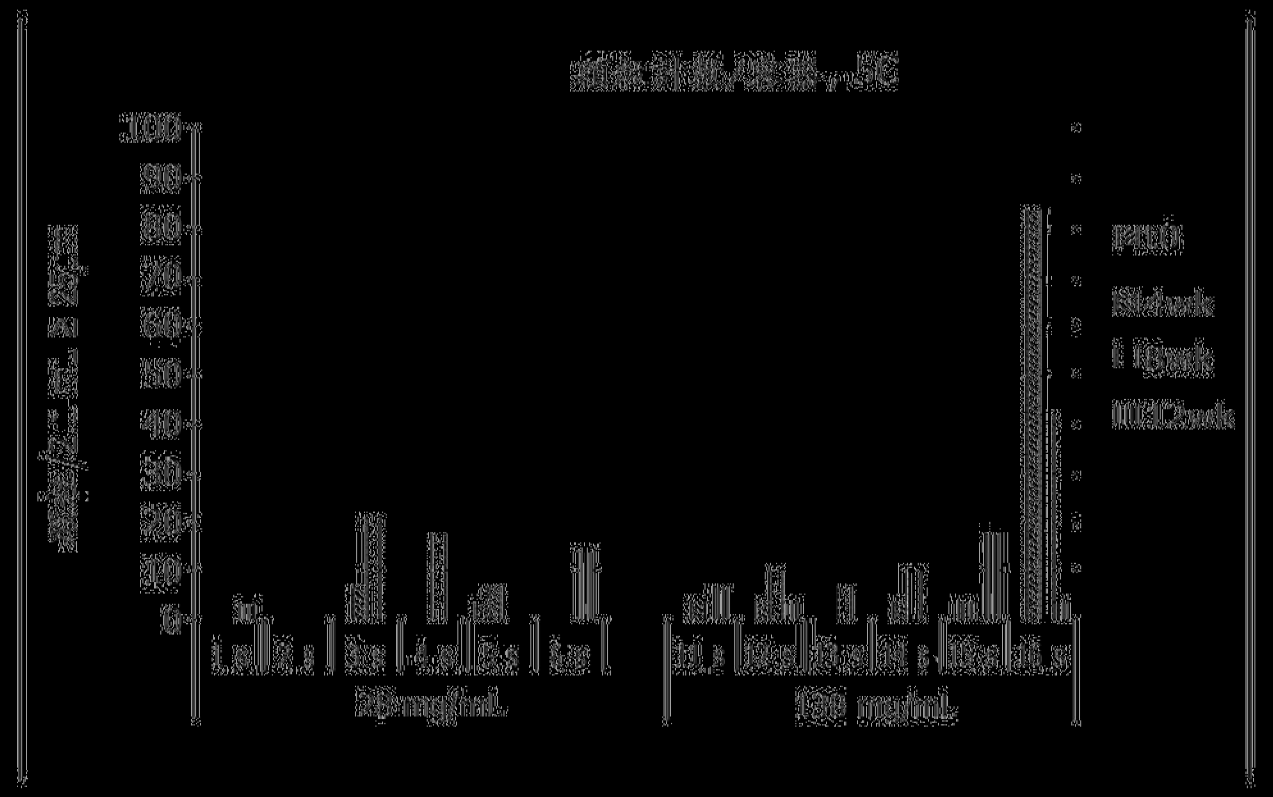

第一季度销售额对比
销售额（万元）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
25 mg/mL
150 mg/mL
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
产品A
产品B
产品C
产品D
产品E

圖4

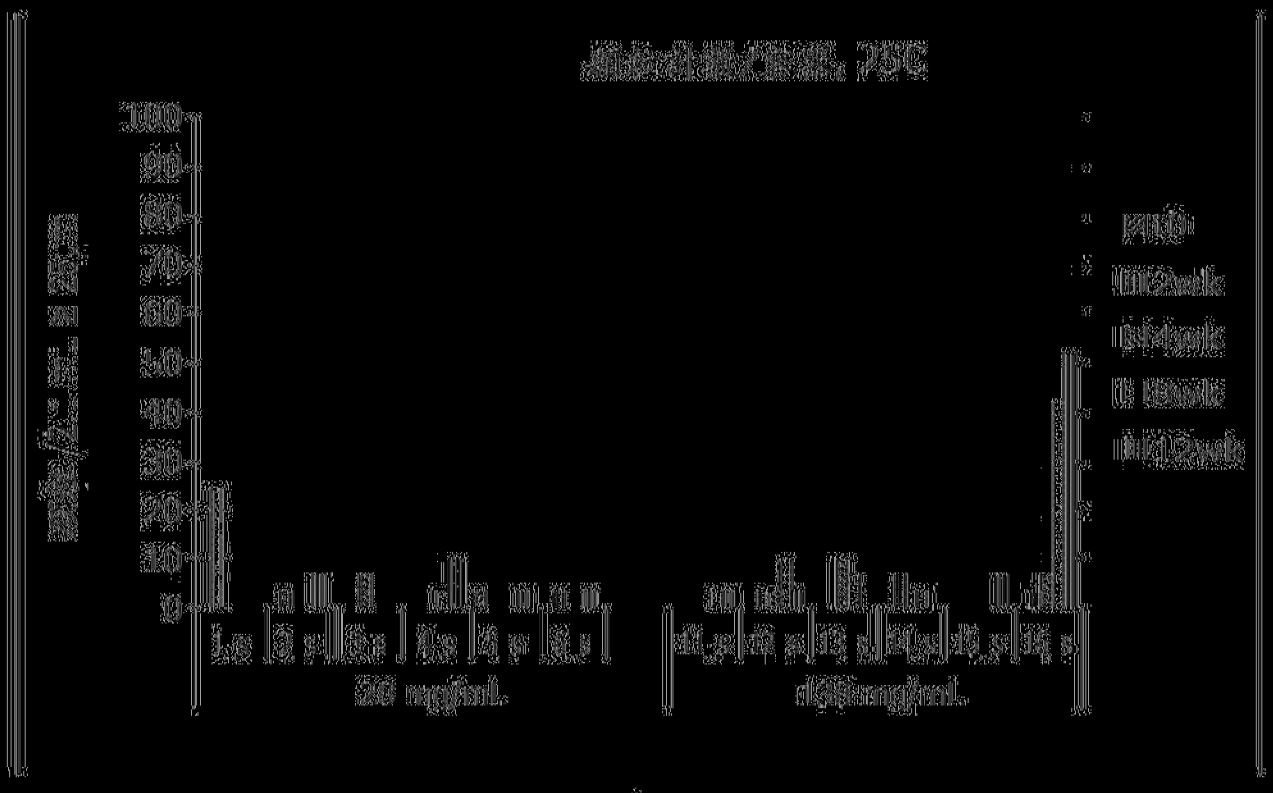
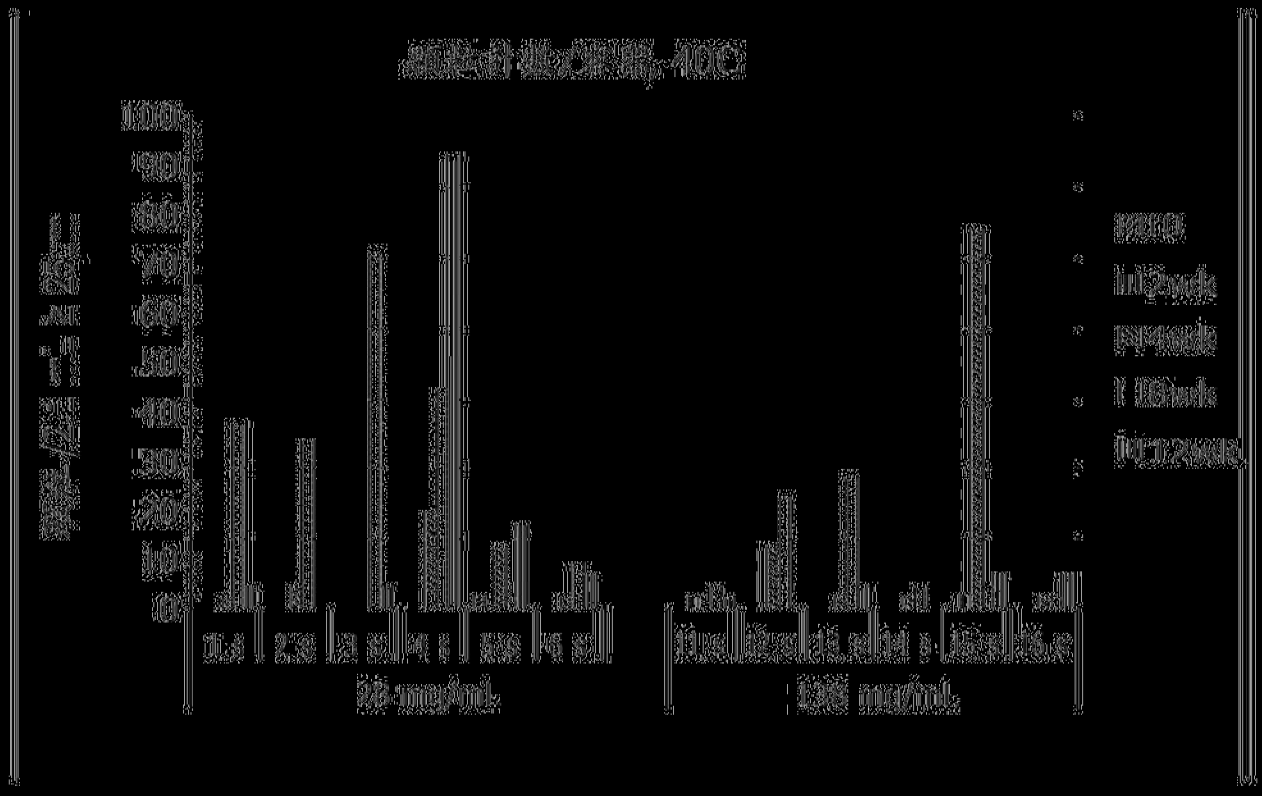

第一季度销售额对比
销售额（万元）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
20 mg/mL
45 mg/mL
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
产品A
产品B
产品C
产品D
产品E

圖5



圖式

圖 5A

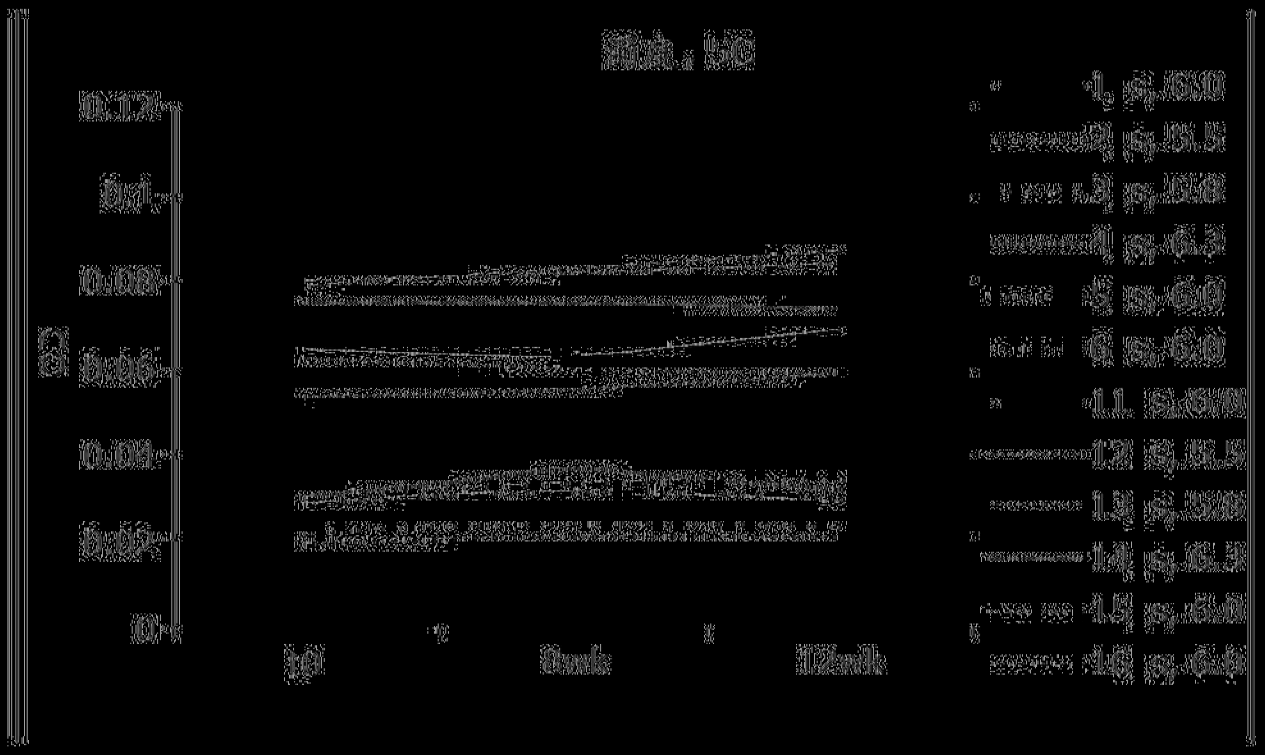
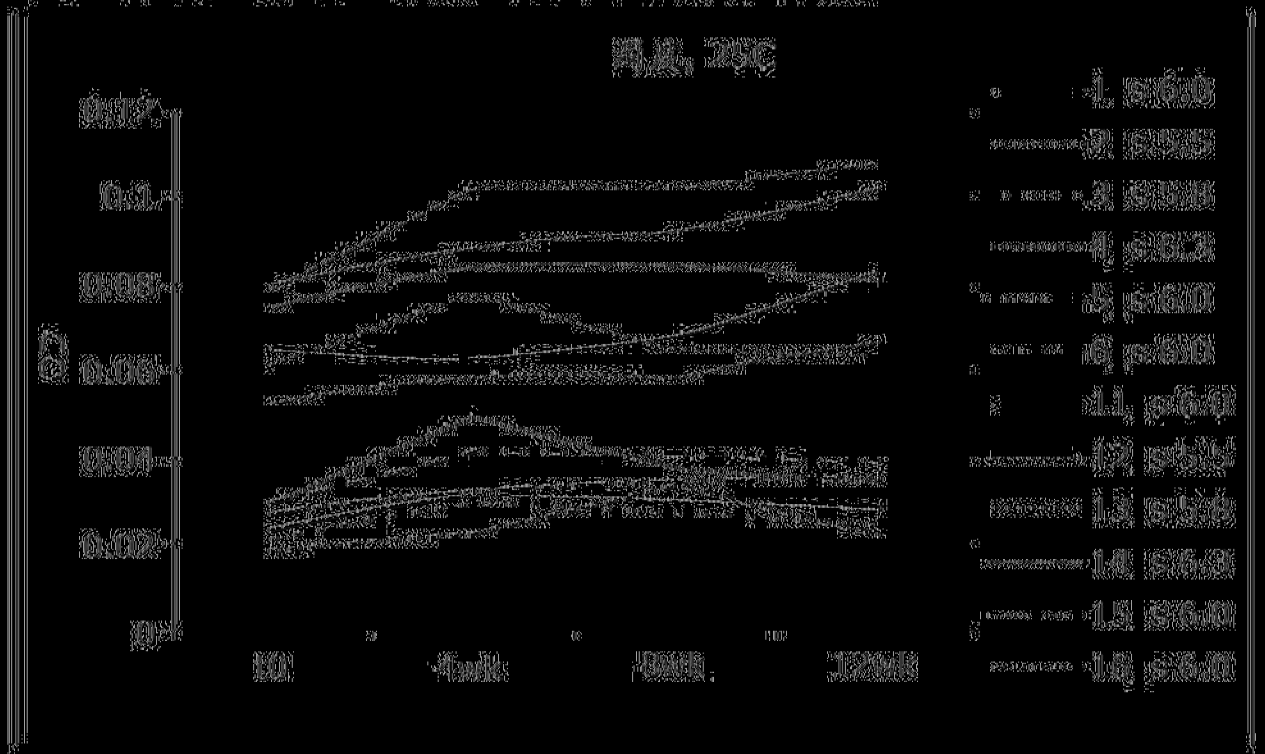
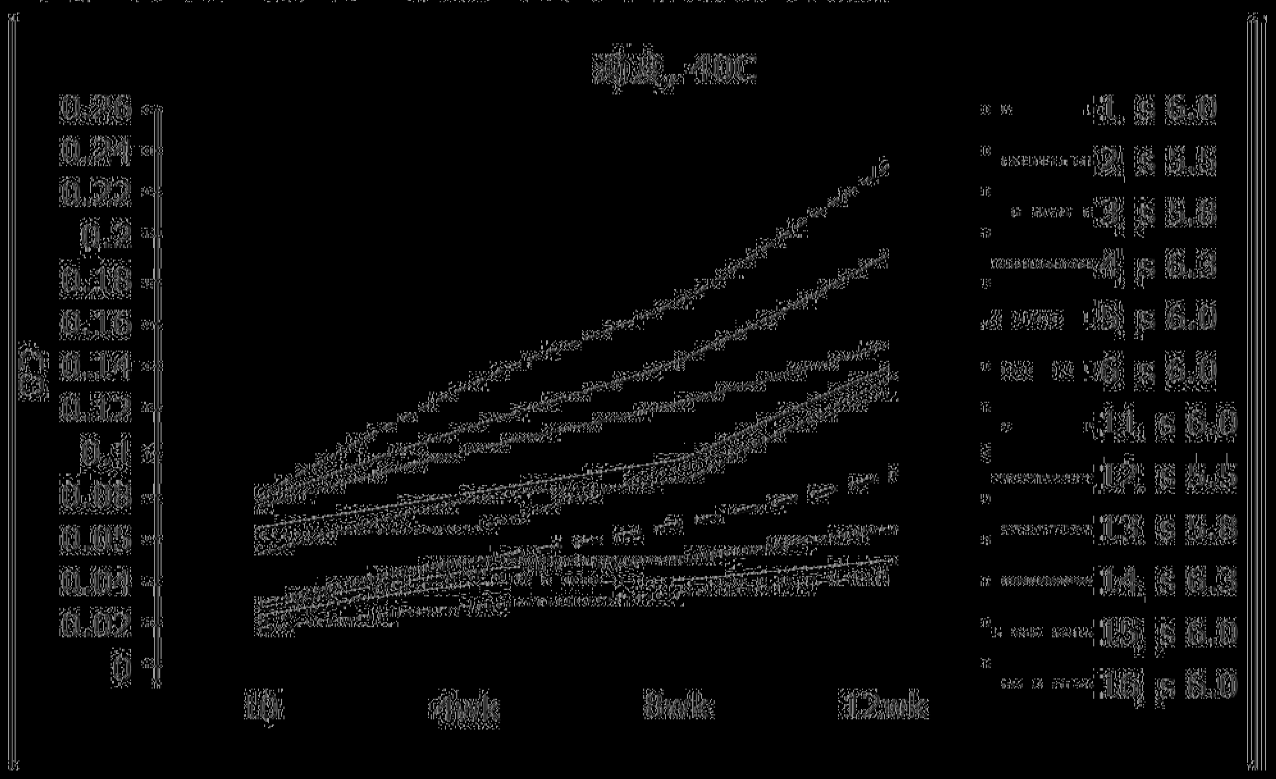
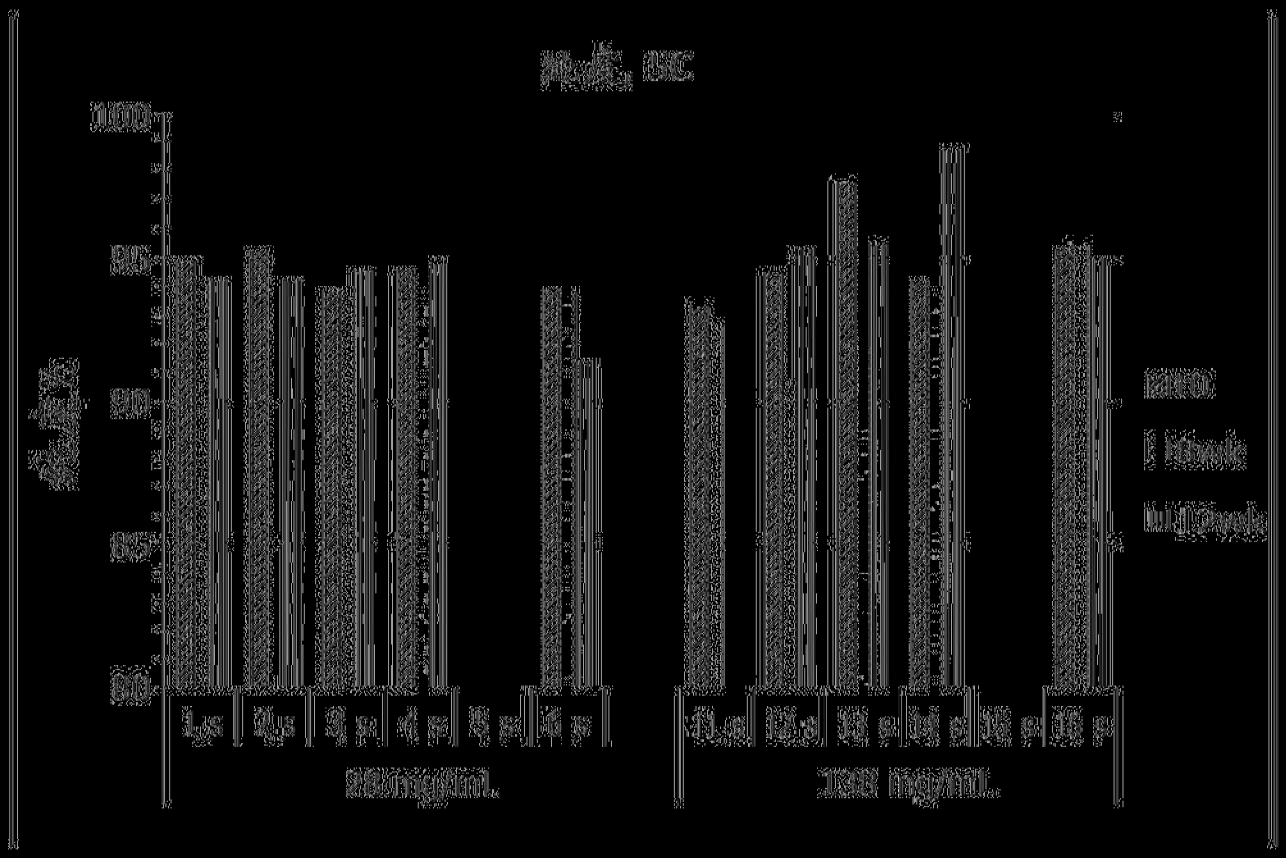


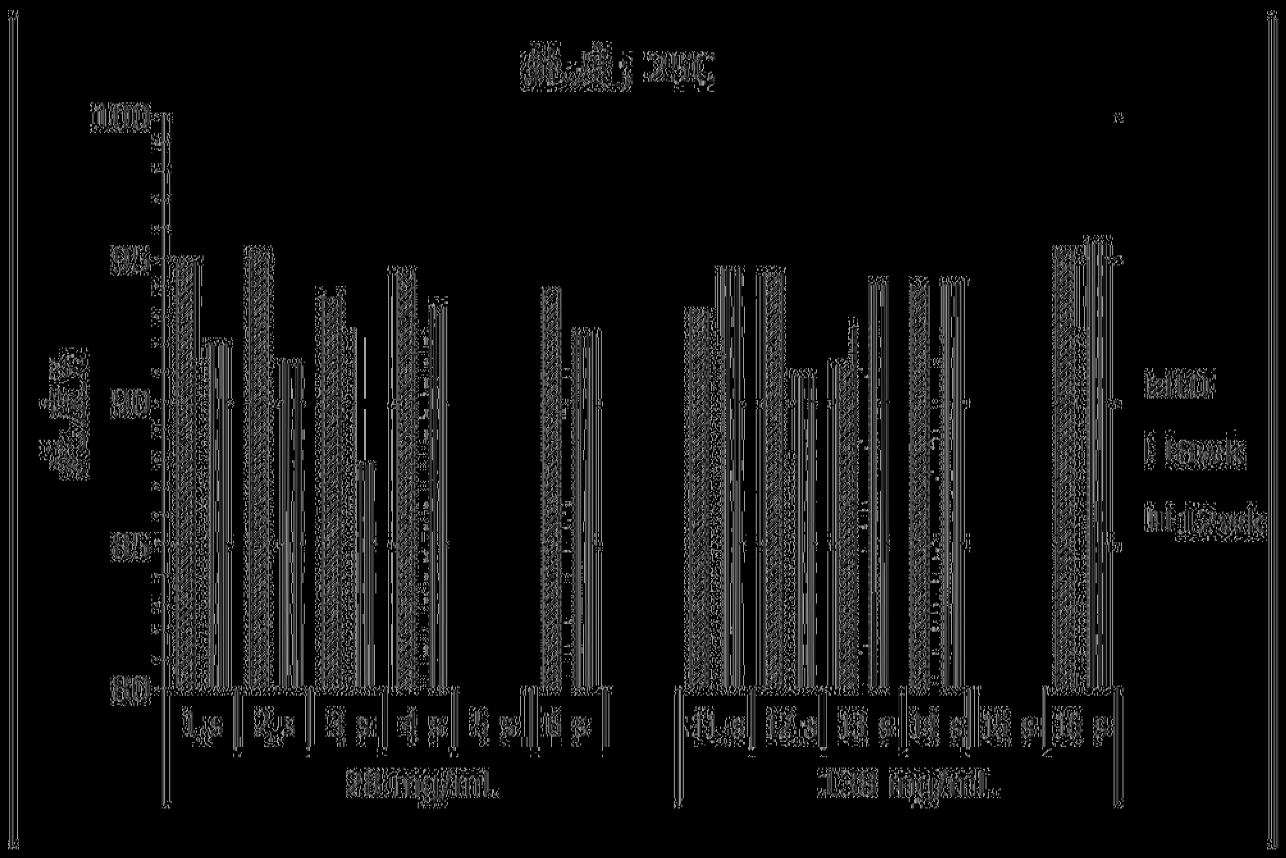
圖 5B







圖式



圖式

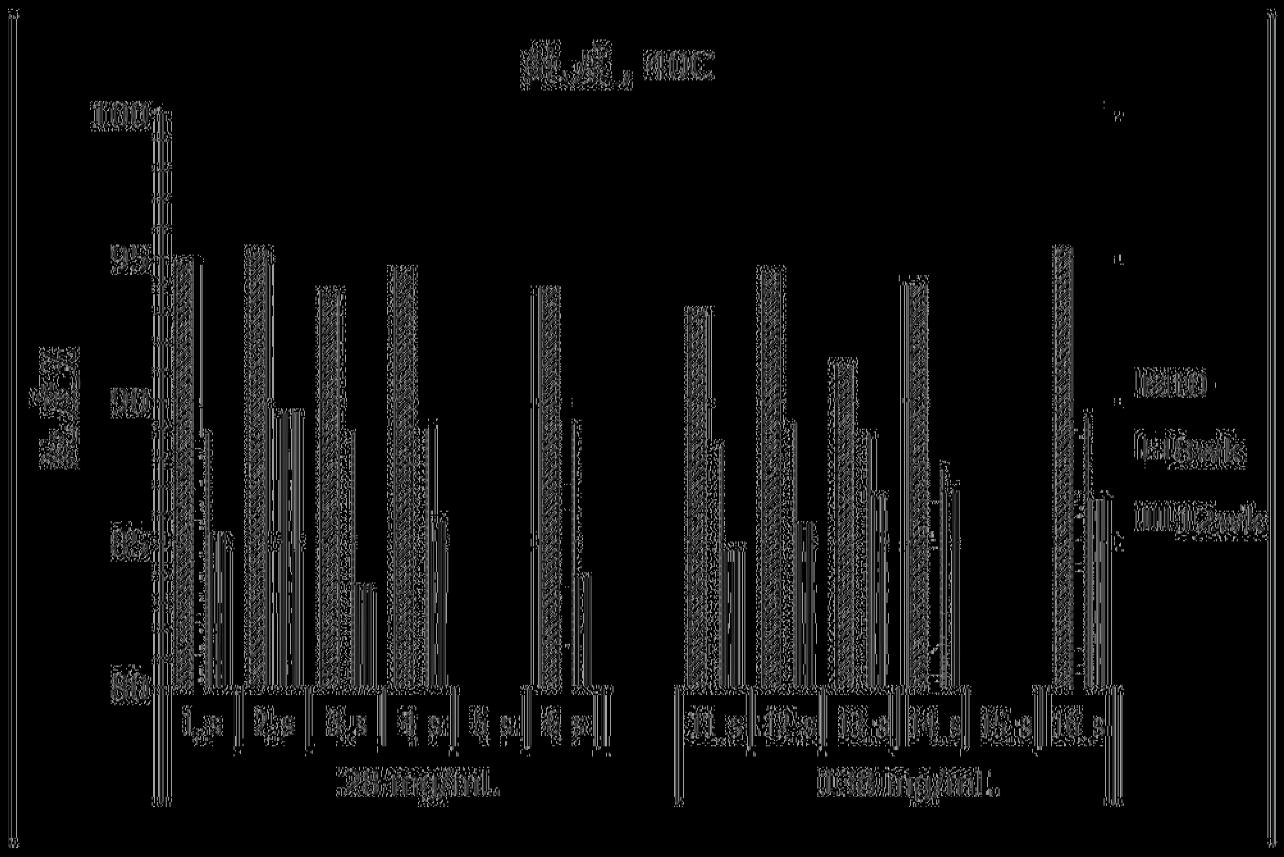


圖 5

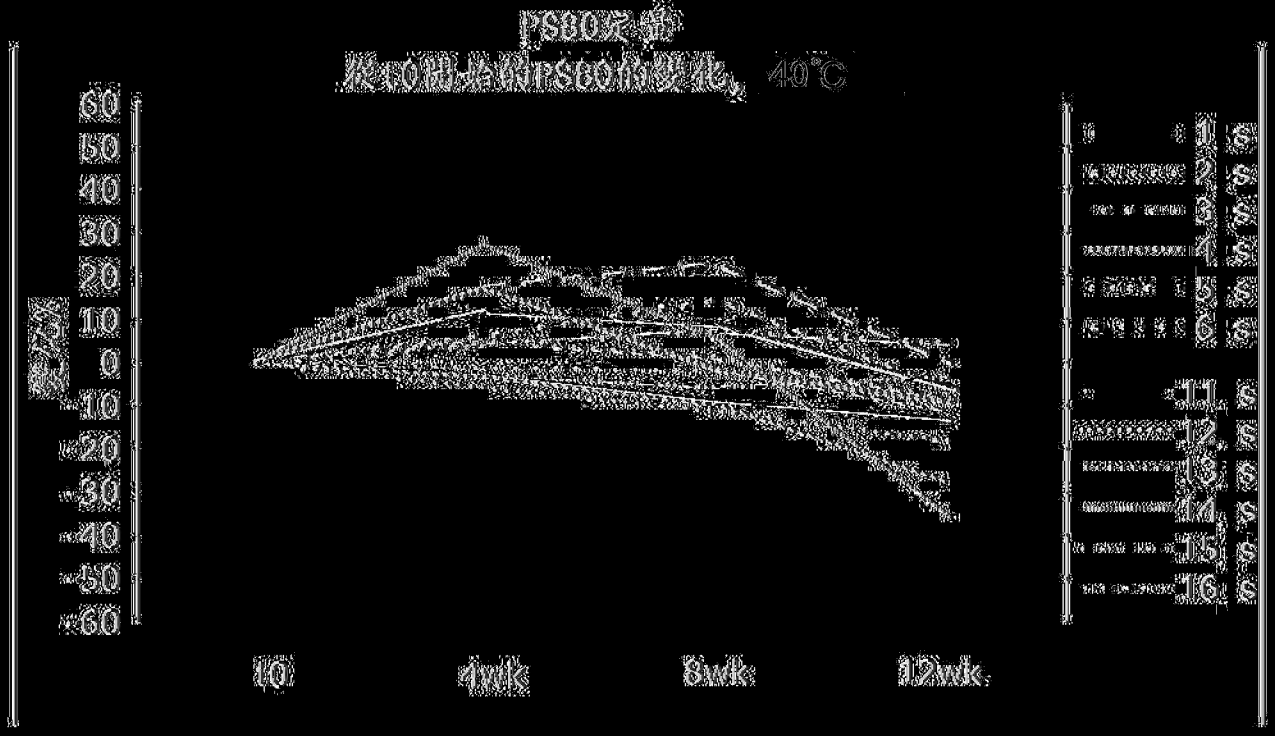

PS80之
於60個pa的PS60的變化，40℃
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
10
4wk
8wk
12wk
1
2
3
4
5
6
11
12
13
14
15
16

圖7D

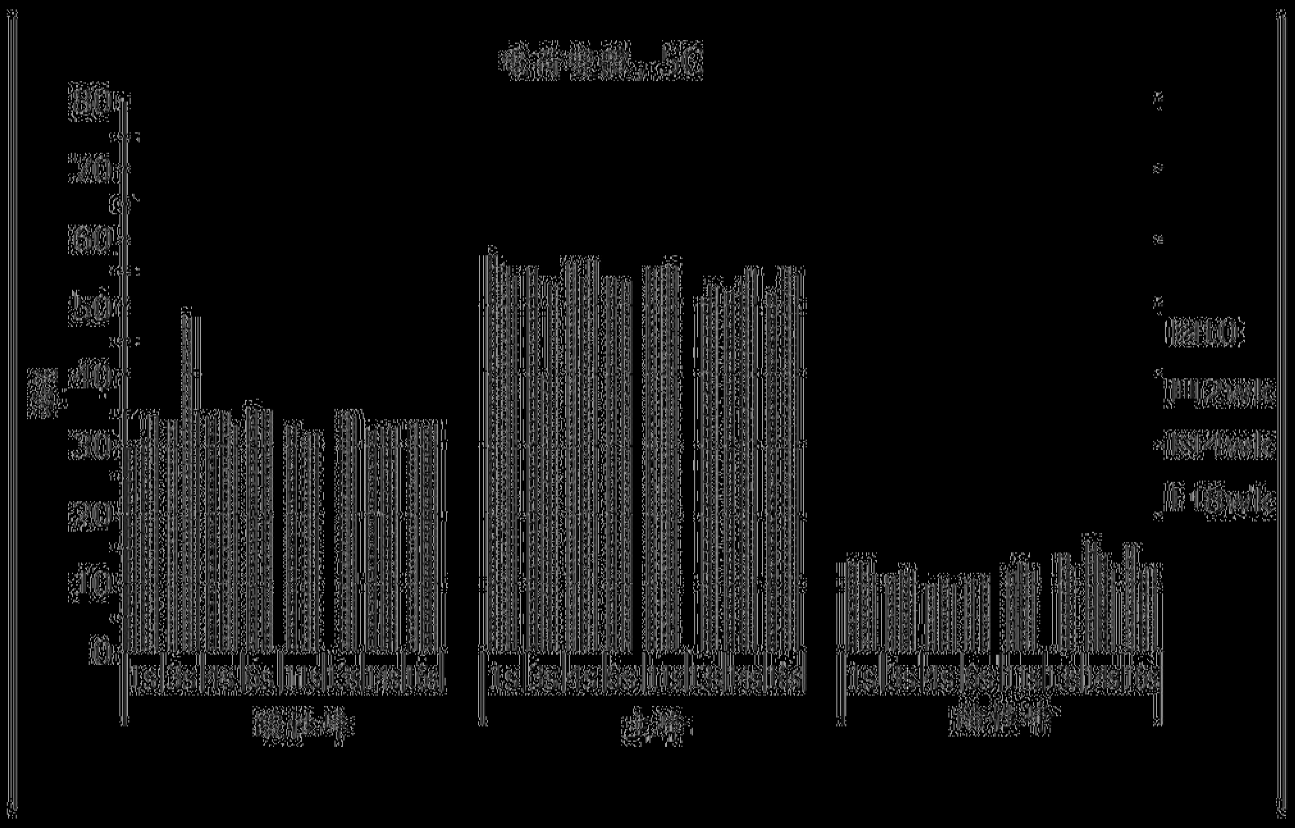


圖 [illegible]

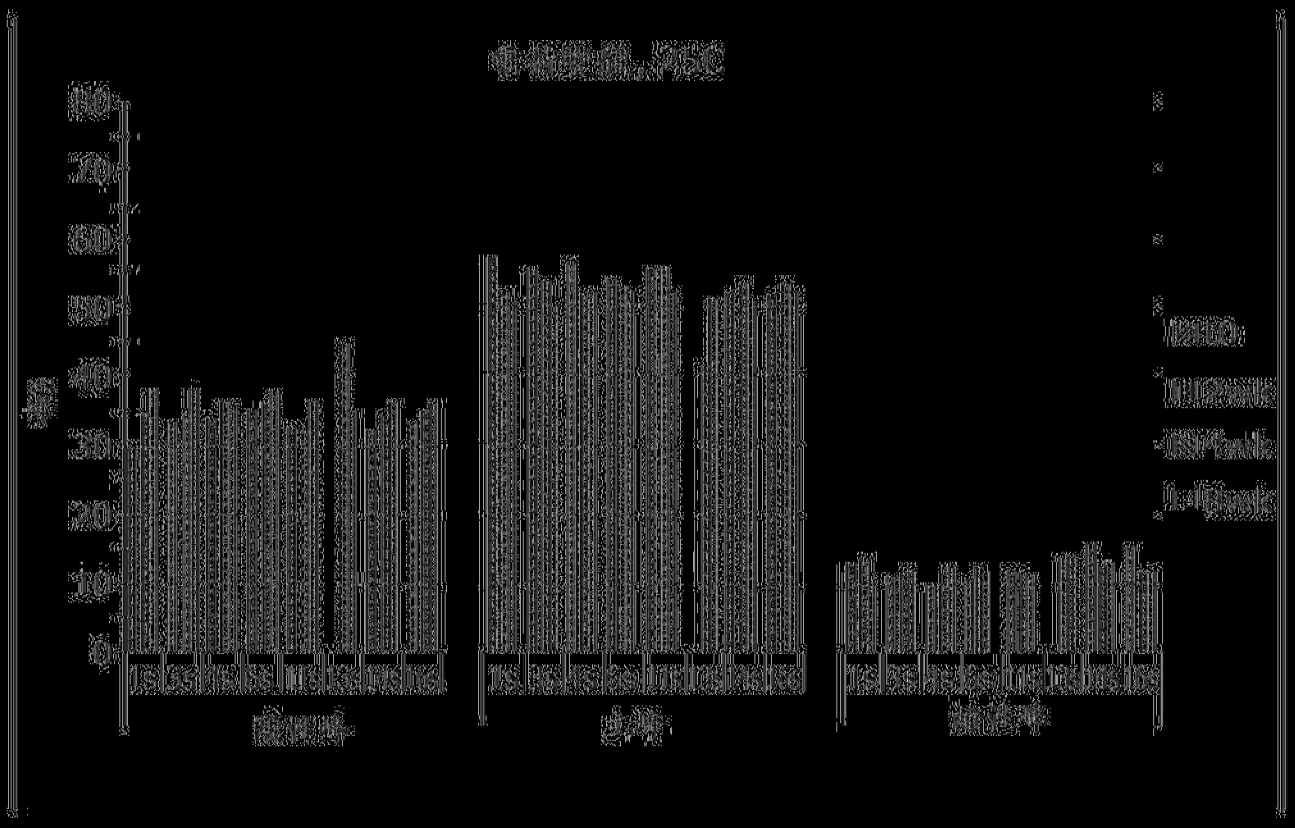
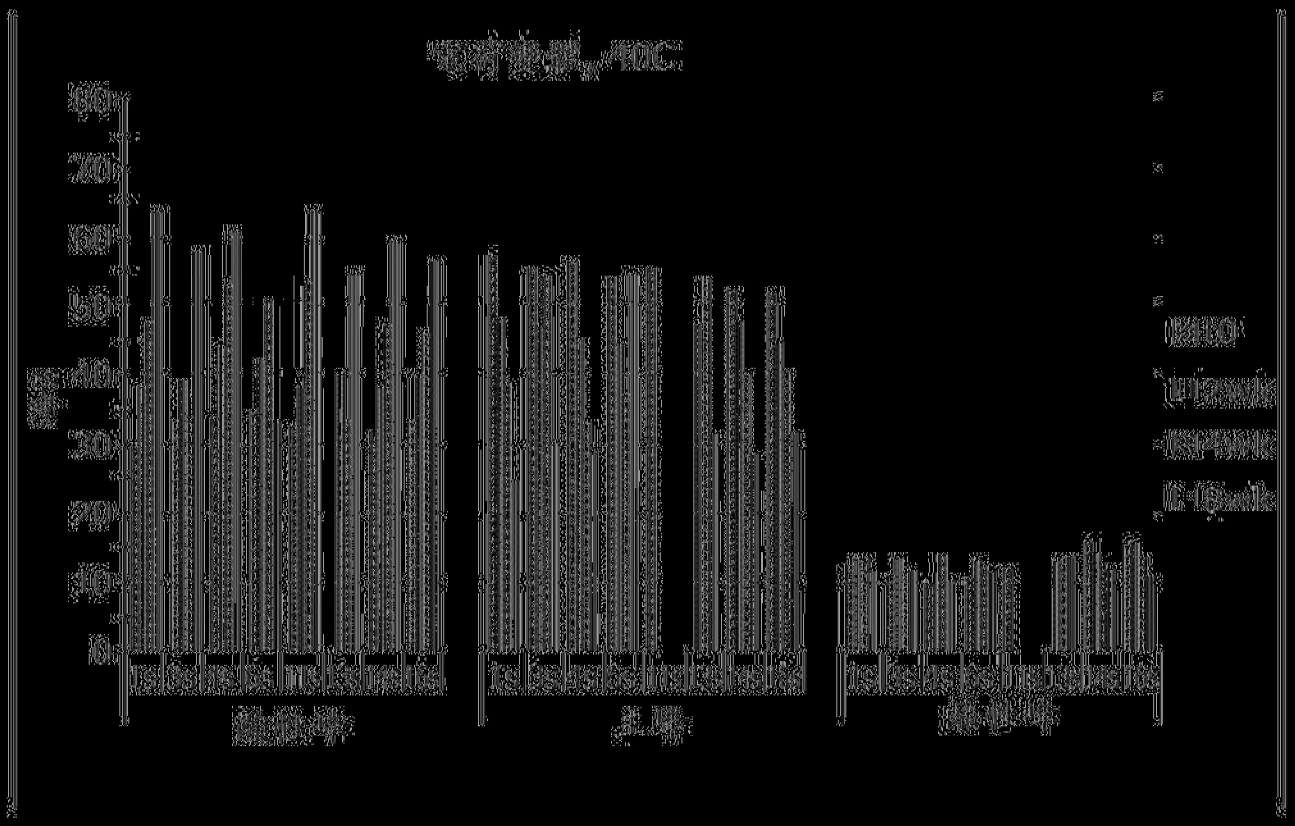


圖 [illegible]



圖式

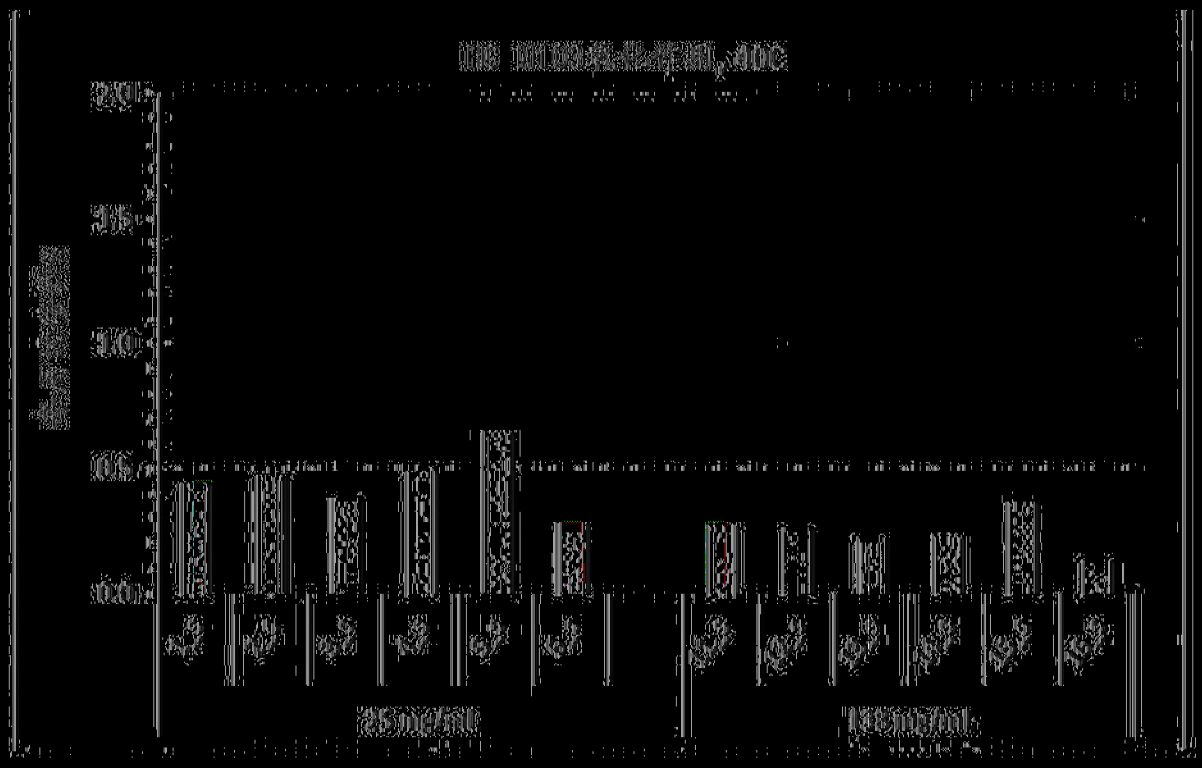


圖9

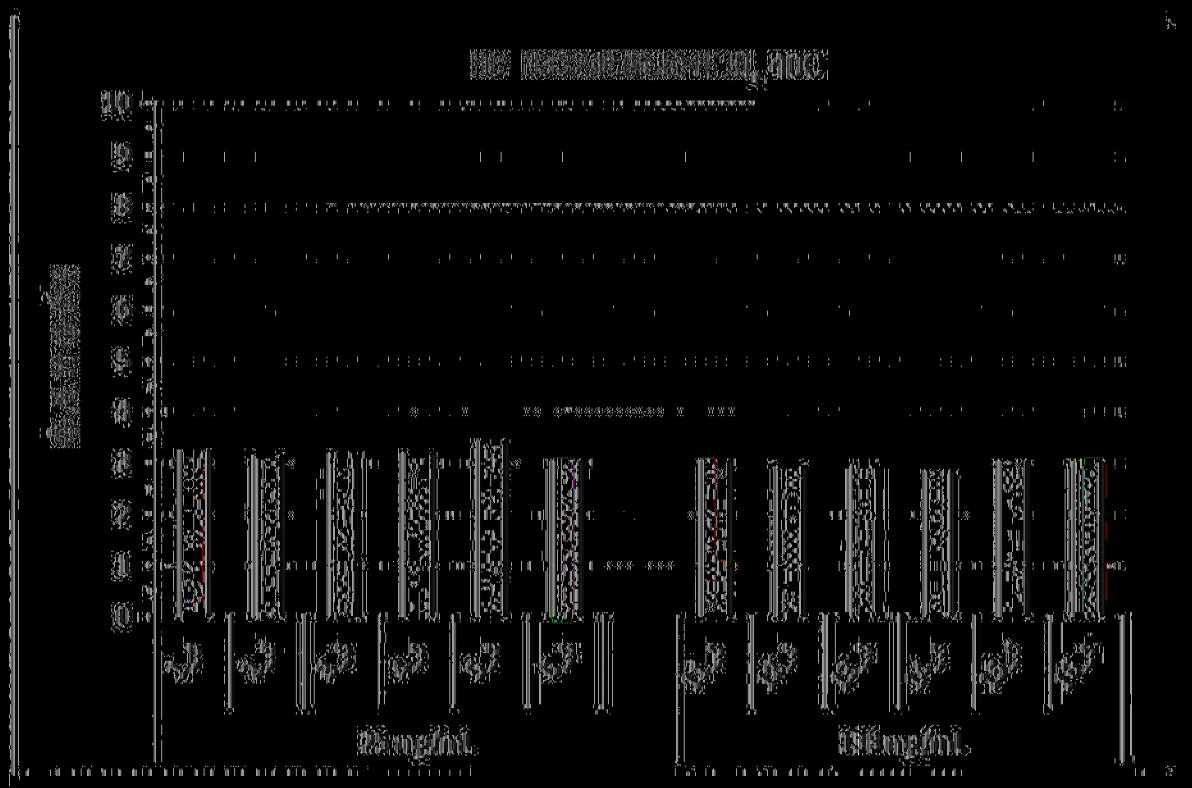


圖10

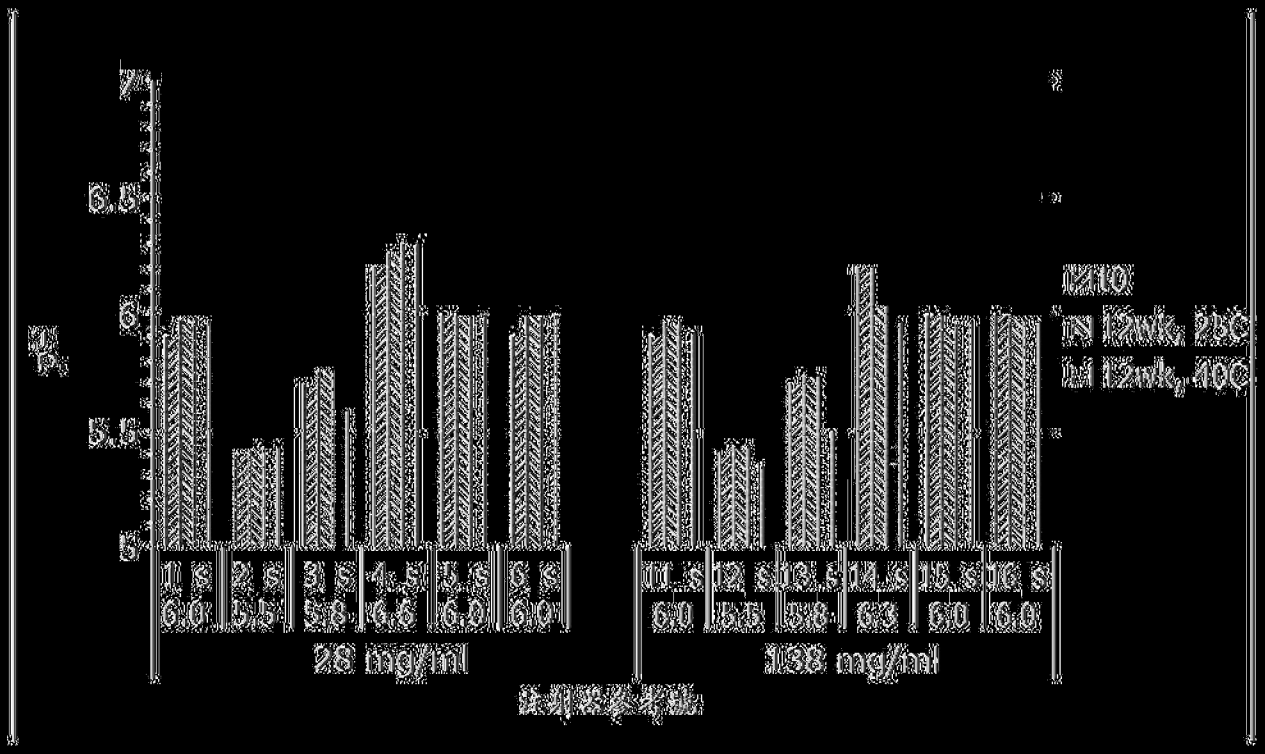

pH
n=10
0 wk, 25C
12wk, 40C
28 mg/ml
138 mg/ml
注射器容量

圖11

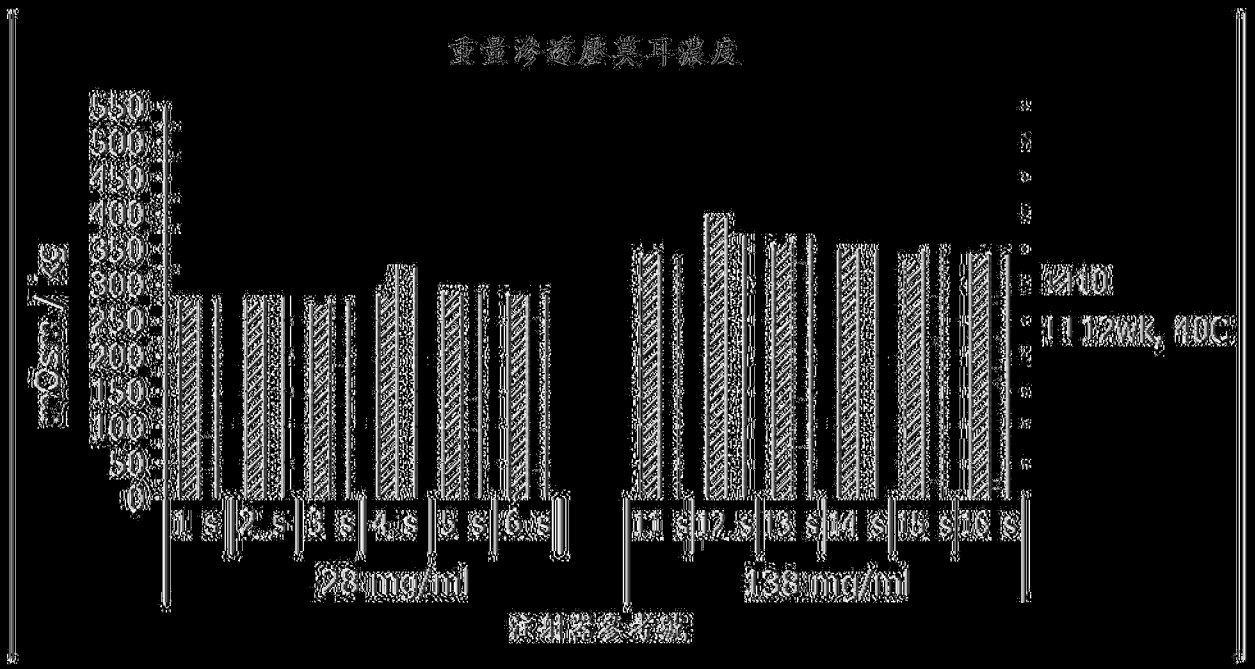
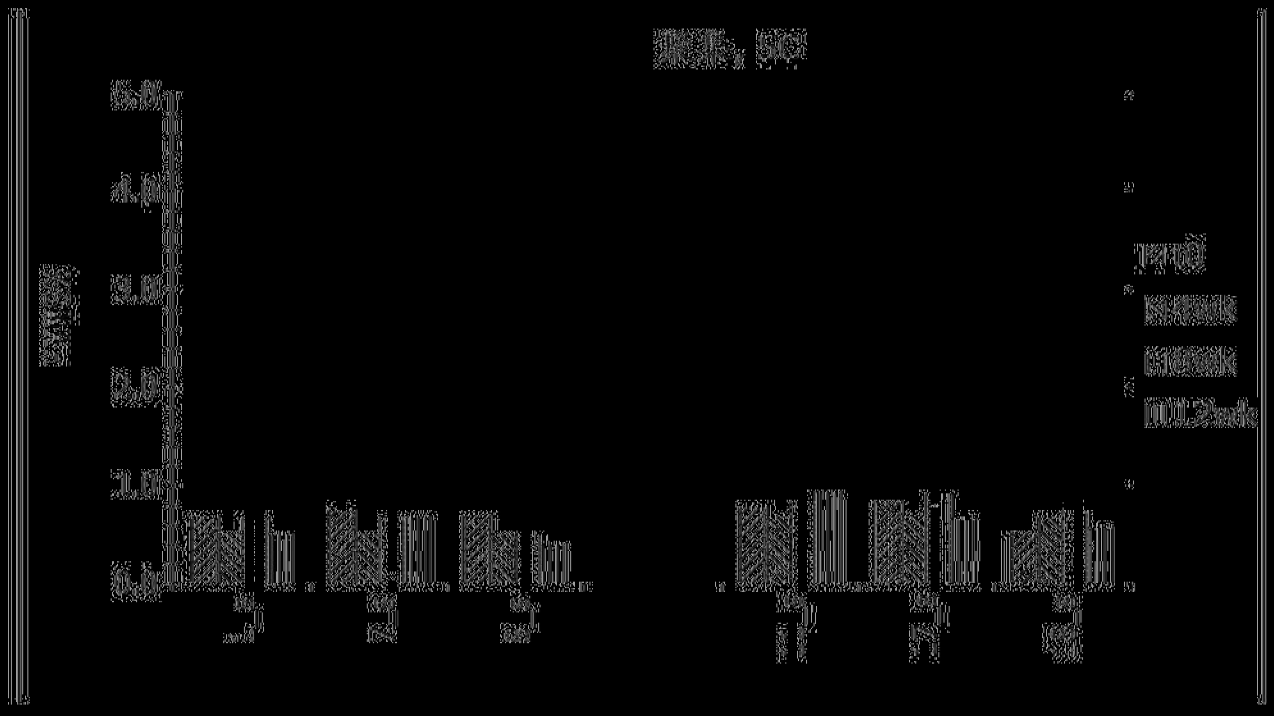
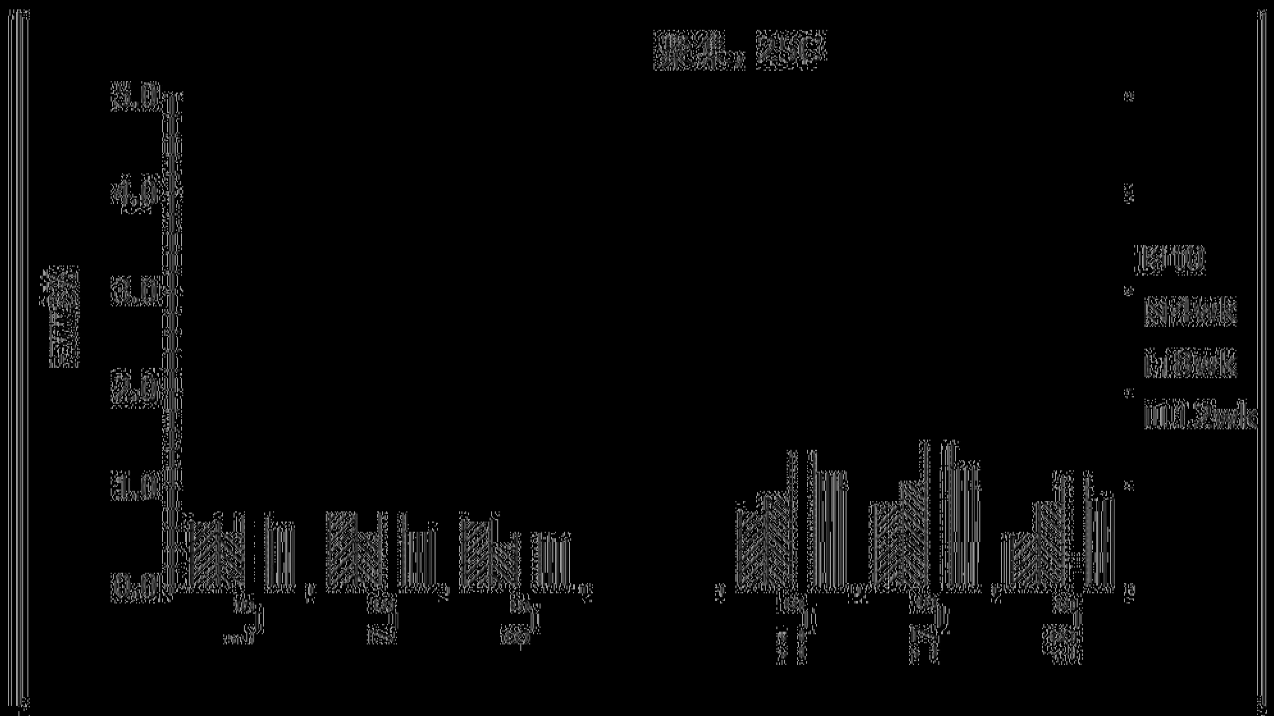
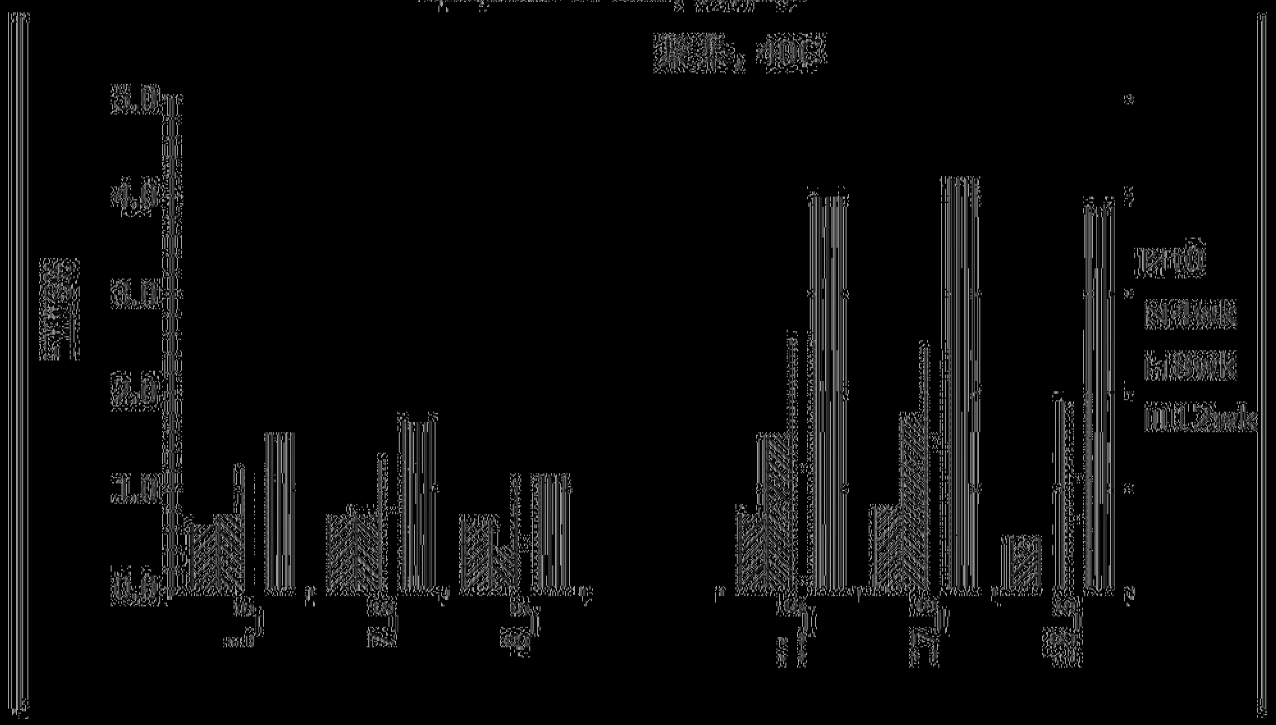

重量滲透壓莫耳濃度
n=10
0 wk, 40C
12wk, 40C
28 mg/ml
136 mg/ml
注射器容量

圖12







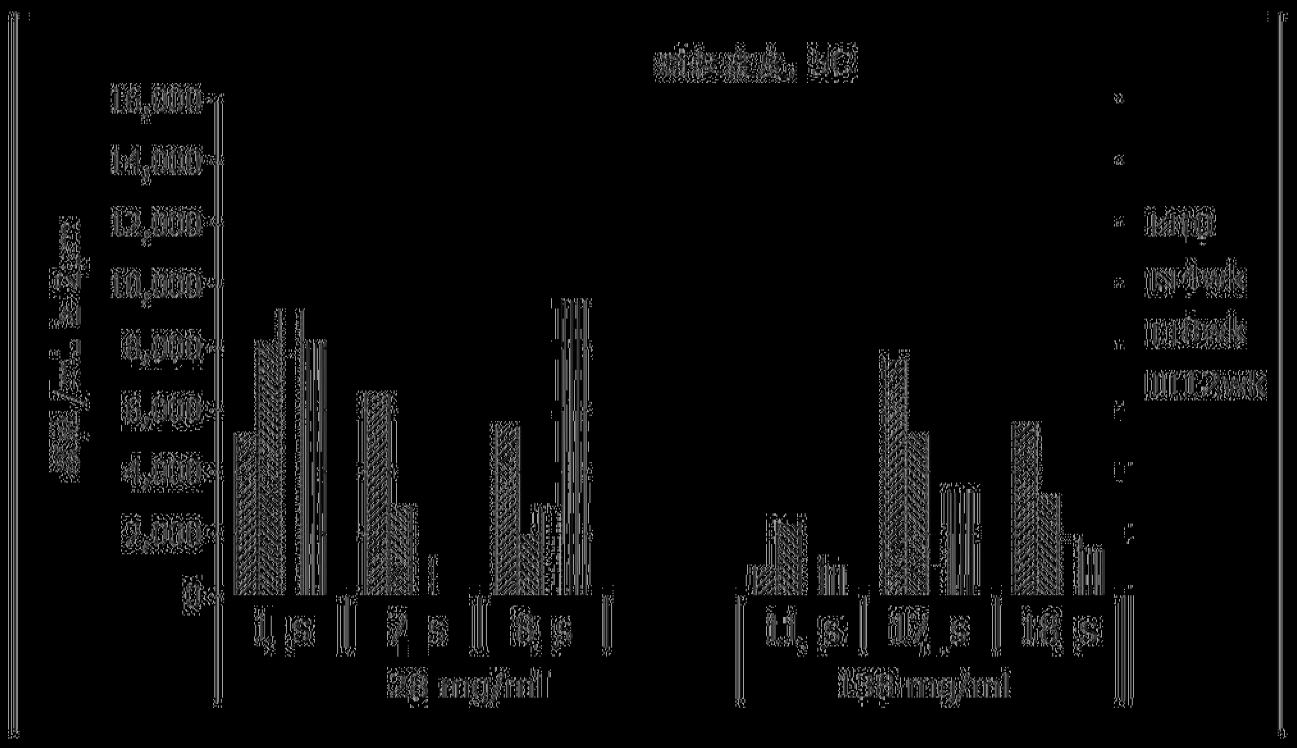


圖 1.1.

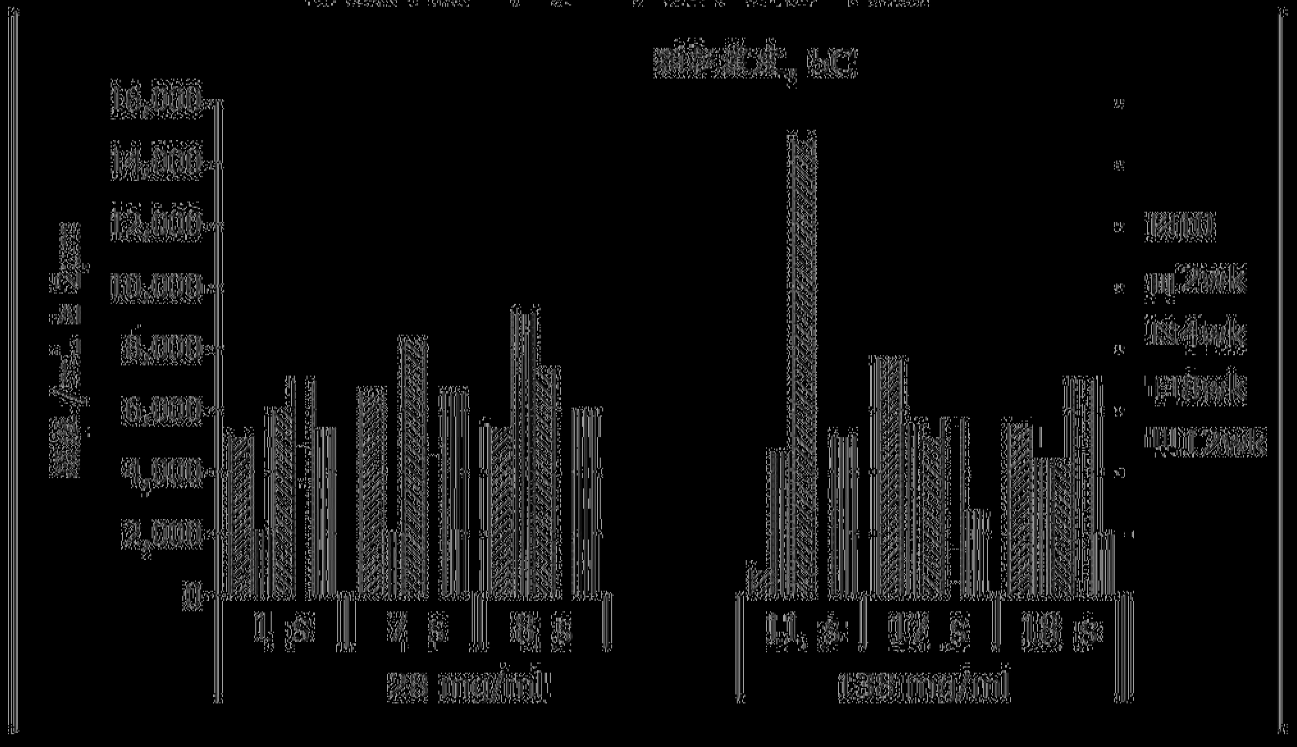


圖 1.1.

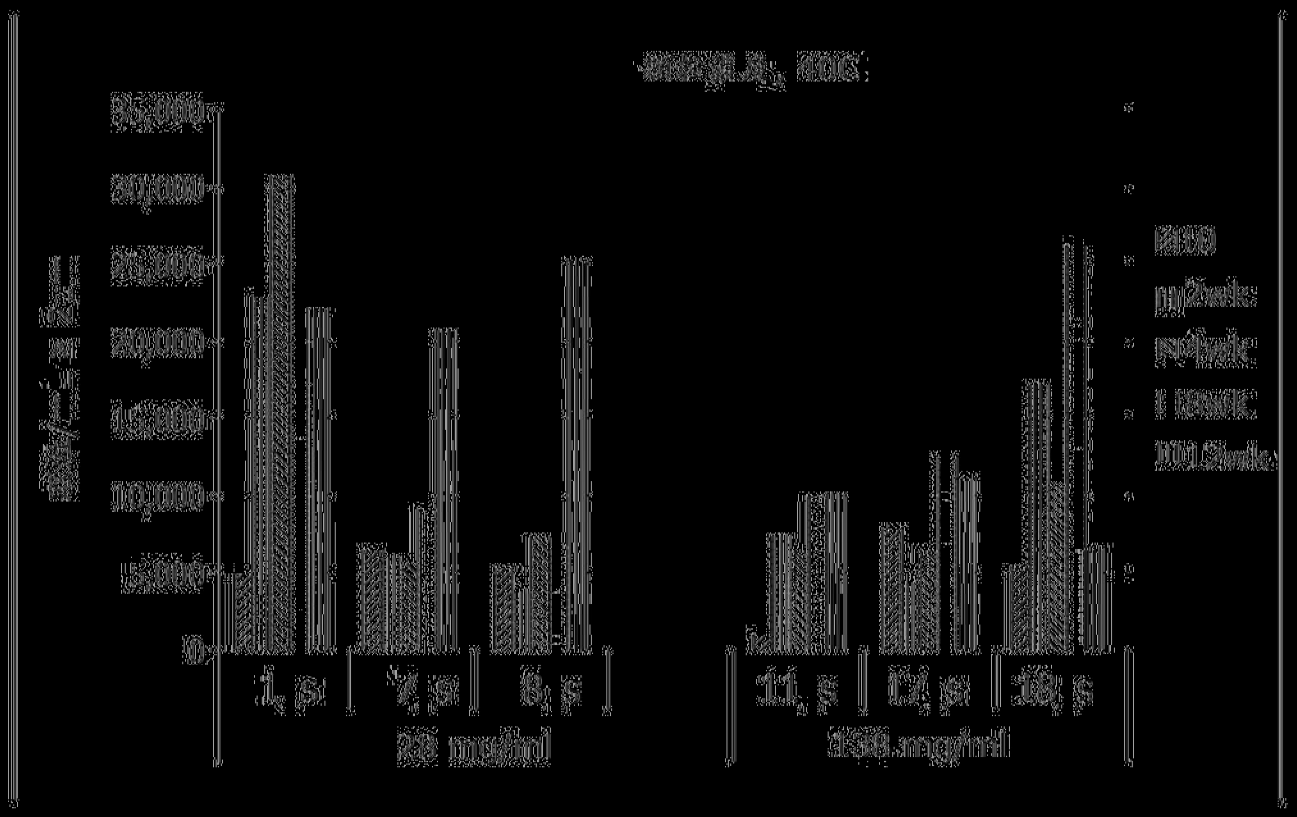
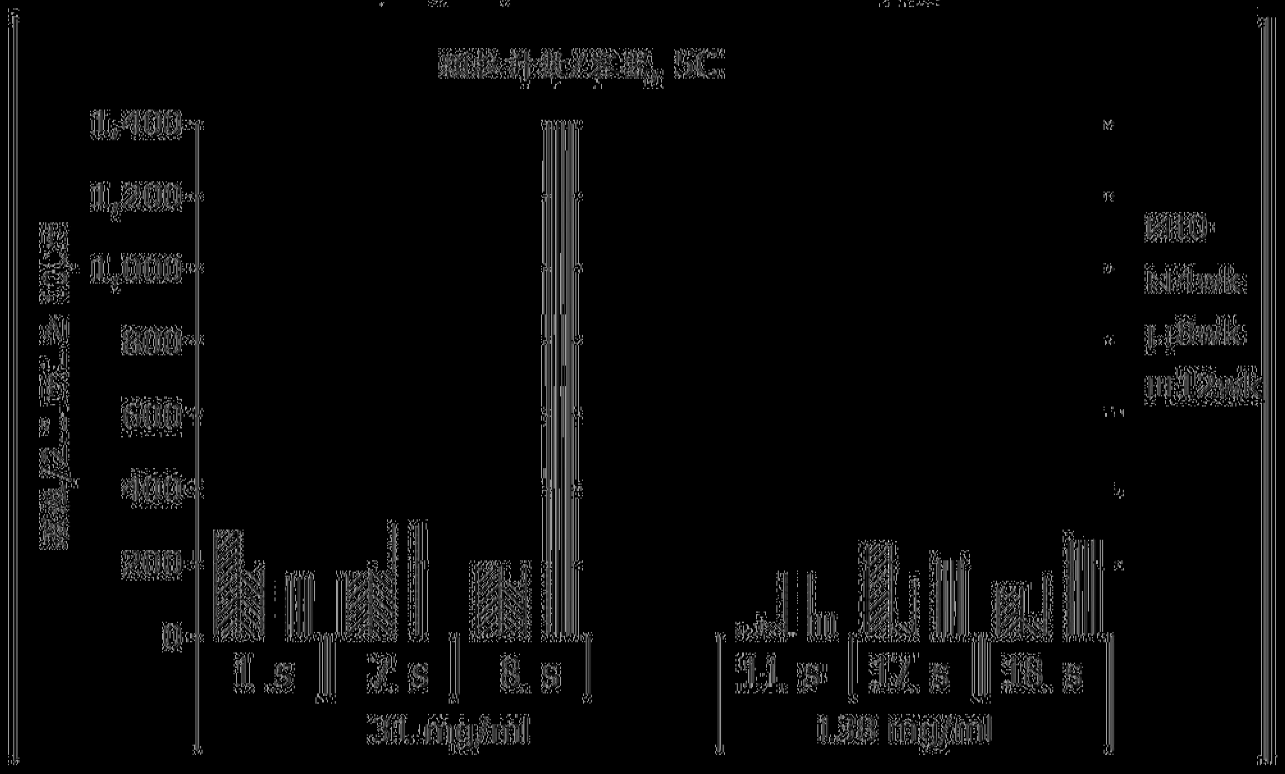
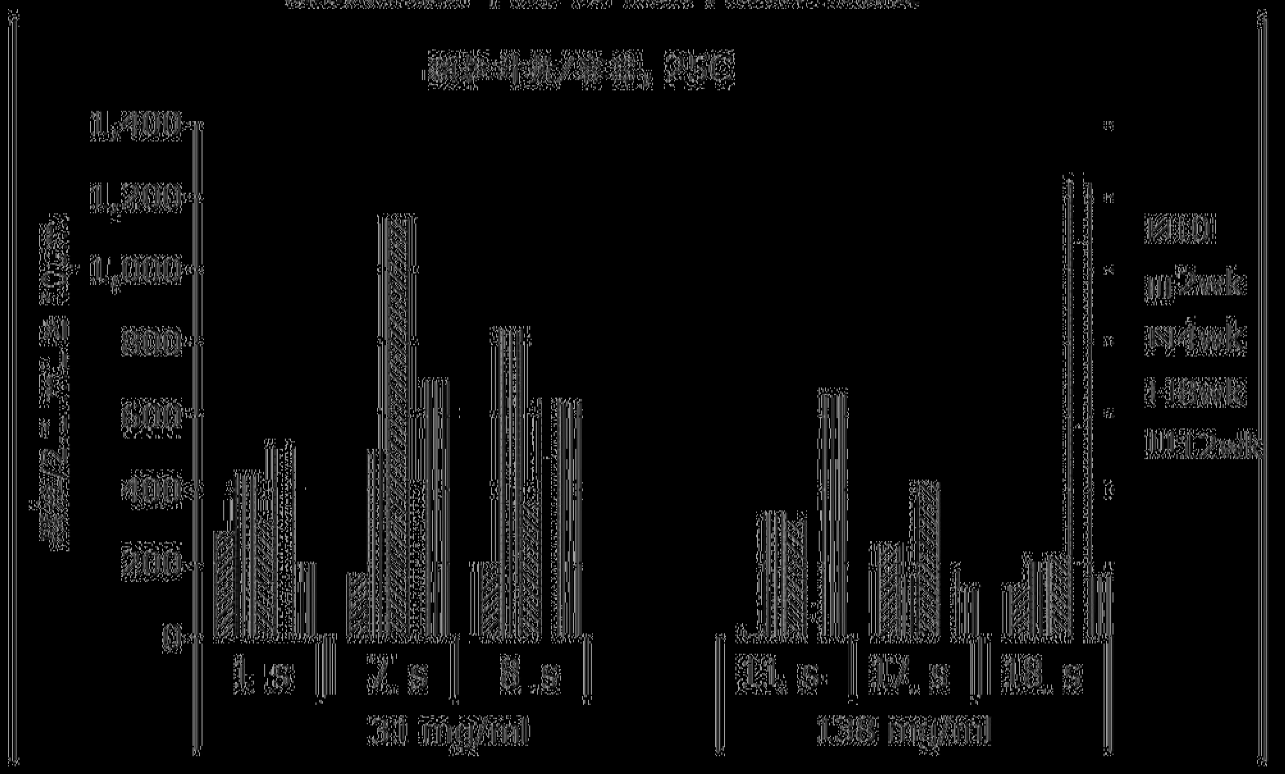


圖1-4-2





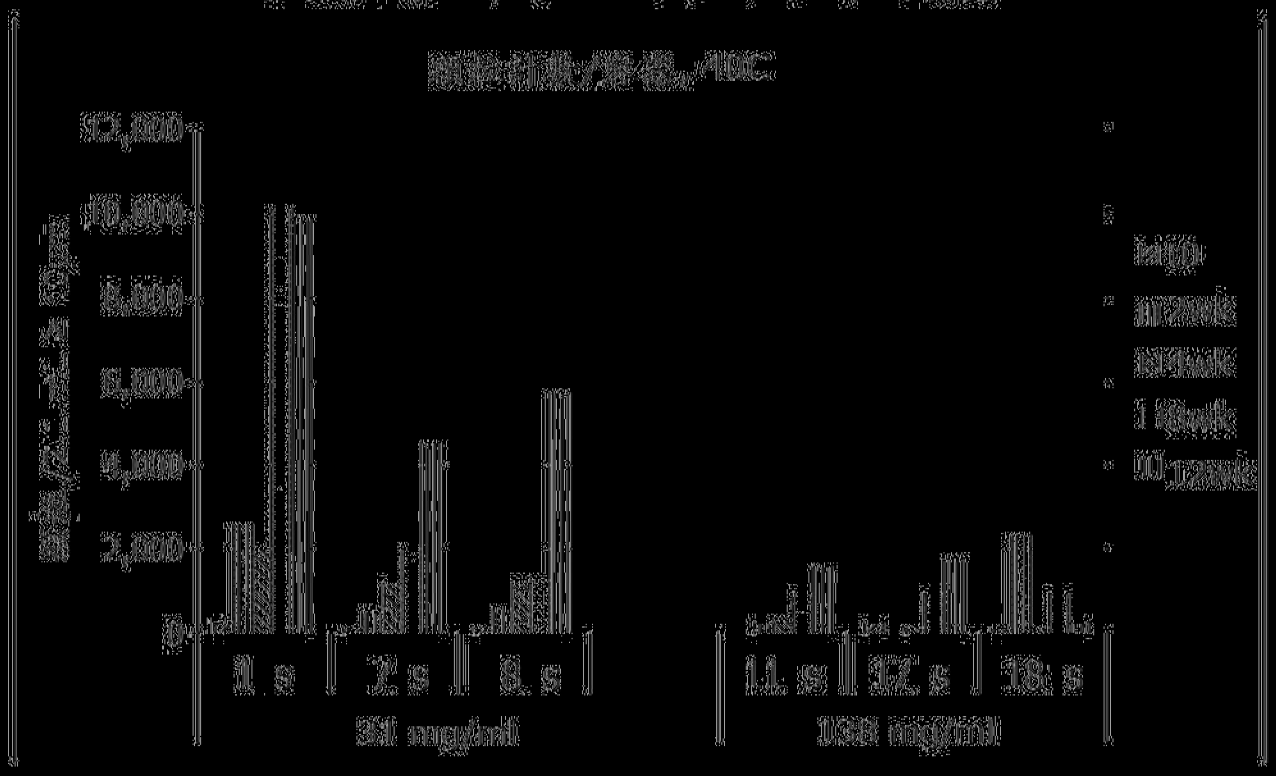
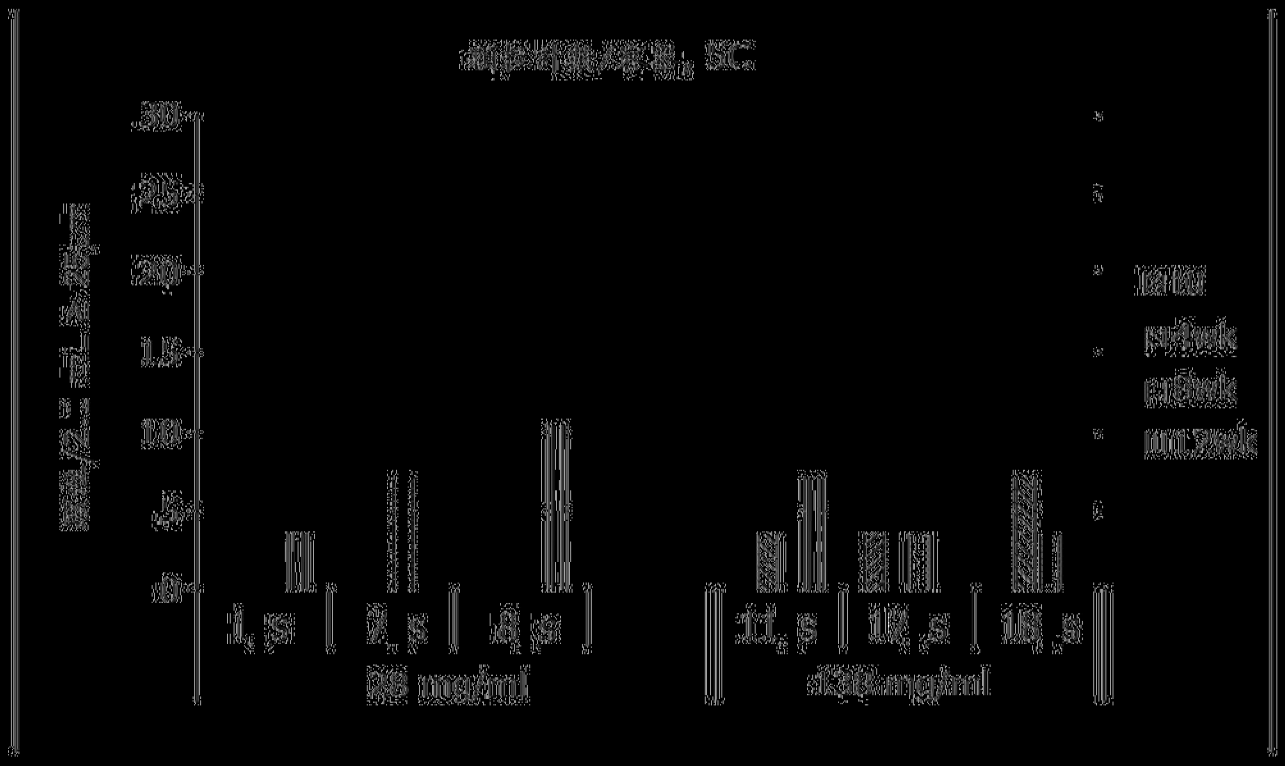
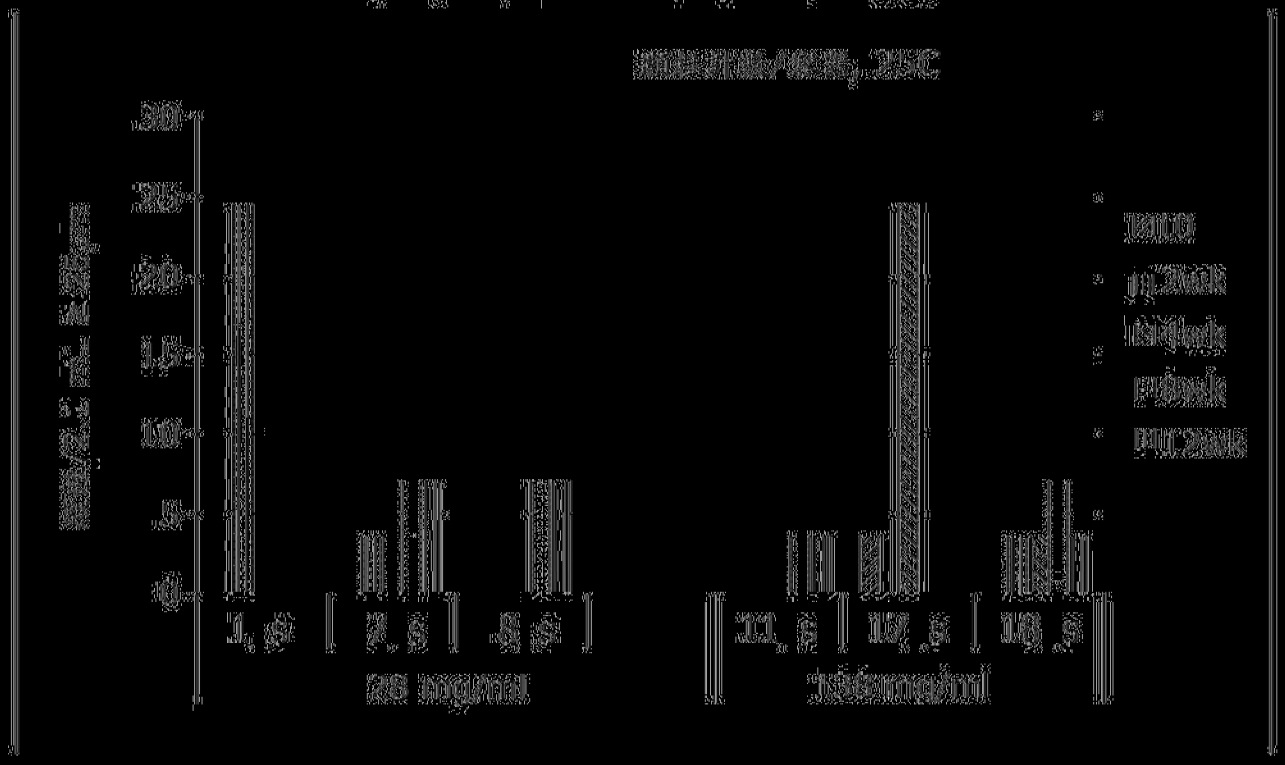


圖14





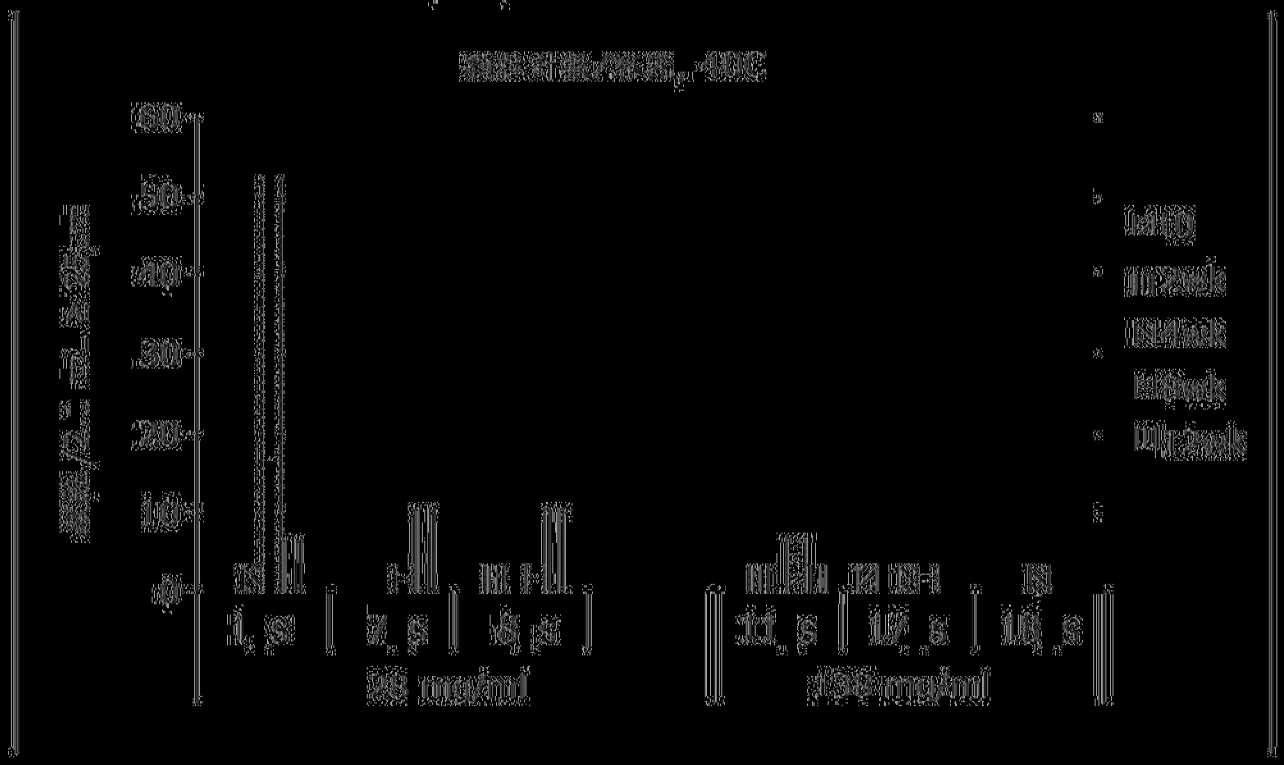


圖1

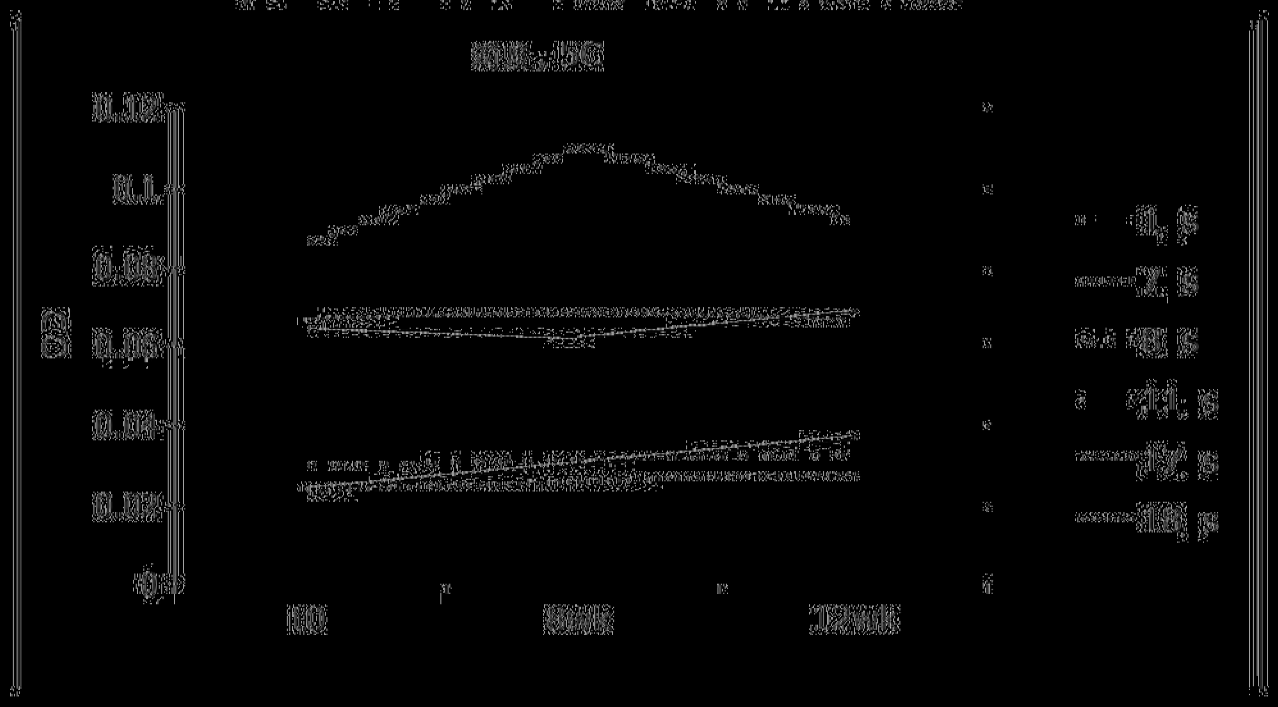


圖 [illegible]

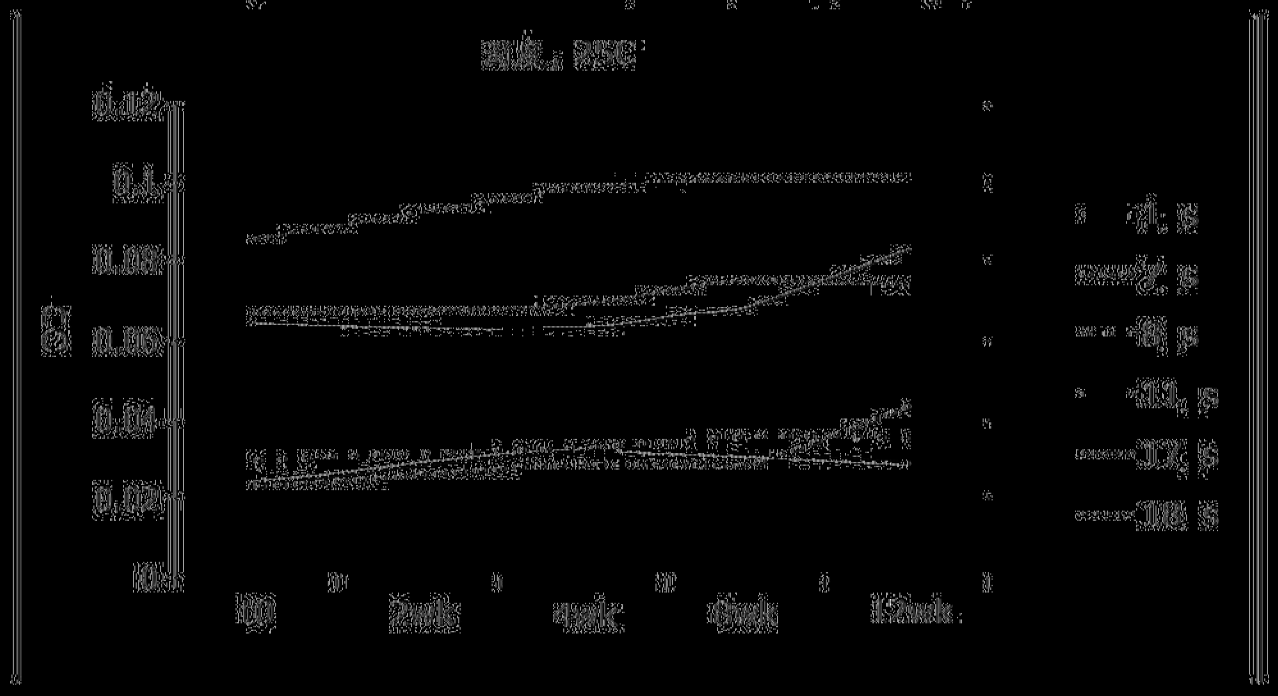


圖 [illegible]

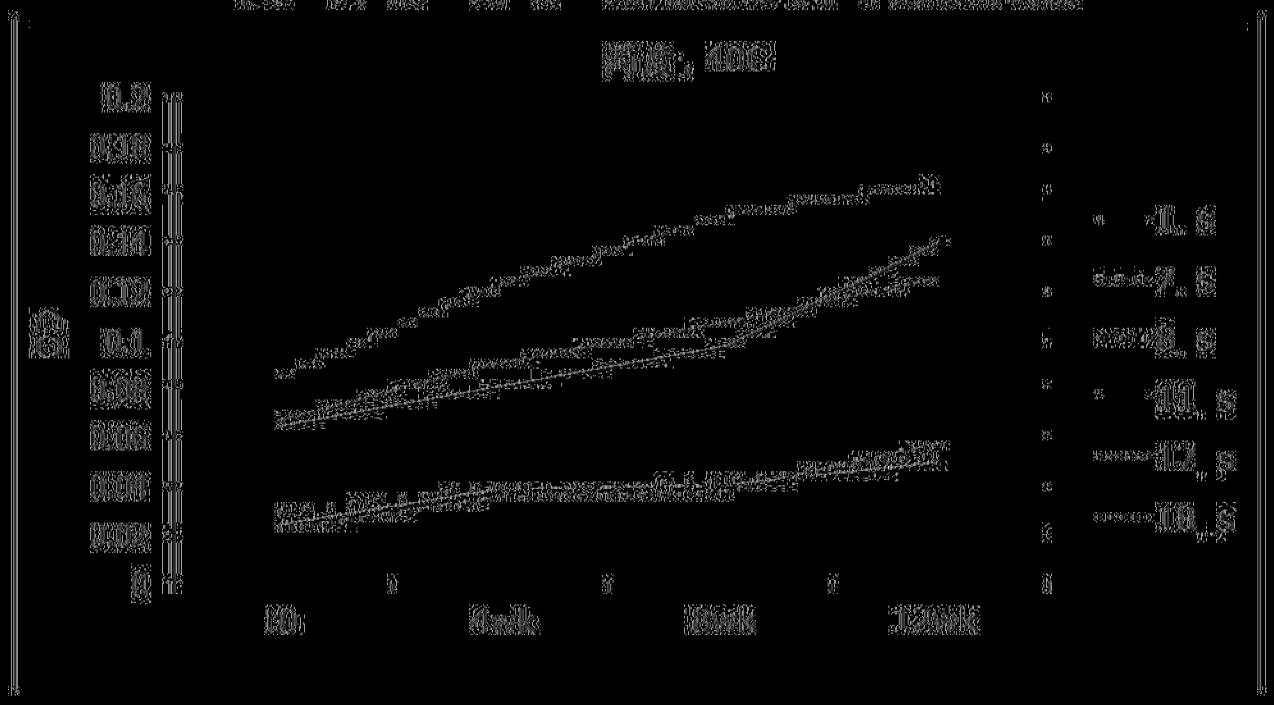


圖 [illegible]

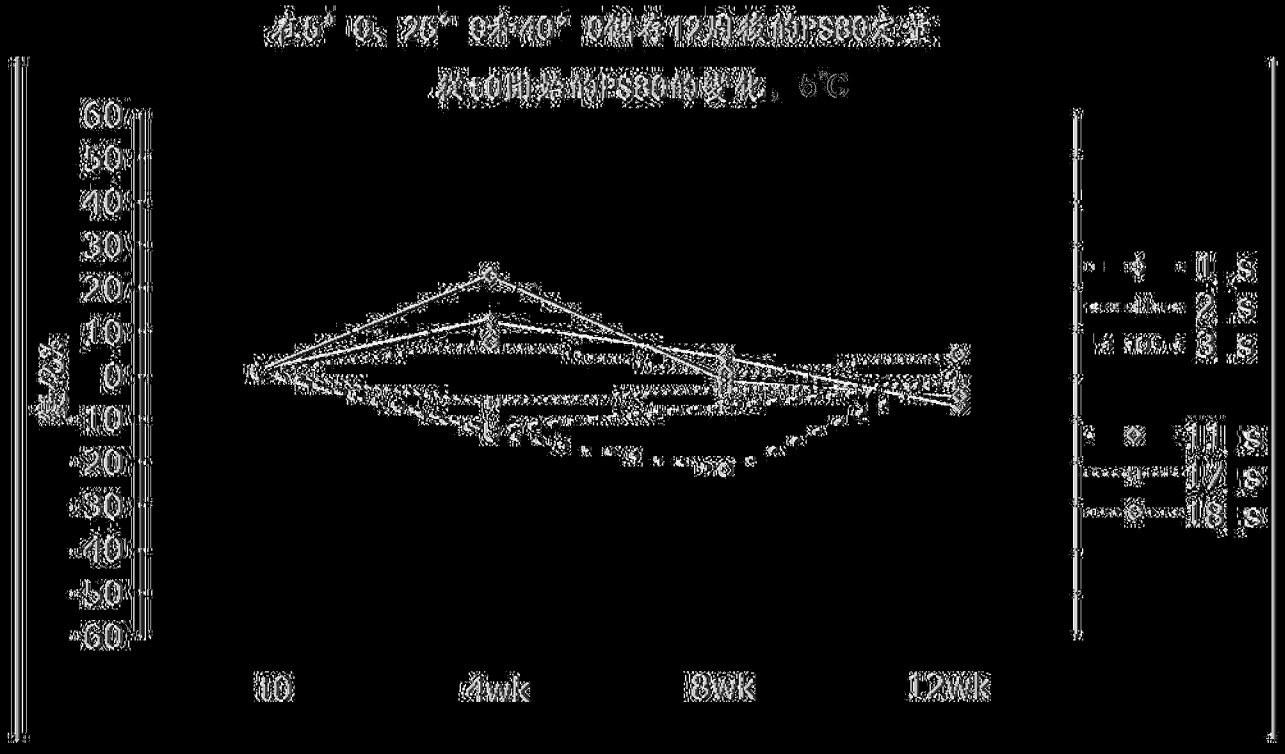

4℃、6℃、25℃、37℃、40℃ 0週、4週、8週、12週後的PS80定量
及t0用來將PS80的變化，6℃
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
t0
4wk
8wk
12wk
1
2
3
11
17
18

圖 18A

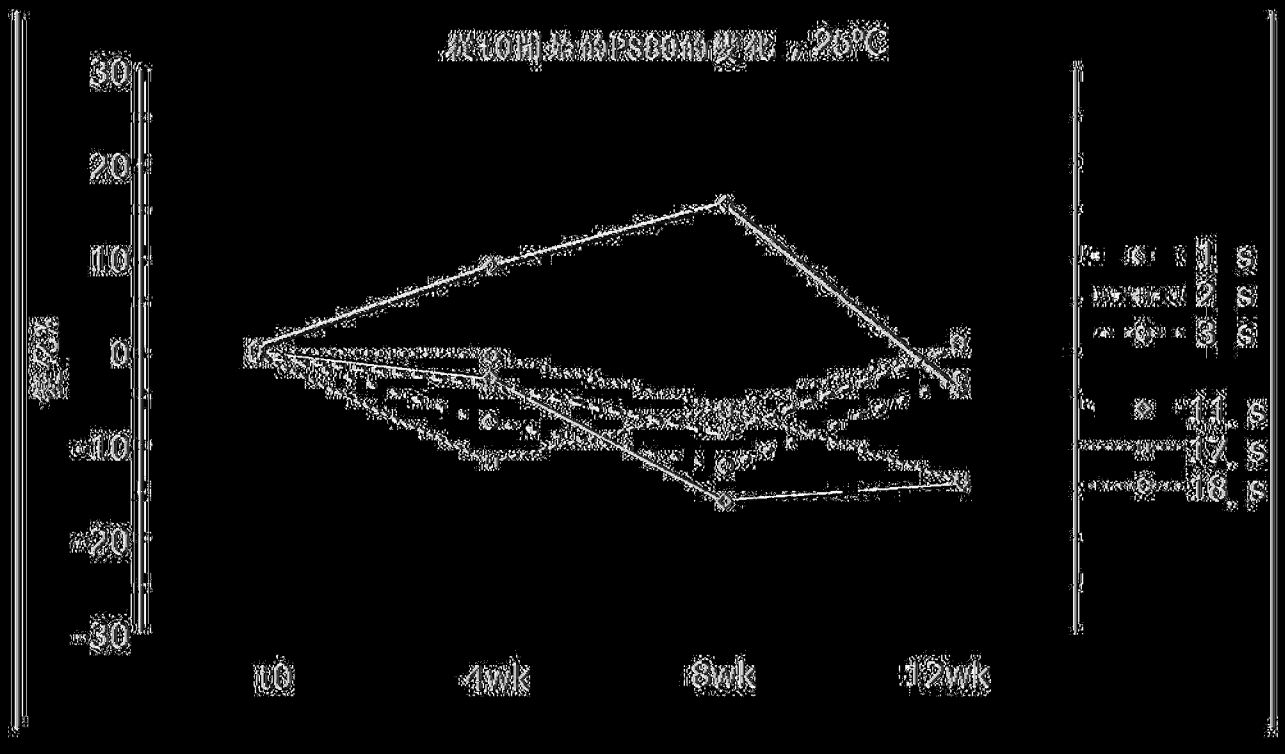
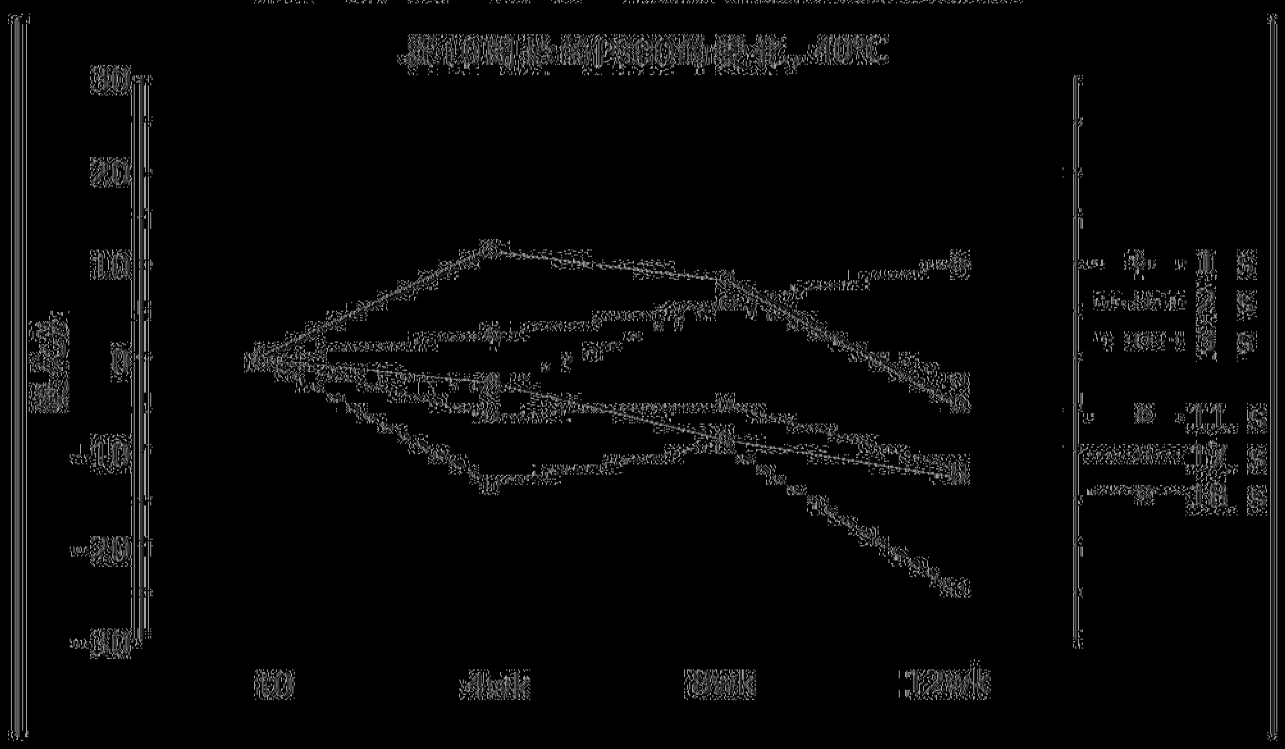
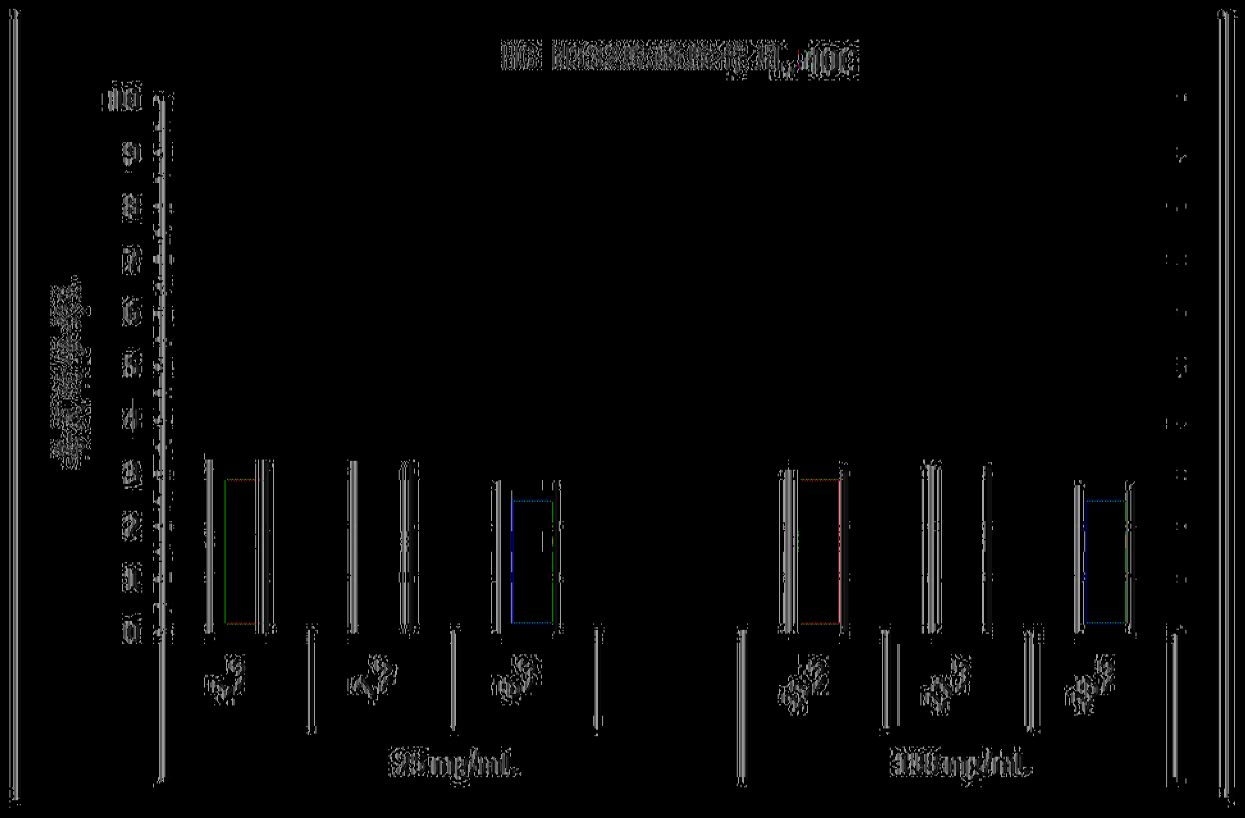
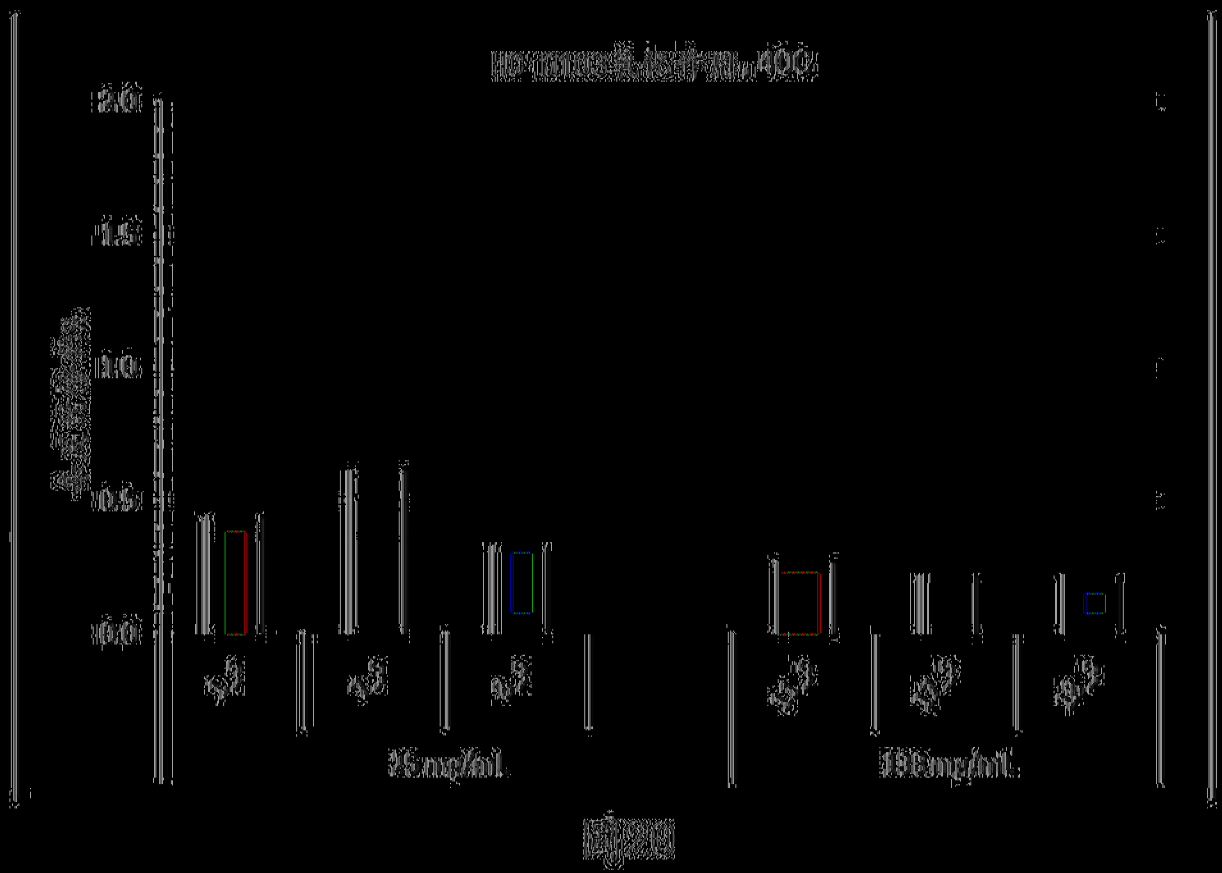

4℃、6℃、25℃、37℃、40℃ 0週、4週、8週、12週後的PS80定量
及t0用來將PS80的變化，25℃
30
20
10
0
-10
-20
-30
t0
4wk
8wk
12wk
1
2
3
11
17
18

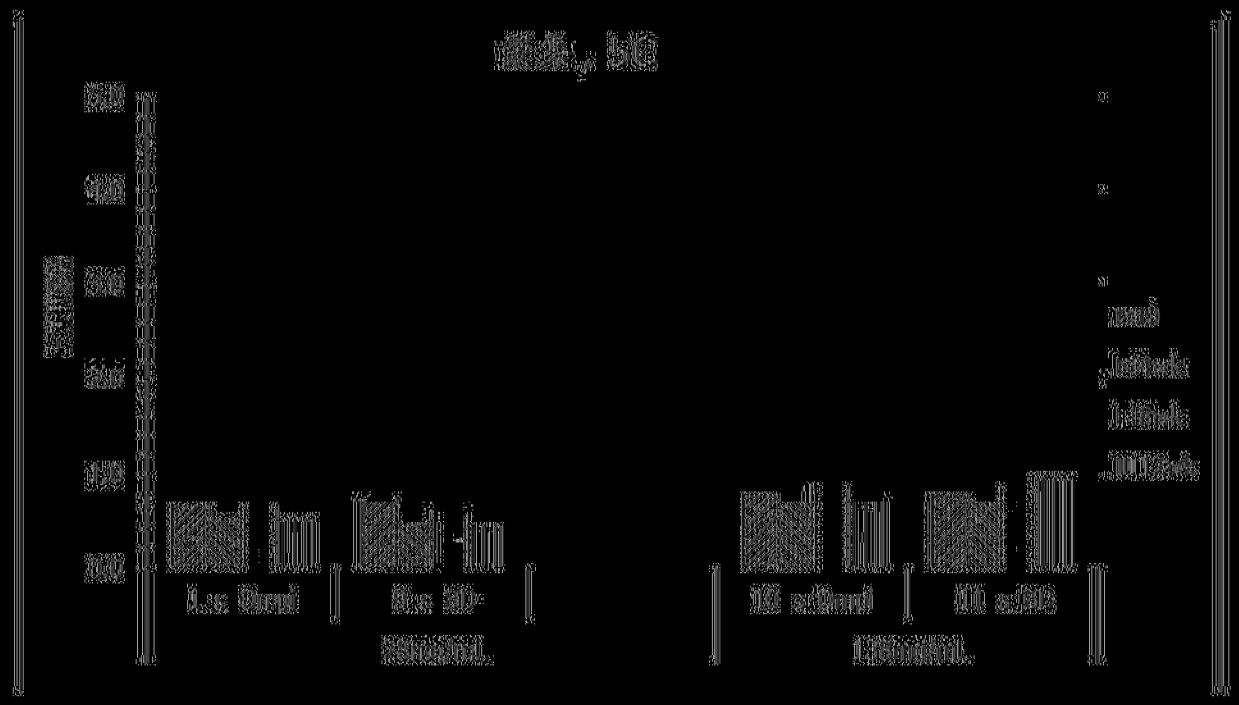
圖 18B

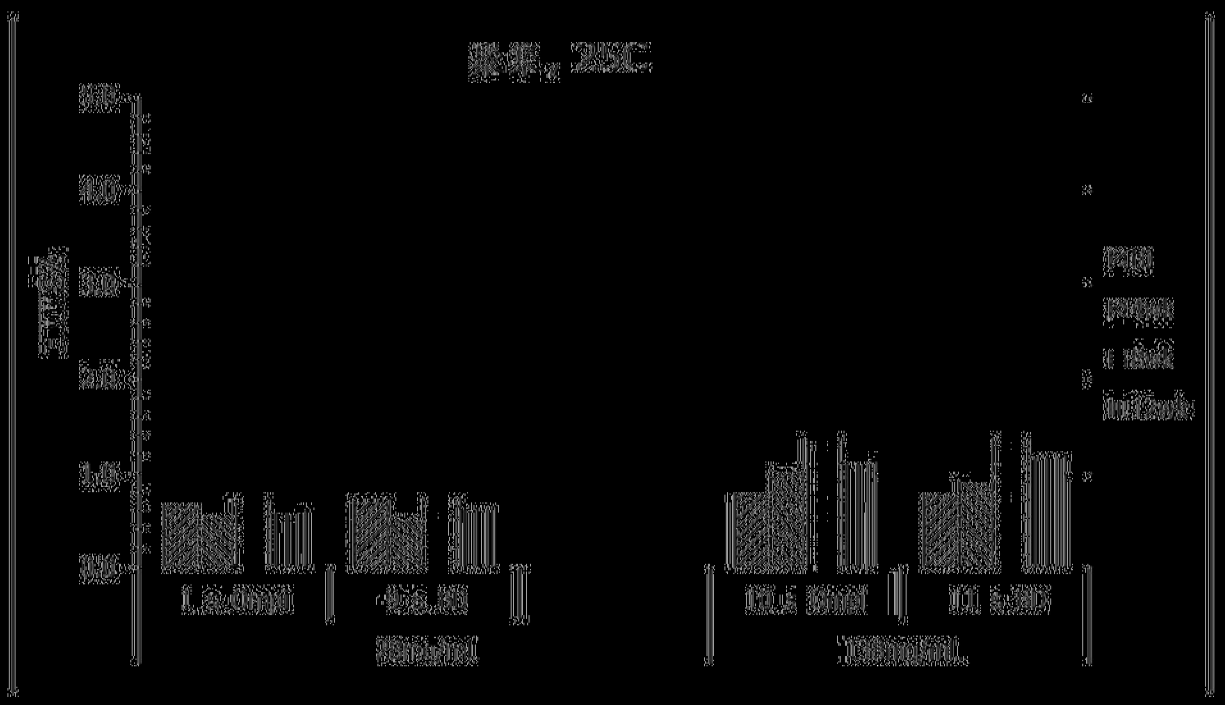


圖式簡單


9.5mg/mL
38mg/mL


2.5mg/mL
10mg/mL





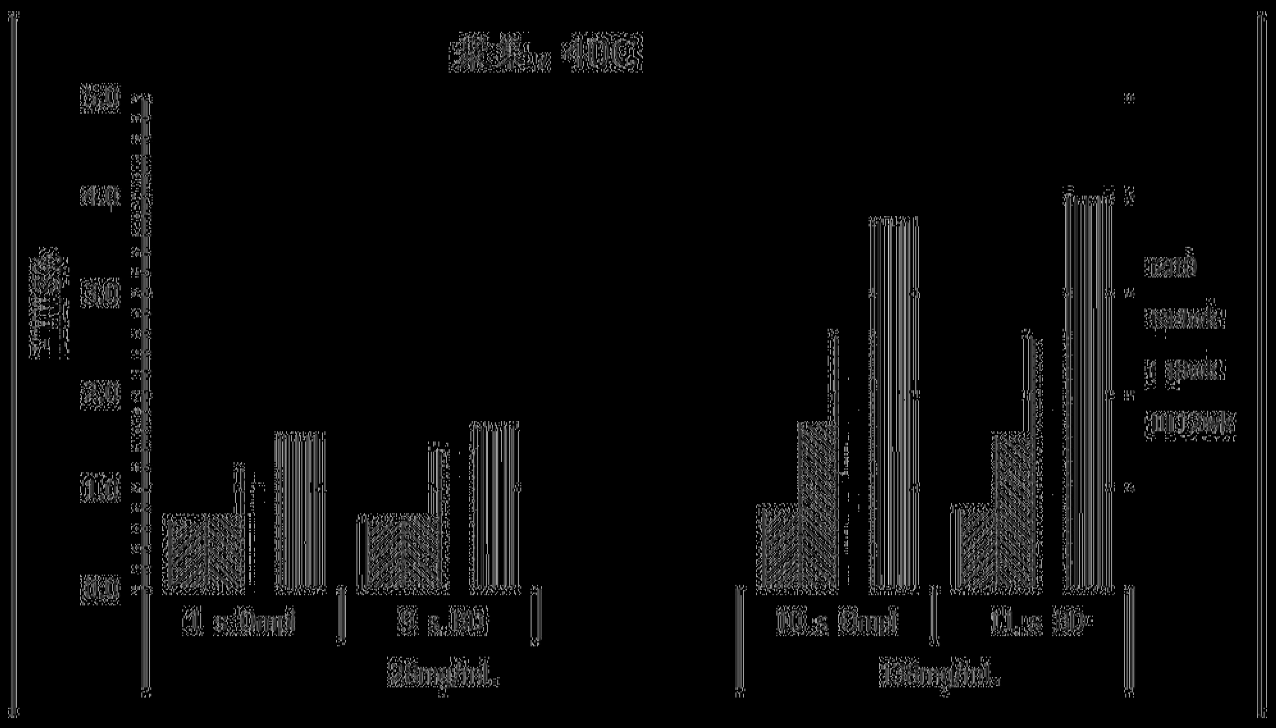
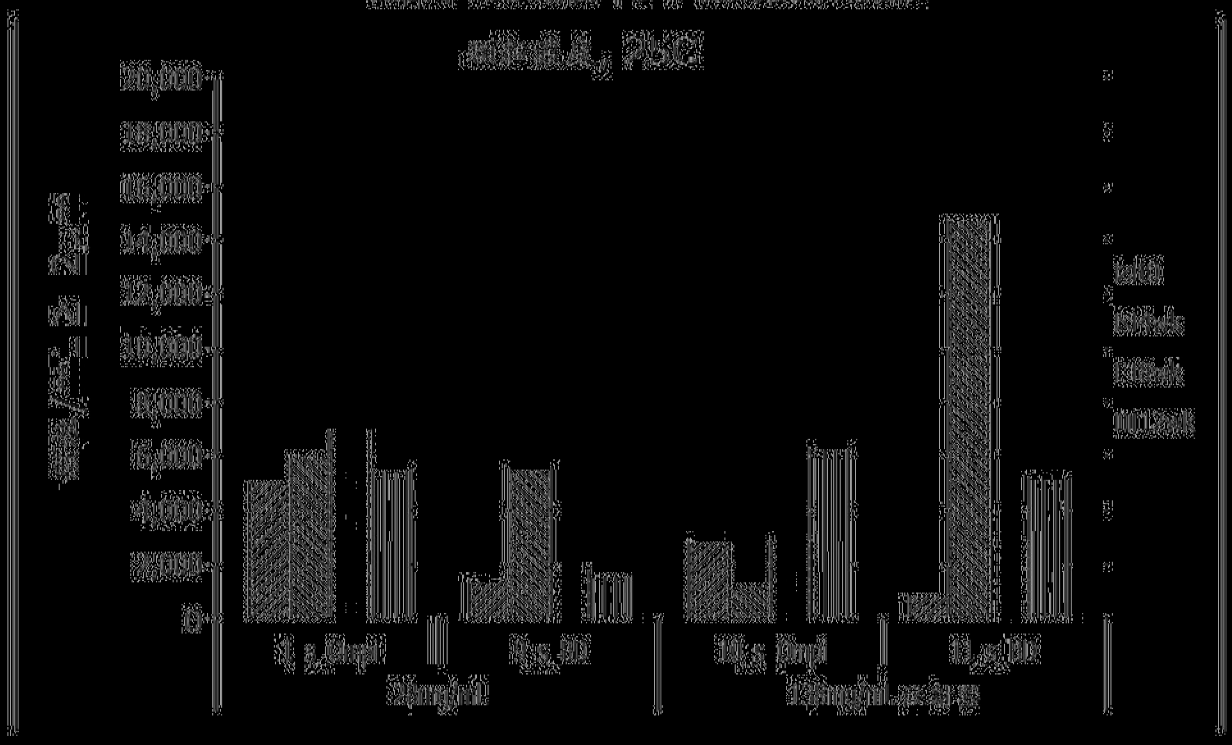
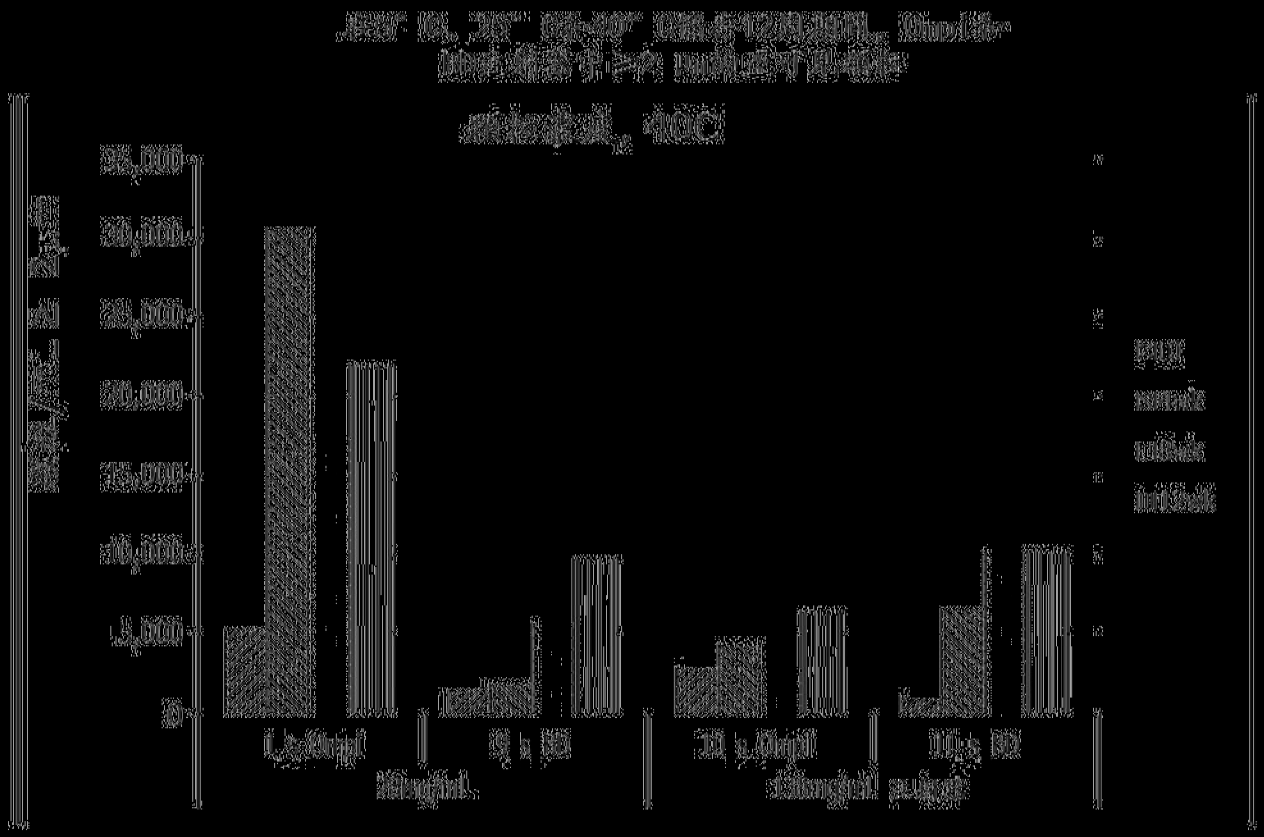


圖 3(6)







在6°C、25°C 60%RH 40°C條件12周期間，0wk
表ub蛋白質中≥10 Dmb的亞可見顆粒。

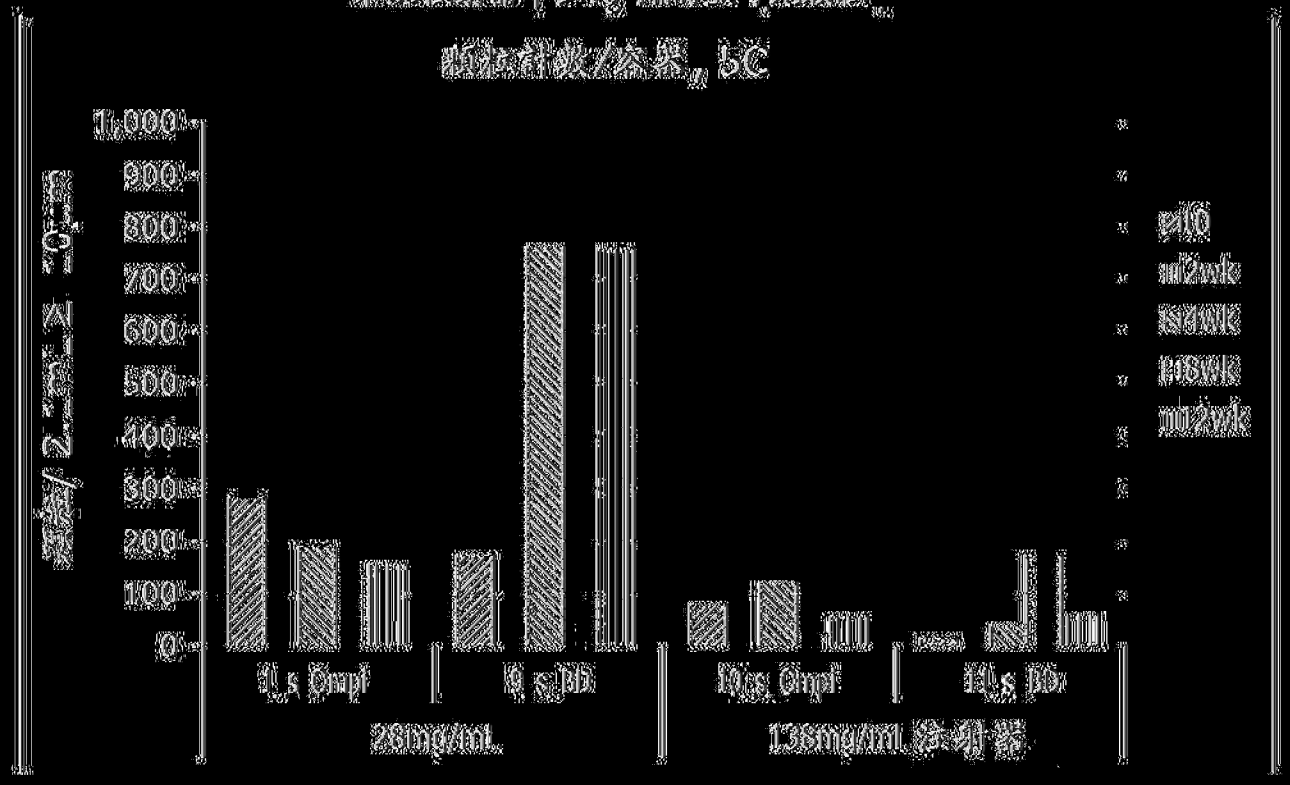


圖23A

在6°C、25°C 60%RH 40°C條件12周期間，0wk
表ub蛋白質中≥10 Dmb的亞可見顆粒。

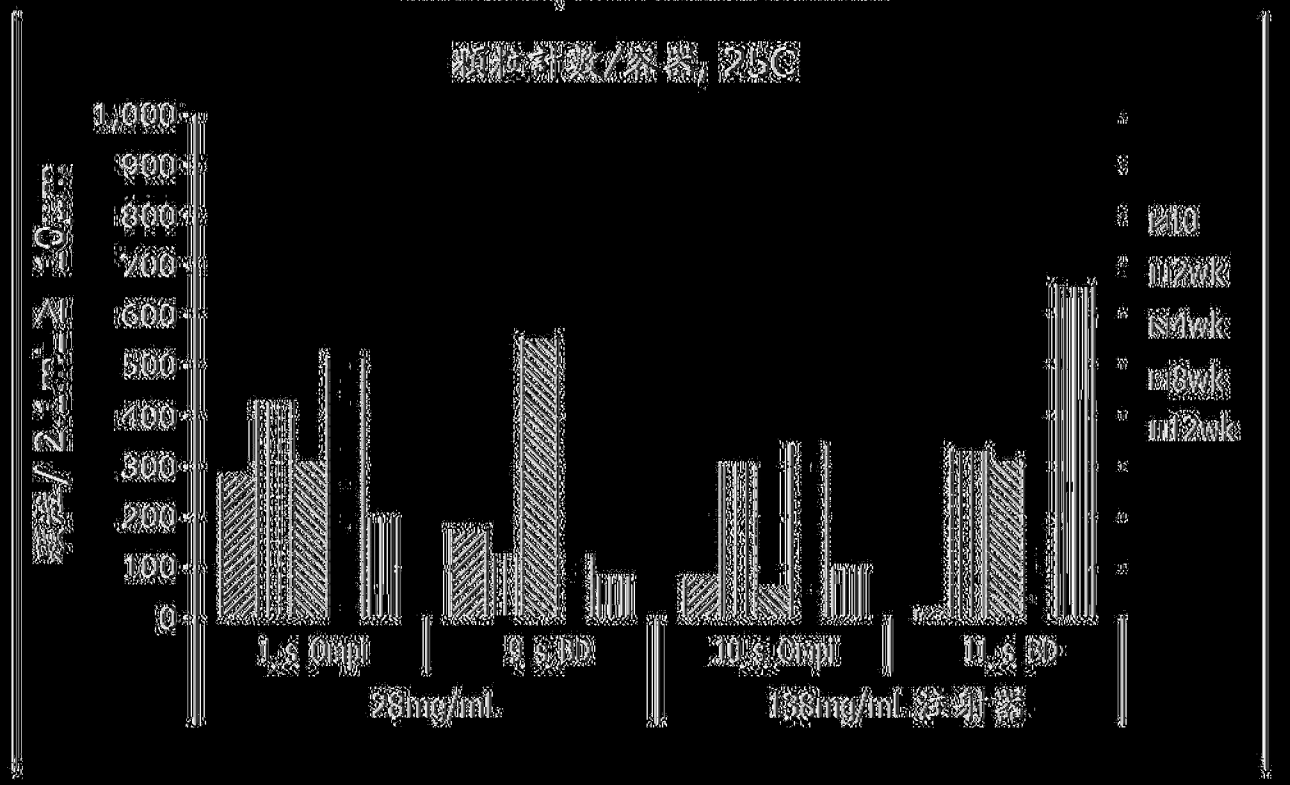


圖23B

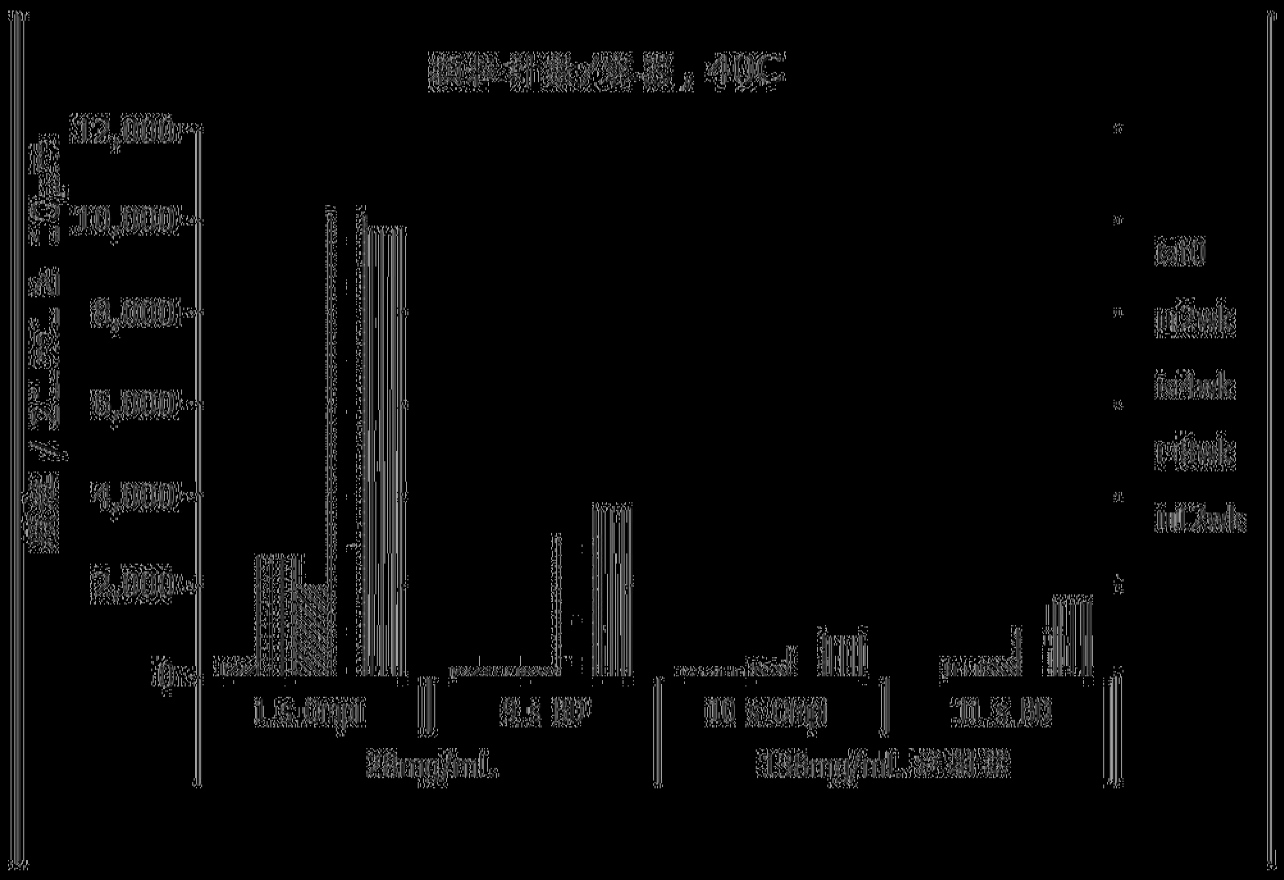
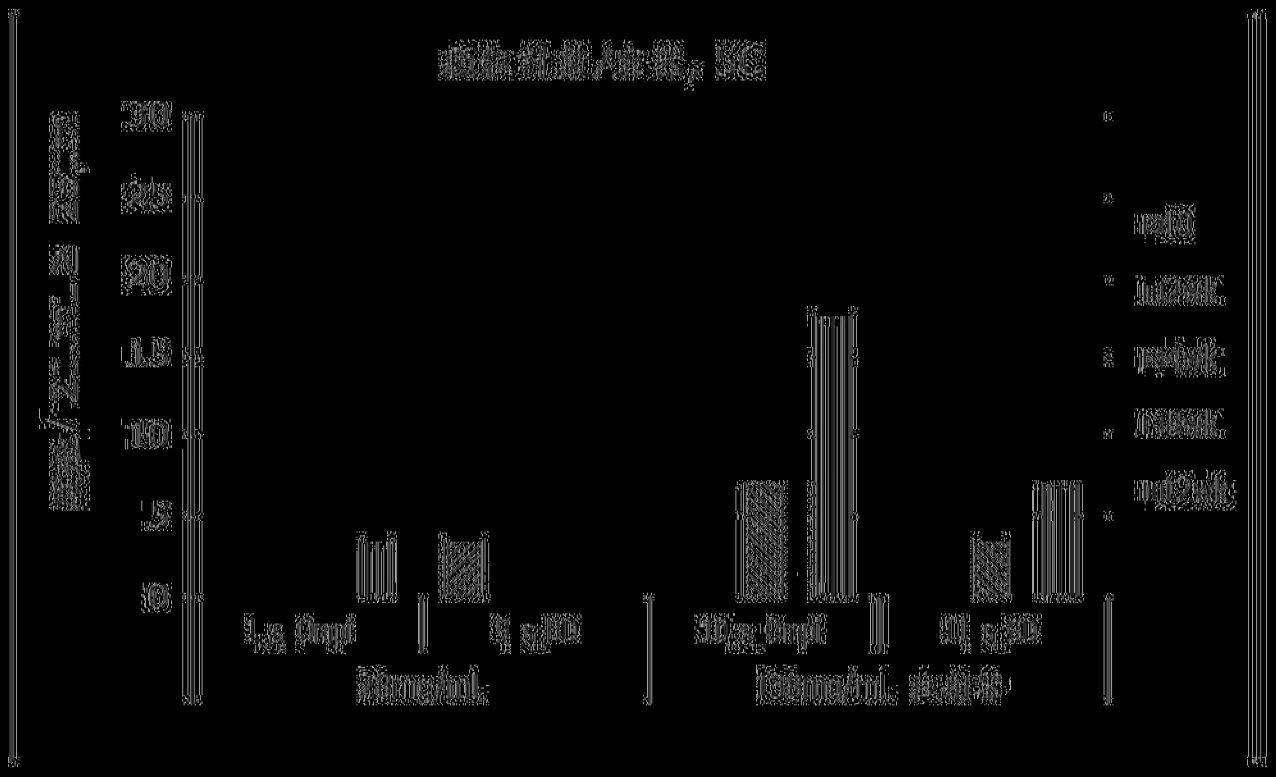
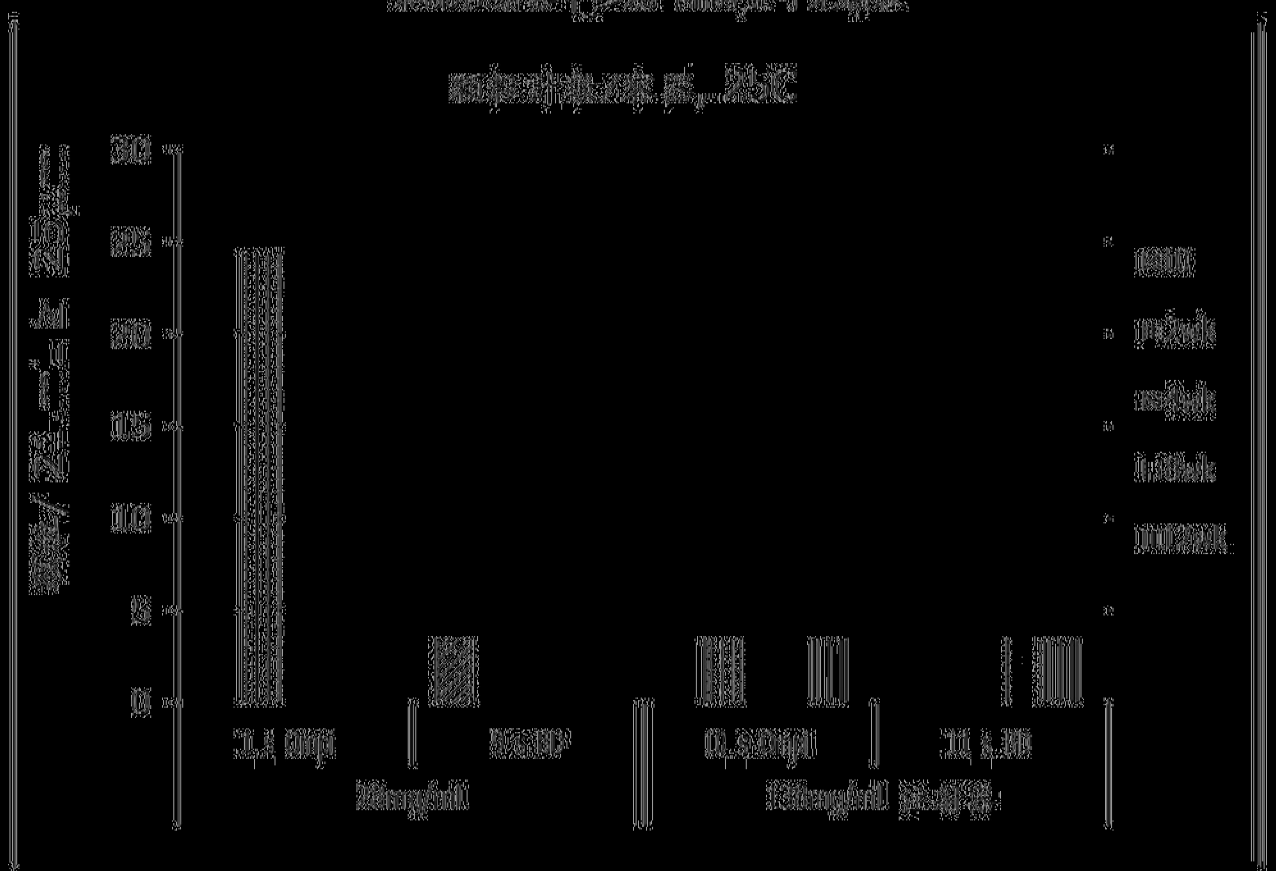
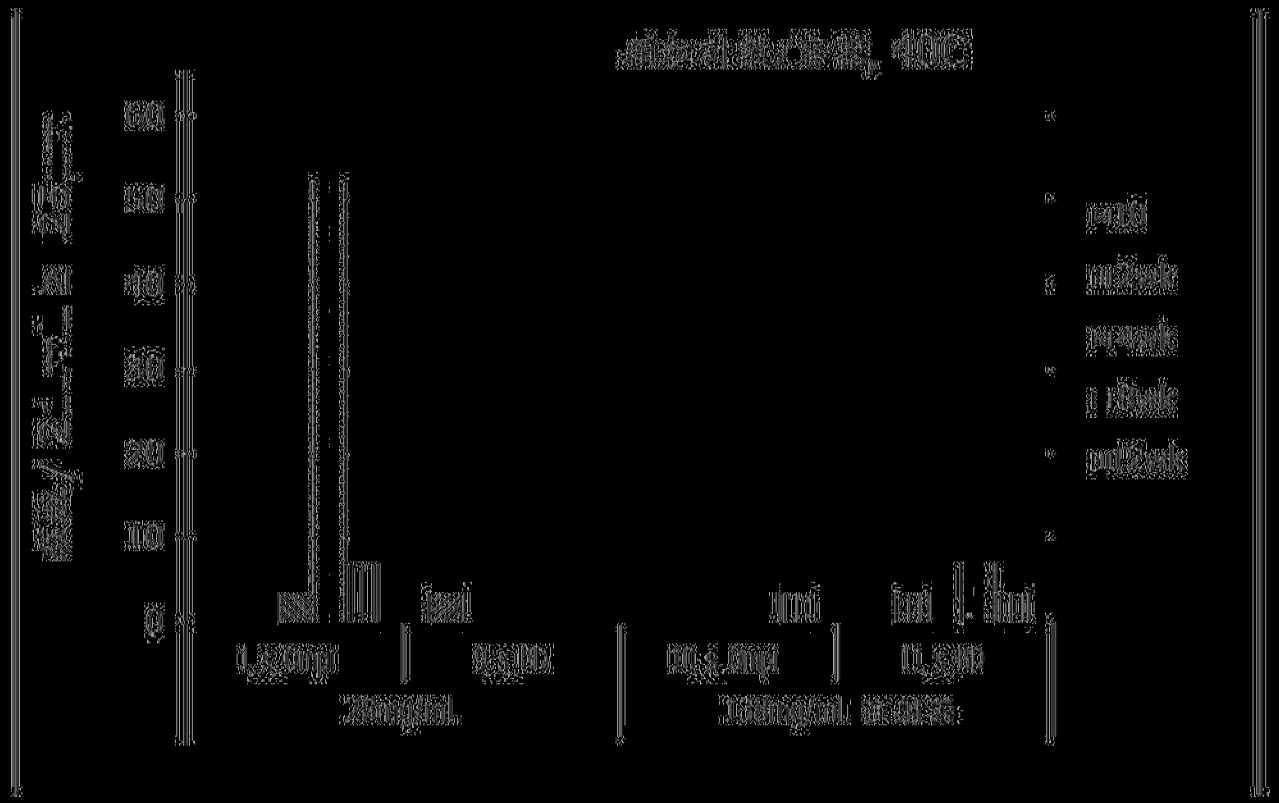
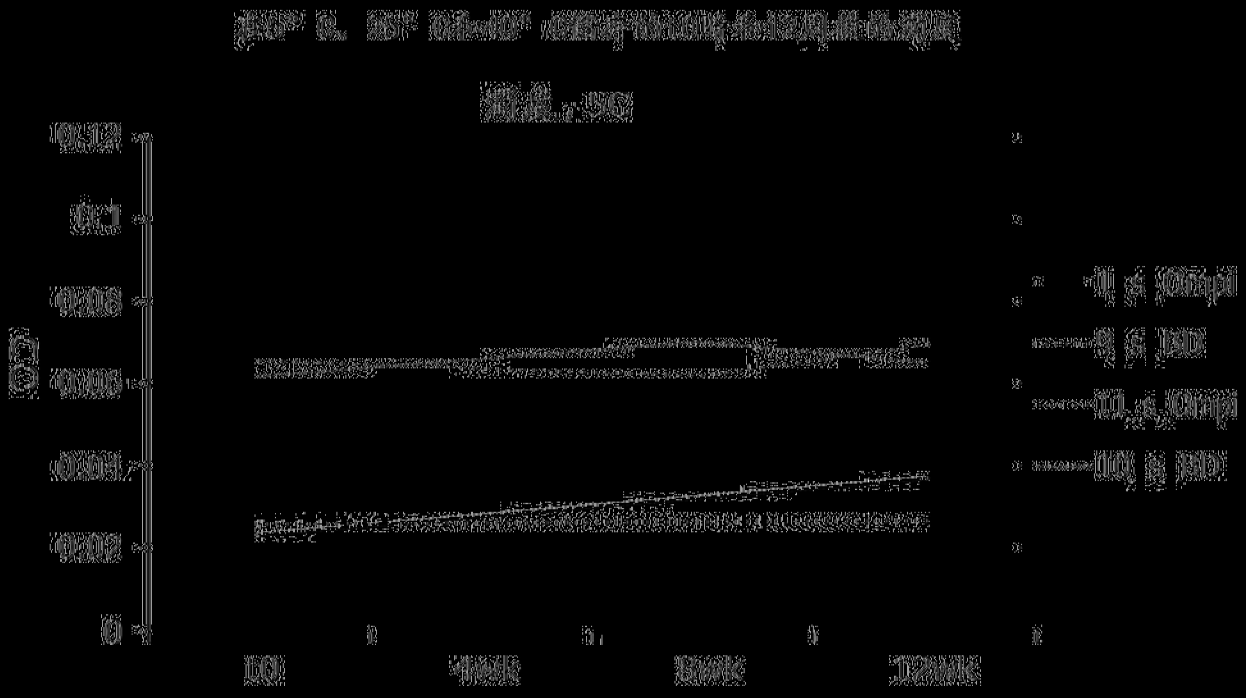


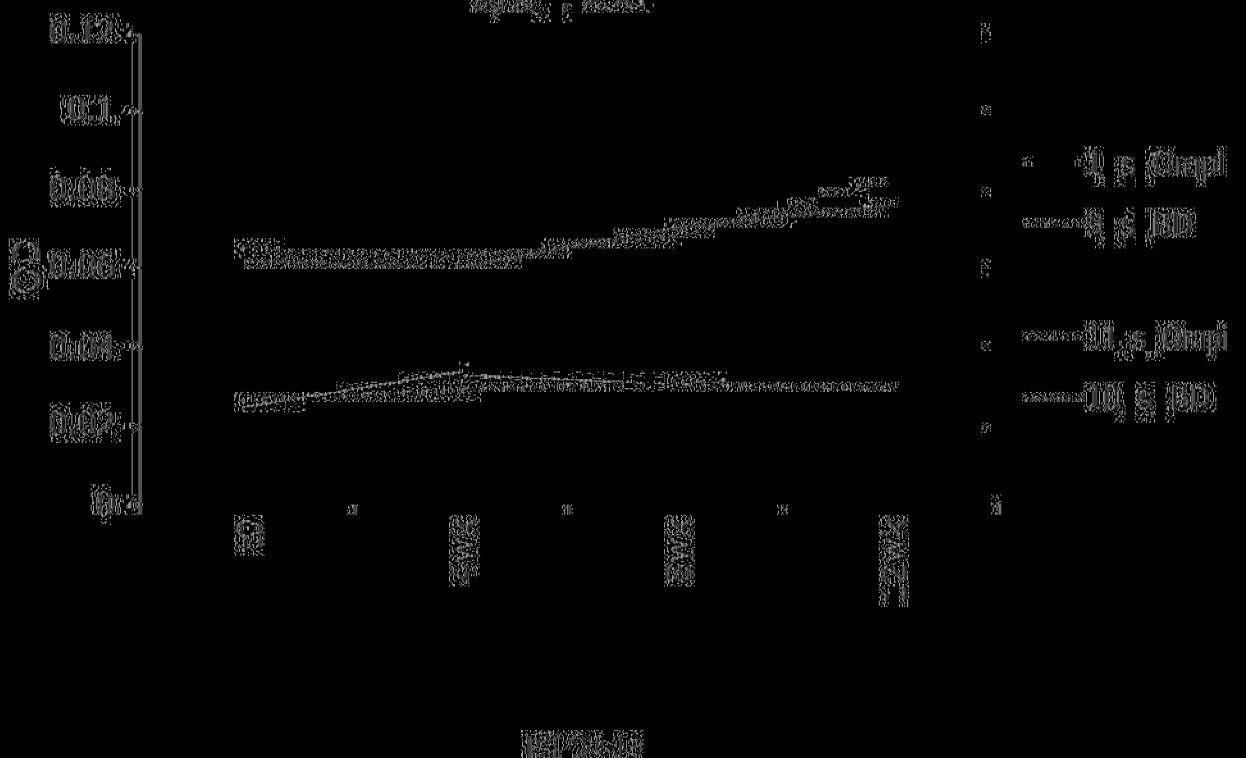
圖 3-5











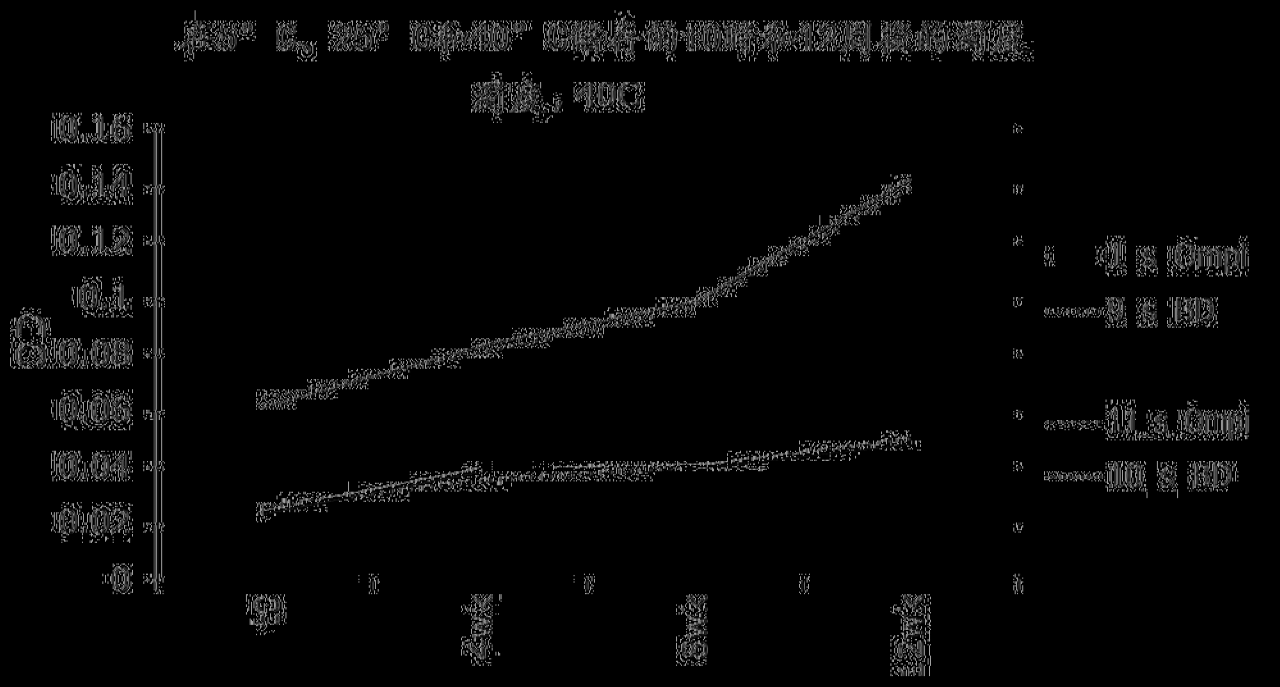


圖2

目錄

第一章 總則 1

第二章 組織與職權 3

第三章 會員大會 5

第四章 理事會 7

第五章 監事會 9

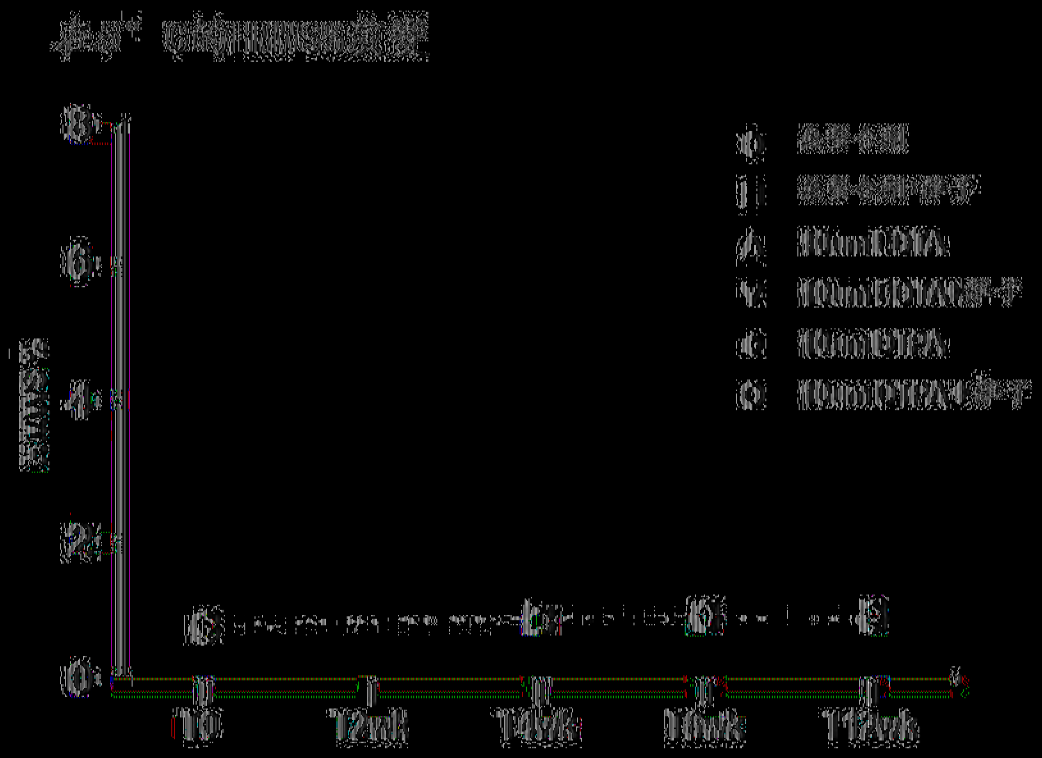
第六章 會員權利義務 11

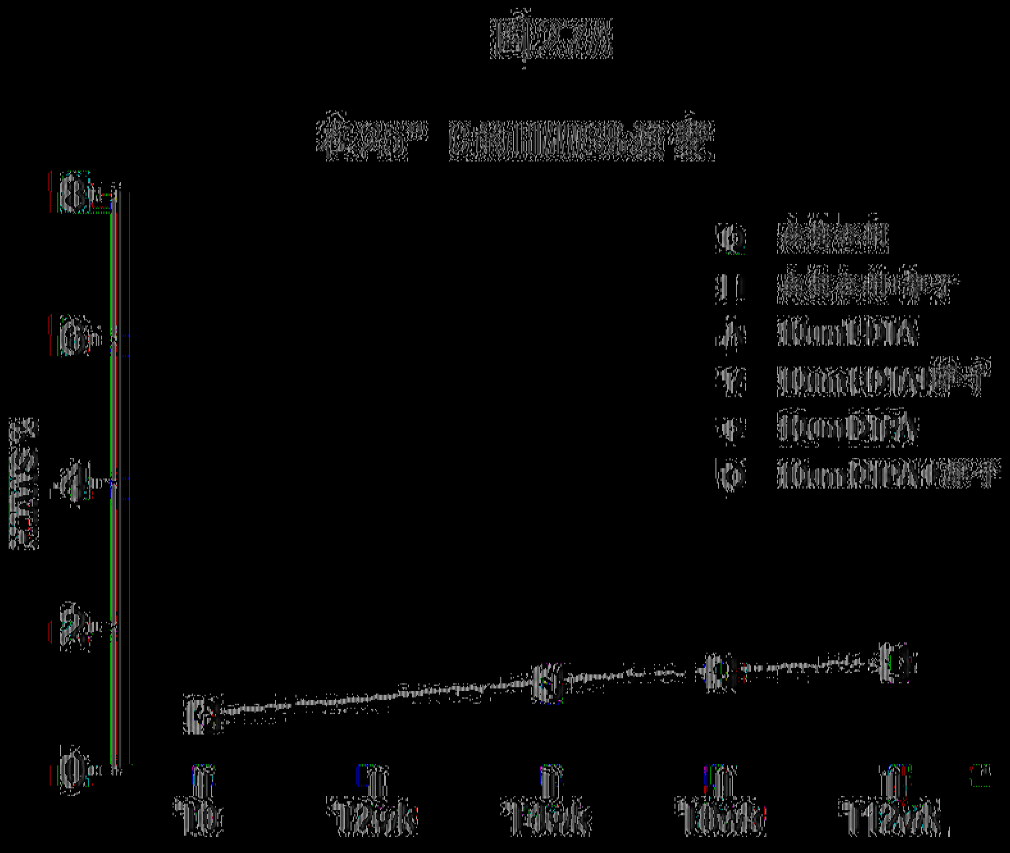
第七章 會費與財務 13

第八章 會議與決議 15

第九章 章程修訂 17

第十章 附則 19





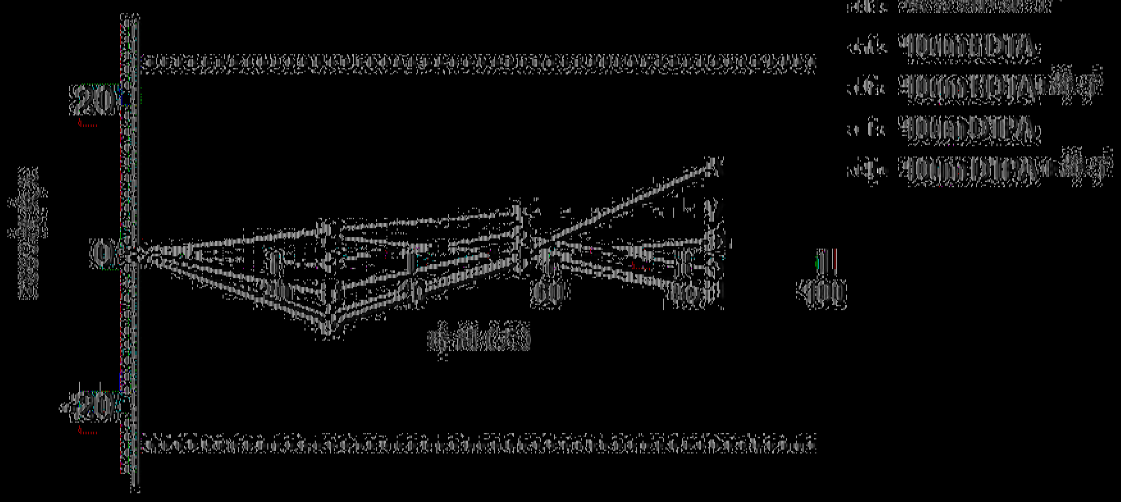


圖2(a)

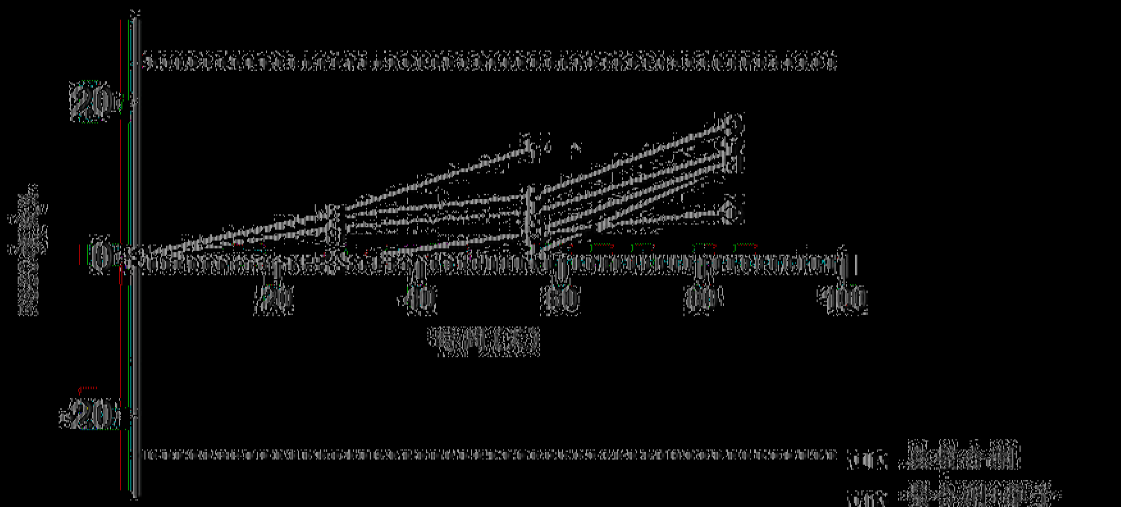
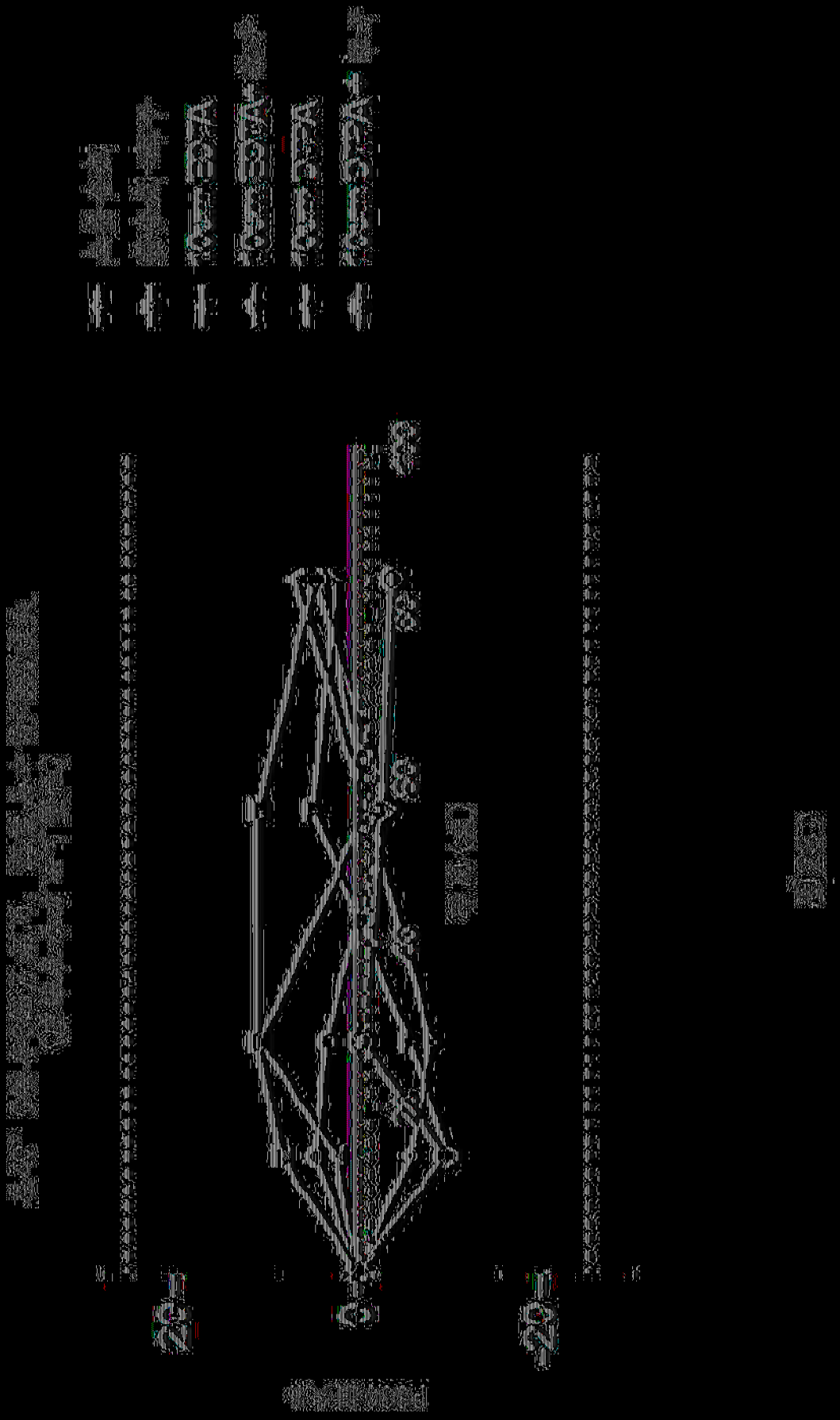
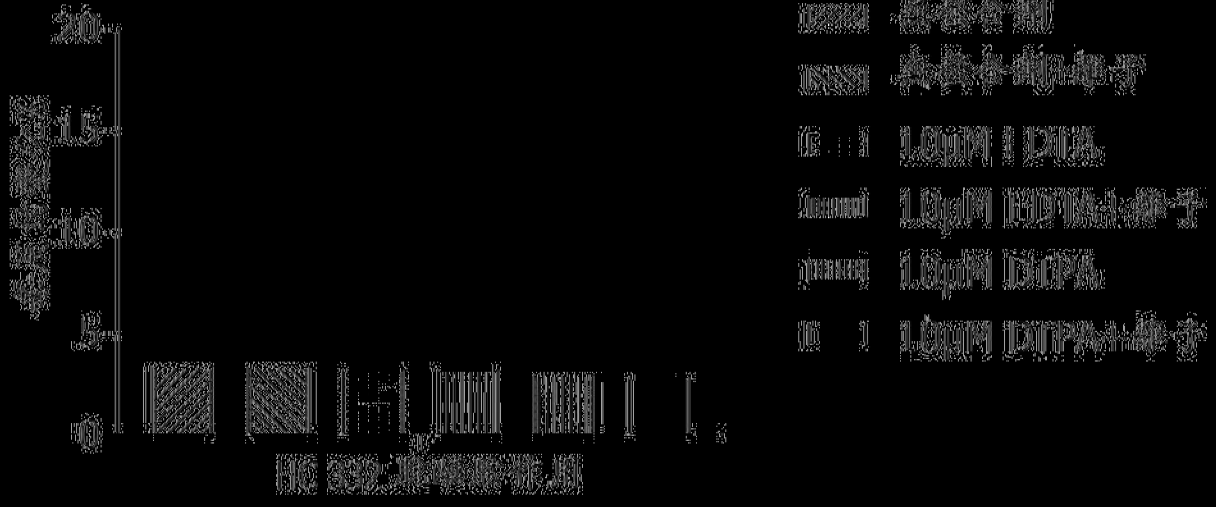
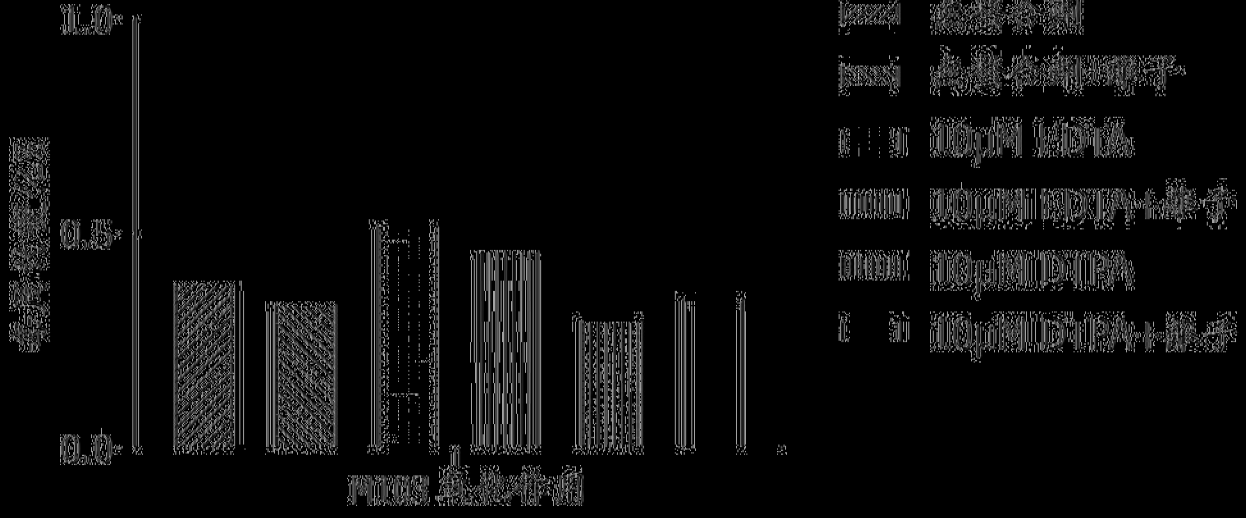
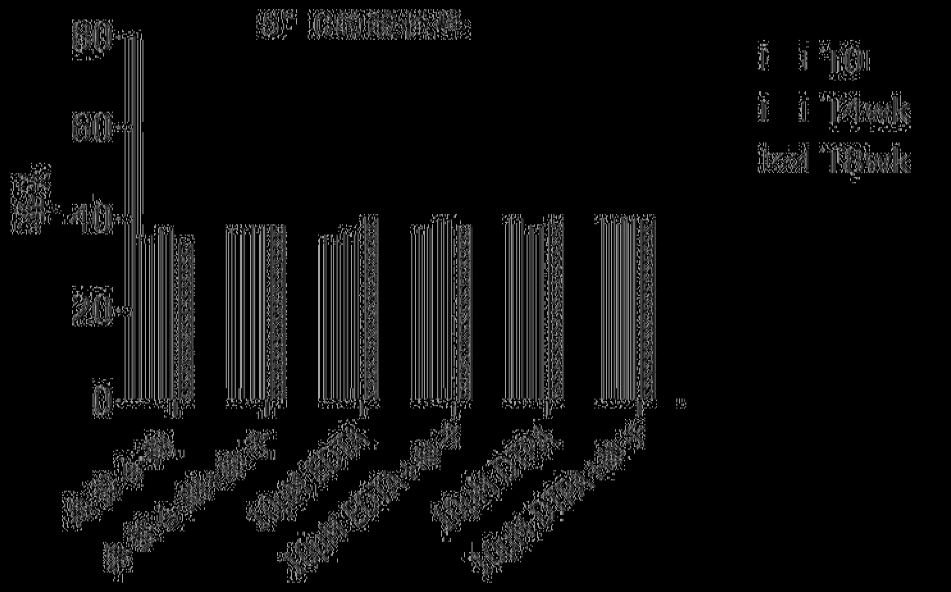


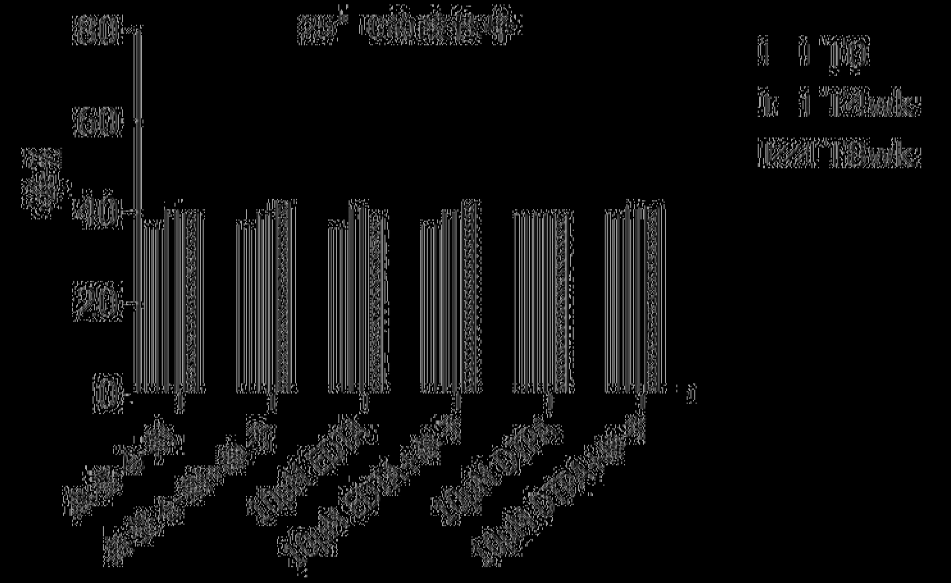
圖2(b)

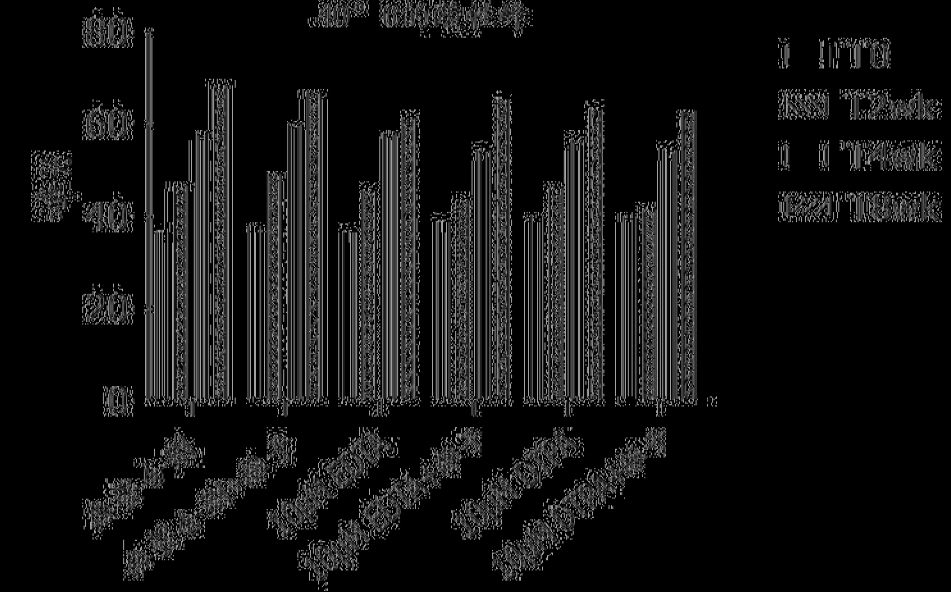


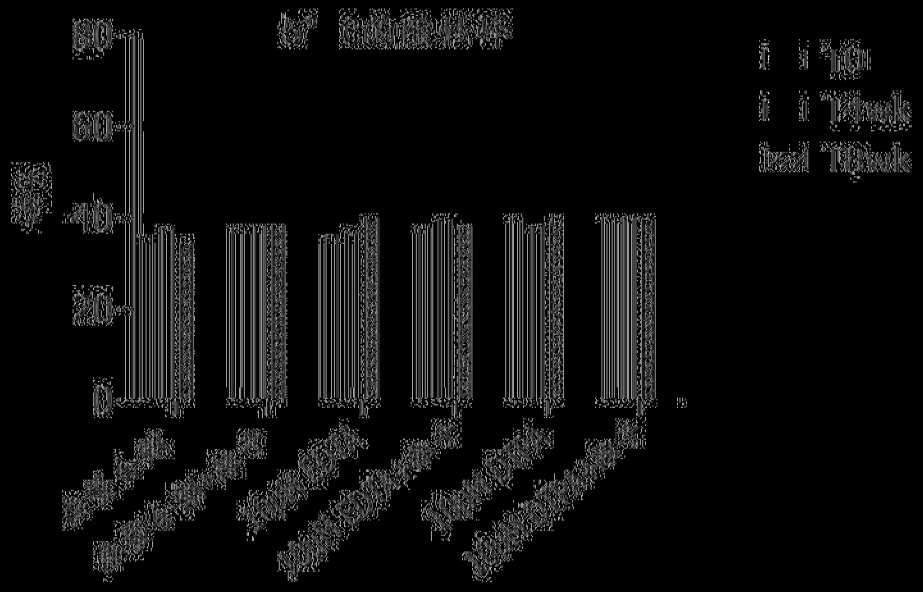

30
1.5
1.0
0.5
0
0.0

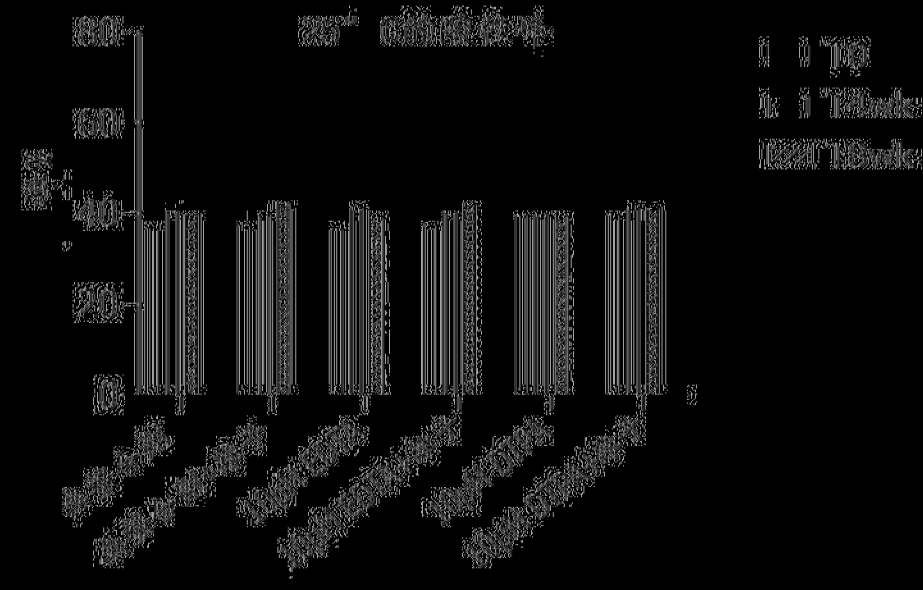

1.0
0.5
0.0

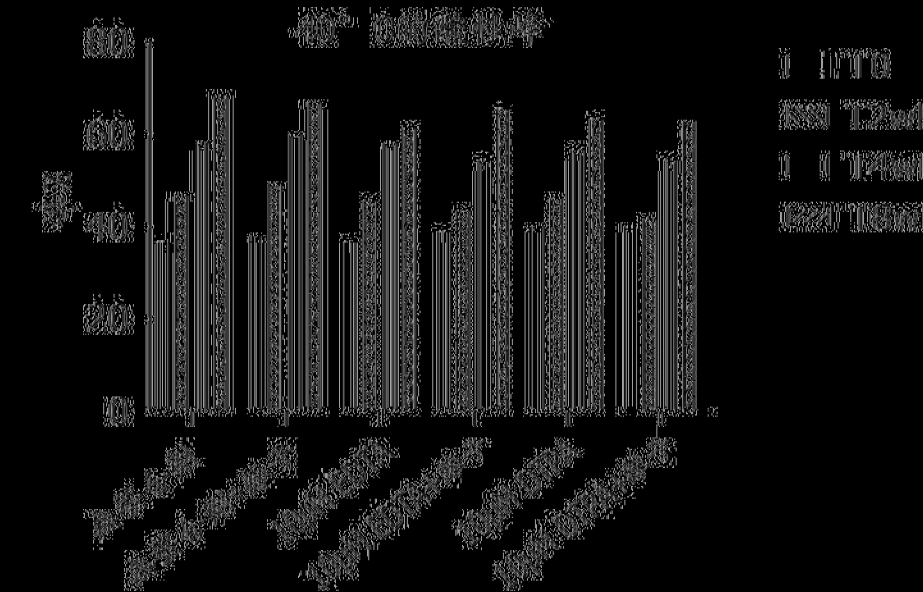














在振動存在的情況下用含 .31 mg/mL 和聚山梨醇酯80濃度

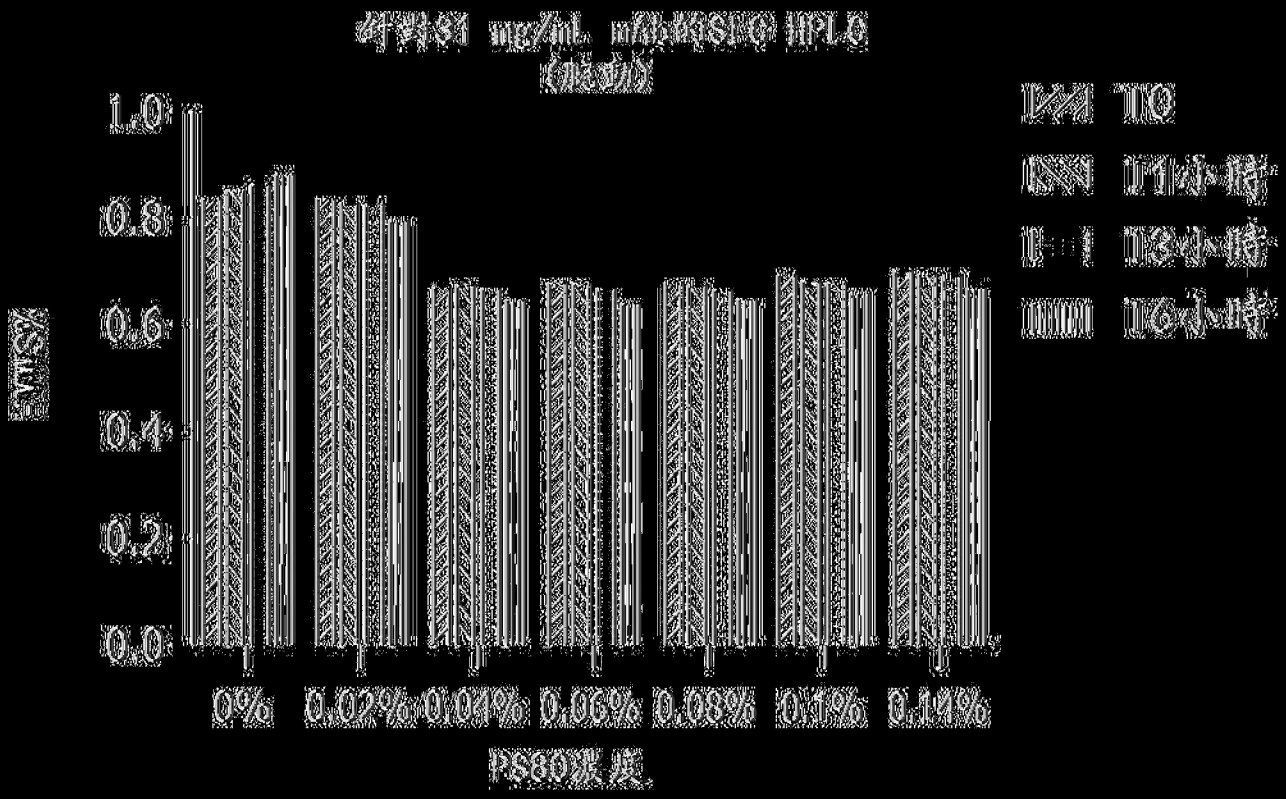


圖32A

在脫動研究的持續時間內，31 mg/mL 和125 mg/mL配製品的HMWS波動

針對125 mg/mL mAb的SEC-HPLC

(脫動)

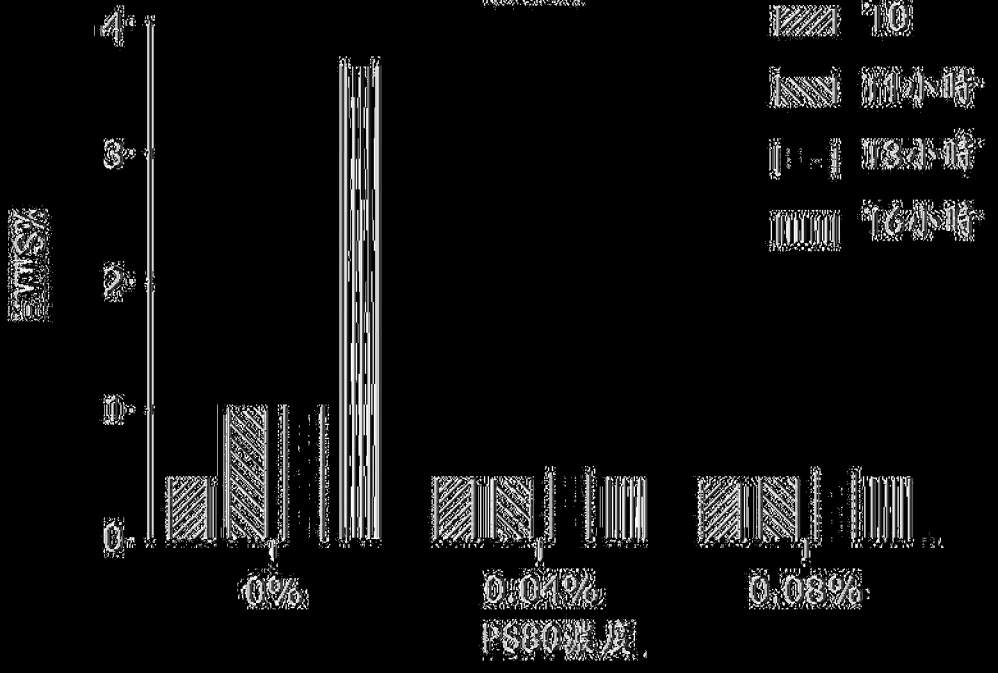


圖32B

在脫動研究的持續時間內，31 mg/mL 和125 mg/mL配製品的HMWS波動

針對125 mg/mL mAb的SEC-HPLC

(脫動)

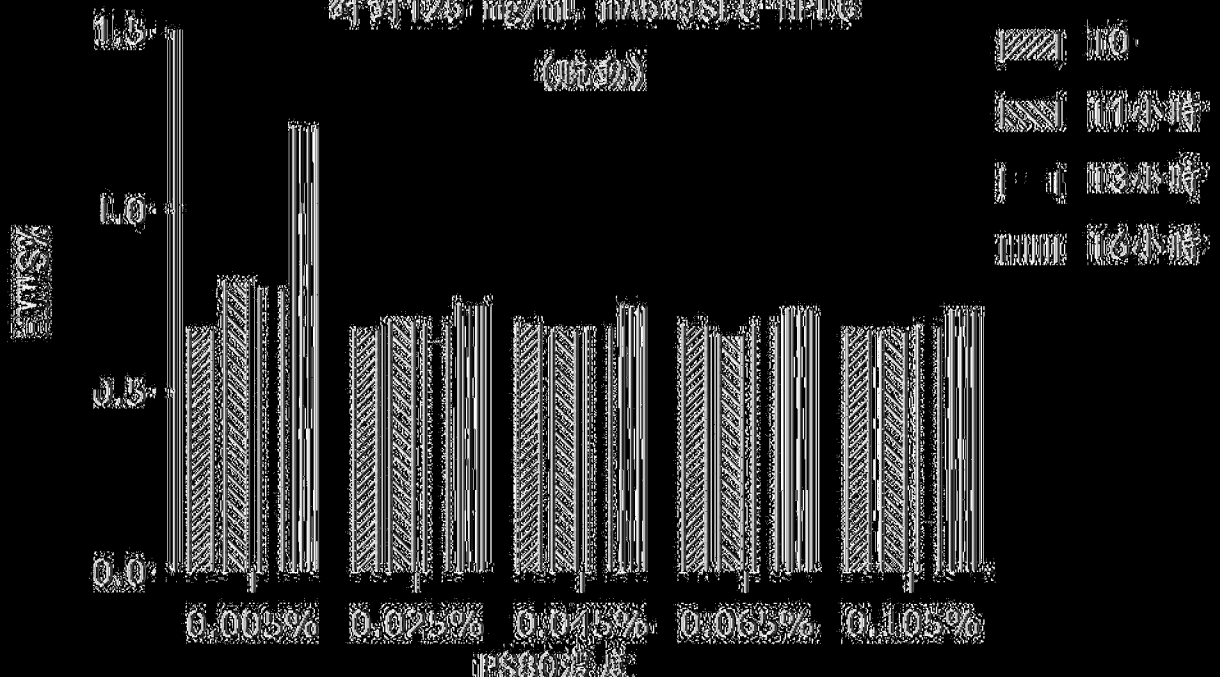
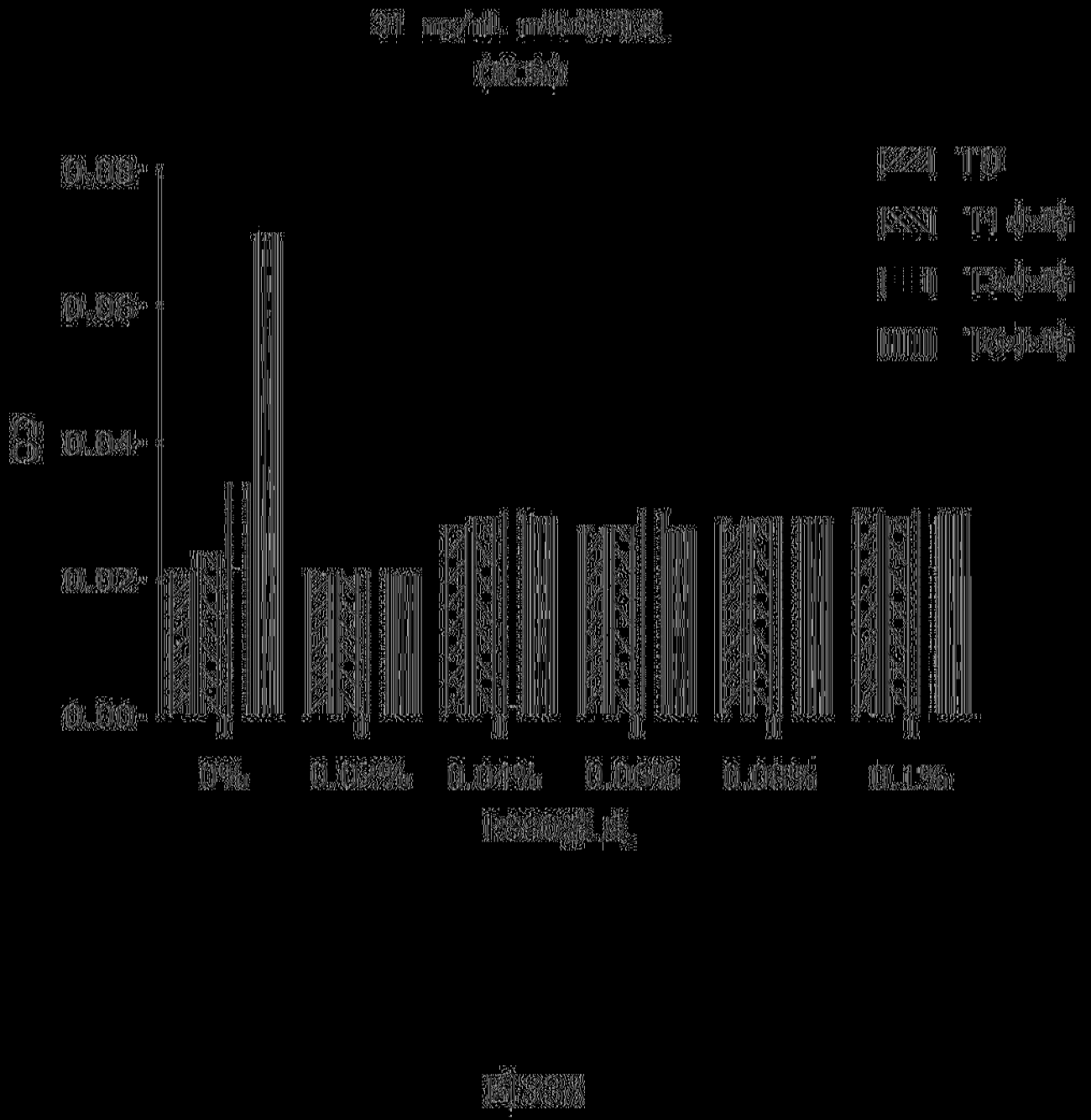


圖32C



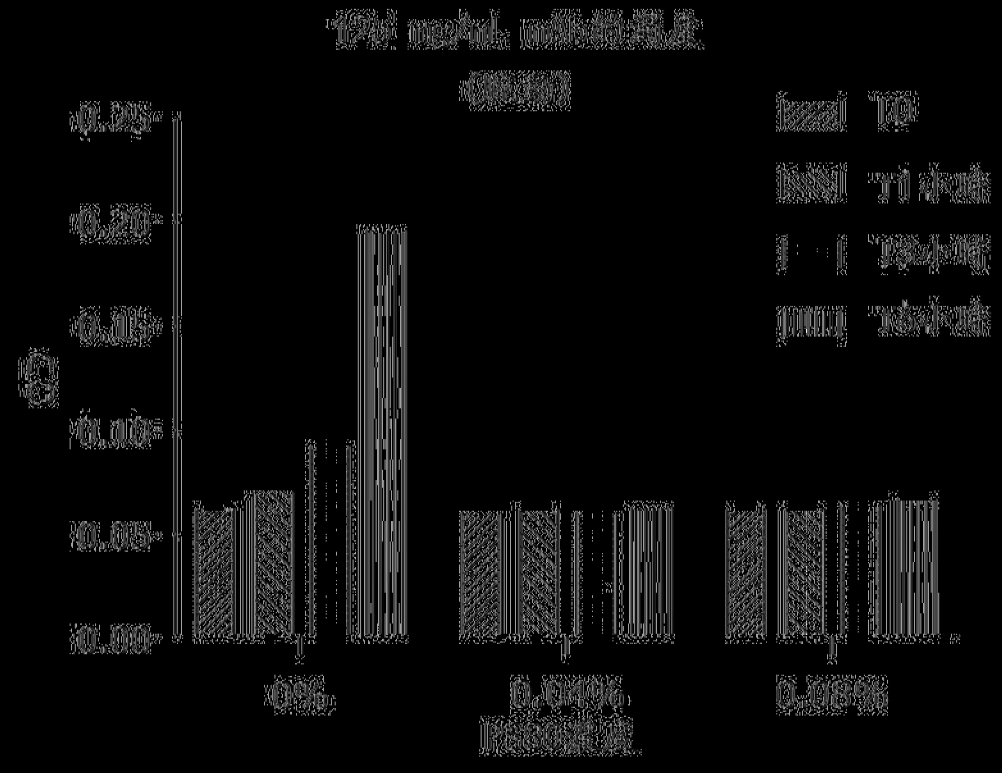
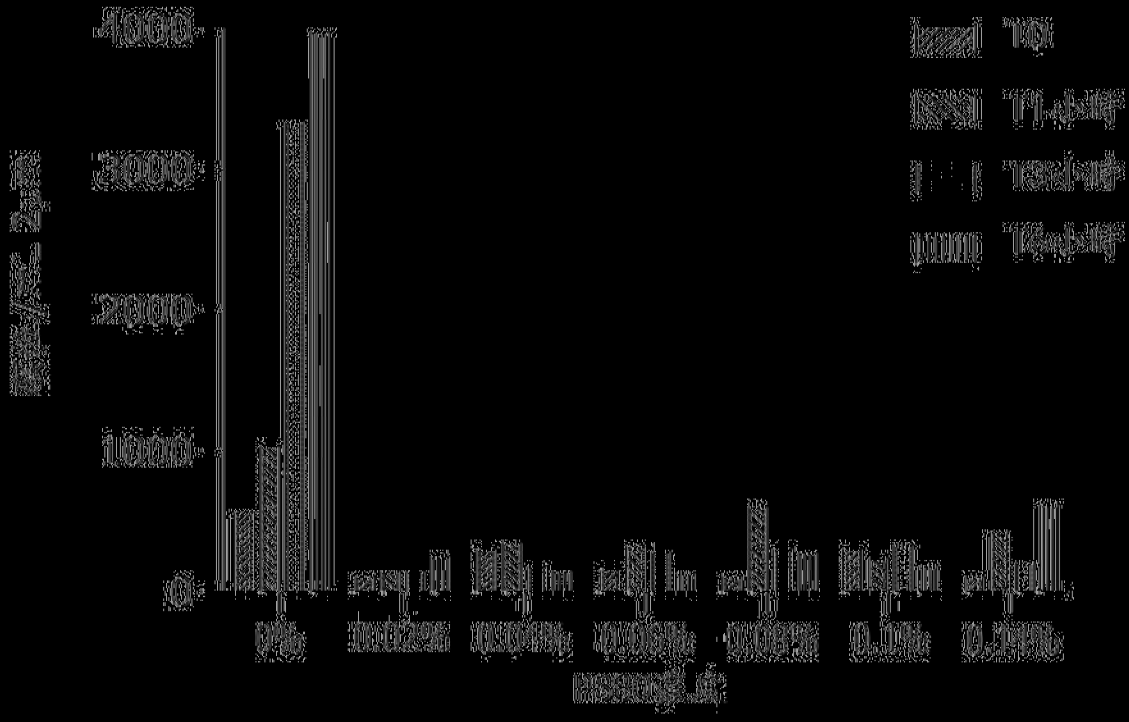
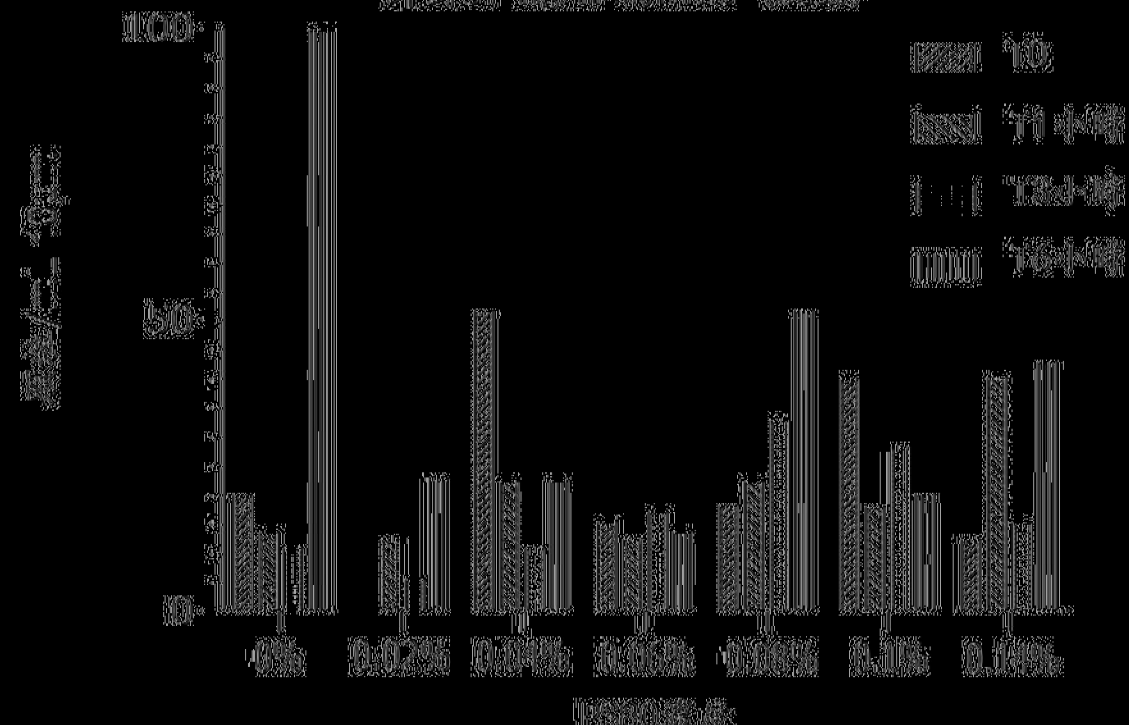


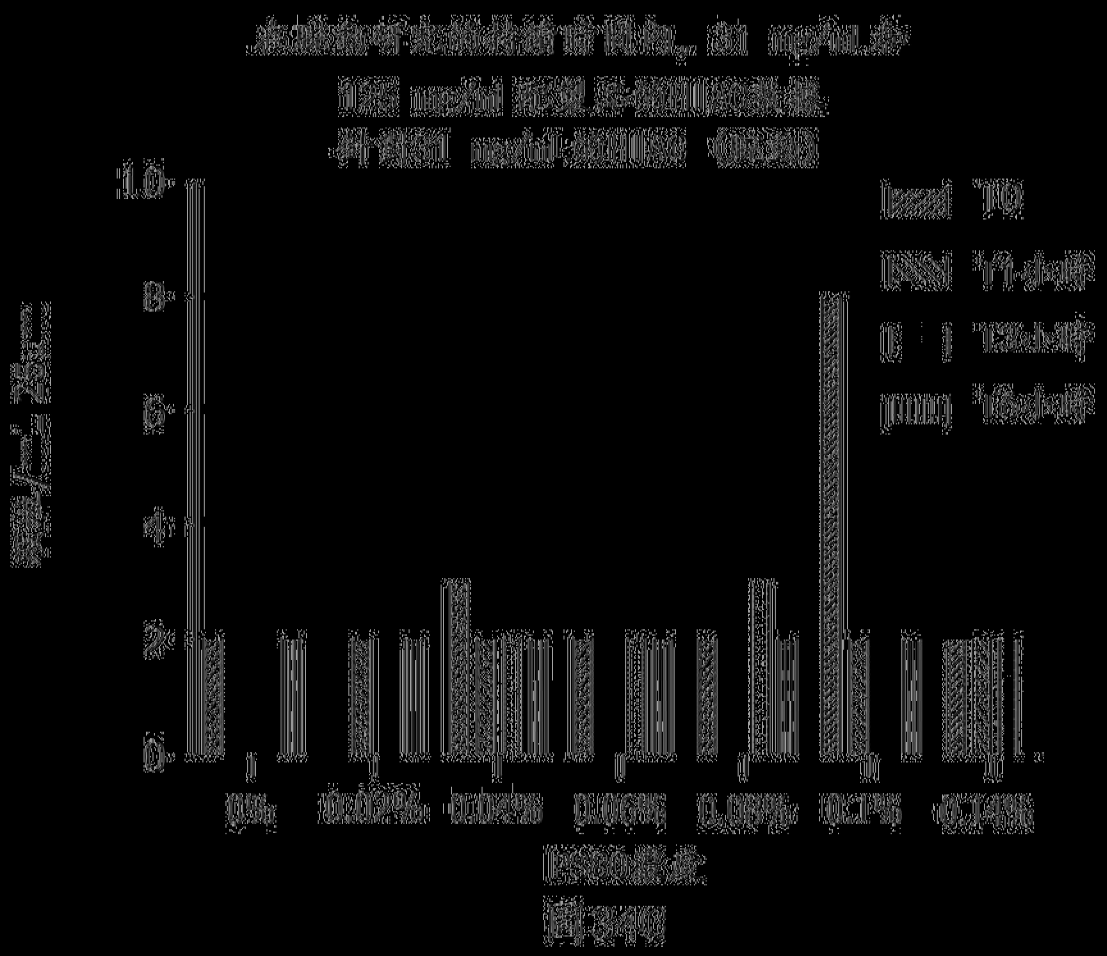
圖 34

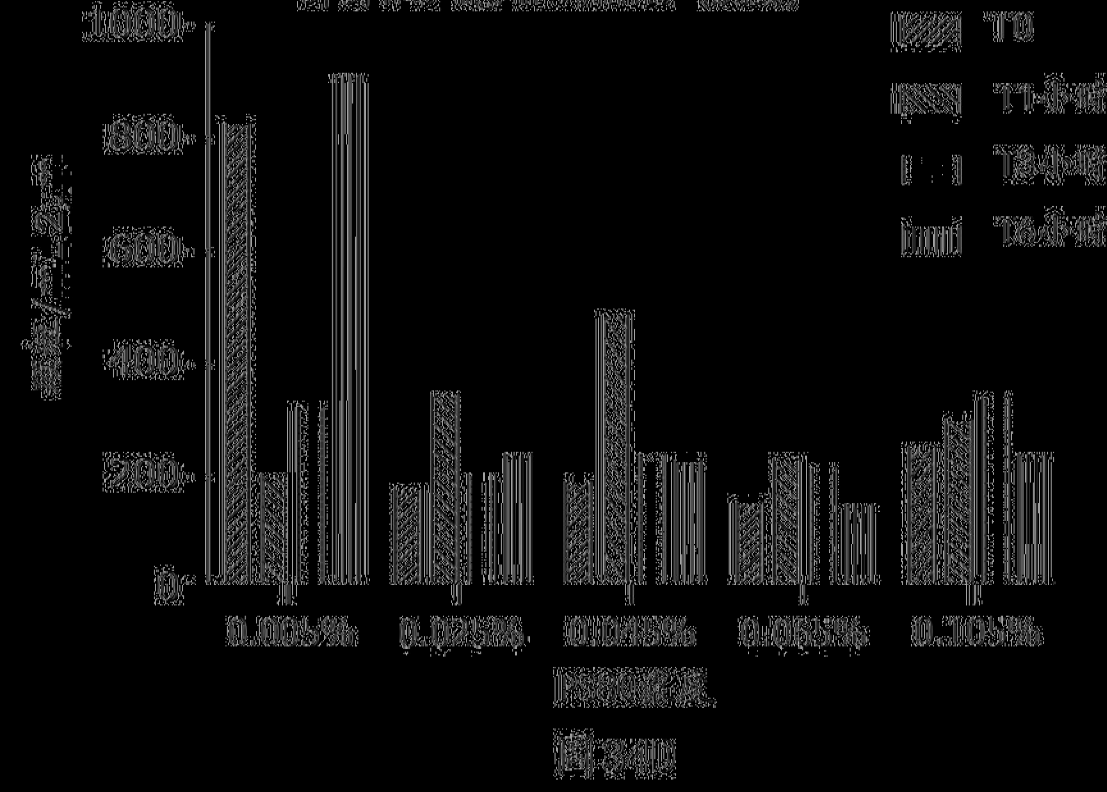


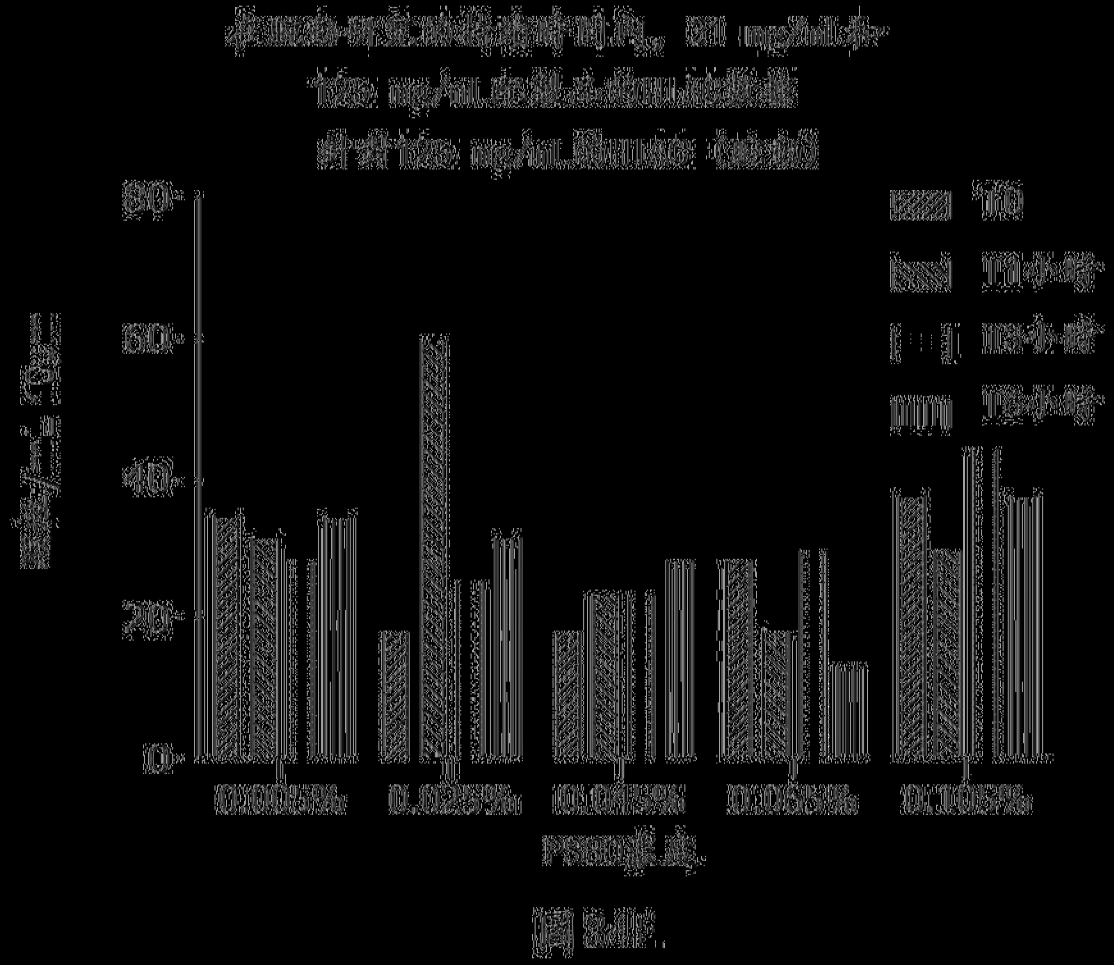
圖 35

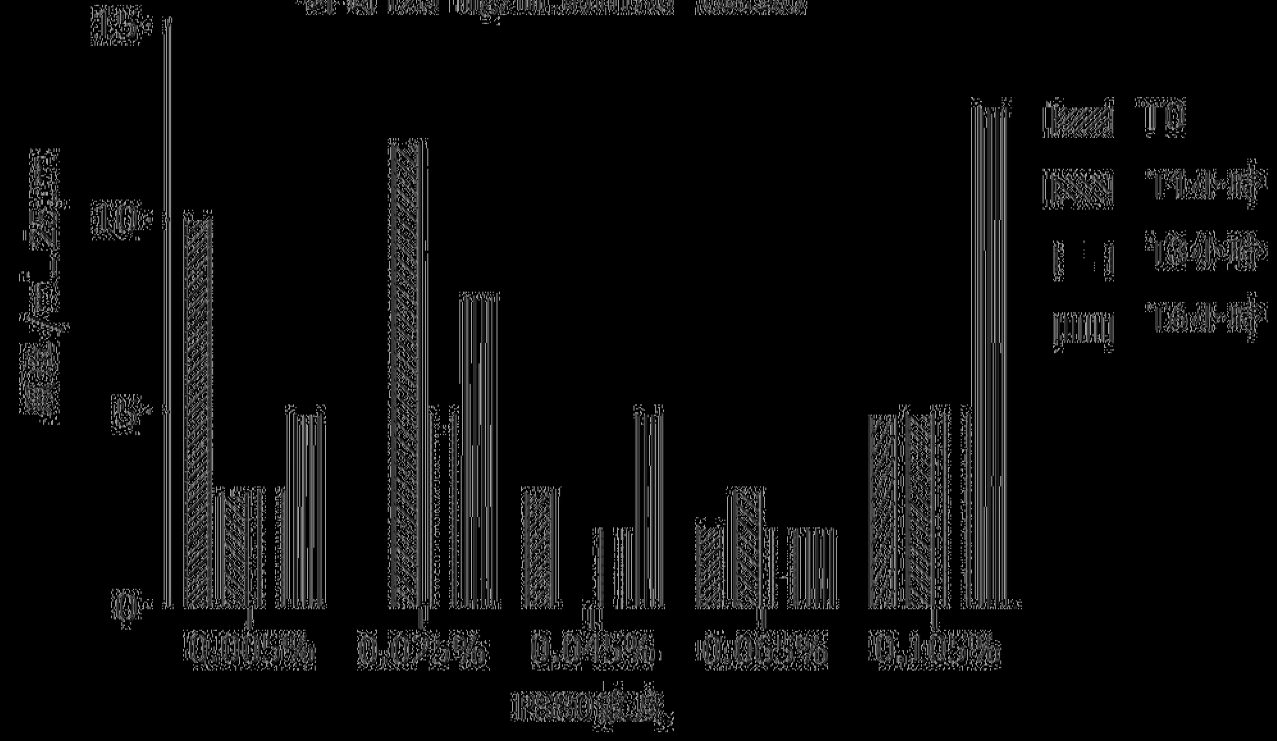












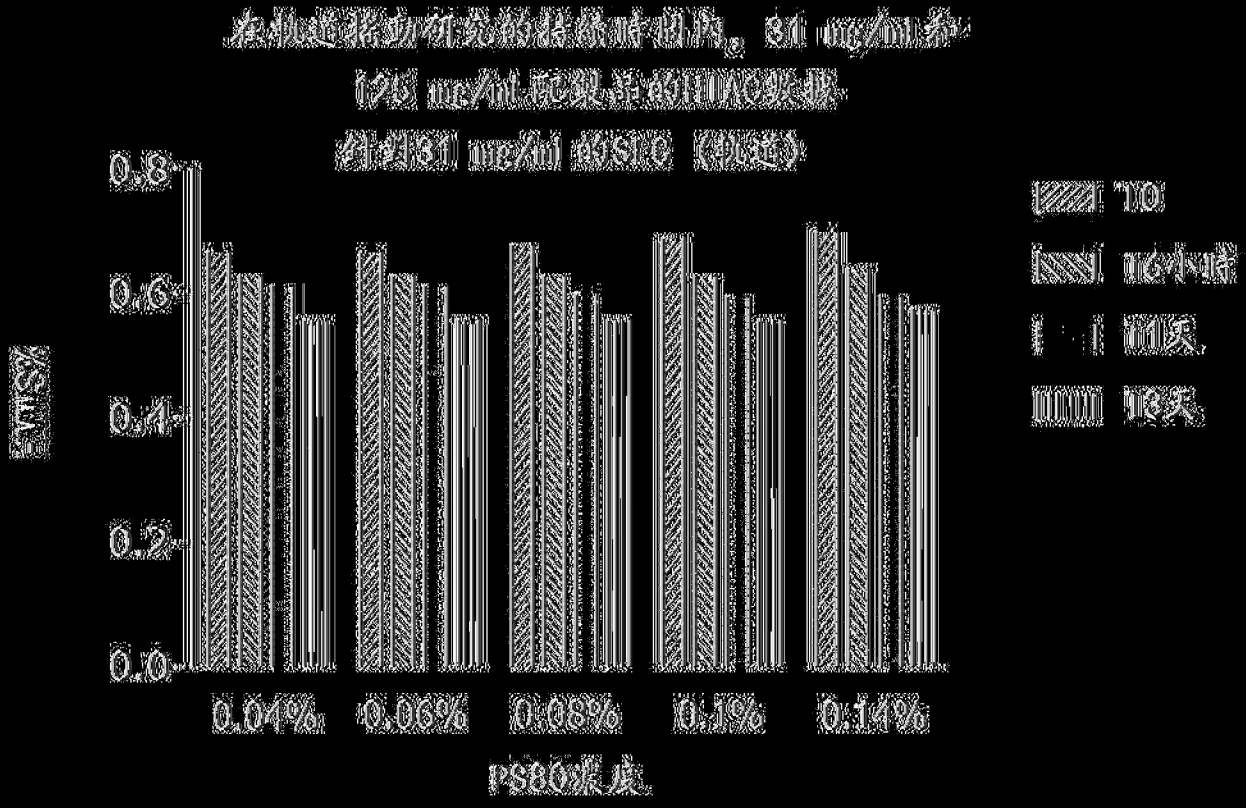

在軌道搖動研究的靜止時間內，31 mg/mL 和
125 mg/mL 配製的BHMO聚集
針對31 mg/mL 的SEC（軌道）
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
VHS%
TO
16小時
1天
19天
0.04%
0.06%
0.08%
0.1%
0.14%
PS80濃度

圖35A

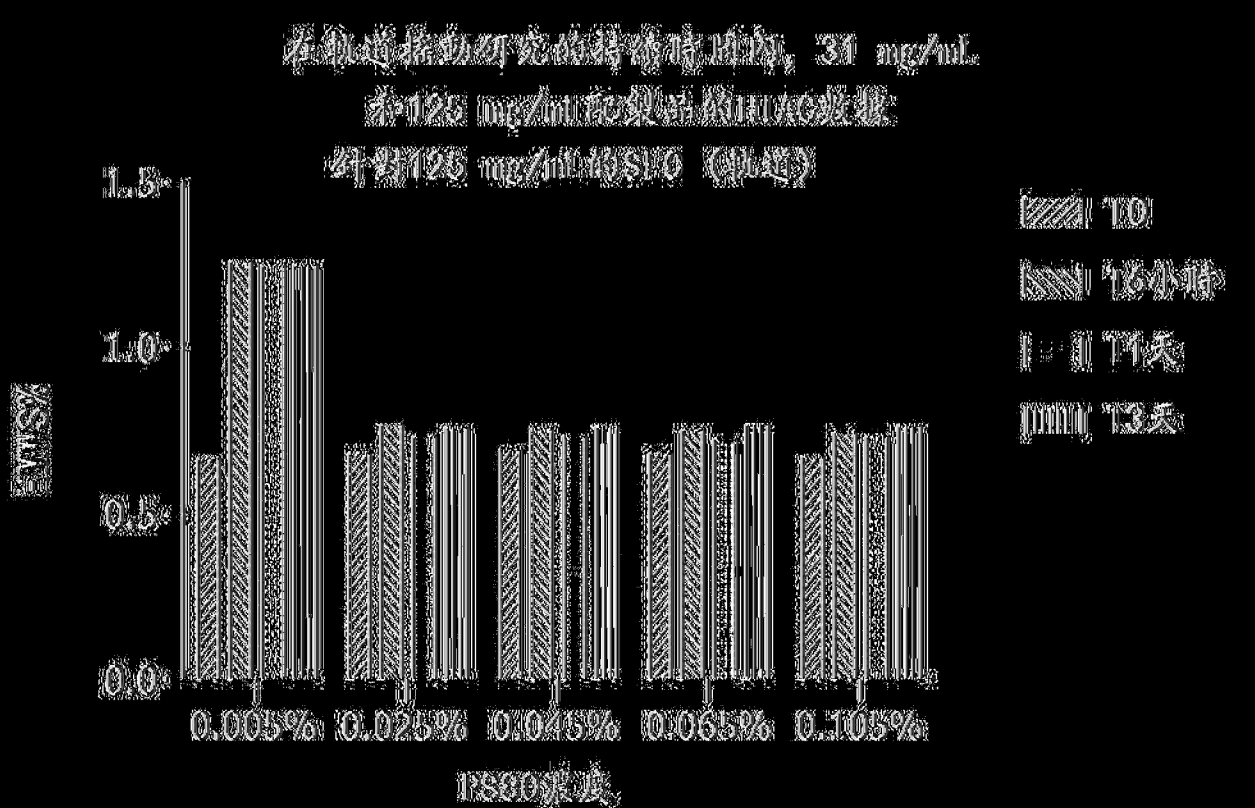
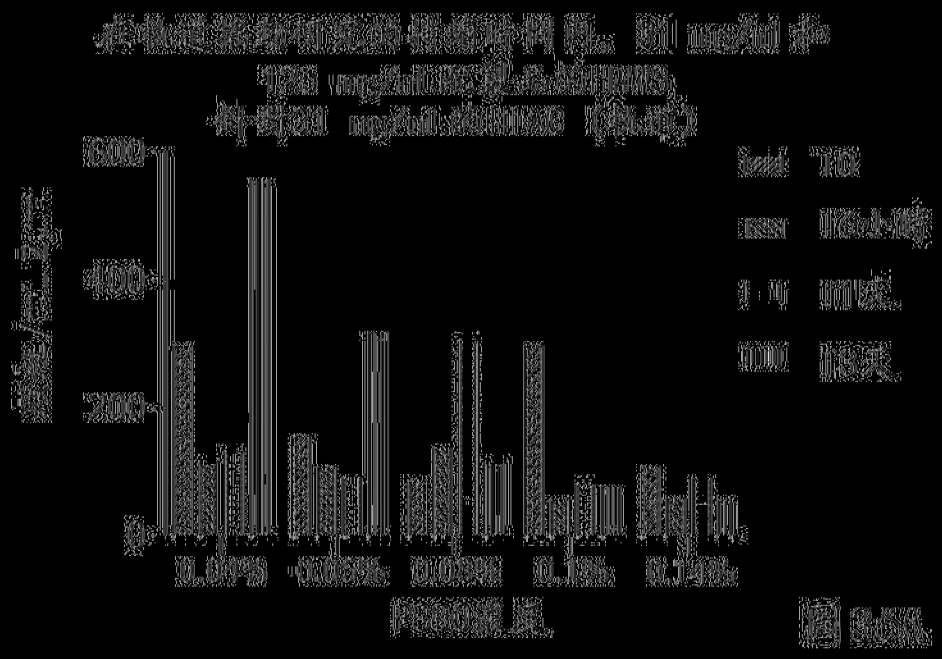
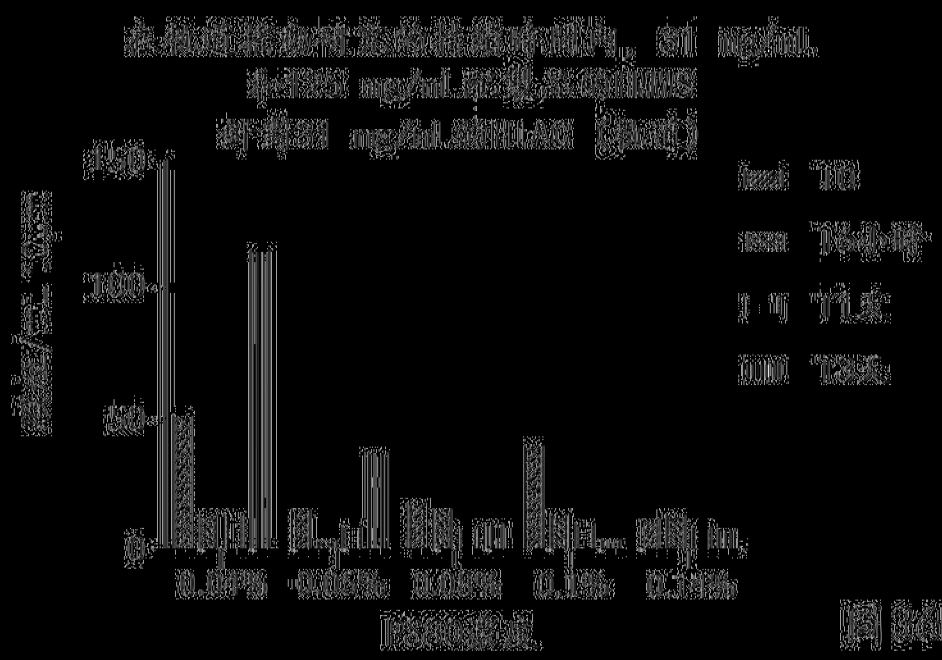
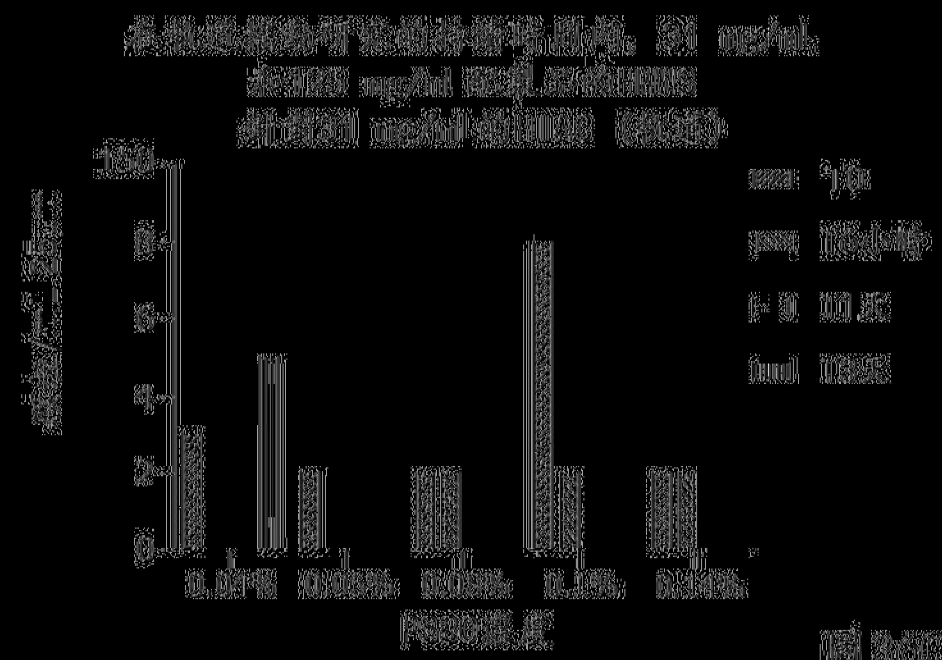
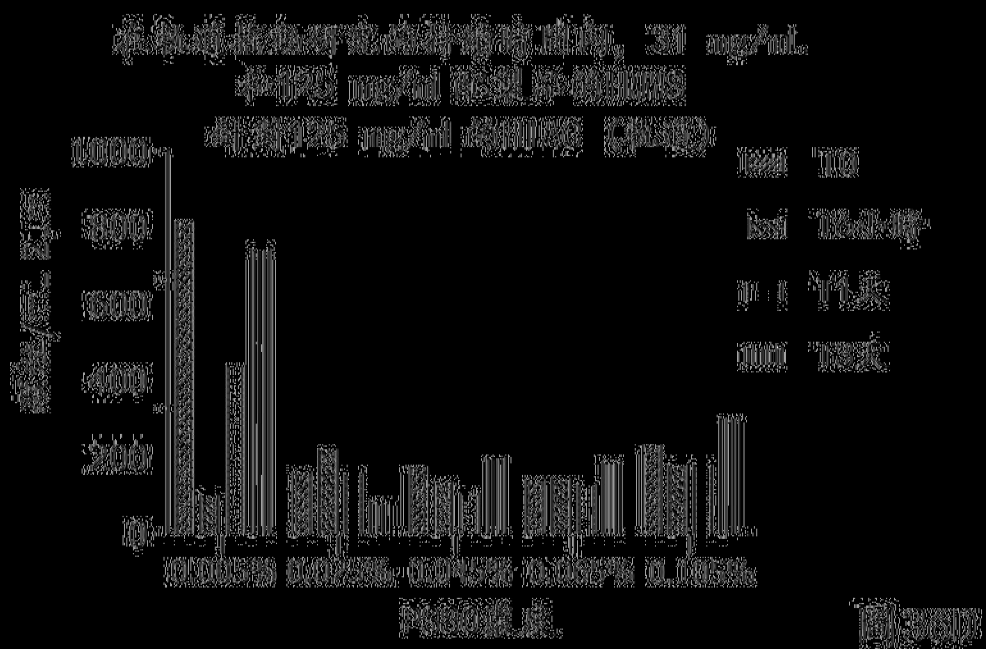

在軌道搖動研究的靜止時間內，31 mg/mL
和125 mg/mL配製的BHMO聚集
針對125 mg/mL的SEC（軌道）
1.5
1.0
0.5
0.0
VHS%
TO
16小時
7天
13天
0.005%
0.025%
0.045%
0.065%
0.105%
PS80濃度

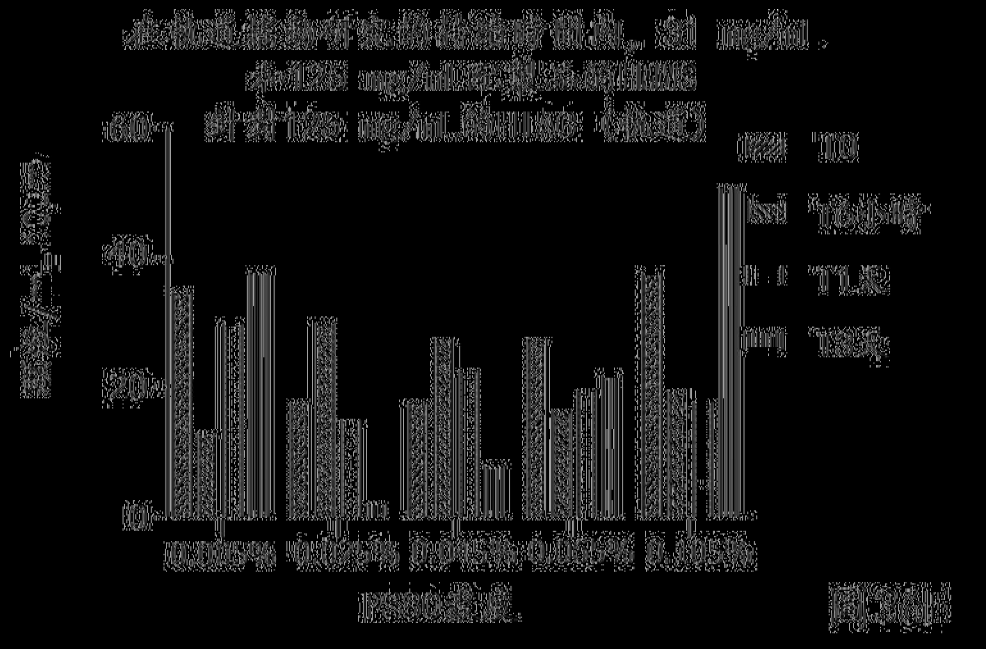
圖35B

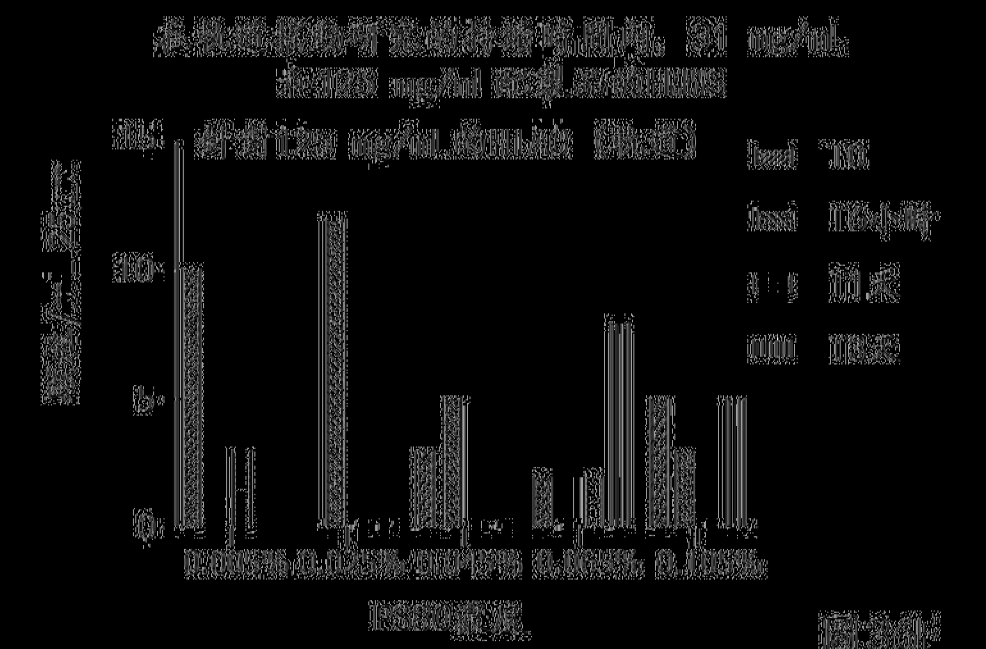


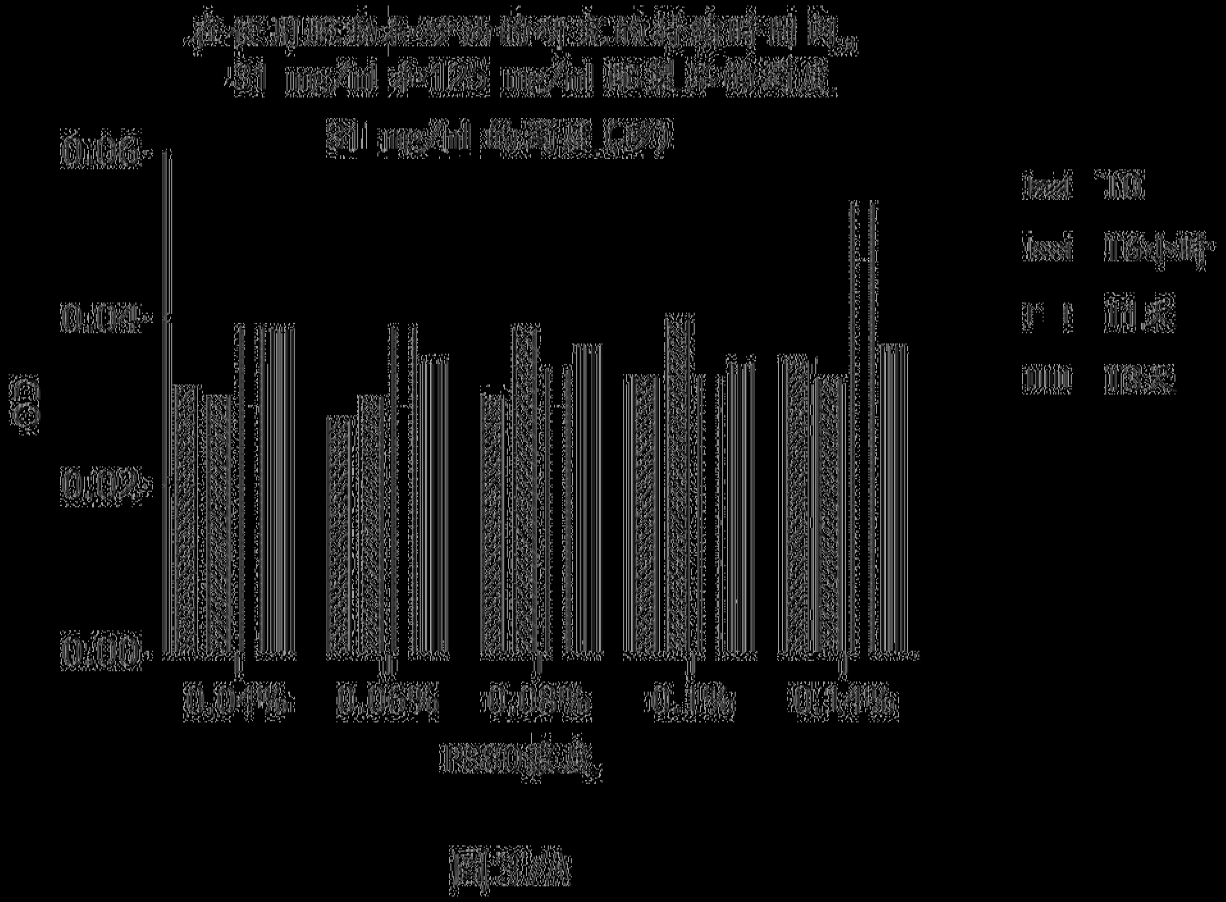




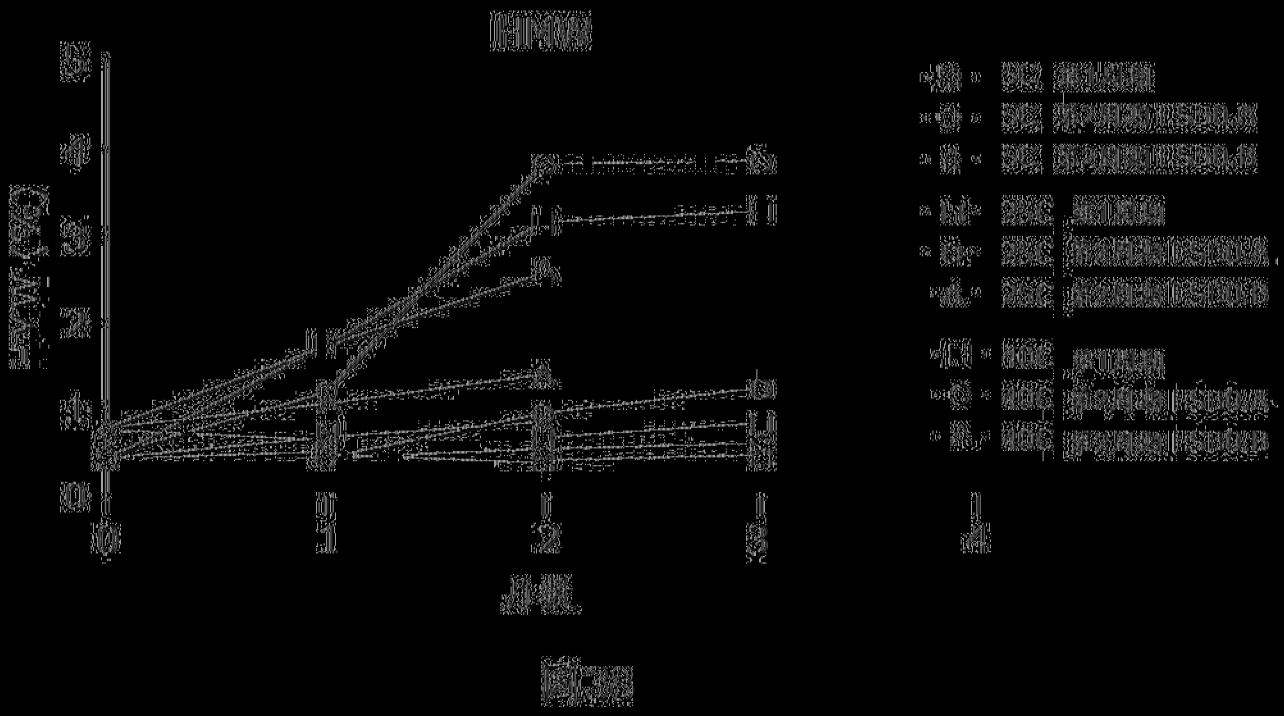


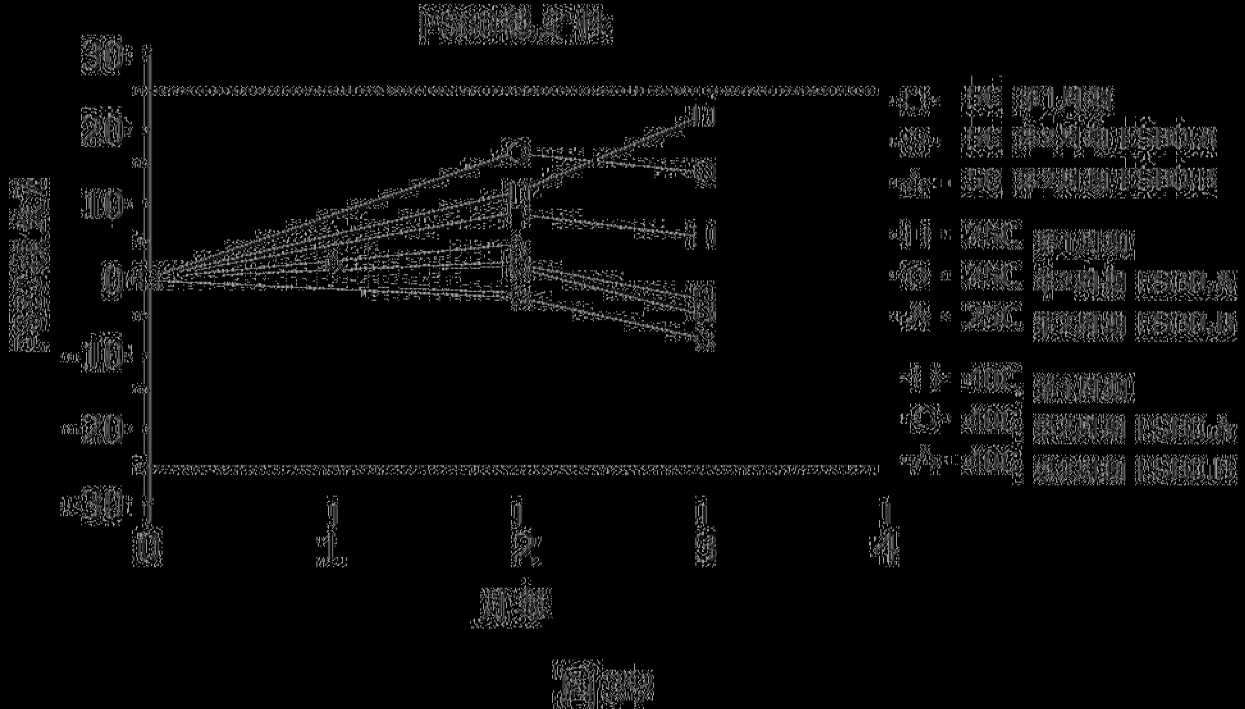












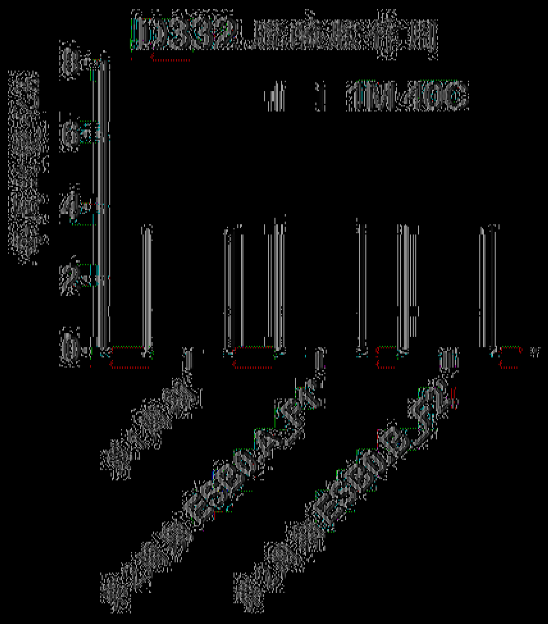


圖 4

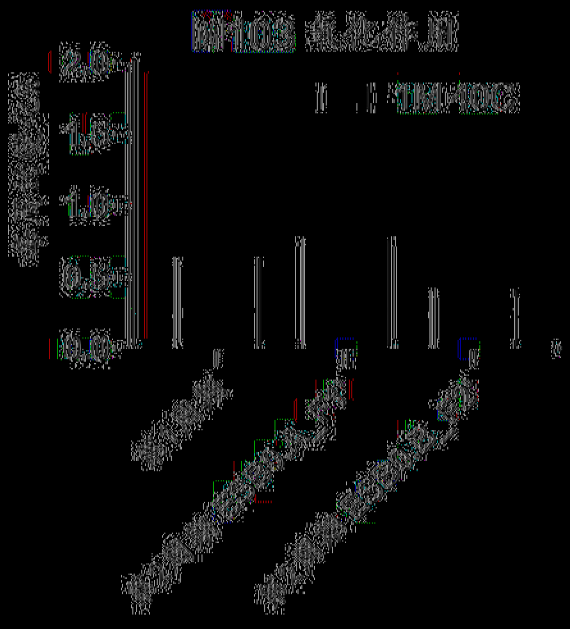
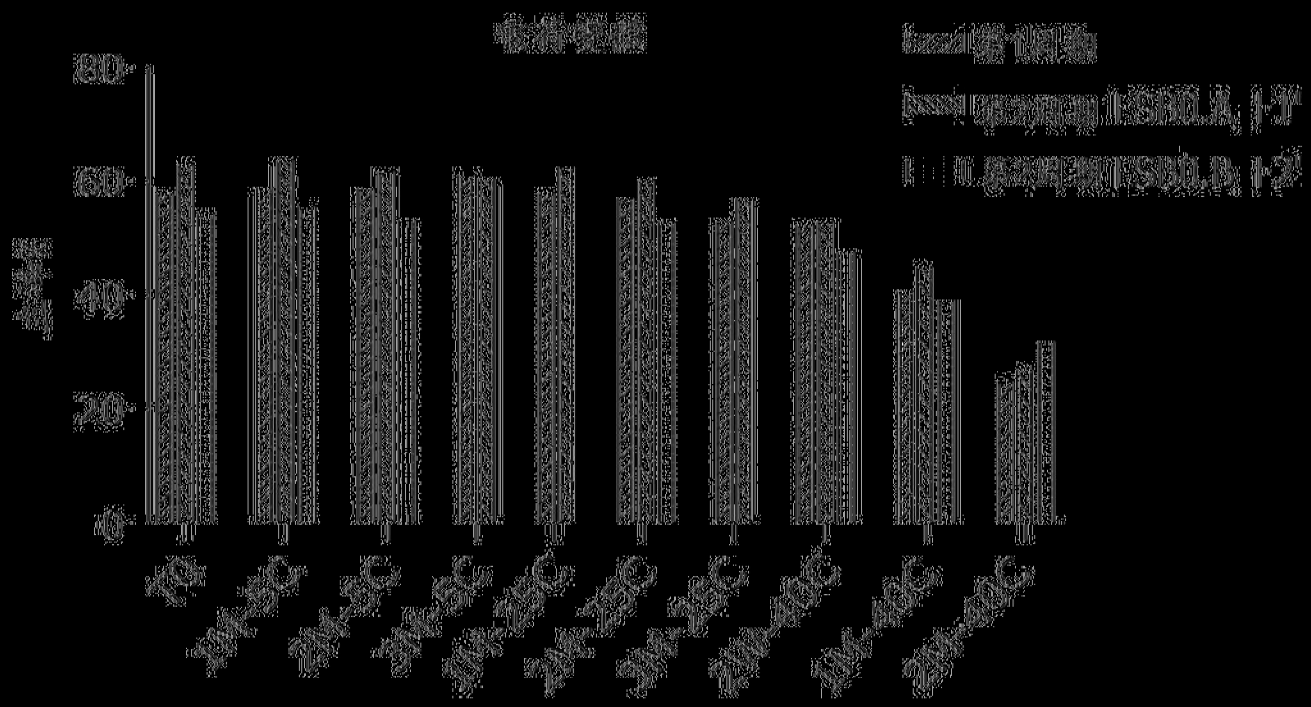
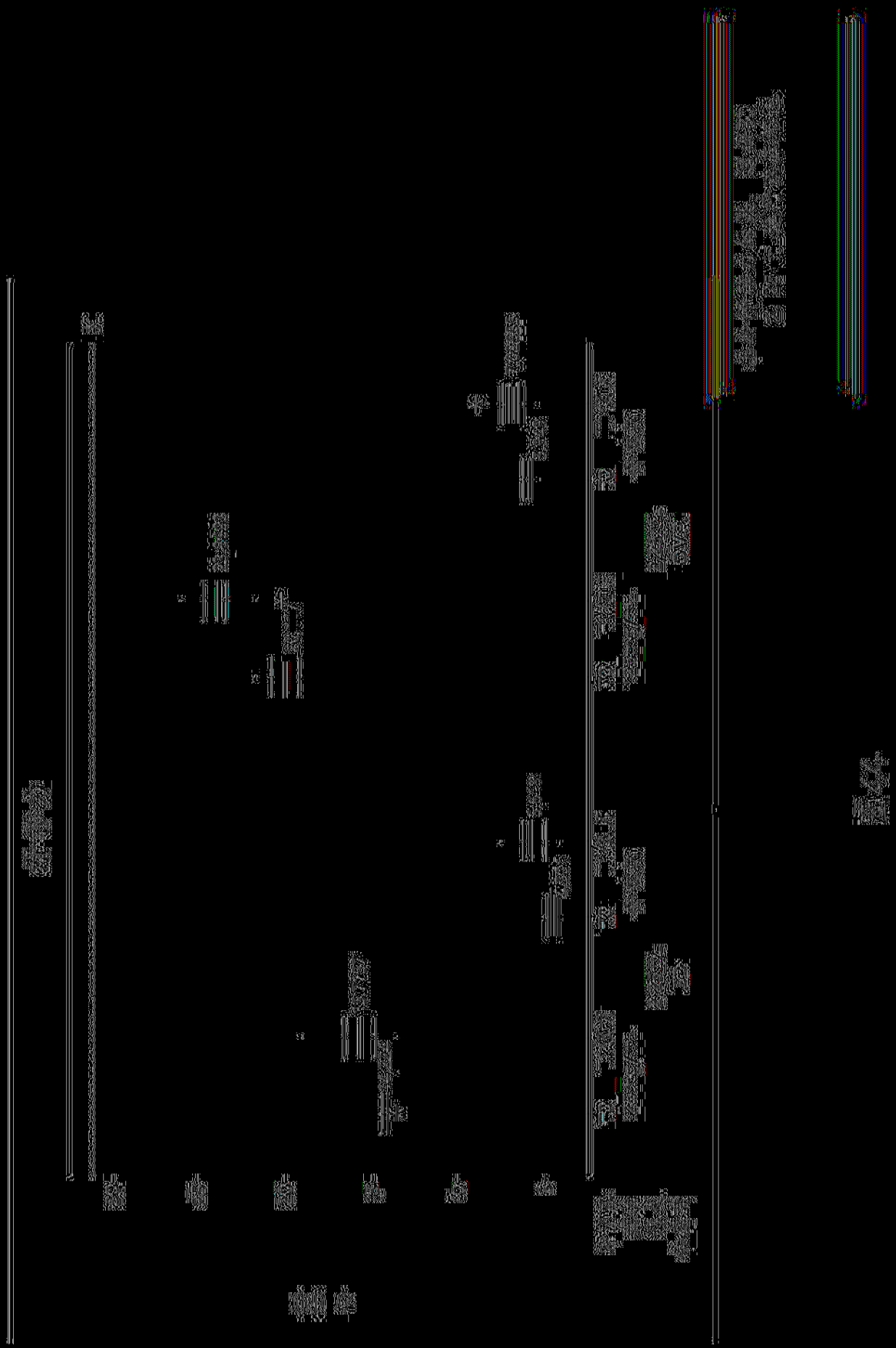
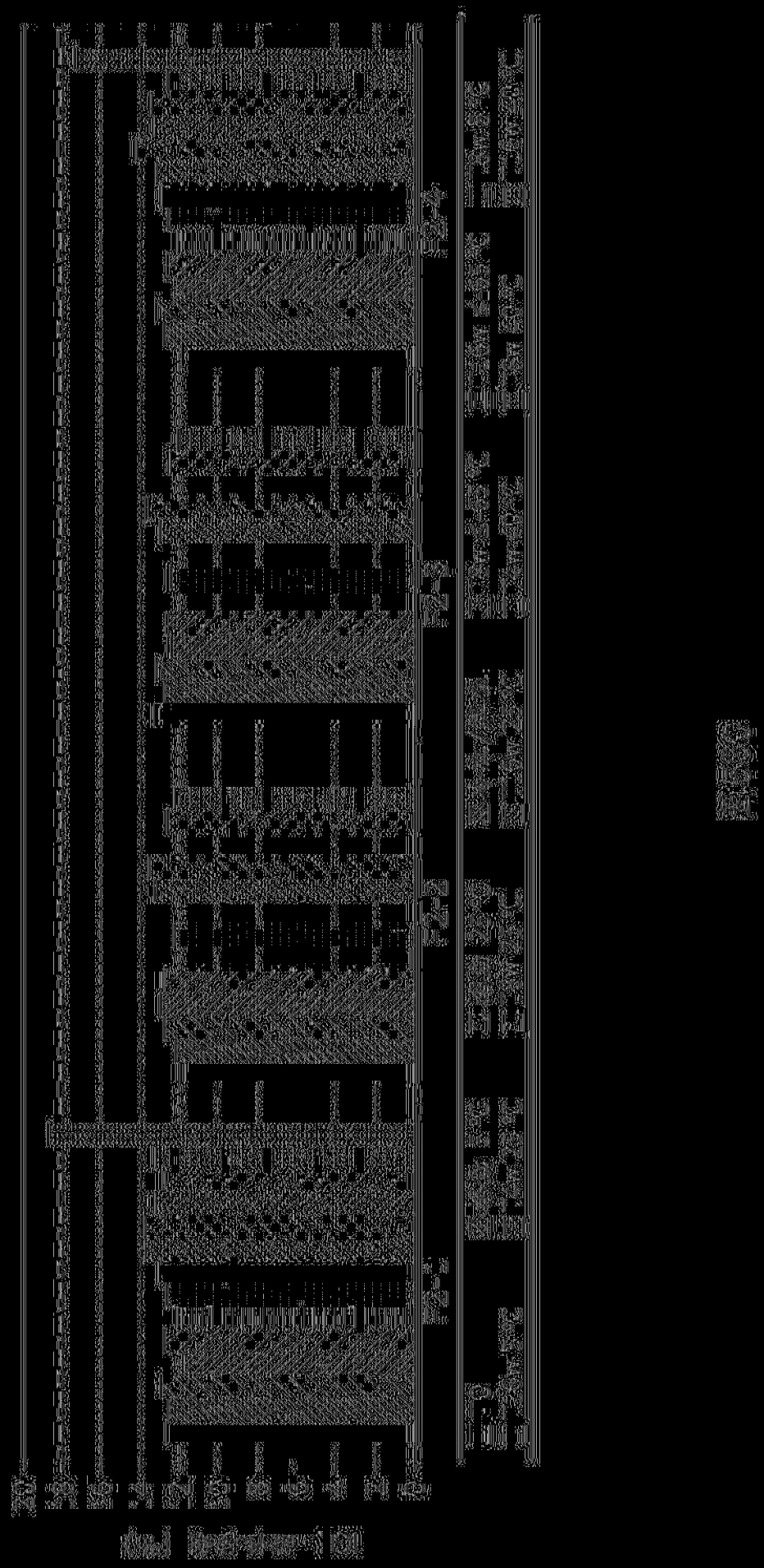


圖 4-1



圖(2)





<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN" "ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en" nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="113182-seq.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-07-10">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>113113763</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2024-04-12</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>EP</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>23168134.7</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-04-14</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">英商凱麥博有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>Kymab Limited</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">含有抗OX40L抗體之醫藥配製物</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>203</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q554">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q555">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNNLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q556">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELVATITGGSSINYADS
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q557">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELVATITGGSSINYADS
VKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q558">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELVATITGGSSINYADS
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q559">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELVATITGGSSINYADS
VKGRFTISIDNSKNTVYLQMNLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q560">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDS
VKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q561">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELVATITGGSSINYGDS
VKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q562">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSLISGSGGFTYYAD
SVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLVAPGTFDYWGQGALVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q563">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q564">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q565">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNSYAMSWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYAD
SVKGRFTISRDNSRTTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDRLVAPGTFDYWGQGALVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q566">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSFTFGPGTKVDIK</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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q567">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYSY
YVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q568">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSFTFGPGTKVDIK</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_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q569">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYAY
YVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>58</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..58</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q570">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MLHPLCKVGSHQGSVAVDLGQISLSPSAACSLKILQLITVNSIIVSLTFGGGTKVEIK</IN
SDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q571">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNFGMHWVRQAPGKGLEWVAAIWYDGHDKYYSY
YVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCARDSSSWYRYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>57</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..57</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q572">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPPVWKVGSHQGSAAVDLGQISLSPSAACSLKILQLITVNSLIVTLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q573">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSNKYYVDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKNWSFDFWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q574">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQGVSRYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARV
SGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVDYCQQRSNWQYTFGQGTKLEI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q575">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QKQLVEFGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSNKYYVD
SVKGRFIISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRMGIYYYGMDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q576">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWTFGQGTKVEI</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q577">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNRLRAEDTAIYFCAKDDIPAAGTFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q578">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDVSSLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYWTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q579">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSLISGSGGLTKYAD
SVKGRFTISRDNSKRTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDILVTGALDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="27">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q580">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMNWVRQAPGKGLEWVSIISGSGGFTYYAD
SVKGRFTISRDNSKKTLYLQMSRLRAEDTAIYFCAKDDIPAAGTFDPWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
```

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q581">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DILMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSIVHGNGNTYLEWHLQKPGQSPKLLIYRVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKINRVEAEDLGVYYCFQGSHVPYTFGGGTKVEIKR</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q582">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQTPLSLPVSLGDQASMYCRSSQSPVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYFCSQSTHIPWTFGGGTKVEIKR</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q583">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTSYWLNWVKQRPGQGLEWIVMIDPSDSETHYNQ
VFKDKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCIRGRGNFYGGSHAMEYWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q584">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQPGAELVKPGTSVKLSCKASGYSFTSYWMHGVRQRPGQGLEWIGEIDPSNGRTNYNE
KFKSKATLTVDKSSSTAYIQLSSLTSEDSAVYYCTRERSPRYFDVWGAGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="32">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>SITE</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q585">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>MISC_FEATURE - wherein X is any amino
acid</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>MISC_FEATURE - 其中X為胺基酸
</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q586">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>VRGXYYY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>381</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..381</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q587">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagttggtggagtctgggggaggcttggtacagcctgggggtccctgagactctc
ctgtgcagcctctggattcacttttagcaactatgccatgaactgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggg
tctcaactattagcggaagtggtggtgccacaaggtatgcagactccgtgaagggccgattcaccatatccagagacaat
tccaggaacacggtgtatctgcaaatgaacagcctgagagtcgaggacacggccgttttttactgtacgaaagatcggct

cattatggctacggttcggggaccctattactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>127</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..127</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q588">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGATRYADSVKGRFTISRDNSRNTVYLQMNSLRVEDTAVFYCTKDRLIMATVRGPYYYGMDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q589">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggattcacttttagcaactatgcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q590">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>GFTFSNYA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q591">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>attagcggaagtggtggtgccaca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q592">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ISGSGGAT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="39">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>60</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..60</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q593">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>acgaaagatcggctcattatggctacggttcggggaccctattactacggtatggacgtc</
INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q594">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TKDRLIMATVRGPYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q595">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>aactatgccatgaac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q596">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NYAMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>51</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..51</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q597">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>actattagcggaagtggtggtgccacaaggtatgcagactccgtgaagggc</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="44">
   <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q598">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TISGSGGATRYADSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="45">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>54</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..54</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q599">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatcggctcattatggctacggttcggggaccctattactacggtatggacgtc</INSDSe
q_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="46">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q600">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DRLIMATVRGPYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q601">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccat
cacttgccgggcaagtcagagcattagcagctatttaaattggtatcagcagaaaccagggaaagcccctaacctcctga
tctatgctgcatccagtttgcaaagtggggtcccatcaaggttcagtggcagtggatctgagacagatttcactctcacc
atcagcagtctgcaacctgaagattttgcaacttactactgtcaacagagtcacagtgtctcattcactttcggccctgg
gaccaaagtggatatcaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q602">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSVSFTFGPGTKVDIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q603">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagagcattagcagctat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q604">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSISSY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q606">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>caacagagtcacagtgtctcattcact</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q607">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSHSVSFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <INSDSeq>
```

<INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q608">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgggcaagtcagagcattagcagctatttaaat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q609">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQSISSYLN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q610">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gctgcatccagtttgcaaagt</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q611">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AASSLQS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q612">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>caacagagtcacagtgtctcattcact</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="60">
   <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q613">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQSHSVSFT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="61">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1362</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..1362</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q614">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaagtgcaactggtggagtccggaggaggcctggtgcagcctggaggaagcctgaggctgag
ctgtgccgccagcggcttcaccttcagcaactacgccatgaactgggtgaggcaggcccctggcaagggactggagtggg
tctccaccatcagcggctccggaggcgctacacggtacgccgatagcgtgaagggccggtttaccatttcccgggacaac
tcccggaacaccgtgtacctccagatgaacagcctgagggtggaggataccgccgtgttctactgcaccaaggacaggct
gattatggccaccgtgaggggaccttactactatggcatggatgtgtggggccagggcacaaccgtcaccgtgtcctccg
cctccaccaagggacctagcgtgttccctctcgcccccctgttccaggtccacaagcgagtccaccgctgccctcggctgt
ctggtgaaagactactttcccgagcccgtgaccgtctcctggaatagcggagccctgacctccggcgtgcacacatttcc
cgccgtgctgcagagcagcggactgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgcccagctccagcctcggcaccaaaacct
acacctgcaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcgggtggagagcaagtacggccccccttgccct
ccttgtcctgcccctgagttcgagggaggaccctccgtgttcctgtttcccccaaacccaaggacaccctgatgatctc
ccggacacccgaggtgacctgtgtggtcgtggacgtcagccaggaggaccccgaggtgcagttcaactggtatgtggacg
gcgtggaggtgcacaatgccaaaaccaagcccagggaggagcagttcaattccacctacagggtggtgagcgtgctgacc
gtcctgcatcaggattggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggactgcccagctccatcgagaa
gaccatcagcaaggctaagggccagccgagggagccccaggtgtataccctgcctcctagccaggaagagatgaccaaga
accaagtgtccctgacctgcctggtgaagggattctacccctccgacatcgccgtggagtgggagagcaatggccagccc
gagaacaactacaaaacaacccctcccgtgctcgatagcgacggcagcttctttctctacagccggctgacagtggacaa
gagcaggtggcaggagggcaacgtgttctcctgttccgtgatgcacgaggccctgcacaatcactacacccagaagagcc
tctccctgtccctgggcaag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>454</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..454</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q615">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMNWVRQAPGKGLEWVSTISGSGGATRYAD
SVKGRFTISRDNSRNTVYLQMNSLRVEDTAVFYCTKDRLIMATVRGPYYYGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS
RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVD
KRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSe
q_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>642</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..642</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q616">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgacccagtcccttcctccctgagcgctagcgtgggagatagggtgaccat
cacctgcagggcctcccaaagcatctcctcctacctgaactggtaccagcagaaacccggcaaggcccccaacctgctga
tctacgctgcctcctccctccagtccggcgtgcctagcaggtttagcggctccggaagcgagaccgacttcaccctgacc
atctcctccctgcagcccgaggacttcgccacctactactgccagcaatcccacagcgtgtccttcaccttcggccccgg
caccaaggtggacatcaagaggaccgtggccgccccctccgtgttcatctttcccccctccgatgaacagctgaagagcg
gcaccgctagcgtggtgtgcctgctgaacaacttctaccccagggaggccaaggtgcagtggaaggtggacaatgccctg
cagtccggcaacagccaggagagcgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctacagcctgtcctccaccctgaccct
gtccaaggccgactacgagaagcacaaagtgtacgcctgcgaagtgacccatcagggcctgagctcccccgtgaccaagt
cctttaacaggggcgagtgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q617">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPNLLIYAASSLQSGVPSRF
SGSGSETDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSVSFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>372</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..372</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q618">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtcaagcctggagggtccctgagactctc
ctgtgcagcctctcgattcaccctcagtgactactacatgacctggatccgccaggctccagggaaggggctggagtggg
tttcatacattagtagtagtggtaataccatatactacgcagactctgtgaagggccgattcaccatctccagggacaac
gccaagaactcactgtatctgcaaatgaacagcctgagagccgaggacacggccgtgtattactgtgcgagagatctgag
tgggagctactgggactactactacggtatggacgtctggggccaagggaccacggtcaccgtctcctca</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="66">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q619">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASRFTLSDYYMTWIRQAPGKGLEWVSYISSSGNTIYYAD
SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLSGSYWDYYYGMDVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="67">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q620">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgattcaccctcagtgactactac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="68">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q621">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RFTLSDYY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="69">
```

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q622">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>attagtagtagtggtaataccata</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q623">

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ISSSGNTI</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="71">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>51</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..51</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q624">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcgagagatctgagtgggagctactgggactactactacggtatggacgtc</INSDSeq_s
equence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="72">
   <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q625">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ARDLSGSYWDYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q626">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gactactacatgacc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q627">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYYMT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>51</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..51</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q628">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>tacattagtagtagtggtaataccatatactacgcagactctgtgaagggc</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q629">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YISSSGNTIYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="77">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>45</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..45</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q630">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatctgagtgggagctactgggactactactacggtatggacgtc</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="78">
   <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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q631">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DLSGSYWDYYYGMDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q632">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccatccagttgacccagtctccatcctccctgtctacatctgtaggagacagagtcaccat
cgcttgccgggcaagtcagggcattaacaatgctttagcctggtatcagcagaaaccagggaaagctcctaagctcctga
tctatgatgcctccagtttggaaagtggggtcccatcaaggttcagcggcagtggatctgggacagatttcactctcacc
atcagcagcctgcagcctgaagattttgcaacttattactgtcaacagtttaatagttaccctcggacgttcggccaagg
gaccaaggtggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q633">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AIQLTQSPSSLSTSVGDRVTIACRASQGINNALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFNSYPRTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q634">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cagggcattaacaatgct</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q635">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QGINNA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q638">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caacagtttaatagttaccctcggacg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="86">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q639">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQFNSYPRT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="87">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q640">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>cgggcaagtcagggcattaacaatgctttagcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q641">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASQGINNALA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q642">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>gatgcctccagtttggaaagt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q643">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DASSLES</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="91">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q644">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>caacagtttaatagttaccctcggacg</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q645">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQFNSYPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>369</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..369</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q646">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtgcagctggtggagtctgggggaggcttggtaaagcctgggggtcccttagactctc
ctgtgcagcctctggattcactttcagtaacgcctggatgagctgggtccgccaggctccagggaaggggctggagtggg
ttggccgtattaaaagcaaaactgaaggtgggacaacagactacgctgcacccgtgaaaggcagattcaccatctcaaga
gatgattcaaaaaacacgctgtatctgcaaatgaacagcctgaaaaccgaggacacagccgtgtattactgtaccacaga
ttttctatggttcggggagttccctttgactactggggccagggaaccctggtcaccgtctcctca</INSDSeq_seq
uence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>123</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..123</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q647">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSNAWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKTEGGTTDY
AAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTDFLWFGEFPFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="95">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>24</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..24</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q648">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ggattcactttcagtaacgcctgg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="96">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
```

```
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q649">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSNAW</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>30</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..30</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q650">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>attaaaagcaaaactgaaggtgggacaaca</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q651">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>IKSKTEGGTT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="99">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>42</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..42</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q652">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>accacagattttctatggttcggggagttccctttgactac</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q653">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>TTDFLWFGEFPFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="101">
```

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q654">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aacgcctggatgagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q655">

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NAWMS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="103">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>57</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..57</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q656">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgtattaaaagcaaaactgaaggtgggacaacagactacgctgcacccgtgaaaggc</INS
DSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="104">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q657">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RIKSKTEGGTTDYAAPVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>36</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..36</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q658">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gattttctatggttcggggagttccctttgactac</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q659">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DFLWFGEFPFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q660">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgacccagtctccatcctccctgtctgcatctgtaggagacagagtcaccat
cacttgccgggcgagtcagggcattagcaattatttagcctggtatcagcagaaaccagggaaaattcctaagctcctga
tctatgctgcatccactttgcaatcaggggtcccatctcggttcagtggcagtggatctgggacagatttcactctcacc
atcagcagcctgcagcctgaagatgttgcaacttattactgtcaaaagtataacagtgcccctcggacgttcggccaagg
gaccaaggtggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="108">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q661">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNYLAWYQQKPGKIPKLLIYAASTLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQKYNSAPRTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q662">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagggcattagcaattat</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q663">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QGISNY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="112">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length/>
<INSDSeq_moltype/>
<INSDSeq_division/>
<INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="113">
<INSDSeq>

<INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q666">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaaagtataacagtgcccctcggacg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="114">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q667">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QKYNSAPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="115">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>33</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..33</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q668">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>cgggcgagtcagggcattagcaattatttagcc</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
 <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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q669">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RASQGISNYLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>21</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..21</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q670">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>gctgcatccactttgcaatca</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <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_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q671">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AASTLQS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q672">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caaaagtataacagtgcccctcggacg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="120">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q673">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>QKYNSAPRT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="121">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>981</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..981</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q686">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag
cacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
gcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc
agcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaa
atatggtcccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaaaaccca
aggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccag
ttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccg
tgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcc
tcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcc
caggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctaca
gcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="122">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q687">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="123">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>981</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..981</INSDFeature_location>
```

<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q688">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag
cacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
gcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc
agcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaa
atatggtcccccgtgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaaaaccca
aggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccag
ttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccg
tgtggtcagcgtcctcaccgtcgtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcc
tcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcc
caggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctaca
gcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacgcagaagagcctctccctgtctctgggtaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="124">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q689">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="125">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>981</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..981</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q690">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcttccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag
cacagccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
gcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc
agcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaa
atatggtcccccatgcccatcatgcccagcacctgagttcctgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaaaaccca
aggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccag
ttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccg
tgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcc
tcccgtcctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcc
caggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctaca
gcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacgcagaagagcctctccctgtctctgggtaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="126">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q691">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
```

VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>981</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..981</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q692">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag
cacggccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
gcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc
agcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaa
atatggtcccccatgcccaccatgcccagcgcctgaatttgaggggggaccatcagtcttcctgttcccccaaaacccca
aggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccag
ttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccg
tgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcc
tcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcc
caggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatccttcttcctctaca
gcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="128">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q693">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="129">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>981</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..981</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q694">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcctccaccaagggacctagcgtgttccctctcgccccctgttccaggtccacaagcgagtc
caccgctgccctcggctgtctggtgaaagactactttcccgagcccgtgaccgtctcctggaatagcggagccctgacct
ccggcgtgcacacatttcccgccgtgctgcagagcagcggactgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgcccagctcc
agcctcggcaccaaaacctacacctgcaacgtggaccacaagccctccaacaccaaggtggacaagcgggtggagagcaa
gtacggccccccttgccctccttgtcctgcccctgagttcgagggaggaccctccgtgttcctgtttcccccccaaaccca
aggacaccctgatgatctcccggacacccgaggtgacctgtgtggtcgtggacgtcagccaggaggaccccgaggtgcag
ttcaactggtatgtggacggcgtggaggtgcacaatgccaaaaccaagcccagggaggagcagttcaattccacctacag
ggtggtgagcgtgctgaccgtcctgcatcaggattggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtgtccaacaagggac
tgcccagctccatcgagaagaccatcagcaaggctaagggccagccgagggagccccaggtgtataccctgcctcctagc
caggaagagatgaccaagaaccaagtgtccctgacctgcctggtgaagggattctacccctccgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatggccagcccgagaacaactacaaaacaacccctcccgtgctcgatagcgacggcagcttctttctctaca
gccggctgacagtggacaagagcaggtggcaggagggcaacgtgttctcctgttccgtgatgcacgaggccctgcacaat
cactacacccagaagagcctctccctgtccctgggcaag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>981</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..981</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q695">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccagcaccaagggcccttccgtgttccccctggcccccttgcagcaggagcacctccgaatc
cacagctgccctgggctgtctggtgaaggactactttcccgagcccgtgaccgtgagctggaacagcggcgctctgacat
ccggcgtccacacctttcctgccgtcctgcagtcctccggcctctactccctgtcctccgtggtgaccgtgcctagctcc
tccctcggcaccaagacctacacctgtaacgtggaccacaaaccctccaacaccaaggtggacaaacgggtcgagagcaa
gtacggccctccctgccctccttgtcctgcccccgagttcgaaggcggacccagcgtgttcctgttccctcctaagccca
aggacaccctcatgatcagccggacacccgaggtgacctgcgtggtggtggatgtgagccaggaggaccctgaggtccag
ttcaactggtatgtggatggcgtggaggtgcacaacgccaagacaaagccccgggaagagcagttcaactccacctacag
ggtggtcagcgtgctgaccgtgctgcatcaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtcagcaataagggac
tgcccagcagcatcgagaagaccatctccaaggctaaaggccagccccgggaacctcaggtgtacaccctgcctcccagc
caggaggagatgaccaagaaccaggtgagcctgacctgcctggtgaagggattctacccttccgacatcgccgtggagtg
ggagtccaacggccagcccgagaacaattataagaccacccctcccgtcctcgacagcgacggatccttctttctgtact
ccaggctgaccgtggataagtccaggtggcaggaaggcaacgtgttcagctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaat
cactacacccagaagtccctgagcctgtccctgggaaag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>981</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..981</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q696">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcctccaccaagggcccatccgtcttccccctggcgccctgctccaggagcacctccgagag
cacggccgccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccagtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
gcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc
agcttgggcacgaagacctacacctgcaacgtagatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagtccaa
atatggtcccccatgcccaccatgcccagcgcctccagttgcgggggggaccatcagtcttcctgttcccccaaaaccca
aggacactctcatgatctcccggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgaggtccag
ttcaactggtacgtggatggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagttcaacagcacgtaccg
tgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaaggcc
tcccgtcatcgatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagagccacaggtgtacaccctgcccccatcc
caggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtg
ggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggatccttcttcctctaca
gcaggctaaccgtggacaagagcaggtggcaggaggggaatgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac
cactacacacagaagagcctctccctgtctctgggtaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="132">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q697">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPPVAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV
FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>990</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..990</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q698">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gcctccaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctggggg
cacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgacca
gcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagc
```

agcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagaaagtggagcccaa
atcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctgaactcgcgggggcaccgtcagtcttcctcttccccc
caaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccct
gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacag
cacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctcca
acaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctg
cccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgc
cgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttct
tcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggct
ctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="134">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q699">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="135">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q700">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgtacggtggccgctccctccgtgttcatcttcccaccttccgacgagcagctgaagtccgg
caccgcttctgtcgtgtgcctgctgaacaacttctacccccgcgaggccaaggtgcagtggaaggtggacaacgccctgc
agtccggcaactcccaggaatccgtgaccgagcaggactccaaggacagcacctactccctgtcctccaccctgaccctg
tccaaggccgactacgagaagcacaaggtgtacgcctgcgaagtgacccaccagggcctgtctagccccgtgaccaagtc
tttcaaccggggcgagtgt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="136">
  <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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q701">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q702">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg
aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcc
aatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctg
agcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgccggcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagag
cttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="138">
   <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q703">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQESK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAGEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="139">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q704">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg
aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagcggaaggtggataacgccctcc
aatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggagagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctg
agcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagag
cttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
<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_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q705">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQRKVDNALQSGNSQESVTEQESK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="141">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q706">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg
aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcc
aatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctg
agcaaagcagactacgagaaacacaaactctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagag
cttcaacaggggagagtgt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="142">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q707">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKLYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q708">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cgaactgtggctgcaccatctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctgg
aactgcctctgttgtgtgcctgctgaataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctcc
aatcgggtaactcccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcaacaccctgacgctg
agcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgcccgtcacaaagag
cttcaacaggggagagtgc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="144">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q709">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSNTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="145">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>312</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..312</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q710">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cccaaggccaaccccacggtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagccaacaa
ggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcttggaaggcagatggcagccccgtca
aggcgggagtggagacgaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgccc
gagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggcccctac
agaatgttca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q711">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNN
KYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="147">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q712">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagc
caacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagcc
ccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg
acgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc
ccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="148">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q713">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="149">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
```

<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q714">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtcagcccaaggccaaccccactgtcactctgttcccgccctcctctgaggagctccaagc
caacaaggccacactagtgtgtctgatcagtgacttctacccgggagctgtgacagtggcctggaaggcagatggcagcc
ccgtcaaggcgggagtggagaccaccaaaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg
acgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc
ccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q715">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggccagcctaaggccgctccttctgtgaccctgttccccccatcctccgaggaactgcaggc
taacaaggccaccctcgtgtgcctgatcagcgacttctaccctggcgccgtgaccgtggcctggaaggctgatagctctc
ctgtgaaggccggcgtggaaaccaccacccctccaagcagtccaacaacaaatacgccgcctcctcctacctgtccctg
acccctgagcagtggaagtcccaccggtcctacagctgccaagtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtggc
tcctaccgagtgctcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="151">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q716">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggccagcctaaagctgcccccagcgtcaccctgtttcctccctccagcgaggagctccaggc
caacaaggccaccctcgtgtgcctgatctccgacttctatcccggcgctgtgaccgtggcttggaaagccgactccagcc
```

ctgtcaaagccggcgtggagaccaccacaccctccaagcagtccaacaacaagtacgccgcctccagctatctctccctg
acccctgagcagtggaagtcccaccggtcctactcctgtcaggtgacccacgagggctccaccgtggaaaagaccgtcgc
ccccaccgagtgctcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="152">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q717">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="153">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q718">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagc
caacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagcc
ccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctatctgagcctg
acgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc
ccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="154">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q719">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="155">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>312</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..312</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q720">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagccaacaa
ggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagttgcctggaaggcagatagcagccccgtca
aggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctgacgcct
gagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagttgcccctac
ggaatgttca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="156">
  <INSDSeq>
```

<INSDSeq_length>104</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..104</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q721">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNN
KYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="157">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q722">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagc
caacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccggggccagtgacagttgcctggaaggcagatagcagcc
ccgtcaaggcgggggtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg
acgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc
ccctacggaatgttca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q723">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGPVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="159">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q724">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagc
caacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagcc
ccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg
acgcctgagcagtggaagtcccacaaaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc
ccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="160">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q725">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="161">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q726">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>ggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagc
caacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatagcagcc
ccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg
acgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc
ccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="162">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q727">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="163">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q728">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccgccctcctctgaggagcttcaagc
caacaaggccacactggtgtgcctgatcagtgacttctacccgggagctgtgaaagtggcctggaaggcagatggcagcc
ccgtcaacacgggagtggagaccaccacaccctccaaacagagcaacaacaagtacgcggccagcagctacctgagcctg
acgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc
ccctgcagaatgttca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="164">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q729">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVKVAWKADGSPVNTGVETTTPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPAECS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="165">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q730">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtcagcccaaggctgccccatcggtcactctgttcccaccctcctctgaggagcttcaagc
caacaaggccacactggtgtgtctcgtaagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggcagatggcagcc
ccgtcaaggtgggagtggagaccaccaaaccctccaaacaaagcaacaacaagtatgcggccagcagctacctgagcctg
acgcccgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccgggtcacgcatgaagggagcaccgtggagaagacagtggc
ccctgcagaatgctct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="166">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q731">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLVSDFYPGAVTVAWKADGSPVKVGVETTKPSKQS
NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCRVTHEGSTVEKTVAPAECS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>615</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..615</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q732">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgggctggtcctgcatcatcctgtttctggtggccaccgccaccggcgtgcacagcgatta
caaggatgacgacgataagcgtatgaaacagatcgaagataaaattgaagagatcttgagcaaaatctatcatatcgaaa
acgaaattgcgcgtatcaaaaagctgattggcgaacgtggcggtggcagcggtggcggtagcggcggtggcagccaggtg
tcccaccgataccccaggatccagtccatcaaggtccagttcaccgagtacaaaaaggagaagggattcatcctgacctc
ccaaaaggaggacgagatcatgaaggtgcaaaacaactccgtgatcatcaactgcgacggcttctacctgatctccctga
agggctacttctcccaggaggtgaacatctccctgcactaccagaaggacgaggagcccctgttccagctgaagaaggtg
aggtccgtgaattccctgatggtggccagcctgacctacaaggacaaggtctacctgaacgtgaccaccgacaacaccag
cctggacgacttccatgtcaacggcggcgagctgatcctgatccatcagaaccccggcgagttttgcgtcctg</INSDS
eq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="168">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>205</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..205</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q733">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKRMKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGERGG
GSGGGSGGGSQVSHRYPRIQSIKVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQ
KDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="169">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>615</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..615</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q734">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgggctggtcctgcatcatcctgtttctggtggccaccgccaccggcgtgcacagcgatta
caaggatgacgacgataagcgtatgaaacagatcgaagataaaattgaagagatcttgagcaaaatctatcatatcgaaa
acgaaattgcgcgtatcaaaaagctgattggcgaacgtggcggtggcagcggtggcggtagcggcggtggcagccaggtg
tcccaccaataccccaggatccagtccatcaaggtccagttcaccgagtacaaaaaggaggagggattcatcctgacctc
ccaaaaggaggacgagatcatgaaggtgcaaaacaactccgtgatcatcaactgcgacggcttctacctgatctccctga
agggctacttctcccaggaggtgaacatctccctgcactaccagaaggacgaggagcccctgttccagctgaagaaggtg
aggtccgtgaattccctgatggtggccagcctgacctacaaggacaaggtctacctgaacgtgaccaccgacaacaccag
cctggacgacttccatgtcaacggcggcgagctgatcctgatccatcagaaccccggcgagttttgcgtcctg</INSDS
eq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="170">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>205</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..205</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q735">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGVHSDYKDDDDKRMKQIEDKIEEILSKIYHIENEIARIKKLIGERGG
GSGGGSGGGSQVSHQYPRIQSIKVQFTEYKKEEGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQ
KDEEPLFQLKKVRSVNSLMVASLTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFCVL</INSDSeq_sequenc
e>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="171">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1332</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1332</INSDFeature_location>
```

<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q736">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgggctggtcctgcatcatcctgtttctggtggccaccgccaccggcgtgcacagcctgca
ttgcgtgggcgacacctatccctccaacgacaggtgctgccacgagtgcaggcctggaaacggcatggtgagcaggtgca
gccggtcccagaataccgtgtgtaggccctgcggccccggcttttacaacgacgtggtgtcctccaagccctgcaagccc
tgcacatggtgcaacctgcggtccggcagcgagaggaagcagctctgcacagccacccaggacaccgtctgtaggtgtag
ggctggcacccagcctctggactcctacaagcccggcgtggattgtgctccttgccctcccggccatttctcccctggcg
acaaccaggcttgcaagccctggaccaactgtaccctggccggcaagcatacactgcagcctgcttccaactcctccgac
gctatctgcgaggatagggacccccctgccacacaaccccaggagacacagggccctcctgctaggcccatcacagtcca
acccaccgaagcctggcccaggacatcccaaggcccttccaccaggcctgtggaagtgcctggaggaagggctgtggcca
ttgaaggtcgtatggatgaacccaagtcctgcgacaagacccacacctgtccccttgtcctgcccctgaactgctgggc
ggaccttccgtgttcctgttcccccaaagcccaaggacaccctgatgatctcccggaccccgaagtgacctgcgtggt
ggtggatgtgtcccacgaggaccctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagacca
agcctagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggc
aaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgccccccatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagcc
ccgggaaccccaggtgtacacactgccccctagcagggacgagctgaccaagaaccaggtgtccctgacctgtctcgtga
aaggcttctacccctccgatatcgccgtggaatgggagtccaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccccct
gtgctggactccgacggctcattcttcctgtacagcaagctgacagtggacaagtcccggtggcagcagggcaacgtgtt
ctcctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtccctgagcccctga</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="172">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>443</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..443</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q737">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIILFLVATATGVHSLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNTVCRPCGPGF
YNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACKPWTNCTLAG
KHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAIEGRMDEPKSCDKTH
TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="173">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>552</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..552</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q738">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atggagagggtgcagcccctcgaggagaacgtgggaaacgccgccaggcctaggttcgagag
gaacaagctgctgctggtggcttccgtgatccaaggactcggcctgctgctctgcttcacctacatctgcctccacttca
gcgccctgcaggtgtcccaccgataccccaggatccagtccatcaaggtccagttcaccgagtacaaaaaggagaaggga
ttcatcctgacctcccaaaaggaggacgagatcatgaaggtgcaaaacaactccgtgatcatcaactgcgacggcttcta
cctgatctccctgaagggctacttctcccaggaggtgaacatctccctgcactaccagaaggacgaggagcccctgttcc
agctgaagaaggtgaggtccgtgaattccctgatggtggccagcctgacctacaaggacaaggtctacctgaacgtgacc
accgacaacaccagcctggacgacttccatgtcaacggcggcgagctgatcctgatccatcagaaccccggcgagttttg
cgtcctgtaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="174">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>181</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..181</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q739">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>MERVQPLEENVGNAARPRFERNKLLLVASVIQGLGLLLCFTYICLHFSALQVSHRYPRIQSI
KVQFTEYKKEKGFILTSQKEDEIMKVQNNSVIINCDGFYLISLKGYFSQEVNISLHYQKDEEPLFQLKKVRSVNSLMVAS
LTYKDKVYLNVTTDNTSLDDFHVNGGELILIHQNPGEFC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="175">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>834</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..834</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q740">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>atgtgcgtgggggctcggcggctgggccgcgggccgtgtgcggctctgctcctcctgggcct
ggggctgagcaccgtgacggggctccactgtgtcggggacacctaccccagcaacgaccggtgctgccacgagtgcaggc
caggcaacgggatggtgagccgctgcagccgctcccagaacacggtgtgccgtccgtgcgggccgggcttctacaacgac
gtggtcagctccaagccgtgcaagccctgcacgtggtgtaacctcagaagtgggagtgagcggaagcagctgtgcacggc
cacacaggacacagtctgccgctgccgggcgggcacccagcccctggacagctacaagcctggagttgactgtgccccct
gccctccagggcacttctccccaggcgacaaccaggcctgcaagccctggaccaactgcaccttggctgggaagcacacc
ctgcagccggccagcaatagctcggacgcaatctgtgaggacagggacccccagccacgcagccccaggagacccaggg
ccccccggccaggcccatcactgtccagcccactgaagcctggcccagaacctcacagggaccctccacccggcccgtgg
aggtccccgggggccgtgcggttgccgccatcctgggcctgggcctggtgctggggctgctgggccccctggccatcctg
ctggccctgtacctgctccggagggaccagaggctgcccccccgatgcccacaagccccctgggggaggcagtttccggac
ccccatccaagaggagcaggccgacgcccactccaccctggccaagatctga</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="176">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>277</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..277</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q741">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MCVGARRLGRGPCAALLLLGLGLSTVTGLHCVGDTYPSNDRCCHECRPGNGMVSRCSRSQNT
VCRPCGPGFYNDVVSSKPCKPCTWCNLRSGSERKQLCTATQDTVCRCRAGTQPLDSYKPGVDCAPCPPGHFSPGDNQACK
PWTNCTLAGKHTLQPASNSSDAICEDRDPPATQPQETQGPPARPITVQPTEAWPRTSQGPSTRPVEVPGGRAVAAILGLG
LVLGLLGPLAILLALYLLRRDQRLPPDAHKPPGGGSFRTPIQEEQADAHSTLAKI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="177">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q742">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISIDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="178">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>128</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..128</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q743">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCVASGRSFSTYIMGWFRQAPGKEREFVATISRSGITIRSAD
SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAGPYVEQTLGLYQTLGPWDYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequ
```

ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="179">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q744">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKGWFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYA
DSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGLGTQVTVSS</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="180">
<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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q745">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGLTFSSFAMGWFRQAPGKEREFVAAISRSGYGTSEAD
SVRDRFIISRDNAKNTVTLHLSRLKPEDTAVYYCAAEHTLGRPSRSQINYLYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="181">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q746">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRNILSLNTMGWYRHAPGKPRELVARISSNSKTDYADS
VKGRFTISRDNAKNTVLLQMNSLKPEDTGVYYCNLNVWRTSSDYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="182">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>128</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..128</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q747">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTLDDYAIAWFRQAPGKEREGVSRIKISNGRTTYAG
SVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNSLNAEDTAVYYCAADRSSLLFGSNWDRKARYDYWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="183">
  <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_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q748">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQAGASLRLSCAASGRRFISNYAMGWFRQAPGQERAFVAAISRSGSITYYT
DSVKGRFSISRDYAKSTVYLQMDNLKPEDTAVYYCAADGGAVRDLTTNLPDYWGRGTQVTVSS</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="184">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>128</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..128</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q749">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRSFSTYIMGWFRQAPGKEREFVATISRSGITTRSAD
SVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAGPYVEQTLGLYQTLGPWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="185">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q750">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKGWFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYA
DSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="186">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q751">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKGWFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYA
DSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="187">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q752">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKGWFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYA
DSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="188">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q753">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKGWFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYA
DSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="189">

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q754">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKGWFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYA
DSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGLGTLVTVSS</INSDSeq_sequence
>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="190">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q755">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGRTFSSIYAKGWFRQAPGKEREFVAAISRSGRSTSYA
DSVKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCAAVGGATTVTASEWDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="191">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q756">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISIDNAKNTVYLQMNLKPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTQVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q757">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="193">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q758">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHATGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="194">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q759">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="195">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q760">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGKPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="196">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q761">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHAPGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="197">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q762">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHATGKPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="198">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q763">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRPGKPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="199">
  <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_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q764">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHAPGKPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFN</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="200">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q765">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYADF
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="201">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q766">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDS
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="202">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q767">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYADS
VKGRFTISRDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="203">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q768">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構建體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASRSIGRLDRMGWYRHRTGEPRELVATITGGSSINYGDF
VKGRFTISIDNSKNTVYLQMNSLRPEDTAVYYCNFNKYVTSRDTWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

</SequenceData>
</ST26SequenceListing>