202400637

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400637 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112115157 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 24 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/18 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
*A61P13/12 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/25 美國 63/334,381
2022/09/06 美國 63/374,646

(71)申請人：美商威特拉公司 (美國) VISTERRA, INC. (US)
美國

(72)發明人：奧爾達赫 大衛 威廉 OLDACH, DAVID WILLIAM (US)；梅耶特 詹姆士 R MYETTE, JAMES R. (US)；席里弗 查克里 SHRIVER, ZACHARY (US)；維斯瓦納坦 卡提克 VISWANATHAN, KARTHIK (IN)；瓦勒考特 安卓 M WOLLACOTT, ANDREW M. (GB)；雅德利 霍 海蒂 ADARI-HALL, HEDY (US)；拉瑪克里斯南 布帕希 RAMAKRISHNAN, BOOPATHY (US)；貝比卡克 格高里 BABCOCK, GREGORY (US)；亞布羅 吉爾 YARBROUGH, JILL (US)；沙赫特 艾許 SCHACHTER, ASHER (US)；馬瑟 莫西特 MATHUR, MOHIT (IN)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：165 項 圖式數：29 共 867 頁

(54)名稱

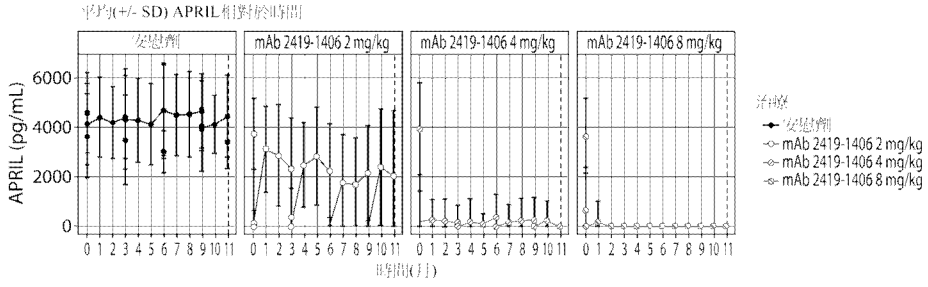
APRIL 之抗體分子及其用途

(57)摘要

本發明揭示與 APRIL 特異性結合之抗體分子。該等抗體分子可用於治療、預防及/或診斷病症，諸如 IgA 腎病變。

Antibody molecules that specifically bind to APRIL are disclosed. The antibody molecules can be used to treat, prevent, and/or diagnose disorders, such as IgA nephropathy.

指定代表圖：




【圖20】

202406057

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】

APRIL之抗體分子及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODY MOLECULES TO APRIL AND USES THEREOF

【中文】

本發明揭示與APRIL特異性結合之抗體分子。該等抗體分子可用於治療、預防及/或診斷病症，諸如IgA腎病變。

【英文】

Antibody molecules that specifically bind to APRIL are disclosed. The antibody molecules can be used to treat, prevent, and/or diagnose disorders, such as IgA nephropathy.

【指定代表圖】

圖20

【代表圖之符號簡單說明】

無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】

APRIL之抗體分子及其用途

【英文發明名稱】

ANTIBODY MOLECULES TO APRIL AND USES THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 IgA腎病變為全世界最普遍之慢性腎絲球疾病之一。保守流行病學估計提及大約5至50例/百萬(兒童)及10至40例/百萬(成人)之整體發病率。此疾病發生率呈現區域性偏向，其中在亞洲及美國具有較高流行率，在日本及中國地區具有尤其較高之疾病負荷。日本IgA腎病變之生檢確診病例預計為大約350,000。在美國，此預計為大約100,000--因此，其為成人中最常診斷之1°腎絲球疾病。儘管為相對惰性疾病，但IgA腎病變仍引起末期腎病(ESRD)，亦即在20至30年跨度內，20%至50%患者中之腎衰竭。鑒於需要藉由腎臟生檢(一種在各種臨床配置中可變化地實踐的方案)確認疾病，此等數目很可能被嚴重少報。該疾病具有針對疾病病因學、病理學及進展之遺傳、流行病學及潛在環境組分的複雜致病機制。其同樣具有在無症狀至末期腎衰竭(ESRD)範圍內之可變臨床呈現。IgA腎病變係由IgA之沈積引起，通常呈腎臟之腎絲球膜中之免疫複合體形式。當前無疾病特異性治療來解決原發性疾病或進展。

【0002】 需要研發新的用於治療、預防及診斷IgA腎病變及其他共有類似疾病機制之病症的方法。

【發明內容】

【0003】 因此，在某些態樣中，本發明提供一種改善腎功能之方法，該方法包含向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子(例如如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，藉此改善腎功能。在一些實施例中，該方法逆轉或預防該個體之腎功能降低之進展。在一些實施例中，經改善腎功能包含腎再生。在一些實施例中，該經改善腎功能包含該個體之腎臟中估計腎絲球濾過率(eGFR)提高。在一些實施例中，該經改善腎功能包含該個體之腎臟中蛋白尿減少。

【0004】 在一態樣中，本發明提供一種保持(例如維持或增加)有需要個體之腎臟中之eGFR的方法，該方法包含向該個體投與抗APRIL抗體分子(例如如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，藉此保持(例如維持或增加)該個體之腎臟中之eGFR。

【0005】 在一些實施例中，在投與該抗體分子之後至少十二個月的時段內，平均eGFR大於或等於該個體之基線eGFR。在一些實施例中，投與維持了該個體之腎臟中之eGFR，例如在投與該抗體分子之後至少十二個月的時段內，平均eGFR等於或實質上等於該個體之基線eGFR。在一些實施例中，投與增加了該個體之腎臟中之eGFR，例如在投與該抗體分子之後至少十二個月的時段內，平均eGFR大於該個體之基線eGFR。在一些實施例中，該個體之基線eGFR為在投與該抗體分子之前的eGFR。

【0006】 在一態樣中，本發明提供一種減少有需要個體之腎臟中之蛋白尿的方法，該方法包含向該個體投與抗APRIL抗體分子(例如如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，藉此減少個體之腎臟中之蛋白尿。在一些實施例中，蛋白尿之該減少係例如本文所描述，藉由量測尿蛋白/肌酐比率(uPCR)測定。

【0007】 在一態樣中，本發明提供一種誘導有需要個體之腎恢復的方法，該方法包含向該個體投與抗APRIL抗體分子(例如如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，藉此誘導個體之腎臟中之腎恢復。

【0008】 在一態樣中，本發明提供一種誘導有需要個體之腎再生的方法，該方法包含向該個體投與抗APRIL抗體分子(例如如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，藉此誘導個體之腎臟中之腎再生。

【0009】 在一態樣中，本發明提供一種減少有需要個體之自體抗體反應的方法，該方法包含向該個體投與抗APRIL抗體分子(例如如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，藉此減少該個體之自體抗體反應。

【0010】 在本文所揭示之態樣中之任一者的一些實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及/或包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；及/或該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；及/或該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0011】 在一態樣中，本發明亦提供一種用於治療病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，其中該抗體分子係以使個體之異常醣基化IgA (a-g IgA)，例如異常醣基化IgA1 (a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%之劑量投與，藉此治療該病症。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0012】 在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週，或至少一、二或三個月。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少50%。在一實施例中，a-g IgA含量降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0013】 在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常總IgA含量相關。在一實施例中，病症為與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0014】 在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0015】 在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病

症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0016】 在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(Henoch-Schonlein purpura；HSP)。在一實施例中，病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia；WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0017】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式(modality)。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0018】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0019】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，本文所描述之方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0020】在一實施例中，該方法進一步包含向該個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0021】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、

同時或之後接受疫苗。

【0022】 在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0023】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0024】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，其中該投與使個體中的a-g IgA (例如a-g IgA1)含量降低至少40%，藉此治療該病症。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0025】 在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週，或至少一、二或三個

月。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少50%。在一實施例中，a-g IgA含量降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0026】 在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常總IgA含量相關。在一實施例中，病症為與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0027】 在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0028】 在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0029】 在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0030】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少

1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，本文所描述之方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0031】在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0032】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例

中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0033】 在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0034】 在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0035】 在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0036】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素

IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0037】 在又另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，其中該抗體分子以使個體中的a-g IgA (例如a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%之用量(例如劑量及頻率)投與，藉此治療病症。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0038】 在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週，或至少一、二或三個月。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少50%。在一實施例中，a-g IgA含量降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0039】 在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常總IgA含量相關。在一實施例中，病症為與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0040】 在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0041】 在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0042】 在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0043】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0044】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0045】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0046】在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0047】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、

同時或之後接受疫苗。

【0048】 在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0049】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0050】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含選擇抗APRIL抗體分子之劑量或用量(例如劑量及頻率)，其中以使有需要之個體中的a-g IgA (例如a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%的劑量或用量投與抗體分子；且以所選劑量或用量向個體投與抗體分子，藉此治療病症。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0051】 在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，抗APRIL抗體分子降

低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週或至少一、二或三個月。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少50%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0052】 在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常總IgA含量相關。在一實施例中，病症為與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0053】 在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0054】 在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0055】 在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0056】在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0057】在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0058】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0059】在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0060】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0061】在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清

IgG及/或IgA反應。

【0062】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0063】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含回應於確定抗APRIL抗體分子的投與使有需要之個體中的a-g IgA (例如a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%，向個體投與抗APRIL抗體分子，藉此治療病症。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0064】 在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週或至少一、二或三個月。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少50%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分

子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0065】 在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常總IgA含量相關。在一實施例中，病症為與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0066】 在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0067】 在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0068】 在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0069】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，

個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0070】在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0071】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0072】 在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0073】 在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0074】 在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0075】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0076】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含確定投與抗APRIL抗體分子是否使有需要之個體中的a-g IgA

(例如a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%，若抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%，則起始、繼續或維持投與抗體分子。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0077】 在一實施例中，若抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則終止、中止或改變投與抗體分子。在一實施例中，若抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則投與不同治療劑或治療模式。

【0078】 在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週，或至少一、二或三個月。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少50%。在一實施例中，a-g IgA含量降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0079】 在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常總IgA含量相關。在一實施例中，病症為與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0080】 在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例

中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0081】 在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0082】 在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0083】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0084】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0085】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0086】在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0087】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9

或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0088】 在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0089】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0090】 在又另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含確定以一劑量或用量投與抗APRIL抗體分子是否使有需要個體之a-g IgA1 (例如a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%，若在該劑量或用量下抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%，則起始、繼續或維持在該劑量或用量下投與抗體分子。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0091】 在一實施例中，若在該劑量或用量下之該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則終止、中止或改變以該劑量或用量投與該抗體分子。

【0092】在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週，或至少一、二或三個月。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少50%。在一實施例中，a-g IgA含量降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0093】在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常總IgA含量相關。在一實施例中，病症為與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0094】在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0095】在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0096】在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球

蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0097】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0098】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0099】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0100】在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0101】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0102】在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體

分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0103】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0104】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含確定除本文所描述之抗APRIL抗體分子以外之治療劑或治療模式的投與是否使有需要個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40%，若治療劑或治療模式不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則向該個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，以降低或可能降低個體中之a-g IgA含量至少40%之劑量或用量投與抗體分子。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0105】 在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，該治療劑或治療模式降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，該治療劑或治療模式降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，該治療劑或治療模式降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，該治療劑或治療模式降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，該治療劑或治療模式降低或可能降低a-g IgA含量至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週或至少一、二或三個月。在一實施例中，該治療劑或治療模式降低或可能降低a-g IgA含量至

少50%。在一實施例中，該治療劑或治療模式降低或可能降低a-g IgA含量至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，該治療劑或治療模式係以單次劑量形式投與。在一實施例中，該治療劑或治療模式係以重複劑量形式投與。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0106】 在一實施例中，病症與異常總IgA含量相關。在一實施例中，病症為與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0107】 在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0108】 在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0109】 在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0110】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在

接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0111】在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0112】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血

清樣本。

【0113】在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0114】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0115】在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0116】在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0117】在另一態樣中，本發明之特徵在於一種降低個體中之a-g

IgA (例如a-g IgA1)含量之方法，該方法包含例如以降低或可能降低個體中之a-g IgA含量至少40%之劑量或用量，向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，藉此降低a-g IgA含量。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0118】 在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，a-g IgA含量降低了至少40%。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週，或至少一、二或三個月。在一實施例中，a-g IgA含量降低了至少50%。在一實施例中，a-g IgA含量降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0119】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，

個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0120】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有APRIL相關病症。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有與異常總IgA含量相關之病症。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0121】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0122】 在一實施例中，個體患有或鑑別為患有慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0123】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，個體患有或鑑別為患有IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，個體患有或鑑別為患有瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有狼瘡性腎炎。

【0124】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0125】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0126】在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0127】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9

或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0128】 在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0129】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0130】 在又另一態樣中，本發明之特徵在於一種選擇抗APRIL抗體分子來治療病症之方法，該方法包含確定投與抗APRIL抗體分子是否使有需要之個體中之a-g IgA (例如a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%，藉此選擇抗APRIL抗體分子。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0131】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0132】在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週或至少一、二或三個月。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少50%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體

分子。

【0133】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0134】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有APRIL相關病症。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有與異常總IgA含量相關之病症。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0135】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0136】 在一實施例中，個體患有或鑑別為患有慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0137】在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，個體患有或鑑別為患有IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，個體患有或鑑別為患有瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有狼瘡性腎炎。

【0138】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0139】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0140】在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清

IgG及/或IgA反應。

【0141】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0142】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種選擇抗APRIL抗體分子之劑量或用量(例如劑量及頻率)來治療病症之方法，該方法包含確定以一劑量或用量投與抗APRIL抗體分子是否使有需要個體之a-g IgA (例如a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%，藉此選擇劑量或用量。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0143】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0144】在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%持續預定時段，例如至少一、二、三或四週或至少一、二或三個月。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少50%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0145】在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接

受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0146】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有APRIL相關病症。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有與異常總IgA含量相關之病症。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0147】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0148】 在一實施例中，個體患有或鑑別為患有慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0149】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，個體患有或鑑別為患有IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，個體患有或鑑別為患有瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有狼瘡性腎炎。

【0150】 在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例

中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0151】 在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0152】 在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0153】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0154】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種選擇個體來治療病症之方法，該方法包含確定投與抗APRIL抗體分子是否使有需要之個體中

的a-g IgA (例如a-g IgA1)含量降低或可能降低至少40%，藉此選擇個體。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0155】在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0156】在一實施例中，在投與抗體分子約4週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約8週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約12週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，在投與抗體分子約16週之後，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%持

續預定時段，例如至少一、二、三或四週或至少一、二或三個月。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少50%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0157】在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體具有或鑑別為具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。在一實施例中，該方法進一步包含測定個體是否具有病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

【0158】在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有APRIL相關病症。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有與異常總IgA含量相關之病症。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有與a-g IgA (例如a-g IgA1)相關之病症。

【0159】在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有IgA腎病變

(IgAN)。在一實施例中，IgAN為家族性IgAN。在一實施例中，IgA為成人IgAN。在一實施例中，IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

【0160】 在一實施例中，個體患有或鑑別為患有慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。在一實施例中，CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

【0161】 在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有亨舒二氏紫癜症(HSP)。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有皮膚血管炎或IgA血管炎。在一實施例中，個體患有或鑑別為患有IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，個體患有或鑑別為患有瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有狼瘡性腎炎。

【0162】 在一實施例中，測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM及/或IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0163】 在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0164】在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗APRIL抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0165】在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗APRIL抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0166】在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之抗APRIL抗體分子(例如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，其中該個體曾接受或在投與該抗APRIL抗體分子之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受疫苗(例如本文所描述之疫苗)，藉此治療IgA腎病變。

【0167】在一實施例中，該方法進一步包含在投與抗APRIL抗體分子之前、同時或之後向個體投與疫苗。

【0168】在另一態樣中，本發明之特徵在於一種對個體進行疫苗接種之方法，該方法包含向該個體投與有效量之疫苗(例如本文所描述之疫苗)，其中該個體曾接受或在投與該疫苗之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受抗APRIL抗體分子(例如本文

所描述之抗APRIL抗體分子)，藉此對該個體進行疫苗接種。

【0169】 在一實施例中，該方法進一步包含在投與疫苗之前、同時或之後向個體投與抗APRIL抗體分子。

【0170】 在又另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含例如以降低或可能降低個體中之IgM含量至少預定百分比之劑量或用量向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，藉此治療病症。

【0171】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0172】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子使IgM含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式

投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0173】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，個體之IgM含量比參考個體，例如未患有病症之個體，例如健康或正常個體之IgM含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。

【0174】 在一實施例中，病症與異常IgM含量相關。在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或腎損傷。在一實施例中，病症為纖維化。在一實施例中，病症為IgM介導之神經病變，例如抗MAG神經病變或與抗GM1相關之神經病變。在一實施例中，病症為全身性紅斑狼瘡(SLE)。在一實施例中，投與不降低或不實質上降低個體中之IgG含量。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量不超過預定百分比。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量至少預定百分比。

【0175】 在一實施例中，測定來自個體之樣本中之IgM含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之IgM含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgM含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgA (例如總IgA及/或a-g IgA)及/或IgG含量。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0176】 在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑

或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0177】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0178】在一實施例中，投與抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0179】在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0180】在另一態樣中，本發明之特徵在於一種降低個體中之IgM含量之方法，該方法包含例如以降低或可能降低個體中之IgM含量至少預定百分比之劑量或用量向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，從而降低IgM含量。

【0181】在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗

APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0182】在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使IgM含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0183】在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，個體之IgM含量比參考個體，例如未患有病症之個體，例如健康或正常個體之IgM含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。

在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。

【0184】在一實施例中，病症與異常IgM含量相關。在一實施例中，病症為慢性腎病(CKD)或腎損傷。在一實施例中，病症為纖維化。在一實施例中，病症為IgM介導之神經病變，例如抗MAG神經病變或與抗GM1相關之神經病變。在一實施例中，病症為全身性紅斑狼瘡(SLE)。在一實施例中，投與不降低或不實質上降低個體中之IgG含量。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量不超過預定百分比。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量至少預定百分比。

【0185】在一實施例中，測定來自個體之樣本中之IgM含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之IgM含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgM含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgA (例如總IgA及/或a-g IgA)及/或IgG含量。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0186】在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0187】在一實施例中，投與抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、

25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0188】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0189】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含例如以降低或可能降低個體中之IgA及IgM含量至少預定百分比之劑量或用量向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，藉此治療病症。

【0190】 在一實施例中，IgA含量包含或為總IgA及/或a-g IgA含量。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0191】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0192】在一實施例中，投與不降低或不實質上降低個體中之IgG含量。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量不超過預定百分比。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量至少預定百分比。

【0193】在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使a-g IgA含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使總IgA含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使IgM含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使IgA(例如總及/或a-g IgA)含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%，且使IgM含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實

施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0194】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體之IgM含量比參考個體，例如未患有病症之個體，例如健康或正常個體之a-g IgM含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。

【0195】 在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常IgA (例如總IgA及/或a-g IgA)及/或IgM含量相關，例如本文所描述之病症。在一實施例中，病症為全身性紅斑狼瘡(SLE)。在一實施例中，投與不降低或不實質上降低個體中之IgG含量。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量不超過預定百分比。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量至少預定百分比。在一實施例中，測定來自個體之樣本中之IgA及/或IgM (及視情況IgG)含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例

中，樣本為血液或血清樣本。

【0196】 在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0197】 在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0198】 在一實施例中，投與抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0199】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0200】 在又一態樣中，本發明之特徵在於一種降低個體中之IgA及IgM含量之方法，該方法包含例如以降低或可能降低個體中之IgA及IgM含量至少預定百分比之劑量或用量向有需要之個體投與抗APRIL抗體

分子，從而降低IgA及IgM含量。

【0201】在一實施例中，IgA含量包含或為總IgA及/或a-g IgA含量。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0202】在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0203】在一實施例中，投與不降低或不實質上降低個體中之IgG含量。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量不超過預定百分比。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量至少預定百分比。

【0204】在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使a-g IgA含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例

中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使總IgA含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使IgM含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使IgA (例如總及/或a-g IgA)含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%，且使IgM含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0205】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體之IgM含量比參考個體，例如未患有病症之個體，例如健康或正常個體之a-g IgM含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治

療模式。

【0206】 在一實施例中，病症為APRIL相關病症。在一實施例中，病症與異常IgA (例如總IgA及/或a-g IgA)及/或IgM含量相關，例如本文所描述之病症。在一實施例中，病症為全身性紅斑狼瘡(SLE)。在一實施例中，投與不降低或不實質上降低個體中之IgG含量。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量不超過預定百分比。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量至少預定百分比。在一實施例中，測定來自個體之樣本中之IgA及/或IgM (及視情況IgG)含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之總IgA含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgM含量。在一實施例中，該方法進一步包含測定樣本中之IgG含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0207】 在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0208】 在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0209】 在一實施例中，投與抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、

25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0210】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0211】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之抗APRIL抗體分子，其中該病症為：

(a)晚期慢性腎病(CKD) (例如具有等於或大於約30或45之eGFR)；

(b)移植後IgAN；

(c)小兒IgAN；

(d)亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎；

(e) IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN)；

(f) IgA血管炎；

(g) IgA皮膚炎；

(h) IgM介導之神經病變(抗MAG或抗GM1)；

(i)瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)；或

(j)狼瘡性腎炎。

【0212】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之抗

APRIL抗體分子。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。在一實施例中，抗APRIL抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

【0213】在一實施例中，投與降低或可能降低個體中之IgA。在一實施例中，投與降低或可能降低個體中之IgM。在一實施例中，IgA含量包含或為總IgA及/或a-g IgA含量。在一實施例中，a-g IgA含量包含或為a-g IgA1含量。

【0214】在一實施例中，投與不降低或不實質上降低個體中之IgG含量。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量不超過預定百分比。在一實施例中，投與降低個體中之IgG含量至少預定百分比。

【0215】在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使a-g IgA含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例

中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使總IgA含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使IgM含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，抗APRIL抗體分子例如在預定時段內使IgA (例如總及/或a-g IgA)含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%，且使IgM含量降低或可能降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。在一實施例中，以單次劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，以重複劑量形式投與抗體分子。在一實施例中，皮下投與抗體分子。在一實施例中，靜脈內投與抗體分子。

【0216】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體之IgM含量比參考個體，例如未患有病症之個體，例如健康或正常個體之a-g IgM含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。在一實施例中，個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。在一實施例中，個體尚未接受或不正在接受用於治療病症之不同治療劑或治

療模式。

【0217】 在一實施例中，病症為晚期慢性腎病(CKD) (例如具有等於或大於約30或45之eGFR)。在一實施例中，病症為移植後IgAN。在一實施例中，病症為小兒IgAN。在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎。在一實施例中，病症為IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN)。在一實施例中，病症為IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎。在一實施例中，病症為IgM介導之神經病變(抗MAG或抗GM1)。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0218】 在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0219】 在一實施例中，個體曾接受、正在接受或例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。在一實施例中，個體需要或鑑別為需要例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。在一實施例中，個體在投與抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

【0220】 在一實施例中，投與抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。在一實施例中，投與抗體分子不降低或不實質上降低個體之對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。在一實施例中，在投與抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

【0221】 在一實施例中，疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。在一實施例中，在投與抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

【0222】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種治療與自體抗原相關之病症的方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之治療劑或治療模式，其中該投與在該個體中使自體抗原含量降低或可能降低至少預定百分比。

【0223】 在一實施例中，個體係人類。在一實施例中，該個體患有或鑑別為患有APRIL相關病症。

【0224】 在一實施例中，測定來自個體之樣本中之自體抗原含量。在一實施例中，該方法進一步包含獲得來自個體之樣本。在一實施例中，樣本為血液或血清樣本。

【0225】 在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與第二治療劑或治療模式。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為小分子。在一實施例中，第二治療劑或治療模式為抗體分子。

【0226】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，該方法包含：

回應於鑑別出將得益於抗APRIL抗體分子的投與之個體，向該個體投與有效量之該抗APRIL抗體分子，

其中該抗APRIL抗體分子不超過一月一次投與，

其中益處包含以下中之一或多者(例如，兩者、三者或全部)：

(i)與該個體之APRIL基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的一個月投與內，APRIL之含量降低90%或更大；

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；

(iii)與該個體之基線尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，24小時uPCR降低30%或更大；或

(iv)與該個體之基線eGFR相比，在該抗APRIL抗體分子的投與之後至少12個月的時段內，保持(例如維持或增加)平均eGFR，

藉此治療IgA腎病變。

【0227】在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0228】在一實施例中，該個體之基線APRIL含量為在投與抗

APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的APRIL含量。在一實施例中，該個體之基線Gd-IgA含量為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的Gd-IgA含量。在一實施例中，該個體之基線uPCR為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的uPCR。在一實施例中，該個體之基線eGFR為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的eGFR。

【0229】在一實施例中，該方法進一步包含鑑別將得益於該抗APRIL抗體分子的投與之個體。

【0230】在一實施例中，該益處包含：(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，半乳糖缺乏IgA1(Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；及(iv)與該個體之基線eGFR相比，在該抗APRIL抗體分子的投與之後至少12個月的時段內，保持(例如維持或增加)平均eGFR。

【0231】在一實施例中，與該個體之APRIL基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的一個月投與內，APRIL之含量降低91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。在一實施例中，與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，Gd-IgA1之含量降低65%、70%、75%、85%、90%、95%或更大。在一實施例中，與該個體之基線uPCR相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，24小時uPCR降低35%、40%、45%、50%、55%、60%或更大。在一實施例中，與該個體之基線eGFR相比，在至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月的時段內，保持(例如維持或增加)平均eGFR。

【0232】在一實施例中，該益處進一步包含(v)與該個體之IgG基線含量相比，IgG含量降低，視情況其中該IgG含量為抗gd-IgA1 IgG含量。在一實施例中，該益處進一步包含(vi)與該個體之IgA基線含量相比，IgA含量降低。在一實施例中，該益處進一步包含(vii)該抗APRIL抗體分子的投與之後12個月之時段內的平均eGFR，相對於該個體未投與該抗APRIL抗體分子的情況下12個月之時段內的預期平均eGFR的比率為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一實施例中，該益處進一步包含(vii)與該個體之基線eGFR相比，在該抗APRIL抗體分子的一個月投與內，eGFR未降低5%、10%、15%或更大。

【0233】在一實施例中，在該抗APRIL抗體分子的投與之前，該個體具有以下中之一或多者(例如兩者或全部)：(a)接受血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)至少三個月；(b)大於0.75 g/g之uPCR或大於1.0 g/d之24小時尿蛋白(UP)含量；或(c)大於30 mL/min/1.73 $m^2$之eGFR。在一實施例中，在該抗APRIL抗體分子的投與之前，該個體具有以下中之一者或兩者：(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平；或(b)等於或小於60 mL/min/1.73 $m^2$之eGFR。

【0234】在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基

酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗(sibeprenlimab)。

【0235】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以4 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經靜脈內投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經皮下投與。

【0236】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之抗APRIL抗體分子，

其中該抗APRIL抗體分子不超過一月一次投與，

其中該投與引起以下中之一或多者(例如兩者、三者或全部)：

(i)與該個體之APRIL基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的一個

月投與內，APRIL之含量降低90%或更大；

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；

(iii)與該個體之基線尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，24小時uPCR降低30%或更大；或

(iv)與該個體之基線eGFR相比，在該抗APRIL抗體分子的投與之後至少12個月的時段內，保持(例如維持或增加)平均eGFR，

藉此治療IgA腎病變。

【0237】在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0238】在一實施例中，該個體之基線APRIL含量為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的APRIL含量。在一實施例

中，該個體之基線Gd-IgA含量為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的Gd-IgA含量。在一實施例中，該個體之基線uPCR為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的uPCR。在一實施例中，該個體之基線eGFR為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的eGFR。

【0239】 在一實施例中，該益處包含或該投與引起：(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；及(iv)與該個體之基線eGFR相比，在該抗APRIL抗體分子的投與之後至少12個月的時段內，保持(例如維持或增加)平均eGFR。

【0240】 在一實施例中，與該個體之APRIL基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的一個月投與內，APRIL之含量降低91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。在一實施例中，與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，Gd-IgA1之含量降低65%、70%、75%、85%、90%、95%或更大。在一實施例中，與該個體之基線uPCR相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，24小時uPCR降低35%、40%、45%、50%、55%、60%或更大。在一實施例中，與該個體之基線eGFR相比，在至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月的時段內，保持(例如維持或增加)平均eGFR。

【0241】 在一實施例中，投與進一步引起(v)與該個體之IgG基線含量相比，IgG含量降低，視情況其中該IgG含量為抗gd-IgA1 IgG含量。在一實施例中，投與進一步引起(vi)與該個體之IgA基線含量相比，IgA含量

降低。在一實施例中，投與進一步引起(vii)該抗APRIL抗體分子的投與之後12個月之時段內的平均eGFR，相對於該個體未投與該抗APRIL抗體分子的情況下12個月之時段內的預期平均eGFR的比率為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。在一實施例中，投與進一步引起(vii)與該個體之基線eGFR相比，在該抗APRIL抗體分子的一個月投與內，eGFR未降低5%、10%、15%或更大。

【0242】 在一實施例中，在該抗APRIL抗體分子的投與之前，該個體具有以下中之一或多者(例如兩者或全部)：(a)接受血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)至少三個月；(b)大於0.75 g/g之uPCR或大於1.0 g/d之24小時尿蛋白(UP)含量；或(c)大於30 mL/min/1.73 $m^2$之eGFR。在一實施例中，在該抗APRIL抗體分子的投與之前，該個體具有以下中之一者或兩者：(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平；或(b)等於或小於60 mL/min/1.73 $m^2$之eGFR。

【0243】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定

區。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【0244】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以4 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經靜脈內投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經皮下投與。

【0245】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之抗APRIL抗體分子，

其中，該個體具有或鑑別為具有(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平，(b)小於60 mL/min/1.73 $m^2$之估計腎絲球濾過率(eGFR)，或(c) (a)及(b)兩者，

視情況其中該抗APRIL抗體分子不超過一月一次投與，

藉此治療IgA腎病變。

【0246】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈

互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0247】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係回應於鑑別出具有以下的個體而投與：(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平，(b)小於60 mL/min/1.73 $m^2$之估計腎絲球濾過率(eGFR)，或(c) (a)及(b)兩者。

【0248】 在一實施例中，該方法進一步包含鑑別具有以下的個體：(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平，(b)小於60 mL/min/1.73 $m^2$之估計腎絲球濾過率(eGFR)，或(c) (a)及(b)兩者。

【0249】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具

有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【0250】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以4 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經靜脈內投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經皮下投與。

【0251】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，其包含向有需要之個體投與有效量之第二抗APRIL抗體分子，

其中該個體曾每兩週一次投與至少600 mg之劑量的第一抗APRIL抗

體分子，且該第一抗APRIL抗體的該投與被中止，

其中第二抗APRIL抗體分子不超過一月一次投與，

藉此治療IgA腎病變。

【0252】 在一些實施例中，該第二抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0253】 在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子的投與被中止，且回應於鑑別出曾每兩週一次投與至少600 mg劑量之第一抗APRIL抗體分子之個體，投與該第二抗APRIL抗體分子。

【0254】 在一實施例中，該方法進一步包含：(a)鑑別曾每兩週一次投與至少600 mg之劑量的第一抗APRIL抗體分子之個體；及(b)中止該第一抗APRIL抗體分子之該投與。

【0255】在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【0256】在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子以4 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次投與。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子係經靜脈內投與。在一實施例中，該第二抗APRIL抗體分子係經皮下投與。

【0257】 在一實施例中，第一抗APRIL抗體分子為BION-1301或WO2010/100056、WO2015/034364、WO2016/110587及WO2021/243298中所揭示之抗APRIL抗體分子中之任一者。

【0258】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，該方法包含向有需要之個體每兩週一次投與至少600 mg之劑量的第二抗APRIL抗體分子，

其中該個體曾投與第一抗APRIL抗體分子，且該第一抗APRIL抗體分子之該投與被中止，

藉此治療IgA腎病變。

【0259】 在一些實施例中，該第一抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含

SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0260】 在一實施例中，回應於鑑別出曾投與第一抗APRIL抗體分子之個體，投與該第二抗APRIL抗體分子。

【0261】 在一實施例中，該方法進一步包含：(a)鑑別曾投與第一抗APRIL抗體分子之個體；及(b)中止該第一抗APRIL抗體分子之該投與。

【0262】 在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【0263】 在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子以4

mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次投與。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子係經靜脈內投與。在一實施例中，該第一抗APRIL抗體分子係經皮下投與。

【0264】在一實施例中，第二抗APRIL抗體分子為BION-1301或WO2010/100056、WO2015/034364、WO2016/110587及WO2021/243298中所揭示之抗APRIL抗體分子中之任一者。

【0265】在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之抗APRIL抗體分子，

其中該個體曾投與(i)布地奈德(budesonide) (例如，以16 mg之劑量每日一次)，(ii)阿曲生坦(atrasentan) (例如，以0.75 mg之劑量每日一次)，(iii)達格列淨(dapagliflozin) (例如，以5 mg或10 mg之劑量每日一次)；或(iv)甲基普賴蘇穠(methylprednisolone) (例如，每日一次)，且(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)達格列淨或(iv)甲基普賴蘇穠之該投與被中止，

其中該抗APRIL抗體分子不超過一月一次投與，

藉此治療IgA腎病變。

【0266】在一些實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0267】在一實施例中，回應於鑑別出曾投與(i)布地奈德(例如，以16 mg之劑量每日一次)，(ii)阿曲生坦(例如，以0.75 mg之劑量每日一次)，(iii)達格列淨(例如，以5 mg或10 mg之劑量每日一次)；或(iv)甲基普賴蘇穠(例如，每日一次)之個體，投與該抗APRIL抗體分子。

【0268】在一實施例中，該方法進一步包含：(a)鑑別曾投與(i)布地奈德(例如，以16 mg之劑量每日一次)，(ii)阿曲生坦(例如，以0.75 mg之劑量每日一次)，(iii)達格列淨(例如，以5 mg或10 mg之劑量每日一次)；或(iv)甲基普賴蘇穠(例如，每日一次)之個體；及(b)中止(i)布地奈德、

(ii)阿曲生坦、(iii)達格列淨或(iv)甲基普賴蘇穠之該投與。

【0269】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【0270】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以4 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經靜脈內投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經皮下投與。

【0271】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，該方法包含向有需要之個體投與(i)布地奈德(例如，以16 mg之劑量每日一次)，(ii)阿曲生坦(例如，以0.75 mg之劑量每日一次)，(iii)達格列淨(例如，以5 mg或10 mg之劑量每日一次)；或(iv)甲基普賴蘇穠(例如，每日一次)，

其中該個體曾投與抗APRIL抗體分子，且該抗APRIL抗體分子之該投與被中止，

藉此治療IgA腎病變。

【0272】 在一些實施例中，該第一抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的

LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0273】 在一實施例中，回應於鑑別出曾投與抗APRIL抗體分子之個體，投與(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)達格列淨或(iv)甲基普賴蘇穠。

【0274】 在一實施例中，該方法進一步包含：(a)鑑別曾投與抗APRIL抗體分子之個體；(b)中止該抗APRIL抗體分子之該投與。

【0275】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【0276】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以4 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或

每六個月一次投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經靜脈內投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子係經皮下投與。

【0277】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種選擇個體進行包含抗APRIL抗體分子之療法的方法，該方法包含：

(a)確定個體在該抗APRIL抗體分子的投與之後是否將具有以下中之一或多者(例如兩者、三者或全部)：

(i)與該個體之APRIL基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的一個月投與內，APRIL之含量降低90%或更大；

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；

(iii)與該個體之基線尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，24小時uPCR降低30%或更大；或

(iv)與該個體之基線eGFR相比，在該抗APRIL抗體分子的投與之後至少12個月的時段內，保持(例如維持或增加)平均eGFR；

(b)基於確定該個體在該抗APRIL抗體分子的投與之後將具有(i)、(ii)、(iii)或(iv)中之一或多者(例如兩者、三者或全部)來選擇該個體，

其中該抗APRIL抗體分子應不超過一月一次投與，

其中該個體患有IgA腎病變或處於患有IgA腎病變之風險下，

藉此選擇該個體。

【0278】在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0279】在一實施例中，該個體之基線APRIL含量為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的APRIL含量。在一實施例中，該個體之基線Gd-IgA含量為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的Gd-IgA含量。在一實施例中，該個體之基線uPCR為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的uPCR。在一實施例中，該個體之基線eGFR為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的eGFR。

【0280】 在一實施例中，確定在投與抗APRIL抗體分子之後個體是否將具有(i)、(ii)、(iii)或(iv)中之一或多者(例如兩者、三者或全部)係至少部分基於實例10中所描述之研究。

【0281】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【0282】 在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，抗APRIL抗體分子應以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，抗APRIL抗體分子應以4 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，抗APRIL抗體分子應以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子

應一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應經靜脈內投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應經皮下投與。在一實施例中，該方法進一步包含向該個體投與該抗APRIL抗體分子。

【0283】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種選擇用於個體之包含抗APRIL抗體分子之療法的方法，該方法包含：

(a)確定個體在該抗APRIL抗體分子的投與之後是否將具有以下中之一或多者(例如兩者、三者或全部)：

(i)與該個體之APRIL基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的一個月投與內，APRIL之含量降低90%或更大；

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；

(iii)與該個體之基線尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比，在該抗APRIL抗體分子的九個月投與內，24小時uPCR降低30%或更大；或

(iv)與該個體之基線eGFR相比，在該抗APRIL抗體分子的投與之後至少12個月的時段內，保持(例如維持或增加)平均eGFR；

(b)基於確定該個體在該抗APRIL抗體分子的投與之後將具有(i)、(ii)、(iii)或(iv)中之一或多者(例如兩者、三者或全部)，選擇包含該抗APRIL抗體分子之該療法，

其中該抗APRIL抗體分子不超過一月一次投與，

其中該個體患有IgA腎病變或處於患有IgA腎病變之風險下，

藉此選擇該療法。

【0284】在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0285】在一實施例中，該個體之基線APRIL含量為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的APRIL含量。在一實施例中，該個體之基線Gd-IgA含量為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的Gd-IgA含量。在一實施例中，該個體之基線uPCR為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的uPCR。在一實施例中，該個體之基線eGFR為在投與抗APRIL抗體分子之前(例如在第一次投與之前)的eGFR。

【0286】在一實施例中，確定在投與抗APRIL抗體分子之後個體是

否將具有(i)、(ii)、(iii)或(iv)中之一或多者(例如兩者、三者或全部)係至少部分基於實例10中所描述之研究。

【0287】在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【0288】在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，抗APRIL抗體分子應以2 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，抗APRIL抗體分子應以4 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，抗APRIL抗體分子應以8 mg/kg之劑量投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應一月一次、每兩個月一次、每三個月一次或每六個月一次投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應重複投與，例如投與至少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或36次。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應靜脈內或皮下投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應經靜脈內投與。在一實施例中，該抗APRIL抗體分子應經皮下投與。在一實施例中，該方法進一步包含向該個體投與該抗APRIL抗體分子。

【0289】

**所列舉實施例**

1. 一種治療病症之方法，其包含：

向有需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，

其中該抗體分子係以使個體中異常醣基化IgA (a-g IgA)含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)之劑量投與，

藉此治療該病症。

2. 一種治療病症之方法，其包含：

向有需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，

其中該投與使個體中之a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

藉此治療該病症。

3. 一種治療病症之方法，其包含：

向有需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，

其中該抗體分子以使個體中之a-g IgA含量降低或可能降低至少40%

(例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)之用量(例如劑量及頻率)投與，

藉此治療該病症。

4. 一種治療病症之方法，其包含：

選擇本文所描述之抗APRIL抗體分子之劑量或用量(例如劑量及頻率)，其中以使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)之劑量或用量投與抗體分子；及

以所選擇劑量或用量向該個體投與該抗體分子，

藉此治療該病症。

5. 一種治療病症之方法，其包含：

回應於確定本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，向個體投與抗APRIL抗體分子，

藉此治療該病症。

6. 一種治療病症之方法，其包含：

確定本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

若該抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%，則起始、繼續或維持投與該抗體分子，

視情況其中若該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則終止、中止或改變該抗體分子之投與，及/或投與不同治療劑或治療模式。

7. 一種治療病症之方法，其包含：

確定一劑量或用量之本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

若在該劑量或用量下該抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%，則起始、繼續或維持以該劑量或用量投與該抗體分子，

視情況其中若在該劑量或用量下之該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則終止、中止或改變以該劑量或用量投與該抗體分子。

8. 一種治療病症之方法，其包含：

確定除本文所描述之抗APRIL抗體分子以外之治療劑或治療模式的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

若該治療劑或治療模式不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則向該個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子。

9. 一種降低個體中之a-g IgA含量之方法，其包含：

向有需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，例如以使個體中之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、

60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)之劑量或用量投與，

藉此降低a-g IgA含量。

10. 一種選擇抗APRIL抗體分子來治療病症之方法，其包含，

確定本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

藉此選擇該抗APRIL抗體分子。

11. 一種選擇抗APRIL抗體分子之劑量或用量(例如劑量及頻率)來治療病症之方法，其包含：

確定一劑量或用量之本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

藉此選擇劑量或用量。

12. 一種選擇個體來治療病症之方法，其包含：

確定本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

藉此選擇該個體，

視情況其中若該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少

40%，則終止、中止或改變該抗體分子之投與，或投與不同治療劑或治療模式。

13. 如實施例1至12中任一項之方法，其中該a-g IgA包含或為a-g IgA1。

14. 如實施例1至13中任一項之方法，其中a-g IgA含量降低至少40%(例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)持續預定時段，例如至少一週、兩週、三週或四週，或至少一個、兩個或三個月。

15. 如實施例1至14中任一項之方法，其中在投與抗體分子之後約4週，a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

16. 如實施例1至15中任一項之方法，其中在投與抗體分子之後約8週，a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

17. 如實施例1至16中任一項之方法，其中在投與抗體分子之後約12週，a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

18. 如實施例1至17中任一項之方法，其中在投與抗體分子之後約16週，a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

19. 如實施例1至18中任一項之方法，其中a-g IgA含量降低至少50%。

20. 如實施例1至19中任一項之方法，其中a-g IgA含量降低至少

55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

21. 如實施例1至20中任一項之方法，其中該抗體分子係以單次劑量投與。

22. 如實施例1至20中任一項之方法，其中該抗體分子係以重複劑量投與。

23. 如實施例1至22中任一項之方法，其中該抗體分子係經皮下投與。

24. 如實施例1至22中任一項之方法，其中該抗體分子係經靜脈內投與。

25. 如實施例1至24中任一項之方法，其中該病症為APRIL相關病症。

26. 如實施例1至25中任一項之方法，其中該病症與異常總IgA含量相關。

27. 如實施例1至26中任一項之方法，其中該病症為與a-g IgA相關之病症。

28. 如實施例1至27中任一項之方法，其中該病症為IgA腎病變(IgAN)。

29. 如實施例28之方法，其中該IgAN為家族性IgAN。

30. 如實施例28之方法，其中該IgAN為成人IgAN。

31. 如實施例28之方法，其中該IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

32. 如實施例1至27中任一項之方法，其中該病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。

33. 如實施例32之方法，其中CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

34. 如實施例1至27中任一項之方法，其中該病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。

35. 如實施例1至27中任一項之方法，其中該病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。

36. 如實施例1至27中任一項之方法，其中該病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。

37. 如實施例1至27中任一項之方法，其中病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。

38. 如實施例1至27中任一項之方法，其中該病症為狼瘡性腎炎。

39. 如實施例1至38中任一項之方法，其中該個體為人類。

40. 如實施例1至39中任一項之方法，其中該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。

41. 如實施例1至40中任一項之方法，其中該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。

42. 如實施例1至41中任一項之方法，其中個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。

43. 如實施例1至41中任一項之方法，其中該個體尚未接受或不正在接受用於治療該病症之不同治療劑或治療模式。

44. 如實施例1至43中任一項之方法，其中個體曾接受、正在接受或

例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。

45. 如實施例1至43中任一項之方法，其中該個體需要或經鑑別為需要例如在投與該抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。

46. 如實施例44或45之方法，其中個體在投與抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

47. 如實施例44至46中任一項之方法，其中投與抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

48. 如實施例44至47中任一項之方法，其中投與該抗體分子不降低或不實質上降低該個體之對該疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。

49. 如實施例44至48中任一項之方法，其中在投與該抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

50. 如實施例44至49中任一項之方法，其中疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。

51. 如實施例50之方法，其中在投與抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

52. 如實施例1至51中任一項之方法，其中該個體具有或鑑別為具有

該病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

53. 如實施例1至52中任一項之方法，其進一步包含確定該個體是否具有該病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

54. 如實施例1至53中任一項之方法，其中該抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。

55. 如實施例1至54中任一項之方法，其中該抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

56. 如實施例1至55中任一項之方法，其中測定來自該個體之樣本中之a-g IgA含量。

57. 如實施例1至56中任一項之方法，其進一步包含測定來自該個體之樣本中之a-g IgA含量。

58. 如實施例1至57中任一項之方法，其進一步包含測定該樣本中之總IgA含量。

59. 如實施例1至58中任一項之方法，其進一步包含測定該樣本中之IgM及/或IgG含量。

60. 如實施例1至59中任一項之方法，其進一步包含獲得來自該個體之樣本。

61. 如實施例60之方法，其中該樣本為血液或血清樣本。

62. 如實施例1至61中任一項之方法，其進一步包含向該個體投與第二治療劑或治療模式。

63. 如實施例62之方法，其中該第二治療劑或治療模式為小分子。

64. 如實施例62之方法，其中該第二治療劑或治療模式為抗體分子。

65. 一種治療IgA腎病變之方法，其包含：

向有需要之個體投與有效量之抗APRIL抗體分子(例如本文所述之抗APRIL抗體分子)，

其中該個體曾接受或在投與該抗體分子之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受疫苗(例如本文所描述之疫苗)，

藉此治療IgA腎病變。

66. 如實施例65之方法，其進一步包含在投與該抗體分子之前、同時或之後向該個體投與該疫苗。

67. 一種對個體進行疫苗接種之方法，其包含：

向該個體投與有效量之疫苗(例如本文所描述之疫苗)，

其中該個體曾接受或在投與該疫苗之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受抗APRIL抗體分子(例如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，

藉此對該個體進行疫苗接種。

68. 如實施例67之方法，其進一步包含在投與該疫苗之前、同時或之後向該個體投與該抗體分子。

69. 如實施例44至68中任一項之方法，其中該疫苗係經肌肉內投與。

70. 一種用於治療個體之IgA腎病變之組合物，其中該組合物包含約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的抗APRIL抗體分子(例如本文所述之抗APRIL抗體分子)，

其中該個體曾接受或在投與該抗體分子之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受疫苗(例如本文所描述之疫苗)。

71. 如實施例70之供使用之組合物，進一步其中在投與該抗體分子之前、同時或之後對該個體投與該疫苗。

72. 一種用於對個體進行疫苗接種之組合物，該組合物包含有效量之疫苗(例如本文所述之疫苗)，

其中該個體曾接受或在投與該疫苗之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受抗APRIL抗體分子(例如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，其中該個體接受了或將要接受約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的抗APRIL抗體分子。

73. 如實施例72之供使用之組合物，其中在投與該疫苗之前、同時或之後向該個體投與該抗體分子。

74. 一種用於治療個體之病症的組合物，該組合物包含：

約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的本文所描述之抗APRIL抗體分子；及

其中用量使個體之異常醣基化IgA (a-g IgA)含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

75. 一種用於治療個體之病症的組合物，該組合物包含約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的本文所描述之抗APRIL抗體分子，

其中用量使個體中之a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

76. 一種用於治療個體之病症的組合物，該組合物包含本文所描述之抗APRIL抗體分子，其用量(例如劑量及頻率)使個體中之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

其中用量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或其固定劑量為約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg。

77. 一種用於治療個體之病症的組合物，該組合物包含用於個體的約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的本文所描述之

抗APRIL抗體分子；

其中若在個體中投與除本文所描述之抗APRIL抗體分子以外之治療劑或治療模式降低或可能降低a-g IgA含量至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，則調配投與組合物。

78. 一種用於降低個體中之a-g IgA含量之組合物，該組合物包含用於有需要之個體的本文所描述之抗APRIL抗體分子，其劑量或用量降低或可能降低個體之a-g IgA含量至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

其中劑量或用量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或其固定劑量為約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg。

79. 一種治療IgA腎病變之方法，其包含：

向有需要之個體投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的抗APRIL抗體分子(例如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，

其中該個體曾接受或在投與該抗體分子之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受疫苗(例如本文所描述之疫苗)，

藉此治療IgA腎病變。

80. 如實施例79之方法，其進一步包含在投與該抗體分子之前、同時

或之後向該個體投與該疫苗。

81. 一種對個體進行疫苗接種之方法，其包含：

向該個體投與有效量之疫苗(例如本文所描述之疫苗)，

其中該個體曾接受或在投與該疫苗之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受抗APRIL抗體分子(例如本文所描述之抗APRIL抗體分子)，其中該個體接受了或將要接受約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的抗APRIL抗體分子；

藉此對該個體進行疫苗接種。

82. 如實施例81之方法，其進一步包含在投與該疫苗之前、同時或之後向該個體投與該抗體分子。

83. 一種治療病症之方法，其包含：

向有需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，

其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與；及

其中向該個體投與之用量使個體之異常醣基化IgA (a-g IgA)含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

藉此治療該病症。

84. 一種治療病症之方法，其包含：

以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量向有

需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，

其中該投與使個體中之a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

藉此治療該病症。

85. 一種治療病症之方法，其包含：

向有需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，

其中該抗體分子以使個體中之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)之用量(例如劑量及頻率)投與，及

其中用量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或其固定劑量為約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg；

藉此治療該病症。

86. 一種治療病症之方法，其包含：

選擇本文所描述之抗APRIL抗體分子之劑量或用量(例如劑量及頻率)，

其中劑量或用量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或其固定劑量為約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg；及

其中以使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)之劑量或用量投與抗體分子；及

以所選擇劑量或用量向該個體投與該抗體分子，

藉此治療該病症。

87. 一種治療病症之方法，其包含：

回應於確定使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40%(例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)的本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與，以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量向個體投與抗APRIL抗體分子，

藉此治療該病症。

88. 一種治療病症之方法，其包含：

確定本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

若抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%，則起始、繼續或維持以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與抗體分子，

視情況其中若該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則終止、中止或改變該抗體分子之投與，及/或投與不同治療劑或治療模式。

89. 一種治療病症之方法，其包含：

確定一劑量或用量之本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

若在該劑量或用量下該抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%，則起始、繼續或維持以該劑量或用量投與該抗體分子，

其中劑量或用量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或其固定劑量為約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg；

視情況其中若在該劑量或用量下之該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則終止、中止或改變以該劑量或用量投與該抗體分子。

90. 一種治療病症之方法，其包含：

確定除本文所描述之抗APRIL抗體分子以外之治療劑或治療模式的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

若治療劑或治療模式不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則向個體投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的本文所描述之抗APRIL抗體分子。

91. 一種降低個體中之a-g IgA含量之方法，其包含：

向有需要之個體投與本文所描述之抗APRIL抗體分子，其劑量或用

量使個體中之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

其中劑量或用量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或其固定劑量為約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg；

藉此降低a-g IgA含量。

92. 一種選擇抗APRIL抗體分子來治療病症之方法，其包含，

確定約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

藉此選擇該抗APRIL抗體分子。

93. 一種選擇抗APRIL抗體分子之劑量或用量(例如劑量及頻率)來治療病症之方法，其包含：

確定一劑量或用量之本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

其中劑量或用量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或其固定劑量為約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg；

藉此選擇劑量或用量。

94. 一種選擇個體來治療病症之方法，其包含：

確定約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的本文所描述之抗APRIL抗體分子的投與是否使有需要之個體之a-g IgA含量降低或可能降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)，

藉此選擇該個體，

視情況其中若該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%，則終止、中止或改變該抗體分子之投與，或投與不同治療劑或治療模式。

95. 如實施例79至94中任一項之方法，其中a-g IgA包含或為a-g IgA1。

96. 如實施例79至95中任一項之方法，其中a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)持續預定時段，例如至少一週、兩週、三週或四週，或至少一個、兩個或三個月。

97. 如實施例79至96中任一項之方法，其中在投與抗體分子之後約4週，a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

98. 如實施例79至97中任一項之方法，其中在投與抗體分子之後約8週，a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

99. 如實施例79至98中任一項之方法，其中在投與抗體分子之後約12週，a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

100. 如實施例79至99中任一項之方法，其中在投與抗體分子之後約16週，a-g IgA含量降低至少40% (例如至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

101. 如實施例79至100中任一項之方法，其中a-g IgA含量降低至少50%。

102. 如實施例79至101中任一項之方法，其中a-g IgA含量降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

103. 如實施例79至102中任一項之方法，其中抗體分子以單次劑量投與，例如在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18個月之時段內。

104. 如實施例79至102中任一項之方法，其中該抗體分子以重複劑量投與。

105. 如實施例79至104中任一項之方法，其中該抗體分子係經皮下投與。

106. 如實施例79至104中任一項之方法，其中該抗體分子係經靜脈內投與。

107. 如實施例79至106中任一項之方法，其中該病症為APRIL相關病症。

108. 如實施例79至107中任一項之方法，其中該病症與異常總IgA含量相關。

109. 如實施例79至108中任一項之方法，其中該病症為與a-g IgA相關之病症。

110. 如實施例79至109中任一項之方法，其中該病症為IgA腎病變(IgAN)。

111. 如實施例110之方法，其中該IgAN為家族性IgAN。

112. 如實施例110之方法，其中該IgAN為成人IgAN。

113. 如實施例110之方法，其中該IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

114. 如實施例79至108中任一項之方法，其中該病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。

115. 如實施例114之方法，其中CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

116. 如實施例79至108中任一項之方法，其中該病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。

117. 如實施例79至108中任一項之方法，其中該病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。

118. 如實施例79至108中任一項之方法，其中該病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。

119. 如實施例79至108中任一項之方法，其中病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。

120. 如實施例79至108中任一項之方法，其中該病症為狼瘡性腎炎。

121. 如實施例79至120中任一項之方法，其中該個體為人類。

122. 如實施例79至121中任一項之方法，其中該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。

123. 如實施例79至122中任一項之方法，其中該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。

124. 如實施例79至123中任一項之方法，其中個體曾接受或正在接受用於治療病症之不同治療劑或治療模式。

125. 如實施例79至123中任一項之方法，其中該個體尚未接受或不在接受用於治療該病症之不同治療劑或治療模式。

126. 如實施例79至125中任一項之方法，其中個體曾接受、正在接受或例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。

127. 如實施例79至125中任一項之方法，其中該個體需要或經鑑別為需要例如在投與該抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。

128. 如實施例126或127之方法，其中個體在投與抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

129. 如實施例126至128中任一項之方法，其中投與抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

130. 如實施例126至129中任一項之方法，其中投與該抗體分子不降低或不實質上降低該個體之對該疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或

IgA反應之能力。

131. 如實施例126至130中任一項之方法，其中該個體在投與該抗體分子之後具有或維持對該疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

132. 如實施例126至131中任一項之方法，其中疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。

133. 如實施例132之方法，其中在投與抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

134. 如實施例79至133中任一項之方法，其中該個體具有或鑑別為具有該病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

135. 如實施例79至134中任一項之方法，其進一步包含確定該個體是否具有該病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

136. 如實施例79至135中任一項之方法，其中該抗體分子包含以下抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237。

137. 如實施例79至136中任一項之方法，其中該抗體分子包含以下抗體中之任一者之VH及VL：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或4237。

138. 如實施例79至137中任一項之方法，其中測定來自該個體之樣本中之a-g IgA含量。

139. 如實施例79至138中任一項之方法，其進一步包含測定來自該個體之樣本中之a-g IgA含量。

140. 如實施例79至139中任一項之方法，其進一步包含測定該樣本中之總IgA含量。

141. 如實施例79至140中任一項之方法，其進一步包含測定該樣本中之IgM及/或IgG含量。

142. 如實施例79至141中任一項之方法，其進一步包含獲得來自該個體之樣本。

143. 如實施例142之方法，其中該樣本為血液或血清樣本。

144. 如實施例79至143中任一項之方法，其進一步包含向該個體投與第二治療劑或治療模式。

145. 如實施例144之方法，其中該第二治療劑或治療模式為小分子。

146. 如實施例144之方法，其中該第二治療劑或治療模式為抗體分子。

147. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中以約100、150、175、180、190、200、210、220、225、230、240、250或

300 mg/mL之濃度向個體投與抗APRIL抗體分子。

148. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中以約200 mg/mL之濃度向個體投與抗APRIL抗體分子。

149. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中以約200、250、300、450、400、450、500、550、600、650、700、750或800 mg之固定用量向個體投與抗APRIL抗體分子。

150. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中以約200 mg之固定用量(例如以約1 mL之體積)向個體投與抗APRIL抗體分子。

151. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中以約400 mg之固定用量(例如，以約2 mL之總體積，例如以1 mL體積之兩次投藥形式或以2 mL體積之一次投藥形式)向個體投與抗APRIL抗體分子。

152. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中以至少200 mg之固定用量向個體投與抗APRIL抗體分子。

153. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中以800 mg或更小之固定用量向個體投與抗APRIL抗體分子。

154. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中以約600 mg之固定用量(例如，以約3 mL之總體積，例如，以2 mL體積之一次投藥及1 mL體積之一次投藥形式)向個體投與抗APRIL抗體分子。

155. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中向個體投與單次劑量之抗APRIL抗體分子。

156. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中向個體投與一或多次額外用量之抗APRIL抗體分子(例如第一次投與之後24小

時、48小時、72小時、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。

157. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中向個體皮下投與抗APRIL抗體分子。

158. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中向個體靜脈內投與抗APRIL抗體分子。

159. 如前述實施例中任一項之供使用之方法或組合物，其中抗APRIL抗體分子以液體形式投與。

160. 一種抗APRIL抗體分子或包含該抗APRIL抗體分子之醫藥組合物，其用於治療人類個體之病症之方法中，

其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或以約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與；

其中該投與降低該個體中之異常醣基化IgA (a-g IgA)含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID

NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變。

161. 一種抗APRIL抗體分子或包含該抗APRIL抗體分子之醫藥組合物，其用於降低人類個體中之a-g IgA含量之方法中，

其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或以約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與；

其中該投與降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該個體患有病症，例如IgA腎病變，或處於患有該病症之風險下。

162. 一種抗APRIL抗體分子或包含該抗APRIL抗體分子之醫藥組合物，其用於治療人類個體之病症之方法中，

其中該方法包含選擇該抗體分子之劑量或用量；

其中以所選擇劑量或用量投與該抗體分子降低或可能降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基

酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與，

視情況其中該病症為IgA腎病變。

163. 一種抗APRIL抗體分子或包含該抗APRIL抗體分子之醫藥組合物，其用於治療人類個體之病症之方法中，

其中該方法包含回應於確定投與抗體分子降低或可能降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，向個體投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的抗體分子；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含

SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變。

164. 一種抗APRIL抗體分子或包含該抗APRIL抗體分子之醫藥組合物，其用於治療人類個體之病症之方法中，

其中該方法包含確定投與抗APRIL抗體分子是否降低或可能降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，

若抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，則起始、繼續或維持以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與抗體分子；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

視情況其中若該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，則終止、中止或改變該抗體分子之投與，及/或投與不同治療劑或治療模式。

165. 一種抗APRIL抗體分子或包含該抗APRIL抗體分子之醫藥組合物，其用於治療人類個體之病症之方法中，

其中該方法包含確定投與除該抗體分子以外之治療劑或治療模式是否降低或可能降低有需要之個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，

若治療劑或治療模式不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，則向個體投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或約200 mg、400 mg、600 mg或

800 mg之固定劑量的抗體分子；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變。

166. 一種抗APRIL抗體分子或包含該抗APRIL抗體分子之醫藥組合物，其用於治療人類個體之病症之方法中，

其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或以約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與；及

其中該個體曾接受或在投與該抗體分子之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受疫苗，視情況其中疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)，

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

視情況其中以所選擇劑量或用量投與該抗體分子降低或可能降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

167. 一種治療病症之方法，其包含：

以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或以約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量向有需要之人類個體投與抗APRIL抗體分子；

其中該投與降低該個體中之異常醣基化IgA (a-g IgA)含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、

98%、99%或100%；及

其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

視情況其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

藉此治療該病症。

168. 一種降低a-g IgA含量之方法，其包含，

向有需要之人類個體投與抗APRIL抗體分子，

其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或以約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與；

其中該投與降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該個體患有病症，例如IgA腎病變，或處於該病症，例如IgA腎病變風險下，

藉此降低a-g IgA含量。

169. 一種治療病症之方法，其包含：

選擇抗APRIL抗體分子之劑量或用量；

其中以所選擇劑量或用量投與該抗體分子降低或可能降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、

HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與，

視情況其中該個體患有IgA腎病變，或處於該IgA腎病變風險下，

藉此治療該病症。

170. 一種治療病症之方法，其包含：

回應於確定投與抗體分子降低或可能降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，向有需要之人類個體投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的抗APRIL抗體分子；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

藉此治療該病症。

171. 一種治療病症之方法，其包含：

確定投與抗APRIL抗體分子是否降低或可能降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，

若抗體分子降低或可能降低a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，則起始、繼續或維持以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或

800 mg之固定劑量投與抗體分子；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該抗體分子以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量投與，

視情況其中若該抗體分子不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，則終止、中止或改變該抗體分子之投與，及/或投與不同治療劑或治療模式，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

藉此治療該病症。

172. 一種治療病症之方法，其包含：

確定投與除該抗APRIL抗體分子以外之治療劑或治療模式是否降低或可能降低有需要之個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，

若治療劑或治療模式不降低或不太可能降低a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，則向人類個體投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的抗體分子；及

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

藉此治療該病症。

173. 一種治療病症之方法，其包含：

以約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之劑量，或以約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量向有需要之人類個體投與抗APRIL抗體分子；及

其中該個體曾接受或在投與該抗體分子之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15週內將要接受疫苗，視情況其中疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)，

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

視情況其中以所選擇劑量或用量投與該抗體分子降低或可能降低該

個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，

藉此治療該病症。

174. 一種選擇抗APRIL抗體分子來治療病症之方法，其包含，

確定以一劑量或用量投與該抗體分子是否降低或可能降低有需要之人類個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，

其中劑量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或其固定劑量為約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg，

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

藉此選擇該抗體分子。

175. 一種選擇抗APRIL抗體分子之劑量或用量來治療病症之方法，其包含，

確定以一劑量或用量投與該抗體分子是否降低或可能降低有需要之人類個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，

視情況其中該劑量為約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg，或在約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量，

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

藉此選擇劑量或用量。

176. 一種選擇人類個體來治療病症之方法，其包含，

確定投與約0.5 mg/kg、2.0 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg、9.1 mg/kg、12 mg/kg之用量，或約200 mg、400 mg、600 mg或800 mg之固定劑量的抗APRIL抗體分子是否降低或可能降低該個體中之a-g IgA含量至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%，

視情況其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況其中該病症為IgA腎病變，

藉此選擇該個體。

177. 如實施例160至176中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該a-g IgA包含或為a-g IgA1。

178. 如實施例160至177中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中a-g IgA含量降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%持續預定時段，例如至少一週、兩週、三週或四週，或至少一個、兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個或十二個月。

179. 如實施例160至178中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中在投與抗體分子之後約4週，a-g IgA含量降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

180. 如實施例160至179中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中在投與抗體分子之後約8週，a-g IgA含量降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

181. 如實施例160至180中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中在投與抗體分子之後約12週，a-g IgA含量降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

182. 如實施例160至181中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中在投與抗體分子之後約16週，a-g IgA含量降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

183. 如實施例160至182中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中a-g IgA含量降低至少50%。

184. 如實施例160至183中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中a-g IgA含量降低至少55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%。

185. 如實施例160至184中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，例如在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18個月之時段內。

186. 如實施例160至185中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中抗體分子以重複劑量投與，例如在至少3、6、9、12、15、18、24、30或36個月之時段內，視情況其中向個體投與一或多次額外用量之抗APRIL抗體分子(例如第一次投與之後24小時、48小時、72小時、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月或6個月)。

187. 如實施例160至186中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該抗體分子係經皮下投與。

188. 如實施例160至186中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該抗體分子係經靜脈內投與。

189. 如實施例160至188中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該病症為APRIL相關病症。

190. 如實施例160至189中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該病症與異常總IgA含量相關。

191. 如實施例160至190中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合

物、方法，其中該病症為與a-g IgA相關之病症。

192. 如實施例160至191中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該病症為IgA腎病變(IgAN)。

193. 如實施例192之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該IgAN為家族性IgAN。

194. 如實施例192之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該IgAN為成人IgAN。

195. 如實施例192之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該IgAN為移植後IgAN、小兒IgAN或新月形IgAN。

196. 如實施例160至191中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該病症為慢性腎病(CKD)或與CKD相關之病症。

197. 如實施例196之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中CKD為晚期CKD，例如具有等於或大於約30或約45之估計腎絲球濾過率(eGFR)。

198. 如實施例160至191中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該病症為亨舒二氏紫癜症(HSP)。

199. 如實施例160至191中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該病症為皮膚血管炎或IgA血管炎。

200. 如實施例160至191中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該病症為IgA皮膚炎，例如IgA大皰性皮膚病。

201. 如實施例160至191中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。

202. 如實施例160至191中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合

物、方法，其中該病症為狼瘡性腎炎。

203. 如實施例160至202中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該個體為人類患者。

204. 如實施例160至203中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該個體之a-g IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之a-g IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。

205. 如實施例160至204中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該個體之總IgA含量比參考個體，例如未患有該病症之個體，例如健康或正常個體中之總IgA含量高，或鑑別為比其高至少1、1.5、2、2.5、3.5、4、4.5或5倍。

206. 如實施例160至205中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該個體曾接受或正接受用於治療該病症之不同治療劑或治療模式。

207. 如實施例160至206中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該個體尚未接受或不正在接受用於治療該病症之不同治療劑或治療模式。

208. 如實施例160至207中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中個體曾接受、正在接受或例如在投與抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內將要接受疫苗。

209. 如實施例160至208中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該個體需要或經鑑別為需要例如在投與該抗體分子之1、2、3、4、5或6天或1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週內接受疫苗。

210. 如實施例208或209中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中個體在投與抗體分子之前、同時或之後接受疫苗。

211. 如實施例160至210中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中投與抗體分子使個體對疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力降低不超過5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%或50%。

212. 如實施例160至211中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中投與該抗體分子不降低或不實質上降低該個體之對該疫苗具有有效抗原特異性血清IgG及/或IgA反應之能力。

213. 如實施例160至212中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中在投與該抗體分子之後，個體具有或維持對疫苗之有效(例如保護性)抗原特異性血清IgG及/或IgA反應。

214. 如實施例160至213中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中疫苗包含破傷風類毒素、白喉類毒素或兩者(例如TENIVAC®)。

215. 如實施例214之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中在投與抗體分子之後例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16週或更多週，個體具有或維持有效(例如保護性)含量之破傷風及/或白喉抗類毒素IgG (例如血液中等於或超過0.1 IU/mL)。

216. 如實施例160至215中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該個體具有或鑑別為具有該病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

217. 如實施例160至216中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合

物、方法，其進一步包含確定該個體是否具有該病症，例如IgA腎病變之基因體敏感基因座。

218. 如實施例160至217中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

219. 如實施例160至218中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL，

視情況其中該抗體分子為IgG2。

220. 如實施例160至219中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中測定來自該個體之樣本中之a-g IgA含量。

221. 如實施例160至220中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合

物、方法，其進一步包含測定來自個體之樣本中之a-g IgA含量。

222. 如實施例160至221中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其進一步包含測定該樣本中之總IgA含量。

223. 如實施例160至222中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其進一步包含測定該樣本中之IgM及/或IgG含量。

224. 如實施例160至223中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其進一步包含獲得來自該個體之樣本。

225. 如實施例224之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該樣本為血液或血清樣本。

226. 如實施例160至225中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其進一步包含向該個體投與第二治療劑或治療模式。

227. 如實施例226之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該第二治療劑或治療模式為小分子。

228. 如實施例227之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中該第二治療劑或治療模式為抗體分子。

229. 如實施例160至228中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中以約100、150、175、180、190、200、210、220、225、230、240、250或300 mg/mL之濃度向個體投與抗APRIL抗體分子。

230. 如實施例160至229中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中以約200 mg/mL之濃度向該個體投與該抗APRIL抗體分子。

231. 如實施例160至230中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合

物、方法，其中以約200、250、300、450、400、450、500、550、600、650、700、750或800 mg之固定劑量向個體投與抗APRIL抗體分子。

232. 如實施例160至231中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中以約200 mg之固定劑量(例如以約1 mL之體積)向該個體投與該抗APRIL抗體分子。

233. 如實施例160至232中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中以約400 mg之固定劑量(例如，以約2 mL之總體積，例如以1 mL體積之兩次投藥形式或以2 mL體積之一次投藥形式)向個體投與抗APRIL抗體分子。

234. 如實施例160至233中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物、方法，其中以約600 mg之固定劑量(例如，以約3 mL之總體積，例如，以2 mL體積之一次投藥及1 mL體積之一次投藥形式)向個體投與抗APRIL抗體分子。

235. 如前述實施例中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物或方法，其中以至少200 mg之固定用量向該個體投與該抗APRIL抗體分子。

236. 如前述實施例中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物或方法，其中以800 mg或更小之固定用量向該個體投與該抗APRIL抗體分子。

237. 如前述實施例中任一項之供使用之抗體分子、醫藥組合物或方法，其中該抗APRIL抗體分子係以液體組合物形式投與。

238. 一種改善腎功能之方法，該方法包含向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，

藉此改善腎功能。

239. 如實施例238之方法，其中該方法逆轉或預防該個體之腎功能降低之進展。

240. 如實施例238至239中任一項之方法，其中經改善腎功能包含該個體之腎再生。

241. 如實施例238至240中任一項之方法，其中該經改善腎功能包含該個體之腎臟中估計腎絲球濾過率(eGFR)提高。

242. 如實施例238至241中任一項之方法，其中該經改善腎功能包含該個體之腎臟中蛋白尿減少。

243. 如實施例238至242中任一項之方法，其中該方法在投與該抗體分子之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內改善該個體之腎功能。

244. 如實施例238至243中任一項之方法，其中該方法在該抗體分子的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或36次投與之後改善該個體之腎功能。

245. 如實施例238至244中任一項之方法，其中該方法改善腎功能持續至少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或36個月之時段。

246. 一種保持(例如維持或增加)腎臟中之估計腎絲球濾過率(eGFR)

的方法，該方法包含向有需要之個體投與包含抗體2419-1406之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3或抗體2419-1406之VH及VL的抗APRIL抗體分子，

藉此保持(例如維持或增加)腎臟中之eGFR。

247. 一種減少腎臟中之蛋白尿之方法，該方法包含向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，

藉此減少蛋白尿。

248. 如實施例247之方法，其中蛋白尿之該減少係例如實例8中所描述，藉由量測尿蛋白/肌酐比率(uPCR)測定。

249. 如實施例247至248中任一項之方法，其中該方法在投與該抗體分子之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內減少該個體之蛋白尿。

250. 如實施例249之方法，其中該方法在投與之後約3個月內減少該個體之蛋白尿。

251. 如實施例249之方法，其中該方法在投與之後約6個月內減少該個體之蛋白尿。

252. 如實施例249之方法，其中該方法在投與之後約1年內減少該個體之蛋白尿。

253. 如實施例249之方法，其中該方法在投與之後約2年內減少該個體之蛋白尿。

254. 如實施例249之方法，其中該方法在投與之後約3年內減少該個

體之蛋白尿。

255. 如實施例249之方法，其中該方法在投與之後約4年內減少該個體之蛋白尿。

256. 如實施例247至255中任一項之方法，其中該方法在該抗體分子的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或36次投與之後減少該個體之蛋白尿。

257. 如實施例247至256中任一項之方法，其中該方法減少蛋白尿持續至少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或36個月之時段。

258. 一種誘導腎恢復之方法，該方法包含向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，

藉此誘導腎恢復。

259. 一種誘導腎再生之方法，該方法包含向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，

藉此誘導腎再生。

260. 一種減少自體抗體反應之方法，該方法包含向有需要之個體投與抗APRIL抗體分子，

藉此減少自體抗體反應。

261. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

262. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列，與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

263. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列，或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

264. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

265. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。

266. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子為西貝仁單抗。

267. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子不超過一月一次投與。

268. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。

269. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子一月一次、每兩個月一次或每三個月一次投與。

270. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。

271. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子一月一次投與，持續至少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或36個月之時段。

272. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子靜脈內或皮下投與。

273. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子以4 mg/kg之劑量，例如一月一次投與，且該投與在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內引起eGFR之增加。

274. 如前述實施例中任一項之方法，其中該抗體分子以8 mg/kg之劑量，例如一月一次投與，且該投與在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內引起eGFR之增加。

275. 如實施例273或274之方法，其中eGFR在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)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或36個月內，增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

276. 如前述實施例中任一項之方法，其中投與該抗體分子使得血清IgA含量降低(例如相較於該投與前)。

277. 如實施例276之方法，其中血清IgA含量之該降低維持至少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或36個月。

278. 如實施例276或277之方法，其中該等血清IgA含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

279. 如實施例276至278中任一項之方法，其中該等血清IgA含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少50、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240或250 mg/dL。

280. 如前述實施例中任一項之方法，其中投與該抗APRIL抗體分子使得血清a-g-IgA含量降低(例如相較於該投與前)。

281. 如實施例280之方法，其中血清a-g-IgA含量之該降低維持至少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或36個月。

282. 如實施例280或281之方法，其中該等血清a-g-IgA含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

283. 如實施例280至282中任一項之方法，其中該a-g-IgA包含或為a-g-IgA1。

284. 如前述實施例中任一項之方法，其中投與該抗體分子使得血清IgG含量降低(例如相較於該投與前)。

285. 如實施例284之方法，其中血清IgG含量之該降低維持至少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或36個月。

286. 如實施例284或285之方法，其中該等血清IgG含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、70%、75%、80%、85%或90%。

287. 如實施例284至286中任一項之方法，其中該等血清IgG含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750或800 mg/dL。

288. 如前述實施例中任一項之方法，其中投與該抗體分子使得血清IgM含量降低(例如相較於該投與前)。

289. 如實施例288之方法，其中血清IgM含量之該降低維持至少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或36個月。

290. 如實施例288或289之方法，其中該等血清IgM含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

291. 如實施例288至290中任一項之方法，其中該等血清IgM含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95 mg/dL。

292. 如前述實施例中任一項之方法，其中投與該抗APRIL抗體分子使得uPCR降低(例如相較於該投與前)。

293. 如實施例288之方法，其中uPCR之該降低維持至少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或36個月。

294. 如實施例288或289之方法，其中該等uPCR在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%。

295. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體患有病症，或處於

患有病症之風險下。

296. 如295之方法，其中該病症與腎功能降低相關。

297. 如295或296之方法，其中該病症可藉由改善腎功能治療。

298. 如實施例295至297中任一項之方法，其中該個體處於腎衰竭風險下。

299. 如實施例295至298中任一項之方法，其中該病症為腎病症，例如慢性腎病(CKD)。

300. 如實施例295至299中任一項之方法，其中該病症為自體免疫病症，例如自體抗體相關病症(例如IgM自體抗體相關病症)。

301. 如實施例300之方法，其中該自體抗體相關病症為原發性膜性腎病變、古巴士德氏病(Goodpasture's disease)或冷凝集素病。

302. 如實施例295至301中任一項之方法，其中該病症為IgM介導之病症(例如IgM神經病變)。

303. 如實施例295至302中任一項之方法，其中該病症為腎絲球腎炎。

304. 如實施例295至303中任一項之方法，其中該疾病或病症為IgA腎病變(IgAN)、狼瘡性腎炎、亨舒二氏紫癜症(Henoch-Schönlein purpura，HSP，亦稱作IgA血管炎(IgAV)，例如伴隨或不伴隨腎炎)、血管炎(例如ANCA相關血管炎或腎血管炎)；狼瘡，包括全身性紅斑狼瘡(SLE)及狼瘡性腎炎；非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、膜增生性腎絲球腎炎(MPGN)、原發性膜性腎病變、古巴士德氏病、冷凝集素病、抗MAG神經病變、抗GM1神經病變(多灶性運動神經病變)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)，移植後IgA腎病變，移植後腎絲球疾病復發或移

植後IgA血管炎。

305. 如實施例304之方法，其中該疾病或病症為IgAN，例如原發性IgAN或繼發性IgAN。

306. 如實施例304之方法，其中該疾病或病症為亨舒二氏紫癜症。

307. 如實施例304至306中任一項之方法，其中該個體展現關節炎之症狀、關節痛之症狀、胃腸症狀及/或皮膚症狀。

308. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體為人類個體，例如人類患者。

309. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體並非免疫功能不全。

310. 如實施例308或309之方法，其中該個體相對於普通健康個體不具有降低之血清IgG含量(例如其中該個體之該等血清IgG含量相對於普通健康個體為至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

311. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體在該投與之前具有大於或等於0.75 g/g之uPCR或1 g/天尿蛋白之蛋白尿。

312. 如實施例311之方法，其中該個體在該投與之後(例如在該投與之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或36個月內)具有低於0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6或0.7 g/天的蛋白尿。

313. 如前述實施例中任一項之方法，其中該個體已用不同抗APRIL抗體分子治療。

314. 如前述實施例中任一項之方法，其進一步包含向該個體投與第二治療劑或治療模式。

315. 如實施例314之方法，其中該第二治療劑包含TACI-IgG融合蛋白(例如泰它西普(telitacicept))。

316. 如實施例314之方法，其中該第二治療劑包含C1抑制劑(例如C1s抑制劑，例如舒敏單抗(sutimlimab))。

317. 如實施例314之方法，其中該第二治療劑為抗CD20抗體(例如利妥昔單抗(rituximab))。

【0290】 本發明考慮前述態樣及/或實施例中之任何一或多者之全部組合，以及與實施方式及實例中所闡述之實施例中之任何一或多者之組合。

【0291】 本文組合物及方法之其他特徵、目標及優勢將自實施方式及圖式簡單說明且自申請專利範圍顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0292】

**圖1**描繪任何種族之所有患者(藥效學群體)之異常醣基化免疫球蛋白濃度按照指定治療(彙集安慰劑、在0.5 mg/kg之抗體2419-1406、在2.0 mg/kg之抗體2419-1406、在6.0 mg/kg之抗體2419-1406、在12.0 mg/kg之抗體2419-1406、安慰劑+疫苗及在6.0 mg/kg之抗體2419-1406 +疫苗)隨著時間推移相對於基線的平均變化百分比(±標準差)。

**圖2**為顯示按照治療，異常醣基化免疫球蛋白A (a-g-IgA1；左圖區)及免疫球蛋白A (IgA；右圖區)之相對於基線的平均變化百分比的一系列圖式。

**圖3**為顯示安全性群體中之破傷風免疫球蛋白G (IgG)效價水平之圖式。

**圖4**為顯示安全性群體中之白喉免疫球蛋白G (IgG)效價水平之圖式。

**圖5**為顯示健康志願者中mAb 2419-1406之IgA抑制的一系列圖式。如所指示，顯示皮下(SC)投與(左圖區)及靜脈內(IV)投與(右圖區)之結果。

**圖6**描繪參與者處置。PD，藥效學；PK，藥物動力學。[a]1名參與者失訪，1名參與者退出。[b]1名參與者失訪。

**圖7**描繪在單次靜脈內劑量之後，隨時間推移之平均血清mAb 2419-1406濃度(藥物動力學樣本)。低於定量下限(LLQ；0.1 μg/ml)之值設算為LLQ。SD，標準差。

**圖8**描繪按照治療，(a) IgA、(b) IgG、(c) IgM及(d) Gd-$IgA_1$的相對於基線之平均變化百分比及絕對血清濃度(藥效學樣本)。正常範圍：IgA，66-433 mg/dl；IgG，635-1741 mg/dl；IgM，45-281 mg/dl。Gd-$IgA_1$之定量下限，0.5 μg/ml。Gd，半乳糖缺乏；Ig，免疫球蛋白。

**圖9A-圖9B**描繪按照治療，血清(a) APRIL濃度及(b) BAFF濃度相對於基線之中值(IQR)變化百分比(藥效學樣本)。IQR，四分位數範圍。

**圖10A-圖10B**描繪(a)破傷風及(b)白喉IgG效價水平(經疫苗接種之安全性樣本)。在第4週訪視時投與疫苗(第4週效價為疫苗接種前)。白喉IgG之定量下限，0.1 IU/mL。破傷風IgG之定量上限(ULQ)，16.0 IU/mL；白喉IgG之定量上限，2.00 IU/mL。Ig，免疫球蛋白；IU，國際單位；SD，標準差。

**圖11**描繪(a)破傷風及(b)白喉IgM效價水平(經疫苗接種之安全性樣本)。在第4週訪視時投與疫苗(第4週效價為疫苗接種前)。在此實驗之後，事後測試第1天之血清樣本以確定第4週(疫苗接種前)組之間的差異是否與mAb 2419-1406治療相關。在第1天，安慰劑及mAb 2419-1406 6.0 mg/kg組展現類似的平均抗破傷風IgM效價(分別為346 EU/mL及397 EU/mL)及平均抗白喉IgM效價(分別為670 EU/mL相對於611 EU/mL)，表明第4週的差異與mAb 2419-1406治療相關。EU，內毒素單位；Ig，免疫球蛋白；SD，標準差。

**圖12**描繪(a)破傷風及(b)白喉IgA效價水平(經疫苗接種之安全性樣本)。在第4週訪視時投與疫苗(第4週效價為疫苗接種前)。安慰劑隊組中之高平均抗破傷風IgA效價主要由一名參與者驅動。EU，內毒素單位；Ig，免疫球蛋白；SD，標準差。

**圖13A-圖13B**為顯示在以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)單次投與mAb 2419-1406之後，患者之血清中mAb 2419-1406隨時間推移之濃度(μg/mL)的一系列圖式。結果以線性(圖13A)或對數(圖13B)標度呈現為平均值±標準差(SD)。

**圖14A-圖14B**為顯示在以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)每月一次投與安慰劑或mAb 2419-1406之後，血清中IgA之含量隨時間推移的一系列圖式。圖14A顯示IgA之濃度(mg/dL)，且圖14B顯示作為相對於基線含量(在投與mAb 2419-1406之前量測)之百分比的IgA之含量。在各劑量組內基線含量設定成100%。圖14B中之虛線表示基線IgA含量之40%。結果呈現為平均值±標準差(SD)。

**圖15A-圖15B**為顯示在以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)每

月一次投與安慰劑或mAb 2419-1406之後，血清中IgG之含量隨時間推移的一系列圖式。圖15A顯示IgG之濃度(mg/dL)，且圖15B顯示作為相對於基線含量(在投與mAb 2419-1406之前量測)之百分比的IgG之含量。在各劑量組內基線含量設定成100%。結果呈現為平均值±標準差(SD)。

**圖16A-圖16B**為顯示在以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)每月一次投與安慰劑或mAb 2419-1406之後，血清中IgM之含量隨時間推移的一系列圖式。圖16A顯示IgM之濃度(mg/dL)，且圖16B顯示作為相對於基線含量(在投與mAb 2419-1406之前量測)之百分比的IgM之含量。在各劑量組內基線含量設定成100%。結果呈現為平均值±標準差(SD)。

**圖17A-圖17C**為顯示以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406之IgA神經病變患者隨時間推移之尿蛋白:肌酐比率(uPCR)變化的一系列圖式。結果顯示為相比於基線時間點(t=0，在該時間點變化百分比設定為0)，uPCR之變化百分比的平均值及95%信賴區間(CI)。mAb 2419-1406之各劑量的結果按劑量組分開(圖17A)或彙集在一起(圖X5B)顯示。圖17C呈現與圖17B相同的重疊曲線。虛線表示相對於基線減少30%。2 mg/kg劑量組中之第8個月時間點的誤差條由於高變化性而未顯示。

**圖18A-圖18B**為顯示按時間及劑量患者中相對於基線(t=0)之單點尿蛋白:肌酐比率(單點uPCR)變化的一系列圖式，其中該等患者在以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg及8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406之前基線單點uPCR ≥ 1.5 g/g (圖18A)或基線單點uPCR < 1.5 g/g (圖18B)。結果呈現為uPCR相對於基線的變化之平均值及95%信賴區間(CI)。虛線表示相對於基線減少30%。在圖18B中，安慰劑組中之第8個月時間點、4

mg/kg組中之第7個月時間點以及8 mg/kg組中之第6個月及第8個月時間點的誤差條由於高變化性而未顯示。

**圖19**為顯示以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg、8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406之患者中按時間及劑量的估計腎絲球濾過率(eGFR)的圖式。結果顯示為eGFR之平均值±標準差(SD)，eGFR以ml/min/1.73 $m^2$體表面積表示。

**圖20**為顯示以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406之患者中隨著時間推移之APRIL含量(pg/mL)的圖式。結果顯示為平均值±標準差(SD)。

**圖21**為顯示以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406之個體中隨著時間推移之半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)含量的圖式。結果顯示為基線百分比之平均值±標準差(SD)。

**圖22**為顯示相對於安慰劑群組(n=17)，彙集mAb 2419-1406接受者(n=50)中第9個月時24小時uPCR相對於基線之變化百分比的圖式。

**圖23**為顯示接受2 mg/kg (n=17)、4 mg/kg (n=16)或8 mg/kg (n=17) mAb 2419-1406或安慰劑(n=17)之個體中第9個月時24小時uPCR相對於基線之變化百分比的圖式。

**圖24**為顯示彙集mAb 2419-1406接受者相對於安慰劑群組中隨著時間推移eGFR (mL/min/1.73 $m^2$)相對於基線之變化的圖式。結果顯示為平均值±標準差(SD)。

**圖25**為顯示以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406之個體中隨時間推移eGFR (mL/min/1.73 $m^2$)相對於基線之平均變化的圖式。

**圖26**為顯示基線eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 $m^2$且以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406的個體中隨時間推移eGFR (mL/min/1.73 $m^2$)相對於基線之平均變化的圖式。

**圖27**為顯示基線蛋白尿> 2.0 g/天(其中24小時尿蛋白> 2.0 g/天或24小時uPCR > 1.5 g/g)且以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406之個體中隨時間推移eGFR (mL/min/1.73 $m^2$)相對於基線之平均變化的圖式。

**圖28**為顯示基線蛋白尿> 2.0 g/天(其中24小時尿蛋白> 2.0 g/天或24小時uPCR > 1.5 g/g)且基線eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 $m^2$，且以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)投與安慰劑或mAb 2419-1406的個體中隨時間推移eGFR (mL/min/1.73 $m^2$)相對於基線之平均變化的圖式。

**圖29**為顯示在以指定劑量(2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg)每月一次投與安慰劑或mAb 2419-1406之後，總IgA含量隨時間推移的一系列圖式。結果表示為IgA基線百分比之平均值±標準差(SD)。較晚時間點資料經掩蔽以避免揭盲之風險。由「(1)」表示之豎直虛線指示最後一次劑量(第12次劑量)。由「(2)」表示之豎直虛線指示在最後一次劑量之後30天。

【實施方式】

【0293】

**相關申請案之交互參考**

本申請案主張2022年9月6日申請之美國臨時申請案第63/374,646號及2022年4月25日申請之美國臨時申請案第63/334,381號之權利。前述申請案之內容以全文引用之方式併入本文中。

【0294】

## 序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以XML格式以電子方式提交且以全文引用之方式併入本文中。該XML複本創建於2023年4月20日，命名為P2029-7047TW_SL.xml且大小為348,201位元組。

【0295】本文揭示以高親和力及特異性與APRIL，例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者結合之抗體分子。有利地，本文所描述之若干抗體分子具有改善的降低(例如抑制、阻斷或中和) APRIL之一或多種生物活性的能力。亦提供編碼該等抗體分子之核酸分子、表現載體、宿主細胞、組合物(例如醫藥組合物)、套組及製得抗體分子之方法。本文中所揭示之抗體分子及醫藥組合物可用於例如藉由逆轉或預防個體之腎功能下降的進展或藉由在個體中誘導腎再生來改善腎功能。本文所揭示之抗體分子及醫藥組合物可用於增加個體之估計腎絲球濾過率(eGFR)及/或減少腎臟中的蛋白尿。本文所揭示之抗體分子及醫藥組合物可(單獨或與其他藥劑或治療模式組合)用於治療、預防及/或診斷病症及病狀(例如藉由改善患有病症或病狀之個體的腎功能)，例如與APRIL相關之病症及病狀，例如IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN))、IgA血管炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia，WM，亦稱為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia))或狼瘡性腎炎)。

【0296】IgA腎病變為最普遍的慢性腎絲球疾病之一，其中全球發

病率為大約5-50例/百萬(兒童)及10-40例/百萬(成人)。儘管通常係相對惰性疾病，但IgAN可進展為末期腎病(例如在20至30年內20%-50%患者之腎衰竭)。具有輕微尿液異常、正常血壓及正常腎絲球濾過率(GFR)的IgA腎病變患者通常需要週期性監測。對於患有更晚期疾病者而言，治療選項可包括藉由RAS阻斷降低血壓及蛋白尿之非特異性治療，以及其他一般措施，諸如降脂、限制膳食鈉、戒菸及避免NSAID及其他腎毒素。

【0297】 不希望受理論所束縛，咸信在一些實施例中，IgA腎病變之病因呈現雙命中現象，其中第一命中回應於黏膜感染，出現為產生含有異常半乳醣基化鉸鏈區之聚合IgA1 (異常醣基化IgA1或a-g IgA1)，其呈現為自體抗原；及第二命中為引起免疫複合體形成之自體抗體的後續誘導。此等循環免疫複合體隨後沈積於腎臟中，其中發生補體活化，使得促進發炎路徑、腎絲球膜過度增殖、腎絲球損傷、蛋白尿及導致末期腎病之腎病進展。不希望受理論所束縛，咸信在一些實施例中，減少自體抗原及/或自體抗體及移除所得免疫複合體及/或減少補體活化對於IgA腎病變及其他相關疾病及病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN)、IgA血管炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)或狼瘡性腎炎)的進展可具有有益效果。

【0298】 不希望受理論所束縛，咸信在一些實施例中，聚合性IgA及抗原性a-g IgA1之異常生物合成與疾病發病機制及進展兩者有關。在一實施例中，a-g IgA1之血清含量與可遺傳性狀有關，其中在大量成人及小

兒家族性IgA腎病變病例中具有顯著的可遺傳性。在一實施例中，a-g IgA1在疾病發病機制中起作用，其可例如藉由對源自患者之周邊血液單核細胞(peripheral blood mononuclear cell；PBMC)之離體分析測定。舉例而言，a-g IgA1可在來自IgA腎病變患者之永生化B細胞中分泌，且來自患者淋巴球之IgA1產生可能與a-g IgA1之血清含量有關。作為另一實例，部分源自IgA1產生細胞、隨後使用來自IgA腎病變患者之血清活體外復原之免疫複合體在被動轉移後在小鼠中可為病原性的。不希望受理論所束縛，咸信在一些實施例中，a-g IgA1之血清含量可預測疾病結果且作為臨床評價疾病進展、治療以及患者群體之分層之生物標記物，提供診斷效用。舉例而言，IgA之靶向降低可為治療上有利的且可有效地減少免疫沈積及腎損傷。在一實施例中，用本文所描述之抗體分子治療引起自體抗原含量，例如a-g IgA含量之臨床上相關降低。

【0299】 不希望受理論所束縛，咸信在一些實施例中，本文所描述之抗APRIL抗體分子(例如高達12.0 mg/kg之單次劑量)在健康成人中為安全的且具有良好耐受性。在一實施例中，單一劑量之抗APRIL抗體分子可抑制游離血清APRIL至較低含量之定量。在一實施例中，血清a-g IgA1與總血清IgA平行地降低且在偵測血清中之游離APRIL之後以劑量依賴性方式恢復。

【0300】 不希望受理論所束縛，咸信在一些實施例中，本文所描述之抗APRIL抗體分子不干擾個體對疫苗接種(例如破傷風及白喉類毒素疫苗接種)產生抗原特異性血清IgG或IgA增強免疫(boost)反應之能力，指示在APRIL抑制期間保持定性T細胞依賴性抗體反應。

【0301】

**定義**

如本文所用，冠詞「一(a)」及「一(an)」係指該冠詞之一個或多於一個(例如，至少一個)文法對象。

【0302】 除非上下文另外明確指示，否則術語「或」在本文中用於意謂術語「及/或」且可與其互換使用。

【0303】 「約」及「大約」一般應意謂鑒於量測之性質或精確度，所量測之量之可接受誤差程度。例示性誤差程度在既定值或值範圍之百分(%)之20內，通常在10%內，且更通常在5%內。

【0304】 本文揭示之組合物及方法涵蓋具有指定序列或與其實質上一致或類似的序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%一致或更高一致的序列的多肽及核酸。

【0305】 在胺基酸序列之上下文中，術語「實質上一致」在本文中用於指第一胺基酸含有足夠或最小數目個胺基酸殘基i)與第二胺基酸序列中之所比對胺基酸殘基一致或ii)為第二胺基酸序列中之所比對胺基酸殘基之保守取代，使得第一胺基酸序列與第二胺基酸序列可具有共同結構域及/或共同功能活性。舉例而言，胺基酸序列含有與參考序列(例如本文所提供之序列)具有至少約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之共同結構域。

【0306】 在核苷酸序列之上下文中，術語「實質上一致」在本文中用於指第一核酸序列含有足夠或最小數目個核苷酸與第二核酸序列中之所比對核苷酸一致，使得第一核苷酸序列及第二核苷酸序列編碼具有共同功能活性之多肽，或編碼共同的結構多肽域或共同的功能多肽活性。舉例而言，與參考序列(例如本文中提供之序列)具有至少約85%、90%、91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的核苷酸序列。

【0307】術語「功能性變異體」係指具有與天然存在之序列實質上一致之胺基酸序列，或由實質上一致之核苷酸序列編碼，且可具有天然存在之序列之一或多種活性之多肽。

【0308】序列之間的同源性或序列一致性(該等術語在本文中可互換地使用)如下進行計算。

【0309】為測定兩個胺基酸序列或兩個核酸序列之一致性百分比，出於最佳比較目的比對序列(例如可將間隙引入第一及第二胺基酸或核酸序列中之一者或兩者中用於最佳比對且出於比較目的可忽略非同源序列)。在一典型實施例中，出於比較目的而比對之參考序列之長度為參考序列之長度之至少30%，例如至少40%、50%、60%，例如至少70%、80%、90%、100%。隨後比較相對應胺基酸位置或核苷酸位置處之胺基酸殘基或核苷酸。若第一序列中之位置被與第二序列中之相應位置相同的胺基酸殘基或核苷酸佔據，則分子在該位置處一致。

【0310】兩個序列之間的一致性百分比為該等序列共有之相同位置數目之函數，考慮到間隙之數目及各間隙之長度，需要引入該等間隙以便最佳比對兩個序列。

【0311】可使用數學演算法達成序列比較及測定兩個序列之間的一致性百分比。在一些實施例中，兩個胺基酸序列之間的一致性百分比係使用Needleman及Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453)演算法測定，該演算法已併入GCG套裝軟體之GAP程式中(可在gcg.com獲得)，其使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣，及間隙權數16、14、12、10、8、6或4

及長度權數1、2、3、4、5或6。在某些實施例中，兩個核苷酸序列之間的一致性百分比係使用GCG套裝軟體之GAP程式(可在gcg.com獲得)測定，其使用NWSgapdna.CMP矩陣及間隙權數40、50、60、70或80及長度權數1、2、3、4、5或6。一種適合的參數集(及應使用者，除非另外說明)為Blossum 62計分矩陣，其使用間隙罰分12、間隙擴展罰分4及讀框轉移間隙罰分5。

【0312】 亦可使用E. Meyers及W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17)之演算法(其已併入ALIGN程式(2.0版)中)，使用PAM120權重殘基表、間隙長度罰分12及間隙罰分4來測定兩個胺基酸或核苷酸序列之間的一致性百分比。

【0313】 本文中所描述之核酸及蛋白質序列可作為「查詢序列」用於對照公共資料庫執行搜尋，例如以鑑別其他家族成員或相關序列。此類搜尋可使用Altschul等人(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10之NBLAST及XBLAST程式(2.0版)進行。可用NBLAST程式(評分=100，字長=12)進行BLAST核苷酸搜尋以獲得與如本文所描述之核酸同源的核苷酸序列。BLAST蛋白質搜尋可用XBLAST程式(評分=50，字長=3)來執行，以獲得與本文所描述之蛋白質分子同源的胺基酸序列。為了使間隙式比對達成比較目的，可如Altschul等人，(1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402中所描述使用間隙式BLAST。當利用BLAST及間隙式BLAST程式時，可使用各別程式(例如XBLAST及NBLAST)之預設參數。參見ncbi.nlm.nih.gov。

【0314】 如本文中所使用，術語「在低嚴格度、中等嚴格度、高嚴格度或極高嚴格度條件下雜交」描述雜交及洗滌條件。用於進行雜交反應

之指導可見於*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6中，其以引用之方式併入。該參考文獻中描述水性及非水性方法且可以使用任一者。本文所提及的特定雜交條件如下：1)低嚴格度雜交條件為在約45℃使用6×氯化鈉/檸檬酸鈉(SSC)，隨後至少在50℃ (對於低嚴格度條件而言，洗滌溫度可升高至55℃)用0.2× SSC、0.1% SDS洗滌兩次；2)中等嚴格度雜交條件為在約45℃使用6× SSC，隨後在60℃用0.2× SSC、0.1% SDS洗滌一或多次；3)高嚴格度雜交條件為在約45℃使用6× SSC，隨後在65℃用0.2× SSC、0.1% SDS洗滌一或多次；及較佳地，4)極高嚴格度雜交條件為在65℃使用0.5 M磷酸鈉、7% SDS，隨後在65℃用0.2× SSC、1% SDS洗滌一或多次。除非另有說明，否則極高嚴格度條件4)為適合的條件及應使用的條件。

【0315】 應理解，本文所描述之分子可具有對其功能無實質性影響的額外保守性或非必需胺基酸取代。

【0316】 術語「胺基酸」意欲包涵所有分子，無論天然或合成的，其包括胺基官能基及酸官能基兩者且能夠包括於天然存在之胺基酸之聚合物中。例示性胺基酸包括天然存在的胺基酸；其類似物、衍生物及同類物；具有變異型側鏈之胺基酸類似物；及任何前述中之任一者之所有立體異構體。如本文所用，術語「胺基酸」包括D-光學異構體或L-光學異構體與肽模擬物。

【0317】 「保守胺基酸取代」為胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基置換的取代。此項技術中已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基家族。此等家族包括具有鹼性側鏈(例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如，天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電極性側鏈(例如，甘胺酸、天冬醯

胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、β分支鏈側鏈(例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)之胺基酸。

【0318】 術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」(若為單鏈)在本文中可互換使用以指任何長度之胺基酸之聚合物。聚合物可為線性或分支的，其可以包含經修飾之胺基酸，且其可以間雜有非胺基酸。術語亦涵蓋已經修飾之胺基酸聚合物；舉例而言，二硫鍵形成、醣基化、脂質化、乙醯化、磷酸化或任何其他操縱，諸如與標記組分結合。多肽可以自天然來源中分離，可以藉由重組技術、自真核或原核宿主產生，或可以為合成程序之產物。

【0319】 術語「核酸」、「核酸序列」、「核苷酸序列」或「聚核苷酸序列」及「聚核苷酸」可互換使用。其指任何長度之核苷酸(去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)之聚合物形式，或其類似物。聚核苷酸可為單股或雙股，且若為單股，則可為編碼股或非編碼(反義)股。聚核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及核苷酸類似物。核苷酸序列可間雜有非核苷酸組分。聚核苷酸可進一步在聚合之後諸如藉由與標記組分結合而修飾。核酸可為重組聚核苷酸，或基因體、cDNA、半合成或合成來源之聚核苷酸，其不存在於自然界中或以非天然排列形式與另一聚核苷酸連接。

【0320】 如本文所用，術語「分離」係指自其原始或原生環境(例如，若其天然存在，則為天然環境)移出的材料。舉例而言，存在於活動物中之天然存在之聚核苷酸或多肽未經分離，但藉由人類干預而與天然系

統中之一些或所有共存材料分離的相同聚核苷酸或多肽經分離。此類聚核苷酸可為載體之一部分且/或此類聚核苷酸或多肽可為組合物之一部分，且仍經分離以使得此類載體或組合物不為其天然存在於其中之環境的一部分。

【0321】 如本文所用，「改善腎功能」係指相對於參考個體(例如，針對如本文所描述之疾病或病症未經治療之患者，或在較早時間點之同一個體)提高腎臟功能性之度量值。在一些情況下，腎功能之度量值的提高可包括相對於參考個體腎功能之度量值的降低減少。在一些情況下，腎功能之度量值的提高包括相對於同一個體中之腎功能之度量值的較早量測結果的穩定化(例如腎功能之度量值隨時間之變化停止)。在一些情況下，腎功能之度量值的提高包括相對於同一個體中之腎功能之度量值的較早量測結果的腎功能之度量值的提高。在一些情況下，腎功能之度量值的提高包括同一個體中之腎功能之度量值的下降之逆轉。在一些情況下，腎臟功能性之度量值包括估計腎絲球濾過率(eGFR)。在一些情況下，腎臟功能性之度量值包括個體中蛋白尿之水平。在一些情況下，腎臟功能性之度量值包括尿蛋白:肌酐比率(uPCR)，例如單點uPCR。在一些情況下，腎臟功能性之度量值包括血清IgA含量。在一些情況下，腎臟功能性之度量值包括血清IgG含量。在一些情況下，腎臟功能性之度量值包括血清IgM含量。

【0322】 在一實施例中，如本文所用，術語「治療」例如IgA腎病變意謂在投與抗體分子時，與從未投與抗體分子相比，患有病症(例如IgA腎病變)及/或經歷病症(例如IgA腎病變)之症狀之個體(例如人類)之症狀嚴重度將降低及/或更快地康復。在一實施例中，當治療IgA腎病變時，在有效治療IgA腎病變之後，腎臟生檢將顯示在腎臟腎絲球膜中較少或無IgA

沈積，例如呈免疫複合體形式。舉例而言，在投與用於有效治療IgA腎病變之本文所描述之抗體分子之後，使用免疫螢光法或電子顯微法之診斷性分析在個體之生物樣本中將偵測到較少或無IgA沈積。在治療個體之IgA腎病變之後，其他分析、尿液測試、血液測試、碘酞酸鹽清除測試或腎臟成像(例如超音波、X射線或膀胱鏡檢)亦可用於監測患者之治療，或偵測IgA腎病變之症狀之存在，例如存在減少(或不存在)。治療可例如部分或完全減輕、改善、緩解、抑制或降低病症(例如IgA腎病變)之影響或症狀、特徵及/或起因之一或多種表現之嚴重程度，及/或降低其發病率，及視情況延遲其發作。在一實施例中，治療係用於未呈現病症(例如IgA腎病變)之某些體徵之個體，及/或僅呈現病症(例如腎病變)之早期體徵之個體。在一實施例中，治療係用於呈現病症(例如IgA腎病變)之一或多種確定體徵之個體。在一實施例中，治療係用於診斷為患有病症(例如IgA腎病變)之個體。

【0323】 如本文所用，術語「預防」病症(例如IgA腎病變)意謂，若個體(例如人類)接受抗體分子，則該個體不太可能患該病症(例如IgA腎病變)。

【0324】 本文中之組合物及方法之各種態樣進一步詳細描述於下文中。額外定義闡述於整個說明書中。

【0325】

**APRIL**

增殖誘導性配位體(**A PR**oliferation **I**nducing **L**igand；APRIL)，亦稱為CD256、TNF及APOL相關白血球表現之配位體2 (TALL-2)或TNF相關死亡配位體1 (TRDL-1)，係由腫瘤壞死因子配位體超家族成員13

(*TNFSF13*)基因(亦稱為*APRIL*、*TALL2*或*ZTNF2*)編碼之TNF家族細胞介素。APRIL在多種生物過程，諸如信號轉導、細胞增殖調節及IgA類別轉換中起作用(Hahne等人*(1998) J. Exp. Med.* 188:1185-1190 (1998)；Castigli等人*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 101:3903-3908 (2004))。

【0326】 APRIL在功能及結構上均與B細胞活化因子F13B (**B** Cell **A**ctivating **F**actor **F**13B；BAFF，亦稱為B淋巴球刺激因子(BLyS))有關。兩種細胞介素均涉及調節先天性及後天性免疫功能之關鍵態樣。APRIL及BAFF兩者均結合淋巴球受體跨膜活化因子及CAML相互作用因子(transmembrane activator and CAML interactor；TACI)及B細胞成熟抗原(B cell maturation antigen；BCMA)。APRIL及BAFF似乎經由蛋白質-蛋白質相互作用彼此以異源方式相互作用。儘管APRIL及BAFF兩者共用生物化學(受體結合)、免疫學及甚至一些結構重疊(例如其係關於其各別受體結合域之三維拓樸結構)，但兩種細胞介素仍然在結構及功能上均為獨特的。APRIL與生物相關硫酸乙醯肝素(以硫酸乙醯肝素蛋白多醣形式存在於細胞外基質中)結合；但BAFF不與其結合。此相互作用就促進APRIL之低聚合狀態及其與TACI之局部相互作用而言發揮重要生物功能，此同樣需要HSPGS以用於完全活性。不同於充當B細胞之強效活化因子的BAFF (包括增殖及分化兩者)，APRIL似乎將更尤其地對B細胞表型之調節發揮作用，例如在其係關於IgA產生及IgA陽性漿細胞之分化/存活時。因此，與靶向BAFF (例如貝利單抗(belimumab))之其他免疫相關治療劑或靶向B細胞前驅體及早期B細胞之抗CD20療法(例如利妥昔單抗)相比，預期APRIL受體信號傳導之靶向破壞對於B細胞恆定性及整體免疫功能具有更小的擾動作用。亦顯示APRIL在其他骨髓相關細胞及淋巴組織以

及血液癌(例如骨髓癌、慢性淋巴球性白血病(CLL))及實體腫瘤(例如大腸、甲狀腺及乳)上以高表現量表現。

[0327] 人類APRIL之例示性胺基酸及核苷酸序列例如在以下中描述：Hahne等人*J. Exp. Med.* 188:1185-1190 (1998)；Shu等人*J. Leukoc. Biol.* 65:680-683 (1999)；Kelly等人*Cancer Res.* 60:1021-1027(2000)；及Pradet-Balade等人*EMBO J.* 21:5711-5720 (2002)。

[0328] 如下提供人類APRIL之胺基酸序列(同功異型物α、亦稱為「典型」序列(SEQ ID NO: 85))。

>huAPRIL
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGG
PSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQP
ALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNS
CYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0329] 存在藉由選擇式剪接產生之人類APRIL之若干同功異型物。

[0330] 同功異型物β具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO: 86)：

>sp|O75888-2|TNF13_腫瘤壞死因子配位體超家族成員13之人類同功異型物β OS=智人GN=TNFSF13
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGG
PSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKNDSHVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPA
LRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCY
SAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

[0331] 同功異型物β之序列與典型序列之不同之處如下：SEQ ID NO: 85之胺基酸113-129：KQHSVLHLVPINATSKD (SEQ ID NO: 347)

> N

[0332] 同功異型物γ具有以下胺基酸序列(SEQ ID NO: 87)：

>sp|O75888-3|TNF13_腫瘤壞死因子配位體超家族成員13之人類同

功其裡物γ OS=智人GN=TNFSF13

MPASSPFTLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTTELQSLRREVSRLQGTGG
PSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQLSVLLNVPLNATSKDDSDVTEVMWQP
ALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSDPDRAYNS
CYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGL

[0333] 由功其裡物γ之序列與典裡序列之不由之處如下：按其酸247-249：缺失。

[0334] 由功其裡物4具有以下按其酸序列(SEQ ID NO: 88)：

>sp|O75888-4|TNF13_腫瘤壞死因子配位體超家族成員13之人類由功其裡物4 OS=智人GN=TNFSF13

MPASSPFTLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTTELQSLRREVSRLQGTGG
PSQNGEGYPWQSLPEQDSVFLEVPENATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQ
VLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNL
SPHGTFLGFVKL

[0335] 由功其裡物4之序列與典裡序列之不由之處如下：按其酸86-113：缺失。

[0336] 由功其裡物TWE-PRIL具有以下按其酸序列(SEQ ID NO: 89)：

>sp|O43508-2|TNF12_腫瘤壞死因子配位體超家族成員12之人類由功其裡物TWE-PRIL OS=智人GN=TNFSF12

MAARRSQRRGRRGEPGTALLVPLALGLGLALACLGLLLAVVSLGSRASLSAQEPAQEELVAEEDQDPSE
LNPQTEESQDPAPFLNRLVRPRRSAPKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEARINS
SSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQVSFDLGKAHLKLQPLEETVTLGLMVMEGKGSRHMDMVEAMLDG
RPSLRLTTVSRSGPFEFQYINFRNPHELMLIRNESGNSVVSSEWKMLSLWRLRQVKDMENQLVVEYKQY
RSKVELDAVYAENSPGLTCLLKGLWEKDFSKHPDKIEFFNARRKKSGDNPVEHKGPLFWEAQSHNGTSL
FHSETKGVVIVKMSSGLVVVTSNGYLFLPFGLTWSLLPLSRCPTQSGDEDFPWSGLPLPSFDTRDPFSE
KNPPLIWIKDEPLFQGSGRSLQPHRRKETQAPKIPDLAEEFHSHIFEPQVPMGSELFTDPSMVTIPNEAL
DPRSPLVQVDGTVNTESAGWLFSMPSKKSQSLGSPDFLDPATERSPQSLQRKPELHSSMEHVPLYSSLQK
QSELYRTGGSPSSGGPTLRQQELHYTVDLHFVETSSPGQLVHLETEVALNSFSPQCLPLEASLALTQSGS
QSHFTETAGSALSTSPTTPAHFSFPKGSIDNGAKWSRPLFLKFSISRPQNPQGSDQPHFLAYGSLKPKGS
MTHHWVLTHRPEIQTPEGWALQDKPQNSQAFLEMTSRGSPSVSDPLGFKVSLHLEGDQEAHLPPGSNRH
RPRELLCEQQGHFVLGTPQSPNAQFSGSQSGVLSCPVTPSPVLPRSWPLFMVLIGISTMLLFSATFAAL
IFQEMGQMAPITLQWRDRLQSMVGSCFPEDPVEAARGSQIAQGTGENGTHPLHFDEDLCSVPLPDSQMV
TEPLESGPGSLSTRASSFTYTDHSPLTSSGPGSLSTQGPSLLSQQVTSLDLQPVTYSEQSGLVAGAVGG
SGSQMCKYPRQESGEFLAIEEGKEDSPLFVGNGTQSPYGSKSMLTKLFKEIGSQAIRGGPGRESPVGKG
LRHPNKGPSSCHLFPLGDSNPLSQGGVMLGPSSSPSEVPVPQMAAQEPSLQGVYVSLPTSKFYRGQEPP
PAEEQEDQVFLLLDPKAEVAQDGTLSLLMECAQGCEEHVVQLIAKQAHVTSHPSFQQFAQDTGIAEWSS
PGLSPEKVAKALQKVQVFGELKIRLTEAIVKVSSIQSDPSQNMGLDTLETANLAEPGAQGEKPQVLEPE
EELVEADQGLKWTSPPQNSLPASLVYKEDVHNFIYGPVYKGTTVFLHDYVGSLLTKGWRRSYQRFDSVA
GLNPYRVDTSAASPSSRDKKYDDDILPPPLESDDPFYSGVITRGIKGREAALKLDKDFVMTSSGKIRSDK
QKSVSLDAAVIFKNGKVVTVEKVNLEDFPHKDGEIELFQSSWGGELPGCQITIKETCAKLMCFKAQMLD
KGKSNFFPVWIQIEDQLKVMENSWAQLLPLQVTTDSSEGSNLRVVGGSISLPRCVKEEFSSGIQEVVSG
LDFSAQIQAIVPLSSTWMYMRVTQEVRVKAGMKSPKLT

[0337] 由功其裡物5具有以下按其酸序列(SEQ ID NO: 90)：

>sp|O75888-5|TNF13_腫瘤壞死因子配位體超家族成員13之人類由功其裡物5 OS=智人GN=TNFSF13

MGGPVRQPALSVALWLSWGAALGAVACAMALIQQQTQLQSLRREVSRLQGTGGPSQNGKGYPWQSLPEQD
SVLDLVPLNATSKDDSDVTQVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSRE
GQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL.

[0338] 同功異型物5之序列與典型序列之不同之處如下：胺基酸1-17：缺失；胺基酸87-114：缺失。

[0339] 人類APRIL之其他變異及替代序列例如在以下中描述：The MGC Project Team, *Genome Res.* 14:2121-2127 (2004)；Ota等人 *Nat. Genet.* 36:40-45 (2004)；及Kelly等人*Cancer Res.* 60:1021-1027 (2000)。

[0340] 如本文所用，當抗APRIL抗體分子與人類APRIL結合或實質上與其結合時，其與人類APRIL之一或多種同功異型物，例如本文所描述之人類APRIL之一或多種同功異型物結合或與其實質上結合。在一實施例中，抗體分子與具有SEQ ID NO: 85之胺基酸序列的人類APRIL結合或與其實質上結合。

[0341] 小鼠APRIL之例示性胺基酸及核苷酸序列例如在以下中描述：Yu等人Nat. Immunol. 1:252-256 (2000)；Carninci等人Science 309:1559-1563 (2005)；The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127 (2004)；及Bossen等人J. Biol Chem. 281: 13964-13971 (2006)。

[0342] 如下提供小鼠APRIL同功異型物1之胺基酸序列(SEQ ID NO: 91)。

>muAPRIL
MPASSPGDMGGSVRQPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALIQQQTQLQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGFRP
WQSLWEQSPDVLDAWKDGAKSRRRAVLTQKDKKQLSVLDLVPVNLTSKADSDVTQVMWQPVLRRGRGLQ
AQGDLVRVWDTGLYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHL
DQGDILSVKLPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL.

[0343] 如下提供小鼠APRIL同功異型物2之胺基酸序列(SEQ ID

NO: 92)。

MPASSPGDMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLLQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGERP
WQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRAVLTQKIKKKDSVLIDVPVNLTSKDSDVLEVMWQLVLKRGRGLEA
QGDLVRVWDLGLYLLYSQVLFLDVTLTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFLL
QGDLLEVKLPRANAKLSLSPDGEDLGFVKL

[0344] 如本文所用，當抗APRIL抗體分子與小鼠APRIL結合或實質上與其結合時，其與小鼠APRIL之一或多種同功異型物，例如本文所描述之小鼠APRIL之一或多種同功異型物結合或與其實質上結合。在一實施例中，抗體分子與具有SEQ ID NO: 91、SEQ ID NO: 92或兩者之胺基酸序列之小鼠APRIL結合或與其實質上結合。

[0345] 如本文所使用，當抗APRIL抗體分子不與小鼠APRIL結合或不與其實質上結合時，其不與小鼠APRIL之一或多種同功異型物，例如本文所描述之小鼠APRIL之一或多種同功異型物結合或不與其實質上結合。在一實施例中，抗體分子不與具有SEQ ID NO: 91或92之胺基酸序列之小鼠APRIL結合或不與其實質上結合。在一典型實施例中，抗體分子不與具有SEQ ID NO: 91之胺基酸序列的小鼠APRIL及具有SEQ ID NO: 92之胺基酸序列的小鼠APRIL結合或不與其實質上結合。

[0346] 例示性人類及小鼠APRIL蛋白質(分別為SEQ ID NO: 85及91)之序列比對示於國際申請公開案第WO2017/091683號圖13中，該公開案內容以全文引用之方式併入本文中。

[0347]

抗體分子

本文揭示與APRIL（例如本文所描述之APRIL分子)結合之抗體分子。

[0348] 如本文所用，術語「抗體分子」係指包含至少一個免疫球

蛋白可變域序列之蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段。術語「抗體分子」包括例如全長成熟抗體及抗體之抗原結合片段。舉例而言，抗體分子可包括重(H)鏈可變域序列(本文中縮寫為VH)及輕(L)鏈可變域序列(本文中縮寫為VL)。在另一實例中，抗體分子包括兩個重(H)鏈可變域序列及兩個輕(L)鏈可變域序列，從而形成兩個抗原結合部位，諸如Fab、Fab'、F(ab')2、Fc、Fd、Fd'、Fv、單鏈抗體(例如scFv)、單一可變域抗體、雙功能抗體(Dab)(二價及雙特異性)及嵌合(例如人源化)抗體，其可藉由修飾完全抗體或使用重組型DNA技術重新合成之抗體產生。此等功能性抗體片段保留與其各別抗原或受體選擇性結合之能力。抗體及抗體片段可以來自任何抗體類別，包括但不限於IgG、IgA、IgM、IgD及IgE，及來自抗體之任何子類(例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)。抗體分子可為單株或多株的。抗體分子亦可為人類、人源化、CDR移植或活體外產生之抗體。抗體分子可具有選自例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之重鏈恆定區。抗體分子亦可具有選自例如κ或λ之輕鏈。在本文中，術語「免疫球蛋白」(Ig)可與術語「抗體」互換使用。

【0349】 抗原結合片段之實例包括：(i)Fab片段，由VL、VH、CL及CH1域組成之單價片段；(ii)F(ab')2片段，包含兩個在鉸鏈區由二硫橋鍵連接之Fab片段之二價片段；(iii)Fd片段，其由VH及CH1域組成；(iv)Fv片段，其由抗體之單臂之VL及VH域組成；(v)雙功能抗體(dAb)片段，其由VH域組成；(vi)駱駝或駱駝化可變域；(vii)單鏈Fv (scFv)，參見例如Bird等人(1988) *Science* 242:423-426；及Huston等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883；(viii)單域抗體。此等抗體片段可使用任何適合方法(包括熟習此項技術者已知的若干習知技術)獲得，且可以

與完整抗體相同之方式針對效用來篩選此等片段。

【0350】 術語「抗體」包括完整分子以及其功能片段。抗體之恆定區可改變(例如，突變)以修飾抗體之特性(例如，以增加或減少以下中之一或多者：Fc受體結合、抗體醣基化、半胱胺酸殘基之數目、效應細胞功能或補體功能)。

【0351】 抗體分子可為單鏈抗體。單鏈抗體(scFv)可經工程改造(參見例如Colcher, D.等人(1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80；及Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52)。單鏈抗體可以二聚合或多聚合以產生對相同靶蛋白之不同抗原決定基具有特異性的多價抗體。

【0352】 本文所揭示之抗體分子亦可為單域抗體。單域抗體可包括互補決定區為單域多肽之一部分的抗體。實例包括但不限於重鏈抗體、天然不含輕鏈之抗體、來源於習知4鏈抗體之單域抗體、經工程改造之抗體及除來源於抗體之骨架以外的單域骨架。單域抗體可為此項技術中之任一者，或任何未來的單域抗體。單域抗體可來源於任何物種，包括但不限於小鼠、人類、駱駝、大羊駝、魚、鯊魚、山羊、兔及牛。根據一些態樣，單域抗體為天然存在之單域抗體，稱為缺乏輕鏈之重鏈抗體。此類單域抗體揭示於例如WO 94/04678中。為清楚之故，來源於天然缺乏輕鏈之重鏈抗體的此可變域在本文中稱為VHH或奈米抗體，以與四鏈免疫球蛋白之習知VH區分。此類VHH分子可來源於駱駝科物種(例如駱駝、大羊駝、單峰駝、羊駝及栗色駱馬)中產生之抗體。除駱駝科之外的其他物種可產生天然缺乏輕鏈之重鏈抗體；亦考慮此類VHH。

【0353】 VH及VL區可以再分成高變區，稱為「互補決定區」(CDR)，其間散置有更保守的區域，稱為「構架區」(FR或FW)。如本文

所用，術語「互補決定區」及「CDR」係指在抗體可變區內之胺基酸序列，其賦予抗原特異性及結合親和力。如本文所用，術語「構架」、「FW」及「FR」可互換地使用。

【0354】 構架區及CDR之範圍已由多種方法(參見Kabat, E. A.等人(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號；Chothia, C.等人(1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917；及牛津分子AbM抗體模型化軟體(Oxford Molecular's AbM antibody modeling software)使用之AbM定義精確定義。大體參見例如Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains。在Antibody Engineering Lab Manual (編者：Duebel, S.及Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)中。在一實施例中，使用以下定義：重鏈可變域之CDR1之AbM定義及其他CDR之Kabat定義。在一實施例中，所有CDR均使用Kabat定義。另外，關於Kabat或AbM CDR進行描述之實施例亦可使用Chothia高變環實施。各VH及VL通常包括三個CDR及四個FR，其自胺基端至羧基端按以下次序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。

【0355】 如本文所用，「免疫球蛋白可變域序列」係指可以形成免疫球蛋白可變域結構的胺基酸序列。舉例而言，序列可以包括天然存在之可變域之胺基酸序列的全部或一部分。舉例而言，序列可包括或可不包括一個、兩個或更多個N端或C端胺基酸，或可包括與蛋白質結構形成相容的其他變化。

【0356】 術語「抗原結合區」係指抗體分子中包含形成與抗原(例如

APRIL)或其抗原決定基結合之界面之決定子的部分。就蛋白質(或蛋白質模擬物)而言，抗原結合區通常包括形成結合於抗原，例如APRIL之界面的一或多個環(至少例如四個胺基酸或胺基酸模擬物的環)。通常，抗體分子之抗原結合區包括至少一個或兩個CDR及/或高變環，或更通常至少三個、四個、五個或六個CDR及/或高變環。

【0357】 如本文所用，術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指單一分子組成之抗體分子之製劑。單株抗體組合物對於特定抗原決定基顯示單一結合特異性及親和力。單株抗體可藉由融合瘤技術或藉由不使用融合瘤技術的方法(例如重組方法)產生。

【0358】 「有效的人類」蛋白質為不引起中和抗體反應(例如人類抗鼠類抗體(HAMA)反應)的蛋白質。HAMA在多種情形中可為有問題的，例如在重複投與抗體分子時，例如治療慢性或復發性疾病病狀時。由於抗體自血清之清除提高(參見例如Saleh等人，*Cancer Immunol. Immunother.*, 32:180-190(1990))且亦由於潛在過敏反應(參見例如LoBuglio等人，*Hybridoma*, 5:5117-5123(1986))，因此HAMA反應可使得重複投與抗體變得潛在無效。

【0359】 抗體分子可為多株或單株抗體。在一些實施例中，抗體可以重組方式產生，例如藉由任何適合之噬菌體呈現方法或組合方法產生。

【0360】 用於產生抗體之各種噬菌體呈現及組合方法為此項技術中已知的(如例如Ladner等人美國專利案第5,223,409號；Kang等人國際公開案第WO 92/18619號；Dower等人國際公開案第WO 91/17271號；Winter等人國際公開案WO 92/20791；Markland等人國際公開案第WO 92/15679號；Breitling等人國際公開案WO 93/01288；McCafferty等人國

際公開案第WO 92/01047號；Garrard等人國際公開案第WO 92/09690號；Ladner等人國際公開案第WO 90/02809號；Fuchs等人(1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372；Hay等人(1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85；Huse等人(1989) *Science* 246:1275-1281；Griffths等人(1993) *EMBO J* 12:725-734；Hawkins等人(1992) *J Mol Biol* 226:889-896；Clackson等人(1991) *Nature* 352:624-628；Gram等人(1992) *PNAS* 89:3576-3580；Garrad等人(1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377；Hoogenboom等人(1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137；及Barbas等人(1991) *PNAS* 88:7978-7982中所描述，其內容皆以引用之方式併入本文中)。

【0361】在一實施例中，抗體分子為完全人類抗體(例如已經基因工程改造以產生來源於人類免疫球蛋白序列之抗體之小鼠中製備的抗體)，或非人類抗體，例如嚙齒動物(小鼠或大鼠)、山羊、靈長類動物(例如猴)、駱駝抗體。在一實施例中，非人類抗體為嚙齒動物(小鼠或大鼠抗體)。產生嚙齒動物抗體之方法為此項技術中已知。

【0362】人類單株抗體可使用攜有人類免疫球蛋白基因而非小鼠系統之基因轉殖小鼠產生。使用來自經所關注抗原免疫接種之此等轉殖基因小鼠之脾細胞來產生融合瘤，該等融合瘤分泌針對來自人類蛋白質之抗原決定基具有特異性親和力之人類mAb (參見例如Wood等人國際申請案WO 91/00906，Kucherlapati等人PCT公開案WO 91/10741；Lonberg等人國際申請案WO 92/03918；Kay等人國際申請案92/03917；Lonberg, N.等人1994 *Nature* 368:856-859；Green, L.L.等人1994 *Nature Genet.* 7:13-21；Morrison, S.L.等人1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855；

Bruggeman等人1993 *Year Immunol* 7:33-40；Tuaillon等人1993 *PNAS* 90:3720-3724；Bruggeman等人1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326)。

【0363】 抗體可為其中可變區或其部分(例如CDR)在非人類生物體(例如大鼠或小鼠)中產生之抗體。嵌合、CDR移植及人源化抗體皆屬於本發明內。非人類生物體(例如大鼠或小鼠)中產生且接著經修飾(例如在可變構架或恆定區中經修飾)以降低在人體中之抗原性的抗體屬於本發明內。

【0364】 可藉由任何適合之重組DNA技術產生嵌合抗體。若干技術為此項技術中已知的(參見Robinson等人，國際專利公開案第WO1987/002671號；Akira等人，歐洲專利申請公開案第184,187號；Taniguchi, M., 歐洲專利申請案第171,496號；Morrison等人，歐洲專利申請公開案第173,494號；Neuberger等人，國際專利申請公開案第WO 86/01533號；Cabilly等人美國專利案第4,816,567號；Cabilly等人歐洲專利申請公開案第125,023號；Better等人(1988 *Science* 240:1041-1043)；Liu等人(1987) *PNAS* 84:3439-3443；Liu等人，1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526；Sun等人(1987) *PNAS* 84:214-218；Nishimura等人，1987, *Canc. Res.* 47:999-1005；Wood等人(1985) *Nature* 314:446-449；及Shaw等人，1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553-1559)。

【0365】 人源化或CDR移植抗體中至少一個或兩個，但通常全部三個接受體CDR (重鏈及/或輕鏈免疫球蛋白鏈之CDR)經供體CDR置換。抗體可經非人類CDR之至少一部分置換或僅一些CDR可經非人類CDR置換。僅需要置換人源化抗體與脂多醣結合所需之數目的CDR。在一實施例中，供體將為嚙齒動物抗體，例如大鼠或小鼠抗體，且接受體將為人類構

架或人類共有構架。通常，提供CDR之免疫球蛋白稱為「供體」且提供構架之免疫球蛋白稱為「接受體」。在一些實施例中，供體免疫球蛋白為非人類(例如嚙齒動物)。接受體構架通常為天然存在之(例如人類)構架或共有構架，或與其約85%或更高(例如90%、95%、99%或更高)一致的序列。

【0366】 如本文所用，術語「共有序列」係指由相關序列家族中最頻繁存在之胺基酸(或核苷酸)形成的序列(參見例如Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987)。在蛋白質家族中，共有序列中之各位置由該家族中最頻繁存在於該位置之胺基酸佔據。若兩個胺基酸同樣頻繁地出現，則共有序列中可包括任一個。「共有構架」係指共同免疫球蛋白序列中之構架區。

【0367】 抗體可藉由任何適合的方法及此項技術中已知之若干種此類方法人源化(參見例如Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207，Oi等人，1986, *BioTechniques* 4:214，及Queen等人US 5,585,089、US 5,693,761及US 5,693,762，所有該等文獻之內容均以引用之方式併入本文中)。

【0368】 人源化或CDR移植抗體可藉由CDR移植或CDR取代來產生，其中免疫球蛋白鏈中之一個、兩個或所有CDR可經置換。參見例如美國專利5,225,539；Jones等人1986 *Nature* 321:552-525；Verhoeyan等人1988 *Science* 239:1534；Beidler等人1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060；Winter US 5,225,539，所有該等文獻之內容以引用之方式明確併入本文中。Winter描述可用於製備人源化抗體的CDR移植方法(英國專利申請案GB 2188638A，1987年3月26日申請；Winter US 5,225,539)，此案之內

容明確地以引用的方式併入。

【0369】 亦提供其中特定胺基酸已經取代、缺失或添加的人源化抗體。用於選擇供體胺基酸的準則描述於例如US 5,585,089中，例如US 5,585,089之第12行至第16行，其內容以引用之方式併入本文中。其他用於使抗體人源化之技術描述於Padlan等人之EP 519596 A1 (1992年12月23日公開)中。

【0370】 在一實施例中，抗體分子具有重鏈恆定區，該重鏈恆定區選自例如IgG1、IgG2 (例如IgG2a)、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD及IgE之重鏈恆定區；尤其選自例如IgG1、IgG2、IgG3及IgG4之(例如人類)重鏈恆定區。在另一實施例中，抗體分子具有輕鏈恆定區，該輕鏈恆定區選自例如κ或λ之(例如人類)輕鏈恆定區。恆定區可經改變，例如經突變以修改抗體分子之特性(例如以增加或減少以下中之一或多者：Fc受體結合、抗體醣基化、半胱胺酸殘基之數目、效應細胞功能及/或補體功能)。在一實施例中，抗體分子具有效應功能且可固定補體。在另一實施例中，抗體分子不募集效應細胞或固定補體。在某些實施例中，抗體分子具有降低的結合Fc受體之能力或不具有該能力。舉例而言，其可為不支持與Fc受體結合的同型或次型片段或其他突變，例如其具有誘變或缺失之Fc受體結合區。

【0371】 在一實施例中，改變抗體分子之恆定區。用於抗體恆定區的方法在此項技術中已知。可藉由用不同殘基置換抗體之恆定部分中之至少一個胺基酸殘基來產生功能改變，例如對效應子配位體(諸如細胞上之FcR)或補體之C1組分的親和力改變的抗體分子(參見例如EP 388,151 A1、美國專利第5,624,821號及美國專利第5,648,260號，其中所有者之內

容均在此以引用的方式併入)。亦考慮人類IgG4中使抗體結構穩定化之胺基酸突變，諸如S228P (EU命名法，在Kabat命名法中為S241P)。可描述若應用於鼠類或其他物種免疫球蛋白則會降低或消除此等功能的類似變化類型。

【0372】 在一實施例中，抗體分子包含含有**表6**中所描述之突變中之一或多個(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多個)或突變組合的Fc區。

**表6. 例示性Fc突變**

| 名稱 | 突變(根據EU編號) |
|---|---|
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |

【0373】在一實施例中，Fc區包含FcMut001。在一實施例中，Fc區包含FcMut002。在一實施例中，Fc區包含FcMut003。在一實施例中，Fc區包含FcMut004。在一實施例中，Fc區包含FcMut005。在一實施例

中，Fc區包含FcMut006。在一實施例中，Fc區包含FcMut007。在一實施例中，Fc區包含FcMut008。在一實施例中，Fc區包含FcMut009。在一實施例中，Fc區包含FcMut010。在一實施例中，Fc區包含FcMut011。在一實施例中，Fc區包含FcMut012。在一實施例中，Fc區包含FcMut013。在一實施例中，Fc區包含FcMut014。在一實施例中，Fc區包含FcMut015。在一實施例中，Fc區包含FcMut016。在一實施例中，Fc區包含FcMut017。在一實施例中，Fc區包含FcMut018。在一實施例中，Fc區包含FcMut019。在一實施例中，Fc區包含FcMut020。在一實施例中，Fc區包含FcMut021。在一實施例中，Fc區包含FcMut022。在一實施例中，Fc區包含FcMut023。在一實施例中，Fc區包含FcMut024。在一實施例中，Fc區包含FcMut026。在一實施例中，Fc區包含FcMut027。在一實施例中，Fc區包含FcMut028。在一實施例中，Fc區包含FcMut029。在一實施例中，Fc區包含FcMut030。在一實施例中，Fc區包含FcMut031。在一實施例中，Fc區包含FcMut032。在一實施例中，Fc區包含FcMut033。在一實施例中，Fc區包含FcMut034。在一實施例中，Fc區包含FcMut035。在一實施例中，Fc區包含FcMut036。在一實施例中，Fc區包含FcMut037。在一實施例中，Fc區包含FcMut038。在一實施例中，Fc區包含FcMut039。在一實施例中，Fc區包含FcMut040。在一實施例中，Fc區包含FcMut041。在一實施例中，Fc區包含FcMut042。在一實施例中，Fc區包含FcMut043。在一實施例中，Fc區包含FcMut044。在一實施例中，Fc區包含FcMut045。在一實施例中，Fc區包含FcMut046。在一實施例中，Fc區包含FcMut047。在一實施例中，Fc區包含FcMut048。在一實施例中，Fc區包含FcMut049。在一實施例中，Fc區包含FcMut050。在一實施

例中，Fc區包含FcMut051。在一實施例中，Fc區包含FcMut052。在一實施例中，Fc區包含FcMut053。在一實施例中，Fc區包含FcMut067。在一實施例中，Fc區包含FcMut068。在一實施例中，Fc區包含FcMut069。在一實施例中，Fc區包含FcMut070。在一實施例中，Fc區包含FcMut071。在一實施例中，Fc區包含FcMut072。在一實施例中，Fc區包含FcMut073。在一實施例中，Fc區包含FcMut074。在一實施例中，Fc區包含FcMut075。在一實施例中，Fc區包含FcMut076。在一實施例中，Fc區包含FcMut077。在一實施例中，Fc區包含FcMut078。在一實施例中，Fc區包含FcMut079。在一實施例中，Fc區包含FcMut080。在一實施例中，Fc區包含FcMut081。在一實施例中，Fc區包含FcMut082。在一實施例中，Fc區包含FcMut083。在一實施例中，Fc區包含FcMut084。在一實施例中，Fc區包含FcMut085。在一實施例中，Fc區包含FcMut086。在一實施例中，Fc區包含FcMut087。在一實施例中，Fc區包含FcMut088。在一實施例中，Fc區包含FcMut089。在一實施例中，Fc區包含FcMut090。在一實施例中，Fc區包含FcMut091。在一實施例中，Fc區包含FcMut093。在一實施例中，Fc區包含FcMut094。在一實施例中，Fc區包含FcMut095。在一實施例中，Fc區包含FcMut096。在一實施例中，Fc區包含FcMut097。在一實施例中，Fc區包含FcMut098。在一實施例中，Fc區包含FcMut099。在一實施例中，Fc區包含FcMut100。在一實施例中，Fc區包含FcMut101。在一實施例中，Fc區包含FcMut102。在一實施例中，Fc區包含FcMut103。在一實施例中，Fc區包含FcMut104。在一實施例中，Fc區包含FcMut105。在一實施例中，Fc區包含FcMut106。在一實施例中，Fc區包含FcMut107。在一實施例中，Fc區包含FcMut108。在一實

施例中，Fc區包含FcMut109。在一實施例中，Fc區包含FcMut110。在一實施例中，Fc區包含FcMut111。在一實施例中，Fc區包含FcMut112。在一實施例中，Fc區包含FcMut113。在一實施例中，Fc區包含FcMut114。在一實施例中，Fc區包含FcMut115。在一實施例中，Fc區包含FcMut116。在一實施例中，Fc區包含FcMut117。在一實施例中，Fc區包含FcMut118。在一實施例中，Fc區包含FcMut119。在一實施例中，Fc區包含FcMut120。在一實施例中，Fc區包含FcMut121。在一實施例中，Fc區包含FcMut122。在一實施例中，Fc區包含FcMut123。在一實施例中，Fc區包含FcMut124。在一實施例中，Fc區包含FcMut125。在一實施例中，Fc區包含FcMut126。在一實施例中，Fc區包含FcMut127。在一實施例中，Fc區包含FcMut128。在一實施例中，Fc區包含FcMut129。在一實施例中，Fc區包含FcMut130。在一實施例中，Fc區包含FcMut131。在一實施例中，Fc區包含FcMut132。在一實施例中，Fc區包含FcMut133。在一實施例中，Fc區包含FcMut134。在一實施例中，Fc區包含FcMut135。在一實施例中，Fc區包含FcMut136。在一實施例中，Fc區包含FcMut137。在一實施例中，Fc區包含FcMut138。在一實施例中，Fc區包含FcMut139。在一實施例中，Fc區包含FcMut140。在一實施例中，Fc區包含FcMut141。在一實施例中，Fc區包含FcMut142。在一實施例中，Fc區包含FcMut143。在一實施例中，Fc區包含FcMut144。在一實施例中，Fc區包含FcMut145。在一實施例中，Fc區包含FcMut146。在一實施例中，Fc區包含FcMut147。在一實施例中，Fc區包含FcMut148。在一實施例中，Fc區包含FcMut149。在一實施例中，Fc區包含FcMut150。在一實施例中，Fc區包含FcMut151。在一實施例中，Fc區包含FcMut152。在一

實施例中，Fc區包含FcMut153。在一實施例中，Fc區包含FcMut154。在一實施例中，Fc區包含FcMut155。在一實施例中，Fc區包含FcMut156。在一實施例中，Fc區包含FcMut157。在一實施例中，Fc區包含FcMut158。在一實施例中，Fc區包含FcMut159。在一實施例中，Fc區包含FcMut160。在一實施例中，Fc區包含FcMut161。在一實施例中，Fc區包含FcMut162。在一實施例中，Fc區包含FcMut163。在一實施例中，Fc區包含FcMut164。在一實施例中，Fc區包含FcMut165。在一實施例中，Fc區包含FcMut166。在一實施例中，Fc區包含FcMut167。在一實施例中，Fc區包含FcMut168。在一實施例中，Fc區包含FcMut169。在一實施例中，Fc區包含FcMut170。在一實施例中，Fc區包含FcMut171。在一實施例中，Fc區包含FcMut172。在一實施例中，Fc區包含FcMut173。在一實施例中，Fc區包含FcMut174。在一實施例中，Fc區包含FcMut175。在一實施例中，Fc區包含FcMut176。在一實施例中，Fc區包含FcMut177。在一實施例中，Fc區包含FcMut178。在一實施例中，Fc區包含FcMut179。在一實施例中，Fc區包含FcMut180。在一實施例中，Fc區包含FcMut181。在一實施例中，Fc區包含FcMut182。在一實施例中，Fc區包含FcMut183。在一實施例中，Fc區包含FcMut184。在一實施例中，Fc區包含FcMut185。在一實施例中，Fc區包含FcMut186。在一實施例中，Fc區包含FcMut187。在一實施例中，Fc區包含FcMut188。在一實施例中，Fc區包含FcMut189。在一實施例中，Fc區包含FcMut190。在一實施例中，Fc區包含FcMut191。在一實施例中，Fc區包含FcMut192。在一實施例中，Fc區包含FcMut193。在一實施例中，Fc區包含FcMut194。在一實施例中，Fc區包含FcMut195。在一實施例中，Fc區包含FcMut196。在

一實施例中，Fc區包含FcMut197。在一實施例中，Fc區包含FcMut198。在一實施例中，Fc區包含FcMut199。在一實施例中，Fc區包含FcMut200。在一實施例中，Fc區包含FcMut201。在一實施例中，Fc區包含FcMut202。在一實施例中，Fc區包含FcMut203。在一實施例中，Fc區包含FcMut204。在一實施例中，Fc區包含FcMut205。在一實施例中，Fc區包含FcMut206。在一實施例中，Fc區包含FcMut207。在一實施例中，Fc區包含FcMut208。在一實施例中，Fc區包含FcMut209。在一實施例中，Fc區包含FcMut210。在一實施例中，Fc區包含FcMut211。在一實施例中，Fc區包含FcMut212。在一實施例中，Fc區包含FcMut213。在一實施例中，Fc區包含FcMut214。在一實施例中，Fc區包含FcMut215。在一實施例中，Fc區包含FcMut216。在一實施例中，Fc區包含FcMut217。在一實施例中，Fc區包含FcMut218。在一實施例中，Fc區包含FcMut219。在一實施例中，Fc區包含FcMut220。在一實施例中，Fc區包含FcMut221。在一實施例中，Fc區包含FcMut222。在一實施例中，Fc區包含FcMut223。在一實施例中，Fc區包含FcMut224。在一實施例中，Fc區包含FcMut225。在一實施例中，Fc區包含FcMut226。在一實施例中，Fc區包含FcMut227。在一實施例中，Fc區包含FcMut228。在一實施例中，Fc區包含FcMut229。在一實施例中，Fc區包含FcMut230。在一實施例中，Fc區包含FcMut231。在一實施例中，Fc區包含FcMut232。在一實施例中，Fc區包含FcMut233。在一實施例中，Fc區包含FcMut234。在一實施例中，Fc區包含FcMut242。在一實施例中，Fc區包含FcMut243。在一實施例中，Fc區包含FcMut244。

【0374】其他例示性Fc突變描述於例如國際申請公開案第

WO2018/052556號、美國專利申請公開案第US2018/0037634號及Booth等人，MAbs. 2018; 10(7):1098-1110中，其內容以全文引用之方式併入。

【0375】在一實施例中，改變Fc區以延長半衰期。舉例而言，Fc區可含有以下中之一或多者：FcMut183 (T256D-Q311V-A378V)、FcMut197 (H285N-T307Q-N315D)、FcMut213 (H285D-T307Q-A378V)、FcMut215 (T307Q-Q311V-A378V)或FcMut228 (T256D-N286D-T307R-Q311V-A378V) (全部均根據EU編號)。

【0376】在一實施例中，改變Fc區以增強ADCC。舉例而言，Fc區可含有以下中之一或多者：A330L-I332E-S239D、F243L-R292P-Y300L-V305I-P396L或S298A-E333A-K334A。在一實施例中，去岩藻醣基化可藉由在基因剔除岩藻糖基轉移酶(FucT8)之細胞株(諸如CHO)中表現來達成。

【0377】在一實施例中，改變Fc區以增強CDC。舉例而言，Fc區含有S267E-H268F-S324T。

【0378】在一實施例中，改變Fc區以增強抗體依賴性細胞吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis；ADCP)。舉例而言，Fc區含有S239D-I332E-A330L。

【0379】在一實施例中，抗體分子中之僅有的胺基酸為典型胺基酸。在一實施例中，抗體分子包含天然存在之胺基酸；其類似物、衍生物及同類物；具有變異型側鏈之胺基酸類似物；及/或任何前述中之任一者之所有立體異構體。抗體分子可包含胺基酸及肽模擬物之D-或L-光學異構體。

【0380】 本文中所描述之抗體分子之多肽可為直鏈或分支鏈，其可包含經修飾之胺基酸，且其可間雜有非胺基酸。抗體分子亦可經修飾；例如藉由以下方式修飾：二硫鍵形成、醣基化、脂質化、乙醯化、磷酸化或任何其他操縱，諸如與標記組分結合。多肽可以自天然來源中分離，可以藉由重組技術、自真核或原核宿主產生，或可以為合成程序之產物。

【0381】 本文中所描述之抗體分子可單獨以未結合形式使用，或可與物質結合，例如毒素或部分(例如治療藥物；化合物放射；植物、真菌或細菌來源之分子；或生物蛋白質(例如蛋白質毒素)或粒子(例如重組病毒粒子，例如經由病毒外殼蛋白)。舉例而言，抗APRIL抗體可與放射性同位素(諸如α-、β-或γ-發射體，或β-及γ-發射體)偶合。

【0382】 抗體分子可經衍生化或連接至另一功能分子(例如另一肽或蛋白質)。如本文所用，「衍生化」抗體分子為已經修飾之抗體分子。衍生化方法包括但不限於添加螢光部分、放射性核苷酸、毒素、酶或親和配位體，諸如生物素。因此，抗體分子意欲包括本文所描述之抗體之衍生化及以其他方式經修飾之形式，包括免疫黏附分子。舉例而言，抗體分子可在功能上與一或多種其他分子實體連接(藉由化學偶合、基因融合、非共價結合或以其他方式)，該一或多種其他分子實體諸如另一種抗體(例如雙特異性抗體或雙功能抗體)、可偵測試劑、毒素、醫藥劑，及/或可介導抗體或抗體部分與另一分子(諸如鏈黴抗生物素蛋白核心區域或聚組胺酸標籤)結合的蛋白質或肽。

【0383】 一些類型之衍生化抗體分子係由兩種或更多種抗體(相同類型或不同類型之抗體，例如用以產生雙特異性抗體)交聯而產生。適合的交聯劑包括具有兩個由適當間隔基隔開之不同反應性基團之異型雙功能性交聯劑(例如間-順丁烯二醯亞胺苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺酯)；或同型

雙功能性交聯劑(例如辛二酸二丁二醯亞胺酯)。此類連接子可自Pierce Chemical Company, Rockford, Ill獲得。

【0384】 用於衍生化(或經標記)抗登革熱抗體分子之可偵測試劑包括螢光化合物、各種酶、輔基、發光材料、生物發光材料、螢光發射金屬原子(例如銪(Eu)及其他鑭系元素)及放射性材料(描述於下文中)。例示性螢光可偵測試劑包括螢光素(fluorescein)、異硫氰酸螢光素、若丹明(rhodamine)、5-二甲胺-1-萘磺醯氯、藻紅素(phycoerythrin)及其類似物。抗體亦可用可偵測酶，諸如鹼性磷酸酶、辣根過氧化酶、β-半乳糖苷酶、乙醯膽鹼酯酶、葡萄糖氧化酶及其類似酶來衍生化。當抗體用可偵測酶衍生化時，其係藉由添加供酶用於產生可偵測反應產物之額外試劑來偵測。舉例而言，當可偵測試劑辣根過氧化酶存在時，添加過氧化氫及二胺基聯苯胺產生可偵測之著色反應產物。抗體分子亦可用輔基(例如鏈黴抗生物素蛋白/生物素及抗生物素蛋白/生物素)衍生化。舉例而言，抗體可用生物素衍生化，且經由間接量測抗生素蛋白或鏈黴抗生物素蛋白結合來偵測。適合螢光材料之實例包括繖酮(umbelliferone)、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明、二氯三吡基胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅素；發光材料之實例包括流明諾(luminol)；且生物發光材料之實例包括螢光素酶、螢光素及水母發光蛋白(aequorin)。

【0385】 經標記之抗體分子可例如在多種情形下以診斷方式及/或以實驗方式使用，包括(i)藉由標準技術(諸如親和層析或免疫沈澱)分離預定抗原；(ii)偵測(例如，在細胞溶解物或細胞上清液中)預定抗原以評價蛋白質之豐度及表現模式；(iii)作為臨床測試程序之部分，監測組織中之蛋白質含量，例如以測定給定治療方案之功效。

【0386】 抗體分子可與另一分子實體結合，通常為標記或治療性(例

如抗微生物(例如抗菌或殺菌)、免疫調節、免疫刺激、細胞毒性或細胞生長抑制性)藥劑或部分。放射性同位素可用於診斷性或治療性應用中。可與抗體分子偶合之放射性同位素包括但不限於α-、β-或γ-發射體，或β-及γ-發射體。此類放射性同位素包括但不限於碘($^{131}$I或$^{125}$I)、釔($^{90}$Y)、鎦($^{177}$Lu)、錒($^{225}$Ac)、鐠、砹($^{211}$At)、錸($^{186}$Re)、鉍($^{212}$Bi或$^{213}$Bi)、銦($^{111}$In)、鎝($^{99}$ mTc)、磷($^{32}$P)、銠($^{188}$Rh)、硫($^{35}$S)、碳($^{14}$C)、氚(3H)、鉻($^{51}$Cr)、氯($^{36}$Cl)、鈷($^{57}$Co或$^{58}$Co)、鐵($^{59}$Fe)、硒($^{75}$Se)或鎵($^{67}$Ga)。可用作治療劑之放射性同位素包括釔($^{90}$Y)、鎦($^{177}$Lu)、錒($^{225}$Ac)、鐠、砹($^{211}$At)、錸($^{186}$Re)、鉍($^{212}$Bi或$^{213}$Bi)及銠($^{188}$Rh)。可用作標記(例如用於診斷)之放射性同位素包括碘($^{131}$I或$^{125}$I)、銦($^{111}$In)、鎝($^{99}$mTc)、磷($^{32}$P)、碳($^{14}$C)及氚($^{3}$H)，或以上列舉之治療性同位素中之一或多者。

【0387】 本發明提供放射性標記之抗體分子及標記抗體分子之方法。在一實施例中，揭示一種標記抗體分子之方法。該方法包括使抗體分子與螯合劑接觸，藉此產生經結合之抗體。結合之抗體經放射性同位素(例如$^{111}$銦、$^{90}$釔及$^{177}$鎦)放射性標記，從而產生標記之抗體分子。

【0388】 在一些態樣中，本發明提供一種製備本文所揭示之抗體分子的方法。方法包括：提供抗原(例如APRIL)或其片段；獲得與抗原特異性結合之抗體分子；評價抗體分子在調節抗原及/或表現抗原(例如APRIL)之生物體之活性方面的功效。該方法可進一步包括向個體(例如人類)投與抗體分子，包括其衍生物(例如人源化抗體分子)。

【0389】 本發明提供一種編碼以上抗體分子之經分離之核酸分子、其載體及宿主細胞。核酸分子包括但不限於RNA、基因體DNA及cDNA。

【0390】 例示性抗體分子之胺基酸及核苷酸序列分別描述於**表1及表2**中。額外例示性人源化抗體分子之胺基酸序列描述於**表5**中。

**表1.** 例示性抗APRIL抗體之重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)的胺基酸序列提供如下。根據Kabat系統所定義之CDR為加底線且加粗的，而根據Chothia系統所定義之CDR為斜體。

| 抗體 | 鏈 | 胺基酸序列 | SEQ ID NO | Chothia CDR | | SEQ ID NO | Kabat CDR | | SEQ ID NO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2218 | VH | DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVT*GYSIT**SGYYW**NWIRQFPGNKLEWMG**YI*SYDGYNNYNPSLKN***RISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAN**YYDYEDWYFGV***WGTGTTVTVSS | 9 | HCDR1 | GYSITSGY | 1 | HCDR1 | SGYYWN | 7 |
| | | | | HCDR2 | SYDGY | 2 | HCDR2 | YISYDGYNNYNPSLKN | 8 |
| | | | | HCDR3 | YYDYEDWYFGV | 3 | HCDR3 | YYDYEDWYFGV | 3 |
| | VL | DIVLTQSPASLAMSLGKRATISC***RASESVSIIGTNSIH***WYQQKPGQPPKLLIY***HASNLET***GVPARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYC***LQSRKIPYT***FGGGTKLEIK | 10 | LCDR1 | RASESVSIIGTNSIH | 4 | LCDR1 | RASESVSIIGTNSIH | 4 |
| | | | | LCDR2 | HASNLET | 5 | LCDR2 | HASNLET | 5 |
| | | | | LCDR3 | LQSRKIPYT | 6 | LCDR3 | LQSRKIPYT | 6 |
| 2419 | VH | QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCEAS*GYTFT**DYTIH**WVKQRSGQGLEWIG**WIYPLRGSINYNEKFKD***KATLTADKSSSTVYLELGRLTSKDSAVYFCAR**HGAYYSNAFDY***WGQGTTLTVSS | 19 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYNEKFKD | 18 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | NIVMTQSPASLAVSLGQRATISC***RASESVDNDGIRFMH***WYQQKPGQPPKLLIY***RASNLES***GIPARFSGSGSRTDFTLTINPVETDDVATYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKLELK | 20 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFMH | 14 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFMH | 14 |
| | | | | LCDR2 | RASNLES | 15 | LCDR2 | RASNLES | 15 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-1305 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT**DYTIH**WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTMTANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS | 283 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYAQKFQG | 282 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK | 284 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASNRET | 281 | LCDR2 | RASNRET | 281 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-1306 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT**DYTIH**WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTMTANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS | 283 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYAQKFQG | 282 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK | 286 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASTRAT | 285 | LCDR2 | RASTRAT | 285 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-1310 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT**DYTIH**WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTMTANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS | 283 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYAQKFQG | 282 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | VL | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC***KSSQSVDNDGIRFLH***WYQQKPGQPPKLLIY***RASTRES***GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK | 316 | LCDR1 | KSSQSVDNDGIRFLH | 314 | LCDR1 | KSSQSVDNDGIRFLH | 314 |
| | | | | LCDR2 | RASTRES | 315 | LCDR2 | RASTRES | 315 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-0806 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKAS*GYTFT****DYTIH***WVRQMPGKGLEWMG***WIYPLRGSINYSPSFQG***QVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS | 288 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYSPSFQG | 287 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK | 286 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASTRAT | 285 | LCDR2 | RASTRAT | 285 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-0205 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS*GYTFT****DYTIH***WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS | 289 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYAQKFQG | 282 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK | 284 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASNRET | 281 | LCDR2 | RASNRET | 281 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-0406 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS*GYTFT****DYTIH***WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAEKFKG***RVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS | 291 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYAEKFKG | 290 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK | 286 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASTRAT | 285 | LCDR2 | RASTRAT | 285 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-0605 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT****DYTIH***WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS | 317 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYAQKFQG | 282 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK | 284 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASNRET | 281 | LCDR2 | RASNRET | 281 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-0805 | VH | EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKAS*GYTFT****DYTIH***WVRQMPGKGLEWMG***WIYPLRGSINYSPSFQG***QVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR***HGAYYSNAFDY***WGQGTLVTVSS | 288 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYSPSFQG | 287 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIRFLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGGTKVEIK | 284 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASNRET | 281 | LCDR2 | RASNRET | 281 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-0105 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT****DYTIH*** | 292 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WVRQAPGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM TADKSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCAR**HGAYYSN AFDY**WGQGTLVTVSS | | 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 |
| 2419-1204 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT***DYTIH** WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSN AFDY**WGQGTLVTVSS | 294 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYAQKFQG | 282 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC**RASESVDNDGIR FLH**WYQQKPGQAPRLLIY**RASTLET**GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG TKVEIK | 295 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASTLET | 293 | LCDR2 | RASTLET | 293 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-1205 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT***DYTIH** WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSN AFDY**WGQGTLVTVSS | 294 | 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 |
| 2419-1210 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT***DYTIH** WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSN AFDY**WGQGTLVTVSS | 294 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYTIH | 17 |
| | | | | HCDR2 | YPLRGS | 12 | HCDR2 | WIYPLRGSINYAQKFQG | 282 |
| | | | | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 | HCDR3 | HGAYYSNAFDY | 13 |
| | VL | DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC**KSSQSVDNDGIR FLH**WYQQKPGQPPKLLIY**RASTRES**GVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG TKVEIK | 316 | LCDR1 | KSSQSVDNDGIRFLH | 314 | LCDR1 | KSSQSVDNDGIRFLH | 314 |
| | | | | LCDR2 | RASTRES | 315 | LCDR2 | RASTRES | 315 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-1406 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT***DYTIH** WVRQATGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**RVTM TADKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR**HGAYYSN AFDY**WGQGTLVTVSS | 296 | 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 SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC**QQSNKDPYT**FGGG TKVEIK | 286 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |
| | | | | LCDR2 | RASTRAT | 285 | LCDR2 | RASTRAT | 285 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2419-0206 | VH | QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS*GYTFT***DYTIH** WVRQAPGQGLEWMG**WIYPLRGSINYAQKFQG**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** | 286 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 | LCDR1 | RASESVDNDGIRFLH | 280 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | ***FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK | | LCDR2 | RASTRAT | 285 | LCDR2 | RASTRAT | 285 |
| | | | | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 | LCDR3 | QQSNKDPYT | 16 |
| 2621 | VH | EVQLQQSGAELVRPGSSVKMSCKTS*GYTFT****SYGIN*** WVKQRPGQGLEWIG***YIYIGNGYAEYNERFKG***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*GYTFT****SYDVF*** WVKQRPGQGLEWIG***WIYPRDSSTKYNEKFKG***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 | DIVLTQSPASLAVSLGQRAIISC***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 |
| 3125 | VH | QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKAS*GYTFT****DYEMH*** WVKQTPVHGLEWIG***AIDPETGGTAYNQRFKG***KAIL TTDKSSITAYMELRSLTSEDSAVYYCTR***WNDGDY***W GQGTTLTVSS | 49 | HCDR1 | GYTFTDY | 11 | HCDR1 | DYEMH | 47 |
| | | | | HCDR2 | DPETGG | 42 | HCDR2 | AIDPETGGTAYNQRFKG | 48 |
| | | | | HCDR3 | WNDGDY | 43 | HCDR3 | WNDGDY | 43 |
| | VL | DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISC***KSSQSLLYSNGK TYLN***WFQQRPGQSPKRLMY***QVSKLDP***GIPDRFSGS GSETDFTLKISRVEAEDLGLYYC***LQGTYYPYT***FGG GTKLEIK | 50 | LCDR1 | KSSQSLLYSNGKTYLN | 44 | LCDR1 | KSSQSLLYSNGKTYLN | 44 |
| | | | | LCDR2 | QVSKLDP | 45 | LCDR2 | QVSKLDP | 45 |
| | | | | LCDR3 | LQGTYYPYT | 46 | LCDR3 | LQGTYYPYT | 46 |
| 3327 | VH | EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS*GYSFT****GYFMN*** WVKQSHGKSLEWIG***RINPYNGDTFYNQKFKG***KATL TVDKSSSTAHMELRSLTSEDSALYYCAS***EGDGYYW YFDV***WGAGTTVTVSS | 59 | HCDR1 | GYSFTGY | 51 | HCDR1 | GYFMN | 57 |
| | | | | HCDR2 | NPYNGD | 52 | HCDR2 | RINPYNGDTFYNQKFKG | 58 |
| | | | | HCDR3 | EGDGYYWYFDV | 53 | HCDR3 | EGDGYYWYFDV | 53 |
| | VL | DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC***RASESVDNYGIS FMN***WFQQKPGQPPKLLIY***AASNQGS***GVPARFSGSG SGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFC***QQSKEVPRT***FGGG TKLEIK | 60 | LCDR1 | RASESVDNYGISFMN | 54 | LCDR1 | RASESVDNYGISFMN | 54 |
| | | | | LCDR2 | AASNQGS | 55 | LCDR2 | AASNQGS | 55 |
| | | | | LCDR3 | QQSKEVPRT | 56 | LCDR3 | QQSKEVPRT | 56 |
| 3525 | VH | QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKAS*GYTFT****DHEMH*** WVRQTPVHGLEWIG***VIDPDTGDTTYNQKFKG***KATL TADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTR***WTGGDY***W GHGTTLTVSS | 66 | HCDR1 | GYTFTDH | 61 | HCDR1 | DHEMH | 64 |
| | | | | HCDR2 | DPDTGD | 62 | HCDR2 | VIDPDTGDTTYNQKFKG | 65 |
| | | | | HCDR3 | WTGGDY | 63 | HCDR3 | WTGGDY | 63 |
| | VL | DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISC***KSSQSLLYSNGK TYLN***WFQQRPGQSPKRLMY***QVSKLDP***GIPDRFSGS GSETDFTLKISRVEAEDLGLYYC***LQGTYYPYT***FGG GTKLEIK | 50 | LCDR1 | KSSQSLLYSNGKTYLN | 44 | LCDR1 | KSSQSLLYSNGKTYLN | 44 |
| | | | | LCDR2 | QVSKLDP | 45 | LCDR2 | QVSKLDP | 45 |
| | | | | LCDR3 | LQGTYYPYT | 46 | LCDR3 | LQGTYYPYT | 46 |
| 3530 | VH | QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKAS*GYTFT****DHEMH*** | 66 | HCDR1 | GYTFTDH | 61 | HCDR1 | DHEMH | 64 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | WVRQTPVHGLEWIG**VIDPDTGDTTYNQKFKG**KATL TADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTR**WTGGDY**W GHGTTLTVSS | | HCDR2 | DPDTGD | 62 | HCDR2 | VIDPDTGDTTYNQKFKG | 65 |
| | | | | HCDR3 | WTGGDY | 63 | HCDR3 | WTGGDY | 63 |
| | VL | DAVMTQTPLSLSVTIGQPASISC**KSSQSLLYSDGK TYLN**WFQQRPGQSPKRLMY**QVSKLDP**GIPDRFSGS GSETDFTLKISRVEAEDLGVYYC**LQGTYYPYT**FGS GTKLEIK | 70 | LCDR1 | KSSQSLLYSDGKTYLN | 67 | LCDR1 | KSSQSLLYSDGKTYLN | 67 |
| | | | | LCDR2 | QVSKLDP | 45 | LCDR2 | QVSKLDP | 45 |
| | | | | LCDR3 | LQGTYYPYT | 46 | LCDR3 | LQGTYYPYT | 46 |
| 4035 | VH | QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS*GFSLT***IYDVH** WVRQSPGKGLEWLG**VIWSDGSTDYNAAFIS**RLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAR**NWVDQAWF AY**WGQGTLVTVSA | 101 | HCDR1 | GFSLTIY | 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*GFSLT***IYDVH** WVRQPPGKGLEWIG**VIWSDGSTDYNPSLKS**RVTIS 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 | QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAA*GYIFT***DYTIN** WVKQSPGQGLEWIG**WIYPGSGNRKYNDKFKG**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**KVSNRFS**GVPDRFSGS 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 | QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAA*GYTFT***NYWIG** WVKQRPGHGLEWIG**DIYPGGIGGGYTKYNEKFKG**K ATLTADTSSSTAYMQLGSLTSEDSAIYFCSR**SETG RAMDY**WGQGTSVTVSS | 121 | HCDR1 | GYTFTNY | 113 | HCDR1 | NYWIG | 119 |
| | | | | HCDR2 | YPGGIGGGY | 114 | HCDR2 | DIYPGGIGGGYTKYNEKF KG | 120 |
| | | | | HCDR3 | SETGRAMDY | 115 | HCDR3 | SETGRAMDY | 115 |
| | VL | DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC**KASQDINKYIA**W YQHKPGKGPRLLIH**YTSTLKP**GIPSRFSGSGSGRD YSFSISDLEPEDIATYYC**LQYDNLNT**FGGGTKLEI K | 122 | LCDR1 | KASQDINKYIA | 116 | LCDR1 | KASQDINKYIA | 116 |
| | | | | LCDR2 | YTSTLKP | 117 | LCDR2 | YTSTLKP | 117 |
| | | | | LCDR3 | LQYDNLNT | 118 | LCDR3 | LQYDNLNT | 118 |
| 3631 | VH | EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS*GYSFT***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 | 132 | LCDR1 | KASQNVGTDVS | 126 | LCDR1 | KASQNVGTDVS | 126 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | YQQKPGKSPKPLIY***WASNRFT***GVPDRFIGSGSGTD FTLTISNVQSEDLADYFC***EQYSIYPLT***FGAGTKLE LK | | LCDR2 | WASNRFT | 127 | LCDR2 | WASNRFT | 127 |
| | | | | LCDR3 | EQYSIYPLT | 128 | LCDR3 | EQYSIYPLT | 128 |
| 3732 | VH | EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS*GYSFT****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 | EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS*GYTFT****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 TYLH***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 SGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC***QHSRELPYP***FGGG TKLEIK | 153 | LCDR1 | RASKSVSTSGYSYMH | 146 | LCDR1 | RASKSVSTSGYSYMH | 146 |
| | | | | LCDR2 | FTSDLEP | 147 | LCDR2 | FTSDLEP | 147 |
| | | | | LCDR3 | QHSRELPYP | 148 | LCDR3 | QHSRELPYP | 148 |
| 4540 | VH | QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS*GYTFA****DYYIN*** 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***KASQDINKYIA***W 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 | QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKAS*GYTFA****DYYMN*** WVRQAPGQGLEWMG***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***QASQDINKYLA***W 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 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFA****DYYIN*** 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***QASQDINKYLA***W | 261 | LCDR1 | QASQDINKYLA | 274 | LCDR1 | QASQDINKYLA | 274 |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | YQHKPGKAPKLLIH***YTSTLET***GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYC***LQYDNLLT***FGGGTKVEI K | | LCDR2 | YTSTLET | 275 | LCDR2 | YTSTLET | 275 |
| | | | | LCDR3 | LQYDNLLT | 158 | LCDR3 | LQYDNLLT | 158 |
| 4237 | VH | QAHLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS*GFSLT****DYDVH*** WVRQSPGKGLEWLG***VIWNDGSTDYNTAFIS***RLTIS KDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAR***NWYGGYWF AY***WGQGTLVTVSA | 171 | HCDR1 | GFSLTDY | 163 | HCDR1 | DYDVH | 169 |
| | | | | HCDR2 | WNDGS | 164 | HCDR2 | VIWNDGSTDYNTAFIS | 170 |
| | | | | HCDR3 | NWYGGYWFAY | 165 | HCDR3 | NWYGGYWFAY | 165 |
| | VL | DIQMTQSPASLSASAGETVTITC***RSSENIYSYLA***W YQQKQGKSPQLLVY***NANALAE***GVPSRFSGSGSVTQ 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 | EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKAS*DYSFT****GYNMN*** WVMQSHGKSLEWIG***NI****HPYYGGT***SFNQKFMG***KATL TADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAR***ERSNFHA LDY***WGQGTSVTVSS | 271 | HCDR1 | DYSFTGY | 266 | HCDR1 | GYNMN | 269 |
| | | | | HCDR2 | HPYYGG | 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2.** 例示性抗體分子之重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)之核苷酸序列

| 抗體 | 鏈 | 核苷酸序列 | SEQ ID NO |
|---|---|---|---|
| 2218 | VH | GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGC<br>TACTCCATCACCAGTGGTTATTACTGGAACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAAACTGGAATGGATGGGCTACATA<br>AGCTACGATGGTTACAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAG<br>TTTTTCCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAACTACTATGATTACGAAGAC<br>TGGTACTTCGGTGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA | 71 |
| | VL | GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTATGTCTCTAGGGAAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC<br>GAAAGTGTCAGTATTATTGGTACTAATTCAATACACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC<br>TATCATGCATCCAACCTAGAAACTGGAGTCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGAACAGACTTCACCCTCACC<br>ATTGATCCTGTGGAGGAAGATGATGTTGCAATCTATTACTGTCTGCAAAGTAGGAAGATTCCGTACACGTTCGGAGGG<br>GGGACCAAGCTGGAAATAAAA | 72 |
| 2419 | VH | CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAACCCGGGGCATCAGTGAGGCTGTCCTGCGAGGCTTCTGGC<br>TACACCTTCACGGACTATACTATACACTGGGTAAAGCAGAGGTCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGATGGATTTAC<br>CCTCTAAGAGGTAGTATAAACTACAATGAGAAATTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGCGGACAAATCCTCCAGCACA<br>GTCTATTTGGAGCTTGGTAGATTGACATCTAAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACACGGAGCCTACTATAGT<br>AACGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA | 73 |
| | VL | AACATTGTAATGACCCAATCTCCAGCTTCATTGGCTGTGTCTCTAGGTCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC<br>GAGAGTGTTGATAATGATGGCATTAGATTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC<br>TATCGTGCATCCAACCTAGAATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCACT<br>ATTAATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAATAAGGATCCGTACACGTTCGGAGGG<br>GGGACCAAGCTGGAGCTGAAA | 74 |
| 2419-1305 | VH | CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC<br>TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC<br>CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC<br>GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA<br>AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC | 304 |
| | VL | GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT<br>GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC<br>TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT<br>ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC<br>GGCACTAAGGTTGAGATCAAA | 305 |
| 2419-1306 | VH | CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC<br>TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC<br>CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC<br>GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA<br>AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC | 304 |
| | VL | GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC<br>GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA | 306 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC<br>ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC<br>GGTACAAAAGTCGAGATCAAA | |
| 2419-1310 | VH | CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC<br>TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC<br>CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC<br>GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA<br>AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC | 304 |
| | VL | GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCAACCATCAACTGCAAGTCCTCC<br>CAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATT<br>TACCGAGCATCTACCCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACC<br>ATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACCCTTATACCTTCGGTGGG<br>GGTACCAAAGTAGAGATCAAA | 318 |
| 2419-0806 | VH | GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGA<br>TATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTAT<br>CCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACA<br>GTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCA<br>AATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACTGTGAGTTCC | 307 |
| | VL | GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC<br>GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA<br>TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC<br>ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC<br>GGTACAAAAGTCGAGATCAAA | 306 |
| 2419-0205 | VH | CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGC<br>TATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATAC<br>CCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCACT<br>GCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCA<br>AATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTGGTCACAGTTTCATCT | 308 |
| | VL | GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT<br>GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC<br>TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT<br>ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC<br>GGCACTAAGGTTGAGATCAAA | 305 |
| 2419-0406 | VH | CAAGTTCAACTTGTCCAAAGTGGGGCTGAAGTTAAAAAACCTGGATCATCAGTCAAGGTTTCATGCAAAGCCAGCGGT<br>TACACATTTACAGACTATACAATACATTGGGTTCGACAGGCTCCCGGGCAAGGGCTCGAATGGATGGGATGGATTTAT<br>CCCCTCAGGGGCTCAATTAACTATGCTGAGAAATTTAAGGGTCGTGTAACACTCACCGCCGATAAATCCACCTCAACC<br>GTATATATGGAGCTTTCTTCTCTTCGCTCTGAAGATACCGCCGTCTATTTCTGCGCACGACACGGGGCATACTATTCT<br>AATGCTTTTGACTACTGGGGACAAGGGACACTTGTGACCGTTAGTAGC | 309 |
| | VL | GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC<br>GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA | 306 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC<br>ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC<br>GGTACAAAAGTCGAGATCAAA | |
| 2419-0605 | VH | CAGGTGCAGTTGGTCCAGAGCGGGGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTAAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGG<br>TACACCTTCACAGATTACACTATTCATTGGGTGCGCCAAGCACCTGGTCAAGGCCTTGAATGGATGGGATGGATTTAC<br>CCCTTGCGAGGGAGTATTAATTATGCACAGAAGTTCCAGGGAAGGGTTACTCTTACCGCCGACAAGTCCACATCAACC<br>GTTTACATGGAGCTTTCCTCTCTCAGGTCCGAAGACACTGCTGTATATTTCTGCGCTCGGCATGGGGCTTATTACAGC<br>AACGCCTTCGATTACTGGGGTCAGGGTACATTGGTCACAGTGTCCAGT | 319 |
| | VL | GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT<br>GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC<br>TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT<br>ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC<br>GGCACTAAGGTTGAGATCAAA | 305 |
| 2419-0805 | VH | GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGA<br>TATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTAT<br>CCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACA<br>GTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCA<br>AATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACTGTGAGTTCC | 307 |
| | VL | GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT<br>GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC<br>TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT<br>ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC<br>GGCACTAAGGTTGAGATCAAA | 305 |
| 2419-0105 | VH | CAAGTGCAGTTGGTCCAGAGTGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCATCTGGT<br>TATACTTTCACTGACTACACAATTCATTGGGTCAGGCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGATGGATCTAT<br>CCACTTAGAGGATCAATCAACTATGCTCAAAAGTTCCAGGGTCGTGTAACAATGACCGCAGACAAAAGTATCTCAACT<br>GTATACATGGAATTGTCCCGATTGAGGAGCGACGACACAGCCGTATATTATTGTGCCAGGCACGGAGCCTACTACAGT<br>AATGCCTTCGACTACTGGGGGCAGGGCACCCTTGTTACCGTGTCCAGC | 310 |
| | VL | GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT<br>GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC<br>TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT<br>ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC<br>GGCACTAAGGTTGAGATCAAA | 305 |
| 2419-1204 | VH | CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA<br>TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC<br>CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT<br>GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT<br>AATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC | 311 |
| | VL | GAAATTGTAATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTTAGTGTGTCCCCAGGCGAGAGGGCCACTCTTTCTTGCCGCGCAAGC<br>GAATCCGTAGACAACGATGGTATAAGATTTTTGCATTGGTATCAGCAAAAGCCAGGCCAGGCACCCCGGCTTCTCATC | 312 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | TACAGAGCTAGCACCCTCGAAACTGGAATCCCCGCTCGTTTTTCAGGATCTGGTAGCGGAACAGAATTTACTTTGACA<br>ATTAGTAGTTTGCAGTCAGAGGACTTTGCTGTCTATTATTGCCAGCAGTCTAATAAAGATCCATACACCTTCGGCGGA<br>GGGACCAAAGTAGAGATTAAA | |
| 2419-1210 | VH | CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA<br>TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC<br>CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT<br>GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT<br>AATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC | 311 |
| | VL | GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCAACCATCAACTGCAAGTCCTCC<br>CAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATT<br>TACCGAGCATCTACCCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACC<br>ATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACCCTTATACCTTCGGTGGG<br>GGTACCAAAGTAGAGATCAAA | 318 |
| 2419-1406 | VH | CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC<br>TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC<br>CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCGACAAATCAATAAGCACC<br>GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA<br>AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC | 313 |
| | VL | GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC<br>GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA<br>TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC<br>ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC<br>GGTACAAAAGTCGAGATCAAA | 306 |
| 2419-1205 | VH | CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA<br>TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC<br>CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT<br>GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT<br>AATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC | 311 |
| | VL | GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT<br>GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC<br>TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT<br>ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC<br>GGCACTAAGGTTGAGATCAAA | 305 |
| 2419-0206 | VH | CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGC<br>TATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATAC<br>CCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCACT<br>GCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCA<br>AATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTGGTCACAGTTTCATCT | 308 |
| | VL | GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC<br>GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA | 306 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC<br>ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC<br>GGTACAAAAGTCGAGATCAAA | |
| 2621 | VH | GAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGACTTCTGGA<br>TATACTTTCACAAGCTACGGTATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGATATATTTAT<br>ATTGGAAATGGTTATGCTGAGTACAATGAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACACATCCTCCAGCACA<br>GCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAATCTATTTCTGTGCACTATACTATCCCTGGTTTACT<br>TACTGGGGCCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA | 75 |
| | VL | GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTTTCTGCATCTGTGGGAGATTCTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGT<br>GAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAA<br>ACCTTAGCTGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG<br>CAGCCTGAAGATTTTGGGAATTATTACTGTCAACATCATTATGATACTCCGTTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG<br>GAAATAAAA | 76 |
| 2922 | VH | CAGGTTCAGCTGCACCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGACTTCTGGC<br>TACACCTTCACAAGCTACGATGTCTTCTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTAT<br>CCTAGAGATAGTAGTACTAAATACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACA<br>GCATACATGGAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAAAGAGGGGTATGATTATGAC<br>AAGAGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA | 77 |
| | VL | GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCATCATCTCCTGCAAGGCCAGC<br>CAAAGTGTCAGTTTTGCTGGTACTAATTTAATGCACTGGTACCAACAGAGACCAGGGCAGCAACCCAAACTCCTCATC<br>TATCGTGCATCCAACCTAGAACCTGGGGTTCCTACCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCAAT<br>ATCCATCCTGTGGAGGAAGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAGGGAATATCCGTGGACGTTCGGTGGA<br>GGCACCAAGCTGGAAATCAAA | 78 |
| 3125 | VH | CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC<br>TACACTTTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTGAT<br>CCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTACAGACAAATCCTCCATCACA<br>GCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGATGGAATGATGGCGACTAC<br>TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA | 79 |
| | VL | GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGT<br>CAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA<br>ATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACTT<br>AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTACACGTTCGGA<br>GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA | 80 |
| 3327 | VH | GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGT<br>TACTCCTTTACTGGCTACTTTATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGACGTATTAAT<br>CCTTACAATGGTGATACTTTCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCTAGCACA<br>GCCCACATGGAGCTCCGGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCACTCTATTATTGTGCAAGCGAAGGTGATGGTTACTAC<br>TGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA | 81 |
| | VL | GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC<br>GAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC | 82 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | TATGCTGCATCCAACCAAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAAC<br>ATCCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAAGTAAGGAGGTTCCTCGGACGTTCGGTGGA<br>GGCACCAAGCTGGAAATCAAA | |
| 3525 | VH | CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC<br>TACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGAT<br>CCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA<br>GCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTAC<br>TGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA | 83 |
| | VL | GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGT<br>CAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA<br>ATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACTT<br>AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTACACGTTCGGA<br>GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA | 80 |
| 3530 | VH | CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC<br>TACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGAT<br>CCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA<br>GCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTAC<br>TGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA | 83 |
| | VL | GATGCTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCGAGT<br>CAGAGCCTCTTATATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTCCAACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA<br>ATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAGACAGATTTTACACTT<br>AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTATACGTTCGGA<br>TCGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA | 84 |
| 4035 | VH | CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGT<br>TTCTCATTAACCATCTATGATGTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGG<br>AGTGATGGAAGCACAGACTATAATGCAGCTTTCATATCTAGACTGAGCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTT<br>TTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTGGGTCGACCAGGCCTGG<br>TTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA | 173 |
| | VL | GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTATCACCATCACATGTCGAGCAAGT<br>AAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAA<br>ACCTTACCAGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG<br>CAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG<br>GAGCTGAAA | 174 |
| 4035-062 | VH | CAGGTACAACTCCAGGAATCCGGGCCTGGGCTCGTCAAACCAAGCGAAACACTCTCTCTCACCTGCACCGTTTCTGGG<br>TTTTCTCTTACTATCTATGACGTACATTGGGTAAGGCAACCACCCGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTGTAATCTGG<br>TCAGATGGATCTACAGACTACAACCCATCCCTTAAAAGCAGGGTGACCATTTCTAAGGACACTTCCAAGAACCAAGTA<br>TCCCTTAAATTGTCCTCTGTAACCGCAGCAGACACCGCAGTTTACTACTGCGCACGAAATTGGGTTGACCAAGCATGG<br>TTTGCATATTGGGGACAGGGAACTCTTGTCACTGTGTCTTCA | 299 |
| | VL | GATATTCAAATGACCCAATCCCCCTCATCACTTTCAGCATCTGTCGGTGATCGGGTCACCATTACTTGCAGAGCCAGT<br>AAGAATATCTACAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAAAAACCTGGTAAGGCCCCTAAACTTCTCGTTTACAATGCTAAG | 300 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | ACCCTTCCCGAGGGAGTTCCTTCCAGGTTTTCCGGTAGCGGGAGTGGAACAGATTTCACCTTGACTATTTCTAGCTTG<br>CAGCCCGAGGATTTCGCTACATACTACTGCCAGCATCACTATGGAACCCCCCTGACCTTCGGTCAGGGAACCAAGCTC<br>GAGATCAAA | |
| 3934 | VH | CAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTGCTGGC<br>TACATCTTCACTGACTATACTATAAACTGGGTGAAGCAGAGTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTAT<br>CCTGGAAGTGGTAATCGTAAATACAATGACAAGTTCAAGGGCAAGGCCACAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA<br>GCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGATTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGAGTAACTACGTGGGG<br>TACTATGCTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA | 175 |
| | VL | GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT<br>CAGAGCGTTGTAAATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAATCTCCTG<br>ATCTACAAAGTTTCCAATCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCGGGGACAGATTTCACACTC<br>AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGTTTTCAAGGTTCACATGTTCCGTGGACGTTCGGT<br>GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA | 176 |
| 3833 | VH | CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTGCTGGA<br>TACACCTTCACAAACTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTAC<br>CCTGGAGGTATAGGAGGTGGTTATACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCC<br>TCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCGGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTTCTGTTCAAGATCGGAAACT<br>GGACGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA | 177 |
| | VL | GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTCTGGGAGGCAAAGTCACCATCACTTGCAAGGCAAGC<br>CAAGACATTAATAAGTATATAGCTTGGTACCAACACAAGCCTGGAAAAGGTCCTAGGCTGCTCATACATTACACATCT<br>ACATTAAAGCCAGGCATCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGGTCTGGGAGAGATTATTCCTTCAGCATCAGTGACCTG<br>GAGCCTGAAGATATTGCAACTTATTATTGTCTACAGTATGATAATCTGAACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA<br>ATAAAA | 178 |
| 3631 | VH | GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGT<br>TATTCATTCACTGACTACAACATCTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGAT<br>CCTTCCAATGGTGGTCCTGGCTACAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACA<br>GCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGACAACTACGGCTCG<br>GGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA | 179 |
| | VL | GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGTAAGGCCAGT<br>CAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCA<br>AACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCATAGGTAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTG<br>CAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCATCTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG<br>GAGCTGAAA | 180 |
| 3732 | VH | GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCGTCAGTGAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGT<br>TACTCATTCACTGACGACAACATGTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGAT<br>CCTCTCAATGGTGGTACTGGCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACA<br>GCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGACAACTACGCCACG<br>GGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA | 181 |
| | VL | GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGT<br>AAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCA | 182 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | AACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAATGTG CAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA | |
| 4338 | VH | GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGA TACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTAT CCTATCAATGGTTATACTGGCTACAACCAGAGGTTCAAGAACAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACA GCCTACATGGAACTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGCGCAAGAGATAGTAACTACGTTGGC TGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA | 183 |
| | VL | GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT CAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTG ATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACATTC AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCTCGGACGTTCGGT GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA | 184 |
| | VL | GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGC AAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC ATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGG GGGACCAAGTTGGAAATAAAA | 185 |
| 4540 | VH | caggtccagctacagcagtctggacctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggc tacaccttcgctgactactatataaactgggtgaagcagaggcctggacagggacttgagtggattggatggatttttt cctggaagtggtagtacttactacaatgagaagttcaagggcaaggccacacttactgtagacaaatcctccagcaca gcctacatgttgctcagcagcctgacctctgaggactctgcggtctatttctgtgcaagaggggactccggtagggct atggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca | 186 |
| | VL | gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggaggcaaagtcaccatcacttgcaaggcaagc caagacattaacaaatatatagcttggtaccaacacaagcctggaaaaggtcctaggctgctcatacattacacatct acattacagtcaggcatcccatcaaggttcagtggaagtgggtctgggagagattattccttcagcatcagcaacctg gagcctgaagataatgcaacttattattgtctacagtatgataatcttctcacgttcggtgctgggaccaagctggag ctgaaa | 187 |
| 4540-063 | VH | CAAGTCCAGCTCGTACAGAGCGGGGCAGAGCTGAAGAAGCCTGGGGCCTCCGTCAAGGTCTCCTGTAAGGCTTCTGGT TACACATTTGCCGACTACTACATGAACTGGGTACGGCAAGCCCCAGGTCAAGGGCTGGAATGGATGGGATGGATTTTT CCAGGGAGCGGCAGCACTTACTACAACCAGAAATTTCAAGGTCGTGTGACAATGACCGTGGATAAAAGCAGCTCTACA GCTTACATGGAGCTTTCCCGCTTGAGGTCCGATGATACTGCCGTATATTATTGTGCCCGTGGTGACTCAGGTAGGGCC ATGGACTATTGGGGACAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCAGC | 301 |
| | VL | GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGT CAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCT ACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTT CAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAA ATCAAG | 302 |
| 4540-033 | VH | CAGGTGCAGTTGGTCCAATCCGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCTGTTAAAGTTAGTTGCAAGGCATCAGGC TACACCTTCGCTGACTACTACATCAACTGGGTTAGACAGGCCCCCGGGCAGGGGTTGGAGTGGATGGGTTGGATTTTT | 303 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | CCAGGATCAGGTTCAACATATTACGCACAAAAACTGCAAGGTAGAGTAACCATGACAACTGATACTAGCACCTCCACA<br>GCCTATATGGAACTCCGCTCTCTCAGGAGTGACGATACAGCCGTTTATTACTGCGCCCGTGGGGATTCAGGCCGTGCA<br>ATGGATTACTGGGGTCAAGGGACCCTCGTGACCGTAAGTTCA | |
| | VL | GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGT<br>CAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCT<br>ACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTT<br>CAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAA<br>ATCAAG | 302 |
| 4237 | VH | CAGGCGCACCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGT<br>TTCTCATTAACCGACTATGATGTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGG<br>AATGATGGAAGCACAGACTATAATACAGCTTTCATATCTAGACTGACCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTT<br>TTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTGGTATGGTGGCTACTGG<br>TTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA | 188 |
| | VL | GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGCGGGAGAAACTGTCACCATCACATGTCGATCAAGT<br>GAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTAGTCTATAATGCAAAT<br>GCCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGTCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG<br>CAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTG<br>GAAATAAAA | 189 |
| 4439 | VH | GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGAT<br>TACTCATTCACTGGCTACAACATGAACTGGGTGATGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTCAT<br>CCTTACTATGGTGGTACTAGCTTCAATCAGAAGTTCATGGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCTTCCAGCACA<br>GCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGAGAGAAGTAACTTCCAT<br>GCTCTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA | 297 |
| | VL | GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGC<br>AAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC<br>TATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC<br>ATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGG<br>GGGACCAAGTTGGAAATAAAA | 298 |

**表5.** 例示性人源化抗APRIL抗體之重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)之胺基酸序列提供如下。

| 抗體鏈 | 胺基酸序列 | SEQ ID NO |
|---|---|---|
| >Hu_2218_VH01 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF<br>SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS | 190 |
| >Hu_2218_VH02 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQF<br>SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS | 191 |
| >Hu_2218_VH03 | QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNQF<br>SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS | 192 |
| >Hu_2218_VH04 | QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF<br>SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS | 193 |

| | | |
|---|---|---|
| >Hu_2218_VH05 | QVQLQQWGAGLVKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQF<br>SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS | 194 |
| >Hu_2218_VH06 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF<br>SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS | 195 |
| >Hu_2218_VH07 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQF<br>SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS | 196 |
| >Hu_2218_VH08 | QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWSWIRKPPGKGLEYIGYVSYDGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNRF<br>SLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGYWGQGILVTVSS | 197 |
| >Hu_2218_VH09 | QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWNWIRKPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNRF<br>SLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGILVTVSS | 198 |
| >Hu_2218_VH10 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVASISYDGYNNYNPSVKGRITISRDDSKNTF<br>YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVSS | 199 |
| >Hu_2218_VH11 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNPSVKGRITISRDTSKNTF<br>YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVSS | 200 |
| >Hu_2218_VH12 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSITSGYYWNWVRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNPSVKGRFTISRDNSKNTL<br>YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS | 201 |
| >Hu_2218_VL01 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARFSGSGPGTDFTLTI<br>SSLEPEDFAVYYCLQSRKIPYTFGQGTKLEIK | 202 |
| >Hu_2218_VL02 | DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTI<br>NPVEANDTANYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK | 203 |
| >Hu_2218_VL03 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSLHWYQQKPGQAPRLLIYHASQSISGIPARFSGSGSGTEFTLTI<br>SSLQSEDFAVYYCQQSRKIPYTFGGGTKVEIK | 204 |
| >Hu_2218_VL04 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARFSGSGSRTEFTLTI<br>SSLQSEDFAVYYCLQSRKIPYTFGGGTKVEIK | 205 |
| >Hu_2218_VL05 | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMNWYQQKPGKAPKLLIYHASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI<br>SSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK | 206 |
| >Hu_2218_VL06 | DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTI<br>SSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK | 207 |
| >Hu_2218_VL07 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTFTI<br>SSLQPEDIATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK | 208 |
| >Hu_2419_VH01 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTSTRDTSISTA<br>YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS | 209 |
| >Hu_2419_VH02 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRIYPLRGSTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTA<br>YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS | 210 |
| >Hu_2419_VH03 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSSSTA<br>YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS | 211 |
| >Hu_2419_VH04 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTDYTIHWVRQAPGKGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSTDTA<br>YMELSSLRSKDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS | 212 |
| >Hu_2419_VH05 | QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMYWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTA<br>YMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS | 213 |

| | | |
|---|---|---|
| >Hu_2419_VH06 | QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMHWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTA<br>YMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS | 214 |
| >Hu_2419_VL01 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTI<br>SSLEPEDFAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK | 215 |
| >Hu_2419_VL02 | EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTI<br>SSLEPEDVAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK | 216 |
| >Hu_2419_VL03 | DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTI<br>SSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK | 217 |
| >Hu_2419_VL04 | DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTI<br>NSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVELK | 218 |
| >Hu_2419_VL05 | DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTI<br>SSVEPEDFATYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK | 219 |
| >hu_4035_VH01 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYNAAFISRFTISRDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 220 |
| >hu_4035_VH02 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYNAAFISRFTISKDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 221 |
| >hu_4035_VH03 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTLY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 222 |
| >hu_4035_VH04 | QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTVY<br>LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 223 |
| >hu_4035_VH05 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNAAFISRVTISVDTSKNQFS<br>LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 224 |
| >hu_4035_VH06 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVS<br>LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 225 |
| >hu_4035_VH07 | QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFS<br>LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 226 |
| >hu_4035_VH07 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDNSKNQFS<br>LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 227 |
| >hu_4035_VH09 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVS<br>LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 262 |
| >hu_4035_VH10 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQFS<br>LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 263 |
| >hu_4035_VH11 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS<br>LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 264 |
| >hu_4035_VH12 | QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS<br>LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS | 265 |
| >hu_4035_VL01 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ<br>PEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK | 228 |
| >hu_4035_VL02 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ<br>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 |
| >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 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFSGSGSVTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK | 241 |
| >hu_4237_VL02 | DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFSGSGSVTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK | 242 |
| >hu_4237_VL03 | EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNANASAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ SEDFAVYYCQQHYGTPFTFGGGTKVEIK | 243 |
| >hu_4237_VL04 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK | 244 |
| >hu_4237_VL05 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK | 245 |
| >hu_3833_VH01 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYNEKFKGRVTMTADTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS | 246 |
| >hu_3833_VH02 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKLQGRVTMTADTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS | 247 |
| >hu_3833_VH03 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKFQGRVTMTADTST STAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS | 248 |
| >hu_3833_VH04 | QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYNEKFKGRVTMTADTST STAYMELSSLRSEDTAVYFCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS | 249 |

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

【0391】在一實施例中，抗體分子包含本文中，例如**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之VH區的一個、兩個或三個CDR，使用CDR之Kabat或Chothia定義。在一實施例中，抗體分子包含本文中，例如**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之VL區的一個、兩個或三個CDR，使用CDR之Kabat或Chothia定義。在一實施例中，抗體分子包含本文中，例如**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之VH區的一或多個(例如兩個或三個) CDR及/或其VL區的一或多個(例如兩個或三個) CDR，使用CDR之Kabat或Chothia定

義。

【0392】 在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中所描述之一個、兩個或三個VH CDR。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中所描述之一個、兩個或三個VL CDR。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中所描述之一或多個(例如兩個或三個) VH CDR及/或一或多個(例如兩個或三個) VL CDR。

【0393】 在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之VH區的一個、兩個、三個或四個構架。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之VL區的一個、兩個、三個或四個構架。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之VH區的一或多個(例如兩個、三個或四個)構架及/或其VL區的一或多個(例如兩個、三個或四個)構架。

【0394】在一實施例中，抗體分子包含本文中，例如**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之重鏈可變區。在一實施例中，抗體分子包含本文中，例如**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之輕鏈可變區。在一實施例中，抗體分子包含本文中，例如**表1或表5**中描述之抗體分子(例如以下單株抗體中之任一者：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或4237)之重鏈可變區及輕鏈可變區。

【0395】在一實施例中，抗體分子包含重鏈可變區，其具有**表1或表5**中所描述之胺基酸序列或與其實質上一致之胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含輕鏈可變區，其具有**表1或表5**中所描述之胺基酸序列或與其實質上一致之胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含具有**表1或表5**中描述之胺基酸序列(或與其實質上一致之胺基酸序列)的重鏈可變區及具有**表1或表5**中描述之胺基酸序列(或與其實質上一致之胺基酸序列)的輕鏈可變區。

【0396】在一實施例中，抗體分子包含由**表2**中所描述之核苷酸序列或與其實質上一致之核苷酸序列編碼的重鏈可變區。在一實施例中，抗體分子包含由**表2**描述描述之核苷酸序列或與其實質上一致之核苷酸序列編碼的輕鏈可變區。在一實施例中，抗體分子包含由**表2**中所描述之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的重鏈可變區及由**表2**中所描述之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的輕鏈可變區。

【0397】在一實施例中，抗體分子進一步包含重鏈恆定區。在一實施例中，重鏈恆定區為IgG1恆定區，例如SEQ ID NO: 320-322中之任一者，或其功能部分。在另一實施例中，重鏈恆定區為IgG2恆定區，例如SEQ ID NO: 323-326中之任一者，或其功能部分。在一實施例中，抗體分子進一步包含輕鏈恆定區。在一實施例中，抗體分子進一步包含重鏈恆定區及輕鏈恆定區。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中所描述之抗體分子之重鏈恆定區、輕鏈恆定區以及重鏈及輕鏈可變區。在某些實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中所描述之抗體分子之重鏈恆定區、輕鏈恆定

區及包含一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR之可變區。

[0398] 在下文描述例示性重鏈恆定區。

*例示性IgG1恆定區*

>IGHG1*01

STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV

PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE

VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA

LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL

DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 320)

>IGHG1*03

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT

VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA

LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 321)

>IGHG1*04

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT

VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA

LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV

LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 322)

*例示性IgG2恆定區*

>IGHG2*01
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 323)

>IGHG2*02
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
TSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 324)

>IGHG2*04
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 325)

>IGHG2*06
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAP
IEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 326)

[0399] 在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 11之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 12之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%

或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 13之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 280之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 285之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0400】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2；及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 280之LCDR1之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2；或包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0401】 在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區

(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 17之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 282之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 13之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 280之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 285之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0402】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2；及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區

(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2；或包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0403】在一實施例中，該抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

【0404】在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 313之核苷酸序列之核酸編碼的VH。在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 306之核苷酸序列之核酸編碼的VL。在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 313之核苷酸序列之核酸編碼的VH及由包含SEQ ID NO: 306之核苷酸序列之核酸編碼的VL。

【0405】在一實施例中，抗體分子進一步包含IgG2之重鏈恆定區，例如SEQ ID NO: 323至326中之任一者。

【0406】在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 11之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 12之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 13之胺

基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 280之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 285之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0407】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2；及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 280之LCDR1之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2；或包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0408】 在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩

者或全部：HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 17之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 282之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 13之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 280之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 285之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0409】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2；及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO:

280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2；或包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0410】在一實施例中，該抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 289之胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 289之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

【0411】在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 308之核苷酸序列之核酸編碼的VH。在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 305之核苷酸序列之核酸編碼的VL。在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 308之核苷酸序列之核酸編碼的VH及由包含SEQ ID NO: 306之核苷酸序列之核酸編碼的VL。

【0412】在一實施例中，抗體分子進一步包含IgG2之重鏈恆定區，例如SEQ ID NO: 323至326中之任一者。

【0413】在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 11之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 12之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 13之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、

95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 280之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 281之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0414】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2；及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 280之LCDR1之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列的LCDR2；或包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0415】 在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 17之胺基酸序列相差不超過

1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 282之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 13之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 280之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 281之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0416】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2；及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 281之胺基酸序列的

LCDR2；或包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【0417】 在一實施例中，該抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 289之胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 284之胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 289之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 284之胺基酸序列的VL。

【0418】 在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 308之核苷酸序列之核酸編碼的VH。在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 305之核苷酸序列之核酸編碼的VL。在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 308之核苷酸序列之核酸編碼的VH及由包含SEQ ID NO: 305之核苷酸序列之核酸編碼的VL。

【0419】 在一實施例中，抗體分子進一步包含IgG2之重鏈恆定區，例如SEQ ID NO: 323至326中之任一者。

【0420】 在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 93之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 94之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 95之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 96之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 97之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 98之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0421】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 93之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 94之胺基酸序列的HCDR2；及包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的HCDR3，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 96之LCDR1之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的LCDR2；或包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列的LCDR3。

【0422】 在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與SEQ ID NO: 99之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同

源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與SEQ ID NO: 273之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與SEQ ID NO: 95之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與SEQ ID NO: 96之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與SEQ ID NO: 97之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與SEQ ID NO: 98之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0423】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 99之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 273之胺基酸序列的HCDR2；及包含SEQ ID NO: 95之胺基酸序列的HCDR3，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：包含SEQ ID NO: 96之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 97之胺基酸序列的LCDR2；或包含SEQ ID NO: 98之胺基酸序列的LCDR3。

【0424】在一實施例中，該抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 229之胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 225之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 229之胺基酸序列的VL。

【0425】在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 299之核苷酸序列之核酸編碼的VH。在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 300之核苷酸序列之核酸編碼的VL。在一實施例中，該抗體分子包含由包含SEQ ID NO: 299之核苷酸序列之核酸編碼的VH及由包含SEQ ID NO: 300之核苷酸序列之核酸編碼的VL。

【0426】在一實施例中，抗體分子進一步包含IgG1之重鏈恆定區，例如SEQ ID NO: 320至322中之任一者。

【0427】在一實施例中，本文所描述之抗體分子具有以下特性中之一或多者(例如2、3、4、5者或全部)：(a)為人源化抗體分子；(b)藉由ELISA所測定，以60 pM或更小之$EC_{50}$與人類APRIL結合；(c)以0.5 nM或更小之$IC_{50}$例如活體外抑制人類APRIL與TACI之結合；(d)以0.6 nM或更小之$IC_{50}$例如活體外抑制人類APRIL與BCMI之結合；(e)為IgG2κ；或(f)具有經工程改造以降低補體活化之Fc區。在一實施例中，抗體分子包含抗體分子2419-1406、2419-0205或2419-0206中之任一者的一或多個(例如2、3、4、5個或全部) CDR、重鏈可變區或輕鏈可變區中的一者或兩者或重鏈或輕鏈中的一者或兩者。在一實施例中，抗體分子適用於治療腎臟中之病症，例如IgA腎病變。在另一實施例中，抗體分子適用於治療癌症，例如多發性骨髓瘤。

【0428】在一實施例中，本文所描述之抗體分子具有以下特性中之一或多者(例如2、3、4、5者或全部)：(a)為人源化抗體分子；(b)藉由ELISA所測定，以50 pM或更小之$EC_{50}$與人類APRIL結合；(c)以0.3 nM或更小之$IC_{50}$例如活體外抑制人類APRIL與TACI之結合；(d)以0.2 nM或更小之$IC_{50}$例如活體外抑制人類APRIL與BCMA之結合；(e)為IgG1κ；或(f)具有較高BCMA中和活性，例如具有0.1 nM或更小之$IC_{50}$。在一實施例中，抗體分子包含抗體分子4035-062之一或多個(例如2、3、4、5個或全部) CDR、重鏈可變區或輕鏈可變區中的一者或兩者，或重鏈或輕鏈中的一者或兩者。在一實施例中，抗體分子適用於治療癌症或自體免疫病症。

【0429】本文中所描述之抗體分子可具有若干有利特性。舉例而言，抗體分子可用於有效治療、預防或診斷與APRIL相關之病症，例如本文所描述之病症，例如IgA腎病變。

【0430】在一實施例中，抗體分子能夠與人類APRIL及小鼠APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子能夠與人類APRIL結合或實質上結合，但不能夠與小鼠APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以高親和力與APRIL結合，例如解離常數($K_D$)小於約100 nM，通常約10 nM及更通常約10-0.001 nM、約10-0.01 nM、約10-0.01 nM、約5-0.01 nM、約3-0.05 nM、約1-0.1 nM或更強，例如小於約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或0.001 nM。在一實施例中，抗體分子以慢於$1\times10^{-4}$、$5\times10^{-5}$或$1\times10^{-5}$ $s^{-1}$之$K_{off}$結合於APRIL。在一實施例中，抗體分子以快於$1\times10^{4}$、$5\times10^{4}$、$1\times10^{5}$或$5\times10^{5}$ $M^{-1}s^{-1}$之$K_{on}$結合於APRIL。

【0431】在一實施例中，抗體分子能夠抑制或實質上抑制人類

APRIL與TACI之結合。在一實施例中，抗體分子能夠抑制或實質上抑制人類APRIL與TACI之結合。在一實施例中，抗體分子能夠抑制或實質上抑制人類APRIL與BCMA之結合。在一實施例中，抗體分子能夠抑制或實質上抑制人類APRIL與TACI及BCMA之結合。在一實施例中，抗體分子能夠抑制或實質上抑制人類APRIL與TACI之結合，但不能夠抑制或實質上抑制人類APRIL與BCMA之結合。在一實施例中，抗體分子能夠抑制或實質上抑制人類APRIL與BCMA之結合，但不能夠抑制或實質上抑制人類APRIL與TACI之結合。

【0432】 在一實施例中，藉由本文所描述之方法所測定，抗體分子使人類APRIL與人類TACI之結合抑制50%或更大，例如60%或更大、70%或更大、80%或更大、85%或更大、90%或更大、95%或更大、96%或更大、97%或更大、98%或更大、99%或更大或100% (例如相對於無抗體對照正規化)。

【0433】 在一實施例中，藉由本文所描述之方法所測定，抗體分子使人類APRIL與人類BCMA之結合抑制30%或更大，例如40%或更大、50%或更大、60%或更大、70%或更大、80%或更大、85%或更大、90%或更大、95%或更大、96%或更大、97%或更大、98%或更大、99%或更大或100% (例如相對於無抗體對照正規化)。

【0434】 在一實施例中，抗體分子不實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合，例如藉由本文所描述之方法所測定，使人類APRIL與人類BCMA之結合抑制小於10% (例如相對於無抗體對照正規化)。

【0435】 在一實施例中，抗體分子與APRIL (例如人類APRIL)之結合抑制或實質上抑制TACI (例如人類TACI)之CRD2域與APRIL (例如人

類APRIL)之結合。在另一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表3**之APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25者或全部之結合。在又一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表4**之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10者或全部之結合。在再一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表7**之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17者或全部之結合。在再一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自國際申請公開案第WO2017/091683號表8之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25者或全部之結合。

【0436】

**例示性抗APRIL抗體分子**

本發明至少部分提供抗體分子，其與APRIL，例如人類及/或小鼠APRIL結合，且包含本文揭示之一或多個功能及結構特性。在一實施例中，該抗體分子結合於APRIL及/或降低(例如抑制、阻斷或中和) APRIL之一或多種活性。在一實施例中，抗體分子與APRIL中與TACI相互作用之區域(例如TACI之CRD2域)結合。在一實施例中，抗體分子係選自**表1或表5**。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中所描述之一或多個重鏈可變區及/或一或多個輕鏈可變區。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之一或多個重鏈CDR及/或一或多個輕鏈CDR。在一實施例中，亦

提供編碼該等抗體分子之核酸分子、表現載體、宿主細胞、組合物(例如醫藥組合物)、套組、容器及用於製得該等抗體分子之方法。本文所揭示之該等抗體分子可用於(單獨或與其他藥劑或治療模式組合)治療、預防及/或診斷與APRIL相關之病症，諸如IgA腎病變。

【0437】 在一實施例中，抗體分子具有以下特性中之一或多者(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22或23者)：

a)以高親和力與人類APRIL結合，例如解離常數($K_D$)小於約100 nm，通常約10 nM，且更通常約10-0.001 nM、約10-0.01 nM、約5-0.01 nM、約3-0.05 nM、約1-0.1 nM或更強，例如小於約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或0.001 nM，

b)以高親和力與小鼠APRIL結合，例如其中解離常數($K_D$)小於約100 nM，通常約10 nM，且更通常約10-0.001 nM、約10-0.01 nM、約5-0.01 nM、約3-0.05 nM、約1-0.1 nM或更強，例如小於約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或0.001 nM，

c)不與小鼠APRIL結合，或以低親和力結合小鼠APRIL，例如其中解離常數($K_D$)大於約500 nM，例如大於約1000 nM，

d)不與除APRIL以外之來自TNF超家族(TNFSF)之一或多種(例如2、3、4、5、6、7、8或更多種)細胞介素(例如TNFα、CD40 (TNFSF4)、FasL (TNFSF6)、TRAIL (TNFSF10)、RANKL (TNFSF11)、Tweak (TNFSF12)、BAFF (TNFSF13B)或LIGHT (TNFSF14))結合，或以低親

和力與其結合，例如其中解離常數($K_D$)大於約500 nM，例如大於約1000 nM，

e)活體外、離體或活體內降低(例如抑制、阻斷或中和) APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)之一或多種生物活性，

f) 例如以以下之$IC_{50}$降低(例如抑制、阻斷或中和)人類APRIL與TACI之結合：約50 nM或更小，通常約0.01-50 nM、0.1-25 nM、0.1-10 nM、0.5-5 nM或1-5 nM，例如小於約40、30、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定，

g)例如以以下之$IC_{50}$降低(例如抑制、阻斷或中和)小鼠APRIL與TACI之結合：約100 nM或更小，通常約0.01-75 nM，0.1-50 nM、0.1-25 nM、0.1-10 nM、0.5-5 nM或1-5 nM，例如小於約80、60、40、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定，

h)例如以以下之$IC_{50}$降低(例如抑制、阻斷或中和)人類APRIL與BMCA之結合：約50 nM或更小，通常約0.01-50 nM、0.1-25 nM、0.1-10 nM、0.5-5 nM或1-5 nM，例如小於約40、30、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定，

i) 例如以以下之$IC_{50}$降低(例如抑制、阻斷或中和)小鼠APRIL與BMCA之結合：約200 nM或更小，通常約0.01-200 nM、0.1-150 nM、0.1-100 nM、0.1-50 nM、0.1-25 nM、0.1-10 nM、0.5-5 nM或1-5 nM，例如小於約150、100、50、40、30、20、10、5、1、0.5、0.2、0.1、0.05或0.01 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定，

j) 顯示與**表1或表5**中所描述之單株抗體，例如單株抗體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或4237中之任一者相同或類似的結合親和力或特異性或兩者，

k)顯示與包含**表1或表5**中所描述之重鏈可變區及/或輕鏈可變區，例如單株抗體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或4237中之任一者的重鏈可變區及/或輕鏈可變區的抗體分子相同或類似的結合親和力或特異性或兩者，

l)顯示與包含**表1或表5**中描述之一或多個(例如兩個或三個)重鏈CDR及/或一或多個(例如兩個或三個)輕鏈CDR之抗體分子相同或類似的結合親和力或特異性或兩者，該一或多個(例如兩個或三個)重鏈CDR及/或一或多個(例如兩個或三個)輕鏈CDR例如以下單株抗體中之任一者的一或多個(例如兩個或三個)重鏈CDR及/或一或多個(兩個或三個)輕鏈CDR：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或4237，

m)　顯示與包含**表1或表5**中所示之胺基酸序列之抗體分子相同或類似之結合親和力或特異性或兩者，

n)顯示與包含由**表2**中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之抗體分子相同或類似的結合親和力或特異性或兩者，

o)具有選自**表1或表5**之單株抗體之一或多種結構特性，該單株抗體例如以下單株抗體中之任一者：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或4237，或

p)具有選自**表1或表5**之單株抗體之一或多種藥物動力學特性，該單株抗體例如以下單株抗體中之任一者：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或4237。

【0438】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子：

(i)結合或實質上結合至人類APRIL；

(ii)結合或實質上結合至小鼠APRIL；

(iii)抑制或實質上抑制APRIL（例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩

者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合；及

(iv)抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合。

【0439】 在一實施例中，抗體分子為合成抗體分子。在一實施例中，抗體分子為經分離抗體分子。

【0440】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0441】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與小鼠APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、

0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0442】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0443】 在一實施例中，抗體分子例如以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1

nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0444】 在一實施例中，抗體分子為IgG抗體分子，例如包含例如選自IgG1、IgG2 (例如IgG2a)、IgG3或IgG4之IgG (例如IgG2或IgG4)之重鏈恆定區。在一實施例中，抗體分子為例如具有本文所描述之IgG1恆定區的IgG1抗體分子。在另一實施例中，抗體分子為例如具有本文所描述之IgG2恆定區的IgG2抗體分子。在一實施例中，抗體分子包含選自κ或λ輕鏈之輕鏈恆定區。

【0445】 在一實施例中，抗體分子包含Fc區。在一實施例中，Fc區包含位於CH2與CH3域之間的界面處之一或多個突變(例如以增加與新生兒受體FcRn之結合親和力及/或抗體分子之半衰期)。在一實施例中，Fc區包含一或多個IgG1之突變，例如一或多個(例如2、3、4、5、6個或全部)選自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F或其任何組合的突變。在一實施例中，Fc區包含在人類IgG1或IgG2之位置233至236或322處的一或多個突變，或在人類IgG4之位置327、330或331處的一或多個取代(例如以降低補體依賴性細胞毒性(CDC))。在一實施例中，Fc區包含一或多個(例如2、3、4、5、6、7個或全部)選自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何組合之突變。

【0446】 在一實施例中，抗體分子為人源化抗體分子，例如包含一或多個來源於人類構架生殖系序列之構架區。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之重鏈可變區(VH)。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之輕鏈可變區(VL)。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)。在一實施例中，抗體分子

包含**表1或表5**中描述之重鏈可變區(VH)之一個、兩個或三個CDR。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之輕鏈可變區(VL)之一個、兩個或三個CDR。在一實施例中，抗體分子包含**表1或表5**中描述之重鏈可變區(VH)的一個、兩個或三個CDR，及**表1或表5**中描述之輕鏈可變區(VL)的一個、兩個或三個CDR。在一實施例中，抗體分子包含兩個重鏈可變區及兩個輕鏈可變區。在一實施例中，抗體分子為Fab、F(ab')2、Fv、Fd或單鏈Fv片段(scFv)。

【0447】 在一實施例中，抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0448】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同

源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0449】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超

過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0450】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)；HCDR2，其包含單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)；及HCDR3，其包含單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)；LCDR2，其包含單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0451】在一實施例中，抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0452】在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其

中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0453】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列

(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0454】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)；HCDR2，其包含單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)；及HCDR3，其包含單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)；LCDR2，其包含單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0455】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3530之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3530之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 70)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0456】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3530之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、

4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3530之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 70)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3530之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)的VH；及(ii)包含單株抗體3530之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 70)的VL。

【0457】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3530。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3530。

【0458】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0459】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中

該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0460】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性

的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0461】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中重鏈可變區包含：HCDR1，其包含單株抗體3525之HCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)；HCDR2，其包含單株抗體3525之HCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)；及HCDR3，其包含單株抗體3525之HCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其中輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中輕鏈可變區包含：LCDR1，其包含單株抗體3525之LCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)；LCDR2，其包含單株抗體3525之LCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3525之LCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0462】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺

基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0463】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0464】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其

包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0465】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)；HCDR2，其包含單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)；及HCDR3，其包含單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)；LCDR2，其包含單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0466】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3525之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有

至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3525之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0467】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3525之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3525之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3525之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)的VH；及(ii)包含單株抗體3525之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)的VL。

【0468】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3525。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3525。

【0469】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 113)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同

源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 114)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0470】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0471】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 113)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 114)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有

至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0472】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中重鏈可變區包含：HCDR1，其包含單株抗體3833之HCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 113)；HCDR2，其包含單株抗體3833之HCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 114)；及HCDR3，其包含單株抗體3833之HCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其中輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中輕鏈可變區包含：LCDR1，其包含單株抗體3833之LCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)；LCDR2，其包含單株抗體3833之LCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)；及LCDR3，其包含單株抗體3833之LCDR3的胺基酸序列

(例如SEQ ID NO: 118)。

【0473】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 119)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 120)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0474】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0475】在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 119)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 120)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0476】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 119)；HCDR2，其包含單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 120)；及HCDR3，其包含單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列

(例如SEQ ID NO: 115)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)；LCDR2，其包含單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)；及LCDR3，其包含單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)。

【0477】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3833之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 121)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3833之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 122)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0478】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3833之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 121)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3833之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 122)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3833之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 121)的VH；及(ii)包含單株抗體3833之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 122)的VL。

【0479】在一實施例中，抗體分子為單株抗體3833。在一實施例中，單株抗體3833為人源化單株抗體3833。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 246-250中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 251-253中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0480】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 123)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 124)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0481】在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii)

LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0482】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 123)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 124)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0483】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含三個重鏈

互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中重鏈可變區包含：HCDR1，其包含單株抗體3631之HCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 123)；HCDR2，其包含單株抗體3631之HCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 124)；及HCDR3，其包含單株抗體3631之HCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其中輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中輕鏈可變區包含：LCDR1，其包含單株抗體3631之LCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)；LCDR2，其包含單株抗體3631之LCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)；及LCDR3，其包含單株抗體3631之LCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)。

【0484】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 129)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 130)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0485】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其

中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0486】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 129)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 130)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序

列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0487】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 129)；HCDR2，其包含單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 130)；及HCDR3，其包含單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)；LCDR2，其包含單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)；及LCDR3，其包含單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)。

【0488】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3631之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 131)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3631之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 132)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0489】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3631之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 131)相差不超過1、2、3、

4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3631之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 132)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3631之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 131)的VH；及(ii)包含單株抗體3631之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 132)的VL。

【0490】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3631。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3631。

【0491】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 133)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 134)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0492】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中

該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0493】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 133)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 134)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源

性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0494】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中重鏈可變區包含：HCDR1，其包含單株抗體3732之HCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 133)；HCDR2，其包含單株抗體3732之HCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 134)；及HCDR3，其包含單株抗體3732之HCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其中輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中輕鏈可變區包含：LCDR1，其包含單株抗體3732之LCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)；LCDR2，其包含單株抗體3732之LCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)；及LCDR3，其包含單株抗體3732之LCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)。

【0495】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 138)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺

基酸序列(例如SEQ ID NO: 139)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0496】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0497】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 138)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 139)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，

其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0498】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 138)；HCDR2，其包含單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 139)；及HCDR3，其包含單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)；LCDR2，其包含單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)；及LCDR3，其包含單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)。

【0499】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3732之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 140)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有

至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3732之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 141)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0500】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3732之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 140)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3732之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 141)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3732之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 140)的VH；及(ii)包含單株抗體3732之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 141)的VL。

【0501】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3732。在一實施例中，單株抗體3732為人源化單株抗體3732。

【0502】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 154)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、

90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 155)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0503】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0504】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID

NO: 154)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 155)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0505】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中重鏈可變區包含：HCDR1，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 154)；HCDR2，其包含單株抗體4540、4540-

063或4540-033之HCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 155)；及HCDR3，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：LCDR1，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1的胺基酸序列；LCDR2，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2的胺基酸序列；及LCDR3，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)。

【0506】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 159)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 276)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 159)之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 160)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 277)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 278)之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0507】在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0508】在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 159)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 276)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 159)之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 160)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 277)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 278)之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例

如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0509】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 159)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 276)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 159)之HCDR1的胺基酸序列；HCDR2，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 160)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 277)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 278)之HCDR2的胺基酸序列；或HCDR3，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)；及(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1的胺基酸序列；

LCDR2，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2的胺基酸序列；或LCDR3，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)。

【0510】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 161)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 258)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 256)之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 162)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 261)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 261)之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0511】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 161)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 258)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 256)之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 162)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 261)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 261)之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、

12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 161)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 258)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 256)之VH之胺基酸序列的VH；及(ii)包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 162)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 261)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 261)之VL之胺基酸序列的VL。

【0512】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4540、4540-063或4540-033。在一實施例中，單株抗體4540為人源化單株抗體4540 (例如抗體4540-063或4540-033)。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 254-258中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 259-261中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0513】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL及小鼠APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合，但不與小鼠APRIL結合或以低親和力與小鼠APRIL結合。

【0514】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM，

例如0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0515】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與小鼠APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM，例如0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0516】 在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與小鼠APRIL結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0517】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM

或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0518】 在一實施例中，抗體分子與APRIL (例如人類APRIL)之結合抑制或實質上抑制TACI (例如人類TACI)之CRD2域與APRIL (例如人類APRIL)之結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表3**之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25者或全部的結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表4**之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10者或全部的結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表7**之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17者或全部的結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自國際申請公開案第WO2017/091683號表8之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25者或全部的結合。在另一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類BCMA與來自國際申請公開案第WO2017/091683號表8之人類APRIL殘基中之一

或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25者或全部的結合。

【0519】在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合。在一實施例中，抗體分子例如以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0520】在一實施例中，抗體分子為合成抗體分子。在一實施例中，抗體分子為經分離抗體分子。在一實施例中，抗體分子為IgG抗體分子，例如包含例如選自IgG1、IgG2 (例如IgG2a)、IgG3或IgG4之IgG (例如IgG2或IgG4)之重鏈恆定區。在一實施例中，抗體分子為IgG1抗體分子。在一實施例中，抗體分子為IgG2抗體分子。在一實施例中，抗體分子包含選自κ或λ輕鏈之輕鏈恆定區。

【0521】在一實施例中，抗體分子包含Fc區。在一實施例中，Fc區包含位於CH2與CH3域之間的界面處之一或多個突變(例如以增加與新生

兒受體FcRn之結合親和力及/或抗體分子之半衰期)。在一實施例中，Fc區包含一或多個IgG1之突變，例如一或多個(例如2、3、4、6個或全部)選自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F或其任何組合的突變。在一實施例中，Fc區包含在人類IgG1或IgG2之位置233至236或322處的一或多個突變，或在人類IgG4之位置327、330或331處的一或多個取代(例如以降低補體依賴性細胞毒性(CDC))。在一實施例中，Fc區包含一或多個(例如2、3、4、6、7個或全部)選自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何組合之突變。

【0522】 在一實施例中，抗體分子為人源化抗體分子，例如如**表1或表5**中所描述，例如包含一或多個來源於人類構架生殖系序列之構架區。

【0523】 在一實施例中，抗體分子包含兩個重鏈可變區及兩個輕鏈可變區。在一實施例中，抗體分子為Fab、F(ab')2、Fv、Fd或單鏈Fv片段(scFv)。

【0524】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體2218之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 1)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體2218之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 2)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii)

HCDR3，其包含與單株抗體2218之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 3)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0525】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體2218之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 4)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體2218之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 5)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體2218之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 6)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0526】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2218之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 1)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2218之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 2)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2218之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 3)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%

同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2218之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 4)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2218之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 5)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2218之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 6)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0527】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含與單株抗體2218之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 1)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2218之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 2)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及HCDR3，其包含與單株抗體2218之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 3)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含與單株抗體2218之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 4)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2218之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 5)相差不超過1、2或3個胺

基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及LCDR3，其包含與單株抗體2218之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 6)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0528】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體2218之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 7)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體2218之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 8)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體2218之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 3)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0529】在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體2218之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 4)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體2218之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 5)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體2218之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 6)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0530】在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2218之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 7)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2218之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 8)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2218之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 3)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2218之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 4)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2218之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 5)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2218之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 6)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0531】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含與單株抗體2218之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 7)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體

2218之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 8)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及HCDR3，其包含與單株抗體2218之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 3)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含與單株抗體2218之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 4)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2218之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 5)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及LCDR3，其包含與單株抗體2218之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 6)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0532】 在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體2218之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 9)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體2218之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 10)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0533】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體2218之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 9)相差不超過1、2、3、4、

5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體2218之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 10)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體2218之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 9)的VH；及(ii)包含單株抗體2218之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 10)的VL。

【0534】在一實施例中，抗體分子為單株抗體2218。在一實施例中，單株抗體2218為人源化單株抗體2218。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 190-201中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 202-208中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0535】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 11)或2419相關抗體之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 12)或2419相關抗體之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 13)或2419相關抗體之HCDR3之胺基酸序列相差不超

過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0536】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 14)或2419相關抗體之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 15)或2419相關抗體之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 16)或2419相關抗體之LCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0537】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 11)或2419相關抗體之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 12)或2419相關抗體之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 13)或2419相關抗體之HCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺

基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 14)或2419相關抗體之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 15)或2419相關抗體之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 16)或2419相關抗體之LCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0538】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 11)或2419相關抗體之HCDR1的胺基酸序列；HCDR2，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 12)或2419相關抗體之HCDR2的胺基酸序列；或HCDR3，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 13)或2419相關抗體之HCDR3的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 14)或2419相關抗體之LCDR1的胺基酸序列；LCDR2，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 15)或2419相關抗體之LCDR2的胺基酸序列；及LCDR3，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 16)或2419相關抗體之LCDR3的胺基酸序列。

【0539】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中

該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 17)或2419相關抗體之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 18)或2419相關抗體之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 13)或2419相關抗體之HCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0540】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 14)或2419相關抗體之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 15)或2419相關抗體之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 16)或2419相關抗體之LCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0541】在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 17)或2419相關抗體之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 18)或2419相關抗體之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 13)或2419相關抗體之HCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 14)或2419相關抗體之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 15)或2419相關抗體之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 16)或2419相關抗體之LCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0542】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體2419 (SEQ ID NO: 17)或2419相關抗體之

HCDR1的胺基酸序列；HCDR2，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 18)或2419相關抗體之HCDR2的胺基酸序列；或HCDR3，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 13)或2419相關抗體之HCDR3的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 14)或2419相關抗體之LCDR1的胺基酸序列；LCDR2，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 15)或2419相關抗體之LCDR2的胺基酸序列；及LCDR3，其包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 16)或2419相關抗體之LCDR3的胺基酸序列。

【0543】 在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 19)或2419相關抗體之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 20)或2419相關抗體之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0544】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 19)或2419相關抗體之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 20)或2419相關抗體之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0545】 在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 19)或2419相關抗體之VH之胺基酸序列的VH；及(ii)包含單株抗體2419 (例如SEQ ID NO: 20)或2419相關抗體之VL之胺基酸序列的VL。

【0546】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體2419。在一實施例中，單株抗體2419為人源化單株抗體2419。在一實施例中，抗體分子為2419相關抗體分子，例如以下抗體中之任一者：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或2419-1406，如**表1或表5**中所揭示。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 209-214、283、288、289、291、292、294、296或317中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 215-219、284、286、295或316中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0547】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體2922之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 21)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體2922之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 32)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其

具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體2922之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 33)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0548】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體2922之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 34)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體2922之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 35)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體2922之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 36)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0549】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2922之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 21)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2922之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 32)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2922之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 33)相差

不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2922之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 34)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2922之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 35)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2922之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 36)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0550】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體2922之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 21)；HCDR2，其包含單株抗體2922之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 32)；及HCDR3，其包含單株抗體2922之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 33)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體2922之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 34)；LCDR2，其包含單株抗體2922之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 35)；及LCDR3，其包含單株抗體2922之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 36)。

【0551】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體2922之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 37)相差不超過

1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體2922之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 38)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體2922之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 33)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0552】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體2922之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 34)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體2922之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 35)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體2922之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 36)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0553】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2922之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 37)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2922之HCDR2之胺基酸序

列(例如SEQ ID NO: 38)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2922之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 33)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2922之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 34)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2922之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 35)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2922之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 36)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0554】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體2922之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 37)；HCDR2，其包含單株抗體2922之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 38)；及HCDR3，其包含單株抗體2922之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 33)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體2922之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 34)；LCDR2，其包含單株抗體2922之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 35)；及LCDR3，其包含單株抗體2922之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 36)。

【0555】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗

體2922之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 39)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體2922之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 40)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0556】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體2922之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 39)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體2922之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 40)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體2922之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 39)的VH；及(ii)包含單株抗體2922之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 40)的VL。

【0557】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體2922。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體2922。

【0558】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與

單株抗體3327之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 51)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3327之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 52)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3327之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 53)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0559】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3327之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 54)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3327之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 55)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3327之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 56)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0560】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3327之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 51)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源

性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3327之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 52)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3327之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 53)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3327之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 54)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3327之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 55)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3327之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 56)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0561】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3327之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 51)；HCDR2，其包含單株抗體3327之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 52)；及HCDR3，其包含單株抗體3327之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 53)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3327之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 54)；LCDR2，其包含單株抗體3327之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 55)；及LCDR3，其包含單株抗體3327之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 56)。

【0562】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3327之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 57)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3327之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 58)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3327之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 53)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0563】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3327之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 54)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3327之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 55)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3327之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 56)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0564】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3327之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 57)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3327之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 58)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3327之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 53)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3327之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 54)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3327之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 55)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3327之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 56)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0565】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3327之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 57)；HCDR2，其包含單株抗體3327之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 58)；及HCDR3，其包含單株抗體3327之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 53)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3327之

LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 54)；LCDR2，其包含單株抗體3327之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 55)；及LCDR3，其包含單株抗體3327之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 56)。

【0566】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3327之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 59)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3327之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 60)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0567】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3327之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 59)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3327之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 60)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3327之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 59)的VH；及(ii)包含單株抗體3327之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 60)的VL。

【0568】在一實施例中，抗體分子為單株抗體3327。在一實施例

中，抗體分子為人源化單株抗體3327。

【0569】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0570】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0571】在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0572】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)；HCDR2，其包含單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)；及HCDR3，其包含單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如

SEQ ID NO: 63)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)；LCDR2，其包含單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0573】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0574】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii)

LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0575】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0576】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：

HCDR1，其包含單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)；HCDR2，其包含單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)；及HCDR3，其包含單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)；LCDR2，其包含單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0577】 在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3530之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3530之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 70)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0578】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3530之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3530之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 70)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包

含：(i)包含單株抗體3530之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)的VH；及(ii)包含單株抗體3530之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 70)的VL。

【0579】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3530。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3530。

【0580】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0581】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其

具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0582】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含：HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0583】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61)；HCDR2，其包含單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62)；及HCDR3，其包含單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)；LCDR2，其包含單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0584】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0585】在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過

1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0586】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包

含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0587】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 64)；HCDR2，其包含單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 65)；及HCDR3，其包含單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)；LCDR2，其包含單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0588】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3525之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3525之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0589】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3525之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸

序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3525之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3525之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)的VH；及(ii)包含單株抗體3525之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)的VL。

【0590】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3525。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3525。

【0591】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體2621之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 21)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體2621之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 22)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體2621之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 23)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0592】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與

單株抗體2621之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 24)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體2621之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 25)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體2621之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 26)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0593】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2621之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 21)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2621之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 22)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2621之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 23)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2621之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 24)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2621之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 25)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少

85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2621之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 26)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0594】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體2621之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 21)；HCDR2，其包含單株抗體2621之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 22)；及HCDR3，其包含單株抗體2621之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 23)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體2621之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 24)；LCDR2，其包含單株抗體2621之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 25)；及LCDR3，其包含單株抗體2621之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 26)。

【0595】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體2621之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 27)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體2621之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 28)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體2621之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 23)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0596】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體2621之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 24)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體2621之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 25)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體2621之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 26)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0597】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2621之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 27)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2621之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 28)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2621之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 23)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2621之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 24)相差不超過1、2

或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2621之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 25)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2621之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 26)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0598】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體2621之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 27)；HCDR2，其包含單株抗體2621之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 28)；及HCDR3，其包含單株抗體2621之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 23)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體2621之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 24)；LCDR2，其包含單株抗體2621之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 25)；及LCDR3，其包含單株抗體2621之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 26)。

【0599】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體2621之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 29)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體2621之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 30)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0600】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體2621之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 29)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體2621之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 30)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體2621之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 29)的VH；及(ii)包含單株抗體2621之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 30)的VL。

【0601】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體2621。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體2621。

【0602】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3125之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3125之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 42)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3125之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 43)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、

95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0603】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3125之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3125之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3125之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0604】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3125之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3125之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 42)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3125之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 43)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單

株抗體3125之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3125之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3125之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0605】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3125之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11)；HCDR2，其包含單株抗體3125之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 42)；及HCDR3，其包含單株抗體3125之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 43)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3125之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)；LCDR2，其包含單株抗體3125之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3125之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0606】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3125之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 47)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3125之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 48)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其

具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3125之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 43)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0607】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3125之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3125之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3125之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0608】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3125之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 47)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3125之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 48)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3125之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 43)相差

不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3125之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3125之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3125之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0609】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3125之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 47)；HCDR2，其包含單株抗體3125之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 48)；及HCDR3，其包含單株抗體3125之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 43)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3125之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)；LCDR2，其包含單株抗體3125之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)；及LCDR3，其包含單株抗體3125之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)。

【0610】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3125之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 49)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸

序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3125之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0611】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3125之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 49)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3125之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3125之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 49)的VH；及(ii)包含單株抗體3125之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)的VL。

【0612】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3125。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3125。

【0613】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4035或4035-062之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 93)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4035

或4035-062之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 94)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4035或4035-062之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 95)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0614】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 96)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 97)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 98)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0615】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4035或4035-062之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 93)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4035或4035-

062之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 94)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4035或4035-062之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 95)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 96)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 97)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 98)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0616】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體4035或4035-062之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 93)；HCDR2，其包含單株抗體4035或4035-062之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 94)；及HCDR3，其包含單株抗體4035或4035-062之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 95)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體4035或4035-062之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 96)；LCDR2，其包含單株抗體4035或4035-062之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 97)；及LCDR3，其包含單株抗體4035或4035-062之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 98)。

【0617】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4035或4035-062之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 99)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4035(例如SEQ ID NO: 100)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 273)之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4035或4035-062之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 95)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0618】在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 96)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 97)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 98)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序

列。

【0619】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4035或4035-062之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 99)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4035 (例如SEQ ID NO: 100)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 273)之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4035或4035-062之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 95)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 96)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 97)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4035或4035-062之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 98)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0620】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體4035或4035-062之HCDR1之胺基酸序列(例如

SEQ ID NO: 99)；HCDR2，其包含單株抗體4035 (例如SEQ ID NO: 100)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 273)之HCDR2之胺基酸序列；及HCDR3，其包含單株抗體4035或4035-062之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 95)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體4035或4035-062之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 96)；LCDR2，其包含單株抗體4035或4035-062之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 97)；及LCDR3，其包含單株抗體4035或4035-062之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 98)。

【0621】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體4035 (例如SEQ ID NO: 101)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 225)之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體4035 (例如SEQ ID NO: 102)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 229)之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0622】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體4035 (例如SEQ ID NO: 101)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 225)之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單

株抗體4035 (例如SEQ ID NO: 102)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 229)之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體4035 (例如SEQ ID NO: 101)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 225)之VH之胺基酸序列的VH；及(ii)包含單株抗體4035 (例如SEQ ID NO: 102)或4035-062 (例如SEQ ID NO: 229)之VL之胺基酸序列的VL。

【0623】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4035。在一實施例中，單株抗體4035為人源化單株抗體4035 (例如抗體4035-062)。在另一實施例中，抗體分子為抗體4035-062。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 220-227或262-265中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 228-234中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0624】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3934之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 103)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3934之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 104)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3934之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 105)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、

95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0625】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3934之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 106)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3934之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3934之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 108)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0626】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3934之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 103)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3934之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 104)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3934之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 105)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單

株抗體3934之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 106)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3934之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3934之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 108)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0627】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3934之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 103)；HCDR2，其包含單株抗體3934之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 104)；及HCDR3，其包含單株抗體3934之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 105)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3934之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 106)；LCDR2，其包含單株抗體3934之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107)；及LCDR3，其包含單株抗體3934之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 108)。

【0628】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3934之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 109)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3934之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 110)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其

具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3934之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 105)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0629】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3934之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 106)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3934之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3934之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 108)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0630】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3934之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 109)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3934之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 110)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3934之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 105)相

差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3934之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 106)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3934之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3934之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 108)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0631】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3934之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 109)；HCDR2，其包含單株抗體3934之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 110)；及HCDR3，其包含單株抗體3934之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 105)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3934之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 106)；LCDR2，其包含單株抗體3934之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107)；及LCDR3，其包含單株抗體3934之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 108)。

【0632】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3934之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 111)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸

序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3934之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 112)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0633】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3934之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 111)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3934之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 112)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3934之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 111)的VH；及(ii)包含單株抗體3934之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 112)的VL。

【0634】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3934。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3934。

【0635】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 112)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺

基酸序列(例如SEQ ID NO: 113)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 114)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0636】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0637】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 113)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 114)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，

其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0638】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 113)；HCDR2，其包含單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 114)；及HCDR3，其包含單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)；LCDR2，其包含單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)；及LCDR3，其包含單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)。

【0639】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與

單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 119)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 120)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0640】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0641】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 119)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同

源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 120)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0642】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 119)；HCDR2，其包含單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 120)；及HCDR3，其包含單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)；LCDR2，其包含單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)；及LCDR3，其包含單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)。

【0643】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3833之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 121)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3833之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 122)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0644】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3833之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 121)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3833之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 122)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3833之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 121)的VH；及(ii)包含單株抗體3833之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 122)的VL。

【0645】在一實施例中，抗體分子為單株抗體3833。在一實施例中，單株抗體3833為人源化單株抗體3833。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 246-250中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 251-253中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0646】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 123)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 124)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0647】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0648】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 123)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 124)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0649】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 123)；HCDR2，其包含單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 124)；及HCDR3，其包含單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體

3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)；LCDR2，其包含單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)；及LCDR3，其包含單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)。

【0650】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 129)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 130)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0651】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID

NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0652】在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 129)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 130)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0653】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:

129)；HCDR2，其包含單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 130)；及HCDR3，其包含單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)；LCDR2，其包含單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)；及LCDR3，其包含單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)。

【0654】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3631之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 131)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3631之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 132)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0655】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3631之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 131)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3631之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 132)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3631之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 131)

的VH；及(ii)包含單株抗體3631之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 132)的VL。

【0656】在一實施例中，抗體分子為單株抗體3631。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3631。

【0657】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 133)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 134)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0658】在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii)

LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0659】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 133)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 134)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0660】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：

HCDR1，其包含單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 133)；HCDR2，其包含單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 134)；及HCDR3，其包含單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)；LCDR2，其包含單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)；及LCDR3，其包含單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)。

【0661】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 138)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 139)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0662】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同

源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0663】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 138)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 139)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差

不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0664】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 138)；HCDR2，其包含單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 139)；及HCDR3，其包含單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)；LCDR2，其包含單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)；及LCDR3，其包含單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)。

【0665】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體3732之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 140)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體3732之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 141)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0666】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體3732之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 140)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體3732之VL之胺基酸序列(例如SEQ

ID NO: 141)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體3732之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 140)的VH；及(ii)包含單株抗體3732之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 141)的VL。

【0667】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3732。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3732。

【0668】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4338之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4338之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 142)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4338之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 143)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0669】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體4338之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 144或146)相差

不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4338之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107或147)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4338之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 145或148)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0670】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4338之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4338之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 142)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4338之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 143)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4338之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 144或146)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4338之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107或147)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序

列；或LCDR3，其包含與單株抗體4338之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 145或148)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0671】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體4338之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11)；HCDR2，其包含單株抗體4338之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 142)；及HCDR3，其包含單株抗體4338之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 143)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體4338之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 144或146)；LCDR2，其包含單株抗體4338之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107或147)；及LCDR3，其包含單株抗體4338之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 145或148)。

【0672】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4338之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 149)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4338之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 150)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4338之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 143)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0673】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體4338之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 144或146)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4338之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107或147)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4338之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 145或148)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0674】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4338之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 149)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4338之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 150)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4338之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 143)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4338之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 144或146)相差不

超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4338之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107或147)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4338之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 145或148)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0675】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體4338之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 149)；HCDR2，其包含單株抗體4338之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 150)；及HCDR3，其包含單株抗體4338之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 143)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體4338之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 144或146)；LCDR2，其包含單株抗體4338之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107或147)；及LCDR3，其包含單株抗體4338之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 145或148)。

【0676】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體4338之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 151)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體4338之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 152或153)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少

85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0677】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體4338之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 151)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體4338之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 152或153)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體4338之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 150)的VH；及(ii)包含單株抗體4338之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 152或153)的VL。

【0678】在一實施例中，抗體分子為單株抗體4338。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體4338。

【0679】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 154)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 155)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、

90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0680】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0681】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 154)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO:

155)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0682】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中重鏈可變區包含：HCDR1，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR1的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 154)；HCDR2，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR2的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 155)；及HCDR3，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變

區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含：LCDR1，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1的胺基酸序列；LCDR2，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2的胺基酸序列；及LCDR3，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)。

【0683】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 159)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 276)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 159)之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 160)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 277)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 278)之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0684】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與

單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0685】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 159)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 276)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 159)之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 160)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 277)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 278)之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單

株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0686】 在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 159)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 276)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 159)之HCDR1的胺基酸序列；HCDR2，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 160)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 277)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 278)之HCDR2的胺基酸序列；或HCDR3，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之HCDR3的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)；及(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 116)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 274)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 274)之LCDR1的胺基酸序列；LCDR2，其包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 157)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 275)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 275)之LCDR2的胺基酸序列；或LCDR3，其包含單株抗體4540、4540-063或4540-033之LCDR3

的胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)。

【0687】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 161)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 258)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 256)之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 162)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 261)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 261)之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0688】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 161)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 258)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 256)之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 162)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 261)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 261)之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 161)、4540-063 (例如

SEQ ID NO: 258)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 256)之VH之胺基酸序列的VH；及(ii)包含單株抗體4540 (例如SEQ ID NO: 162)、4540-063 (例如SEQ ID NO: 261)或4540-033 (例如SEQ ID NO: 261)之VL之胺基酸序列的VL。

【0689】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4540、4540-063或4540-033。在一實施例中，單株抗體4540為人源化單株抗體4540 (例如抗體4540-063或4540-033)。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 254-258中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 259-261中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0690】 在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4237之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 163)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4237之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 164)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4237之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 165)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0691】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與

單株抗體4237之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 166)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4237之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 167)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4237之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 168)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0692】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4237之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 163)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4237之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 164)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4237之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 165)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4237之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 166)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4237之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 167)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至

少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4237之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 168)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0693】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體4237之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 163)；HCDR2，其包含單株抗體4237之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 164)；及HCDR3，其包含單株抗體4237之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 165)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體4237之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 166)；LCDR2，其包含單株抗體4237之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 167)；及LCDR3，其包含單株抗體4237之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 168)。

【0694】在一實施例中，該抗體分子包含：重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) HCDR1，其包含與單株抗體4237之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 169)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) HCDR2，其包含與單株抗體4237之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 170)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) HCDR3，其包含與單株抗體4237之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 165)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0695】 在一實施例中，該抗體分子包含：輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：(i) LCDR1，其包含與單株抗體4237之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 166)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；(ii) LCDR2，其包含與單株抗體4237之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 167)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(iii) LCDR3，其包含與單株抗體4237之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 168)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0696】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i) VH，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4237之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 169)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4237之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 170)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4237之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 165)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii) VL，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4237之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 166)相差不超過1、

2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4237之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 167)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4237之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 168)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0697】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含：HCDR1，其包含單株抗體4237之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 169)；HCDR2，其包含單株抗體4237之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 170)；及HCDR3，其包含單株抗體4237之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 165)；及(ii) VL，其包含：LCDR1，其包含單株抗體4237之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 166)；LCDR2，其包含單株抗體4237之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 167)；及LCDR3，其包含單株抗體4237之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 168)。

【0698】在一實施例中，該抗體分子包含：VH，其包含與單株抗體4237之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 171)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，該抗體分子包含：VL，其包含與單株抗體4237之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 172)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0699】在一實施例中，抗體分子包含：(i) VH，其包含與單株抗體4237之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 171)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；及(ii) VL，其包含與單株抗體4237之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 172)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。在一實施例中，抗體分子包含：(i)包含單株抗體4237之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 171)的VH；及(ii)包含單株抗體4237之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 172)的VL。

【0700】在一實施例中，抗體分子為單株抗體4237。在一實施例中，單株抗體4237為人源化單株抗體4237。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 235-240中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 241-245中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0701】在另一實施例中，抗APRIL抗體分子：

(i)結合或實質上結合至人類APRIL；

(ii)抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合；

(iii)抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合；及

(iv)結合或實質上結合至如**表3-表4或表7**，或國際申請公開案第WO2017/091683號表8中之任一者中所定義之人類APRIL區域內一或多

個，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25或更多個殘基。

【0702】在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0703】在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與小鼠APRIL結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0704】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、

0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0705】在一實施例中，抗體分子例如以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL（例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA（例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0706】在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與選自以下抗體之單株抗體之HCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列：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或4237；HCDR2，其包含與(相同)單株抗體之HCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或

100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與(相同)單株抗體之HCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與(相同)單株抗體之LCDR1之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與(相同)單株抗體之LCDR2之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與(相同)單株抗體之LCDR3之胺基酸序列相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0707】 在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i) VH，其包含與選自以下抗體之單株抗體之VH之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列：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或4237；或

(ii) VL，其包含與(相同)單株抗體之VL之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源

性的胺基酸序列。

【0708】在一實施例中，抗體分子為合成抗體分子。在一實施例中，抗體分子為經分離抗體分子。在一實施例中，抗體分子為人源化抗體分子，例如包含一或多個來源於人類構架生殖系序列之構架區。

【0709】在一實施例中，抗體分子為IgG抗體分子，例如包含例如選自IgG1、IgG2 (例如IgG2a)、IgG3或IgG4之IgG (例如IgG2或IgG4)之重鏈恆定區。在一實施例中，抗體分子為IgG1抗體分子。在一實施例中，抗體分子為IgG2抗體分子。在一實施例中，抗體分子包含選自κ或λ輕鏈之輕鏈恆定區。

【0710】在一實施例中，抗體分子包含Fc區。在一實施例中，Fc區包含位於CH2與CH3域之間的界面處之一或多個突變(例如以增加與新生兒受體FcRn之結合親和力及/或抗體分子之半衰期)。在一實施例中，Fc區包含一或多個IgG1之突變，例如一或多個(例如2、3、4、6個或全部)選自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F或其任何組合的突變。在一實施例中，Fc區包含在人類IgG1或IgG2之位置233至236或322處的一或多個突變，或在人類IgG4之位置327、330或331處的一或多個取代(例如以降低補體依賴性細胞毒性(CDC))。在一實施例中，Fc區包含一或多個(例如2、3、4、6、7個或全部)選自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何組合之突變。

【0711】在一實施例中，抗體分子包含兩個重鏈可變區及兩個輕鏈可變區。在一實施例中，抗體分子為Fab、F(ab')2、Fv、Fd或單鏈Fv片段(scFv)。

【0712】在一實施例中，抗體分子為合成抗體分子。在一實施例中，抗體分子為經分離抗體分子。

【0713】在一實施例中，抗體分子(其包含以下單株抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237)包含以下單株抗體中之任一者的重鏈可變區及輕鏈可變區：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或4237。

【0714】在一實施例中，抗體分子(包含以下單株抗體中之任一者之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3：2218、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或4237)為單株抗體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或4237。

【0715】在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體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或4237。在一實施例中，抗體分子包含具有**表1或表5**中描述之胺基酸序列的重鏈可變區(VH)。在一實施例中，抗體分子包含具有**表1或表5**中描述之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL)。在一實施例中，抗體分子包含具有**表1或表5**中描述之胺基酸序列的重鏈可變區(VH)；及具有**表1或表5**中描述之胺基酸序列的輕鏈可變區(VL)。

【0716】在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM，例如0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測

定。

【0717】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與小鼠APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM，例如0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0718】 在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0719】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合，抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合，或兩者。

【0720】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或

更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0721】 在一實施例中，抗體分子與APRIL (例如人類APRIL)之結合抑制或實質上抑制TACI (例如人類TACI)之CRD2域與APRIL (例如人類APRIL)之結合。

【0722】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表3**之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25者或全部的結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表4**之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10者或全部的結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自**表7**之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17者或全部的結合。在一實施例中，抗體分子與人類APRIL之結合抑制或實質上抑制人類TACI與來自國際申請公開案第WO2017/091683號表8之人類APRIL殘基中之一或多者，例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25者或全部的結合。

【0723】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合。

【0724】 在一實施例中，抗體分子例如以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0725】 在一實施例中，抗體分子不抑制或不實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合。

【0726】 在一實施例中，抗體分子為IgG抗體分子，例如包含例如選自IgG1、IgG2 (例如IgG2a)、IgG3或IgG4之IgG (例如IgG2或IgG4)之重鏈恆定區。在一實施例中，抗體分子為IgG1抗體分子。在另一實施例中，抗體分子為IgG2抗體分子。在一實施例中，抗體分子包含選自κ或λ輕鏈之輕鏈恆定區。

【0727】 在一實施例中，抗體分子包含Fc區。在一實施例中，Fc區

包含位於CH2與CH3域之間的界面處之一或多個突變(例如以增加與新生兒受體FcRn之結合親和力及/或抗體分子之半衰期)。在一實施例中，Fc區包含一或多個IgG1之突變，例如一或多個(例如2、3、4、6個或全部)選自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F或其任何組合的突變。在一實施例中，Fc區包含在人類IgG1或IgG2之位置233至236或322處的一或多個突變，或在人類IgG4之位置327、330或331處的一或多個取代(例如以降低補體依賴性細胞毒性(CDC))。在一實施例中，Fc區包含一或多個(例如2、3、4、6、7個或全部)選自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何組合之突變。

【0728】 在一實施例中，抗體分子為人源化抗體分子，例如包含一或多個來源於人類構架生殖系序列之構架區。在一實施例中，抗體分子包含兩個重鏈可變區及兩個輕鏈可變區。在一實施例中，抗體分子為Fab、F(ab')2、Fv、Fd或單鏈Fv片段(scFv)。

【0729】 在一實施例中，抗APRIL抗體分子為本文所描述之合成、經分離之或人源化抗APRIL抗體分子。

【0730】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2218之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 1或7)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2218之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 2或8)相差不

超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2218之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 3)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2218之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 4)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2218之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 5)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2218之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 6)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0731】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體2218之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 9)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體2218之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 10)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0732】在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 71之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 72之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0733】在一實施例中，抗體分子為單株抗體2218。在一實施例中，單株抗體2218為人源化單株抗體2218。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 190-201中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 202-208中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0734】在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：1 nM或更小，例如約0.6 nM。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與小鼠APRIL結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0735】在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如

人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。

【0736】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：1 nM或更小，例如約0.74 nM。

【0737】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以

如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：0.5 nM或更小，例如約0.22 nM。

【0738】在一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含G-Y-T-F-T-D-Y之胺基酸序列(SEQ ID NO: 11)；HCDR2，其包含Y-P-L-R-G-S之胺基酸序列(SEQ ID NO: 12)；或HCDR3，其包含H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y之胺基酸序列(SEQ ID NO: 13)，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H之胺基酸序列(SEQ ID NO: 327)，其中X1為R或K；X2為A或S；X4為E或Q；且X14為M或L；LCDR2，其包含R-A-S-X4-X5-X6-X7之胺基酸序列，其中X4為N或T；X5為L或R；X6為E或A；且X7為S或T；或LCDR3，其包含Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T之胺基酸序列(SEQ ID NO: 16)。

【0739】在另一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含D-Y-T-I-H之胺基酸序列(SEQ ID NO: 17)；HCDR2，其包含W-I-Y-P-L-R-G-S-I-N-Y-X12-X13-X14-F-X16-X17之胺基酸序列(SEQ ID NO: 329)，其中X12為N、S或A，X13為E、P或Q；X14為K或S；X16為K或Q；且X17為D或G；或HCCDR3，其包含H-G-

A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y之胺基酸序列(SEQ ID NO: 13)，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H之胺基酸序列(SEQ ID NO: 327)，其中X1為R或K；X2為A或S；X4為E或Q；且X14為M或L；LCDR2，其包含R-A-S-X4-X5-X6-X7之胺基酸序列，其中X4為N或T；X5為L或R；X6為E或A；且X7為S或T；或LCDR3，其包含Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T之胺基酸序列(SEQ ID NO: 16)。

【0740】在一實施例中，抗體分子為以下抗體中之中之任一者：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或2419-1406。

【0741】在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：0.01 nM或更小，例如約0.001至

0.005 nM或0.002至0.004 nM，例如約0.001、0.002、0.003、0.004或0.005 nM。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與小鼠APRIL結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0742】在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。

【0743】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：0.5 nM或更小，例如約0.1-0.5 nM或0.2-0.4 nM，例如約0.1、0.2、0.3、0.4或0.5 nM。

【0744】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、

5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：0.5 nM或更小，例如約0.1-0.5 nM或0.2-0.4 nM，例如約0.1、0.2、0.3、0.4或0.5 nM。

【0745】 在另一實施例中，該抗體分子包含：(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2419之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11或17)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2419之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 12或18)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2419之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 13)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2419之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 14)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、

90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2419之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 15)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2419之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 16)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0746】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體2419之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 19)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體2419之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 20)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0747】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 73之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 74之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0748】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體2419。在一實施例中，單株抗體2419為人源化單株抗體2419。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 209-214中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 215-219中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0749】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更

小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：1 nM或更小，例如約0.8 nM、約0.003 nM或約0.002 nM。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以500 nM或更大之$EC_{50}$以低親和力與其結合。

【0750】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。

【0751】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測

定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：1 nM或更小，例如約0.74 nM、約0.4 nM、0.3 nM或0.2 nM。

【0752】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：5 nM或更小，例如約4 nM、約2 nM或約1 nM，或0.5 nM或更小，例如約0.22 nM、約1 nM、約0.7 nM、約0.3 nM、約0.2 nM或約0.1 nM。

【0753】 在另一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與2419相關抗體之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11或17)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與2419相關抗體之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 12、282、287或290)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、

95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與2419相關抗體之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 13)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與2419相關抗體之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 280或314)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與2419相關抗體之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 281、285、293或315)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與2419相關抗體之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 16)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0754】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與2419相關抗體之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 283、288、289、291、292、294、296或317)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與2419相關抗體之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 284、286、295或316)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、

96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0755】在一實施例中，該抗體分子包含：由2419相關抗體之VH核苷酸序列(例如SEQ ID NO: 304、307、308、309、310、311、313或319) (或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由2419相關抗體之VL核苷酸序列(例如SEQ ID NO: 305、306、312或318) (或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0756】在一實施例中，2419相關抗體分子係選自以下抗體：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或2419-1406。在一實施例中，2419相關抗體為人源化抗體分子。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 209-214、283、288、289、291、292、294、296或317中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 215-219、284、286、295或316中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0757】在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM，例如0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、

0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：1 nM或更小，例如約0.8 nM、約0.003 nM或約0.002 nM。

【0758】 在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以500 nM或更大之$EC_{50}$以低親和力與其結合。

【0759】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：1 nM或更小，例如約0.74 nM、約0.4 nM、0.3 nM或0.2 nM。

【0760】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、

5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：5 nM或更小，例如約4 nM、約2 nM或約1 nM，或0.5 nM或更小，例如約0.22 nM、約1 nM、約0.7 nM、約0.3 nM、約0.2 nM或約0.1 nM。

【0761】在另一實施例中，該抗體分子包含：(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2922之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 21或37)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2922之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 32或38)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2922之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 33)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2922之LCDR1之胺基酸序列(例如

SEQ ID NO: 34)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2922之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 35)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2922之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 36)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0762】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體2922之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 39)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體2922之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 40)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0763】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 77之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 78之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0764】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體2922。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體2922。

【0765】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7

nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：5 nM或更小，例如約3.3 nM。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0766】在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一

實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如約31.64 nM。

【0767】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，$IC_{50}$為50 nM或更小。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類TACI與人類BCMA之結合：25 nM或更小，例如約21.96 nM。

【0768】在另一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3327之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 51或57)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3327之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 52或58)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3327之

HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 53)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3327之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 54)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3327之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 55)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3327之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 56)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0769】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體3327之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 59)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體3327之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 60)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0770】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 81之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 82之

核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0771】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3327。在一實施例中，抗體分子為人源化抗體3327。

【0772】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0773】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM

或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約3.16 nM。

【0774】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，$IC_{50}$為50 nM或更小。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：5 nM或更小，例如約2.35 nM。

【0775】 在另一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4035之HCDR1之胺基酸序列(例

如SEQ ID NO: 93或99)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4035之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 94或100)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4035之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 95)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4035之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 96)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4035之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 97)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4035之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 98)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0776】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體4035之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 101)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體4035之VL之

胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 102)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0777】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 173之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 174之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0778】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4035。在一實施例中，單株抗體4035為人源化單株抗體4035。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 220-227或262-265中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 228-234中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0779】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：0.01 nM或更小，例如約0.001至0.002

nM。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0780】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約3.16 nM、或約0.1至0.5 nM或0.2至0.4 nM。

【0781】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01

nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：5 nM或更小，例如約2.35 nM、或約0.1至0.5 nM或0.1至0.2 nM。

【0782】 在另一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4035-062之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 93或99)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4035-062之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 94或273)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4035-062之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 95)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4035-062之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 96)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4035-062之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 97)相差不

超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4035-062之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 98)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0783】在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體4035-062之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 225)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體4035-062之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 229)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0784】在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 299之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 300之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0785】在一實施例中，抗體分子為單株抗體4035-062。

【0786】在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更

小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：0.01 nM或更小，例如約0.001至0.002 nM。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0787】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：1 nM或更小，例如約0.1-0.5 nM或0.2-0.4 nM。

【0788】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：1 nM或更小，例如約0.1至0.5 nM或0.1至0.2 nM。

【0789】 在另一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含I-Y-D-V-H之胺基酸序列(SEQ ID NO: 99)；HCDR2，其包含V-I-W-S-D-G-S-T-D-Y-N-X12-X13-X14-X15-S之胺基酸序列(SEQ ID NO: 342)，X12為A或P，X13為A或S，X14為F或L，且X15為I或K；或HCDR3，其包含N-W-V-D-Q-A-W-F-A-Y之胺基酸序列(SEQ ID NO: 95)，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含R-A-S-K-N-I-Y-S-Y-L-A之胺基酸序列(SEQ

ID NO: 96)；LCDR2，其包含N-A-K-T-L-P-E之胺基酸序列(SEQ ID NO: 97)；或LCDR3，其包含Q-H-H-Y-G-T-P-L-T之胺基酸序列(SEQ ID NO: 98)。

【0790】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與SEQ ID NO: 101或225之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與SEQ ID NO: 102或229之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0791】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4035。在一實施例中，抗體分子為單株抗體4035-062。

【0792】 在另一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3934之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 103或109)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3934之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 104或110)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3934之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 105)相差不超過1、2或3個胺基

酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3934之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 106)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3934之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3934之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 108)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0793】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體3934之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 111)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體3934之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 112)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0794】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 175之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 176之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0795】在一實施例中，抗體分子為單株抗體3934。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3934。

【0796】在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0797】在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01

nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約3.16 nM。

【0798】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：5 nM或更小，例如約2.35 nM。

【0799】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4338之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11或149)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包

含與單株抗體4338之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 142或150)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4338之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 143)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4338之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 144或146)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4338之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 107或147)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4338之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 145或148)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0800】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體4338之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 151)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體4338之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 152或153)相差不超過1、2、3、4、5、6、

7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0801】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 183之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 184或185之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0802】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4338。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體4338。

【0803】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0804】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者

之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約3.16 nM。

【0805】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：5 nM或更小，例如約2.35 nM。

【0806】在另一實施例中，該抗體分子包含：(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4237之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 163或169)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4237之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 164或170)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4237之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 165)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4237之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 166)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4237之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 167)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4237之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 168)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0807】在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i)VH，其包含與單株抗體4237之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 171)

相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體4237之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 172)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0808】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 188之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 189之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0809】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4237。在一實施例中，單株抗體4237為人源化單株抗體4237。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 235-240中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 241-245中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0810】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至

0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0811】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約3.16 nM。

【0812】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01

nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：5 nM或更小，例如約2.35 nM。

【0813】在另一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含G-Y-X3-X4-T-X6-X7-Y之胺基酸序列(SEQ ID NO: 330)，其中X3為S或T；X4為I或F；X6為S或不存在；且X7為G、D或S；HCDR2，其包含X3-X4-X5-X6-X7-X8之胺基酸序列，其中X3不存在、為N或Y；X4為S或P，X5為Y、L或R；X6為D、N或R；X7為G或S；且X8為Y、D或S；或HCDR3，其包含X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12之胺基酸序列，其中X1為Y、E或H；X2不存在或為G；X3為Y、D或A；X4為D、G或Y；X6為E、不存在或D；X7為D、Y、S或K；X8為W、N或R；X9為Y、A或G；X11為G或D；且X12為V或Y，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15之胺基酸序列(SEQ ID NO: 333)，其中X1為R或K；X4為E或Q；X7為D或S；X8為N、F、I或N；X9為Y、A、I或D；X11為I或T；X12為S、N或R；X13為F、L或S；X14為M或I；且X15為N或H；LCDR2，其包含X1-A-S-N-X5-X6-X7之胺基酸序列，其中X1為A、R或

H；X5為Q或L；X6為G或E；且X7為S、P或T；或LCDR3，其包含X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T之胺基酸序列(SEQ ID NO: 335)，其中X1為Q或L；X4為K、R或N；X5為E或K；X6為V、Y、I或D；且X8為R、W或Y。

【0814】在一實施例中，抗體分子為以下單株抗體中之任一者：2218、2419、2922或3327。

【0815】在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0816】在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或

更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小或0.1 nM或更小，例如0.1至50 nM，例如0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0817】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0818】 在另一實施例中，抗體分子包含以下中之一者或兩者：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含X6-X7-Y-X9-X10-X11之胺基酸序列，其中X6為S或不存在；X7為G、D或S；X9為Y、F、T或D；X10為W、M、I或V；且X11為N、H或F；HCDR2，其包含X1-I-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-Y-N-X13-X14-X15-K-X17之胺基酸序列(SEQ ID NO: 337)，其

中X1為Y、R或W；X3不存在、為N或Y；X4為S或P，X5為Y、L或R；X6為D、N或R；X7為G或S；X8為Y、D或S；X9為N、T或I；X10為N、F或K；X13為P、Q或E；X14為S或K；X15為L或F；且X17為N、G或D；或HCCDR3，其包含X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12之胺基酸序列，其中X1為Y、E或H；X2不存在或為G；X3為Y、D或A；X4為D、G或Y；X6為E、不存在或D；X7為D、Y、S或K；X8為W、N或R；X9為Y、A或G；X11為G或D；且X12為V或Y，或

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15之胺基酸序列(SEQ ID NO: 333)，其中X1為R或K；X4為E或Q；X7為D或S；X8為N、F、I或N；X9為Y、A、I或D；X11為I或T；X12為S、N或R；X13為F、L或S；X14為M或I；且X15為N或H；LCDR2，其包含X1-A-S-N-X5-X6-X7之胺基酸序列，其中X1為A、R或H；X5為Q或L；X6為G或E；且X7為S、P或T；或LCDR3，其包含X1-Q-S-X4-X5-X6-P-X8-T之胺基酸序列(SEQ ID NO: 335)，其中X1為Q或L；X4為K、R或N；X5為E或K；X6為V、Y、I或D；且X8為R、W或Y。

【0819】在一實施例中，抗體分子為以下單株抗體中之任一者：2218、2419、2922或3327。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體2218、2419、2922或3327。

【0820】在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結

合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0821】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人類APRIL與人類TACI之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0822】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制人

類APRIL與人類BCMA之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0823】 在另一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3530之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61或64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3530之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62或65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3530之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩

者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3530之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 67)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3530之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3530之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0824】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體3530之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體3530之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 70)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0825】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 83之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 84之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0826】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3530。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3530。

【0827】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL、小鼠APRIL或兩者結合或實質上結合。

【0828】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：5 nM或更小，例如約2.7 nM。

【0829】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與小鼠APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0830】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如

人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約4.95 nM。

【0831】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1

nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：1 nM或更小，例如約0.68 nM。

【0832】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3525之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 61或64)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3525之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 62或65)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3525之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 63)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3525之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3525之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3525之LCDR3之胺基酸序列

(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0833】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體3525之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 66)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體3525之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0834】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 83之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 80之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0835】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3525。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3525。

【0836】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL、小鼠APRIL或兩者結合或實質上結合。

【0837】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更

小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：5 nM或更小，例如約2.5 nM。

【0838】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與小鼠APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0839】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或

更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約4.05 nM。

【0840】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL（例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA（例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：1 nM或更小，例如約0.85 nM。

【0841】在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩

者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3833之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 113或119)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3833之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 114或120)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3833之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 115)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3833之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3833之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 117)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3833之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 118)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0842】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體3833之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 121)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%

或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體3833之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 122)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0843】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 177之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 178之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0844】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3833。在一實施例中，單株抗體3833為人源化單株抗體3833。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 246-250中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 251-253中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0845】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL、小鼠APRIL或兩者結合或實質上結合。

【0846】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體

分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：5 nM或更小，例如約2.5 nM。

【0847】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與小鼠APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0848】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5

nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約4.05 nM。

【0849】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL（例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA（例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：1 nM或更小，例如約0.85 nM。

【0850】在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3631之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 123或129)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3631之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 124或130)

相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3631之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 125)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3631之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 126)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3631之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3631之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 128)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0851】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體3631之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 131)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體3631之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 132)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0852】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 179之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 180之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0853】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3631。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3631。

【0854】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL、小鼠APRIL或兩者結合或實質上結合。

【0855】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：5 nM或更小，例如約2.5 nM。

【0856】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與小鼠APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更

小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0857】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約4.05 nM。

【0858】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、

100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：1 nM或更小，例如約0.85 nM。

【0859】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3732之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 133或138)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3732之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 134或139)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3732之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 135)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區

(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3732之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 136)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3732之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 127)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3732之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 137)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0860】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體3732之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 140)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體3732之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 141)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0861】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 181之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 182之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0862】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3732。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3732。

【0863】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL、小鼠APRIL或兩

者結合或實質上結合。

【0864】在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：5 nM或更小，例如約2.5 nM。

【0865】在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與小鼠APRIL結合或實質上結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至100 nM，例如0.001 nM至50 nM、0.01 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0866】在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。

【0867】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約4.05 nM。

【0868】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA (例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如

0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：1 nM或更小，例如約0.85 nM。

【0869】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4540之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 154或159)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4540之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 155或160)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4540之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4540之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 116)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4540之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 157)相差不超

過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4540之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0870】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體4540之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 161)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體4540之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 162)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0871】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 186之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 187之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0872】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4540。在一實施例中，單株抗體4540為人源化單株抗體4540。在一實施例中，該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 254-258中之任一者之胺基酸序列的VH，包含SEQ ID NO: 259-261中之任一者之胺基酸序列的VL，或兩者。

【0873】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4540-063之HCDR1之胺基酸序列

(例如SEQ ID NO: 154或276)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4540-063之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 155或277)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4540-063之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4540-063之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 274)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4540-063之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 275)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4540-063之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0874】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體4540-063之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 258)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、

99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體4540-063之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 261)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0875】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 301之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 302之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0876】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4540-063。

【0877】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4540-033之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 154或159)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4540-033之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 155或278)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4540-033之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 156)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩

者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4540-033之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 274)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4540-033之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 275)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4540-033之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 158)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0878】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體4540-033之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 256)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體4540-033之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 261)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0879】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 303之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 302之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0880】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4540-033。

【0881】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該VH包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含D-Y-Y-X4-N之胺基酸序列(SEQ ID NO: 343)，其中X4為I或M；HCDR2，其包含W-I-F-P-G-S-G-S-T-Y-Y-X12-X13-K-X15-X16-G之胺基酸序列，其中X12為N或A，X13為E或Q，X15為F或L，且X16為K或Q (SEQ ID NO: 344)；或HCDR3，其包含G-D-S-G-R-A-M-D-Y之胺基酸序列(SEQ ID NO: 156)，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該VL包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A之胺基酸序列，其中X1為K或Q (SEQ ID NO: 345)；LCDR2，其包含Y-T-S-T-L-X6-X7之胺基酸序列，其中$X_6$為Q或E，且X7為S或T (SEQ ID NO: 346)；或LCDR3，其包含L-Q-Y-D-N-L-L-T之胺基酸序列(SEQ ID NO: 158)。

【0882】 在另一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該VH包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含G-Y-T-F-A-D-Y之胺基酸序列(SEQ ID NO: 154)；HCDR2，其包含F-P-G-S-G-S之胺基酸序列(SEQ ID NO: 155)；或HCDR3，其包含G-D-S-G-R-A-M-D-Y之胺基酸序列(SEQ ID NO: 156)，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該VL包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含X1-A-S-Q-D-I-N-K-Y-I-A之胺基酸序列，其中X1

為K或Q (SEQ ID NO: 345)；LCDR2，其包含Y-T-S-T-L-X6-X7之胺基酸序列(SEQ ID NO: 346)，其中X6為Q或E，且X7為S或T；或LCDR3，其包含L-Q-Y-D-N-L-L-T之胺基酸序列(SEQ ID NO: 158)。

【0883】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與SEQ ID NO: 161、256或258之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與SEQ ID NO: 162或261之胺基酸序列相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0884】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4540。在另一實施例中，抗體分子為單株抗體4540-063。在又一實施例中，抗體分子為單株抗體4540-033。

【0885】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL、小鼠APRIL或兩者結合或實質上結合。

【0886】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小或0.1 nM或更小，例如0.1 nM至20 nM，例如0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：5 nM

或更小，例如約2.5 nM。

【0887】 在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：100 nM或更小，例如80 nM或更小、60 nM或更小、40 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小或0.1 nM或更小，例如0.1 nM至20 nM，例如0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0888】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)、BCMA (例如人類BCMA)或兩者之結合。

【0889】 在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與TACI (例如人類TACI、小鼠TACI或兩者)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：5 nM或更小，例如約4.05 nM。

【0890】在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL（例如人類APRIL、小鼠APRIL或兩者)與BCMA（例如人類BCMA、小鼠BCMA或兩者)之結合：200 nM或更小、150 nM或更小、100 nM或更小、50 nM或更小、40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類BCMA之結合：1 nM或更小，例如約0.85 nM。

【0891】在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體2621之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 21或27)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體2621之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 22或28)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體2621之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 23)相差不超過1、2或3個胺基酸

殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體2621之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 24)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體2621之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 25)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體2621之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 26)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0892】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體2621之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 29)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體2621之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 30)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0893】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 75之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 76之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0894】在一實施例中，抗體分子為單株抗體2621。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體2621。

【0895】在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。

【0896】在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：1 nM或更小，例如約0.7 nM。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0897】在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM

或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：約1 nM或更小。

【0898】 在一實施例中，抗體分子不抑制或不實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與BCMA (例如人類BCMA)之結合。

【0899】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體3125之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 11或47)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體3125之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 42或48)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體3125之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 43)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩

者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體3125之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 44)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體3125之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 45)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體3125之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 46)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0900】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體3125之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 49)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體3125之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 50)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0901】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 79之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 80之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0902】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體3125。在一實施例中，抗體分子為人源化單株抗體3125。

【0903】 在一實施例中，抗體分子與人類APRIL結合或實質上結合。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合或實質上結

合：20 nM或更小，例如10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小、0.01 nM或更小、0.005 nM或更小、0.002 nM或更小或0.001 nM或更小，例如0.001 nM至20 nM，例如0.01 nM至20 nM、0.1 nM至20 nM、0.1 nM至10 nM、0.5 nM至5 nM、1 nM至5 nM、0.001 nM至0.1 nM、0.001 nM至0.01 nM、0.001 nM至0.005 nM、0.01 nM至0.05 nM或0.01 nM至0.1 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$EC_{50}$與人類APRIL結合：20 nM或更小，例如約13 nM。在一實施例中，抗體分子不與小鼠APRIL結合，或例如以如下$EC_{50}$以低親和力與其結合：1000 nM或更大，例如2000 nM或更大，例如藉由本文所描述之方法所測定。

【0904】 在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)之結合。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI (例如人類TACI)之結合：50 nM或更小，例如40 nM或更小、30 nM或更小、20 nM或更小、10 nM或更小、9 nM或更小、8 nM或更小、7 nM或更小、6 nM或更小、5 nM或更小、4 nM或更小、3 nM或更小、2 nM或更小、1 nM或更小、0.8 nM或更小、0.6 nM或更小、0.4 nM或更小、0.2 nM或更小、0.1 nM或更小、0.05 nM或更小、0.02 nM或更小或0.01 nM或更小，例如0.01 nM至50 nM、0.1 nM至50 nM、0.1 nM至25 nM、0.1 nM至10 nM、0.1 nM至5 nM、0.1 nM至1 nM、0.1 nM至0.5 nM、0.5 nM至5 nM

或1 nM至5 nM，例如藉由本文所描述之方法所測定。在一實施例中，抗體分子以如下$IC_{50}$抑制人類APRIL與人類TACI之結合：150 nM或更小，例如約112.97 nM。在一實施例中，抗體分子不抑制或不實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與BCMA (例如人類BCMA)之結合。

【0905】 在一實施例中，抗體分子包含：

(i)重鏈可變區(VH)，其中該重鏈可變區包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)，其中該重鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：HCDR1，其包含與單株抗體4439之HCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 266或269)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；HCDR2，其包含與單株抗體4439之HCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 267或270)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或HCDR3，其包含與單株抗體4439之HCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 268)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列，及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其中該輕鏈可變區包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)，其中該輕鏈可變區包含以下中之一者、兩者或全部：LCDR1，其包含與單株抗體4439之LCDR1之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 146)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列；LCDR2，其包含與單株抗體4439之LCDR2之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 147)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%

同源性的胺基酸序列；或LCDR3，其包含與單株抗體4439之LCDR3之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 148)相差不超過1、2或3個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0906】 在一實施例中，該抗體分子包含以下中的一者或兩者：(i) VH，其包含與單株抗體4439之VH之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 271)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列；或(ii) VL，其包含與單株抗體4439之VL之胺基酸序列(例如SEQ ID NO: 272)相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個胺基酸殘基或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同源性的胺基酸序列。

【0907】 在一實施例中，該抗體分子包含由SEQ ID NO: 297之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VH或由SEQ ID NO: 298之核苷酸序列(或與其實質上一致之核苷酸序列)編碼的VL，或兩者。

【0908】 在一實施例中，抗體分子為單株抗體4439。在一實施例中，單株抗體4439為人源化單株抗體4439。

【0909】 在一實施例中，抗體分子為IgG抗體分子，例如包含例如選自IgG1、IgG2 (例如IgG2a)、IgG3或IgG4之IgG (例如IgG2或IgG4)之重鏈恆定區。在一實施例中，抗體分子為IgG1抗體分子。在另一實施例中，抗體分子為IgG2抗體分子。在一實施例中，抗體分子包含選自κ或λ輕鏈之輕鏈恆定區。

【0910】 在一實施例中，抗體分子包含Fc區。在一實施例中，Fc區包含位於CH2與CH3域之間的界面處之一或多個突變(例如以增加與新生

兒受體FcRn之結合親和力及/或抗體分子之半衰期)。在一實施例中，Fc區包含一或多個IgG1之突變，例如一或多個(例如2、3、4、6個或全部)選自T250Q、M252Y、S254T、T256E、M428L、H433K、N434F或其任何組合的突變。在一實施例中，Fc區包含在人類IgG1或IgG2之位置233至236或322處的一或多個突變，或在人類IgG4之位置327、330或331處的一或多個取代(例如以降低補體依賴性細胞毒性(CDC))。在一實施例中，Fc區包含一或多個(例如2、3、4、6、7個或全部)選自E233P、L234V、L235A、G236、K322A、A327G、A330S、P331S或其任何組合之突變。

【0911】 在一實施例中，抗體分子為人源化抗體分子，例如如**表5**中所描述，例如包含一或多個來源於人類構架生殖系序列之構架區。

【0912】 在一實施例中，抗體分子包含兩個重鏈可變區及兩個輕鏈可變區。在一實施例中，抗體分子為Fab、F(ab')2、Fv、Fd或單鏈Fv片段(scFv)。

【0913】

**動物模型**

可例如使用各種動物模型活體內評價本文中所描述之抗體分子。舉例而言，動物模型可用於測試本文中所描述之抗體分子在抑制APRIL方面及/或在治療或預防本文所描述之病症(例如IgA腎病變)方面之功效。動物模型亦可用於例如研究副作用、原位量測抗體分子之濃度、證實APRIL功能與本文所描述之病症(例如IgA腎病變)之間的相關性。

【0914】 可用於評價本文中所描述之抗體分子之IgA腎病變的例示性動物模型包括但不限於自發性IgA腎炎之ddY小鼠模型(Imai等人*Kidney*

*Int*. 1985; 27(5):756-761)；利用惰性蛋白質或常見病毒病原體作為刺激抗原之小鼠模型(Emancipator等人*Curr. Protoc. Immunol.* 2001年5月; 第15章: 第15.11單元)；利用非感染性蛋白質抗原之大鼠模型(Emancipator等人*Curr. Protoc. Immunol.* 2001年5月; 第15章: 第15.11單元)；IgA免疫複合體相關腎病變之慢性小鼠模型(Montinaro等人*Nephrol. Dial. Transplant*. 1995; 10(11): 2035-2042)；用於人類腎絲球病變之Gne M712T小鼠模型(Kakani等人*Am. J. Pathol*. 2012; 180(4):1431-1440)；利用MBP-20-肽融合蛋白之小鼠IgA腎病變模型(Zhang等人*Anat. Rec. (Hoboken)*. 2010; 293(10): 1729-1737)；以及IgA免疫複合體腎炎之小鼠模型(Rifai等人*J Exp Med*. 1979; 150(5):1161-1173)。IgA腎病變之其他動物模型描述於例如Tomino等人*J. Nephrol*. 2008; 21(4):463-467；Endo *Ren. Fail*. 1997; 19(3):347-371；及Rifai *Kidney Int*. 1987; 31(1):1-7中。

【0915】本文中所描述之其他病症之例示性動物模型亦為此項技術中已知的。可用於評價本文中所描述之抗體分子之例示性動物類型包括但不限於小鼠、大鼠、兔、天竺鼠及猴。

【0916】

**醫藥組合物及套組**

在一些態樣中，本發明提供組合物，例如醫藥學上可接受之組合物，其包括與醫藥學上可接受之載劑一起調配的本文所描述之抗體分子(例如本文所描述之人源化抗體分子)。

【0917】如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括生理上相容的任何及所有溶劑、分散介質、等張劑及吸收延遲劑及其類似物。載劑可

適合於靜脈內、肌肉內、皮下、非經腸、經直腸、經脊椎或表皮投藥(例如藉由注射或輸注)。在某些實施例中，醫藥組合物中少於約5%，例如少於約4%、3%、2%或1%之抗體分子以聚集物形式存在。在其他實施例中，醫藥組合物中至少約95%，例如至少約96%、97%、98%、98.5%、99%、99.5%、99.8%或更多之抗體分子以單體形式存在。在一些實施例中，藉由層析，例如高效尺寸排阻層析(HP-SEC)來測定聚集物或單體之含量。

【0918】 本文中所闡述之組合物可呈各種形式。此等形式包括例如液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、脂質體及栓劑。適合的形式視所欲投藥模式及治療應用而定。典型的適合的組合物呈可注射或可輸注溶液形式。一種適合的投與模式為非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)。在一些實施例中，抗體分子係藉由靜脈內輸注或注射投與。在某些實施例中，抗體係藉由肌肉內或皮下注射投與。

【0919】 如本文所用，片語「非經腸投藥」及「非經腸投與」意謂通常藉由注射進行之除經腸及局部投藥以外的投藥模式，且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛膜下、脊柱內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。

【0920】 治療組合物在製造及儲存條件下通常應無菌且穩定。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或其他適合於高抗體濃度之有序結構。無菌可注射溶液可藉由將所需量之活性化合物(亦即，抗體或抗體部分)與以上所列成分中之一者或組合一起併入適當溶劑中、隨後視需

要過濾滅菌來製備。通常，藉由將活性化合物併入無菌媒劑中來製備分散液，該無菌媒劑含有基礎分散介質及來自上文所列舉之成分之其他所需成分。在用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末的情況下，較佳製備方法為真空乾燥及冷凍乾燥，其利用先前無菌過濾溶液產生活性成分加上任何額外所要成分的粉末。可例如藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用界面活性劑來維持溶液之適當流動性。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來達成。

【0921】 可藉由多種方法投與本文所描述之抗體分子。此項技術中已知若干種方法，且在許多治療性、防治性或診斷性應用中，適當投與途徑/模式為靜脈內注射或輸注。舉例而言，可以小於10 mg/min，較佳小於或等於5 mg/min之速率藉由靜脈內輸注來投與抗體分子，以達到約1至100 mg/m$^2$，較佳約5至50 mg/m$^2$、約7至25 mg/m$^2$且更佳約10 mg/m$^2$之劑量。如熟習此項技術者應瞭解，投與途徑及/或模式將視所要結果而變化。在某些實施例中，活性化合物可用將保護化合物免於快速釋放之載劑製備，諸如控制釋放調配物，包括植入物、經皮貼片及微囊封遞送系統。可使用生物可降解的生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。許多用於製備此類調配物之方法已獲得專利或為熟習此項技術者所熟知。參見例如*Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J.R. Robinson編, Marcel Dekker公司，New York, 1978。

【0922】 在某些實施例中，抗體分子可經口投與，例如與惰性稀釋劑或可吸收可食用載劑一起經口投與。抗體分子(及必要時其他成分)亦可

封閉於硬殼或軟殼明膠膠囊中，壓製成錠劑，或直接併入個體之膳食中。對於經口治療性投藥，可將抗體分子與賦形劑合併且以可吸收性錠劑、頰內錠劑、糖衣錠、膠囊、酏劑、懸浮液、糖漿、糯米紙囊劑及其類似形式使用。為藉由除非經腸投藥以外之形式投與抗體分子，可能需要用防止化合物不活化之材料包覆化合物或將化合物與防止其不活化之材料共投與。治療性、防治性或診斷性組合物亦可用醫學裝置投與，且此項技術中已知若干種此類醫學裝置。

【0923】 調整用量方案以提供所要反應(例如治療性、防治性或診斷性反應)。舉例而言，可單次投與集團，可隨時間分若干次投與分次劑量，或可如治療情況之緊急需要所指示而按比例減少或增加劑量。就容易投藥及均一用量而言，非經腸組合物調配成單位劑型特別有利。如本文所用之單位劑型係指適合作為用於待治療之動物個體之單位用量的物理離散單位；各單元含有經計算以與所要求之醫藥載劑結合產生所要治療作用的預定量之活性化合物。單位劑型之規格係由以下指示且直接取決於：(a)抗體分子之獨特特徵及所欲達成之特定治療性、防治性或診斷性效果，及(b)針對治療個體之過敏性之此類抗體分子之混配技術中之固有限制。

【0924】 抗體分子之治療、防治或診斷有效量之例示性非限制性範圍為約0.1至50 mg/kg個體體重，例如約0.1至30 mg/kg，例如約1至30、1至15、1至10、1至5、5至10或1至3 mg/kg，例如約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40或50 mg/kg。在一些實施例中，抗體分子以約2 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，抗體分子以約4 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，抗體分子以約8 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，抗體分子以2至4或4至8 mg/kg之間的劑量投與。可以小於10

mg/min，例如小於或等於5 mg/min之速率藉由靜脈內輸注來投與抗體分子，以達到約1至100 mg/m$^2$，例如約5至50 mg/m$^2$、約7至25 mg/m$^2$，例如約10 mg/m$^2$之劑量。應注意，用量值可隨待緩解之病狀的類型及嚴重程度而變化。應進一步理解，對於任何特定個體而言，特定用量方案應根據個體需要及投與組合物或監督組合物投與之人員的專業判斷而隨時間加以調整，且本文所闡述之用量範圍僅為例示性的，而不意欲限制所主張之組合物的範疇或實踐。

【0925】 本文中之醫藥組合物可包括「治療有效量」、「預防有效量」或「診斷有效量」之本文中所描述之抗體分子。

【0926】 「治療有效量」係指在所需用量及時段下，可有效達成所要治療結果之量。抗體分子之治療有效量可視諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重以及抗體或抗體部分引起個體之所要反應之能力的因素而變化。治療有效量亦為抗體分子之治療有益效果超過任何毒性或有害效果之量。相對於未經治療之個體，「治療有效用量」通常將可量測參數抑制至少約20%，例如至少約40%、至少約60%或至少約80%。可量測參數可為例如血尿、有色尿、泡沫尿、疼痛、手部及腳部腫脹(水腫)或高血壓。可在預測治療或預防IgA腎病變之功效的動物模型系統中評價抗體分子抑制可量測參數之能力。替代地，可藉由例如利用活體外分析檢查抗體分子抑制APRIL之能力評價組合物之此特性。

【0927】 「預防有效量」係指在所需用量及時段下，可有效達成所要預防結果的量。通常，由於預防性劑量係在疾病之前或在疾病早期階段時用於個體，因此預防有效量將小於治療有效量。

【0928】 「診斷有效量」係指在所需用量及時間段下，有效達成所

要診斷結果之量。通常，診斷有效量為可活體外、離體或活體內診斷出病症(例如本文中所描述之病症，例如IgA腎病變)之量。

【0929】 包含本文所描述之抗體分子之套組亦屬於本發明內。套組可包括一或多個其他元件，包括：使用說明書；其他試劑，例如標記、治療劑或可用於使抗體分子與標記或治療劑螯合或以其他方式偶合之試劑，或放射防護組合物；製備用於投與之抗體分子之裝置或其他材料；醫藥學上可接受之載劑；及用於向個體投與之裝置或其他材料。

【0930】

**核酸**

本發明之特徵亦在於包含編碼如本文所描述之抗體分子(例如，抗體分子之重鏈及輕鏈可變區及CDR)的核苷酸序列之核酸。

【0931】 舉例而言，本發明之特徵在於第一及第二核酸，其分別編碼選自本文中所揭示之抗體分子(例如**表1或表5**之抗體分子)中之一或多者之抗體分子的重鏈及輕鏈可變區或抗體分子之一部分(例如**表2**之可變區)。核酸可包含編碼本文中之表中之胺基酸序列中之任一者的核苷酸序列，或與其實質上一致的序列(例如與本文中之表中所示的序列至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，或與其相差不超過3、6、15、30或45個核苷酸的序列)。

【0932】 在某些實施例中，核酸可包含編碼來自具有如本文中之表中所示之胺基酸序列的重鏈可變區的至少一個、兩個或三個CDR的核苷酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或具有一或多個取代(例如保守取代)之序列)。在一些實施例中，核酸可包含編碼來自具有如本文中之表中所示之胺基酸序列的輕

鏈可變區的至少一個、兩個或三個CDR的核苷酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或具有一或多個取代(例如保守取代)之序列)。在一些實施例中，核酸可包含編碼來自具有如本文中之表中所示之胺基酸序列之重鏈及輕鏈可變區的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR的核苷酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或具有一或多個取代(例如保守取代)之序列)。

【0933】 在某些實施例中，核酸可包含編碼來自具有如**表2**中所示之核苷酸序列之重鏈可變區之至少一個、兩個或三個CDR的核苷酸序列，與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或能夠在本文中所描述之嚴格條件下雜交之序列)。在一些實施例中，核酸可包含編碼來自具有如**表2**中所示之核苷酸序列之輕鏈可變區之至少一個、兩個或三個CDR的核苷酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或能夠在本文中所描述之嚴格條件下雜交之序列)。在某些實施例中，核酸可包含編碼來自具有如**表2**中所示之核苷酸序列之重鏈及輕鏈可變區之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR的核苷酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或能夠在本文中所描述之嚴格條件下雜交之序列)。

【0934】 在某些實施例中，核酸可包含如**表2**中所示之核苷酸序列，或與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或能夠在本文中所描述之嚴格條件下雜交之序列)。在一些實施例中，核酸可包含如**表2**中所示之核苷酸序列之一部分，或與其實質

上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或能夠在本文中所描述之嚴格條件下雜交之序列)。該部分可編碼例如可變區(例如VH或VL)；一個、兩個或三個或更多個CDR；或一個、兩個、三個或四個或更多個構架區。

【0935】 本文所揭示之核酸包括去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸，或其類似物。聚核苷酸可為單股或雙股，且若為單股，則可為編碼股或非編碼(反義)股。聚核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及核苷酸類似物。核苷酸序列可間雜有非核苷酸組分。聚核苷酸可進一步在聚合之後諸如藉由與標記組分結合而修飾。核酸可為重組聚核苷酸，或基因體、cDNA、半合成或合成來源之聚核苷酸，其不存在於自然界中或以非天然排列形式與另一聚核苷酸連接。

【0936】 在一些態樣中，本申請案之特徵在於含有本文所描述之核酸之宿主細胞及載體。核酸可存在於單一載體或各別載體中，該單一載體或各別載體存在於同一宿主細胞或各別宿主細胞中，如下文更詳細描述。

【0937】

**載體**

本文進一步提供載體，其包含編碼本文所描述之抗體分子之核苷酸序列。

【0938】 在一實施例中，載體包含編碼本文中所描述(例如如**表1或表5**中所描述)之抗體分子之核苷酸。在另一實施例中，載體包含本文中(例如**表2**中)所描述之核苷酸序列。載體包括但不限於病毒、質體、黏質體、λ噬菌體或酵母人工染色體(YAC)。

【0939】 可以使用多種載體系統。舉例而言，一類載體係利用來源

於動物病毒(諸如牛乳頭狀瘤病毒、多瘤病毒、腺病毒、痘瘡病毒、桿狀病毒、逆轉錄病毒(勞斯肉瘤病毒(Rous Sarcoma Virus)、MMTV或MOMLV)或SV40病毒)之DNA元件。另一類載體利用來源於RNA病毒(諸如勝利基森林病毒(Semliki Forest virus)、東部馬腦炎病毒(Eastern Equine Encephalitis virus)及黃病毒(Flaviviruses))之RNA元件。

【0940】 此外，可藉由引入一或多個允許選擇經轉染宿主細胞之標記物來選擇將DNA穩定整合至其染色體中之細胞。標記物可例如提供原始營養型(至營養缺陷型宿主)、殺生物劑抗性(例如抗生素)或對於重金屬(諸如銅)之抗性或其類似者。可選標記物基因可直接連接於待表現之DNA序列，或藉由共轉化引入相同細胞中。mRNA之最佳合成亦可能需要額外元件。此等元件可以包括剪接信號以及轉錄啟動子、增強子及終止信號。

【0941】 含有構築體之表現載體或DNA序列一旦製備以用於表現，即可將表現載體轉染或引入適當宿主細胞中。多種技術可用於達成此目的，諸如原生質體融合、磷酸鈣沈澱、電穿孔、反轉錄病毒轉導、病毒轉染、基因槍、基於脂質之轉染或其他習知技術。在原生質體融合的情況下，細胞生長於培養基中且根據適當活性進行篩選。

【0942】 培養所得經轉染細胞及回收產生之抗體分子之方法及條件為熟習此項技術者已知的，且可基於本發明描述，取決於採用之特定表現載體及哺乳動物宿主細胞經改變或最佳化。

【0943】

**細胞**

本發明亦提供細胞(例如宿主細胞)，其包含編碼如本文所描述之抗體分子之核酸。舉例而言，宿主細胞可包含具有**表2**中所描述之核苷酸序

列、與其實質上同源的序列(例如與其至少約85%、90%、95%、99%或更高一致，及/或能夠在本文中所描述之嚴格條件下雜交之序列)或該等核酸中之一者的一部分之核酸分子。另外，宿主細胞可包含編碼**表1或表5**之胺基酸序列、與其實質上同源之序列(例如與其至少約80%、85%、90%、95%、99%或更高一致之序列)或該等序列中之一者之一部分的核酸分子。

【0944】 在一些實施例中，宿主細胞經基因工程改造以包含編碼本文中所描述之抗體分子之核酸。

【0945】 在某些實施例中，宿主細胞係藉由使用表現卡匣進行基因工程改造。片語「表現卡匣」係指核苷酸序列，其能夠影響與此類序列相容之宿主中之基因表現。此類卡匣可包括啟動子、具有或不具有內含子之開放閱讀框，及終止信號。亦可使用需要或有助於達成表現的額外因子，諸如誘導型啟動子。

【0946】 本發明亦提供包含本文所描述之載體的宿主細胞。

【0947】 細胞可為但不限於真核細胞、細菌細胞、昆蟲細胞或人類細胞。適合的真核細胞包括但不限於Vero細胞、HeLa細胞、COS細胞、CHO細胞、HEK293細胞、BHK細胞及MDCKII細胞。適合之昆蟲細胞包括但不限於Sf9細胞。在一實施例中，細胞(例如宿主細胞)為經分離之細胞。

【0948】

**抗體分子之用途**

本文所揭示之抗體分子以及本文所揭示之醫藥組合物具有活體外、離體及活體內治療、預防及/或診斷效用。

【0949】在一實施例中，抗體分子降低(例如抑制、阻斷或中和)APRIL之一或多種生物活性。舉例而言，可向培養物中之細胞活體外或離體，或向個體(例如人類個體)例如活體內投與此等抗體分子，以降低(例如抑制、阻斷或中和)APRIL之一或多種生物活性。在一實施例中，抗體分子抑制或實質上抑制APRIL (例如人類APRIL)與TACI、BCMA或兩者之結合。因此，在一態樣中，本發明提供一種改善個體(例如患有如本文所描述之疾病、病症或病狀或具有患上其之風險的個體)之腎功能的方法，該方法包含向個體投與本文所描述之抗體分子。腎功能之改善可包括例如減少、逆轉或預防腎功能下降的進展。在一些情況下，腎功能之改善可包括個體之腎再生。在一些實施例中，腎功能之改善包括增加個體之腎臟中之eGFR及/或減少蛋白尿。在一態樣中，本發明提供一種治療、預防或診斷個體的病症，例如本文中所描述之病症(例如IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN))、IgA血管炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)或狼瘡性腎炎)之方法，該方法包含向個體投與本文所描述之抗體分子，使得病症得到治療、預防或診斷。舉例而言，本發明提供一種用於治療、預防或診斷病症之方法，其包含使本文所描述之抗體分子與培養物中之細胞例如活體外或離體接觸，或例如活體內向個體投與本文所描述之抗體分子，該病症例如為與APRIL相關的病症(例如IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症

(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN))、IgA血管炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)或狼瘡性腎炎)。在一些實施例中，可用如本文所描述之抗體分子治療或預防之疾病、病症或病狀為與腎功能降低相關之疾病、病症或病狀。在一些實施例中，可用如本文所描述之抗體分子治療或預防之疾病、病症或病狀為與腎衰竭風險相關之疾病、病症或病狀。在一些實施例中，可用如本文所描述之抗體分子治療或預防之疾病、病症或病狀為自體免疫病症(例如自體抗體相關病症，例如IgM自體抗體相關病症)。

【0950】 如本文所使用，術語「個體」意欲包括人類及非人類動物。在一些實施例中，個體為人類個體，例如患有如下病症之人類患者：本文所描述之病症(例如IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN)))；或處於患如下病症風險下之人類患者：本文所描述之病症(例如IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN))、IgA血管炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)或狼瘡性腎炎)。在一些實施例中，個體為需要腎功能改善(例如腎功能降低的減少或逆轉及/或腎再生)之人類個體。術語「非人類動物」包括哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人

類靈長類動物。在一些實施例中，個體為人類。本文中所描述之方法及組合物適用於治療人類患者之本文中所描述之病症(例如IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN))、IgA血管炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)或狼瘡性腎炎)。

【0951】 患有如下病症之患者包括已罹患病症但(至少暫時)無症狀的患者、已顯現病症之症狀的患者或患有與該病症有關或相關之病症的患者：本文所描述之病症(例如IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN))、IgA血管炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)或狼瘡性腎炎)。

【0952】

**改善腎功能**

本文所描述之抗體分子、醫藥組合物及方法可用於改善個體(例如患有如本文所描述之疾病、病症或病狀或具有患上其之風險的個體)之腎功能。在一些實施例中，腎功能之改善包含減少、逆轉或預防腎功能降低之進展。在一些實施例中，腎功能之改善包括個體之腎再生。在一些實施例中，腎功能之改善包括增加個體之腎臟中之eGFR及/或減少蛋白尿(例如

藉由量測尿蛋白/肌酐比率(uPCR)所測定)。

【0953】 在一些實施例中，抗體分子、醫藥組合物或方法在投與該抗體分子之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內改善個體之腎功能(例如藉由量測eGFR及/或uPCR所測定)。在一些實施例中，抗體分子、醫藥組合物或方法在投與抗體分子之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45或45-50個月內改善個體之腎功能(例如藉由量測eGFR及/或uPCR所測定)。在一些實施例中，抗體分子、醫藥組合物或方法在該抗體分子的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或36次投與之後改善個體之腎功能(例如藉由量測eGFR及/或uPCR所測定)。在一些實施例中，抗體分子、醫藥組合物或方法在該抗體分子的1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45或45-50次之間的投與之後改善個體之腎功能(例如藉由量測eGFR及/或uPCR所測定)。在一些實施例中，抗體分子、醫藥組合物或方法改善腎功能(例如藉由量測eGFR及/或uPCR所測定)持續至少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或36個月之時段。在一些實施例中，抗體分子、醫藥組合物或方法改善個體之腎功能(例如藉由量測eGFR及/或uPCR所測定)持續至少1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、25-30、30-35、35-40、40-45或45-50

個月之時段。在一些實施例中，抗體分子、醫藥組合物或方法在該抗體分子的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或36次投與之後改善個體之腎功能(例如藉由量測eGFR及/或uPCR所測定)。

【0954】 在一些實施例中，如本文所描述之抗體分子的投與引起個體中之eGFR增加。在一實施例中，投與抗體分子在投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內引起eGFR增加。在一實施例中，例如在投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)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或36個月內，投與抗體分子引起eGFR增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【0955】 在一些實施例中，如本文所描述之抗體分子的投與引起個體中之uPCR降低。在一實施例中，投與抗體分子在投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內引起uPCR降低。在一實施例中，例如在投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)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或36個月內，投與抗體分子引起uPCR降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一實施例中，uPCR之該降低維持至少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或36個月。

【0956】

**血清免疫球蛋白**

在一些實施例中，如本文所描述之抗體分子的投與引起血清IgA含量降低(例如相較於該投與前)。在一實施例中，血清IgA含量之該降低維持至少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或36個月。在一實施例中，該等血清IgA含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一實施例中，該等血清IgA含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少50、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、

200、210、220、230、240或250 mg/dL。

【0957】 在一些實施例中，如本文所描述之抗體分子的投與引起血清a-g-IgA含量降低(例如相較於該投與前)。在一實施例中，血清a-g-IgA含量之該降低維持至少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或36個月。在一實施例中，該等血清a-g-IgA含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在某些實施例中，a-g-IgA包含a-g-IgA1。

【0958】 在一些實施例中，如本文所描述之抗體分子的投與引起血清IgG含量降低(例如相較於該投與前)。在一實施例中，血清IgG含量之該降低維持至少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或36個月。在一實施例中，例如在投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，血清IgG含量降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一實施例中，該等血清IgG含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750或800 mg/dL。

【0959】在一些實施例中，如本文所描述之抗體分子的投與引起血清IgM含量降低(例如相較於該投與前)。在一實施例中，血清IgM含量之該降低維持至少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或36個月。在一實施例中，該等血清IgM含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一實施例中，該等血清IgM含量在例如該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內，降低至少10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95 mg/dL。

【0960】

**治療或預防病症的方法**

本文中所描述之抗體分子、醫藥組合物及方法可用於治療或預防有需要之個體之與APRIL相關之病症或其症狀。在一些實施例中，可用如本

文所描述之抗體分子治療或預防之疾病、病症或病狀為與腎功能降低相關之疾病、病症或病狀。在一些實施例中，可用如本文所描述之抗體分子治療或預防之疾病、病症或病狀為與腎衰竭風險相關之疾病、病症或病狀。在某些實施例中，與未患有疾病、病症或病狀之個體(例如健康個體)相比，個體具有升高之蛋白尿。在一實施例中，該個體在該投與之前具有大於或等於0.75 g/g之uPCR或1 g/天尿蛋白之蛋白尿。在一實施例中，該個體在該投與之後(例如在該投與之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或36個月內)具有低於0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6或0.7 g/天的蛋白尿。可能與APRIL相關之例示性病症或病狀包括但不限於：IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN))、糖尿病性腎病變、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、癌症(例如血液癌(例如B細胞非霍奇金氏淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma)、慢性淋巴球性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症及淋巴漿細胞淋巴瘤)或實體腫瘤(例如大腸直腸癌、乳癌(例如乳房癌瘤)、食道癌(例如食道腺癌)、腦癌(例如神經膠質母細胞瘤)及腎癌(例如腎細胞癌))、免疫增殖性病症(例如單株性IgA高γ-球蛋白血症)、血管炎(例如腎臟血管炎、亨舒二氏紫癜症(IgA相關血管炎)及鏈球菌感染後腎絲球腎炎)、自體免疫病症(例如類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡症、狼瘡性腎炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、線性IgA大皰性疾病/線性免疫球蛋白A (IgA)皮膚

病及IgA介導之後天性水皰性表皮鬆解症)、IgA天疱瘡、乳糜瀉及酒精性肝硬化。在一實施例中，病症與IgA之異常表現相關。在一實施例中，使用抗體分子來治療患有本文中所描述之病症或處於罹患本文中所描述之病症之風險下的個體。

【0961】在一實施例中，與APRIL相關之病症為IgA腎病變(IgAN)或與IgAN相關之病症(例如晚期慢性腎病(CKD)、移植後IgAN、小兒IgAN、亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎、IgAN伴隨新月形腎絲球腎炎(GN))、IgA血管炎、IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)、IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)或狼瘡性腎炎)。在一實施例中，病症為IgA腎病變(IgAN)。在一實施例中，病症為患有更晚期慢性腎病(CKD) (eGFR ≥ 30或45)之個體的IgA腎病變。在一實施例中，病症為移植後IgA腎病變。在一實施例中，病症為小兒IgA腎病變。在一實施例中，病症為亨舒二氏紫癜症或皮膚血管炎。在一實施例中，病症為患有新月形腎絲球腎炎(GN)之個體的IgA腎病變。在一實施例中，病症為IgA血管炎。在一實施例中，病症為IgA大皰性皮膚病。在一實施例中，病症為IgA皮膚炎(例如IgA疱疹樣皮炎、IgA大皰性皮膚病)。在一實施例中，病症為IgM介導之神經病變(例如抗MAG周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變)。在一實施例中，病症為瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(WM)。在一實施例中，病症為狼瘡性腎炎。

【0962】在一些實施例中，可用如本文所描述之抗體分子治療或預防之疾病、病症或病狀為自體免疫病症(例如自體抗體相關病症，例如IgM自體抗體相關病症)。在實施例中，該自體抗體相關病症包含原發性

膜性腎病變、古巴士德氏病或冷凝集素病。在實施例中，可用如本文所描述之抗體分子治療或預防之疾病、病症或病狀為IgM介導之病症(例如IgM神經病變)。在實施例中，可用如本文所描述之抗體分子治療或預防之疾病、病症或病狀為腎絲球腎炎。在一些實施例中，個體並不免疫功能不全。在一實施例中，該個體相對於普通健康個體不具有降低之血清IgG含量(例如其中該個體之該等血清IgG含量相對於普通健康個體為至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

【0963】 通常以在患者之系統中保持治療有效量之抗體分子的頻率投與本文中所描述之抗體分子，直至患者恢復為止。舉例而言，可以達成對於至少約1、2、5、10、20、30或40個抗體分子與各APRIL分子結合而言足夠之血清濃度的頻率投與抗體分子。在一實施例中，每1、2、3、4、5、6或7天一次、每1、2、3、4、5或6週一次或每1、2、3、4、5或6個月一次投與抗體分子。

【0964】 投與各種抗體分子之方法在此項技術中已知且描述於下文中。所使用之抗體分子之適合用量將視個體之年齡及體重以及所使用之特定藥物而定。

【0965】 在一實施例中，向個體(例如人類個體)靜脈內投與抗體分子。在一實施例中，以如下劑量向個體投與抗體分子：0.1 mg/kg至50 mg/kg，例如0.2 mg/kg至25 mg/kg、0.5 mg/kg至10 mg/kg、0.5 mg/kg至5 mg/kg、0.5 mg/kg至3 mg/kg、0.5 mg/kg至2.5 mg/kg、0.5 mg/kg至2 mg/kg、0.5 mg/kg至1.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至1.5 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、1 mg/kg至2.5 mg/kg、1 mg/kg至3 mg/kg、

1 mg/kg至2.5 mg/kg或1 mg/kg至5 mg/kg。在一實施例中，抗體分子以約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20 mg/kg之劑量向個體投與。在一實施例中，抗體分子以約2、4或8 mg/kg之劑量向個體投與。在一實施例中，以如下固定劑量向個體投與抗體分子：10 mg至1000 mg，例如10 mg至500 mg、10 mg至250 mg、10 mg至150 mg、10 mg至100 mg、10 mg至50 mg、250 mg至500 mg、150 mg至500 mg、100 mg至500 mg、50 mg至500 mg、25 mg至250 mg、50 mg至150 mg、50 mg至100 mg、100 mg至150 mg、100 mg至200 mg或150 mg至250 mg。在一實施例中，抗體分子以約100 mg、約200 mg、約400 mg、約600 mg、約800 mg或約1000 mg或約1200 mg之劑量，例如皮下向個體投與。

【0966】在一實施例中，向個體(例如人類個體)皮下投與抗體分子。在一實施例中，抗體分子以約200 mg之劑量皮下投與。在一實施例中，抗體分子以約400 mg之劑量向個體皮下投與。在一實施例中，抗體分子以約600 mg之劑量向個體皮下投與。在一實施例中，抗體分子以約800 mg之劑量向個體皮下投與。在一實施例中，抗體分子以100 mg/mL至300 mg/mL，例如200 mg/mL之單位劑量投與。在一實施例中，抗體分子藉由皮下注射約0.5 mL至5 mL，例如1 mL、1.5 mL、2 mL、2.5 mL、3 mL、3.5 mL、4 mL、4.5 mL、5 mL、5.5 mL或6 mL投與。在一實施例中，以200 mg之劑量藉由一次1 mL皮下注射投與抗體分子。在一實施例中，以400 mg之劑量藉由一次2 mL皮下注射投與抗體分子。在一實施例中，以600 mg之劑量藉由一次2 mL皮下注射及一次1 mL皮下注射投與抗體分子。

【0967】 在一些實施例中，抗體分子投與一次。在其他實施例中，抗體分子投與超過一次。在某些實施例中，抗體分子投與至少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或36次。在一實施例中，一週一次、一週兩次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每八週一次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次投與抗體分子。在一實施例中，抗體分子一月一次投與，例如持續至少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或36個月的時段。在一實施例中，抗體分子作為單次皮下劑量投與，例如在至少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或36週的時段內。在一實施例中，一週一次、一週兩次、每兩週一次或每四週一次投與0.5 mg/kg與3 mg/kg之間或50 mg與150 mg之間的抗體分子。

【0968】 抗體分子可單獨或與第二藥劑(例如細菌性藥劑、毒素或蛋白質，例如第二抗APRIL抗體分子)結合使用。此方法包括：向需要此類治療之個體投與單獨的或與第二藥劑結合之抗體分子。抗體分子可用於遞送多種治療劑(例如毒素)或其混合物。

【0969】

*IgA腎病變*

IgA腎病變(亦稱為柏格氏病(Berger's disease/Berger disease)、柏格氏症候群(Berger's syndrome/Berger syndrome)、IgA腎炎、IgAN或並咽

喉炎性腎絲球腎炎)為全世界最普遍的慢性腎絲球疾病。保守流行病學估計提及大約5至50例/百萬(兒童)及10至40例/百萬(成人)之整體發病率。此疾病發生率呈現區域性偏向，其中在亞洲及美國具有較高流行率，在日本及中國地區具有尤其較高之疾病負荷。日本IgA腎病變之生檢確診病例預計為大約350,000。在美國，此預計為大約100,000--因此，其為成人中最常診斷之1°腎絲球疾病。儘管為相對惰性疾病，但IgA腎病變仍引起末期腎病(ESRD)，亦即在20至30年跨度內，20%至50%患者中之腎衰竭。鑒於需要藉由腎臟生檢(一種在各種臨床配置中可變化地實踐的方案)確認疾病，此等數目很可能被嚴重少報。該疾病具有針對疾病病因學、病理學及進展之遺傳、流行病學及潛在環境組分的複雜致病機制。其同樣具有在無症狀至末期腎衰竭(ESRD)範圍內之可變臨床呈現。當前無疾病特異性治療來解決原發性疾病或進展。

【0970】 顧名思義，已建立此疾病之病因學。簡言之，該疾病由IgA之沈積引起，通常呈腎臟之腎絲球膜中之免疫複合體形式。已進行此等特定免疫球蛋白之分子表徵。此等IgA屬於A1子類別(IgA1相對於IgA2)，主要為聚合的(具有J鏈介導之鍵聯)，且在介於CH1與CH2域之間的鉸鏈區中明顯不同地o-醣基化。特定言之，此等o-聚醣非均勻地缺乏β1,3半乳糖鍵聯，且因此通常稱為缺乏半乳糖的IgA1 (或gdIgA1)。由於此疾病之發病機制可涉及用於誘導腎病理學及異常生理學之多基因、多命中機制，因此IgA1可被視為所謂的自體抗原，表示IgA腎病變之多命中模型中之此第一關鍵「命中」。同樣定義此疾病之一組自體抗體，且其係指特異性識別此不同醣基化的抗原決定基且促進免疫複合體(表示所謂的「命中2」)形成的免疫球蛋白(主要為IgG)。亦應注意，IgA自身歸因於

CH2/CH3聚醣之錯誤摺疊、構形變化及其N-醣基化狀態中之可能變化而經受聚集。

【0971】 不希望受理論所束縛，咸信在一實施例中，異常醣基化的IgA1含量與IgA腎病變中之疾病及臨床結果有關。異常醣基化的IgA1已直接自腎臟生檢表徵，且在IgA腎病變患者之B細胞(扁桃體，PBMC)中觀測到異常醣基化的IgA1產生增加。患有IgA腎病變之患者血清中之半乳糖缺乏IgA1的含量與疾病進展相關(Zhao等人*Kidney Int.* 2012; 82(7):790-6)。差異凝集素染色展現相對於健康對照組，IgA腎病變患者之血清及腎絲球中之異常醣基化IgA1含量升高(Allen等人*Kidney Int.* 2001; 60(3):969-73)。

【0972】 基於此演化疾病模型，IgA腎病變可恰當地視為具有強及關鍵腎外受累之自體免疫疾病。選擇所提出之基於免疫之目標在疾病發病機制中起關鍵作用(即產生IgA及後續產生針對此目標之自體反應性抗體)之鑑別及驗證代表一種用於治療的邏輯治療策略。APRIL (TNFSF13)出於此原因表示特定聚焦區域。靶向APRIL之額外基本原理包括基於多個全面全基因體範圍(genome wide association；GWAS)研究以及IgA相關遺傳病症(例如IgA低γ球蛋白血症相關公用變數免疫球蛋白缺乏(common variable immunoglobulin deficiency；CVID))(其基因座映射TNFRSF13B (TACI)缺陷，直接暗示APRIL-TACI相互作用在調節IgA合成方面之作用)的新興基因資料。

【0973】 IgA腎病變在早期通常不引起症狀。該疾病可能在數年不被注意到，且有時在常規測試揭示在無顯微鏡下無法發現(顯微血尿)之尿液中之蛋白質及紅血球時首次診斷出。當腎功能受損時IgA腎病變之病徵

及症狀包括例如：可樂色或茶色尿液(由尿液中之紅血球引起)；可樂色或茶色尿液之重複發作，有時甚至尿液中可見血液，通常在上呼吸道或其他類型之感染期間或之後；背部側面肋下方(腹側(flank))疼痛；來自尿液中蛋白質之馬桶水中的泡沫；手部及腳部腫脹(水腫)；及高血壓。在一實施例中，病徵或症狀包括例如以下中之一或多者：血尿、蛋白尿、白蛋白尿、高血壓或早期腎病(例如需要透析或移植)。在一實施例中，病徵或症狀與例如以下中之一或多者相關：異常醣基化的IgA1、自體抗體形成、腎原性免疫複合體在腎臟中沈積或腎臟發炎及功能受損。

【0974】 IgA腎病變之典型呈現(在約40至50%病例中，更常見於年輕成人中)為間歇性血尿，其通常在非特異性上呼吸道感染之一天或兩天內開始(因此係並咽喉炎性的)。較不常見的腸胃或泌尿感染可為刺激劑。所有此等感染均使黏膜防禦活化且因此IgA抗體產生。此等發作可每幾個月不規律地出現且在大部分患者中最終衰耗。腎功能通常保持正常，但罕見地可能出現急性腎衰竭。

【0975】 較小比例(在約20%至30%之病例中，通常大齡群體)之IgA腎病變患者具有顯微血尿及蛋白尿(小於2公克/天)。此等患者可能不具有任何症狀且僅在醫生決定獲取尿液樣本時才臨床發現。因此，在其中強制進行尿液篩選的情況下(例如日本的學校兒童)，更常診斷出該疾病。

【0976】 一些(各約5%) IgA腎病變患者具有以下疾病呈現：腎病症候群(例如3至3.5公克之尿液中蛋白質損失，與較不良預後相關)；急性腎衰竭(例如，在通常恢復時，作為肉眼血尿之併發症，或歸因於通常導致慢性腎衰竭之快速進行性腎絲球腎炎)；慢性腎衰竭(例如，無先前症狀，呈現貧血、高血壓及其他腎衰竭症狀，在可能具有長期存在未偵測到之顯

微血尿及/或蛋白尿之人中)。

【0977】 多種全身性疾病可與IgA腎病變相關，諸如肝衰竭、乳糜瀉、類風濕性關節炎、反應性關節炎、僵直性脊椎炎及HIV。診斷IgA腎病變且搜尋任何相關疾病偶爾會揭露此類潛在嚴重全身性疾病。偶爾，同時存在亨舒二氏紫癜症之症狀。已懷疑一些HLA對偶基因以及補體表型為遺傳因素。

【0978】 IgA腎病變可藉由不同測試診斷，例如尿液測試、血液測試(例如用於顯示廢產物肌酐之血液含量增加)、碘酞酸鹽清除測試、腎臟成像(例如超音波、X射線或膀胱鏡檢)、腎臟生檢或其組合。

【0979】 對於具有經分離之血尿之成人患者而言，通常首先進行諸如腎臟超音波及膀胱鏡檢之測試以查明出血來源。此等測試將排除腎結石及膀胱癌，血尿之兩種其他常見泌尿病因。在兒童及較年輕成人中，病史及與呼吸道感染之相關性可使得更懷疑IgA腎病變。通常需要腎臟生檢來確認診斷。生檢樣品顯示腎絲球膜之增殖，其中免疫螢光及電子顯微法上有IgA沈積。然而，具有孤立顯微血尿(亦即無相關蛋白尿且具有正常腎功能)之患者通常不進行生檢，因為此與極佳預後相關。尿樣分析將顯示紅血球，通常呈紅血球尿管形式。亦可存在蛋白尿，通常每天小於2公克。經分離之血尿之其他腎病因包括例如薄基底膜疾病及奧爾波特氏症候群(Alport syndrome)，後者為與聽覺減弱及眼睛問題相關之遺傳性疾病。進行以用於輔助診斷之其他血液測試包括CRP或ESR、補體含量、ANA及LDH。在所有患者之50%中，蛋白電泳及免疫球蛋白含量可顯示IgA增加。

【0980】 用多種藥品治療可減緩疾病進展且幫助管理症狀，諸如高

血壓、尿液中之蛋白質(蛋白尿)及手部及腳部腫脹(水腫)。IgA腎病變之例示性療法包括例如：高血壓藥品(例如血管收縮素轉化酶(angiotensin-converting enzyme；ACE)抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(angiotensin receptor blocker；ARB))、ω-3脂肪酸、免疫抑制劑(例如皮質類固醇藥品，諸如普賴松(prednisone))、士他汀(statin)療法、黴酚酸嗎啉乙酯(mycophenolate mofetil)、環孢菌素、咪唑立賓(mizoribine)、環磷醯胺(例如與抗血小板/抗凝劑組合，或與類固醇及硫唑嘌呤組合)、腎臟透析或腎臟移植。IgA腎病變之例示性療法亦描述於Floege及Eitner *J. Am. Soc. Nephrol.* 22: 1785-1794, 2011中。IgA腎病變之其他例示性療法描述於本文中之「組合療法」部分中。

【0981】 不希望受理論所束縛，咸信在一實施例中，靶向APRIL選擇性地減少IgA。APRIL-/-小鼠具有正常的T及B淋巴球發育、活體外正常的T及B細胞增殖，但血清IgA含量降低(Castigli等人*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(11):3903-8)。IgA腎病變之新風險基因座之探索暗示涉及針對腸道病原體之免疫性的基因(Kiryluk等人*Nat Genet.* 2014; 46(11):1187-96)。APRIL之血清含量及B細胞產生在患有IgA腎病變之患者中升高，且與異常醣基化的IgA含量相關(Zhai等人*Medicine* (Baltimore). 2016; 95(11):e3099)。APRIL (TNFSF13)之血漿含量與IgA腎病變中之慢性腎病進展相關(Han等人*J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(2):439-53)。用抗APRIL抗體治療使得小鼠中之血清IgA減少、清潔腎絲球膜及發炎細胞浸潤及腎絲球損傷減少(Kim等人*PLoS One.* 2015; 10(9):e0137044)。抗APRIL抗體在骨髓及脾中保持免疫細胞恆定性(Kim等人*PLoS One.* 2015; 10(9):e0137044)。

【0982】 APRIL (TNFSF13)表示用於治療IgA腎病變之邏輯生物及治療目標。不希望受理論所束縛，咸信在一實施例中，本文所描述之抗體分子關於靶向調節APRIL介導之免疫生物學機制之功效與IgA腎病變之治療直接相關。例如具有高生物效能及/或低補體活化之本文所描述之抗APRIL抗體分子(例如人源化抗APRIL抗體分子)可用於治療IgA腎病變。在一實施例中，抗體分子對TACI及BCMA (例如活體外)具有皮莫耳APRIL結合親和力及次奈莫耳受體阻斷活性。在另一實施例中，抗體分子功能上干擾APRIL介導之下游細胞信號傳導，例如經由典型NFκB活化路徑。在一實施例中，出於臨床上緩和例如IgA腎病變患者之腎中補體募集之抗體依賴性惡化的目的，抗體分子經工程改造，例如工程改造為IgG2亞型。在一實施例中，相比於基於更耗乏性B細胞之治療方法，本文所描述之抗體分子可具有改善之安全概況，例如歸因於如鼠類模型中所示，B及T細胞恆定性之較小擾動(Kim等人*PLoS One*. 2015;10(9):e0137044)。

【0983】 本文所描述之抗體分子可用於治療或預防IgA腎病變之不同階段。在一實施例中，抗體分子用於治療與IgA腎病變相關之症狀，例如血尿、蛋白尿、白蛋白尿、高血壓、早期腎病(例如需要透析或移植)或其組合。在一實施例中，抗體分子降低異常醣基化之IgA1、自體抗體形成、腎原性免疫複合體在腎臟中之沈積、發炎及腎功能受損或其組合。在一實施例中，個體處於低風險下，例如具有輕微泌尿異常(例如微觀血尿)、正常腎絲球濾過率(GFR)及/或無高血壓。在另一實施例中，個體處於中至高風險下，例如蛋白尿大於0.5至1 g/d及/或GFR降低(例如低於30至50 ml/min)及/或具有高血壓。在又一實施例中，個體具有急性或快速GFR損失，例如因為巨觀血尿或其他常見原因患有腎病症候群或快速進行

性腎絲球腎炎(RPGN)或急性腎損傷(AKI)。在一實施例中，個體之蛋白尿大於0.5 g/天，例如0.5至1 g/天或大於1 g/天。在一實施例中，針對IgA腎病變進行治療之個體具有小於50 ml/min，例如小於30 ml/min之腎絲球濾過率(GFR)。

【0984】 本文所描述之抗體分子可用於治療各種形式之IgA腎病變或與IgA腎病變相關之病症或病狀。在一實施例中，針對IgA腎病變進行治療之個體患有更晚期慢性腎病(CKD)，其中估計GFR (eGFR)≥ 30或45。在一實施例中，針對IgA腎病變進行治療之個體患有新月形腎絲球腎炎(GN)。在一實施例中，抗體分子用於治療小兒IgA腎病變。在一實施例中，抗體分子用於治療移植後IgA腎病變。在一實施例中，抗體分子用於治療亨舒二氏紫癜症(HSP)或皮膚血管炎。在一實施例中，抗體分子不顯著改變(例如能夠保持)免疫細胞恆定性。在另一實施例中，抗體分子引起IgA之減少而非IgA之總體消除。

【0985】

*糖尿病性腎病變*

本文中所描述之抗體分子可用於治療或預防糖尿病性腎病變。糖尿病性腎病變(或稱為糖尿病性腎病)為例如由損傷腎之腎絲球中之毛細管引起之進行性腎病。其典型特徵在於由腎病症候群及腎絲球之彌漫性瘢痕。其通常係歸因於長期糖尿病，且為透析之主要原因。其歸類為糖尿病之小血管併發症。

【0986】 糖尿病性腎病變之例示性症狀包括但不限於重度疲勞、頭痛、一般病痛感覺、噁心、嘔吐、頻繁排尿、缺乏食慾、皮膚發癢或腿腫脹。糖尿病性腎病變之原因可包括例如高血糖、晚期醣基化終點產物形

成。細胞介素可涉及糖尿病性腎病變之發展。

【0987】 糖尿病可導致身體之代謝及血液循環的多種變化，其可能組合而產生過量活性氧物種。此等變化損害腎臟腎絲球，其導致白蛋白尿之標誌特徵(Cao及Cooper *J Diabetes Investig.* 2011; 2(4): 243-247)。隨著糖尿病性腎病變進展，由有孔內皮、腎絲球基底膜及上皮足細胞構成之腎絲球濾過障壁(glomerular filtration barrier；GFB愈來愈受損(Mora-Fernández等人*J. Physiol. (Lond.)* 2014; 592 (Pt 18): 3997-4012)。對腎絲球基底膜之損傷允許血液中之蛋白質漏泄通過，產生作為獨特過碘酸希夫陽性節結(periodic-acid schiff positive nodule) (金梅爾斯蒂爾-威爾遜節結(Kimmelstiel-Wilson nodule))之鮑曼空間(Bowman's space)中積聚。

【0988】 糖尿病性腎病變之診斷可基於尿液中之高白蛋白含量之量測或腎功能降低之跡象(Lewis及Maxwell Practitioner. 2014; 258(1768):13-7, 2)。白蛋白量測值可如下定義：正常白蛋白尿：泌尿白蛋白排泄< 30 mg/24 h；微白蛋白尿：泌尿白蛋白排泄在30至299 mg/24 h之範圍內；臨床(明顯)白蛋白尿：泌尿白蛋白排泄≥ 300 mg/24 h。為了測試腎功能，自血液樣本量測人的估計腎絲球濾過率(eGFR)。正常eGFR在90至120 ml/min/1.73 m2之範圍內。

【0989】 可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療糖尿病性腎病變之其他治療包括例如：血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑(例如卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril)、賴諾普利(lisinopril)或雷米普利(ramipril))、血管收縮素II受體阻斷劑(ARB)(例如坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、依貝沙坦(irbesartan)、氯沙坦(losartan)或替米沙坦(telmisartan))、鈣通道阻斷劑(例如氨氯地平(amlodipine)、地爾硫卓

(diltiazem)或維拉帕米(verapamil))、利尿劑(例如氯噻酮(chlorthalidone)、氫氯噻嗪(hydrochlorothiazide)或螺內酯(spironolactone))、β-阻斷劑(例如阿替洛爾(atenolol)、卡維洛爾(carvedilol)或美托洛爾(metoprolol))及糖尿病管理(例如控制高血壓或血糖含量，或降低膳食鹽攝入)。

【0990】

*癌症*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防癌症。可藉由本文中所描述之抗體分子治療或預防之例示性癌症包括但不限於：急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、腎上腺皮質癌、卡堡氏肉瘤(Kaposi sarcoma)、AIDS相關淋巴瘤、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤、肛門癌、闌尾癌、星形細胞瘤、非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、骨癌(例如尤文氏肉瘤(Ewing sarcoma)或骨肉瘤及惡性纖維組織細胞瘤)、腦瘤(例如星形細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、中樞神經系統非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、中樞神經系統胚胎瘤、中樞神經系統生殖細胞腫瘤、顱咽管瘤或室管膜瘤)、乳癌、支氣管腫瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt lymphoma)、類癌瘤(例如胃腸道類癌瘤)、心臟(cardiac/heart)腫瘤、胚胎瘤、生殖細胞腫瘤、淋巴瘤、子宮頸癌、膽管癌、脊索瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增生性贅瘤、大腸癌、大腸直腸癌、顱咽管瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、乳腺管原位癌(DCIS)、子宮內膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神經母細胞瘤、尤文氏肉瘤、顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫瘤、眼癌(例如眼內黑色素瘤或視網膜母細胞瘤)、輸卵管癌、骨纖維組織細胞瘤、

骨肉瘤、膽囊癌、胃(gastric/stomach)癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道基質腫瘤(GIST)、生殖細胞腫瘤(例如中樞神經系統腫瘤、顱外腫瘤、性腺外腫瘤、卵巢癌或睪丸癌)、妊娠期滋養細胞疾病、神經膠質瘤、毛細胞白血病、頭頸癌、肝細胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼內黑色素瘤、胰島細胞腫瘤、胰臟神經內分泌腫瘤、卡堡氏肉瘤、腎癌(例如腎細胞癌或威爾姆斯(Wilms)腫瘤)、蘭格漢氏細胞組織細胞增多病(Langerhans cell histiocytosis；LCH)、喉癌、白血病(例如急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)或毛細胞白血病)、唇及口腔癌、肝癌、肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC)或小細胞肺癌)、淋巴瘤(例如aids相關性伯基特淋巴瘤、皮膚T細胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、男性乳癌、骨惡性纖維組織細胞瘤及骨肉瘤、黑色素瘤(例如眼內(眼睛)黑色素瘤)、梅克爾細胞癌(Merkel cell carcinoma)、間皮瘤、轉移性鱗狀頸癌、中線道癌瘤、口腔癌、多發性內分泌瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞贅瘤、蕈樣黴菌病、骨髓發育不良症候群、骨髓發育不良/骨髓增生性腫瘤、慢性骨髓增生性腫瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、神經母細胞瘤、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、骨肉瘤及骨惡性纖維組織細胞瘤、卵巢癌(例如上皮卵巢癌或生殖細胞卵巢腫瘤)、胰臟癌、胰臟神經內分泌腫瘤(胰島細胞瘤)、乳頭狀瘤病、副神經節瘤、副鼻鼻竇及鼻腔癌、甲狀旁腺癌、陰莖癌、咽部癌症、嗜鉻細胞瘤、垂體腫瘤、胸膜肺母細胞瘤、腹膜癌、前列腺癌、直腸癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(例如尤文氏肉瘤、卡堡氏肉瘤、骨肉瘤、橫紋肌肉瘤、軟組織肉瘤或子宮肉瘤)、塞紮

里症候群(Sézary syndrome)、皮膚癌(例如黑色素瘤、梅克爾細胞癌或非黑色素瘤皮膚癌)、小腸癌、鱗狀細胞癌、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、腎盂及輸尿管移行細胞癌、尿道癌症、子宮內膜子宮癌、陰道癌、外陰癌或其轉移性病變。

【0991】 在一實施例中，癌症為血液癌，例如淋巴瘤或白血病，例如選自B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或淋巴漿細胞性淋巴瘤。在一實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。在另一實施例中，癌症為實體腫瘤，例如選自大腸直腸癌、乳癌(例如乳房癌瘤)、食道癌(例如食道腺癌)、腦癌(例如神經膠質母細胞瘤)或腎癌(例如腎細胞癌)。

【0992】 在一實施例中，抗體分子用於治療淋巴瘤。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療淋巴瘤之其他治療包括例如化學療法、免疫療法、靶向藥物療法、放射療法及幹細胞移植。例示性靶向藥物療法包括CD20抑制劑(例如利妥昔單抗(RITUXAN®或替伊莫單抗替歇坦(ibritumomab tiuxetan) (ZEVALIN®))。

【0993】 在一實施例中，抗體分子用於治療白血病。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療白血病之其他治療包括例如化學療法、免疫療法、靶向藥物療法、放射療法及幹細胞移植。例示性靶向藥物療法包括酪胺酸激酶抑制劑(例如伊馬替尼(imatinib) (GLEEVEC®)。

【0994】 在一實施例中，抗體分子用於治療多發性骨髓瘤。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療多發性骨髓瘤之其他治療包括例如化學療法、皮質類固醇、免疫療法、靶向藥物療法、放射療法及幹細胞移植。例示性靶向藥物療法包括例如沙利竇邁(thalidomide)類似物(例如沙利竇

邁(THALOMID®)、來那度胺(lenalidomide) (REVLIMID®)或泊利度胺(pomalidomide) (POMALYST®))。

【0995】 在一實施例中，抗體分子用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之其他治療包括例如血漿置換、化學療法、免疫療法、靶向藥物療法及幹細胞移植。

【0996】 在一實施例中，抗體分子用於治療大腸直腸癌。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療大腸直腸癌之其他治療包括例如手術、化學療法、放射療法、免疫療法及靶向藥物療法。例示性靶向藥物療法包括例如VEGF抑制劑(例如貝伐單抗(bevacizumab) (AVASTIN®))、EGFR抑制劑(例如西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX®)、帕尼單抗(panitumumab) (VECTIBIX®))及雙重VEGFR2-TIE2酪胺酸激酶抑制劑(例如瑞戈非尼(regorafenib) (STIVARGA®))。

【0997】 在一實施例中，抗體分子用於治療乳癌，例如乳房癌瘤。可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療乳癌之其他治療包括例如手術、化學療法、放射療法、激素療法、免疫療法及靶向藥物療法。例示性靶向藥物療法包括例如HER2抑制劑(例如曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、帕妥珠單抗(pertuzumab) (PERJETA®)、阿多曲妥珠單抗(ado-trastuzumab) (KADCYLA®)或拉帕替尼(lapatinib) (TYKERB®))或VEGF抑制劑(例如貝伐單抗(bevacizumab) (AVASTIN®))。

【0998】 在一實施例中，抗體分子用於治療食道癌，例如食道腺癌。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療食道癌之其他治療包括例如

手術、化學療法、放射療法及免疫療法。

【0999】 在一實施例中，抗體分子用於治療腦癌，例如神經膠質母細胞瘤。可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療腦癌之其他治療包括例如手術、化學療法、放射療法、放射外科手術、免疫療法及靶向藥物療法。例示性靶向藥物療法包括例如VEGF抑制劑(例如貝伐單抗(AVASTIN®))。

【1000】 在一實施例中，抗體分子用於治療腎癌，例如腎細胞癌。可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療腎癌之其他治療包括例如手術、冷凍去除、射頻去除、放射療法、免疫療法及靶向藥物療法。例示性靶向藥物療法包括例如VEGF抑制劑(例如貝伐單抗(AVASTIN®))、酪胺酸激酶抑制劑(例如阿西替尼(axitinib) (INLYTA®)、帕佐洋尼(pazopanib) (VOTRIENT®)、索拉非尼(sorafenib) (NEXAVAR®)或舒尼替尼(sunitinib) (SUTENT®)或mTOR抑制劑(例如坦羅莫司(temsirolimus) (TORISEL®)或依維莫司(everolimus) (AFINITOR®)。

【1001】

*免疫增殖性病症*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防免疫增生性病症。免疫增生性病症(亦稱為免疫增生性疾病或免疫增生性贅瘤)為免疫系統之病症，其特徵為免疫系統之初級細胞(例如B細胞、T細胞及自然殺手(NK)細胞)之異常增殖或免疫球蛋白(例如抗體)之過量產生。

【1002】 例示性免疫增生性病症包括但不限於淋巴增生性病症(LPD)、高γ-球蛋白血症及副蛋白血症。淋巴增生性病症包括若干病狀，其中淋巴球係以過量產生。其通常出現在免疫系統受損之患者中。高γ-球

蛋白血症之特徵通常通常在於血清中免疫球蛋白之含量增加。副蛋白血症或單株γ球蛋白病為血液中存在過量之單一單株γ球蛋白(例如副蛋白)。在一實施例中，抗體分子用於治療單株IgA高γ-球蛋白血症。

【1003】

*血管炎*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防血管炎。血管炎為一組藉由發炎破壞血管之病症。血管炎主要由白血球遷移及所引起損傷導致。血管炎之例示性類型包括但不限於顯微鏡下多動脈炎(多血管炎)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、亨舒二氏紫癜症及結節性多動脈炎。

【1004】 在一實施例中，抗體分子用於治療IgA血管炎。在一實施例中，抗體分子用於治療亨舒二氏紫癜症(IgA相關血管炎)。

【1005】 亨舒二氏紫癜症(HSP，亦稱為類過敏性紫癜症、風濕性紫癜症或舒亨二氏紫癜症)為最常影響兒童之皮膚及其他器官之疾病。HSP為全身性血管炎(血管炎症)且特徵在於IgA及補體組分3 (C3)之免疫複合體在小動脈、毛細管及小靜脈上之沈積。在皮膚中，疾病引起可觸的紫癜症(少量出血)；通常伴隨關節及腹部疼痛。在腎臟受累之情況下，尿液中可存在少量血液及蛋白質之損失；在較小比例之病例中，腎臟受累繼續進行至慢性腎病，甚至不可逆腎損傷。HSP常常在感染(諸如咽喉感染)之前出現。

【1006】 亨舒二氏紫癜症之症狀包括例如皮疹(紫癜症)、關節腫脹或疼痛(關節炎)、胃腸道症狀(例如腹痛、噁心、嘔吐或出血性糞便)及腎臟受累(例如尿液中之蛋白質或血液)。IgA之血清含量在HSP患者中較

高。

【1007】 用於定義亨舒二氏紫癜症之標準包括例如1990年美國風濕病學會(American College of Rheumatology，ACR)分類(Mills等人(1990). Arthritis and Rheumatism 33 (8): 1114-21)，1994年教堂山共識會議(Chapel Hill Consensus Conference，CHCC) (Jennette等人(1994) Arthritis and Rheumatism 37 (2): 187-92)，及2006年歐洲抗風濕聯盟(European League Against Rheumatism，EULAR)及小兒風濕病學會(Pediatric Rheumatology Society，PReS)分類，其包括可觸的紫癜症作為必選準則，連同以下發現中之至少一者：彌漫性腹痛、突出IgA沈積(皮膚生檢證實)、任何關節中之急性關節炎及腎臟受累(如藉由尿液中血液及/或蛋白質之存在證明) (Ozen等人(2006) Annals of Rheumatic Diseases 65 (7): 936-41)。

【1008】 可與本文所描述之抗體分子組合用於治療亨舒二氏紫癜症之其他治療包括例如用於腹部及關節疼痛之鎮痛劑、類固醇(例如經口類固醇或靜脈內甲基普賴蘇穠(類固醇)、環磷醯胺及雙吡大莫(dipyridamole)，接著普賴松之組合)。其他方案亦包括例如類固醇/硫唑嘌呤、及類固醇/環磷醯胺(有或無肝素及華法林(warfarin))或靜脈內免疫球蛋白(IVIG)。

【1009】 在另一實施例中，抗體分子用於治療急性增生性腎絲球腎炎，例如鏈球菌感染後腎絲球腎炎。

【1010】 急性增生性腎絲球腎炎為腎絲球之病症(腎絲球腎炎)或腎臟中之小血管之病症。其為細菌感染之常見併發症，通常為12、4及1 (膿皰)型鏈球菌屬(*Streptococcus*)細菌之皮膚感染且亦在鏈球菌咽炎之後，

出於此原因其亦被稱為感染後或鏈球菌感染後腎絲球腎炎。該感染使腎臟中之血管發展炎症，此妨礙腎臟器官過濾尿液之能力。

【1011】 此病症之病理生理學與免疫複合體介導之機制一致。此病症產生具有不同抗原決定子之蛋白質，其轉而對腎絲球中之部位具有親和力。一旦結合發生於腎絲球，經由與備解素相互作用，便活化補體。補體結合使得產生額外發炎介體。

【1012】 急性增生性腎絲球腎炎之症狀包括例如血尿、乏尿症、水腫、高血壓、發熱、頭痛、不適、食慾不振及噁心。

【1013】 可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療急性增生性腎絲球腎炎的其他治療包括例如血壓(BP)控制及控制患有少尿性急性腎損傷之個體中之鉀的量。

【1014】

*自體免疫性病症*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防自體免疫病症。可藉由本文所描述之抗體分子治療或預防的例示性自體免疫病症包括但不限於急性播散性腦脊髓炎(ADEM)、急性壞死性出血性腦白質炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、無γ球蛋白血症、斑禿、澱粉樣變性、僵直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗磷脂症候群(APS)、自體免疫性血管性水腫、自體免疫性再生不良性貧血、自體免疫性自主神經失調、自體免疫性肝炎、自體免疫性高脂質血症、自體免疫性免疫缺乏症、自體免疫性內耳疾病(AIED)、自體免疫性心肌炎、自體免疫性卵巢炎、自體免疫性胰臟炎、自體免疫性視網膜病變、自體免疫性血小板減少性紫癜症(ATP)、自體免疫性甲狀腺疾病、自體免疫性風疹、軸突及神經元神經病變、巴洛病

(Balo disease)、白塞氏病(Behcet's disease)、大皰性類天疱瘡、心肌症、卡斯爾曼氏疾病(Castleman disease)、乳糜瀉、卻格司氏病(Chagas disease)、慢性疲勞症候群、慢性發炎去髓鞘型多發性神經病變(CIDP)、慢性復發性多灶性骨髓炎(CRMO)、查格-施特勞斯症候群(Churg-Strauss syndrome)、瘢痕性類天疱瘡/良性黏膜類天疱瘡、克隆氏病(Crohn's disease)、科根氏症候群(Cogans syndrome)、冷凝集素病、先天性心臟阻滯、柯薩奇心肌炎(coxsackie myocarditis)、CREST疾病、自發性混合冷凝球蛋白血症、去髓鞘型神經病變、疱疹樣皮炎、皮肌炎、德維奇氏疾病(Devic's disease)(視神經脊髓炎)、盤狀狼瘡、戴斯勒氏症候群(Dressler's syndrome)、子宮內膜異位、嗜酸性球性食道炎、嗜酸性球性筋膜炎、結節性紅斑、實驗過敏性腦脊髓炎、伊凡氏症候群(Evans syndrome)、肌肉纖維疼痛、纖維化肺泡炎、巨大細胞動脈炎(顳動脈炎)、巨大細胞心肌炎、腎絲球腎炎、古巴士德氏症候群、肉芽腫並多血管炎(GPA)(以前稱為韋格納肉芽腫(Wegener's Granulomatosis))、葛瑞夫茲氏病(Graves' disease)、格-巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本氏病腦炎(Hashimoto's encephalitis)、橋本氏甲狀腺炎、溶血性貧血、亨舒二氏紫癜症、妊娠性疱疹、低γ球蛋白血症、特發性血小板減少性紫癜症(ITP)、IgA腎病變、IgG4相關之硬化性疾病、免疫調節脂蛋白、包涵體肌炎、間質性膀胱炎、幼年型關節炎、幼年型糖尿病(1型糖尿病)、幼年型肌炎、川崎症候群(Kawasaki syndrome)、蘭伯特-伊頓症候群(Lambert-Eaton syndrome)、白血球破裂性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線性IgA疾病(LAD)、全身性紅斑狼瘡(pupus)(SLE)、萊姆病(Lyme disease)、慢性梅尼爾氏疾病(Meniere's

disease)、顯微多血管炎、混合型結締組織疾病(MCTD)、穆倫氏潰爛(Mooren's ulcer)、穆哈-哈伯曼疾病(Mucha-Habermann disease)、多發性硬化、重症肌無力、肌炎、發作性睡病、視神經脊髓炎(德維奇氏)、嗜中性球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神經炎、陣發性風濕症、與鏈球菌相關之小兒自體免疫性神經精神病症(PANDAS)、副腫瘤小腦退化、陣發性夜間血紅素尿症(PNH)、帕瑞隆伯格症候群(Parry Romberg syndrome)、帕森吉-特納症候群(Parsonnage-Turner syndrome)、睫狀體扁平部炎(周邊葡萄膜炎)、天疱瘡、周邊神經病變、靜脈性腦脊髓炎、惡性貧血、POEMS症候群、結節性多動脈炎、I型、II型及III型自體免疫性多腺症候群、風濕性多肌痛、多發性肌炎、後心肌梗塞症候群、心包切開術後症候群、孕酮皮膚炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、特發性肺纖維化、壞疽性膿皮病、純紅血球發育不全、雷諾現象(raynauds phenomenon)、反應性關節炎、反射性交感神經失養症、萊特爾氏症候群(reiter's syndrome)、復發性多軟骨炎、不寧腿症候群、腹膜後纖維化、風濕熱、類風濕性關節炎、類肉瘤病、施密特氏症候群(Schmidt syndrome)、鞏膜炎、硬皮病、休格連氏症候群、精子及睪丸自體免疫性、僵硬人症候群、亞急性細菌心內膜炎(SBE)、蘇薩克氏症候群(Susac's syndrome)、交感眼炎、高安氏動脈炎(Takayasu's arteritis)、顳動脈炎/巨大細胞動脈炎、血小板減少性紫癜症(TTP)、托洛薩-亨特症候群(Tolosa-Hunt syndrome)、橫貫性脊髓炎、1型糖尿病、潰瘍性結腸炎、未分化結締組織疾病(UCTD)、葡萄膜炎、血管炎、水皰性皮膚病、白斑病、韋格納肉芽腫(亦稱為肉芽腫並多血管炎(GPA)。

【1015】在一實施例中，自體免疫病症為類風濕性關節炎、全身性

紅斑狼瘡、線性IgA大皰性疾病(例如線性免疫球蛋白A (IgA)皮膚病)或IgA介導之後天性水皰性表皮鬆解症。

【1016】在一實施例中，抗體分子用於治療類風濕性關節炎。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療類風濕性關節炎之其他治療包括例如NSAID、類固醇(例如皮質類固醇)、緩解疾病之抗風濕藥物(DMARD)(例如甲胺喋呤(TREXALL®)、來氟米特(leflunomide) (ARAVA®)、羥基氯奎(hydroxychloroquine) (PLAQUENIL®)或柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine) (AZULFIDINE®))、生物反應調節劑(例如阿巴西普(abatacept) (ORENCIA®)、阿達木單抗(adalimumab) (HUMIRA®)、阿那白滯素(anakinra) (KINERET®)、賽妥珠單抗(certolizumab) (CIMZIA®)、依那西普(etanercept) (ENBREL®)、戈利木單抗(golimumab) (SIMPONI®)、英利昔單抗(infliximab) (REMICADE®)、利妥昔單抗(RITUXAN®)及托珠單抗(tocilizumab) (ACTEMRA®)或托法替尼(Tofacitinib) (XELJANZ®))或手術。

【1017】在一實施例中，抗體分子用於治療全身性紅斑狼瘡(SLE)。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療SLE之其他治療例如：NSAID、抗瘧疾藥物(例如羥基氯奎(PLAQUENIL®)、皮質類固醇(例如普賴松)、免疫抑制劑(例如硫唑嘌呤(IMURAN®、AZASAN®)、黴酚酸酯(CELLCEPT®)、來氟米特(leflunomide) (ARAVA®)或甲胺喋呤(TREXALL®))或BAFF抑制劑(例如貝利單抗(BENLYSTA®)。

【1018】在一實施例中，抗體分子用於治療線性IgA大皰性疾病(例如線性免疫球蛋白A (IgA)皮膚病)。可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療線性IgA大皰性疾病(例如線性免疫球蛋白A (IgA)皮膚病)之其他治

療包括例如皮質類固醇(例如普賴松或普賴蘇穠)、抗生素(例如四環素、紅黴素、磺胺吡啶)、秋水仙鹼(colchicine)或黴酚酸嗎啉乙酯。

【1019】 在一實施例中，抗體分子用於治療IgA介導之後天性水皰性表皮鬆解症。可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療IgA介導之後天性水皰性表皮鬆解症的其他治療包括例如抗生素、消炎藥(例如皮質類固醇)或手術。

【1020】

*線性IgA大皰性皮膚病*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防IgA皮膚炎，例如線性IgA大皰病/線性免疫球蛋白A (IgA)皮膚病及IgA介導之後天性水皰性表皮鬆解症。線性IgA大皰性皮膚病為黏膜皮膚自體免疫疾病，其特徵為IgA線性沈積及真皮表皮連結的破壞。在一實施例中，線性IgA大皰性皮膚病為針對基底膜蛋白質(諸如透明層及下層緻密層)之自體免疫反應。基底膜將表皮錨定至真皮且有助於使皮膚穩定化。當IgA抗體靶向此類蛋白質時，基底膜不穩定化，引起緊張水皰形成。在一實施例中，線性IgA大皰性皮膚病為與另一疾病或病症(例如淋巴增生性病症、感染、潰瘍性結腸炎或全身性狼瘡(SLE))相關之藥物誘導的(例如由抗生素(例如萬古黴素)、抗高血壓劑及非類固醇消炎劑誘導)。在一實施例中，線性IgA大皰性皮膚病可具有特發性起源。在兒童中，線性IgA大皰性皮膚病之病變一般位於小腹、會陰區域及大腿內側。在成人中，病變一般位於伸肌表面、軀幹、臀部及面部。

【1021】 線性IgA大皰性皮膚病之例示性症狀包括但不限於：前驅性瘙癢、自眼睛灼燒及排放、在紅色或正常呈現皮膚基底上形成緊張水

皰、水皰聚類(其引起珠寶病徵典型聚類，或沿著水皰邊緣產生串珠病徵)及/或在炎症部位處散佈的紅色凸塊或斑塊。

【1022】 線性IgA大皰性皮膚病可使用臨床、免疫學、組織病理學測試診斷。通常進行水皰之皮膚生檢，且亦可進行免疫螢光，以偵測沿著基底膜區域存在呈線性圖案的IgA沈積，其通常指示線性IgA大皰性皮膚病。

【1023】 可與本文所描述之抗體分子組合用於治療線性IgA大皰性皮膚病之其他治療包括例如二胺苯碸、磺醯胺、磺胺吡啶、黴酚酸嗎啉乙酯、皮質類固醇(例如普賴松或普賴蘇穠)、秋水仙鹼)、抗生素(例如四環素、紅黴素、磺胺吡啶)、菸鹼醯胺或手術。

【1024】

*IgM介導之神經病變*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防IgM介導之神經病變，例如抗髓鞘相關醣蛋白(MAG)周邊神經病變或與抗GM1抗體相關之IgM介導之神經病變。在一實施例中，本文所描述之抗體分子可用於治療或預防抗MAG。抗MAG神經病變之特徵在於發展針對髓鞘相關醣蛋白(MAG)之自體抗體，其發現於髓鞘及神經鞘細胞中。此等自體抗體可削弱MAG功能及神經元信號傳導，導致神經功能損失及感覺及運動功能問題。在一實施例中，抗MAG神經病變由單株γ球蛋白病，例如IgM單株γ球蛋白病造成。

【1025】 抗MAG神經病變之例示性症狀包括但不限於感覺損失，例如腳趾及手指之感覺損失、振動感覺損失、步態不穩、手部及腿震顫或無力。

【1026】 可使用臨床特徵、電診斷研究及血清IgM蛋白質含量之量測來診斷抗MAG神經病變。

【1027】 可與本文所描述之抗體分子組合用於治療抗MAG神經病變之其他治療包括環磷醯胺、利妥昔單抗(RITUXAN®)、血漿置換或靜脈內免疫球蛋白(IvIg)。

【1028】 在一實施例中，本文所描述之抗體分子可用於治療或預防與抗GM1神經節苷脂抗體相關之IgM介導之神經病變，例如多灶性運動神經病變(MMN)。MMN之特徵為進行性無征狀肌肉無力及萎縮。在一實施例中，針對MMN治療之個體具有IgM抗GMI1神經節苷脂抗體。例示性症狀包括但不限於功能性運動缺陷、神經節苷脂積聚、CSF蛋白增加、肌肉痙攣、肌腱反射減少、進行性肌無力、手及下臂無力、痙攣、非自主性收縮或抽搐、腕下垂或足下垂或受影響肌肉萎縮。在一實施例中，MMN係由異常免疫反應造成。可使用臨床特徵、電診斷研究及血清IgM蛋白質含量之量測來診斷MMN。可與本文所描述之抗體分子組合用於治療MMN之其他治療包括靜脈內免疫球蛋白(IvIg)、利妥昔單抗(RITUXAN®)、環磷醯胺或物理療法。

【1029】

*瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症為血液癌，通常其特徵在於在骨髓中過量的淋巴漿細胞性細胞。在一實施例中，瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症分類為淋巴漿細胞性淋巴瘤。此等異常細胞一般包含淋巴球及B細胞之特徵且展現IgM之異常表現，例如其產生過量IgM。在一實施例中，過量

IgM可累積於各種器官中，例如心臟及/或腎臟中，從而產生澱粉樣變性。在一實施例中，淋巴漿細胞性細胞在不同組織中之積聚可導致肝腫大、脾腫大或淋巴結增大。

【1030】 瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症可為緩慢生長型淋巴瘤。在一實施例中，瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症可為臨床上不顯著且惰性的。在一實施例中，瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症可為臨床上顯著的。在一實施例中，瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症係由基因突變之組合造成，例如*MYD88*基因及/或*CXCR4*基因中之突變。

【1031】 瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之例示性症狀包括但不限於容易瘀傷、鼻出血、牙齦出血、疲乏、體重減輕、周邊神經病變(手部及腳部麻木)、貧血、發熱、頭痛、呼吸短促、視力變化(例如視力模糊或喪失)、眩暈、共濟失調、冷凝球蛋白血症、意識模糊或盜汗。

【1032】 瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症可藉由血液測試以偵測例如血球計數、血液中之IgM蛋白質含量及/或量測器官功能(例如腎臟及/或肝功能)來診斷。亦可使用骨髓生檢及/或成像測試，例如CT掃描或PET掃描來診斷及/或預測瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症。

【1033】 可與本文所描述之抗體分子組合用於治療瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症之其他治療包括例如血漿置換、化學療法、免疫療法、靶向藥物療法及幹細胞移植。

【1034】

*狼瘡性腎炎*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防狼瘡性腎炎。狼瘡性腎炎為一種自體免疫性病症，其為可造成全身性紅斑狼瘡(SLE)之最嚴重器官

表現的腎絲球腎炎形式。狼瘡性腎炎在腎臟中產生自體抗體，其引起炎症，例如腎元炎症，且削弱腎功能，例如廢料移除及過濾。其可導致永久性瘢痕形成及腎損傷且可能導致末期腎病(ESRD)。狼瘡性腎炎通常在罹患狼瘡五年內在個體中有所進展。

【1035】 狼瘡性腎炎之例示性症狀包括但不限於尿液中之血液(血尿)、蛋白尿、泡沫尿(例如由於尿液中之過量蛋白質而引起之泡沫尿)、尿頻、水腫、關節疼痛、高血壓、手、踝及足部腫脹、血液中之過量肌酐含量、肌肉疼痛、體重增加、未知病因發熱、通常侷限於面部(例如跨越鼻及面部)之紅色皮疹。

【1036】 狼瘡性腎炎之診斷可基於尿液分析以及血液、細胞管型(例如通常見於血液及/或腎小管中之細胞片段)及尿液中之蛋白質含量的量測。診斷亦可基於血液測試以估計腎功能，例如在存在或不存在血尿素氮(BUN)測試下之肌酐血液測試。此外，為了測試腎功能，可自血液樣本量測人的估計腎絲球濾過率(eGFR)。亦可進行腎臟生檢，其可用於對狼瘡性腎炎分級。在一實施例中，狼瘡性腎炎分類為國際腎病學會/腎病理學會 (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society，ISN/RPS)分類系統下之六個階段之一，其包括最小腎絲球膜腎絲球腎炎(I類)、腎絲球膜增生性狼瘡性腎炎(II類)、局灶性狼瘡性腎炎(<50%腎絲球) (III類)、彌漫性區段性或全域狼瘡性腎炎(>50%腎絲球) (IV類)、膜性腎炎(V類)或晚期硬化性狼瘡性腎炎(VI類)。

【1037】 可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療狼瘡性腎炎之其他治療包括但不限於：環磷醯胺、黴酚酸嗎啉乙酯、鈣調神經磷酸酶抑制劑(例如硫唑嘌呤或他克莫司(tacrolimus))、環孢靈A、羥基氯奎、利妥

昔單抗(RITUXAN®)、貝利單抗、透析、腎臟移植、皮質類固醇血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑與血管收縮素受體阻斷劑(ARB)、利尿劑、β阻斷劑及/或鈣離子通道阻斷劑。

【1038】

*其他病症*

本文所描述之抗體分子可用於治療或預防其他病症，例如IgA天疱瘡、乳糜瀉或酒精性肝硬化。

【1039】 在一實施例中，抗體分子用於治療或預防IgA天疱瘡。可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療IgA天疱瘡之其他治療包括例如：皮質類固醇、免疫抑制劑(例如硫唑嘌呤(IMURAN®)、甲胺喋呤(TREXALL®)或黴酚酸嗎啉乙酯(CELLCEPT®))、CD-20抑制劑(例如利妥昔單抗(RITUXAN®)、抗生素、抗病毒劑或抗真菌劑。

【1040】 在一實施例中，抗體分子用於治療或預防乳糜瀉。可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療乳糜瀉之其他治療包括例如無麩質膳食、維生素或礦物質補充品或類固醇。

【1041】 在一實施例中，抗體分子用於治療或預防酒精肝硬化。可與本文所描述之抗體分子組合使用來治療酒精性肝硬化之其他治療包括例如免疫抑制劑(例如硫唑嘌呤、普賴松、硫唑嘌呤、環孢靈或甲胺喋呤)或肝移植。

【1042】

**組合療法**

抗體分子可與其他療法組合使用。舉例而言，組合療法可包括與一或多種額外治療劑(例如本文中所描述之一或多種額外治療劑)共同調配及/

或共同投與之抗體分子。在其他實施例中，抗體分子與其他治療性治療模式(例如本文所描述之其他治療性治療模式)組合投與。此類組合療法可有利地利用較低之所投與治療劑用量，由此避免與各種單一療法相關聯之可能毒性或併發症。

【1043】 如本文所用，「組合」投與意謂在個體罹患病症之前或在個體罹患病症過程期間將兩種(或更多種)不同治療遞送至個體。在一實施例中，預防性遞送兩種或更多種治療，例如在個體患上病症或診斷患有病症之前遞送。在另一實施例中，在個體發展或診斷患有病症之後遞送兩種或更多種治療。在一些實施例中，一種治療之遞送在開始第二治療之遞送時仍存在，以致存在重疊。此在本文中有時稱為「同時」或「並行遞送」。在其他實施例中，一種治療之遞送在另一種治療之遞送開始之前結束。在任一情況之一些實施例中，療法由於組合投藥而更有效。舉例而言，與在不存在第一治療之情況下投與第二治療時所發現相比，第二治療更有效，例如使用較少第二治療即可發現同等作用，或第二治療以更大的程度減少症狀，或對於第一治療發現類似情形。在一些實施例中，遞送使得症狀減少，或與病症相關之其他參數大於一種治療在另一種治療不存在下遞送所觀測到的參數。兩種治療之作用可部分相加，完全相加或大於相加。遞送可使得所遞送之第一治療之作用在遞送第二治療時仍可偵測。

【1044】 在某些實施例中，額外藥劑為第二抗體分子，例如不同於第一抗體分子之抗體分子。在一些實施例中，第二抗體分子為抗APRIL抗體分子(例如與第一抗體分子不同之抗APRIL抗體分子)。可組合使用之例示性抗體分子包括但不限於**表1或表5**中所列之抗體分子之任何組合。在一實施例中，第二抗體分子為西貝仁單抗、或其功能片段、變異體或衍生

物。

【1045】在一實施例中，抗體分子與TACI-IgG融合蛋白組合投與。在一實施例中，抗體分子與泰它西普或其功能片段、變異體或衍生物組合投與。

【1046】在一實施例中，抗體分子與C1抑制劑(例如C1s抑制劑)組合投與。在一實施例中，抗體分子與舒敏單抗或其功能片段、變異體或衍生物組合投與。

【1047】在一實施例中，抗體分子與抗CD20抗體分子組合投與。在一實施例中，抗體分子與利妥昔單抗或其功能片段、變異體或衍生物組合投與。

【1048】在一實施例中，抗體分子與第二療法組合投與以治療或預防IgA腎病變。在一實施例中，抗體分子與第二療法組合投與以治療或預防IgA腎病變伴隨新月形腎絲球腎炎(GN)。

【1049】在一實施例中，抗體分子與血管收縮素轉化酶(angiotensin-converting-enzyme；ACE)抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)組合投與。

【1050】在一實施例中，抗體分子與Fc誘餌受體，例如可溶性Fc受體組合投與。在一實施例中，可溶性Fc受體為可溶性Fc-γ受體IIB。在一實施例中，可溶性Fc受體為SM101/BAX 1810 (Baxalta)。在一實施例中，可溶性Fc受體係以如下劑量投與：1 mg/kg至50 mg/kg，例如5 mg/kg至15 mg/kg、12 mg/kg至24 mg/kg或20 mg/kg至30 mg/kg。

【1051】在一實施例中，抗體分子與儲存庫促皮質素(repository corticotropin) (ACTHAR®)組合投與。儲存庫促皮質素為促腎上腺皮質

激素(ACTH)類似物。在一實施例中，以50 U至150 U，例如80 U至120 U之劑量藉由皮下注射投與儲存庫促皮質素，一週兩次或三次。在一實施例中，以120 U之劑量藉由皮下注射投與儲存庫促皮質素，例如一週一次、兩次或三次。

【1052】在一實施例中，抗體分子與黴酚酸嗎啉乙酯(MMF)組合投與。黴酚酸嗎啉乙酯為黴酚酸2-(N-味啉基)乙酯(MPA)、免疫抑制劑及肌苷單磷酸去氫酶(IMPDH)抑制劑。在一實施例中，以0.5 g至2 g，例如1 g至1.5 g或1.5 g至2 g之劑量經口或靜脈內投與黴酚酸嗎啉乙酯，例如一天一次、兩次或三次。

【1053】在一實施例中，抗體分子與硼替佐米(bortezomib)(VELCADE®)組合投與。硼替佐米，亦稱為[(1R)-3-甲基-1-({(2S)-3-苯基-2-[(吡咁-2-基羰基)胺基]丙醯基}胺基)丁基]硼酸(boronic acid)，為蛋白酶體抑制劑。在一實施例中，硼替佐米以0.5 mg/m$^2$至2.5 mg/m$^2$，例如1 mg/m$^2$至1.5 mg/m$^2$之劑量，例如每三天或每週投與。

【1054】在一實施例中，抗體分子與異嘌呤醇(allopurinol)(ZYLOPRIM®)組合投與。異嘌呤醇，亦稱為1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶4(2H)-酮，為一種嘌呤類似物。在一實施例中，以約50 mg至1000 mg，例如100 mg至600 mg或200至300 mg之劑量經口投與異嘌呤醇，例如一天一次或兩天一次。

【1055】在一實施例中，抗體分子與普賴松及/或環磷醯胺組合投與。在一實施例中，以0.2 mg/kg至2 mg/kg，例如0.5 mg/kg至1 mg/kg之劑量投與普賴松，例如一天一次。在一實施例中，以0.2 g至2 g，例如0.5 g至1 g之投與環磷醯胺，例如一天一次。

【1056】在一實施例中，抗體分子與利妥昔單抗(RITUXAN®)組合投與。利妥昔單抗為嵌合抗CD20單株抗體。在一實施例中，利妥昔單抗以100 mg/m$^2$與500 mg/m$^2$之間，例如200 mg/m$^2$與450 mg/m$^2$之間或300 mg/m$^2$與400 mg/m$^2$之間的劑量經靜脈內投與，例如每週一次、每兩週一次、每四週一次或每八週一次。

【1057】在一實施例中，抗體分子與布里莫德(blisibimod)組合投與。布里莫德，亦稱為A-623或AMG 623，為一種B細胞活化因子(BAFF，亦稱為B淋巴球刺激因子或BLyS)之選擇性拮抗劑。

【1058】在一實施例中，抗體分子與布地奈德一起投與。在一實施例中，布地奈德為NEFECON®，一種釋放布地奈德之口服調配物。

【1059】在一實施例中，抗體分子與纈沙坦(valsartan)及/或普羅布可(probucol)一起投與。在一實施例中，以50毫克/天至200毫克/天，例如80毫克/天至160毫克/天之劑量投與纈沙坦。在一實施例中，以500毫克/天至1000毫克/天，例如700毫克/天至800毫克/天之劑量投與普羅布可。

【1060】在一實施例中，抗體分子與OPL-CCL2-LPM組合投與。OPL-CCL2-LPM為重組融合蛋白質，其包含與痢疾志賀氏菌(*Shigella dysenteriae*)全毒素(SA1)之酶活性A1域之截短形式融合的人類CCL2 (單核球化學引誘劑蛋白質-1)趨化因子。在一實施例中，以0.001 mg/kg至1 mg/kg，例如0.01 mg/kg至0.5 mg/kg或0.05 mg/kg至0.1 mg/kg之劑量例如靜脈內投與OPL-CCL2-LPM。

【1061】在一實施例中，抗體分子與甲基普賴蘇穠組合投與。在一實施例中，以0.1 mg/kg至2 mg/kg/天，例如0.2 mg/kg/天至1.5 mg/kg/天或0.5 mg/kg/天至1 mg/kg/天之劑量例如經口投與甲基普賴蘇穠。

【1062】在一實施例中，抗體分子與西羅莫司(sirolimus)組合投與。西羅莫司，亦稱為雷帕黴素(rapamycin)，可經由對於mTOR之作用而抑制IL-2及其他細胞介素受體依賴性信號傳遞機制，且從而阻斷T及B細胞之活化。在一實施例中，以0.2 mg/天至2 mg/天，例如0.5 mg/天至1 mg/天之劑量投與西羅莫司。

【1063】在一實施例中，抗體分子與腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system；RAS)阻斷劑組合投與。舉例而言，RAS阻斷劑可為血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑或AT1受體阻斷劑(ARB)。可與本文所描述之抗體分子組合使用之例示性ACE抑制劑包括例如：貝那普利(benazepril) (LOTENSIN®)、卡托普利(captopril)、依那普利(enalapril) (VASOTEC®)、福辛普利(fosinopril)、賴諾普利(lisinopril) (ZESTRIL®)、莫西普利(moexipril) (UNIVASC®)、培哚普利(perindopril) (ACEON®)、喹那普利(quinapril) (ACCUPRIL®)、雷米普利(ramipril) (ALTACE®)或群多普利(trandolapril) (MAVIK®)。可與本文所描述之抗體分子組合使用之例示性AT1受體阻斷劑包括例如坎地沙坦(candesartan) (ATACAND®)、依普羅沙坦(eprosartan) (TEVETEN®)、依貝沙坦(irbesartan) (AVAPRO®)、氯沙坦(losartan) (COZAAR®)、奧美沙坦(olmesartan) (BENICAR®)、替米沙坦(telmisartan) (MICARDIS®)或纈沙坦(DIOVAN®)。

【1064】在一實施例中，抗體分子與福他替尼(fostamatinib)組合投與。福他替尼為活性化合物塔馬替尼(tamatinib) (R-406)之前藥，該活性化合物塔馬替尼為酶脾酪胺酸激酶(Syk)之抑制劑。在一實施例中，以約50 mg至200 mg，例如100 mg至150 mg之劑量例如經口投與福他替尼，

例如每天一次。

【1065】 在一實施例中，抗體分子與帕利骨化醇(paricalcitol)組合投與。在一實施例中，以約0.2 mg至2 mg，例如0.5 mg至1 mg之劑量投與帕利骨化醇，例如每天一次。

【1066】 在一實施例中，抗體分子與雷米普利(ramipril)組合投與。在一實施例中，以約0.5 mg至5 mg，例如1 mg至4 mg或2 mg至3 mg之劑量投與雷米普利，例如每天一次。

【1067】 在一實施例中，抗體分子與血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑組合投與。在一實施例中，ACE抑制劑為依那普利(enalapril)(VASOTEC®)。

【1068】 在一實施例中，抗體分子與免疫抑制劑組合投與。在一實施例中，免疫抑制劑為他克莫司。他克莫司，亦稱為FK-506或藤黴素(fujimycin)，為一種巨環內酯鈣調神經磷酸酶抑制劑。

【1069】 在一實施例中，抗體分子與ω-3脂肪酸組合投與。

【1070】 在一實施例中，抗體分子與CCX168組合投與。CCX168為經口投與之C5aR抑制劑。

【1071】 本文中之「治療或預防病症之方法」章節中亦描述可與本文中所描述之抗體分子或組合物組合使用以治療或預防其他病症之例示性療法。

【1072】

**診斷之方法**

在一些態樣中，本發明提供一種用於活體外(例如生物樣本中，諸如生檢或血液樣本)或活體內(例如在個體中活體內成像)偵測APRIL之存在

之診斷方法。該方法包括：(i)使樣本與本文所描述之抗體分子接觸，或向個體投與該抗體分子；(視情況) (ii)使參考樣本(例如對照樣本(例如對照生物樣本，諸如生檢或血液樣本))或對照個體與本文所描述之抗體分子接觸；及(iii)偵測樣本或個體或與對照樣本或個體中之抗體分子與APRIL之間的複合體的形成，其中樣本或個體相對於對照樣本或個體中複合體之形成的變化(例如統計學上顯著變化)指示樣本中存在APRIL。可藉由可偵測物質直接或間接標記抗體分子以促進結合或非結合抗體之偵測。適合之可偵測物質包括各種酶、輔基、螢光材料、發光材料及放射性材料，其如上文所述且更詳細地描述於下文中。

【1073】 指用於偵測多肽(例如APRIL)或編碼多肽之核酸的樣本的術語「樣本」包括但不限於細胞、細胞溶解物、細胞之蛋白質或膜提取物、體液(諸如血液)或組織樣本(諸如生檢體)。

【1074】 可藉由量測或觀察與APRIL結合之抗體分子或未結合之抗體分子來偵測抗體分子與APRIL之間的複合體形成。可使用任何適合的偵測分析，且習知偵測分析包括酶聯免疫吸附分析(ELISA)、放射免疫分析(RIA)或組織免疫組織化學。作為標記抗體分子的替代方案，可藉由競爭免疫分析，使用經可偵測物質標記之標準物及未標記之抗體分子來分析樣本中的APRIL的存在。在此分析中，合併生物樣本、所標記之標準物及抗體分子且測定結合於未標記結合分子的所標記標準物之量。樣本中APRIL之量與同抗體分子結合的經標記之標準物之量成反比。

【1075】 本文所描述之抗體分子可用於診斷可藉由本文所描述之抗體分子治療或預防之病症。本文中所描述之偵測或診斷方法可與本文所描述之方法其他方法組合使用以治療或預防本文中所描述之病症。

【1076】

**其他態樣及實施例**

在一態樣中，本發明之特徵在於一種組合物，例如醫藥組合物，其包含本文所描述之抗體分子。在一實施例中，組合物進一步包含醫藥學上可接受之載劑。

【1077】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種核酸分子，其編碼本文所描述之抗體分子之重鏈可變區(VH)、輕鏈可變區(VL)或其兩者。在一實施例中，核酸分子編碼本文所描述之抗體分子之重鏈(HC)、輕鏈(LC)或兩者。在一態樣中，本發明之特徵在於一種載體，其包含本文所描述之核酸分子。在一態樣中，本發明之特徵在於一種細胞，例如經分離細胞，其包含本文所描述之核酸分子或本文所描述之載體。

【1078】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種套組，其包含本文所描述之抗體分子及抗體分子之使用說明。

【1079】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種容器，其包含本文所描述之抗體分子。

【1080】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種產生抗APRIL抗體分子之方法，該方法包含在允許產生抗體分子之條件下培養本文中所描述之細胞，由此產生抗體分子。

【1081】 在一實施例中，該方法進一步包含分離抗體分子。

【1082】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA腎病變之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，藉此治療IgA腎病變。

【1083】 在一實施例中，向個體靜脈內投與抗體分子。

【1084】在一實施例中，以如下劑量向個體投與抗體分子：0.1 mg/kg至50 mg/kg，例如0.2 mg/kg至25 mg/kg、0.5 mg/kg至10 mg/kg、0.5 mg/kg至5 mg/kg、0.5 mg/kg至3 mg/kg、0.5 mg/kg至2.5 mg/kg、0.5 mg/kg至2 mg/kg、0.5 mg/kg至1.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至1.5 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、1 mg/kg至2.5 mg/kg、1 mg/kg至3 mg/kg、1 mg/kg至2.5 mg/kg或1 mg/kg至5 mg/kg。

【1085】在一實施例中，以如下固定劑量向個體投與抗體分子：10 mg至1000 mg，例如10 mg至500 mg、10 mg至250 mg、10 mg至150 mg、10 mg至100 mg、10 mg至50 mg、250 mg至500 mg、150 mg至500 mg、100 mg至500 mg、50 mg至500 mg、25 mg至250 mg、50 mg至150 mg、50 mg至100 mg、100 mg至150 mg、100 mg至200 mg或150 mg至250 mg。

【1086】在一實施例中，一週一次、一週兩次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每八週一次、每月一次、每兩個月一次或每三個月一次投與抗體分子。

【1087】在一實施例中，投與抗體分子降低周邊組織中，例如血清、黏膜組織、骨髓或其任何組合中之IgA含量。

【1088】在一實施例中，投與抗體分子降低IgA1含量。在一實施例中，投與抗體分子降低呈聚合形式之IgA1 (pIgA1)之含量。在一實施例中，投與抗體分子降低具有O鍵聯醣基化變異之IgA1 (例如CH1鉸鏈區中之半乳糖組成異常或減少)之含量。

【1089】在一實施例中，該方法進一步包含測定來自個體，例如選自血清、黏膜組織或骨髓之周邊組織樣本中IgA之含量。

【1090】 在一實施例中，該方法進一步包含向個體投與針對IgA腎病變之第二療法。在一實施例中，第二療法選自血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)、ω-3脂肪酸、免疫抑制劑(例如皮質類固醇，例如普賴松)、士他汀、黴酚酸嗎啉乙酯或其任何組合。

【1091】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療糖尿病性腎病變之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，藉此治療糖尿病性腎病變。

【1092】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療癌症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，藉此治療癌症。

【1093】 在一實施例中，癌症為血液癌。在一實施例中，血液癌係選自B細胞非霍奇金氏淋巴瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症或淋巴漿細胞淋巴瘤。在一實施例中，癌症為多發性骨髓瘤。

【1094】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療免疫增生性病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，藉此治療免疫增生性病症。

【1095】 在一實施例中，免疫增生性病症為單株IgA高γ-球蛋白血症。

【1096】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療血管炎之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，藉此治療血管炎。

【1097】 在一實施例中，血管炎為腎血管炎。在一實施例中，血管

炎為IgA相關血管炎(例如亨舒二氏紫癜症)或鏈球菌感染後腎絲球腎炎。

【1098】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療自體免疫病症之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，藉此治療自體免疫病症。

【1099】 在一實施例中，自體免疫病症係選自類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、線性IgA大皰性疾病(例如線性免疫球蛋白A (IgA)皮膚病)或IgA介導之後天性水皰性表皮鬆解症(EBA)。

【1100】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療IgA天疱瘡之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，藉此治療IgA天疱瘡。

【1101】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療乳糜瀉之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，從而治療乳糜瀉。

【1102】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種治療酒精性肝硬化之方法，該方法包含向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，藉此治療酒精性肝硬化。

【1103】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種降低細胞或個體中之IgA含量之方法，該方法包含使細胞或個體與本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物接觸，或向有需要之個體投與有效量之本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物，從而降低IgA含量。

【1104】 在一實施例中，向個體靜脈內投與抗體分子。

【1105】 在一實施例中，以如下劑量向個體投與抗體分子：0.1 mg/kg至50 mg/kg，例如0.2 mg/kg至25 mg/kg、0.5 mg/kg至10 mg/kg、

0.5 mg/kg至5 mg/kg、0.5 mg/kg至3 mg/kg、0.5 mg/kg至2.5 mg/kg、0.5 mg/kg至2 mg/kg、0.5 mg/kg至1.5 mg/kg、0.5 mg/kg至1 mg/kg、1 mg/kg至1.5 mg/kg、1 mg/kg至2 mg/kg、1 mg/kg至2.5 mg/kg、1 mg/kg至3 mg/kg、1 mg/kg至2.5 mg/kg或1 mg/kg至5 mg/kg。

【1106】 在一實施例中，以如下固定劑量向個體投與抗體分子：10 mg至1000 mg，例如10 mg至500 mg、10 mg至250 mg、10 mg至150 mg、10 mg至100 mg、10 mg至50 mg、250 mg至500 mg、150 mg至500 mg、100 mg至500 mg、50 mg至500 mg、25 mg至250 mg、50 mg至150 mg、50 mg至100 mg、100 mg至150 mg、100 mg至200 mg或150 mg至250 mg。

【1107】 在一實施例中，一週一次、一週兩次、每兩週一次、每三週一次、每四週一次、每八週一次、一月一次、每兩個月一次、每三個月一次投與抗體分子。

【1108】 在一實施例中，投與抗體分子降低周邊組織中，例如血清、黏膜組織、骨髓或其任何組合中之IgA含量。

【1109】 在一實施例中，投與抗體分子降低IgA1含量。在一實施例中，投與抗體分子降低呈聚合形式之IgA1 (pIgA1)之含量。在一實施例中，投與抗體分子降低具有O鍵聯醣基化變異之IgA1 (例如CH1鉸鏈區中之半乳糖組成異常或減少)之含量。

【1110】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種本文所描述之抗體分子或本文所描述之組合物之用途，其用於治療本文所描述之病症或用於製造用於治療本文所描述之病症的藥劑。

【1111】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種本文所描述之抗體

分子或本文所描述之組合物，其用於治療本文所描述之病症。

【1112】 在一態樣中，本發明之特徵在於一種偵測APRIL分子之方法，該方法包含使來自個體之細胞或樣本與本文所描述之抗體分子接觸，由此偵測APRIL分子。

【1113】 在一實施例中，抗體分子與可偵測標記偶合。在一實施例中，活體外或離體偵測APRIL分子。在另一實施例中，活體內偵測APRIL分子。

【1114】

**實例**

**實例1：抗APRIL抗體分子對於血清異常醣基化IgA含量之影響**

在此研究中，當投與例示性抗APRIL抗體分子mAb 2419-1406後，觀測到血清異常醣基化IgA (a-g IgA)含量相對於基線劑量依賴性降低，且劑量反應一般按至最低點之時間(time to nadir)觀測。

【1115】

*結果*

在抗體給藥之後，觀測到血清a-g IgA時間點含量相對於基線劑量依賴性降低。血清a-g IgA之最大平均(中值)降低百分比在0.5 mg/kg組中(對應於觀測到的3.554 [2.730] μg/mL)的-24.35% (-28.13%)至12.0 mg/kg組中(對應於觀測到的1.920 [1.750] μg/mL)的-71.61% (-68.94%)之範圍內，且劑量反應一般按至最低點之時間觀測，其出現在第4週(0.5 mg/kg組)及第12週(12.0 mg/kg群) (**表10**)。

【1116】 血清a-g IgA含量抑制為可逆的，其中劑量反應恢復時間(dose response in time to recovery)在追蹤期期間：0.5、2.0、6.0及12.0

mg/kg組之平均(中值)變化百分比在給藥後第16週分別為-18.16% (-21.43%)、-15.41% (-8.25%)、-9.93% (-21.21%)及-50.05% (-45.65%)(**表10**)。總體而言，對於個體整體而言，日本及非日本個體之趨勢總體上類似(**圖1**)。

**表10. 異常醣基化免疫球蛋白A：按治療之概述--任何種族(藥效學群體)**

| 統計資料 | 基線 | 第4週 觀測值 | 第4週 變化% | 第8週 觀測值 | 第8週 變化% | 第12週 觀測值 | 第12週 變化% | 第16週 觀測值 | 第16週 變化% |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **a-g IgA (μg/mL)：安慰劑** | | | | | | | | | |
| 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, Max | 2.750, 8.280 | 1.960, 8.970 | -28.7, 51.8 | 2.460, 7.910 | -18.4, 32.5 | 2.840, 6.870 | -28.3, 16.2 | 2.370, 8.400 | -33.2, 42.1 |
| **a-g IgA (μg/mL)：抗體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, Max | 2.660, 10.700 | 2.270, 7.690 | -44.6, -5.3 | 2.270, 8.120 | -36.6, -5.9 | 2.430, 6.680 | -38.0, 20.0 | 2.600, 7.700 | -38.2, 10.8 |
| **a-g IgA (μg/mL)：抗體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, Max | 4.660, 7.540 | 1.510, 3.870 | -67.6, -44.5 | 2.320, 5.310 | -54.6, -8.9 | 2.510, 6.740 | -51.5, -10.6 | 2.820, 7.560 | -45.6, 1.7 |
| **a-g IgA (μg/mL)：抗體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 (-20.94) | 5.771 | -9.93 |
| (Med) | (6.170) | (4.060) | (-49.89) | (2.910) | (-56.52) | (5.495) | | (7.030) | (-21.21) |
| SD | 3.807 | 2.030 | 26.244 | 1.577 | 14.598 | 3.346 | 24.709 | 3.817 | 47.555 |
| Min, Max | 1.150, 11.800 | 0.500, 5.280 | -79.4, 6.0 | 0.500, 4.620 | -73.6, -26.1 | 0.500, 9.830 | -56.5, 11.0 | 0.515, 10.700 | -55.2, 83.6 |
| **a-g IgA (μg/mL)：抗體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 (-68.94) | 3.374 | -50.05 |
| (Med) | (7.980) | (2.590) | (-53.47) | (2.190) | (-66.72) | (1.750) | | (3.880) | (-45.65) |
| SD | 3.312 | 1.562 | 10.965 | 1.683 | 10.546 | 0.981 | 5.432 | 1.811 | 11.621 |

| 統計資料 | 基線 | 第4週 | | 第8週 | | 第12週 | | 第16週 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 觀測值 | 變化% | 觀測值 | 變化% | 觀測值 | 變化% | 觀測值 | 變化% |
| Min, Max | 1.700, 11.600 | 0.791, 5.610 | -77.4, -42.1 | 0.508, 5.600 | -74.3, -48.1 | 0.528, 3.670 | -79.5, -64.1 | 0.976, 6.350 | -75.6, -42.5 |
| **a-g IgA (μg/mL)：安慰劑[2] + 疫苗** | | | | | | | | | |
| n | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| 平均 (Med) | 4.910 (4.350) | 4.510 (4.150) | -5.62 (-4.75) | 4.684 (4.890) | -1.38 (-6.10) | 5.008 (5.300) | 3.23 (2.71) | 4.510 (4.600) | -5.79 (-14.37) |
| SD | 2.232 | 1.684 | 7.965 | 1.670 | 12.980 | 2.052 | 14.190 | 1.775 | 17.310 |
| Min, Max | 2.950, 8.280 | 2.810, 6.940 | -16.2, 5.9 | 2.770, 7.040 | -15, -12.4 | 2.560, 7.680 | -13.2, 21.8 | 2.280, 7.090 | -22.7, 18.6 |
| **a-g IgA (μg/mL)：疫苗+抗體6.0 mg/kg** | | | | | | | | | |
| n | 10 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| 平均 (Med) | 5.706 (4.375) | 2.920 (2.460) | -53.91 (-57.87) | 2.241 (1.510) | -65.54 (-67.69) | 3.502 (3.240) | -44.93 (-41.36) | 4.511 (3.100) | -26.24 (-28.41) |
| SD | 3.314 | 1.809 | 10.334 | 1.604 | 13.381 | 2.214 | 16.720 | 2.484 | 8.524 |
| Min, Max | 1.960, 12.500 | 1.030, 6.420 | -63.9, -33.2 | 0.594, 4.810 | -80.7, -33.1 | 0.961, 7.330 | -76.7, -25.2 | 2.110, 9.090 | -34.2, -8.8 |

Max =最大值；Med =中值；Min =最小值；N =PD群體中之個體數；n =所評價之個體數；PD =藥效學；SD =標準差

[1]在群組1至4內之接受安慰劑之所有個體。

[2]在群組5內之接受安慰劑之所有個體。

[3]變化%：相對於基線之變化百分比。

【1117】

*分析*

在來自健康參與者中之例示性抗體分子之單一遞增劑量研究之資料中，抗體分子降低IgA及異常醣基化IgA1 (a-g IgA1)之血清含量。在研究期間，用經驗證的ELISA，使用KM55 [大鼠抗(a-g IgA1)]塗佈之盤，用隨後利用抗人類IgA偵測之結合標準物及樣本，量測異常醣基化$IgA_1$。

【1118】 在基線處，各群組中，a-g IgA含量在5.4至7.0 μg/mL之範圍內(**表11**)。相比之下，基線總IgA含量介於2076至2866 μg/mL。因此，此健康群體中之血清a-g IgA在基線處占總血清IgA之大約0.19至0.27%。

【1119】 在該研究中抗體給藥之後，觀測到血清a-g IgA1時間點含量相對於基線劑量依賴性降低。在峰a-g IgA最低點處，血清a-g IgA相對於總IgA之比率在對應時間點處在總IgA之0.17%至0.23%範圍內。

【1120】 此等資料表明，在基線處a-g IgA佔總IgA的大約0.19%至0.27%，在a-g IgA最低點處，a-g IgA相對於總IgA之比率在0.17%至0.23%範圍內，且在健康志願者中，2149-1406顯著降低總IgA及a-g IgA，但不明顯地改變異常醣基化IgA相對於總IgA之比率。

**表11. 隨著時間推移，血清IgA、a-g IgA及a-g IgA相對於總IgA之比率的變化**

| | BL IgA (mg/dL) | BL IgA (μg/mL) | BL a-g IgA (μg/mL) | BL 比率，a-g IgA/IgA | 最低 a-g IgA 觀測值 (μg/mL) | 最低 a-g IgA 觀測值之時間點 | IgA 含量 (μg/mL) | 比率，a-g IgA/IgA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 彙集PBO (n=8) | 231.1 | 2311 | 5.7 | 0.0025 | 5.36 | 第16週 | 2300 | 0.0023 |
| 0.5 mg/kg 抗體(n=7) | 207.6 | 2076 | 4.8 | 0.0023 | 3.55 | 第4週 | 1843 | 0.0019 |
| 2.0 mg/kg 抗體(n=7) | 284.4 | 2844 | 5.4 | 0.0019 | 2.52 | 第4週 | 1507 | 0.0017 |
| 6.0 mg/kg 抗體(n=7) | 286.6 | 2866 | 6.3 | 0.0022 | 2.76 | 第8週 | 1237 | 0.0022 |
| 12.0 mg/kg 抗體(n=7) | 261 | 2610 | 7 | 0.0027 | 1.92 | 第12週 | 1154 | 0.0017 |
| 安慰劑+疫苗 (n=5) | 220.3 | 2203 | 5.7 | 0.0026 | 4.51 | 第4週 | 2208 | 0.0020 |
| 抗體+疫苗(n=10) | 226.6 | 2266 | 4.9 | 0.0022 | 2.24 | 第8週 | 1060 | 0.0021 |

【1121】

**實例2：用於評估皮下投與抗APRIL抗體之藥物動力學、藥效學、安全性及耐受性之研究**

在18至55歲之健康非日本及日本男性及女性參與者中，此1期開放標籤單一遞增單次劑量(SAD)研究在皮下(SC)投與例示性抗APRIL抗體分子mAb 2419-1406時評估藥物動力學(PK)、安全性及耐受性及藥效學(PD)。結果可為其他研究之設計及劑量選擇提供資訊且提供與IgAN治療相關之資料。

【1122】

*納入準則：*

此研究之健康參與者係基於研究前醫學評價(病史、身體檢查、生命體徵、12導聯心電圖(ECG)及臨床實驗室評價)而選自18至55歲的男性及女性。參與者在初始篩選時必須符合以下準則：白血球(3,000至12,000個/$mm^3$)、血小板(>150,000個/$mm^3$)、血紅素(男性：>13 gm/dL；及女性：>11 gm/dL)、估計腎絲球濾過率(>80 mL/min/1.73 $m^2$)、血清肌酐(<1.25×正常上限(upper limit of normal；ULN))、葡萄糖(在禁食8小時後，<115 mg/dL)、血清IgG (18歲參與者：≥6.0 g/L；或≥ 19歲參與者：≥ 7.0 g/L)、血清IgM (≥0.4 g/L)、血清IgA (18歲參與者：≥0.4 g/L；或≥19歲參與者：≥0.8 g/L)及身體質量指數(body mass index；BMI)在17至32 $kg/m^2$之間。

【1123】

*用量：*

在群組1中，以200 mg之起始劑量皮下(SC)投與例示性抗體分子。群組2及群組3中之劑量可以一次或兩次SC注射來投與。群組2中之劑量可基於來自群組1的資料而調整，且群組3之用量可基於來自群組1及群組2的資料而調整，其中總劑量不超過800 mg。最高可能單一劑量為SC投與800

mg (在視情況選用之群組3中)，基於70 kg體重及80%生物可用性，其大致等效於9.1 mg/kg。

【1124】 在考慮抗體目標及作用機制、活體外/活體內毒理學資料、在石蟹獼猴中之毒理學研究中觀測到之未觀測到不良效果含量(no observed-adverse-effect level；NOAEL)及來自用例示性抗體分子之人類研究中之前述第一者的資料後，選擇起始劑量。

【1125】 各群組之例示性劑量水平概述於**表12**中。

**表12. 各群組之例示性劑量水平**

| 群組 | 治療 |
|---|---|
| 群組1 | 200 mg mAb (1 mL注射) |
| 群組2 | 400 mg mAb (2 mL注射) |
| 群組3 | 不超過800 mg mAb |

【1126】 群組2及群組3中之劑量可以1或2個SC注射投與，其中總劑量不超過800 mg mAb。群組2 SC投與之400 mg mAb 2419-1406之可能劑量可進一步基於來自群組1之資料而調整，且群組3之判斷可基於來自群組1及2之資料進行。可選擇劑量以使得其不超過800 mg之最大允許劑量。群組2及群組3中之劑量可以1或2個SC注射投與。

【1127】

*研究設計：*

在3個依序給藥群組中進行研究。在第1天，在早上清淡用餐大約30分鐘之後，SC投與單一劑量之例示性抗體分子。對於群組1中之參與者而言，對2名參與者初始給藥且監測24小時可能的出人意料的不良事件(adverse event；AE)。在成功觀測週期之後，隨後對群組I之其餘參與者給藥。群組2參與者之劑量水平可基於來自群組1研究之資料而調節。群組3表示可評估額外劑量水平之最佳群組。群組3之劑量水平可基於獲自群組

1及群組2之資料而決定。此研究中各群組投與之研究干預概述於**表13**中。

**表13：研究干預之屬性**

| | **群組1** | **群組2** | **群組3** |
|---|---|---|---|
| **劑量調配物** | 溶液 | 溶液 | 溶液 |
| **單位劑量強度** | 200 mg/mL | 200 mg/mL | 200 mg/mL |
| **用量水平** | 200 mg | 400 mg | TBD (不超過800 mg) |
| **注射體積** | 1.0 mL | 2.0 mL | TBD |
| **投藥途徑** | SC | SC | SC |
| **注射部位** | 腹 | 腹 | 腹 |

【1128】 在第1天開始藥物動力學取樣，且收集樣本直至在第112天最終追蹤訪視。在研究期間亦收集藥效學樣本(總IgA、IgG及IgM)及以下之樣本：APRIL、a-g IgA、抗藥物抗體(anti-drug antibody；ADA)、分泌性免疫球蛋白A (sIgA)及唾液IgA。

【1129】 監測參與者以偵測研究期間之AE及SAE，且適當地追蹤以確保AE消退。以下條件可使得研究干預中止及參與者中止/退出：重度強度之任何AE及相關因果關係或相關因果關係之任何SAE；症狀性低血壓(基於3個收縮血壓量測，收縮血壓<85 mmHg及/或收縮血壓降低20 mmHg)、心搏過速(心率>每分鐘120個跳動，持續長於30分鐘或意識減弱)、ALT ≥3 × ULN、AST ≥3 × ULN、血清肌酐> 1.5 × ULN、血紅素濃度相對於基線之降低>3 g/dL、白血球計數<1,500個/$mm^3$及/或血小板<50,000個/$mm^3$。

【1130】

*樣本收集：*

每個時間點(自第1天開始至在第112天之最終追蹤訪視)收集大約5 mL之全血樣本用於量測例示性抗體分子之血清濃度以用於藥物動力學研究。在研究期間亦收集藥效學樣本(總免疫球蛋白IgA、IgG及IgM)及以下

之樣本：APRIL、異常醣基化免疫球蛋白A (a-g IgA)、抗藥物抗體(ADA)、分泌性免疫球蛋白A (sIgA)及唾液IgA。每個時間點亦收集唾液IgG以用於量測唾液IgG含量。特定言之，在不同時間點收集大約3.5 mL之全血樣本與用於Ig含量及5 mL用於APRIL、a-g IgA及sIgA。評價血清之Ig含量(總IgA、IgG及IgM)以用於評估例示性抗體分子對於PD參數之影響。亦評價血清之APRIL、a-g IgA及sIgA。亦評價在不同時間點收集之唾液樣本中之唾液IgA。

【1131】

*所量測之終點參數：*

關於藥物動力學(PK)，量測以下參數：Cmax (初級)、$AUC_{0\text{-}inf}$ (初級)、$AUC_{0\text{-}last}$ (初級)、$C_{last}$ (二級)、$t_{max}$ (二級)、$T_{last}$ (二級)、$t_{1/2}$ (二級)、$AUC_{0\text{-}28d}$ (二級)、$AUC_{0\text{-}112d}$ (二級)、$AUC_{ex}$% (二級)、$V_{d/F}$ (二級)及CL/F (二級)。

【1132】 關於安全性，量測以下參數：身體檢查、生命徵象(血壓、脈搏、呼吸率及口腔溫度)、臨床實驗室測試(血液學、臨床化學、尿樣分析及抗藥物抗體反應)、注射部位評估、疼痛視覺類比量表及不良事件(AE)。

【1133】 關於藥效學(PD)，量測以下參數：總血清IgG、IgA及IgM濃度相對於基線的變化及至恢復之時間；血清a-g IgA含量之變化；血漿或血清APRIL含量之變化；血清sIgA含量之變化；唾液IgA含量之變化；PK與PD/探索性終點之間的關係。

【1134】 亦量測以下額外參數：ADA含量之表徵；評估ADA狀態對於mAb 2419-1406 PK參數之影響。

【1135】 AUCex% =藉由外推獲得之AUC0-inf之百分比；AUC =濃度-時間曲線下面積；$AUC_{0-28d}$ =自時間零至第28天之濃度曲線下面積；$AUC_{0-112d}$ =自時間零至第112天之AUC；$AUC_{0-inf}$ =自時間零外推至無窮時間之AUC；$AUC_{0-last}$ =自時間零至最後可定量濃度之AUC；CL/F =擬似清除率；$Cl_{ast}$ =最後血清濃度之時間；$t_{1/2}$ =擬似終末消除半衰期；sIgA =分泌性免疫球蛋白A；$tl_{ast}$ =最後可定量觀測濃度之時間；$t_{max}$ =最大血清濃度之時間；VAS =視覺類比量表；及Vd/F =擬似分佈容積。

【1136】

*分析：*

評價血清之Ig含量(總IgA、IgG及IgM)以用於評估例示性抗體分子對於PD參數之影響。亦評價血清之APRIL、a-g IgA及sIgA。統計學分析自該研究收集之資料。連續變數之敍述統計資料按治療組概述，且包括參與者數目、算術平均值、標準差、中值、最小值及最大值；類別資料之敍述統計資料按治療組使用頻率計數及百分比概述。PK參數之敍述統計資料包括觀測數目、算術平均值、標準差、算術百分比變化係數(CV%)及幾何平均值、中值、幾何CV%、最小值及最大值。若認為適當，則分別分析按群組分群之資料及整體資料(所有群組)。所有安全性分析均使用安全性群體進行。

【1137】 使用來自指派至PK群體之所有參與者之資料進行藥物動力學分析。列舉各參與者之抗體血清濃度。兩組抗體血清濃度之概述統計資料藉由劑量水平呈現；第一組合併種族且第二組按種族族群對各劑量水平進行分層。針對各劑量水平以線性及對數標度標繪個別及平均抗體濃度-時間概況。使用敍述統計資料，藉由非日本、日本及所有參與者之劑量水

平概述如在所量測之參數部分下所描述的PK參數。使用Phoenix WinNonlin®8.0版或更高版本來計算非房室PK參數。藥物動力學/PD模型化可用於進一步表徵資料且分別報導。

【1138】 使用敍述統計資料概述血清或適當基質中之總IgA、IgG及IgM之藥效學以及其他相關PD適用標記物(視需要使用原始資料、相對於基線資料之變化及相對於基線之變化百分比)，且相對於時間進行繪製。基線資料視為在給藥前之最後一次量測，或若不可得，則改為使用篩選值。若認為適當，則可進行研究干預之血清濃度與PD評估之間的探索性PK/PD分析。

【1139】 針對與例示性抗體分子(ADA)結合之抗體篩選血清樣本，且報導經確認之陽性樣本的效價。按治療(抗體分子該)及按基於安全性群體之研究天呈現經確認之陽性或陰性ADA之彙總表。此外，按治療及研究天概述ADA效價。亦分析ADA反應對於PK參數之影響。

【1140】

*臨床實驗室測試*

進行在**表14**中詳述的測試。

**表14. 臨床實驗室測試**

| **實驗室測試** | **參數** |
|---|---|
| 血液學 | 嗜鹼性球(百分比及絕對計數) |
| | 嗜酸性球(百分比及絕對計數) |
| | 血容比 |
| | 血紅素 |
| | 淋巴球(百分比及絕對計數) |
| | 平均紅血球血紅素 |
| | 平均紅血球血紅素濃度 |
| | 紅血球平均體積 |
| | 單核球(百分比及絕對計數) |
| | 嗜中性球(百分比及絕對計數) |
| | 血小板計數 |

| | |
|---|---|
| | 紅血球計數 |
| | 紅血球分佈寬度 |
| | 白血球計數 |
| 臨床化學 | 白蛋白 |
| | 鹼性磷酸酶 |
| | ALT |
| | AST |
| | 鈣 |
| | 氯 |
| | 總膽固醇 |
| | 肌酐 |
| | γ麩胺醯基轉移酶 |
| | 腎絲球濾過率(使用CKD-EPI方程式計算) |
| | 葡萄糖(禁食[8小時]) |
| | 乳酸去氫酶 |
| | 磷 |
| | 鉀 |
| | 鈉 |
| | 總膽紅素(若超出範圍，則量測直接及間接膽紅素) |
| | 總蛋白質 |
| | 三酸甘油酯 |
| | 尿酸 |
| 尿樣分析 | 膽紅素 |
| | 血液 |
| | 肌酐 |
| | 葡萄糖 |
| | 酮 |
| | 白血球 |
| | 亞硝酸鹽 |
| | pH及比重 |
| | 蛋白質 |
| | 尿膽素原 |
| | 顯微鏡(僅針對異常尿液棒測試結果) |
| 血清學 | HBsAg |
| | C型肝炎病毒抗體 |
| | HBcAb |
| | HIV ELISA |
| 尿液藥物篩選測試 | 安非他命(Amphetamines) |
| | 巴比妥酸鹽 |
| | 苯并二氮呯 |
| | 大麻素 |
| | 可卡因 |
| | 亞甲基二氧基甲安非他命 |
| | 鴉片劑 |

| | |
|---|---|
| | 苯環利定(Phencyclidine) |
| | 丙氧吩 |
| 妊娠測試 | 血清/尿液β-hCG (僅WOCBP) |
| 其他 | FSH (篩選訪視，僅限於無分娩可能需要驗證之女性參與者) |

【1141】

*結果*

上述方案中所描述之三群組研究設計如下擴展：

【1142】 研究已入選且對各具有12名參與者之四個連續群組(總共48名，包括9名日本血統)給藥。對參與者皮下(SC)投與mAb 2419-1406 (200 mg/mL液體)。群組1至群組4之劑量分別為200 mg (一次1 mL SC注射)、400 mg (兩次1 mL SC注射)、400 mg (一次2 mL SC注射)及600 mg (一次2 mL SC注射+一次1 mL SC注射)。在第1天接受SC投與研究藥物之參與者在第2天離開機構，且基於門診追蹤至第112天。以規則間隔進行標準安全性評估及PK與PD之血液取樣。

【1143】 48名參與者入選且對其給藥研究藥物。群組1及群組2已完成研究訪視。群組3及4已完成給藥，且追蹤訪視目前正在進行中。作為SC注射投與之mAb 2419-1406耐受良好，沒有導致研究中止之嚴重不良事件(AE)或AE，且沒有注射部位反應。治療引發AE (TEAE)均為輕度的且全部均消退。治療對實驗室測試、生命體徵、心電圖參數或身體檢查無臨床上相關影響。初步PK結果顯示相較於來自靜脈內投與mAb 2419-1406之資料，大約75%之生物可用性。相對於基線值，400 mg或600 mg之單一SC劑量抑制總IgA至多大約60%。此指示在健康志願者之首次人類中1期研究中，藉由mAb 2419-1406之靜脈內(IV)調配物所達成之IgA抑制的類似程度及軌跡(**圖5**)。

【1144】 總之，經由SC途徑投與之單一劑量mAb 2419-1406之此進

行中的Ph1研究迄今為止在健康成人中為安全的且具有良好耐受性，展現可接受的生物可用性，且在400 mg及600 mg劑量下相對於基線值抑制總IgA大約60%。最終研究資料讀數將可能支持SC投與mAb 2419-1406作為IgAN之候選治療之進一步臨床發展。

【1145】

**實例3：健康志工中之抗APRIL抗體分子之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效學**

【1146】 此實例描述評價例示性抗APRIL抗體分子mAb 2419-1406在健康志願者中之安全性及耐受性，且表徵此抗體分子之藥物動力學(PK)及藥效學(PD)的人類中研究。

【1147】 簡言之，在健康成人男性及女性志工中進行mAb 2419-1406 (呈人源化IgG2形式)之1期隨機雙盲之安慰劑對照的單一遞增劑量研究。在連續給藥群組中進行研究。前四個群組(分別0.5、2.0、6.0及12.0 mg/kg)各入選9名參與者(4名日本血統及5名非日本血統)，該等參與者以7:2之比率隨機分組至mAb 2419-1406或安慰劑。此外，第五群組入選15名成人，其隨機分組以接受6.0 mg/kg mAb 2419-1406或安慰劑(10:5)，隨後在28天後接受破傷風/白喉疫苗挑戰(TENIVAC®，Sanofi Pasteur Limited；APRIL抑制對於疫苗反應之影響描述於隨附摘要中)。在第1天接受靜脈內投與2419-1406之參與者在第2天自機構離開，且基於門診追蹤16週。以規則間隔進行標準安全性評估及PK與PD之血液取樣。

【1148】 總體而言，51名參與者入選，隨機分組且給藥mAb 2419-1406，其中47名(92.2%)完成研究。2419-1406具有良好耐受性，其中無死亡且無導致研究中止之嚴重不良事件(AE)或AE。大部分治療引發AE

(TEAE)為輕度的；TEAE之發生率及嚴重程度不為劑量依賴性的。2.0 mg/kg組中之一名參與者在靜脈切開術後經歷重度暈厥TEAE，研究人員認為不太可能與研究藥物有關。治療對實驗室測試、生命體徵、心電圖參數或身體檢查無臨床上相關影響。Mab 2419-1406具有非線性PK：半衰期(t½)隨著劑量而增加，而藥物暴露(AUC)以超過與劑量成比例之方式增加。在mAb 2419-1406投與之後，血清免疫球蛋白(IgA、a-g IgA1、IgG及IgM)以劑量依賴性方式可逆地受到抑制。按免疫球蛋白之平均比較治療顯示於圖2中。相對於基線之最大平均降低百分比在第12週(對於12.0 mg/kg劑量)出現：IgA，-57.2%（圖2，右圖區)；a-g IgA1，-71.6%(圖2，左圖區)；IgG，-33.6%；及IgM，-67.2%。此等降低為可逆的，具有劑量反應恢復時間。對於所有mAb 2419-1406劑量而言，平均游離(未結合mAb 2419-1406)血清APRIL含量在第1週降至定量下限(50 pg/mL)，且亦顯示劑量反應恢復時間。未觀測到循環淋巴球群體之耗乏。在日本與非日本參與者之間不存在顯著PK或PD差異。

【1149】 總而言之，至多12.0 mg/kg之mAb 2419-1406單次劑量在健康成人中為安全的且具有良好耐受性。單一劑量之mAb 2419-1406能夠抑制游離血清APRIL至較低含量的定量。在偵測血清中之游離APRIL之後，血清a-g IgA1與總血清IgA平行的降低且以劑量依賴性方式恢復。

【1150】

**實例4：在健康志願者中抗APRIL抗體分子對於破傷風及白喉類毒素疫苗接種引起之免疫反應之影響**

如實例3中所示，例示性抗APRIL抗體分子mAb 2419-1406與血清免疫球蛋白(IgA、IgG及IgM)之劑量依賴性降低相關，該劑量依賴性降低為

可逆的且具有劑量反應恢復時間。此實例描述用於檢查mAb 2419-1406抑制APRIL是否影響對於破傷風及白喉類毒素疫苗接種之T細胞依賴性抗體反應之研究。

【1151】 簡言之，在健康成人男性及女性志願者中進行mAb 2419-1406 (呈人源化IgG2形式)之1期隨機雙盲之安慰劑對照的單一遞增劑量研究。在該研究內之一個群組中，以2:1比率將參與者隨機分組以接受靜脈內投與6.0 mg/kg mAb 2419-1406或安慰劑，隨後接受由破傷風及白喉類毒素構成之疫苗(TENIVAC®，Sanofi Pasteur Limited)，以便評價mAb 2419-1406對於接受者產生疫苗增強免疫反應之能力的影響。在第1天接受靜脈內投與mAb 2419-1406之參與者在第2天自機構離開，在第28天接受單一肌肉內劑量之疫苗，且其後基於門診追蹤16週。以規則間隔收集血液樣本，且進行抗破傷風類毒素及抗白喉類毒素IgG、IgM及IgA定量ELISA分析。抗破傷風及白喉類毒素IgG效價≥0.1 IU/mL一般被認為保護性的。

【1152】 在疫苗接種群組中，15名參與者入選，隨機分組且給藥mAb 2419-1406，其中14名完成研究，且一名接受mAb 2419-1406之參與者在接受疫苗之前失訪。兩個組(安慰劑及mAb 2419-1406)展現在免疫接種後破傷風抗類毒素IgG效價增加，其中在第42天安慰劑接受者之IU/mL增加平均7.9倍，且mAb 2419-1406接受者之IU/mL增加平均6.4倍(圖3)。破傷風抗類毒素IgG效價大於或等於0.1 IU/mL視為保護性的。在第42天之後訪視時，mAb 2419-1406組中之破傷風抗類毒素IgG效價相比於安慰劑組中下降得更快(與同mAb 2419-1406投與相關之總IgG降低一致)，但在整個研究期間所有參與者仍保持高於0.1 IU/mL的保護性臨限值(圖3)。

觀測到白喉抗類毒素IgG效價之類似趨勢，其中在第42天訪視時安慰劑接受者之IU/mL平均增加5.5倍且mAb 2419-1406接受者平均增加5.1倍(圖4)。白喉抗類毒素IgG效價大於或等於0.1 IU/mL視為保護性的。在安慰劑或mAb 2419-1406組中無破傷風或白喉類毒素引起之IgM反應之跡象，與疫苗接種之回憶(recall)性質一致。在事後分析中，在第1天至第28天下降，與總血清IgA之整體抑制一致之預先存在之血清抗Td IgA效價在疫苗接種之後在兩個組中增強至類似水平，且其後在mAb 2419-1406接受者中更快下降。

【1153】 總而言之，mAb 2419-1406治療並不干擾參與者產生對於破傷風及白喉類毒素疫苗接種之抗原特異性血清IgG或IgA增強免疫反應的能力。在安慰劑或mAb 2419-1406組中無破傷風或白喉特異性IgM反應之跡象，與回憶疫苗接種暴露一致。此等資料指示，在APRIL抑制期間保持定性T細胞依賴性抗體反應。

【1154】

**實例5：健康志願者中之抗APRIL抗體之安全性、耐受性、藥物動力學及藥效學**

此實例描述旨在評價例示性抗APRIL抗體分子mAb 2419-1406在健康成人中之安全性、藥物動力學及藥效學的1期、首次人類中、隨機分組、雙盲、單一遞增劑量研究。

【1155】 參與者隨機分組為mAb 2419-1406 (人源化IgG2單株抗體；依序靜脈內劑量群組：0.5、2.0、6.0、12.0 mg/kg)或安慰劑；另一群組接受MAB 2419-1406 6.0 mg/kg或安慰劑，接著接受破傷風/白喉疫苗挑戰。

【1156】 五十一名參與者隨機分組、給藥及分析安全性(各MAB 2419-1406劑量7名；安慰劑8名；MAB 2419-1406+疫苗10名；安慰劑+疫苗5名)。不存在導致研究中止之嚴重不良事件或不良事件。MAB 2419-1406具有非線性藥物動力學：半衰期隨著劑量而增加，且藥物暴露以超過與劑量成比例之方式增加。血清APRIL、IgA、半乳糖缺乏IgA1、IgG及IgM以劑量依賴性方式可逆地抑制，具有劑量反應恢復時間。在回憶疫苗接種後，破傷風及白喉血清IgG效價增加。

【1157】 MAB 2419-1406安全、耐受良好且可逆地抑制APRIL及各種免疫球蛋白，而不損失抗原特異性疫苗接種反應。需要針對IgA腎病變之MAB 2419-1406之進一步臨床開發。

【1158】

*引言*

本發明之首次人類中研究之主要目標為評價mAb 2419-1406在健康志願者中之安全性及耐受性。次要目標包括mAb 2419-1406之藥物動力學(PK)及藥效學(PD)之表徵。探索性目標包括研究mAb 2419-1406抑制APRIL是否影響針對破傷風及白喉類毒素疫苗接種之抗體反應。

【1159】

*方法*

*研究設計及參與者*

若參與者(男性或非懷孕女性)年齡為18至55歲，具有18-32 $kg/m^2$之身體質量指數，由主要研究人員基於醫學評價及實驗室測試所判定為健康的，且血清IgG >750 mg/dl，血清免疫球蛋白M (IgM) >55 mg/dl，且血清IgA >80 mg/dl，則其符合研究條件。該研究招收日本血統及非日本血

統之參與者，藉由口頭確認確定(分別，全部4名祖父母均出生於日本或全部4名祖父母均非日本人)。排除如下患者：具有嚴重醫學病狀病史或存在嚴重醫學病狀，包括精神障礙；蛋白尿、慢性腎病病史或存在蛋白尿、慢性腎病，或被視為係免疫抑制的；先前30天或5個半衰期內曾接受抗體或生物療法；具有對含破傷風/白喉類毒素疫苗之重度過敏反應或超敏反應的病史；在過去5年曾接受破傷風疫苗；患有已知低球蛋白血病症；具有預先存在之潛伏感染；需要住院或用抗病毒劑或抗生素治療之感染，或在30天內之疫苗接種；同時在使用全身性免疫抑制或免疫調節藥品；或尿藥物、酒精或可替寧(cotinine)測試陽性。

【1160】 該研究由以下組成：≤28天篩選期、2至3天入住停留(in-house stay) (在第-1天[基線]住進研究中心、在第1天隨機分組及給藥且在第2天出院)及16至24週追蹤期，伴隨頻繁門診訪視。以依序劑量遞增群組進行研究。前四個群組(分別為0.5、2.0、6.0及12.0 mg/kg)各自入選9名參與者，該等參與者以7:2比率隨機分組至mAb 2419-1406或安慰劑。另外，第五群組(群組5)入選15名成人，其以2:1比率隨機分組以在第1天接受mAb 2419-1406 6.0 mg/kg或安慰劑，接著在第28天接受破傷風及白喉類毒素疫苗(TENIVAC®，Sanofi Pasteur Limited)，以評價mAb 2419-1406抑制APRIL對接受者對常規疫苗增強免疫產生反應之能力的影響。

【1161】 mAb 2419-1406劑量按照每參與者體重計算且稀釋於100 ml 0.9%氯化鈉中；安慰劑(由Baxter公司, Deerfield, IL製造)由0.9%氯化鈉組成。mAb 2419-1406及安慰劑係早上清淡用餐後使用容積泵經由0.22 μm內嵌靜脈內過濾器在1小時過程中靜脈內投與。在群組1-4中，為預防未預期的不良反應，在其他參與者之前至少24小時對2名參與者(一者接受

mAb 2419-1406且一者接受安慰劑)進行給藥。群組1-4經分層以包括4名日本血統參與者及5名非日本血統參與者；每群組不超過1名日本參與者隨機分組以接受安慰劑。

【1162】 除了乙醯胺苯酚、布洛芬(ibuprofen)、激素避孕藥、局部藥品、維生素及膳食或草藥治療以外，在基線前30天(或若更長，則5個半衰期)直至研究結束之時段內不允許同時藥品使用。若主要研究人員及醫療監測人員同意，則允許治療不良事件(AE)之藥品。

【1163】 在第1天(給藥前及給藥後)、第2天及第3天及在第1、2、4、6、8、10及16週訪視時收集用於PK之血液樣本。使用經驗證之電致化學發光(ECL)免疫分析由Syneos Health (Princeton, NJ)分析血清樣本之mAb 2419-1406濃度：在塗佈有小鼠抗mAb 2419-1406抗體之Meso Scale Discovery (MSD)盤上捕捉mAb 2419-1406；添加釕化之抗mAb 2419-1406及MSD讀取緩衝液；隨後使用MSD ECL盤讀取器讀取盤。

【1164】 在基線、第3天及第1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14及16週訪視時以及針對群組3及4中之參與者在第20週及第24週之額外訪視時，收集血液樣本以量測免疫球蛋白含量。由GenX Laboratory (Los Angeles, CA)使用AU480化學分析儀(Beckman Coulter, Brea, CA)分析血清樣本之總IgA、IgG及IgM。使用經驗證之固相夾心酶聯免疫吸附分析(ELISA)用#27600 Gd-IgA$_1$分析套組(KM55抗Gd-IgA$_1$) (Immuno-Biological Laboratories有限公司, Fujioka-Shi, Gunma, Japan)由Syneos Health分析血清Gd-IgA$_1$。使用經驗證之APRIL ECL免疫分析由Syneos Health分析血清APRIL：在塗佈有抗重組人類(rh) APRIL之MSD盤上捕捉APRIL；添加經生物素標記之抗rhAPRIL、SULFO-TAG鏈黴抗生物素

蛋白(偵測試劑)及MSD讀取緩衝液；隨後使用MSD ECL盤讀取器讀取盤。使用人類預混合Luminex分析套組(R&D Systems, Minneapolis, MN)及MAGPIX® (Luminex, Austin, TX)根據製造商說明書事後分析血清B細胞活化因子(BAFF)。

【1165】 在群組5中檢測破傷風/白喉血清學，且在第4週(疫苗接種前)、第31天及在第5、6、8、12及16週訪視時，抗破傷風類毒素及抗白喉定量ELISA分析由Q2 Solutions LLC (Valencia, CA) (IgG)及馬里蘭大學疫苗開發和全球健康中心(University of Maryland Center for Vaccine Development and Global Health) (Baltimore, MD) (IgM及IgA)進行。在ELISA分析中，破傷風及白喉抗類毒素IgG效價≥0.1 IU/ml被認為係保護性的。

【1166】

*統計分析*

安全性結果係使用安全性樣本中之敍述統計資料概述，定義為接受至少1次劑量之研究藥物的所有隨機分組參與者。PK結果係使用PK樣本中之敍述統計資料概述，定義為具有至少一個可定量mAb 2419-1406濃度的所有隨機分組參與者。低於定量下限(LLQ；對於mAb 2419-1406為0.1 μg/mL)之值設算為零，除了mAb 2419-1406濃度-時間圖，其使用對數軸(設算為LLQ)。PD結果係使用PD樣本中之敍述統計資料概述，定義為具有至少一個研究藥物給藥後PD參數評估(IgA、IgG、IgM)之安全性樣本子集。低於LLQ (Gd-IgA$_1$為0.5 μg/ml，APRIL為50 pg/ml，白喉IgG為0.1 IU/ml)之值設算為LLQ，且高於定量上限(ULQ；破傷風IgG為16.0 IU/ml，白喉IgG為2.00 IU/ml)之值設算為ULQ。

【1167】 使用SAS®版本9.3 (SAS Institute公司, Cary, NC)及Phoenix® WinNonlin®版本8.0或更高版本(Certara USA公司, Princeton, NJ)進行統計分析。

【1168】

*結果*

*參與者*

總體而言，51名參與者入選，隨機分組且給藥研究藥物，其中47名(92.2%)完成研究(圖6)。在群組5中，15名參與者中有14名接受疫苗；mAb 2419-1406+疫苗組中之1名參與者失訪且未接受疫苗。

【1169】 基線人口統計特徵在治療組間一般類似。群組5 (亦接受疫苗之參與者)具有不同種族組成，因為在此群組中不存在日本/非日本血統要求。

【1170】

*安全性及耐受性*

mAb 2419-1406耐受良好，沒有導致研究中止之嚴重AE或AE。4/8 (50.0%)接受安慰劑，11/28 (39.3%)接受mAb 2419-1406 (所有劑量)，3/5 (60.0%)接受安慰劑+疫苗，及4/10 (40.0%)接受mAb 2419-1406+疫苗之參與者經歷治療引發AE (TEAE) (表15)。所有群組中，相較於接受mAb 2419-1406之參與者(所有劑量；2/38；5.3%)，接受安慰劑之參與者(2/13；15.4%)中上呼吸道感染之發病率在數值上更大。TEAE之發生率不為劑量依賴性的。

【1171】 大部分TEAE為輕度的。報導兩個中度TEAE：1名接受6.0 mg/kg之參與者背部疼痛(認為與研究藥物無關)，及1名接受6.0 mg/kg之

參與者嘔吐及偏頭痛(認為不大可能與研究藥物相關)。在給藥後29天，2.0 mg/kg組中之一名參與者經歷靜脈切開術後血管迷走神經性暈厥之重度TEAE (認為不大可能與研究藥物相關)。TEAE之嚴重程度非劑量依賴性，且所有TEAE已消退或到研究結束時正在消退。

【1172】 就TEAE而言，日本與非日本參與者之間未注意到有意義的差異。

【1173】 治療對實驗室測試、生命體徵、心電圖參數或身體檢查無臨床上相關影響。

**表15. 臨床試驗參與者之治療引發不良事件。TEAE，治療引發不良事件；URTI，上呼吸道感染。**

| | 彙集安慰劑 (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) | 安慰劑+疫苗 (n=5) | mAb 2419-1406 6.0 mg/kg +疫苗 (n=10) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 至少1個TEAE | 4 (50.0) | 2 (28.6) | 3 (42.9) | 3 (42.9) | 3 (42.9) | 3 (60.0) | 4 (40.0) |
| TEAE發生於>1名接受mAb 2419-1406之參與者中(mAb 2419-1406各組中) | | | | | | | |
| URTI | 1 (12.5) | 0 | 1 (14.3) | 1 (14.3) | 0 | 1 (20.0) | 0 |
| 腹瀉 | 1 (12.5) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 |
| 眩暈 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (14.3) | 0 | 0 |

TEAE，治療引發不良事件；URTI，上呼吸道感染。

資料呈現為n (%)。

【1174】

***藥物動力學***

濃度-時間概況指示mAb 2419-1406藥物動力學在單次劑量後非線性(圖7)。mAb 2419-1406暴露以超過與劑量成比例之方式增加。在較高測試劑量(6.0及12.0 mg/kg)下，血清mAb 2419-1406濃度為雙指數的，具有快速分佈階段，繼之以(最初)較慢消除階段。所有劑量中，mAb 2419-

1406消除速率在低於大約50 μg/ml之濃度下增加。

【1175】 最大血清濃度($C_{max}$)以大致與劑量成比例方式增加(表16)。其他PK參數指示非線性PK：半衰期($t_{½}$)隨劑量增加，藥物暴露(AUC)以超過與劑量成比例之方式增加，且總清除率(CL)隨劑量降低。擬似分佈容積不為劑量依賴性的。

【1176】 疫苗之投與對mAb 2419-1406 PK不具有值得注意的影響(表16)，且日本與非日本參與者之間不存在顯著PK差異。

**表16. 單次靜脈內劑量後mAb 2419-1406之平均藥物動力學參數(藥物動力學樣本)，$AUC_{0\text{-}W16/0\text{-}\infty}$，給藥前(時間0)至第16週/無窮之濃度-時間曲線下面積；CL，擬似清除率；$C_{max}$，最大血清濃度；$t_{½}$，終末消除半衰期；Vd，擬似分佈容積。**

| | 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 +疫苗 (n=10) | mAb 2419-1406 12.0 mg/kg (n=7) |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (μg/ml) | 12.6 | 48.6 | 136 | 131 | 283 |
| $AUC_{0\text{-}W16}$ (h.μg/ml) | 1 120 | 11 700 | 74 500 | 57 900 | 176 000 |
| $AUC_{0\text{-}\infty}$ (h.μg/ml) | 1 120 | 11 700 | 74 400 | 57 900 | 187 000 |
| $t_{½}$ (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 |

$AUC_{0\text{-}W16/0\text{-}\infty}$，給藥前(時間0)至第16週/無窮之濃度-時間曲線下面積；CL，擬似清除率；$C_{max}$，最大血清濃度；$t_{½}$，終末消除半衰期；Vd，擬似分佈容積。

【1177】

***藥效學***

在mAb 2419-1406投與之後，血清免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM及$Gd\text{-}IgA_1$)以劑量依賴性方式抑制(圖8)。12.0 mg/kg劑量在第12週時間點

觀測到相對於基線之最大平均降低百分比：IgA，-57.2%；IgG，-33.6%；IgM，-67.2%；及Gd-IgA$_1$，-71.6%。此等降低似乎為可逆的，具有劑量反應恢復時間。

【1178】 IgA或IgG之平均值或中值未降至低於正常範圍；僅對於IgM而言，mAb 2419-1406組中第5週與第14週之間的若干平均值及/或中值略微降至低於正常範圍(亦即<45 mg/dl)，但所有值恢復，且未記錄到與低IgM含量相關之AE。

【1179】 在第1週所有mAb 2419-1406劑量之平均血清游離(非mAb 2419-1406結合) APRIL含量相對於基線降低至等於或低於LLQ (50 pg/ml)，且顯示劑量反應恢復時間。對於0.5 mg/kg組第4週、對於2.0 mg/kg組第8週、對於6.0 mg/kg組第12週、且對於12.0 mg/kg組第16週觀測到恢復至給藥前含量(圖9A)。

【1180】 血清BAFF顯示極小相對於基線的變化，其中對於所研究之所有劑量中值變化在所有時間點<35% (圖9B)。

【1181】 在mAb 2419-1406以任何劑量水平給藥或安慰劑給藥之後，未觀測到循環淋巴球群體(B細胞、T細胞或自然殺手[NK]細胞類型)之顯著耗乏(表17)。

【1182】 日本與非日本參與者之間不存在顯著PD差異。

**表17. mAb 2419-1406之單次靜脈內劑量之後的淋巴球子集概述(藥效學樣本)。CD，分化簇；NK，自然殺手。資料呈現為平均值(標準差)。[a]n=7；[b]n=5；[c]n=6。**

| | | 彙集安慰劑 (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) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| CD19 (B細胞) (細胞/μl) | 基線 | 205.4 (128.3) | 194.6 (23.7) | 225.7 (89.7) | 262.6 (80.0) | 175.9 (49.4) |
| | 第16週時之變化 | -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) | 基線 | 209.4 (154.1) | 212.1 (47.6)[b] | 221.4 (95.7) | 273.2 (66.2)[c] | 173.0 (66.4) |
| | 第16週時之變化 | -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) | 基線 | 659.8 (178.0) | 633.6 (156.9) | 803.7 (145.8) | 579.3 (288.7) | 716.1 (166.1) |
| | 第16週時之變化 | -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) | 基線 | 432.3 (145.1) | 463.7 (165.3) | 395.0 (103.2) | 332.4 (108.1) | 362.6 (199.7) |
| | 第16週時之變化 | -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) | 基線 | 175.3 (156.1) | 147.3 (38.3) | 181.9 (88.4) | 113.4 (40.8) | 134.0 (48.3) |
| | 第16週時之變化 | 0.4 (46.2)[a] | 13.9 (49.9) | 20.2 (91.4)[b] | 34.9 (51.4) | 15.7 (41.1) |

CD，分化簇；NK，自然殺手。

資料呈現為平均值(標準差)。

[a]n=7；[b]n=5；[c]n=6。

【1183】

*疫苗反應*

兩組(安慰劑及mAb 2419-1406 6.0 mg/kg)均展現在免疫接種之後破傷風類毒素IgG效價增加，在第6週平均增加最大(圖10A)。在第6週相對於疫苗接種前(第4週)值，在安慰劑組中觀測到抗體效價之平均7.9倍增加且在mAb 2419-1406組中觀測到平均6.4倍增加。破傷風類毒素IgG效價自第6週開始下降。mAb 2419-1406組中之抗體含量與安慰劑組相比較低(與mAb 2419-1406投與相關之總IgG降低一致)，但在整個研究期間所有參與者保持高於0.1 IU/ml之保護性臨限值(圖10A)。

【1184】 在免疫接種(第4週)之前，安慰劑組中之白喉IgG效價高於mAb 2419-1406組，其轉化為在免疫接種之後安慰劑組中之更高效價(圖

10B)。然而，免疫接種後各組之間的效價變化倍數反應類似，在第6週訪視時安慰劑接受者濃度平均增加5.5倍且mAb 2419-1406接受者平均增加5.1倍。白喉IgG效價自第6週開始下降，mAb 2419-1406組相較於安慰劑組具有較低值(與mAb 2419-1406投與相關之總IgG降低一致)。所有參與者在整個研究期間維持效價>0.1 IU/ml，僅除了mAb 2419-1406組中之一名參與者在第4週(疫苗接種前)及第31天具有≤0.10 IU/ml (LLQ)之效價(圖10B)。

【1185】 在安慰劑或VIS649組中無破傷風或白喉特異性IgM反應之跡象，與疫苗接種之回憶性質一致(圖11)。

【1186】 在事後分析中，mAb 2419-1406組中預先存在之血清破傷風/白喉抗類毒素IgA效價在第1天與第4週之間下降(與總血清IgA之總體抑制一致)，兩組中在疫苗接種之後均增強(其中相對於疫苗接種前值[亦即，第4週]，破傷風之峰值回憶反應>6倍且白喉>4倍)，且其後mAb 2419-1406接受者中下降更快(圖12)。

【1187】

***論述***

在此研究中，mAb 2419-1406之單次劑量(至多12.0 mg/kg)在第一給藥後時間點(第1週)使血清游離APRIL抑制至等於或低於LLQ。血清IgA及Gd-IgA$_1$與血清APRIL並行降低，且在隨後數週內在血清中游離APRIL再現之後以劑量依賴型方式恢復。血清IgM遵循類似模式。

【1188】 儘管血清游離APRIL受抑制，但與APRIL共用受體之血清BAFF受影響極小。此指示VIS649在BAFF信號傳導完好的情況下選擇性地抑制APRIL，

【1189】 儘管各別免疫球蛋白總體減少，但mAb 2419-1406治療不干擾參與者對破傷風及白喉類毒素疫苗接種產生顯著抗原特異性血清IgG或IgA增強免疫反應之能力(IgG效價增加倍數與安慰劑接受者類似)。疫苗接種後4週在安慰劑或mAb 2419-1406組中無破傷風或白喉特異性IgM反應之跡象，與回憶反應一致。此等資料指示在APRIL抑制期間保持針對常規疫苗抗原之定性抗體反應。總體而言，mAb 2419-1406似乎具有抑制病原性Gd-IgA$_1$ (及其他免疫球蛋白)之能力，同時允許對破傷風及白喉疫苗產生增強免疫反應。

【1190】 關於PK，mAb 2419-1406消除在低於大約50 μg/ml之濃度下變得更快速。mAb 2419-1406 $t_{½}$隨劑量增加，AUC以超過與劑量成比例之方式增加，且CL隨劑量降低，指示此單次劑量範圍中之非線性PK。與此非線性無關，mAb 2419-1406在所有研究劑量下抑制APRIL及血清免疫球蛋白。

【1191】 健康參與者中單次劑量之mAb 2419-1406不存在安全性問題。值得注意地，相對於安慰劑，呼吸道感染或其他感染之風險不增加，且無輸注反應、延遲過敏反應或靜脈內輸注部位反應之跡象。

【1192】

***結論***

經由其抗APRIL作用，mAb 2419-1406特異性靶向IgAN中之關鍵潛在疾病機制(亦即Gd-IgA$_1$之產生)，且連同其治療相關PK/PD參數及有利的安全概況，此等資料支持VIS649作為IgAN之潛在靶向治療之進一步臨床開發。

【1193】

**實例6. mAb 2419-1406之藥物動力學特性之評估**

此實例描述表徵投與之後一個月中mAb 2419-1406之藥物動力學特性的人類中研究。

【1194】 在此實例中，向IgA腎病變患者投與2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg mAb 2419-1406之單一經體重調節之靜脈內劑量，且在投與後1、3、8、18或30天收集血液樣本。簡言之，在ELISA形式分析中使用抗個體基因型抗體測定血清中mAb 2419-1406之含量。基線後低於定量限值(BLQ)之值設定為0。如圖13A及圖13B中所示，觀測到血清mAb 2419-1406含量隨時間推移之劑量依賴性降低。對於所有劑量組，在投與後1至8天之間觀測到mAb 2419-1406之血清含量降低，而在第8天與第30天時間點之間觀測到更慢降低。在所有時間點，接受8 mg/kg劑量之患者中偵測到最高mAb 2419-1406含量，其中在投與後30天，8 mg/kg劑量組之血清中偵測到大約50 μg/mL mAb 2419-1406。

【1195】

**實例7. mAb 2419-1406對血清IgA、IgG及IgM含量之影響**

此實例描述在投與mAb 2419-1406之後人類IgA腎病變患者之血清IgA、IgG及IgM含量的抑制。

【1196】 在此實例中，IgA腎病變患者隨機分組以接受一月一次的經體重調節劑量之安慰劑、2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之mAb 2419-1406。在多個時間點收集血液樣本，其中強調較晚時間點的樣本收集臨在mAb 2419-1406的投與之前。血清中之總IgA、IgG及IgM濃度分別使用IgA、IgG或IgM選擇性ELISA形式分析測定。IgA、IgG及IgM之相對含量以相較於基線含量的百分比形式計算，且在mAb 2419-1406投與之前的第0個月第1天時間點量測基線含量。所收集之樣本之時間點及數目指示於表18及表19中。較晚時間點資料經掩蔽以避免揭盲之風險。

【1197】 如圖14A及表18中所示，在mAb 2419-1406給藥後血清IgA之含量以劑量依賴性方式降低。當血清IgA之含量與基線含量相比時，接受安慰劑之患者展現血清IgA含量之極小變化，其中在第8個月時間點觀測到91.2%之平均基線血清IgA含量(圖14B，表19)。相比之下，在第一mAb 2419-1406給藥之後18天觀測到IgA含量之劑量依賴性降低，其中IgA平均血清含量相較於基線在2 mg/kg組之74.9%至8 mg/kg組之73.0%範圍內(圖14B，表19)。此等降低隨時間推移增加，且在第8個月時間點，平均血清IgA含量相較於基線為2 mg/kg組之44.3%，4 mg/kg組之36.9%及8 mg/kg組之26.6% (圖14B，表19)。在所分析之所有時間點，8 mg/kg劑量組中之患者相比於其他劑量組展現血清IgG含量之最大降低，且4 mg/kg劑量組中之患者相比於2 mg/kg劑量組展現血清IgG含量之更大降低(圖14B，表19)。

【1198】 投與mAb 2419-1406使得達成IgA含量相對於基線降低≥60%的患者百分比增加，其中觀測到劑量依賴性反應(表20)。在研究過程中，接受安慰劑之患者中無一者達成IgA含量降低≥60% (表20)。相比之下，患者在投與mAb 2419-1406之後達成IgA含量降低≥60%，其中每個mAb 2419-1406劑量組中至少一名患者在第2個月時間點達成此降低(表20)。在第8個月時間點，接受2 mg/kg、4 mg/kg及8 mg/kg mAb 2419-1406劑量之患者中1/3 (33.3%)、5/6 (83.3%)及5/5 (100%)分別展現IgA含量相較於基線降低≥60% (表20)。

【1199】 當評估達成IgA含量相對於基線降低≥40%的患者數目時，在所有時間點接受安慰劑之患者中無一者達成此目標(表21)。投與mAb 2419-1406使得達成IgA含量降低≥40%的患者百分比更大，其中所有劑量組100%所評估患者在大約4個月時間點達成目標降低(表21)。

**表18. 在投與mAb 2419-1406之後按時間及劑量的血清中IgA濃度**

| 隊組 | IgA (mg/dL)平均值±SD，n | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第3天 | 第0個月第8天 | 第0個月第18天 | 第1個月 | 第1個月第18天 | 第2個月 | 第2個月第18天 | 第3個月 | 第3個月第18天 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 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 |
| 2 mg/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 |
| 4 mg/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 |
| 8 mg/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 |

資料呈現為平均值±標準差(SD)。n=患者數目。

NA表示其中n<3之樣本。

**表19. 投與mAb 2419-1406之後按時間及劑量的相較於基線之血清中IgA含量**

| 隊組 | IgA (基線%)平均值±SD，n | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第3天 | 第0個月第8天 | 第0個月第18天 | 第1個月 | 第1個月第18天 | 第2個月 | 第2個月第18天 | 第3個月 | 第3個月第18天 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 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 |
| 2 mg/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 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 mg/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 |
| 8 mg/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 |

資料呈現為相較於基線(第0個月第1天；在mAb 2419-1406投與之前)的平均值±標準差(SD)百分比，n=患者數目。

NA表示其中n<3之樣本。

**表20. 投與mAb 2419-1406之後按劑量及時間的IgA相對於基線降低≥60％之患者數目(％)**

| 隊組 | IgA相對於基線降低≥60％之個體數目(％) | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第3天 | 第0個月第8天 | 第0個月第18天 | 第1個月 | 第1個月第18天 | 第2個月 | 第2個月第18天 | 第3個月 | 第3個月第18天 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 0/7 (0.0%) | 0/26 (0.0%) | 0/25 (0.0%) | 0/26 (0.0%) | 0/4 (0.0%) | 0/22 (0.0%) | NA | 0/18 (0.0%) | 0/4 (0.0%) | 0/15 (0.0%) | 0/14 (0.0%) | 0/9 (0.0%) | 0/6 (0.0%) | 0/4 (0.0%) |
| 2 mg/kg | 0/5 (0.0%) | 0/24 (0.0%) | 0/24 (0.0%) | 0/23 (0.0%) | 0/4 (0.0%) | 1/19 (5.3%) | 0/3 (0.0%) | 3/18 (16.7%) | NA | 3/16 (18.8%) | 3/12 (25.0%) | 4/11 (36.4%) | 2/5 (40.0%) | 1/3 (33.3%) |
| 4 mg/kg | 0/7 (0.0%) | 0/25 (0.0%) | 0/24 (0.0%) | 0/24 (0.0%) | 0/8 (0.0%) | 5/22 (22.7%) | 0/6 (0.0%) | 2/17 (11.8%) | 1/7 (14.3%) | 7/15 (46.7%) | 7/11 (63.6%) | 8/12 (66.7%) | 6/8 (75.0%) | 5/6 (83.3%) |
| 8 mg/kg | 0/6 (0.0%) | 0/25 (0.0%) | 0/25 (0.0%) | 0/23 (0.0%) | 0/5 (0.0%) | 5/21 (23.8%) | 4/6 (66.7%) | 11/18 (61.1%) | 4/5 (80.0%) | 11/14 (78.6%) | 10/12 (83.3%) | 10/10 (100.0%) | 7/8 (87.5%) | 5/5 (100.0%) |

NA表示其中患者數目n<3的樣本。

**表21. 投與mAb 2419-1406之後按劑量及時間的IgA相對於基線降低≥40％之患者數目(％)**

| 隊組 | IgA相對於基線降低≥40％之個體數目(％) | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第3天 | 第0個月第8天 | 第0個月第18天 | 第1個月 | 第1個月第18天 | 第2個月 | 第2個月第18天 | 第3個月 | 第3個月第18天 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 0/7 (0.0%) | 0/26 (0.0%) | 0/25 (0.0%) | 0/2 (0.0%) | 0/4 (0.0%) | 0/22 (0.0%) | NA | 0/18 (0.0%) | 0/4 (0.0%) | 0/15 (0.0%) | 0/14 (0.0%) | 0/9 (0.0%) | 0/6 (0.0%) | 0/4 (0.0%) |
| 2 mg/kg | 0/5 (0.0%) | 0/24 (0.0%) | 0/24 (0.0%) | 5/23 (21.7%) | 1/4 (25.0%) | 13/19 (68.4%) | 1/3 (33.3%) | 16/18 (88.9%) | NA | 16/16 (100.0%) | 11/12 (91.7%) | 11/11 (100.0%) | 5/5 (100.0%) | 3/3 (100.0%) |
| 4 mg/kg | 0/7 (0.0%) | 0/25 (0.0%) | 1/24 (4.2%) | 9/24 (37.5%) | 7/8 (87.5%) | 20/22 (90.9%) | 5/6 (83.3%) | 17/17 (100.0%) | 7/7 (100.0%) | 15/15 (100.0%) | 11/11 (100.0%) | 12/12 (100.0%) | 8/8 (100.0%) | 6/6 (100.0%) |
| 8 mg/kg | 0/6 (0.0%) | 0/25 (0.0%) | 0/25 (0.0%) | 16/23 (69.6%) | 5/5 (100.0%) | 21/21 (100.0%) | 6/6 (100.0%) | 18/18 (100.0%) | 5/5 (100.0%) | 14/14 (100.0%) | 12/12 (100.0%) | 10/10 (100.0%) | 8/8 (100.0%) | 5/5 (100.0%) |

NA表示其中患者數目n<3的樣本。

【1200】 mAb 2419-1406之投藥亦使得抑制IgG含量。如圖15A及表22中所示，在mAb 2419-1406投與後血清IgG之含量隨著時間推移以劑量依賴性方式降低。當血清IgG之含量與基線含量相比時，投與安慰劑之患者展現血清IgG含量之極小變化，其中第8個月時間點觀測到最大降低(相對於基線含量降低大約10%) (圖15B及表23)。相比之下，在投與mAb 2419-1406之患者中觀測到IgG含量之劑量依賴性降低。在第1個月時間點，平均血清IgG含量相較於基線為2 mg/kg組之85.3%，4 mg/kg組之82.9%，及8 mg/kg組之82.3% (圖15B及表23)。血清IgG含量之降低隨時間推移繼續，且到第8個月時間點，平均IgG含量相較於基線為2 mg/kg組之72.7%，4 mg/kg組之60.8%及8 mg/kg組之58.4% (圖15B及表23)。在所分析之所有時間點，8 mg/kg劑量組中之患者相比於其他劑量組展現血清IgG含量之最大降低，且4 mg/kg劑量組中之患者相比於2 mg/kg劑量組展現血清IgG含量之更大降低(圖15B，表23)。IgG含量之降低比IgA含量之下降幅度更低，相較於基線降低至多大約40%；然而，在投與mAb 2419-1406時IgG含量之降低大於在安慰劑組中觀測到的降低(圖14B及圖15B)。

【1201】 IgM含量在投與mAb 2419-1406之後降低。如圖16A及表24中所示，在mAb 2419-1406投與後血清IgM之含量隨著時間推移以劑量依賴性方式降低。當血清IgM含量與基線含量相比時，投與安慰劑之患者展現血清IgM含量之極小變化(圖16B及表25)。相比之下，在投與mAb 2419-1406之患者中觀測到IgM含量之劑量依賴性降低(圖16B及表25)。到第1個月時間點，平均血清IgM含量相較於基線為2 mg/kg組之60.6%，4 mg/kg組之53.9%及8 mg/kg組之58.1% (圖16B及表25)。血清IgM含量之

降低隨時間推移繼續，且到第8個月時間點，平均IgM含量相較於基線為2 mg/kg組之32.8%，4 mg/kg組之31.2%及8 mg/kg組之27.5% (圖16B及表25)。血清IgM含量之降低在8 mg/kg與4 mg/kg mAb 2419-1406劑量組之間係類似的，且8 mg/kg及4 mg/kg劑量組中所觀測到之降低大於2 mg/kg劑量組中所觀測到之降低(圖16B及表25)。IgM之降低接近於或略微大於IgA之降低(圖14B及圖16B)。

【1202】 概言之，向人類IgA神經病變患者投與mAb 2419-1406引起血清IgA、IgG及IgM含量隨時間推移之劑量依賴性降低。

**表22. 在投與mAb 2419-1406之後按時間及劑量的血清中IgG濃度**

| 隊組 | IgG (mg/dL)平均值±SD，n | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第3天 | 第0個月第8天 | 第0個月第18天 | 第1個月 | 第1個月第18天 | 第2個月 | 第2個月第18天 | 第3個月 | 第3個月第18天 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 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 |
| 2 mg/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 |
| 4 mg/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 |
| 8 mg/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 |

資料呈現為平均值±標準差(SD)。n=患者數目。

NA表示大小n<3之樣本。

**表23. 投與mAb 2419-1406之後按時間及劑量的相較於基線之血清中IgG含量**

| 隊組 | IgG (基線%)平均值±SD，n | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第3天 | 第0個月第8天 | 第0個月第18天 | 第1個月 | 第1個月第18天 | 第2個月 | 第2個月第18天 | 第3個月 | 第3個月第18天 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 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 |
| 2 mg/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 |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 4 mg/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 |
| 8 mg/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 |

資料呈現為相較於基線(第0個月第1天；在mAb 2419-1406投與之前)的平均值±標準差(SD)百分比，n=患者數目。

NA表示其中n<3之樣本。

**表24. 在投與mAb 2419-1406之後按時間及劑量的血清中IgM濃度**

| **隊組** | **IgM (mg/dL)平均值±SD，n** | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **第0個月第1天** | **第0個月第3天** | **第0個月第8天** | **第0個月第18天** | **第1個月** | **第1個月第18天** | **第2個月** | **第2個月第18天** | **第3個月** | **第3個月第18天** | **第4個月** | **第5個月** | **第6個月** |
| 安慰劑 | 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 |
| 2 mg/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 |
| 4 mg/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 |
| 8 mg/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 |

資料呈現為平均值±標準差(SD)。n=患者數目。

NA表示其中n<3之樣本。

**表25. 投與mAb 2419-1406之後按時間及劑量的相較於基線之血清中IgM含量**

| 隊組 | IgM (基線%)平均值±SD，n | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第3天 | 第0個月第8天 | 第0個月第18天 | 第1個月 | 第1個月第18天 | 第2個月 | 第2個月第18天 | 第3個月 | 第3個月第18天 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 |
| 安慰劑 | 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 |
| 2 mg/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 |
| 4 mg/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 |
| 8 mg/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 |

資料呈現為相較於基線(第0個月第1天；在mAb 2419-1406投與之前)的平均值±標準差(SD)百分比，n=患者數目。

NA表示其中n<3之樣本。

【1203】

**實例8. mAb 2419-1406對蛋白尿之作用.**

此實例描述向IgA神經病變患者投與mAb 2419-1406引起尿液中之蛋白質排泄減少。

【1204】 在此實例中，IgA腎病變患者隨機分組以接受一月一次的經體重調節劑量之安慰劑、2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之mAb 2419-1406。在圖17中所指示之時間點處，量測單點尿蛋白:肌酐比率(uPCR)。各劑量組內相對於基線之變化百分比(PCFB)使用下式計算：PCFB = 100*[exp(平均(log($t_i$/$t_0$)))-1]，其中$t_0$為基線(t=0)處之uPCR且$t_i$為t=0之後的時間點處之uPCR。基線(t=0)處之PCFB在每一劑量組內設定為0%。計算PCFB之平均值及95%信賴區間。較晚時間點資料經掩蔽以避免揭盲之風險。

【1205】 如圖17A中所示，安慰劑患者之uPCR之PCFB在研究過程中保持接近0。另一方面，當個別地(圖17A)或彙集在一起(圖17B及圖17C)檢查劑量組時，2 mg/kg、4 mg/kg及8 mg/kg mAb 2419-1406劑量組中之患者顯示uPCR降低大約30%或更大。僅25.0%安慰劑患者在第8個月時間點展現uPCR相對於基線降低≥40%，而2 mg/kg、4 mg/kg及8 mg/kg劑量組中分別33.3%、33.3%及40.0%之患者在相同時間點展現≥40% uPCR降低(表26)。當臨限值設定成uPCR相對於基線降低≥30%時，2 mg/kg、4 mg/kg及8 mg/kg劑量組中分別33.3%、50.0%及40.0%之患者在第8個月時間點達至臨限值，而僅25.0%之安慰劑患者達至臨限值(表27)。當臨限值設定成uPCR相對於基線降低≥20%時，2 mg/kg、4 mg/kg及8 mg/kg劑量組中分別100%、66.7%及40.0%之患者在第8個月時間點達至

臨限值，而僅25.0%之安慰劑患者達至臨限值(表28)。當臨限值設定成uPCR相對於基線降低≥10%時，2 mg/kg、4 mg/kg及8 mg/kg劑量組中分別100%、83.3%及40.0%之患者在第8個月時間點達至臨限值，而僅25.0%之安慰劑患者達至臨限值(表29)。

【1206】 基於在投與mAb 2419-1406之前的患者蛋白尿水平進行初步子組分析。藉由單點uPCR所評估，觀測到在接受mAb 2419-1406投與之前具有重度蛋白尿(定義為≥1.5 g/g；圖18A)或較輕度蛋白尿(定義為<1.5 g/g；圖18B)之患者受益於接受mAb 2419-1406。

【1207】 概言之，藉由單點uPCR所評估，向人類IgA神經病變患者投與mAb 2419-1406使得尿液中之蛋白質排泄減少及蛋白尿減少。

**表26. 按劑量及時間的uPCR相對於基線降低≥40%之個體數目(%)**

| 隊組 | uPCR相對於基線降低≥40%之個體數目(%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第8天 | 第1個月 | 第2個月 | 第3個月 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 0/25 (0.0%) | 5/22 (22.7%) | 5/23 (21.7%) | 6/20 (30.0%) | 4/16 (25.0%) | 3/14 (21.4%) | 2/12 (16.7%) | 1/8 (12.5%) | 0/5 (0.0%) | 1/4 (25.0%) |
| 2 mg/kg | 0/25 (0.0%) | 3/22 (13.6%) | 4/22 (18.2%) | 2/19 (10.5%) | 8/18 (44.4%) | 6/14 (42.9%) | 6/13 (46.2%) | 5/11 (45.5%) | 2/5 (40.0%) | 1/3 (33.3%) |
| 4 mg/kg | 0/25 (0.0%) | 2/24 (8.3%) | 5/23 (21.7%) | 7/21 (33.3%) | 5/16 (31.2%) | 8/14 (57.1%) | 4/10 (40.0%) | 4/10 (40.0%) | 2/7 (28.6%) | 2/6 (33.3%) |
| 8 mg/kg | 0/24 (0.0%) | 2/23 (8.7%) | 4/22 (18.2%) | 4/19 (21.1%) | 8/17 (47.1%) | 4/13 (30.8%) | 5/10 (50.0%) | 3/9 (33.3%) | 4/7 (57.1%) | 2/5 (40.0%) |

資料呈現為在總觀測結果中達成單點尿蛋白:肌酐比率(uPCR)相對於基線降低≥40%之患者的數目(及百分比)。

**表27. 按劑量及時間的uPCR相對於基線降低≥30%之個體數目(%)**

| 隊組 | uPCR相對於基線降低≥30%之個體數目(%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第8天 | 第1個月 | 第2個月 | 第3個月 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 0/25 (0.0%) | 8/22 (36.4%) | 7/23 (30.4%) | 9/20 (45.0%) | 7/16 (43.8%) | 4/14 (28.6%) | 4/12 (33.3%) | 1/8 (12.5%) | 0/5 (0.0%) | 1/4 (25.0%) |
| 2 mg/kg | 0/25 (0.0%) | 6/22 (27.3%) | 6/22 (27.3%) | 6/19 (31.6%) | 9/18 (50.0%) | 7/14 (50.0%) | 8/13 (61.5%) | 6/11 (54.5%) | 3/5 (60.0%) | 1/3 (33.3%) |
| 4 mg/kg | 0/25 (0.0%) | 6/24 (25.0%) | 8/23 (34.8%) | 9/21 (42.9%) | 5/16 (31.2%) | 8/14 (57.1%) | 4/10 (40.0%) | 5/10 (50.0%) | 2/7 (28.6%) | 3/6 (50.0%) |
| 8 mg/kg | 0/24 (0.0%) | 5/23 (21.7%) | 6/22 (27.3%) | 10/19 (52.6%) | 9/17 (52.9%) | 6/13 (46.2%) | 7/10 (70.0%) | 6/9 (66.7%) | 5/7 (71.4%) | 2/5 (40.0%) |

資料呈現為在總觀測結果中達成單點尿蛋白:肌酐比率(uPCR)相對於基線降低≥30%之患者的數目(及百分比)。

**表28. 按劑量及時間的uPCR相對於基線降低≥20%之個體數目(%)**

| 隊組 | uPCR相對於基線降低≥20%之個體數目(%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第8天 | 第1個月 | 第2個月 | 第3個月 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 0/25 (0.0%) | 9/22 (40.9%) | 11/23 (47.8%) | 11/20 (55.0%) | 8/16 (50.0%) | 5/14 (35.7%) | 5/12 (41.7%) | 1/8 (12.5%) | 1/5 (20.0%) | 1/4 (25.0%) |
| 2 mg/kg | 0/25 (0.0%) | 6/22 (27.3%) | 12/22 (54.5%) | 8/19 (42.1%) | 11/18 (61.1%) | 7/14 (50.0%) | 9/13 (69.2%) | 6/11 (54.5%) | 4/5 (80.0%) | 3/3 (100.0%) |
| 4 mg/kg | 0/25 (0.0%) | 8/24 (33.3%) | 9/23 (39.1%) | 10/21 (47.6%) | 10/16 (62.5%) | 9/14 (64.3%) | 5/10 (50.0%) | 8/10 (80.0%) | 4/7 (57.1%) | 4/6 (66.7%) |
| 8 mg/kg | 0/24 (0.0%) | 6/23 (26.1%) | 10/22 (45.5%) | 12/19 (63.2%) | 13/17 (76.5%) | 9/13 (69.2%) | 8/10 (80.0%) | 6/9 (66.7%) | 6/7 (85.7%) | 2/5 (40.0%) |

資料呈現為在總觀測結果中達成單點尿蛋白:肌酐比率(uPCR)相對於基線降低≥20%之患者的數目(及百分比)。

**表29. 按劑量及時間的uPCR相對於基線降低≥10%之個體數目(%)**

| 隊組 | uPCR相對於基線降低≥10%之個體數目(%) | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月第1天 | 第0個月第8天 | 第1個月 | 第2個月 | 第3個月 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 0/25 (0.0%) | 11/22 (50.0%) | 11/23 (47.8%) | 11/20 (55.0%) | 9/16 (56.2%) | 5/14 (35.7%) | 6/12 (50.0%) | 1/8 (12.5%) | 1/5 (20.0%) | 1/4 (25.0%) |
| 2 mg/kg | 0/25 (0.0%) | 10/22 (45.5%) | 17/22 (77.3%) | 11/19 (57.9%) | 16/18 (88.9%) | 7/14 (50.0%) | 11/13 (84.6%) | 9/11 (81.8%) | 5/5 (100.0%) | 3/3 (100.0%) |
| 4 mg/kg | 0/25 (0.0%) | 12/24 (50.0%) | 10/23 (43.5%) | 11/21 (52.4%) | 12/16 (75.0%) | 9/14 (64.3%) | 5/10 (50.0%) | 9/10 (90.0%) | 5/7 (71.4%) | 5/6 (83.3%) |
| 8 mg/kg | 0/24 (0.0%) | 10/23 (43.5%) | 15/22 (68.2%) | 12/19 (63.2%) | 13/17 (76.5%) | 11/13 (84.6%) | 9/10 (90.0%) | 6/9 (66.7%) | 6/7 (85.7%) | 2/5 (40.0%) |

資料呈現為在總觀測結果中達成單點尿蛋白:肌酐比率(uPCR)相對於基線降低≥10%之患者的數目(及百分比)。

【1208】

**實例9. mAb 2419-1406對腎功能之作用.**

此實例描述向IgA神經病變患者投與mAb 2149-1406引起腎功能改善且誘導腎恢復。

【1209】 在此實例中，IgA腎病變患者1:1:1:1隨機分組以每月一次接受安慰劑:2 mg/kg mAb 2419-1406:4 mg/kg mAb 2419-1406:或8 mg/kg mAb 2419-1406，且在8個月內一月一次量測估計腎絲球濾過率(eGFR)。測定表示為ml/min/1.73 $m^2$體表面積的eGFR之中值、平均值、標準誤差。較晚時間點資料經掩蔽以避免揭盲之風險。

【1210】 如圖19及表30中所示，安慰劑患者展現eGFR隨時間推移逐漸降低，指示IgA神經病變之進展。每月接受2 mg/kg mAb 2419-1406之患者展現eGFR穩定化，而4 mg/kg或8 mg/kg mAb 2419-1406劑量組中之患者展現eGFR相對於基線(t=0)增加(亦即，相對於時間之正斜率)。鑒於mAb 2419-1406在移除自體抗原(gd-IgA)、自體抗體及IgA/IgM之免疫複合體中之作用，在mAb 2419-1406投與後eGFR斜率之此增加指示腎功能修復及誘導腎恢復。

【1211】 總之，向IgA神經病變患者投與mAb 2419-1406增加eGFR、改善腎功能且誘導腎恢復。

**表30. 按mAb 2419-1406劑量及時間之估計腎絲球濾過率(eGFR)**

| 隊組 | eGFR (mL/min/1.73 $m^2$)中值(平均值±SD) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 第0個月 | 第1個月 | 第2個月 | 第3個月 | 第4個月 | 第5個月 | 第6個月 | 第7個月 | 第8個月 |
| 安慰劑 | 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 |

資料呈現為中值(平均值±標準差(SD))。n=患者數目。

【1212】

**實例10. 評估IgA神經病變患者中mAb 2419-1406之功效及安全性的研究**

此實例描述2期研究之中期分析，其中向IgA腎病變患者投與mAb 2419-1406，一種結合APRIL之人源化IgG2單株抗體。

【1213】 患有IgA腎病變之參與者基於以下準則篩選且入選該研究中：穩定及最大限度耐受ACEI/ARB至少3個月，eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 $m^2$，且蛋白尿≥ 1.0 g/d或uPCR > 0.75 g/g。符合條件的參與者(大約155名參與者)隨機分組以接受12個每月劑量之安慰劑，2.0 mg/kg、4.0 mg/kg或8.0 mg/kg之mAb 2419-1406。此實例中所呈現之以下資料來自中期分析，其中72名參與者(總參與者之大約50%)完成12個月治療療程中之至少9個月。

【1214】 投與4 mg/kg或8 mg/kg mAb 2419-1406誘導APRIL含量的即時及接近完全抑制，而在經安慰劑治療之參與者中，APRIL含量保持接近基線。在2 mg/kg劑量隊組中，APRIL含量低於安慰劑隊組中之含量，在給藥後受抑制且在下一劑量之前增加(圖20)。在mAb 2419-1406接受者中半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之組平均含量被抑制至少60% (圖21)。因此，APRIL及Gd-IgA1均以劑量依賴性方式減少。在彙集mAb 2419-1406接受者中，在第9個月，24小時uPCR值存在相對於基線之43%經安慰劑調節降低(圖22)。當分開檢查各mAb 2419-1406劑量隊組時，24小時uPCR水平在第9個月相比於基線降低了34-48% (圖23)。

【1215】 在接受安慰劑或2.0 mg/kg、4.0 mg/kg或8.0 mg/kg mAb 2419-1406之參與者中量測估計腎絲球濾過率(eGFR)及斜率。在進行研究

≥9個月之參與者中，彙集mAb 2419-1406接受者中估計年度eGFR斜率係穩定的(+1.2 mL/min/1.73 $m^2$)，相對於安慰劑組中下降(-6.5 mL/min/1.73 $m^2$)，其中斜率差異為+7.7 mL/min/1.73 $m^2$ (圖24)。在進行研究≥9個月之參與者中分開檢查劑量隊組時，經安慰劑治療之參與者中eGFR相對於基線在研究過程中降低，而在mAb 2419-1406劑量隊組中eGFR保持，其中在接受4 mg/kg或8 mg/kg mAb 2419-1406之參與者中觀測到eGFR增加(圖25；表31)。關於斜率差異之95%信賴區間(CI)對於4 mg/kg及8 mg/kg劑量隊組不包括0。(1)基線eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 $m^2$，(2)基線蛋白尿> 2.0 g/天(其中24小時尿蛋白> 2.0 g/天或24小時uPCR > 1.5 g/g)或(3)基線蛋白尿> 2.0 g/天且基線eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 $m^2$之患者的子組分析中，經安慰劑治療之參與者中eGFR下降，而在mAb 2419-1406劑量隊組中eGFR穩定化或提高(圖26至圖28，表32至表34)。

**表31. 針對12個月內估計之年度eGFR斜率的隨機效應線性混合模型之分析**

| 隊組 | 斜率mL/min/1.73 $m^2$ | 相對於安慰劑之差異 | 95% CI (差異) |
|---|---|---|---|
| 安慰劑 | -7.4 | | |
| 2 mg/kg | -5.0 | +2.4 | -4.1至+8.9 |
| 4 mg/kg | +1.7 | +9.2 | +3.1至+15.2 |
| 8 mg/kg | +3.7 | +11.1 | +5.1至+17.1 |

**表32. 針對12個月內估計之年度eGFR斜率的隨機效應線性混合模型之分析 -基線eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 $m^2$之子組**

| 隊組 | 斜率mL/min/1.73 $m^2$ | 相對於安慰劑之差異 | 95% CI (差異) |
|---|---|---|---|
| 安慰劑 | -7.8 | | |
| 2 mg/kg | -3.0 | +4.8 | -3.0至+12.6 |
| 4 mg/kg | +1.4 | +9.2 | -0.5至+18.9 |
| 8 mg/kg | +2.8 | +10.6 | +2.5至+18.6 |

**表33. 針對12個月內估計之年度eGFR斜率的隨機效應線性混合模型**

之分析 -基線蛋白尿> 2.0 g/天*之子組

| 隊組 | 斜率mL/min/1.73 $m^2$ | 相對於安慰劑之差異 | 95% CI (差異) |
|---|---|---|---|
| 安慰劑 | -8.9 | | |
| 2 mg/kg | -7.4 | +1.5 | -7.4至+10.3 |
| 4 mg/kg | +2.3 | +11.2 | +2.8至+19.6 |
| 8 mg/kg | -0.7 | +8.2 | -0.3至+16.6 |

* 24小時尿蛋白> 2.0 g/天或24小時uPCR > 1.5 g/g

**表34. 針對12個月內估計之年度eGFR斜率的隨機效應線性混合模型之分析 -基線蛋白尿> 2.0 g/天*且基線eGFR ≤ 60 mL/min/1.73 $m^2$之子組**

| 隊組 | 斜率mL/min/1.73 $m^2$ | 相對於安慰劑之差異 | 95% CI (差異) |
|---|---|---|---|
| 安慰劑 | -9.9 | | |
| 2 mg/kg | -3.1 | +6.8 | -3.6至+17.2 |
| 4 mg/kg | +3.2 | +13.1 | 1.5至+24.8 |
| 8 mg/kg | -4.3 | +5.6 | -4.4至+15.7 |

* 24小時尿蛋白> 2.0 g/天或24小時uPCR > 1.5 g/g

【1216】 在投與安慰劑或mAb 2419-1406之後，評估總IgA含量。在經安慰劑治療之患者中觀測到總IgA含量之極小變化，而在mAb 2419-1406給藥之後總IgA之含量以劑量依賴性方式降低(圖29)。

【1217】 當評估治療引發之不良事件(TEAE)時，無嚴重不良事件被視為研究藥物相關，且大部分不良作用限於輕度或中度嚴重程度。

【1218】 總之，mAb 2419-1406之此2期中期分析展現出可接受的安全性及耐受性，伴隨與eGFR穩定性相關之穩固uPCR降低，相對於安慰劑接受者中之持續蛋白尿及逐漸eGFR下降。在所有劑量水平(2 mg/kg、4 mg/kg及8 mg/kg mAb 2419-1406)下向IgA腎病變患者投與mAb 2419-1406引起APRIL之快速且完全抑制及平均總IgA及Gd-IgA1減少>60%。相對於安慰劑接受者，在mAb 2419-1406之彙集接受者中，觀測到蛋白尿之穩固及臨床上有意義的減少，且uPCR降低43%。在以4 mg/kg及8

mg/kg劑量水平用mAb 2419-1406治療之患者中觀測到eGFR增加趨勢，表明腎絲球發炎減少。在高風險患者子組，包括處於極高進展風險下之患者(例如基線蛋白尿>2.0 g/天且基線eGFR<60 mL/min/1.73 $m^2$)中一致地觀測到此類結果。

【1219】

**參考文獻併入**

本文中提及之所有公開案、專利及登錄號皆以全文引用之方式併入本文中，如同各個別公開案或專利專門且個別地指定為以引用之方式併入。

**等效物**

【1220】 儘管已論述本發明之特定實施例，但以上說明書為說明性而非限制性的。在回顧本說明書及以下申請專利範圍後，本發明之多種變化將對於熟習此項技術者變得顯而易見。本發明之完整範疇以及其等效物之完整範疇，及說明書，以及此類變化形式，應參考申請專利範圍確定。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  dtdVersion="V1_3" fileName="C255647SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-07-
31">
 <ApplicantFileReference>P2029-7047TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/334,381</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-25</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商威特拉公司(VISTERRA, INC.)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>VISTERRA, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">APRIL之抗體分子及其用途</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>347</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYSITSGY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYDGY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q3">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YYDYEDWYFGV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASESVSIIGTNSIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HASNLET</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LQSRKIPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q7">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGYYWN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YISYDGYNNYNPSLKN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITSGYYWNWIRQFPGNKLEWMGYISYDGYNNYNP
SLKNRISITRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCANYYDYEDWYFGVWGTGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAMSLGKRATISCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGV
PARFSGSGSRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q11">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYTFTDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YPLRGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q13">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>HGAYYSNAFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>RASESVDNDGIRFMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASNLES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSNKDPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q17">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYTIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIYPLRGSINYNEKFKD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q19">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCEASGYTFTDYTIHWVKQRSGQGLEWIGWIYPLRGSINYNE
KFKDKATLTADKSSSTVYLELGRLTSKDSAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NIVMTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGI
PARFSGSGSRTDFTLTINPVETDDVATYYCQQSNKDPYTFGGGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYTFTSY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="22">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q22">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YIGNGY</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q23">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YYPWFTY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASENIYSYLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NAKTLAE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QHHYDTPFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SYGIN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YIYIGNGYAEYNERFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>116</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..116</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q29">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGAELVRPGSSVKMSCKTSGYTFTSYGINWVKQRPGQGLEWIGYIYIGNGYAEYNE
RFKGKATLTSDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYFCALYYPWFTYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q30">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGDSVTITCRASENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRF
SGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGNYYCQHHYDTPFTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q31">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YPRDSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EGYDYDKRGFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>KASQSVSFAGTNLMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASNLEP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSREYPWT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q36">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SYDVF</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q37">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIYPRDSSTKYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLHQSGPELVKPGASVKLSCKTSGYTFTSYDVFWVKQRPGQGLEWIGWIYPRDSSTKYNE
KFKGKATLTVDTSSSTAYMELHSLTSEDSAVYFCAKEGYDYDKRGFDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="40">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q39">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRAIISCKASQSVSFAGTNLMHWYQQRPGQQPKLLIYRASNLEPGV
PTRFSGSGSRTDFTLNIHPVEEDDAATYYCQQSREYPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="41">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DPETGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q41">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WNDGDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q42">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KSSQSLLYSNGKTYLN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q43">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVSKLDP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q44">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LQGTYYPYT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q45">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYEMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q46">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>AIDPETGGTAYNQRFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="49">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q47">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMHWVKQTPVHGLEWIGAIDPETGGTAYNQ
RFKGKAILTTDKSSITAYMELRSLTSEDSAVYYCTRWNDGDYWGQGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="50">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGKTYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPG
IPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGLYYCLQGTYYPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q49">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYSFTGY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NPYNGD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q51">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>EGDGYYWYFDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q52">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>RASESVDNYGISFMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q53">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AASNQGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="56">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q54">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQSKEVPRT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="57">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q55">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYFMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q56">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RINPYNGDTFYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q57">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSFTGYFMNWVKQSHGKSLEWIGRINPYNGDTFYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAHMELRSLTSEDSALYYCASEGDGYYWYFDVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q58">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGISFMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGV
PARFSGSGSGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="61">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q59">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYTFTDH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="62">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q60">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DPDTGD</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q61">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WTGGDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q62">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DHEMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q63">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VIDPDTGDTTYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q64">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDHEMHWVRQTPVHGLEWIGVIDPDTGDTTYNQ
KFKGKATLTADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTRWTGGDYWGHGTTLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q65">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KSSQSLLYSDGKTYLN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="68">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="69">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="70">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q66">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DAVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSDGKTYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPG
IPDRFSGSGSETDFTLKISRVEAEDLGVYYCLQGTYYPYTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q67">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatgtacagcttcaggagtcaggacctggcctcgtgaaaccttctcagtctctgtctctcac
ctgctctgtcactggctactccatcaccagtggttattactggaactggatccggcagtttccaggaaacaaactggaat
ggatgggctacataagctacgatggttacaataactacaacccatctctcaaaaatcgaatctccatcactcgtgacaca
tctaagaaccagtttttcctgaagttgaattctgtgactactgaggacacagccacatattactgtgcaaactactatga
ttacgaagactggtacttcggtgtctggggcacagggaccacggtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q68">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgtgctgacccaatctccagcttctttggctatgtctctagggaagagggccaccat
ctcctgcagagccagcgaaagtgtcagtattattggtactaattcaatacactggtaccaacagaaaccaggacagccac
ccaaactcctcatctatcatgcatccaacctagaaactggagtccctgccaggttcagtggcagtgggtctagaacagac
ttcaccctcaccattgatcctgtggaggaagatgatgttgcaatctattactgtctgcaaagtaggaagattccgtacac
gttcggaggggggaccaagctggaaataaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="73">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q69">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtccagctgcagcagtctggagctgagctggtgaaacccggggcatcagtgaggctgtc
ctgcgaggcttctggctacaccttcacggactatactatacactgggtaaagcagaggtctggacagggtcttgagtgga
ttggatggatttaccctctaagaggtagtataaactacaatgagaaattcaaggacaaggccacattgactgcggacaaa
tcctccagcacagtctatttggagcttggtagattgacatctaaggactctgcggtctatttctgtgcaagacacggagc
ctactatagtaacgcctttgactactggggccaaggcaccactctcacagtctcctca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q70">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aacattgtaatgacccaatctccagcttcattggctgtgtctctaggtcagagggccaccat
ctcctgcagagccagcgagagtgttgataatgatggcattagatttatgcactggtaccagcagaaaccaggacagccac
ccaaactcctcatctatcgtgcatccaacctagaatctgggatccctgccaggttcagtggcagtgggtctaggacagac
ttcaccctcactattaatcctgtggagactgatgatgttgcaacctattactgtcagcaaagtaataaggatccgtacac
gttcggaggggggaccaagctggagctgaaa</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>348</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..348</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q71">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccagcttcagcagtctggagctgagctggtgaggcctgggtcctcagtgaagatgtc
ctgcaagacttctggatatactttcacaagctacggtataaactgggtgaagcagaggcctggacagggcctggaatgga
ttggatatatttatattggaaatggttatgctgagtacaatgagaggttcaagggcaaggccacactgacttcagacaca
tcctccagcacagcctacatgcagctcagcagcctgacatctgaggactctgcaatctatttctgtgcactatactatcc
ctggtttacttactggggccaggggactctggtcactgtctctgca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q72">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgactcagtctccagcctccctttctgcatctgtgggagattctgtcaccat
cacatgtcgagcaagtgagaatatttacagttatttagcatggtatcagcagaaacagggaaaatctcctcagctcctgg
tctataatgcaaaaaccttagctgaaggtgtgccatcaaggttcagtggcagtggatcaggcacacagttttctctgaag
atcaacagcctgcagcctgaagattttgggaattattactgtcaacatcattatgatactccgttcacgttcggaggggg
gaccaagctggaaataaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="77">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q73">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggttcagctgcaccagtctggacctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagttgtc
ctgcaagacttctggctacaccttcacaagctacgatgtcttctgggtgaagcagaggcctggacagggacttgagtgga
ttggatggatttatcctagagatagtagtactaaatacaatgagaagttcaagggcaaggccacattgactgtagacaca
tcctccagcacagcatacatggagctccacagcctgacatctgaggactctgcggtctatttctgtgcaaaagaggggta
tgattatgacaagaggggctttgactactggggccaaggcaccactctcacagtctcctca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="78">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q74">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgtgctgacccaatctccagcttctttggctgtgtctctagggcagagggccatcat
ctcctgcaaggccagccaaagtgtcagttttgctggtactaatttaatgcactggtaccaacagagaccagggcagcaac
ccaaactcctcatctatcgtgcatccaacctagaacctggggttcctaccaggtttagtggcagtgggtctaggacagac
ttcaccctcaatatccatcctgtggaggaagatgatgctgcaacctattactgtcagcaaagtagggaatatccgtggac
gttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="79">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>345</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..345</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q75">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggttcaactgcagcagtctggggctgagctggtgaggcctggggcttcagtgacgctgtc
ctgcaaggcttcgggctacacttttactgactatgaaatgcactgggtgaagcagacacctgtgcatggcctggaatgga
ttggagctattgatcctgaaactggtggtactgcctacaatcagaggttcaagggcaaggccatactgactacagacaaa
tcctccatcacagcctacatggagctccgcagcctgacatctgaggactctgccgtctattactgtacaagatggaatga
tggcgactactggggccaaggcaccactctcacagtctcctca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="80">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q76">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatgttgtgatgacccagactccactgtctttgtcggttaccattggacaaccagcctccat
ttcttgcaagtcaagtcagagcctcttatacagtaatggaaagacatatttgaattggtttcaacagaggcctggccagt
ctccaaagcgcctaatgtatcaggtgtccaaactggaccctggcatccctgacaggttcagtggcagtggatcagaaaca
gattttacacttaaaatcagcagagtggaggctgaagatttgggactttattactgcttgcaaggtacatattatccgta
cacgttcggaggggggaccaagctggaaataaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="81">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q77">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccagctgcagcagtctggacctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatgtc
ctgcaaggcttctggttactcctttactggctactttatgaactgggtgaagcagagccatggaaagagccttgagtgga
ttggacgtattaatccttacaatggtgatactttctacaaccagaagttcaagggcaaggccacattgactgtagacaaa
tcctctagcacagcccacatggagctccggagcctgacatctgaggactctgcactctattattgtgcaagcgaaggtga
tggttactactggtacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q78">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgtgctgacccaatctccagcttctttggctgtgtctctagggcagagggccaccat
ctcctgcagagccagcgaaagtgttgataattatggcattagttttatgaactggttccaacagaaaccaggacagccac
ccaaactcctcatctatgctgcatccaaccaaggatccggggtccctgccaggtttagtggcagtgggtctgggacagac
ttcagcctcaacatccatcctatggaggaggatgatactgcaatgtatttctgtcagcaaagtaaggaggttcctcggac
gttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>345</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..345</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q79">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggttcaactgcagcagtctggggctgagctggtgaggcctggggcttcagtgaagctgtc
ctgcaaggcttcgggctacacatttactgaccatgaaatgcactgggtgagacagacacctgtgcatggcctggaatgga
ttggagttattgatcctgacactggtgatactacctacaatcagaaattcaagggcaaggccacactgactgcagacaaa
tcctccagcacagcctacatggacctccgcagcctgacatctgaggactctgccgtcttttactgtacacggtggactgg
gggggactactggggccatggcaccactctcacagtctcctca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="84">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q80">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatgctgtgatgacccagactccactgtctttgtcggttaccattggacaaccagcctctat
ctcttgcaagtcgagtcagagcctcttatatagtgatggaaagacatatttgaattggttccaacagaggccaggccagt
ctccaaagcgcctaatgtatcaggtgtccaaactggaccctggcatccctgacaggttcagtggcagtggatcagagaca
gattttacacttaaaatcagcagagtggaggctgaggatttgggagtttattactgcttgcaaggtacatattatccgta
tacgttcggatcggggaccaagctggaaataaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="85">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>250</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..250</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q81">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREV
SRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPAL
RRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQG
DILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="86">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>234</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q82">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREV
SRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKNDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQ
DAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNL
SPHGTFLGFVKL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="87">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>247</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..247</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q83">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREV
SRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPAL
RRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQG
DILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>222</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..222</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q84">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREV
SRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVL
FQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL
</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="89">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q85">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAARRSQRRRGRRGEPGTALLVPLALGLGLALACLGLLLAVVSLGSRASLSAQEPAQEELVA
EEDQDPSELNPQTEESQDPAPFLNRLVRPRRSAPKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEARINSSS
PLRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPAL
RRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQG
DILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="90">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>205</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..205</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q86">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYP
WQSLPEQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQ
GRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL</INSDSeq_sequenc
e>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="91">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>241</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..241</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSLRREVSRLQRSGGP
SQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVTEVMWQPVLRRGRGLEAQ
GDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPR
ANAKLSLSPHGTFLGFVKL</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>240</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..240</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q88">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Mus musculus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSLRREVSRLQRSGGP
SQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKDSDVTEVMWQPVLRRGRGLEAQG
DIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPRA
NAKLSLSPHGTFLGFVKL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q89">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GFSLTIY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q90">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WSDGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q91">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NWVDQAWFAY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASKNIYSYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q93">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NAKTLPE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="98">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q94">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QHHYGTPLT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="99">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q95">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>IYDVH</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VIWSDGSTDYNAAFIS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="101">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q97">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTIYDVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSDGSTDYNAA
FISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q98">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASVGETITITCRASKNIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNAKTLPEGVPSRF
SGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGTPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q99">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYIFTDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q100">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YPGSGN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="105">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q101">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ESNYVGYYAMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="106">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q102">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSQSVVNSNGNTYLE</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="107">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q103">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KVSNRFS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="108">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FQGSHVPWT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="109">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q105">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYTIN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="110">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q106">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIYPGSGNRKYNDKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="111">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q107">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAAGYIFTDYTINWVKQSPGQGLEWIGWIYPGSGNRKYND
KFKGKATMTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCARESNYVGYYAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="112">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q108">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSVVNSNGNTYLEWYLQKPGQSPNLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYCFQGSHVPWTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="113">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q109">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYTFTNY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="114">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q110">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YPGGIGGGY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="115">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q111">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SETGRAMDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="116">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQDINKYIA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="117">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q113">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YTSTLKP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="118">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q114">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LQYDNLNT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="119">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q115">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NYWIG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="120">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>20</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..20</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q116">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>DIYPGGIGGGYTKYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="121">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q117">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAAGYTFTNYWIGWVKQRPGHGLEWIGDIYPGGIGGGYTK
YNEKFKGKATLTADTSSSTAYMQLGSLTSEDSAIYFCSRSETGRAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="122">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q118">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLKPGIPSRF
SGSGSGRDYSFSISDLEPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="123">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q119">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GYSFTDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="124">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DPSNGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="125">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q121">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RDNYGSGTMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="126">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q122">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASQNVGTDVS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="127">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q123">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WASNRFT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="128">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q124">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EQYSIYPLT</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="129">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q125">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYNIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="130">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q126">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YIDPSNGGPGYNQKFRG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="131">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q127">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDYNIYWVKQSHGKSLEWIGYIDPSNGGPGYNQ
KFRGKATLTVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCARRDNYGSGTMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="132">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q128">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASQNVGTDVSWYQQKPGKSPKPLIYWASNRFTGVPDRF
IGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCEQYSIYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="133">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q129">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYSFTDD</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="134">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q130">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DPLNGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="135">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q131">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RDNYATGTMDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="136">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q132">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KASKNVGTDVS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="137">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q133">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EQYSSYPLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="138">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q134">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DDNMY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="139">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q135">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YIDPLNGGTGYNQKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="140">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q136">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKASGYSFTDDNMYWVKQSHGKSLEWIGYIDPLNGGTGYNQ
KFKGKATLTVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCARRDNYATGTMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="141">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q137">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITCKASKNVGTDVSWYQQKPGKSPKPLIYWASNRFTGVPDRF
TGSGSGTDFTLTINNVQSEDLADYFCEQYSSYPLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="142">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q138">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YPINGY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="143">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q139">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DSNYVGWYFDV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="144">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q140">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RSSQSLVHSNGNTYLH</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="145">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q141">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SQSTHVPRT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="146">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q142">

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASKSVSTSGYSYMH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="147">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q143">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FTSDLEP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="148">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QHSRELPYP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="149">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q145">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>DYNMD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="150">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q146">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>NIYPINGYTGYNQRFKN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="151">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q147">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYNMDWVKQSHGKSLEWIGNIYPINGYTGYNQ
RFKNKATLTVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYCARDSNYVGWYFDVWGAGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="152">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>112</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..112</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q148">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISCRSSQSLVHSNGNTYLHWYLQKPGQSPKLLIYKVSNRFSG
VPDRFSGSGSGTDFTFKISRVEAEDLGVYFCSQSTHVPRTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="153">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q149">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYFTSDLEPGV
PARFTGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYPFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="154">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q150">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYTFADY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="155">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q151">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FPGSGS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="156">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q152">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GDSGRAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="157">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q153">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>YTSTLQS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="158">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q154">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LQYDNLLT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="159">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q155">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYYIN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="160">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q156">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIFPGSGSTYYNEKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="161">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q157">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFADYYINWVKQRPGQGLEWIGWIFPGSGSTYYNE
KFKGKATLTVDKSSSTAYMLLSSLTSEDSAVYFCARGDSGRAMDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="162">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q158">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLQSGIPSRF
SGSGSGRDYSFSISNLEPEDNATYYCLQYDNLLTFGAGTKLELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="163">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q159">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GFSLTDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="164">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q160">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WNDGS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="165">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q161">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>NWYGGYWFAY</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="166">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q162">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RSSENIYSYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="167">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q163">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NANALAE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="168">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q164">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QHHYGTPFT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="169">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q165">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DYDVH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="170">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q166">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
     <INSDSeq_sequence>VIWNDGSTDYNTAFIS</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="171">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q167">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QAHLKESGPGLVAPSQSLSITCTVSGFSLTDYDVHWVRQSPGKGLEWLGVIWNDGSTDYNTA
FISRLTISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSA</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="172">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q168">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPASLSASAGETVTITCRSSENIYSYLAWYQQKQGKSPQLLVYNANALAEGVPSRF
SGSGSVTQFSLKINSLQPEDFGSYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="173">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q169">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagctgaaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccatcac
ctgcacagtctctggtttctcattaaccatctatgatgtacactgggttcgccagtctccaggaaagggtctggagtggc
tgggagtgatatggagtgatggaagcacagactataatgcagctttcatatctagactgagcatcagcaaggacaactcc
```

aagagccaagttttctttaaaatgaacagtctgcaagctgatgacacagccatatactactgtgccagaaattgggtcga
ccaggcctggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="174">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q170">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgactcagtctccagcctccctatctgcatctgtgggagaaactatcaccat
cacatgtcgagcaagtaagaatatttacagttatttagcatggtatcagcagaaacagggaaaatctcctcagctcctgg
tctataatgcaaaaaccttaccagaaggtgtgccatcaaggttcagtggcagtggatcaggcacacagttttctctgaag
atcaacagcctgcagcctgaagattttgggagttattactgtcaacatcattatggtactccgctcacgttcggtgctgg
gaccaagctggagctgaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="175">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q171">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtccaactgcagcagtctggacctgagctggtgaagcctggagcttcagtgaagctgtc
ctgcaaggctgctggctacatcttcactgactatactataaactgggtgaagcagagtcctggacagggacttgagtgga
ttggatggatttatcctggaagtggtaatcgtaaatacaatgacaagttcaagggcaaggccacaatgactgcagacaaa
tcctccagcacagcctacatgcagctcagcagcctgacctctgaggattctgcggtctatttctgtgcaagagagagtaa
ctacgtggggtactatgctatggactattggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="176">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q172">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatgttttgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccat
ctcttgcagatctagtcagagcgttgtaaatagtaatggaaacacctatttagaatggtacctgcagaaaccaggccagt
ctccaaatctcctgatctacaaagtttccaatcgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcggggaca
gatttcacactcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttattactgttttcaaggttcacatgttccgtg
gacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="177">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>363</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..363</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q173">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtccagctgcagcagtctggagctgagctggtaaggcctgggacttcagtgaagatgtc
ctgcaaggctgctggatacaccttcacaaactactggataggttgggtaaagcagaggcctggacatggccttgagtgga
ttggagatatttaccctggaggtataggaggtggttatactaagtacaatgagaagttcaagggcaaggccacactgact
gcagacacatcctccagcacagcctacatgcagctcggcagcctgacatctgaggactctgccatctatttctgttcaag
atcggaaactggacgggctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="178">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q174">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggaggcaaagtcaccat
cacttgcaaggcaagccaagacattaataagtatatagcttggtaccaacacaagcctggaaaaggtcctaggctgctca
tacattacacatctacattaaagccaggcatcccatcaaggttcagtggaagtgggtctgggagagattattccttcagc
atcagtgacctggagcctgaagatattgcaacttattattgtctacagtatgataatctgaacacgttcggaggggggac
caagctggaaataaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="179">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q175">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagatccagctgcagcagtctggacctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaaggtgtc
ctgcaaggcttctggttattcattcactgactacaacatctactgggtgaagcagagccatggaaagagccttgagtgga
ttggatatattgatccttccaatggtggtcctggctacaaccagaagttcaggggcaaggccacattgactgttgacaag
tcctccagcacagccttcctgcatctcaacagcctgacatctgaggactctgcagtctattactgtgcaagaagggacaa
ctacggctcggggactatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="180">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q176">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgtgatgacccagtctcaaaaattcatgtccacatcagtaggagacagggtcagcat
cacctgtaaggccagtcagaatgtgggtactgatgtatcctggtatcaacagaaaccagggaaatctcctaaaccactga
tttactgggcatcaaaccggttcactggagtccctgatcgcttcataggtagtggatctgggacagatttcactctcacc

atcagcaatgtgcagtctgaagacttggcagattatttctgtgagcaatatagcatctatccgctcacgttcggtgctgg
gaccaagctggagctgaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="181">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q177">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagatccagctgcagcagtctggacctgagctggtgaagcctggggcgtcagtgaaggtatc
ctgcaaggcttctggttactcattcactgacgacaacatgtactgggtgaagcagagccatggaaagagccttgagtgga
ttggatatattgatcctctcaatggtggtactggctacaaccagaaattcaagggcaaggccacactgactgttgacaag
tcctccagcacagccttcctgcatctcaacagcctgacatctgaggactctgcagtctattactgtgcaagaagggacaa
ctacgccacggggactatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="182">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q178">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgtgatgacccagtctcaaaaattcatgtccacatcagtaggagacagggtcagcat
cacctgcaaggccagtaagaatgtgggtactgatgtatcctggtatcaacagaaaccagggaaatctcctaaaccactga
tttactgggcatcaaaccggttcactggagtccctgatcgcttcacaggcagtggatctgggacagatttcactctcacc
atcaacaatgtgcagtctgaagacttggcagattatttctgtgagcaatatagcagctatccgctcacgttcggtgctgg
gaccaagctggagctgaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="183">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q179">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccagctgcagcagtctggccctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatc
ctgcaaggcttctggatacacattcactgactacaacatggactgggtgaagcagagccatggaaagagccttgagtgga
ttggaaatatttatcctatcaatggttatactggctacaaccagaggttcaagaacaaggccacattgactgtagacaag
tcctccagcacagcctacatggaactccacagcctgacatctgaggactctgcggtctattactgcgcaagagatagtaa
ctacgttggctggtacttcgatgtctggggcgcagggaccacggtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="184">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>336</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..336</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q180">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatgttgtgatgacccaaactccactctccctgcctgtcagtcttggagatcaagcctccat
ctcttgcagatctagtcagagccttgtacacagtaatggaaacacctatttacattggtacctgcagaagccaggccagt
ctccaaagctcctgatctacaaagtttccaaccgattttctggggtcccagacaggttcagtggcagtggatcagggaca
gatttcacattcaagatcagcagagtggaggctgaggatctgggagtttatttctgctctcaaagtacacatgttcctcg
gacgttcggtggaggcaccaagctggaaatcaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="185">

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q181">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgtgctgacacagtctcctgcttccttaactgtatctctggggcagagggccaccttctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcactggtaccaacagaaaccaggacagccaccaaactcctcatctatttacatccgacctagaacctggggtccctgccaggttcactggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgtacccttcggaggggggaccaagttggaaataaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="186">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q182">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtccagctacagcagtctggacctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatc
ctgcaaggcttctggctacaccttcgctgactactatataaactgggtgaagcagaggcctggacagggacttgagtgga
ttggatggatttttcctggaagtggtagtacttactacaatgagaagttcaagggcaaggccacacttactgtagacaaa
tcctccagcacagcctacatgttgctcagcagcctgacctctgaggactctgcggtctatttctgtgcaagaggggactc
cggtagggctatggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="187">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q183">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggaggcaaagtcaccat
cacttgcaaggcaagccaagacattaacaaatatatagcttggtaccaacacaagcctggaaaaggtcctaggctgctca
tacattacacatctacattacagtcaggcatcccatcaaggttcagtggaagtgggtctgggagagattattccttcagc

atcagcaacctggagcctgaagataatgcaacttattattgtctacagtatgataatcttctcacgttcggtgctgggac
caagctggagctgaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="188">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q184">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggcgcacctgaaggagtcaggacctggcctggtggcgccctcacagagcctgtccatcac
ctgcacagtctctggtttctcattaaccgactatgatgtacactgggttcgccagtctccaggaaagggtctggagtggc
tgggagtgatatggaatgatggaagcacagactataatacagctttcatatctagactgaccatcagcaaggacaactcc
aagagccaagttttctttaaaatgaacagtctgcaagctgatgacacagccatatactactgtgccagaaattggtatgg
tggctactggtttgcttactggggccaagggactctggtcactgtctctgca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="189">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q185">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacatccagatgactcagtctccagcctccctatctgcatctgcgggagaaactgtcaccat
cacatgtcgatcaagtgagaatatttacagttatttagcatggtatcagcagaaacagggaaaatctcctcagctcctag
tctataatgcaaatgccttagcagaaggtgtgccatcgaggttcagtggcagtggatcagtcacacagttttctctgaag
atcaacagcctgcagcctgaagattttgggagttattactgtcaacatcattatggtactccattcacgttcggctcggg
gacaaagttggaaataaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="190">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q186">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP
SLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="191">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q187">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYTYYNP
SLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="192">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q188">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP
SLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="193">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q189">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP
SLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="194">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q190">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLVKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP
SLKNRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="195">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q191">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP
SLKNRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="196">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q192">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP
SLKNRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="197">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q193">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWSWIRKPPGKGLEYIGYVSYDGSTYYNP
SLKSRVTISVDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGYWGQGILVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="198">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q194">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWNWIRKPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNP
SLKSRVTISRDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGILVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="199">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q195">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVASISYDGYNNYNP
SVKGRITISRDDSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="200">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q196">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNP
SVKGRITISRDTSKNTFYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="201">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q197">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSITSGYYWNWVRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNP
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="202">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q198">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGI
PARFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCLQSRKIPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="203">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q199">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGV
PARFSGSGSGTDFTLTINPVEANDTANYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="204">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q200">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSLHWYQQKPGQAPRLLIYHASQSISGI
PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSRKIPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="205">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q201">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGI
PARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCLQSRKIPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="206">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q202">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMNWYQQKPGKAPKLLIYHASYLESGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="207">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q203">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGV
PSRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="208">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q204">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGV
PSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="209">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q205">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNE
KFKDRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="210">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q206">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRIYPLRGSTNYAQ
KFQGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="211">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q207">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNE
KFKDRVTMTADTSSSTAYMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="212">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q208">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTDYTIHWVRQAPGKGLEWMGWIYPLRGSINYNE
KFKDRVTMTADTSTDTAYMELSSLRSKDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="213">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q209">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMYWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNE
KFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="214">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q210">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMHWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNE
KFKSKATLTVDKSASTAYMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="215">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q211">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGI
PARFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="216">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q212">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGI
PARFSGSGPGTDFTLTISSLEPEDVAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="217">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q213">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGV
PDRFSGSGSRTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="218">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q214">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGV
PDRFSGSGSRTDFTLTINSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVELK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="219">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q215">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGV
PARFSGSGSRTDFTLTISSVEPEDFATYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="220">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q216">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYNAA
FISRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="221">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q217">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYNAA
FISRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="222">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q218">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYADS
VKGRFTISKDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="223">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q219">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYADS
VKGRFTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="224">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q220">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNAA
FISRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="225">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q221">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPS
LKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="226">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q222">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWSDGSTDYNPS
LKSRVTISVDTSKNRFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="227">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q223">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPS
LKSRVTISKDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="228">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q224">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLPEGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="229">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q225">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPEGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="230">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q226">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="231">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q227">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLVYNAKTLPEGIPARF
SGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="232">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q228">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHYGTPLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="233">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q229">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="234">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q230">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRF
SGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="235">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q231">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGFSLTDYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPS
LISRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="236">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q232">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGGSITDYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPS
LISRVTISVDNSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="237">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q233">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSTDYATS
VIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="238">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q234">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVGVIWNDGSTDYATS
VIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="239">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q235">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGGSITDYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWNDGSTDYNPS
LKSRVTISVDTSKNRFSLKLNSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGILVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="240">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q236">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTDYDVHWIRQPPGKALEWLAVIWNDGSTDYSPS
LKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="241">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q237">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRF
SGSGSVTDFTLTISSLQPEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="242">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q238">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRF
SGSGSVTEFTLTISSLQPDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="243">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q239">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNANASAEGIPARF
SGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHYGTPFTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="244">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q240">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="245">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q241">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRF
SGSGSGTDYTLTISSLQPEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="246">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q242">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTK
YNEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="247">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q243">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTK
YAQKLQGRVTMTADTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="248">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q244">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTK
YAQKFQGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="249">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q245">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTK
YNEKFKGRVTMTADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="250">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q246">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAELKRPGASVKVSCKASGYTFTNYWMGWVKQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTN
YAQKFKGKATMTADTSSSTAYMQLSRLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="251">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q247">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSRF
SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="252">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q248">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSRF
SGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="253">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q249">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLETGVPSRF
SGSGSGTDFTFSISSLQPEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="254">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q250">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGKGLEWMGWIFPGSGSTYYNE
KFKGRVTMTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="255">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q251">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAE
KFKGRVTSTRDTSISTAYMELSRLRSDDTVVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="256">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q252">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQ
KLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="257">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q253">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQ
KLQGRVTMTVDKSSSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="258">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q254">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYNQ
KFQGRVTMTVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="259">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q255">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRF
SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="260">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q256">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRF
SGSGSGRDYTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="261">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>106</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..106</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q257">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRF
SGSGSGTDFTFTISSLQPEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="262">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q258">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPS
LKSRVTISKDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="263">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q259">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPS
LKSRVTISKDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="264">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q260">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="265">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>118</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..118</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q261">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPS
LKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="266">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q262">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYSFTGY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="267">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q263">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>HPYYGG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="268">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q264">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ERSNFHALDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="269">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q265">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GYNMN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="270">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier id="q266">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>NIHPYYGGTSFNQKFMG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="271">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>119</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..119</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q267">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKASDYSFTGYNMNWVMQSHGKSLEWIGNIHPYYGGTSFNQ
KFMGKATLTADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCARERSNFHALDYWGQGTSVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="272">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q268">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSCRASKSVSTSGYSYMHWYQQKPGQPPKLLIYFTSDLEPGV
PARFTGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQHSRELPYPFGGGTKLEIK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="273">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q269">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
```

```
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VIWSDGSTDYNPSLKS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="274">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q270">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QASQDINKYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="275">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q271">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YTSTLET</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="276">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q272">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYYMN</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="277">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q273">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIFPGSGSTYYNQKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="278">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q274">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIFPGSGSTYYAQKLQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="279">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="280">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q275">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASESVDNDGIRFLH</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="281">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q276">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASNRET</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="282">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q277">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>WIYPLRGSINYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="283">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q278">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQ
KFQGRVTMTANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="284">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q279">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGI
PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="285">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q280">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASTRAT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="286">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q281">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTRATGI
PARFSGSGSRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="287">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q282">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WIYPLRGSINYSPSFQG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="288">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q283">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFTDYTIHWVRQMPGKGLEWMGWIYPLRGSINYSP
SFQGQVTISADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
```

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="289">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q284">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQ
KFQGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="290">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q285">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIYPLRGSINYAEKFKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="291">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q286">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYAE
KFKGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="292">
 <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q287">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQ
KFQGRVTMTADKSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="293">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q288">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>RASTLET</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="294">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q289">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQ
KFQGRVTMTANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="295">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q290">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIRFLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTLETGI
PARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="296">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q291">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQ
KFQGRVTMTADKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="297">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>357</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..357</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q292">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagatccagctgcagcagtctggagctgaactggtgaagcctggggcttcagtgaagatatc
ctgcaaggcttctgattactcattcactggctacaacatgaactgggtgatgcagagccatggaaagagccttgagtgga
ttggaaatattcatccttactatggtggtactagcttcaatcagaagttcatgggcaaggccacattgactgcagacaaa
tcttccagcacagcctacatgcagctcaacagcctgacatctgaagactctgcagtctattactgtgcaagagagagaag
taacttccatgctctggactactggggtcagggaacctcagtcaccgtctcctca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="298">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q293">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgtgctgacacagtctcctgcttccttaactgtatctctggggcagagggccaccttctcatgcagggccagcaaaagtgtcagtacatctggctatagttatatgcactggtaccaacagaaaccaggacagccaccaaactcctcatctattttacatccgacctagaacctggggtccctgccaggttcactggcagtgggtctgggacagacttcaccctcaacatccatcctgtggaggaggaggatgctgcaacctattactgtcagcacagtagggagcttccgtacccttcggaggggggaccaagttggaaataaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="299">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q294">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtacaactccaggaatccgggcctgggctcgtcaaaccaagcgaaacactctctctcac
ctgcaccgtttctgggttttctcttactatctatgacgtacattgggtaaggcaaccacccgggaaggggctggagtgga
tcggtgtaatctggtcagatggatctacagactacaacccatcccttaaaagcagggtgaccatttctaaggacacttcc
aagaaccaagtatcccttaaattgtcctctgtaaccgcagcagacaccgcagtttactactgcgcacgaaattgggttga
ccaagcatggtttgcatattggggacagggaactcttgtcactgtgtcttca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="300">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>321</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..321</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q295">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatattcaaatgacccaatccccctcatcactttcagcatctgtcggtgatcgggtcaccat
tacttgcagagccagtaagaatatctacagctacctggcttggtatcagcaaaaacctggtaaggcccctaaacttctcg
tttacaatgctaagacccttcccgagggagttccttccaggttttccggtagcgggagtggaacagatttcaccttgact
atttctagcttgcagcccgaggatttcgctacatactactgccagcatcactatggaacccccctgaccttcggtcaggg
aaccaagctcgagatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="301">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q296">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caagtccagctcgtacagagcggggcagagctgaagaagcctggggcctccgtcaaggtctc
ctgtaaggcttctggttacacatttgccgactactacatgaactgggtacggcaagccccaggtcaagggctggaatgga
tgggatggatttttccagggagcggcagcacttactacaaccagaaatttcaaggtcgtgtgacaatgaccgtggataaa
agcagctctacagcttacatggagctttcccgcttgaggtccgatgatactgccgtatattattgtgcccgtggtgactc
aggtagggccatggactattggggacagggcaccctcgtgaccgtgtccagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="302">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>318</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..318</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q297">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatatccagatgacacaatccccttcatccttgagcgcatcagttggcgacagggtcaccat
aacttgtcaggctagtcaggatattaacaagtacctggcttggtatcaacacaagcctggaaaggccccccaaattgctga
ttcactacacctctacattggaaactggcgtacccagtcgcttttctgggagtggaagcggaactgatttcactttcact
atatccagtcttcagccagaagatatcgcaacttactattgtcttcagtatgataacttgcttactttcggaggagggac
caaagttgaaatcaag</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="303">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>354</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..354</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q298">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagttggtccaatccggggctgaggtgaagaagcctggggcctctgttaaagttag
ttgcaaggcatcaggctacaccttcgctgactactacatcaactgggttagacaggcccccgggcaggggttggagtgga
```

tgggttggatttttccaggatcaggttcaacatattacgcacaaaaactgcaaggtagagtaaccatgacaactgatact
agcacctccacagcctatatggaactccgctctctcaggagtgacgatacagccgtttattactgcgcccgtggggattc
aggccgtgcaatggattactggggtcaagggaccctcgtgaccgtaagttca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="304">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q299">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caagttcagttggtgcaaagcggggcagaagtgaagaaacctggtgcttctgtgaaagtttc
ctgcaaggccagcggctacacctttactgattacacaatacactgggtacggcaggcaactgggcaaggattggaatgga
tggggtggatatacccattgcgagggtctataaactacgcacagaaatttcaaggtcgagtaacaatgacagccaacaaa
tcaataagcaccgtttatatggaactctcatctctcaggagtgaggataccgccgtgtatttctgcgcacgacacggtgc
atattactcaaacgctttcgactattggggccagggcacccttgtgactgttagtagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="305">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q300">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagatagtaatgactcagtctcccgctacacttagtgtaagcccaggggagcgagcaaccct
cagttgcagagcatctgagagtgttgataatgatggaatacgttttctccattggtatcaacaaaaaccagggcaggccc
ccagattgctgatctaccgtgcttccaatcgcgagactggcattcctgcacgtttcagcggcagcggctccggaaccgag
tttacacttactattagctcactccagtctgaagacttcgctgtgtattactgtcagcaatccaacaaggacccatacac
tttcggaggcggcactaaggttgagatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="306">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q301">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gagatagttatgactcagtctcccgccacactttcagtaagtcccggtgaacgcgccaccct
gtcctgccgtgcttccgaatcagtggataatgacggcattaggtttttgcactggtaccaacaaaagcccggacaggccc
cccgcctgctgatatatcgtgcatcaacacgagcaacagggatccccgctcgatttagtggatccggaagcaggaccgaa
tttacacttaccatttcctcacttcagtcagaagatttcgccgtttactactgtcagcagtcaaataaggatccttacac
atttgggggcggtacaaaagtcgagatcaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="307">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q302">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaggtccagttggtccagtcaggagccgaagtcaagaagcctggggaaagcctgaaaataag
ttgcaaagctagtggatatacatttacagattataccattcattgggtccggcaaatgccaggaaaaggcttggagtgga
tggggtggatttatcccctccgaggctcaataaattatagtcctagttttcaggggcaggtaactattagcgctgataaa
agtatttctacagtttatttgcagtggagttcattgaaggctagtgacaccgctatgtatttctgcgctagacatggtgc
atattattcaaatgccttcgactattggggccagggcaccctcgtcactgtgagttcc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

```
 <SequenceData sequenceIDNumber="308">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q303">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcaacttgttcagtcaggggctgaagtaaagaagccaggctcatcagtcaaggtatc
atgcaaagcatctggctatacatttacagattacaccattcactgggtgaggcaagctcccggtcaaggtctcgagtgga
tggggtggatataccctctcagaggctctataaattacgctcagaaatttcaagggagagttacaattactgctgataaa
agtaccagcactgcttatatggagctttcctcacttcgttcagaggacaccgccgtttacttttgtgcccggcatggtgc
ctattattcaaatgccttcgattattgggggcagggaactttggtcacagtttcatct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="309">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q304">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caagttcaacttgtccaaagtggggctgaagttaaaaaacctggatcatcagtcaaggtttc
atgcaaagccagcggttacacatttacagactatacaatacattgggttcgacaggctcccgggcaagggctcgaatgga
tgggatggatttatcccctcaggggctcaattaactatgctgagaaatttaagggtcgtgtaacactcaccgccgataaa
tccacctcaaccgtatatatggagctttcttctcttcgctctgaagataccgccgtctatttctgcgcacgacacggggc
atactattctaatgcttttgactactggggacaagggacacttgtgaccgttagtagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="310">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q305">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caagtgcagttggtccagagtggagcagaggtgaagaagcctggtgcttccgtcaaggtgag
ttgcaaggcatctggttatactttcactgactacacaattcattgggtcaggcaggcccctggacagggactggaatgga

tgggatggatctatccacttagaggatcaatcaactatgctcaaaagttccagggtcgtgtaacaatgaccgcagacaaa
agtatctcaactgtatacatggaattgtcccgattgaggagcgacgacacagccgtatattattgtgccaggcacggagc
ctactacagtaatgccttcgactactgggggcagggcacccttgttaccgtgtccagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="311">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q306">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caagtgcagctcgttcagtctggcgcagaagtgaagaagccaggagcttccgttaaagtgtc
ctgtaaagcctctggatatacattcacagattatacaattcactgggtgagacaagcaaccggtcaaggtctcgaatgga
tgggctggatataccccctccgaggttccatcaactacgctcaaaaattccaaggacgagtcactatgacagcaaacaag
agttcctccactgtatatatggaactctctagtttgcgctctgaagacaccgccgtgtacttctgtgccaggcacggcgc
atactattctaatgcatttgactattgggggcagggcacattggtaacagttagttcc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="312">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q307">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gaaattgtaatgacccagagccccgccacccttagtgtgtccccaggcgagagggccactct
ttcttgccgcgcaagcgaatccgtagacaacgatggtataagatttttgcattggtatcagcaaaagccaggccaggcac
cccggcttctcatctacagagctagcaccctcgaaactggaatccccgctcgtttttcaggatctggtagcggaacagaa
tttactttgacaattagtagtttgcagtcagaggactttgctgtctattattgccagcagtctaataaagatccatacac
cttcggcggagggaccaaagtagagattaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="313">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q308">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caagttcagttggtgcaaagcggggcagaagtgaagaaacctggtgcttctgtgaaagtttc
ctgcaaggccagcggctacacctttactgattacacaatacactgggtacggcaggcaactgggcaaggattggaatgga
tggggtggatatacccattgcgagggtctataaactacgcacagaaatttcaaggtcgagtaacaatgacagccgacaaa
tcaataagcaccgtttatatggaactctcatctctcaggagtgaggataccgccgtgtatttctgcgcacgacacggtgc
atattactcaaacgctttcgactattggggccagggcacccttgtgactgttagtagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="314">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q309">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KSSQSVDNDGIRFLH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="315">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q310">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASTRES</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="316">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>111</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..111</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q311">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVDNDGIRFLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGV
PDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="317">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q312">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQ
KFQGRVTLTADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="318">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>333</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..333</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q313">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gacattgtaatgacccagtctcccgatagcctcgctgtctcactcggagaacgcgcaaccat
caactgcaagtcctcccaaagcgttgacaatgacggcattaggtttttgcactggtaccagcagaaacccggtcaacctc
ctaagttgctcatttaccgagcatctacccgcgagtcaggagtacctgatcgcttttccggtagcggtagtggaacagat
tttactctgaccattagttcactccaggcagaagatgtggctgtctactactgccaacagtcaaataaagacccttatac
cttcggtgggggtaccaaagtagagatcaaa</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="319">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>360</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..360</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q314">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagttggtccagagcggggcagaggttaagaagcctggggcctcagtaaaggtatc
ctgcaaggcttctgggtacaccttcacagattacactattcattgggtgcgccaagcacctggtcaaggccttgaatgga
tgggatggatttacccctgcgagggagtattaattatgcacagaagttccagggaagggttactcttaccgccgacaag
tccacatcaaccgtttacatggagctttcctctctcaggtccgaagacactgctgtatatttctgcgctcggcatggggc
ttattacagcaacgccttcgattactggggtcagggtacattggtcacagtgtccagt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="320">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>327</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..327</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q315">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG
NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="321">
  <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>328</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..328</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q316">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="322">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>328</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..328</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q317">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="323">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>323</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..323</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q318">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
```

CSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="324">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>323</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..323</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q319">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVTSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="325">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>323</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

```
      <INSDFeature_location>1..323</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q320">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="326">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>323</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..323</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q321">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY
SLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVMHEALHNHYTQKSLSLSP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="327">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q322">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q323">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>R or K</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>2</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q324">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>A or S</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q325">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>E or Q</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q326">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M or L</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>XXSXSVDNDGIRFXH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="328">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
```

```
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="329">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q327">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q328">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N, S, or A</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q329">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>E, P, or Q</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q330">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>K or S</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q331">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>K or Q</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q332">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>D or G</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WIYPLRGSINYXXXFXX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="330">
```

<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q333">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q334">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>S or T</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q335">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>I or F</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q336">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>S or absent</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q337">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>G, D or S</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYXXTXXY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="331">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="332">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="333">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q338">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q339">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>R or K</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q340">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>E or Q</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q341">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>D or S</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q342">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N, F, I or N</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q343">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Y, A, I or D</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>11</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q344">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>I or T</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q345">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>S, N or R</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q346">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>F, L or S</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q347">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>M or I</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q348">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>N or H</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XASXSVXXXGXXXXX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="334">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="335">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q349">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
```

```
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q350">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Q or L</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q351">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>K, R or N</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q352">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>E or K</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q353">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>V, Y, I or D</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q354">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>R, W or Y</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>XQSXXXPXT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="336">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="337">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q355">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q356">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Y, R or W</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>3</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q357">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N, Y or absent</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q358">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>S or P</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>5</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q359">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Y, L or R</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
```

```
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q360">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>D, N or R</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q361">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>G or S</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>8</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q362">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>Y, D or S</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>9</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q363">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N, T or I</INSDQualifier_value>
```

```
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>10</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q364">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>N, F or K</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q365">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>P, Q or E</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q366">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
   <INSDQualifier_value>S or K</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
 </INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
 <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
 <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
 <INSDFeature_quals>
  <INSDQualifier id="q367">
   <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>L or F</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q368">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>N, G or D</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XIXXXXXXXXYNXXXKX</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="338">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q369">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>DDSD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="339">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q370">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>VTFTMGQV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="340">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q371">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MPSH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="341">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>4</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..4</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q372">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>PRAR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="342">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>16</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q373">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q374">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>A or P</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q375">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>A or S</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>14</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q376">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>F or L</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q377">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>I or K</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>VIWSDGSTDYNXXXXS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="343">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q378">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>4</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q379">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>I or M</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DYYXN</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="344">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q380">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
```

```
  <INSDFeature_location>12</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q381">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>N or A</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q382">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>E or Q</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>15</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q383">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>F or L</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>16</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q384">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>K or Q</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>WIFPGSGSTYYXXKXXG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="345">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q385">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier id="q386">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>K or Q</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>XASQDINKYIA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="346">
 <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
   <INSDQualifier id="q387">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>6</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q388">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Q or E</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
 <INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_quals>
   <INSDQualifier id="q389">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>S or T</INSDQualifier_value>
   </INSDQualifier>
  </INSDFeature_quals>
 </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>YTSTLXX</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="347">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q390">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KQHSVLHLVPINATSKD</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於改善個體腎功能之方法中的抗APRIL抗體分子，

其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項2】

如請求項1使用之抗體分子，其中該方法逆轉或預防該個體腎功能降低之進展。

【請求項3】

如請求項1至2中任一項使用之抗體分子，其中經改善腎功能包含該個體中腎再生。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項使用之抗體分子，其中該經改善腎功能包含該個體腎臟的估計腎絲球濾過率(eGFR)提高。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項使用之抗體分子，其中該經改善腎功能包含該個體腎臟的蛋白尿減少。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項使用之抗體分子，其中該方法在投與該抗體分子之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內改善該個體之腎功能。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項使用之抗體分子，其中該方法在該抗體分子投與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或36次之後改善該個體之腎功能。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項使用之抗體分子，其中該方法改善腎功能持續至少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或36個月之時段。

【請求項9】

一種用於保持(例如維持或增加)個體腎臟中估計腎絲球濾過率

(eGFR)之抗APRIL抗體分子，

視情況，其中在投與該抗體分子之後至少十二個月的時段內，平均eGFR大於或等於該個體之基線eGFR，

其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項10】

一種用於減少個體腎臟中蛋白尿的方法之抗APRIL抗體分子，

其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸

序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項11】

如請求項10使用之抗體分子，其中該蛋白尿之減少係藉由例如實例8中所描述來量測尿蛋白/肌酐比率(uPCR)判定。

【請求項12】

如請求項10至11中任一項使用之抗體分子，其中該方法在投與該抗體分子之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後) 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或36個月內減少該個體之蛋白尿。

【請求項13】

如請求項12使用之抗體分子，其中該方法在投與之後約3個月內減少該個體之蛋白尿。

【請求項14】

如請求項12使用之抗體分子，其中該方法在投與之後約6個月內減少該個體之蛋白尿。

【請求項15】

如請求項12使用之抗體分子，其中該方法在投與之後約1年內減少該個體之蛋白尿。

【請求項16】

如請求項12使用之抗體分子，其中該方法在投與之後約2年內減少該個體之蛋白尿。

【請求項17】

如請求項12使用之抗體分子，其中該方法在投與之後約3年內減少該個體之蛋白尿。

【請求項18】

如請求項12使用之抗體分子，其中該方法在投與之後約4年內減少該個體之蛋白尿。

【請求項19】

如請求項10至18中任一項使用之抗體分子，其中該方法在投與該抗體分子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或36次之後減少該個體之蛋白尿。

【請求項20】

如請求項10至19中任一項使用之抗體分子，其中該方法減少蛋白尿持續至少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或36個月之時段。

【請求項21】

一種用於誘導個體腎恢復的方法中之APRIL抗體分子，

其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項22】

一種用於誘導個體腎再生的方法中之APRIL抗體分子，

其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID

NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項23】

一種用於減少個體自體抗體反應之方法中之抗APRIL抗體分子，

其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項24】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子包含VH，

該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列、與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項25】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列、或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項26】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

【請求項27】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。

【請求項28】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子為西貝仁單抗(sibeprenlimab)。

【請求項29】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子一個月投與不超過一次。

【請求項30】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子以2

mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。

【請求項31】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子一個月投與一次、每兩個月投與一次或每三個月投與一次。

【請求項32】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子重複投與，例如投與至少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或36次。

【請求項33】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子一個月投與一次，持續至少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或36個月之時段。

【請求項34】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子係靜脈內或皮下投與。

【請求項35】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子投與4 mg/kg之劑量(例如一個月一次)，且在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，該投與會於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或36個月內引起eGFR之增

加。

【請求項36】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該抗體分子投與8 mg/kg之劑量(例如一個月一次)，且在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，該投與會於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或36個月內引起eGFR之增加。

【請求項37】

如請求項35或36使用之抗體分子，其中eGFR在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在約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或36個月內增加至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【請求項38】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中投與該抗體分子使得血清IgA含量降低(例如相較於該投與前)。

【請求項39】

如請求項38使用之抗體分子，其中該血清IgA含量之降低維持至少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或36個月。

【請求項40】

如請求項38或39使用之抗體分子，其中該等血清IgA含量在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在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或36個月內降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【請求項41】

如請求項38至40中任一項使用之抗體分子，其中該等血清IgA含量在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在 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或36個月內降低至少50、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240或250 mg/dL。

【請求項42】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中投與該抗APRIL抗體分子使得血清a-g-IgA含量降低(例如相較於該投與前)。

【請求項43】

如請求項42使用之抗體分子，其中該血清a-g-IgA含量之降低維持至少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或36個月。

【請求項44】

如請求項42或43使用之抗體分子，其中該等血清a-g-IgA含量在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在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或36個月內降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【請求項45】

如請求項42至44中任一項使用之抗體分子，其中該a-g-IgA包含或為a-g-IgA1。

【請求項46】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中投與該抗體分子使得血清IgG含量降低(例如相較於該投與前)。

【請求項47】

如請求項46使用之抗體分子，其中該血清IgG含量之降低維持至少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或36個月。

【請求項48】

如請求項46或47使用之抗體分子，其中該等血清IgG含量在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在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或36個月內降低至少20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、

70%、75%、80%、85%或90%。

【請求項49】

如請求項46至48中任一項使用之抗體分子，其中該等血清IgG含量在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在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或36個月內降低至少100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750或800 mg/dL。

【請求項50】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中投與該抗體分子使得血清IgM含量降低(例如相較於該投與前)。

【請求項51】

如請求項50之抗體分子，其中該血清IgM含量之降低維持至少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或36個月。

【請求項52】

如請求項50或51使用之抗體分子，其中該等血清IgM含量在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在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或36個月內降低至少40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。

【請求項53】

如請求項50至52中任一項使用之抗體分子，其中該等血清IgM含量在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在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或36個月內降低至少10、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95 mg/dL。

【請求項54】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中投與該抗APRIL抗體分子使得uPCR降低(例如相較於該投與前)。

【請求項55】

如請求項50使用之抗體分子，其中該uPCR之降低維持至少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或36個月。

【請求項56】

如請求項50或51使用之抗體分子，其中該等uPCR在該投與之後(例如在第一次、第二次或第三次投與之後)，例如在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或36個月內降低至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%或90%。

【請求項57】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該個體患有病症，或處於患有病症之風險下。

【請求項58】

如請求項57使用之抗體分子，其中該病症與腎功能降低相關。

【請求項59】

如請求項57或58使用之抗體分子，其中該病症可藉由改善腎功能加以治療。

【請求項60】

如請求項57至59中任一項使用之抗體分子，其中該個體處於腎衰竭風險下。

【請求項61】

如請求項57至60中任一項使用之抗體分子，其中該病症為腎病症，例如慢性腎病(CKD)。

【請求項62】

如請求項57至61中任一項使用之抗體分子，其中該病症為自體免疫病症，例如自體抗體相關病症(例如IgM自體抗體相關病症)。

【請求項63】

如請求項62使用之抗體分子，其中該自體抗體相關病症為原發性膜性腎病變、古巴士德氏病(Goodpasture's disease)或冷凝集素病。

【請求項64】

如請求項57至63中任一項使用之抗體分子，其中該病症為IgM介導之病症(例如IgM神經病變)。

【請求項65】

如請求項57至64中任一項使用之抗體分子，其中該病症為腎絲球腎炎。

【請求項66】

如請求項57至65中任一項使用之抗體分子，其中該疾病或病症為IgA腎病變(IgAN)、狼瘡性腎炎、亨舒二氏紫癜症(Henoch-Schönlein purpura，HSP，亦稱作IgA血管炎(IgAV)，例如伴隨或不伴隨腎炎)、血管炎(例如ANCA相關血管炎或腎血管炎)；狼瘡(包括全身性紅斑狼瘡(SLE)及狼瘡性腎炎)、非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、膜增生性腎絲球腎炎(MPGN)、原發性膜性腎病變、古巴士德氏病、冷凝集素病、抗MAG神經病變、抗GM1神經病變(多灶性運動神經病變)、休格連氏症候群(Sjogren's syndrome)，移植後IgA腎病變，移植後腎絲球疾病復發或移植後IgA血管炎。

【請求項67】

如請求項66使用之抗體分子，其中該疾病或病症為IgAN，例如原發性IgAN或繼發性IgAN。

【請求項68】

如請求項66使用之抗體分子，其中該疾病或病症為亨舒二氏紫癜症。

【請求項69】

如請求項57至68中任一項使用之抗體分子，其中該個體為小兒患者(例如，小於1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18歲之患者；或介於0至1、1至2、2至3、3至4、4至5、5至10、10至15或15至18歲之間的患者)。

【請求項70】

如請求項69使用之抗體分子，其中該疾病或病症為小兒IgA腎病變、小兒亨舒二氏紫癜症(HSP)、小兒全身性紅斑狼瘡(SLE)、小兒狼瘡性腎炎、小兒非典型性溶血性尿毒性症候群(aHUS)、小兒膜增生性腎絲球腎炎(MPGN)或小兒ANCA相關血管炎。

【請求項71】

如請求項66至70中任一項使用之抗體分子，其中該個體展現關節炎之症狀、關節痛之症狀、胃腸症狀及/或皮膚症狀。

【請求項72】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該個體為人類個體，例如人類患者。

【請求項73】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該個體並非免疫功能不全。

【請求項74】

如請求項72或73使用之抗體分子，其中該個體相對於普通健康個體不具有降低之血清IgG含量(例如其中該個體之該等血清IgG含量相對於普通健康個體為至少50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)。

【請求項75】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該個體在該投與之前具有大於或等於0.75 g/g之uPCR或1 g尿蛋白/天的蛋白尿。

【請求項76】

如請求項75使用之抗體分子，其中該個體在該投與之後(例如在該投與之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或36個月內)具有低於0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6或0.7 g/天的蛋白尿。

【請求項77】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其中該個體已用不同抗APRIL抗體分子治療。

【請求項78】

如前述請求項中任一項使用之抗體分子，其進一步包含向該個體投與第二治療劑或治療模式(modality)。

【請求項79】

如請求項78使用之抗體分子，其中該第二治療劑包含TACI-IgG融合蛋白(例如泰它西普(telitacicept))。

【請求項80】

如請求項78使用之抗體分子，其中該第二治療劑包含C1抑制劑(例如C1抑制劑，例如舒敏單抗(sutimlimab))。

【請求項81】

如請求項78使用之抗體分子，其中該第二治療劑為抗CD20抗體(例如利妥昔單抗(rituximab))。

【請求項82】

一種用於治療IgA腎病變之方法中之抗APRIL抗體分子，其中該方法包含：

回應於鑑別出將得益於投與抗APRIL抗體分子之個體，向該個體投與有效量之該抗APRIL抗體分子，

其中該抗APRIL抗體分子一個月投與不超過一次，

其中益處包含以下中之一或多者(例如，兩者、三者或全部)：

(i)與該個體之APRIL基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的一個月內，APRIL之含量降低90%或更大；

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；

(iii)與該個體之基線尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，24小時uPCR降低30%或更大；或

(iv)與該個體之基線eGFR相比，平均eGFR保持(例如維持或增加)在投與該抗APRIL抗體分子之後至少12個月的時段內；

其中該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基

酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項83】

如請求項82使用之抗體分子，其中該方法進一步包含鑑別將得益於投與該抗APRIL抗體分子之個體。

【請求項84】

一種用於治療個體IgA腎病變之方法之抗APRIL抗體分子，

其中意欲投與之該抗APRIL抗體分子一個月不超過一次，

其中該投與引起以下中之一或多者(例如兩者、三者或全部)：

(i)與該個體之APRIL基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的一個月內，APRIL之含量降低90%或更大；

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；

(iii)與該個體之基線尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，24小時uPCR降低30%或更大；或

(iv)與該個體之基線eGFR相比，平均eGFR保持(例如維持或增加)在投與該抗APRIL抗體分子之後至少12個月的時段內；

其中該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含

SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項85】

如請求項82至84中任一項使用之抗體分子，其中該益處包含或該投與引起：

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；及

(iv)與該個體之基線eGFR相比，平均eGFR保持(例如維持或增加)在投與該抗APRIL抗體分子之後至少12個月的時段內。

【請求項86】

如請求項82至85中任一項使用之抗體分子，其中與該個體之APRIL基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的一個月內，APRIL之含量降低91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。

【請求項87】

如請求項82至86中任一項使用之抗體分子，其中與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，Gd-IgA1之含量

降低65%、70%、75%、85%、90%、95%或更大。

【請求項88】

如請求項82至87中任一項使用之抗體分子，其中與該個體之基線uPCR相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，該24小時uPCR降低35%、40%、45%、50%、55%、60%或更大。

【請求項89】

如請求項82至88中任一項使用之抗體分子，其中與該個體之基線eGFR相比，該平均eGFR保持(例如維持或增加)至少13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23或24個月的時段 。

【請求項90】

如請求項82至89中任一項使用之抗體分子，其中該益處進一步包含或該投與進一步引起以下：(v)與該個體之IgG基線含量相比，IgG含量降低，視情況其中該IgG含量為抗gd-IgA1 IgG含量。

【請求項91】

如請求項82至90中任一項使用之抗體分子，其中該益處進一步包含或該投與進一步引起以下(vi)與該個體之IgA基線含量相比，IgA含量降低。

【請求項92】

如請求項82至91中任一項使用之抗體分子，其中該益處進一步包含或該投與進一步引起以下：(vii)在投與該抗APRIL抗體分子之後12個月之時段內的平均eGFR，相對於該個體未投與該抗APRIL抗體分子的情況下12個月之時段內的預期平均eGFR的比率為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15。

【請求項93】

如請求項82至92中任一項使用之抗體分子，其中該益處進一步包含或該投與進一步引起以下：(vii)與該個體之基線eGFR相比，在投與該抗APRIL抗體分子的一個月內，eGFR未降低5%、10%、15%或更大。

【請求項94】

如請求項82至93中任一項使用之抗體分子，其中在投與該抗APRIL抗體分子之前，該個體具有以下中之一或多者(例如兩者或全部)：

(a)接受血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)至少三個月；

(b)大於0.75 g/g之uPCR或大於1.0 g/d之24小時尿蛋白(UP)含量；或

(c)大於30 mL/min/1.73 $m^2$之eGFR。

【請求項95】

如請求項82至94中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子以2.0 mg/kg、4.0 mg/kg或8.0 mg/kg之劑量靜脈內投與。

【請求項96】

如請求項82至95中任一項使用之抗體分子，其中在投與該抗APRIL抗體分子之前，該個體具有以下中之一者或兩者：

(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平；或

(b)等於或小於60 mL/min/1.73 $m^2$之eGFR。

【請求項97】

一種用於治療個體IgA腎病變之方法中之抗APRIL抗體分子，

其中，該個體具有或鑑別為具有(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平，(b)小於60 mL/min/1.73 $m^2$之估計腎絲球濾過率(eGFR)，或(c) (a)及(b)兩

者，

其中該抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3，

視情況，其中該抗APRIL抗體分子一個月投與不超過一次。

【請求項98】

如請求項97使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子係回應於鑑別出具有以下的個體而投與：(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平，(b)小於60 mL/min/1.73 $m^2$之估計腎絲球濾過率(eGFR)，或(c) (a)及(b)兩者。

【請求項99】

如請求項97或98使用之抗體分子，其中該方法進一步包含鑑別具有以下的個體：(a)大於2.0 g/天之蛋白尿水平，(b)小於60 mL/min/1.73 $m^2$之估計腎絲球濾過率(eGFR)，或(c) (a)及(b)兩者。

【請求項100】

如請求項82至99中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列、與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項101】

如請求項82至100中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列、或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項102】

如請求項82至101中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

【請求項103】

如請求項82至102中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。

【請求項104】

如請求項82至103中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【請求項105】

如請求項82至104中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子一個月投與一次、每兩個月投與一次、每三個月投與一次或每六個月投

與一次。

【請求項106】

如請求項82至105中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量一個月投與一次。

【請求項107】

如請求項82至106中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子係重複性投與，例如投與至少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或36次。

【請求項108】

如請求項82至107中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子一個月投與一次，持續至少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或36個月之時段。

【請求項109】

如請求項82至108中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子係靜脈內或皮下投與。

【請求項110】

一種用於治療個體IgA腎病變之方法中之抗APRIL抗體分子，

其中該個體曾每兩週一次投與至少600 mg之劑量的第一抗APRIL抗體分子，且該第一抗APRIL抗體的該投與被中斷，

其中第二抗APRIL抗體分子一個月投與不超過一次，

視情況，其中該第二抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決

定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項111】

如請求項110使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子的投與被中斷，且回應於鑑別出曾每兩週一次投與至少600 mg之劑量的第一抗APRIL抗體分子之個體，投與該第二抗APRIL抗體分子。

【請求項112】

如請求項110或111使用之抗體分子，其中該方法進一步包含：

(a)鑑別曾每兩週一次投與至少600 mg之劑量的第一抗APRIL抗體分子之個體；及

(b)中斷該第一抗APRIL抗體分子之該投與。

【請求項113】

如請求項110至112中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL

抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列、與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項114】

如請求項110至113中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列、或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項115】

如請求項110至114中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

【請求項116】

如請求項110至115中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。

【請求項117】

如請求項110至116中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【請求項118】

如請求項110至117中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。

【請求項119】

如請求項110至118中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子一個月投與一次、每兩個月投與一次、每三個月投與一次或每六個月投與一次。

【請求項120】

如請求項110至119中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子係重複性投與，例如投與至少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或36次。

【請求項121】

如請求項110至120中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子一個月投與一次，持續至少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或36個月之時段。

【請求項122】

如請求項110至121中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子係靜脈內或皮下投與。

【請求項123】

如請求項110至122中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子為BION-1301。

【請求項124】

一種用於治療IgA腎病變之方法中之抗APRIL抗體分子，

其中該方法包含向有需要個體每兩週投與一次至少600 mg之劑量的

第二抗APRIL抗體分子，

其中該個體曾投與第一抗APRIL抗體分子，且該第一抗APRIL抗體分子之該投與被中斷，

視情況，其中該第一抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項125】

如請求項124使用之抗體分子，其中回應於鑑別出曾投與第一抗APRIL抗體分子之個體，投與該第二抗APRIL抗體分子。

【請求項126】

如請求項124或125使用之抗體分子，其中該方法進一步包含：

(a)鑑別曾投與第一抗APRIL抗體分子之個體；及

(b)中斷該第一抗APRIL抗體分子之該投與。

【請求項127】

如請求項124至126中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列、與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項128】

如請求項124至127中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列、或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項129】

如請求項124至128中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

【請求項130】

如請求項124至129中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。

【請求項131】

如請求項124至130中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【請求項132】

如請求項124至131中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。

【請求項133】

如請求項124至132中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子一個月投與一次、每兩個月投與一次、每三個月投與一次或每六個月投與一次。

【請求項134】

如請求項124至133中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子係重複性投與，例如投與至少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或36次。

【請求項135】

如請求項124至134中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子一月投與一次，持續至少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或36個月之時段。

【請求項136】

如請求項124至135中任一項使用之抗體分子，其中該第一抗APRIL抗體分子係靜脈內或皮下投與。

【請求項137】

如請求項124至136中任一項使用之抗體分子，其中該第二抗APRIL抗體分子為BION-1301。

【請求項138】

一種用於治療個體IgA腎病變之方法中之抗APRIL抗體分子，

其中該個體曾投與(i)布地奈德(budesonide) (例如，每日一次16 mg之劑量)，(ii)阿曲生坦(atrasentan) (例如，每日一次0.75 mg之劑量)，(iii)達格列淨(dapagliflozin) (例如，每日一次5 mg或10 mg之劑量)；或(iv)甲基普賴蘇穠(methylprednisolone) (例如，每日一次)，且(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)達格列淨或(iv)甲基普賴蘇穠之該投與被中斷，

其中該抗APRIL抗體分子一個月投與不超過一次，

視情況，其中該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項139】

如請求項138使用之抗體分子，其中回應於鑑別出曾投與(i)布地奈德(例如，每日一次16 mg之劑量)，(ii)阿曲生坦(例如，每日一次0.75 mg之

劑量)，(iii)達格列淨(例如，每日一次5 mg或10 mg之劑量)；或(iv)甲基普賴蘇穠(例如，每日一次)之個體，投與該抗APRIL抗體分子。

【請求項140】

如請求項138或139使用之抗體分子，其中該方法進一步包含：

(a)鑑別曾投與(i)布地奈德(例如，每日一次16 mg之劑量)，(ii)阿曲生坦(例如，每日一次0.75 mg之劑量)，(iii)達格列淨(例如，每日一次5 mg或10 mg之劑量)；或(iv)甲基普賴蘇穠(例如，每日一次)之個體；及

(b)中斷(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)達格列淨或(iv)甲基普賴蘇穠之該投與。

【請求項141】

一種用於治療IgA腎病變之方法中之抗APRIL抗體分子，

其中該方法包含向有需要個體投與(i)布地奈德(例如，每日一次16 mg之劑量)，(ii)阿曲生坦(例如，每日一次0.75 mg之劑量)，(iii)達格列淨(例如，每日一次5 mg或10 mg之劑量)；或(iv)甲基普賴蘇穠(例如，每日一次)，

其中該個體曾投與抗APRIL抗體分子，且該抗APRIL抗體分子之該投與被中斷，

視情況，其中該第一抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的

LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項142】

如請求項151使用之抗體分子，其中回應於鑑別出曾投與抗APRIL抗體分子之個體，投與(i)布地奈德、(ii)阿曲生坦、(iii)達格列淨或(iv)甲基普賴蘇穠。

【請求項143】

如請求項151或152使用之抗體分子，其中該方法進一步包含：

(a)鑑別曾投與抗APRIL抗體分子之個體；

(b)中斷該抗APRIL抗體分子之該投與。

【請求項144】

如請求項138至143中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列、與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項145】

如請求項138至144中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列、或與其具有至

少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項146】

如請求項138至145中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

【請求項147】

如請求項138至146中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。

【請求項148】

如請求項138至147中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【請求項149】

如請求項138至148中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。

【請求項150】

如請求項138至149中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子一個月投與一次、每兩個月投與一次、每三個月投與一次或每六個月投與一次。

【請求項151】

如請求項138至150中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子係重複性投與，例如投與至少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或36次。

【請求項152】

如請求項138至151中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子一個投與月一次，持續至少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或36個月之時段。

【請求項153】

如請求項138至152中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子係靜脈內或皮下投與。

【請求項154】

一種抗APRIL抗體分子，其用於選擇進行包含抗APRIL抗體分子的療法之個體之方法中，其中該方法包含：

(a)確定個體在每月投與該抗APRIL抗體分子之後是否將具有以下中之一或多者(例如兩者、三者或全部)：

(i)與該個體之APRIL基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的一個月內，APRIL之含量降低90%或更大；

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；

(iii)與該個體之基線尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，24小時uPCR降低30%或更大；或

(iv)與該個體之基線eGFR相比，平均eGFR保持(例如維持或增加)

在投與該抗APRIL抗體分子之後至少12個月的時段內；

(b)基於確定該個體在每月投與該抗APRIL抗體分子之後將具有(i)、(ii)、(iii)或(iv)中之一或多者(例如兩者、三者或全部)，選擇該個體，

其中該個體患有IgA腎病變或處於患有IgA腎病變之風險下，

其中該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項155】

一種抗APRIL抗體分子，其用於選擇用於個體的包含抗APRIL抗體分子的療法之方法中，其中該方法包含：

(a)確定個體在每月投與該抗APRIL抗體分子之後是否將具有以下中之一或多者(例如兩者、三者或全部)：

(i)與該個體之APRIL基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子

的一個月內，APRIL之含量降低90%或更大；

(ii)與該個體之Gd-IgA基線含量相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，半乳糖缺乏IgA1 (Gd-IgA1)之含量降低60%或更大；

(iii)與該個體之基線尿蛋白肌酐比率(uPCR)相比，在投與該抗APRIL抗體分子的九個月內，24小時uPCR降低30%或更大；或

(iv)與該個體之基線eGFR相比，平均eGFR保持(例如維持或增加)在投與該抗APRIL抗體分子之後至少12個月的時段內；

(b)基於確定該個體在每月投與該抗APRIL抗體分子之後將具有(i)、(ii)、(iii)或(iv)中之一或多者(例如兩者、三者或全部)，選擇包含該抗APRIL抗體分子之該療法，

其中該個體患有IgA腎病變或處於患有IgA腎病變之風險下，

其中該抗APRIL抗體分子包含：包含三個重鏈互補決定區(HCDR1、HCDR2及HCDR3)之重鏈可變區(VH)及包含三個輕鏈互補決定區(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之輕鏈可變區(VL)，及

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3；或

其中該VH包含：包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列的HCDR1；包含SEQ ID NO: 282之胺基酸序列的HCDR2，及包含SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的HCDR3；且該VL包含：包含SEQ ID NO: 280之胺基酸序列的

LCDR1；包含SEQ ID NO: 285之胺基酸序列的LCDR2，及包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列的LCDR3。

【請求項156】

如請求項154或155使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含VH，該VH包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列、與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項157】

如請求項154至156中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含VL，該VL包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列、或與其具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列，或與其相差不超過1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸之胺基酸序列。

【請求項158】

如請求項154至157中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含：包含SEQ ID NO: 296之胺基酸序列的VH及包含SEQ ID NO: 286之胺基酸序列的VL。

【請求項159】

如請求項154至158中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子包含IgG2之重鏈恆定區及κ之輕鏈恆定區。

【請求項160】

如請求項154至159中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子為西貝仁單抗。

【請求項161】

如請求項154至160中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子應以2 mg/kg、4 mg/kg或8 mg/kg之劑量投與。

【請求項162】

如請求項154至161中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子應一個月投與一次、每兩個月投與一次、每三個月投與一次或每六個月投與一次。

【請求項163】

如請求項154至162中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子係意欲重複性投與，例如投與至少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或36次。

【請求項164】

如請求項154至163中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子係意欲一個月投與一次，持續至少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或36個月之時段。

【請求項165】

如請求項154至164中任一項使用之抗體分子，其中該抗APRIL抗體分子係意欲靜脈內或皮下投與。

# 1(發明圖式)




第 1 頁，共 31 頁(發明圖式)

冷凍
水蒸氣(水)
測線1 = mAb27g-6.9.20,40605 mg/g
測線2 = mAb27g-6.9.20,40620 mg/g
測線3 = mAb27g-6.9.20,40660 mg/g
測線4 = mAb27g-6.9.20,40720 mg/g
測線5 = mAb27g-6.9.20,40760 mg/g
%/度溫轉玻
20
30
40
50
60
70
80
90
100
120
0
50
100
150
200
a-g-gA'
gA
%/度溫轉玻
0
50
100
150
200
溫度之高低(K)

圖2

抗体価 (IU/ml)
第1天
第4週/第28天
第31天
第5週/第35天
第6週/第42天
第8週/第56天
第12週/第84天
第16週/第112天
分布治療
安慰剤－投与（N=5）
治療：

（図3）

分析結果

安慰劑，皮下注射 (N=5)　　= mAb 24'9-'406 6.0 9.9 mg/kg 皮下注射 (N=6)

注射

相對於起始的水分損失(%)
時間(小時)
0
4
8
12
16
20
24
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
比較例1 (n=8)
實施例1 (n=5)
實施例2 (n=7)
實施例3 (n=7)
比較例1 (n=7)
實施例1 (n=7)
實施例2 (n=7)
實施例3 (n=7)

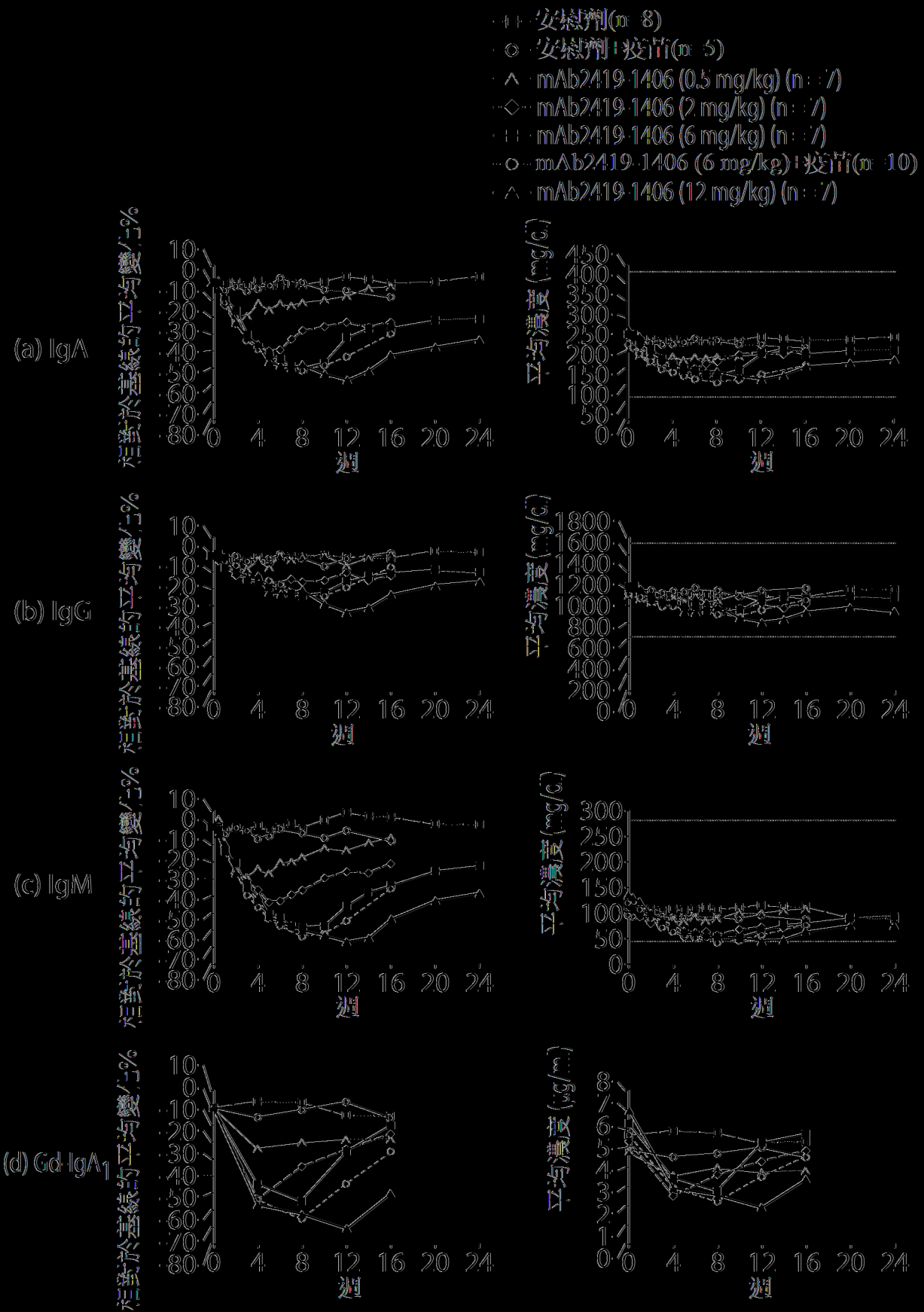
[圖5]


注射後的殘留(%)
溫度(K)
0
14
28
42
56
70
84
98
112
100
80
60
40
比較例1 (n=8)
實施例1 (n=5)
實施例2 (n=7)
實施例3 (n=7)

| 送次 | 分配 | 追踪 | 分派 |
| --- | --- | --- | --- |
| 訂台台波注 (n=47) | 完成 (n=8)<br>开门 (n=0) | 完成 (n=8)<br>开门 (n=0) | 安全此 (n=8)<br>买(n=0)<br>运(n=8) |
| 入港 (n=51) | 实际<br>安静 (n=8) | VS649<br>0.5 mg/kg (n=7) | 安全此 (n=7)<br>买(n=7)<br>运(n=7) |
| 等送失效 (n=90) | VS649<br>2.0 mg/kg (n=7) | 完成 (n=5)<br>开门 (n=2⁵) | 安全此 (n=7)<br>买(n=7)<br>运(n=7) |
| | VS649<br>6.0 mg/kg (n=7) | 完成 (n=7)<br>开门 (n=0) | 安全此 (n=7)<br>买(n=7)<br>运(n=7) |
| | VS649<br>´2.0 mg/kg (n=7) | 完成 (n=6)<br>开门 (n=´3) | 安全此 (n=7)<br>买(n=7)<br>运(n=7) |
| | 安感意<br>一没书 (n=5) | 完成 (n=5)<br>开门 (n=0) | 安全此 (n=5)<br>买(n=0)<br>运(n=5) |
| | VS649 6.0 mg/kg<br>一没书 (n=´0) | 完成 (n=9)<br>开门 (n=´5) | 安全此 (n=´0)<br>买(n=´0)<br>运(n=9) |

圖 7(c)

給藥後時間(小時)
0
2
4
6
8
10
12
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
0.000
0.002
0.004
0.006
0.008
0.010
0.012
0.014
0.016
0.018
0.020
0.022
0.024
0.026
0.028
0.030
0.032
0.034
0.036
0.038
0.040
0.042
0.044
0.046
0.048
0.050
0.052
0.054
0.056
0.058
0.060
0.062
0.064
0.066
0.068
0.070
0.072
0.074
0.076
0.078


安慰劑(n=8)
安慰劑+疫苗(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)+疫苗(n=10)
mAb2419-1406 (12 mg/kg) (n=7)
(a) IgA
(b) IgG
(c) IgM
(d) Gd-IgA1
相對於基線的百分比變化
抗體濃度
週

(圖8)

3A三
相對冷凍循環
[卡/(QOR)變化]%
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
1.00
0
4
8
12
16
圈數
相對冷凍循環
[卡/(QOR)變化]%
0.00
0.20
0.40
0.60
0.80
1.00
0
4
8
12
16
圈數

圖式
(一)
(二)
(三)
(四)
(五)
(六)
(七)
(八)
(九)
(十)
(十一)
(十二)
(十三)
(十四)
(十五)
(十六)
(十七)
(十八)
(十九)
(二十)
(二十一)
(二十二)
(二十三)
(二十四)
(二十五)
(二十六)
(二十七)
(二十八)
(二十九)
(三十)
(三十一)
(三十二)
(三十三)
(三十四)
(三十五)
(三十六)
(三十七)
(三十八)
(三十九)
(四十)
(四十一)
(四十二)
(四十三)
(四十四)
(四十五)
(四十六)
(四十七)
(四十八)
(四十九)
(五十)
(五十一)
(五十二)
(五十三)
(五十四)
(五十五)
(五十六)
(五十七)
(五十八)
(五十九)
(六十)
(六十一)
(六十二)
(六十三)
(六十四)
(六十五)
(六十六)
(六十七)
(六十八)
(六十九)
(七十)
(七十一)
(七十二)
(七十三)
(七十四)
(七十五)
(七十六)
(七十七)
(七十八)
(七十九)
(八十)
(八十一)
(八十二)
(八十三)
(八十四)
(八十五)
(八十六)
(八十七)
(八十八)
(八十九)
(九十)
(九十一)
(九十二)
(九十三)
(九十四)
(九十五)
(九十六)
(九十七)
(九十八)
(九十九)
(一百)
(一百一)
(一百二)
(一百三)
(一百四)
(一百五)
(一百六)
(一百七)
(一百八)
(一百九)
(一百十)
(一百十一)
(一百十二)
(一百十三)
(一百十四)
(一百十五)
(一百十六)
(一百十七)
(一百十八)
(一百十九)
(一百二十)
(一百二十一)
(一百二十二)
(一百二十三)
(一百二十四)
(一百二十五)
(一百二十六)
(一百二十七)
(一百二十八)
(一百二十九)
(一百三十)
(一百三十一)
(一百三十二)
(一百三十三)
(一百三十四)
(一百三十五)
(一百三十六)
(一百三十七)
(一百三十八)
(一百三十九)
(一百四十)
(一百四十一)
(一百四十二)
(一百四十三)
(一百四十四)
(一百四十五)
(一百四十六)
(一百四十七)
(一百四十八)
(一百四十九)
(一百五十)
(一百五十一)
(一百五十二)
(一百五十三)
(一百五十四)
(一百五十五)
(一百五十六)
(一百五十七)
(一百五十八)
(一百五十九)
(一百六十)
(一百六十一)
(一百六十二)
(一百六十三)
(一百六十四)
(一百六十五)
(一百六十六)
(一百六十七)
(一百六十八)
(一百六十九)
(一百七十)
(一百七十一)
(一百七十二)
(一百七十三)
(一百七十四)
(一百七十五)
(一百七十六)
(一百七十七)
(一百七十八)
(一百七十九)
(一百八十)
(一百八十一)
(一百八十二)
(一百八十三)
(一百八十四)
(一百八十五)
(一百八十六)
(一百八十七)
(一百八十八)
(一百八十九)
(一百九十)
(一百九十一)
(一百九十二)
(一百九十三)
(一百九十四)
(一百九十五)
(一百九十六)
(一百九十七)
(一百九十八)
(一百九十九)
(二百)
(二百一)
(二百二)
(二百三)
(二百四)
(二百五)
(二百六)
(二百七)
(二百八)
(二百九)
(二百十)
(二百十一)
(二百十二)
(二百十三)
(二百十四)
(二百十五)
(二百十六)
(二百十七)
(二百十八)
(二百十九)
(二百二十)
(二百二十一)
(二百二十二)
(二百二十三)
(二百二十四)
(二百二十五)
(二百二十六)
(二百二十七)
(二百二十八)
(二百二十九)
(二百三十)
(二百三十一)
(二百三十二)
(二百三十三)
(二百三十四)
(二百三十五)
(二百三十六)
(二百三十七)
(二百三十八)
(二百三十九)
(二百四十)
(二百四十一)
(二百四十二)
(二百四十三)
(二百四十四)
(二百四十五)
(二百四十六)
(二百四十七)
(二百四十八)
(二百四十九)
(二百五十)
(二百五十一)
(二百五十二)
(二百五十三)
(二百五十四)
(二百五十五)
(二百五十六)
(二百五十七)
(二百五十八)
(二百五十九)
(二百六十)
(二百六十一)
(二百六十二)
(二百六十三)
(二百六十四)
(二百六十五)
(二百六十六)
(二百六十七)
(二百六十八)
(二百六十九)
(二百七十)
(二百七十一)
(二百七十二)
(二百七十三)
(二百七十四)
(二百七十五)
(二百七十六)
(二百七十七)
(二百七十八)
(二百七十九)
(二百八十)
(二百八十一)
(二百八十二)
(二百八十三)
(二百八十四)
(二百八十五)
(二百八十六)
(二百八十七)
(二百八十八)
(二百八十九)
(二百九十)
(二百九十一)
(二百九十二)
(二百九十三)
(二百九十四)
(二百九十五)
(二百九十六)
(二百九十七)
(二百九十八)
(二百九十九)
(三百)
(三百一)
(三百二)
(三百三)
(三百四)
(三百五)
(三百六)
(三百七)
(三百八)
(三百九)
(三百十)
(三百十一)
(三百十二)
(三百十三)
(三百十四)
(三百十五)
(三百十六)
(三百十七)
(三百十八)
(三百十九)
(三百二十)
(三百二十一)
(三百二十二)
(三百二十三)
(三百二十四)
(三百二十五)
(三百二十六)
(三百二十七)
(三百二十八)
(三百二十九)
(三百三十)
(三百三十一)
(三百三十二)
(三百三十三)
(三百三十四)
(三百三十五)
(三百三十六)
(三百三十七)
(三百三十八)
(三百三十九)
(三百四十)
(三百四十一)
(三百四十二)
(三百四十三)
(三百四十四)
(三百四十五)
(三百四十六)
(三百四十七)
(三百四十八)
(三百四十九)
(三百五十)
(三百五十一)
(三百五十二)
(三百五十三)
(三百五十四)
(三百五十五)
(三百五十六)
(三百五十七)
(三百五十八)
(三百五十九)
(三百六十)
(三百六十一)
(三百六十二)
(三百六十三)
(三百六十四)
(三百六十五)
(三百六十六)
(三百六十七)
(三百六十八)
(三百六十九)
(三百七十)
(三百七十一)
(三百七十二)
(三百七十三)
(三百七十四)
(三百七十五)
(三百七十六)
(三百七十七)
(三百七十八)
(三百七十九)
(三百八十)
(三百八十一)
(三百八十二)
(三百八十三)
(三百八十四)
(三百八十五)
(三百八十六)
(三百八十七)
(三百八十八)
(三百八十九)
(三百九十)
(三百九十一)
(三百九十二)
(三百九十三)
(三百九十四)
(三百九十五)
(三百九十六)
(三百九十七)
(三百九十八)
(三百九十九)
(四百)
(四百一)
(四百二)
(四百三)
(四百四)
(四百五)
(四百六)
(四百七)
(四百八)
(四百九)
(四百十)
(四百十一)
(四百十二)
(四百十三)
(四百十四)
(四百十五)
(四百十六)
(四百十七)
(四百十八)
(四百十九)
(四百二十)
(四百二十一)
(四百二十二)
(四百二十三)
(四百二十四)
(四百二十五)
(四百二十六)
(四百二十七)
(四百二十八)
(四百二十九)
(四百三十)
(四百三十一)
(四百三十二)
(四百三十三)
(四百三十四)
(四百三十五)
(四百三十六)
(四百三十七)
(四百三十八)
(四百三十九)
(四百四十)
(四百四十一)
(四百四十二)
(四百四十三)
(四百四十四)
(四百四十五)
(四百四十六)
(四百四十七)
(四百四十八)
(四百四十九)
(四百五十)
(四百五十一)
(四百五十二)
(四百五十三)
(四百五十四)
(四百五十五)
(四百五十六)
(四百五十七)
(四百五十八)
(四百五十九)
(四百六十)
(四百六十一)
(四百六十二)
(四百六十三)
(四百六十四)
(四百六十五)
(四百六十六)
(四百六十七)
(四百六十八)
(四百六十九)
(四百七十)
(四百七十一)
(四百七十二)
(四百七十三)
(四百七十四)
(四百七十五)
(四百七十六)
(四百七十七)
(四百七十八)
(四百七十九)
(四百八十)
(四百八十一)
(四百八十二)
(四百八十三)
(四百八十四)
(四百八十五)
(四百八十六)
(四百八十七)
(四百八十八)
(四百八十九)
(四百九十)
(四百九十一)
(四百九十二)
(四百九十三)
(四百九十四)
(四百九十五)
(四百九十六)
(四百九十七)
(四百九十八)
(四百九十九)
(五百)
(五百一)
(五百二)
(五百三)
(五百四)
(五百五)
(五百六)
(五百七)
(五百八)
(五百九)
(五百十)
(五百十一)
(五百十二)
(五百十三)
(五百十四)
(五百十五)
(五百十六)
(五百十七)
(五百十八)
(五百十九)
(五百二十)
(五百二十一)
(五百二十二)
(五百二十三)
(五百二十四)
(五百二十五)
(五百二十六)
(五百二十七)
(五百二十八)
(五百二十九)
(五百三十)
(五百三十一)
(五百三十二)
(五百三十三)
(五百三十四)
(五百三十五)
(五百三十六)
(五百三十七)
(五百三十八)
(五百三十九)
(五百四十)
(五百四十一)
(五百四十二)
(五百四十三)
(五百四十四)
(五百四十五)
(五百四十六)
(五百四十七)
(五百四十八)
(五百四十九)
(五百五十)
(五百五十一)
(五百五十二)
(五百五十三)
(五百五十四)
(五百五十五)
(五百五十六)
(五百五十七)
(五百五十八)
(五百五十九)
(五百六十)
(五百六十一)
(五百六十二)
(五百六十三)
(五百六十四)
(五百六十五)
(五百六十六)
(五百六十七)
(五百六十八)
(五百六十九)
(五百七十)
(五百七十一)
(五百七十二)
(五百七十三)
(五百七十四)
(五百七十五)
(五百七十六)
(五百七十七)
(五百七十八)
(五百七十九)
(五百八十)
(五百八十一)
(五百八十二)
(五百八十三)
(五百八十四)
(五百八十五)
(五百八十六)
(五百八十七)
(五百八十八)
(五百八十九)
(五百九十)
(五百九十一)
(五百九十二)
(五百九十三)
(五百九十四)
(五百九十五)
(五百九十六)
(五百九十七)
(五百九十八)
(五百九十九)
(六百)
(六百一)
(六百二)
(六百三)
(六百四)
(六百五)
(六百六)
(六百七)
(六百八)
(六百九)
(六百十)
(六百十一)
(六百十二)
(六百十三)
(六百十四)
(六百十五)
(六百十六)
(六百十七)
(六百十八)
(六百十九)
(六百二十)
(六百二十一)
(六百二十二)
(六百二十三)
(六百二十四)
(六百二十五)
(六百二十六)
(六百二十七)
(六百二十八)
(六百二十九)
(六百三十)
(六百三十一)
(六百三十二)
(六百三十三)
(六百三十四)
(六百三十五)
(六百三十六)
(六百三十七)
(六百三十八)
(六百三十九)
(六百四十)
(六百四十一)
(六百四十二)
(六百四十三)
(六百四十四)
(六百四十五)
(六百四十六)
(六百四十七)
(六百四十八)
(六百四十九)
(六百五十)
(六百五十一)
(六百五十二)
(六百五十三)
(六百五十四)
(六百五十五)
(六百五十六)
(六百五十七)
(六百五十八)
(六百五十九)
(六百六十)
(六百六十一)
(六百六十二)
(六百六十三)
(六百六十四)
(六百六十五)
(六百六十六)
(六百六十七)
(六百六十八)
(六百六十九)
(六百七十)
(六百七十一)
(六百七十二)
(六百七十三)
(六百七十四)
(六百七十五)
(六百七十六)
(六百七十七)
(六百七十八)
(六百七十九)
(六百八十)
(六百八十一)
(六百八十二)
(六百八十三)
(六百八十四)
(六百八十五)
(六百八十六)
(六百八十七)
(六百八十八)
(六百八十九)
(六百九十)
(六百九十一)
(六百九十二)
(六百九十三)
(六百九十四)
(六百九十五)
(六百九十六)
(六百九十七)
(六百九十八)
(六百九十九)
(七百)
(七百一)
(七百二)
(七百三)
(七百四)
(七百五)
(七百六)
(七百七)
(七百八)
(七百九)
(七百十)
(七百十一)
(七百十二)
(七百十三)
(七百十四)
(七百十五)
(七百十六)
(七百十七)
(七百十八)
(七百十九)
(七百二十)
(七百二十一)
(七百二十二)
(七百二十三)
(七百二十四)
(七百二十五)
(七百二十六)
(七百二十七)
(七百二十八)
(七百二十九)
(七百三十)
(七百三十一)
(七百三十二)
(七百三十三)
(七百三十四)
(七百三十五)
(七百三十六)
(七百三十七)
(七百三十八)
(七百三十九)
(七百四十)
(七百四十一)
(七百四十二)
(七百四十三)
(七百四十四)
(七百四十五)
(七百四十六)
(七百四十七)
(七百四十八)
(七百四十九)
(七百五十)
(七百五十一)
(七百五十二)
(七百五十三)
(七百五十四)
(七百五十五)
(七百五十六)
(七百五十七)
(七百五十八)
(七百五十九)
(七百六十)
(七百六十一)
(七百六十二)
(七百六十三)
(七百六十四)
(七百六十五)
(七百六十六)
(七百六十七)
(七百六十八)
(七百六十九)
(七百七十)
(七百七十一)
(七百七十二)
(七百七十三)
(七百七十四)
(七百七十五)
(七百七十六)
(七百七十七)
(七百七十八)
(七百七十九)
(七百八十)
(七百八十一)
(七百八十二)
(七百八十三)
(七百八十四)
(七百八十五)
(七百八十六)
(七百八十七)
(七百八十八)
(七百八十九)
(七百九十)
(七百九十一)
(七百九十二)
(七百九十三)
(七百九十四)
(七百九十五)
(七百九十六)
(七百九十七)
(七百九十八)
(七百九十九)
(八百)
(八百一)
(八百二)
(八百三)
(八百四)
(八百五)
(八百六)
(八百七)
(八百八)
(八百九)
(八百十)
(八百十一)
(八百十二)
(八百十三)
(八百十四)
(八百十五)
(八百十六)
(八百十七)
(八百十八)
(八百十九)
(八百二十)
(八百二十一)
(八百二十二)
(八百二十三)
(八百二十四)
(八百二十五)
(八百二十六)
(八百二十七)
(八百二十八)
(八百二十九)
(八百三十)
(八百三十一)
(八百三十二)
(八百三十三)
(八百三十四)
(八百三十五)
(八百三十六)
(八百三十七)
(八百三十八)
(八百三十九)
(八百四十)
(八百四十一)
(八百四十二)
(八百四十三)
(八百四十四)
(八百四十五)
(八百四十六)
(八百四十七)
(八百四十八)
(八百四十九)
(八百五十)
(八百五十一)
(八百五十二)
(八百五十三)
(八百五十四)
(八百五十五)
(八百五十六)
(八百五十七)
(八百五十八)
(八百五十九)
(八百六十)
(八百六十一)
(八百六十二)
(八百六十三)
(八百六十四)
(八百六十五)
(八百六十六)
(八百六十七)
(八百六十八)
(八百六十九)
(八百七十)
(八百七十一)
(八百七十二)
(八百七十三)
(八百七十四)
(八百七十五)
(八百七十六)
(八百七十七)
(八百七十八)
(八百七十九)
(八百八十)
(八百八十一)
(八百八十二)
(八百八十三)
(八百八十四)
(八百八十五)
(八百八十六)
(八百八十七)
(八百八十八)
(八百八十九)
(八百九十)
(八百九十一)
(八百九十二)
(八百九十三)
(八百九十四)
(八百九十五)
(八百九十六)
(八百九十七)
(八百九十八)
(八百九十九)
(九百)
(九百一)
(九百二)
(九百三)
(九百四)
(九百五)
(九百六)
(九百七)
(九百八)
(九百九)
(九百十)
(九百十一)
(九百十二)
(九百十三)
(九百十四)
(九百十五)
(九百十六)
(九百十七)
(九百十八)
(九百十九)
(九百二十)
(九百二十一)
(九百二十二)
(九百二十三)
(九百二十四)
(九百二十五)
(九百二十六)
(九百二十七)
(九百二十八)
(九百二十九)
(九百三十)
(九百三十一)
(九百三十二)
(九百三十三)
(九百三十四)
(九百三十五)
(九百三十六)
(九百三十七)
(九百三十八)
(九百三十九)
(九百四十)
(九百四十一)
(九百四十二)
(九百四十三)
(九百四十四)
(九百四十五)
(九百四十六)
(九百四十七)
(九百四十八)
(九百四十九)
(九百五十)
(九百五十一)
(九百五十二)
(九百五十三)
(九百五十四)
(九百五十五)
(九百五十六)
(九百五十七)
(九百五十八)
(九百五十九)
(九百六十)
(九百六十一)
(九百六十二)
(九百六十三)
(九百六十四)
(九百六十五)
(九百六十六)
(九百六十七)
(九百六十八)
(九百六十九)
(九百七十)
(九百七十一)
(九百七十二)
(九百七十三)
(九百七十四)
(九百七十五)
(九百七十六)
(九百七十七)
(九百七十八)
(九百七十九)
(九百八十)
(九百八十一)
(九百八十二)
(九百八十三)
(九百八十四)
(九百八十五)
(九百八十六)
(九百八十七)
(九百八十八)
(九百八十九)
(九百九十)
(九百九十一)
(九百九十二)
(九百九十三)
(九百九十四)
(九百九十五)
(九百九十六)
(九百九十七)
(九百九十八)
(九百九十九)
(一千)

胰島素濃度(μU/ml)
0.0000
0.0000
0.0000
0.0000
4
5
6
7
8
時間(hr)
空腹時
食後2時間
食後1時間
食後0時間

圖7

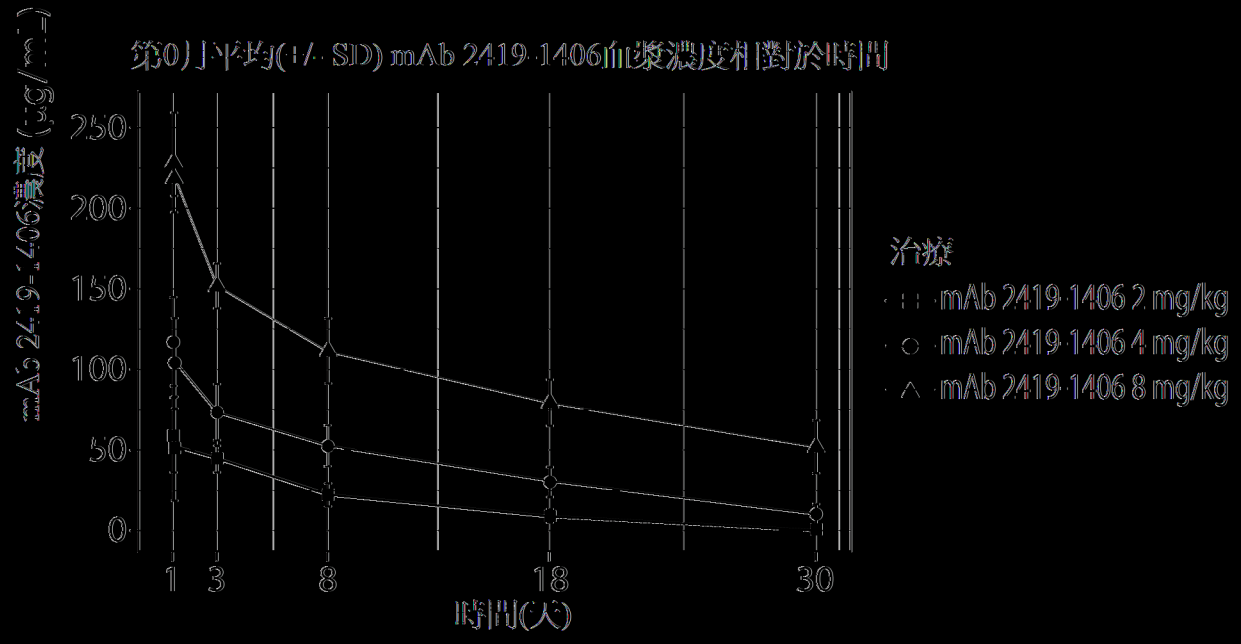

胰島素濃度(μU/ml)
0.0000
0.0000
0.0000
0.0000
4
5
6
7
8
時間(hr)
空腹時
食後2時間
食後1時間
食後0時間

圖8

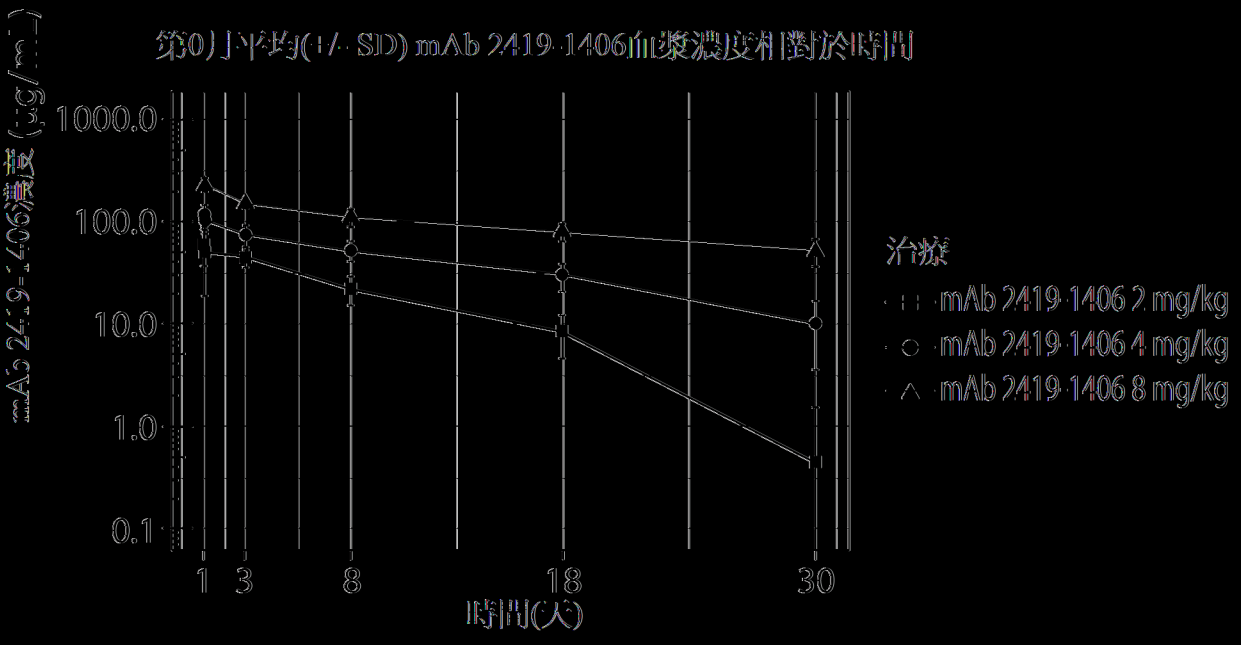
水性(SD)抗菌防臭加工剤 添加量(g/ml)
0.00000
0.00001
0.00002
0.00003
0.00004
0.00005
4
5
6
7
8
時間
抗菌性
菌数
—○— 実施例1-1 (n=5)
—□— 実施例1-2 (n=5)
—△— 実施例1-3 (n=5)
—◇— 比較例1-1 (n=5)
—▽— 比較例1-2 (n=5)
—☆— 比較例1-3 (n=5)
水性(SD)抗菌防臭加工剤 添加量(g/ml)
0.00000
0.00001
0.00002
0.00003
0.00004
0.00005
4
5
6
7
8
時間
抗菌性
菌数
—○— 実施例2-1 (n=5)
—□— 実施例2-2 (n=5)
—△— 実施例2-3 (n=5)
—◇— 比較例2-1 (n=5)
—▽— 比較例2-2 (n=5)
—☆— 比較例2-3 (n=5)
抗菌防臭加工剤 添加量(g/ml)
0.00000
0.00001
0.00002
0.00003
0.00004
0.00005
4
5
6
7
8
時間
抗菌性
菌数
抗菌防臭加工剤 添加量(g/ml)
0.00000
0.00001
0.00002
0.00003
0.00004
0.00005
4
5
6
7
8
時間
抗菌性
菌数

第7(a)図

第7(b)図


第0日平均(+/- SD) mAb 2419-1406血漿濃度相對於時間
mAb 2419-1406濃度 (μg/mL)
250
200
150
100
50
0
1
3
8
18
30
時間(天)
治療
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg

[圖13A]


第0日平均(+/- SD) mAb 2419-1406血漿濃度相對於時間
mAb 2419-1406濃度 (μg/mL)
1000.0
100.0
10.0
1.0
0.1
1
3
8
18
30
時間(天)
治療
mAb 2419-1406 2 mg/kg
mAb 2419-1406 4 mg/kg
mAb 2419-1406 8 mg/kg

[圖13B]

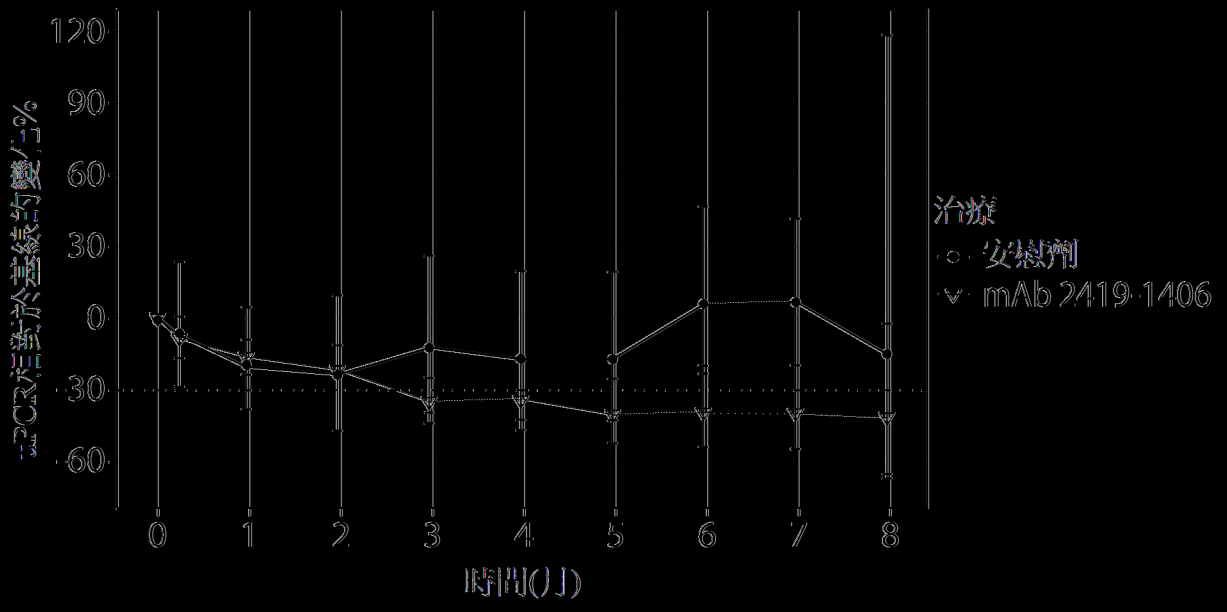
治療
安慰劑
mAb27-6-7062 mg/kg
mAb27-6-7067 mg/kg
mAb27-6-7068 mg/kg
平均(+/- SD)主要終點：sA%的變化
安慰劑
mAb27-6-7062 mg/kg
mAb27-6-7067 mg/kg
mAb27-6-7068 mg/kg
sA%的變化
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
-20
-15
-10
-5
0
5
10
平均(+/- SD)sA%的變化
時間(週)
圖 7A
治療
安慰劑
mAb27-6-7062 mg/kg
mAb27-6-7067 mg/kg
mAb27-6-7068 mg/kg
平均(+/- SD)主要終點：sA%的變化
安慰劑
mAb27-6-7062 mg/kg
mAb27-6-7067 mg/kg
mAb27-6-7068 mg/kg
sA%的變化
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
20
40
60
80
100
120
sA%的變化
時間(週)
圖 7B

IgG (mg/dl)
IgG %
平均(+/- SD) - CV%
安慰劑
治療
第1次(天)
第2次(天)
第3次(天)
第4次(天)
第5次(天)
第6次(天)
第7次(天)
第8次(天)
第9次(天)
第10次(天)
第11次(天)
第12次(天)
第13次(天)
第14次(天)
第15次(天)
第16次(天)
第17次(天)
第18次(天)
第19次(天)
第20次(天)
第21次(天)
第22次(天)
第23次(天)
第24次(天)
第25次(天)
第26次(天)
第27次(天)
第28次(天)
第29次(天)
第30次(天)
第31次(天)
第32次(天)
第33次(天)
第34次(天)
第35次(天)
第36次(天)
第37次(天)
第38次(天)
第39次(天)
第40次(天)
第41次(天)
第42次(天)
第43次(天)
第44次(天)
第45次(天)
第46次(天)
第47次(天)
第48次(天)
第49次(天)
第50次(天)
第51次(天)
第52次(天)
第53次(天)
第54次(天)
第55次(天)
第56次(天)
第57次(天)
第58次(天)
第59次(天)
第60次(天)
第61次(天)
第62次(天)
第63次(天)
第64次(天)
第65次(天)
第66次(天)
第67次(天)
第68次(天)
第69次(天)
第70次(天)
第71次(天)
第72次(天)
第73次(天)
第74次(天)
第75次(天)
第76次(天)
第77次(天)
第78次(天)
第79次(天)
第80次(天)
第81次(天)
第82次(天)
第83次(天)
第84次(天)
第85次(天)
第86次(天)
第87次(天)
第88次(天)
第89次(天)
第90次(天)
第91次(天)
第92次(天)
第93次(天)
第94次(天)
第95次(天)
第96次(天)
第97次(天)
第98次(天)
第99次(天)
第100次(天)
第101次(天)
第102次(天)
第103次(天)
第104次(天)
第105次(天)
第106次(天)
第107次(天)
第108次(天)
第109次(天)
第110次(天)
第111次(天)
第112次(天)
第113次(天)
第114次(天)
第115次(天)
第116次(天)
第117次(天)
第118次(天)
第119次(天)
第120次(天)
第121次(天)
第122次(天)
第123次(天)
第124次(天)
第125次(天)
第126次(天)
第127次(天)
第128次(天)
第129次(天)
第130次(天)
第131次(天)
第132次(天)
第133次(天)
第134次(天)
第135次(天)
第136次(天)
第137次(天)
第138次(天)
第139次(天)
第140次(天)
第141次(天)
第142次(天)
第143次(天)
第144次(天)
第145次(天)
第146次(天)
第147次(天)
第148次(天)
第149次(天)
第150次(天)
第151次(天)
第152次(天)
第153次(天)
第154次(天)
第155次(天)
第156次(天)
第157次(天)
第158次(天)
第159次(天)
第160次(天)
第161次(天)
第162次(天)
第163次(天)
第164次(天)
第165次(天)
第166次(天)
第167次(天)
第168次(天)
第169次(天)
第170次(天)
第171次(天)
第172次(天)
第173次(天)
第174次(天)
第175次(天)
第176次(天)
第177次(天)
第178次(天)
第179次(天)
第180次(天)
第181次(天)
第182次(天)
第183次(天)
第184次(天)
第185次(天)
第186次(天)
第187次(天)
第188次(天)
第189次(天)
第190次(天)
第191次(天)
第192次(天)
第193次(天)
第194次(天)
第195次(天)
第196次(天)
第197次(天)
第198次(天)
第199次(天)
第200次(天)
第201次(天)
第202次(天)
第203次(天)
第204次(天)
第205次(天)
第206次(天)
第207次(天)
第208次(天)
第209次(天)
第210次(天)
第211次(天)
第212次(天)
第213次(天)
第214次(天)
第215次(天)
第216次(天)
第217次(天)
第218次(天)
第219次(天)
第220次(天)
第221次(天)
第222次(天)
第223次(天)
第224次(天)
第225次(天)
第226次(天)
第227次(天)
第228次(天)
第229次(天)
第230次(天)
第231次(天)
第232次(天)
第233次(天)
第234次(天)
第235次(天)
第236次(天)
第237次(天)
第238次(天)
第239次(天)
第240次(天)
第241次(天)
第242次(天)
第243次(天)
第244次(天)
第245次(天)
第246次(天)
第247次(天)
第248次(天)
第249次(天)
第250次(天)
第251次(天)
第252次(天)
第253次(天)
第254次(天)
第255次(天)
第256次(天)
第257次(天)
第258次(天)
第259次(天)
第260次(天)
第261次(天)
第262次(天)
第263次(天)
第264次(天)
第265次(天)
第266次(天)
第267次(天)
第268次(天)
第269次(天)
第270次(天)
第271次(天)
第272次(天)
第273次(天)
第274次(天)
第275次(天)
第276次(天)
第277次(天)
第278次(天)
第279次(天)
第280次(天)
第281次(天)
第282次(天)
第283次(天)
第284次(天)
第285次(天)
第286次(天)
第287次(天)
第288次(天)
第289次(天)
第290次(天)
第291次(天)
第292次(天)
第293次(天)
第294次(天)
第295次(天)
第296次(天)
第297次(天)
第298次(天)
第299次(天)
第300次(天)
第301次(天)
第302次(天)
第303次(天)
第304次(天)
第305次(天)
第306次(天)
第307次(天)
第308次(天)
第309次(天)
第310次(天)
第311次(天)
第312次(天)
第313次(天)
第314次(天)
第315次(天)
第316次(天)
第317次(天)
第318次(天)
第319次(天)
第320次(天)
第321次(天)
第322次(天)
第323次(天)
第324次(天)
第325次(天)
第326次(天)
第327次(天)
第328次(天)
第329次(天)
第330次(天)
第331次(天)
第332次(天)
第333次(天)
第334次(天)
第335次(天)
第336次(天)
第337次(天)
第338次(天)
第339次(天)
第340次(天)
第341次(天)
第342次(天)
第343次(天)
第344次(天)
第345次(天)
第346次(天)
第347次(天)
第348次(天)
第349次(天)
第350次(天)
第351次(天)
第352次(天)
第353次(天)
第354次(天)
第355次(天)
第356次(天)
第357次(天)
第358次(天)
第359次(天)
第360次(天)
第361次(天)
第362次(天)
第363次(天)
第364次(天)
第365次(天)
第366次(天)
第367次(天)
第368次(天)
第369次(天)
第370次(天)
第371次(天)
第372次(天)
第373次(天)
第374次(天)
第375次(天)
第376次(天)
第377次(天)
第378次(天)
第379次(天)
第380次(天)
第381次(天)
第382次(天)
第383次(天)
第384次(天)
第385次(天)
第386次(天)
第387次(天)
第388次(天)
第389次(天)
第390次(天)
第391次(天)
第392次(天)
第393次(天)
第394次(天)
第395次(天)
第396次(天)
第397次(天)
第398次(天)
第399次(天)
第400次(天)
第401次(天)
第402次(天)
第403次(天)
第404次(天)
第405次(天)
第406次(天)
第407次(天)
第408次(天)
第409次(天)
第410次(天)
第411次(天)
第412次(天)
第413次(天)
第414次(天)
第415次(天)
第416次(天)
第417次(天)
第418次(天)
第419次(天)
第420次(天)
第421次(天)
第422次(天)
第423次(天)
第424次(天)
第425次(天)
第426次(天)
第427次(天)
第428次(天)
第429次(天)
第430次(天)
第431次(天)
第432次(天)
第433次(天)
第434次(天)
第435次(天)
第436次(天)
第437次(天)
第438次(天)
第439次(天)
第440次(天)
第441次(天)
第442次(天)
第443次(天)
第444次(天)
第445次(天)
第446次(天)
第447次(天)
第448次(天)
第449次(天)
第450次(天)
第451次(天)
第452次(天)
第453次(天)
第454次(天)
第455次(天)
第456次(天)
第457次(天)
第458次(天)
第459次(天)
第460次(天)
第461次(天)
第462次(天)
第463次(天)
第464次(天)
第465次(天)
第466次(天)
第467次(天)
第468次(天)
第469次(天)
第470次(天)
第471次(天)
第472次(天)
第473次(天)
第474次(天)
第475次(天)
第476次(天)
第477次(天)
第478次(天)
第479次(天)
第480次(天)
第481次(天)
第482次(天)
第483次(天)
第484次(天)
第485次(天)
第486次(天)
第487次(天)
第488次(天)
第489次(天)
第490次(天)
第491次(天)
第492次(天)
第493次(天)
第494次(天)
第495次(天)
第496次(天)
第497次(天)
第498次(天)
第499次(天)
第500次(天)
第501次(天)
第502次(天)
第503次(天)
第504次(天)
第505次(天)
第506次(天)
第507次(天)
第508次(天)
第509次(天)
第510次(天)
第511次(天)
第512次(天)
第513次(天)
第514次(天)
第515次(天)
第516次(天)
第517次(天)
第518次(天)
第519次(天)
第520次(天)
第521次(天)
第522次(天)
第523次(天)
第524次(天)
第525次(天)
第526次(天)
第527次(天)
第528次(天)
第529次(天)
第530次(天)
第531次(天)
第532次(天)
第533次(天)
第534次(天)
第535次(天)
第536次(天)
第537次(天)
第538次(天)
第539次(天)
第540次(天)
第541次(天)
第542次(天)
第543次(天)
第544次(天)
第545次(天)
第546次(天)
第547次(天)
第548次(天)
第549次(天)
第550次(天)
第551次(天)
第552次(天)
第553次(天)
第554次(天)
第555次(天)
第556次(天)
第557次(天)
第558次(天)
第559次(天)
第560次(天)
第561次(天)
第562次(天)
第563次(天)
第564次(天)
第565次(天)
第566次(天)
第567次(天)
第568次(天)
第569次(天)
第570次(天)
第571次(天)
第572次(天)
第573次(天)
第574次(天)
第575次(天)
第576次(天)
第577次(天)
第578次(天)
第579次(天)
第580次(天)
第581次(天)
第582次(天)
第583次(天)
第584次(天)
第585次(天)
第586次(天)
第587次(天)
第588次(天)
第589次(天)
第590次(天)
第591次(天)
第592次(天)
第593次(天)
第594次(天)
第595次(天)
第596次(天)
第597次(天)
第598次(天)
第599次(天)
第600次(天)
第601次(天)
第602次(天)
第603次(天)
第604次(天)
第605次(天)
第606次(天)
第607次(天)
第608次(天)
第609次(天)
第610次(天)
第611次(天)
第612次(天)
第613次(天)
第614次(天)
第615次(天)
第616次(天)
第617次(天)
第618次(天)
第619次(天)
第620次(天)
第621次(天)
第622次(天)
第623次(天)
第624次(天)
第625次(天)
第626次(天)
第627次(天)
第628次(天)
第629次(天)
第630次(天)
第631次(天)
第632次(天)
第633次(天)
第634次(天)
第635次(天)
第636次(天)
第637次(天)
第638次(天)
第639次(天)
第640次(天)
第641次(天)
第642次(天)
第643次(天)
第644次(天)
第645次(天)
第646次(天)
第647次(天)
第648次(天)
第649次(天)
第650次(天)
第651次(天)
第652次(天)
第653次(天)
第654次(天)
第655次(天)
第656次(天)
第657次(天)
第658次(天)
第659次(天)
第660次(天)
第661次(天)
第662次(天)
第663次(天)
第664次(天)
第665次(天)
第666次(天)
第667次(天)
第668次(天)
第669次(天)
第670次(天)
第671次(天)
第672次(天)
第673次(天)
第674次(天)
第675次(天)
第676次(天)
第677次(天)
第678次(天)
第679次(天)
第680次(天)
第681次(天)
第682次(天)
第683次(天)
第684次(天)
第685次(天)
第686次(天)
第687次(天)
第688次(天)
第689次(天)
第690次(天)
第691次(天)
第692次(天)
第693次(天)
第694次(天)
第695次(天)
第696次(天)
第697次(天)
第698次(天)
第699次(天)
第700次(天)
第701次(天)
第702次(天)
第703次(天)
第704次(天)
第705次(天)
第706次(天)
第707次(天)
第708次(天)
第709次(天)
第710次(天)
第711次(天)
第712次(天)
第713次(天)
第714次(天)
第715次(天)
第716次(天)
第717次(天)
第718次(天)
第719次(天)
第720次(天)
第721次(天)
第722次(天)
第723次(天)
第724次(天)
第725次(天)
第726次(天)
第727次(天)
第728次(天)
第729次(天)
第730次(天)
第731次(天)
第732次(天)
第733次(天)
第734次(天)
第735次(天)
第736次(天)
第737次(天)
第738次(天)
第739次(天)
第740次(天)
第741次(天)
第742次(天)
第743次(天)
第744次(天)
第745次(天)
第746次(天)
第747次(天)
第748次(天)
第749次(天)
第750次(天)
第751次(天)
第752次(天)
第753次(天)
第754次(天)
第755次(天)
第756次(天)
第757次(天)
第758次(天)
第759次(天)
第760次(天)
第761次(天)
第762次(天)
第763次(天)
第764次(天)
第765次(天)
第766次(天)
第767次(天)
第768次(天)
第769次(天)
第770次(天)
第771次(天)
第772次(天)
第773次(天)
第774次(天)
第775次(天)
第776次(天)
第777次(天)
第778次(天)
第779次(天)
第780次(天)
第781次(天)
第782次(天)
第783次(天)
第784次(天)
第785次(天)
第786次(天)
第787次(天)
第788次(天)
第789次(天)
第790次(天)
第791次(天)
第792次(天)
第793次(天)
第794次(天)
第795次(天)
第796次(天)
第797次(天)
第798次(天)
第799次(天)
第800次(天)
第801次(天)
第802次(天)
第803次(天)
第804次(天)
第805次(天)
第806次(天)
第807次(天)
第808次(天)
第809次(天)
第810次(天)
第811次(天)
第812次(天)
第813次(天)
第814次(天)
第815次(天)
第816次(天)
第817次(天)
第818次(天)
第819次(天)
第820次(天)
第821次(天)
第822次(天)
第823次(天)
第824次(天)
第825次(天)
第826次(天)
第827次(天)
第828次(天)
第829次(天)
第830次(天)
第831次(天)
第832次(天)
第833次(天)
第834次(天)
第835次(天)
第836次(天)
第837次(天)
第838次(天)
第839次(天)
第840次(天)
第841次(天)
第842次(天)
第843次(天)
第844次(天)
第845次(天)
第846次(天)
第847次(天)
第848次(天)
第849次(天)
第850次(天)
第851次(天)
第852次(天)
第853次(天)
第854次(天)
第855次(天)
第856次(天)
第857次(天)
第858次(天)
第859次(天)
第860次(天)
第861次(天)
第862次(天)
第863次(天)
第864次(天)
第865次(天)
第866次(天)
第867次(天)
第868次(天)
第869次(天)
第870次(天)
第871次(天)
第872次(天)
第873次(天)
第874次(天)
第875次(天)
第876次(天)
第877次(天)
第878次(天)
第879次(天)
第880次(天)
第881次(天)
第882次(天)
第883次(天)
第884次(天)
第885次(天)
第886次(天)
第887次(天)
第888次(天)
第889次(天)
第890次(天)
第891次(天)
第892次(天)
第893次(天)
第894次(天)
第895次(天)
第896次(天)
第897次(天)
第898次(天)
第899次(天)
第900次(天)
第901次(天)
第902次(天)
第903次(天)
第904次(天)
第905次(天)
第906次(天)
第907次(天)
第908次(天)
第909次(天)
第910次(天)
第911次(天)
第912次(天)
第913次(天)
第914次(天)
第915次(天)
第916次(天)
第917次(天)
第918次(天)
第919次(天)
第920次(天)
第921次(天)
第922次(天)
第923次(天)
第924次(天)
第925次(天)
第926次(天)
第927次(天)
第928次(天)
第929次(天)
第930次(天)
第931次(天)
第932次(天)
第933次(天)
第934次(天)
第935次(天)
第936次(天)
第937次(天)
第938次(天)
第939次(天)
第940次(天)
第941次(天)
第942次(天)
第943次(天)
第944次(天)
第945次(天)
第946次(天)
第947次(天)
第948次(天)
第949次(天)
第950次(天)
第951次(天)
第952次(天)
第953次(天)
第954次(天)
第955次(天)
第956次(天)
第957次(天)
第958次(天)
第959次(天)
第960次(天)
第961次(天)
第962次(天)
第963次(天)
第964次(天)
第965次(天)
第966次(天)
第967次(天)
第968次(天)
第969次(天)
第970次(天)
第971次(天)
第972次(天)
第973次(天)
第974次(天)
第975次(天)
第976次(天)
第977次(天)
第978次(天)
第979次(天)
第980次(天)
第981次(天)
第982次(天)
第983次(天)
第984次(天)
第985次(天)
第986次(天)
第987次(天)
第988次(天)
第989次(天)
第990次(天)
第991次(天)
第992次(天)
第993次(天)
第994次(天)
第995次(天)
第996次(天)
第997次(天)
第998次(天)
第999次(天)
第1000次(天)

IgM (mg/dl)
比濁IgM %
0 1 2 3 4 5 6 0 1 2 3 4 5 6 0 1 2 3 4 5 6
安感錠 mAb 27-9-7 2mg/kg mAb 27-9-7 5mg/kg mAb 27-9-7 8mg/kg
立方(+/- SD) 5%血清 5%血清(+/- SD) 立方
投与後日数(日)
(図 63)
IgM (mg/dl)
比濁IgM %
0 1 2 3 4 5 6 0 1 2 3 4 5 6 0 1 2 3 4 5 6
安感錠 mAb 27-9-7 2mg/kg mAb 27-9-7 5mg/kg mAb 27-9-7 8mg/kg
立方(+/- SD) 5%血清 5%血清(+/- SD) 立方
投与後日数(日)
(図 64)

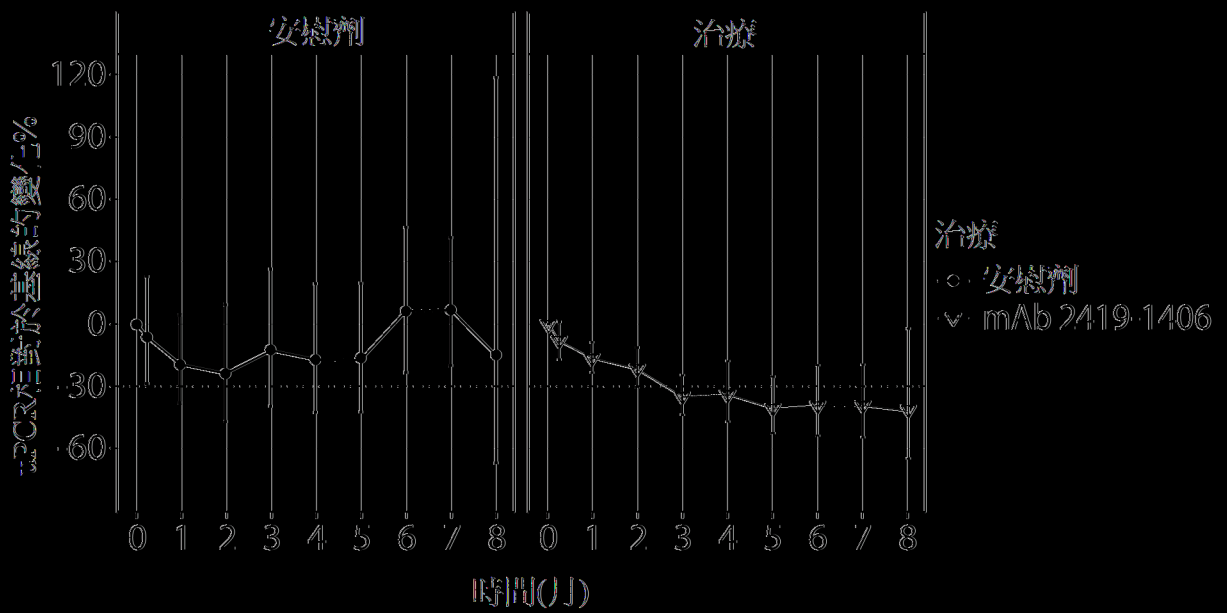
第 1711，共 3111(發明專利)

按時間及治療的uPCR相對於基線的變化之平均值及95% CI




（圖17B）

按時間及治療的uPCR相對於基線的變化之平均值及95% CI




（圖17C）

組織學評估PCR，5 d之皮膚上技治與及給予均一PCR相對於媒劑對照之平均值及95% CI
安慰劑
mAb 24-9-406 2 mg/kg
mAb 24-9-406 4 mg/kg
mAb 24-9-406 8 mg/kg
媒劑
mAb 24-9-406 2 mg/kg
mAb 24-9-406 4 mg/kg
mAb 24-9-406 8 mg/kg
治療(日)
uPCR相對於媒劑的變化%

安慰劑
mAb 24.9-406 2 mg/kg
mAb 24.9-406 4 mg/kg
mAb 24.9-406 8 mg/kg
治療
安慰劑
mAb 24.9-406 2 mg/kg
mAb 24.9-406 4 mg/kg
mAb 24.9-406 8 mg/kg
-50
-100
50
0
-30
-50
-100
0 1 2 3 4 5 6 7 8
0 1 2 3 4 5 6 7 8
μPCR相對於基線的變化%
第3週
(三)

圖2-6


eGFR (ml/min/1.73m²)
100
75
50
25
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 44 46 48 50 52
時間(週)
治療
安慰劑
mAb27.6.907.962 mg/kg
mAb27.6.907.7900 mg/kg
mAb27.6.907.8968 mg/kg
平均(+/- SD) eGFR測量值
安慰劑
mAb27.6.907.962 mg/kg
mAb27.6.907.7900 mg/kg
mAb27.6.907.8968 mg/kg

APRIL (pg/ml)
6000
4000
2000
0
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
投与後週数
安慰剤
平均(+/- SD) APRIL 血清濃度
治験薬投与
mAb 24-9-2007 mg/kg
mAb 24-9-2007 mg/kg
mAb 24-9-2007 mg/kg
mAb 24-9-2007 mg/kg

図 20

%對照組的IgA PD
120
100
80
60
40
20
0
0.2 3 4 5 6 7 8 9 0.1 2 3 4 5 6 7 8 9 0.2 3 4 5 6 7 8 9
劑量(mg/kg)
安慰劑
mAb27.9.7062 mg/kg
mAb27.9.7062 mg/kg
mAb27.9.7062 mg/kg
平均值 +/- SD(實線)C.I.-gA.1 %對照於劑量

圖 23

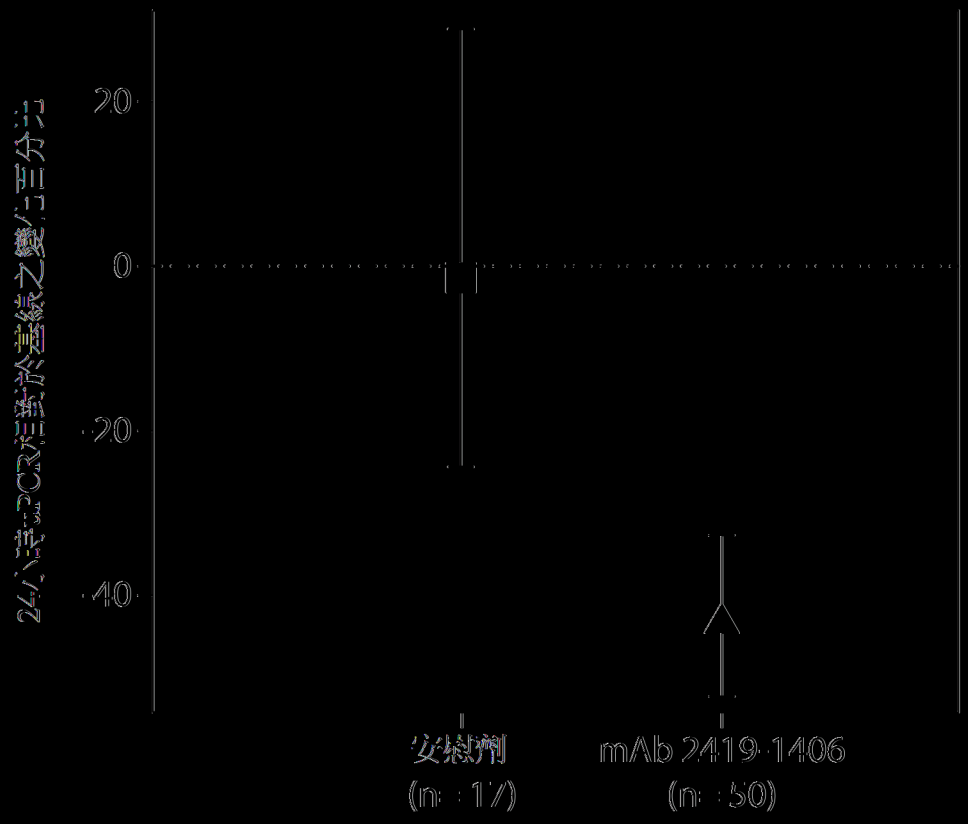



圖22

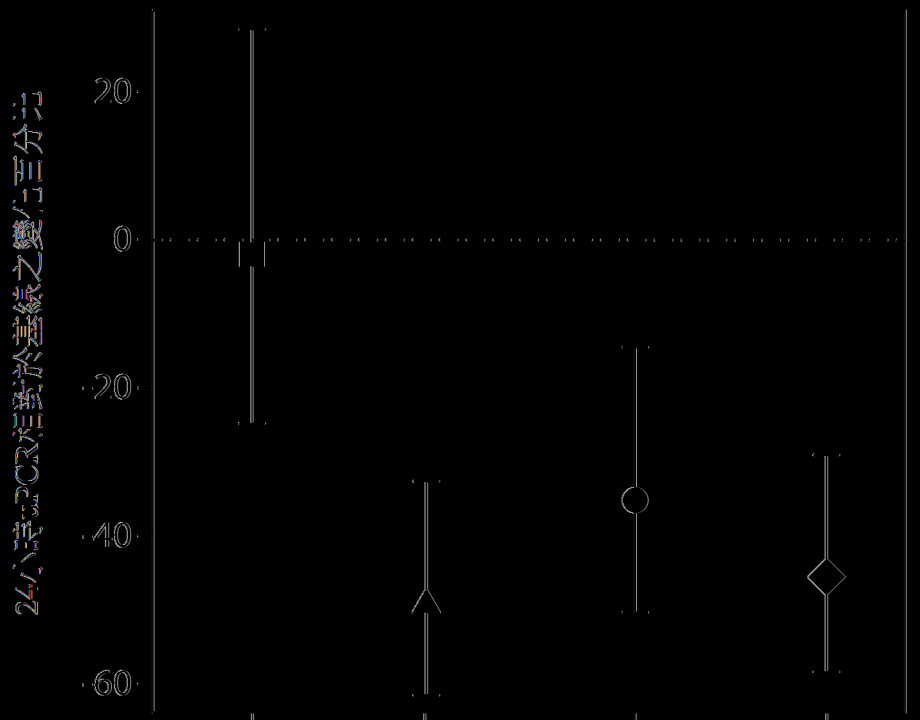

24小時PCR法於基線之變化百分比
20
0
-20
-40
-60
安慰劑
(n：17)
mAb 2419-1406
2 mg/kg
n：17
mAb 2419-1406
4 mg/kg
n：16
mAb 2419-1406
8 mg/kg
n：17

圖23

eGFR變異性（標準差）於各治療組於試驗之五次數(1)
eGFR平均變化量(+SD)數(1)
(ml/min/1.73m²)
6.2
2.8
-0.7
0
-4.7
-8.2
-12.6
-16
-20
-24
安慰劑 -0.7 -2.8 -4.7 -6.2 -8.2 -9.6 -12.6 -16.0 -20.4 -24.9
集束mAb -0.7 -2.8 -4.7 -6.2 -8.2 -9.6 -12.6 -16.0 -20.4 -24.9
54 55 56 54 52 52 55 53 52 54 44 34 8
第30天 第60天 第90天 第120天 第150天 第180天 第210天 第240天 第270天 第300天 第330天 第360天
試驗
安慰劑
集束mAb
(n=247)

eCRV感染式注液於試管線之平均變化(ml/min/1.73 m2)之線圖
eCRV感染式注液於試管線之平均變化
(ml/min/1.73m2)
試驗組
第30天
第60天
第90天
第120天
第150天
第180天
第210天
第240天
第270天
第300天
第330天
第360天
試劑(μg)
4 mg/kg
2 mg/kg
8 mg/kg
安慰劑
(第25)

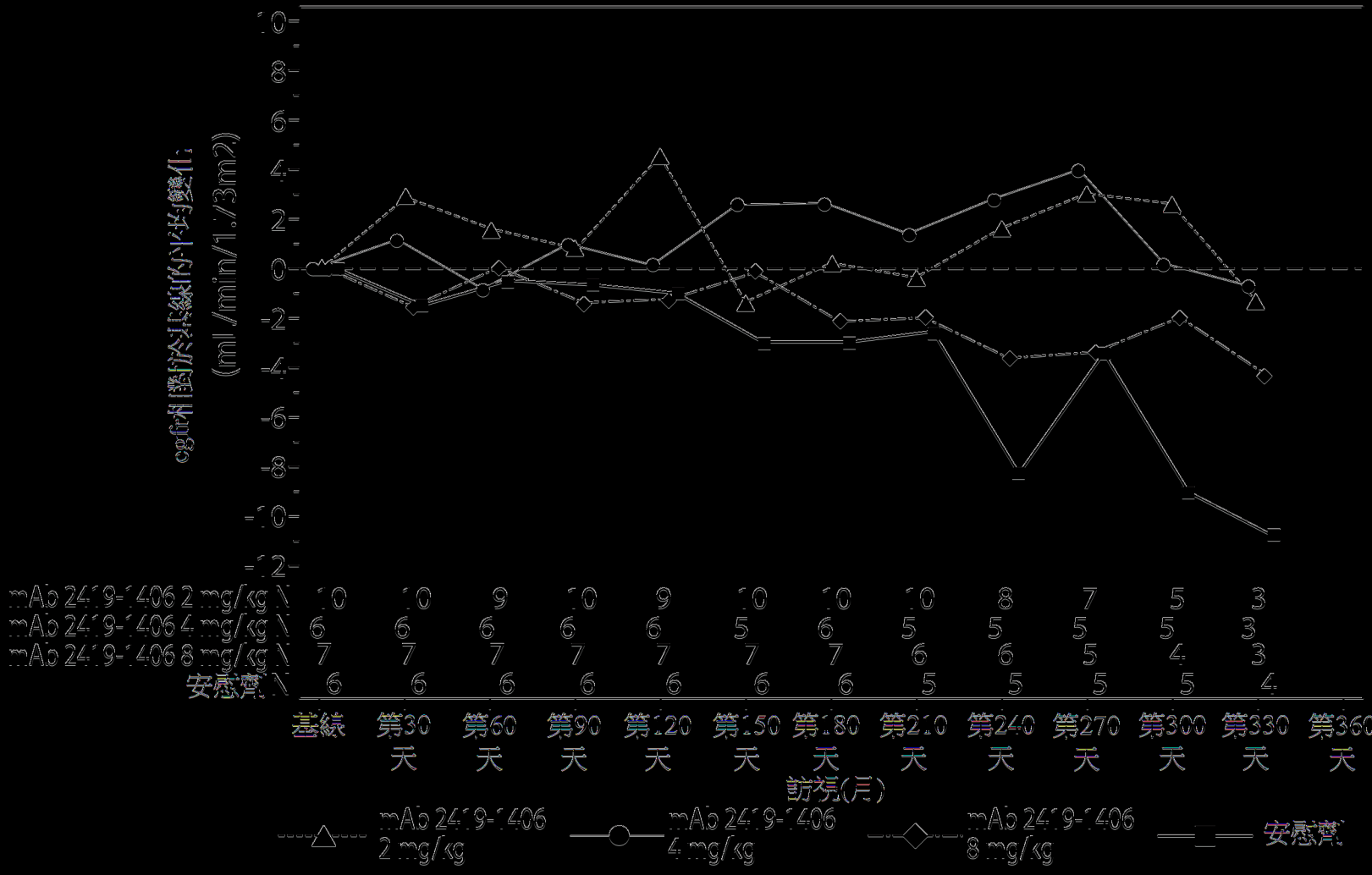
eCRF數量流量法檢測於高線之立方數(mL/min/1.73 m2)之線圖
eGFR數量流量法檢測於高線之立方數(mL/min/1.73 m2)之線圖
(ml /min/1.73m2)
第30天 mAb 24.6-406 2 mg/kg
第60天 mAb 24.6-406 2 mg/kg
第90天 mAb 24.6-406 2 mg/kg
第120天 mAb 24.6-406 4 mg/kg
第150天 mAb 24.6-406 4 mg/kg
第180天 mAb 24.6-406 8 mg/kg
第210天 mAb 24.6-406 8 mg/kg
第240天 mAb 24.6-406 8 mg/kg
第270天 mAb 24.6-406 8 mg/kg
第300天 mAb 24.6-406 8 mg/kg
第330天 安慰劑
第360天
試驗天數(日)
試驗
7 (表26)

eGFR隨著治療時間變化之平均數值（mL/min/1.73 m2）之線圖
eGFR隨時間變化的平均數值
(mL/min/1.73m2)
試驗藥
安慰劑
第30天
第60天
第90天
第120天
第150天
第180天
第210天
第240天
第270天
第300天
第330天
第360天
試驗藥(三)
安慰劑
mAb 24.6-406 2 mg/kg
mAb 24.6-406 4 mg/kg
mAb 24.6-406 8 mg/kg

（下轉27）

C2556/DDA.pdf
111.5.15

eGFR隨著時間推移相對於基線之平均變化(ml/min/1.73 m²)之線圖




【圖28】

2024/00631
2024年3月31日 下午 03:01
C-PMP-2024-0202
111.5.15
111.5.15

注射後V8 %
20
30
40
50
60
70
80
90
100
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30
安慰剤
mAb 27.9-6.72 mg/kg
mAb 27.9-6.907 mg/kg
mAb 27.9-6.907 mg/kg
立方(+/- SD)表示されるA%の患者の割合
(1)
(2)
(1)
(2)
(1)
(2)