(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2025-514142
(P2025-514142A)
(43)公表日　令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*37/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*37/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12		４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*13/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/02		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全399頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-563061(P2024-563061)
(86)(22)出願日　令和5年4月24日(2023.4.24)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月23日(2024.12.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/066114
(87)国際公開番号　WO2023/212518
(87)国際公開日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　63/334,381
(32)優先日　令和4年4月25日(2022.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/374,646
(32)優先日　令和4年9月6日(2022.9.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　514283401
ビステラ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５１， ウォルサム， ２エヌディー アベニュー ２７５， ４ティーエイチ フロア
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100138911
弁理士　櫻井 陽子
(72)発明者　オルダック，デイビッド ウィリアム
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＡＰＲＩＬに対する抗体分子およびその使用

(57)【要約】
ＡＰＲＩＬに特異的に結合する抗体分子が開示される。抗体分子は、ＩｇＡ腎症等の障害を処置、防止、および／または診断するために使用することができる。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象における腎機能を改善する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。
【請求項２】
前記方法が、前記対象における減少した腎機能の進行を逆転させるか、または防止する、請求項１に記載の使用のための抗体分子。
【請求項３】
改善された腎機能が、前記対象における腎臓再生を含む、請求項１または２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項４】
前記改善された腎機能が、前記対象の腎臓における増加した推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を含む、請求項１～３のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項５】
前記改善された腎機能が、前記対象の前記腎臓における低減したタンパク尿を含む、請求項１～４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項６】
前記方法が、前記抗体分子の投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に前記対象における腎機能を改善する、請求項１～５のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項７】
前記方法が、前記抗体分子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回の投与後に前記対象における腎機能を改善する、請求項１～６のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項８】
前記方法が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、腎機能を改善する、請求項１～７のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９】
対象の腎臓における推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を保存する（例えば、維持または増加させる）方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
必要に応じて、前記抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたる平均ｅＧＦ

Ｒが、前記対象のベースラインｅＧＦＲ以上であり、
前記抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。
【請求項１０】
対象の腎臓におけるタンパク尿を低減させる方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。
【請求項１１】
前記タンパク尿の低減が、例えば、実施例８に記載されるように、尿タンパク質／クレアチニン比（ｕＰＣＲ）を測定することによって決定される、請求項１０に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１２】
前記方法が、前記抗体分子の投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に前記対象におけるタンパク尿を低減させる、請求項１０または１１に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３】
前記方法が、投与後の約３か月以内に前記対象におけるタンパク尿を低減させる、請求項１２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１４】
前記方法が、投与後の約６か月以内に前記対象におけるタンパク尿を低減させる、請求項１２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１５】
前記方法が、投与後の約１年以内に前記対象におけるタンパク尿を低減させる、請求項１２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１６】

前記方法が、投与後の約２年以内に前記対象におけるタンパク尿を低減させる、請求項１２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１７】
前記方法が、投与後の約３年以内に前記対象におけるタンパク尿を低減させる、請求項１２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１８】
前記方法が、投与後の約４年以内に前記対象におけるタンパク尿を低減させる、請求項１２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１９】
前記方法が、前記抗体分子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回の投与後に前記対象におけるタンパク尿を低減させる、請求項１０～１８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項２０】
前記方法が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、タンパク尿を低減させる、請求項１０～１９のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項２１】
対象における腎臓回復を誘導する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。
【請求項２２】
対象における腎臓再生を誘導する方法おける使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、

抗体分子。
【請求項２３】
対象における自己抗体応答を低減させる方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。
【請求項２４】
前記抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項２５】
前記抗体分子が、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項２６】
前記抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項２７】
前記抗体分子が、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項２８】
前記抗体分子が、シベプレンリマブである、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項２９】
前記抗体分子が、月に１回以下投与される、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項３０】
前記抗体分子が、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項３１】
前記抗体分子が、月に１回、２か月に１回、または３か月に１回投与される、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項３２】
前記抗体分子が、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３

、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項３３】

前記抗体分子が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項３４】

前記抗体分子が、静脈内または皮下投与される、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項３５】

前記抗体分子が、４ｍｇ／ｋｇの用量で、例えば、月に１回投与され、前記投与が、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内にｅＧＦＲの増加をもたらす、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項３６】

前記抗体分子が、８ｍｇ／ｋｇの用量で、例えば、月に１回投与され、前記投与が、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内にｅＧＦＲの増加をもたらす、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項３７】

ｅＧＦＲが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％増加する、請求項３５または３６に記載の使用のための抗体分子。

【請求項３８】

前記抗体分子の投与が、（例えば、前記投与前と比較して）血清ＩｇＡレベルの減少をもたらす、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項３９】

前記血清ＩｇＡレベルの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、請求項３８に記載の使用のための抗体分子。

【請求項４０】

前記血清ＩｇＡレベルが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する、請求項３８または３９に記載の使用のための抗体分子。

【請求項４１】

前記血清ＩｇＡレベルが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、

１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも５０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、または２５０ｍｇ／ｄＬ減少する、請求項３８～４０のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項４２】

前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、（例えば、前記投与前と比較して）血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルの減少をもたらす、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項４３】

前記血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、請求項４２に記載の使用のための抗体分子。

【請求項４４】

前記血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する、請求項４２または４３に記載の使用のための抗体分子。

【請求項４５】

前記ａ－ｇ－ＩｇＡが、ａ－ｇ－ＩｇＡ１を含むかまたはａ－ｇ－ＩｇＡ１である、請求項４２～４４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項４６】

前記抗体分子の投与が、（例えば、前記投与前と比較して）血清ＩｇＧレベルの減少をもたらす、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項４７】

前記血清ＩｇＧレベルの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、請求項４６に記載の使用のための抗体分子。

【請求項４８】

前記血清ＩｇＧレベルが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、または９０％減少する、請求項４６または４７に記載の使用のための抗体分子。

【請求項４９】

前記血清ＩｇＧレベルが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、または８００ｍｇ／ｄＬ減少する、請求項４６～４８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項５０】

前記抗体分子の投与が、（例えば、前記投与前と比較して）血清ＩｇＭレベルの減少を

もたらす、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項５１】
前記血清ＩｇＭレベルの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、請求項５０に記載の使用のための抗体分子。
【請求項５２】
前記血清ＩｇＭレベルが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する、請求項５０または５１に記載の使用のための抗体分子。
【請求項５３】
前記血清ＩｇＭレベルが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１０、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５ｍｇ／ｄＬ減少する、請求項５０～５２のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項５４】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、（例えば、前記投与前と比較して）ｕＰＣＲの減少をもたらす、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項５５】
前記ｕＰＣＲの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、請求項５０に記載の使用のための抗体分子。
【請求項５６】
前記ｕＰＣＲが、例えば、前記投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、または９０％減少する、請求項５０または５１に記載の使用のための抗体分子。
【請求項５７】
前記対象が、障害を有するかまたは障害を有するリスクがある、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項５８】
前記障害が、減少した腎機能に関連する、請求項５７に記載の使用のための抗体分子。
【請求項５９】
前記障害が、腎機能を改善することによって処置可能である、請求項５７または５８に記載の使用のための抗体分子。
【請求項６０】
前記対象が、腎不全のリスクにある、請求項５７～５９のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項６１】
前記障害が、腎障害、例えば、慢性腎疾患（ＣＫＤ）である、請求項５７～６０のいず

れかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項６２】
前記障害が、自己免疫障害、例えば、自己抗体関連障害（例えば、ＩｇＭ自己抗体関連障害）である、請求項５７～６１のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項６３】
前記自己抗体関連障害が、原発性膜性腎症、グッドパスチャー病、または寒冷凝集素症である、請求項６２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項６４】
前記障害が、ＩｇＭ媒介性障害（例えば、ＩｇＭニューロパチー）である、請求項５７～６３のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項６５】
前記障害が、糸球体腎炎である、請求項５７～６４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項６６】
前記疾患または前記障害が、ＩｇＧ腎症（ＩｇＡＮ）、ループス腎炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ、例えば、腎炎を伴うかもしくは伴わない、ＩｇＡ血管炎（ＩｇＡＶ）とも称される）、血管炎（例えば、ＡＮＣＡ関連血管炎もしくは腎血管炎）、全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）およびループス腎炎を含むループス、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、膜増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ）、原発性膜性腎症、グッドパスチャー病、寒冷凝集素症、抗ＭＡＧニューロパチー、抗ＧＭ１ニューロパチー（多巣性運動ニューロパチー）、シェーグレン症候群、移植後ＩｇＡニューロパチー、糸球体疾患の移植後再発、または移植後ＩｇＡ血管炎である、請求項５７～６５のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項６７】
前記疾患または前記障害が、ＩｇＡＮ、例えば、原発性ＩｇＡＮまたは続発性ＩｇＡＮである、請求項６６に記載の使用のための抗体分子。
【請求項６８】
前記疾患または前記障害が、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病である、請求項６６に記載の使用のための抗体分子。
【請求項６９】
前記対象が、小児患者（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは１８歳未満である患者、または０～１、１～２、２～３、３～４、４～５、５～１０、１０～１５、もしくは１５～１８歳である患者）である、請求項５７～６８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項７０】
前記疾患または前記障害が、小児ＩｇＡ腎症、小児ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）、小児全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）、小児ループス腎炎、小児非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、小児膜増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ）、または小児ＡＮＣＡ関連血管炎である、請求項６９に記載の使用のための抗体分子。
【請求項７１】
前記対象が、関節炎の症状、関節痛の症状、胃腸の症状、および／または皮膚科的症状を示す、請求項６６～７０のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項７２】
前記対象が、ヒト対象、例えば、ヒト患者である、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項７３】
前記対象が、免疫不全ではない、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項７４】
前記対象が、平均的な健常対象に対して減少した血清ＩｇＧレベルを有しない（例えば

、前記対象の前記血清ＩｇＧレベルが、平均的な健常対象に対して少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％である）、請求項７２または７３に記載の使用のための抗体分子。
【請求項７５】
前記対象が、前記投与前に０．７５ｇ／ｇのｕＰＣＲまたは尿タンパク質１ｇ／日以上のタンパク尿を有する、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項７６】
前記対象が、前記投与後（例えば、前記投与の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内）に０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、または０．７ｇ／日未満のタンパク尿を有する、請求項７５に記載の使用のための抗体分子。
【請求項７７】
前記対象が、異なる抗ＡＰＲＩＬ抗体分子で処置されている、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項７８】
前記対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与することをさらに含む、先行請求項のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項７９】
前記第２の治療剤が、ＴＡＣＩ－ＩｇＧ融合タンパク質（例えば、テリタシセプト（ｔｅｌｉｔａｃｉｃｅｐｔ））を含む、請求項７８に記載の使用のための抗体分子。
【請求項８０】
前記第２の治療剤が、Ｃ１阻害剤（例えば、Ｃ１ｓ阻害剤、例えば、スチムリマブ）を含む、請求項７８に記載の使用のための抗体分子。
【請求項８１】
前記第２の治療剤が、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ）である、請求項７８に記載の使用のための抗体分子。
【請求項８２】
ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、前記方法が、
抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から利益を得る対象の特定に応じて、有効量の前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を前記対象に投与することを含み、
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、
前記利益が、以下、
（ｉ）前記対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内でのＡＰＲＩＬのレベルの９０％以上の低減、
（ｉｉ）前記対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、
（ｉｉｉ）前記対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内での２４時間尿タンパク質クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の３０％以上の低減、または
（ｉｖ）前記対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことのうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を含む、前記方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前

記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。

【請求項８３】

前記方法が、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から利益を得る対象を特定することをさらに含む、請求項８２に記載の使用のための抗体分子。

【請求項８４】

対象におけるＩｇＡ腎症を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、

前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与されるべきであり、

前記投与が、以下、

（ｉ）前記対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内でのＡＰＲＩＬのレベルの９０％以上の低減、

（ｉｉ）前記対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、

（ｉｉｉ）前記対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内での２４時間尿タンパク質クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の３０％以上の低減、または

（ｉｖ）前記対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことのうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）をもたらし、

前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。

【請求項８５】

前記利益が、

（ｉｉ）前記対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、および

（ｉｖ）前記対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことを含むか、または前記投与が、（ｉｉ）および（ｉｖ）をもたらす、請求項８２～８４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項８６】
前記ＡＰＲＩＬのレベルが、前記対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内で９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上低減している、請求項８２～８５のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項８７】
前記Ｇｄ－ＩｇＡ１のレベルが、前記対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内で６５％、７０％、７５％、８５％、９０％、９５％、またはそれ以上低減している、請求項８２～８６のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項８８】
前記２４時間ｕＰＣＲが、前記対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内で３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、またはそれ以上低減している、請求項８２～８７のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項８９】
前記平均ｅＧＦＲが、前記対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４か月の期間にわたって保存されている（例えば、維持または増加されている）、請求項８２～８８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９０】
前記利益が、（ｖ）前記対象のベースラインレベルのＩｇＧと比較して、ＩｇＧのレベルの低減をさらに含むか、または前記投与が、（ｖ）をさらにもたらし、必要に応じて、前記ＩｇＧのレベルが、抗ｇｄ－ＩｇＡ１　ＩｇＧのレベルである、請求項８２～８９のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９１】
前記利益が、（ｖｉ）前記対象のベースラインレベルのＩｇＡと比較して、ＩｇＡのレベルの低減をさらに含むか、または前記投与が、（ｖｉ）をさらにもたらす、請求項８２～９０のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９２】
前記利益が、（ｖｉｉ）前記対象が前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されていなかった場合の１２か月の期間にわたる予想される平均ｅＧＦＲに対して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の１２か月の期間にわたる平均ｅＧＦＲの比が、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５であることをさらに含むか、または前記投与が、（ｖｉｉ）をさらにもたらす、請求項８２～９１のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９３】
前記利益が、（ｖｉｉ）前記対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内での５％、１０％、１５％、もしくはそれ以上のｅＧＦＲの減少を有しないことをさらに含むか、または前記投与が、（ｖｉｉ）をさらにもたらす、請求項８２～９２のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９４】
前記対象が、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前に、以下、
（ａ）少なくとも３か月間、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤もしくはアンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）を受けたこと、
（ｂ）０．７５ｇ／ｇ超のｕＰＣＲ、もしくは１．０ｇ／日超の２４時間尿タンパク質（ＵＰ）のレベル、または
（ｃ）３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}超のｅＧＦＲのうちの１つ以上（例えば、２つまたは全て）を有する、請求項８２～９３のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９５】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、または８．０ｍ

ｇ／ｋｇの用量で静脈内投与される、請求項８２～９４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９６】
前記対象が、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前に、以下、
（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、または
（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}以下のｅＧＦＲのうちの１つまたは両方を有する、請求項８２～９５のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項９７】
対象におけるＩｇＡ腎症を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記対象が、（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）、もしくは（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方を有するか、または有することが特定されており、
前記抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与される、抗体分子。
【請求項９８】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）、または（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方を有する対象の特定に応じて投与される、請求項９７に記載の使用のための抗体分子。
【請求項９９】
前記方法が、（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）、または（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方を有する対象を特定することをさらに含む、請求項９７または９８に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１００】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、請求項８２～９９のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０１】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項８２～１００のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０２】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列

番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項８２～１０１のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０３】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む、請求項８２～１０２のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０４】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、シベプレンリマブである、請求項８２～１０３のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０５】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される、請求項８２～１０４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０６】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で月に１回投与される、請求項８２～１０５のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０７】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される、請求項８２～１０６のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０８】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される、請求項８２～１０７のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１０９】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、静脈内または皮下投与される、請求項８２～１０８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１０】
対象におけるＩｇＡ腎症を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記対象が、少なくとも６００ｍｇの用量で２週間に１回、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されており、前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体の前記投与が、中止され、
第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、
必要に応じて、前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。

【請求項１１１】
少なくとも６００ｍｇの用量で２週間に１回、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象の特定に応じて、前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の前記投与が、中止され、前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、投与される、請求項１１０に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１２】
前記方法が、
（ａ）少なくとも６００ｍｇの用量で２週間に１回、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象を特定することと、
（ｂ）前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の前記投与を中止することと、をさらに含む、請求項１１０または１１１に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１３】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、請求項１１０～１１２のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１４】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１１０～１１３のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１５】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１１０～１１４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１６】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む、請求項１１０～１１５のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１７】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、シベプレンリマブである、請求項１１０～１１６のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１８】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１１０～１１７のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１１９】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される、請求項１１０～１１８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１２０】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される、請求項１１０～１１９のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１２１】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、

２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される、請求項１１０～１２０のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１２２】

前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、静脈内または皮下投与される、請求項１１０～１２１のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１２３】

前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、ＢＩＯＮ－１３０１である、請求項１１０～１２２のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１２４】

ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、

前記方法が、少なくとも６００ｍｇの用量で２週間に１回、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、

前記対象が、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されており、前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の前記投与が、中止され、

必要に応じて、前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。

【請求項１２５】

前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象の特定に応じて投与される、請求項１２４に記載の使用のための抗体分子。

【請求項１２６】

前記方法が、

（ａ）前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象を特定することと、

（ｂ）前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の前記投与を中止することと、をさらに含む、請求項１２４または１２５に記載の使用のための抗体分子。

【請求項１２７】

前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、請求項１２４～１２６のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１２８】

前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１２４～１２７のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１２９】
前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１２４～１２８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３０】
前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む、請求項１２４～１２９のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３１】
前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、シベプレンリマブである、請求項１２４～１３０のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３２】
前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１２４～１３１のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３３】
前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される、請求項１２４～１３２のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３４】
前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される、請求項１２４～１３３のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３５】
前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される、請求項１２４～１３４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３６】
前記第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、静脈内または皮下投与される、請求項１２４～１３５のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３７】
前記第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、ＢＩＯＮ－１３０１である、請求項１２４～１３６のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１３８】
対象におけるＩｇＡ腎症を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記対象が、（ｉ）ブデソニド（例えば、１日１回１６ｍｇの用量で）（ｉｉ）アトラセンタン（例えば、１日１回０．７５ｍｇの用量で）、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン（例えば、１日１回５ｍｇもしくは１０ｍｇの用量で）、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロン（例えば、１日１回）を投与されており、（ｉ）ブデソニド、（ｉｉ）アトラセンタン、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロンの前記投与が、中止され、
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、
必要に応じて、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。

【請求項１３９】

前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、（ｉ）ブデソニド（例えば、１日１回１６ｍｇの用量で）、（ｉｉ）アトラセンタン（例えば、１日１回０．７５ｍｇの用量で）、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン（例えば、１日１回５ｍｇもしくは１０ｍｇの用量で）、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロン（例えば、１日１回）を投与されている対象の特定に応じて投与される、請求項１３８に記載の使用のための抗体分子。

【請求項１４０】

前記方法が、

（ａ）（ｉ）ブデソニド（例えば、１日１回１６ｍｇの用量で）、（ｉｉ）アトラセンタン（例えば、１日１回０．７５ｍｇの用量で）、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン（例えば、１日１回５ｍｇもしくは１０ｍｇの用量で）、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロン（例えば、１日１回）を投与されている対象を特定することと、

（ｂ）（ｉ）ブデソニド、（ｉｉ）アトラセンタン、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロンの前記投与を中止することと、をさらに含む、請求項１３８または１３９に記載の使用のための抗体分子。

【請求項１４１】

ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、

前記方法が、（ｉ）ブデソニド（例えば、１日１回１６ｍｇの用量で）、（ｉｉ）アトラセンタン（例えば、１日１回０．７５ｍｇの用量で）、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン（例えば、１日１回５ｍｇもしくは１０ｍｇの用量で）、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロン（例えば、１日１回）を、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、

前記対象が、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されており、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の前記投与が、中止され、

必要に応じて、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。

【請求項１４２】

（ｉ）ブデソニド、（ｉｉ）アトラセンタン、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン、または（

ｉｖ）メチルプレドニゾロンが、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象の特定に応じて投与される、請求項１５１に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１４３】
前記方法が、
（ａ）抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象を特定することと、
（ｂ）前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の前記投与を中止することと、をさらに含む、請求項１５１または１５２に記載の使用のための抗体分子。
【請求項１４４】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、請求項１３８～１４３のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１４５】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１３８～１４４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１４６】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１３８～１４５のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１４７】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む、請求項１３８～１４６のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１４８】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、シベプレンリマブである、請求項１３８～１４７のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１４９】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、請求項１３８～１４８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１５０】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される、請求項１３８～１４９のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１５１】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される、請求項１３８～１５０のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１５２】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される、請求項１３８～１５１のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１５３】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、静脈内または皮下投与される、請求項１３８～１５２のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１５４】
抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む療法のための対象を選択する方法であって、前記方法が、
（ａ）前記対象が、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の毎月の投与後に、以下、
（ｉ）前記対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内でのＡＰＲＩＬのレベルの９０％以上の低減、
（ｉｉ）前記対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、
（ｉｉｉ）前記対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内での２４時間尿タンパク質クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の３０％以上の低減、または
（ｉｖ）前記対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことのうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するか否かを決定することと、
（ｂ）前記対象が、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の毎月の投与後に、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、または（ｉｖ）のうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するという前記決定に基づいて、前記対象を選択することと、を含む、前記方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記対象が、ＩｇＡ腎症を有するかまたはＩｇＡ腎症を有するリスクがあり、
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。
【請求項１５５】
対象のための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む療法を選択する方法であって、前記方法が、
（ａ）前記対象が、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の毎月の投与後に、以下、
（ｉ）前記対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内でのＡＰＲＩＬのレベルの９０％以上の低減、
（ｉｉ）前記対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、
（ｉｉｉ）前記対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内での２４時間尿タンパク質クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の３０％以上の低減、または
（ｉｖ）前記対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことのうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するか否かを決定することと、
（ｂ）前記対象が、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の毎月の投与後に、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、または（ｉｖ）のうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有

するという前記決定に基づいて、前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む前記療法を選択することと、を含む、前記方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子であって、
前記対象が、ＩｇＡ腎症を有するかまたはＩｇＡ腎症を有するリスクがあり、
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
前記ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
前記ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、前記ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、抗体分子。

【請求項１５６】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、請求項１５４または１５５に記載の使用のための抗体分子。

【請求項１５７】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１５４～１５６のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１５８】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、請求項１５４～１５７のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１５９】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む、請求項１５４～１５８のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１６０】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、シベプレンリマブである、請求項１５４～１５９のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１６１】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである、請求項１５４～１６０のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１６２】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与されるべきである、請求項１５４～１６１のいずれかに記載の使用のための抗体分子。

【請求項１６３】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、

３５、または３６回投与されるべきである、請求項１５４～１６２のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１６４】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与されるべきである、請求項１５４～１６３のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【請求項１６５】
前記抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、静脈内または皮下投与されるべきである、請求項１５４～１６４のいずれかに記載の使用のための抗体分子。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０２２年９月６日に出願された米国仮出願番号６３／３７４，６４６号、および２０２２年４月２５日に出願された米国仮出願番号６３／３３４，３８１号の利益を主張する。上記出願の内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＸＭＬフォーマットで電子的に提出され、参照により全体として本明細書に組み込まれる配列表を含む。当該ＸＭＬコピーは２０２３年４月２０日に作成され、Ｐ２０２９－７０４７ＴＷ＿ＳＬ．ｘｍｌと命名されており、サイズは３４８，２０１バイトである。
【背景技術】
【０００３】
ＩｇＡ腎症は世界的に最も蔓延している慢性的な糸球体疾患の１つである。控え目な疫学的推測は、百万人当たりほぼ５～５０例（小児）および百万人当たり１０～４０例（成人）の世界的罹患率に言及している。この疾患の罹患率には地域的な偏りがあり、アジアおよび両アメリカ大陸で有病率が高く、疾患負荷は日本および中国の領域で特に高い。日本におけるＩｇＡ腎症の生検によって確認された例は、ほぼ３５万例と推定されている。米国ではこの推定はほぼ１０万例であり、したがってＩｇＡ腎症は成人における最も高頻度で診断される第１の糸球体疾患である。ＩｇＡ腎症は比較的無痛性の疾患であるが、これは２０～３０年以内に患者の２０～５０％に末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、すなわち腎不全をもたらす。様々な臨床状況において様々な方法で実施されるプロトコールである腎生検によって疾患を確認する必要を考慮すると、これらの数字は極めて少なめに報告されているようである。この疾患は、疾患の病因、病理、および進行に対する遺伝的、疫学的、およびおそらく環境的な要素を伴う複雑な病原性を有する。この疾患はさらに、無症状から末期腎不全（ＥＳＲＤ）にわたる様々な臨床像を有する。ＩｇＡ腎症は、典型的には腎のメサンギウムにおける免疫複合体の形態のＩｇＡの沈着によって起こる。現在のところ、原発性疾患または進行に対処する疾患特異的処置は存在しない。
【０００４】
ＩｇＡ腎症および同様の疾患機序を共有する他の障害を処置、防止、および診断する新規なアプローチを開発するニーズが存在する。
【発明の概要】
【０００５】
したがって、ある特定の態様では、本開示は、腎機能を改善する方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば、本明細書に記載の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を、それを必要とする対象に投与することを含み、それにより、腎機能を改善する、方法を提供する。一部の実施形態では、本方法は、対象における減少した腎機能の進行を逆転させるか、または防

止する。一部の実施形態では、改善された腎機能は、腎臓再生を含む。一部の実施形態では、改善された腎機能は、対象の腎臓における増加した推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を含む。一部の実施形態では、改善された腎機能は、対象の腎臓における低減したタンパク尿を含む。

【０００６】

ある態様では、本開示は、腎臓におけるｅＧＦＲの保存（例えば、維持または増加）を必要とする対象の腎臓におけるｅＧＦＲを保存する（例えば、維持または増加させる）方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば、本明細書に記載の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を対象に投与することを含み、それにより、対象の腎臓におけるｅＧＦＲを保存する（例えば、維持または増加させる）、方法を提供する。

【０００７】

一部の実施形態では、抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたる平均ｅＧＦＲは、対象のベースラインｅＧＦＲ以上である。一部の実施形態では、投与は、対象の腎臓におけるｅＧＦＲを維持し、例えば、抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたる平均ｅＧＦＲは、対象のベースラインｅＧＦＲに等しいか、または実質的に等しい。一部の実施形態では、投与は、対象の腎臓におけるｅＧＦＲを増加させ、例えば、抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたる平均ｅＧＦＲは、対象のベースラインｅＧＦＲよりも大きい。一部の実施形態では、対象のベースラインｅＧＦＲは、抗体分子の投与前のｅＧＦＲである。

【０００８】

ある態様では、本開示は、腎臓におけるタンパク尿の低減を必要とする対象の腎臓におけるタンパク尿を低減させる方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば、本明細書に記載の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を対象に投与することを含み、それにより、対象の腎臓におけるタンパク尿を低減させる、方法を提供する。一部の実施形態では、タンパク尿の低減は、例えば、本明細書に記載されるように、尿タンパク質／クレアチニン比（ｕＰＣＲ）を測定することによって決定される。

【０００９】

ある態様では、本開示は、腎臓回復の誘導を必要とする対象において腎臓回復を誘導する方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば、本明細書に記載の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を対象に投与することを含み、それにより、対象の腎臓における腎臓回復を誘導する、方法を提供する。

【００１０】

ある態様では、本開示は、腎臓再生の誘導を必要とする対象において腎臓再生を誘導する方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば、本明細書に記載の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を対象に投与することを含み、それにより、対象の腎臓における腎臓再生を誘導する、方法を提供する。

【００１１】

ある態様では、本開示は、自己抗体応答の低減を必要とする対象において自己抗体応答を低減させる方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば、本明細書に記載の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を対象に投与することを含み、それにより、対象における自己抗体応答を低減させる、方法を提供する。

【００１２】

本明細書で開示する態様のいずれかの一部の実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および／または３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、および／またはＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか

、または
ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、および／またはＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。

【００１３】
ある態様では、本開示はまた、障害を処置する方法を提供し、本方法は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、抗体分子は、対象における異常にグリコシル化されたＩｇＡ（ａ－ｇ　ＩｇＡ）、例えば異常にグリコシル化されたＩｇＡ１（ａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性のある用量で投与され、それにより障害を処置する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【００１４】
ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週間、または少なくとも１、２、もしくは３か月間で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは少なくとも５０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【００１５】
ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は全ＩｇＡの異常なレベルに関連する。ある実施形態では、障害はａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害である。

【００１６】
ある実施形態では、障害は、ＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【００１７】
ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。

【００１８】
ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である。ある実施形態では、障害は皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。

【００１９】
ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　Ｉｇ

Ａのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【００２０】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【００２１】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本明細書に記載した方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【００２２】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【００２３】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【００２４】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異

的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【００２５】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【００２６】

一態様では、本開示は障害を処置する方法を特徴とし、本方法は抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、投与は、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させ、それにより障害を処置する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【００２７】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週間、または少なくとも１、２、もしくは３か月間で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは少なくとも５０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【００２８】

ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は全ＩｇＡの異常なレベルに関連する。ある実施形態では、障害はａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害である。

【００２９】

ある実施形態では、障害はＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【００３０】

ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。

【００３１】

ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である。ある実施形態では、障害は皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩ

ｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。

【００３２】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本明細書に記載の方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【００３３】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【００３４】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【００３５】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【００３６】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対

象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【００３７】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【００３８】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【００３９】

さらに別の態様では、本開示は障害を処置する方法を特徴とし、本方法は抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、抗体分子は、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い投薬量（例えば用量および頻度）で投与され、それにより障害を処置する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【００４０】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週間、または少なくとも１、２、もしくは３か月間で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは少なくとも５０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【００４１】

ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は全ＩｇＡの異常なレベルに関連する。ある実施形態では、障害はａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害である。

【００４２】

ある実施形態では、障害はＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【００４３】
ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。
【００４４】
ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である。ある実施形態では、障害は皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。
【００４５】
ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。
【００４６】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。
【００４７】
ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。
【００４８】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【００４９】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【００５０】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【００５１】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【００５２】

別の態様では、本開示は障害を処置する方法を特徴とし、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の用量または投薬量（例えば用量および頻度）を選択するステップであって、その用量または投薬量での抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い、ステップ、および選択した用量または投薬量で抗体分子を対象に投与するステップを含み、それにより障害を処置する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【００５３】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約４週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約８週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１２週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１６週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、もしくは３か月で少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも５０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低

減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【００５４】

ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は全ＩｇＡの異常なレベルに関連する。ある実施形態では、障害はａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害である。

【００５５】

ある実施形態では、障害はＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【００５６】

ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。

【００５７】

ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である。ある実施形態では、障害は皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。

【００５８】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【００５９】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５

２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【００６０】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【００６１】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【００６２】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【００６３】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【００６４】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【００６５】

一態様では、本開示は障害を処置する方法を特徴とし、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与がそれを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高いという判定に応じて、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を対象に投与するステップを含み、それにより障害を処置する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【００６６】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約４週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約８週でａ－ｇ　ＩｇＡ

のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１２週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１６週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、もしくは３か月で少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも５０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【００６７】

ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は全ＩｇＡの異常なレベルに関連する。ある実施形態では、障害はａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害である。

【００６８】

ある実施形態では、障害はＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【００６９】

ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。

【００７０】

ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である。ある実施形態では、障害は皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。

【００７１】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【００７２】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４

１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【００７３】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【００７４】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【００７５】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【００７６】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【００７７】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【００７８】
別の態様では、本開示は障害を処置する方法を特徴とし、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与がそれを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、抗体分子の投与を開始、継続、または維持する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。
【００７９】
ある実施形態では、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、抗体分子の投与を終了、中止、または変更する。ある実施形態では、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、異なる治療剤または治療モダリティーを投与する。
【００８０】
ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週間、または少なくとも１、２、もしくは３か月間で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは少なくとも５０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。
【００８１】
ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は全ＩｇＡの異常なレベルに関連する。ある実施形態では、障害はａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害である。
【００８２】
ある実施形態では、障害はＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。
【００８３】
ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。
【００８４】
ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である。ある実施形態では、障害は皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。
【００８５】
ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　Ｉｇ

Ａのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【００８６】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【００８７】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【００８８】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【００８９】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【００９０】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異

的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【００９１】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【００９２】

さらに別の態様では、本開示は障害を処置する方法を特徴とし、本方法は、ある用量または投薬量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与がそれを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ１（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルをその用量または投薬量で少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、その用量または投薬量での抗体分子の投与を開始、継続、または維持する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【００９３】

ある実施形態では、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルをその用量または投薬量で少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、その用量または投薬量での抗体分子の投与を終了、中止、または変更する。

【００９４】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週間、または少なくとも１、２、もしくは３か月間で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは少なくとも５０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【００９５】

ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は全ＩｇＡの異常なレベルに関連する。ある実施形態では、障害はａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害である。

【００９６】

ある実施形態では、障害はＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【００９７】
ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。
【００９８】
ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である。ある実施形態では、障害は皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。
【００９９】
ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。
【０１００】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。
【０１０１】
ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。
【０１０２】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【０１０３】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０１０４】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０１０５】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０１０６】

一態様では、本開示は障害を処置する方法を特徴とし、本方法は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子以外の治療剤または治療モダリティーの投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、その治療剤または治療モダリティーがａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を対象に投与するステップを含む。ある実施形態では、抗体分子は、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性のある用量または投薬量で投与される。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【０１０７】

ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、抗体分子が投与された後約４週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、抗体分子が投与された後約８週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、抗体分子が投与された後約１２週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、抗体分子が投与された後約１６週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、もしくは３か月で、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い

。ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも５０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、単回用量として投与される。ある実施形態では、治療剤または治療モダリティーは、反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０１０８】

ある実施形態では、障害は全ＩｇＡの異常なレベルに関連する。ある実施形態では、障害はａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害である。

【０１０９】

ある実施形態では、障害はＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【０１１０】

ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。

【０１１１】

ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である。ある実施形態では、障害は皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。

【０１１２】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【０１１３】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２

４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０１１４】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０１１５】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【０１１６】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０１１７】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０１１８】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０１１９】

別の態様では、本開示は、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを低減させる方法を特徴とし、本方法は、例えば対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性のある用量または投薬量で、それを必要とする対象に抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与するステップを含み、それによりａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを低減させる。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【０１２０】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週間、または少なくとも１、２、もしくは３か月間で少なくとも４０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは少なくとも５０％低減する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０１２１】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【０１２２】

ある実施形態では、対象は、ＡＰＲＩＬ関連障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、全ＩｇＡの異常なレベルに関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。

【０１２３】

ある実施形態では、対象は、ＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【０１２４】

ある実施形態では、対象は、慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。

【０１２５】

ある実施形態では、対象は、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ループス腎炎を有するかまたは有すると特定されている。

【０１２６】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０１２７】
ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０１２８】
ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【０１２９】
ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０１３０】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０１３１】
ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰ

ＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０１３２】

さらに別の態様では、本開示は、障害を処置するための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を選択する方法を特徴とし、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与がそれを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、それによりその抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を選択する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【０１３３】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０１３４】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約４週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約８週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１２週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１６週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、もしくは３か月で少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも５０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０１３５】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより

少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【０１３６】

ある実施形態では、対象は、ＡＰＲＩＬ関連障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、全ＩｇＡの異常なレベルに関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。

【０１３７】

ある実施形態では、対象は、ＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【０１３８】

ある実施形態では、対象は、慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。

【０１３９】

ある実施形態では、対象は、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ループス腎炎を有するかまたは有すると特定されている。

【０１４０】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０１４１】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０１４２】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。
【０１４３】
ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。
【０１４４】
別の態様では、本開示は、障害を処置するための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の用量または投薬量（例えば用量および頻度）を選択する方法を特徴とし、本方法は、ある用量または投薬量での抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与がそれを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、それによりその用量または投薬量を選択する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。
【０１４５】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。
【０１４６】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約４週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約８週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１２週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１６週でａ－ｇ　ＩｇＡのレベル

を少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、もしくは３か月で少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも５０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０１４７】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【０１４８】

ある実施形態では、対象は、ＡＰＲＩＬ関連障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、全ＩｇＡの異常なレベルに関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）に関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。

【０１４９】

ある実施形態では、対象は、ＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【０１５０】

ある実施形態では、対象は、慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである。

【０１５１】

ある実施形態では、対象は、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ループス腎炎を有するかまたは有すると特定されている。

【０１５２】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステッ

プをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０１５３】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０１５４】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０１５５】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０１５６】

別の態様では、本開示は、障害を処置するための対象を選択する方法を特徴とし、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与がそれを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡ（例えばａ－ｇ　ＩｇＡ１）のレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、それによりその対象を選択する。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【０１５７】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３

０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０１５８】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約４週でａ－ｇ ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約８週でａ－ｇ ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１２週でａ－ｇ ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体分子が投与された後約１６週でａ－ｇ ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ ＩｇＡのレベルを、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、もしくは３か月で少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ ＩｇＡのレベルを少なくとも５０％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ ＩｇＡのレベルを、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０１５９】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。ある実施形態では、対象は、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、本方法は、対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む。

【０１６０】

ある実施形態では、対象は、ＡＰＲＩＬ関連障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、全ＩｇＡの異常なレベルに関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ａ－ｇ ＩｇＡ（例えばａ－ｇ ＩｇＡ１）に関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。

【０１６１】

ある実施形態では、対象は、ＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、ＩｇＡＮは家族性ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡは成人ＩｇＡＮである。ある実施形態では、ＩｇＡＮは移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである。

【０１６２】

ある実施形態では、対象は、慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、ＣＫＤは、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤで

ある。

【０１６３】

ある実施形態では、対象は、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）を有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、ループス腎炎を有するかまたは有すると特定されている。

【０１６４】

ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０１６５】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるか、必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０１６６】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０１６７】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０１６８】

別の態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法を特徴とし、本方法は、有効量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内にワクチン（例えば本明細書に記載したワクチン）を受けたかまたは受けようとしており、それによりＩｇＡ腎症が処置される。

【０１６９】

ある実施形態では、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与の前、投与と同時に、また

は投与の後に、対象にワクチンを投与するステップをさらに含む。

【０１７０】

別の態様では、本開示は、対象にワクチン接種する方法を特徴とし、本方法は、有効量のワクチン（例えば本明細書に記載したワクチン）を対象に投与するステップを含み、対象は、ワクチンの投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内に抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を受けたかまたは受けようとしており、それにより対象がワクチン接種される。

【０１７１】

ある実施形態では、本方法は、ワクチンの投与の前、投与と同時に、または投与の後に、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を対象に投与するステップをさらに含む。

【０１７２】

さらに別の態様では、本開示は、障害を処置する方法を特徴とし、本方法は、例えば対象におけるＩｇＭのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させるかまたは低減させる可能性のある用量または投薬量で抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、それにより障害を処置する。

【０１７３】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０１７４】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＭのレベルを少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０１７５】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるＩｇＭのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いＩｇＭのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。

【０１７６】

ある実施形態では、障害はＩｇＭの異常なレベルに関連している。ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）または腎傷害である。ある実施形態では、障害は線維症である。ある実施形態では、障害はＩｇＭ媒介神経障害、例えば抗ＭＡＧ神経障害または抗ＧＭ１に関連する神経障害である。ある実施形態では、障害は全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）である。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを所定のパーセンテージ以下低減させる。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させる。

【０１７７】

ある実施形態では、ＩｇＭのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のＩｇＭのレベルを決定するステップを含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＭのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＡ（全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡ）および／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０１７８】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【０１７９】

ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるかまたは受ける必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０１８０】

ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０１８１】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０１８２】

別の態様では、本開示は、対象におけるＩｇＭのレベルを低減させる方法を特徴とし、本方法は、例えば対象におけるＩｇＭのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させるかまたは低減させる可能性のある用量または投薬量で抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによりＩｇＭのレベルを低減させる。

【０１８３】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０１８４】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＭのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０１８５】
ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるＩｇＭのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いＩｇＭのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。

【０１８６】
ある実施形態では、障害はＩｇＭの異常なレベルに関連している。ある実施形態では、障害は慢性腎疾患（ＣＫＤ）または腎傷害である。ある実施形態では、障害は線維症である。ある実施形態では、障害はＩｇＭ媒介神経障害、例えば抗ＭＡＧ神経障害または抗ＧＭ１に関連する神経障害である。ある実施形態では、障害は全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）である。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを所定のパーセンテージ以下低減させる。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させる。

【０１８７】
ある実施形態では、ＩｇＭのレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のＩｇＭのレベルを決定するステップを含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＭのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中のＩｇＡ（全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡ）および／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに

含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０１８８】

ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるかまたは受ける必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０１８９】

ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０１９０】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０１９１】

別の態様では、本開示は、障害を処理する方法を特徴とし、本方法は、例えば対象におけるＩｇＡおよびＩｇＭのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させるかまたは低減させる可能性を有する用量または投薬量で抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、それにより障害を処理する。

【０１９２】

ある実施形態では、ＩｇＡのレベルは、全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを含むかまたは全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡのレベルである。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【０１９３】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３

１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０１９４】

ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを所定のパーセンテージ以下低減させる。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させる。

【０１９５】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、全ＩｇＡのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＭのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、例えば所定の期間にわたって、ＩｇＡ（例えば全および／またはａ－ｇ　ＩｇＡ）のレベルを少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％、およびＩｇＭのレベルを少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０１９６】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＭのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いＩｇＭのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。

【０１９７】

ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は、ＩｇＡ（例えば全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡ）および／またはＩｇＭの異常なレベルに関連しており、例えば本明細書に記載した障害である。ある実施形態では、障害は全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）である。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを所定のパーセンテージ以下低減させる。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させる。ある実施形態では、ＩｇＡおよび／またはＩｇＭ（および必要に応じてＩ

ｇＧ）のレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態において、本方法は、試料中のＩｇＭのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態において、本方法は、試料中のＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０１９８】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【０１９９】

ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるかまたは受ける必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０２００】

ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０２０１】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０２０２】

さらに別の態様では、本開示は、対象におけるＩｇＡおよびＩｇＭのレベルを低減させる方法を特徴とし、本方法は、例えば対象におけるＩｇＡおよびＩｇＭのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させるかまたは低減させる可能性が高い用量または投薬量で抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、それによりＩｇＡおよびＩｇＭのレベルを低減させる。

【０２０３】

ある実施形態では、ＩｇＡのレベルは、全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを含むかまたは全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡのレベルである。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【０２０４】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４

１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０２０５】

ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを所定のパーセンテージ以下低減させる。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させる。

【０２０６】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、全ＩｇＡのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＭのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、例えば所定の期間にわたって、ＩｇＡ（例えば全および／またはａ－ｇ　ＩｇＡ）のレベルを少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％、およびＩｇＭのレベルを少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０２０７】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＭのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いＩｇＭのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは

受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。

【０２０８】

ある実施形態では、障害はＡＰＲＩＬ関連障害である。ある実施形態では、障害は、ＩｇＡ（例えば全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡ）および／またはＩｇＭの異常なレベルに関連しており、例えば本明細書に記載した障害である。ある実施形態では、障害は全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）である。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを所定のパーセンテージ以下低減させる。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させる。ある実施形態では、ＩｇＡおよび／またはＩｇＭ（および必要に応じてＩｇＧ）のレベルは、対象からの試料中で決定される。ある実施形態では、本方法は、対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態において、本方法は、試料中のＩｇＭのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態において、本方法は、試料中のＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む。ある実施形態では、本方法は、対象から試料を取得するステップをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０２０９】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【０２１０】

ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるかまたは受ける必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０２１１】

ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０２１２】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０２１３】

別の態様では、本開示は、障害を処置する方法を特徴とし、本方法は、有効量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、障害は、

（ａ）進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）（例えば約３０または４５に等しいかまたはそれより大きなｅＧＦＲを伴う）；

（ｂ）移植後ＩｇＡＮ；
（ｃ）小児ＩｇＡＮ；
（ｄ）ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎；
（ｅ）半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ；
（ｆ）ＩｇＡ血管炎；
（ｇ）ＩｇＡ皮膚炎；
（ｈ）ＩｇＭ媒介神経障害（抗ＭＡＧまたは抗ＧＭ１）；
（ｉ）ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）；または
（ｊ）ループス腎炎である。

【０２１４】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む。

【０２１５】

ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＡを低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＭを低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、ＩｇＡのレベルは、全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを含むかまたは全ＩｇＡおよび／またはａ－ｇ　ＩｇＡのレベルである。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルは、ａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルを含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１のレベルである。

【０２１６】

ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを所定のパーセンテージ以下低減させる。ある実施形態では、投与は、対象におけるＩｇＧのレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させる。

【０２１７】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、全ＩｇＡのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＭのレベルを、例えば所定の期間にわたって少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。あ

る実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、例えば所定の期間にわたって、ＩｇＡ（例えば全および／またはａ－ｇ　ＩｇＡ）のレベルを少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％、およびＩｇＭのレベルを少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減させるかまたは低減させる可能性が高い。ある実施形態では、抗体分子は単回用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は反復用量として投与される。ある実施形態では、抗体分子は皮下投与される。ある実施形態では、抗体分子は静脈内投与される。

【０２１８】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＭのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いＩｇＭのレベルを有するかまたは有すると特定されている。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである。ある実施形態では、対象は、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない。

【０２１９】

ある実施形態では、障害は進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）（例えば約３０または４５に等しいかまたはそれより大きなｅＧＦＲを伴う）である。ある実施形態では、障害は移植後ＩｇＡＮである。ある実施形態では、障害は小児ＩｇＡＮである。ある実施形態では、障害はヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎である。ある実施形態では、障害は半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮである。ある実施形態では、障害はＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ皮膚炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＭ媒介神経障害（抗ＭＡＧまたは抗ＧＭ１）である。ある実施形態では、障害はワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害はループス腎炎である。

【０２２０】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【０２２１】

ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている。ある実施形態では、対象は、例えば抗体分子の投与から１、２、３、４、５、もしくは６日以内、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるかまたは受ける必要があると特定されている。ある実施形態では、対象は、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける。

【０２２２】

ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる。ある実施形態では、抗体分子の投与は、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇ

Ａ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する。

【０２２３】

ある実施形態では、ワクチンは破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む。ある実施形態では、対象は、抗体分子が投与された後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する。

【０２２４】

別の態様では、本開示は、自己抗原に関連する障害を処置する方法を特徴とし、本方法は、有効量の治療剤または治療モダリティーを、それを必要とする対象に投与するステップを含み、投与は、対象における自己抗原のレベルを少なくとも所定のパーセンテージだけ低減させるかまたは低減させる可能性が高い。

【０２２５】

ある実施形態では、対象はヒトである。ある実施形態では、対象は、ＡＰＲＩＬ関連障害を有するかまたは有すると特定されている。

【０２２６】

ある実施形態では、自己抗原のレベルは、対象からの試料中で決定される。実施形態、本方法は、対象から試料を取得することをさらに含む。ある実施形態では、試料は血液または血清試料である。

【０２２７】

ある実施形態では、本方法は、対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは小分子である。ある実施形態では、第２の治療剤または治療モダリティーは抗体分子である。

【０２２８】

ある態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、

抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から利益を得る対象の特定に応じて、有効量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を対象に投与することを含み、

抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、

利益が、以下、

（ｉ）対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内でのＡＰＲＩＬのレベルの９０％以上の低減、

（ｉｉ）対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、

（ｉｉｉ）対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内での２４時間尿タンパク質クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の３０％以上の低減、または

（ｉｖ）対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことのうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を含み、

それにより、ＩｇＡ腎症を処置する、方法を特色とする。

【０２２９】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を

含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。

【０２３０】

ある実施形態では、対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のＡＰＲＩＬのレベルである。ある実施形態では、対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のＧｄ－ＩｇＡのレベルである。ある実施形態では、対象のベースラインｕＰＣＲは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のｕＰＣＲである。ある実施形態では、対象のベースラインｅＧＦＲは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のｅＧＦＲである。

【０２３１】

ある実施形態では、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与から利益を得る対象を特定することをさらに含む。

【０２３２】

ある実施形態では、利益は、（ｉｉ）対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、および（ｉｖ）対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持または増加させる）ことを含む。

【０２３３】

ある実施形態では、ＡＰＲＩＬのレベルは、対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内で９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上低減している。ある実施形態では、Ｇｄ－ＩｇＡ１のレベルは、対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内で６５％、７０％、７５％、８５％、９０％、９５％、またはそれ以上低減している。ある実施形態では、２４時間ｕＰＣＲは、対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内で３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、またはそれ以上低減している。ある実施形態では、平均ｅＧＦＲは、対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４か月の期間にわたって保存されている（例えば、維持または増加されている）。

【０２３４】

ある実施形態では、利益は、（ｖ）対象のベースラインレベルのＩｇＧと比較して、ＩｇＧのレベルの低減をさらに含み、必要に応じて、ＩｇＧのレベルは、抗ｇｄ－ＩｇＡ１ＩｇＧのレベルである。ある実施形態では、利益は、（ｖｉ）対象のベースラインレベルのＩｇＡと比較して、ＩｇＡのレベルの低減をさらに含む。ある実施形態では、利益は、（ｖｉｉ）対象が抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されていなかった場合の１２か月の期間にわたる予想される平均ｅＧＦＲに対して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の１２か月の期間にわたる平均ｅＧＦＲの比が、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５であることをさらに含む。ある実施形態では、利益は、（ｖｉｉ）対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内での５％、１０％、１５％、またはそれ以上のｅＧＦＲの減少を有しないことをさらに含む。

【０２３５】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前に、以下、（ａ）少なくと

も３か月間、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤もしくはアンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）を受けたこと、（ｂ）０．７５ｇ／ｇ超のｕＰＣＲ、もしくは１．０ｇ／日超の２４時間尿タンパク質（ＵＰ）のレベル、または（ｃ）３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}超のｅＧＦＲのうちの１つ以上（例えば、２つまたは全て）を有する。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前に、以下、（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、または（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}以下のｅＧＦＲのうちの１つまたは両方を有する。

【０２３６】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。

【０２３７】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分は皮下投与される。

【０２３８】

ある態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、有効量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、

抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、

投与が、以下、

（ｉ）対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内でのＡＰＲＩＬのレベルの９０％以上の低減、

（ｉｉ）対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、

（ｉｉｉ）対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内での２４時間尿タンパク質クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の３０％以上の低減、または

（ｉｖ）対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の

少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことのうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）をもたらし、
それによりＩｇＡ腎症を処置する、方法。
【０２３９】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。
【０２４０】
ある実施形態では、対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のＡＰＲＩＬのレベルである。ある実施形態では、対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のＧｄ－ＩｇＡのレベルである。ある実施形態では、対象のベースラインｕＰＣＲは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のｕＰＣＲである。ある実施形態では、対象のベースラインｅＧＦＲは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のｅＧＦＲである。
【０２４１】
ある実施形態では、利益は、（ｉｉ）対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、および（ｉｖ）対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことを含むか、または投与は、（ｉｉ）および（ｉｖ）をもたらす。
【０２４２】
ある実施形態では、ＡＰＲＩＬのレベルは、対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内で９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれ以上低減している。ある実施形態では、Ｇｄ－ＩｇＡ１のレベルは、対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内で６５％、７０％、７５％、８５％、９０％、９５％、またはそれ以上低減している。ある実施形態では、２４時間ｕＰＣＲは、対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内で３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、またはそれ以上低減している。ある実施形態では、平均ｅＧＦＲは、対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、少なくとも１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、または２４か月の期間にわたって保存されている（例えば、維持または増加されている）。
【０２４３】
ある実施形態では、投与は、（ｖ）対象のベースラインレベルのＩｇＧと比較して、ＩｇＧのレベルの低減をさらにもたらし、必要に応じて、ＩｇＧのレベルは、抗ｇｄ－ＩｇＡ１　ＩｇＧのレベルである。ある実施形態では、投与は、（ｖｉ）対象のベースラインレベルのＩｇＡと比較して、ＩｇＡのレベルの低減をさらにもたらす。ある実施形態では、投与は、（ｖｉｉ）対象が抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されていなかった場合の１２か月の期間にわたる予想される平均ｅＧＦＲに対して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の１

２か月の期間にわたる平均ｅＧＦＲの比が、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５であることをさらにもたらす。ある実施形態では、投与は、（ｖｉｉ）対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内での５％、１０％、１５％、またはそれ以上のｅＧＦＲの減少を有しないことをさらにもたらす。

【０２４４】

ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前に、以下、（ａ）少なくとも３か月間、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤もしくはアンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）を受けたこと、（ｂ）０．７５ｇ／ｇ超のｕＰＣＲ、もしくは１．０ｇ／日超の２４時間尿タンパク質（ＵＰ）のレベル、または（ｃ）３０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}超のｅＧＦＲのうちの１つ以上（例えば、２つまたは全て）を有する。ある実施形態では、対象は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前に、以下、（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、または（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}以下のｅＧＦＲのうちの１つまたは両方を有する。

【０２４５】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。

【０２４６】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分は皮下投与される。

【０２４７】

ある態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、有効量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、

対象が、（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）、もしくは（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方を有するか、または有することが特定されており、

必要に応じて、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、

それによりＩｇＡ腎症を処置する、方法。

【０２４８】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。

【０２４９】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）、または（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方を有する対象の特定に応じて投与される。

【０２５０】

ある実施形態では、本方法は、（ａ）２．０ｇ／日超のタンパク尿レベル、（ｂ）６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}未満の推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）、または（ｃ）（ａ）および（ｂ）の両方を有する対象を特定することをさらに含む。

【０２５１】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。

【０２５２】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静

脈内投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分は皮下投与される。

【０２５３】

ある態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、有効量の第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、

対象が、少なくとも６００ｍｇの用量で２週間に１回、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されており、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体の投与が、中止され、

第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、

それによりＩｇＡ腎症を処置する、方法。

【０２５４】

一部の実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。

【０２５５】

ある実施形態では、少なくとも６００ｍｇの用量で２週間に１回、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象の特定に応じて、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与は、中止され、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、投与される。

【０２５６】

ある実施形態では、本方法は、（ａ）少なくとも６００ｍｇの用量で２週間に１回、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象を特定することと、（ｂ）第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与を中止することと、をさらに含む。

【０２５７】

ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。

【０２５８】

ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、

５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内投与される。ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分は皮下投与される。

【０２５９】

ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＢＩＯＮ－１３０１、またはＷＯ２０１０／１０００５６、ＷＯ２０１５／０３４３６４、ＷＯ２０１６／１１０５８７、およびＷＯ２０２１／２４３２９８に開示される抗ＡＰＲＩＬ抗体分子のうちのいずれか１つである。

【０２６０】

ある態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、少なくとも６００ｍｇの用量で２週間に１回、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、

対象が、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されており、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、中止され、

それによりＩｇＡ腎症を処置する、方法。

【０２６１】

一部の実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。

【０２６２】

ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象の特定に応じて投与される。

【０２６３】

ある実施形態では、本方法は、（ａ）第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象を特定することと、（ｂ）第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与を中止することと、をさらに含む。

【０２６４】

ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、第１の抗Ａ

ＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。

【０２６５】

ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内投与される。ある実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分は皮下投与される。

【０２６６】

ある実施形態では、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＢＩＯＮ－１３０１、またはＷＯ２０１０／１０００５６、ＷＯ２０１５／０３４３６４、ＷＯ２０１６／１１０５８７、およびＷＯ２０２１／２４３２９８に開示される抗ＡＰＲＩＬ抗体分子のうちのいずれか１つである。

【０２６７】

ある態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、有効量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、

対象が、（ｉ）ブデソニド（例えば、１日１回１６ｍｇの用量で）（ｉｉ）アトラセンタン（例えば、１日１回０．７５ｍｇの用量で）、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン（例えば、１日１回５ｍｇもしくは１０ｍｇの用量で）、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロン（例えば、１日１回）を投与されており、（ｉ）ブデソニド、（ｉｉ）アトラセンタン、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロンの投与が、中止され、

抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、

それによりＩｇＡ腎症を処置する、方法。

【０２６８】

一部の実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。

【０２６９】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、（ｉ）ブデソニド（例えば、１日１回１６ｍｇの用量で）、（ｉｉ）アトラセンタン（例えば、１日１回０．７５ｍｇの用量で）、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン（例えば、１日１回５ｍｇもしくは１０ｍｇの用量で）、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロン（例えば、１日１回）を投与されている対象の特定に応じて投与される。

【０２７０】

ある実施形態では、本方法は、（ａ）（ｉ）ブデソニド（例えば、１日１回１６ｍｇの用量で）、（ｉｉ）アトラセンタン（例えば、１日１回０．７５ｍｇの用量で）、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン（例えば、１日１回５ｍｇもしくは１０ｍｇの用量で）、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロン（例えば、１日１回）を投与されている対象を特定することと、（ｂ）（ｉ）ブデソニド、（ｉｉ）アトラセンタン、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロンの投与を中止することと、をさらに含む。

【０２７１】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。

【０２７２】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分は皮下投与される。

【０２７３】

ある態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、（ｉ）ブデソニド（例えば、１日１回１６ｍｇの用量で）、（ｉｉ）アトラセンタン（例えば、１日１回０．７５ｍｇの用量で）、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン（例えば、１日１回５ｍｇもしくは１０ｍｇの用量で）、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロン（例えば、１日１回）を、それを必要とする対象に投与することを含み、

対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されており、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、中止され、

それによりＩｇＡ腎症を処置する、方法。

【０２７４】
一部の実施形態では、第１の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。
【０２７５】
ある実施形態では、（ｉ）ブデソニド、（ｉｉ）アトラセンタン、（ｉｉｉ）ダパグリフロジン、または（ｉｖ）メチルプレドニゾロンは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象の特定に応じて投与される。
【０２７６】
ある実施形態では、本方法は、（ａ）抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与されている対象を特定することと、（ｂ）抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与を中止することと、をさらに含む。
【０２７７】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。
【０２７８】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内投与される。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分は皮下投与される。
【０２７９】

ある態様では、本開示は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む療法のための対象を選択する方法であって、方法が、
（ａ）対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後に、以下、
（ｉ）対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内でのＡＰＲＩＬのレベルの９０％以上の低減、
（ｉｉ）対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、
（ｉｉｉ）対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内での２４時間尿タンパク質クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の３０％以上の低減、または
（ｉｖ）対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことのうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するか否かを決定することと、
（ｂ）対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後に、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、または（ｉｖ）のうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するという決定に基づいて、対象を選択することと、を含み、
抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与されるべきであり、
対象が、ＩｇＡ腎症を有するかまたはＩｇＡ腎症を有するリスクがあり、
それにより、対象を選択する、方法を特色とする。

【０２８０】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。

【０２８１】

ある実施形態では、対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のＡＰＲＩＬのレベルである。ある実施形態では、対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のＧｄ－ＩｇＡのレベルである。ある実施形態では、対象のベースラインｕＰＣＲは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のｕＰＣＲである。ある実施形態では、対象のベースラインｅＧＦＲは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のｅＧＦＲである。

【０２８２】

ある実施形態では、対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後に、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、または（ｉｖ）のうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するか否かを決定することは、少なくとも部分的に、実施例１０に記載した試験に基づく。

【０２８３】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは

１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。

【０２８４】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は皮下投与されるべきである。ある実施形態では、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を対象に投与することをさらに含む。

【０２８５】

ある態様では、本開示は、対象のための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む療法を選択する方法であって、

（ａ）対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後に、以下、

（ｉ）対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１か月投与内でのＡＰＲＩＬのレベルの９０％以上の低減、

（ｉｉ）対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内でのガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルの６０％以上の低減、

（ｉｉｉ）対象のベースラインｕＰＣＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の９か月投与内での２４時間尿タンパク質クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の３０％以上の低減、または

（ｉｖ）対象のベースラインｅＧＦＲと比較して、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後の少なくとも１２か月の期間にわたって平均ｅＧＦＲを保存する（例えば、維持もしくは増加させる）ことのうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するか否かを決定することと、

（ｂ）対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後に、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、または（ｉｖ）のうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するという決定に基づいて、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む療法を選択することと、を含み、

抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が、月に１回以下で投与され、

対象が、ＩｇＡ腎症を有するかまたはＩｇＡ腎症を有するリスクがあり、

それにより、療法を選択する、方法を特色とする。

【０２８６】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む。
【０２８７】
ある実施形態では、対象のベースラインレベルのＡＰＲＩＬは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のＡＰＲＩＬのレベルである。ある実施形態では、対象のベースラインレベルのＧｄ－ＩｇＡは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のＧｄ－ＩｇＡのレベルである。ある実施形態では、対象のベースラインｕＰＣＲは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のｕＰＣＲである。ある実施形態では、対象のベースラインｅＧＦＲは、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与前（例えば、第１の投与前）のｅＧＦＲである。
【０２８８】
ある実施形態では、対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与後に、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、または（ｉｖ）のうちの１つ以上（例えば、２つ、３つ、または全て）を有するか否かを決定することは、少なくとも部分的に、実施例１０に記載した試験に基づく。
【０２８９】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、シベプレンリマブである。
【０２９０】
ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、２ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、４ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、８ｍｇ／ｋｇの用量で投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、月に１回、２か月に１回、３か月に１回、または６か月に１回投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１

１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内または皮下投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は静脈内投与されるべきである。ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は皮下投与されるべきである。ある実施形態では、本方法は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を対象に投与することをさらに含む。

【０２９１】

列挙した実施形態

１．障害を処置する方法であって、

本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、

抗体分子が、対象における異常にグリコシル化されたＩｇＡ（ａ－ｇ　ＩｇＡ）のレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高い用量で投与され、

それにより障害を処置する、方法。

【０２９２】

２．障害を処置する方法であって、

本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、

投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させ、

それにより障害を処置する、方法。

【０２９３】

３．障害を処置する方法であって、

本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、

抗体分子は、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高い投薬量（例えば用量および頻度）で投与され、

それにより障害を処置する、方法。

【０２９４】

４．障害を処置する方法であって、

本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の用量または投薬量（例えば用量および頻度）を選択するステップであって、その用量または投薬量での抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高い、ステップ、および

選択された用量または投薬量で抗体分子を対象に投与するステップを含み、

それにより障害を処置する、方法。

【０２９５】

５．障害を処置する方法であって、

本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いという判定に応じて、抗Ａ

ＰＲＩＬ抗体分子を対象に投与するステップを含み、
それにより障害を処置する、方法。
【０２９６】
６．障害を処置する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、抗体分子の投与を開始、継続、または維持し、
必要に応じて、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、抗体分子の投与を終了、中止、もしくは変更し、および／または異なる治療剤もしくは治療モダリティーを投与する、方法。
【０２９７】
７．障害を処置する方法であって、
ある用量または投薬量での本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるか低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
抗体分子がその用量または投薬量でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、その用量または投薬量での抗体分子の投与を開始、継続、または維持し、
必要に応じて、抗体分子がその用量または投薬量でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、その用量または投薬量での抗体分子の投与を終了、中止、もしくは変更する、方法。
【０２９８】
８．障害を処置する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子以外の治療剤または治療モダリティーの投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
治療剤または治療モダリティーがａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を対象に投与するステップを含む、方法。
【０２９９】
９．対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを低減させる方法であって、
対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを例えば少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性のある用量または投薬量で、それを必要とする対象に本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与するステップを含み、
それによりａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを低減させる、方法。
【０３００】
１０．障害を処置するための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を選択する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、

または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
それにより抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を選択する、方法。
【０３０１】
１１．障害を処置するための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の用量または投薬量（例えば用量および頻度）を選択する方法であって、
ある用量または投薬量での本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるか低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
それにより用量または投薬量を選択する、方法。
【０３０２】
１２．障害を処置するための対象を選択する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
それにより対象を選択し、
必要に応じて、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、抗体分子の投与を終了、中止、もしくは変更し、または異なる治療剤もしくは治療モダリティーを投与する、方法。
【０３０３】
１３．ａ－ｇ　ＩｇＡがａ－ｇ　ＩｇＡ１を含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１である、実施形態１から１２のいずれかに記載の方法。
【０３０４】
１４．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、もしくは３か月で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態１から１３のいずれかに記載の方法。
【０３０５】
１５．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態１から１４のいずれかに記載の方法。
【０３０６】
１６．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態１から１５のいずれかに記載の方法。
【０３０７】
１７．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態１から１６のいずれかに記載の方法。
【０３０８】
１８．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０

％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態１から１７のいずれかに記載の方法。

【０３０９】

１９．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが少なくとも５０％低減する、実施形態１から１８のいずれかに記載の方法。

【０３１０】

２０．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する、実施形態１から１９のいずれかに記載の方法。

【０３１１】

２１．抗体分子が単回用量として投与される、実施形態１から２０のいずれかに記載の方法。

【０３１２】

２２．抗体分子が反復用量として投与される、実施形態１から２０のいずれかに記載の方法。

【０３１３】

２３．抗体分子が皮下投与される、実施形態１から２２のいずれかに記載の方法。

【０３１４】

２４．抗体分子が静脈内投与される、実施形態１から２２のいずれかに記載の方法。

【０３１５】

２５．障害がＡＰＲＩＬ関連障害である、実施形態１から２４のいずれかに記載の方法。

【０３１６】

２６．障害が全ＩｇＡの異常なレベルに関連する、実施形態１から２５のいずれかに記載の方法。

【０３１７】

２７．障害がａ－ｇ　ＩｇＡに関連する障害である、実施形態１から２６のいずれかに記載の方法。

【０３１８】

２８．障害がＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である、実施形態１から２７のいずれかに記載の方法。

【０３１９】

２９．ＩｇＡＮが家族性ＩｇＡＮである、実施形態２８に記載の方法。

【０３２０】

３０．ＩｇＡＮが成人ＩｇＡＮである、実施形態２８に記載の方法。

【０３２１】

３１．ＩｇＡＮが移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである、実施形態２８に記載の方法。

【０３２２】

３２．障害が慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である、実施形態１から２７のいずれかに記載の方法。

【０３２３】

３３．ＣＫＤが、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである、実施形態３２に記載の方法。

【０３２４】

３４．障害がヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である、実施形態１から２７のいずれかに記載の方法。

【０３２５】

３５．障害が皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である、実施形態１から２７のいずれかに記載の方法。

【０３２６】
３６．障害がＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である、実施形態１から２７のいずれかに記載の方法。
【０３２７】
３７．障害がワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、実施形態１から２７のいずれかに記載の方法。
【０３２８】
３８．障害がループス腎炎である、実施形態１から２７のいずれかに記載の方法。
【０３２９】
３９．対象がヒトである、実施形態１から３８のいずれかに記載の方法。
【０３３０】
４０．対象が、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている、実施形態１から３９のいずれかに記載の方法。
【０３３１】
４１．対象が、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている、実施形態１から４０のいずれかに記載の方法。
【０３３２】
４２．対象が、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるか受けているところである、実施形態１から４１のいずれかに記載の方法。
【０３３３】
４３．対象が、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない、実施形態１から４１のいずれかに記載の方法。
【０３３４】
４４．対象が、抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている、実施形態１から４３のいずれかに記載の方法。
【０３３５】
４５．対象が、抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるかまたは受ける必要があると特定されている、実施形態１から４３のいずれかに記載の方法。
【０３３６】
４６．対象が、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける、実施形態４４または４５に記載の方法。
【０３３７】
４７．抗体分子の投与が、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる、実施形態４４から４６のいずれかに記載の方法。
【０３３８】
４８．抗体分子の投与が、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない、実施形態４４から４７のいずれかに記載の方法。
【０３３９】
４９．対象が、抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原

特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する、実施形態４４から４８のいずれかに記載の方法。

【０３４０】

５０．ワクチンが破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む、実施形態４４から４９のいずれかに記載の方法。

【０３４１】

５１．対象が、抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する、実施形態５０に記載の方法。

【０３４２】

５２．対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている、実施形態１から５１のいずれかに記載の方法。

【０３４３】

５３．対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む、実施形態１から５２のいずれかに記載の方法。

【０３４４】

５４．抗体分子が、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む、実施形態１から５３のいずれかに記載の方法。

【０３４５】

５５．抗体分子が、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む、実施形態１から５４のいずれかに記載の方法。

【０３４６】

５６．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、対象からの試料中で決定される、実施形態１から５５のいずれかに記載の方法。

【０３４７】

５７．対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態１から５６のいずれかに記載の方法。

【０３４８】

５８．試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態１から５７のいずれかに記載の方法。

【０３４９】

５９．試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態１から５８のいずれかに記載の方法。

【０３５０】

６０．対象から試料を取得するステップをさらに含む、実施形態１から５９のいずれか

に記載の方法。
【０３５１】
６１．試料が血液または血清試料である、実施形態６０に記載の方法。
【０３５２】
６２．対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む、実施形態１から６１のいずれかに記載の方法。
【０３５３】
６３．第２の治療剤または治療モダリティーが小分子である、実施形態６２に記載の方法。
【０３５４】
６４．第２の治療剤または治療モダリティーが抗体分子である、実施形態６２に記載の方法。
【０３５５】
６５．ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、
有効量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、
対象が、抗体分子の投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内にワクチン（例えば本明細書に記載したワクチン）を受けたかまたは受けようとしており、
それによりＩｇＡ腎症を処置する、方法。
【０３５６】
６６．抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを対象に投与するステップをさらに含む、実施形態６５に記載の方法。
【０３５７】
６７．対象にワクチン接種する方法であって、
有効量のワクチン（例えば本明細書に記載したワクチン）を対象に投与するステップを含み、
対象が、ワクチンの投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内に抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を受けたかまたは受けようとしており、
それにより対象がワクチン接種される、方法。
【０３５８】
６８．ワクチンの投与の前、投与と同時に、または投与の後に、抗体分子を対象に投与するステップをさらに含む、実施形態６７に記載の方法。
【０３５９】
６９．ワクチンが筋肉内に投与される、実施形態４４から６８のいずれかに記載の方法。
【０３６０】
７０．対象におけるＩｇＡ腎症の処置における使用のための組成物であって、組成物が約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を含み、
対象が、抗体分子の投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内にワクチン（例えば本明細書に記載したワクチン）を受けたかまたは受けようとしている、組成物。
【０３６１】
７１．さらに、対象に、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンが投与されている、実施形態７０に記載の使用のための組成物。
【０３６２】

７２．対象へのワクチン接種における使用のための組成物であって、有効量のワクチン（例えば本明細書に記載したワクチン）を含み、
対象が、ワクチンの投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内に抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を受けたかまたは受けようとしており、対象が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を受けたかまたは受けようとしている、組成物。

【０３６３】

７３．対象が、ワクチンの投与の前、投与と同時に、または投与の後に、抗体分子を投与される、実施形態７２に記載の使用のための組成物。

【０３６４】

７４．対象における障害の処置における使用のための組成物であって、
約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含み、
投薬量が、対象における異常にグリコシル化されたＩｇＡ（ａ－ｇ　ＩｇＡ）のレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高い、組成物。

【０３６５】

７５．対象における障害の処置における使用のための組成物であって、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含み、
投薬量が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させる、組成物。

【０３６６】

７６．対象における障害の処置における使用のための組成物であって、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性のある投薬量（例えば用量および頻度）で、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含み、
投薬量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量である、組成物。

【０３６７】

７７．対象における障害の処置における使用のための組成物であって、組成物が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で対象に対して本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含み、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子以外の治療剤または治療モダリティーの投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、製剤化され投与される、組成物。

【０３６８】

７８．対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルの低減における使用のための組成物であって、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％

、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高い用量または投薬量で、それを必要とする対象に対して本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含み、

用量または投薬量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量である、組成物。

【０３６９】

７９．ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、

抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で、それを必要とする対象に投与するステップを含み、

対象が、抗体分子の投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内にワクチン（例えば本明細書に記載したワクチン）を受けたかまたは受けようとしており、

それによりＩｇＡ腎症を処置する、方法。

【０３７０】

８０．抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを対象に投与するステップをさらに含む、実施形態７９に記載の方法。

【０３７１】

８１．対象にワクチン接種する方法であって、

有効量のワクチン（例えば本明細書に記載したワクチン）を対象に投与するステップを含み、

対象が、ワクチンの投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内に抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を受けたかまたは受けようとしており、対象が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を受けたかまたは受けようとしており、

それにより対象がワクチン接種される、方法。

【０３７２】

８２．ワクチンの投与の前、投与と同時に、または投与の後に、抗体分子を対象に投与するステップをさらに含む、実施形態８１に記載の方法。

【０３７３】

８３．障害を処置する方法であって、

本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、

抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、

対象に投与された投薬量が、対象における異常にグリコシル化されたＩｇＡ（ａ－ｇＩｇＡ）のレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高く、

それにより障害を処置する、方法。

【０３７４】

８４．障害を処置する方法であって、

約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは

８００ｍｇの固定用量で、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、
投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させ、
それにより障害を処置する、方法。
【０３７５】
８５．障害を処置する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与するステップを含み、
抗体分子が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高い投薬量（例えば用量および頻度）で投与され、
投薬量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量であり、
それにより障害を処置する、方法。
【０３７６】
８６．障害を処置する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の用量または投薬量（例えば用量および頻度）を選択するステップであって、
用量または投薬量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量であり、
その用量または投薬量での抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高い、ステップ、および
選択された用量または投薬量で抗体分子を対象に投与するステップを含み、
それにより障害を処置する、方法。
【０３７７】
８７．障害を処置する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いという判定に応じて、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で対象に投与するステップを含み、
それにより障害を処置する、方法。
【０３７８】
８８．障害を処置する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋ

ｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で抗体分子の投与を開始、継続、または維持し、
必要に応じて、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、抗体分子の投与を終了、中止、もしくは変更し、および／または異なる治療剤もしくは治療モダリティーを投与する、方法。
【０３７９】
８９．障害を処置する方法であって、
ある用量または投薬量での本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるか低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
抗体分子がその用量または投薬量でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、その用量または投薬量での抗体分子の投与を開始、継続、または維持し、
その用量または投薬量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量であり、
必要に応じて、抗体分子がその用量または投薬量でａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、その用量または投薬量での抗体分子の投与を終了、中止、もしくは変更する、方法。
【０３８０】
９０．障害を処置する方法であって、
本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子以外の治療剤または治療モダリティーの投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
治療剤または治療モダリティーがａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で対象に投与するステップを含む、方法。
【０３８１】
９１．対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを低減させる方法であって、
対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性のある用量または投薬量で、それを必要とする対象に本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を投与するステップを含み、
その用量または投薬量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量であり、
それによりａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを低減させる、方法。
【０３８２】
９２．障害を処置するための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を選択する方法であって、
約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量での本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４

０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
それにより抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を選択する、方法。
【０３８３】
９３．障害を処置するための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の用量または投薬量（例えば用量および頻度）を選択する方法であって、
ある用量または投薬量での本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるか低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
その用量または投薬量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量であり、
それにより用量または投薬量を選択する、方法。
【０３８４】
９４．障害を処置するための対象を選択する方法であって、
約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量での本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
それにより対象を選択し、
必要に応じて、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、抗体分子の投与を終了、中止、もしくは変更し、または異なる治療剤もしくは治療モダリティーを投与する、方法。
【０３８５】
９５．ａ－ｇ　ＩｇＡがａ－ｇ　ＩｇＡ１を含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１である、実施形態７９から９４のいずれかに記載の方法。
【０３８６】
９６．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、もしくは３か月で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態７９から９５のいずれかに記載の方法。
【０３８７】
９７．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態７９から９６のいずれかに記載の方法。
【０３８８】
９８．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態７９から９７のいずれかに記載の方法。
【０３８９】
９９．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０

％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態７９から９８のいずれかに記載の方法。

【０３９０】

１００．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％（例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％）低減する、実施形態７９から９９のいずれかに記載の方法。

【０３９１】

１０１．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが少なくとも５０％低減する、実施形態７９から１００のいずれかに記載の方法。

【０３９２】

１０２．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する、実施形態７９から１０１のいずれかに記載の方法。

【０３９３】

１０３．抗体分子が、単回用量として、例えば少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８か月の期間で投与される、実施形態７９～１０２のいずれかに記載の方法。

【０３９４】

１０４．抗体分子が反復用量として投与される、実施形態７９から１０２のいずれかに記載の方法。

【０３９５】

１０５．抗体分子が皮下投与される、実施形態７９から１０４のいずれかに記載の方法。

【０３９６】

１０６．抗体分子が静脈内投与される、実施形態７９から１０４のいずれかに記載の方法。

【０３９７】

１０７．障害がＡＰＲＩＬ関連障害である、実施形態７９から１０６のいずれかに記載の方法。

【０３９８】

１０８．障害が全ＩｇＡの異常なレベルに関連する、実施形態７９から１０７のいずれかに記載の方法。

【０３９９】

１０９．障害がａ－ｇ　ＩｇＡに関連する障害である、実施形態７９から１０８のいずれかに記載の方法。

【０４００】

１１０．障害がＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である、実施形態７９から１０９のいずれかに記載の方法。

【０４０１】

１１１．ＩｇＡＮが家族性ＩｇＡＮである、実施形態１１０に記載の方法。

【０４０２】

１１２．ＩｇＡＮが成人ＩｇＡＮである、実施形態１１０に記載の方法。

【０４０３】

１１３．ＩｇＡＮが移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである、実施形態１１０に記載の方法。

【０４０４】

１１４．障害が慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である、実施形態７９から１０８のいずれかに記載の方法。

【０４０５】
１１５．ＣＫＤが、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである、実施形態１１４に記載の方法。
【０４０６】
１１６．障害がヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である、実施形態７９から１０８のいずれかに記載の方法。
【０４０７】
１１７．障害が皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である、実施形態７９から１０８のいずれかに記載の方法。
【０４０８】
１１８．障害がＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である、実施形態７９から１０８のいずれかに記載の方法。
【０４０９】
１１９．障害がワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、実施形態７９から１０８のいずれかに記載の方法。
【０４１０】
１２０．障害がループス腎炎である、実施形態７９から１０８のいずれかに記載の方法。
【０４１１】
１２１．対象がヒトである、実施形態７９から１２０のいずれかに記載の方法。
【０４１２】
１２２．対象が、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている、実施形態７９から１２１のいずれかに記載の方法。
【０４１３】
１２３．対象が、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている、実施形態７９から１２２のいずれかに記載の方法。
【０４１４】
１２４．対象が、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるか受けているところである、実施形態７９から１２３のいずれかに記載の方法。
【０４１５】
１２５．対象が、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない、実施形態７９から１２３のいずれかに記載の方法。
【０４１６】
１２６．対象が、抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている、実施形態７９から１２５のいずれかに記載の方法。
【０４１７】
１２７．対象が、抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるかまたは受ける必要があると特定されている、実施形態７９から１２５のいずれかに記載の方法。
【０４１８】
１２８．対象が、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを

受ける、実施形態１２６または１２７に記載の方法。
【０４１９】
１２９．抗体分子の投与が、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる、実施形態１２６から１２８のいずれかに記載の方法。
【０４２０】
１３０．抗体分子の投与が、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない、実施形態１２６から１２９のいずれかに記載の方法。
【０４２１】
１３１．対象が、抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する、実施形態１２６から１３０のいずれかに記載の方法。
【０４２２】
１３２．ワクチンが破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む、実施形態１２６から１３１のいずれかに記載の方法。
【０４２３】
１３３．対象が、抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する、実施形態１３２に記載の方法。
【０４２４】
１３４．対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている、実施形態７９から１３３のいずれかに記載の方法。
【０４２５】
１３５．対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む、実施形態７９から１３４のいずれかに記載の方法。
【０４２６】
１３６．抗体分子が、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む、実施形態７９から１３５のいずれかに記載の方法。
【０４２７】
１３７．抗体分子が、抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかのＶＨおよびＶＬを含む、実施形態７９から１３６のいずれかに記載の方法。
【０４２８】

１３８．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、対象からの試料中で決定される、実施形態７９から１３７のいずれかに記載の方法。

【０４２９】

１３９．対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態７９から１３８のいずれかに記載の方法。

【０４３０】

１４０．試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態７９から１３９のいずれかに記載の方法。

【０４３１】

１４１．試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態７９から１４０のいずれかに記載の方法。

【０４３２】

１４２．対象から試料を取得するステップをさらに含む、実施形態７９から１４１のいずれかに記載の方法。

【０４３３】

１４３．試料が血液または血清試料である、実施形態１４２に記載の方法。

【０４３４】

１４４．対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む、実施形態７９から１４３のいずれかに記載の方法。

【０４３５】

１４５．第２の治療剤または治療モダリティーが小分子である、実施形態１４４に記載の方法。

【０４３６】

１４６．第２の治療剤または治療モダリティーが抗体分子である、実施形態１４４に記載の方法。

【０４３７】

１４７．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約１００、１５０、１７５、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２２５、２３０、２４０、２５０、または３００ｍｇ／ｍＬの濃度で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４３８】

１４８．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４３９】

１４９．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約２００、２５０、３００、４５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、または８００ｍｇの固定投薬量で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４０】

１５０．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約２００ｍｇの固定投薬量で（例えば約１ｍＬの体積で）投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４１】

１５１．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約４００ｍｇの固定投薬量で（例えば約２ｍＬの全体積で、例えば体積１ｍＬで２回の投与としてまたは体積２ｍＬで１回の投与として）投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４２】

１５２．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を少なくとも２００ｍｇの固定投薬量で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４３】

１５３．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を８００ｍｇまたはそれ未満の固定投薬量で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４４】

１５４．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約６００ｍｇの固定投薬量で（例えば約３ｍＬの全体積で、例えば体積２ｍＬで１回の投与と体積１ｍＬで１回の投与として）投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４５】

１５５．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の単回用量を投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４６】

１５６．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の１つまたは複数の追加の投薬量を（最初の投与から例えば２４時間、４８時間、７２時間、４日、５日、６日、１週、２週、３週、４週、１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、または６か月後に）投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４７】

１５７．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を皮下投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４８】

１５８．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を静脈内投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４４９】

１５９．抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が液体として投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための方法または組成物。

【０４５０】

１６０．ヒト対象における障害を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子または抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む医薬組成物であって、

抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、

投与が、対象における異常にグリコシル化されたＩｇＡ（ａ－ｇ　ＩｇＡ）のレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させ、

必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、

必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症である、抗体分子または医薬組成物。

【０４５１】

１６１．ヒト対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを低減させる方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子または抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む医薬組成物であって、

抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、

投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させ、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、対象が障害、例えばＩｇＡ腎症を有するかまたは有するリスクがある、抗体分子または医薬組成物。

【０４５２】

１６２．ヒト対象における障害を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子または抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む医薬組成物であって、
方法が、抗体分子の用量または投薬量を選択するステップを含み、
選択された用量または投薬量での抗体分子の投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高く、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症である、抗体分子または医薬組成物。

【０４５３】

１６３．ヒト対象における障害を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子または抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む医薬組成物であって、
方法が、抗体分子の投与が対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いという判定に応じて、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で抗体分子を対象に投与するステップを含み、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤ

Ｒ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症である、抗体分子または医薬組成物。

【０４５４】

１６４．ヒト対象における障害を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子または抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む医薬組成物であって、
方法が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で、抗体分子の投与を開始、継続、または維持し、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
必要に応じて、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、抗体分子の投与を終了、中止、もしくは変更し、および／または異なる治療剤もしくは治療モダリティーを投与する、抗体分子または医薬組成物。

【０４５５】

１６５．ヒト対象における障害を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子または抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む医薬組成物であって、
方法が、抗体分子以外の治療剤または治療モダリティーの投与がそれを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、

治療剤または治療モダリティーがａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で抗体分子を対象に投与するステップを含み、

必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、

必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症である、抗体分子または医薬組成物。

【０４５６】

１６６．ヒト対象における障害を処置する方法における使用のための、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子または抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を含む医薬組成物であって、

抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、

対象が、抗体分子の投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内にワクチンを受けたかまたは受けようとしており、必要に応じて、ワクチンが破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含み、

必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、

必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、

必要に応じて、選択された用量または投薬量での抗体分子の投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高い、抗体分子または医薬組成物。

【０４５７】

１６７．障害を処置する方法であって、

抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で、それを必要とするヒト対象に投与するステップを含み、

投与が、対象における異常にグリコシル化されたＩｇＡ（ａ－ｇ　ＩｇＡ）のレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させ、
抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
必要に応じて、ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
それにより障害を処置する、方法。

【０４５８】

１６８．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを低減させる方法であって、
抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とするヒト対象に投与するステップを含み、
抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、
投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させ、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、対象が障害、例えばＩｇＡ腎症を有するかまたは有するリスクがあり、
それによりａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを低減させる、方法。

【０４５９】

１６９．障害を処置する方法であって、
抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の用量または投薬量を選択するステップを含み、
選択された用量または投薬量での抗体分子の投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高く、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列

を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、
必要に応じて、対象がＩｇＡ腎症を有するかまたは有するリスクがあり、
それにより障害を処置する、方法。

【０４６０】

１７０．障害を処置する方法であって、
抗体分子の投与が対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いという判定に応じて、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で、それを必要とするヒト対象に投与するステップを含み、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
それにより障害を処置する、方法。

【０４６１】

１７１．障害を処置する方法であって、
抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高ければ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で、抗体分子の投与を開始、継続、または維持し、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列

を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、抗体分子が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で投与され、
必要に応じて、抗体分子がａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、抗体分子の投与を終了、中止、もしくは変更し、および／または異なる治療剤もしくは治療モダリティーを投与し、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
それにより障害を処置する、方法。

【０４６２】

１７２．障害を処置する方法であって、
抗ＡＰＲＩＬ抗体分子以外の治療剤または治療モダリティーの投与が、それを必要とする対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップ、
治療剤または治療モダリティーがａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させないかまたは低減させる可能性が高くなければ、抗体分子を約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量でヒト対象に投与するステップを含み、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
それにより障害を処置する、方法。

【０４６３】

１７３．障害を処置する方法であって、
抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの用量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量で、それを必要とするヒト対象に投与するステップを含み、
対象が、抗体分子の投与から１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５週以内にワクチンを受けたかまたは受けようとしており、必要

に応じて、ワクチンが破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含み、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
必要に応じて、選択された用量または投薬量での抗体分子の投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高く、
それにより障害を処置する、方法。
【０４６４】
１７４．障害を処置するための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を選択する方法であって、
ある用量または投薬量での抗体分子の投与が、それを必要とするヒト対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
用量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量であり、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
それにより抗体分子を選択する、方法。
【０４６５】
１７５．障害を処置するための抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の用量または投薬量を選択する方法であって、
ある用量または投薬量での抗体分子の投与が、それを必要とするヒト対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
必要に応じて、用量が、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６０

０ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量であり、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
それにより用量または投薬量を選択する、方法。

【０４６６】

１７６．障害を処置するためのヒト対象を選択する方法であって、
約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、９．１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇの投薬量または約２００ｍｇ、４００ｍｇ、６００ｍｇ、もしくは８００ｍｇの固定用量での抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減させるかまたは低減させる可能性が高いか否かを判定するステップを含み、
必要に応じて、抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含み、
必要に応じて、障害がＩｇＡ腎症であり、
それにより対象を選択する、方法。

【０４６７】

１７７．ａ－ｇ　ＩｇＡがａ－ｇ　ＩｇＡ１を含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１である、実施形態１６０から１７６のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０４６８】

１７８．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、所定の期間、例えば少なくとも１、２、３、もしくは４週、または少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、もしくは１２か月で、少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減する、実施形態１６０から１７７のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０４６９】

１７９．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約４週で少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減する、実施形態１６０から１７８のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０４７０】
１８０．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約８週で少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減する、実施形態１６０から１７９のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７１】
１８１．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約１２週で少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減する、実施形態１６０から１８０のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７２】
１８２．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、抗体分子が投与された後約１６週で少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％低減する、実施形態１６０から１８１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７３】
１８３．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが少なくとも５０％低減する、実施形態１６０から１８２のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７４】
１８４．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、少なくとも５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、または９５％低減する、実施形態１６０から１８３のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７５】
１８５．例えば少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または１８か月の期間における、実施形態１６０～１８４のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７６】
１８６．抗体分子が、反復用量として、例えば少なくとも３、６、９、１２、１５、１８、２４、３０、または３６か月の期間で投与され、必要に応じて、対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子のうちの１回以上の追加の投薬量を（第１の投与の例えば２４時間、４８時間、７２時間、４日、５日、６日、１週、２週、３週、４週、１か月、２か月、３か月、４か月、５か月、または６か月後に）投与される、実施形態１６０～１８５のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７７】
１８７．抗体分子が皮下投与される、実施形態１６０から１８６のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７８】
１８８．抗体分子が静脈内投与される、実施形態１６０から１８６のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４７９】
１８９．障害がＡＰＲＩＬ関連障害である、実施形態１６０から１８８のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８０】
１９０．障害が全ＩｇＡの異常なレベルに関連する、実施形態１６０から１８９のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８１】
１９１．障害がａ－ｇ　ＩｇＡに関連する障害である、実施形態１６０から１９０のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８２】
１９２．障害がＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である、実施形態１６０から１９１のいずれか

に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８３】
１９３．ＩｇＡＮが家族性ＩｇＡＮである、実施形態１９２に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８４】
１９４．ＩｇＡＮが成人ＩｇＡＮである、実施形態１９２に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８５】
１９５．ＩｇＡＮが移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、または半月体形成性ＩｇＡＮである、実施形態１９２に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８６】
１９６．障害が慢性腎疾患（ＣＫＤ）またはＣＫＤに関連する障害である、実施形態１６０から１９１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８７】
１９７．ＣＫＤが、例えば推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）が約３０または約４５に等しいかまたはそれより大きな進行性ＣＫＤである、実施形態１９６に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８８】
１９８．障害がヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）である、実施形態１６０から１９１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４８９】
１９９．障害が皮膚血管炎またはＩｇＡ血管炎である、実施形態１６０から１９１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９０】
２００．障害がＩｇＡ皮膚炎、例えばＩｇＡ水疱症である、実施形態１６０から１９１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９１】
２０１．障害がワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である、実施形態１６０から１９１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９２】
２０２．障害がループス腎炎である、実施形態１６０から１９１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９３】
２０３．対象がヒト患者である、実施形態１６０から２０２のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９４】
２０４．対象が、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象におけるａ－ｇ　ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高いａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている、実施形態１６０から２０３のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９５】
２０５．対象が、参照対象、例えば障害を有しない対象、例えば健常または正常な対象における全ＩｇＡのレベルより少なくとも１、１．５、２、２．５、３．５、４、４．５、または５倍高い全ＩｇＡのレベルを有するかまたは有すると特定されている、実施形態１６０から２０４のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９６】
２０６．対象が、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがあるかまたは受けているところである、実施形態１６０から２０５のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０４９７】
２０７．対象が、障害を処置するための異なる治療剤または治療モダリティーを受けたことがないかまたは受けているところでない、実施形態１６０から２０６のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９８】
２０８．対象が、抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受けたか、受けているか、または受けようとしている、実施形態１６０から２０７のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０４９９】
２０９．対象が、抗体分子の投与から例えば１、２、３、４、５、もしくは６日、または１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０週以内にワクチンを受ける必要があるかまたは受ける必要があると特定されている、実施形態１６０から２０８のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５００】
２１０．対象が、抗体分子の投与の前、投与と同時に、または投与の後に、ワクチンを受ける、実施形態２０８または２０９のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５０１】
２１１．抗体分子の投与が、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、または５０％以下低減させる、実施形態１６０から２１０のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５０２】
２１２．抗体分子の投与が、ワクチンに対する有効な抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有する対象の能力を低減させないかまたは実質的に低減させない、実施形態１６０から２１１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５０３】
２１３．対象が、抗体分子の投与の後、ワクチンに対する有効な（例えば保護的な）抗原特異的血清ＩｇＧおよび／またはＩｇＡ応答を有するかまたは維持する、実施形態１６０から２１２のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５０４】
２１４．ワクチンが破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド、またはその両方（例えばＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標））を含む、実施形態１６０から２１３のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５０５】
２１５．対象が、抗体分子の投与の後、例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６週またはそれよりも長く、有効な（例えば保護的な）レベル（例えば血液中０．１ＩＵ／ｍＬに等しいかまたはそれより大きい）の破傷風および／またはジフテリア抗トキソイドＩｇＧを有するかまたは維持する、実施形態２１４に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５０６】
２１６．対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するかまたは有すると特定されている、実施形態１６０から２１５のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５０７】
２１７．対象が、障害、例えばＩｇＡ腎症のゲノム感受性遺伝子座を有するか否かを判定するステップをさらに含む、実施形態１６０から２１６のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。
【０５０８】

２１８．抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、

ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または

ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、実施形態１６０から２１７のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５０９】

２１９．抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含み、

必要に応じて、抗体分子がＩｇＧ２である、実施形態１６０から２１８のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１０】

２２０．ａ－ｇ　ＩｇＡのレベルが、対象からの試料中で決定される、実施形態１６０から２１９のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１１】

２２１．対象からの試料中のａ－ｇ　ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態１６０から２２０のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１２】

２２２．試料中の全ＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態１６０から２２１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１３】

２２３．試料中のＩｇＭおよび／またはＩｇＧのレベルを決定するステップをさらに含む、実施形態１６０から２２２のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１４】

２２４．対象から試料を取得するステップをさらに含む、実施形態１６０から２２３のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１５】

２２５．試料が血液または血清試料である、実施形態２２４に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１６】

２２６．対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与するステップをさらに含む、実施形態１６０から２２５のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１７】

２２７．第２の治療剤または治療モダリティーが小分子である、実施形態２２６に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１８】

２２８．第２の治療剤または治療モダリティーが抗体分子である、実施形態２２７に記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５１９】

２２９．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約１００、１５０、１７５、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２２５、２３０、２４０、２５０、または３００ｍｇ／ｍＬ

の濃度で投与される、実施形態１６０から２２８のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５２０】

２３０．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約２００ｍｇ／ｍＬの濃度で投与される、実施形態１６０から２２９のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５２１】

２３１．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約２００、２５０、３００、４５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、または８００ｍｇの固定用量で投与される、実施形態１６０から２３０のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５２２】

２３２．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約２００ｍｇの固定用量で（例えば約１ｍＬの体積で）投与される、実施形態１６０から２３１のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５２３】

２３３．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約４００ｍｇの固定用量で（例えば約２ｍＬの全体積で、例えば体積１ｍＬで２回の投与としてまたは体積２ｍＬで１回の投与として）投与される、実施形態１６０から２３２のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５２４】

２３４．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を約６００ｍｇの固定用量で（例えば約３ｍＬの全体積で、例えば体積２ｍＬで１回の投与と体積１ｍＬで１回の投与として）投与される、実施形態１６０から２３３のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、方法。

【０５２５】

２３５．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を少なくとも２００ｍｇの固定投薬量で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、または方法。

【０５２６】

２３６．対象が、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を８００ｍｇまたはそれ未満の固定投薬量で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、または方法。

【０５２７】

２３７．抗ＡＰＲＩＬ抗体分子が液体組成物として投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の使用のための抗体分子、医薬組成物、または方法。

【０５２８】

２３８．腎機能を改善する方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、

それにより、腎機能を改善する、方法。

【０５２９】

２３９．方法が、対象における減少した腎機能の進行を逆転させるか、または防止する、実施形態２３８に記載の方法。

【０５３０】

２４０．改善された腎機能が、対象における腎臓再生を含む、実施形態２３８または２３９に記載の方法。

【０５３１】

２４１．改善された腎機能が、対象の腎臓における増加した推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を含む、実施形態２３８～２４０のいずれかに記載の方法。

【０５３２】

２４２．改善された腎機能が、対象の腎臓における低減したタンパク尿を含む、実施形

態２３８～２４１のいずれかに記載の方法。
【０５３３】
２４３．方法が、抗体分子の投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に対象における腎機能を改善する、実施形態２３８～２４２のいずれかに記載の方法。
【０５３４】
２４４．方法が、抗体分子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回の投与後に対象における腎機能を改善する、実施形態２３８～２４３のいずれかに記載の方法。
【０５３５】
２４５．方法が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、腎機能を改善する、実施形態２３８～２４４のいずれかに記載の方法。
【０５３６】
２４６．腎臓における推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を保存する（例えば、維持または増加させる）方法であって、抗体２４１９－１４０６のＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３、または抗体２４１９－１４０６のＶＨおよびＶＬを含む抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、
それにより、腎臓におけるｅＧＦＲを保存する（例えば、維持または増加させる）、方法。
【０５３７】
２４７．腎臓におけるタンパク尿を低減させる方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、
それにより、タンパク尿を低減させる、方法。
【０５３８】
２４８．タンパク尿の低減が、例えば、実施例８に記載されるように、尿タンパク質／クレアチニン比（ｕＰＣＲ）を測定することによって決定される、実施形態２４７に記載の方法。
【０５３９】
２４９．方法が、抗体分子の投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に対象におけるタンパク尿を低減させる、実施形態２４７または２４８に記載の方法。
【０５４０】
２５０．方法が、投与後の約３か月以内に対象におけるタンパク尿を低減させる、実施形態２４９に記載の方法。
【０５４１】
２５１．方法が、投与後の約６か月以内に対象におけるタンパク尿を低減させる、実施形態２４９に記載の方法。
【０５４２】
２５２．方法が、投与後の約１年以内に対象におけるタンパク尿を低減させる、実施形態２４９に記載の方法。
【０５４３】
２５３．方法が、投与後の約２年以内に対象におけるタンパク尿を低減させる、実施形

態２４９に記載の方法。
【０５４４】
２５４．方法が、投与後の約３年以内に対象におけるタンパク尿を低減させる、実施形態２４９に記載の方法。
【０５４５】
２５５．方法が、投与後の約４年以内に対象におけるタンパク尿を低減させる、実施形態２４９に記載の方法。
【０５４６】
２５６．方法が、抗体分子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回の投与後に対象におけるタンパク尿を低減させる、実施形態２４７～２５５のいずれかに記載の方法。
【０５４７】
２５７．方法が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、タンパク尿を低減させる、実施形態２４７～２５６のいずれかに記載の方法。
【０５４８】
２５８．腎臓回復を誘導する方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、
それにより、腎臓回復を誘導する、方法。
【０５４９】
２５９．腎臓再生を誘導する方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、
それにより、腎臓再生を誘導する、方法。
【０５５０】
２６０．自己抗体応答を低減させる方法であって、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を、それを必要とする対象に投与することを含み、
それにより、自己抗体応答を低減させる、方法。
【０５５１】
２６１．抗体分子が、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）および３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、
ＶＨが、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むか、または
ＶＨが、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１、配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２、および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含み、ＶＬが、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１、配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２、および配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。
【０５５２】
２６２．抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列、それと少なくとも８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＨを含む、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。
【０５５３】
２６３．抗体分子が、配列番号２８６のアミノ酸配列、またはそれと少なくとも８５％

、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％の同一性を有するアミノ酸配列、またはそれから１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０個以下のアミノ酸が異なるアミノ酸配列を含むＶＬを含む、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５５４】

２６４．抗体分子が、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５５５】

２６５．抗体分子が、ＩｇＧ２の重鎖定常領域およびカッパの軽鎖定常領域を含む、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５５６】

２６６．抗体分子が、シベプレンリマブである、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５５７】

２６７．抗体分子が、月に１回以下で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５５８】

２６８．抗体分子が、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５５９】

２６９．抗体分子が、月に１回、２か月に１回、または３か月に１回投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５６０】

２７０．抗体分子が、反復して、例えば、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５６１】

２７１．抗体分子が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５６２】

２７２．抗体分子が、静脈内または皮下投与される、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５６３】

２７３．抗体分子が、４ｍｇ／ｋｇの用量で、例えば、月に１回投与され、投与が、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内にｅＧＦＲの増加をもたらす、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５６４】

２７４．抗体分子が、８ｍｇ／ｋｇの用量で、例えば、月に１回投与され、投与が、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内にｅＧＦＲの増加をもたらす、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５６５】

２７５．ｅＧＦＲが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％増加する、実施形態２７３または２７４に記載の方法。

【０５６６】

２７６．抗体分子の投与が、（例えば、投与前と比較して）血清ＩｇＡレベルの減少をもたらす、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５６７】

２７７．血清ＩｇＡレベルの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、実施形態２７６に記載の方法。

【０５６８】

２７８．血清ＩｇＡレベルが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する、実施形態２７６または２７７に記載の方法。

【０５６９】

２７９．血清ＩｇＡレベルが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも５０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、または２５０ｍｇ／ｄＬ減少する、実施形態２７６～２７８のいずれかに記載の方法。

【０５７０】

２８０．抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、（例えば、投与前と比較して）血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルの減少をもたらす、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５７１】

２８１．血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、実施形態２８０に記載の方法。

【０５７２】

２８２．血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する、実施形態２８０または２８１に記載の方法。

【０５７３】

２８３．ａ－ｇ－ＩｇＡがａ－ｇ　ＩｇＡ１を含むかまたはａ－ｇ　ＩｇＡ１である、実施形態２８０から２８２のいずれかに記載の方法。

【０５７４】

２８４．抗体分子の投与が、（例えば、投与前と比較して）血清ＩｇＧレベルの減少を

もたらす、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５７５】

２８５．血清ＩｇＧレベルの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、実施形態２８４に記載の方法。

【０５７６】

２８６．血清ＩｇＧレベルが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、または９０％減少する、実施形態２８４または２８５に記載の方法。

【０５７７】

２８７．血清ＩｇＧレベルが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、または８００ｍｇ／ｄＬ減少する、実施形態２８４～２８６のいずれかに記載の方法。

【０５７８】

２８８．抗体分子の投与が、（例えば、投与前と比較して）血清ＩｇＭレベルの減少をもたらす、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５７９】

２８９．血清ＩｇＭレベルの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、実施形態２８８に記載の方法。

【０５８０】

２９０．血清ＩｇＭレベルが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する、実施形態２８８または２８９に記載の方法。

【０５８１】

２９１．血清ＩｇＭレベルが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１０、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５ｍｇ／ｄＬ減少する、実施形態２８８～２９０のいずれかに記載の方法。

【０５８２】

２９２．抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の投与が、（例えば、投与前と比較して）ｕＰＣＲの減少をもたらす、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５８３】

２９３．ｕＰＣＲの減少が、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２

４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される、実施形態２８８に記載の方法。

【０５８４】

２９４．ｕＰＣＲが、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、または９０％減少する、実施形態２８８または２８９に記載の方法。

【０５８５】

２９５．対象が、障害を有するかまたは障害を有するリスクがある、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５８６】

２９６．障害が、減少した腎機能に関連する、実施形態２９５に記載の方法。

【０５８７】

２９７．障害が、腎機能を改善することによって処置可能である、実施形態２９５または２９６に記載の方法。

【０５８８】

２９８．対象が、腎不全のリスクにある、実施形態２９５～２９７のいずれかに記載の方法。

【０５８９】

２９９．障害が、腎障害、例えば、慢性腎疾患（ＣＫＤ）である、実施形態２９５～２９８のいずれかに記載の方法。

【０５９０】

３００．障害が、自己免疫障害、例えば、自己抗体関連障害（例えば、ＩｇＭ自己抗体関連障害）である、実施形態２９５～２９９のいずれかに記載の方法。

【０５９１】

３０１．自己抗体関連障害が、原発性膜性腎症、グッドパスチャー病、または寒冷凝集素症である、実施形態３００に記載の方法。

【０５９２】

３０２．障害が、ＩｇＭ媒介性障害（例えば、ＩｇＭニューロパチー）である、実施形態２９５～３０１のいずれかに記載の方法。

【０５９３】

３０３．障害が、糸球体腎炎である、実施形態２９５～３０２のいずれかに記載の方法。

【０５９４】

３０４．疾患または障害が、ＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）、ループス腎炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ、例えば、腎炎を伴うかもしくは伴わない、ＩｇＡ血管炎（ＩｇＡＶ）とも称される）、血管炎（例えば、ＡＮＣＡ関連血管炎もしくは腎血管炎）、全身性ループスエリテマトーデス（ＳＬＥ）およびループス腎炎を含むループス、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、膜増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ）、原発性膜性腎症、グッドパスチャー病、寒冷凝集素症、抗ＭＡＧニューロパチー、抗ＧＭ１ニューロパチー（多巣性運動ニューロパチー）、シェーグレン症候群、移植後ＩｇＡニューロパチー、糸球体疾患の移植後再発、または移植後ＩｇＡ血管炎である、実施形態２９５～３０３のいずれかに記載の方法。

【０５９５】

３０５．疾患または障害が、ＩｇＡＮ、例えば、原発性ＩｇＡＮまたは続発性ＩｇＡＮである、実施形態３０４に記載の方法。

【０５９６】

３０６．疾患または障害が、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病である、実施形態３０４に記載の方法。

【０５９７】

３０７．対象が、関節炎の症状、関節痛の症状、胃腸の症状、および／または皮膚科的症状を示す、実施形態３０４～３０６のいずれかに記載の方法。

【０５９８】

３０８．対象が、ヒト対象、例えば、ヒト患者である、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０５９９】

３０９．対象が、免疫不全ではない、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０６００】

３１０．対象が、平均的な健常対象に対して減少した血清ＩｇＧレベルを有しない（例えば、対象の血清ＩｇＧレベルが、平均的な健常対象に対して少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％である）、実施形態３０８または３０９に記載の方法。

【０６０１】

３１１．対象が、投与前に０．７５ｇ／ｇのｕＰＣＲまたは尿タンパク質１ｇ／日以上のタンパク尿を有する、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０６０２】

３１２．対象が、投与後（例えば、投与の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内）に０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、または０．７ｇ／日未満のタンパク尿を有する、実施形態３１１に記載の方法。

【０６０３】

３１３．対象が、異なる抗ＡＰＲＩＬ抗体分子で処置されている、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０６０４】

３１４．対象に第２の治療剤または治療モダリティーを投与することをさらに含む、先行する実施形態のいずれかに記載の方法。

【０６０５】

３１５．第２の治療剤が、ＴＡＣＩ－ＩｇＧ融合タンパク質（例えば、テリタシセプト（ｔｅｌｉｔａｃｉｃｅｐｔ））を含む、実施形態３１４に記載の方法。

【０６０６】

３１６．第２の治療剤が、Ｃ１阻害剤（例えば、Ｃ１ｓ阻害剤、例えば、スチムリマブ）を含む、実施形態３１４に記載の方法。

【０６０７】

３１７．第２の治療剤が、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ）である、実施形態３１４に記載の方法。

【０６０８】

本開示は、上記の態様および／または実施形態のいずれか１つまたは複数の全ての組合せ、ならびに詳細な説明および実施例で説明した実施形態のいずれか１つまたは複数との組合せを意図している。

【０６０９】

本明細書の組成物および方法のその他の特徴、目的、および利点は、明細書および図面から、また特許請求の範囲から、明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【０６１０】

【図１】あらゆる民族性の全ての患者（薬力学的解析対象集団）についての、示される処置（プールされたプラセボ、０．５ｍｇ／ｋｇの抗体２４１９－１４０６、２．０ｍｇ／

ｋｇの抗体２４１９－１４０６、６．０ｍｇ／ｋｇの抗体２４１９－１４０６、１２．０ｍｇ／ｋｇの抗体２４１９－１４０６、プラセボ＋ワクチン、および６．０ｍｇ／ｋｇの抗体２４１９－１４０６＋ワクチン）ごとの、異常にグリコシル化された免疫グロブリン濃度のベースラインからの経時的な平均パーセント変化（±標準偏差）を示す。

【図２】処置ごとの、異常にグリコシル化された免疫グロブリンＡ（ａ－ｇ－ＩｇＡ１；左側のパネル）および免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ；右側のパネル）のベースラインからの平均パーセンテージ変化を示す一連のグラフである。

【図３】安全性解析対象集団における破傷風免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）力価レベルを示すグラフである。

【図４】安全性解析対象集団におけるジフテリア免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）力価レベルを示すグラフである。

【図５】健康志願者におけるｍＡｂ　２４１９－１４０６によるＩｇＡ抑制を示す一連のグラフである。示される通り、皮下（ＳＣ）投与について（左側のパネル）および静脈内（ＩＶ）投与について（右側のパネル）の結果が示される。

【図６】参加者の内訳を示す。ＰＤ、薬力学的性質；ＰＫ、薬物動態。[a]１名の参加者が追跡調査を失敗し、１名の参加者が脱落した。[b]１名の参加者が追跡調査を失敗した。

【図７】単回静脈内用量（薬物動態試料）後の経時的な平均血清ｍＡｂ　２４１９－１４０６濃度を示す。数量化の下限（ＬＬＱ；０．１μｇ／ｍｌ）を下回る値を、ＬＬＱとして補完した。ＳＤ、標準偏差。

【図８】処置（薬力学的試験用試料）ごとの、（ａ）ＩｇＡ、（ｂ）ＩｇＧ、（ｃ）ＩｇＭ、および（ｄ）Ｇｄ－ＩｇＡ$_1$についてのベースラインからの平均パーセンテージ変化および絶対血清濃度を示す。正常範囲：ＩｇＡ、６６～４３３ｍｇ／ｄｌ；ＩｇＧ、６３５～１７４１ｍｇ／ｄｌ；ＩｇＭ、４５～２８１ｍｇ／ｄｌ。Ｇｄ－ＩｇＡ$_1$についての数量化の下限、０．５μｇ／ｍｌ。Ｇｄ、ガラクトース欠損；Ｉｇ、免疫グロブリン。

【図９】処置（薬力学的試験用試料）ごとの、血清（ａ）ＡＰＲＩＬ濃度および（ｂ）ＢＡＦＦ濃度におけるベースラインからの中央値（ＩＱＲ）パーセンテージ変化を示す。ＩＱＲ、四分位範囲。

【図１０】（ａ）破傷風および（ｂ）ジフテリアＩｇＧ力価レベル（ワクチン接種された安全性試料）を示す。第４週の来院時にワクチンを投与した（第４週の力価は、ワクチン接種前であった）。ジフテリアＩｇＧについての数量化の下限、０．１ＩＵ／ｍＬ。破傷風ＩｇＧについての数量化の上限（ＵＬＱ）、１６．０ＩＵ／ｍＬ；ジフテリアＩｇＧについて、２．００ＩＵ／ｍＬ。Ｉｇ、免疫グロブリン；ＩＵ、国際統一；ＳＤ、標準偏差。

【図１１】（ａ）破傷風および（ｂ）ジフテリアＩｇＭ力価レベル（ワクチン接種された安全性試料）を示す。第４週の来院時にワクチンを投与した（第４週の力価は、ワクチン接種前であった）。この実験に続いて、１日目からの血清試料を事後に試験して、第４週（ワクチン接種前）の群間の差異がｍＡｂ　２４１９－１４０６の処置に関連しているかどうかを決定した。１日目に、プラセボ群およびｍＡｂ　２４１９－１４０６　６．０ｍｇ／ｋｇ群は、同等の平均抗破傷風ＩｇＭ力価（それぞれ３４６ＥＵ／ｍＬおよび３９７ＥＵ／ｍＬ）ならびに平均抗ジフテリアＩｇＭ力価（それぞれ６７０ＥＵ／ｍＬ対６１１ＥＵ／ｍＬ）を示し、第４週の差異がｍＡｂ　２４１９－１４０６の処置に関連していたことを示唆している。ＥＵ、内毒素単位；Ｉｇ、免疫グロブリン；ＳＤ、標準偏差。

【図１２】（ａ）破傷風および（ｂ）ジフテリアＩｇＡ力価レベル（ワクチン接種された安全性試料）を示す。第４週の来院時にワクチンを投与した（第４週の力価は、ワクチン接種前であった）。プラセボアームにおける高い平均抗破傷風ＩｇＡ力価は、主に１名の参加者によって引き起こされた。ＥＵ、内毒素単位；Ｉｇ、免疫グロブリン；ＳＤ、標準偏差。

【図１３】示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇ）でのｍＡｂ　２４１９－１４０６の単回投与後の、経時的な患者の血清中のｍＡｂ　２４１９－１４０６の濃度（μｇ／ｍＬ）を示す一連のグラフである。結果は、線形（図１３Ａ）また

は対数（図１３Ｂ）スケール上の平均±標準偏差（ＳＤ）として提示される。
【図１４】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でのｍＡｂ　２４１９－１４０６の毎月１回の投与後の、経時的な血清中のＩｇＡのレベルを示す一連のグラフである。図１４Ａは、ＩｇＡの濃度（ｍｇ／ｄＬ）を示し、図１４Ｂは、ベースラインレベル（ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与前に測定された）のパーセンテージとしてのＩｇＡのレベルを示す。ベースラインレベルは、各用量群内で１００％に設定される。図１４Ｂにおける破線は、ベースラインＩｇＡレベルの４０％のパーセントを表す。結果は、平均±標準偏差（ＳＤ）として提示される。
【図１５】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でのｍＡｂ　２４１９－１４０６の毎月１回の投与後の、経時的な血清中のＩｇＧのレベルを示す一連のグラフである。図１５Ａは、ＩｇＧの濃度（ｍｇ／ｄＬ）を示し、図１５Ｂは、ベースラインレベル（ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与前に測定された）のパーセンテージとしてのＩｇＧのレベルを示す。ベースラインレベルは、各用量群内で１００％に設定される。結果は、平均±標準偏差（ＳＤ）として提示される。
【図１６】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でのｍＡｂ　２４１９－１４０６の毎月１回の投与後の、経時的な血清中のＩｇＭのレベルを示す一連のグラフである。図１６Ａは、ＩｇＭの濃度（ｍｇ／ｄＬ）を示し、図１６Ｂは、ベースラインレベル（ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与前に測定された）のパーセンテージとしてのＩｇＭのレベルを示す。ベースラインレベルは、各用量群内で１００％に設定される。結果は、平均±標準偏差（ＳＤ）として提示される。
【図１７Ａ】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与されたＩｇＡニューロパチー患者についての、経時的な尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の変化を示す一連のグラフである。結果は、ベースライン時点（ｔ＝０、パーセント変化は０に設定される）と比較したｕＰＣＲのパーセンテージ変化の平均および９５％信頼区間（ＣＩ）として示される。ｍＡｂ　２４１９－１４０６の各用量についての結果は、用量群ごとで別々に示されるか（図１７Ａ）、または一緒にプールされる（図１７Ｂ）。図１７Ｃは、重なった図１７Ｂと同じ曲線を提示する。破線は、ベースラインからの３０％の低減を表す。２ｍｇ／ｋｇの用量群における８か月時点についての誤差バーは、高い変動性のために示されなかった。
【図１７Ｂ】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与されたＩｇＡニューロパチー患者についての、経時的な尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の変化を示す一連のグラフである。結果は、ベースライン時点（ｔ＝０、パーセント変化は０に設定される）と比較したｕＰＣＲのパーセンテージ変化の平均および９５％信頼区間（ＣＩ）として示される。ｍＡｂ　２４１９－１４０６の各用量についての結果は、用量群ごとで別々に示されるか（図１７Ａ）、または一緒にプールされる（図１７Ｂ）。図１７Ｃは、重なった図１７Ｂと同じ曲線を提示する。破線は、ベースラインからの３０％の低減を表す。２ｍｇ／ｋｇの用量群における８か月時点についての誤差バーは、高い変動性のために示されなかった。
【図１７Ｃ】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与されたＩｇＡニューロパチー患者についての、経時的な尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の変化を示す一連のグラフである。結果は、ベースライン時点（ｔ＝０、パーセント変化は０に設定される）と比較したｕＰＣＲのパーセンテージ変化の平均および９５％信頼区間（ＣＩ）として示される。ｍＡｂ　２４１９－１４０６の各用量についての結果は、用量群ごとで別々に示されるか（図１７Ａ）、または一緒にプールされる（図１７Ｂ）。図１７Ｃは、重なった図１７Ｂと同じ曲線を提示する。破線は、ベースラインからの３０％の低減を表す。２ｍｇ／ｋｇの用量群における８か月時点についての誤差バーは、高い変動性のために示されなかった。

【図１８Ａ】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇ）でのｍＡｂ　２４１９－１４０６による投与前の、ベースラインスポットｕＰＣＲ≧１．５ｇ／ｇ（図１８Ａ）またはベースラインスポットｕＰＣＲ＜１．５ｇ／ｇ（図１８Ｂ）を有する患者における、時間または用量ごとのベースライン（ｔ＝０）からのスポット尿タンパク質：クレアチニン比（スポットｕＰＣＲ）の変化を示す一連のグラフである。結果は、ベースラインからのｕＰＣＲ変化の平均および９５％信頼区間（ＣＩ）として提示される。破線は、ベースラインからの３０％の低減を表す。図１８Ｂでは、プラセボ群における８か月時点、４ｍｇ／ｋｇ群における７か月時点、ならびに８ｍｇ／ｋｇ群における６か月時点および８か月時点についての誤差バーは、高い変動性のために示されなかった。

【図１８Ｂ】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇ）でのｍＡｂ　２４１９－１４０６による投与前の、ベースラインスポットｕＰＣＲ≧１．５ｇ／ｇ（図１８Ａ）またはベースラインスポットｕＰＣＲ＜１．５ｇ／ｇ（図１８Ｂ）を有する患者における、時間または用量ごとのベースライン（ｔ＝０）からのスポット尿タンパク質：クレアチニン比（スポットｕＰＣＲ）の変化を示す一連のグラフである。結果は、ベースラインからのｕＰＣＲ変化の平均および９５％信頼区間（ＣＩ）として提示される。破線は、ベースラインからの３０％の低減を表す。図１８Ｂでは、プラセボ群における８か月時点、４ｍｇ／ｋｇ群における７か月時点、ならびに８ｍｇ／ｋｇ群における６か月時点および８か月時点についての誤差バーは、高い変動性のために示されなかった。

【図１９】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された患者における、時間または用量ごとの推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を示すグラフである。結果は、１．７３ｍ^{2}の体表面積当たりのｍｌ／分として表されるｅＧＦＲの平均±標準偏差（ＳＤ）として示される。

【図２０】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された患者における、経時的なＡＰＲＩＬレベル（ｐｇ／ｍＬ）を示すグラフである。結果は、平均±標準偏差（ＳＤ）として示される。

【図２１】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された対象における、経時的なガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）のレベルを示すグラフである。結果は、ベースラインパーセントの平均±標準偏差（ＳＤ）として示される。

【図２２】プールされたｍＡｂ　２４１９－１４０６レシピエント（ｎ＝５０）対プラセボコホート（ｎ＝１７）における、９か月目の２４時間ｕＰＣＲにおけるベースラインからのパーセント変化を示すグラフである。

【図２３】２ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝１７）、４ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝１６）、もしくは８ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝１７）のｍＡｂ　２４１９－１４０６、またはプラセボ（ｎ＝１７）を受けている対象における、９か月目の２４時間ｕＰＣＲにおけるベースラインからのパーセント変化を示すグラフである。

【図２４】プールされたｍＡｂ　２４１９－１４０６レシピエント対プラセボコホートにおける、ベースラインｅＧＦＲ（ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）からの経時的な変化を示すグラフである。結果は、平均±標準偏差（ＳＤ）として示される。

【図２５】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された対象における、ベースラインｅＧＦＲ（ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）からの経時的な平均変化を示すグラフである。

【図２６】ベースラインｅＧＦＲ≦６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}を有し、プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された対象における、ベースラインｅＧＦＲ（ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）からの経時的な平均変化を示すグラフである。

【図２７】ベースラインタンパク尿＞２．０ｇ／日（２４時間尿タンパク質＞２．０ｇ／

日または２４時間ｕＰＣＲ＞１．５ｇ／ｇ）を有し、プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された対象における、ベースラインｅＧＦＲ（ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）からの経時的な平均変化を示すグラフである。
【図２８】ベースラインタンパク尿＞２．０ｇ／日（２４時間尿タンパク質＞２．０ｇ／日または２４時間ｕＰＣＲ＞１．５ｇ／ｇ）およびベースラインｅＧＦＲ≦６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}を有し、プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された対象における、ベースラインｅＧＦＲ（ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）からの経時的な平均変化を示すグラフである。
【図２９】プラセボまたは示される用量（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、もしくは８ｍｇ／ｋｇ）でのｍＡｂ　２４１９－１４０６の毎月１回の投与後の、経時的な総ＩｇＡのレベルを示す一連のグラフである。結果は、平均±標準偏差（ＳＤ）パーセントベースラインＩｇＡとして表される。非盲検化のリスクを回避するために、後の時点データをマスクした。「（１）」により示される垂直破線は、最後の用量（１２回目の用量）を示す。「（２）」により示される垂直破線は、最後の用量の３０日後を示す。
【発明を実施するための形態】
【０６１１】
高い親和性および特異性をもってＡＰＲＩＬ、例えばヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方に結合する抗体分子が、本明細書で開示される。有利には、本明細書に記載した抗体分子のいくつかは、ＡＰＲＩＬの１つまたは複数の生物活性を低減（例えば阻害、ブロック、または中和）する改善された能力を有する。抗体分子をコードする核酸、発現ベクター、宿主細胞、組成物（例えば医薬組成物）、キット、および抗体分子を作製する方法も提供される。本明細書で開示する抗体分子および医薬組成物を使用して、例えば、対象における減少した腎機能の進行を逆転させるか、もしくは防止することによって、または対象における腎臓再生を誘導することによって、腎機能を改善することができる。本明細書で開示する抗体分子および医薬組成物を使用して、対象の腎臓における推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を増加させ、および／またはタンパク尿を低減させることができる。本明細書で開示する抗体分子および医薬組成物を（単独で、または他の薬剤もしくは治療モダリティーと組み合わせて）使用して、（例えば障害または状態を有する対象における腎機能を改善することによって）障害および状態、例えばＡＰＲＩＬに関連する障害および状態、例えばＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）またはＩｇＡＮに関連する障害（例えば進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ）、ＩｇＡ血管炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えばＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（Ｗａｌｄｅｎｓｔｒｏｍ’ｓ　ｍａｃｒｏｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ）（ＷＭ、ワルデンストレームマクログロブリン血症（Ｗａｌｄｅｎｓｔｒｏｍ　ｍａｃｒｏｇｌｏｂｕｌｉｎｅｍｉａ）としても公知）、またはループス腎炎）を処置、防止、および／または診断することができる。
【０６１２】
ＩｇＡ腎症は最も蔓延している慢性的な糸球体疾患の１つであり、世界的罹患率は百万人当たりほぼ５～５０例（小児）および百万人当たり１０～４０例（成人）である。典型的には比較的無痛性の疾患であるが、ＩｇＡＮは末期腎疾患（例えば２０～３０年以内に患者の２０％～５０％に腎不全）に進行することがある。軽微な尿の異常、正常な血圧、および正常な糸球体濾過率（ＧＦＲ）を有するＩｇＡ腎症患者は、典型的には定期的なモニタリングを必要とする。より進行した疾患を有する患者については、治療オプションとしては、ＲＡＳブロッケードによって血圧およびタンパク尿を低減させる非特異的処置、ならびにその他の一般的な措置、例えば脂質の低下、食事によるナトリウムの制限、禁煙

、ならびにＮＳＡＩＤおよびその他のネフロトキシンを避けることが含まれ得る。
【０６１３】
理論に縛られることは望まないが、一部の実施形態では、ＩｇＡ腎症の病因はツーヒット現象で表され、第１のヒットは、異常にガラクトシル化されたヒンジ領域を含有するポリマー性ＩｇＡ１（異常にグリコシル化されたＩｇＡ１、またはａ－ｇ　ＩｇＡ１）の産生が自己抗原として現れると共に粘膜の感染に応じて生じ、第２のヒットはそれに続く、免疫複合体の形成をもたらす自己抗体の誘起であると考えられる。これらの循環免疫複合体は腎に沈着し、ここで補体の活性化が起こり、炎症経路の促進、メサンギウムの過剰増殖、糸球体の損傷、タンパク尿、および末期腎疾患に導く腎疾患の進行がもたらされる。理論に縛られることは望まないが、一部の実施形態では、自己抗原および／もしくは自己抗体の低減、ならびにその結果としての免疫複合体の除去、ならびに／または補体活性化の軽減は、ＩｇＡ腎症およびその他の関連する疾患および障害（例えば進行性の慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ、ＩｇＡ血管炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えばＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）、ＩｇＭ媒介神経障害（例えば抗ＭＡＧ末梢神経障害または抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介神経障害）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、またはループス腎炎）の進行に有益な効果を有し得ると考えられる。
【０６１４】
理論に縛られることは望まないが、一部の実施形態では、ポリマー性ＩｇＡおよび抗原性ａ－ｇ　ＩｇＡ１の異常な生合成は、疾患の病原性と進行の両方に相関していると考えられる。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡ１の血清レベルは、かなりの数の成人および小児の家族性ＩｇＡ腎症の症例において、遺伝形質としてかなりの遺伝可能性と相関している。ある実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡ１は疾患の病原性において役割を果たしており、これは例えば患者から誘導された末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）のｅｘ　ｖｉｖｏ解析によって決定することができる。例えば、ａ－ｇ　ＩｇＡ１はＩｇＡ腎症の患者由来の不死化Ｂ細胞において分泌され、患者のリンパ球からのＩｇＡ１の産生はａ－ｇ　ＩｇＡ１の血清レベルに相関することがある。別の例として、ＩｇＡ１産生細胞から部分的に誘導され、次いでＩｇＡ腎症患者の血清を使用してｉｎ　ｖｉｔｒｏで再構成した免疫複合体は、受身伝達に続いてマウスで病原性であり得る。理論に縛られることは望まないが、一部の実施形態では、ａ－ｇ　ＩｇＡ１の血清レベルは、疾患の転帰を予測でき、疾患の進行の臨床評価、処置、およびまた患者集団の層化のためのバイオマーカーとしての診断的有用性を提供すると考えられる。例えば、ＩｇＡの標的化低減は治療的に有利であり、免疫沈着および腎の損傷を効果的に低減することができる。ある実施形態では、本明細書に記載した抗体分子による処置は、自己抗原レベル、例えばａ－ｇ　ＩｇＡレベルの臨床的に関連のある低減をもたらす。
【０６１５】
理論に縛られることは望まないが、一部の実施形態では、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば１２．０ｍｇ／ｋｇまでの単回用量）は安全で、健常成人にはよく忍容されると考えられる。ある実施形態では、単回用量の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、遊離血清ＡＰＲＩＬを定量の下限まで抑制することができる。ある実施形態では、血清ａ－ｇＩｇＡ１は全血清ＩｇＡと並行して減少し、血清中の遊離ＡＰＲＩＬの検出に続いて用量依存的に回復する。
【０６１６】
理論に縛られることは望まないが、一部の実施形態では、本明細書に記載した抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、ワクチン接種（例えば破傷風およびジフテリアトキソイドのワクチン接種）に応じた抗原特異的血清ＩｇＧまたはＩｇＡのブースト応答を増大させる対象の能力には干渉しないと考えられ、定性的Ｔ細胞依存性抗体応答はＡＰＲＩＬの抑制の間に保存されていることを示している。
【０６１７】

定義

本明細書で使用される場合、冠詞「１つの」（「ａ」および「ａｎ」）は、その冠詞の文法的対象物の１つまたは１つより多くを（例えば少なくとも１つを）意味する。

【０６１８】

用語「または」は、本明細書では、文脈によって他が明確に示されない限り、用語「および／または」を意味し、これと相互交換可能に使用される。

【０６１９】

「約」および「ほぼ」は一般に、測定の性質または精度を考慮して測定された量についての許容できる誤差の程度を意味するものとする。例示的な誤差の程度は、所与の値または値の範囲の２０％以内、典型的には１０％以内、より典型的には５％以内である。

【０６２０】

本明細書で開示する組成物および方法は、特定した配列、またはこれと実質的に同一もしくは同様の配列、例えば特定した配列と少なくとも８５％、９０％、９５％またはそれよりも高い同一性の配列を有するポリペプチドおよび核酸を包含する。

【０６２１】

アミノ酸配列に関して、用語「実質的に同一」は、本明細書では、第２のアミノ酸配列中の整列されたアミノ酸残基とｉ）同一であるか、またはｉｉ）保存的な置換である、十分なまたは最小の数のアミノ酸残基を含有する第１のアミノ酸であって、それにより第１および第２のアミノ酸配列が共通の構造ドメインおよび／または共通の機能的活性を有し得るような第１のアミノ酸を意味するために使用される。例えば、参照配列、例えば本明細書で提供する配列と少なくとも約８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有する共通の構造ドメインを含有するアミノ酸配列。

【０６２２】

ヌクレオチド配列に関しては、用語「実質的に同一」は、本明細書では、第２の核酸配列中の整列されたヌクレオチドと同一である十分なまたは最小の数のヌクレオチドを含有する第１の核酸配列であって、それにより第１および第２のヌクレオチド配列が共通の機能的活性を有するポリペプチドをコードするか、または共通の構造的ポリペプチドドメインもしくは共通の機能的ポリペプチド活性をコードする第１の核酸配列を意味するために使用される。例えば、参照配列、例えば本明細書で提供する配列と少なくとも約８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％の同一性を有するヌクレオチド配列。

【０６２３】

用語「機能的バリアント」は、天然に存在する配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するか、実質的に同一のヌクレオチド配列によってコードされ、天然に存在する配列の１つまたは複数の活性を有することができるポリペプチドを意味する。

【０６２４】

配列の間の相同性または配列同一性（本明細書でこれらの用語は相互交換可能に使用される）の計算は、以下のように実施される。

【０６２５】

２つのアミノ酸配列または２つの核酸配列の同一性パーセントを決定するため、これらの配列を最適な比較目的のために整列させる（例えば最適な整列のために第１および第２のアミノ酸または核酸の配列の一方または両方にギャップを導入してもよく、相同でない配列を比較目的のために無視してもよい）。典型的な実施形態では、比較目的のために整列させる参照配列の長さは、参照配列の長さの少なくとも３０％、例えば少なくとも４０％、５０％、６０％、例えば少なくとも７０％、８０％、９０％、１００％である。次いで対応するアミノ酸の位置またはヌクレオチドの位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第１の配列中の位置が第２の配列中の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドで占められている場合には、それらの分子はその位置において同一である。

【０６２６】
２つの配列の間の同一性パーセントは、２つの配列の最適な整列のために導入する必要があるギャップの数およびそれぞれのギャップの長さを考慮に入れた、これらの配列によって共有される同一の位置の数の関数である。
【０６２７】
配列の比較および２つの配列の間の同一性パーセントの決定は、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。一部の実施形態では、２つのアミノ酸配列の間の同一性パーセントは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｇｃｇ．ｃｏｍから入手可能）中のＧＡＰプログラムに組み込まれた、ＮｅｅｄｌｅｍａｎおよびＷｕｎｓｃｈ（（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４４－４５３）のアルゴリズムを使用し、Ｂｌｏｓｓｕｍ６２マトリックスまたはＰＡＭ２５０マトリックス、および１６、１４、１２、１０、８、６、または４のギャップウェイト、１、２、３、４、５、または６の長さウェイトを使用して決定される。ある特定の実施形態では、２つのヌクレオチド配列の間の同一性パーセントは、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（ｇｃｇ．ｃｏｍから入手可能）中のＧＡＰプログラムを使用し、ＮＷＳｇａｐｄｎａ．ＣＭＰマトリックスならびに４０、５０、６０、７０、または８０のギャップウェイトおよび１、２、３、４、５、または６の長さウェイトを使用して決定される。好適なパラメータの１つの組（および他に特定しなければ使用すべき組）は、ギャップペナルティを１２、ギャップ延長ペナルティを４、フレームシフトギャップペナルティを５としたＢｌｏｓｓｕｍ ６２スコアリングマトリックスである。
【０６２８】
２つのアミノ酸またはヌクレオチドの配列の間の同一性パーセントは、ＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）に組み込まれた、Ｅ．ＭｅｙｅｒｓおよびＷ．Ｍｉｌｌｅｒ（（１９８９）ＣＡＢＩＯＳ，４：１１－１７）のアルゴリズムを使用し、ＰＡＭ１２０のウェイト残基表、ギャップ長さペナルティ１２、およびギャップペナルティ４を使用して決定することができる。
【０６２９】
本明細書に記載した核酸およびタンパク質の配列は、公的データベースに対する検索を実施して、例えば他のファミリーメンバーまたは関連する配列を同定するための「クエリー配列」として使用することができる。そのような検索は、Ａｌｔｓｃｈｕｌ，ｅｔ ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－１０のＮＢＬＡＳＴおよびＸＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）を使用して実施することができる。ＢＬＡＳＴヌクレオチド検索はＮＢＬＡＳＴプログラムを用いて実施し、スコア＝１００、ワード長＝１２として、本明細書に記載した核酸と相同のヌクレオシド配列を得ることができる。ＢＬＡＳＴタンパク質検索はＸＢＬＡＳＴプログラムを用いて実施し、スコア＝５０、ワード長＝３として、本明細書に記載したタンパク質分子と相同のアミノ酸配列を得ることができる。比較目的でギャップ付き整列を得るために、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅｔ ａｌ．，（１９９７）Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２に記載されたギャップ付きＢＬＡＳＴを利用することができる。ＢＬＡＳＴおよびギャップ付きＢＬＡＳＴプログラムを利用する場合には、それぞれのプログラム（例えばＸＢＬＡＳＴおよびＮＢＬＡＳＴ）のデフォルトパラメータを使用することができる。ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖを参照されたい。
【０６３０】
本明細書で使用される場合、用語「低いストリンジェンシー、中程度のストリンジェンシー、高いストリンジェンシー、または極めて高いストリンジェンシーの条件下でハイブリダイズする」は、ハイブリダイゼーションおよび洗浄の条件を記載している。ハイブリダイゼーション反応を実施するためのガイダンスは、Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（１９８９），６．３．１－６．３．６に見ることができ、これは参照により組み込まれる。この文献には水性および非水性の方法が記載されており、いずれも使用す

ることができる。本明細書で言及する特定のハイブリダイゼーション条件は以下の通りである。１）約４５℃での６×塩化ナトリウム／クエン酸ナトリウム（ＳＳＣ）中での低いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件、それに続く少なくとも５０℃での０．２×ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ中での２回の洗浄（低いストリンジェンシーの条件については洗浄の温度を５５℃に上昇させてもよい）；２）約４５℃での６×ＳＳＣ中での中ストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件、それに続く６０℃での０．２×ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ中での１回以上の洗浄；３）約４５℃での６×ＳＳＣ中での高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件、それに続く６５℃での０．２×ＳＳＣ、０．１％ＳＤＳ中での１回以上の洗浄；かつ好ましくは、４）極めて高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件が、６５℃での０．５Ｍリン酸ナトリウム、７％ＳＤＳ、それに続く６５℃での０．２×ＳＳＣ、１％ＳＤＳでの１回以上の洗浄である。極めて高いストリンジェンシーのハイブリダイゼーション条件４）は、好適な条件であり、他に特定しなければ使用すべき条件である。

【０６３１】

本明細書に記載した分子は、それらの機能に実質的な影響を有しないさらなる保存的なまたは非本質的なアミノ酸置換を有してもよいことが理解される。

【０６３２】

用語「アミノ酸」は、天然であるか合成であるかにかかわらず、アミノ官能性と酸官能性の両方を含み、天然に存在するアミノ酸のポリマーに含まれ得る全ての分子を包含することを意図している。例示的なアミノ酸としては、天然に存在するアミノ酸；それらのアナログ、誘導体、および同族体；バリアント側鎖を有するアミノ酸アナログ；ならびに上記のいずれかの全ての立体異性体が挙げられる。本明細書で使用される場合、用語「アミノ酸」は、Ｄ－またはＬ－光学異性体およびペプチド模倣体の両方を含む。

【０６３３】

「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が同様の側鎖を有するアミノ酸残基によって置き換えられる置換である。同様の側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当技術分野で定義されている。これらのファミリーとしては、塩基性側鎖を有するアミノ酸（例えばリシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖を有するアミノ酸（例えばアスパラギン酸、グルタミン酸）、非荷電極性側鎖を有するアミノ酸（例えばグリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、スレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖を有するアミノ酸（例えばアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベータ分枝側鎖を有するアミノ酸（例えばスレオニン、バリン、イソロイシン）、および芳香族側鎖を有するアミノ酸（例えばチロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）が挙げられる。

【０６３４】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は（一本鎖であれば）本明細書で任意の長さのアミノ酸のポリマーを意味するために相互交換可能に使用される。ポリマーは直鎖状または分枝状であってもよく、改変されたアミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸によって中断されていてもよい。この用語は、例えばジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識成分とのコンジュゲーション等の他の任意の操作によって改変されたアミノ酸ポリマーも包含する。ポリペプチドは天然の源から単離してもよく、真核宿主もしくは原核宿主から組換え手法によって産生してもよく、または合成手順の産物であってもよい。

【０６３５】

用語「核酸」、「核酸配列」、「ヌクレオチド配列」、または「ポリヌクレオチド配列」、および「ポリヌクレオチド」は相互交換可能に使用される。これらは、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチドのいずれか、またはそれらのアナログである、任意の長さのポリマー形態のヌクレオチドを意味する。ポリヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖のいずれかであり得、一本鎖は、コード鎖または非コード（アンチセンス）鎖であり得る。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体などの修

飾ヌクレオチドを含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド構成成分によって中断されていてもよい。ポリヌクレオチドは、重合後に、例えば標識用構成成分とのコンジュゲーションによってさらに修飾されたものであり得る。核酸は、組換えポリヌクレオチド、または、天然には存在しないかまたは別のポリヌクレオチドと天然ではない配置で連結している、ゲノム、ｃＤＮＡ、半合成、もしくは合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

【０６３６】

用語「単離された」は、本明細書で使用される場合、その元のまたは天然の環境（例えばそれが天然に存在する場合には自然の環境）から取り出された材料を意味する。例えば、生きている動物に存在する天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されていないが、天然の系の中に共存する材料の一部または全部から人の介入によって分離された同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは単離されている。そのようなポリヌクレオチドはベクターの一部となることがあり、および／またはそのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドは組成物の一部となることがあるが、そのようなベクターまたは組成物は、それが天然に見出される環境の一部ではないという意味で、単離されている。

【０６３７】

本明細書で使用される場合、「腎機能を改善すること」は、参照対象（例えば、本明細書に記載の疾患もしくは障害について未処置の患者、またはより早い時点での同じ対象）に対する腎臓の機能性についてのメトリックの増加を指す。腎機能についてのメトリックの増加は、一部の場合では、参照対象に対する腎機能についてのメトリックの減少を含み得る。一部の場合では、腎機能についてのメトリックの増加は、同じ対象における腎機能についてのメトリックのより早い測定に対する安定化（例えば、腎機能についてのメトリックにおける経時的な変化の停止）を含む。一部の場合では、腎機能についてのメトリックの増加は、同じ対象における腎機能についてのメトリックのより早い測定に対する腎機能についてのメトリックの増加を含む。一部の場合では、腎機能についてのメトリックの増加は、同じ対象における腎機能についてのメトリックの減少の逆転を含む。一部の場合では、腎臓の機能性についてのメトリックは、推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を含む。一部の場合では、腎臓の機能性についてのメトリックは、対象におけるタンパク尿のレベルを含む。一部の場合では、腎臓の機能性についてのメトリックは、尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）、例えば、スポットｕＰＣＲを含む。一部の場合では、腎臓の機能性についてのメトリックは、血清ＩｇＡレベルを含む。一部の場合では、腎臓の機能性についてのメトリックは、血清ＩｇＧレベルを含む。一部の場合では、腎臓の機能性についてのメトリックは、血清ＩｇＭレベルを含む。

【０６３８】

本明細書で使用される場合、用語、例えばＩｇＡ腎症を「処置する」は、障害、例えばＩｇＡ腎症を有し、および／または障害、例えばＩｇＡ腎症の症状を経験している対象（例えばヒト）が、ある実施形態では抗体分子が投与された際に、抗体分子が決して投与されなかった場合よりも重症度が低い症状に罹患し、および／またはより早く回復することを意味する。ある実施形態では、ＩｇＡ腎症が処置された場合には、ＩｇＡ腎症の効果的な処置の後で、腎生検によって、例えば腎のメサンギウムにおける免疫複合体の形態でのＩｇＡの沈着が少ないか沈着がないことが示される。例えば、ＩｇＡ腎症の効果的な処置のための本明細書に記載した抗体分子の投与の後では、免疫蛍光法または電子顕微鏡を使用する診断アッセイは、対象の生体試料においてＩｇＡの沈着をより少なく検出するか検出しないことになる。他のアッセイ、尿検査、血液検査、イオタラム酸クリアランス検査、または腎イメージング（例えば超音波、Ｘ線、または膀胱鏡検査）も、対象におけるＩｇＡ腎症の処置の後で、患者における処置をモニターするため、またはＩｇＡ腎症の症状の存在、例えば存在の低下（または非存在）を検出するために、使用することができる。処置は、障害、例えばＩｇＡ腎症の影響もしくは症状、特徴、および／または原因の１つまたは複数の兆候の重症度を、例えば部分的にまたは完全に、軽減し、改善し、緩和し、阻害し、もしくは低減させ、および／または罹患率を低減させ、必要に応じてこれらの発

症を遅延させることができる。ある実施形態では、障害、例えばＩｇＡ腎症のある特定の兆候を示さない対象、および／または障害、例えば腎症の初期の兆候のみを示す対象についてである。ある実施形態では、処置は、障害、例えばＩｇＡ腎症の１つまたは複数の確立された兆候を示す対象についてである。ある実施形態では、処置は、障害、例えばＩｇＡ腎症に罹患していると診断された対象についてである。

【０６３９】

本明細書で使用される場合、用語、障害、例えばＩｇＡ腎症を「防止する」は、対象（例えばヒト）が抗体分子を受ければ、その障害、例えばＩｇＡ腎症を有する可能性が低くなることを意味する。

【０６４０】

本明細書の組成物および方法の種々の態様を、以下にさらに詳細に記載する。さらなる定義は、明細書全体を通して提示する。

【０６４１】

ＡＰＲＩＬ

ＡＰＲＩＬ（増殖誘起リガンド（Ａ ＰRoliferation Inducing Ligand））はＣＤ２５６、ＴＮＦ－およびＡＰＯＬ－関連白血球発現リガンド２（Leukocyte Expressed Ligand 2）（ＴＡＬＬ－２）、またはＴＮＦ関連デスリガンド１（Ｄｅａｔｈ Ｌｉｇａｎｄ １）（ＴＲＤＬ－１）としても公知の、腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー１３（ＴＮＦＳＦ１３）遺伝子（ＡＰＲＩＬ、ＴＡＬＬ２、またはＺＴＮＦ２としても公知）によってコードされるＴＮＦファミリーサイトカインである。ＡＰＲＩＬは、シグナル形質導入、細胞増殖の規制、およびＩｇＡのクラススイッチ等のいくつかの生物学的プロセスにおいて役割を果たしている（Ｈａｈｎｅ ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８８：１１８５－１１９０（１９９８）；Ｃａｓｔｉｇｌｉ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．１０１：３９０３－３９０８（２００４））。

【０６４２】

ＡＰＲＩＬは、ＢＬｙＳ（Ｂリンパ球刺激剤）としても公知のＢＡＦＦ（Ｂ細胞活性化因子Ｆ１３Ｂ）に、機能的かつ構造的に関連している。両方のサイトカインは、先天性および適応性の免疫機能の重要な態様の規制に関与している。ＡＰＲＩＬとＢＡＦＦの両方は、リンパ球受容体ＴＡＣＩ（膜貫通アクチベーターおよびＣＡＭＬインタラクター）およびＢＣＭＡ（Ｂ細胞成熟抗原）に結合する。ＡＰＲＩＬおよびＢＡＦＦは、タンパク質－タンパク質相互作用を通して互いに非相同的に相互作用しているようである。ＡＰＲＩＬとＢＡＦＦの両方は、生化学的（受容体結合）、免疫学的、およびいくつかの構造的重複（例えばそれぞれの受容体結合ドメインの三次元トポロジーに関連して）さえも共有するが、それにも関わらず２つのサイトカインは、構造的にも機能的にもはっきりと異なっている。ＡＰＲＩＬは生物学的に関連のあるヘパラン硫酸（細胞の細胞外マトリックスにヘパラン硫酸プロテオグリカンとして存在する）と結合するが、ＢＡＦＦは結合しない。この相互作用は、完全な活性のために同様にＨＳＰＧＳを必要とする、ＴＡＣＩとの局在化相互作用と協奏してのＡＰＲＩＬのオリゴマー化状態の促進に関して重要な生物学的機能を奏する。増殖と分化の両方を含むＢ細胞の強力なアクチベーターとして作用するＢＡＦＦとは異なり、ＡＰＲＩＬは、例えばＩｇＡの産生およびＩｇＡ陽性形質細胞の分化／生存に関連しているので、とりわけＢ細胞表現型の調節に関して機能していると思われる。したがって、ＡＰＲＩＬ受容体シグナル伝達の標的化破壊は、主としてプレＢ細胞および早期Ｂ細胞を標的とするＢＡＦＦ標的治療薬（例えばベリムマブ）または抗ＣＤ２０療法（例えばリツキシマブ）等の他の免疫関連療法と比較して、Ｂ細胞のホメオスタシスおよび全体的な免疫機能を撹乱する影響が少ないと期待される。ＡＰＲＩＬは、他の骨髄関連細胞およびリンパ系組織、ならびに血液系のがん（例えば骨髄腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ））および固形腫瘍（例えば結腸、甲状腺、および乳腺）において高レベルで発現することも示されている。

【０６４３】

ヒトＡＰＲＩＬの例示的なアミノ酸およびヌクレオチド配列は、例えば、Ｈａｈｎｅ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１８８：１１８５－１１９０（１９９８）；Ｓｈｕ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｌｅｕｋｏｃ．Ｂｉｏｌ．６５：６８０－６８３（１９９９）；Ｋｅｌｌｙ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．６０：１０２１－１０２７（２０００）；およびＰｒａｄｅｔ－Ｂａｌａｄｅ ｅｔ ａｌ．ＥＭＢＯＪ．２１：５７１１－５７２０（２００２）に記載されている。

【０６４４】

ヒトＡＰＲＩＬのアミノ酸配列（アイソフォームアルファ、「カノニカル」配列（配列番号８５）とも称される）を以下に提供する。

＞ｈｕＡＰＲＩＬ

ＭＰＡＳＳＰＦＬＬＡＰＫＧＰＰＧＮＭＧＧＰＶＲＥＰＡＬＳＶＡＬＷＬＳＷＧＡＡＬＧ
ＡＶＡＣＡＭＡＬＬＴＱＱＴＥＬＱＳＬＲＲＥＶＳＲＬＱＧＴＧＧＰＳＱＮＧＥＧＹＰＷ
ＱＳＬＰＥＱＳＳＤＡＬＥＡＷＥＮＧＥＲＳＲＫＲＲＡＶＬＴＱＫＱＫＫＱＨＳＶＬＨＬ
ＶＰＩＮＡＴＳＫＤＤＳＤＶＴＥＶＭＷＱＰＡＬＲＲＧＲＧＬＱＡＱＧＹＧＶＲＩＱＤＡ
ＧＶＹＬＬＹＳＱＶＬＦＱＤＶＴＦＴＭＧＱＶＶＳＲＥＧＱＧＲＱＥＴＬＦＲＣＩＲＳＭ
ＰＳＨＰＤＲＡＹＮＳＣＹＳＡＧＶＦＨＬＨＱＧＤＩＬＳＶＩＩＰＲＡＲＡＫＬＮＬＳＰ
ＨＧＴＦＬＧＦＶＫＬ

【０６４５】

オルタナティブスプライシングによって産生されるヒトＡＰＲＩＬのいくつかのアイソフォームが存在する。

【０６４６】

アイソフォームベータは以下のアミノ酸配列（配列番号８６）を有する。

＞ｓｐ｜Ｏ７５８８８－２｜ＴＮＦ１３＿ＨＵＭＡＮ 腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー１３のアイソフォームベータ ＯＳ＝ホモサピエンス ＧＮ＝ＴＮＦＳＦ１３

ＭＰＡＳＳＰＦＬＬＡＰＫＧＰＰＧＮＭＧＧＰＶＲＥＰＡＬＳＶＡＬＷＬＳＷＧＡＡＬＧ
ＡＶＡＣＡＭＡＬＬＴＱＱＴＥＬＱＳＬＲＲＥＶＳＲＬＱＧＴＧＧＰＳＱＮＧＥＧＹＰＷ
ＱＳＬＰＥＱＳＳＤＡＬＥＡＷＥＮＧＥＲＳＲＫＲＲＡＶＬＴＱＫＱＫＮＤＳＤＶＴＥＶ
ＭＷＱＰＡＬＲＲＧＲＧＬＱＡＱＧＹＧＶＲＩＱＤＡＧＶＹＬＬＹＳＱＶＬＦＱＤＶＴＦ
ＴＭＧＱＶＶＳＲＥＧＱＧＲＱＥＴＬＦＲＣＩＲＳＭＰＳＨＰＤＲＡＹＮＳＣＹＳＡＧＶ
ＦＨＬＨＱＧＤＩＬＳＶＩＩＰＲＡＲＡＫＬＮＬＳＰＨＧＴＦＬＧＦＶＫＬ

【０６４７】

アイソフォームベータの配列は、以下のようにカノニカル配列と異なる。配列番号８５のアミノ酸１１３～１２９：ＫＱＨＳＶＬＨＬＶＰＩＮＡＴＳＫＤ （配列番号３４７）→Ｎ

【０６４８】

アイソフォームガンマは、以下のアミノ酸配列（配列番号８７）を有する。

＞ｓｐ｜Ｏ７５８８８－３｜ＴＮＦ１３＿ＨＵＭＡＮ 腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー１３のアイソフォームガンマ ＯＳ＝ホモサピエンス ＧＮ＝ＴＮＦＳＦ１３

ＭＰＡＳＳＰＦＬＬＡＰＫＧＰＰＧＮＭＧＧＰＶＲＥＰＡＬＳＶＡＬＷＬＳＷＧＡＡＬＧ
ＡＶＡＣＡＭＡＬＬＴＱＱＴＥＬＱＳＬＲＲＥＶＳＲＬＱＧＴＧＧＰＳＱＮＧＥＧＹＰＷ
ＱＳＬＰＥＱＳＳＤＡＬＥＡＷＥＮＧＥＲＳＲＫＲＲＡＶＬＴＱＫＱＫＫＱＨＳＶＬＨＬ
ＶＰＩＮＡＴＳＫＤＤＳＤＶＴＥＶＭＷＱＰＡＬＲＲＧＲＧＬＱＡＱＧＹＧＶＲＩＱＤＡ
ＧＶＹＬＬＹＳＱＶＬＦＱＤＶＴＦＴＭＧＱＶＶＳＲＥＧＱＧＲＱＥＴＬＦＲＣＩＲＳＭ
ＰＳＨＰＤＲＡＹＮＳＣＹＳＡＧＶＦＨＬＨＱＧＤＩＬＳＶＩＩＰＲＡＲＡＫＬＮＬＳＰ
ＨＧＴＦＬＧＬ

【０６４９】

アイソフォームガンマの配列は、以下のようにカノニカル配列と異なる。アミノ酸２４７～２４９：欠失。

【０６５０】
アイソフォーム４は以下のアミノ酸配列（配列番号８８）を有する。
＞ｓｐ｜Ｏ７５８８８－４｜ＴＮＦ１３＿ＨＵＭＡＮ　腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー１３のアイソフォーム４　ＯＳ＝ホモサピエンス　ＧＮ＝ＴＮＦＳＦ１３
ＭＰＡＳＳＰＦＬＬＡＰＫＧＰＰＧＮＭＧＧＰＶＲＥＰＡＬＳＶＡＬＷＬＳＷＧＡＡＬＧ
ＡＶＡＣＡＭＡＬＬＴＱＱＴＥＬＱＳＬＲＲＥＶＳＲＬＱＧＴＧＧＰＳＱＮＧＥＧＹＰＷ
ＱＳＬＰＥＱＨＳＶＬＨＬＶＰＩＮＡＴＳＫＤＤＳＤＶＴＥＶＭＷＱＰＡＬＲＲＧＲＧＬ
ＱＡＱＧＹＧＶＲＩＱＤＡＧＶＹＬＬＹＳＱＶＬＦＱＤＶＴＦＴＭＧＱＶＶＳＲＥＧＱＧ
ＲＱＥＴＬＦＲＣＩＲＳＭＰＳＨＰＤＲＡＹＮＳＣＹＳＡＧＶＦＨＬＨＱＧＤＩＬＳＶＩ
ＩＰＲＡＲＡＫＬＮＬＳＰＨＧＴＦＬＧＦＶＫＬ

【０６５１】
アイソフォーム４の配列は、以下のようにカノニカル配列と異なる。アミノ酸８６～１１３：欠失。

【０６５２】
アイソフォームＴＷＥ－ＰＲＩＬは以下のアミノ酸配列（配列番号８９）を有する。
＞ｓｐ｜Ｏ４３５０８－２｜ＴＮＦ１２＿ＨＵＭＡＮ　腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー１２のアイソフォームＴＷＥ－ＰＲＩＬ　ＯＳ＝ホモサピエンス　ＧＮ＝ＴＮＦＳＦ１２
ＭＡＡＲＲＳＱＲＲＲＧＲＲＧＥＰＧＴＡＬＬＶＰＬＡＬＧＬＧＬＡＬＡＣＬＧＬＬＬＡ
ＶＶＳＬＧＳＲＡＳＬＳＡＱＥＰＡＱＥＥＬＶＡＥＥＤＱＤＰＳＥＬＮＰＱＴＥＥＳＱＤ
ＰＡＰＦＬＮＲＬＶＲＰＲＲＳＡＰＫＧＲＫＴＲＡＲＲＡＩＡＡＨＹＥＶＨＰＲＰＧＱＤ
ＧＡＱＡＧＶＤＧＴＶＳＧＷＥＥＡＲＩＮＳＳＳＰＬＲＹＮＲＱＩＧＥＦＩＶＴＲＡＧＬ
ＹＹＬＹＣＱＳＳＤＡＬＥＡＷＥＮＧＥＲＳＲＫＲＲＡＶＬＴＱＫＱＫＫＱＨＳＶＬＨＬ
ＶＰＩＮＡＴＳＫＤＤＳＤＶＴＥＶＭＷＱＰＡＬＲＲＧＲＧＬＱＡＱＧＹＧＶＲＩＱＤＡ
ＧＶＹＬＬＹＳＱＶＬＦＱＤＶＴＦＴＭＧＱＶＶＳＲＥＧＱＧＲＱＥＴＬＦＲＣＩＲＳＭ
ＰＳＨＰＤＲＡＹＮＳＣＹＳＡＧＶＦＨＬＨＱＧＤＩＬＳＶＩＩＰＲＡＲＡＫＬＮＬＳＰ
ＨＧＴＦＬＧＦＶＫＬ

【０６５３】
アイソフォーム５は以下のアミノ酸配列（配列番号９０）を有する。
＞ｓｐ｜Ｏ７５８８８－５｜ＴＮＦ１３＿ＨＵＭＡＮ　腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー１３のアイソフォーム５　ＯＳ＝ホモサピエンス　ＧＮ＝ＴＮＦＳＦ１３
ＭＧＧＰＶＲＥＰＡＬＳＶＡＬＷＬＳＷＧＡＡＬＧＡＶＡＣＡＭＡＬＬＴＱＱＴＥＬＱＳ
ＬＲＲＥＶＳＲＬＱＧＴＧＧＰＳＱＮＧＥＧＹＰＷＱＳＬＰＥＱＨＳＶＬＨＬＶＰＩＮＡ
ＴＳＫＤＤＳＤＶＴＥＶＭＷＱＰＡＬＲＲＧＲＧＬＱＡＱＧＹＧＶＲＩＱＤＡＧＶＹＬＬ
ＹＳＱＶＬＦＱＤＶＴＦＴＭＧＱＶＶＳＲＥＧＱＧＲＱＥＴＬＦＲＣＩＲＳＭＰＳＨＰＤ
ＲＡＹＮＳＣＹＳＡＧＶＦＨＬＨＱＧＤＩＬＳＶＩＩＰＲＡＲＡＫＬＮＬＳＰＨＧＴＦＬ
ＧＦＶＫＬ

【０６５４】
アイソフォーム５の配列は、以下のようにカノニカル配列と異なる。アミノ酸１～１７：欠失；アミノ酸８７～１１４：欠失。

【０６５５】
ヒトＡＰＲＩＬのその他のバリアントおよび代替の配列は、例えばＴｈｅ　ＭＧＣ　Ｐｒｏｊｅｃｔ　Ｔｅａｍ，Ｇｅｎｏｍｅ　Ｒｅｓ．１４：２１２１－２１２７（２００４）；Ｏｔａ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．３６：４０－４５（２００４）；およびＫｅｌｌｙ　ｅｔ　ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６０：１０２１－１０２７（２０００）に記載されている。

【０６５６】
本明細書で使用される場合、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子がヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する際には、これはヒトＡＰＲＩＬの１つまたは複数のアイソフォーム、例えば本明細書に記載したヒトＡＰＲＩＬの１つまたは複数のアイソフォームに結合する

かまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号８５のアミノ酸配列を有するヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【０６５７】

マウスＡＰＲＩＬの例示的なアミノ酸およびヌクレオチドの配列は、例えば、Ｙｕ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１：２５２－２５６（２０００）；Ｃａｒｎｉｎｃｉ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ３０９：１５５９－１５６３（２００５）；ＴｈｅＭＧＣ Ｐｒｏｊｅｃｔ Ｔｅａｍ，Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．１４：２１２１－２１２７（２００４）；およびＢｏｓｓｅｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ．ＢｉｏｌＣｈｅｍ．２８１：１３９６４－１３９７１（２００６）に記載されている。

【０６５８】

マウスＡＰＲＩＬアイソフォーム１（配列番号９１）のアミノ酸配列を以下に提供する。

＞ｍｕＡＰＲＩＬ

ＭＰＡＳＳＰＧＨＭＧＧＳＶＲＥＰＡＬＳＶＡＬＷＬＳＷＧＡＶＬＧＡＶＴＣＡＶＡＬＬＩＱＱＴＥＬＱＳＬＲＲＥＶＳＲＬＱＲＳＧＧＰＳＱＫＱＧＥＲＰＷＱＳＬＷＥＱＳＰＤＶＬＥＡＷＫＤＧＡＫＳＲＲＲＲＡＶＬＴＱＫＨＫＫＫＨＳＶＬＨＬＶＰＶＮＩＴＳＫＡＤＳＤＶＴＥＶＭＷＱＰＶＬＲＲＧＲＧＬＥＡＱＧＤＩＶＲＶＷＤＴＧＩＹＬＬＹＳＱＶＬＦＨＤＶＴＦＴＭＧＱＶＶＳＲＥＧＱＧＲＲＥＴＬＦＲＣＩＲＳＭＰＳＤＰＤＲＡＹＮＳＣＹＳＡＧＶＦＨＬＨＱＧＤＩＩＴＶＫＩＰＲＡＮＡＫＬＳＬＳＰＨＧＴＦＬＧＦＶＫＬ

【０６５９】

マウスＡＰＲＩＬアイソフォーム２（配列番号９２）のアミノ酸配列を以下に提供する。

ＭＰＡＳＳＰＧＨＭＧＧＳＶＲＥＰＡＬＳＶＡＬＷＬＳＷＧＡＶＬＧＡＶＴＣＡＶＡＬＬＩＱＱＴＥＬＱＳＬＲＲＥＶＳＲＬＱＲＳＧＧＰＳＱＫＱＧＥＲＰＷＱＳＬＷＥＱＳＰＤＶＬＥＡＷＫＤＧＡＫＳＲＲＲＲＡＶＬＴＱＫＨＫＫＫＨＳＶＬＨＬＶＰＶＮＩＴＳＫＤＳＤＶＴＥＶＭＷＱＰＶＬＲＲＧＲＧＬＥＡＱＧＤＩＶＲＶＷＤＴＧＩＹＬＬＹＳＱＶＬＦＨＤＶＴＦＴＭＧＱＶＶＳＲＥＧＱＧＲＲＥＴＬＦＲＣＩＲＳＭＰＳＤＰＤＲＡＹＮＳＣＹＳＡＧＶＦＨＬＨＱＧＤＩＩＴＶＫＩＰＲＡＮＡＫＬＳＬＳＰＨＧＴＦＬＧＦＶＫＬ

【０６６０】

本明細書で使用される場合、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子がマウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する際には、これはマウスＡＰＲＩＬの１つまたは複数のアイソフォーム、例えば本明細書に記載したマウスＡＰＲＩＬの１つまたは複数のアイソフォームに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号９１、配列番号９２、または両方のアミノ酸配列を有するマウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【０６６１】

本明細書で使用される場合、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子がマウスＡＰＲＩＬに結合しないかまたは実質的に結合しないときには、これはマウスＡＰＲＩＬの１つまたは複数のアイソフォーム、例えば本明細書に記載したマウスＡＰＲＩＬの１つまたは複数のアイソフォームに結合しないかまたは実質的に結合しない。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号９１または９２のアミノ酸配列を有するマウスＡＰＲＩＬに結合しないかまたは実質的に結合しない。典型的な実施形態では、抗体分子は、配列番号９１のアミノ酸配列を有するマウスＡＰＲＩＬおよび配列番号９２のアミノ酸配列を有するマウスＡＰＲＩＬに結合しないかまたは実質的に結合しない。

【０６６２】

ヒトおよびマウスの例示的なＡＰＲＩＬタンパク質の配列整列（それぞれ配列番号８５および９１）は、その内容が参照により全体として本明細書に組み込まれる、国際出願公開番号ＷＯ２０１７／０９１６８３号の図１３に示されている。

【０６６３】

抗体分子
ＡＰＲＩＬ、例えば本明細書に記載したＡＰＲＩＬ分子に結合する抗体分子が本明細書で開示される。
【０６６４】
本明細書で使用される場合、用語「抗体分子」は、タンパク質、例えば少なくとも１つの免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む免疫グロブリン鎖またはその断片を意味する。用語「抗体分子」は、例えば全長の成熟抗体および抗体の抗原結合性断片を含む。例えば、抗体分子は、重（Ｈ）鎖可変ドメイン配列（本明細書でＶＨと略す）および軽（Ｌ）鎖可変ドメイン配列（本明細書でＶＬと略す）を含み得る。別の例では、抗体分子は２つの重（Ｈ）鎖可変ドメイン配列および２つの軽（Ｌ）鎖可変ドメイン配列を含み、それにより２つの抗原結合部位、例えばＦａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｃ、Ｆｄ、Ｆｄ’、Ｆｖ、一本鎖抗体（例えばｓｃＦｖ）、一本鎖可変ドメイン抗体、ダイアボディ（Ｄａｂ）（二価および二特異性）、およびキメラ（例えばヒト化）抗体を形成し、これらは抗体全体または組換えＤＮＡ技術を使用してｄｅ　ｎｏｖｏで合成された抗体の改変によって産生することができる。これらの機能的抗体断片は、そのそれぞれの抗原または受容体に選択的に結合する能力を保持している。抗体および抗体断片は、それだけに限らないが、ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、およびＩｇＥを含む任意のクラスの抗体由来、ならびに任意のサブクラス（例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４）由来であってもよい。抗体分子はモノクローナルまたはポリクローナルであってもよい。抗体分子は、ヒト、ヒト化、ＣＤＲグラフト化、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏで生成された抗体であってもよい。抗体分子は、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４から選択される重鎖定常領域を有してもよい。抗体分子は、例えばカッパまたはラムダから選択される軽鎖を有してもよい。用語「免疫グロブリン」（Ｉｇ）は、本明細書で用語「抗体」と相互交換可能に使用される。
【０６６５】
抗原結合性断片の例としては、（ｉ）Ｆａｂ断片である、ＶＬ、ＶＨ、ＣＬ、およびＣＨ１ドメインからなる一価断片、（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）２断片である、ヒンジ領域においてジスルフィド架橋によって連結された２つのＦａｂ断片を含む二価断片、（ｉｉｉ）ＶＨおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片、（ｉｖ）抗体の単一アームのＶＬおよびＶＨドメインからなるＦｖ断片、（ｖ）ＶＨドメインからなるダイアボディ（ｄＡｂ）断片、（ｖｉ）ラクダ科またはラクダ化可変ドメイン、（ｖｉｉ）一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）（例えばＢｉｒｄ　ｅｔ　ａｌ．（１９８８）Ｓｃｉｅｎｃｅ　２４２：４２３－４２６；およびＨｕｓｔｏｎ　ｅｔ　ａｌ．（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８５：５８７９－５８８３を参照）；（ｖｉｉｉ）単一ドメイン抗体が挙げられる。これらの抗体断片は、当業者には公知のいくつかの従来の手法を含む任意の好適な方法を使用して得ることができ、断片はインタクトな抗体と同じ方法で有用性のためにスクリーニングすることができる。
【０６６６】
用語「抗体」は、インタクトな分子およびその機能性断片を含む。抗体の定常領域は、抗体の特性を改変するために（例えばＦｃ受容体結合、抗体のグリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞の機能、または補体の機能のうちの１つ以上を増大または低下させるために）、変更、例えば変異させることができる。
【０６６７】
抗体分子は一本鎖抗体であってもよい。一本鎖抗体（ｓｃＦｖ）は操作することができる（例えばＣｏｌｃｈｅｒ，Ｄ．ｅｔ　ａｌ．（１９９９）Ａｎｎ　Ｎ　Ｙ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　８８０：２６３－８０；およびＲｅｉｔｅｒ，Ｙ．（１９９６）Ｃｌｉｎ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ　２：２４５－５２を参照）。一本鎖抗体を二量体化または多量体化して、同じ標的タンパク質の異なるエピトープへの特異性を有する多価抗体を生成することができる。
【０６６８】

本明細書で開示する抗体分子は、単一ドメイン抗体であってもよい。単一ドメイン抗体は、その相補性決定領域が単一ドメインポリペプチドの一部である抗体を含んでもよい。例としては、それだけに限らないが、重鎖抗体、天然に軽鎖を欠く抗体、従来の４鎖抗体から誘導された単一ドメイン抗体、操作された抗体、および抗体から誘導されたドメインスカフォールド以外の単一ドメインスカフォールドが挙げられる。単一ドメイン抗体は、当技術分野のいずれか、または任意の将来の単一ドメイン抗体であってもよい。単一ドメイン抗体は、マウス、ヒト、ラクダ、ラマ、魚類、サメ、ヤギ、ウサギ、およびウシを含むがそれらに限らない任意の種から誘導してもよい。一部の態様によれば、単一ドメイン抗体は、軽鎖を欠く重鎖抗体として公知の天然に存在する単一ドメイン抗体である。そのような単一ドメイン抗体は、例えばＷＯ９４／０４６７８に開示されている。明確にするために、天然に軽鎖を欠く重鎖抗体から誘導されたこの可変ドメインは、これを従来の４鎖免疫グロブリンのＶＨと区別するために本明細書ではＶＨＨまたはナノボディとして公知である。そのようなＶＨＨ分子は、ラクダ科の種、例えばラクダ、ラマ、ヒトコブラクダ、アルパカ、およびグアナコでもたらされた抗体から誘導することができる。ラクダ科以外の種は天然に軽鎖を欠く重鎖抗体を産生することができ、そのようなＶＨＨも意図される。

【０６６９】

ＶＨおよびＶＬ領域は、「フレームワーク領域」（ＦＲまたはＦＷ）と称されるより保存された領域が散在する「相補性決定領域」（ＣＤＲ）と称される超可変性の領域に再分割することができる。用語「相補性決定領域」および「ＣＤＲ」は本明細書で使用される場合、抗原特異性および結合親和性を付与する抗体可変領域の中のアミノ酸の配列を意味する。本明細書で使用される場合、用語「フレームワーク」、「ＦＷ」、および「ＦＲ」は相互交換可能に使用される。

【０６７０】

フレームワーク領域およびＣＤＲの範囲はいくつかの方法によって正確に定義されている（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，ＮＩＨ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ Ｎｏ．９１－３２４２；Ｃｈｏｔｈｉａ，Ｃ．ｅｔ ａｌ．（１９８７）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７；およびＯｘｆｏｒｄ ＭｏｌｅｃｕｌａｒのＡｂＭ抗体モデリングソフトウェアによって使用されるＡｂＭ定義を参照）。一般には、例えばＰｒｏｔｅｉｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｅ ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｖａｒｉａｂｌｅ Ｄｏｍａｉｎｓ．Ｉｎ：Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ Ｌａｂ Ｍａｎｕａｌ（Ｅｄ．：Ｄｕｅｂｅｌ，Ｓ．ａｎｄ Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ，Ｒ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ）を参照されたい。ある実施形態では、以下の定義が使用される：重鎖可変ドメインのＣＤＲ１のＡｂＭ定義およびその他のＣＤＲについてのＫａｂａｔ定義。ある実施形態では、Ｋａｂａｔ定義が全てのＣＤＲについて使用される。さらに、ＫａｂａｔまたはＡｂＭ ＣＤＲに関して記載された実施形態も、Ｃｈｏｔｈｉａ超可変ループを使用して実行してもよい。各ＶＨおよびＶＬは、典型的にはアミノ末端からカルボキシ末端へ以下の順序、ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、およびＦＲ４で配置された３つのＣＤＲおよび４つのＦＲを含む。

【０６７１】

本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン可変ドメイン配列」は、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成することができるアミノ酸配列を意味する。例えば、この配列は、天然に存在する可変ドメインのアミノ酸配列の全部または一部を含み得る。例えば、この配列は１つ、２つ、もしくはそれよりも多いＮ－もしくはＣ－末端アミノ酸を含んでも含まなくてもよく、またはタンパク質構造の形成に適合する他の変更を含んでもよい。

【０６７２】

用語「抗原結合領域」は、抗原、例えばＡＰＲＩＬまたはそのエピトープに結合する界面を形成する決定基を含む抗体分子の部分を意味する。タンパク質（またはタンパク質模倣体）に関しては、抗原結合領域は、典型的には抗原、例えばＡＰＲＩＬに結合する界面を形成する１つまたは複数のループ（少なくとも例えば４つのアミノ酸またはアミノ酸模倣体の）を含む。典型的には、抗体分子の抗原結合領域は、少なくとも１つもしくは２つのＣＤＲおよび／もしくは超可変ループ、またはより典型的には少なくとも３つ、４つ、５つ、もしくは６つのＣＤＲおよび／もしくは超可変ループを含む。

【０６７３】

用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、本明細書で使用される場合、単一の分子組成の抗体分子の調製物を意味する。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対して単一の結合特異性および親和性を呈する。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術またはハイブリドーマ技術を使用しない方法（例えば組換え法）によって作製することができる。

【０６７４】

「事実上ヒトの」タンパク質は、中和抗体応答、例えばヒト抗マウス抗体（ＨＡＭＡ）応答を誘起しないタンパク質である。ＨＡＭＡはいくつかの状況で、例えば慢性または再発する疾患状態の処置において抗体分子が反復して投与された場合、問題を生じることがある。ＨＡＭＡ応答は、血清からの抗体クリアランスの増加のために（例えばＳａｌｅｈ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．，３２：１８０－１９０（１９９０）を参照されたい）、およびまたアレルギー反応の可能性のために（例えばＬｏＢｕｇｌｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｈｙｂｒｉｄｏｍａ，５：５１１７－５１２３（１９８６）を参照されたい）、反復抗体投与を潜在的に無効にすることができる。

【０６７５】

抗体分子は、ポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよい。一部の実施形態では、抗体は組換えで産生してもよく、例えば任意の好適なファージディスプレイまたはコンビナトリアルな方法で産生してもよい。

【０６７６】

抗体を生成させるための種々のファージディスプレイおよびコンビナトリアルな方法は（例えばその全ての内容が参照により本明細書に組み込まれるＬａｄｎｅｒ ｅｔ ａｌ．米国特許第５，２２３，４０９号；Ｋａｎｇ ｅｔ ａｌ．国際公開番号ＷＯ９２／１８６１９号；Ｄｏｗｅｒ ｅｔ ａｌ．国際公開番号ＷＯ９１／１７２７１号；Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌ．国際公開番号ＷＯ９２／２０７９１号；Ｍａｒｋｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．国際公開番号ＷＯ９２／１５６７９号；Ｂｒｅｉｔｌｉｎｇ ｅｔ ａｌ．国際公開番号ＷＯ９３／０１２８８号；ＭｃＣａｆｆｅｒｔｙ ｅｔ ａｌ．国際公開番号ＷＯ９２／０１０４７号；Ｇａｒｒａｒｄ ｅｔ ａｌ．国際公開番号ＷＯ９２／０９６９０号；Ｌａｄｎｅｒ ｅｔ ａｌ．国際公開番号ＷＯ９０／０２８０９号；Ｆｕｃｈｓ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ９：１３７０－１３７２；Ｈａｙ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｈｕｍ Ａｎｔｉｂｏｄ Ｈｙｂｒｉｄｏｍａｓ ３：８１－８５；Ｈｕｓｅ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１；Ｇｒｉｆｆｔｈｓ ｅｔ ａｌ．（１９９３）ＥＭＢＯ Ｊ １２：７２５－７３４；Ｈａｗｋｉｎｓ ｅｔ ａｌ．（１９９２）Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ ２２６：８８９－８９６；Ｃｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｎａｔｕｒｅ ３５２：６２４－６２８；Ｇｒａｍ ｅｔ ａｌ．（１９９２）ＰＮＡＳ ８９：３５７６－３５８０；Ｇａｒｒａｄ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ ９：１３７３－１３７７；Ｈｏｏｇｅｎｂｏｏｍ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｎｕｃ Ａｃｉｄ Ｒｅｓ １９：４１３３－４１３７；およびＢａｒｂａｓ ｅｔ ａｌ．（１９９１）ＰＮＡＳ８８：７９７８－７９８２に記載されているように）、当技術分野で公知である。

【０６７７】

ある実施形態では、抗体分子は、完全にヒトの抗体（例えばヒト免疫グロブリン配列由来の抗体を産生するように遺伝子操作されたマウスで作製された抗体）、または非ヒト抗

体、例えばげっ歯類（マウスまたはラット）、ヤギ、霊長類（例えばサル）、ラクダの抗体である。ある実施形態では、非ヒト抗体はげっ歯類（マウスまたはラットの抗体）である。げっ歯類の抗体を産生する方法は当技術分野で公知である。

【０６７８】

ヒトモノクローナル抗体は、マウスの系よりはヒトの免疫グロブリン遺伝子を担持しているトランスジェニックマウスを使用して生成することができる。目的の抗原で免疫化したこれらのトランスジェニックマウスの脾細胞を使用して、ヒトタンパク質のエピトープに対する特異的な親和性を有するヒトｍＡｂを分泌するハイブリドーマを産生する（例えばＷｏｏｄ ｅｔ ａｌ．国際出願番号ＷＯ９１／００９０６号、Ｋｕｃｈｅｒｌａｐａｔｉ ｅｔ ａｌ．ＰＣＴ公開番号ＷＯ９１／１０７４１号；Ｌｏｎｂｅｒｇ ｅｔ ａｌ．国際出願番号ＷＯ９２／０３９１８号；Ｋａｙ ｅｔ ａｌ．国際出願番号９２／０３９１７号；Ｌｏｎｂｅｒｇ，Ｎ．ｅｔ ａｌ．１９９４ Ｎａｔｕｒｅ ３６８：８５６－８５９；Ｇｒｅｅｎ，Ｌ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．１９９４ Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔ．７：１３－２１；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｓ．Ｌ．ｅｔ ａｌ．１９９４ Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８１：６８５１－６８５５；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．１９９３ Ｙｅａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ ７：３３－４０；Ｔｕａｉｌｌｏｎ ｅｔ ａｌ．１９９３ ＰＮＡＳ ９０：３７２０－３７２４；Ｂｒｕｇｇｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．１９９１ Ｅｕｒ Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ ２１：１３２３－１３２６を参照）。

【０６７９】

抗体は、その中で可変領域またはその一部、例えばＣＤＲが非ヒト生命体、例えばラットまたはマウスで生成された抗体であってもよい。キメラ、ＣＤＲグラフト化、およびヒト化抗体は本発明の範囲内である。非ヒト生命体、例えばラットまたはマウスで生成され、次いでヒトにおける抗原性を低下させるように例えば可変フレームワーク領域または定常領域の中で改変された抗体は、本発明の範囲内である。

【０６８０】

キメラ抗体は、任意の好適な組換えＤＮＡ手法によって産生することができる。いくつかは当技術分野で公知である（Ｒｏｂｉｎｓｏｎ ｅｔ ａｌ．、国際特許出願公開番号ＷＯ１９８７／００２６７１号；Ａｋｉｒａ，ｅｔ ａｌ．、欧州特許出願公開番号１８４，１８７号；Ｔａｎｉｇｕｃｈｉ，Ｍ．、欧州特許出願公開番号１７１，４９６号；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．、欧州特許出願公開番号１７３，４９４号；Ｎｅｕｂｅｒｇｅｒ ｅｔ ａｌ．、国際特許出願公開番号ＷＯ８６／０１５３３号；Ｃａｂｉｌｌｙ ｅｔ ａｌ．米国特許第４，８１６，５６７号；Ｃａｂｉｌｌｙ ｅｔ ａｌ．、欧州特許出願公開番号１２５，０２３号；Ｂｅｔｔｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９８８ Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４０：１０４１－１０４３）；Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．（１９８７）ＰＮＡＳ ８４：３４３９－３４４３；Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．，１９８７，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１３９：３５２１－３５２６；Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ．（１９８７）ＰＮＡＳ ８４：２１４－２１８；Ｎｉｓｈｉｍｕｒａ ｅｔ ａｌ．，１９８７，Ｃａｎｃ．Ｒｅｓ．４７：９９９－１００５；Ｗｏｏｄ ｅｔ ａｌ．（１９８５）Ｎａｔｕｒｅ ３１４：４４６－４４９；およびＳｈａｗ ｅｔ ａｌ．，１９８８，Ｊ．Ｎａｔｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．８０：１５５３－１５５９を参照されたい）。

【０６８１】

ヒト化抗体またはＣＤＲグラフト化抗体は、ドナーＣＤＲで置き換えられた少なくとも１つまたは２つであるが一般には３つ全ての（免疫グロブリンの重鎖および／または軽鎖の）レシピエントＣＤＲを有することになる。抗体は非ヒトＣＤＲの少なくとも一部で置き換えられてもよく、またはＣＤＲの一部のみが非ヒトＣＤＲで置き換えられてもよい。ヒト化抗体のリポ多糖への結合に必要なＣＤＲの数を置き換えることが必要であるのみである。ある実施形態では、ドナーはげっ歯類の抗体、例えばラットまたはマウスの抗体となり、レシピエントはヒトフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークとなる。典型的には、ＣＤＲを提供する免疫グロブリンは「ドナー」と呼ばれ、フレームワークを提供する免疫グロブリンは「アクセプター」と呼ばれる。一部の実施形態では、ドナー

免疫グロブリンは非ヒト（例えばげっ歯類）である。アクセプターフレームワークは、典型的には天然に存在する（例えばヒトの）フレームワークもしくはコンセンサスフレームワーク、またはこれと約８５％もしくはそれより大きく、例えば９０％、９５％、９９％、もしくはそれより大きく同一の配列である。

【０６８２】

本明細書で使用される場合、用語「コンセンサス配列」は、関連する配列のファミリーの中で最も高頻度で存在するアミノ酸（またはヌクレオチド）から形成された配列を意味する（例えばＷｉｎｎａｋｅｒ，Ｆｒｏｍ Ｇｅｎｅｓ ｔｏ Ｃｌｏｎｅｓ（Ｖｅｒｌａｇｓｇｅｓｅｌｌｓｃｈａｆｔ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ １９８７）を参照）。タンパク質のファミリーの中で、コンセンサス配列の中のそれぞれの位置は、ファミリーの中のその位置に最も高頻度で存在するアミノ酸によって占められている。２つのアミノ酸が等しい頻度で存在する場合には、いずれかがコンセンサス配列に含まれ得る。「コンセンサスフレームワーク」は、コンセンサス免疫グロブリン配列中のフレームワーク領域を意味する。

【０６８３】

抗体は任意の好適な方法によってヒト化することができ、そのような方法のいくつかは当技術分野で公知である（例えばその全ての内容が参照により本明細書に組み込まれる、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｓ．Ｌ．，１９８５，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２２９：１２０２－１２０７、Ｏｉ ｅｔ ａｌ．による１９８６，ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ ４：２１４、ならびにＱｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．による米国特許第５，５８５，０８９号、米国特許第５，６９３，７６１号、および米国特許第５，６９３，７６２号を参照）。

【０６８４】

ヒト化抗体またはＣＤＲグラフト化抗体は、ＣＤＲグラフト化またはＣＤＲ置換によって産生することができ、免疫グロブリン鎖の１つ、２つ、または全てのＣＤＲを置き換えることができる。例えば、その全ての内容が参照により明示的に本明細書に組み込まれる、米国特許第５，２２５，５３９号；Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．１９８６ Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５５２－５２５；Ｖｅｒｈｏｅｙａｎ ｅｔ ａｌ．１９８８ Ｓｃｉｅｎｃｅ ２３９：１５３４；Ｂｅｉｄｌｅｒ ｅｔ ａｌ．１９８８ Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４１：４０５３－４０６０；Ｗｉｎｔｅｒ 米国特許第５，２２５，５３９号を参照されたい。Ｗｉｎｔｅｒは、ヒト化抗体を調製するために使用できるＣＤＲグラフト化法を記載している（その内容が参照により明示的に組み込まれる、１９８７年３月２６日に出願された英国特許出願番号ＧＢ２１８８６３８Ａ号；Ｗｉｎｔｅｒ 米国特許第５，２２５，５３９号を参照）。

【０６８５】

特定のアミノ酸が置換、欠失、または付加されたヒト化抗体も提供される。アミノ酸をドナーから選択する基準は、その内容が参照により本明細書に組み込まれる、例えば米国特許第５，５８５，０８９号、例えば米国特許第５，５８５，０８９号のカラム１２～１６に記載されている。抗体をヒト化するためのその他の手法は、１９９２年１２月２３日に公開されたＰａｄｌａｎ ｅｔ ａｌ．ＥＰ５１９５９６Ａ１号に記載されている。

【０６８６】

ある実施形態では、抗体分子は、例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２（例えばＩｇＧ２ａ）、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＭ、ＩｇＡ１、ＩｇＡ２、ＩｇＤ、およびＩｇＥの重鎖定常領域から選択され、特に例えばＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４の（例えばヒト）重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域を有する。別の実施形態では、抗体分子は、例えば（例えばヒトの）カッパまたはラムダの軽鎖定常領域から選択される軽鎖定常領域を有する。定常領域は、抗体分子の特性を改変するために（例えばＦｃ受容体結合、抗体のグリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞の機能、および／または補体の機能のうちの１つ以上を増大または低下させるために）、変更、例えば変異させることができる。ある実施形態では、抗体分子はエフェクター機能を有し、補体を結合することができる。別の実施形態では、抗体分子はエフェクター細胞を動員することも、補体を結

合することもしない。ある特定の実施形態では、抗体分子は、Ｆｃ受容体を結合する能力が低減しまたはこれを有しない。例えば、抗体分子は、Ｆｃ受容体への結合を支持しないアイソタイプもしくはサブタイプ、断片またはその他の変異体であってもよく、例えば抗体分子は、そのＦｃ受容体結合領域が変異しているか欠失している。

【０６８７】

ある実施形態では、抗体分子の定常領域は変更される。抗体定常領域を変更する方法は、当技術分野で公知である。機能が変更された、例えば細胞上のＦｃＲ等のエフェクターリガンドまたは補体のＣ１成分に対する親和性が変更された抗体分子は、抗体の定常部分における少なくとも１つのアミノ酸残基を異なる残基によって置き換えることによって、産生することができる（例えばその全ての内容がこれにより参照により本明細書に組み込まれる、ＥＰ３８８，１５１Ａ１号、米国特許第５，６２４，８２１号および米国特許第５，６４８，２６０号を参照）。抗体構造を安定化するアミノ酸変異、例えばヒトＩｇＧ４におけるＳ２２８Ｐ（ＥＵ命名法、Ｋａｂａｔ命名法ではＳ２４１Ｐ）も意図されている。マウスまたはその他の種の免疫グロブリンに適用すれば、これらの機能を低減または排除する同様の種類の変更を記載することができる。

【０６８８】

ある実施形態では、抗体分子は、表６に記載した変異または変異の組合せの１つまたは複数（例えば２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、またはそれよりも多い）を含むＦｃ領域を含む。

【表１－１】

表６．例示的なＦｃ変異

名称	変異(EU 番号付けによる)
FcMut001	I253M
FcMut002	L309H_D312A_N315D
FcMut003	L309N
FcMut004	M252E_S254R
FcMut005	M252E_S254R_R255Y
FcMut006	S254H
FcMut007	S254M
FcMut008	T256D_T307R
FcMut009	T256L_N286I_T307I
FcMut010	T256I_N286I_T307I
FcMut011	K248S_D376Q
FcMut012	K248S_D376N
FcMut013	D376Q_E380A
FcMut014	D376N_E380A
FcMut015	D376Q_M428L
FcMut016	K248S_A378I
FcMut017	L314K
FcMut018	T250Q_M428L
FcMut019	M428L_N434A
FcMut020	N434A
FcMut021	T307A_E380A_N434A
FcMut022	M252W
FcMut023	V308F
FcMut024	V308F_N434Y
FcMut026	T256D_T307R_D376N

【表１－２】

FcMut027	L309R_D312E
FcMut028	L309R_Q311P_D312E
FcMut029	K246N_P247A
FcMut030	K246N_P247A_D376N
FcMut031	T256E_T307R
FcMut032	T256R_T307D
FcMut033	T256R_T307E
FcMut034	Q311P
FcMut035	D376Q
FcMut036	L234A_L235A
FcMut037	L235V_G236A
FcMut038	L234P_L235P
FcMut039	L235P
FcMut040	P329G
FcMut041	P329E
FcMut042	E233K
FcMut043	T256D_N286D_A287S_T307R
FcMut044	T256D_P257L_T307R
FcMut045	T256D_T307R_Q311V
FcMut046	P247D_T256D_T307R
FcMut047	P247D_N286D_A287S_Q311V
FcMut048	P257M_V308N
FcMut049	V279I_Q311L_N315T
FcMut050	M428L_N434S
FcMut051	N434S
FcMut052	H433G_N434P
FcMut053	V259I_V308F_M428L

【表１－３】

FcMut067	T256D_N286D_T307R
FcMut068	T256D_N286E_T307R
FcMut069	T256D_N286Q_T307R
FcMut070	T256D_P257T_T307R
FcMut071	T256D_P257V_T307R
FcMut072	T256D_T307R_Q311I
FcMut073	T256D_T307R_Q311L
FcMut074	T256D_T307R_Q311M
FcMut075	T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut076	T256D_T307R_M428L
FcMut077	M428L
FcMut078	M252Y_S254T_T256Q
FcMut079	M252Y_S254T_T256E_K288E
FcMut080	T256K_K288E
FcMut081	T256D_E258T
FcMut082	E283Q_H285E
FcMut083	R344D_D401R
FcMut084	K248E_E380K
FcMut085	K248E_E380R
FcMut086	K246H
FcMut087	K248H
FcMut088	T250I
FcMut089	T250V
FcMut090	L251F
FcMut091	L251M
FcMut093	P257V
FcMut094	N276D

【表１－４】

FcMut095	H285N
FcMut096	H285D
FcMut097	K288H
FcMut098	K288Q
FcMut099	K288E
FcMut100	T307E
FcMut101	T307Q
FcMut102	V308P
FcMut103	V308I
FcMut104	V308L
FcMut105	L309H
FcMut106	L309M
FcMut107	Q311H
FcMut108	L314F
FcMut109	Y319H
FcMut110	I336T
FcMut111	P343D
FcMut112	P343V
FcMut113	E345Q
FcMut114	P346V
FcMut115	P374T
FcMut116	D376N
FcMut117	A378S
FcMut118	A431T
FcMut119	A431P
FcMut120	A431G
FcMut121	L432V

【表１－５】

FcMut122	L432I
FcMut123	L432Q
FcMut124	N434T
FcMut125	H435N
FcMut126	Y436H
FcMut127	K439Q
FcMut128	T256D
FcMut129	T307R
FcMut130	A378T
FcMut131	A378D
FcMut132	A378H
FcMut133	A378Y
FcMut134	A378V
FcMut135	D376R
FcMut136	D376F
FcMut137	D376W
FcMut138	L314H
FcMut139	L432E_T437Q
FcMut140	D376Q_A378T
FcMut141	D376Q_I377M_A378T
FcMut142	P244Q_D376Q
FcMut143	P247T_A378T
FcMut144	P247N_A378T
FcMut145	T256D_T307R_L309T
FcMut146	A339T_S375E_F404Y
FcMut147	L235V_G236A_T256D_T307R
FcMut148	L235V_G236A_D376Q_M428L

【表１－６】

FcMut149	L314N
FcMut150	N315D
FcMut151	A378T
FcMut152	T437Q
FcMut153	L432E
FcMut154	Y436R
FcMut155	L314M
FcMut156	L234A_L235A_T256D_T307R_Q311V
FcMut157	L234A_L235A_T256D_P257V_T307R
FcMut158	L234A_L235A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut159	L235V_G236A_T256D_T307R_Q311V
FcMut160	L235V_G236A_T256D_P257V_T307R
FcMut161	L235V_G236A_T256D_P257L_N286D_T307R_Q311V
FcMut162	S267T_A327N_A330M
FcMut163	S267T_A327N
FcMut164	L235V_G236A_S267T_A327N_A330M
FcMut165	L235V_G236A_S267T_A327N
FcMut166	M252Y_S254T
FcMut167	T256E
FcMut168	G236A_I332E
FcMut169	S239D_I332E
FcMut170	G236A_S239D_I332E
FcMut171	T256D_N286D_T307R_Q311V
FcMut172	T256D_E258T_T307R
FcMut173	T256D_E258T_T307R_Q311V
FcMut174	T256D_P257V_E258T_T307R
FcMut175	T256D_P257L_E258T_N286D_T307R_Q311V

【表１－７】

FcMut176	T256D_E258T_N286D_T307R_Q311V
FcMut177	A378V_M428L
FcMut178	A378V_M428I
FcMut179	A378V_M428V
FcMut180	T256D_N286D
FcMut181	T256D_A378V
FcMut182	T256D_Q311V
FcMut183	T256D_Q311V_A378V
FcMut184	T256D_T307R_A378V
FcMut185	T256D_N286D_T307R_A378V
FcMut186	T256D_T307R_Q311V_A378V
FcMut187	H285D_A378V
FcMut188	H285D_Q311V
FcMut189	T256D_H285D
FcMut190	T256D_H285D_Q311V
FcMut191	T256D_H285D_T307R
FcMut192	T256D_H285D_T307R_A378V
FcMut193	H285D_L314M_A378V
FcMut194	T256D_E258T_H285D_Q311H
FcMut195	T256D_E258T_H285D
FcMut196	H285D_N315D
FcMut197	H285N_T307Q_N315D
FcMut198	H285D_L432E_T437Q
FcMut199	T256D_E258T_N315D
FcMut200	P257V_H285N
FcMut201	H285N_L432F
FcMut202	H285N_T437I

【表１－８】

FcMut203	T256D_E258T_L314M
FcMut204	T256D_E258T_T307Q
FcMut205	T256D_E258T_A378V
FcMut206	V308P_A378V
FcMut207	P257V_A378T
FcMut208	P257V_V308P_A378V
FcMut209	N315D_A378T
FcMut210	H285N_L314M
FcMut211	L314M_L432E_T437Q
FcMut212	T307Q_N315D
FcMut213	H285D_T307Q_A378V
FcMut214	L314M_N315D
FcMut215	T307Q_Q311V_A378V
FcMut216	H285D_Q311V_A378V
FcMut217	Q311V_N315D_A378V
FcMut218	T256D_E258T_Q311V
FcMut219	T256D_N315D_A378V
FcMut220	T256D_Q311V_N315D
FcMut221	T256D_T307Q_A378V
FcMut222	T256D_T307Q_Q311V
FcMut223	T256D_H285D_A378V
FcMut224	T256D_H285D_T307R_Q311V
FcMut225	T256D_H285D_N286D_T307R
FcMut226	T256D_H285D_N286D_T307R_Q311V
FcMut227	T256D_H285D_N286D_T307R_A378V
FcMut228	T256D_N286D_T307R_Q311V_A378V
FcMut229	T256D_H285D_T307R_Q311V_A378V

【表１－９】

FcMut230	V308P_Q311V_A378V
FcMut231	T256D_V308P_A378V
FcMut232	T256D_V308P_Q311V
FcMut233	T256D_E258T_V308P
FcMut234	H285D_V308P_Q311V
FcMut242	E258T
FcMut243	N286D
FcMut244	Q311V
YTE	M252Y_S254T_T256E

【０６８９】

ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ００９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０１９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０２９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０３９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０４８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭ

ｕｔ０４９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０５０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０５１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０５２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０５３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０６７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０６８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０６９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０７９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０８９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ０９９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１００を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１０９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１１９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１２９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１３９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦ

ｃＭｕｔ１４０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１４９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１５９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１６９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１７９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１８９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ１９９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２００を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０２を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０５を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０６を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０７を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０８を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２０９を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２１０を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２１１を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２１２を含

む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２１３を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２１４を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域はＦｃＭｕｔ２１５を含む。

ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２１６を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２１７を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２１８を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２１９を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２０を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２１を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２２を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２３を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２４を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２５を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２６を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２７を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２８を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２２９を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２３０を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２３１を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２３２を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２３３を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２３４を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２４２を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２４３を含む。ある実施形態では、ＦｃＭｕｔ２４４を含む。

【０６９０】

その他の例示的なＦｃ変異は、例えばその内容が参照により全体として組み込まれる、国際出願公開番号ＷＯ２０１８／０５２５５６号、米国特許出願公開第ＵＳ２０１８／０３７６３４号、およびＢｏｏｔｈ　ｅｔ　ａｌ．，ＭＡｂｓ．２０１８；１０（７）：１０９８－１１１０に記載されている。

【０６９１】

ある実施形態では、Ｆｃ領域は半減期を延長するために変更される。例えば、Ｆｃ領域は、ＦｃＭｕｔ１８３（Ｔ２５６Ｄ－Ｑ３１１Ｖ－Ａ３７８Ｖ）、ＦｃＭｕｔ１９７（Ｈ２８５Ｎ－Ｔ３０７Ｑ－Ｎ３１５Ｄ）、ＦｃＭｕｔ２１３（Ｈ２８５Ｄ－Ｔ３０７Ｑ－Ａ３７８Ｖ）、ＦｃＭｕｔ２１５（Ｔ３０７Ｑ－Ｑ３１１Ｖ－Ａ３７８Ｖ）、またはＦｃＭｕｔ２２８（Ｔ２５６Ｄ－Ｎ２８６Ｄ－Ｔ３０７Ｒ－Ｑ３１１Ｖ－Ａ３７８Ｖ）（全てＥＵ番号付けによる）のうちの１つ以上を含有してもよい。

【０６９２】

ある実施形態では、Ｆｃ領域はＡＤＣＣを増強するために変更される。例えば、Ｆｃ領域は、Ａ３３０Ｌ－Ｉ３３２Ｅ－Ｓ２３９Ｄ、Ｆ２４３Ｌ－Ｒ２９２Ｐ－Ｙ３００Ｌ－Ｖ３０５Ｉ－Ｐ３９６Ｌ、またはＳ２９８Ａ－Ｅ３３３Ａ－Ｋ３３４Ａのうちの１つ以上を含有してもよい。ある実施形態では、フコシルトランスフェラーゼ（ＦｕｃＴ８）がノックアウトされたＣＨＯ等の細胞系中での発現によって、アフコシル化を達成することができる。

【０６９３】

ある実施形態では、Ｆｃ領域はＣＤＣを増強するために変更される。例えば、Ｆｃ領域はＳ２６７Ｅ－Ｈ２６８Ｆ－Ｓ３２４Ｔを含有する。

【０６９４】

ある実施形態では、Ｆｃ領域は、抗体依存性細胞ファゴサイトーシス（ＡＤＣＰ）を増強するために変更される。例えば、Ｆｃ領域はＳ２３９Ｄ－Ｉ３３２Ｅ－Ａ３３０Ｌを含有する。

【０６９５】

ある実施形態では、抗体分子中の唯一のアミノ酸はカノニカルなアミノ酸である。ある実施形態では、抗体分子は、天然に存在するアミノ酸；それらのアナログ、誘導体、および同族体；バリアント側鎖を有するアミノ酸アナログ；ならびに／または上記のいずれかの全ての立体異性体を含む。抗体分子は、アミノ酸のＤ－またはＬ－の光学異性体およびペプチド模倣体を含んでもよい。

【０６９６】

本明細書に記載した抗体分子のポリペプチドは直鎖状または分枝状であってもよく、改変されたアミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸によって中断されていてもよい。抗体分子

は、例えばジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識成分とのコンジュゲーション等の他の任意の操作によって改変されてもよい。ポリペプチドは天然の源から単離してもよく、真核宿主もしくは原核宿主から組換え手法によって産生してもよく、または合成手順の産物であってもよい。

【０６９７】

本明細書に記載した抗体分子は、コンジュゲートしていない形態で単独で使用でき、または物質、例えば毒素または部分（例えば治療用薬物、放射線放出化合物、植物、真菌、もしくは細菌起源の分子、または生物タンパク質（例えばタンパク質毒素）もしくは粒子（例えばウイルスコートタンパク質を介する組換えウイルス粒子）に結合させることができる。例えば、抗ＡＰＲＩＬ抗体を、α－、β－、もしくはγ－放射体、またはβ－およびγ－放射体等の放射活性同位元素に連結することができる。

【０６９８】

抗体分子は、別の機能性分子（例えば別のペプチドまたはタンパク質）に誘導体化または連結することができる。本明細書で使用される場合、「誘導体化された」抗体分子は、改変された抗体分子である。誘導体化の方法には、それだけに限らないが、蛍光部分、放射性核種、毒素、酵素、またはビオチン等の親和性リガンドの付加が含まれる。したがって、抗体分子は、免疫接着分子を含む本明細書に記載した抗体の誘導体化またはその他の改変された形態を含むことを意図している。例えば、抗体分子は、別の抗体（例えば二特異性抗体またはダイアボディ）、検出可能な作用剤、毒素、医薬、および／または抗体もしくは抗体の部分と別の分子との会合を媒介することができるタンパク質もしくはペプチド（例えばストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチジンタグ）等の１つまたは複数の他の分子実体に（化学的カップリング、遺伝子融合、非共有会合、またはその他によって）機能的に連結することができる。

【０６９９】

いくつかの型の誘導体化抗体分子は、（例えば二特異性抗体を創成するための同じ型または異なる型の）２つまたはそれより多い抗体を架橋することによって産生される。好適な架橋剤には、適切なスペーサー（例えばｍ－マレイミドベンゾイル－Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）またはホモ二機能性（例えばジスクシンイミジルスベレート）によって分離された２つの極めて反応性の基を有するヘテロ二機能性の架橋剤が含まれる。そのようなリンカーは、Ｐｉｅｒｃｅ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、Ｉｌｌから入手可能である。

【０７００】

それによって抗デング抗体分子を誘導体化（または標識）することができる有用な検出可能な作用剤には、蛍光化合物、種々の酵素、補欠分子族、発光材料、生体発光材料、蛍光放出金属原子、例えばユーロピウム（Ｅｕ）およびその他のランタニド（ａｎｔｈａｎｉｄｅｓ）、ならびに放射活性材料（以下に記載）が含まれる。例示的な蛍光検出可能な作用剤としては、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、５ジメチルアミン－１－ナフタレンスルホニルクロリド、フィコエリトリン、その他が挙げられる。抗体は、検出可能な酵素、例えばアルカリホスファターゼ、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコースオキシダーゼ、その他によって誘導体化してもよい。検出可能な酵素によって抗体を誘導体化する場合には、検出可能な反応生成物を産生するために酵素が使用するさらなる試薬を添加することによって、酵素が検出される。例えば、検出可能な作用剤であるセイヨウワサビペルオキシダーゼが存在する場合には、過酸化水素およびジアミノベンジジンの添加によって、着色した反応生成物がもたらされ、これが検出可能である。抗体分子は、補欠分子族（例えばストレプトアビジン／ビオチンおよびアビジン／ビオチン）によって誘導体化してもよい。例えば、抗体をビオチンによって誘導体化し、アビジンまたはストレプトアビジンの結合の間接的測定によって検出してもよい。好適な蛍光材料の例としては、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、ダンシルクロリド、またはフィコエリトリンが

挙げられる。発光材料の例としてはルミノールが挙げられ、生体発光材料の例としてはルシフェラーゼ、ルシフェリン、およびエクオリンが挙げられる。

【０７０１】

標識された抗体分子は、（ｉ）親和性クロマトグラフィーまたは免疫沈澱法等の標準的な手法によって所定の抗原を単離するため、（ｉｉ）タンパク質の発現の存在量およびパターンを評価するために（例えば細胞溶解液または細胞上清の中の）所定の抗原を検出するため、（ｉｉｉ）臨床検査の手順の一部として組織中のタンパク質レベルをモニターし、例えば所与の処置レジメンの有効性を判定するためを含むいくつかの状況において、例えば診断的および／または実験的に使用することができる。

【０７０２】

抗体分子は、別の分子実体、典型的には標識用または治療用（例えば抗微生物（例えば抗菌または静菌）、免疫調節、免疫刺激、細胞傷害性、または細胞増殖抑制性）の作用剤または部分にコンジュゲートしてもよい。放射活性同位元素は、診断または治療の用途に使用することができる。抗体分子に連結することができる放射活性同位元素には、それだけに限らないが、α－、β－、もしくはγ－放射体、またはβ－およびγ－放射体が含まれる。そのような放射活性同位元素としては、それだけに限らないが、ヨウ素（^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ）、イットリウム（^{90}Ｙ）、ルテチウム（^{177}Ｌｕ）、アクチニウム（^{225}Ａｃ）、プラセオジミウム、アスタチン（^{211}Ａｔ）、レニウム（^{186}Ｒｅ）、ビスマス（^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ）、インジウム（^{111}Ｉｎ）、テクネチウム（^{99}ｍＴｃ）、リン（^{32}Ｐ）、ロジウム（^{188}Ｒｈ）、硫黄（^{35}Ｓ）、炭素（^{14}Ｃ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、クロム（^{51}Ｃｒ）、塩素（^{36}Ｃｌ）、コバルト（^{57}Ｃｏまたは^{58}Ｃｏ）、鉄（^{59}Ｆｅ）、セレン（^{75}Ｓｅ）、またはガリウム（^{67}Ｇａ）が挙げられる。治療剤として有用な放射性同位元素としては、イットリウム（^{90}Ｙ）、ルテチウム（^{177}Ｌｕ）、アクチニウム（^{225}Ａｃ）、プラセオジミウム、アスタチン（^{211}Ａｔ）、レニウム（^{186}Ｒｅ）、ビスマス（^{212}Ｂｉまたは^{213}Ｂｉ）、およびロジウム（^{188}Ｒｈ）が挙げられる。例えば診断における使用のための標識として有用な放射性同位元素としては、ヨウ素（^{131}Ｉまたは^{125}Ｉ）、インジウム（^{111}Ｉｎ）、テクネチウム（^{99}ｍＴｃ）、リン（^{32}Ｐ）、炭素（^{14}Ｃ）、およびトリチウム（^{3}Ｈ）、または上に列挙した治療用同位元素の１つもしくは複数が挙げられる。

【０７０３】

本開示は、放射標識抗体分子およびこれを標識する方法を提供する。ある実施形態では、抗体分子を標識する方法が開示される。本方法は、抗体分子をキレート化剤と接触させ、それによりコンジュゲートされた抗体を産生するステップを含む。コンジュゲートされた抗体は放射性同位元素、例えば^{111}インジウム、^{90}イットリウム、および^{177}ルテチウムによって放射標識され、それにより標識された抗体分子が産生される。

【０７０４】

一部の態様では、本開示は、本明細書で開示する抗体分子を作製する方法を提供する。本方法は、抗原、例えばＡＰＲＩＬまたはその断片を提供するステップ、抗原に特異的に結合する抗体分子を得るステップ、抗原および／または抗原、例えばＡＰＲＩＬを発現する生命体の活性の調節における抗体分子の有効性を評価するステップを含む。本方法は、抗体分子の誘導体（例えばヒト化抗体分子）を含む抗体分子を対象、例えばヒトに投与するステップをさらに含んでもよい。

【０７０５】

本開示は、上記の抗体分子をコードする単離された核酸分子、ベクター、およびその宿主細胞を提供する。核酸分子としては、それだけに限らないが、ＲＮＡ、ゲノムＤＮＡ、およびｃＤＮＡが挙げられる。

【０７０６】

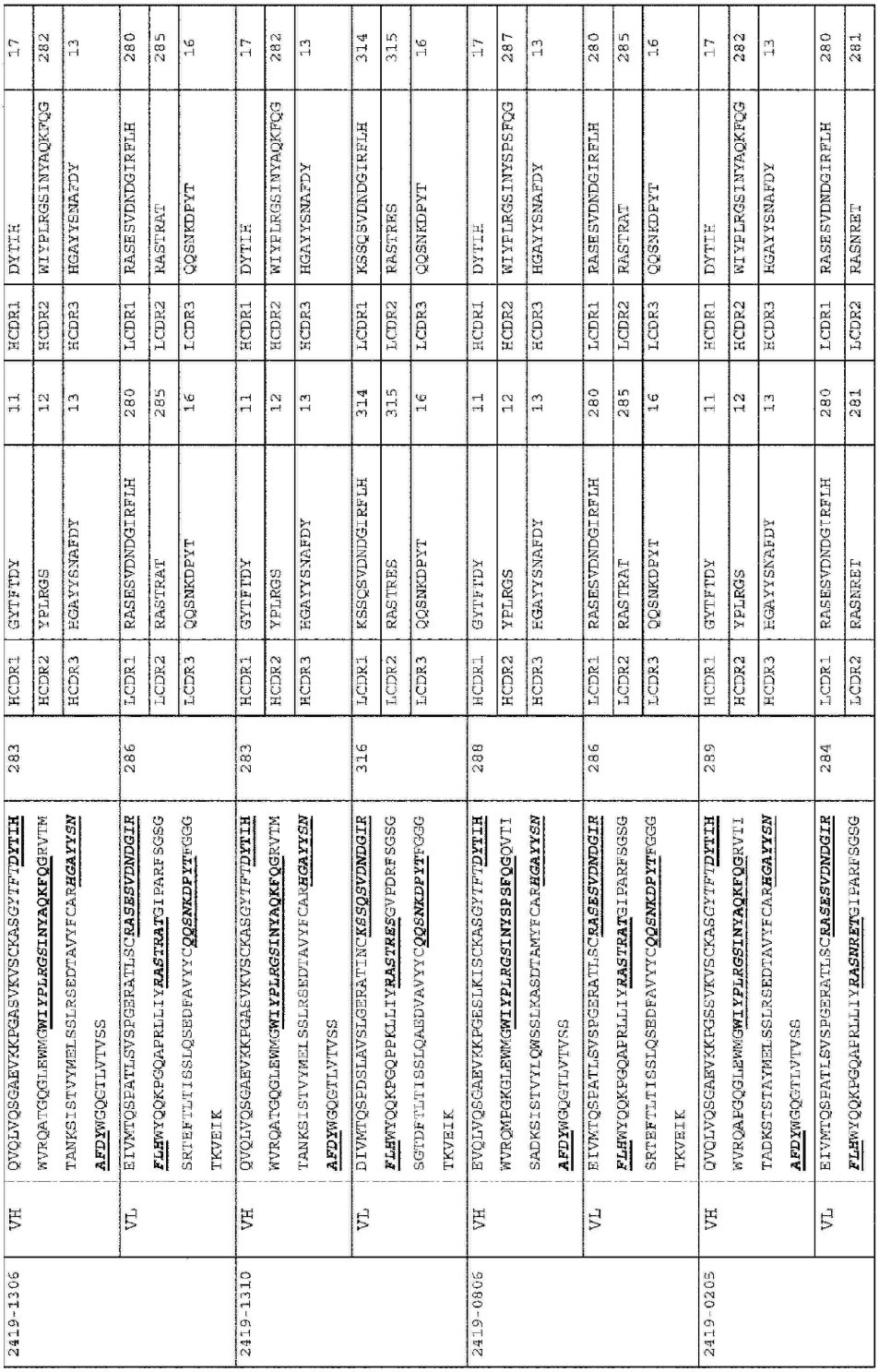
例示的な抗体分子のアミノ酸およびヌクレオチドの配列を、それぞれ表１および表２に記載する。さらなる例示的なヒト化抗体分子のアミノ酸配列を、表５に記載する。

【表２－１】

表１．例示的な抗ＡＰＲＩＬ抗体の重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）のアミノ酸配列を以下に提供する。Ｋａｂａｔシステムに従って定義されるＣＤＲを下線および太字で、Ｃｈｏｔｈｉａシステムに従って定義されるＣＤＲをイタリックで示す。

抗体	鎖	アミノ酸配列	配列番号	Chothia CDR		配列番号	Kabat CDR		配列番号
2218	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYS***ITSGYYW*** **N**WIRQFPGNKLEWM***GYISYDGYNNYNPSLKN***RISI TRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAN***YYDYEDW*** ***YFGVW***GTGTTVTVSS	9	HCDR1	GYSITSGY	1	HCDR1	SGYYWN	7
				HCDR2	SYDGY	2	HCDR2	YISYDGYNNYNPSLKN	8
				HCDR3	YYDYEDWYFGV	3	HCDR3	YYDYEDWYFGV	3
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISC***RASESVSIIGTN*** ***SIH***WYQQKPGQPPKLLIY***HASNLET***GVPARFSGSG SRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYC***LQSRKIPYT***FGGG TKLEIK	10	LCDR1	RASESVSIIGTNSIH	4	LCDR1	RASESVSIIGTNSIH	4
				LCDR2	HASNLET	5	LCDR2	HASNLET	5
				LCDR3	LQSRKIPYT	6	LCDR3	LQSRKTPYT	6
2419	VH	QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCEASGY***TFTDYTIH*** WVKQRSGQGLEWI***GWIYPLRGSINYNEKFKD***KATL TADKSSSTVYLELGRLTSKDSAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDYW***GQGTTLTVSS	19	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYNEKFKD	18
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	NIVMTQSPASLAVSLGQRATISC***RASESVDNDGIR*** ***FMH***WYQQKPGQPPKLLIY***RASNLES***GIPARFSGSG SRTDFTLTINPVEIDDVATYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKLELK	20	LCDR1	RASESVDNDGIRFMH	14	LCDR1	RASESVDNDGIRFMH	14
				LCDR2	RASNLES	15	LCDR2	RASNLES	15
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1305	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS***GYTFTDYTIH*** WVRQATGQGLEWM***GWIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDYW***GQGTLVTVSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16

【表２－２】



2419-1306	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH***	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWM***GWIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN***		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR***	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG		LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
		SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1310	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH***	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWM***GWIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN***		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC***KSSQSVDNDGIR***	316	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314
		FLHWYQQKPGQPPKLLIY***RASTRES***GVPDRFSGSG		LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
		SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-0806	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFT***DYTIH***	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQMPGKGLEWM***GWIYPLRGSINYSPSFQG***QVTI		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
		SADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR***HGAYYSN***		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR***	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG		LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
		SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-0205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT***DYTIH***	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQAPGQGLEWM***GWIYPLRGSINYAQKFQG***RVTI		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN***		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR***	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG		LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281

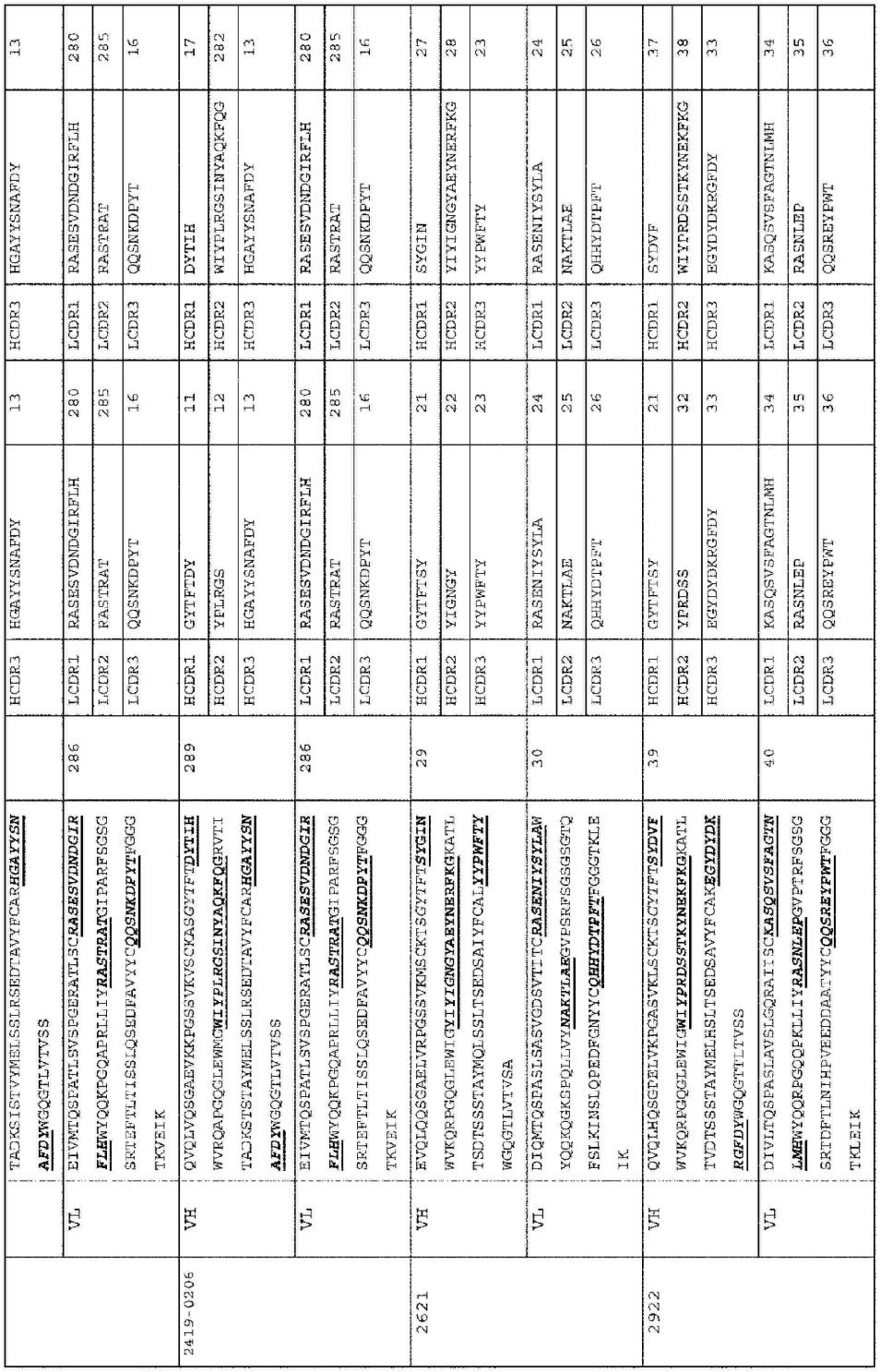
【表２－３】

		SGTEPTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAEKFKG***RVTL TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	291	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAEKFKG	290
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEPTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0605	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQAPGQCLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTL TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	317	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEPTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0805	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQMPGKGLEWMG***WIYPLRGSINYSPSFQG***QVTI SADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEPTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0105	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM TADKSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	292	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YFLRGS	12	HCDR2	WIYFLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13

【表２－４】

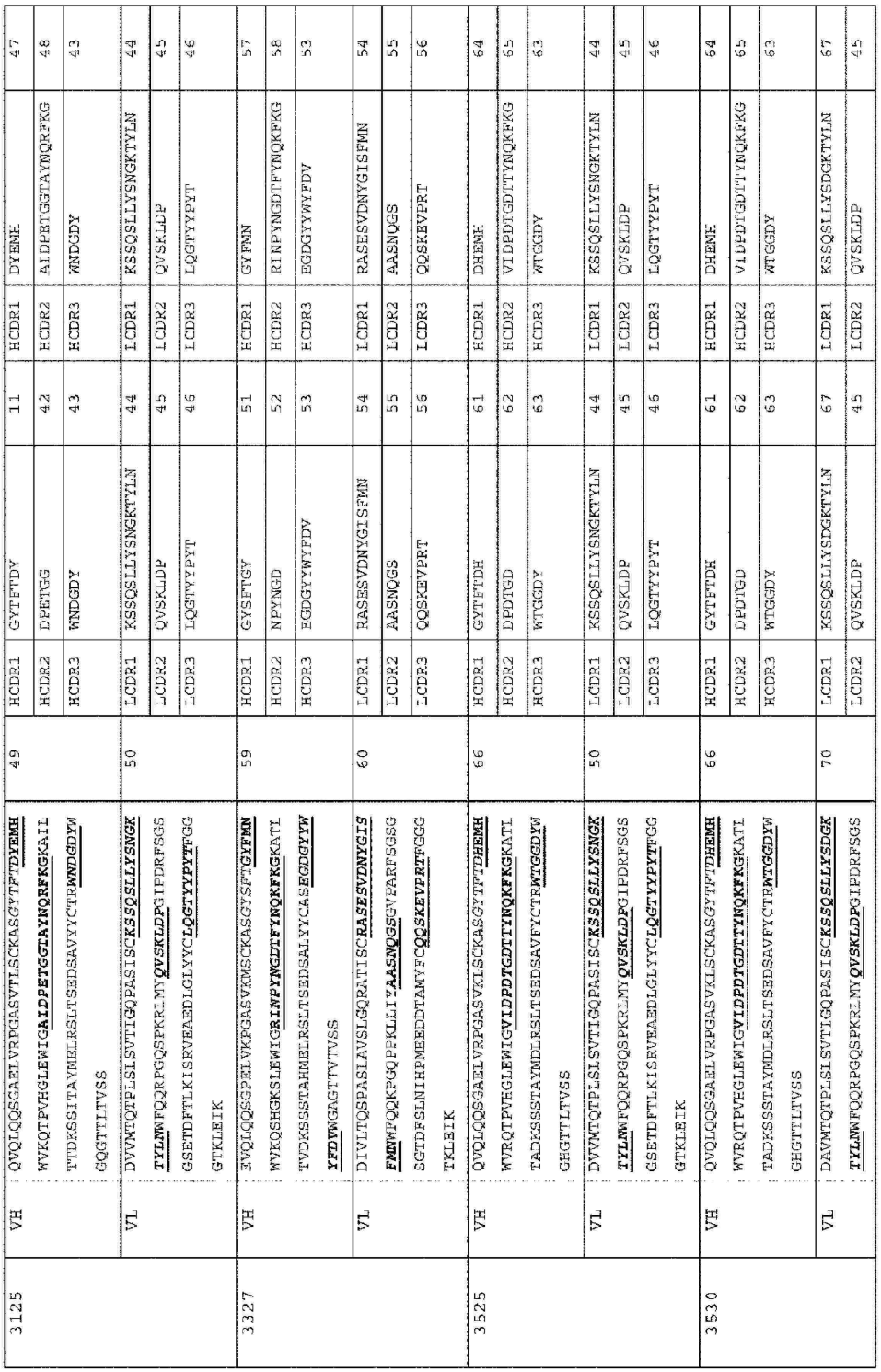
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR***	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG		LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1204	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH***	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TANKSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN***		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR***	295	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY***RASTLET***GIPARFSGSG		LCDR2	RASTLET	293	LCDR2	RASTLET	293
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH***	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TANKSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN***		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR***	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
		FLHWYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG		LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
		SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1210	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH***	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
		TANKSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN***		HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
		AFDYWGQGTLVTVSS							
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC***KSSQSVDNDGIR***	316	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314
		FLHWYQQKPGQPPKLLIY***RASTRES***GVPDRFSGSG		LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
		SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG		LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
		TKVEIK							
2419-1406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH***	296	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
		WVRQATGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTM		HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282

【表２－５】



		TAQKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDY***WGQGTLVTVSS	286	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK		LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0206	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTF***TDYTIH*** WVRQAPGQGLEWM***GWIYPLRGSINYAQKFQG***RVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDY***WGQGTLVTVSS	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2621	VH	EVQLQQSGAELVRPGSSVKMSCKTSGYTF***TSYGIN*** WVKQRPGQGLEWI***GYIYIGNGYAEYNERFKG***KATL TSDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYFCAL***YYPWFTY*** WGQGTLVTVSA	29	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYGIN	27
				HCDR2	YIGNGY	22	HCDR2	YIYIGNGYAEYNERFKG	28
				HCDR3	YYPWFTY	23	HCDR3	YYPWFTY	23
	VL	DIQMTQSPASLSASVGDSVTITC***RASENIYSYLA***W YQQKQGKSPQLLVY***NAKTLAE***GVPSRFSGSGSGTQ FSLKINSLQPEDFGNYYC***QHHYDTPFT***FGGGTKLE IK	30	LCDR1	RASENIYSYLA	24	LCDR1	RASENIYSYLA	24
				LCDR2	NAKTLAE	25	LCDR2	NAKTLAE	25
				LCDR3	QHHYDTPFT	26	LCDR3	QHHYDTPFT	26
2922	VH	QVQLHQSGPELVKPGASVKLSCKTS***GYTFTSYDVF*** WVKQRPGQGLEWI***GWIYPRDSSTKYNEKFKG***KATL TVDTSSSTAYMELHSLTSEDSAVYFCAK***EGYDYDK*** ***RGFDY***WGQGTTLTVSS	39	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYDVF	37
				HCDR2	YPRDSS	32	HCDR2	WIYPRDSSTKYNEKFKG	38
				HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33	HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC***KASQSVSFAGTN*** ***LMH***WYQQRPGQQPKLLIY***RASNLEP***GVPTRFSGSG SRTDFTLNIHPVEEDDAATYYC***QQSREYPWT***FGGG TKLEIK	40	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34
				LCDR2	RASNLEP	35	LCDR2	RASNLEP	35
				LCDR3	QQSREYPWT	36	LCDR3	QQSREYPWT	36

【表２－６】



3125	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMH	49	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYEMH	47
		WVKQTPVHGLEWIGAIDPETGGTAYNQRFKGKAIL		HCDR2	DPETGG	42	HCDR2	AIDPETGGTAYNQRFKG	48
		TTDKSSGITAYMELRSLTSEDSAVYYCTRWNDGDYW		HCDR3	WNDGDY	43	HCDR3	WNDGDY	43
		GQGTTLTVSS							
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGK	50	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44
		TYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGS		LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
		GSETDFTLKISRVEAEDLGIYYCLQGTYYPYTFGG		LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
		GTKLEIK							
3327	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSFTGYTMN	59	HCDR1	GYSFTGY	51	HCDR1	GYTMN	57
		WVKQSHGKSLEWIGRINPYNGDTFYNQKFKGKATL		HCDR2	NPYNGD	52	HCDR2	RINPYNGDTFYNQKFKG	58
		TVDKSSSTAHMELRSLTSEDSALYYCASEGDGYYW		HCDR3	EGDGYYWYFDV	53	HCDR3	EGDGYYWYFDV	53
		YFDVWGAGTTVTVSS							
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMN	60	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54
		FMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGVPARFSGSG		LCDR2	AASNQGS	55	LCDR2	AASNQGS	55
		SGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPRTFGGG		LCDR3	QQSKEVPRT	56	LCDR3	QQSKEVPRT	56
		TKLEIK							
3525	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDHEMH	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
		WVRQTPVHGLEWIGVIDPDTGDTTYNQKFKGKATL		HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTYNQKFKG	65
		TADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTRWTGGDYW		HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
		GHGTTLTVSS							
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGK	50	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44
		TYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGS		LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
		GSETDFTLKISRVEAEDLGLYYCLQGTYYPYTFGG		LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
		GTKLEIK							
3530	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDHEMH	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
		WVRQTPVEGLEWIGVIDPDTGDTTYNQKFKGKATL		HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTYNQKFKG	65
		TADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTRWTGGDYW		HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
		GHGTTLTVSS							
	VL	DAVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGK	70	LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	67	LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	67
		TYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGS		LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45

【表２－７】

		GSETDFTLKISRVEAEDLGVYYC*LQGTYYPYT*FGS GTKLEIK		LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
4035	VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS*GFSLTTYDVH* WVRQSPGKGLEWLG*VIWSDGSTDYNAAFIS*RLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAR*NWVDQAWF AY*WGQGTLVTVSA	101	HCDR1	GFSLTTY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNAAFIS	100
				HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPASLSASVGETITITC*RASKNIYSYLA*W YQQKQGKSPQLLVY*NAKTLPE*GVPSRFSGSGSGTQ FSLKINSLQPEDFGSYYC*QHHYGTPLT*FGAGTKLE LK	102	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
4035-062	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS*GFSLTIYDVH* WVRQPPGKGLEWIG*VIWSDGSTDYNPSLK*SRVTIS KDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR*NWVDQAWF AY*WGQGTLVTVSS	225	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNPSLKS	273
				HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC*RASKNIYSYLA*W YQQKPGKAPKLLVY*NAKTLPE*GVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYC*QHHYGTPLT*FGQGTKLE IK	229	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
3934	VH	QVQLQQSGPELVKPCASVKLSCKAAGYIF*TDYTIN* WVKQSPGQGLEWL*GWIYPGSGNRKYNDKFKG*KATM TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR*ESNYVGY YAMDY*WGQGTSVTVSS	111	HCDR1	GYIFTDY	103	HCDR1	DYTIN	109
				HCDR2	YPGSGN	104	HCDR2	WIYPGSGNRKYNDKFKG	110
				HCDR3	ESNYVGYYAMDY	105	HCDR3	ESNYVGYYAMDY	105
	VL	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC*RSSQSVVNSNGN* *TYLE*WYLQKPGQSPNLLIY*KVSNRF*SGVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC*FQGSHVPWT*FGG GTKLEIK	112	LCDR1	RSSQSVVNSNGNTYLE	106	LCDR1	RSSQSVVNSNGNTYLE	106
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	FQGSHVPWT	108	LCDR3	FQGSHVPWT	108
3833	VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTF*TNYWIG* WVKQRPGHGLEWI*GDIYPGGIGGGYTKYNEKFKG*K ATLTADTSSSTAYMQLGSLTSEDSAIYFCSR*SETG RAMDY*WGQGTSVTVSS	121	HCDR1	GYTFTNY	113	HCDR1	NYWIG	119
				HCDR2	YPGGIGGGY	114	HCDR2	DIYPGGIGGGYTKYNEK FKG	120
				HCDR3	SETGRAMDY	115	HCDR3	SETGRAMDY	115

【表２－８】

	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC***KASQDINKYIA***W YQHKPGKGPRLLIH***YTSTLKP***GIPSRFSGSGSGRD YSFSLSDLEPEDIATYYC***LQYDNLNT***FGGGTKLEI K	122	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLKP	117	LCDR2	YTSTLKP	117
				LCDR3	LQYDNLNT	118	LCDR3	LQYDNLNT	118
3631	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFT***DYNIY*** WVKQSHGKSLEWIG***YIDPSNGGPGYNQKFRG***KATL TVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCAR***RDNYGSG TMDY***WGQGTSVTVSS	131	HCDR1	GYSFTDY	123	HCDR1	DYNIY	129
				HCDR2	DPSNGG	124	HCDR2	YIDPSNGGPGYNQKFRG	130
				HCDR3	RDNYGSGTMDY	125	HCDR3	RDNYGSGTMDY	125
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC***KASQNVGTDVS***W YQQKPGKSPKPLIY***WASNRFT***GVPDRFIGSGSGTD FTLTISNVQSEDLADYFC***EQYSIYPLT***FGAGTKLE LK	132	LCDR1	KASQNVGTDVS	126	LCDR1	KASQNVGTDVS	126
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSIYPLT	128	LCDR3	EQYSIYPLT	128
3732	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFT***DDNMY*** WVKQSHGKSLEWIG***YIDPLNGGTGYNQKFKG***KATL TVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCAR***RDNYATG TMDY***WGQGTSVTVSS	140	HCDR1	GYSFTDD	133	HCDR1	DDNMY	138
				HCDR2	DPLNGG	134	HCDR2	YIDPLNGGTGYNQKFKG	139
				HCDR3	RDNYATGTMDY	135	HCDR3	RDNYATGTMDY	135
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC***KASKNVGTDVS***W YQQKPGKSPKPLIY***WASNRFT***GVPDRFTGSGSGTD FTLTINNVQSEDLADYFC***EQYSSYPLT***FGAGTKLE LK	141	LCDR1	KASKNVGTDVS	136	LCDR1	KASKNVGTDVS	136
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSSYPLT	137	LCDR3	EQYSSYPLT	137
4338	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFT***DYNMD*** WVKQSHGKSLEWIG***NIYPINGYTGYNQRFKN***KATL TVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYCAR***DSNYVGW YFDV***WGAGTTVTVSS	151	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYNMD	149
				HCDR2	YPINGY	142	HCDR2	NIYPINGYTGYNQRFKN	150
				HCDR3	DSNYVGWYFDV	143	HCDR3	DSNYVGWYFDV	143
	VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC***RSSQSLVHSNGN TYLE***WYLQKPGQSPKLLIY***KVSNRFS***GVPDRFSGS GSGTDFTFKISRVEAEDLGVYFC***SQSTHVPRT***FGG GTKLEIK	152	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH	144	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH	144
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	SQSTHVPRT	145	LCDR3	SQSTHVPRT	145
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSC***RASKSVSTSGYS YMH***WYQQKPGQPPKLLIY***FTSDLEP***GVPARFTGSG	153	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
				LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147

【表２－９】

		SGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC**QHSRELPYP**FGGG TKLEIK		LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148
4540	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTF**ADYYIN** WVKQRPGQGLEWIG**WIFPGSGSTYYNEKFKG**KATL TVDKSSSTAYMLLSSLTSEDSAVYFCAR**GDSGRAM DY**WGQGTSVTVSS	161	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNEKFKG	160
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC**KASQDINKYIAW** YQHKPGKGPRLLIH**YTSTLQS**GIPSRFSGSGSGRD YSFSISNLEPEDNATYYC**LQYDNLLT**FGAGTKLEL K	162	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLQS	157	LCDR2	YTSTLQS	157
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-063	VH	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTF**ADYYMN** WVRQAPGQCLEWMG**WIFPGSGSTYYNQKFQG**RVTM TVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR**GDSGRAM DY**WGQGTLVTVSS	258	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYMN	276
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNQKFQG	277
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASQDINKYLAW** YQHKPGKAPKLLIH**YTSTLET**GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYC**LQYDNLLT**FGGGTKVEI K	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
				LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-033	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTF**ADYYIN** WVRQAPGQGLEWMG**WIFPGSGSTYYAQKLQG**RVTM TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR**GDSGRAM DY**WGQGTLVTVSS	256	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYAQKLQG	278
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**QASQDINKYLAW** YQHKPGKAPKLLIH**YTSTLET**GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYC**LQYDNLLT**FGGGTKVEI K	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
				LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4237	VH	QAHLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYDVH WVRQSPGKGLEWLGV**IWNDGSTDYNTAFIS**RLTIS KDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAR**NWYGGYWF AY**WGQGTLVTVSA	171	HCDR1	GFSLTDY	163	HCDR1	DYDVH	169
				HCDR2	WNDGS	164	HCDR2	VIWNDGSTDYNTAFIS	170
				HCDR3	NWYGGYWFAY	165	HCDR3	NWYGGYWFAY	165

【表２－１０】

	VL	DIQMTQSPASLSASAGETVTITC***RSSENIYSYLA***W YQQKQGKSPQLIVY***NANALAE***GVPSRFSGSGSGTQ FSLKINSLQPEDFGSYYC***QHHYGTPFT***FGSGTKLE IK	172	LCDR1	RSSENIYSYLA	166	LCDR1	RSSENIYSYLA	166
				LCDR2	NANALAE	167	LCDR2	NANALAE	167
				LCDR3	QHHYGTPFT	168	LCDR3	QHHYGTPFT	168
4439	VH	EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKA***SDYSFTGYNMN*** WVMQSHGKSLEWIG***NIHPYYGGTSFNQKFMG***KATL TADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAR***ERSNFHA LDY***WGQGTSVTVSS	271	HCDR1	DYSFTGY	266	HCDR1	GYNMN	269
				HCDR2	FPYYGG	267	HCDR2	NIHPYYGGTSFNQKFMG	270
				HCDR3	ERSNFHALDY	268	HCDR3	ERSNFHALDY	268
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSC***RASKSVSTSGYS*** ***YMH***WYQQKPGQPPKLLIY***FTSDLEP***GVPARFTGSG SGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC***QHSRELPYP***FGGG TKLEIK	272	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
				LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148

【表３－１】

表２．例示的な抗体分子の重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）のスクレオチド配列

抗体	鎖	スクレオチド配列	配列番号
2218	VH	GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGC TACTCCATCACCAGTGGTTATTACTGGAACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAAACTGGAATGGATGGGCTACATA AGCTACGATGGTTACAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAG TTTTTCCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAACTACTATGATTACGAAGAC TGGTACTTCGGTGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	71
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTATGTCTCTAGGGAAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC GAAAGTGTCAGTATTATTGGTACTAATTCAATATACACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATCATGCATCCAACCTAGAAACTGGAGTCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGAACAGACTTCACCCTCACC ATTGATCCTGTGGAGGAAGATGATGTTGCAATCTATTACTGTCTGCAAAGTAGGAAGATTCCGTACACGTTCGGAGGG GGGACCAAGCTGGAAATAAAA	72
2419	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAACCCGGGGCATCAGTGAGGCTGTCCTGCGAGGCTTCTGGC TACACCTTCACGGACTATACTATACACTGGGTAAAGCAGAGGTCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGATTTAC CCTCTAACAGCGTAGTATAAACTACAATGAGAAATTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGCCGACAAATCCTCCAGCACA GTCTATTTGGAGCTTGGTAGATTGACATCTAAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGTGCAAGACACGGGAGCCTACTATAGT AACGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	73
	VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCAGCTTCATTGGCTGTGTCTCTAGGTCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC CAGAGTGTTGATAATGATGGCATTAGATTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATCGTGCATCCAACCTAGAATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCACT ATTAATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAATAAGGATCCGTACACGTTCGGAGGG GGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	74
2419-1305	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC	304

【表３－２】

		GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCCCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTCTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-1306	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCCAGGGTCTATAAAACTACGCACACAAATTTCAAGGTCGACTAACAATGACAGCCAACACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGCAGTCAGGATACCGCCGTGTATTTCTCCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCCGCCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACTAAAGCCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCCGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-1310	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCCAGGGTCTATAAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCGAACCATCAACTGCAAGTCCTCC CAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATT TACCGAGCATCTACCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACC ATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACCCTTATACCTTCGGTGGG GGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318

【表３－３】

2419-0806	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGA TATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGGTGGATTTAT CCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATATAGTCCTAGTTTTCAGGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACA GTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCA AATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACTGTGAGTTCC	307
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAGCCCCGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC CGTACAAAAGTCCAGATCAAA	306
2419-0205	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAGGTATCATCCAAAGCATCTGGC TATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGGTGGATATAC CCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTTACTGCTGATAAAGTACCAGCACT GCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCA AATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTGGTCACAGTTTCATCT	308
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCCGCGAGACTGGCATTCCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGCAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0406	VH	CAAGTTCAACTTGTCCAAAGTGGGGCTGAAGTTAAAAAAACCTGGATCATCAGTCAAGGTTTCATGCAAAGCCAGCGGT TACACATTTACAGACTATACAATACATTGGGTTCGACAGGCTCCCGGGGCAAGGGGCTCGAATGGATGGGATTTAT CCCCTCAGGGGGCTCAATTTAACTATGCTGAGAAATTTAAGGGTCGTGTAACACTCACCGCCGATAAATCCACCTCAACC GTATATATGGAGCTTTCTTCTCTTCGCTCTGAAGATACCGCCGTCTATTTCTGCGCACACGACGGGGCATACTATTCT AATGCTTTTTGACTACTGGGGACAAGGGACACTTGTGACCGTTAGTAGC	309
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAGCCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA	306

【表３－４】

		TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	319
2419-0605	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAGAGCGGGGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTAAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGG TACACCTTCACAGATTACACTATTCATTGGGTGCGCCAAGCACCTGGTCAAGGCCTTGAATGGATGGGATGGATTTAC CCCTTGCGAGGGAGTATTAATTATGCACAGAAGTTCCAGGGAAGGGTTACTCTTACCGCCGACACAAGTCCACATCAACC GTTTACATGGAGCTTTCCTCTCTCAGGTCCGAAGACACTGCTGTATATTTCTGCGCTCGGCATGGGGCTTATTACAGC AACGCCTTCGATTACTGGGGTCAGGGTACATTGGTCACAGTGTCCAGT	305
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0805	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGA TATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTAT CCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACA GTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCA AATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACTGTGAGTTCC	307
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0105	VH	CAAGTGCAGTTGGTCCAGAGTGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCATCTGGT TATACTTTCACTGACTACACAATTCATTGGGTCAGGCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGATGGATCTAT CCACTTAGAGGATCAATCAACTATGCTCAAAAGTTCCAGGGTCGTGTAACAATGACCGCAGACAAAAGTATCTCAACT	310

10

20

30

40

50

【表３－５】

		GTATACATGGAATTGTCCCGATTGAGGAGCGACGACACAGCCGTATATTATTGTGCCAGGCACGGAGCCTACTACAGT AATGCCTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTTGTTACCGTGTCCAGC	
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGCAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCCTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCCGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-1204	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACACAAGAGTTCCTCCACT GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT AATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GAAATTGTAATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTTAGTGTGTCCCCAGGCGAGAGGCCACTCTTTCTTGCCGCGCAAGC GAATCCGTAGACAACGATGGTATAAGATTTTTGCATTGGTATCAGCAAAAGCCAGGCCAGGCACCCCGGCTTCTCATC TACAGAGCTAGCACCCTCGAAACTGGAATCCCCGCTCGTTTTTCAGGATCTGGTAGCGGAACAGAATTTACTTTGACA ATTAGTAGTTTGCAGTCAGAGGACTTTGCTGTCTATTATTGCCAGCAGTCTAATAAACATCCATACACCTTCGGCGGA GGGACCAAAGTAGAGATTAAA	312
2419-1210	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAACTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTCAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCCAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACACAAGAGTTCCTCCACT GTATATATGCAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT AATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCAACCATCAACTGCAAGTCCTCC CAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATT TACCGAGCATCTACCCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACC ATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACACCCTTATACCTTCGGTGGG GGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318

10

20

30

40

50

【表３－６】

2419-1406	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCGACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	313
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-1205	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT AATGCATTTGACTATTGGGGCAGGGCACATTGGTTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAACGTTCAGATCAAA	305
2419-0206	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGC TATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATAC CCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCACT GCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCA AATGCCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTGGTCACAGTTTCATCT	308
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA	306

【表３－７】

		TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACGGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	
2621	VH	GAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGACTTCTGGA TATACTTTCACAAGCTACGGTATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGATATATTTAT ATTGGAAATGGTTATGCTGAGTACAATGAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACACATCCTCCAGCACA GCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAATCTATTTCTGTGTGCACTATACTATCCCTGGTTTACT TACTGGGGCCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	75
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTTTCTGCATCTGTGGGAGATTCTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGT GAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAA ACCTTAGCTGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGGGAATTATTACTGTCAACATCATTATGATACTCCGTTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG GAAATAAAA	76
2922	VH	CAGGTTCAGCTGCACCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGACTTCTGGC TACACCTTCACAAGCTACGATGTCTTCTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTAT CCTAGAGATAGTAGTACTAAATACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACA GCATACATGGAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAAAGAGGGGTATGATTATGAC AAGAGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	77
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCATCATCTCCTGCAAGGCCAGC CAAAGTGTCAGTTTTGCTGGTACTAATTTAATGCACTGGTACCAACAGAGACCAGGGCAACCCAAACTCCTCATC TATCGTGCATCCAACCTAGAACCTGGGGTTCCTACCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCAAT ATCCATCCTGTGGAGGAAGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAGGGAATATCCGTGGACGTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAAATCAAA	78
3125	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC TACACTTTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTGAT CCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTACAGACAAATCCTCCATCACA	79

10

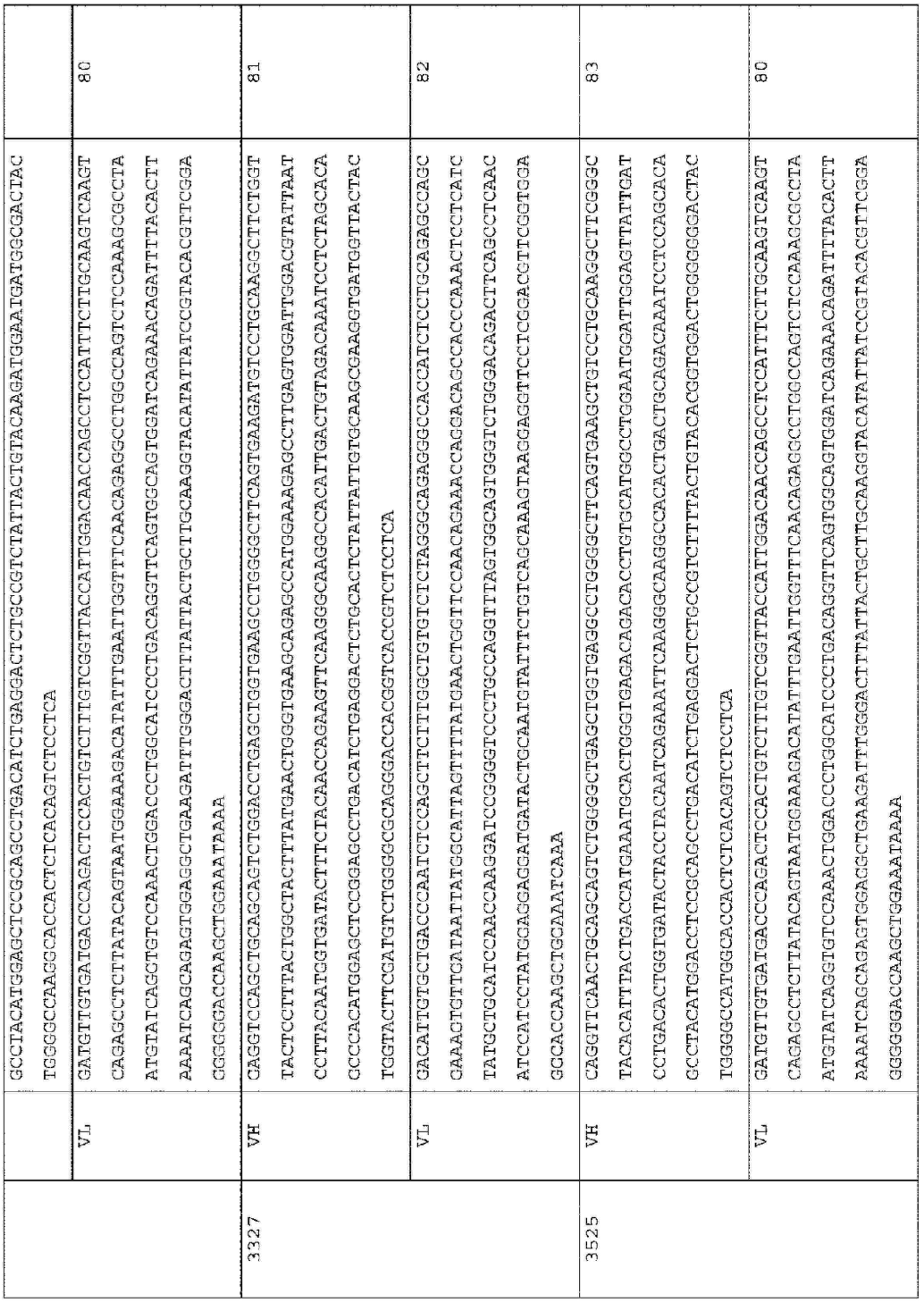
20

30

40

50

【表３－８】


GCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGATGGAATGATGGCGACTAC
TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
VL
80
GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGT
CAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA
ATGTATCAGCTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACTT
AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTACACGTTCGGA
GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAA
3327
VH
81
CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGT
TACTCCTTTACTGGCTACTTTATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGACGTATTAAT
CCTTACAATGGTGATACTTTCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCTAGCACA
GCCCACATGGAGCTCCGGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCACTCTATTATTGTGCAAGCGAAGGTGATGGTTACTAC
TGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
VL
82
GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC
GAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC
TATGCTGCATCCAACCAAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAAC
ATCCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAAGTAAGGAGGTTCCTCGGACGTTCGGTGGA
GGCACCAAGCTGGCAAATCAAA
3525
VH
83
CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC
TACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGAT
CCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA
GCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTTACTGTACACGGTGGACTACTGGGGCAAG
TGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA
VL
80
GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGT
CAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA
ATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACTT
AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTACACGTTCGGA
GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA

【表３－９】

3530	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC TACACATTTACTGACCATGAAATTGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGAT CCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTAC TGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	83
	VL	GATGCTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCGAGT CAGAGCCTCTTATATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTCCAACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA ATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAGACAGATTTTACACTT AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTATACGTTCGGA TCGGGGACCAAGCTGGAAATAAA	84
4035	VH	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGT TTCTCATTAACCATCTATGATGTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGG AGTGATGGAAGCACAGACTATAATGCAGCTTTCATATCTAGACTGAGCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTT TTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTGGGGTCGACCAGGCCTGG TTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	173
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTATCACCATCACATGTCGAGCAAGT AAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAA ACCTTACCAGAAGGTGTGCCATCAAGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	174
4035-062	VH	CAGGTACAACTCCAGGAATCCGGGGCCTGGGCTCGTCAAACCAAGCGAAACACTCTCTCTCACCTGCACCGTTTCTGGG TTTTCTCTTACTATCTATGACGTACATTGGGTAAGGCAACCACCCGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTGTAATCTGG TCAGATGGATCTACAGACTACAACCCATCCCTTAAAGCAGGGTGACCATTTCTAAGGACACTTCCAAGAACCAAGTA TCCCTTAAATTGTCCTCTGTAACCGCAGCAGACACCGCAGTTTACTACTGCGCACGAAATTGGGTTGACCAAGCATGG TTTGCATATTGGGGACAGGGAACTCTTGTCACTGTGTCTTCA	299
	VL	CATATTCAAATGACCCAATCCCCTCATCACTTTCAGCATCTGTCGGTGATCGGGTCACCATTACTTGCAGAGCCAGT AAGAATATCTACAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAAAAACCTGGTAAGGCCCCTAAACTTCTCGTTTACAATGCTAAG	300

【表３－１０】

		ACCCTTCCCGAGGGAGTTCCTTCCAGGTTTTTCCGGTAGCGGGAGTGGAACAGATTTCACCTTGACTATTTCTAGCTTG CAGCCCGAGGATTTCGCTACATACTACTGCCAGCATCACTATGGAACCCCCCCTGACCTTCGGTCAGGGAACCAAGCTC GAGATCAAA	175
3934	VH	CAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTGCTGGC TACATCTTCACTGACTATACTATAAACTGGGTGAAGCAGAGTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATTTTAT CCTGGAAGTGGTAAATCGTAAATACAATGACAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGATTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGTAACTACGTGGGG TACTATGCTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	176
	VL	GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT CAGAGCGTTGTAAATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAATCTCCTG ATCTACAAAGTTTCCAATCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCGGGACACAGATTTCACACTC AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGTTTTCAAGGTTCACATGTTCCGTGGACGTTCGGT GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	177
3833	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTGCTGGA TACACCTTCACAAACTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTTGAGTGGATTGGAGATATTTAC CCTGGAGGTATAGGAGGTGGTTATACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCC TCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCGGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTTCTGTTCAAGATCGGAAACT GGACGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	178
	VL	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTCTGGGAGGCAAAGTCACCATCACTTGCAAGGCAAGC CAAGACATTAATAAGTATATAGCTTGGTACCAACACAAGCCTGGAAAAGGTCCTAGGCTGCTCATACATTACACATCT ACATTAAAGCCAGGCATCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGGTCTGGGAGAGATTATTCCTTCAGCATCAGTGACCTG GAGCCTGAAGATATTGCAACTTATTATTGTCTACAGTATGATAATCTGAACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA ATTAAAA	179
3631	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGT TATTCATTCACTGACTACAACATCTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGAT CCTTCCAATGGTGGTCCTGGCTACAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACA	

10

20

30

40

50

【表３－１１】

		GCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGACAACTACGGCTCG GGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGTAAGGCCAGT CAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCA AACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCATAGGTAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTG CAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCATCTATCCGCTTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	180
3732	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCGTCAGTGAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGT TACTCATTCACTGACGACAACATGTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGAT CCTCTCAATGGTGGTACTGGCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACA GCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGACAACTACGCCACG GGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	181
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGT AAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCA AACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAATGTG CAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	182
4338	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGA TACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTAT CCTATCAATGGTTATACTGGCTACAACCAGAGGTTCAAGAACAAGGCCACACTTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACA GCCTACATGGAACTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGCGCAAGAGATAGTAACTACGTTGGC TGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	183
	VL	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT CAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTG ATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACATTC AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCTCGGACGTTCGGT GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	184

10

20

30

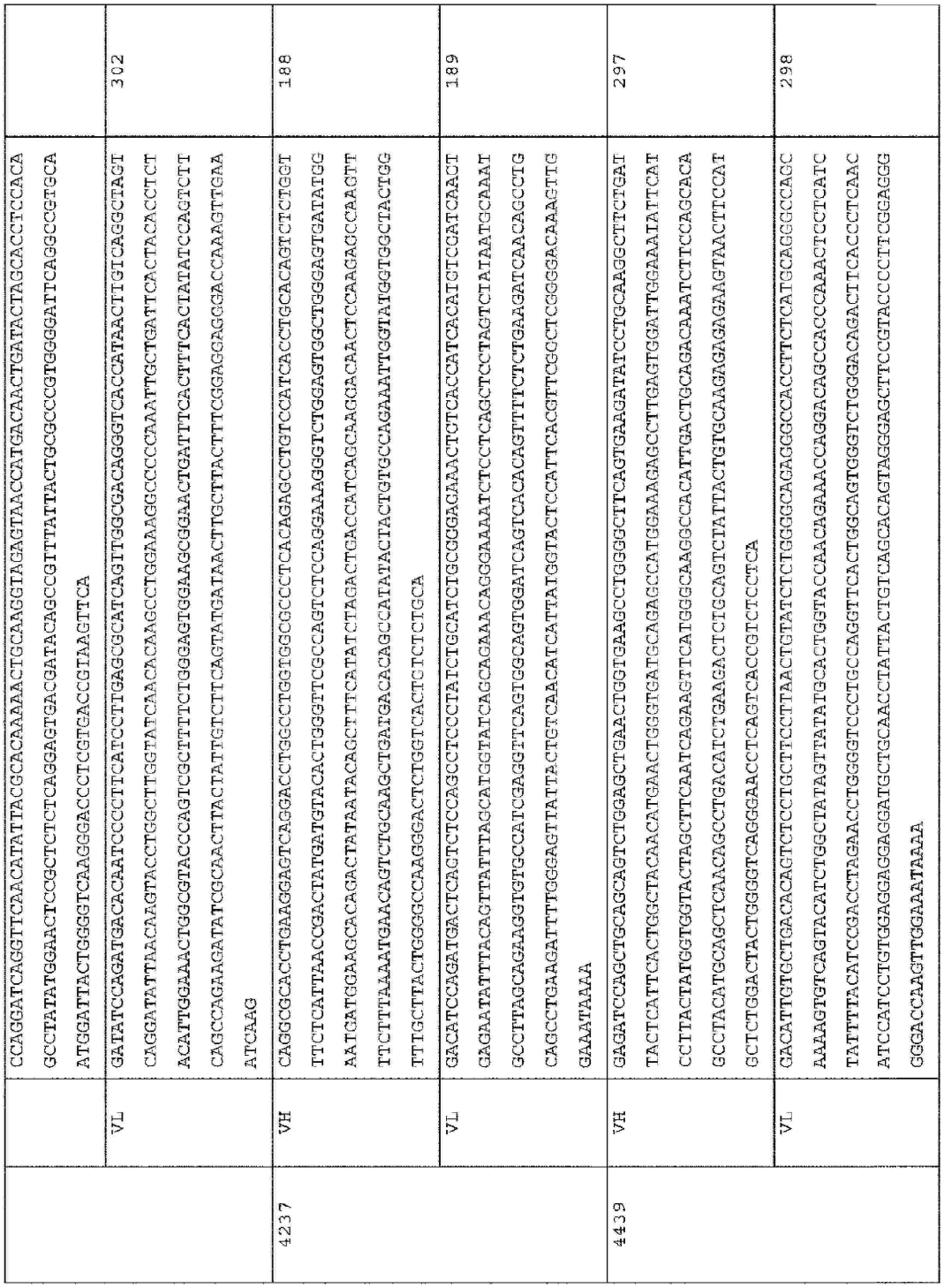
40

50

【表３－１２】

	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGCAGAGGCCACTTCTCATGCAGGCCAGC AAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC ATCCATCCTGTGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGG GGGACCAAGTTGGAAATAAAA	185
4540	VH	caggtccagctacagcagtctggacctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggc tacaccttcgctgactactatataaactgggtgaagcagaggcctggacagggacttgagtggattggatttttt cctggaagtggtagtacttactacaatgagaagttcaagggcaaggccacactttactgtagacaaatcctccagcaca gcctacatgttgctcagcagcctgacctctgaggactctgcggtctatttctgtgcaagaggggactccggtagggct atggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca	186
	VL	gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggaggcaaagtcaccatcacttgcaaggcaagc caagacattaacaaatatatagcttggtaccaacaacaagcctgaaaaggtcctaggctgctacatacattacacatct acattacagtcaggcatcccatcaaggttcagtggaagtgggtctgggagagattatttccttcagcatcagcaacctg gagcctgaagataatgcaacttatattgtctacagtatgatatgatcttctccacgttcggtgctgggaccaagctggag ctgaaa	187
4540-063	VH	CAAGTCCAGCTCGTACAGAGCGGGGCAGAGCTGAAGAAGCCTGGGGCCTCCGTCAAGGTCTCCTGTAAGGCTTCTGGT TACACATTTGCCGACTACTACATGAACTGGGTACGGCAAGCCCCAGGTCAAGGGCTGGAATGGGATGGGATTTTT CCAGGGAGCGGCAGCACTTACTACAACCAGAAATTTCAAGGTCGTGTGACAATGACCGTGGATAAAAGCAGCTCTACA GCTTACATGGAGCTTTCCCGCTTGAGGTCCGATGATACTGCCGTATATTATTGTGCCCGTGGTGACTCAGGTAGGGCC ATGGACTATTGGGGACAGGGCACCCTCGTCACCGTCTCCAGC	301
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGT CAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCT ACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTCTTGGGAGTGGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTT CAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAA ATCAAG	302
4540-033	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAATCCGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCTGTTAAAGTTAGTTGCAAGGCATCAGGC TACACCTTCGCTGACTACTACATCAACTGGGTTAGACAGGCCCCCGGGCAGGGGTTGGAGTGGATGGGTTTGGATTTTT	303

【表３－１３】


CCAGGATCAGGTTCAACATATTACGCACAAAAACTGCAAGGTAGAGTAACCATGACAACTGATACTAGCACCTCCACA
GCCTATATGGAACTCCGCTCTCTCAGGAGTGACGATACAGCCGTTTATTACTGCGCCCGTGGGGATTCAGGCCGTGCA
ATGGATTACTGGGGTCAAGGGACCCTCGTCACCGTAAGTTCA
VL
302
GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGT
CAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCT
ACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTT
CAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAA
ATCAAG
4237
VH
188
CAGGCGCACCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGT
TTCTCATTAACCGACTATGATGTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGG
AATGATGGAAGCACAGACTATAATACAGCTTTCATATCTAGACTGACCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTT
TTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTGGTATGGTGGCTACTGG
TTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTCTGCA
VL
189
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGCGGGAGAAACTGTCACCATCACATGTCGAACT
GAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTAGTCTATAATGCAAAT
GCCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGTCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG
CAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTG
GAAATAAAA
4439
VH
297
GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGAT
TACTCATTCACTGGCTACAACATGAACTGGGTGATGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTCAT
CCTTACTATGGTGGTACTAGCTTCAATCAGAAGTTCATGGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCTTCCAGCACA
GCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGAGAAGTAACTTCCAT
GCTCTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA
VL
298
GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGC
AAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCGTCATC
TATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC
ATCCATCCTGTGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGG
GGGACCAAGTTGGAAATAAAA

【表４－１】

表５．例示的なヒト化抗ＡＰＲＩＬ抗体の重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）のアミノ酸配列を以下に提供する。

抗体鎖	アミノ酸配列	配列番号
>Hu_2218_VH01	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYRDWYFGVWGQGTMVTVSS	190
>Hu_2218_VH02	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYRDWYFGVWGQGTMVTVSS	191
>Hu_2218_VH03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYRDWYFGVWGQGTMVTVSS	192
>Hu_2218_VH04	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYRDWYFGVWGQGTTVTVSS	193
>Hu_2218_VH05	QVQLQQWGAGLVKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYRDWYFGVWGQGTTVTVSS	194
>Hu_2218_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYRDWYFGVWGQGTTVTVSS	195
>Hu_2218_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYRDWYFGVWGQGTTVTVSS	196
>Hu_2218_VH08	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWSWIRKPPGKGLEYIGYVSYDGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNRF SLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYRDWYFGYWGQGILVTVSS	197
>Hu_2218_VH09	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWNWIRKPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNRF SLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYRDWYFGVWGQGILVTVSS	198
>Hu_2218_VH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVASISYDGYNNYNPSVKGRITISRDDSKNTF YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYRDWYFGVWGQGTLVTVSS	199
>Hu_2218_VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNPSVKGRITISRDTSKNTF YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYRDWYFGVWGQGTLVTVSS	200

【表４－２】

>Hu_2218_VH12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSITSGYYWNWVRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNPSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	201
>Hu_2218_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARFSGSGSGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCLQSRKIPYTFGQGTKLEIK	202
>Hu_2218_VL02	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEANDTANYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK	203
>Hu_2218_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSLHWYQQKPGQAPRLLIYHASQSISGIPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQSRKIPYTFGGTKVEIK	204
>Hu_2218_VL04	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARFSGSGSRTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCLQSRKIPYTFGGTKVEIK	205
>Hu_2218_VL05	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMNWYQQKPGKAPKLLIYHASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	206
>Hu_2218_VL06	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTI SSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	207
>Hu_2218_VL07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	208
>Hu_2419_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTSTRDTSISTA YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	209
>Hu_2419_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRIYPLRGSTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTA YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	210
>Hu_2419_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSSSTA YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	211
>Hu_2419_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTDYTIHWVRQAPGKGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSIDTA YMELSSLRSKDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	212
>Hu_2419_VH05	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMYWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTA YMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	213

【表４－３】

>Hu_2419_VH06	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMHWVKQAPGQGLEWTGEIYPLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTA YMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	214
>Hu_2419_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	215
>Hu_2419_VL02	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTI SSLEPEDVAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	216
>Hu_2419_VL03	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	217
>Hu_2419_VL04	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTI NSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVELK	218
>Hu_2419_VL05	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTI SSVEPEDFATYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK	219
>hu_4035_VH01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYNAAFISRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	220
>hu_4035_VH02	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYNAAFISRFTISKDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	221
>hu_4035_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	222
>hu_4035_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTVY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	223
>hu_4035_VH05	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNAAFISRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	224
>hu_4035_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	225
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	226

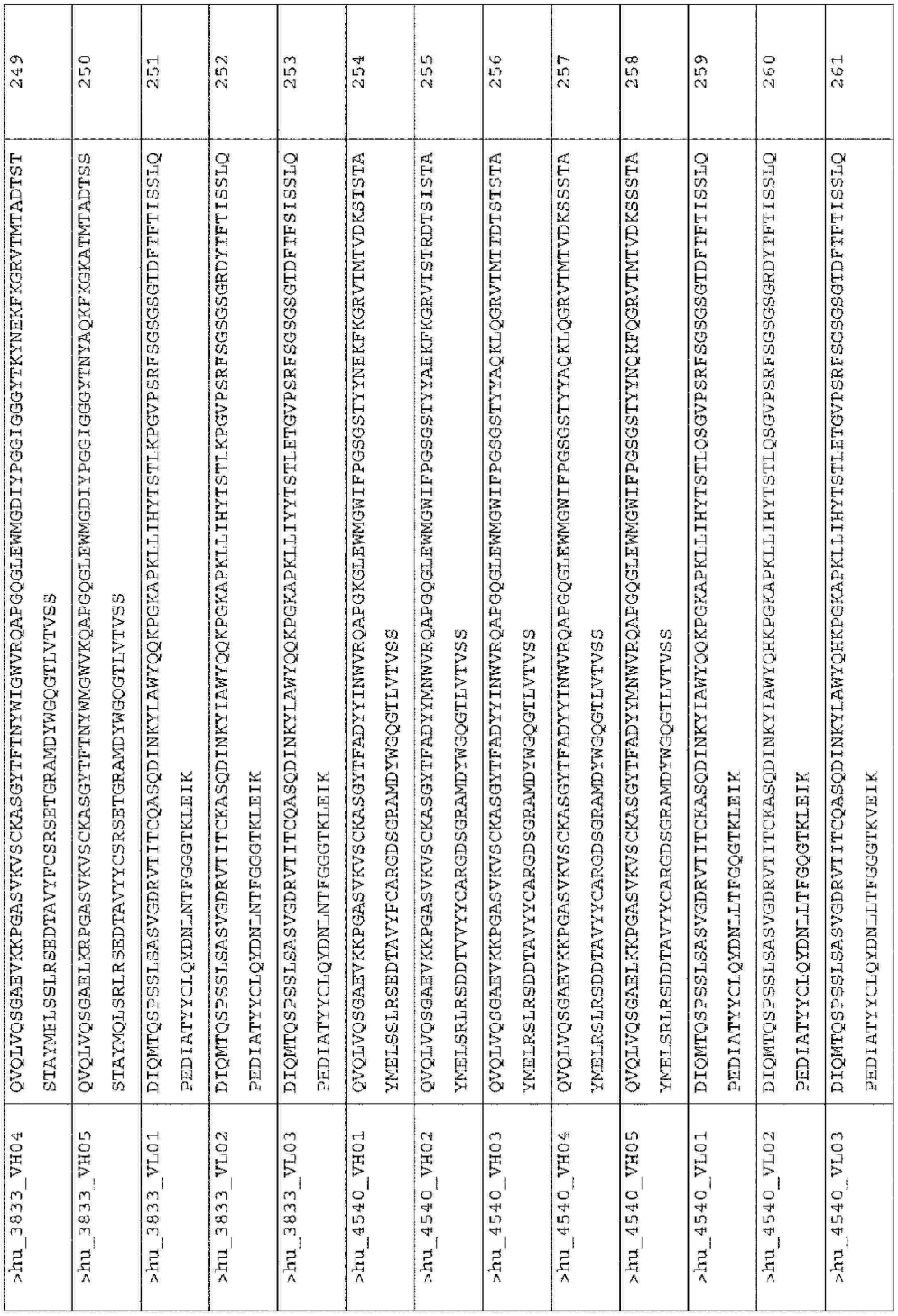
【表４－４】

>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDNSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	227
>hu_4035_VH09	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	262
>hu_4035_VH10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	263
>hu_4035_VH11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	264
>hu_4035_VH12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	265
>hu_4035_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	228
>hu_4035_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	229
>hu_4035_VL03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	230
>hu_4035_VL04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLVYNAKTLPEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	231
>hu_4035_VL05	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ SEDFAVYYCQHHYGTPLTFGGGTKVEIK	232
>hu_4035_VL06	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	233
>hu_4035_VL07	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	234
>hu_4237_VH01	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGFSLTDYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPSLISRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	235

【表４－５】

>hu_4237_VH02	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGGSITDYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPSLISRVTISVDNSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	236
>hu_4237_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSTDYATSVIGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	237
>hu_4237_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVGVIWNDGSTDYATSVIGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	238
>hu_4237_VH05	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGGSITDYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWNDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFS LKLNSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGILVTVSS	239
>hu_4237_VH06	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTDYDVHWIRQPPGKALEWLAVIWNDGSTDYSPSLKSRLTITKDTSKNQVV LTMTNMDPVDTATYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	240
>hu_4237_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	241
>hu_4237_VL02	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	242
>hu_4237_VL03	ETVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNANASAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ SEDFAVYYCQQHYGTPFTFGGGTKVEIK	243
>hu_4237_VL04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNANRLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	244
>hu_4237_VL05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNANRLESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	245
>hu_3833_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYNEKFKGRVTMTADTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	246
>hu_3833_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKLQGRVTMTADTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	247
>hu_3833_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKFQGRVTMTADTST STAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	248

【表４－６】



>hu_3833_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYNEKFKGRVTMTADTST STAYMELSSLRSEDTAVYFCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	249
>hu_3833_VH05	QVQLVQSGAELKRPGASVKVSCKASGYTFTNYWMGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTNYAQKFKGKATMTADTSS STAYMQLSRLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	250
>hu_3833_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	251
>hu_3833_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	252
>hu_3833_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFSISSLQ PEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	253
>hu_4540_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGKGLEWMGWIFPGSGSTYYNEKFKGRVTMTVDKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYFCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	254
>hu_4540_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAEKFKGRVTSTRDTSISTA YMELSRLRSDDTVVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	255
>hu_4540_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQKLQGRVTMTTDTSTSTA YMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	256
>hu_4540_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQKLQGRVTMTVDKSSSTA YMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	257
>hu_4540_VH05	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYNQKFQGRVTMTVDKSSSTA YMELSRLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	258
>hu_4540_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	259
>hu_4540_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	260
>hu_4540_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK	261

【０７０７】

ある実施形態では、抗体分子は、ＫａｂａｔまたはＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲの定義を使用して、本明細書、例えば表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０

３３、４４３９、４４３９、または４２３７のいずれか）のＶＨ領域の１つ、２つ、または３つのＣＤＲを含む。ある実施形態では、抗体分子は、ＫａｂａｔまたはＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲの定義を使用して、本明細書、例えば表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、４４３９、または４２３７のいずれか）のＶＬ領域の１つ、２つ、または３つのＣＤＲを含む。ある実施形態では、抗体分子は、ＫａｂａｔまたはＣｈｏｔｈｉａのＣＤＲの定義を使用して、本明細書、例えば表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、４４３９、または４２３７のいずれか）のＶＨ領域の１つもしくは複数（例えば２つまたは３つ）のＣＤＲおよび／またはＶＬ領域の１つもしくは複数（例えば２つまたは３つ）のＣＤＲを含む。

【０７０８】

ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した１つ、２つ、または３つのＶＨ　ＣＤＲを含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した１つ、２つ、または３つのＶＬ　ＣＤＲを含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した１つもしくは複数（例えば２つまたは３つ）のＶＨ　ＣＤＲおよび／または１つもしくは複数（例えば２つまたは３つ）のＶＬ　ＣＤＲを含む。

【０７０９】

ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、４４３９、または４２３７のいずれか）のＶＨ領域の１つ、２つ、３つ、または４つのフレームワークを含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、４４３９、または４２３７のいずれか）のＶＬ領域の１つ、２つ、３つ、または４つのフレームワークを含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２

２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれか）のＶＨ領域の１つもしくは複数（例えば２つ、３つ、または４つ）のフレームワークおよび／またはＶＬ領域の１つもしくは複数（例えば２つ、３つ、または４つ）のフレームワークを含む。

【０７１０】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれか）の重鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、例えば表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれか）の軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、例えば表１または表５に記載した抗体分子（例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれか）の重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。

【０７１１】

ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載したアミノ酸配列またはこれと実質的に同一のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載したアミノ酸配列またはこれと実質的に同一のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載したアミノ酸配列（またはこれと実質的に同一のアミノ酸配列）を有する重鎖可変領域および表１または表５に記載したアミノ酸配列（またはこれと実質的に同一のアミノ酸配列）を有する軽鎖可変領域を含む。

【０７１２】

ある実施形態では、抗体分子は、表２に記載したヌクレオチド配列またはこれと実質的に同一のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、表２に記載したヌクレオチド配列またはこれと実質的に同一のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、表２に記載したヌクレオチド配列（またはこれと実質的に同一のヌクレオチド配列）によってコードされる重鎖可変領域および表２に記載したヌクレオチド配列（またはこれと実質的に同一のヌクレオチド配列）によってコードされる軽鎖可変領域を含む。

【０７１３】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖定常領域をさらに含む。ある実施形態では、重鎖定常領域はＩｇＧ１定常領域、例えば配列番号３２０～３２２のいずれかまたはその機能

的部分である。別の実施形態では、重鎖定常領域はＩｇＧ２定常領域、例えば配列番号３２３～３２６のいずれかまたはその機能的部分である。ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖定常領域をさらに含む。ある実施形態では、抗体分子は、重鎖定常領域および軽鎖可変領域をさらに含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した抗体分子の重鎖定常領域、軽鎖定常領域、ならびに重鎖および軽鎖の可変領域を含む。ある特定の実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した抗体分子の重鎖定常領域、軽鎖定常領域、および１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＣＤＲを含む可変領域を含む。

【０７１４】

例示的な重鎖定常領域を以下に記載する。

【０７１５】

例示的なＩｇＧ１定常領域

＞ＩＧＨＧ１＊０１

ＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷ
ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹ
ＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰ
ＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹ
ＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥ
ＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥＬ
ＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬ
ＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱ
ＫＳＬＳＬＳＰ（配列番号３２０）

＞ＩＧＨＧ１＊０３

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥ
ＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰ（配列番号３２１）

＞ＩＧＨＧ１＊０４

ＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳ
ＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴ
ＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＫＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧ
ＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷ
ＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫ
ＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＤＥ
ＬＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶ
ＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＩＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴ
ＱＫＳＬＳＬＳＰ（配列番号３２２）

【０７１６】

例示的なＩｇＧ２定常領域

＞ＩＧＨＧ２＊０１

ＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷ
ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹ
ＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬ
ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶ
ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫ

ＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱ
ＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧ
ＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳ
ＬＳＰ（配列番号３２３）
＞ＩＧＨＧ２＊０２
ＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷ
ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＴＳＳＮＦＧＴＱＴＹ
ＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬ
ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＭ
ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫ
ＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱ
ＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧ
ＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳ
ＬＳＰ（配列番号３２４）
＞ＩＧＨＧ２＊０４
ＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷ
ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹ
ＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬ
ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶ
ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫ
ＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱ
ＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧ
ＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳ
ＬＳＰ（配列番号３２５）
＞ＩＧＨＧ２＊０６
ＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＣＳＲＳＴＳＥＳＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷ
ＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＮＦＧＴＱＴＹ
ＴＣＮＶＤＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＴＶＥＲＫＣＣＶＥＣＰＰＣＰＡＰＰＶＡＧＰＳＶＦＬ
ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＱＦＮＷＹＶＤＧＶ
ＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＦＮＳＴＦＲＶＶＳＶＬＴＶＶＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫ
ＶＳＮＫＧＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＴＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱ
ＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＳＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＭＬＤＳＤＧ
ＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳ
ＬＳＰ（配列番号３２６）
【０７１７】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：配列番号１１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号１２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは配列番号１３のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域、あるいは
（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：配列番号２８０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；

配列番号２８５のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは配列番号１６のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域の一方または両方を含む。

【０７１８】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、ならびに

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、配列番号２８０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０７１９】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：配列番号１７のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号２８２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは配列番号１３のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域、あるいは

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：配列番号２８０のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８５のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは配列番号１６のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域の一方または両方を含む。

【０７２０】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、ならびに

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０７２１】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。あ

る実施形態では、抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２９６のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０７２２】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３１３のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０６のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３１３のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＨおよび配列番号３０６のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＬを含む。

【０７２３】

ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ２の重定常領域、例えば配列番号３２３～３２６のいずれかをさらに含む。

【０７２４】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：配列番号１１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号１２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは配列番号１３のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域、あるいは

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：配列番号２８０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８５のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは配列番号１６のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域の一方または両方を含む。

【０７２５】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、ならびに

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、配列番号２８０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０７２６】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：配列番号１７のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号２８２の

アミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは配列番号１３のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域、あるいは

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：配列番号２８０のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８５のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは配列番号１６のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域の一方または両方を含む。

【０７２７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、ならびに

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８５のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０７２８】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２８９のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２８９のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８６のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０７２９】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０８のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０５のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０８のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＨおよび配列番号３０６のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＬを含む。

【０７３０】

ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ２の重定常領域、例えば配列番号３２３～３２６のいずれかをさらに含む。

【０７３１】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：配列番号１１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号１２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは配列番号１３のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の

相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域、あるいは

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：配列番号２８０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは配列番号１６のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域の一方または両方を含む。

【０７３２】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、配列番号１１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号１２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、ならびに

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、配列番号２８０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０７３３】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：配列番号１７のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号２８２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは配列番号１３のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域、あるいは

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：配列番号２８０のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは配列番号１６のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域の一方または両方を含む。

【０７３４】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、配列番号１７のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号２８２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；および配列番号１３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、ならびに

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、配列番号２８０のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号２８１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または配列番号１６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０７３５】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２８９のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２８４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２８９のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２８４のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０７３６】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０８のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０５のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０８のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＨおよび配列番号３０５のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＬを含む。

【０７３７】

ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ２の重定常領域、例えば配列番号３２３～３２６のいずれかをさらに含む。

【０７３８】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：配列番号９３のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号９４のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは配列番号９５のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域、あるいは

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：配列番号９６のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号９７のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは配列番号９８のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域の一方または両方を含む。

【０７３９】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、配列番号９３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号９４のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；および配列番号９５のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、ならびに

（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、配列番号９６のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号９７のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または配列番号９８のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。

【０７４０】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：配列番号９９のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号２７３のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは配列番号９５のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域、あるいは
（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：配列番号９６のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号９７のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは配列番号９８のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域の一方または両方を含む。
【０７４１】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、配列番号９９のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；配列番号２７３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；および配列番号９５のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含む重鎖可変領域、ならびに
（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、配列番号９６のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；配列番号９７のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または配列番号９８のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域を含む。
【０７４２】
ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２２５のアミノ酸配列を含むＶＨおよび配列番号２２９のアミノ酸配列を含むＶＬを含む。
【０７４３】
ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２９９のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３００のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２９９のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＨおよび配列番号３００のヌクレオチド配列を含む核酸によってコードされるＶＬを含む。
【０７４４】
ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ１の重鎖定常領域、例えば配列番号３２０～３２２のいずれかをさらに含む。
【０７４５】
ある実施形態では、本明細書に記載した抗体分子は、以下の特性のうちの１つ以上（例えば、２、３、４、５、または全て）を有する。（ａ）ヒト化抗体分子である；（ｂ）ＥＬＩＳＡによって決定して６０ｐＭもしくはそれ未満のＥＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬに結合

する；（ｃ）例えばｉｎ　ｖｉｔｒｏで０．５ｎＭもしくはそれ未満のＩＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬのＴＡＣＩへの結合を阻害する；（ｄ）例えばｉｎ　ｖｉｔｒｏで０．６ｎＭもしくはそれ未満のＩＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬのＢＣＭＩへの結合を阻害する；（ｅ）ＩｇＧ２κである；または（ｆ）補体活性化を低減させるように操作されたＦｃ領域を有する。ある実施形態では、抗体分子は、抗体分子２４１９－１４０６、２４１９－０２０５、または２４１９－０２０６のいずれかの１つ以上（例えば２、３、４、５、または全て）のＣＤＲ、重鎖可変領域もしくは軽鎖可変領域の一方もしくは両方、または重鎖もしくは軽鎖の一方もしくは両方を含む。ある実施形態では、抗体分子は、腎における障害、例えばＩｇＡ腎症の処置における使用に好適である。別の実施形態では、抗体分子は、がん、例えば多発性骨髄腫の処置における使用に好適である。

【０７４６】

ある実施形態では、本明細書に記載した抗体分子は、以下の特性のうちの１つ以上（例えば、２、３、４、５、または全て）を有する。（ａ）ヒト化抗体分子である；（ｂ）ＥＬＩＳＡによって決定して５０ｐＭもしくはそれ未満のＥＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬに結合する；（ｃ）例えばｉｎ　ｖｉｔｒｏで０．３ｎＭもしくはそれ未満のＩＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬのＴＡＣＩへの結合を阻害する；（ｄ）例えばｉｎ　ｖｉｔｒｏで０．２ｎＭもしくはそれ未満のＩＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬのＢＣＭＡへの結合を阻害する；（ｅ）ＩｇＧ１κである；または（ｆ）より高いＢＣＭＡ中和活性を有し、例えば０．１ｎＭもしくはそれ未満のＩＣ$_{50}$を有する。ある実施形態では、抗体分子は、抗体分子４０３５－０６２の１つ以上（例えば２、３、４、５、または全て）のＣＤＲ、重鎖可変領域もしくは軽鎖可変領域の一方もしくは両方、または重鎖もしくは軽鎖の一方もしくは両方を含む。ある実施形態では、抗体分子は、がんまたは自己免疫障害の処置における使用に好適である。

【０７４７】

本明細書に記載した抗体分子は、いくつかの有利な特性を有し得る。例えば、抗体分子は、ＡＰＲＩＬに関連する障害、例えば本明細書に記載した障害、例えばＩｇＡ腎症を効果的に処置、防止、または診断するために使用することができる。

【０７４８】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬおよびマウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合することができる。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合することができるが、マウスＡＰＲＩＬに結合することまたは実質的に結合することができない。ある実施形態では、抗体分子は、高い親和性で、例えば約１００ｎＭ未満、典型的には約１０ｎＭ、より典型的には約１０～０．００１ｎＭ、約１０～０．０１ｎＭ、約１０～０．０１ｎＭ、約５～０．０１ｎＭ、約３～０．０５ｎＭ、約１～０．１ｎＭ、またはより強く、例えば約８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、８、６、４、３、２、１、０．５、０．２、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、または０．００１ｎＭ未満の解離定数（Ｋ$_{D}$）で、ＡＰＲＩＬに結合する。ある実施形態では、抗体分子は、１×１０$^{-4}$、５×１０$^{-5}$、または１×１０$^{-5}$ｓ$^{-1}$より遅いＫ$_{off}$でＡＰＲＩＬに結合する。ある実施形態では、抗体分子は、１×１０^{4}、５×１０^{4}、１×１０^{5}、または５×１０^{5}Ｍ$^{-1}$ｓ$^{-1}$より速いＫ$_{on}$でＡＰＲＩＬに結合する。

【０７４９】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬのＴＡＣＩへの結合を阻害または実質的に阻害することができる。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬのＴＡＣＩへの結合を阻害または実質的に阻害することができる。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬのＢＣＭＡへの結合を阻害または実質的に阻害することができる。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬのＴＡＣＩおよびＢＣＭＡへの結合を阻害または実質的に阻害することができる。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬのＴＡＣＩへの結合を阻害または実質的に阻害することができるが、ヒトＡＰＲＩＬのＢＣＭＡへの結合を阻害または実質的に阻害することができない。ある実施形態では、抗体分子

は、ヒトＡＰＲＩＬのＢＣＭＡへの結合を阻害または実質的に阻害することができるが、ヒトＡＰＲＩＬのＴＡＣＩへの結合を阻害または実質的に阻害することができない。

【０７５０】

ある実施形態では、抗体分子は、本明細書に記載した方法によって決定して（例えば抗体なしの対照に対して正規化して）、ヒトＡＰＲＩＬのヒトＴＡＣＩへの結合を５０％もしくはそれより多く、例えば６０％もしくはそれより多く、７０％もしくはそれより多く、８０％もしくはそれより多く、８５％もしくはそれより多く、９０％もしくはそれより多く、９５％もしくはそれより多く、９６％もしくはそれより多く、９７％もしくはそれより多く、９８％もしくはそれより多く、９９％もしくはそれより多く、または１００％阻害する。

【０７５１】

ある実施形態では、抗体分子は、本明細書に記載した方法によって決定して（例えば抗体なしの対照に対して正規化して）、ヒトＡＰＲＩＬのヒトＢＣＭＡへの結合を３０％もしくはそれより多く、例えば４０％もしくはそれより多く、５０％もしくはそれより多く、６０％もしくはそれより多く、７０％もしくはそれより多く、８０％もしくはそれより多く、８５％もしくはそれより多く、９０％もしくはそれより多く、９５％もしくはそれより多く、９６％もしくはそれより多く、９７％もしくはそれより多く、９８％もしくはそれより多く、９９％もしくはそれより多く、または１００％阻害する。

【０７５２】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬのヒトＢＣＭＡへの結合を実質的に阻害せず、例えば本明細書に記載した方法によって決定して（例えば抗体なしの対照に対して正規化して）、ヒトＡＰＲＩＬのヒトＢＣＭＡへの結合を１０％未満阻害する。

【０７５３】

ある実施形態では、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）への抗体分子の結合は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）へのＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）のＣＲＤ２ドメインの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。別の実施形態では、抗体分子のヒトＡＰＲＩＬへの結合は、ヒトＴＡＣＩの、表３のＡＰＲＩＬ残基の１つまたは複数、例えば２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、または全てへの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。さらに別の実施形態では、抗体分子のヒトＡＰＲＩＬへの結合は、ヒトＴＡＣＩの、表４のヒトＡＰＲＩＬ残基の１つまたは複数、例えば２、３、４、５、６、７、８、９、１０、または全てへの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。さらに別の実施形態では、抗体分子のヒトＡＰＲＩＬへの結合は、ヒトＴＡＣＩの、表７のヒトＡＰＲＩＬ残基の１つまたは複数、例えば２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、または全てへの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。さらに別の実施形態では、抗体分子のヒトＡＰＲＩＬへの結合は、ヒトＴＡＣＩの、国際出願公開番号ＷＯ２０１７／０９１６８３号の表８のヒトＡＰＲＩＬ残基の１つまたは複数、例えば２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、または全てへの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【０７５４】

例示的な抗ＡＰＲＩＬ抗体分子

本開示は、少なくとも部分的に、ＡＰＲＩＬ、例えばヒトおよび／またはマウスのＡＰＲＩＬに結合し、本明細書で開示する１つまたは複数の機能的および構造的な特性を含む抗体分子を提供する。ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬに結合および／またはその１つまたは複数の活性を低減（例えば阻害、ブロック、または中和）する。ある実施形態では、抗体分子は、ＴＡＣＩ（例えばＴＡＣＩのＣＲＤ２ドメイン）と相互作用するＡＰＲＩＬの領域に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、表１または５から選択される。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した１つもしくは複数の重鎖可変領域および／または１つもしくは複数の軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、

抗体分子は、表１または表５に記載した１つもしくは複数の重鎖ＣＤＲおよび／または１つもしくは複数の軽鎖ＣＤＲを含む。ある実施形態では、抗体分子をコードする核酸分子、発現ベクター、宿主細胞、組成物（例えば医薬組成物）、キット、容器、および抗体分子を作製する方法も提供される。本明細書で開示する抗体分子は（単独でまたは他の薬剤もしくは治療モダリティーと組み合わせて）、ＩｇＡ腎症等のＡＰＲＩＬに関連する障害を処置、防止、および／または診断するために使用することができる。

【０７５５】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性の１つまたは複数（例えば１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、または２３）を有する。

ａ）高い親和性、例えば約１００ｎＭ未満、典型的には約１０ｎＭ、より典型的には約１０～０．００１ｎＭ、約１０～０．０１ｎＭ、約５～０．０１ｎＭ、約３～０．０５ｎＭ、約１～０．１ｎＭ、またはより強く、例えば約８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、８、６、４、３、２、１、０．５、０．２、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、または０．００１ｎＭ未満の解離定数（K_D）でヒトＡＰＲＩＬに結合する、

ｂ）高い親和性、例えば約１００ｎＭ未満、典型的には約１０ｎＭ、より典型的には約１０～０．００１ｎＭ、約１０～０．０１ｎＭ、約５～０．０１ｎＭ、約３～０．０５ｎＭ、約１～０．１ｎＭ、またはより強く、例えば約８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、８、６、４、３、２、１、０．５、０．２、０．１、０．０５、０．０１、０．００５、または０．００１ｎＭ未満の解離定数（K_D）でマウスＡＰＲＩＬに結合する、

ｃ）マウスＡＰＲＩＬに結合しないかまたは低い親和性で、例えば約５００ｎＭより大きな、例えば約１０００ｎＭより大きな解離定数（K_D）でマウスＡＰＲＩＬに結合する、

ｄ）ＡＰＲＩＬ以外（例えばＴＮＦα、ＣＤ４０（ＴＮＦＳＦ４）、ＦａｓＬ（ＴＮＦＳＦ６）、ＴＲＡＩＬ（ＴＮＦＳＦ１０）、ＲＡＮＫＬ（ＴＮＦＳＦ１１）、Ｔｗｅａｋ（ＴＮＦＳＦ１２）、ＢＡＦＦ（ＴＮＦＳＦ１３Ｂ）、またはＬＩＧＨＴ（ＴＮＦＳＦ１４））のＴＮＦスーパーファミリー（ＴＮＦＳＦ）からの１つまたは複数の（例えば２、３、４、５、６、７、８、またはそれより多い）サイトカインに結合しないか、低い親和性で、例えば約５００ｎＭより大きな、例えば約１０００ｎＭより大きな解離定数（K_D）で結合する、

ｅ）ＡＰＲＩＬ（例えばヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の１つまたは複数の生物活性をｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｅｘ ｖｉｖｏ、またはｉｎ ｖｉｖｏで低減（例えば阻害、ブロック、または中和）する、

ｆ）例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、ヒトＡＰＲＩＬのＴＡＣＩへの結合を、例えば約５０ｎＭまたはそれ未満、典型的には約０．０１～５０ｎＭ、０．１～２５ｎＭ、０．１～１０ｎＭ、０．５～５ｎＭ、または１～５ｎＭ、例えば約４０、３０、２０、１０、５、１、０．５、０．２、０．１、０．０５、または０．０１ｎＭ未満のIC_{50}で、低減（例えば阻害、ブロック、または中和）する、

ｇ）例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、マウスＡＰＲＩＬのＴＡＣＩへの結合を、例えば約１００ｎＭまたはそれ未満、典型的には約０．０１～７５ｎＭ、０．１～５０ｎＭ、０．１～２５ｎＭ、０．１～１０ｎＭ、０．５～５ｎＭ、または１～５ｎＭ、例えば約８０、６０、４０、２０、１０、５、１、０．５、０．２、０．１、０．０５、または０．０１ｎＭ未満のIC_{50}で、低減（例えば阻害、ブロック、または中和）する、

ｈ）例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、ヒトＡＰＲＩＬのＢＭＣＡへの結合を、例えば約５０ｎＭまたはそれ未満、典型的には約０．０１～５０ｎＭ、０．１～２５ｎＭ、０．１～１０ｎＭ、０．５～５ｎＭ、または１～５ｎＭ、例えば約４０、３０、２０、１０、５、１、０．５、０．２、０．１、０．０５、または０

．０１ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$で、低減（例えば阻害、ブロック、または中和）する、
ｉ）例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、マウスＡＰＲＩＬのＢＭＣＡへの結合を、例えば約２００ｎＭまたはそれ未満、典型的には約０．０１～２００ｎＭ、０．１～１５０ｎＭ、０．１～１００ｎＭ、０．１～５０ｎＭ、０．１～２５ｎＭ、０．１～１０ｎＭ、０．５～５ｎＭ、または１～５ｎＭ、例えば約１５０、１００、５０、４０、３０、２０、１０、５、１、０．５、０．２、０．１、０．０５、または０．０１ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$で、低減（例えば阻害、ブロック、または中和）する、
ｊ）表１または表５に記載したモノクローナル抗体、例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかと同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す、
ｋ）表１または表５に記載した重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域、例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかの重鎖可変領域および／または軽鎖可変領域を含む抗体分子と同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す、
ｌ）表１または表５に記載した１つもしくは複数（例えば２つまたは３つ）の重鎖ＣＤＲおよび／または１つもしくは複数（例えば２つまたは３つ）の軽鎖ＣＤＲ、例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかの１つもしくは複数（例えば２つまたは３つ）の重鎖ＣＤＲおよび／または１つもしくは複数（例えば２つまたは３つ）の軽鎖ＣＤＲを含む抗体分子と同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す、
ｍ）表１または表５に示すアミノ酸配列を含む抗体分子と同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す、
ｎ）表２に示すヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む抗体分子と同じもしくは同様の結合親和性もしくは特異性、またはその両方を示す、
ｏ）表１または表５から選択されるモノクローナル抗体、例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかの１つまたは複数の構造的特性を有する、あるい

は

ｐ）表１または表５から選択されるモノクローナル抗体、例えばモノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７のいずれかの１つまたは複数の薬物速度論的特性を有する。

【０７５６】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、

（ｉ）ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合し、

（ｉｉ）マウスＡＰＲＩＬに結合するか実質的に結合し、

（ｉｉｉ）ＡＰＲＩＬ（例えばヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）のＴＡＣＩ（例えばヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）への結合を阻害するかまたは実質的に阻害し、かつ

（ｉｖ）ＡＰＲＩＬ（例えばヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）のＢＣＭＡ（例えばヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【０７５７】

ある実施形態では、抗体分子は、合成抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、単離された抗体分子である。

【０７５８】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【０７５９】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満、または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの

間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間、または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、マウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【０７６０】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【０７６１】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、ＢＣＭＡ（例えばヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）に対するＡＰＲＩＬ（例えばヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を、例えば２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、阻害するか実質的に阻害する。

【０７６２】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２（例えば、ＩｇＧ２ａ）、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４、例えば、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４から選択される、例えば、ＩｇＧの重鎖定常領域を含む、ＩｇＧ抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、例えば本明細書に記載したＩｇＧ１定常領域を有するＩｇＧ１抗体分子である。別の実施形態では、抗体分子は、例えば本明細書に記載したＩｇＧ２定常領域を有するＩｇＧ２抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、カッパまたはラムダ軽鎖の軽鎖定常領域を含む。

【０７６３】

ある実施形態では、抗体分子は、Ｆｃ領域を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ＣＨ２およびＣＨ３ドメインの間の界面に位置する１個または複数の変異を含む（例えば、抗体分子の新生児受容体ＦｃＲｎへの結合親和性および／または半減期を増加させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、１個または複数の変異、例えば、ＩｇＧ１のＴ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、Ｎ４３４Ｆまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、

５、６個または全ての）変異を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１もしくはＩｇＧ２の２３３～２３６もしくは３２２位における１個もしくは複数の変異、またはヒトＩｇＧ４の３２７、３３０もしくは３３１位における１個もしくは複数の置換を含む（例えば、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を低減させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ｖ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３６、Ｋ３２２Ａ、Ａ３２７Ｇ、Ａ３３０Ｓ、Ｐ３３１Ｓまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、５、６、７個または全ての）変異を含む。

【０７６４】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ヒトフレームワーク生殖系列配列に由来する１個または複数のフレームワーク領域を含む、ヒト化抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した重鎖可変領域（ＶＨ）および軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した重鎖可変領域（ＶＨ）の１つ、２つ、または３つのＣＤＲを含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した軽鎖可変領域（ＶＬ）の１つ、２つ、または３つのＣＤＲを含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または表５に記載した重鎖可変領域（ＶＨ）の１つ、２つ、または３つのＣＤＲ、および表１または表５に記載した軽鎖可変領域（ＶＬ）の１つ、２つ、または３つのＣＤＲを含む。ある実施形態では、抗体分子は、２個の重鎖可変領域および２個の軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、Ｆｄ、または単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）である。

【０７６５】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０７６６】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０７６７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番

号６１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０７６８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６７）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０７６９】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０７７０】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のア

ミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０７７１】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０７７２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６４）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６５）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６７）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０７７３】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５３０のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５３０のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号７０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０７７４】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２

、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号７０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号６６）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号７０）を含むＶＬを含む。

【０７７５】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３５３０である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３５３０である。

【０７７６】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０７７７】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０７７８】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０７７９】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含むＶＨであって、モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【０７８０】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０７８１】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０７８２】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０７８３】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６４）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６５）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０７８４】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号５０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０７８５】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号５０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５２５

のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号６６）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号５０）を含むＶＬを含む。

【０７８６】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３５２５である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３５２５である。

【０７８７】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０７８８】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０７８９】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列

番号１１８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０７９０】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含むＶＨであって、モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１８）を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【０７９１】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０７９２】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０７９３】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２０）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番

号１１５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および
（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０７９４】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１９）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２０）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０７９５】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３８３３のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１２１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３８３３のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１２２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０７９６】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１２１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１２２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１２１）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１２２）を含むＶＬを含む。

【０７９７】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３８３３である。ある実施形態では、モノクローナル抗体３８３３はヒト化モノクローナル抗体３８３３である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２４６～２５０のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配

列番号２５１～２５３のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。
【０７９８】
ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。
【０７９９】
ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。
【０８００】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）以下：モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および
（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。
【０８０１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含むＶＨであって、モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【０８０２】

ある実施形態では、抗体分子は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含む重鎖可変領域（ＶＨ）であって、以下：モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３０）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域を含む。

【０８０３】

ある実施形態では、抗体分子は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、以下：モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域を含む。

【０８０４】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３０）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列

番号１２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８０５】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２９）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３０）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８０６】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３６３１のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１３１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３６３１のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１３２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８０７】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１３１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１３２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１３１）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１３２）を含むＶＬを含む。

【０８０８】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３６３１である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３６３１である。

【０８０９】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３３）と１、２もしくは３個以下の

アミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８１０】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８１１】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８１２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含むＶＨであって、モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、Ｌ

ＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３７）を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【０８１３】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８１４】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８１５】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列

番号１３７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８１６】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３８）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３９）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３７）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８１７】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３７３２のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１４０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３７３２のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１４１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８１８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１４０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１４１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１４０）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１４１）を含むＶＬを含む。

【０８１９】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３７３２である。ある実施形態では、モノクローナル抗体３７３２はヒト化モノクローナル抗体３７３２である。

【０８２０】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１５４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１５５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モ

ノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８２１】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８２２】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８２３】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含むＶＨであって、モノクローナル抗体４５４０、４５４

０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５４）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５５）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【０８２４】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５９）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７６）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号１５９）のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６０）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７７）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７８）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８２５】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８２６】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５９）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７６）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号１５９）

のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６０）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７７）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７８）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８２７】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５９）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７６）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号１５９）のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６０）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７７）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７８）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８２８】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６１）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２５８）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２５６）のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、あるいはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６２）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２６１）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２６１）のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個以下のアミ

ノ酸残基が異なるか、あるいはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８２９】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６１）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２５８）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２５６）のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、あるいはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６２）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２６１）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２６１）のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、あるいはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６１）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２５８）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２５６）のＶＨのアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６２）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２６１）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２６１）のＶＬのアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８３０】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３である。ある実施形態では、モノクローナル抗体４５４０はヒト化モノクローナル抗体４５４０（例えば、抗体４５４０－０６３または４５４０－０３３）である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２５４～２５８のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２５９～２６１のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【０８３１】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬおよびマウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合するが、マウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低親和性でマウスＡＰＲＩＬに結合する。

【０８３２】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【０８３３】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０

ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば１０ｎＭもしくはそれ未満、例えば９ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満、または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間、または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、マウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【０８３４】

ある実施形態では、抗体分子は、マウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭもしくはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭもしくはそれよりも多いEC_{50}でマウスＡＰＲＩＬに結合する。

【０８３５】

ある実施形態では、抗体分子は、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩまたはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬまたはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【０８３６】

ある実施形態では、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）への抗体分子の結合は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）へのＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）のＣＲＤ２ドメインの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、表３由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個または全てへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、表４由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個または全てへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、表７由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、

１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７個または全てへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、国際出願公開番号ＷＯ２０１７／０９１６８３の表８由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個または全てへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。別の実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、国際出願公開番号ＷＯ２０１７／０９１６８３の表８由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個または全てへのヒトＢＣＭＡの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【０８３７】

ある実施形態では、抗体分子は、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡまたはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬまたはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、ＢＣＭＡ（例えばヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）に対するＡＰＲＩＬ（例えばヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を、例えば２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、阻害するか実質的に阻害する。

【０８３８】

ある実施形態では、抗体分子は、合成抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、単離された抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２（例えば、ＩｇＧ２ａ）、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４、例えば、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４から選択される、例えば、ＩｇＧの重鎖定常領域を含む、ＩｇＧ抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ１抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ２抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、カッパまたはラムダ軽鎖の軽鎖定常領域を含む。

【０８３９】

ある実施形態では、抗体分子は、Ｆｃ領域を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ＣＨ２およびＣＨ３ドメインの間の界面に位置する１個または複数の変異を含む（例えば、抗体分子の新生児受容体ＦｃＲｎへの結合親和性および／または半減期を増加させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、１個または複数の変異、例えば、ＩｇＧ１のＴ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、Ｎ４３４Ｆまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、６個または全ての）変異を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１もしくはＩｇＧ２の２３３～２３６もしくは３２２位における１個もしくは複数の変異、またはヒトＩｇＧ４の３２７、３３０もしくは３３１位における１個もしくは複数の置換を含む（例えば、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を低減させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ｖ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３６、Ｋ３２２Ａ、Ａ３２７Ｇ、Ａ

３３０Ｓ、Ｐ３３１Ｓまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、６、７個または全ての）変異を含む。

【０８４０】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ヒトフレームワーク生殖系列配列に由来する１個または複数のフレームワーク領域を含む、例えば、表１または５に記載されている、ヒト化抗体分子である。

【０８４１】

ある実施形態では、抗体分子は、２個の重鎖可変領域および２個の軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、Ｆｄ、または単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）である。

【０８４２】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８４３】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８４４】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくと

も８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８４５】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８４６】

ある実施形態では、抗体分子は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含むＶＨを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８４７】

ある実施形態では、抗体分子は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含むＶＬを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくと

も８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８４８】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８４９】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８５０】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２２１８のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２２１８のＶＬのア

ミノ酸配列（例えば、配列番号１０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８５１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号９）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１０）を含むＶＬを含む。

【０８５２】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体２２１８である。ある実施形態では、モノクローナル抗体２２１８はヒト化モノクローナル抗体２２１８である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１９０～２０１のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２０２～２０８のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【０８５３】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１１）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１２）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１３）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８５４】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１４）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１５）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１６）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８５５】

ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）以下：モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１１）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１２）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１３）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および
（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１４）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１５）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１６）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８５６】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１１）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１２）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１３）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１４）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１５）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１６）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８５７】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１７）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１８）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１３）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８５８】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つ

の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１４）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１５）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１６）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８５９】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１７）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１８）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１３）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１４）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１５）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１６）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８６０】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１７）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１８）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１３）または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１４）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１５）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１６）または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８６１】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１９）または２４１９関連抗体のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９

、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号２０）または２４１９関連抗体のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８６２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１９）または２４１９関連抗体のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；および（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号２０）または２４１９関連抗体のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８６３】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号１９）または２４１９関連抗体のＶＨのアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９（例えば、配列番号２０）または２４１９関連抗体のＶＬのアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８６４】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体２４１９である。ある実施形態では、モノクローナル抗体２４１９はヒト化モノクローナル抗体２４１９である。ある実施形態では、抗体分子は、２４１９関連抗体分子、例えば、例えば、表１または５において開示されている、抗体２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０または２４１９－１４０６のいずれかである。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２０９－２１４、２８３、２８８、２８９、２９１、２９２、２９４、２９６もしくは３１７のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２１５－２１９、２８４、２８６、２９５もしくは３１６のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【０８６５】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号３２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８６６】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変

領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号３４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号３５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８６７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号３２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号３４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号３５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８６８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号３２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号３４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号３５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８６９】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号３７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号３８）と１、２もしくは３個以下のア

ミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８７０】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号３４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号３５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８７１】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号３７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号３８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号３４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号３５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８７２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号３７）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号３８）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号３４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号３５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号３６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８７３】
ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２９２２のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号３９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２９２２のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号４０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０８７４】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号３９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号４０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号３９）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号４０）を含むＶＬを含む。

【０８７５】
ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体２９２２である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体２９２２である。

【０８７６】
ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号５１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号５３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８７７】
ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号５４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号５６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もし

くは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。
【０８７８】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）以下：モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号５１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号５３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および
（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号５４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。
【０８７９】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号５１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号５３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号５４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号５６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０８８０】
ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号５７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号５３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。
【０８８１】
ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３３２

７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号５４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号５６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８８２】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号５７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号５３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号５４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８８３】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号５７）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５８）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号５３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号５４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号５５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号５６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８８４】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３３２７のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号５９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３３２７のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号６０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有する

アミノ酸配列を含むＶＬを含む。
【０８８５】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３３２７のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号５９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号６０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３３２７のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号５９）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号６０）を含むＶＬを含む。
【０８８６】
ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３３２７である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３３２７である。
【０８８７】
ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。
【０８８８】
ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。
【０８８９】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）以下：モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２

；あるいはモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０８９０】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６７）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０８９１】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８９２】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０８９３】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）以下：モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および
（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。
【０８９４】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６４）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６５）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６７）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。
【０８９５】
ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５３０のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５３０のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号７０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。
【０８９６】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号７０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、

９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号６６）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号７０）を含むＶＬを含む。

【０８９７】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３５３０である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３５３０である。

【０８９８】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０８９９】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９００】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、および

（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０

、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９０１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９０２】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９０３】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９０４】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６

３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９０５】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号６４）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号６５）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号６３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９０６】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号５０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９０７】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号５０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号６６）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号５０）を含むＶＬを含む。

【０９０８】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３５２５である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３５２５である。

【０９０９】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つ

の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号２３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９１０】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号２６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９１１】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号２３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９１２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナ

ル抗体２６２１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号２３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号２６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９１３】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号２３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９１４】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号２６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９１５】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号２３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ

２；あるいはモノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９１６】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２７）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２８）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号２３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号２４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号２５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号２６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９１７】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２６２１のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号２９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２６２１のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号３０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９１８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号２９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号３０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号２９）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号３０）を含むＶＬを含む。

【０９１９】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体２６２１である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体２６２１である。

【０９２０】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４３）と１、２もしくは３

個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９２１】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９２２】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９２３】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９２４】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変

領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９２５】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９２６】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９２７】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４７）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４８）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４３）を含むＨＣＤＲ３を

含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号４４）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号４６）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９２８】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３１２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号４９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３１２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号５０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９２９】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号４９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号５０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号４９）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号５０）を含むＶＬを含む。

【０９３０】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３１２５である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３１２５である。

【０９３１】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９３２】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９

５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９３３】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９３４】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９３５】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号９９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モ

ノクローナル抗体４０３５（例えば配列番号１００）または４０３５－０６２（例えば配列番号２７３）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号９５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９３６】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９３７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５（例えば、配列番号１００）または４０３５－０６２（例えば、配列番号２７３）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９３８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９９）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５（例えば、配列番号１００）または４０３５－０６２（例えば、配列番号２７３）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗

体４０３５または４０３５－０６２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４０３５または４０３５－０６２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９３９】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４０３５（例えば、配列番号１０１）または４０３５－０６２（例えば、配列番号２２５）のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４０３５（例えば、配列番号１０２）または４０３５－０６２（例えば、配列番号２２９）のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９４０】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４０３５（例えば、配列番号１０１）または４０３５－０６２（例えば、配列番号２２５）のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；および（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５（例えば、配列番号１０２）または４０３５－０６２（例えば、配列番号２２９）のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４０３５（例えば配列番号１０１）または４０３５－０６２（例えば配列番号２２５）のＶＨのアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５（例えば配列番号１０２）または４０３５－０６２（例えば配列番号２２９）のＶＬのアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９４１】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４０３５である。ある実施形態では、モノクローナル抗体４０３５は、ヒト化モノクローナル抗体４０３５（例えば、抗体４０３５－０６２）である。別の実施形態では、抗体分子は、抗体４０３５－０６２である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２２０～２２７もしくは２６２～２６５のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２２８～２３４のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【０９４２】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクロー

ナル抗体３９３４のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９４３】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９４４】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１０３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１０４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１０５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１０６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１０７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１０８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９４５】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１０３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１０４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１０５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１０６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１０７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１０８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９４６】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つ

の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９４７】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９４８】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１０９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１０）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１０５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１０６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１０７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１０８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９４９】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１０９）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１０）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクロ

ーナル抗体３９３４のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１０５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１０６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１０７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１０８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９５０】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３９３４のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１１１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３９３４のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１１２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９５１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１１１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１１２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１１１）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１１２）を含むＶＬを含む。

【０９５２】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３９３４である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３９３４である。

【０９５３】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９５４】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１５）と１、２もしくは３個以下の

アミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９５５】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９５６】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９５７】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクロー

ナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９５８】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９５９】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２０）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９６０】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１９）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２０）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１１７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１１８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９６１】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３８３３のＶＨのアミノ酸配列（

例えば、配列番号１２１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３８３３のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１２２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９６２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１２１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１２２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１２１）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１２２）を含むＶＬを含む。

【０９６３】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３８３３である。ある実施形態では、モノクローナル抗体３８３３はヒト化モノクローナル抗体３８３３である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２４６～２５０のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２５１～２５３のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【０９６４】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９６５】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２８）と１、２もし

くは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９６６】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９６７】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９６８】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９６９】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変

領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９７０】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３０）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９７１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２９）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３０）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１２６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１２８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９７２】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３６３１のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１３１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３６３１のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１３２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれ

と少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９７３】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１３１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１３２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１３１）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１３２）を含むＶＬを含む。

【０９７４】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３６３１である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３６３１である。

【０９７５】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９７６】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９７７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１

３４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９７８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３７）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９７９】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９８０】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３７）と１、２もし

くは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９８１】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９８２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３８）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１３９）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１３６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１２７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１３７）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９８３】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３７３２のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１４０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３７３２のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１４１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９８４】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１４０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＬのアミノ酸配列

（例えば配列番号１４１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１４０）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１４１）を含むＶＬを含む。

【０９８５】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体３７３２である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３７３２である。

【０９８６】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４２）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９８７】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４４または１４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７または１４７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４５または１４８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９８８】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１１）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１４２）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１４３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配

列番号１４４または１４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７または１４７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４５または１４８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９８９】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４２）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４４または１４６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７または１４７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４５または１４８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９９０】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９９１】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４４または１４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７または１４７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４５または１４８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９９２】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番

号１４９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１５０）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１４３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４４または１４６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７または１４７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４５または１４８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【０９９３】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４９）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５０）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４３）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４４または１４６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７または１４７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４５または１４８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【０９９４】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４３３８のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１５１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４３３８のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１５２または１５３）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【０９９５】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４３３８のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１５１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；および（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１５２または１５３）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル

抗体４３３８のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１５０）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１５２または１５３）を含むＶＬを含む。

【０９９６】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体４３３８である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体４３３８である。

【０９９７】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１５４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１５５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【０９９８】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【０９９９】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または

全てを含むＶＨ、および
（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【１０００】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含むＶＨであって、モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５４）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５５）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）を含むＬＣＤＲ３を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【１００１】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５９）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７６）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号１５９）のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６０）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７７）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７８）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【１００２】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変

領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【１００３】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５９）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７６）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号１５９）のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６０）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７７）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７８）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【１００４】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）以下：モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５９）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７６）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号１５９）のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６０）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７７）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７８）のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および（ｉｉ）以下：モノクローナル

抗体４５４０（例えば、配列番号１１６）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７４）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７４）のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１５７）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２７５）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２７５）のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【１００５】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６１）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２５８）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２５６）のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、あるいはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６２）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２６１）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２６１）のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、あるいはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【１００６】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６１）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２５８）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２５６）のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、あるいはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６２）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２６１）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２６１）のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、または１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、あるいはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、または１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６１）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２５８）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２５６）のＶＨのアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０（例えば、配列番号１６２）、４５４０－０６３（例えば、配列番号２６１）、または４５４０－０３３（例えば、配列番号２６１）のＶＬのアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【１００７】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体４５４０、４５４０－０６３、または４５４０－０３３である。ある実施形態では、モノクローナル抗体４５４０はヒト化モノクローナル抗体４５４０（例えば、抗体４５４０－０６３または４５４０－０３３）である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２５４～２５８のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２５９～２６１のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１００８】

ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４２

３７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。

【１００９】

ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。

【１０１０】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１６３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１６４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１６５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および

（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１６６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１６７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１６８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。

【１０１１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１６３）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１６４）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１６５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１６６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１６７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１６８）を含むＬＣＤＲ３を

含むＶＬを含む。
【１０１２】
ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域（ＶＨ）を含み、重鎖可変領域は、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、重鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１７０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３。
【１０１３】
ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域（ＶＬ）を含み、軽鎖可変領域は、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、軽鎖可変領域は、以下のうちの１つ、２つ、または全てを含む。（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（ｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいは（ｉｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３。
【１０１４】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）以下：モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１６９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１７０）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１６５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、および
（ｉｉ）以下：モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１６６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１６７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；あるいはモノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１６８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＬを含む。
【１０１５】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１６９）を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１７０）を含むＨＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１６５）を含むＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびに（ｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば配列番号１６６）を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば配列番号１６７）を含むＬＣＤＲ２；およびモノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば配列番号１６８）を含むＬＣＤＲ３を含むＶＬを含む。

【１０１６】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４２３７のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１７１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨを含む。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４２３７のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１７２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【１０１７】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１７１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１７２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＶＨのアミノ酸配列（例えば配列番号１７１）を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＶＬのアミノ酸配列（例えば配列番号１７２）を含むＶＬを含む。

【１０１８】

ある実施形態では、抗体分子はモノクローナル抗体４２３７である。ある実施形態では、モノクローナル抗体４２３７はヒト化モノクローナル抗体４２３７である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２３５～２４０のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２４１～２４５のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１０１９】

別の実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、

（ｉ）ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合し、

（ｉｉ）ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩまたはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬまたはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害し、

（ｉｉｉ）ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡまたはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬまたはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害し、

（ｉｖ）国際出願公開番号ＷＯ２０１７／０９１６８３の表３～４もしくは７または表８のいずれかにおいて定義されるヒトＡＰＲＩＬの領域内の１個または複数の、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個またはそれよりも多い残基に結合す

るかまたは実質的に結合する。

【１０２０】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【１０２１】

ある実施形態では、抗体分子は、マウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭもしくはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭもしくはそれよりも多いＥＣ$_{50}$でマウスＡＰＲＩＬに結合する。

【１０２２】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１０２３】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、ＢＣＭＡ（例えばヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）に対するＡＰＲＩＬ（例えばヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を、例えば２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５

ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、阻害するか実質的に阻害する。

【１０２４】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）以下：抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、４３３８、４４３９または４２３７から選択されるモノクローナル抗体のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；（同じ）モノクローナル抗体のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；または（同じ）モノクローナル抗体のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む重鎖可変領域（ＶＨ）、または

（ｉｉ）以下：（同じ）モノクローナル抗体のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；（同じ）モノクローナル抗体のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または（同じ）モノクローナル抗体のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む軽鎖可変領域（ＶＬ）の一方または両方を含む。

【１０２５】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、４３３８、４４３９または４２３７から選択されるモノクローナル抗体のＶＨのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；または

（ｉｉ）（同じ）モノクローナル抗体のＶＬのアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１０２６】

ある実施形態では、抗体分子は、合成抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、単離された抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ヒトフレームワーク生殖系列配列に由来する１個または複数のフレームワーク領域を含む、ヒト化抗体分子である。

【１０２７】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２（例えば、ＩｇＧ２ａ）

、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４、例えば、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４から選択される、例えば、ＩｇＧの重鎖定常領域を含む、ＩｇＧ抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ１抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ２抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、カッパまたはラムダ軽鎖の軽鎖定常領域を含む。

【１０２８】

ある実施形態では、抗体分子は、Ｆｃ領域を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ＣＨ２およびＣＨ３ドメインの間の界面に位置する１個または複数の変異を含む（例えば、抗体分子の新生児受容体ＦｃＲｎへの結合親和性および／または半減期を増加させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、１個または複数の変異、例えば、ＩｇＧ１のＴ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、Ｎ４３４Ｆまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、６個または全ての）変異を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１もしくはＩｇＧ２の２３３～２３６もしくは３２２位における１個もしくは複数の変異、またはヒトＩｇＧ４の３２７、３３０もしくは３３１位における１個もしくは複数の置換を含む（例えば、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を低減させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ｖ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３６、Ｋ３２２Ａ、Ａ３２７Ｇ、Ａ３３０Ｓ、Ｐ３３１Ｓまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、６、７個または全ての）変異を含む。

【１０２９】

ある実施形態では、抗体分子は、２個の重鎖可変領域および２個の軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、Ｆｄ、または単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）である。

【１０３０】

ある実施形態では、抗体分子は、合成抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、単離された抗体分子である。

【１０３１】

ある実施形態では、モノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む抗体分子は、モノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４４３９、または４２３７のいずれかの重鎖可変領域および軽鎖可変領域を含む。

【１０３２】

ある実施形態では、モノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４４３９、または４２３７のいずれかのＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含む抗体分子は、モノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４

１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４４３９、または４２３７である。

【１０３３】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒト化モノクローナル抗体２２１８、２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０、２４１９－１４０６、２９２２、３３２７、３５３０、３５２５、３１２５、２６２１、４０３５、４０３５－０６２、３９３４、３８３３、３６３１、３７３２、４３３８、４５４０、４５４０－０６３、４５４０－０３３、４４３９、または４２３７である。ある実施形態では、抗体分子は、表１または５に記載したアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）を含む。ある実施形態では、抗体分子は、表１または５に記載したアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。抗体分子では、表１または５に記載したアミノ酸配列を有する重鎖可変領域（ＶＨ）、および表１または５に記載したアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域（ＶＬ）を含む。

【１０３４】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【１０３５】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、マウ

スＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。
【１０３６】
ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。
【１０３７】
ある実施形態では、抗体分子は、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩまたはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬまたはその両方）の結合を阻害するかもしくは実質的に阻害する、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡまたはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬまたはその両方）の結合を阻害するかもしくは実質的に阻害する、またはその両方である。
【１０３８】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。
【１０３９】
ある実施形態では、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）への抗体分子の結合は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）へのＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）のＣＲＤ２ドメインの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。
【１０４０】
ある実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、表３由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個または全てへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、表４由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０個または全てへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、表７由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７個または全てへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、ヒトＡＰＲＩＬへの抗体分子の結合は、国際出願公開番号ＷＯ２０１７／０９１６８３の表８由来のヒトＡＰＲＩＬ残基のうち１個または複数、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５個または全てへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。
【１０４１】
ある実施形態では、抗体分子は、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡま

たはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬまたはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１０４２】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、ＢＣＭＡ（例えばヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）に対するＡＰＲＩＬ（例えばヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を、例えば２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、阻害するか実質的に阻害する。

【１０４３】

ある実施形態では、抗体分子は、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡまたはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬまたはその両方）の結合を阻害しないかまたは実質的に阻害しない。

【１０４４】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２（例えば、ＩｇＧ２ａ）、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４、例えば、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４から選択される、例えば、ＩｇＧの重鎖定常領域を含む、ＩｇＧ抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ１抗体分子である。別の実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ２抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、カッパまたはラムダ軽鎖の軽鎖定常領域を含む。

【１０４５】

ある実施形態では、抗体分子は、Ｆｃ領域を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ＣＨ２およびＣＨ３ドメインの間の界面に位置する１個または複数の変異を含む（例えば、抗体分子の新生児受容体ＦｃＲｎへの結合親和性および／または半減期を増加させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、１個または複数の変異、例えば、ＩｇＧ１のＴ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、Ｎ４３４Ｆまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、６個または全ての）変異を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１もしくはＩｇＧ２の２３３～２３６もしくは３２２位における１個もしくは複数の変異、またはヒトＩｇＧ４の３２７、３３０もしくは３３１位における１個もしくは複数の置換を含む（例えば、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を低減させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ｖ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３６、Ｋ３２２Ａ、Ａ３２７Ｇ、Ａ３３０Ｓ、Ｐ３３１Ｓまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、６、７個または全ての）変異を含む。

【１０４６】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ヒトフレームワーク生殖系列配列に由来する１個または複数のフレームワーク領域を含む、ヒト化抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、２個の重鎖可変領域および２個の軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、Ｆｄ、または単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）である。

【１０４７】

ある実施形態では、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子は、本明細書に記載されている合成、単離さ

れたまたはヒト化抗ＡＰＲＩＬ抗体分子である。

【１０４８】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１または７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２または８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２２１８のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２２１８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１０４９】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２２１８のＶＨのアミノ酸配列（配列番号９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体２２１８のＶＬのアミノ酸配列（配列番号１０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１０５０】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号７１のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号７２のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１０５１】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２２１８である。ある実施形態では、モノクローナル抗体２２１８は、ヒト化モノクローナル抗体２２１８である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１９０～２０１のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２０２～２０８のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１０５２】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭ

もしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．６ｎＭのＥＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬに結合する。ある実施形態では、抗体分子は、マウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭもしくはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭもしくはそれよりも多いＥＣ$_{50}$でマウスＡＰＲＩＬに結合する。

【１０５３】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１０５４】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．７４ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０５５】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢ

ＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、０．５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．２２ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０５６】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：Ｇ－Ｙ－Ｔ－Ｆ－Ｔ－Ｄ－Ｙのアミノ酸配列（配列番号１１）を含むＨＣＤＲ１；Ｙ－Ｐ－Ｌ－Ｒ－Ｇ－Ｓのアミノ酸配列（配列番号１２）を含むＨＣＤＲ２；もしくはＨ－Ｇ－Ａ－Ｙ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ａ－Ｆ－Ｄ－Ｙのアミノ酸配列（配列番号１３）を含むＨＣＣＤＲ３のうち１個、２個もしくは全てを含む、ＶＨ、または

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：Ｘ１－Ｘ２－Ｓ－Ｘ４－Ｓ－Ｖ－Ｄ－Ｎ－Ｄ－Ｇ－Ｉ－Ｒ－Ｆ－Ｘ１４－Ｈのアミノ酸配列（配列番号３２７）を含むＬＣＤＲ１（式中、Ｘ１は、ＲまたはＫであり；Ｘ２は、ＡまたはＳであり；Ｘ４は、ＥまたはＱであり；Ｘ１４は、ＭまたはＬである）；Ｒ－Ａ－Ｓ－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２（式中、Ｘ４は、ＮまたはＴであり；Ｘ５は、ＬまたはＲであり；Ｘ６は、ＥまたはＡであり；Ｘ７は、ＳまたはＴである）；もしくはＱ－Ｑ－Ｓ－Ｎ－Ｋ－Ｄ－Ｐ－Ｙ－Ｔのアミノ酸配列（配列番号１６）を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個もしくは全てを含む、ＶＬの一方または両方を含む。

【１０５７】

別の実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：Ｄ－Ｙ－Ｔ－Ｉ－Ｈのアミノ酸配列（配列番号１７）を含むＨＣＤＲ１；Ｗ－Ｉ－Ｙ－Ｐ－Ｌ－Ｒ－Ｇ－Ｓ－Ｉ－Ｎ－Ｙ－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｆ－Ｘ１６－Ｘ１７のアミノ酸配列（配列番号３２９）を含むＨＣＤＲ２（式中、Ｘ１２は、Ｎ、ＳまたはＡであり、Ｘ１３は、Ｅ、ＰまたはＱであり；Ｘ１４は、ＫまたはＳであり；Ｘ１６は、ＫまたはＱであり；Ｘ１７は、ＤまたはＧである）；もしくはＨ－Ｇ－Ａ－Ｙ－Ｙ－Ｓ－Ｎ－Ａ－Ｆ－Ｄ－Ｙのアミノ酸配列（配列番号１３）を含むＨＣＣＤＲ３のうち１個、２個もしくは全てを含む、ＶＨ、または

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：Ｘ１－Ｘ２－Ｓ－Ｘ４－Ｓ－Ｖ－Ｄ－Ｎ－Ｄ－Ｇ－Ｉ－Ｒ－Ｆ－Ｘ１４－Ｈのアミノ酸配列（配列番号３２７）を含むＬＣＤＲ１（式中、Ｘ１は、ＲまたはＫであり；Ｘ２は、ＡまたはＳであり；Ｘ４は、ＥまたはＱであり；Ｘ１４は、ＭまたはＬである）；Ｒ－Ａ－Ｓ－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２（式中、Ｘ４は、ＮまたはＴであり；Ｘ５は、ＬまたはＲであり；Ｘ６は、ＥまたはＡであり；Ｘ７は、ＳまたはＴである）；もしくはＱ－Ｑ－Ｓ－Ｎ－Ｋ－Ｄ－Ｐ－Ｙ－Ｔのアミノ酸配列（配列番号１６）を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個もしくは全てを含む、ＶＬの一方または両方を含む。

【１０５８】

ある実施形態では、抗体分子は、抗体２４１９、２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０または２４１９－１４０６のいずれかである。

【１０５９】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満

、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．００１～０．００５ｎＭまたは０．００２～０．００４ｎＭ、例えば、約０．００１、０．００２、０．００３、０．００４または０．００５ｎＭのＥＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬに結合する。ある実施形態では、抗体分子は、マウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭもしくはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭもしくはそれよりも多いＥＣ$_{50}$でマウスＡＰＲＩＬに結合する。

【１０６０】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１０６１】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、０．５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．１～０．５ｎＭまたは０．２～０．４ｎＭ、例えば、約０．１、０．２、０．３、０．４または０．５ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０６２】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０

．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、０．５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．１～０．５ｎＭまたは０．２～０．４ｎＭ、例えば、約０．１、０．２、０．３、０．４または０．５ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０６３】

別の実施形態では、抗体分子は、（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体２４１９のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１または１７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２または１８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２４１９のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体２４１９のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２４１９のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２４１９のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１０６４】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２４１９のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体２４１９のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号２０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１０６５】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号７３のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号７４のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１０６６】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２４１９である。ある実施形態では、モノクローナル抗体２４１９は、ヒト化モノクローナル抗体２４１９である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２０９～２１４のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２１５～２１９のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１０６７】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．８ｎＭ、約０．００３ｎＭまたは約０．００２ｎＭのＥＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬに結合する。ある実施形態では、抗体分子は、マウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、５００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。

【１０６８】
ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１０６９】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．７４ｎＭ、約０．４ｎＭ、０．３ｎＭまたは０．２ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０７０】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎ

Ｍ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約４ｎＭ、約２ｎＭまたは約１ｎＭまたは０．５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．２２ｎＭ、約１ｎＭ、約０．７ｎＭ、約０．３ｎＭ、約０．２ｎＭまたは約０．１ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０７１】

別の実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：２４１９関連抗体のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１または１７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；２４１９関連抗体のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２、２８２、２８７または２９０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；または２４１９関連抗体のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、および

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：２４１９関連抗体のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２８０または３１４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；２４１９関連抗体のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２８１、２８５、２９３または３１５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；または２４１９関連抗体のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１０７２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）２４１９関連抗体のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号２８３、２８８、２８９、２９１、２９２、２９４、２９６または３１７）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；または（ｉｉ）２４１９関連抗体のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号２８４、２８６、２９５または３１６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１０７３】

ある実施形態では、抗体分子は、２４１９関連抗体のＶＨヌクレオチド配列（例えば、配列番号３０４、３０７、３０８、３０９、３１０、３１１、３１３または３１９）（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨ、もしくは２４１９関連抗体のＶＬヌクレオチド配列（例えば、配列番号３０５、３０６、３１２または３１８）（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１０７４】

ある実施形態では、２４１９関連抗体分子は、抗体２４１９－０１０５、２４１９－０２０５、２４１９－０２０６、２４１９－０４０６、２４１９－０６０５、２４１９－０８０５、２４１９－０８０６、２４１９－１２０４、２４１９－１２０５、２４１９－１２１０、２４１９－１３０５、２４１９－１３０６、２４１９－１３１０または２４１９－１４０６から選択される。ある実施形態では、２４１９関連抗体は、ヒト化抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２０９－２１４、２８３、２８８、２８９、２９１、２９２、２９４、２９６もしくは３１７のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２１５－２１９、２８４、２８６、２９５もしくは３１６のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１０７５】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．８ｎＭ、約０．００３ｎＭまたは約０．００２ｎＭのEC_{50}でヒトＡＰＲＩＬに結合する。

【１０７６】

ある実施形態では、抗体分子は、マウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、５００ｎＭまたはそれよりも多いEC_{50}で結合する。

【１０７７】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．７４ｎＭ、約０．４ｎＭ、０．３ｎＭまたは０．２ｎＭのIC_{50}で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０７８】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約４ｎＭ、約２ｎＭまたは約１ｎＭまたは０．５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．２２ｎＭ、約１ｎＭ、約０．７ｎＭ、約０．３ｎＭ、約０．２ｎＭまたは約０．１ｎＭのIC_{50}で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０７９】

別の実施形態では、抗体分子は、（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２１または３７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号３２または３８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２９２２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号３４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号３５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２９２２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号３６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１０８０】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２９２２のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号３９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体２９２２のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号４０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を

含むＶＬの一方または両方を含む。
【１０８１】
ある実施形態では、抗体分子は、配列番号７７のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号７８のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。
【１０８２】
ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２９２２である。ある実施形態では、抗体分子は、ヒト化モノクローナル抗体２９２２である。
【１０８３】
ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約３．３ｎＭのＥＣ$_{50}$でヒトＡＰＲＩＬに結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。
【１０８４】
ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５０ｎＭまたはそれ未満、例えば、約３１．６４ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。
【１０８５】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定

された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、IC_{50}は、５０ｎＭまたはそれ未満である。ある実施形態では、抗体分子は、２５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２１．９６ｎＭのIC_{50}で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＴＡＣＩの結合を阻害する。

【１０８６】

別の実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号５１または５７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５２または５８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３３２７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号５３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号５４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号５５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３３２７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨを含む。

【１０８７】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３３２７のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号５９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体３３２７のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号６０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１０８８】
ある実施形態では、抗体分子は、配列番号８１のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号８２のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。
【１０８９】
ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３３２７である。ある実施形態では、抗体分子は、ヒト化抗体３３２７である。
【１０９０】
ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。
【１０９１】
ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約３．１６ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。
【１０９２】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまた

はそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、ＩＣ$_{50}$は、５０ｎＭまたはそれ未満である。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．３５ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１０９３】

別の実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４０３５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９３または９９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９４または１００）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４０３５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４０３５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４０３５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨを含む。

【１０９４】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４０３５のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１０１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１０２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１０９５】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１７３のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号１７４のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１０９６】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４０３５である。ある実施形態では、モノクローナル抗体４０３５は、ヒト化モノクローナル抗体４０３５である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２２０～２２７もしくは２６２～２６５のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２２８～２３４のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１０９７】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．００１～０．００２ｎＭのEC_{50}でヒトＡＰＲＩＬに結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いEC_{50}で結合する。

【１０９８】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約３．１６ｎＭまたは約０．１～０．５ｎＭまたは０．２～０．４ｎＭのIC_{50}で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１０９９】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．３５ｎＭまたは約０．１～０．５ｎＭまたは０．１～０．２ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１００】
別の実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４０３５－０６２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９３または９９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５－０６２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９４または２７３）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４０３５－０６２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、ならびに
（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４０３５－０６２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号９６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４０３５－０６２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号９７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４０３５－０６２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号９８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨを含む。

【１１０１】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４０３５－０６２のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号２２５）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体４０３５－０６２のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号２２９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、

１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１０２】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２９９のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号３００のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１０３】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４０３５－０６２である。

【１１０４】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．００１～０．００２ｎＭのEC_{50}でヒトＡＰＲＩＬに結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いEC_{50}で結合する。

【１１０５】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．１～０．５ｎＭまたは０．２～０．４ｎＭのIC_{50}で阻害する。

【１１０６】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．１～０．５ｎＭまたは０．１～０．２ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１０７】
別の実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：Ｉ－Ｙ－Ｄ－Ｖ－Ｈ（配列番号９９）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；Ｖ－Ｉ－Ｗ－Ｓ－Ｄ－Ｇ－Ｓ－Ｔ－Ｄ－Ｙ－Ｎ－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｓ（配列番号３４２）（配列中、Ｘ１２はＡもしくはＰであり、Ｘ１３はＡもしくはＳであり、Ｘ１４はＦもしくはＬであり、Ｘ１５はＩもしくはＫである）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはＮ－Ｗ－Ｖ－Ｄ－Ｑ－Ａ－Ｗ－Ｆ－Ａ－Ｙ（配列番号９５）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、ならびに
（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＨ）であって、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：Ｒ－Ａ－Ｓ－Ｋ－Ｎ－Ｉ－Ｙ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号９６）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；Ｎ－Ａ－Ｋ－Ｔ－Ｌ－Ｐ－Ｅ（配列番号９７）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはＱ－Ｈ－Ｈ－Ｙ－Ｇ－Ｔ－Ｐ－Ｌ－Ｔ（配列番号９８）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨを含む。

【１１０８】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）配列番号１０１もしくは２２５のアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；または（ｉｉ）配列番号１０２もしくは２２９のアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬのうち一方または両方を含む。

【１１０９】
ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４０３５である。ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４０３５－０６２である。

【１１１０】
別の実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０３または１０９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の

相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０４または１１０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３９３４のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３９３４のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨを含む。

【１１１１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３９３４のＶＨのアミノ酸配列（配列番号１１１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ、および（ｉｉ）モノクローナル抗体３９３４のＶＬのアミノ酸配列（配列番号１１２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬを含む。

【１１１２】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１７５のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号１７６のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１１３】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３９３４である。ある実施形態では、抗体分子は、ヒト化モノクローナル抗体３９３４である。

【１１１４】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０

．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。

【１１１５】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約３．１６ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１１６】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．３５ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１１７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１または１４９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４２または１５０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４３３８

のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４４または１４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１０７または１４７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４３３８のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４５または１４８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３、のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨを含む。

【１１１８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４３３８のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１５１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体４３３８のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１５２または１５３）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１１９】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１８３のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨ、もしくは配列番号１８４または１８５のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１２０】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４３３８である。ある実施形態では、抗体分子は、ヒト化モノクローナル抗体４３３８である。

【１１２１】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態

では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。

【１１２２】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約３．１６ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１２３】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．３５ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１２４】

別の実施形態では、抗体分子は、（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６３または１６９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６４または１７０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４２３７のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４２３７のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１６８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨを含む。

【１１２５】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４２３７のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１７１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体４２３７のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１７２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１２６】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１８８のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号１８９のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１２７】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４２３７である。ある実施形態では、モノクローナル抗体４２３７は、ヒト化モノクローナル抗体４２３７である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２３５～２４０のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２４１～２４５のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１１２８】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれ

よりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。

【１１２９】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約３．１６ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１３０】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．３５ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１３１】

別の実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：Ｇ－Ｙ－Ｘ３－Ｘ４－Ｔ－Ｘ６－Ｘ７－Ｙ（配列番号３３０）（配列中、Ｘ３はＳもしくはＴである；Ｘ４はＩもしくはＦである；Ｘ６はＳであるもしくは存在しない；およびＸ７はＧ、ＤもしくはＳである）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８（配列中、Ｘ３は存在しない、ＮであるもしくはＹである；Ｘ４はＳもしくはＰであり、Ｘ５はＹ、ＬもしくはＲである；Ｘ６はＤ、ＮもしくはＲである；Ｘ７はＧもしくはＳである；およびＸ８はＹ、ＤもしくはＳである）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはＸ１－Ｘ２－Ｘ３－Ｘ４－Ｙ－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｆ－Ｘ１１－Ｘ１２（配列中、Ｘ１はＹ、ＥもしくはＨである；Ｘ２は存在しないもしくはＧである；Ｘ３はＹ、ＤもしくはＡである；Ｘ４はＤ、ＧもしくはＹである；Ｘ６はＥである、存在しない、もしくはＤである；Ｘ７はＤ、Ｙ、ＳもしくはＫである；Ｘ８はＷ、ＮもしくはＲである；Ｘ９はＹ、ＡもしくはＧである；Ｘ１１はＧもしくはＤである；およびＸ１２はＶもしくはＹである）のアミノ酸配列を含む

ＨＣＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨあるいは
（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：Ｘ１－Ａ－Ｓ－Ｘ４－Ｓ－Ｖ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｇ－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５（配列番号３３３）（配列中、Ｘ１はＲもしくはＫである；Ｘ４はＥもしくはＱである；Ｘ７はＤもしくはＳである；Ｘ８はＮ、Ｆ、ＩもしくはＮである；Ｘ９はＹ、Ａ、ＩもしくはＤである；Ｘ１１はＩもしくはＴである；Ｘ１２はＳ、ＮもしくはＲである；Ｘ１３はＦ、ＬもしくはＳである；Ｘ１４はＭもしくはＩである；およびＸ１５はＮもしくはＨである）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；Ｘ１－Ａ－Ｓ－Ｎ－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７（配列中、Ｘ１はＡ、ＲもしくはＨである；Ｘ５はＱもしくはＬである；Ｘ６はＧもしくはＥである；およびＸ７はＳ、ＰもしくはＴである）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；もしくはＸ１－Ｑ－Ｓ－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｐ－Ｘ８－Ｔ（配列番号３３５）（配列中、Ｘ１はＱもしくはＬである；Ｘ４はＫ、ＲもしくはＮである；Ｘ５はＥもしくはＫである；Ｘ６はＶ、Ｙ、ＩもしくはＤである；およびＸ８はＲ、ＷもしくはＹである）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬのうち一方または両方を含む。

【１１３２】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２２１８、２４１９、２９２２、または３３２７のいずれかである。

【１１３３】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いEC_{50}で結合する。

【１１３４】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、または０．１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．１～５０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ヒトＴＡＣＩへのヒ

トＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。
【１１３５】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。
【１１３６】
別の実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：Ｘ６－Ｘ７－Ｙ－Ｘ９－Ｘ１０－Ｘ１１（配列中、Ｘ６はＳであるもしくは存在しない；Ｘ７はＧ、Ｄもしくは Ｓである；Ｘ９はＹ、Ｆ、Ｔもしくは Ｄである；Ｘ１０はＷ、Ｍ、Ｉもしくは Ｖである；およびＸ１１はＮ、Ｈもしくは Ｆである）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；Ｘ１－Ｉ－Ｘ３－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｘ１０－Ｙ－Ｎ－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５－Ｋ－Ｘ１７（配列番号３３７）（配列中、Ｘ１はＹ、Ｒもしくは Ｗである；Ｘ３は存在しない、Ｎであるもしくは Ｙである；Ｘ４はＳもしくは Ｐであり、Ｘ５はＹ、Ｌもしくは Ｒである；Ｘ６はＤ、Ｎもしくは Ｒである；Ｘ７はＧもしくは Ｓである；Ｘ８はＹ、Ｄもしくは Ｓである；Ｘ９はＮ、Ｔもしくは Ｉである；Ｘ１０はＮ、Ｆもしくは Ｋである；Ｘ１３はＰ、Ｑもしくは Ｅである；Ｘ１４はＳもしくは Ｋである；Ｘ１５はＬもしくは Ｆである；およびＸ１７はＮ、Ｇもしくは Ｄである）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはＸ１－Ｘ２－Ｘ３－Ｘ４－Ｙ－Ｘ６－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｆ－Ｘ１１－Ｘ１２（配列中、Ｘ１はＹ、Ｅもしくは Ｈである；Ｘ２は存在しないもしくは Ｇである；Ｘ３はＹ、Ｄもしくは Ａである；Ｘ４はＤ、Ｇもしくは Ｙである；Ｘ６はＥである、存在しない、もしくは Ｄである；Ｘ７はＤ、Ｙ、Ｓもしくは Ｋである；Ｘ８はＷ、Ｎもしくは Ｒである；Ｘ９はＹ、Ａもしくは Ｇである；Ｘ１１はＧもしくは Ｄである；およびＸ１２はＶもしくは Ｙである）アミノ酸配列を含むＨＣＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、あるいは
（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：Ｘ１－Ａ－Ｓ－Ｘ４－Ｓ－Ｖ－Ｘ７－Ｘ８－Ｘ９－Ｇ－Ｘ１１－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｘ１４－Ｘ１５（配列番号３３３）（配列中、Ｘ１はＲもしくは Ｋである；Ｘ４はＥもしくは Ｑである；Ｘ７はＤもしくは Ｓである；Ｘ８はＮ、Ｆ、Ｉもしくは Ｎである；Ｘ９はＹ、Ａ、Ｉもしくは Ｄである；Ｘ１１はＩもしくは Ｔである；Ｘ１２はＳ、Ｎもしくは Ｒである；Ｘ１３はＦ、Ｌもしくは Ｓである；Ｘ１４はＭもしくは Ｉである；およびＸ１５はＮもしくは Ｈである）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；Ｘ１－Ａ－Ｓ－Ｎ－Ｘ５－Ｘ６－Ｘ７（配列中、Ｘ１はＡ、Ｒもしくは Ｈである；Ｘ５はＱもしくは Ｌである；Ｘ６はＧもしくは Ｅである；およびＸ７はＳ、Ｐもしくは Ｔである）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；もしくはＸ１－Ｑ－Ｓ－Ｘ４－Ｘ５－Ｘ６－Ｐ－Ｘ８－Ｔ（配列番号３３５）（配列中、Ｘ１はＱもしくは Ｌである；Ｘ４はＫ、Ｒもしくは Ｎである；Ｘ５はＥもしくは Ｋである；Ｘ６はＶ、Ｙ、Ｉもしくは Ｄである；およびＸ８はＲ、Ｗもしくは Ｙである）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬのうち一方または両方を含む。
【１１３７】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２２１８、２４１９、２９２２、または３３２７のいずれかである。ある実施形態では、抗体分子は、ヒト化モノクローナル抗体２２１８、２４１９、２９２２、または３３２７である。

【１１３８】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。

【１１３９】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１１４０】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭまたはそれ未満、１５０ｎＭまたはそれ未満、１００ｎＭまたはそれ未満、５０ｎＭまたはそれ未満、４０ｎＭまたはそれ未満、３０ｎＭまたはそれ未満、２０ｎＭまたはそれ未満、１０ｎＭまたはそれ未満、９ｎＭまたはそれ未満、８ｎＭまたはそれ未満、７ｎＭまたはそれ未満、６ｎＭまたはそれ未満、５ｎＭまたはそれ未満、４ｎＭまたはそれ未満、３ｎＭまたはそれ未満、２ｎＭまたはそれ未満、１ｎＭまたはそれ未満、０．８ｎＭまたはそれ未満、０．６ｎＭまたはそれ未満、０．４ｎＭまたはそれ未満、０．２ｎＭまたはそれ未満、０．１ｎＭまたはそれ未満、０．０５ｎＭまたはそれ未満、０．０２ｎＭまたはそれ未満、０．０１ｎＭまたはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０

．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１１４１】

別の実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６１または６４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６２または６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３５３０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３５３０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１１４２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体３５３０のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号７０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１４３】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号８３のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号８４のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１４４】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５３０である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３５３０である。

【１１４５】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、もしくはその両方に結合するかまたは実質的に結合する。

【１１４６】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定

された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．７ｎＭのEC_{50}で結合する。

【１１４７】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満、または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間、または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、マウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【１１４８】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＴＡＣＩへのヒ

トＡＰＲＩＬの結合を、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約４．９５ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１４９】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．６８ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１１５０】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号６１または６４）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号６２または６５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３５２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号６３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３５２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１１５１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号６６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸

配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体３５２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号５０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１５２】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号８３のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号８０のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１５３】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３５２５である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３５２５である。

【１１５４】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、もしくはその両方に結合するかまたは実質的に結合する。

【１１５５】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．５ｎＭのEC_{50}で結合する。

【１１５６】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満、または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間、または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、マウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【１１５７】
ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約４．０５ｎＭのIC_{50}で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１５８】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．８５ｎＭのIC_{50}で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１５９】
ある実施形態では、抗体分子は、
（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１３または１１９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１４または１２０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３８３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１０

０％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに
（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３８３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１１６０】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１２１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体３８３３のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１２２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１６１】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１７７のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号１７８のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１６２】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３８３３である。ある実施形態では、モノクローナル抗体３８３３はヒト化モノクローナル抗体３８３３である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２４６～２５０のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２５１～２５３のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１１６３】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、もしくはその両方に結合するかまたは実質的に結合する。

【１１６４】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭ

の間のＥＣ５０で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．５ｎＭのＥＣ５０で結合する。

【１１６５】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満、または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間、または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ５０で、マウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【１１６６】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ５０で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約４．０５ｎＭのＩＣ５０で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１６７】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未

満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．８５ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１６８】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２３または１２９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２４または１３０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３６３１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３６３１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１１６９】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１３１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体３６３１のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１３２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１７０】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１７９のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号１８０のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１７１】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３６３１である。ある実施形態で

は、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３６３１である。
【１１７２】
ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、もしくはその両方に結合するかまたは実質的に結合する。
【１１７３】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．５ｎＭのＥＣ$_{50}$で結合する。
【１１７４】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間、または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、マウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。
【１１７５】
ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、

例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約４．０５ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１７６】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．８５ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１７７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３３または１３８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３４または１３９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３７３２のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３５）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１２７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３７３２のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１３７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を

有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。
【１１７８】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１４０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体３７３２のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１４１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。
【１１７９】
ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１８１のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号１８２のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。
【１１８０】
ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３７３２である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３７３２である。
【１１８１】
ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、もしくはその両方に結合するかまたは実質的に結合する。
【１１８２】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．５ｎＭのEC_{50}で結合する。
【１１８３】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満、または

０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～１００ｎＭの間、例えば、０．００１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間、または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、マウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【１１８４】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１１８５】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約４．０５ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１８６】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．８５ｎＭのＩＣ$_{50}$で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１１８７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４５４０のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５４または１５９）と１、２もしくは３個以下のアミノ

酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５５または１６０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４５４０のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１１８８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４５４０のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号１６１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号１６２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１８９】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号１８６のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号１８７のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１９０】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０である。ある実施形態では、モノクローナル抗体４５４０はヒト化モノクローナル抗体４５４０である。ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２５４～２５８のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＨ、配列番号２５９～２６１のいずれかのアミノ酸配列を含むＶＬ、またはその両方を含む。

【１１９１】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４５４０－０６３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５４または２７６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０－０６３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５５または２７７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモ

ノクローナル抗体４５４０－０６３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４５４０－０６３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２７４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０－０６３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２７５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０－０６３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１１９２】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４５４０－０６３のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号２５８）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０－０６３のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号２６１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１９３】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０１のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号３０２のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１９４】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０－０６３である。

【１１９５】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４５４０－０３３のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５４または１５９）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０－０３３のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５５または２７８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０－０３３のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含むＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４５４０－０３３のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２７４）と１、２、もしくは３個以下のアミ

ノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４５４０－０３３のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２７５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４５４０－０３３のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１５８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１１９６】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４５４０－０３３のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号２５６）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体４５４０－０３３のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号２６１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１１９７】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号３０３のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号３０２のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１１９８】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０－０３３である。

【１１９９】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：Ｄ－Ｙ－Ｙ－Ｘ４－Ｎ（配列番号３４３）（配列中、Ｘ４はＩまたはＭである）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；Ｗ－Ｉ－Ｆ－Ｐ－Ｇ－Ｓ－Ｇ－Ｓ－Ｔ－Ｙ－Ｙ－Ｘ１２－Ｘ１３－Ｋ－Ｘ１５－Ｘ１６－Ｇ（配列中、Ｘ１２はＮまたはＡであり、Ｘ１３はＥまたはＱであり、Ｘ１５はＦまたはＬであり、Ｘ１６はＫまたはＱである）（配列番号３４４）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはＧ－Ｄ－Ｓ－Ｇ－Ｒ－Ａ－Ｍ－Ｄ－Ｙ（配列番号１５６）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、および

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：Ｘ１－Ａ－Ｓ－Ｑ－Ｄ－Ｉ－Ｎ－Ｋ－Ｙ－Ｉ－Ａ（配列中、Ｘ１はＫまたはＱである）（配列番号３４５）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；Ｙ－Ｔ－Ｓ－Ｔ－Ｌ－Ｘ６－Ｘ７（配列中、X_6はＱまたはＥであり、Ｘ７はＳまたはＴである）（配列番号３４６）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはＬ－Ｑ－Ｙ－Ｄ－Ｎ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（配列番号１５８）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１２００】

別の実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３つの重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：Ｇ－Ｙ－Ｔ－Ｆ－Ａ－Ｄ－Ｙ（配列番号１５４）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；Ｆ－Ｐ－Ｇ－Ｓ－Ｇ－Ｓ（配列番号１５５）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはＧ－Ｄ－Ｓ－Ｇ－Ｒ－Ａ－Ｍ－Ｄ－Ｙ（配列番号１５６）のアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、およ

び

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３つの軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：Ｘ１－Ａ－Ｓ－Ｑ－Ｄ－Ｉ－Ｎ－Ｋ－Ｙ－Ｉ－Ａ（配列中、Ｘ１はＫまたはＱである）（配列番号３４５）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；Ｙ－Ｔ－Ｓ－Ｔ－Ｌ－Ｘ６－Ｘ７（配列番号３４６）（配列中、Ｘ６はＱまたはＥであり、Ｘ７はＳまたはＴである）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはＬ－Ｑ－Ｙ－Ｄ－Ｎ－Ｌ－Ｌ－Ｔ（配列番号１５８）のアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１２０１】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）配列番号１６１、２５６または２５８のアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）配列番号１６２もしくは２６１のアミノ酸配列と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９、もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬのうち一方または両方を含む。

【１２０２】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０である。別の実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０－０６３である。さらに別の実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４５４０－０３３である。

【１２０３】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、もしくはその両方に結合するかまたは実質的に結合する。

【１２０４】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約２．５ｎＭのＥＣ$_{50}$で結合する。

【１２０５】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、１００ｎＭもしくはそれ未満、例えば、８０ｎＭもしくはそれ未満、６０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、または０．１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＥＣ$_{50}$で、マウスＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。

【１２０６】

ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の、ＴＡＣＩ

（例えば、ヒトＴＡＣＩ）、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）、またはその両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。

【１２０７】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ、マウスＴＡＣＩ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、５ｎＭまたはそれ未満、例えば、約４．０５ｎＭのIC_{50}で、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１２０８】

ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２００ｎＭもしくはそれ未満、１５０ｎＭもしくはそれ未満、１００ｎＭもしくはそれ未満、５０ｎＭもしくはそれ未満、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のIC_{50}で、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ、マウスＢＣＭＡ、またはその両方）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ、マウスＡＰＲＩＬ、またはその両方）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．８５ｎＭのIC_{50}で、ヒトＢＣＭＡへのヒトＡＰＲＩＬの結合を阻害する。

【１２０９】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２１または２７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２２または２８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２６２１のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号２３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、な

らびに
（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体２６２１のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号２６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。
【１２１０】
ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体２６２１のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号２９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体２６２１のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号３０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。
【１２１１】
ある実施形態では、抗体分子は、配列番号７５のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号７６のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。
【１２１２】
ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体２６２１である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体２６２１である。
【１２１３】
ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。
【１２１４】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに、１ｎＭまたはそれ未満、例えば、約０．７ｎＭのEC_{50}で結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、

または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いＥＣ$_{50}$で結合する。

【１２１５】

ある実施形態では、抗体分子は、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、約１ｎＭまたはそれ未満のＩＣ$_{50}$で阻害する。

【１２１６】

ある実施形態では、抗体分子は、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の結合を阻害しないかまたは実質的に阻害しない。

【１２１７】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１１または４７）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４２または４８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３１２５のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４３）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号４４）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号４５）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体３１２５のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨを含む。

【１２１８】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体３１２５のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号４９）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体３１２５のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号５０）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１２１９】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号７９のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号８０のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１２２０】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体３１２５である。ある実施形態では、抗体分子はヒト化モノクローナル抗体３１２５である。

【１２２１】

ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、２０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、０．０１ｎＭもしくはそれ未満、０．００５ｎＭもしくはそれ未満、０．００２ｎＭもしくはそれ未満または０．００１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．００１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．０１ｎＭ～２０ｎＭの間、０．１ｎＭ～２０ｎＭの間、例えば、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、１ｎＭ～５ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．０１ｎＭの間、０．００１ｎＭ～０．００５ｎＭの間、０．０１ｎＭ～０．０５ｎＭの間または０．０１ｎＭ～０．１ｎＭの間のEC_{50}で、ヒトＡＰＲＩＬに結合するかまたは実質的に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＡＰＲＩＬに、２０ｎＭまたはそれ未満、例えば、約１３ｎＭのEC_{50}で結合する。ある実施形態では、抗体分子はマウスＡＰＲＩＬに結合しないか、または低い親和性で、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、例えば、１０００ｎＭまたはそれよりも多い、例えば、２０００ｎＭまたはそれよりも多いEC_{50}で結合する。

【１２２２】

ある実施形態では、抗体分子は、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、本明細書に記載されている方法によって決定された場合に、５０ｎＭもしくはそれ未満、例えば、４０ｎＭもしくはそれ未満、３０ｎＭもしくはそれ未満、２０ｎＭもしくはそれ未満、１０ｎＭもしくはそれ未満、９ｎＭもしくはそれ未満、８ｎＭもしくはそれ未満、７ｎＭもしくはそれ未満、６ｎＭもしくはそれ未満、５ｎＭもしくはそれ未満、４ｎＭもしくはそれ未満、３ｎＭもしくはそれ未満、２ｎＭもしくはそれ未満、１ｎＭもしくはそれ未満、０．８ｎＭもしくはそれ未満、０．６ｎＭもしくはそれ未満、０．４ｎＭもしくはそれ未満、０．２ｎＭもしくはそれ未満、０．１ｎＭもしくはそれ未満、０．０５ｎＭもしくはそれ未満、０．０２ｎＭもしくはそれ未満、または０．０１ｎＭもしくはそれ未満、例えば、０．０１ｎＭ～５０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５０

ｎＭの間、０．１ｎＭ～２５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１０ｎＭの間、０．１ｎＭ～５ｎＭの間、０．１ｎＭ～１ｎＭの間、０．１ｎＭ～０．５ｎＭの間、０．５ｎＭ～５ｎＭの間、または１ｎＭ～５ｎＭの間のＩＣ$_{50}$で、ＴＡＣＩ（例えば、ヒトＴＡＣＩ）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ヒトＴＡＣＩへのヒトＡＰＲＩＬの結合を、１５０ｎＭまたはそれ未満、例えば、約１１２．９７ｎＭのＩＣ$_{50}$で阻害する。ある実施形態では、抗体分子は、ＢＣＭＡ（例えば、ヒトＢＣＭＡ）へのＡＰＲＩＬ（例えば、ヒトＡＰＲＩＬ）の結合を阻害しないかまたは実質的に阻害しない。

【１２２３】

ある実施形態では、抗体分子は、

（ｉ）重鎖可変領域（ＶＨ）であって、３個の重鎖相補性決定領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４４３９のＨＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号２６６または２６９）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ１；モノクローナル抗体４４３９のＨＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号２６７または２７０）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４４３９のＨＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号２６８）と１、２もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＨＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＨ、ならびに

（ｉｉ）軽鎖可変領域（ＶＬ）であって、３個の軽鎖相補性決定領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含み、以下：モノクローナル抗体４４３９のＬＣＤＲ１のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４６）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ１；モノクローナル抗体４４３９のＬＣＤＲ２のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４７）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ２；またはモノクローナル抗体４４３９のＬＣＤＲ３のアミノ酸配列（例えば、配列番号１４８）と１、２、もしくは３個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＬＣＤＲ３のうち１個、２個または全てを含む、ＶＬを含む。

【１２２４】

ある実施形態では、抗体分子は、（ｉ）モノクローナル抗体４４３９のＶＨのアミノ酸配列（例えば、配列番号２７１）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＨ；あるいは（ｉｉ）モノクローナル抗体４４３９のＶＬのアミノ酸配列（例えば、配列番号２７２）と１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５個以下のアミノ酸残基が異なるか、またはそれと少なくとも８５、９０、９５、９６、９７、９８、９９もしくは１００％の相同性を有するアミノ酸配列を含むＶＬの一方または両方を含む。

【１２２５】

ある実施形態では、抗体分子は、配列番号２９７のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＨもしくは配列番号２９８のヌクレオチド配列（またはそれと実質的に同一であるヌクレオチド配列）によってコードされるＶＬ、またはその両方を含む。

【１２２６】

ある実施形態では、抗体分子は、モノクローナル抗体４４３９である。ある実施形態で

は、モノクローナル抗体４４３９は、ヒト化モノクローナル抗体４４３９である。
【１２２７】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２（例えば、ＩｇＧ２ａ）、ＩｇＧ３またはＩｇＧ４、例えば、ＩｇＧ２またはＩｇＧ４から選択される、例えば、ＩｇＧの重鎖定常領域を含む、ＩｇＧ抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ１抗体分子である。別の実施形態では、抗体分子は、ＩｇＧ２抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は、カッパまたはラムダ軽鎖の軽鎖定常領域を含む。
【１２２８】
ある実施形態では、抗体分子は、Ｆｃ領域を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ＣＨ２およびＣＨ３ドメインの間の界面に位置する１個または複数の変異を含む（例えば、抗体分子の新生児受容体ＦｃＲｎへの結合親和性および／または半減期を増加させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、１個または複数の変異、例えば、ＩｇＧ１のＴ２５０Ｑ、Ｍ２５２Ｙ、Ｓ２５４Ｔ、Ｔ２５６Ｅ、Ｍ４２８Ｌ、Ｈ４３３Ｋ、Ｎ４３４Ｆまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、６個または全ての）変異を含む。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、ヒトＩｇＧ１もしくはＩｇＧ２の２３３～２３６もしくは３２２位における１個もしくは複数の変異、またはヒトＩｇＧ４の３２７、３３０もしくは３３１位における１個もしくは複数の置換を含む（例えば、補体依存性細胞傷害（ＣＤＣ）を低減させるために）。ある実施形態では、Ｆｃ領域は、Ｅ２３３Ｐ、Ｌ２３４Ｖ、Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３６、Ｋ３２２Ａ、Ａ３２７Ｇ、Ａ３３０Ｓ、Ｐ３３１Ｓまたはこれらのいずれかの組合せから選択される１個または複数の（例えば、２、３、４、６、７個または全ての）変異を含む。
【１２２９】
ある実施形態では、抗体分子は、例えば、表５に記載されている、例えば、ヒトフレームワーク生殖系列配列に由来する１つまたは複数のフレームワーク領域を含む、ヒト化抗体分子である。
【１２３０】
ある実施形態では、抗体分子は、２個の重鎖可変領域および２個の軽鎖可変領域を含む。ある実施形態では、抗体分子は、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、Ｆｄ、または単鎖Ｆｖ断片（ｓｃＦｖ）である。
【１２３１】
動物モデル
本明細書に記載の抗体分子をｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、例えば種々の動物モデルを使用して評価することができる。例えば、ＡＰＲＩＬの阻害における、および／または本明細書に記載の障害、例えばＩｇＡ腎症の処置もしくは防止における、本明細書に記載の抗体分子の有効性を試験するために、動物モデルを使用することができる。例えば、副作用について調査するため、ｉｎ　ｓｉｔｕで抗体分子の濃度を測定するため、ＡＰＲＩＬ機能と本明細書に記載の障害（例えばＩｇＡ腎症）の相関を実証するためにも、動物モデルを使用することができる。
【１２３２】
本明細書に記載した抗体分子を評価するために使用することができるＩｇＡ腎症のための例示的な動物モデルとしては、これだけに限定されないが、特発性ＩｇＡ腎炎のためのｄｄＹマウスモデル（Ｉｍａｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔ．１９８５；２７（５）：７５６－７６１）；不活性タンパク質または共通ウイルス病原体を誘発抗原として利用するマウスモデル（Ｅｍａｎｃｉｐａｔｏｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔｏｃ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００１　Ｍａｙ；Ｃｈａｐｔｅｒ　１５：Ｕｎｉｔ　１５．１１）、非感染性タンパク質抗原によるラットモデル（Ｅｍａｎｃｉｐａｔｏｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｃｕｒｒ．Ｐｒｏｔｏｃ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００１　Ｍａｙ；Ｃｈａｐｔｅｒ　１５：Ｕｎｉｔ　１５．１１）、ＩｇＡ免疫複合体関連腎症の慢性マウスモデル（Ｍｏｎｔｉｎａｒｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｅｐｈｒｏｌ．Ｄｉａｌ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．１９９５；１０（１１）：２０３５－２０４２）；ヒト糸球体症のためのモデルとしてのＧｎｅ　Ｍ７

１２Ｔマウス（Ｋａｋａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌ．２０１２；１８０（４）：１４３１－１４４０）；ＭＢＰ－２０－ペプチド融合タンパク質を用いるマウスＩｇＡ腎症モデル（Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．Ａｎａｔ．Ｒｅｃ．（Ｈｏｂｏｋｅｎ）．２０１０；２９３（１０）：１７２９－１７３７）；およびＩｇＡ免疫複合体腎炎のためのマウスモデル（Ｒｉｆａｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ　Ｅｘｐ　Ｍｅｄ．１９７９；１５０（５）：１１６１－１１７３）が挙げられる。ＩｇＡ腎症のための他の動物モデルは、例えば、Ｔｏｍｉｎｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｊ．Ｎｅｐｈｒｏｌ．２００８；２１（４）：４６３－４６７；Ｅｎｄｏ　Ｒｅｎ．Ｆａｉｌ．１９９７；１９（３）：３４７－３７１；およびＲｉｆａｉ　Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔ．１９８７；３１（１）：１－７に記載されている。

【１２３３】

本明細書に記載の他の障害のための例示的な動物モデルも当技術分野で公知である。本明細書に記載の抗体分子を評価するために使用することができる動物の例示的な型としては、これだけに限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、およびサルが挙げられる。

【１２３４】

医薬組成物およびキット

一部の態様では、本開示は、薬学的に許容される担体と共に製剤化された本明細書に記載の抗体分子（例えば、本明細書に記載のヒト化抗体分子）を含む組成物、例えば、薬学的に許容される組成物を提供する。

【１２３５】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、生理的に適合性のありとあらゆる溶媒、分散媒、等張化剤および吸収遅延剤などを包含する。担体は、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、非経口投与、直腸投与、脊髄投与または上皮投与（例えば、注射または注入による）に適するものであり得る。ある特定の実施形態では、医薬組成物中の抗体分子の約５％未満、例えば、約４％、３％、２％、または１％未満が凝集体として存在する。他の実施形態では、医薬組成物中の少なくとも約９５％、例えば、少なくとも約９６％、９７％、９８％、９８．５％、９９％、９９．５％、９９．８％、またはそれよりも多くの抗体分子が単量体として存在する。一部の実施形態では、凝集体または単量体のレベルは、クロマトグラフィー、例えば、高性能サイズ排除クロマトグラフィー（ＨＰ－ＳＥＣ）によって決定される。

【１２３６】

本明細書に記載の組成物は、種々の形態であってよい。これらとしては、例えば、液剤（例えば、注射液および注入液）、分散または懸濁剤、リポソーム、および坐剤などの液体剤形、半固体剤形および固体剤形が挙げられる。適切な形態は、意図された投与形式および治療への適用に依存する。典型的な適切な組成物は、注射液または注入液の形態である。１つの適切な投与形式は、非経口（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内）である。一部の実施形態では、抗体分子を静脈内注入または静脈内注射によって投与する。ある特定の実施形態では、抗体を筋肉内注射または皮下注射によって投与する。

【１２３７】

「非経口投与」および「非経口的に投与する」という句は、本明細書で使用される場合、経腸および局所投与以外の投与形式、通常は注射によるものを意味し、これだけに限定することなく、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入を包含する。

【１２３８】

治療用組成物は、典型的には、滅菌されており、かつ、製造および保管の条件下で安定であるべきである。組成物は、高い抗体濃度に適した溶液、マイクロエマルション、分散、リポソーム、または他の規則構造として製剤化することができる。滅菌注射液は、必要量の活性化合物（すなわち、抗体または抗体部分）を、適正な溶媒中に、上に列挙されている成分の１つ、または成分の組合せと共に組み入れ、必要に応じて、その後、濾過滅菌

することによって調製することができる。一般に、分散は、活性化合物を、基本的な分散媒および上に列挙されているものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクル中に組み入れることによって調製される。滅菌注射液を調製するための滅菌粉末の場合では、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これは、予め滅菌濾過した溶液から活性成分とそれに加えて任意の追加の所望の成分の粉末を得るものである。溶液の適正な流動性を、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することによって、分散の場合では必要な粒子サイズを維持することによって、および界面活性物質を使用することによって維持することができる。吸収を遅延させる作用剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを組成物中に含めることにより、注射用組成物の持続的な吸収をもたらすことができる。

【１２３９】

本明細書に記載の抗体分子は、種々の方法によって投与することができる。いくつかが当技術分野で公知であり、多くの治療、予防、または診断への適用に関して、適正な投与の経路／形式は静脈内注射または注入である。例えば、抗体分子を、静脈内注入により、毎分１０ｍｇ未満の速度；好ましくは毎分５ｍｇ未満またはそれと等しい速度で、約１～１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは約５～５０ｍｇ／ｍ^2、約７～２５ｍｇ／ｍ^2、より好ましくは約１０ｍｇ／ｍ^{2}の用量に達するまで、投与することができる。当業者には理解されるように、投与の経路および／または形式は所望の結果に応じて変動する。ある特定の実施形態では、活性化合物を、化合物を急速な放出から保護する担体、例えば、埋込物、経皮吸収パッチ、およびマイクロカプセル封入した送達系を含めた制御放出製剤などを用いて調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸などの生分解性の生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製するための多くの方法は、特許が取得されているか、または当業者に一般に公知である。例えば、Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ａｎｄ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｊ．Ｒ．Ｒｏｂｉｎｓｏｎ，ｅｄ．，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９７８を参照されたい。

【１２４０】

ある特定の実施形態では、抗体分子を、例えば、不活性な希釈剤または吸収できる食用担体と共に経口投与することができる。抗体分子（および望ましい場合には他の成分）を硬シェルゼラチンカプセルもしくは軟シェルゼラチンカプセルに封入すること、圧縮して錠剤にすること、または対象の食事に直接組み入れることもできる。経口治療的投与に関しては、抗体分子を賦形剤と共に組み入れ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ剤、カプセル剤、エリキシル剤、懸濁剤、シロップ剤、ウェーハなどの形態で使用することができる。抗体分子を非経口投与以外によって投与するためには、化合物をその不活化を防止する材料でコーティングするかまたはそれと同時投与することが必要であり得る。治療用、予防用、または診断用組成物を医療機器を用いて投与することもでき、いくつかが当技術分野で公知である。

【１２４１】

所望の応答（例えば、治療、予防、または診断応答）がもたらされるように投薬レジメンを調整する。例えば、単回のボーラスを投与することもでき、いくつかの分割用量を経時的に投与することもでき、用量を治療状況の緊急性によって示される通り相対して減少または増加させることもできる。非経口用組成物を投与のしやすさおよび投薬量の均一性のために単位剤形に製剤化することが特に有利である。単位剤形とは、本明細書で使用される場合、処置を受ける対象に対する単位投薬量として適する物理的に別個の単位を指す；各単位は、必要な医薬担体と関連して所望の治療効果がもたらされるように算出された所定の数量の活性化合物を含有する。単位剤形の規格は、（ａ）抗体分子の独特の特徴および実現されるべき特定の治療効果、予防効果または診断効果、ならびに（ｂ）個体における感受性処置のためにそのような抗体分子を配合する技術分野に固有の限定によって決まり、それに直接依存する。

【１２４２】
治療、予防、または診断有効量の抗体分子の例示的な非限定的範囲は、対象の体重１ｋｇ当たり約０．１～５０ｍｇ、例えば、約０．１～３０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１～３０、１～１５、１～１０、１～５、５～１０、または１～３ｍｇ／ｋｇ、例えば、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、または５０ｍｇ／ｋｇである。一部の実施形態では、抗体分子は、約２ｍｇ／ｋｇの用量において投与される。一部の実施形態では、抗体分子は、約４ｍｇ／ｋｇの用量において投与される。一部の実施形態では、抗体分子は、約８ｍｇ／ｋｇの用量において投与される。一部の実施形態では、抗体分子は、用量２～４または４～８ｍｇ／ｋｇにおいて投与される。抗体分子を、毎分１０ｍｇ未満、例えば、毎分５ｍｇ未満またはそれと等しい速度で、約１～１００ｍｇ／ｍ^2、例えば、約５～５０ｍｇ／ｍ^2、約７～２５ｍｇ／ｍ^2、例えば、約１０ｍｇ／ｍ^{2}の用量に達するまで静脈内注入によって投与することができる。投薬量値は、緩和されるべき状態の型および重症度に伴って変動し得ることに留意すべきである。任意の特定の対象に対して、その個体の必要性および組成物の投与を管理または監督する人の専門的な判断に従って特定の投薬レジメンを経時的に調整すべきであること、ならびに本明細書に記載されている投薬量の範囲は単なる例示であり、特許請求された組成物の範囲または実施を制限するものではないことがさらに理解されるべきである。
【１２４３】
本発明の医薬組成物は、本明細書に記載の抗体分子の「治療有効量」、「予防有効量」または「診断有効量」を含み得る。
【１２４４】
「治療有効量」は、所望の治療結果を実現するために必要な投薬量および期間で有効な量を指す。抗体分子の治療有効量は、個体の病態、年齢、性別、および体重、ならびに個体における所望の応答を引き出す抗体または抗体部分の能力などの因子に応じて変動し得る。治療有効量はまた、抗体分子のあらゆる毒性のまたは有害な影響に治療的に有益な影響にまさる量でもある。「治療有効投薬量」により、典型的には、測定可能なパラメータが無処置の対象と比べて少なくとも約２０％、例えば、少なくとも約４０％、少なくとも約６０％、または少なくとも約８０％阻害される。測定可能なパラメータは、例えば、血尿、色のついた尿、泡沫状の尿、疼痛、手足の腫れ（浮腫）、または高血圧であり得る。測定可能なパラメータを阻害する抗体分子の能力は、ＩｇＡ腎症の処置または防止の有効性に関して予測的な動物モデル系において評価することができる。あるいは、組成物のこの特性を、ＡＰＲＩＬを阻害する抗体分子の能力を例えばｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイによって調査することによって評価することができる。
【１２４５】
「予防有効量」は、所望の予防結果を実現するために必要な投薬量および期間で有効な量を指す。典型的には、予防用量は、対象に、疾患前または疾患のより早い段階で使用され、予防有効量は治療有効量よりも少なくなる。
【１２４６】
「診断有効量」は、所望の診断結果を実現するために必要な投薬量および期間で有効な量を指す。典型的には、診断有効量は、障害、例えば本明細書に記載の障害、例えばＩｇＡ腎症をｉｎ　ｖｉｔｒｏ、ｅｘ　ｖｉｖｏ、またはｉｎ　ｖｉｖｏで診断することができる量である。
【１２４７】
本明細書に記載の抗体分子を含むキットも本開示の範囲内に入る。キットは、使用説明書；他の試薬、例えば、標識、治療剤、または、キレート化するかもしくは他のやり方で抗体分子と標識もしくは治療剤、もしくは放射線防護組成物をカップリングするために有用な作用剤；抗体分子を投与のために調製するためのデバイスまたは他の材料；薬学的に許容される担体；および対象への投与のためのデバイスまたは他の材料、を含めた１つまたは複数の他の要素を含み得る。
【１２４８】

核酸

本開示はまた、本明細書に記載の抗体分子（例えば、抗体分子の重鎖可変領域および軽鎖可変領域およびＣＤＲ）をコードするヌクレオチド配列を含む核酸も特色とする。

【１２４９】

例えば、本開示は、本明細書に開示される抗体分子の１つまたは複数から選択される抗体分子、例えば、表１または５の抗体分子、または抗体分子の一部分、例えば、表２の可変領域の重鎖可変領域および軽鎖可変領域をそれぞれコードする第１の核酸および第２の核酸を特色とする。核酸は、本明細書の表のアミノ酸配列のうちの任意の１つをコードするヌクレオチド配列、またはそれらと実質的に同一の配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％もしくはそれよりも大きく同一の配列、または本明細書の表に示される配列と３、６、１５、３０、または４５ヌクレオチド以下が異なる配列）を含み得る。

【１２５０】

ある特定の実施形態では、核酸は、本明細書の表に記載されているアミノ酸配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれよりも大きく同一の配列、および／または１つもしくは複数の置換、例えば、保存された置換を有する配列）を有する重鎖可変領域からの少なくとも１つ、２つ、または３つのＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。一部の実施形態では、核酸は、本明細書の表に記載されているアミノ酸配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれよりも大きく同一の配列、および／または１つもしくは複数の置換、例えば、保存された置換を有する配列）を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１つ、２つ、または３つのＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。一部の実施形態では、核酸は、本明細書の表に記載されているアミノ酸配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれよりも大きく同一の配列、および／または１つもしくは複数の置換、例えば、保存された置換を有する配列）を有する重鎖可変領域および軽鎖可変領域からの少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。

【１２５１】

ある特定の実施形態では、核酸は、表２に記載されているヌクレオチド配列、それと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれよりも大きく同一の配列、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることが可能な配列）を有する重鎖可変領域からの少なくとも１つ、２つ、または３つのＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。一部の実施形態では、核酸は、表２に記載されているヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれよりも大きく同一の配列、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることが可能な配列）を有する軽鎖可変領域からの少なくとも１つ、２つ、または３つのＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。ある特定の実施形態では、核酸は、表２に記載されているヌクレオチド配列、またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれよりも大きく同一の配列、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることが可能な配列）を有する重鎖可変領域および軽鎖可変領域からの少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのＣＤＲをコードするヌクレオチド配列を含み得る。

【１２５２】

ある特定の実施形態では、核酸は、表２に記載されているヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれよりも大きく同一の配列、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることが可能な配列）を含む。一部の実施形態では、核酸は、表２に記載されているヌクレオチド配列またはそれと実質的に相同な配列（例えば、それ

と少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％またはそれよりも大きく同一の配列、および／または本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることが可能な配列）の一部分を含む。一部分は、例えば、可変領域（例えば、ＶＨもしくはＶＬ）；１つ、２つ、もしくは３つもしくはそれよりも多くのＣＤＲ；または１つ、２つ、３つ、もしくは４つもしくはそれよりも多くのフレームワーク領域をコードし得る。

【１２５３】

本明細書に開示される核酸は、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチド、またはその類似体を含む。ポリヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖のいずれかであり得、一本鎖は、コード鎖または非コード（アンチセンス）鎖であり得る。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびヌクレオチド類似体などの修飾ヌクレオチドを含み得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド構成成分によって中断されていてもよい。ポリヌクレオチドは、重合後に、例えば標識用構成成分とのコンジュゲーションによってさらに修飾されたものであり得る。核酸は、組換えポリヌクレオチド、または、天然には存在しないかまたは別のポリヌクレオチドと天然ではない配置で連結している、ゲノム、ｃＤＮＡ、半合成、もしくは合成起源のポリヌクレオチドであり得る。

【１２５４】

一部の態様では、本出願は、本明細書に記載の核酸を含有する宿主細胞およびベクターを特色とする。核酸は、下により詳細に記載されている通り、単一のベクターまたは同じ宿主細胞もしくは別々の宿主細胞に存在する別々のベクターであり得る。

【１２５５】

ベクター

本明細書に記載の抗体分子をコードするヌクレオチド配列を含むベクターが本発明でさらに提供される。

【１２５６】

ある実施形態では、ベクターは、例えば表１または５に記載されている本明細書に記載の抗体分子をコードするヌクレオチドを含む。別の実施形態では、ベクターは、本明細書において、例えば表２に記載されているヌクレオチド配列を含む。ベクターとしては、これだけに限定されないが、ウイルス、プラスミド、コスミド、ラムダファージまたは酵母人工染色体（ＹＡＣ）が挙げられる。

【１２５７】

多数のベクター系を使用することができる。例えば、１つのクラスのベクターは、例えば、ウシパピローマウイルス、ポリオーマウイルス、アデノウイルス、ワクシニアウイルス、バキュロウイルス、レトロウイルス（ラウス肉腫ウイルス、ＭＭＴＶもしくはＭＯＭＬＶ）またはＳＶ４０ウイルスなどの動物ウイルスに由来するＤＮＡエレメントを利用したものである。別のクラスのベクターは、セムリキ森林ウイルス、東部ウマ脳炎ウイルスおよびフラビウイルスなどのＲＮＡウイルスに由来するＲＮＡエレメントを利用したものである。

【１２５８】

さらに、トランスフェクトされた宿主細胞の選択を可能にする１つまたは複数のマーカーを導入することにより、ＤＮＡが染色体に安定に組み込まれた細胞を選択することができる。マーカーは、例えば、栄養要求性宿主に対するプロトトロピー、殺生物剤耐性（例えば、抗生物質）、または銅などの重金属に対する耐性などをもたらすものであり得る。選択マーカー遺伝子を発現させるＤＮＡ配列に直接連結するか、または同時形質転換によって同じ細胞に導入することができる。ｍＲＮＡの最適な合成のために追加のエレメントも必要になり得る。これらのエレメントには、スプライスシグナル、ならびに転写プロモーター、エンハンサー、および終結シグナルが含まれ得る。

【１２５９】

構築物を含有する発現ベクターまたはＤＮＡ配列が発現のために調製されたら、発現ベクターを適正な宿主細胞にトランスフェクトまたは導入することができる。これを実現するために、例えば、プロトプラスト融合、リン酸カルシウム沈殿、電気穿孔、レトロウイ

ルスによる形質導入、ウイルスによるトランスフェクション、遺伝子銃、脂質に基づくトランスフェクションまたは他の従来の技法などの種々の技法を使用することができる。プロトプラスト融合の場合では、細胞を培地中で成長させ、適正な活性についてスクリーニングする。

【１２６０】

得られたトランスフェクトされた細胞を培養するため、ならびに産生された抗体分子を回収するための方法および条件は当業者に公知であり、本記載に基づいて、使用される特定の発現ベクターおよび哺乳動物宿主細胞に応じて変動させるまたは最適化することができる。

【１２６１】

細胞

本開示は、本明細書に記載の抗体分子をコードする核酸を含む細胞（例えば、宿主細胞）も提供する。例えば、宿主細胞は、表２に記載されているヌクレオチド配列、それと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８５％、９０％、９５％、９９％もしくはそれよりも大きく同一の配列、および／もしくは本明細書に記載のストリンジェンシー条件下でハイブリダイズすることが可能な配列）を有する核酸分子、または当該核酸のうちの１つの一部分を含み得る。さらに、宿主細胞は、表１または５のアミノ酸配列、それと実質的に相同な配列（例えば、それと少なくとも約８０％、８５％、９０％、９５％、９９％もしくはそれよりも大きく同一の配列）、または当該配列のうちの１つの一部分をコードする核酸分子を含み得る。

【１２６２】

一部の実施形態では、宿主細胞を、本明細書に記載の抗体分子をコードする核酸を含むように遺伝子操作する。

【１２６３】

ある特定の実施形態では、宿主細胞を、発現カセットを使用することによって遺伝子操作する。「発現カセット」という句は、そのような配列に適合性の宿主における遺伝子の発現に影響を及ぼすことが可能なヌクレオチド配列を指す。そのようなカセットは、プロモーター、イントロンを伴うかまたは伴わないオープンリーディングフレーム、および終結シグナルを含み得る。例えば誘導性プロモーターなどの、発現をもたらすことに必要なまたは役立つ追加の因子も使用することができる。

【１２６４】

本開示は、本明細書に記載のベクターを含む宿主細胞も提供する。

【１２６５】

細胞は、これだけに限定されないが、真核細胞、細菌細胞、昆虫細胞、またはヒト細胞であり得る。適切な真核細胞としては、これだけに限定されないが、Ｖｅｒｏ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＣＯＳ細胞、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＢＨＫ細胞およびＭＤＣＫＩＩ細胞が挙げられる。適切な昆虫細胞としては、これだけに限定されないが、Ｓｆ９細胞が挙げられる。ある実施形態では、細胞（例えば、宿主細胞）は、単離された細胞である。

【１２６６】

抗体分子の使用

本明細書に開示される抗体分子、ならびに本明細書に開示される医薬組成物には、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｅｘ ｖｉｖｏ、およびｉｎ ｖｉｖｏにおける治療上、予防上、および／または診断上の有用性がある。

【１２６７】

ある実施形態では、抗体分子は、１つまたは複数のＡＰＲＩＬの生物活性を低減させる（例えば、阻害する、遮断するかまたは中和する）。例えば、これらの抗体分子を、培養下の細胞にｉｎ ｖｉｔｒｏもしくはｅｘ ｖｉｖｏで、または、対象、例えばヒト対象に、例えばｉｎ ｖｉｖｏで投与して、１つまたは複数のＡＰＲＩＬの生物活性を低減させる（例えば、阻害する、遮断するかまたは中和する）ことができる。ある実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬ、例えばヒトＡＰＲＩＬの、ＴＡＣＩ、ＢＣＭＡ、またはその

両方への結合を阻害するかまたは実質的に阻害する。したがって、ある態様では、本開示は、対象（例えば、本明細書に記載の疾患、障害、または状態を有するか、または発症するリスクがある対象）における腎機能を改善する方法であって、本明細書に記載した抗体分子を対象に投与することを含む、方法を提供する。腎機能の改善は、例えば、減少した腎機能の進行の低減、逆転、または予防を含むことができる。腎機能の改善は、一部の場合では、対象における腎臓再生を含むことができる。一部の実施形態では、腎機能の改善は、対象の腎臓におけるｅＧＦＲの増加および／またはタンパク尿の低減を含む。ある態様では、本開示は、対象における障害、例えば、本明細書に記載の障害（例えばＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）またはＩｇＡＮに関連する障害（例えば、進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ）、ＩｇＡ血管炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えば、ＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば、抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、またはループス腎炎）を処置、防止、または診断する方法であって、対象に本明細書に記載の抗体分子を投与するステップを含み、その結果、障害が処置、防止、または診断される、方法を提供する。例えば、本開示は、障害、例えば、ＡＰＲＩＬに関連する障害（例えばＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）またはＩｇＡＮに関連する障害（例えば、進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ）、ＩｇＡ血管炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えば、ＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば、抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、またはループス腎炎）を処置、防止、または診断するために、本明細書に記載の抗体分子を培養下の細胞と、例えばｉｎ　ｖｉｔｒｏもしくはｅｘ　ｖｉｖｏで接触させるステップ、または本明細書に記載の抗体分子を対象に、例えばｉｎ　ｖｉｖｏで投与するステップを含む方法を提供する。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子で処置可能または予防可能な疾患、障害、または状態は、減少した腎機能に関連する疾患、障害、または状態である。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子で処置可能または予防可能な疾患、障害、または状態は、腎不全のリスクに関連する疾患、障害、または状態である。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子で処置可能または予防可能な疾患、障害、または状態は、自己免疫障害（例えば、自己抗体関連障害、例えば、ＩｇＭ自己抗体関連障害）である。

【１２６８】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含むものとする。一部の実施形態では、対象は、ヒト対象、例えば、本明細書に記載の障害（例えばＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）もしくはＩｇＡＮに関連する障害（例えば、進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）もしくは皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ））を有するか、または、本明細書に記載の障害（例えばＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）もしくはＩｇＡＮに関連する障害（例えば、進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）もしくは皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ）、ＩｇＡ血管炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えば、ＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば、抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーもしくは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、もしくはループス腎炎）を有するリスクがある、ヒト患者である。一部の実施形態では、対象は、改善された腎機能（例えば、減少した腎機能の低減もしくは逆転、および／または腎臓再生）を必要とするヒト対象である。「非ヒト動物」という用語は、非ヒト霊長類などの哺乳動物および非哺乳動物を包含する。一部の実施形態では、対象は、ヒトである。本明細書に記載の方法および組成物は、本明細書に記載の障害（例えばＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）またはＩｇＡＮに関連する障害（例えば、進行

性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ）、ＩｇＡ血管炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えば、ＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば、抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、またはループス腎炎）を有するヒト患者の処置に適する。

【１２６９】

本明細書に記載の障害（例えばＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）またはＩｇＡＮに関連する障害（例えば、進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ）、ＩｇＡ血管炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えば、ＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば、抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、またはループス腎炎）を有する患者には、障害が発症しているが、（少なくとも一時的に）無症候性である患者、障害の症状を示している患者、または障害に関連するかもしくは付随する障害を有する患者が含まれる。

【１２７０】

腎機能の改善

本明細書に記載した抗体分子、医薬組成物、および方法を使用して、対象（例えば、本明細書に記載の疾患、障害、または状態を有するか、または発症するリスクがある対象）における腎機能を改善することができる。一部の実施形態では、腎機能の改善は、減少した腎機能の進行の低減、逆転、または予防を含む。一部の実施形態では、腎機能の改善は、対象における腎臓再生を含む。一部の実施形態では、腎機能の改善は、対象の腎臓におけるｅＧＦＲの増加および／またはタンパク尿の低減（例えば、尿タンパク質／クレアチニン比（ｕＰＣＲ）を測定することによって決定される）を含む。

【１２７１】

一部の実施形態では、抗体分子、医薬組成物、または方法は、抗体分子の投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に対象における腎機能（例えば、ｅＧＦＲおよび／またはｕＰＣＲを測定することによって決定される）を改善する。一部の実施形態では、抗体分子、医薬組成物、または方法は、抗体分子の投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１～５、５～１０、１０～１５、１５～２０、２０～２５、２５～３０、３０～３５、３５～４０、４０～４５、または４５～５０か月以内に対象における腎機能（例えば、ｅＧＦＲおよび／またはｕＰＣＲを測定することによって決定される）を改善する。一部の実施形態では、抗体分子、医薬組成物、または方法は、抗体分子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回の投与後に対象における腎機能（例えば、ｅＧＦＲおよび／またはｕＰＣＲを測定することによって決定される）を改善する。一部の実施形態では、抗体分子、医薬組成物、または方法は、抗体分子の１～５、５～１０、１０～１５、１５～２０、２０～２５、２５～３０、３０～３５、３５～４０、４０～４５、または４５～５０回の投与後に対象における腎機能（例えば、ｅＧＦＲおよび／またはｕＰＣＲを測定することによって決定される）を改善する。一部の実施形態では、抗体分子、医薬組成物、または方法は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、腎機能（例えば、ｅＧＦＲおよび／またはｕＰＣＲを測定することによって決定される）を改善する。一部の実施形態では、抗体分子、医薬組成物、または方法は、少なくとも１～５、５～１０

、１０～１５、１５～２０、２０～２５、２５～３０、３０～３５、３５～４０、４０～４５、または４５～５０か月の期間、対象における腎機能（例えば、ｅＧＦＲおよび／またはｕＰＣＲを測定することによって決定される）を改善する。一部の実施形態では、抗体分子、医薬組成物、または方法は、抗体分子の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回の投与後に対象における腎機能（例えば、ｅＧＦＲおよび／またはｕＰＣＲを測定することによって決定される）を改善する。

【１２７２】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子の投与は、対象におけるｅＧＦＲの増加をもたらす。ある実施形態では、抗体分子の投与は、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内にｅＧＦＲの増加をもたらす。ある実施形態では、抗体分子の投与は、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のｅＧＦＲの増加をもたらす。

【１２７３】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子の投与は、対象におけるｕＰＣＲの減少をもたらす。ある実施形態では、抗体分子の投与は、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内にｕＰＣＲの減少をもたらす。ある実施形態では、抗体分子の投与は、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも５％、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％のｕＰＣＲの減少をもたらす。ある実施形態では、ｕＰＣＲの減少は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される。

【１２７４】

血清免疫グロブリン

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子の投与は、（例えば、投与前と比較して）血清ＩｇＡレベルの減少をもたらす。ある実施形態では、血清ＩｇＡレベルの減少は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される。ある実施形態では、血清ＩｇＡレベルは、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する。ある実施形態では、血清ＩｇＡレベルは、例えば、投与後

（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも５０、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０、２００、２１０、２２０、２３０、２４０、または２５０ｍｇ／ｄＬ減少する。

【１２７５】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子の投与は、（例えば、投与前と比較して）血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルの減少をもたらす。ある実施形態では、血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルの減少は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される。ある実施形態では、血清ａ－ｇ－ＩｇＡレベルは、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する。ある特定の実施形態では、ａ－ｇ－ＩｇＡは、ａ－ｇ－ＩｇＡ１を含む。

【１２７６】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子の投与は、（例えば、投与前と比較して）血清ＩｇＧレベルの減少をもたらす。ある実施形態では、血清ＩｇＧレベルの減少は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される。ある実施形態では、血清ＩｇＧレベルは、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する。ある実施形態では、血清ＩｇＧレベルは、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１００、１５０、２００、２５０、３００、３５０、４００、４５０、５００、５５０、６００、６５０、７００、７５０、または８００ｍｇ／ｄＬ減少する。

【１２７７】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子の投与は、（例えば、投与前と比較して）血清ＩｇＭレベルの減少をもたらす。ある実施形態では、血清ＩｇＭレベルの減少は、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月間維持される。ある実施形態では、血清ＩｇＭレベルは、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも４０％、５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、または９９％減少する。ある実施形態では、血清ＩｇＭレベルは、例えば、投与後（例えば、第１、第２、または第３の投与後）の１、２、３、４、５、６、７、８、９、

１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内に少なくとも１０、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５ｍｇ／ｄＬ減少する。

【１２７８】

障害を処置または防止する方法

本明細書に記載した抗体分子、医薬組成物、および方法を使用して、ＡＰＲＩＬに関連する障害またはその症状の処置または予防を必要とする対象においてそれを行うことができる。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子で処置可能または予防可能な疾患、障害、または状態は、減少した腎機能に関連する疾患、障害、または状態である。一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子で処置可能または予防可能な疾患、障害、または状態は、腎不全のリスクに関連する疾患、障害、または状態である。ある特定の実施形態では、対象は、疾患、障害、または状態を有しない対象（例えば、健常対象）と比較して、上昇したタンパク尿を有する。ある実施形態では、対象は、投与前に０．７５ｇ／ｇのｕＰＣＲまたは尿タンパク質１ｇ／日以上のタンパク尿を有する。ある実施形態では、対象は、投与後（例えば、投与後の１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月以内）に０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、または０．７ｇ／日よりも低いタンパク尿を有する。ＡＰＲＩＬに関連し得る例示的な障害または状態としては、これだけに限定されないが、ＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）またはＩｇＡＮに関連する障害（例えば、進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ）、糖尿病性腎症、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば、抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）、がん（例えば、血液がん（例えば、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、およびリンパ形質細胞性リンパ腫）または固形腫瘍（例えば、結腸直腸がん、乳がん（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）（例えば、乳癌（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ））、食道がん（例えば、食道腺癌）、脳がん（例えば、神経膠芽腫）、および腎がん（例えば、腎細胞癌））、免疫増殖性障害（例えば、モノクローナルＩｇＡ高ガンマグロブリン血症）、血管炎（例えば、腎臓血管炎、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＩｇＡ関連血管炎）、およびｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃａｌ後糸球体腎炎）、自己免疫障害（例えば、関節リウマチ、全身性ループスエリテマトーデス、ループス腎炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えば、ＩｇＡ疱疹状皮膚炎、線状ＩｇＡ水疱性疾患／線状免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ）皮膚病、およびＩｇＡ媒介性後天性表皮水疱症）、ＩｇＡ天疱瘡、小児脂肪便症、およびアルコール性硬変症が挙げられる。ある実施形態では、障害は、ＩｇＡの異常発現に関連する。ある実施形態では、抗体分子を使用して、本明細書に記載の障害を有するか、または本明細書に記載の障害が発症するリスクがある対象を処置する。

【１２７９】

ある実施形態では、ＡＰＲＩＬに関連する障害は、ＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）またはＩｇＡＮに関連する障害（例えば、進行性慢性腎疾患（ＣＫＤ）、移植後ＩｇＡＮ、小児ＩｇＡＮ、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡＮ）、ＩｇＡ血管炎、ＩｇＡ皮膚炎（例えば、ＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば、抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）、またはループス腎炎である。ある実施形態では、障害はＩｇＡ腎症（ＩｇＡＮ）である。ある実施形態では、障害は、より進行性の慢性腎疾患（ＣＫＤ）（ｅＧＦＲ≧３０または４５）を有する対象におけるＩｇＡ腎症である。ある実施形態では、障害は、移植後ＩｇＡ腎症である。ある実施形態では、障害は、小児Ｉ

ｇＡ腎症である。ある実施形態では、障害は、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病または皮膚血管炎である。ある実施形態では、障害は、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を有する対象におけるＩｇＡ腎症である。ある実施形態では、障害は、ＩｇＡ血管炎である。ある実施形態では、障害は、ＩｇＡ水疱症である。ある実施形態では、障害は、ＩｇＡ皮膚炎（例えば、ＩｇＡ疱疹状皮膚炎、ＩｇＡ水疱症）である。ある実施形態では、障害は、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー（例えば、抗ＭＡＧ末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー）である。ある実施形態では、障害は、ワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。ある実施形態では、障害は、ループス腎炎である。

【１２８０】

一部の実施形態では、本明細書に記載の抗体分子で処置可能または予防可能な疾患、障害、または状態は、自己免疫障害（例えば、自己抗体関連障害、例えば、ＩｇＭ自己抗体関連障害）である。実施形態では、自己抗体関連障害は、原発性膜性腎症、グッドパスチャー病、または寒冷凝集素症を含む。実施形態では、本明細書に記載の抗体分子で処置可能または予防可能な疾患、障害、または状態は、ＩｇＭ媒介性障害（例えば、ＩｇＭニューロパチー）である。実施形態では、本明細書に記載の抗体分子で処置可能または予防可能な疾患、障害、または状態は、糸球体腎炎である。一部の実施形態では、対象は、免疫不全ではない。ある実施形態では、対象は、平均的な健常対象に対して減少した血清ＩｇＧレベルを有しない（例えば、対象の血清ＩｇＧレベルは、平均的な健常対象に対して少なくとも５０％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％である）。

【１２８１】

本明細書に記載の抗体分子は、典型的には、患者が回復するまで患者の系において治療有効レベルの抗体分子が保たれる頻度で投与される。例えば、抗体分子を、少なくとも約１、２、５、１０、２０、３０、または４０の抗体分子が各ＡＰＲＩＬ分子に結合するために十分な血清濃度が実現される頻度で投与することができる。ある実施形態では、抗体分子を１日に１回、２日に１回、３日に１回、４日に１回、５日に１回、６日に１回、または７日に１回、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、５週間に１回、または６週間に１回、または１か月に１回、２か月に１回、３か月に１回、４か月に１回、５か月に１回、または６か月に１回、投与する。

【１２８２】

種々の抗体分子を投与する方法は、当技術分野で公知であり、下に記載されている。使用される抗体分子の適切な投薬量は、対象の年齢および体重ならびに使用される特定の薬物に依存する。

【１２８３】

ある実施形態では、抗体分子を対象（例えば、ヒト対象）に静脈内投与する。ある実施形態では、抗体分子を、０．１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇの間、例えば、０．２ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１．５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～１．５ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、または１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇの間の量で対象に投与する。ある実施形態では、抗体分子を、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与する。ある実施形態では、抗体分子を、約２、４、または８ｍｇ／ｋｇの用量で対象に投与する。ある実施形態では、抗体分子を、１０ｍｇ～１０００ｍｇ、例えば、１０ｍｇ～５００ｍｇ、１０ｍｇ～２５０ｍｇ、１０ｍｇ～１５０ｍｇ、１０ｍｇ～１００ｍｇ、１０ｍｇ～５０ｍｇ、２５０ｍｇ～５００ｍｇ、１５０ｍｇ～５００ｍｇ、１００ｍｇ～５００ｍｇ、５０ｍｇ～５００ｍｇ、２５

ｍｇ～２５０ｍｇ、５０ｍｇ～１５０ｍｇ、５０ｍｇ～１００ｍｇ、１００ｍｇ～１５０ｍｇ．１００ｍｇ～２００ｍｇ、または１５０ｍｇ～２５０ｍｇの固定用量で対象に投与する。ある実施形態では、抗体分子を、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約４００ｍｇ、約６００ｍｇ、約８００ｍｇ、または約１０００ｍｇ、または約１２００ｍｇの用量で対象に、例えば、皮下投与する。

【１２８４】

ある実施形態では、抗体分子を、対象（例えば、ヒト対象）に皮下投与する。ある実施形態では、抗体分子を、約２００ｍｇの用量で皮下投与する。ある実施形態では、抗体分子を、約４００ｍｇの用量で対象に皮下投与する。ある実施形態では、抗体分子を、約６００ｍｇの用量で対象に皮下投与する。ある実施形態では、抗体分子を、約８００ｍｇの用量で対象に皮下投与する。ある実施形態では、抗体分子を、１００ｍｇ／ｍＬ～３００ｍｇ／ｍＬ、例えば、２００ｍｇ／ｍＬの単位用量で投与する。ある実施形態では、抗体分子を、約０．５ｍＬ～５ｍＬ、例えば、１ｍＬ、１．５ｍＬ、２ｍＬ、２．５ｍＬ、３ｍＬ、３．５ｍＬ、４ｍＬ、４．５ｍＬ、５ｍＬ、５．５ｍＬ、または６ｍＬの皮下注射によって投与する。ある実施形態では、抗体分子を、１ｍＬの皮下注射１回で２００ｍｇの用量で投与する。ある実施形態では、抗体分子を、２ｍＬの皮下注射１回で４００ｍｇの用量で投与する。ある実施形態では、抗体分子を、２ｍＬの皮下注射１回および１ｍＬの皮下注射１回で６００ｍｇの用量で投与する。

【１２８５】

一部の実施形態では、抗体分子を、１回投与する。他の実施形態では、抗体分子を、２回以上投与する。ある特定の実施形態では、抗体分子を、少なくとも２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６回投与する。ある実施形態では、抗体分子を、週に１回、週に２回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、８週間に１回、１か月に１回、２か月に１回、または３か月に１回、投与する。ある実施形態では、抗体分子を、例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６か月の期間、月に１回投与する。ある実施形態では、抗体分子を、単一の皮下用量として、例えば、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、または３６週間の期間で投与する。ある実施形態では、抗体分子を、０．５ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇの間または５０ｍｇ～１５０ｍｇの間で、週に１回、週に２回、２週間に１回、または４週間に１回、投与する。

【１２８６】

抗体分子をそれ自体で使用することもでき、第２の作用剤、例えば、細菌作用剤、毒素、またはタンパク質、例えば、第２の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子とコンジュゲートすることもできる。この方法は、抗体分子を、単独でまたは第２の作用剤とコンジュゲートさせて、そのような処置を必要としている対象に投与するステップを含む。抗体分子を、種々の治療剤、例えば、毒素、またはそれらの混合物を送達するために使用することができる。

【１２８７】

ＩｇＡ腎症

ＩｇＡ腎症（ベルジェ病（Ｂｅｒｇｅｒ’ｓ ｄｉｓｅａｓｅ）、ベルジェ病（Ｂｅｒｇｅｒ ｄｉｓｅａｓｅ）、ベルジェ症候群（Ｂｅｒｇｅｒ’ｓ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、ベルジェ症候群（Ｂｅｒｇｅｒ ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、ＩｇＡ腎炎、ＩｇＡＮ、または咽頭炎併発糸球体腎炎（ｓｙｎｐｈａｒｙｎｇｉｔｉｃ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｎｅｐｈｒｉｔｉｓ）としても公知）は、世界的に最も蔓延している慢性糸球体疾患である。控え目な疫学的推測は、百万人当たりほぼ５～５０例（小児）および百万人当たり１０～４０例（成人）の世界的罹患率に言及している。この疾患の罹患率には地域的な偏りがあり、アジ

アおよび両アメリカ大陸で有病率が高く、疾患負荷は日本および中国の領域で特に高い。日本におけるＩｇＡ腎症の生検によって確認された例は、ほぼ３５万例と推定されている。米国ではこの推定はほぼ１０万例であり、したがってＩｇＡ腎症は成人における最も高頻度で診断される第１の糸球体疾患である。ＩｇＡ腎症は比較的無痛性の疾患であるが、これは２０～３０年以内に患者の２０～５０％に末期腎疾患（ＥＳＲＤ）、すなわち腎不全をもたらす。様々な臨床状況において様々な方法で実施されるプロトコールである腎生検によって疾患を確認する必要を考慮すると、これらの数字は極めて少なめに報告されているようである。この疾患は、疾患の病因、病理、および進行に対する遺伝的、疫学的、およびおそらく環境的な要素を伴う複雑な病原性を有する。この疾患はさらに、無症状から末期腎不全（ＥＳＲＤ）にわたる様々な臨床像を有する。現在のところ、原発性疾患または進行に対処する疾患特異的処置は存在しない。

【１２８８】

この疾患の病因は、その名称の通り、確立されている。簡単に述べると、この疾患は、ＩｇＡが、典型的には免疫複合体の形態で腎臓の糸球体間質内に沈着することによって引き起こされる。これらの特定の免疫グロブリンの分子キャラクタリゼーションが行われてきた。これらのＩｇＡは、Ａ１サブクラスのものであり（ＩｇＡ２に対してＩｇＡ１）、主にポリマーであり（Ｊ鎖媒介性連結を有する）、ＣＨ１ドメインとＣＨ２ドメインの間に位置するヒンジ領域において明らかに示差的にｏ－グリコシル化されている。特に、これらのｏ－グリカンは、β１，３ガラクトース連結を不均一に欠き、したがって、一般に、ガラクトース欠損ＩｇＡ１（またはｇｄＩｇＡ１）と称される。この疾患の病原性には、腎臓の病的逸脱および異常な生理機能を誘導する多遺伝子性の多ヒット機構が伴い得るので、ＩｇＡ１は、ＩｇＡ腎症の多ヒットモデルにおけるこの第１の極めて重要な「ヒット」を表すいわゆる自己抗原とみなすことができる。この疾患に関する自己抗体のセットも同様に定義されており、そのセットは、この示差的にグリコシル化されたエピトープを特異的に認識し、免疫複合体（いわゆる「ヒット２」を表す）の形成を促進する免疫グロブリン（主にＩｇＧ）に関する。ＩｇＡ自体が、ミスフォールディング、コンフォメーションの変化、およびＣＨ２／ＣＨ３グリカンのＮ－グリコシル化の状態の潜在的な変化に起因して凝集を受けることにも留意すべきである。

【１２８９】

理論に束縛されることを望むものではないが、ある実施形態では、ＩｇＡ腎症に関して、異常にグリコシル化されたＩｇＡ１レベルが疾患および臨床転帰と相関すると考えられている。異常にグリコシル化されたＩｇＡ１は、腎臓生検から直接特徴付けられており、ＩｇＡ腎症患者ではＢ細胞（扁桃、ＰＢＭＣ）における異常にグリコシル化されたＩｇＡ１の産生の増大が観察された。ＩｇＡ腎症を有する患者の血清のガラクトース欠損ＩｇＡ１のレベルが疾患進行に関連する（Ｚｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔ．２０１２；８２（７）：７９０－６）。示差的なレクチン染色により、健康な対照と比べてＩｇＡ腎症患者の血清および糸球体における異常にグリコシル化されたＩｇＡ１のレベルの上昇が実証された（Ａｌｌｅｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔ．２００１；６０（３）：９６９－７３）。

【１２９０】

この進化している疾患モデルに基づいて、ＩｇＡ腎症を強力かつ極めて重要な腎外関与を伴う自己免疫疾患と適正にみなすことができる。疾患の病原性、すなわちＩｇＡの産生およびその後のこの標的に対する自己反応性抗体の産生において極めて重要な役割を果たすことが提唱された、選択された免疫に基づく標的の同定および検証は、処置のための論理的な治療戦略を表すものである。このような理由で、ＡＰＲＩＬ（ＴＮＦＳＦ１３）が特定の焦点領域を表す。ＡＰＲＩＬを標的とすることについての追加の理論的根拠には、ＩｇＡ合成の調製におけるＡＰＲＩＬ－ＴＡＣＩ相互作用の役割と直接関係するＴＮＦＲＳＦ１３Ｂ（ＴＡＣＩ）の欠損に遺伝子座がマッピングされるＩｇＡ関連遺伝性障害、例えば、ＩｇＡ低ガンマグロブリン血症に関連する分類不能型免疫不全症（ＣＶＩＤ）に沿った多数の包括的なゲノムワイド関連（ＧＷＡＳ）解析に基づく新たな遺伝学的データが

含まれる。

【１２９１】

ＩｇＡ腎症では、多くの場合、初期には症状は引き起こされない。この疾患は、数年にわたって気付かれないまま進行し、時には、常套的な検査により顕微鏡を用いなければ見ることができない尿中のタンパク質および赤血球（顕微鏡レベルの血尿）が明らかになった時に最初に診断される。腎機能が損なわれた時のＩｇＡ腎症の徴候および症状としては、例えば、コーラ色または茶色の尿（尿中の赤血球によって引き起こされる）；通常、上気道または他の型の感染の間またはその後の、時には血尿が目視できるまでのコーラ色または茶色の尿の繰り返されるエピソード；肋骨下の背中側（両）側面（脇腹）の疼痛；尿中のタンパク質により便器の水が泡立つこと；手足の腫れ（浮腫）；および高血圧が挙げられる。ある実施形態では、徴候または症状として、例えば、血尿、タンパク尿、アルブミン尿、高血圧症、または初期腎疾患（例えば、透析または移植を必要とする）のうちの１つまたは複数が挙げられる。ある実施形態では、徴候または症状は、例えば、異常にグリコシル化されたＩｇＡ１、自己抗体形成、腎臓における腎炎惹起性免疫複合体の沈着、または炎症および腎機能の喪失のうちの１つまたは複数に関連する。

【１２９２】

ＩｇＡ腎症の古典的な提示（症例の約４０～５０％、より若年の成人においてより多く見られる）は、エピソード性血尿であり、これは通常、非特異的上気道感染の１～２日以内に開始される（したがって、咽頭炎併発性である）。一般的ではないが、胃腸または尿感染が誘発因子になり得る。これらの感染の全てで共通して粘膜防御が活性化され、したがって、ＩｇＡ抗体が産生される。これらのエピソードは、数か月ごとに不規則的に生じ得、大多数の患者では最終的には弱まる。腎機能は、通常は正常なままであるが、まれに、急性腎不全が起こる場合がある。

【１２９３】

ＩｇＡ腎症患者のより小さな割合（症例の約２０～３０％、通常はより高齢の集団）が顕微鏡レベルの血尿およびタンパク尿（２グラム／日未満）を有する。これらの患者はいかなる症状も有さない可能性があり、医師により尿試料の取得が決定されて初めて臨床的に見いだされる。したがって、この疾患は、尿のスクリーニングが必須である状況において、例えば、日本の学童に関してより一般に診断される。

【１２９４】

ＩｇＡ腎症患者の一部（それぞれ約５％）は以下の疾患提示を有する：ネフローゼ症候群（例えば、３～３．５グラムのタンパク質が尿中に失われる、予後不良を伴う）；急性腎不全（例えば、フランク血尿の合併症か、または急速進行性糸球体腎炎に起因するものであり、前者の場合は通常回復し、後者は多くの場合に慢性腎不全に至る）；慢性腎不全（例えば、以前の症状なし、貧血、高血圧症および他の腎不全の症状を示す、おそらく長期にわたり未検出の顕微鏡レベルの血尿および／またはタンパク尿を有していた人における）。

【１２９５】

肝不全、小児脂肪便症、関節リウマチ、反応性関節炎、強直性脊椎炎およびＨＩＶなどの種々の全身性疾患がＩｇＡ腎症に関連し得る。ＩｇＡ腎症の診断およびあらゆる関連疾患の検索により、時々、そのような基礎をなす重篤な全身性疾患が明らかになる。時々、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病の症状が同時発生する。一部のＨＬＡ対立遺伝子が、補体表現型に沿って、遺伝因子であると疑われている。

【１２９６】

ＩｇＡ腎症は、種々の検査、例えば、尿検査、血液検査（例えば、老廃物であるクレアチニンの血中レベルの上昇を示すため）、イオタラム酸クリアランス試験、腎臓イメージング（例えば、超音波、Ｘ線、または膀胱鏡検査）、腎臓生検、またはこれらの組合せによって診断され得る。

【１２９７】

無症候性血尿を有する成人患者に関しては、出血源を正確に示すために、通常、腎臓の

超音波および膀胱鏡検査などの検査が最初に行われる。これらの検査では、２つの他の一般的な血尿の泌尿器原因である腎結石および膀胱がんは除外される。小児および若年成人では、呼吸器感染歴および呼吸器感染との関連からＩｇＡ腎症の疑いが生じる可能性がある。診断を確認するために腎臓生検が必要になることも多い。生検検体は糸球体間質の増殖を示し、免疫蛍光および電子顕微鏡でＩｇＡ沈着が認められる。しかし、顕微鏡レベルの無症候性血尿（すなわち、タンパク尿が付随せず、腎機能が正常である）を有する患者については、優れた予後が伴うので、通常は生検を行わない。尿検査により赤血球が通常は尿中赤血球円柱として示される。通常１日当たり２グラム未満のタンパク尿も存在し得る。無症候性血尿の他の腎臓の原因としては、例えば、菲薄基底膜病およびアルポート症候群が挙げられ、後者は難聴および眼の問題を伴う遺伝性疾患である。診断を補助するために行われる他の血液検査としては、ＣＲＰまたはＥＳＲ、補体レベル、ＡＮＡ、およびＬＤＨが挙げられる。タンパク質電気泳動および免疫グロブリンレベルから、全患者の５０％にＩｇＡの増加が示され得る。

【１２９８】

多数の薬物適用を用いた処置により、疾患の進行を緩徐化し、高血圧、尿中のタンパク質（タンパク尿）、および手足の腫れ（浮腫）などの症状の管理を補助することができる。ＩｇＡ腎症に対する例示的な治療としては、例えば、高血圧薬物適用（例えば、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤またはアンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ））、オメガ－３脂肪酸、免疫抑制剤（例えば、コルチコステロイド薬物適用、例えば、プレドニゾンなど）、スタチン治療、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、ミゾリビン、シクロホスファミド（例えば、抗血小板／抗凝固薬と組み合わせて、またはステロイドおよびアザチオプリンと組み合わせて）、腎臓透析、または腎移植が挙げられる。ＩｇＡ腎症に対する例示的な治療は、Ｆｌｏｅｇｅ ａｎｄ ＥｉｔｎｅｒＪ．Ａｍ．Ｓｏｃ．Ｎｅｐｈｒｏｌ．２２１７８５－１７９４，２０１１にも記載されている。ＩｇＡ腎症に対する他の例示的な治療は、本明細書の「併用療法」の節に記載されている。

【１２９９】

理論に束縛されることを望むものではないが、ある実施形態では、ＡＰＲＩＬを標的とすることにより、ＩｇＡが選択的に低減されると考えられる。ＡＰＲＩＬ－／－マウスはｉｎ ｖｉｔｒｏにおいて正常なＴおよびＢリンパ球発生、正常なＴおよびＢ細胞増殖を有するが、血清ＩｇＡレベルは低減している（Ｃａｓｔｉｇｌｉ ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ．２００４；１０１（１１）：３９０３－８）。ＩｇＡ腎症に対する新しいリスク遺伝子座の発見により、腸病原体に対する免疫に関与する遺伝子が関係付けられている（Ｋｉｒｙｌｕｋ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ Ｇｅｎｅｔ．２０１４；４６（１１）：１１８７－９６）。ＡＰＲＩＬの血清レベルおよびＢ細胞による産生はＩｇＡ腎症を有する患者では上昇し、異常にグリコシル化されたＩｇＡレベルと相関する（Ｚｈａｉ ｅｔ ａｌ．Ｍｅｄｉｃｉｎｅ（Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ）．２０１６；９５（１１）：ｅ３０９９）。ＡＰＲＩＬ（ＴＮＦＳＦ１３）の血漿中レベルは、ＩｇＡ腎症における慢性腎疾患の進行と相関する（Ｈａｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ａｍ Ｓｏｃ Ｎｅｐｈｒｏｌ．２０１６；２７（２）：４３９－５３）。マウスにおいて、抗ＡＰＲＩＬ抗体を用いた処置により、血清ＩｇＡの低減、腎臓糸球体間質の清澄化、ならびに炎症細胞浸潤および糸球体傷害の低減がもたらされる（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ Ｏｎｅ．２０１５；１０（９）：ｅ０１３７０４４）。抗ＡＰＲＩＬ抗体により骨髄および脾臓における免疫細胞の恒常性が保存される（Ｋｉｍ ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ Ｏｎｅ．２０１５；１０（９）：ｅ０１３７０４４）。

【１３００】

ＡＰＲＩＬ（ＴＮＦＳＦ１３）は、ＩｇＡ腎症を処置するための論理的な生物学的および治療的標的である。理論に束縛されることを望むものではないが、ある実施形態では、ＡＰＲＩＬ媒介性免疫生物学的機構の標的化モジュレーションに関する本明細書に記載の抗体分子の有効性は、ＩｇＡ腎症の処置と直接関連する。例えば高い生物学的効力および／または低い補体活性化を有する本明細書に記載の抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えばヒト化

抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）を、ＩｇＡ腎症を処置するために使用することができる。ある実施形態では、抗体分子は、例えばｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、ＴＡＣＩおよびＢＣＭＡの両方に対してピコモルのＡＰＲＩＬ結合親和性およびナノモル以下の受容体遮断活性を有する。別の実施形態では、抗体分子は、ＡＰＲＩＬにより媒介される下流の細胞シグナル伝達、例えば、標準的ＮＦκＢ活性化経路によるものに機能的に干渉する。ある実施形態では、抗体分子を、例えば、ＩｇＡ腎症患者の腎臓における補体動員の抗体依存性増悪を臨床的に緩和するために、例えば、ＩｇＧ２亜型として工学的に作製する。ある実施形態では、本明細書に記載の抗体分子は、例えば、マウスモデルにおいて示された通りＢおよびＴ細胞恒常性の撹乱がより少ないことに起因して、より枯渇性のＢ細胞に基づく治療手法と比較して改善された安全性プロファイルを有し得る（Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ．２０１５；１０（９）：ｅ０１３７０４４）。

【１３０１】

本明細書に記載の抗体分子を使用して、異なるステージのＩｇＡ腎症を処置または防止することができる。ある実施形態では、抗体分子を使用して、ＩｇＡ腎症に伴う症状、例えば、血尿、タンパク尿、アルブミン尿、高血圧症、初期腎疾患（例えば、透析もしくは移植を必要とする）、またはこれらの組合せを処置することができる。ある実施形態では、抗体分子により、異常にグリコシル化されたＩｇＡ１、自己抗体形成、腎臓における腎炎惹起性免疫複合体の沈着、炎症および腎機能の喪失、またはこれらの組合せが低減する。ある実施形態では、対象は、低リスクであり、例えば、軽微な尿異常（例えば、顕微鏡的血尿）を有し、糸球体濾過速度（ＧＦＲ）正常であり、かつ／または高血圧症を有さない。別の実施形態では、対象は、中～高リスクであり、例えば、０．５～１ｇ／ｄを超えるタンパク尿を有し、かつ／またはＧＦＲが低減しており（例えば、毎分３０～５０ｍｌ未満）、かつ／または高血圧症を有する。さらに別の実施形態では、対象は、急性または迅速なＧＦＲ低下を有し、例えば、ネフローゼ症候群もしくは急速進行性糸球体腎炎（ＲＰＧＮ）、または肉眼的血尿または他の一般的な原因に起因する急性腎傷害（ＡＫＩ）を有する。ある実施形態では、対象は、０．５ｇ／日を超える、例えば、０．５～１ｇ／日または１ｇ／日を超えるタンパク尿を有する。ある実施形態では、ＩｇＡ腎症に対する治療を受ける対象は、糸球体濾過速度（ＧＦＲ）が毎分５０ｍｌ未満、例えば、毎分３０ｍｌ未満である。

【１３０２】

本明細書に記載の抗体分子を使用して、様々な形態のＩｇＡ腎症またはＩｇＡ腎症に付随する障害もしくは状態を処置することができる。ある実施形態では、ＩｇＡ腎症に対する治療を受ける対象は、より進行性の慢性腎疾患（ＣＫＤ）を有し、推定ＧＦＲ（ｅＧＦＲ）が≧３０または４５である。ある実施形態では、ＩｇＡ腎症に対する治療を受ける対象は、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を有する。ある実施形態では、抗体分子を使用して、小児ＩｇＡ腎症を処置する。ある実施形態では、抗体分子を使用して、移植後ＩｇＡ腎症を処置する。ある実施形態では、抗体分子を使用して、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ）または皮膚血管炎を処置する。ある実施形態では、抗体分子により免疫細胞恒常性は著しく変化しない（例えば、保存可能である）。別の実施形態では、抗体分子により、ＩｇＡの完全な消失ではなくＩｇＡの低減がもたらされる。

【１３０３】

糖尿病性腎症

本明細書に記載の抗体分子を使用して、糖尿病性腎症を処置または防止することができる。糖尿病性腎症（または糖尿病性腎疾患としても公知である）は、例えば、腎臓の糸球体における毛細血管の損傷によって引き起こされる進行性の腎疾患である。糖尿病性腎症は、典型的には、ネフローゼ症候群および糸球体のびまん性瘢痕を特徴とする。これは、多くの場合、長期にわたる糖尿病に起因し、透析の主な理由になる。これは、糖尿病の小さな血管合併症に分類される。

【１３０４】

糖尿病性腎症の例示的な症状としては、これだけに限定されないが、重度の疲労、頭痛

、全身的な病感、悪心、嘔吐、頻尿、食欲不振、皮膚の痒み、または脚の腫れが挙げられる。糖尿病性腎症の原因としては、例えば、高血糖、進行性糖化最終産物形成が挙げられ得る。サイトカインが糖尿病性腎症の発症に関与する可能性がある。

【１３０５】

糖尿病は、体の代謝および血液循環に多数の変化を引き起こし、これらが組み合わさって過剰な活性酸素種を生成させる可能性が高い。これらの変化により腎臓の糸球体が損傷を受け、それにより、顕著な特色であるアルブミン尿が導かれる（Ｃａｏ ａｎｄ Ｃｏｏｐｅｒ Ｊ Ｄｉａｂｅｔｅｓ Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．２０１１；２（４）：２４３－２４７）。糖尿病性腎症が進行するにつれ、有窓内皮、糸球体基底膜、および上皮有足細胞で構成される糸球体濾過関門（ＧＦＢ）がますます損傷を受ける（Ｍｏｒａ－Ｆｅｒｎａｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．（Ｌｏｎｄ．）２０１４；５９２（Ｐｔ１８）：３９９７－４０１２）。糸球体基底膜の損傷により、血液中のタンパク質が漏出し、それにより、ボーマン嚢腔への別個の過ヨウ素酸シッフ陽性小結節としての蓄積が導かれる（Ｋｉｍｍｅｌｓｔｉｅｌ－Ｗｉｌｓｏｎ ｎｏｄｕｌｅｓ）。

【１３０６】

糖尿病性腎症の診断は、尿中のアルブミンの測定値が高レベルであることまたは腎機能低下の徴候に基づき得る（Ｌｅｗｉｓ ａｎｄ Ｍａｘｗｅｌｌ Ｐｒａｃｔｉｔｉｏｎｅｒ．２０１４；２５８（１７６８）：１３－７，２）。アルブミン測定値は、以下の通り定義することができる：正常アルブミン尿：尿中アルブミン排泄物が＜３０ｍｇ／２４時間；微量アルブミン尿：尿中アルブミン排泄物が３０～２９９ｍｇ／２４時間の範囲；臨床的（顕性）アルブミン尿：尿中アルブミン排泄物が≧３００ｍｇ／２４時間。腎機能を検査するために、人の推定糸球体濾過速度（ｅＧＦＲ）を血液試料から測定する。正常なｅＧＦＲは９０ｍｌ／分／１．７３ｍ^2～１２０ｍｌ／分／１．７３ｍ^{2}までにわたる。

【１３０７】

糖尿病性腎症を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤（例えば、カプトプリル、エナラプリル、リシノプリル、またはラミプリル）、アンジオテンシンＩＩ受容体遮断薬（ＡＲＢ）（例えば、カンデサルタンシレキセチル、イルベサルタン、ロサルタン、またはテルミサルタン）、カルシウムチャネル遮断薬（例えば、アムロジピン、ジルチアゼム、またはベラパミル）、利尿薬（例えば、クロルタリドン、ヒドロクロロチアジド、またはスピロノラクトン）、ベータ遮断薬（例えば、アテノロール、カルベジロール、またはメトプロロール）、および糖尿病管理（例えば、高血圧または血糖レベルの制御、または食塩摂取量の減少）が挙げられる。

【１３０８】

がん

本明細書に記載の抗体分子を使用して、がんを処置または防止することができる。本明細書に記載の抗体分子によって処置または防止することができる例示的ながんとしては、これだけに限定されないが、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、副腎皮質癌、カポジ肉腫、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、中枢神経系（ＣＮＳ）原発リンパ腫、肛門がん、虫垂癌、星状細胞腫、非定型奇形腫様／横紋筋肉腫様腫瘍、基底細胞癌、胆管がん、膀胱がん、骨がん（例えば、ユーイング肉腫もしくは骨肉腫および悪性線維性組織球腫）、脳腫瘍（例えば、星状細胞腫、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様／横紋筋肉腫様腫瘍、中枢神経系胚芽腫、中枢神経系胚細胞性腫瘍、頭蓋咽頭腫、もしくは上衣腫）、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍（例えば、消化管カルチノイド腫瘍）、心臓（ｃａｒｄｉａｃ）（心臓（ｈｅａｒｔ））腫瘍、胚芽腫、胚細胞性腫瘍、リンパ腫、子宮頸がん、胆管細胞癌、脊索腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性新生物、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、子宮体がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞性腫瘍、性腺外胚細胞

性腫瘍、眼のがん（例えば、眼内黒色腫もしくは網膜芽細胞腫）、卵管がん、骨の線維性組織球腫、骨肉腫、胆嚢がん、胃（ｇａｓｔｒｉｃ）（胃（ｓｔｏｍａｃｈ））がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞性腫瘍（例えば、中枢神経系腫瘍、頭蓋外腫瘍、性腺外腫瘍、卵巣がん、もしくは精巣がん）、妊娠性絨毛疾患、神経膠腫、ヘアリー細胞白血病、頭頸部がん、肝細胞（肝）がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵臓神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫、腎がん（例えば、腎細胞がんもしくはウィルムス腫瘍）、ランゲルハンス細胞組織球増殖症（ＬＣＨ）、喉頭がん、白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、もしくはヘアリー細胞白血病）、口唇・口腔がん、肝がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）もしくは小細胞肺がん）、リンパ腫（例えば、ａｉｄｓ関連、バーキットリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、もしくは中枢神経系（ＣＮＳ）原発リンパ腫）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、男性乳がん、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、黒色腫（例えば、眼内（眼）黒色腫）、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性扁平上皮性頸部がん、正中線上の癌、口腔がん（ｍｏｕｔｈ　ｃａｎｃｅｒ）、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性新生物、慢性骨髄増殖性新生物、鼻腔・副鼻腔がん、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、口腔がん（ｏｒａｌ　ｃａｎｃｅｒ）、口唇・口腔がん、中咽頭がん、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、卵巣がん（例えば、上皮性卵巣がんもしくは生殖細胞卵巣腫瘍）、膵がん、膵臓神経内分泌腫瘍（膵島細胞腫瘍）、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、腹膜がん、前立腺がん、直腸がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫（例えば、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、軟部肉腫、もしくは子宮肉腫）、セザリー症候群、皮膚がん（例えば、黒色腫、メルケル細胞癌、もしくは非黒色腫皮膚がん）、小腸がん、扁平上皮癌、精巣がん、のどのがん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、腎盤および尿管の移行上皮がん、尿道がん、子宮内膜がん、膣がん、外陰がん、またはこれらの転移性病変が挙げられる。

【１３０９】

ある実施形態では、がんは、血液がん、例えば、リンパ腫または白血病であり、例えば、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、またはリンパ形質細胞性リンパ腫から選択される。ある実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。別の実施形態では、がんは、固形腫瘍であり、例えば、結腸直腸がん、乳がん（例えば、乳癌）、食道がん（例えば、食道腺癌）、脳がん（例えば、神経膠芽腫）、または腎がん（例えば、腎細胞癌）から選択される。

【１３１０】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、リンパ腫を処置する。リンパ腫を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、化学療法、免疫療法、標的化薬物療法、放射線療法、および幹細胞移植が挙げられる。例示的な標的化薬物療法としては、ＣＤ２０阻害剤（例えば、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））またはイブリツモマブチウキセタン（ＺＥＶＡＬＩＮ（登録商標））が挙げられる。

【１３１１】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、白血病を処置する。白血病を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、化学療法、免疫療法、標的化薬物療法、放射線療法、および幹細胞移植が挙げられる。例示的な標的化薬物療法としては、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（登録商標））が挙げられる。

【１３１２】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、多発性骨髄腫を処置する。多発性骨髄腫を処

置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、化学療法、コルチコステロイド、免疫療法、標的化薬物療法、放射線療法、および幹細胞移植が挙げられる。例示的な標的化薬物療法としては、例えば、サリドマイド類似体（例えば、サリドマイド（ＴＨＡＬＯＭＩＤ（登録商標））、レナリドマイド（ＲＥＶＬＩＭＩＤ（登録商標））、またはポマリドミド（ＰＯＭＡＬＹＳＴ（登録商標））が挙げられる。

【１３１３】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する。ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、血漿交換法、化学療法、免疫療法、標的化薬物療法、および幹細胞移植が挙げられる。

【１３１４】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、結腸直腸がんを処置する。結腸直腸がんを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、外科手術、化学療法、放射線療法、免疫療法、および標的化薬物療法が挙げられる。例示的な標的化薬物療法としては、例えば、ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標））、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標））、および二重標的ＶＥＧＦＲ２－ＴＩＥ２チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、レゴラフェニブ（ＳＴＩＶＡＲＧＡ（登録商標））が挙げられる。

【１３１５】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、乳がん、例えば、乳癌を処置する。乳がんを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、外科手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、免疫療法、および標的化薬物療法が挙げられる。例示的な標的薬物療法としては、例えば、ＨＥＲ２阻害剤（例えば、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））、ペルツズマブ（ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標））、ａｄｏ－トラスツズマブ（ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標））、またはラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標））またはＶＥＧＦ阻害剤（例えば、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））が挙げられる。

【１３１６】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、食道がん、例えば、食道腺癌を処置する。食道がんを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、外科手術、化学療法、放射線療法、および免疫療法が挙げられる。

【１３１７】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、脳がん、例えば、神経膠芽腫を処置する。脳がんを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、外科手術、化学療法、放射線療法、放射線手術、免疫療法、および標的化薬物療法が挙げられる。例示的な標的化薬物療法としては、例えば、ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））が挙げられる。

【１３１８】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、腎がん、例えば、腎細胞癌を処置する。腎がんを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、外科手術、冷凍アブレーション、高周波アブレーション、放射線療法、免疫療法、および標的化薬物療法が挙げられる。例示的な標的化薬物療法としては、例えば、ＶＥＧＦ阻害剤（例えば、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（登録商標））、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、アキシチニブ（ＩＮＬＹＴＡ（登録商標））、パゾパニブ（ＶＯＴＲＩＥＮＴ（登録商標））、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標））、もしくはスニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標））、またはｍＴＯＲ阻害剤（例えば、テムシロリムス（ＴＯＲＩＳＥＬ（登録商標））もしくはエベロリムス（ＡＦＩＮＩＴＯ

Ｒ（登録商標））が挙げられる。
【１３１９】
免疫増殖性障害
本明細書に記載の抗体分子を使用して、免疫増殖性障害を処置または防止することができる。免疫増殖性障害（免疫増殖性疾患または免疫増生性新生物としても公知）は、免疫系の主要な細胞（例えば、Ｂ細胞、Ｔ細胞およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞）の異常な増殖または免疫グロブリン（例えば、抗体）の過剰産生を特徴とする免疫系の障害である。
【１３２０】
例示的な免疫増殖性障害としては、これだけに限定されないが、リンパ球増殖性障害（ＬＰＤ）、高ガンマグロブリン血症、およびパラプロテイン血症が挙げられる。リンパ球増殖性障害には、リンパ球が過剰な分量で産生されるいくつかの状態が含まれる。これらは、典型的には、免疫系が損なわれている患者において生じる。高ガンマグロブリン血症は、多くの場合、血清中の免疫グロブリンのレベルの上昇を特徴とする。パラプロテイン血症または単クローン性免疫グロブリン血症は、血液中に単一のモノクローナルガンマグロブリン（例えば、パラプロテイン）が過剰量で存在することである。ある実施形態では、抗体分子を使用して、モノクローナルＩｇＡ高ガンマグロブリン血症を処置する。
【１３２１】
血管炎
本明細書に記載の抗体分子を使用して、血管炎を処置または防止することができる。血管炎は、炎症によって血管が破壊される障害の群である。血管炎は、主に白血球遊走およびその結果生じる損傷によって引き起こされる。例示的な血管炎の型としては、これだけに限定されないが、顕微鏡的多発動脈炎（多発性血管炎）、ヴェグナー肉芽腫症、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病および結節性多発性動脈炎が挙げられる。
【１３２２】
ある実施形態では、抗体分子を使用して、ＩｇＡ血管炎を処置する。ある実施形態では、抗体分子を使用して、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＩｇＡ関連血管炎）を処置する。
【１３２３】
ヘノッホ－シェーンライン紫斑病（ＨＳＰ、アナフィラキシー様紫斑病、リウマチ性紫斑病、またはシェーンライン－ヘノッホ紫斑病としても公知）は、皮膚および他の器官の疾患であり、小児に影響を及ぼすことが最も一般的である。ＨＳＰは、全身性血管炎（血管の炎症）であり、ＩｇＡと補体第３成分（Ｃ３）の免疫複合体の小動脈、毛細血管、および細動脈への沈着を特徴とする。この疾患では皮膚に触知できる紫斑（小さな出血）が引き起こされる；多くの場合に関節痛および腹痛が伴う。腎臓障害が伴うと、尿中の少量の血液およびタンパク質が消失し得る；小さな割合の症例において、腎臓障害が慢性腎疾患、さらには不可逆的な腎損傷まで進行する。ＨＳＰには多くの場合、のどの感染などの感染が先行する。
【１３２４】
ヘノッホ－シェーンライン紫斑病の症状としては、例えば、皮疹（紫斑）、関節腫脹または関節痛（関節炎）、胃腸の症状（例えば、腹痛、悪心、嘔吐または血便）、および腎臓障害（例えば、尿中のタンパク質または血液）が挙げられる。ＨＳＰ患者ではＩｇＡの血清レベルが高い。
【１３２５】
ヘノッホ－シェーンライン紫斑病を定義するための標準としては、例えば、１９９０ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ（ＡＣＲ）分類（Ｍｉｌｌｓ ｅｔ ａｌ．（１９９０）．Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ａｎｄ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ ３３（８）：１１１４－２１）、１９９４ Ｃｈａｐｅｌ Ｈｉｌｌ Ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ（ＣＨＣＣ）（Ｊｅｎｎｅｔｔｅ ｅｔ ａｌ．（１９９４）Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ ａｎｄ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ ３７（２）：１８７－９

２）、ならびに２００６ Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｌｅａｇｕｅ Ａｇａｉｎｓｔ Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ（ＥＵＬＡＲ）およびＰｅｄｉａｔｒｉｃ Ｒｈｅｕｍａｔｏｌｏｇｙ Ｓｏｃｉｅｔｙ（ＰＲｅＳ）分類が挙げられ、これには、必須基準として触知可能の紫斑、それと共に以下の所見のうちの少なくとも１つ：びまん性腹痛、優性なＩｇＡ沈着（皮膚生検で確認される）、任意の関節における急性関節炎、および腎臓の関与（尿中の血液および／またはタンパク質の存在によって証明される）が含まれる（Ｏｚｅｎ ｅｔ ａｌ．（２００６）Ａｎｎａｌｓ ｏｆ Ｒｈｅｕｍａｔｉｃ Ｄｉｓｅａｓｅｓ ６５（７）：９３６－４１）。

【１３２６】

ヘノッホ－シェーンライン紫斑病を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、腹痛および関節痛の鎮痛薬、ステロイド（例えば、経口用ステロイドまたは静脈内メチルプレドニゾロン（ステロイド）、シクロホスファミドおよびジピリダモール、その後のプレドニゾンの組合せが挙げられる）。他のレジメンとして、例えば、ステロイド／アザチオプリン、およびステロイド／シクロホスファミド（ヘパリンおよびワルファリンを伴うもしくは伴わない）、または静脈注射用免疫グロブリン（ＩＶＩＧ）も挙げられる。

【１３２７】

別の実施形態では、抗体分子を使用して、急性増殖性糸球体腎炎、例えば、連鎖球菌感染後糸球体腎炎を処置する。

【１３２８】

急性増殖性糸球体腎炎は、腎臓の糸球体（糸球体腎炎）または小血管の障害である。急性増殖性糸球体腎炎は細菌感染、典型的にはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ細菌型１２、４および１（膿痂疹）の皮膚感染症の一般的な合併症であるが、連鎖球菌による咽頭炎後にも生じ、それは感染後または連鎖球菌感染後糸球体腎炎としても公知である。感染により、腎臓内の血管に炎症が引き起こされ、それにより腎臓器官の尿濾過能が妨害される。

【１３２９】

この障害の病態生理は、免疫複合体により媒介される機構と一致する。この障害では、異なる抗原性決定因子を有し、したがって糸球体内の部位に対する親和性を有するタンパク質が産生される。糸球体への結合が生じるとすぐに、プロパージンとの相互作用により、補体が活性化される。補体結合により追加の炎症性メディエーターの生成が引き起こされる。

【１３３０】

急性増殖性糸球体腎炎の症状としては、例えば、血尿、乏尿、浮腫、高血圧症、発熱、頭痛、倦怠感、食欲不振、および悪心が挙げられる。

【１３３１】

急性増殖性糸球体腎炎を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、血圧（ＢＰ）管理および乏尿性急性腎傷害を有する個体におけるカリウム量の管理が挙げられる。

【１３３２】

自己免疫障害

本明細書に記載の抗体分子を使用して、自己免疫障害を処置または防止することができる。本明細書に記載の抗体分子によって処置または防止することができる例示的な自己免疫障害としては、これだけに限定されないが、急性散在性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）、急性壊死性出血性白質脳炎、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗ＧＢＭ／抗ＴＢＭ腎炎、抗リン脂質症候群（ＡＰＳ）、自己免疫性血管性浮腫、自己免疫性再生不良性貧血、自己免疫性自律神経障害、自己免疫性肝炎、自己免疫性高脂血症、自己免疫性免疫不全、自己免疫性内耳疾患（ＡＩＥＤ）、自己免疫性心筋炎、自己免疫性卵巣炎、自己免疫性膵炎、自己免疫性網膜症、自己免疫性血小板減少性紫斑病（ＡＴＰ）、自己免疫性甲状腺疾患、自己免疫性蕁麻疹、軸索型および神経型ニューロパチー、バロー病、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、キャッスルマン

病、小児脂肪便症、シャガス病、慢性疲労症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（ＣＩＤＰ）、慢性再発性多発性骨髄炎（ＣＲＭＯ）、チャーグ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡／良性粘膜類天疱瘡、クローン病、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、ＣＲＥＳＴ病、本態性混合性クリオグロブリン血症、脱髄性ニューロパチー、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病（視神経脊髄炎）、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、実験的アレルギー性脳脊髄炎、エバンス症候群、線維筋痛症、線維性肺胞炎、巨細胞性動脈炎（側頭動脈炎）、巨細胞心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症（ＧＰＡ）（以前はヴェグナー肉芽腫症と称されていた）、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本脳炎、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病、妊娠性疱疹、低ガンマグロブリン血症、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、ＩｇＡ腎症、ＩｇＧ４関連硬化性疾患、免疫調節性リポタンパク質、封入体筋炎、間質性膀胱炎、若年性関節炎、若年性糖尿病（１型糖尿病）、若年性筋炎、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破壊性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状ＩｇＡ病（ＬＡＤ）、ループス（ｐｕｐｕｓ）（ＳＬＥ）、ライム病、慢性メニエール病、顕微鏡的多発血管炎、混合性結合組織病（ＭＣＴＤ）、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多発性硬化症、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎（デビック）、好中球減少症、眼部瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ、ＰＡＮＤＡＳ（小児自己免疫性溶連菌関連性精神神経障害）、傍腫瘍性小脳変性症、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）、パリー・ロンベルク症候群、パーソネージ・ターナー症候群、毛様体扁平部炎（周辺部ぶどう膜炎）、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血、ＰＯＥＭＳ症候群、結節性多発性動脈炎、Ｉ型、ＩＩ型およびＩＩＩ型自己免疫性多染性症候群、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、プロゲステロン皮膚炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、乾癬、乾癬性関節炎、特発性肺線維症、壊疽性膿皮症、赤芽球ろう、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、レストレスレッグス症候群、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子精巣自己免疫、全身硬直症候群、亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）、スザック症候群、交感性眼炎、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病（ＴＴＰ）、トロサ・ハント症候群、横断性脊髄炎、１型糖尿病、潰瘍性大腸炎、未分化結合組織病（ＵＣＴＤ）、ぶどう膜炎、血管炎、小水疱性皮膚炎、白斑、ヴェグナー肉芽腫症（多発血管炎性肉芽腫症（ＧＰＡ）としても公知）が挙げられる。

【１３３３】

ある実施形態では、自己免疫障害は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、線状ＩｇＡ水疱性疾患（例えば、直鎖状免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ）皮膚病）、またはＩｇＡ媒介性後天性表皮水疱症である。

【１３３４】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、関節リウマチを処置する。関節リウマチを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、ＮＳＡＩＤ、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）、疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤ）（例えば、メトトレキサート（ＴＲＥＸＡＬＬ（登録商標））、レフルノミド（ＡＲＡＶＡ（登録商標））、ヒドロキシクロロキン（ＰＬＡＱＵＥＮＩＬ（登録商標））、またはスルファサラジン（ＡＺＵＬＦＩＤＩＮＥ（登録商標））、生物学的応答修飾物質（例えば、アバタセプト（ＯＲＥＮＣＩＡ（登録商標））、アダリムマブ（ＨＵＭＩＲＡ（登録商標））、アナキンラ（ＫＩＮＥＲＥＴ（登録商標））、セルトリズマブ（ＣＩＭＺＩＡ（登録商標））、エタネルセプト（ＥＮＢＲＥＬ（登録商標））、ゴリムマブ（ＳＩＭＰＯＮＩ（登録商標））、インフリキシマブ（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（登録商標））、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））およびトシリズマブ（ＡＣＴＥＭＲＡ（登録商標））、またはトファシチニブ（ＸＥＬＪＡＮＺ（登録商標））

）、または外科手術が挙げられる。

【１３３５】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）を処置する。ＳＬＥを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、ＮＳＡＩＤ、抗マラリア薬（例えば、ヒドロキシクロロキン（ＰＬＡＱＵＥＮＩＬ（登録商標））、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン（ＩＭＵＲＡＮ（登録商標）、ＡＺＡＳＡＮ（登録商標））、ミコフェノール酸（ＣＥＬＬＣＥＰＴ（登録商標））、レフルノミド（ＡＲＡＶＡ（登録商標））、もしくはメトトレキサート（ＴＲＥＸＡＬＬ（登録商標））、またはＢＡＦＦ阻害剤（例えば、ベリムマブ（ＢＥＮＬＹＳＴＡ（登録商標））が挙げられる。

【１３３６】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、線状ＩｇＡ水疱性疾患（例えば、直鎖状免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ）皮膚病）を処置する。線状ＩｇＡ水疱性疾患（例えば、直鎖状免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ）皮膚病）を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾンもしくはプレドニゾロン）、抗生物質（例えば、テトラサイクリン、エリスロマイシン、スルファピリジン）、コルヒチン、またはミコフェノール酸モフェチルが挙げられる。

【１３３７】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、ＩｇＡ媒介性後天性表皮水疱症を処置する。ＩｇＡ媒介性後天性表皮水疱症を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、抗生物質、抗炎症薬（例えば、コルチコステロイド）、または外科手術が挙げられる。

【１３３８】

線状ＩｇＡ水疱症

本明細書に記載の抗体分子を使用して、ＩｇＡ皮膚炎、例えば、線状ＩｇＡ水疱性疾患／直鎖状免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ）皮膚病、およびＩｇＡ媒介性後天性表皮水疱症を処置または防止することができる。線状ＩｇＡ水疱症は、皮膚粘膜の自己免疫疾患であり、ＩｇＡの線状沈着および真皮表皮接合部の破壊を特徴とする。ある実施形態では、線状ＩｇＡ水疱症は、透明帯および線維細網層などの基底膜タンパク質に対する自己免疫反応である。基底膜は表皮を真皮に繋ぎとめ、皮膚の安定化に役立っている。ＩｇＡ抗体がそのようなタンパク質を標的とすると、基底膜が不安定化し、その結果、張りつめた水疱が形成される。ある実施形態では、線状ＩｇＡ水疱症は、薬物誘導型（例えば、抗生物質（例えば、バンコマイシン）、降圧薬、および非ステロイド性抗炎症剤によって誘導される）、別の疾患または障害（例えば、リンパ球増殖性障害、感染症、潰瘍性大腸炎、または全身性ループス（ＳＬＥ））に付随するものである。ある実施形態では、線状ＩｇＡ水疱症は、特発性のものであり得る。小児では線状ＩｇＡ水疱症の病変は一般に下腹部、会陰部、および大腿内側に局在する。成人では病変は一般に伸筋表面、体幹、臀部、および顔に局在する。

【１３３９】

線状ＩｇＡ水疱症の例示的な症状としては、これだけに限定されないが、前駆症状としてのそう痒、焼けるような眼の痛みおよび眼からの分泌物、赤みがあるもしくは正常に見える皮膚の基底部の張りつめた水疱の形成、古典的な宝石クラスター徴候をもたらす、もしくは一連のビーズ徴候をもたらす水疱の縁に線状に沿った、水疱の密集、および／または、炎症部位における散在性の赤いでこぼこもしくは斑が挙げられる。

【１３４０】

線状ＩｇＡ水疱症は、臨床的、免疫学的、および病理組織学的検査を使用して診断することができる。典型的には水疱の皮膚生検が実施され、線状ＩｇＡ水疱症を典型的に示す基底膜帯域に沿った線状パターンのＩｇＡ沈着物の存在を検出するために、免疫蛍光法も

実施され得る。

【１３４１】

線状ＩｇＡ水疱症を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、ダプソン、スルホンアミド、スルファピリジン、ミコフェノール酸モフェチル、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾンまたはプレドニゾロン）、コルヒチン）、抗生物質（例えば、テトラサイクリン、エリスロマイシン、スルファピリジン）、ニコチンアミド、または外科手術が挙げられる。

【１３４２】

ＩｇＭ媒介性ニューロパチー

本明細書に記載の抗体分子を使用して、ＩｇＭ媒介性ニューロパチー、例えば、抗ミエリン関連糖タンパク質（ＭＡＧ）末梢性ニューロパチーまたは抗ＧＭ１抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチーを処置または防止することができる。ある実施形態では、本明細書に記載の抗体分子を使用して、抗ＭＡＧニューロパチーを処置または防止することができる。抗ＭＡＧニューロパチーは、髄鞘およびシュワン細胞において見いだされるミエリン関連糖タンパク質（ＭＡＧ）に対する自己抗体の発生を特徴とする。これらの自己抗体により、ＭＡＧ機能およびニューロンシグナル伝達が損なわれ、それにより神経機能の喪失ならびに知覚機能および運動機能に関する問題が導かれる可能性がある。ある実施形態では、抗ＭＡＧニューロパチーの結果として、単クローン性免疫グロブリン血症、例えば、ＩｇＭ単クローン性免疫グロブリン血症が生じる。

【１３４３】

抗ＭＡＧニューロパチーの例示的な症状としては、これだけに限定されないが、感覚消失、例えば、足指および手指の感覚消失、振動感覚の消失、不安定歩行、手および脚の振戦、または衰弱が挙げられる。

【１３４４】

抗ＭＡＧニューロパチーは、臨床的特色、電気診断検査、および血清ＩｇＭタンパク質レベルの測定を使用して診断することができる。

【１３４５】

抗ＭＡＧニューロパチーを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、シクロホスファミド、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））、血漿交換法、または静脈注射用免疫グロブリン（ＩｖＩｇ）が挙げられる。

【１３４６】

ある実施形態では、本明細書に記載の抗体分子を使用して、抗ＧＭ１ガングリオシド抗体に関連するＩｇＭ媒介性ニューロパチー、例えば、多巣性運動ニューロパチー（ＭＭＮ）を処置または防止することができる。ＭＭＮは、進行性の無症候性筋力低下および萎縮を特徴とする。ある実施形態では、ＭＭＮに対する処置を受ける対象は、ＩｇＭ抗ＧＭＩ１ガングリオシド抗体を有する。例示的な症状としては、これだけに限定されないが、機能的運動障害、ガングリオシド蓄積、ＣＳＦタンパク質の増加、筋痙攣、腱反射の低下、進行性筋力低下、手および前腕の衰弱、痙攣、不随意収縮もしくは単収縮、下垂手もしくは下垂足、または患部筋肉の萎縮が挙げられる。ある実施形態では、ＭＭＮは、異常な免疫応答に起因する。ＭＭＮは、臨床的特色、電気診断検査、および血清ＩｇＭタンパク質レベルの測定を使用して診断することができる。ＭＭＮを処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、静脈注射用免疫グロブリン（ＩｖＩｇ）、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））、シクロホスファミド、または理学療法が挙げられる。

【１３４７】

ワルデンストレームマクログロブリン血症

本明細書に記載の抗体分子を使用して、ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置または防止することができる。ワルデンストレームマクログロブリン血症は、典型的には骨髄におけるリンパ形質細胞過剰を特徴とする血液がんである。ある実施形態では、ワ

ルデンストレームマクログロブリン血症はリンパ形質細胞性リンパ腫に分類される。これらの異常な細胞は、一般に、リンパ球およびＢ細胞の特徴を含み、ＩｇＭの異常発現を示す、例えば、過剰なＩｇＭを産生する。ある実施形態では、過剰なＩｇＭが種々の器官、例えば、心臓および／または腎臓において発達し、その結果、アミロイドーシスが生じる。ある実施形態では、種々の組織におけるリンパ形質細胞の蓄積により、肝腫大、脾腫、またはリンパ節腫大がもたらされる。

【１３４８】

ワルデンストレームマクログロブリン血症は、成長が緩徐なリンパ腫であり得る。ある実施形態では、ワルデンストレームマクログロブリン血症は、臨床的に重要なものでなく、無痛性の場合がある。ある実施形態では、ワルデンストレームマクログロブリン血症は、臨床的に重要なものであり得る。ある実施形態では、ワルデンストレームマクログロブリン血症は、遺伝子変異、例えば、ＭＹＤ８８遺伝子および／またはＣＸＣＲ４遺伝子の変異の組合せに起因する。

【１３４９】

ワルデンストレームマクログロブリン血症の例示的な症状としては、これだけに限定されないが、皮下出血しやすいこと、鼻出血、歯肉出血、疲労、体重減少、末梢性ニューロパチー（手足のしびれ）、貧血、発熱、頭痛、息切れ、視覚の変化（例えば、ぼやけもしくは視力喪失）、浮動性めまい、運動失調、寒冷グロブリン血症、錯乱、または寝汗が挙げられる。

【１３５０】

ワルデンストレームマクログロブリン血症は、例えば、血球数、血液中のＩｇＭタンパク質レベルを検出する、および／または、器官機能、例えば、腎機能および／または肝機能を測定するための血液検査によって診断することができる。ワルデンストレームマクログロブリン血症はまた、骨髄生検および／またはイメージング検査、例えば、ＣＴスキャンまたはＰＥＴスキャンを使用して診断および／または予後判定することもできる。

【１３５１】

ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、血漿交換法、化学療法、免疫療法、標的化薬物療法、および幹細胞移植が挙げられる。

【１３５２】

ループス腎炎

本明細書に記載の抗体分子を使用して、ループス腎炎を処置または防止することができる。ループス腎炎は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）の最も重症の器官顕在化を構成し得る糸球体腎炎のひとつの形態である自己免疫障害である。ループス腎炎により、腎臓において自己抗体が導かれ、それにより、炎症、例えば、ネフロンの炎症が引き起こされ、腎機能、例えば、廃棄物の除去および濾過が損なわれる。ループス腎炎により恒久的な瘢痕および腎臓損傷、および場合によって末期腎疾患（ＥＳＲＤ）がもたらされる。ループス腎炎は多くの場合、ループスを発症して５年以内の対象において発症する。

【１３５３】

ループス腎炎の例示的な症状としては、これだけに限定されないが、血尿（ｂｌｏｏｄ ｉｎ ｔｈｅ ｕｒｉｎｅ）（血尿（ｈｅｍａｔｕｒｉａ））、タンパク尿、泡沫状の尿（例えば、過剰な尿中のタンパク質に起因する泡沫状の尿）、排尿の増加、浮腫、関節痛、高血圧、手、足首、および足の腫脹、過剰レベルの血中クレアチン、筋痛、体重増加、病因不明の発熱、典型的には顔に（例えば、鼻および顔にわたって）局在する赤い皮疹が挙げられる。

【１３５４】

ループス腎炎の診断は、尿検査、ならびに尿中の血液、細胞円柱（例えば、多くの場合に血液中および／もしくは腎臓の細管において見いだされる細胞断片）、およびタンパク質レベルの測定に基づき得る。診断はまた、腎機能を推定するための血液検査、例えば、血中尿素窒素（ＢＵＮ）検査を伴うまたは伴わないクレアチン血液検査に基づき得る。さ

らに、腎機能を検査するために、その人の推定糸球体濾過速度（ｅＧＦＲ）を血液試料から測定することができる。腎臓生検を実施することもでき、これは、ループス腎炎の病期決定のために使用することができる。ある実施形態では、ループス腎炎は、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｎｅｐｈｒｏｌｏｇｙ／Ｒｅｎａｌ Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ Ｓｏｃｉｅｔｙ（ＩＳＮ／ＲＰＳ）分類体系の下で、最小メサンギウム糸球体腎炎（クラスＩ）、メサンギウム増殖性ループス腎炎（クラスＩＩ）、限局性ループス腎炎（＜５０％の糸球体）（クラスＩＩＩ）、びまん性分節性または全節性ループス腎炎（＞５０％の糸球体）（クラスＩＶ）、膜性腎炎（クラスＶ）、または進行性硬化性ループス腎炎（クラスＶＩ）を含む６つの病期のうちの１つに分類される。

【１３５５】

ループス腎炎を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、これだけに限定されないが、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、カルシニューリン阻害剤（例えば、アザチオプリンまたはタクロリムス）、シクロスポリンＡ、ヒドロキシクロロキン、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））、ベリムマブ、透析、腎移植、コルチコステロイドアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤とアンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、利尿薬、ベータ遮断薬、および／またはカルシウムチャネル遮断薬が挙げられる。

【１３５６】

他の障害

本明細書に記載の抗体分子を使用して、他の障害、例えば、ＩｇＡ天疱瘡、小児脂肪便症、またはアルコール性硬変症を処置または防止することができる。

【１３５７】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、ＩｇＡ天疱瘡を処置または防止する。ＩｇＡ天疱瘡を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、コルチコステロイド、免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン（ＩＭＵＲＡＮ（登録商標））、メトトレキサート（ＴＲＥＸＡＬＬ（登録商標））、またはミコフェノール酸モフェチル（ＣＥＬＬＣＥＰＴ（登録商標））、ＣＤ－２０阻害剤（例えば、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））、抗生物質、抗ウイルス剤、または抗真菌剤が挙げられる。

【１３５８】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、小児脂肪便症を処置または防止する。小児脂肪便症を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、グルテンフリー食、ビタミンもしくはミネラルサプリメント、またはステロイドが挙げられる。

【１３５９】

ある実施形態では、抗体分子を使用して、アルコール性硬変症を処置または防止する。アルコール性硬変症を処置するために本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる他の処置としては、例えば、免疫抑制剤（例えば、アザチオプリン、プレドニゾン、アザチオプリン、シクロスポリン、またはメトトレキサート）または肝移植が挙げられる。

【１３６０】

併用療法

抗体分子を他の治療と組み合わせて使用することができる。例えば、併用療法は、１つまたは複数の追加の治療剤、例えば、本明細書に記載の１つまたは複数の追加の治療剤と共に製剤化され、かつ／またはそれと共に投与される抗体分子を含み得る。他の実施形態では、抗体分子を他の治療処置モダリティー、例えば、本明細書に記載の他の治療処置モダリティーと組み合わせて投与する。そのような併用療法では、投与される治療剤をより少ない投薬量で有利に利用し、したがって、種々の単独療法に付随する、可能性のある毒性または併発症を回避することができる。

【１３６１】

「組み合わせて」投与するとは、本明細書で使用される場合、障害に伴う対象の苦痛の前またはその過程中に、２つ（またはそれよりも多くの）異なる処置を対象に送達することを意味する。ある実施形態では、２つまたはそれよりも多くの処置を予防的に、例えば、対象が障害を有するまたは障害の診断を受ける前に送達する。別の実施形態では、２つまたはそれよりも多くの処置を、対象が障害を発症したまたは障害の診断を受けた後に送達する。一部の実施形態では、１つの処置の送達が第２の処置の送達が開始される時にまだ行われており、したがって、重複が存在する。これは、本明細書において「同時」または「同時送達」と称されることがある。他の実施形態では、一方の処置の送達は、他方の処置の送達が開始される前に終了する。他の実施形態では、１つの処置の送達は他の処置の送達が開始される前に終了する。いずれかの場合の一部の実施形態では、処置は併用投与に起因してより効果的である。例えば、第２の処置は、第２の処置を第１の処置の非存在下で投与した場合と比して、より効果的である、例えば、より少ない第２の処置で等価の効果が見られる、もしくは第２の処置により症状が大きな程度まで低減する、または第１の処置を用いて類似の状況が見られる。一部の実施形態では、送達は、障害に関連する症状または他のパラメータの低減が、一方の処置を他方の処置の非存在下で送達した場合に観察されるものよりも大きくなるようなものである。２つの処置の効果は、部分的に相加的である、完全に相加的である、または相加的を超えるものであり得る。送達は、送達される第１の処置の効果が、第２の処置が送達された時にまだ検出可能なものであり得る。

【１３６２】

ある特定の実施形態では、追加の作用剤は、第２の抗体分子、例えば、第１の抗体分子とは異なる抗体分子である。一部の実施形態では、第２の抗体分子は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子（例えば、第１の抗体分子とは異なる抗ＡＰＲＩＬ抗体分子）である。組み合わせて使用することができる例示的な抗体分子としては、これだけに限定されないが、表１または５に列挙されている抗体分子の任意の組合せが挙げられる。ある実施形態では、第２の抗体分子は、シベプレンリマブまたはその機能性断片、バリアント、もしくは誘導体である。

【１３６３】

ある実施形態では、抗体分子を、ＴＡＣＩ－ＩｇＧ融合タンパク質と組み合わせて投与する。ある実施形態では、抗体分子を、テリタシセプトまたはその機能性断片、バリアント、もしくは誘導体と組み合わせて投与する。

【１３６４】

ある実施形態では、抗体分子を、Ｃ１阻害剤（例えば、Ｃ１ｓ阻害剤）と組み合わせて投与する。ある実施形態では、抗体分子を、スチムリマブまたはその機能性断片、バリアント、もしくは誘導体と組み合わせて投与する。

【１３６５】

ある実施形態では、抗体分子を、抗ＣＤ２０抗体分子と組み合わせて投与する。ある実施形態では、抗体分子を、リツキシマブまたはその機能性断片、バリアント、もしくは誘導体と組み合わせて投与する。

【１３６６】

ある実施形態では、抗体分子を第２の治療と組み合わせて投与して、ＩｇＡ腎症を処置または防止する。ある実施形態では、抗体分子を第２の治療と組み合わせて投与して、半月体形成性糸球体腎炎（ＧＮ）を伴うＩｇＡ腎症を処置または防止する。

【１３６７】

ある実施形態では、抗体分子を、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤またはアンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）と組み合わせて投与する。

【１３６８】

ある実施形態では、抗体分子を、Ｆｃデコイ受容体、例えば、可溶性Ｆｃ受容体と組み合わせて投与する。ある実施形態では、可溶性Ｆｃ受容体は、可溶性Ｆｃ－ガンマ受容体ＩＩＢである。ある実施形態では、可溶性Ｆｃ受容体は、ＳＭ１０１／ＢＡＸ　１８１０

（Ｂａｘａｌｔａ）である。ある実施形態では、可溶性Ｆｃ受容体を、１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇの間、例えば、５ｍｇ／ｋｇ～１５ｍｇ／ｋｇの間、１２ｍｇ／ｋｇ～２４ｍｇ／ｋｇの間、または２０ｍｇ／ｋｇ～３０ｍｇ／ｋｇの間の用量で投与する。

【１３６９】

ある実施形態では、抗体分子を持続性コルチコトロピン（ＡＣＴＨＡＲ（登録商標））と組み合わせて投与する。持続性コルチコトロピンは、副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）類似体である。ある実施形態では、持続性コルチコトロピンを、５０Ｕ～１５０Ｕの間、例えば、８０Ｕ～１２０Ｕの間の用量で、皮下注射により、１週間に２回または３回、投与する。ある実施形態では、持続性コルチコトロピンを、１２０Ｕの用量で、例えば、１週間に１回、２回、または３回、皮下注射によって投与する。

【１３７０】

ある実施形態では、抗体分子をミコフェノール酸モフェチル（ＭＭＦ）と組み合わせて投与する。ミコフェノール酸モフェチルは、免疫抑制剤かつイノシン一リン酸脱水素酵素（ＩＭＰＤＨ）阻害剤であるミコフェノール酸（ＭＰＡ）の２－モルホリノエチルエステルである。ある実施形態では、ミコフェノール酸モフェチルを、０．５ｇ～２ｇの間、例えば、１ｇ～１．５ｇの間または１．５ｇ～２ｇの間の用量で、例えば、１日１回、２回、または３回、経口投与または静脈内投与する。

【１３７１】

ある実施形態では、抗体分子をボルテゾミブ（ＶＥＬＣＡＤＥ（登録商標））と組み合わせて投与する。ボルテゾミブ、［（１Ｒ）－３－メチル－１－（｛（２Ｓ）－３－フェニル－２－［（ピラジン－２－イルカルボニル）アミノ］プロパノイル｝アミノ）ブチル］ボロン酸としても公知であり、プロテアソーム阻害剤である。ある実施形態では、ボルテゾミブを、０．５ｍｇ／ｍ^2～２．５ｍｇ／ｍ^{2}の間、例えば、１ｍｇ／ｍ^2～１．５ｍｇ／ｍ^{2}の間の用量で、例えば、３日に１回または週に１回、投与する。

【１３７２】

ある実施形態では、抗体分子をアロプリノール（ＺＹＬＯＰＲＩＭ（登録商標））と組み合わせて投与する。アロプリノールは、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４（２Ｈ）－オンとしても公知であり、プリン類似体である。ある実施形態では、アロプリノールを、約５０ｍｇ～１０００ｍｇの間、例えば、１００ｍｇ～６００ｍｇの間または２００ｍｇ～３００ｍｇの間の用量で、例えば、１日１回または２日に１回、経口投与する。

【１３７３】

ある実施形態では、抗体分子をプレドニゾンおよび／またはシクロホスファミドと組み合わせて投与する。ある実施形態では、プレドニゾンを、０．２ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇの間、例えば、０．５ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇの間の用量で、例えば、１日１回、投与する。ある実施形態では、シクロホスファミドを、０．２ｇ～２ｇの間、例えば、０．５ｇ～１ｇの間の用量で、例えば、１日１回、投与する。

【１３７４】

ある実施形態では、抗体分子を、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標））と組み合わせて投与する。リツキシマブは、キメラ抗ＣＤ２０モノクローナル抗体である。ある実施形態では、リツキシマブを、１００ｍｇ／ｍ^2～５００ｍｇ／ｍ^{2}の間、例えば、２００ｍｇ／ｍ^2～４５０ｍｇ／ｍ^{2}の間または３００ｍｇ／ｍ^2～４００ｍｇ／ｍ^{2}の間の用量で、例えば、週に１回、２週間に１回、４週間に１回、または８週間に１回、静脈内投与する。

【１３７５】

ある実施形態では、抗体分子をブリシビモドと組み合わせて投与する。ブリシビモドは、Ａ－６２３またはＡＭＧ　６２３としても公知であり、Ｂ細胞活性化因子（ＢＡＦＦ、Ｂリンパ球刺激物質またはＢＬｙＳとしても公知）の選択的アンタゴニストである。

【１３７６】

ある実施形態では、抗体分子をブデソニドと共に投与する。ある実施形態では、ブデソ

ニドは、ブデソニドを放出する経口製剤であるＮＥＦＥＣＯＮ（登録商標）である。
【１３７７】
ある実施形態では、抗体分子をバルサルタンおよび／またはプロブコールと共に投与する。ある実施形態では、バルサルタンを、５０ｍｇ／日～２００ｍｇ／日の間、例えば、８０ｍｇ／日～１６０ｍｇ／日の間の用量で投与する。ある実施形態では、プロブコールを、５００ｍｇ／日～１０００ｍｇ／日の間、例えば、７００ｍｇ／日～８００ｍｇ／日の間の用量で投与する。
【１３７８】
ある実施形態では、抗体分子をＯＰＬ－ＣＣＬ２－ＬＰＭと組み合わせて投与する。ＯＰＬ－ＣＣＬ２－ＬＰＭは、ヒトＣＣＬ２（単球化学誘引物質タンパク質－１）ケモカインとＳｈｉｇｅｌｌａ　ｄｙｓｅｎｔｅｒｉａｅホロ毒素（ＳＡ１）の酵素的に活性なＡ１ドメインの短縮形態との融合物で構成される組換え融合タンパク質である。ある実施形態では、ＯＰＬ－ＣＣＬ２－ＬＰＭを、０．００１ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇの間、例えば、０．０１ｍｇ／ｋｇ～０．５ｍｇ／ｋｇの間または０．０５ｍｇ／ｋｇおよび０．１ｍｇ／ｋｇの用量で、例えば、静脈内に投与する。
【１３７９】
ある実施形態では、抗体分子をメチルプレドニゾロンと組み合わせて投与する。ある実施形態では、メチルプレドニゾロンを、０．１ｍｇ／ｋｇ／日～２ｍｇ／ｋｇ／日の間、例えば、０．２ｍｇ／ｋｇ／日～１．５ｍｇ／ｋｇ／日の間または０．５ｍｇ／ｋｇ／日～１ｍｇ／ｋｇ／日の間の用量で、例えば、経口的に投与する。
【１３８０】
ある実施形態では、抗体分子をシロリムスと組み合わせて投与する。シロリムスは、ラパマイシンとしても公知であり、ＩＬ－２および他のサイトカイン受容体依存性シグナルトランスダクション機構をｍＴＯＲに対する作用によって阻害し、それにより、ＴおよびＢ細胞の活性化を遮断し得る。ある実施形態では、シロリムスを、０．２ｍｇ／日～２ｍｇ／日の間、例えば、０．５ｍｇ／日～１ｍｇ／日の間の用量で投与する。
【１３８１】
ある実施形態では、抗体分子をレニン－アンジオテンシン系（ＲＡＳ）遮断薬と組み合わせて投与する。例えば、ＲＡＳ遮断薬は、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤またはＡＴ１受容体遮断薬（ＡＲＢ）であり得る。本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる例示的なＡＣＥ阻害薬としては、例えば、ベナゼプリル（ＬＯＴＥＮＳＩＮ（登録商標））、カプトプリル、エナラプリル（ＶＡＳＯＴＥＣ（登録商標））、ホシノプリル、リシノプリル（ＺＥＳＴＲＩＬ（登録商標））、モエキシプリル（ＵＮＩＶＡＳＣ（登録商標））、ペリンドプリル（ＡＣＥＯＮ（登録商標））、キナプリル（ＡＣＣＵＰＲＩＬ（登録商標））、ラミプリル（ＡＬＴＡＣＥ（登録商標））、またはトランドラプリル（ＭＡＶＩＫ（登録商標））が挙げられる。本明細書に記載の抗体分子と組み合わせて使用することができる例示的なＡＴ１受容体遮断薬としては、例えば、カンデサルタン（ＡＴＡＣＡＮＤ（登録商標））、エプロサルタン（ＴＥＶＥＴＥＮ（登録商標））、イルベサルタン（ＡＶＡＰＲＯ（登録商標））、ロサルタン（ＣＯＺＡＡＲ（登録商標））、オルメサルタン（ＢＥＮＩＣＡＲ（登録商標））、テルミサルタン（ＭＩＣＡＲＤＩＳ（登録商標））、またはバルサルタン（ＤＩＯＶＡＮ（登録商標））が挙げられる。
【１３８２】
ある実施形態では、抗体分子をホスタマチニブと組み合わせて投与する。ホスタマチニブは、脾臓チロシンキナーゼ（Ｓｙｋ）酵素の阻害剤である活性化合物タマチニブ（Ｒ－４０６）のプロドラッグである。ある実施形態では、ホスタマチニブを、約５０ｍｇ～２００ｍｇの間、例えば、１００ｍｇ～１５０ｍｇの間の用量で、例えば、毎日、例えば、経口投与する。
【１３８３】
ある実施形態では、抗体分子をパリカルシトールと組み合わせて投与する。ある実施形

態では、パリカルシトールを、約０．２ｍｇ～２ｍｇの間、例えば、０．５ｍｇ～１ｍｇの間の用量で、例えば、毎日、投与する。

【１３８４】

ある実施形態では、抗体分子をラミプリルと組み合わせて投与する。ある実施形態では、ラミプリルを、約０．５ｍｇ～５ｍｇの間、例えば、１ｍｇ～４ｍｇの間または２ｍｇ～３ｍｇの間の用量で、例えば、毎日、投与する。

【１３８５】

ある実施形態では、抗体分子をアンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤と組み合わせて投与する。ある実施形態では、ＡＣＥ阻害薬は、エナラプリル（ＶＡＳＯＴＥＣ（登録商標））である。

【１３８６】

ある実施形態では、抗体分子を免疫抑制剤と組み合わせて投与する。ある実施形態では、免疫抑制剤は、タクロリムスである。タクロリムスは、ＦＫ－５０６またはフジマイシンとしても公知であり、マクロライドカルシニューリン阻害剤である。

【１３８７】

ある実施形態では、抗体分子をオメガ－３脂肪酸と組み合わせて投与する。

【１３８８】

ある実施形態では、抗体分子をＣＣＸ１６８と組み合わせて投与する。ＣＣＸ１６８は、経口投与されるＣ５ａＲ阻害剤である。

【１３８９】

他の障害を処置または防止するために本明細書に記載の抗体分子または組成物と組み合わせて使用することができる例示的な治療は本明細書の「障害を処置または防止する方法」の節にも記載されている。

【１３９０】

診断方法

一部の態様では、本開示は、ＡＰＲＩＬの存在をｉｎ　ｖｉｔｒｏ（例えば、生検試料または血液試料などの生体試料中）またはｉｎ　ｖｉｖｏ（例えば、対象におけるｉｎ　ｖｉｖｏイメージング）で検出する診断方法を提供する。本方法は、（ｉ）試料に本明細書に記載の抗体分子を接触させる、または対象に抗体分子を投与するステップ；（必要に応じて）（ｉｉ）参照試料、例えば対照試料（例えば、対照生体試料、例えば、生検試料もしくは血液試料など）または対照対象に本明細書に記載の抗体分子を接触させるステップ；および（ｉｉｉ）試料もしくは対象または対照試料もしくは対象における抗体分子とＡＰＲＩＬの複合体の形成を検出するステップを含み、ここで、対照試料または対象と比べた、試料または対象における複合体の形成変化、例えば統計的に有意な変化により、試料中のＡＰＲＩＬの存在が示される。結合したまたは結合しなかった抗体の検出を容易にするために、抗体分子を検出可能な物質で直接的または間接的に標識することができる。適切な検出可能な物質としては、上記のおよび下でより詳細に記載されている種々の酵素、補欠分子族、蛍光材料、発光材料および放射性材料が挙げられる。

【１３９１】

「試料」という用語は、ポリペプチド（例えば、ＡＰＲＩＬ）またはポリペプチドをコードする核酸を検出するために使用される試料を指し、それらとしては、これだけに限定されないが、細胞、細胞溶解物、細胞のタンパク質もしくは膜抽出物、血液などの体液、または生検材料などの組織試料が挙げられる。

【１３９２】

抗体分子とＡＰＲＩＬの間の複合体の形成は、ＡＰＲＩＬに結合した抗体分子または結合しなかった抗体分子のいずれかを測定または可視化することによって検出することができる。任意の適切な検出アッセイを使用することができ、従来の検出アッセイとして、酵素結合免疫吸着検定法（ＥＬＩＳＡ）、ラジオイムノアッセイ（ＲＩＡ）または組織免疫組織化学的検査が挙げられる。抗体分子を標識する代わりに、検出可能な物質で標識された標準物質と標識されていない抗体分子を利用した競合イムノアッセイにより、試料中の

ＡＰＲＩＬの存在をアッセイすることができる。このアッセイでは、生体試料、標識された標準物質および抗体分子を合わせ、標識されていない結合性分子に結合した標識された標準物質の量を決定する。試料中のＡＰＲＩＬの量は、抗体分子に結合する標識された標準物質の量に反比例する。

【１３９３】

本明細書に記載の抗体分子を使用して、本明細書に記載の抗体分子によって処置または防止することができる障害を診断することができる。本明細書に記載の検出または診断方法を、本明細書に記載の障害を処置または防止するための本明細書に記載の他の方法と組み合わせて使用することができる。

【１３９４】

他の態様および実施形態

ある態様では、本開示は、本明細書に記載の抗体分子を含む組成物、例えば、医薬組成物を特色とする。ある実施形態では、組成物は、薬学的に許容される担体をさらに含む。

【１３９５】

ある態様では、本開示は、本明細書に記載の抗体分子の重鎖可変領域（ＶＨ）、軽鎖可変領域（ＶＬ）、またはその両方をコードする核酸分子を特色とする。ある実施形態では、核酸分子は、本明細書に記載の抗体分子の重鎖（ＨＣ）、軽鎖（ＬＣ）、またはその両方をコードする。ある態様では、本開示は、本明細書に記載の核酸分子を含むベクターを特色とする。ある態様では、本開示は、本明細書に記載の核酸分子または本明細書に記載のベクターを含む細胞、例えば、単離された細胞を特色とする。

【１３９６】

ある態様では、本開示は、本明細書に記載の抗体分子および抗体分子の使用説明書を含むキットを特色とする。

【１３９７】

ある態様では、本開示は、本明細書に記載の抗体分子を含む容器を特色とする。

【１３９８】

ある態様では、本開示は、抗ＡＰＲＩＬ抗体分子を産生させる方法であって、本明細書に記載の細胞を、抗体分子の産生を可能にする条件下で培養し、それにより、抗体分子を産生させるステップを含む、方法を特色とする。

【１３９９】

ある実施形態では、方法は、抗体分子を単離するステップをさらに含む。

【１４００】

ある態様では、本開示は、ＩｇＡ腎症を処置する方法であって、必要とする対象に、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を有効量で投与し、それにより、ＩｇＡ腎症を処置するステップを含む、方法を特色とする。

【１４０１】

ある実施形態では、抗体分子を対象に静脈内投与する。

【１４０２】

ある実施形態では、抗体分子を、０．１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇの間、例えば、０．２ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１．５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～１．５ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、または１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇの間の量で対象に投与する。

【１４０３】

ある実施形態では、抗体分子を、１０ｍｇ～１０００ｍｇの間、例えば、１０ｍｇ～５００ｍｇの間、１０ｍｇ～２５０ｍｇの間、１０ｍｇ～１５０ｍｇの間、１０ｍｇ～１００ｍｇの間、１０ｍｇ～５０ｍｇの間、２５０ｍｇ～５００ｍｇの間、１５０ｍｇ～５０

０ｍｇの間、１００ｍｇ～５００ｍｇの間、５０ｍｇ～５００ｍｇの間、２５ｍｇ～２５０ｍｇの間、５０ｍｇ～１５０ｍｇの間、５０ｍｇ～１００ｍｇの間、１００ｍｇ～１５０ｍｇの間、１００ｍｇ～２００ｍｇの間、または１５０ｍｇ～２５０ｍｇの間の固定用量で対象に投与する。

【１４０４】

ある実施形態では、抗体分子を、週に１回、週に２回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、８週間に１回、１か月に１回、２か月に１回、または３か月に１回、投与する。

【１４０５】

ある実施形態では、抗体分子の投与により、末梢組織、例えば、血清、粘膜組織、骨髄、またはこれらの任意の組合せにおけるＩｇＡのレベルが低減する。

【１４０６】

ある実施形態では、抗体分子の投与により、ＩｇＡ１のレベルが低減する。ある実施形態では、抗体分子の投与により、ポリマー形態のＩｇＡ１（ｐＩｇＡ１）のレベルが低減する。ある実施形態では、抗体分子の投与により、Ｏ結合グリコシル化バリアント（例えば、ＣＨ１ヒンジ領域内のガラクトースの異常なまたは減少した組成）を有するＩｇＡ１のレベルが低減する。

【１４０７】

ある実施形態では、方法は、例えば、血清、粘膜組織、または骨髄から選択される、対象由来の末梢組織試料中のＩｇＡのレベルを決定するステップをさらに含む。

【１４０８】

ある実施形態では、方法は、ＩｇＡ腎症に対する第２の治療を対象に投与するステップをさらに含む。ある実施形態では、第２の治療は、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断薬（ＡＲＢ）、オメガ－３脂肪酸、免疫抑制剤（例えば、コルチコステロイド、例えば、プレドニゾン）、スタチン、ミコフェノール酸モフェチル、またはこれらの任意の組合せから選択される。

【１４０９】

ある態様では、本開示は、糖尿病性腎症を処置する方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、それを必要とする対象に投与し、それにより、糖尿病性腎症を処置するステップを含む、方法を特色とする。

【１４１０】

ある態様では、本開示は、がんを処置する方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、それを必要とする対象に投与し、それにより、がんを処置するステップを含む、方法を特色とする。

【１４１１】

ある実施形態では、がんは、血液がんである。ある実施形態では、血液がんは、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、またはリンパ形質細胞性リンパ腫から選択される。ある実施形態では、がんは、多発性骨髄腫である。

【１４１２】

ある態様では、本開示は、免疫増殖性障害を処置する方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、それを必要とする対象に投与し、それにより、免疫増殖性障害を処置するステップを含む、方法を特色とする。

【１４１３】

ある実施形態では、免疫増殖性障害は、モノクローナルＩｇＡ高ガンマグロブリン血症である。

【１４１４】

ある態様では、本開示は、血管炎を処置する方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、それを必要とする対象に投与し、それにより、血管炎を処置するステップを含む、方法を特色とする。

【１４１５】
ある実施形態では、血管炎は、腎臓血管炎である。ある実施形態では、血管炎は、ＩｇＡ関連血管炎（例えば、ヘノッホ－シェーンライン紫斑病）または連鎖球菌感染後糸球体腎炎である。
【１４１６】
ある態様では、本開示は、自己免疫障害を処置する方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、それを必要とする対象に投与し、それにより、自己免疫障害を処置するステップを含む、方法を特色とする。
【１４１７】
ある実施形態では、自己免疫障害は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、線状ＩｇＡ水疱性疾患（例えば、直鎖状免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ）皮膚病）、またはＩｇＡ媒介性後天性表皮水疱症（ＥＢＡ）から選択される。
【１４１８】
ある態様では、本開示は、ＩｇＡ天疱瘡を処置する方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、それを必要とする対象に投与し、それにより、ＩｇＡ天疱瘡を処置するステップを含む、方法を特色とする。
【１４１９】
ある態様では、本開示は、小児脂肪便症を処置する方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、それを必要とする対象に投与し、それにより、小児脂肪便症を処置するステップを含む、方法を特色とする。
【１４２０】
ある態様では、本開示は、アルコール性硬変症を処置する方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、それを必要とする対象に投与し、それにより、アルコール性硬変症を処置するステップを含む、方法を特色とする。
【１４２１】
ある態様では、本開示は、細胞または対象におけるＩｇＡのレベルを低減させる方法であって、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を、有効量で、細胞または対象に接触させるまたはそれを必要とする対象に投与し、それにより、ＩｇＡのレベルを低減させるステップを含む、方法を特色とする。
【１４２２】
ある実施形態では、抗体分子を対象に静脈内投与する。
【１４２３】
ある実施形態では、抗体分子を、０．１ｍｇ／ｋｇ～５０ｍｇ／ｋｇの間、例えば、０．２ｍｇ／ｋｇ～２５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１．５ｍｇ／ｋｇの間、０．５ｍｇ／ｋｇ～１ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～１．５ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～３ｍｇ／ｋｇの間、１ｍｇ／ｋｇ～２．５ｍｇ／ｋｇの間、または１ｍｇ／ｋｇ～５ｍｇ／ｋｇの間の量で対象に投与する。
【１４２４】
ある実施形態では、抗体分子を、１０ｍｇ～１０００ｍｇの間、例えば、１０ｍｇ～５００ｍｇの間、１０ｍｇ～２５０ｍｇの間、１０ｍｇ～１５０ｍｇの間、１０ｍｇ～１００ｍｇの間、１０ｍｇ～５０ｍｇの間、２５０ｍｇ～５００ｍｇの間、１５０ｍｇ～５００ｍｇの間、１００ｍｇ～５００ｍｇの間、５０ｍｇ～５００ｍｇの間、２５ｍｇ～２５０ｍｇの間、５０ｍｇ～１５０ｍｇの間、５０ｍｇ～１００ｍｇの間、１００ｍｇ～１５０ｍｇの間、１００ｍｇ～２００ｍｇの間、または１５０ｍｇ～２５０ｍｇの間の固定用量で対象に投与する。
【１４２５】
ある実施形態では、抗体分子を、週に１回、週に２回、２週間に１回、３週間に１回、

４週間に１回、８週間に１回、１か月に１回、２か月に１回、３か月に１回、投与する。
【１４２６】
ある実施形態では、抗体分子の投与により、末梢組織、例えば、血清、粘膜組織、骨髄、またはこれらの任意の組合せにおけるＩｇＡのレベルが低減する。
【１４２７】
ある実施形態では、抗体分子の投与により、ＩｇＡ１のレベルが低減する。ある実施形態では、抗体分子の投与により、ポリマー形態のＩｇＡ１（ｐＩｇＡ１）のレベルが低減する。ある実施形態では、抗体分子の投与により、Ｏ結合グリコシル化バリアント（例えば、ＣＨ１ヒンジ領域内のガラクトースの異常なまたは減少した組成）を有するＩｇＡ１のレベルが低減する。
【１４２８】
ある態様では、本開示は、本明細書に記載の障害の処置における、または、本明細書に記載の障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物の使用を特色とする。
【１４２９】
別の態様では、本開示は、本明細書に記載の障害の処置における使用のための、本明細書に記載の抗体分子または本明細書に記載の組成物を特色とする。
【１４３０】
ある態様では、本開示は、ＡＰＲＩＬ分子を検出する方法であって、対象由来の細胞または試料に本明細書に記載の抗体分子を接触させ、それにより、ＡＰＲＩＬ分子を検出するステップを含む、方法を特色とする。
【１４３１】
ある実施形態では、抗体分子を検出可能な標識とカップリングする。ある実施形態では、ＡＰＲＩＬ分子をｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｅｘ　ｖｉｖｏで検出する。別の実施形態では、ＡＰＲＩＬ分子をｉｎ　ｖｉｖｏで検出する。
【実施例】
【１４３２】
実施例１：抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の血清の異常にグリコシル化されたＩｇＡレベルに対する効果
本試験では、例示的な抗ＡＰＲＩＬ抗体分子、ｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与すると、血清の異常にグリコシル化されたＩｇＡ（ａ－ｇ　ＩｇＡ）レベルのベースラインからの用量依存的な低減が観察され、最低値までの時間に用量応答が一般に観察される。
【１４３３】
結果
抗体投薬後、血清ａ－ｇ　ＩｇＡのベースラインからの用量依存的な低減が時点レベルで観察された。血清ａ－ｇ　ＩｇＡの最大平均（中央値）パーセント低減は、０．５ｍｇ／ｋｇ群における－２４．３５％（－２８．１３％）（３．５５４［２．７３０］μｇ／ｍＬの観察に対応する）～１２．０ｍｇ／ｋｇ群における－７１．６１％（－６８．９４％）（１．９２０［１．７５０］μｇ／ｍＬの観察に対応する）までにわたり、０．５ｍｇ／ｋｇ群については第４週および１２．０ｍｇ／ｋｇ群については第１２週に生じた最低値までの時間に用量応答が一般に観察された（表１０）。
【１４３４】
血清ａ－ｇ　ＩｇＡレベルの抑制は可逆的であり、追跡調査期間中の回復までの時間に用量応答が伴った：投薬後１６週の時点における０．５、２．０、６．０および１２．０ｍｇ／ｋｇ群の平均（中央値）パーセント変化は、それぞれ、－１８．１６％（－２１．４３％）、－１５．４１％（－８．２５％）、－９．９３％（－２１．２１％）および－５０．０５％（－４５．６５％）であった（表１０）。全体として、対象全体に関しては日本人対象と非日本人対象について大まかに同様の傾向が見られた（図１）。

【表５－１】

表１０．異常にグリコシル化された免疫グロブリンＡ：処置ごとの概要－あらゆる民族性
（薬力学的解析対象集団）

		第４週		第８週		第１２週		第１６週	
統計	ベースライン	観察	%変化	観察	%変化	観察	%変化	観察	%変化
a-g IgA (µg/mL): プラセボ									
n	8	8	8	8	8	8	8	8	8
平均	5.658	5.909	3.80	5.806	2.95	5.289	-4.29	5.355	-4.94
(Med)	(6.130)	(6.285)	(-1.65)	(5.545)	(0.61)	(5.570)	(-4.76)	(5.570)	(-10.37)
SD	1.751	2.177	26.839	1.894	17.083	1.375	14.028	1.982	22.678
Min,	2.750,	1.960,	-28.7,	2.460,	-18.4,	2.840,	-28.3,	2.370,	-33.2,
Max	8.280	8.970	51.8	7.910	32.5	6.870	16.2	8.400	42.1
a-g IgA (µg/mL): 抗体 **0.5 mg/kg**									
n	7	7	7	6	6	7	7	7	7
平均	4.804	3.554	-24.35	3.965	-20.59	3.719	-18.51	3.814	-18.16
(Med)	(4.100)	(2.730)	(-28.13)	(3.265)	(-20.13)	(3.050)	(-27.08)	(2.730)	(-21.43)
SD	2.674	1.908	14.671	2.155	10.658	1.659	22.408	1.922	18.574
Min,	2.660,	2.270,	-44.6,	2.270,	-36.6,	2.430,	-38.0,	2.600,	-38.2,
Max	10.700	7.690	-5.3	8.120	-5.9	6.680	20.0	7.700	10.8
a-g IgA (µg/mL): 抗体 **2.0 mg/kg**									
n	7	7	7	6	6	5	5	5	5
平均	5.363	2.517	-53.46	3.615	-34.44	4.310	-24.66	4.836	-15.41
(Med)	(5.160)	(2.580)	(-50.19)	(3.490)	(-32.16)	(4.170)	(-19.65)	(4.670)	(-8.25)
SD	0.985	0.715	7.710	1.246	17.806	1.568	17.060	1.775	19.981
Min,	4.660,	1.510,	-67.6,	2.320,	-54.6,	2.510,	-51.5,	2.820,	-45.6,
Max	7.540	3.870	-44.5	5.310	-8.9	6.740	-10.6	7.560	1.7
a-g IgA (µg/mL): 抗体 **6 mg/kg**									
n	7	7	7	7	7	6	6	7	7
平均	6.270	3.435	-44.80	2.756	-54.93	5.293	-25.73	5.771	-9.93
(Med)	(6.170)	(4.060)	(-49.89)	(2.910)	(-56.52)	(5.495)	(-20.94)	(7.030)	(-21.21)
SD	3.807	2.030	26.244	1.577	14.598	3.346	24.709	3.817	47.555
Min,	1.150,	0.500,	-79.4, 6.0	0.500,	-73.6,	0.500,	-56.5,	0.515,	-55.2,
Max	11.800	5.280		4.620	-26.1	9.830	11.0	10.700	83.6

【表５－２】

		第４週		第８週		第１２週		第１６週	
統計	ベースライン	観察	%変化	観察	%変化	観察	%変化	観察	%変化
a-g IgA (µg/mL): 抗体 12 mg/kg									
n	7	7	7	6	6	7	7	7	7
平均	6.960	2.913	-56.70	2.518	-62.95	1.920	-71.61	3.374	-50.05
(Med)	(7.980)	(2.590)	(-53.47)	(2.190)	(-66.72)	(1.750)	(-68.94)	(3.880)	(-45.65)
SD	3.312	1.562	10.965	1.683	10.546	0.981	5.432	1.811	11.621
Min,	1.700,	0.791,	-77.4,	0.508,	-74.3,	0.528,	-79.5,	0.976,	-75.6,
Max	11.600	5.610	-42.1	5.600	-48.1	3.670	-64.1	6.350	-42.5
a-g IgA (µg/mL):プラセボ[2] +ワクチン									
n	5	5	5	5	5	5	5	5	5
平均	4.910	4.510	-5.62	4.684	-1.38	5.008	3.23	4.510	-5.79
(Med)	(4.350)	(4.150)	(-4.75)	(4.890)	(-6.10)	(5.300)	(2.71)	(4.600)	(-14.37)
SD	2.232	1.684	7.965	1.670	12.980	2.052	14.190	1.775	17.310
Min,	2.950,	2.810,	-16.2, 5.9	2.770,	-15,	2.560,	-13.2,	2.280,	-22.7,
Max	8.280	6.940		7.040	-12.4	7.680	21.8	7.090	18.6
a-g IgA (µg/mL): ワクチン+抗体 6.0 mg/kg									
n	10	9	9	9	9	9	9	9	9
平均	5.706	2.920	-53.91	2.241	-65.54	3.502	-44.93	4.511	-26.24
(Med)	(4.375)	(2.460)	(-57.87)	(1.510)	(-67.69)	(3.240)	(-41.36)	(3.100)	(-28.41)
SD	3.314	1.809	10.334	1.604	13.381	2.214	16.720	2.484	8.524
Min,	1.960,	1.030,	-63.9,	0.594,	-80.7,	0.961,	-76.7,	2.110,	-34.2,
Max	12.500	6.420	-33.2	4.810	-33.1	7.330	-25.2	9.090	-8.8

Ｍａｘ＝最大値；Ｍｅｄ＝中央値；Ｍｉｎ＝最小値；Ｎ＝ＰＤ集団内の対象の数；ｎ＝評価された対象の数；ＰＤ＝薬力学的性質；ＳＤ＝標準偏差

［１］コホート１～４内のプラセボを受けた全対象。

［２］コホート５内のプラセボを受けた全対象。

［３］%変化：ベースラインからのパーセント変化。

【１４３５】

解析

健康な参加者における例示的な抗体分子の単回投与用量漸増試験からのデータでは、抗体分子により、ＩｇＡおよび異常にグリコシル化されたＩｇＡ１（ａ－ｇ　ＩｇＡ１）の血清レベルが低減した。異常にグリコシル化されたＩｇＡ$_1$は、試験の間に、ＫＭ５５［ラット抗（ａ－ｇ　ＩｇＡ１）］でコーティングされたプレートを使用し、結合した標準物質および試料をその後、抗ヒトＩｇＡを用いて検出する検証されたＥＬＩＳＡを用いて測定した。

【１４３６】

ベースラインでは、ａ－ｇ　ＩｇＡレベルは、コホートにわたって、５．４μｇ／ｍＬ～７．０μｇ／ｍＬまでにわたった（表１１）。対照的に、ベースライン総ＩｇＡレベルは２０７６μｇ／ｍＬ～２８６６μｇ／ｍＬまでにわたった。したがって、この健康な集団における血清ａ－ｇ　ＩｇＡは、ベースラインにおける総血清ＩｇＡの大まかに０．１

９～０．２７％を構成していた。

【１４３７】

本試験における抗体投薬後、時点レベルごとの血清ａ－ｇ　ＩｇＡ１のベースラインからの用量依存的な低減が観察された。ピークａ－ｇ　ＩｇＡ最低値、血清ａ－ｇ　ＩｇＡの総ＩｇＡに対する比は、対応する時点で総ＩｇＡの０．１７％～０．２３％までにわたった。

【１４３８】

これらのデータから、ベースラインにおいてａ－ｇ　ＩｇＡが総ＩｇＡのおよそ０．１９％～０．２７％を構成し、ａ－ｇ　ＩｇＡ最低値では、ａ－ｇ　ＩｇＡの総ＩｇＡに対する比は０．１７％～０．２３％までにわたり、健康志願者では、２１４９－１４０６により総ＩｇＡおよびａ－ｇ　ＩｇＡの両方が有意に低下したが、異常にグリコシル化されたＩｇＡの総ＩｇＡに対する比は目に見えるほどには変更されなかったことが実証される。

【表６】

表１１．血清ＩｇＡ、ａ－ｇ　ＩｇＡ、およびａ－ｇ　ＩｇＡの総ＩｇＡに対する比の経時的な変化

	BL IgA (mg/dL)	BL IgA (ug/mL)	BL a-g IgA (ug/mL)	BL 比、a-g IgA/IgA	最低の観察された a-g IgA (ug/mL)	最低の観察されたａ－ｇ　ＩｇＡの時点 a-g IgA	IgA レベル (ug/mL)	比、a-g IgA/IgA
プールされた PBO (n=8)	231.1	2311	5.7	0.0025	5.36	第１６週	2300	0.0023
0.5 mg/kg 抗体 (n=7)	207.6	2076	4.8	0.0023	3.55	第４週	1843	0.0019
2.0 mg/kg 抗体 (n=7)	284.4	2844	5.4	0.0019	2.52	第４週	1507	0.0017
6.0 mg/kg 抗体 (n=7)	286.6	2866	6.3	0.0022	2.76	第８週	1237	0.0022
12.0 mg/kg 抗体 (n=7)	261	2610	7	0.0027	1.92	第１２週	1154	0.0017
プラセボ＋ワクチン (n=5)	220.3	2203	5.7	0.0026	4.51	第４週	2208	0.0020
抗体＋ワクチン (n=10)	226.6	2266	4.9	0.0022	2.24	第８週	1060	0.0021

【１４３９】

実施例２：皮下投与された抗ＡＰＲＩＬ抗体の薬物動態、薬力学的性質、安全性、および

忍容性を評定するための試験
この第１相オープンラベル単回投与用量漸増（ＳＡＤ）試験では、１８歳～５５歳の健康な非日本人および日本人男性および女性参加者に対して、例示的な抗ＡＰＲＩＬ抗体分子、ｍＡｂ　２４１９－１４０６を皮下（ＳＣ）投与した際の薬物動態（ＰＫ）、安全性および忍容性、および薬力学的性質（ＰＤ）を評定する。結果は、他の試験の設計および用量選択に関する情報を与えることができるものであり、また、ＩｇＡＮの処置に関するデータを提供するものである。

【１４４０】
組み入れ基準：
本試験の健康な参加者は、１８～５５歳の男性および女性から、試験前の医学的評価（病歴、身体検査、バイタルサイン、１２誘導心電図（ＥＣＧ）、および臨床検査評価）に基づいて選択される。参加者は、最初のスクリーニング時に以下の基準を満たさなければならない：白血球（３，０００～１２，０００／ｍｍ^3）、血小板（＞１５０，０００／ｍｍ^3）、ヘモグロビン（男性については＞１３ｇｍ／ｄＬおよび女性については＞１１ｇｍ／ｄＬ）、推定糸球体濾過速度（＞８０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）、血清クレアチニン（＜１．２５×正常値上限（ＵＬＮ））、グルコース（８時間の絶食後に＜１１５ｍｇ／ｄＬ）、血清ＩｇＧ（１８歳の参加者については≧６．０ｇ／Ｌまたは≧１９歳の参加者については≧７．０ｇ／Ｌ）、血清ＩｇＭ（≧０．４ｇ／Ｌ）、血清ＩｇＡ（１８歳の参加者については≧０．４ｇ／Ｌまたは≧１９歳の参加者については≧０．８ｇ／Ｌ）および肥満度指数（ＢＭＩ）１７～３２ｋｇ／ｍ^2。

【１４４１】
投薬量：
コホート１において例示的な抗体分子を２００ｍｇの出発用量で皮下（ＳＣ）投与する。コホート２および３における用量は、１回または２回のＳＣ注射のいずれかとして投与する。コホート２における用量をコホート１からのデータに基づいて調整することができ、コホート３に対する投薬量をコホート１およびコホート２の両方からのデータに基づいて調整することができ、総用量が８００ｍｇを超えないようにする。最も高い潜在的な単回用量は、８００ｍｇのＳＣ投与であり（必要に応じたコホート３において）、これは、７０ｋｇの体重および８０％の生物学的利用能に基づいて９．１ｍｇ／ｋｇとほぼ同等である。

【１４４２】
出発用量は、抗体の標的および作用機序、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ／ｉｎ　ｖｉｖｏ毒性学データ、カニクイザルにおける毒性学試験で観察された、有害作用が認められないレベル（ＮＯＡＥＬ）、ならびに例示的な抗体分子を用いた以前のファースト・イン・ヒューマン試験からのデータを考慮して、選択した。

【１４４３】
各コホートに対する例示的な用量レベルを表１２に要約する。
【表７】

表１２．各コホートに対する例示的な用量レベル

コホート	処置
コホート 1	200 mg の mAb (1 mL の注射)
コホート 2	400 mg の mAb (2 mL の注射)
コホート 3	800 mg の mAb を超えない

【１４４４】
コホート２および３における用量は、１回または２回のＳＣ注射のいずれかとして投与することができ、総用量が抗体８００ｍｇを超えないようにする。コホート２にＳＣ投与される潜在的な用量、４００ｍｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６を、コホート１からのデ

ータに基づいてさらに調整することができ、コホート３についての決定をコホート１および２からのデータに基づいて行うことができる。用量は、許容される最大用量である８００ｍｇを超えないように選択することができる。コホート２および３における用量は、１回または２回のＳＣ注射のいずれかとして投与することができる。

【１４４５】

試験設計：

本試験は、３つの逐次的な投薬コホートに対して実施される。１日目に、朝、軽い食事のおよそ３０分後に、例示的な抗体分子の単一用量をＳＣ投与する。コホート１の参加者に関しては、まず２名の参加者に投薬し、潜在的な予想外の有害事象（ＡＥ）について２４時間にわたってモニタリングする。上首尾の観察期間後、続いてコホート１の残りの参加者に投薬する。コホート２参加者の投薬レベルをコホート１試験からのデータに基づいて改変することができる。コホート３は、追加の用量レベルを評定することができる最適なコホートである。コホート３の投薬レベルは、コホート１および２から得られたデータに基づいて決定することができる。本試験において各コホートに施行される試験介入を表１３に概説する。

【表８】

表１３：試験介入の同一性

	コホート1	コホート2	コホート3
用量製剤	溶液	溶液	溶液
単位用量強度	200 mg/mL	200 mg/mL	200 mg/mL
投薬量レベル	200 mg	400 mg	TBD (800 mg を超えない)
注射の体積	1.0 mL	2.0 mL	TBD
投与経路	SC	SC	SC
注射部位	腹部	腹部	腹部

【１４４６】

薬物動態試験用試料採取を１日目に開始し、１１２日目の最終的な追跡調査来院まで試料を採取した。薬力学的試験用試料（総ＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭ）ならびにＡＰＲＩＬ、ａ－ｇ　ＩｇＡ、抗薬物抗体（ＡＤＡ）、分泌型免疫グロブリンＡ（ｓＩｇＡ）、および唾液ＩｇＡのための試料も試験の間に採取した。

【１４４７】

試験の間、参加者をモニタリングしてＡＥおよびＳＡＥを検出し、ＡＥの消散を確実にするために適正に追跡する。以下の条件により、試験介入の中止および参加者の中止／脱落がもたらされる場合がある：重症強度および関連因果関係のあらゆるＡＥまたは関連因果関係のあらゆるＳＡＥ；症候性低血圧（３回の収縮期血圧測定に基づいて収縮期血圧＜８５ｍｍＨｇおよび／または収縮期血圧の２０ｍｍＨｇの低下）、頻脈（心拍数＞１２０ｂｐｍが３０分よりも長く続くことまたは意識障害を有すること）、ＡＬＴ≧３×ＵＬＮ、ＡＳＴ≧３×ＵＬＮ、血清クレアチニン＞１．５×ＵＬＮ、ヘモグロビン濃度のベースラインから＞３ｇ／ｄＬの低下、白血球数＜１，５００／ｍｍ^3、および／または血小板＜５０，０００／ｍｍ^3。

【１４４８】

試料採取：

薬物動態試験のために例示的な抗体分子の血清濃度を測定するために、時点当たりおよそ５ｍＬの全血試料（１日目から開始して１１２日目の最終的な追跡調査来院時まで）を収集する。薬力学的試験用試料（総免疫グロブリンＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭ）、ならびにＡＰＲＩＬ、異常にグリコシル化された免疫グロブリンＡ（ａ－ｇ　ＩｇＡ）、抗

薬物抗体（ＡＤＡ）、分泌型免疫グロブリンＡ（ｓＩｇＡ）、および唾液ＩｇＡのための試料も試験の間に採取する。唾液ＩｇＧレベルを測定するために、唾液ＩｇＧも時点ごとに採取する。特に、Ｉｇレベルのためのおよそ３．５ｍＬの全血試料ならびにＡＰＲＩＬ、ａ－ｇ　ＩｇＡ、およびｓＩｇＡのための５ｍＬを様々な時点で採取する。例示的な抗体分子のＰＤパラメータに対する効果を評定するために、血清をＩｇレベル（総ＩｇＡ、ＩｇＧおよびＩｇＭ）について評価する。血清をＡＰＲＩＬ、ａ－ｇ　ＩｇＡ、およびｓＩｇＡについても評価する。様々な時点で取得した唾液試料中の唾液ＩｇＡも評価する。

【１４４９】

測定したエンドポイントパラメータ：

薬物動態（ＰＫ）については、以下のパラメータを測定する。Ｃｍａｘ（一次）、ＡＵＣ$_{0-inf}$（一次）、ＡＵＣ$_{0-last}$（一次）、Ｃｌａｓｔ（二次）、ｔｍａｘ（二次）、Ｔｌａｓｔ（二次）、ｔ$_{1/2}$（二次）、ＡＵＣ$_{0-28d}$（二次）、ＡＵＣ$_{0-112d}$（二次）、％ＡＵＣｅｘ（二次）、Ｖｄ／Ｆ（二次）、およびＣＬ／Ｆ（二次）。

【１４５０】

安全性に関して、以下のパラメータを測定する：身体検査、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数、および口腔温）、臨床検査（血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査、および抗薬物抗体応答）、注射部位、疼痛視覚アナログ尺度および有害事象（ＡＥ）の評定。

【１４５１】

薬力学的性質（ＰＤ）については、以下のパラメータを測定する。総血清ＩｇＧ、ＩｇＡ、およびＩｇＭ濃度におけるベースラインからの変化ならびに回復までの時間；血清ａ－ｇ　ＩｇＡレベルの変化；血漿または血清ＡＰＲＩＬレベルの変化；血清ＩｇＡレベルの変化；唾液ＩｇＡレベルの変化；ＰＫとＰＤとの間の関連性／探索的エンドポイント。

【１４５２】

以下の追加のパラメータも測定する：ＡＤＡレベルの特徴付け；ｍＡｂ　２４１９－１４０６　ＰＫパラメータに対するＡＤＡの状態の影響を評定する。

％ＡＵＣｅｘ＝外挿から得られるＡＵＣ０－ｉｎｆのパーセンテージ；ＡＵＣ＝濃度時間曲線下面積；ＡＵＣ$_{0-28d}$＝時間ゼロから２８日目までの濃度曲線下面積；ＡＵＣ$_{0-112d}$＝時間ゼロから１１２日目までのＡＵＣ；ＡＵＣ$_{0inf}$＝外挿される時間ゼロから無限大時間までのＡＵＣ；ＡＵＣ$_{0-last}$＝時間ゼロから数量化可能な最終濃度時点までのＡＵＣ；ＣＬ／Ｆ＝見かけのクリアランス；Ｃｌａｓｔ＝最終血清中濃度到達時間；ｔ$_{1/2}$＝見かけの終末相消失半減期；ｓＩｇＡ＝分泌型免疫グロブリンＡ；ｔｌａｓｔ＝数量化可能な最終観察濃度到達時間；ｔｍａｘ＝最高血清中濃度到達時間；ＶＡＳ＝視覚アナログ尺度；およびＶｄ／Ｆ＝見かけの分布容積。

【１４５３】

解析：

例示的な抗体分子のＰＤパラメータに対する効果を評定するために、血清をＩｇレベル（総ＩｇＡ、ＩｇＧおよびＩｇＭ）について評価する。血清をＡＰＲＩＬ、ａ－ｇ　ＩｇＡ、およびｓＩｇＡについても評価する。試験から収集されたデータを統計学的に解析する。連続変数に関する記述統計を処置群ごとに要約し、これには、参加者の数、算術平均、標準偏差、中央値、最小値および最大値が含まれる；カテゴリーデータに関する記述統計を、度数およびパーセンテージを使用して処置群ごとに要約する。ＰＫパラメータに関する記述統計には、観測値の数、算術平均、標準偏差、算術パーセンテージ変動係数（％ＣＶ）、および幾何平均、中央値、幾何的％ＣＶ、最小値および最大値が含まれる。妥当であるとみなされる場合、コホートごとに群分けしたデータおよび全体（全てのコホート）のデータを別々に解析する。全ての安全性解析を、安全性解析対象集団を使用して実施する。

【１４５４】

薬物動態解析を、ＰＫ集団に割り当てられた全ての参加者からのデータを使用して実施する。抗体の血清濃度を各参加者について列挙する。抗体の血清濃度に関する２セットの統計値要約を用量レベルごとに示す；第１のセットでは民族性を組み合わせ、第２のセッ

トでは各用量レベルを民族性群ごとに層別化する。個々のおよび平均抗体濃度－時間プロファイルを各用量レベルについて線形目盛および対数目盛の両方でプロットする。測定されたパラメータの節の下で記載されているＰＫパラメータは、記述統計を使用して非日本人、日本人、および全ての参加者について用量レベルごとに要約したものである。Ｐｈｏｅｎｉｘ　ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）バージョン８．０またはそれ以降のバージョンを使用して非コンパートメントＰＫパラメータを算出する。データをさらに特徴付けるために薬物動態／ＰＤモデリングを使用し、別々に報告することができる。

【１４５５】

血清または適正な基質中の総ＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭ、ならびに他の関連性のあるＰＤ適用可能マーカーについての薬力学的性質（必要に応じて生データ、ベースラインからの変化のデータおよびベースラインからのパーセント変化を使用する）を、記述統計を使用して要約し、経時的にプロットする。ベースラインデータを投薬前の最後の測定値として取得するか、または入手不可能な場合には、スクリーニング値を代わりに使用する。妥当であるとみなされる場合、試験介入時とＰＤ評定時の間の血清濃度の探索的ＰＫ／ＰＤ解析を実施することができる。

【１４５６】

血清試料を、例示的な抗体分子（ＡＤＡ）に対する抗体結合についてスクリーニングし、確認された陽性試料の力価を報告する。確認された陽性または陰性ＡＤＡの要約表を、安全性解析対象集団に基づいて、処置ごと（抗体分子の用量ごと）、および試験日ごとに示す。さらに、ＡＤＡ力価を処置ごとおよび試験日ごとに要約する。ＡＤＡ応答のＰＫパラメータに対する影響も解析する。

【１４５７】

臨床検査

表１４に詳述する検査を実施する。

【表９－１】

表１４．臨床検査

臨床検査	パラメータ
血液学	好塩基球(パーセンテージおよび絶対数)
	好酸球(パーセンテージおよび絶対数)
	ヘマトクリット
	ヘモグロビン
	リンパ球(パーセンテージおよび絶対数)
	平均赤血球ヘモグロビン
	平均赤血球ヘモグロビン濃度
	平均赤血球体積
	単球(パーセンテージおよび絶対数)
	好中球(パーセンテージおよび絶対数)
	血小板数
	赤血球数
	赤血球分布幅
	白血球数
臨床化学	アルブミン
	アルカリホスファターゼ
	ALT
	AST
	カルシウム
	塩化物
	総コレステロール
	クレアチニン
	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
	糸球体濾過率(CKD-EPI 方程式を使用して計算した)
	グルコース(空腹時[8 時間])
	乳酸デヒドロゲナーゼ
	リン
	カリウム
	ナトリウム
	総ビリルビン(範囲外の場合、直接および間接ビリルビンを測定する)
	総タンパク質
	トリグリセリド
	尿酸

【表９－２】

尿検査	ビリルビン
	血液
	クレアチニン
	グルコース
	ケトン
	白血球
	亜硝酸塩
	pH および比重
	タンパク質
	ウロビリノーゲン
	顕微鏡的(異常な尿スティック検査所見の場合のみ)
血清学	HBsAg
	C 型肝炎ウイルス抗体
	HBcAb
	HIV ELISA
尿薬物スクリーニング試験	アンフェタミン
	バルビツール酸塩
	ベンゾジアゼピン
	カンナビノイド
	コカイン
	メチレンジオキシメタンフェタミン
	アヘン剤
	フェンシクリジン
	プロポキシフェン
妊娠検査	血清/尿 β-hCG(WOCBP のみ)
その他	FSH (スクリーニング来院のみ、非出産可能性の検証が必要な女性参加者に限る)

【１４５８】

結果

上記のプロトコールに記載の３コホート試験設計を以下の通り拡大した：

本試験では、それぞれ参加者１２名の４つの逐次的なコホートを登録し、投薬を行った（全部で４８名、日系９名を含む）。参加者に、ｍＡｂ　２４１９－１４０６（２００ｍｇ／ｍＬの液体）を皮下（ＳＣ）投与した。コホート１から４までに対する用量は、それぞれ２００ｍｇ（１ｍＬのＳＣ注射１回）、４００ｍｇ（１ｍＬのＳＣ注射２回）、４００ｍｇ（２ｍＬのＳＣ注射１回）、および６００ｍｇ（２ｍＬのＳＣ注射１回＋１ｍＬのＳＣ注射１回）。１日目に試験薬のＳＣ投与を受けた参加者は、２日目に施設を退院し、１１２日目まで外来ベースでの追跡を受けた。標準の安全性評定およびＰＫおよびＰＤのための血液試料採取を一定の間隔で実施した。

【１４５９】

参加者４８名を登録し、試験薬を投薬した。コホート１および２は試験来院を完了した。コホート３および４は投薬を完了し、追跡調査来院が進行中である。ＳＣ注射として投

与されたｍＡｂ　２４１９－１４０６は忍容性が良好であり、重篤な有害事象（ＡＥ）または試験中止に至るＡＥも伴わず、注射部位反応も伴わなかった。処置下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）は全て軽度であり、全て消散した。臨床検査、バイタルサイン、心電図パラメータ、または身体検査に対する臨床的に意義のある処置の影響は認められなかった。予備ＰＫ結果から、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の静脈内投与からのデータと比較して、生物学的利用能がおよそ７５％であったことが示された。４００ｍｇまたは６００ｍｇのいずれかの単一ＳＣ用量により、総ＩｇＡがベースライン値から最大およそ６０％抑制された。これにより、健康志願者に対するファースト・イン・ヒューマン第１相試験においてｍＡｂ　２４１９－１４０６の静脈内（ＩＶ）製剤によって実現されたＩｇＡ抑制と同様の程度および軌道が示された（図５）。

【１４６０】

要約するために、この進行中の、ＳＣ経路によって投与された単一用量ｍＡｂ　２４１９－１４０６に関する第１相試験は、現在まで、健康な成人に対して安全かつ忍容性が良好であり、４００ｍｇおよび６００ｍｇ用量での許容される生物学的利用能および総ＩｇＡのベースライン値からおよそ６０％の抑制が実証されている。最終的な試験データの読み取りにより、ＳＣ投与されるｍＡｂ　２４１９－１４０６のＩｇＡＮに対する処置の候補としてのさらなる臨床開発が支持される可能性が高い。

【１４６１】

実施例３：健康志願者における抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の安全性、忍容性、薬物動態、および薬力学的性質

本実施例では、健康志願者における例示的な抗ＡＰＲＩＬ抗体分子、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の安全性および忍容性を評価するため、ならびにこの抗体分子の薬物動態（ＰＫ）および薬力学的性質（ＰＤ）を特徴付けるためのヒトにおける試験を記載する。

【１４６２】

簡単に述べると、ｍＡｂ　２４１９－１４０６（ヒト化ＩｇＧ２の形態）の第１相ランダム化二重盲検式プラセボ対照単回投与用量漸増試験を健康な成人男性および女性志願者に対して実施した。本試験は、逐次的な投薬コホートに対して行った。最初の４つのコホート（それぞれ０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、および１２．０ｍｇ／ｋｇ）にそれぞれ９名の参加者（日系４名および非日系５名）を登録し、ｍＡｂ２４１９－１４０６またはプラセボに７：２の比でランダム化した。さらに、第５のコホートに成人１５名を登録し、６．０ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６またはプラセボ（１０：５）を受け、その後、２８日後に破傷風／ジフテリアワクチン攻撃を（ＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ　Ｐａｓｔｅｕｒ　Ｌｉｍｉｔｅｄ；ＡＰＲＩＬ阻害のワクチン応答に対する影響が付随する要約に記載されている）を受けるようにランダム化した。参加者は、１日目に２４１９－１４０６の静脈内投与を受け、２日目に施設を退院し、１６週間にわたって外来ベースで追跡を受けた。標準の安全性評定およびＰＫおよびＰＤのための血液試料採取を一定の間隔で実施した。

【１４６３】

全体として、５１名の参加者を登録し、ランダム化し、ｍＡｂ　２４１９－１４０６を投薬し、そのうち４７名（９２．２％）が試験を完了した。２４１９－１４０６は、忍容性が良好であり、死亡は伴わず、試験中止に至る重篤な有害事象（ＡＥ）もＡＥも認められなかった。大多数の処置下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）は軽度であった；ＴＥＡＥの発生率および重症度は用量依存的ではなかった。２．０ｍｇ／ｋｇ群の参加者１名に静脈切開術後の失神という重症ＴＥＡＥが生じたが、試験担当医師により、試験薬に関連する可能性は低いとみなされた。臨床検査、バイタルサイン、心電図パラメータ、または身体検査に対する臨床的に意義のある処置の影響は認められなかった。Ｍａｂ　２４１９－１４０６は非線形ＰＫを有した：半減期（ｔ１／２）は用量と共に増大し、一方、薬物曝露（ＡＵＣ）は用量比例様式よりも大きく増大した。血清免疫グロブリン（ＩｇＡ、ａ－ｇＩｇＡ１、ＩｇＧ、およびＩｇＭ）はｍＡｂ　２４１９－１４０６投与後に用量依存的に可逆的に抑制された。免疫グロブリンによる平均比較処置が図２に示される。１２．０ｍ

ｇ／ｋｇ用量について、ベースラインからの最大平均パーセンテージ低減は第１２週に生じた：ＩｇＡ、－５７．２％（図２、右側のパネル）；ａ－ｇ　ＩｇＡ１、－７１．６％（図２、左側のパネル）；ＩｇＧ、－３３．６％；およびＩｇＭ、－６７．２％。これらの低減は可逆的であり、回復までの時間に用量応答が伴った。平均遊離（ｍＡｂ　２４１９－１４０６と結合していない）血清ＡＰＲＩＬレベルは、全てのｍＡｂ　２４１９－１４０６用量で、第１週に数量化の下限（５０ｐｇ／ｍＬ）まで低減し、同様に回復までの時間に用量応答を示した。循環リンパ球集団の枯渇は観察されなかった。日本人参加者と非日本人参加者の間で有意なＰＫまたはＰＤの差異は認められなかった。

【１４６４】

要約すると、健康な成人において、１２．０ｍｇ／ｋｇまでのｍＡｂ　２４１９－１４０６単一用量は安全かつ忍容性が良好であった。ｍＡｂ　２４１９－１４０６の単一用量により、遊離の血清ＡＰＲＩＬを数量化よりも低いレベルまで抑制することができた。血清ａ－ｇ　ＩｇＡ１が総血清ＩｇＡと並行して低減し、血清中の遊離のＡＰＲＩＬの検出後に用量依存的に回復した。

【１４６５】

実施例４：健康志願者における、破傷風トキソイドワクチン接種およびジフテリアトキソイドワクチン接種により引き出される免疫応答に対する抗ＡＰＲＩＬ抗体分子の影響

実施例３に示される通り、例示的な抗ＡＰＲＩＬ抗体分子、ｍＡｂ　２４１９－１４０６は、可逆的かつ回復までの時間に用量応答を有する血清免疫グロブリン（ＩｇＡ、ＩｇＧおよびＩｇＭ）の用量依存的な低減に関連していた。本実施例では、ｍＡｂ　２４１９－１４０６によるＡＰＲＩＬ抑制が破傷風およびジフテリアトキソイドワクチン接種に対するＴ細胞依存的抗体応答に影響を及ぼすかどうかを調査した試験を記載する。

【１４６６】

簡単に述べると、ｍＡｂ　２４１９－１４０６（ヒト化ＩｇＧ２の形態）の第１相ランダム化二重盲検プラセボ対照単回投与用量漸増試験を健康な成人男性および女性志願者に対して行った。本試験内の１つのコホートでは、ワクチンブースト応答を生じるレシピエントの能力に対するｍＡｂ　２４１９－１４０６の影響を評価するために、参加者を、６．０ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６またはプラセボの静脈内投与を受け、その後、破傷風およびジフテリアトキソイド（ＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ　Ｐａｓｔｅｕｒ　Ｌｉｍｉｔｅｄ）で構成されるワクチンを受けるように、２：１の比にランダム化した。参加者は、１日目にｍＡｂ　２４１９－１４０６の静脈内投与を受け、２日目に施設を退院し、２８日目にワクチンの単回筋肉内投薬を受け、その後、１６週間にわたって外来ベースで追跡を受けた。血液試料を一定の間隔で取得し、抗破傷風トキソイドおよび抗ジフテリアトキソイドＩｇＧ、ＩｇＭおよびＩｇＡ定量的ＥＬＩＳＡアッセイを実施した。破傷風およびジフテリア抗トキソイドＩｇＧ力価≧０．１ＩＵ／ｍＬを一般に保護的であるとみなした。

【１４６７】

ワクチン接種コホートに、１５名の参加者を登録し、ランダム化し、ｍＡｂ　２４１９－１４０６を投薬し、そのうち１４名が試験を完了し、ｍＡｂ　２４１９－１４０６を受けた参加者の１名はワクチンを受ける前に追跡調査から外れた。両群（プラセボおよびｍＡｂ　２４１９－１４０６）において免疫後の破傷風抗トキソイドＩｇＧ力価の増大が実証され、プラセボレシピエントについては４２日目にＩＵ／ｍＬ単位で平均７．９倍に増大し、ｍＡｂ　２４１９－１４０６レシピエントについてはＩＵ／ｍＬ単位で平均６．４倍に増大した（図３）。破傷風抗トキソイドＩｇＧ力価が０．１ＩＵ／ｍＬよりも高いかまたはそれと等しい場合、保護的であるとみなした。４２日目よりも後の来院時には、ｍＡｂ　２４１９－１４０６群ではプラセボ群よりも速く破傷風抗トキソイドＩｇＧ力価が減退したが（ｍＡｂ　２４１９－１４０６投与に伴う総ＩｇＧの低減と一致する）、全ての参加者について試験全体を通して０．１ＩＵ／ｍＬの保護閾値を上回ったままであった（図３）。ジフテリア抗トキソイドＩｇＧ力価について同様の傾向が観察され、プラセボレシピエントについては４２日目の来院時にＩＵ／ｍＬ単位で平均５．５倍に増大し、ｍ

ＭＡｂ　２４１９－１４０６レシピエントでは平均５．１倍に増大した（図４）。ジフテリア抗トキソイドＩｇＧ力価が０．１ＩＵ／ｍＬよりも高いかまたはそれと等しい場合に保護的であるとみなした。プラセボ群またはｍＡｂ　２４１９－１４０６群のいずれにおいても破傷風トキソイドまたはジフテリアトキソイドによりＩｇＭ応答が引き出された徴候は見られず、これは、ワクチン接種のリコール性と一致した。事後解析では、既存の血清抗Ｔｄ　ＩｇＡ力価は１日目と２８日目の間で低下し、これは、両群において総血清ＩｇＡの全体的な抑制がワクチン接種後に同様のレベルまでブーストされ、その後ｍＡｂ　２４１９－１４０６レシピエントにおいてより速く減弱したことと一致した。

【１４６８】

要約すると、ｍＡｂ　２４１９－１４０６による処置は、破傷風およびジフテリアトキソイドワクチン接種に対して抗原特異的な血清ＩｇＧまたはＩｇＡブースト応答を開始する参加者の能力に干渉しない。プラセボ群またはｍＡｂ　２４１９－１４０６群のいずれにおいても破傷風特異的またはジフテリア特異的ＩｇＭ応答の徴候は見られず、これは、リコールワクチン接種曝露と一致した。これらのデータから、ＡＰＲＩＬ抑制の間、定性的なＴ細胞依存的抗体応答が保存されることが示される。

【１４６９】

実施例５：健康志願者における抗ＡＰＲＩＬ抗体の安全性、忍容性、薬物動態、および薬力学的性質

本実施例では、健康な成人における例示的な抗ＡＰＲＩＬ抗体分子、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の安全性、薬物動態、および薬力学的性質を評価することを目的とした、第１相ファースト・イン・ヒューマンランダム化二重盲検式単回投与用量漸増試験を記載する。

【１４７０】

参加者を、ｍＡｂ　２４１９－１４０６（ヒト化ＩｇＧ２モノクローナル抗体；逐次的な静脈内投薬コホート：０．５、２．０、６．０、１２．０ｍｇ／ｋｇ）またはプラセボにランダム化し、さらなるコホートは、ＭＡＢ　２４１９－１４０６　６．０ｍｇ／ｋｇまたはプラセボを受け、それに続いて破傷風／ジフテリアワクチン攻撃を受けた。

【１４７１】

５１名の参加者をランダム化し、投薬し、安全性について解析した（各ＭＡＢ　２４１９－１４０６用量について７名；プラセボについて８名；ＭＡＢ　２４１９－１４０６＋ワクチンについて１０名；プラセボ＋ワクチンについて５名）。試験の中止に至る重篤な有害事象または有害事象はなかった。ＭＡＢ　２４１９－１４０６は非線形薬物動態を有した：半減期は用量と共に増大し、薬物曝露は用量比例様式よりも大きく増大した。血清ＡＰＲＩＬ、ＩｇＡ、ガラクトース欠損ＩｇＡ１、ＩｇＧ、およびＩｇＭは、用量依存的様式で可逆的に抑制され、回復までの時間に用量応答が伴った。破傷風およびジフテリア血清ＩｇＧ力価は、リコールワクチン接種後に増大した。

【１４７２】

ＭＡＢ　２４１９－１４０６は、抗原特異的ワクチン接種応答を失うことなく、安全で、よく忍容され、ＡＰＲＩＬおよび様々な免疫グロブリンを可逆的に抑制した。ＩｇＡ腎症に対するＭＡＢ　２４１９－１４０６のさらなる臨床開発が保証される。

【１４７３】

導入

本ファースト・イン・ヒューマン試験の主要目的は、健康志願者におけるｍＡｂ　２４１９－１４０６の安全性および忍容性を評価することであった。副次目的は、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の薬物動態（ＰＫ）および薬力学的性質（ＰＤ）の特徴付けを含む。探索的目的は、ＡＰＲＩＬのｍＡｂ　２４１９－１４０６の抑制が破傷風およびジフテリアトキソイドワクチン接種に対する抗体応答に影響を及ぼすか否かを調査することを含んでいた。

【１４７４】

方法

試験設計および参加者

参加者（男性または妊娠していない女性）は、１８～５５歳であり、１８～３２ｋｇ／ｍ^{2}の肥満度指数を有し、医学的評価および臨床検査に基づいて主要試験担当医師によって判断された通りに健康であり、血清ＩｇＧ＞７５０ｍｇ／ｄｌ、血清免疫グロブリンＭ（ＩｇＭ）＞５５ｍｇ／ｄｌ、および血清ＩｇＡ＞８０ｍｇ／ｄｌを有した場合、試験のために適格であった。本試験は、口頭確認により確立された日系および非日系の参加者を登録した（それぞれ、祖父母４人全員が日本で生まれたか、または祖父母４人全員が非日本人であった）。患者は、精神障害を含む重篤な医学的状態の病歴もしくは存在、タンパク尿、慢性腎疾患の病歴もしくは存在を有した場合、または免疫抑制されているとみなされた場合、以前に３０日もしくは５半減期以内に抗体もしくは生物学的療法を受けていた場合、破傷風／ジフテリアトキソイド含有ワクチンに対する重度のアレルギー反応もしくは過敏反応の病歴を有した場合、過去５年間に破傷風ワクチンを受けていた場合、低グロブリン血症障害を既知していた場合、既存の潜伏感染症、抗ウイルス薬もしくは抗生物質による入院もしくは処置を必要とする感染症、または３０日以内のワクチン接種を有した場合、全身性免疫抑制もしくは免疫調節薬を同時に使用していた場合、または陽性の尿薬物、アルコール、もしくはコチニン検査を有した場合には除外された。

【１４７５】

本試験は、２８日以下のスクリーニング期間、２～３日の院内滞在（－１日目［ベースライン］の試験センターへの入院、１日目のランダム化および投薬、ならびに２日目の退院）、ならびに頻繁な外来来院を伴う１６～２４週間の追跡調査期間で構成された。本試験は、逐次的な用量漸増コホートにおいて行った。最初の４つのコホート（それぞれ０．５、２．０、６．０、および１２．０ｍｇ／ｋｇ）に各々９名の参加者を登録し、ｍＡｂ　２４１９－１４０６またはプラセボに７：２の比でランダム化した。さらに、第５のコホート（コホート５）では、日常的なワクチンブーストに対する応答を生じるレシピエントの能力に対する、ｍＡｂ　２４１９－１４０６によるＡＰＲＩＬ抑制の効果を評価するために、１日目にｍＡｂ　２４１９－１４０６　６．０ｍｇ／ｋｇまたはプラセボを受け、続いて２８日目に破傷風およびジフテリアトキソイドワクチン（ＴＥＮＩＶＡＣ（登録商標）、Ｓａｎｏｆｉ　Ｐａｓｔｅｕｒ　Ｌｉｍｉｔｅｄ）を受けるように、２：１の比でランダム化された１５名の成人を登録した。

【１４７６】

ｍＡｂ　２４１９－１４０６用量を参加者１名当たりの体重に基づいて計算し、１００ｍｌの０．９％塩化ナトリウムで希釈した。プラセボ（Ｂａｘｔｅｒ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ，ＩＬによって製造された）は、０．９％塩化ナトリウムで構成された。ｍＡｂ　２４１９－１４０６およびプラセボを、軽食後の朝に、０．２２μｍのインライン静脈内フィルタを通して容積測定ポンプを使用して、１時間にわたって静脈内投与した。コホート１～４では、２名の参加者（ｍＡｂ　２４１９－１４０６を受ける１名およびプラセボを受ける１名）を、予期しない有害反応の場合に、他の参加者よりも少なくとも２４時間前に投薬した。コホート１～４は、日系の４名の参加者および非日系の５名を含むように層別化した；１コホート当たり１名以下の日本人参加者を、プラセボを受けるようにランダム化した。

【１４７７】

アセトアミノフェン、イブプロフェン、ホルモン避妊薬、局所薬、ビタミン、および食事療法またはハーブ療法を除き、ベースラインの前の３０日（またはより長い場合は５半減期）から試験終了までの期間において、併用薬の使用を許可しなかった。有害事象（ＡＥ）の処置のための薬は、主要試験担当医師およびメディカルモニタによって合意された場合に許可した。

【１４７８】

ＰＫのための血液試料を、１日目（投薬前および投薬後）、２日目、および３日目、ならびに第１週、第２週、第４週、第６週、第８週、第１０週、および第１６週の来院で採取した。検証済みの電気化学発光（ＥＣＬ）イムノアッセイを使用して、血清試料をＳｙ

ｎｅｏｓ Ｈｅａｌｔｈ（Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ）によってｍＡｂ ２４１９－１４０６濃度について解析した。ｍＡｂ ２４１９－１４０６を、マウス抗ｍＡｂ ２４１９－１４０６抗体でコーティングしたＭｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）プレート上に捕捉し、ルテニル化（ｒｕｔｈｅｎｙｌａｔｅｄ）抗ｍＡｂ ２４１９－１４０６およびＭＳＤリード緩衝液を添加し、ＭＳＤ ＥＣＬプレートリーダーを使用してプレートを読み取った。

【１４７９】

免疫グロブリンレベルを測定するための血液試料を、ベースライン、３日目、ならびに第１週、第２週、第３週、第４週、第５週、第６週、第７週、第８週、第１０週、第１２週、第１４週、および第１６週の来院時に採取し、コホート３および４における参加者については、第２０週および第２４週の追加来院時にも採取した。血清試料を、ＡＵ４８０化学分析器（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ、Ｂｒｅａ，ＣＡ）を使用して、ＧｅｎＸ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（Ｌｏｓ Ａｎｇｅｌｅｓ，ＣＡ）によって総ＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭについて解析した。血清Ｇｄ－ＩｇＡ$_1$を、Ｓｙｎｅｏｓ Ｈｅａｌｔｈによる＃２７６００ Ｇｄ－ＩｇＡ$_1$アッセイキット（ＫＭ５５抗Ｇｄ－ＩｇＡ$_1$）（Ｉｍｍｕｎｏ－Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．、Ｆｕｊｉｏｋａ－Ｓｈｉ，Ｇｕｎｍａ，Ｊａｐａｎ）を用いて、検証済みの固相サンドイッチ酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）を使用して解析した。血清ＡＰＲＩＬを、Ｓｙｎｅｏｓ Ｈｅａｌｔｈによる検証済みのＡＰＲＩＬ ＥＣＬイムノアッセイを使用して解析した。ＡＰＲＩＬを、抗組換えヒト（ｒｈ）ＡＰＲＩＬでコーティングしたＭＳＤプレート上に捕捉し、ビオチン化抗ｒｈＡＰＲＩＬ、ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧストレプトアビジン（検出試薬）、およびＭＳＤリード緩衝液を添加した。次いで、ＭＳＤ ＥＣＬプレートリーダーを使用してプレートを読み取った。血清Ｂ細胞活性化因子（ＢＡＦＦ）を、製造業者の指示に従って、ヒトプレミックスＬｕｍｉｎｅｘアッセイキット（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，ＭＮ）およびＭＡＧＰＩＸ（登録商標）（Ｌｕｍｉｎｅｘ、Ａｕｓｔｉｎ，ＴＸ）を使用して、事後に解析した。

【１４８０】

破傷風／ジフテリア血清学をコホート５において調査し、Ｑ２ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ＬＬＣ（Ｖａｌｅｎｃｉａ，ＣＡ）（ＩｇＧ）ならびにＵｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍａｒｙｌａｎｄ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｖａｃｃｉｎｅ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ａｎｄ Ｇｌｏｂａｌ Ｈｅａｌｔｈ（Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，ＭＤ）（ＩｇＭおよびＩｇＡ）によって、第４週（ワクチン接種前）、３１日目、ならびに第５週、第６週、第８週、第１２週、および第１６週の来院時に、抗破傷風トキソイドおよび抗ジフテリア定量的ＥＬＩＳＡアッセイを実施した。ＥＬＩＳＡアッセイでは、破傷風およびジフテリア抗トキソイドＩｇＧ力価≧０．１ＩＵ／ｍｌを保護的であるとみなす。

【１４８１】

統計分析

安全性の転帰を、少なくとも１回の用量の試験薬物を受けた全てのランダム化された参加者として定義された安全性試料において、記述統計を使用して要約した。少なくとも１つの定量可能なｍＡｂ ２４１９－１４０６濃度を有する全てのランダム化された参加者として定義されたＰＫ試料において、記述統計を使用してＰＫの転帰を要約した。数量化の下限（ＬＬＱ；ｍＡｂ ２４１９－１４０６については０．１μｇ／ｍｌ）を下回る値は、対数軸を使用したｍＡｂ ２４１９－１４０６濃度－時間図（ＬＬＱとして補完される）を除いて、ゼロとして補完した。試験薬物投薬後の少なくとも１つのＰＤパラメータ評価（ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＭ）を有する安全性試料サブセットとして定義されるＰＤ試料において、記述統計を使用してＰＤの転帰を要約した。ＬＬＱを下回る値（Ｇｄ－ＩｇＡ$_1$については０．５μｇ／ｍｌ、ＡＰＲＩＬについては５０ｐｇ／ｍｌ、ジフテリアＩｇＧについては０．１ＩＵ／ｍｌ）は、ＬＬＱとして補完し、数量化の上限を上回る値（ＵＬＱ；破傷風ＩｇＧについては１６．０ＩＵ／ｍｌ、ジフテリアＩｇＧについては２．００ＩＵ／ｍｌ）は、ＵＬＱとして補完した。

【１４８２】
統計分析を、ＳＡＳ（登録商標）バージョン９．３（ＳＡＳ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｉｎｃ．、Ｃａｒｙ，ＮＣ）およびＰｈｏｅｎｉｘ（登録商標）ＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）バージョン８．０以上（Ｃｅｒｔａｒａ ＵＳＡ，Ｉｎｃ．、Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，ＮＪ）を使用して実施した。
【１４８３】
結果
参加者
全体として、５１名の参加者を登録し、ランダム化し、試験薬物を投薬し、そのうち４７名（９２．２％）が試験を完了した（図６）。コホート５では、１５名の参加者のうち１４名がワクチンを受け、ｍＡｂ ２４１９－１４０６＋ワクチン群における１名の参加者が追跡調査を失敗し、ワクチンを受けなかった。
【１４８４】
ベースラインの人口統計学的特徴は、一般に処置群全体で同様であった。コホート５（ワクチンも受けた参加者）は、このコホートでは日系／非日系のための要件がなかったため、異なる民族性混合を有した。
【１４８５】
安全性および忍容性
ｍＡｂ ２４１９－１４０６は、忍容性が良好であり、重篤なＡＥまたは試験中止に至るＡＥは伴わなかった。処置下で発現したＡＥ（ＴＥＡＥ）は、プラセボを受けた４／８（５０．０％）の参加者、ｍＡｂ ２４１９－１４０６（全ての用量）を受けた１１／２８（３９．３％）、プラセボ＋ワクチンを受けた３／５（６０．０％）、およびｍＡｂ ２４１９－１４０６＋ワクチンを受けた４／１０（４０．０％）が経験した（表１５）。全てのコホートにわたって、ｍＡｂ ２４１９－１４０６を受けている参加者（全ての用量；２／３８；５．３％）と比較して、プラセボを受けている参加者（２／１３；１５．４％）の間で上気道感染症の数値的により大きい発生率があった。ＴＥＡＥの発生率は用量依存的ではなかった。
【１４８６】
ほとんどのＴＥＡＥは軽度であった。２つの中等度のＴＥＡＥを報告した：６．０ｍｇ／ｋｇを受けた１名の参加者による腰痛（試験薬物に関連する可能性は低いとみなされた）、ならびに６．０ｍｇ／ｋｇを受けた１名の参加者による嘔吐および片頭痛（試験薬物に関連する可能性は低いとみなされた）。２．０ｍｇ／ｋｇ群の参加者１名が、投薬後２９日目の静脈切開術後に血管迷走神経性失神という重度のＴＥＡＥを経験した（試験薬物に関連する可能性は低いとみなされた）。ＴＥＡＥの重症度は用量依存的ではなく、全てのＴＥＡＥは試験終了時までに解消したか、または解消していた。
【１４８７】
ＴＥＡＥに関して、日系の参加者と非日系の参加者との間に意味のある差異は認められなかった。
【１４８８】
臨床検査、バイタルサイン、心電図パラメータ、または身体検査に対する臨床的に意義のある処置の影響は認められなかった。

【表１０】

表１５．　臨床試験参加者についての処置下で発現した有害事象。ＴＥＡＥ、処置下で発現した有害事象；ＵＲＴＩ、上気道感染症。

	プールされたプラセボ (n=8)	mAb 2419-1406 0.5 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 2.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 12.0 mg/kg (n=7)	プラセボ＋ワクチン (n=5)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg +ワクチン (n=10)
少なくとも１つのＴＥＡＥ	4 (50.0)	2 (28.6)	3 (42.9)	3 (42.9)	3 (42.9)	3 (60.0)	4 (40.0)
ｍＡｂ　２４１９－１４０６（ｍＡｂ　２４１９－１４０６群全体で）を受けた＞１名の参加者で生じるＴＥＡＥ							
URTI	1 (12.5)	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	1 (20.0)	0
下痢	1 (12.5)	0	1 (14.3)	0	1 (14.3)	0	0
めまい	0	0	0	1 (14.3)	1 (14.3)	0	0

ＴＥＡＥ、処置下で発現した有害事象；ＵＲＴＩ、上気道感染症。
データはｎ（％）として提示される。

【１４８９】

薬物動態

濃度－時間プロファイルは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の薬物動態が単回用量後に非線形であったことを示した（図７）。ｍＡｂ　２４１９－１４０６の曝露は、用量比例様式よりも大きく増大した。より高い試験用量（６．０および１２．０ｍｇ／ｋｇ）において、血清ｍＡｂ　２４１９－１４０６の濃度は双指数関数的であり、急速な分布段階に続いて（初期に）より遅い消失段階であった。全ての用量にわたって、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の消失の速度は、ほぼ５０μｇ／ｍｌ未満の濃度で増大した。

【１４９０】

最大血清濃度（C_{max}）は、ほぼ用量比例様式に増大した（表１６）。他のＰＫパラメータは、非線形ＰＫを示した：半減期（$t_{1/2}$）は用量と共に増大し、薬物曝露（ＡＵＣ）は用量比例様式よりも大きく増大し、総クリアランス（ＣＬ）は用量と共に減少した。見かけの分布容積は、用量依存的ではなかった。

【１４９１】

ワクチンの投与は、ｍＡｂ　２４１９－１４０６　ＰＫに対して顕著な効果を有さず（表１６）、日系の参加者と非日系の参加者との間に有意なＰＫ差異はなかった。

【表１１】

表１６．単回静脈内用量後のｍＡｂ　２４１９－１４０６の平均薬物動態試験用パラメータ（薬物動態試料）$AUC_{0-W16/0-\infty}$、投薬前（時間０）から第１６週／無限大までの濃度時間曲線下面積；ＣＬ、見かけのクリアランス；C_{max}、最大血清濃度；$t_{1/2}$、終末相消失半減期；Ｖｄ、見かけの分布容積。

	mAb 2419-1406 0.5 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 2.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 6.0 mg/kg+ ワクチン (n=10)	mAb 2419-1406 12.0 mg/kg (n=7)
C_{max} (μg/ml)	12.6	48.6	136	131	283
AUC_{0-W16} (h.μg/ml)	1 120	11 700	74 500	57 900	176 000
$AUC_{0-\infty}$ (h.μg/ml)	1 120	11 700	74 400	57 900	187 000
$t_{1/2}$ (h)	60.7	175	231	342	670
CL (ml/h)	31.5	11.7	6.13	8.72	4.51
Vd (ml)	2 750	2 850	2 180	3 910	4 120

$AUC_{0-W16/0-\infty}$、投薬前（時間０）から第１６週／無限大までの濃度時間曲線下面積；ＣＬ、見かけのクリアランス；C_{max}、最大血清濃度；$t_{1/2}$、終末相消失半減期；Ｖｄ、見かけの分布容積。

【１４９２】
薬力学的性質
血清免疫グロブリン（ＩｇＡ、ＩｇＧ、ＩｇＭ、およびＧｄ－ＩｇＡ$_1$）は、ｍＡｂ　２４１９－１４０６投与後に用量依存的様式に抑制された（図８）。ベースラインからの最大平均パーセンテージ低減は、１２．０ｍｇ／ｋｇ用量で第１２週の時点で観察された：ＩｇＡ、－５７．２％；ＩｇＧ、－３３．６％；ＩｇＭ、－６７．２％；およびＧｄ－ＩｇＡ$_1$、－７１．６％。これらの低減は可逆的であるように見られ、回復までの時間に用量応答が伴った。
【１４９３】
ＩｇＡまたはＩｇＧについては、平均値または中央値が正常範囲を下回ることはなかった。ＩｇＭのみについては、いくつかの平均値および／または中央値が、ｍＡｂ　２４１９－１４０６群において第５週～第１４週に正常範囲（すなわち、＜４５ｍｇ／ｄｌ）をわずかに下回ったが、全ての値が回復し、低いＩｇＭレベルに関連するＡＥは記録されなかった。
【１４９４】
平均血清遊離（ｍＡｂ　２４１９－１４０６と結合していない）ＡＰＲＩＬレベルは、第１週に全てのｍＡｂ　２４１９－１４０６用量についてベースラインからＬＬＱ（５０ｐｇ／ｍｌ）以下まで減少し、回復までの時間に用量反応を示した。投薬前レベルへの回復は、０．５ｍｇ／ｋｇ群については第４週までに、２．０ｍｇ／ｋｇ群については第８週までに、６．０ｍｇ／ｋｇ群については第１２週までに、および１２．０ｍｇ／ｋｇ群については第１６週までに観察された（図９Ａ）。
【１４９５】
血清ＢＡＦは、ベースラインからの最小の変化を示し、中央値の変化は、試験した全ての用量について全ての時点で＜３５％であった（図９Ｂ）。
【１４９６】
循環リンパ球集団（Ｂ細胞、Ｔ細胞、またはナチュラルキラー［ＮＫ］細胞型）におけ

る顕著な枯渇は、ｍＡｂ　２４１９－１４０６が用量レベルのいずれかで、またはプラセボで投薬した後に観察されなかった（表１７）。

【１４９７】

日系の参加者と非日系の参加者との間で顕著なＰＤの差異はなかった。

【表１２】

表１７．ｍＡｂ　２４１９－１４０６（薬力学的試験用試料）の単回静脈内用量後のリンパ球サブセットの概要。ＣＤ、分化のクラスター；ＮＫ、ナチュラルキラー。データは、平均（標準偏差）として提示される。[a]ｎ＝７；[b]ｎ＝５；[c]ｎ＝６。

		プールされたプラセボ (n=8)	mAb 2419-1406 0.5mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 2.0mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 6.0mg/kg (n=7)	mAb 2419-1406 12.0mg/kg (n=7)
CD19 (B 細胞) (細胞/μl)	ベースライン	205.4 (128.3)	194.6 (23.7)	225.7 (89.7)	262.6 (80.0)	175.9 (49.4)
	第 16 週での変化	-21.1 (97.3)[a]	25.1 (56.1)	-5.4 (26.5)[b]	84.6 (81.8)	23.7 (24.6)
CD20+ (B 細胞) (細胞/μl)	ベースライン	209.4 (154.1)	212.1 (47.6)[b]	221.4 (95.7)	273.2 (66.2)[c]	173.0 (66.4)
	第 16 週での変化	-19.8 (134.8)[a]	12.2 (73.0)[b]	-5.6 (50.4)[b]	133.1 (139.8)[c]	16.1 (16.3)
CD4 (T 細胞) (細胞/μl)	ベースライン	659.8 (178.0)	633.6 (156.9)	803.7 (145.8)	579.3 (288.7)	716.1 (166.1)
	第 16 週での変化	-14.9 (175.5)[a]	14.0 (161.1)	-75.4 (80.7)[b]	121.6 (149.2)	135.6 (204.7)
CD8 (T 細胞) (細胞/μl)	ベースライン	432.3 (145.1)	463.7 (165.3)	395.0 (103.2)	332.4 (108.1)	362.6 (199.7)
	第 16 週での変化	-14.0 (113.7)[a]	-14.9 (135.7)	-49.0 (68.1)[b]	86.0 (94.3)	94.3 (96.8)
CD16+CD56 (NK 細胞) (細胞/μl)	ベースライン	175.3 (156.1)	147.3 (38.3)	181.9 (88.4)	113.4 (40.8)	134.0 (48.3)
	第 16 週での変化	0.4 (46.2)[a]	13.9 (49.9)	20.2 (91.4)[b]	34.9 (51.4)	15.7 (41.1)

ＣＤ、分化のクラスター；ＮＫ、ナチュラルキラー。
データは、平均（標準偏差）として提示される。
[a]ｎ＝７；[b]ｎ＝５；[c]ｎ＝６。

【１４９８】

ワクチン応答

両群（プラセボおよびｍＡｂ　２４１９－１４０６　６．０ｍｇ／ｋｇ）は、免疫後に破傷風トキソイドＩｇＧ力価の増加を示し、第６週に最大の平均増加を示した（図１０Ａ）。ワクチン接種前（第４週）の値に対して６週目に、抗体力価の平均７．９倍の増加がプラセボ群で観察され、平均６．４倍の増加がｍＡｂ　２４１９－１４０６群で観察された。破傷風トキソイドＩｇＧ力価は、第６週以降から低下した。ｍＡｂ　２４１９－１４０６群における抗体レベルは、プラセボ群と比較してより低かったが（ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与に関連する総ＩｇＧの低減と一致する）、全ての参加者について試験全体を通して０．１ＩＵ／ｍｌの保護閾値を上回ったままであった（図１０Ａ）。

【１４９９】

ジフテリアＩｇＧ力価は、免疫前（第４週）にｍＡｂ　２４１９－１４０６群よりもプラセボ群でより高く、これにより、免疫後のプラセボ群でより高い力価となった（図１０Ｂ）。しかしながら、力価倍率変化応答は、免疫後に群間で類似しており、第６週の来院時で、プラセボレシピエントについては平均５．５倍の濃度増加、およびｍＡｂ　２４１９－１４０６レシピエントについては平均５．１倍の増加であった。ジフテリアＩｇＧ力価は、第６週以降から低下し、ｍＡｂ　２４１９－１４０６群では、プラセボ群と比較してより低い値を有した（ｍＡｂ　２４１９－１４０６投与に関連する総ＩｇＧの低減と一致する）。第４週（ワクチン接種前）および３１日目のみで≦０．１０ＩＵ／ｍｌ（ＬＬＱ）の力価を有したｍＡｂ　２４１９－１４０６群における１名の参加者を除いて、全ての参加者は、試験全体を通して力価＞０．１ＩＵ／ｍｌを維持した（図１０Ｂ）。

【１５００】

プラセボ群またはＶＩＳ６４９群のいずれにおいても破傷風またはジフテリア特異的ＩｇＭ応答の証拠はなく、これは、ワクチン接種のリコール性と一致した（図１１）。

【１５０１】

事後解析では、既存の血清破傷風／ジフテリア抗トキソイドＩｇＡ力価は、ｍＡｂ　２４１９－１４０６群において１日目～第４週に下がり（総血清ＩｇＡの全体的な抑制と一

致する）、両群においてワクチン接種後にブーストされ（ピークリコール応答は、ワクチン接種前の値［すなわち、第４週］に対して、破傷風については＞６倍、およびジフテリアについては＞４倍）、その後、ｍＡｂ　２４１９－１４０６のレシピエントにおいてより早く低下した（図１２）。

【１５０２】

考察

この試験では、単回投与のｍＡｂ　２４１９－１４０６（最大１２．０ｍｇ／ｋｇ）は、第１の投薬後の時点（第１週）で血清遊離ＡＰＲＩＬをＬＬＱ以下まで抑制した。血清ＩｇＡおよびＧｄ－ＩｇＡ$_1$は、血清ＡＰＲＩＬと並行して減少し、続く数週間にわたって血清中で遊離ＡＰＲＩＬが再出現した後、用量依存的様式で回復した。血清ＩｇＭは同様のパターンに従った。

【１５０３】

血清遊離ＡＰＲＩＬは抑制されたが、ＡＰＲＩＬと受容体を共有する血清ＢＡＦＦは最小限の影響を受けた。これは、ＶＩＳ６４９がインタクトなＢＡＦＦシグナル伝達を伴ってＡＰＲＩＬを選択的に阻害することを示す。

ｍＡｂ　２４１９－１４０６処置は、それぞれの免疫グロブリンの全体的な低減にもかかわらず、破傷風およびジフテリアトキソイドワクチン接種に対する、実質的な抗原特異的血清ＩｇＧまたはＩｇＡブースト応答を開始する参加者の能力を干渉しなかった（ＩｇＧ力価の倍数増加はプラセボレシピエントのものと同様であった）。プラセボ群またはｍＡｂ　２４１９－１４０６群のいずれにおいても、ワクチン接種後４週目に破傷風またはジフテリア特異的ＩｇＭ応答の証拠はなく、これは、リコール応答と一致した。これらのデータから、ＡＰＲＩＬ抑制の間、日常的なワクチン抗原に対する定性的な抗体応答が保存されることが示される。全体として、ｍＡｂ　２４１９－１４０６は、破傷風およびジフテリアワクチンに対するブースト免疫応答を可能にしながら、病原性Ｇｄ－ＩｇＡ$_1$（および他の免疫グロブリン）を抑制する能力を有するように見える。

【１５０４】

ＰＫに関して、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の消失は、ほぼ５０μｇ／ｍｌ未満の濃度でより急速になった。ｍＡｂ　２４１９－１４０６　$t_{1/2}$は、用量と共に増大し、ＡＵＣは、用量比例様式よりも大きく増大し、ＣＬは、用量と共に減少し、この単回用量範囲における非線形ＰＫを示した。この非線形性にかかわらず、ｍＡｂ　２４１９－１４０６は、全ての試験用量でＡＰＲＩＬおよび血清免疫グロブリンを抑制した。

【１５０５】

健康な参加者において、単回用量のｍＡｂ　２４１９－１４０６による安全性の懸念はなかった。特に、プラセボに対して気道感染症または他の感染症のリスクの増加はなく、注入反応、遅延アレルギー反応、または静脈内注入部位反応の徴候もなかった。

【１５０６】

結論

その抗ＡＰＲＩＬ効果を通じて、ｍＡｂ　２４１９－１４０６は、ＩｇＡＮにおける重要な基礎をなす疾患機構（すなわち、Ｇｄ－ＩｇＡ$_1$の産生）を特異的に標的とし、その治療的に関連するＰＫ／ＰＤパラメータおよび好ましい安全性プロファイルと共に、これらのデータは、ＩｇＡＮに対する潜在的な標的化された処置としてのＶＩＳ６４９のさらなる臨床開発を支持する。

【１５０７】

実施例６．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の薬物動態特性の評価

本実施例では、投与後１か月におけるｍＡｂ　２４１９－１４０６の薬物動態特性を特徴付けるためのヒトにおける試験を記載する。

【１５０８】

本実施例では、ＩｇＡ腎症患者に、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６の単回の体重調整した静脈内用量を投与し、血液試料を投与後の１、３、８、１８、または３０日に採取した。簡潔に述べると、血清中のｍＡｂ

２４１９－１４０６のレベルは、ＥＬＩＳＡフォーマットアッセイにおいて抗イディオタイプ抗体を使用して決定した。ベースライン後の数量化の限界未満（ＢＬＱ）の値を０に設定した。図１３Ａおよび１３Ｂに示される通り、経時的な血清ｍＡｂ　２４１９－１４０６レベルの用量依存的な低減が観察された。全ての用量群について、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の血清レベルの低下は、投与後１～８日に観察され、一方、より遅い低下は、８日目～３０日目の時点に観察された。全ての時点にわたって、最も高いｍＡｂ　２４１９－１４０６レベルは、８ｍｇ／ｋｇ用量を受けた患者において検出され、ほぼ５０μｇ／ｍＬのｍＡｂ　２４１９－１４０６が、投与後３０日に８ｍｇ／ｋｇ用量群の血清中で検出された。

【１５０９】

実施例７．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の血清ＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭレベルに対する効果

本実施例では、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後のヒトＩｇＡ腎症患者の血清ＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭレベルの抑制を記載する。

【１５１０】

本実施例では、ＩｇＡ腎症患者を、体重調整した用量のプラセボ、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６を月に１回受けるようにランダム化した。血液試料を複数の時点で採取し、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与直前の試料採取については、後の時点において重点が置かれた。血清中の総ＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭ濃度は、それぞれ、ＩｇＡ、ＩｇＧ、またはＩｇＭ選択的ＥＬＩＳＡフォーマットアッセイを使用して決定した。ＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭの相対レベルを、ベースラインレベルと比較したパーセンテージとして計算し、ベースラインレベルを、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与前の０か月目１日目の時点で測定した。採取した試料の時点および数を表１８および１９に示す。非盲検化のリスクを回避するために、後の時点データをマスクした。

【１５１１】

図１４Ａおよび表１８に示される通り、血清ＩｇＡのレベルは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６投薬後に用量依存的様式に減少した。血清ＩｇＡのレベルをベースラインレベルと比較した場合、プラセボを受けている患者は、血清ＩｇＡレベルの最小の変化を示し、ベースライン血清ＩｇＡレベルの９１．２％の平均が、８か月目の時点で観察された（図１４Ｂ、表１９）。対照的に、ＩｇＡレベルの用量依存的な低減は、第１のｍＡｂ　２４１９－１４０６投薬の１８日後まで観察され、ＩｇＡの平均血清レベルは、ベースラインと比較して、２ｍｇ／ｋｇ群について７４．９％～８ｍｇ／ｋｇ群について７３．０％の範囲であった（図１４Ｂ、表１９）。これらの低減は経時的に増大し、８か月目の時点で、ベースラインと比較した平均血清ＩｇＡレベルは、２ｍｇ／ｋｇ群について４４．３％、４ｍｇ／ｋｇ群について３６．９％、および８ｍｇ／ｋｇ群について２６．６％であった（図１４Ｂ、表１９）。アッセイされた全ての時点にわたって、８ｍｇ／ｋｇ用量群における患者は、他の用量群と比較して血清ＩｇＧレベルの最大の低減を示し、４ｍｇ／ｋｇ用量群における患者は、２ｍｇ／ｋｇ用量群と比較して血清ＩｇＧレベルのより大きな低減を示した（図１４Ｂ、表１９）。

【１５１２】

ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与は、ベースラインからのＩｇＡレベルの≧６０％の低減を達成した患者のパーセンテージの増加につながり、用量依存的な応答が観察された（表２０）。プラセボを受けている患者のいずれも、試験の経過にわたってＩｇＡレベルの≧６０％の低減を達成しなかった（表２０）。対照的に、患者は、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後にＩｇＡレベルの≧６０％の低減を達成し、全てのｍＡｂ　２４１９－１４０６用量群からの少なくとも１名の患者が、２か月目の時点までにこの低減を達成した（表２０）。８か月目の時点で、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６用量をそれぞれ受けた患者のうちの１／３（３３．３％）、５／６（８３．３％）、および５／５（１００％）が、ベースラインと比較してＩｇＡレ

ベルの≧６０％の低減を示した（表２０）。

【１５１３】

ベースラインからのＩｇＡレベルの≧４０％の低減を達成した患者の数を評価すると、プラセボを受けている患者のいずれも、全ての時点にわたってこの目標を達成しなかった（表２１）。ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与は、ＩｇＡレベルの≧４０％の低減を達成する、患者のより大きなパーセンテージをもたらし、全ての用量群からの評価された患者のうちの１００％が、ほぼ４か月目の時点までに目標の低減を達成した（表２１）。

【表１３】

表１８．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後の時間および用量ごとの血清中のＩｇＡの濃度

アーム	IgA(mg/dL)平均±SD、n													
	0か月目1日目	0か月目3日目	0か月目8日目	0か月目18日目	1か月目	1か月目18日目	2か月目	2か月目18日目	3か月目	3か月目18日目	4か月目	5か月目	6か月目	7か月目	8か月目
プラセボ	314±97、n=27	303±120、n=7	300±96、n=26	313±93、n=25	317±97、n=26	299±137、n=4	320±96、n=22	NA	331±101、n=18	253±98、n=4	303±99、n=15	312±104、n=14	273±88、n=9	241±58、n=6	233±70、n=4
2mg/kg	319±112、n=25	303±82、n=5	271±82、n=24	229±74、n=24	199±66、n=23	200±40、n=4	178±68、n=19	219±73、n=3	154±63、n=18	NA	133±38、n=16	139±55、n=12	126±51、n=11	142±75、n=5	158±110、n=3
4mg/kg	359±116、n=25	348±92、n=7	321±101、n=25	264±85、n=24	219±82、n=24	202±73、n=8	168±69、n=22	181±62、n=6	156±66、n=17	176±50、n=7	143±66、n=15	132±73、n=11	133±69、n=12	130±71、n=8	143±73、n=6
8mg/kg	323±71、n=25	305±47、n=6	288±71、n=25	236±64、n=25	194±53、n=23	155±28、n=5	140±41、n=21	121±26、n=6	119±39、n=18	110±26、n=5	107±29、n=14	95±27、n=12	92±27、n=10	94±32、n=8	91±28、n=5

データは、平均±標準偏差（ＳＤ）として提示される。ｎ＝患者の数。

ＮＡは、ｎ＜３の試料を示す。

表１９．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後の時間および用量ごとのベースラインと比較した血清中のＩｇＡのレベル

アーム	IgA(ベースライン%)平均±SD、n													
	0か月目1日目	0か月目3日目	0か月目8日目	0か月目18日目	1か月目	1か月目18日目	2か月目	2か月目18日目	3か月目	3か月目18日目	4か月目	5か月目	6か月目	7か月目	8か月目
プラセボ	100.0±0.0、n=27	99.4±4.9、n=7	96.7±6.7、n=26	100.9±17.6、n=25	100.5±14.3、n=26	91.7±5.9、n=4	98.4±8.8、n=22	NA	99.9±8.9、n=18	93.2±7.2、n=4	94.6±7.8、n=15	96.7±8.2、n=14	94.7±7.9、n=9	91.7±4.7、n=6	91.2±4.8、n=4
2mg/kg	100.0±0.0、n=25	102.6±15.6、n=5	89.0±5.4、n=24	74.9±7.7、n=24	66.6±10.0、n=23	63.5±5.9、n=4	57.1±10.1、n=19	64.6±8.6、n=3	50.8±11.3、n=18	NA	46.5±8.2、n=16	47.4±8.5、n=12	42.7±7.5、n=11	40.9±8.6、n=5	44.3±13.0、n=3
4mg/kg	100.0±0.0、n=25	99.1±6.4、n=7	91.5±5.7、n=25	74.5±8.9、n=24	61.3±8.2、n=24	55.2±7.6、n=8	47.1±8.7、n=22	49.8±7.3、n=6	44.2±7.2、n=17	47.3±6.3、n=7	40.2±8.3、n=15	38.0±10.6、n=11	37.9±11.6、n=12	35.2±9.1、n=8	36.9±5.0、n=6
8mg/kg	100.0±0.0、n=25	95.5±6.1、n=6	88.9±6.4、n=25	73.0±8.5、n=25	59.2±7.0、n=23	46.8±4.0、n=5	44.3±5.8、n=21	37.6±4.6、n=6	38.2±7.0、n=18	33.9±5.3、n=5	35.0±5.7、n=14	32.0±6.2、n=12	30.5±4.6、n=10	31.5±6.8、n=8	26.6±6.9、n=5

データは、ベースライン（０か月目１日目；ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与前）と比較した平均±標準偏差（ＳＤ）パーセンテージ、ｎ＝患者の数として提示される。

ＮＡは、ｎ＜３の試料を示す。

表２０．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後の用量および時間ごとの、ベースラインからの≧６０％のＩｇＡ低減を有する患者の数（％）

アーム	ベースラインからの≧60%の IgA 低減を有する対象の数(%)													
	0 か月目 3 日目	0 か月目 8 日目	0 か月目 18 日目	1 か月目	1 か月目 18 日目	2 か月目	2 か月目 18 日目	3 か月目	3 か月目 18 日目	4 か月目	5 か月目	6 か月目	7 か月目	8 か月目
プラセボ	7 名中 0 名 (0.0%)	26 名中 0 名 (0.0%)	25 名中 0 名 (0.0%)	26 名中 0 名 (0.0%)	4 名中 0 名 (0.0%)	22 名中 0 名 (0.0%)	NA	18 名中 0 名 (0.0%)	4 名中 0 名 (0.0%)	15 名中 0 名 (0.0%)	14 名中 0 名 (0.0%)	9 名中 0 名(0.0%)	6 名中 0 名 (0.0%)	4 名中 0 名(0.0%)
2mg/kg	5 名中 0 名 (0.0%)	24 名中 0 名 (0.0%)	24 名中 0 名 (0.0%)	23 名中 0 名 (0.0%)	4 名中 0 名 (0.0%)	19 名中 1 名 (5.3%)	3 名中 0 名 (0.0%)	18 名中 3 名 (16.7%)	NA	16 名中 3 名 (18.8%)	12 名中 3 名 (25.0%)	11 名中 4 名 (36.4%)	5 名中 2 名 (40.0%)	3 名中 1 名 (33.3%)
4mg/kg	7 名中 0 名 (0.0%)	25 名中 0 名 (0.0%)	24 名中 0 名 (0.0%)	24 名中 0 名 (0.0%)	8 名中 0 名 (0.0%)	22 名中 5 名 (22.7%)	6 名中 0 名 (0.0%)	17 名中 2 名 (11.8%)	7 名中 1 名 (14.3%)	15 名中 7 名 (46.7%)	11 名中 7 名 (63.6%)	12 名中 8 名 (66.7%)	8 名中 6 名 (75.0%)	6 名中 5 名 (83.3%)
8mg/kg	6 名中 0 名 (0.0%)	25 名中 0 名 (0.0%)	25 名中 0 名 (0.0%)	23 名中 0 名 (0.0%)	5 名中 0 名 (0.0%)	21 名中 5 名 (23.8%)	6 名中 4 名 (66.7%)	18 名中 11 名 (61.1%)	5 名中 4 名 (80.0%)	14 名中 11 名 (78.6%)	12 名中 10 名 (83.3%)	10 名中 10 名 (100.0%)	8 名中 7 名 (87.5%)	5 名中 5 名 (100.0%)

ＮＡは、患者の数ｎ＜３の試料を示す。

【表１６】

表２１．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後の用量および時間ごとの、ベースラインからの≧４０％のＩｇＡ低減を有する患者の数（％）

アーム	ベースラインからの≧40%のIgA低減を有する対象の数(%)											
	0か月目 3日目	0か月目 8日目	0か月目 18日目	1か月目	1か月目 18日目	2か月目	2か月目 18日目	3か月目	3か月目 18日目	4か月目	5か月目	6か月目	7か月目	8か月目
プラセボ	7名中0名(0.0%)	26名中0名(0.0%)	25名中0名(0.0%)	2名中0名(0.0%)	4名中0名(0.0%)	22名中0名(0.0%)	NA	18名中0名(0.0%)	4名中0名(0.0%)	15名中0名(0.0%)	14名中0名(0.0%)	9名中0名(0.0%)	6名中0名(0.0%)	4名中0名(0.0%)
2mg/kg	5名中0名(0.0%)	24名中0名(0.0%)	24名中0名(0.0%)	23名中5名(21.7%)	4名中1名(25.0%)	19名中13名(68.4%)	3名中1名(33.3%)	18名中16名(88.9%)	NA	16名中16名(100.0%)	12名中11名(91.7%)	11名中11名(100.0%)	5名中5名(100.0%)	3名中3名(100.0%)
4mg/kg	7名中0名(0.0%)	25名中0名(0.0%)	24名中1名(4.2%)	24名中9名(37.5%)	8名中7名(87.5%)	22名中20名(90.9%)	6名中5名(83.3%)	17名中17名(100.0%)	7名中7名(100.0%)	15名中15名(100.0%)	11名中11名(100.0%)	12名中12名(100.0%)	8名中8名(100.0%)	6名中6名(100.0%)
8mg/kg	6名中0名(0.0%)	25名中0名(0.0%)	25名中0名(0.0%)	23名中16名(69.6%)	5名中5名(100.0%)	21名中21名(100.0%)	6名中6名(100.0%)	18名中18名(100.0%)	5名中5名(100.0%)	14名中14名(100.0%)	12名中12名(100.0%)	10名中10名(100.0%)	8名中8名(100.0%)	5名中5名(100.0%)

ＮＡは、患者の数ｎ＜３の試料を示す。

【１５１４】

ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与はまた、ＩｇＧレベルの抑制にもつながった。図１５Ａおよび表２２に示される通り、血清ＩｇＧのレベルは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６投与後、用量依存的様式に経時的に減少した。血清ＩｇＧのレベルをベースラインレベルと比較した場合、プラセボを投与された患者は、血清ＩｇＧレベルの最小の変化を示し、最大の低減（ベースラインレベルからほぼ１０％の低減）は、８か月目の時点で観察された（図１５Ｂおよび表２３）。対照的に、ｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された患者では、用量依存的なＩｇＧレベルの低減が観察された。１か月目の時点までに、平均血清ＩｇＧレベルは、ベースラインと比較して、２ｍｇ／ｋｇ群について８５．３％、４ｍｇ

／ｋｇ群について８２．９％、および８ｍｇ／ｋｇ群について８２．３％であった（図１５Ｂおよび表２３）。血清ＩｇＧレベルの低減は経時的に継続し、８か月目の時点までに、平均ＩｇＧレベルは、ベースラインと比較して、２ｍｇ／ｋｇ群について７２．７％、４ｍｇ／ｋｇ群について６０．８％、および８ｍｇ／ｋｇ群について５８．４％であった（図１５Ｂおよび表２３）。アッセイされた全ての時点にわたって、８ｍｇ／ｋｇ用量群における患者は、他の用量群と比較して血清ＩｇＧレベルの最大の低減を示し、４ｍｇ／ｋｇ用量群における患者は、２ｍｇ／ｋｇ用量群と比較して血清ＩｇＧレベルのより大きな低減を示した（図１５Ｂ、表２３）。ＩｇＧレベルの低減は、ＩｇＡレベルの低下よりも低い規模のものであり、ベースラインと比較して最大でもほぼ４０％の低減である。しかしながら、ｍＡｂ　２４１９－１４０６投与時のＩｇＧレベルの低減は、プラセボ群で観察されるものよりも大きい（図１４Ｂおよび１５Ｂ）。

【１５１５】

ＩｇＭレベルは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後に低減した。図１６Ａおよび表２４に示される通り、血清ＩｇＭのレベルは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６投与後、用量依存的様式に経時的に減少した。血清ＩｇＭレベルをベースラインレベルと比較した場合、プラセボを投与された患者は、血清ＩｇＭレベルの最小の変化を示した（図１６Ｂおよび表２５）。対照的に、ｍＡｂ　２４１９－１４０６を投与された患者では、用量依存的なＩｇＭレベルの低減が観察された（図１６Ｂおよび表２５）。１か月目の時点までに、平均血清ＩｇＭレベルは、ベースラインと比較して、２ｍｇ／ｋｇ群について６０．６％、４ｍｇ／ｋｇ群について５３．９％、および８ｍｇ／ｋｇ群について５８．１％であった（図１６Ｂおよび表２５）。血清ＩｇＭレベルの低減は経時的に継続し、８か月目の時点までに、平均ＩｇＭレベルは、ベースラインと比較して、２ｍｇ／ｋｇ群について３２．８％、４ｍｇ／ｋｇ群について３１．２％、および８ｍｇ／ｋｇ群について２７．５％であった（図１６Ｂおよび表２５）。血清ＩｇＭレベルの低減は、８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６用量群と４ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６用量群と間で同等であり、８ｍｇ／ｋｇおよび４ｍｇ／ｋｇ用量群で観察された低減は、２ｍｇ／ｋｇ用量群で観察されたものよりも大きかった（図１６Ｂおよび表２５）。ＩｇＭの低減は、ＩｇＡの低減に近いか、またはそれよりもわずかに大きい（図１４Ｂおよび１６Ｂ）。

【１５１６】

要約すると、ヒトＩｇＡニューロパチー患者へのｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与は、血清ＩｇＡ、ＩｇＧ、およびＩｇＭレベルの経時的な用量依存的な低減につながった。

【表１７】

表２２．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後の時間および用量ごとの血清中のＩｇＧの濃度

アーム	IgG(mg/dL)平均±SD、n												
	0か月目1日目	0か月目3日目	0か月目8日目	0か月目18日目	1か月目	1か月目18日目	2か月目	2か月目18日目	3か月目	3か月目18日目	4か月目	5か月目	6か月目	7か月目	8か月目
プラセボ	1144±273、n=27	1051±204、n=7	1095±262、n=26	1110±269、n=25	1107±271、n=26	1010±222、n=4	1082±262、n=22	NA	1127±299、n=18	1028±302、n=4	1092±293、n=15	1146±277、n=14	1099±221、n=9	981±105、n=6	960±140、n=4
2mg/kg	1232±356、n=25	1227±445、n=5	1149±304、n=24	1078±294、n=24	1019±278、n=23	1034±406、n=4	966±263、n=19	1078±363、n=3	931±264、n=18	NA	885±229、n=16	957±302、n=12	930±279、n=10	893±333、n=5	962±450、n=3
4mg/kg	1100±226、n=25	1140±172、n=7	1090±207、n=25	1009±212、n=24	930±216、n=24	868±166、n=8	811±182、n=22	802±64、n=6	740±185、n=17	725±141、n=7	709±205、n=15	638±128、n=11	650±133、n=12	627±123、n=8	636±148、n=6
8mg/kg	1091±229、n=25	1081±243、n=6	1049±208、n=25	984±219、n=25	905±196、n=23	874±207、n=5	805±201、n=21	773±194、n=6	740±202、n=18	749±230、n=5	713±214、n=14	702±195、n=12	634±234、n=10	640±201、n=8	659±195、n=5

データは、平均±標準偏差（ＳＤ）として提示される。ｎ＝患者の数。
ＮＡは、サイズｎ＜３の試料を示す。

表２３．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後の時間および用量ごとのベースラインと比較した血清中のＩｇＧのレベル

アーム	lgG(%ベースライン)平均±SD、n														
	0か月目1日目	0か月目3日目	0か月目8日目	0か月目18日目	1か月目	1か月目18日目	2か月目	2か月目18日目	3か月目	3か月目18日目	4か月目	5か月目	6か月目	7か月目	8か月目
プラセボ	100.0±0.0、n=27	100.9±6.1、n=7	95.9±5.5、n=26	97.8±7.7、n=25	97.4±6.3、n=26	94.1±6.7、n=4	97.4±7.8、n=22	NA	98.6±10.4、n=18	94.8±8.5、n=4	94.3±9.9、n=15	97.5±8.3、n=14	95.0±6.2、n=9	93.0±4.3、n=6	90.8±3.3、n=4
2mg/kg	100.0±0.0、n=25	101.0±12.6、n=5	96.2±5.7、n=24	90.1±4.7、n=24	85.3±6.6、n=23	83.6±3.1、n=4	79.3±5.6、n=19	82.8±5.6、n=3	75.7±7.9、n=18	NA	71.0±6.9、n=16	73.5±7.4、n=12	69.2±5.7、n=10	67.8±6.3、n=5	72.7±7.7、n=3
4mg/kg	100.0±0.0、n=25	101.4±6.5、n=7	98.6±5.5、n=25	89.7±7.5、n=24	82.9±7.3、n=24	76.6±6.7、n=8	73.8±6.9、n=22	71.6±7.0、n=6	70.2±7.8、n=17	66.2±8.6、n=7	67.3±8.8、n=15	65.4±9.1、n=11	65.8±9.5、n=12	64.8±8.3、n=8	60.8±9.4、n=6
8mg/kg	100.0±0.0、n=25	99.3±8.3、n=6	96.4±5.7、n=25	90.0±7.2、n=25	82.3±6.4、n=23	77.8±8.1、n=5	73.8±7.1、n=21	70.6±7.8、n=6	67.8±6.9、n=18	65.3±4.0、n=5	64.2±9.4、n=14	62.0±9.9、n=12	57.9±8.6、n=10	59.4±7.2、n=8	58.4±8.3、n=5

データは、ベースライン（０か月目１日目；ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与前）と比較した平均±標準偏差（ＳＤ）パーセンテージ、ｎ＝患者の数として提示される。

ＮＡは、ｎ＜３の試料を示す。

表２４．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後の時間および用量ごとの血清中のＩｇＭの濃度

アーム	IgM(mg/dL)平均±SD、n												
	0か月目1日目	0か月目3日目	0か月目8日目	0か月目18日目	1か月目	1か月目18日目	2か月目	2か月目18日目	3か月目	3か月目18日目	4か月目	5か月目	6か月目
プラセボ	113±59、n=27	97±15、n=7	108±54、n=26	107±57、n=25	106±54、n=26	96±9、n=4	100±48、n=22	NA	99±46、n=18	86±9、n=4	95±48、n=15	101±51、n=14	95±47、n=9
2mg/kg	118±57、n=25	87±34、n=5	106±53、n=24	87±44、n=24	74±36、n=23	39±23、n=4	56±25、n=19	39±18、n=3	50±20、n=18	NA	45±20、n=15	44±14、n=11	42±13、n=9
4mg/kg	80±30、n=25	82±44、n=7	74±27、n=25	59±25、n=24	45±18、n=23	47±20、n=6	35±15、n=18	39±16、n=5	30±11、n=13	36±13、n=5	29±12、n=9	22±2、n=6	27±8、n=7
8mg/kg	90±37、n=25	79±34、n=6	81±36、n=25	67±33、n=25	53±25、n=23	37±16、n=5	35±14、n=19	33±12、n=3	31±13、n=12	NA	24±2、n=8	25±4、n=6	23±1、n=4

データは、平均±標準偏差（ＳＤ）として提示される。ｎ＝患者の数。

ＮＡは、ｎ＜３の試料を示す。

【表２０】

表２５．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後の時間および用量ごとのベースラインと比較した血清中のＩｇＭのレベル

アーム	IgM(%ベースライン)平均±SD、n										
	0か月目1日目	0か月目3日目	0か月目8日目	0か月目18日目	1か月目	1か月目18日目	2か月目	2か月目18日目	3か月目	3か月目18日目	4か月目	5か月目	6か月目
プラセボ	100.0 ± 0.0、n=27	99.7 ± 5.0、n=7	95.9 ± 8.3、n=26	96.8 ± 9.0、n=25	96.5 ± 8.6、n=26	86.4 ± 6.3、n=4	94.9 ± 8.8、n=22	NA	96.8 ± 9.7、n=18	84.2 ± 10.8、n=4	89.2 ± 10.8、n=15	94.8 ± 8.6、n=14	89.9 ± 9.7、n=9
2mg/kg	100.0 ± 0.0、n=25	100.9 ± 14.0、n=5	88.9 ± 6.9、n=24	72.8 ± 8.5、n=24	60.6 ± 11.5、n=23	43.1 ± 10.9、n=4	46.2 ± 8.8、n=19	47.4 ± 4.6、n=3	41.8 ± 10.0、n=18	NA	34.9 ± 6.9、n=15	35.3 ± 10.0、n=11	32.8 ± 8.3、n=9
4mg/kg	100.0 ± 0.0、n=25	100.0 ± 9.4、n=7	91.1 ± 7.2、n=25	70.3 ± 11.1、n=24	53.9 ± 8.3、n=23	46.5 ± 10.4、n=6	39.5 ± 8.1、n=18	37.3 ± 6.7、n=5	33.1 ± 7.6、n=13	32.9 ± 3.9、n=5	30.1 ± 5.6、n=9	29.3 ± 5.6、n=6	31.2 ± 6.1、n=7
8mg/kg	100.0 ± 0.0、n=25	96.3 ± 7.3、n=6	89.1 ± 7.4、n=25	72.5 ± 10.2、n=25	58.1 ± 8.6、n=23	41.8 ± 6.7、n=5	40.6 ± 6.8、n=19	31.6 ± 5.4、n=3	32.2 ± 6.9、n=12	NA	29.2 ± 8.4、n=8	31.6 ± 11.4、n=6	27.5 ± 9.4、n=4

データは、ベースライン（０か月目１日目；ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与前）と比較した平均±標準偏差（ＳＤ）
パーセンテージ、ｎ＝患者の数として提示される。
ＮＡは、ｎ＜３の試料を示す。

【１５１７】

実施例８．ｍＡｂ　２４１９－１４０６のタンパク尿に対する効果。

本実施例では、ＩｇＡニューロパチー患者へのｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与が、尿中のタンパク質排泄物の低減をもたらしたことを記載する。

【１５１８】

本実施例では、ＩｇＡ腎症患者を、体重調整した用量のプラセボ、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６を月に１回受けるようにランダム化した。図１７に示される時点で、スポット尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）を測定した。各用量群内のベースラインからのパーセント変化（ＰＣＦＢ）を、以

下の式を使用して計算した：ＰＣＦＢ＝１００＊［ｅｘｐ（平均（ｌｏｇ（ｔ$_{i}$／ｔ$_{0}$））－１］、式中、ｔ$_{0}$は、ベースライン（ｔ＝０）でのｕＰＣＲであり、ｔ$_{i}$は、ｔ＝０の後の時点でのｕＰＣＲである。ベースライン（ｔ＝０）でのＰＣＦＢは、全ての用量群内で０％に設定される。ＰＣＦＢの平均および９５％信頼区間を計算した。非盲検化のリスクを回避するために、後の時点データをマスクした。

【１５１９】

図１７Ａに示される通り、プラセボにおける患者のｕＰＣＲにおけるＰＣＦＢは、試験の経過にわたって０に近いままであった。一方、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６用量群における患者は、用量群を個別に調査した場合（図１７Ａ）、または一緒にプールした場合（図１７Ｂおよび１７Ｃ）、ｕＰＣＲのほぼ３０％以上の減少を示した。プラセボでの患者のうちの２５．０％のみが、８か月目の時点でｕＰＣＲのベースラインからの≧４０％の低減を示したが、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇ用量群における患者のうちのそれぞれ３３．３％、３３．３％、および４０．０％は、同じ時点で≧４０％のｕＰＣＲの低減を示した（表２６）。閾値をベースラインから≧３０％のｕＰＣＲの低減に設定した場合、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇ用量群における患者のうちのそれぞれ３３．３％、５０．０％、および４０．０％は、８か月目の時点で閾値を達成したが、プラセボによる患者のうちの２５．０％のみが閾値を達成した（表２７）。閾値をベースラインから≧２０％のｕＰＣＲの低減に設定した場合、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇ用量群における患者のうちのそれぞれ１００％、６６．７％、および４０．０％は、８か月目の時点で閾値を達成したが、プラセボによる患者のうちの２５．０％のみが閾値を達成した（表２８）。閾値をベースラインから≧１０％のｕＰＣＲの低減に設定した場合、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇ用量群における患者のうちのそれぞれ１００％、８３．３％、および４０．０％は、８か月目の時点で閾値を達成したが、プラセボによる患者のうちの２５．０％のみが閾値を達成した（表２９）。

【１５２０】

ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与前に、患者のタンパク尿レベルに基づいて、予備的なサブグループ分析を行った。ｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与を受ける前に、重度のタンパク尿（≧１．５ｇ／ｇとして定義される；図１８Ａ）またはより少ないタンパク尿（＜１．５ｇ／ｇとして定義される；図１８Ｂ）を有する患者は、スポットｕＰＣＲによって評価されるように、ｍＡｂ　２４１９－１４０６を受けることから利益を得ることが観察された。

【１５２１】

要約すると、ヒトＩｇＡニューロパチー患者へのｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与は、スポットｕＰＣＲによって評価されるように、尿中のタンパク質排泄物の減少およびタンパク尿の低減につながった。

表２６．用量および時間ごとの、ベースラインからの≧４０％のｕＰＣＲの低減を有する対象の数（％）

アーム	ベースラインからの≧40%の uPCR の低減を有する対象の数(%)									
	0 か月目 1 日目	0 か月目 8 日目	1 か月目	2 か月目	3 か月目	4 か月目	5 か月目	6 か月目	7 か月目	8 か月目
プラセボ	25 名中 0 名 (0.0%)	22 名中 5 名 (22.7%)	23 名中 5 名 (21.7%)	20 名中 6 名 (30.0%)	16 名中 4 名 (25.0%)	14 名中 3 名 (21.4%)	12 名中 2 名 (16.7%)	8 名中 1 名 (12.5%)	5 名中 0 名(0.0%)	4 名中 1 名 (25.0%)
2mg/kg	25 名中 0 名 (0.0%)	22 名中 3 名 (13.6%)	22 名中 4 名 (18.2%)	19 名中 2 名 (10.5%)	18 名中 8 名 (44.4%)	14 名中 6 名 (42.9%)	13 名中 6 名 (46.2%)	11 名中 5 名 (45.5%)	5 名中 2 名 (40.0%)	3 名中 1 名 (33.3%)
4mg/kg	25 名中 0 名 (0.0%)	24 名中 2 名 (8.3%)	23 名中 5 名 (21.7%)	21 名中 7 名 (33.3%)	16 名中 5 名 (31.2%)	14 名中 8 名 (57.1%)	10 名中 4 名 (40.0%)	10 名中 4 名 (40.0%)	7 名中 2 名 (28.6%)	6 名中 2 名 (33.3%)
8mg/kg	24 名中 0 名 (0.0%)	23 名中 2 名 (8.7%)	22 名中 4 名 (18.2%)	19 名中 4 名 (21.1%)	17 名中 8 名 (47.1%)	13 名中 4 名 (30.8%)	10 名中 5 名 (50.0%)	9 名中 3 名 (33.3%)	7 名中 4 名 (57.1%)	5 名中 2 名 (40.0%)

データは、合計観察値のうち、ベースラインからの≧４０％のスポット尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の低減を達成した患者の数
（およびパーセンテージ）として提示される。

【表２２】

表２７．用量および時間ごとの、ベースラインからの≧３０％のｕＰＣＲの低減を有する対象の数（％）

アーム	ベースラインからの≧30%の uPCR の低減を有する対象の数(%)								
	0 か月目 1 日目	0 か月目 8 日目	1 か月目	2 か月目	3 か月目	4 か月目	5 か月目	6 か月目	7 か月目	8 か月目
プラセボ	25 名中 0 名 (0.0%)	22 名中 8 名 (36.4%)	23 名中 7 名 (30.4%)	20 名中 9 名 (45.0%)	16 名中 7 名 (43.8%)	14 名中 4 名 (28.6%)	12 名中 4 名 (33.3%)	8 名中 1 名 (12.5%)	5 名中 0 名(0.0%)	4 名中 1 名 (25.0%)
2mg/kg	25 名中 0 名 (0.0%)	22 名中 6 名 (27.3%)	22 名中 6 名 (27.3%)	19 名中 6 名 (31.6%)	18 名中 9 名 (50.0%)	14 名中 7 名 (50.0%)	13 名中 8 名 (61.5%)	11 名中 6 名 (54.5%)	5 名中 3 名 (60.0%)	3 名中 1 名 (33.3%)
4mg/kg	25 名中 0 名 (0.0%)	24 名中 6 名 (25.0%)	23 名中 8 名 (34.8%)	21 名中 9 名 (42.9%)	16 名中 5 名 (31.2%)	14 名中 8 名 (57.1%)	10 名中 4 名 (40.0%)	10 名中 5 名 (50.0%)	7 名中 2 名 (28.6%)	6 名中 3 名 (50.0%)
8mg/kg	24 名中 0 名 (0.0%)	23 名中 5 名 (21.7%)	22 名中 6 名 (27.3%)	19 名中 10 名 (52.6%)	17 名中 9 名 (52.9%)	13 名中 6 名 (46.2%)	10 名中 7 名 (70.0%)	9 名中 6 名 (66.7%)	7 名中 5 名 (71.4%)	5 名中 2 名 (40.0%)

データは、合計観察値のうち、ベースラインからの≧３０％のスポット尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の低減を達成した患者の数
（およびパーセンテージ）として提示される。

表２８．用量および時間ごとの、ベースラインからの≧２０％のｕＰＣＲの低減を有する対象の数（％）

アーム	ベースラインからの≧20%の uPCR の低減を有する対象の数(%)									
	0 か月目 1 日目	0 か月目 8 日目	1 か月目	2 か月目	3 か月目	4 か月目	5 か月目	6 か月目	7 か月目	8 か月目
プラセボ	25 名中 0 名 (0.0%)	22 名中 9 名 (40.9%)	23 名中 11 名 (47.8%)	20 名中 11 名 (55.0%)	16 名中 8 名 (50.0%)	14 名中 5 名 (35.7%)	12 名中 5 名 (41.7%)	8 名中 1 名 (12.5%)	5 名中 1 名 (20.0%)	4 名中 1 名 (25.0%)
2mg/kg	25 名中 0 名 (0.0%)	22 名中 6 名 (27.3%)	22 名中 12 名 (54.5%)	19 名中 8 名 (42.1%)	18 名中 11 名 (61.1%)	14 名中 7 名 (50.0%)	13 名中 9 名 (69.2%)	11 名中 6 名 (54.5%)	5 名中 4 名 (80.0%)	3 名中 3 名 (100.0%)
4mg/kg	25 名中 0 名 (0.0%)	24 名中 8 名 (33.3%)	23 名中 9 名 (39.1%)	21 名中 10 名 (47.6%)	16 名中 10 名 (62.5%)	14 名中 9 名 (64.3%)	10 名中 5 名 (50.0%)	10 名中 8 名 (80.0%)	7 名中 4 名 (57.1%)	6 名中 4 名 (66.7%)
8mg/kg	24 名中 0 名 (0.0%)	23 名中 6 名 (26.1%)	22 名中 10 名 (45.5%)	19 名中 12 名 (63.2%)	17 名中 13 名 (76.5%)	13 名中 9 名 (69.2%)	10 名中 8 名 (80.0%)	9 名中 6 名 (66.7%)	7 名中 6 名 (85.7%)	5 名中 2 名 (40.0%)

データは、合計観察値のうち、ベースラインからの≧２０％のスポット尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の低減を達成した患者の数
（およびパーセンテージ）として提示される。

【表２４】

表２９．用量および時間ごとの、ベースラインからの≧１０％のｕＰＣＲの低減を有する対象の数（％）

アーム	ベースラインからの≧10%のuPCRの低減を有する対象の数(%)								
	０か月目１日目	０か月目８日目	１か月目	２か月目	３か月目	４か月目	５か月目	６か月目	７か月目	８か月目
プラセボ	25名中0名(0.0%)	22名中11名(50.0%)	23名中11名(47.8%)	20名中11名(55.0%)	16名中9名(56.2%)	14名中5名(35.7%)	12名中6名(50.0%)	8名中1名(12.5%)	5名中1名(20.0%)	4名中1名(25.0%)
2mg/kg	25名中0名(0.0%)	22名中10名(45.5%)	22名中17名(77.3%)	19名中11名(57.9%)	18名中16名(88.9%)	14名中7名(50.0%)	13名中11名(84.6%)	11名中9名(81.8%)	5名中5名(100.0%)	3名中3名(100.0%)
4mg/kg	25名中0名(0.0%)	24名中12名(50.0%)	23名中10名(43.5%)	21名中11名(52.4%)	16名中12名(75.0%)	14名中9名(64.3%)	10名中5名(50.0%)	10名中9名(90.0%)	7名中5名(71.4%)	6名中5名(83.3%)
8mg/kg	24名中0名(0.0%)	23名中10名(43.5%)	22名中15名(68.2%)	19名中12名(63.2%)	17名中13名(76.5%)	13名中11名(84.6%)	10名中9名(90.0%)	9名中6名(66.7%)	7名中6名(85.7%)	5名中2名(40.0%)

データは、合計観察値のうち、ベースラインからの≧１０％のスポット尿タンパク質：クレアチニン比（ｕＰＣＲ）の低減を達成した患者の数（およびパーセンテージ）として提示される。

【１５２２】

実施例９．ｍＡｂ　２４１９－１４０６の腎機能に対する効果。

本実施例では、ＩｇＡニューロパチー患者へのｍＡｂ　２１４９－１４０６の投与が、腎機能の改善および腎臓回復の誘導をもたらしたことを記載する。

【１５２３】

本実施例では、ＩｇＡ腎症患者を、プラセボ：２ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６：４ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６：または８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６のいずれかを、１か月当たり１回受けるように、１：１：１：１にランダム化し、推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）を８か月にわたって１か月に１回測定した。１．

７３ｍ^{2}の体表面積当たりのｍｌ／分として表されるｅＧＦＲの中央値、平均、標準誤差を決定した。非盲検化のリスクを回避するために、後の時点データをマスクした。

【１５２４】

図１９および表３０に示される通り、プラセボにおける患者は、ｅＧＦＲの経時的な漸進的な減少を示し、ＩｇＡニューロパチーの進行を示した。毎月２ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６を受けている患者は、ｅＧＦＲの安定化を示したが、４ｍｇ／ｋｇまたは８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６用量群における患者は、ベースライン（ｔ＝０）からのｅＧＦＲの増加（すなわち、正の傾き対時間）を示した。自己抗原（ｇｄ－ＩｇＡ）、自己抗体、およびＩｇＡ／ＩｇＭの免疫複合体の除去におけるｍＡｂ　２４１９－１４０６の役割を考慮すると、ｍＡｂ　２４１９－１４０６投与時のｅＧＦＲの傾きのこの増加は、腎機能の修復および腎臓回復の誘導を示す。

【１５２５】

要約すると、ＩｇＡニューロパチー患者へのｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与は、ｅＧＦＲを増加させ、腎機能を改善し、腎臓回復を誘導した。

【表２５】

表３０．ｍＡｂ　２４１９－１４０６用量および時間ごとの推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）

アーム	eGFR(mL/分/1.73m^2)中央値(平均±SD)								
	0か月目	1か月目	2か月目	3か月目	4か月目	5か月目	6か月目	7か月目	8か月目
プラセボ	70(72±23)、n=27	68(72±24)、n=26	74(74±23)、n=22	64(70±21)、n=18	63(70±23)、n=15	70(68±24)、n=14	66(67±22)、n=8	77(80±25)、n=6	63(69±23)、n=4
2 mg/kg	58(64±27)、n=25	58(64±26)、n=22	56(64±27)、n=19	58(66±28)、n=18	62(68±29)、n=16	51(64±29)、n=12	52(66±30)、n=11	58(66±37)、n=5	53(51±4)、n=3
4 mg/kg	64(67±20)、n=25	60(68±24)、n=24	64(68±23)、n=22	68(71±25)、n=17	61(71±26)、n=15	71(78±28)、n=11	58(72±31)、n=12	84(87±30)、n=8	79(82±23)、n=6
8 mg/kg	56(59±15)、n=25	56(58±15)、n=23	55(61±15)、n=21	55(60±16)、n=18	62(62±15)、n=14	62(64±17)、n=12	62(64±16)、n=10	62(67±20)、n=8	61(65±17)、n=5

データは、中央値（平均±標準偏差（ＳＤ））として提示される。ｎ＝患者の数。

【１５２６】

実施例１０．ＩｇＡ腎症患者におけるｍＡｂ　２４１９－１４０６の有効性および安全性を評価する試験

本実施例では、ＩｇＡ腎症患者に、ＡＰＲＩＬに結合するｍＡｂ　２４１９－１４０６、ヒト化ＩｇＧ２モノクローナル抗体を投与した第２相試験の中間解析を記載する。

【１５２７】

ＩｇＡ腎症を有する参加者を、以下の基準に基づいてスクリーニングし、試験に登録した：少なくとも３か月間の安定かつ最大限に忍容されたＡＣＥＩ／ＡＲＢ、ｅＧＦＲ≧３０ｍｌ／分／１．７３ｍ^2、およびタンパク尿≧１．０ｇ／日またはｕＰＣＲ＞０．７５ｇ／ｇ。適格な参加者（ほぼ１５５名の参加者）を、プラセボ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、または８．０ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６の１２か月の用量を受けるようにランダム化した。本実施例で提示される以下のデータは、７２名の参加者（全参加者のうちのほぼ５０％）が１２か月の処置経過の少なくとも９か月を完了した中間解析からのものである。

【１５２８】

４ｍｇ／ｋｇまたは８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与は、ＡＰＲＩＬレベルの即時およびほぼ完全な抑制を誘導したが、ＡＰＲＩＬレベルは、プラセボ処置された参加者においてベースラインに近いままであった。２ｍｇ／ｋｇの用量アームでは、ＡＰＲＩＬレベルは、プラセボアームにおけるものよりも低く、投薬後に抑制され、次の用量前に増大した（図２０）。ガラクトース欠損ＩｇＡ１（Ｇｄ－ＩｇＡ１）の群平均レベルは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６レシピエントにおいて少なくとも６０％抑制された（図２１）。したがって、ＡＰＲＩＬおよびＧｄ－ＩｇＡ１の両方が用量依存的様式に減少した。プールされたｍＡｂ　２４１９－１４０６レシピエントの間で、９か月目の２４時間ｕＰＣＲ値においてベースラインから４３％のプラセボ調整された低減があった（図２２）。各ｍＡｂ　２４１９－１４０６用量アームを別々に調査した場合、２４時間ｕＰ

ＣＲレベルは、９か月目のベースラインと比較して３４～４８％低減した（図２３）。

【１５２９】

推定糸球体濾過率（ｅＧＦＲ）および傾きを、プラセボまたは２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、もしくは８．０ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６を受けている参加者において測定した。試験において≧９か月を伴う参加者の間で、推定年換算ｅＧＦＲの傾きは、プラセボ群における低下（－６．５ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）に対してプールされたｍＡｂ　２４１９－１４０６レシピエントにおいて安定（＋１．２ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）しており、＋７．７ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}の傾きの差異を有した（図２４）。用量アームを試験において≧９か月を伴う参加者において別々に調査した場合、ｅＧＦＲは、試験の経過にわたってプラセボ処置された参加者においてベースラインに対して減少したが、ｅＧＦＲは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６用量アームにおいて保存され、増加したｅＧＦＲが、４ｍｇ／ｋｇまたは８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６を受けている参加者において観察された（図２５；表３１）。傾きの差異を中心とする９５％信頼区間（ＣＩ）は、４ｍｇ／ｋｇおよび８ｍｇ／ｋｇ用量アームについて０を除外する。（１）ベースラインｅＧＦＲ≦６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2、（２）ベースラインタンパク尿＞２．０ｇ／日（２４時間尿タンパク質＞２．０ｇ／日もしくは２４時間ｕＰＣＲ＞１．５ｇ／ｇ）、または（３）ベースラインタンパク尿＞２．０ｇ／日およびベースラインｅＧＦＲ≦６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}を有する患者のサブグループ解析では、ｅＧＦＲは、プラセボ処置された参加者において低下したが、ｅＧＦＲは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６用量アームにおいて安定化または改善された（図２６～２８、表３２～３４）。

【表２６】

表３１．１２か月にわたって推定された年換算ｅＧＦＲの傾きについての、ランダム効果を伴う線形混合モデルの解析

アーム	傾き mL/分/1.73m^2	プラセボに対する差異	95%CI(差異)
プラセボ	-7.4		
2 mg/kg	-5.0	+2.4	-4.1~+8.9
4 mg/kg	+1.7	+9.2	+3.1~+15.2
8 mg/kg	+3.7	+11.1	+5.1~+17.1

【表２７】

表３２．１２か月にわたって推定された年換算ｅＧＦＲの傾きについての、ランダム効果を伴う線形混合モデルの解析－ベースラインｅＧＦＲ≦６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}を有するサブグループ

アーム	傾き mL/分/1.73m^2	プラセボに対する差異	95%CI(差異)
プラセボ	-7.8		
2 mg/kg	-3.0	+4.8	-3.0~+12.6
4 mg/kg	+1.4	+9.2	-0.5~+18.9
8 mg/kg	+2.8	+10.6	+2.5~+18.6

【表２８】

表３３．１２か月にわたって推定された年換算ｅＧＦＲの傾きについての、ランダム効果を伴う線形混合モデルの解析ーベースラインタンパク尿＞２．０ｇ／日＊を有するサブグループ

アーム	傾き mL/分/1.73m^2	プラセボに対する差異	95%CI(差異)
プラセボ	-8.9		
2 mg/kg	-7.4	+1.5	-7.4~+10.3
4 mg/kg	+2.3	+11.2	+2.8~+19.6
8 mg/kg	-0.7	+8.2	-0.3~+16.6

＊２４時間尿タンパク質＞２．０ｇ／日または２４時間ｕＰＣＲ＞１．５ｇ／ｇ

【表２９】

表３４．１２か月にわたって推定された年換算ｅＧＦＲの傾きについての、ランダム効果を伴う線形混合モデルの解析ーベースラインタンパク尿＞２．０ｇ／日＊およびベースラインｅＧＦＲ≦６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^{2}を有するサブグループ

アーム	傾き mL/分/1.73m^2	プラセボに対する差異	95%CI(差異)
プラセボ	-9.9		
2 mg/kg	-3.1	+6.8	-3.6~+17.2
4 mg/kg	+3.2	+13.1	1.5~+24.8
8 mg/kg	-4.3	+5.6	-4.4~+15.7

＊２４時間尿タンパク質＞２．０ｇ／日または２４時間ｕＰＣＲ＞１．５ｇ／ｇ

【１５３０】

総ＩｇＡレベルは、プラセボまたはｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与後に評価した。総ＩｇＡレベルの最小の変化がプラセボ処置された患者で観察されたが、総ＩｇＡのレベルは、ｍＡｂ　２４１９－１４０６投薬後に用量依存的様式に減少した（図２９）。

【１５３１】

処置下で発現した有害事象（ＴＥＡＥ）を評価した場合、重篤な有害事象は試験薬物関連とはみなされず、ほとんどの有害作用は軽度または中等度の重症度に限定された。

【１５３２】

要約すると、ｍＡｂ　２４１９－１４０６のこの第２相中間解析は、プラセボレシピエントにおける持続性タンパク尿および進行性ｅＧＦＲ低下に対して、ｅＧＦＲ安定性に関連する堅牢なｕＰＣＲの低減を伴う許容できる安全性および忍容性を示した。ＩｇＡ腎症患者へのｍＡｂ　２４１９－１４０６の投与は、全ての用量レベル（２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇのｍＡｂ　２４１９－１４０６）で、ＡＰＲＩＬの急速かつ完全な抑制、ならびに平均総ＩｇＡおよびＧｄ－ＩｇＡ１の＞６０％の低減をもたらした。タンパク尿の堅牢かつ臨床的に意味のある低減が観察され、プラセボレシピエントに対してｍＡｂ　２４１９－１４０６のプールされたレシピエントにおいてｕＰＣＲの４３％の低減を伴った。増加したｅＧＦＲの傾向は、４ｍｇ／ｋｇおよび８ｍｇ／ｋｇ用量レベルでｍＡｂ　２４１９－１４０６で処置された患者において観察され、糸球体炎症の低減を示唆した。そのような結果は、進行のリスクが非常に高い患者（例えば、ベースラインタンパク尿＞２．０ｇ／日およびベースラインｅＧＦＲ＜６０ｍＬ／分／１．７３ｍ^2）を含む、高リスクの患者サブグループにわたって一貫して観察された。

【１５３３】

参照による組込み

本明細書で言及されている刊行物、特許、および受託番号は全て、個々の刊行物または特許が具体的にかつ個別に参照により組み込まれることが示されたものと同じくその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

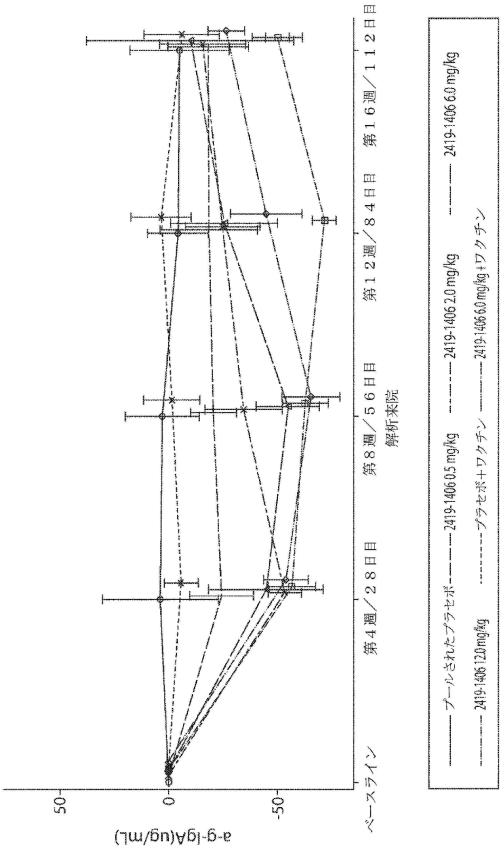
【１５３４】

等価物

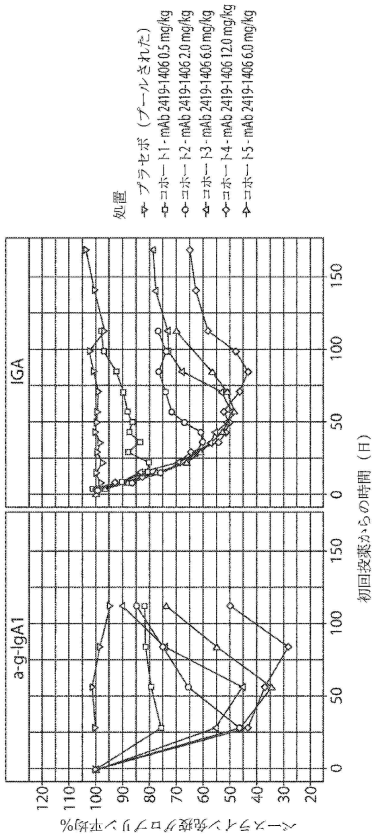
本発明の特定の実施形態を考察してきたが、上記の明細書は例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書および以下の特許請求の範囲を精査すれば本発明の多くの変形形態が当業者に明らかになるであろう。本発明の全範囲は、特許請求の範囲を均等物の全範囲と共に、および、明細書をそのような変形形態と共に参照することによって決定されるべきである。

【図面】

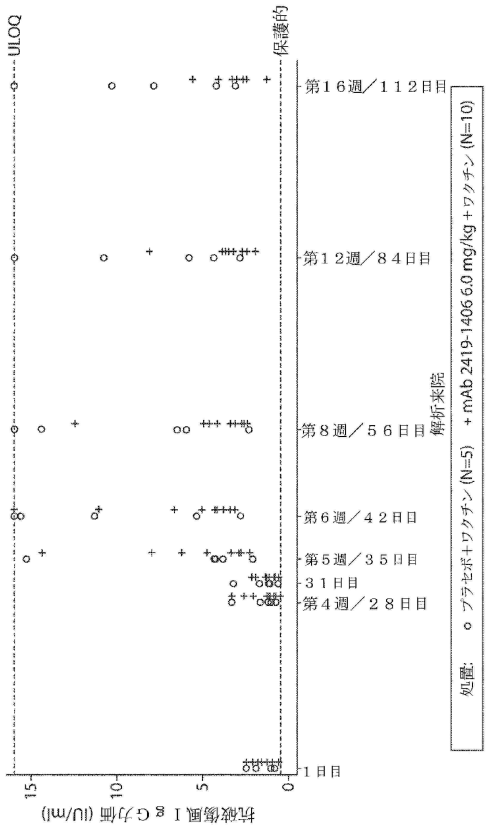
【図１】



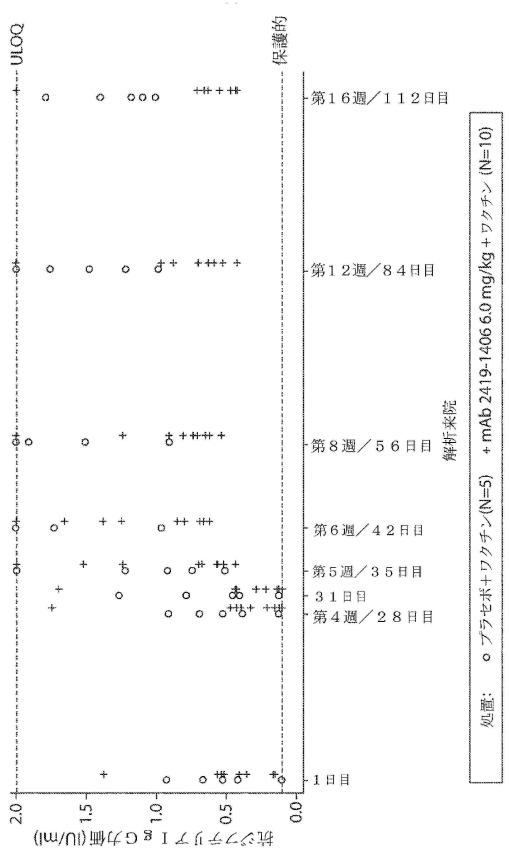
【図２】



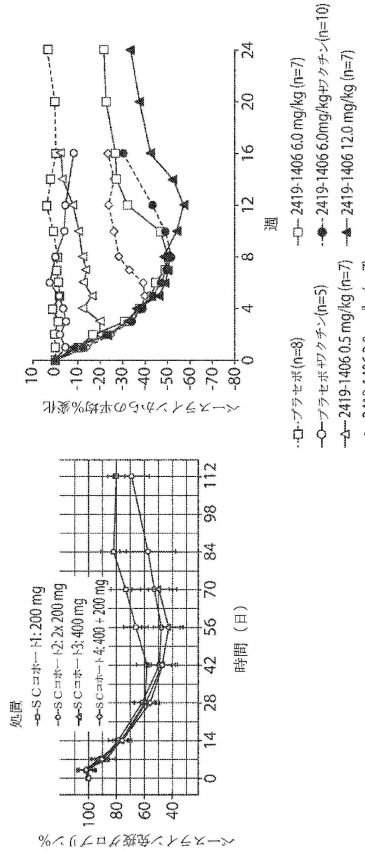
【図３】


抗破傷風ＩｇＧ力価 (IU/ml)
ULOQ
保護的
第１６週／１１２日目
第１２週／８４日目
第８週／５６日目
第６週／４２日目
第５週／３５日目
３１日目
第４週／２８日目
１日目
解析来院
処置: ○ プラセボ＋ワクチン (N=5) + mAb 2419-1406 6.0 mg/kg + ワクチン (N=10)

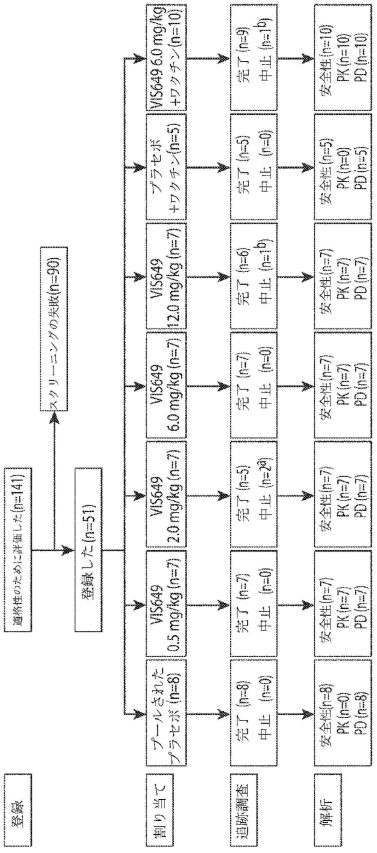
【図４】


抗ジフテリアＩｇＧ力価 (IU/ml)
ULOQ
保護的
第１６週／１１２日目
第１２週／８４日目
第８週／５６日目
第６週／４２日目
第５週／３５日目
３１日目
第４週／２８日目
１日目
解析来院
処置: ○ プラセボ＋ワクチン(N=5) + mAb 2419-1406 6.0 mg/kg + ワクチン (N=10)

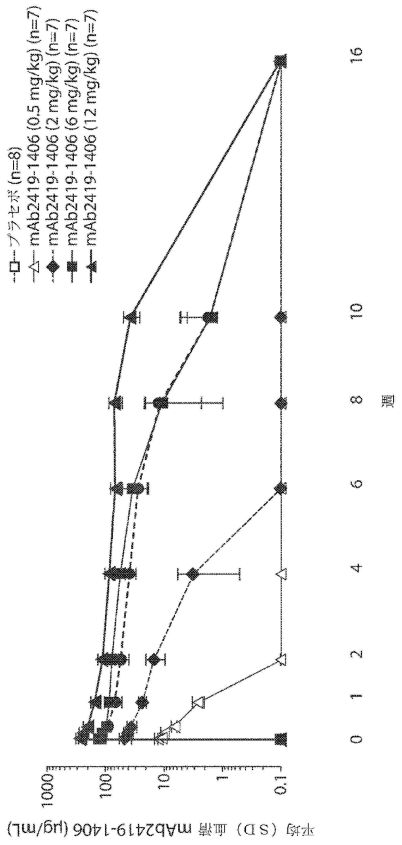
【図５】


ベースラインからの平均%変化
週
プラセボ (n=8)
プラセボ+ワクチン(n=5)
2419-1406 0.5 mg/kg (n=7)
2419-1406 2.0 mg/kg (n=7)
2419-1406 6.0 mg/kg (n=7)
2419-1406 6.0mg/kg+ワクチン(n=10)
2419-1406 12.0 mg/kg (n=7)
ベースライン免疫グロブリン%
処置
SCコホート1: 200 mg
SCコホート2: 2x 200 mg
SCコホート3: 400 mg
SCコホート4: 400 + 200 mg
時間 (日)

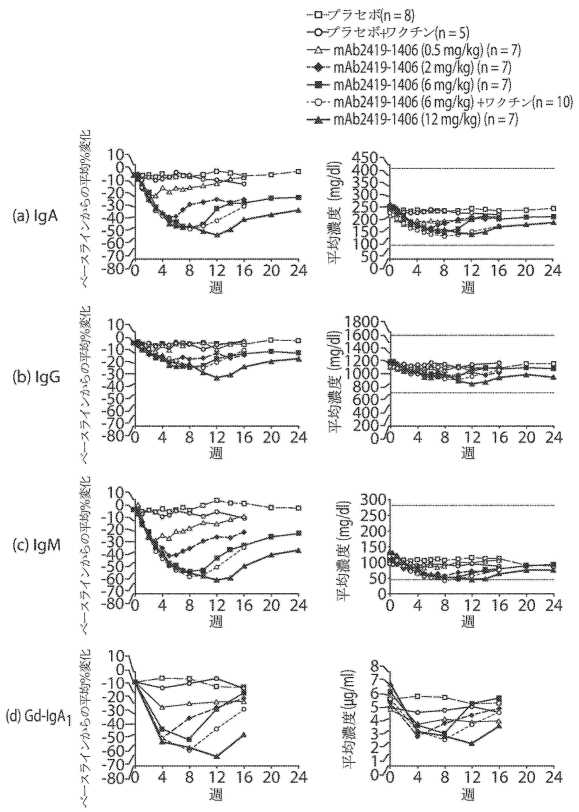
【図６】


登録
適性のために評価した (n=141)
スクリーニングの失敗(n=90)
登録した (n=51)
割り当て
プールされたプラセボ (n=8)
VIS649 0.5 mg/kg (n=7)
VIS649 2.0 mg/kg (n=7)
VIS649 6.0 mg/kg (n=7)
VIS649 12.0 mg/kg (n=7)
プラセボ +ワクチン(n=5)
VIS649 6.0 mg/kg +ワクチン(n=10)
追跡調査
完了 (n=8) 中止 (n=0)
完了 (n=7) 中止 (n=0)
完了 (n=5) 中止 (n=2a)
完了 (n=7) 中止 (n=0)
完了 (n=6) 中止 (n=1b)
完了 (n=5) 中止 (n=0)
完了 (n=9) 中止 (n=1b)
解析
安全性(n=8) PK (n=0) PD (n=8)
安全性(n=7) PK (n=7) PD (n=7)
安全性(n=7) PK (n=7) PD (n=7)
安全性(n=7) PK (n=7) PD (n=7)
安全性(n=7) PK (n=7) PD (n=7)
安全性(n=5) PK (n=0) PD (n=5)
安全性(n=10) PK (n=10) PD (n=10)

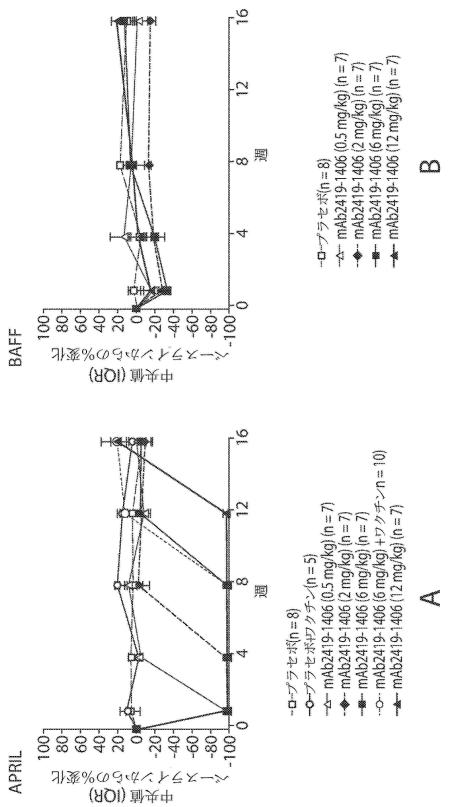
【図７】


プラセボ (n=8)
mAb2419-1406 (0.5 mg/kg) (n=7)
mAb2419-1406 (2 mg/kg) (n=7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) (n=7)
mAb2419-1406 (12 mg/kg) (n=7)
平均（ＳＤ）血清 mAb2419-1406 (μg/mL)
週

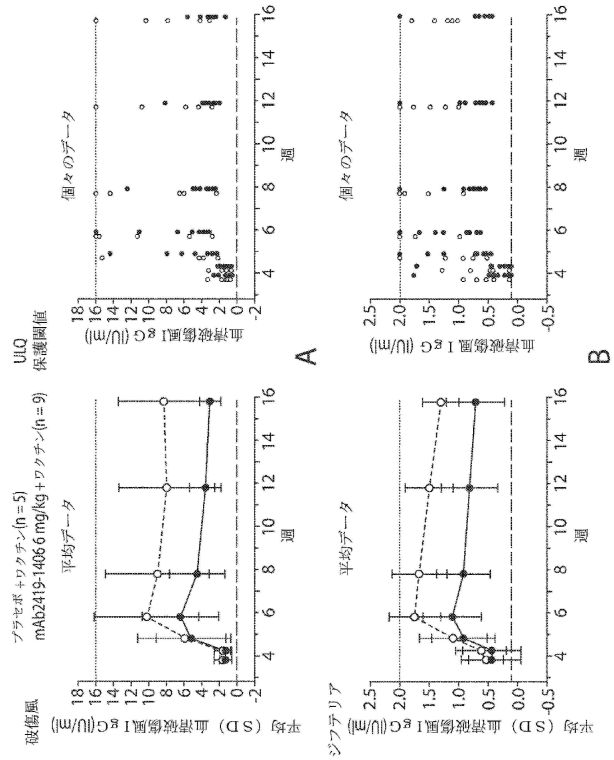
【図８】


プラセボ(n = 8)
プラセボ+ワクチン(n = 5)
mAb2419-1406 (0.5 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (2 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) +ワクチン(n = 10)
mAb2419-1406 (12 mg/kg) (n = 7)
(a) IgA
(b) IgG
(c) IgM
(d) Gd-IgA1
ベースラインからの平均%変化
平均濃度 (mg/dl)
平均濃度 (μg/ml)
週

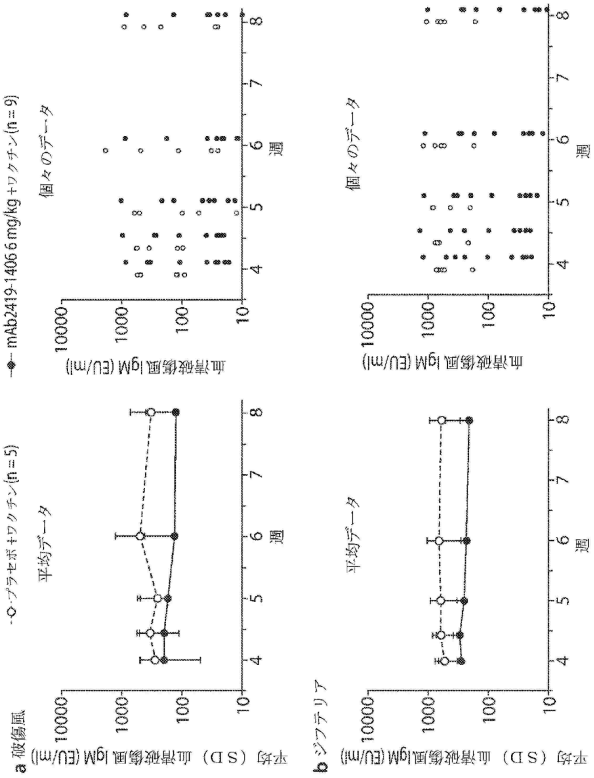
【図９】


BAFF
APRIL
中央値 (IQR)
ベースラインからの%変化
週
A
B
プラセボ(n = 8)
プラセボ+ワクチン(n = 5)
mAb2419-1406 (0.5 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (2 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) (n = 7)
mAb2419-1406 (6 mg/kg) +ワクチン n = 10)
mAb2419-1406 (12 mg/kg) (n = 7)

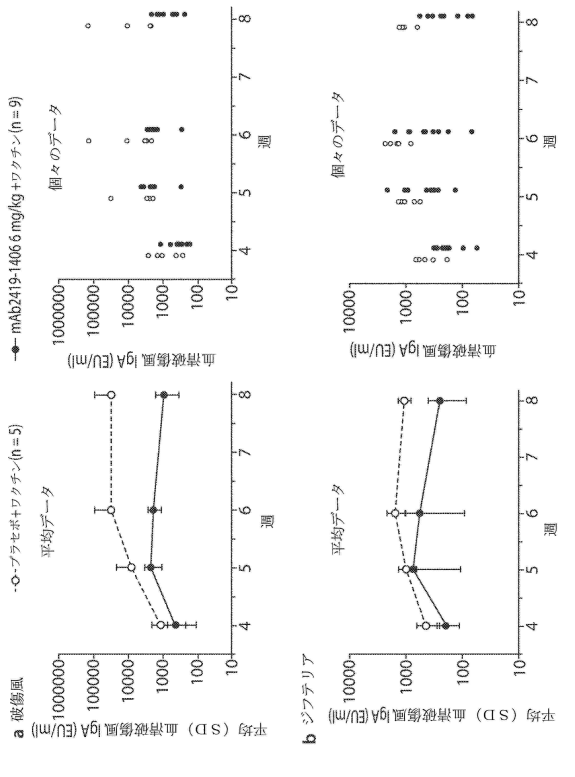
【図１０】


ULQ
保護閾値
個々のデータ
平均データ
血清破傷風 I gG (IU/ml)
平均（SD）血清破傷風 I gG (IU/ml)
ジフテリア
破傷風
プラセボ +ワクチン(n = 5)
mAb2419-1406 6 mg/kg +ワクチン(n = 9)
週
A
B

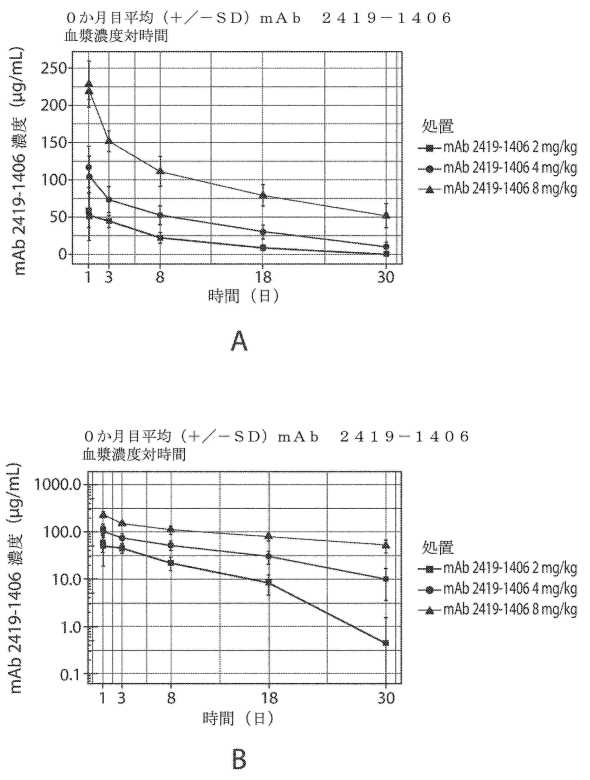
【図１１】



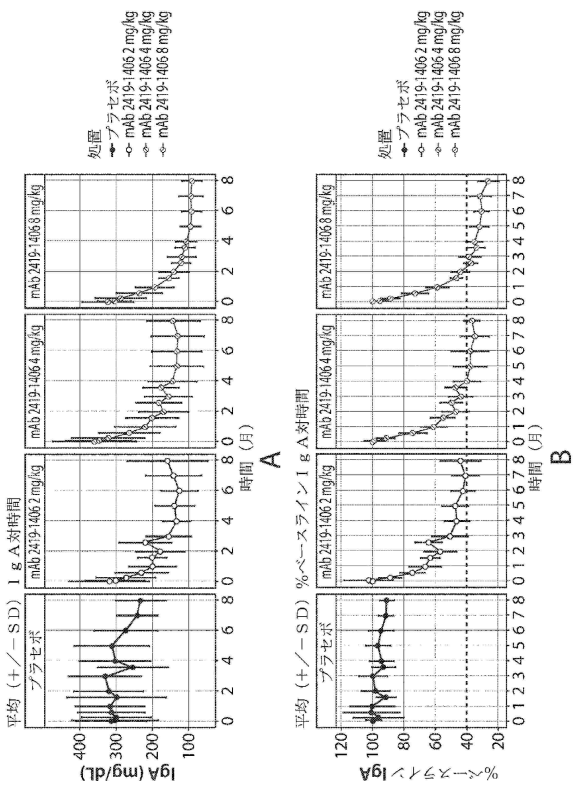
【図１２】



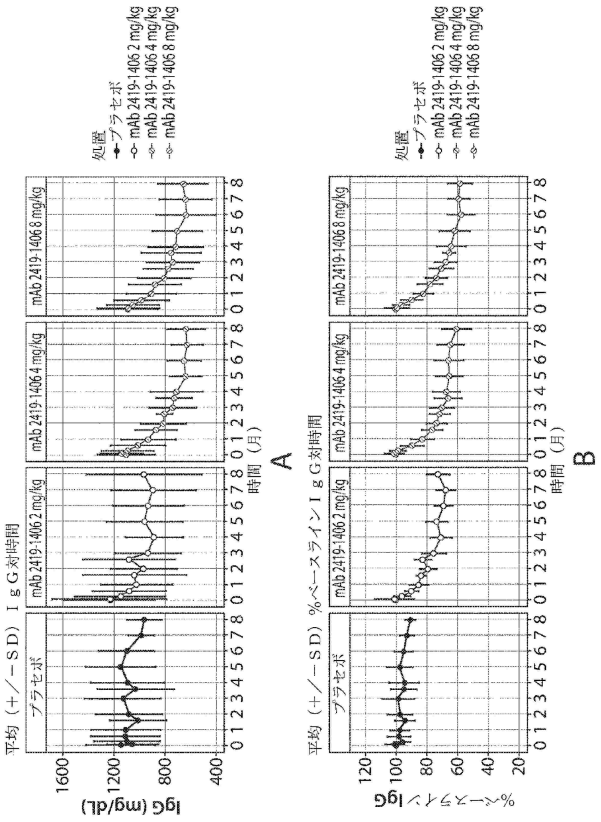
【図１３】



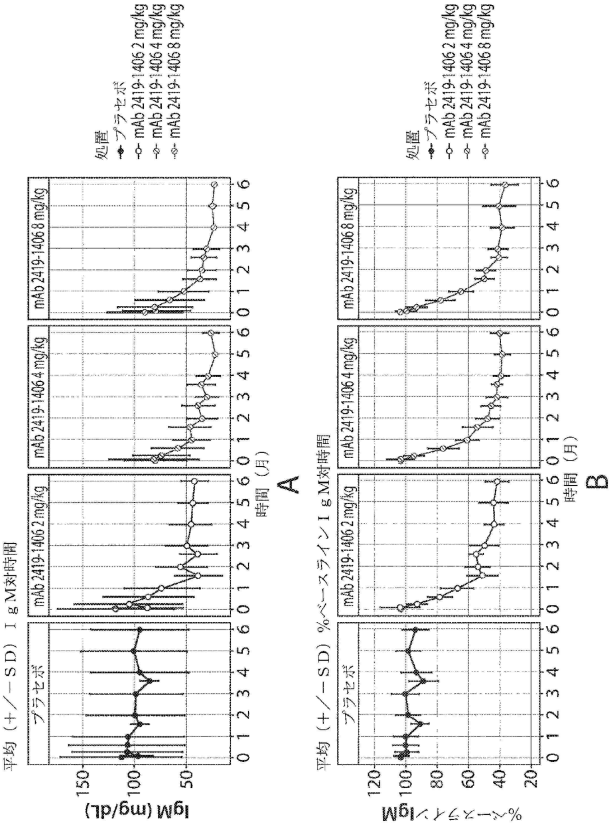
【図１４】



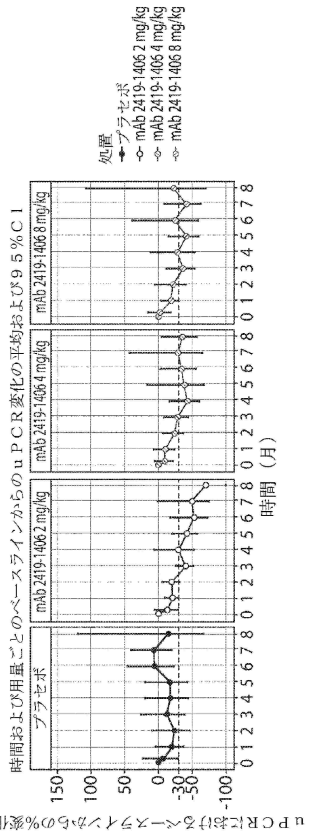
【図１５】



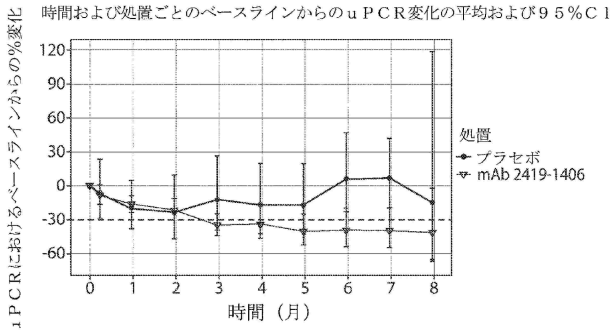
【図１６】



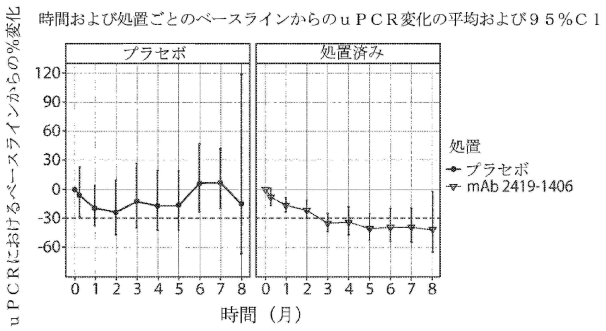
【図１７Ａ】



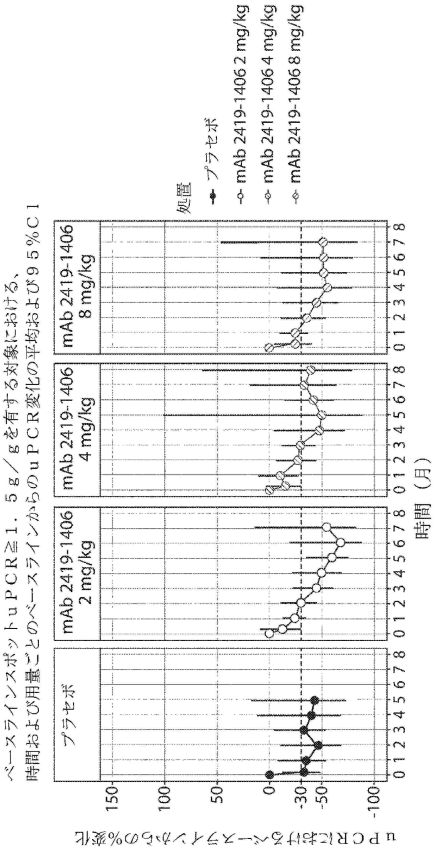
【図１７Ｂ】



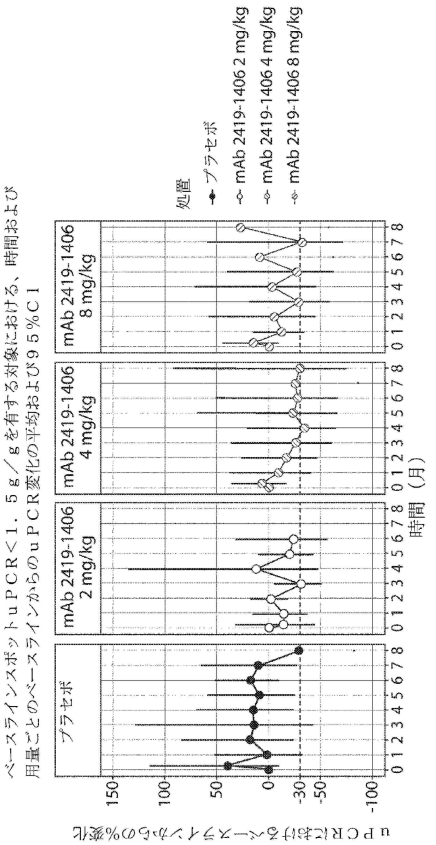
【図１７Ｃ】



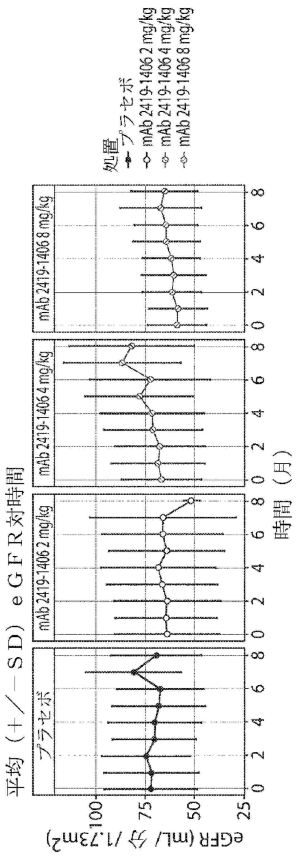
【図１８Ａ】



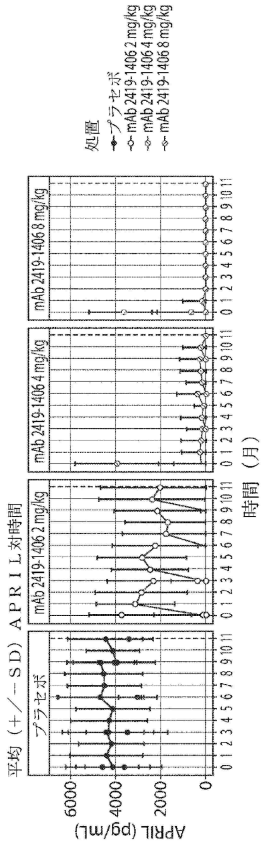
【図１８Ｂ】



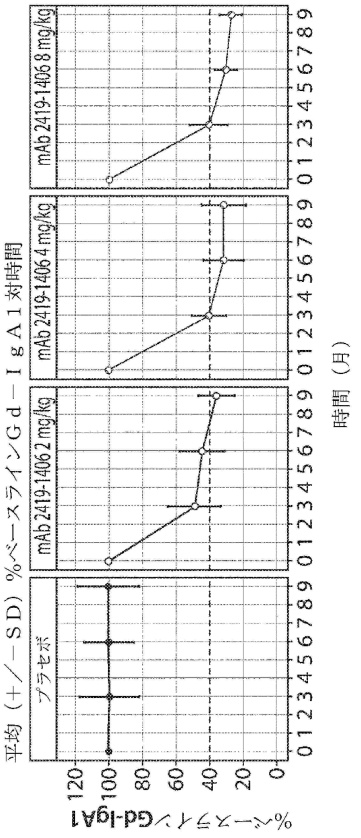
【図１９】



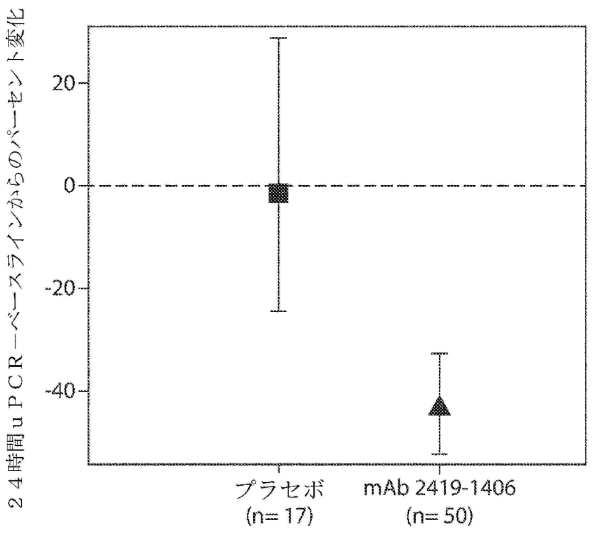
【図２０】



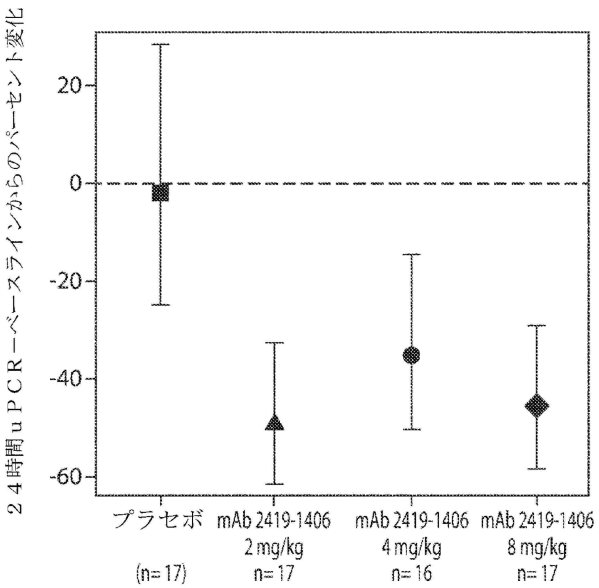
【図２１】



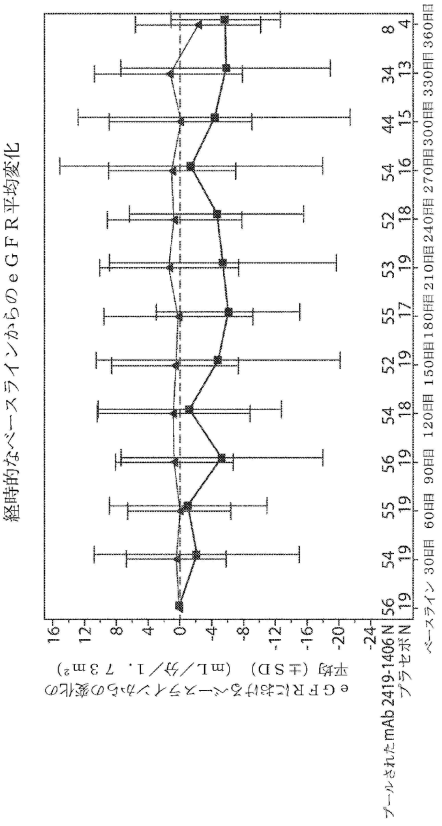
【図２２】



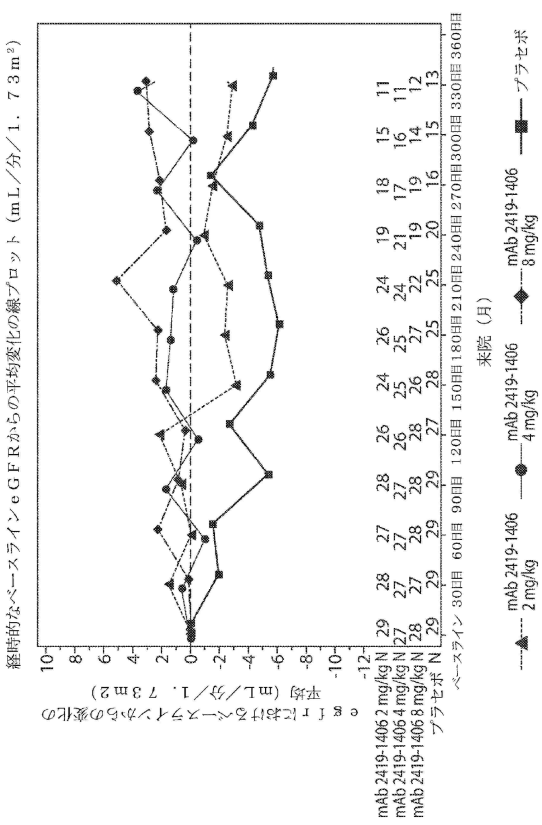
【図２３】



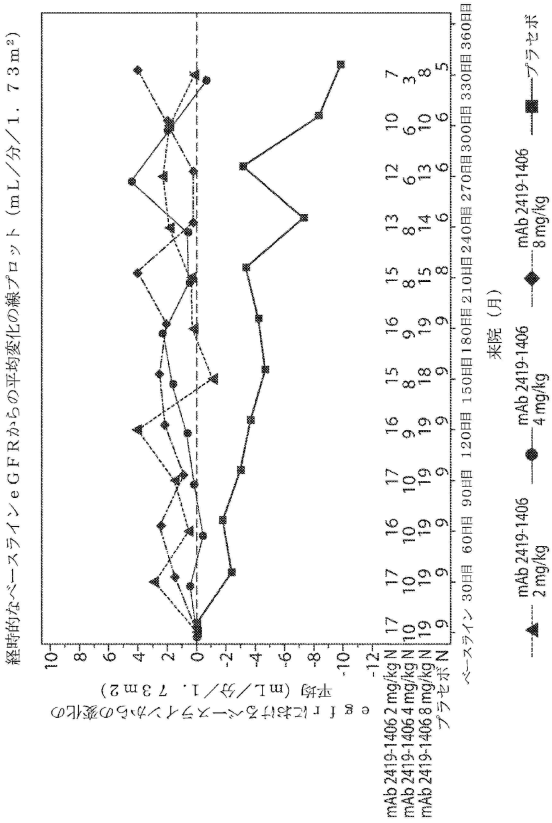
【図２４】



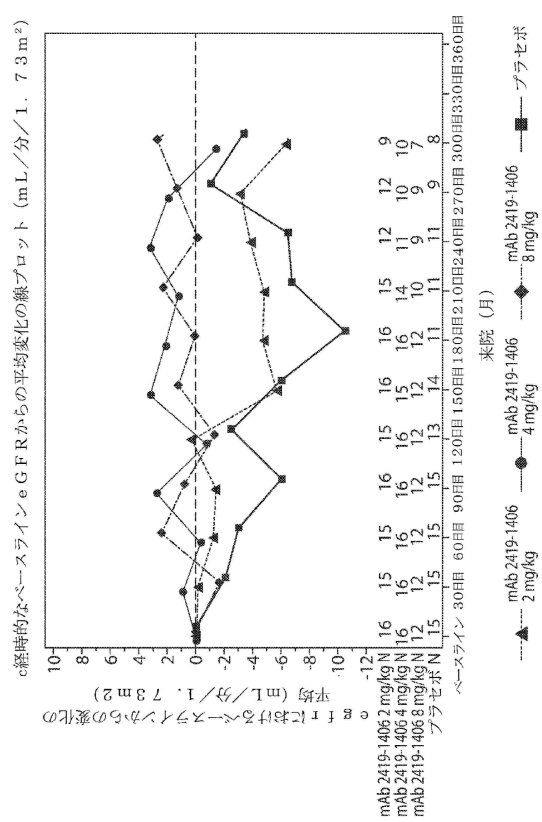
【図２５】



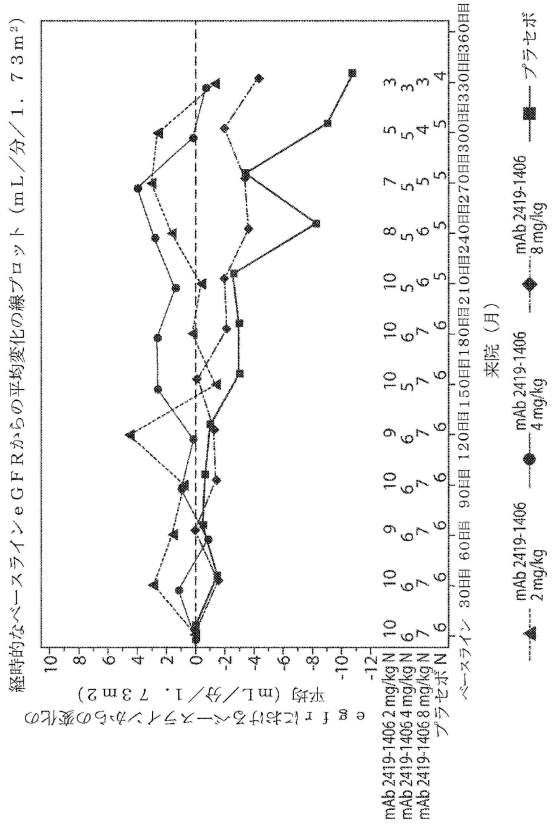
【図２６】



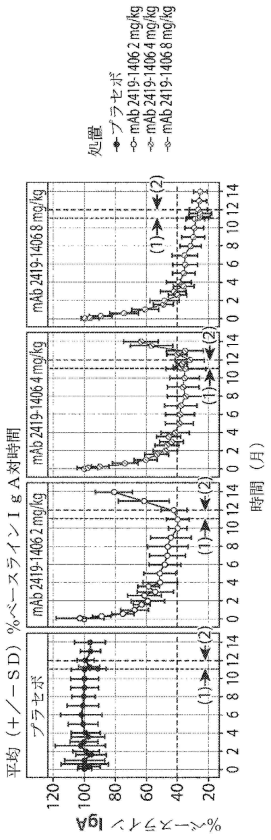
【図２７】



【図２８】



【図２９】



【配列表】

<u>2025514142000001.xml</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066114

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/00 A61K39/395 A61P13/12 C07K16/28
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, Sequence Search, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/262999 A1 (VISTERRA INC [US]; MYETTE JAMES R [US] ET AL.) 30 December 2021 (2021-12-30)	1-27, 29-103, 105-116, 118-130, 132-147, 149-159, 161-165
Y	SEQ ID NO 289, 296, 283, 317,394,291,286,296 page 309, 1st paragraph; all claims; page 325, paragraph 1; page 308, paragraph 2; page 318-320; page 323, line 17 to page 341; claims 1-75	28,104, 117,131, 148,160

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 June 2023	11/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Klee, Barbara

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/066114

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017/145086 A1 (MYETTE JAMES R [US] ET AL) 25 May 2017 (2017-05-25)	1-27, 29-31, 35-103, 105-116, 118-130, 132-147, 149-159, 161-165
Y	[0954], all claims, [1026] claim 28; [1010-1011]; [1024-1082];SEQ ID NO 289, 296, 283, 317,394,291,286,296; claims 1-63	28,104, 117,131, 148,160
X	US 2021/340266 A1 (MYETTE JAMES R [US] ET AL) 4 November 2021 (2021-11-04)	1-27, 29-31, 35-103, 105-116, 118-130, 132-147, 149-159, 161-165
Y	[1574]; [1634]; [1569]; [1617-1619]; SEQ 296,286 ; [1631-1710],SEQ ID NO 289, 296, 283, 317,394,291,286,296; claims 1-25	28,104, 117,131, 148,160
Y	Anonymous: "Visionary Study: Phase 3 Trial of Sibeprenlimab in Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) - Full Text View - ClinicalTrials.gov", , 21 February 2022 (2022-02-21), pages 1-7, XP093059307, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05248646 [retrieved on 2023-06-29] the whole document	28,104, 117,131, 148,160
Y	Im...: "Visionary Study: Phase 3 Trial of Sibeprenlimab in View this study on the modernized ClinicalTrials.gov Study Details Tabular View No Results Posted Disclaimer How to Read a Study Record Visionary Study: Phase 3 Trial of Sibeprenlimab in Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN)", , 21 February 2022 (2022-02-21), pages 1-8, XP093059332, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05248646 [retrieved on 2023-06-29] the whole document	28,104, 117,131, 148,160

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/066114

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/066114

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021262999 A1	30-12-2021	AU 2021297315 A1	02-02-2023
		BR 112022026639 A2	09-05-2023
		CA 3187823 A1	30-12-2021
		EP 4172206 A1	03-05-2023
		KR 20230042273 A	28-03-2023
		TW 202216195 A	01-05-2022
		WO 2021262999 A1	30-12-2021
US 2017145086 A1	25-05-2017	AU 2016361488 A1	14-06-2018
		AU 2023201698 A1	20-04-2023
		BR 112018010673 A2	13-11-2018
		CA 3006058 A1	01-06-2017
		CL 2018001372 A1	23-11-2018
		CN 109089419 A	25-12-2018
		CO 2018006461 A2	31-08-2018
		EP 3380522 A1	03-10-2018
		HK 1254337 A1	19-07-2019
		IL 259585 A	31-07-2018
		JP 7029018 B2	02-03-2022
		JP 2019506363 A	07-03-2019
		JP 2021184740 A	09-12-2021
		JP 2022068288 A	09-05-2022
		KR 20180091849 A	16-08-2018
		MA 43308 A	03-10-2018
		RU 2018122452 A	25-12-2019
		SA 518391659 B1	13-12-2022
		SG 11201804309P A	28-06-2018
		US 2017145086 A1	25-05-2017
		US 2019092851 A1	28-03-2019
		US 2019330326 A1	31-10-2019
		US 2020299376 A1	24-09-2020
		US 2020317770 A1	08-10-2020
		US 2020331995 A1	22-10-2020
		US 2021032324 A1	04-02-2021
		US 2022235124 A1	28-07-2022
		WO 2017091683 A1	01-06-2017
US 2021340266 A1	04-11-2021	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*19/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02		
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/4025(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4025		
Ａ６１Ｋ	*31/58 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/58		
Ａ６１Ｋ	*31/573(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573		
Ａ６１Ｋ	*31/351(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/351		
Ｃ０７Ｋ	*16/24 (2006.01)*	Ｃ０７Ｋ	16/24	ＺＮＡ	
Ｃ１２Ｎ	*15/13 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/13		

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　ミエット，ジェームズ アール
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　シュライバー，ザカリー
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　ヴィシュワナサン，カルティック
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　ウォラコット，アンドリュー エム
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　アダリーホール，ヘディ
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　ラマクリシュナン，ブーパティ
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　バブコック，グレゴリー
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　ヤーブロー，ジル
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　シャクター，アッシャー
アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア
(72)発明者　マトゥール，モヒット

アメリカ合衆国０２４５１マサチューセッツ州ウォルサム、セカンド・アベニュー２７５、フォース・フロア

Ｆターム（参考）
4C084 AA19 MA02 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA661 ZA662 ZA811 ZA812 ZA891 ZA892 ZA961 ZA962 ZB071 ZB072 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112 ZB131 ZB132 ZC201 ZC202 ZC751 ZC752
4C085 AA14 BB11 DD62 EE01 GG02 GG04
4C086 AA01 AA02 BA07 BC07 DA10 DA12 GA02 GA07 MA03 MA04 MA63 MA66 NA05 NA14 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB13 ZC75
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA76 EA24 EA26 FA74