202426053

(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 202426053 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：112133385 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 09 月 01 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/42 (2006.01)* *C07K16/08 (2006.01)*

A61P31/22 (2006.01)

(30)優先權：2022/09/02 美國 63/403,408

(71)申請人：聯合生物製藥股份有限公司 (中華民國) UNITED BIOPHARMA, INC. (TW)
新竹縣湖口鄉光復北路 45-1 號

(72)發明人：郭必盛 KUO, BE-SHENG (TW) ；李昭鋐 LI, CHAO-HUNG (TW) ；邵曉雲 SHAO, HSIAO-YUN (TW) ；劉耀禎 LIU, YAW-JEN (TW) ；林淑菁 LYNN, SHUGENE (TW) ；王 長怡 WANG, CHANG YI (US)

(74)代理人：鄭志玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：14 共 86 頁

(54)名稱

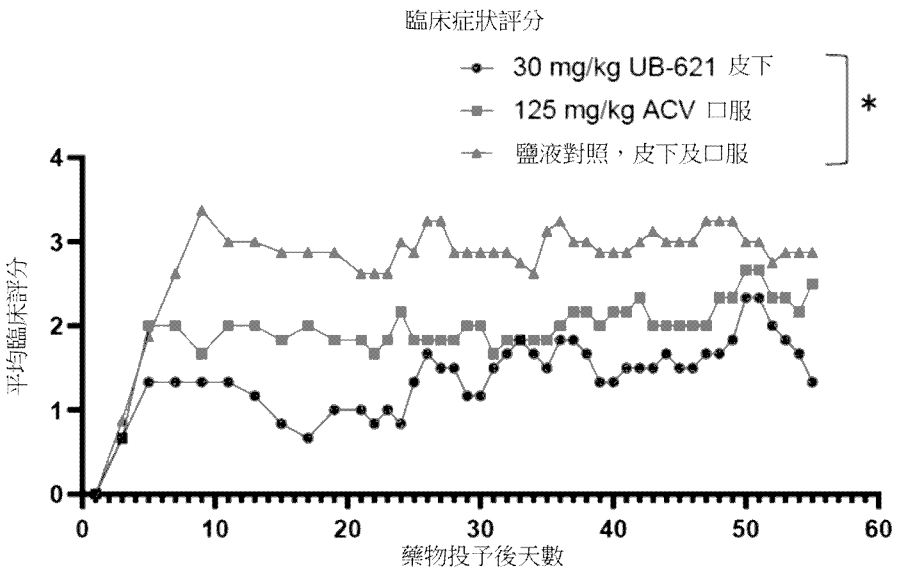
單純皰疹病毒感染的治療

(57)摘要

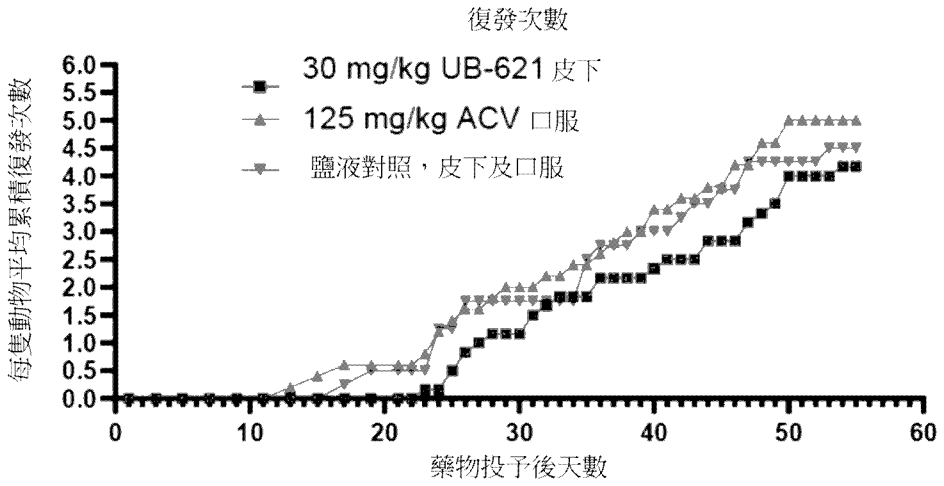
本發明係有關使用抗 HSV 抗體之單純皰疹病毒（HSV）感染之治療。具體而言，該抗 HSV 抗體特異性地結合至單純皰疹病毒-1（HSV-1）及單純皰疹病毒-2（HSV-2）之醣蛋白 D（gD）。本發明之治療可有效針對抗藥性及/或復發型 HSV 感染。

The present invention relates to the treatment of herpes simplex virus (HSV) infection using an anti-HSV antibody. In particular, the anti-HSV antibody specifically binds to the glycoprotein D (gD) of herpes simplex virus-1 (HSV-1) and herpes simplex virus-2 (HSV-2). The treatment of the present invention is effective against drug-resistant and/or recurrent HSV infection.

指定代表圖：



【圖13A】


復發次數
每隻動物平均累積復發次數
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
30 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照，皮下及口服
0
10
20
30
40
50
60
藥物投予後天數

【圖13B】

【發明摘要】

【中文發明名稱】　單純皰疹病毒感染的治療

【英文發明名稱】　TREATMENT OF HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

【中文】本發明係有關使用抗HSV抗體之單純皰疹病毒（HSV）感染之治療。具體而言，該抗HSV抗體特異性地結合至單純皰疹病毒-1（HSV-1）及單純皰疹病毒-2（HSV-2）之醣蛋白D（gD）。本發明之治療可有效針對抗藥性及/或復發型HSV感染。

【英文】The present invention relates to the treatment of herpes simplex virus (HSV) infection using an anti-HSV antibody. In particular, the anti-HSV antibody specifically binds to the glycoprotein D (gD) of herpes simplex virus-1 (HSV-1) and herpes simplex virus-2 (HSV-2). The treatment of the present invention is effective against drug-resistant and/or recurrent HSV infection.

【指定代表圖】圖13

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】　單純皰疹病毒感染的治療

【英文發明名稱】　TREATMENT OF HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTION

【技術領域】

【0001】參考相關申請案。本申請案係主張美國暫時專利申請案第63/403,408號於2022年9月2日提申之內容，其內容在此通過引用整體併入本案。

【0002】本發明係有關使用抗HSV抗體之單純皰疹病毒（HSV）感染之治療。具體而言，抗HSV抗體特異性地結合至單純皰疹病毒-1（HSV-1）及單純皰疹病毒-2（HSV-2）之醣蛋白D（gD）。本發明之治療可有效針對抗藥性及/或復發型HSV感染。

【先前技術】

【0003】單純皰疹病毒1型及2型（HSV-1及HSV-2）為皰疹病毒家族成員，且為全球高度流行的病原體，導致復發型口腔及生殖器潰瘍。一般而言，HSV感染不會引起嚴重症狀及併發症，但在免疫功能低下患者及新生兒的一些感染病例中可引起嚴重症狀。儘管普通患者的症狀不太嚴重，但許多患者仍可能復發。HSV復發可能困擾該等患者多年並降低其等生活品質。

【0004】儘管有幾種許可的抗病毒劑用於治療原發型及復發型HSV感染，但此等抗病毒劑並非總是有效且可能具有顯著副作用。此外，抗藥性HSV病毒株

（例如，阿昔洛韋抗性（acyclovir-resistant））顯著降低此等傳統抗病毒劑的功效。

【0005】 該等復發率高或由抗藥性病毒株感染的患者缺乏良好的替代治療選項。需要提供更好的療法來治療復發型HSV感染，尤其是該等具有抗藥性HSV感染的患者。因此，仍然迫切需要用於有效預防及治療目的之新穎介入療法。

【發明內容】

【0006】 本發明係基於以下發現：抗HSV抗體可有效針對抗藥性HSV病毒株及減少HSV感染的復發。具體而言，抗HSV抗體特異性地結合至單純皰疹病毒-1（HSV-1）及單純皰疹病毒-2（HSV-2）的醣蛋白D（gD）。抗HSV抗體可中和抗藥性HSV病毒株及/或抑制病毒傳播。利用抗HSV抗體治療可有效地減輕由抗藥性HSV感染引起的症狀，並減少或延緩HSV感染的復發。

【0007】 因此，在一方面中，本發明提供一種用於治療抗藥性及/或復發型單純皰疹病毒（HSV）感染之方法，其包含向有需求之個體投予抗HSV抗體，其中抗HSV抗體特異性地結合至單純皰疹病毒-1（HSV-1）及單純皰疹病毒-2（HSV-2）之醣蛋白D（gD）。

【0008】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體中和抗藥性HSV病毒株。

【0009】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體抑制病毒傳播。

【0010】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體包含

(a) 重鏈可變區（VH），其包含含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈互補決定區1（HC CDR1）、含有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈互

補決定區2（HC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈互補決定區3（HC CDR3）；以及

(b) 輕鏈可變區（VL），其包含含有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1（LC CDR1）、含有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2（LC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3（LC CDR3）。

【0011】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體包含

所述VH包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列；及/或

所述VL包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列。

【0012】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體包含

(a) 重鏈可變區（VH），其包含含有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列的重鏈互補決定區1（HC CDR1）、含有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列的重鏈互補決定區2（HC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列的重鏈互補決定區3（HC CDR3）；以及

(b) 輕鏈可變區（VL），其包含含有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1（LC CDR1）、含有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2（LC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 28之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3（LC CDR3）。

【0013】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體包含

所述VH包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列；及/或

所述VL包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列。

【0014】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體包含

(a) 重鏈可變區（VH），其包含含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈互補決定區1（HC CDR1）、含有SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的重鏈互補決定區2（HC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈互補決定區3（HC CDR3）；以及

(b) 輕鏈可變區（VL），其包含含有SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1（LC CDR1）、含有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2（LC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 38之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3（LC CDR3）。

【0015】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體包含

所述VH包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列；及/或

所述VL包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列。

【0016】 在部分具體實施例中，所述抗體為其抗原結合片段。

【0017】 在部分具體實施例中，所述抗體係經人源化。

【0018】 在部分具體實施例中，個體易感受抗藥性HSV病毒株或已感染抗藥性HSV病毒株。

【0019】 在部分具體實施例中，個體為免疫系統低下的患者。

【0020】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體以單一劑量向個體投予。

【0021】 在部分具體實施例中，所述抗體以有效減輕由HSV感染引起之症狀的量投予。

【0022】 在部分具體實施例中，所述抗體以有效延緩復發發生率及/或減少復發頻率的量投予。

【0023】 在部分具體實施例中，抗HSV抗體在症狀出現後向個體投予。

【0024】 本發明亦提供如本文所述之抗HSV抗體或包含該抗HSV抗體之組合物用於在有需求之個體中治療抗藥性及/或復發型HSV感染。進一步揭示了如本文所述之抗HSV抗體在製造用於治療有需求之個體中抗藥性及/或復發型HSV感染之藥劑的用途。

【0025】 本發明之一或多個具體實施例之細節闡述於以下描述中。本發明之其他特徵或優勢將因以下數個具體實施例之詳細描述以及所附之申請專利範圍而顯見。

【圖式簡單說明】

【0026】 當結合附圖閱讀時，將更好地理解上述發明內容及以下本發明的實施方式。為了說明本發明，在圖示中顯示目前較佳之具體實施例。然而，應當理解，本發明不限於所示之精準安排及手段。

【0027】 在下圖中：

【0028】 **圖1**顯示藉由表面電漿共振（SPR）分析而測定UB-621與重組gD的結合親和力。

【0029】 **圖2**顯示UB-621抑制實驗室HSV-1及HSV-2病毒株對Vero細胞的效力、IC_{50}值及IC_{90}值。

【0030】 **圖3A及3B**顯示單一SC劑量之UB-621對患有HSV-2陰道感染之小鼠的生殖器症狀（圖3A）及死亡率（圖3B）的治療效果。

【0031】 **圖4A及4B**顯示在出現感染症狀後向小鼠投予UB-621的治療效果。陰道炎之嚴重性（生殖器症狀）如圖4A所示，且存活率（死亡率）如圖4B所示。

【0032】 **圖5A及5B**顯示UB-621及阿昔洛韋（ACV）對Vero細胞中之ACV抗性人工HSV突變體病毒株、HSV-1 RE TKnull（圖5A）及HSV-2 333 TKnull（圖5B）的抑制效力、IC_{50}值。結果顯示，UB-621針對ACV抗性HSV-1 RE TKnull (A)及HSV-2 333 TKnull (B)突變體病毒株的感染更有效。

【0033】 **圖6A-6C**顯示UB-621及阿昔洛韋（ACV）對臨床HSV-1及HSV-2分離病毒株的抑制效力、IC_{50}值及IC_{90}值，該分離病毒株包括來自亞洲起源的HSV-1及HSV-2（圖6A）、來自亞洲起源的HSV-2（圖6B），以及ACV抗性HSV-2（圖6C）。結果顯示，UB-621在抑制臨床上衍生的美國及亞洲起源的HSV分離病毒株以及ACV抗性方面比ACV更有效。

【0034】 **圖7**顯示對ACV（阿昔洛韋）、PFA（膦甲酸（Foscarnet））或CDV（西多福韋（Cidofovir））具有抗性的臨床HSV分離病毒株對於UB-621之抑制的易感受性。

【0035】 **圖8**顯示單一劑量的UB-621針對鼠科模型中ACV抗性HSV-1臨床分離病毒株之感染的治療效果。

【0036】 **圖9A及9B**顯示UB-621針對生殖器感染小鼠中ACV抗性HSV-2臨床分離病毒株之感染的治療效果。UB-621對HSV-2 IC臨床分離病毒株感染後之存活率的效果如圖9A所示。單一劑量的UB-621增加針對ACV抗性HSV-2 IC病毒株之感染的存活率。UB-621對HSV-2 IC臨床分離病毒株之感染所引發之陰道炎嚴重性的效果如圖9B所示。單一劑量的UB-621減少針對ACV抗性HSV-2 IC病毒株之感染的臨床陰道炎。*統計顯著性，p值<0.05；** p值<0.01。

【0037】 **圖10A及10B**顯示UB-621針對生殖器感染小鼠中ACV抗性HSV-2臨床分離病毒株之感染的治療效果。UB-621對HSV-2臨床分離pol-mut感染後之

存活率的效果如圖10A所示。單一劑量的UB-621增加針對ACV抗性HSV-2 pol-mut病毒株之感染的存活率。UB-621對HSV-2 pol-mut臨床分離病毒株之感染所引發之陰道炎嚴重性的效果如圖10B所示。單一劑量的UB-621減少針對ACV抗性HSV-2 pol-mut病毒株之感染的臨床陰道炎。*統計顯著性，p值<0.05。

【0038】 **圖11A及11B**顯示UB-621對HSV-1（圖11A）及HSV-2（圖11B）之細胞間傳播的抑制。

【0039】 **圖12**顯示UB-621對BALB/c小鼠中HSV-1順行神經元間傳播的抑制效果。**統計顯著性，p值<0.01。

【0040】 **圖13A及13B**顯示UB-621對天竺鼠中原發型HSV-2感染的顯著效果。UB-621對原發型感染之陰道炎嚴重性的效果如圖13A所示。UB-621投劑可減輕生殖器HSV-2感染的天竺鼠的陰道炎症狀。UB-621對累積復發次數的效果如圖13B所示。UB-621投劑在生殖器HSV-2感染的天竺鼠中可延緩復發發生率並減少復發頻率。

【0041】 **圖14A及14B**顯示UB-621對天竺鼠中復發型HSV-2感染的顯著效果。UB-621對首次HSV復發後之陰道炎嚴重性的效果如圖14A所示。在首次HSV復發後投劑UB-621可減輕生殖器HSV-2感染的天竺鼠的陰道炎症狀。UB-621對累積復發次數的效果如圖14B所示。在首次HSV復發後投劑UB-621可減少生殖器HSV-2感染的天竺鼠的復發頻率。

【實施方式】

【0042】 下列描述僅旨在說明本發明之各種具體實施例。因此，本文所論及之特定具體實施例或修改不應解釋為限制本發明之範疇。對本領域技術人員顯見的是，在不背離本發明範疇之情況下可進行各種改變或等效物。

【0043】 為了提供對本發明之清晰及易懂的理解，首先定義特定術語。在整個實施方式中闡述了額外的定義。除非另有定義，否則本文使用之所有技術與科學術語具有與本發明所屬領域之技術人員通常理解的相同含義。

【0044】 **I. 定義**

【0045】 為了提供對本發明之清晰及易懂的理解，首先定義特定術語。在整個實施方式中闡述了額外的定義。除非另有定義，否則本文使用之所有技術與科學術語具有與本發明所屬領域之技術人員通常理解的相同含義。

【0046】 如本文所用，單數形式「一」、「一者」及「該」包括複數參考體，除非上下文另有明確規定。因此，例如，提及「組分」包括本領域技術人員已知之複數個此類組分及其等同物。

【0047】 術語「包含有」或「包含」通常以包括了/包括的含義使用，其意指允許存在一或多個特徵、成分或組分。術語「包含有」或「包含」涵蓋了術語「組成自」或「由～組成」。

【0048】 如本文所用，「皰疹病毒」意指疱疹病毒科（herpetoviridae）家族成員，其包括單純皰疹病毒1型（HSV-1）及單純皰疹病毒2型（HSV-2）。本發明特別有利於用於減輕由HSV感染引起之症狀。HSV可感染身體許多部位，包括口腔、生殖器部位、眼睛、皮膚及大腦。一般而言，HSV-1主要感染口腔，且HSV-2主要感染生殖部位。正常而言，藉由與感染者的感染部位直接接觸而向未感染個體傳播HSV。與HSV感染相關之臨床症狀為本領域中熟知。HSV感染可能無症

狀或有症狀，其可包括疼痛性水皰或潰瘍，並可隨時間推移而復發。HSV復發可由幾個因素引發，例如壓力、免疫缺陷、曬傷及受傷。HSV感染可能致命，尤其是針對免疫缺陷個體。典型的HSV感染性疾病包括皰疹性齦口炎（herpetic gingivostomatitis）、唇皰疹（herpes labialis）、皰疹性眼部感染（皰疹性角膜炎（herpes keratitis））、生殖器皰疹、皰疹性瘭疽（herpetic whitlow）、格鬥者疱疹（herpes gladiatorum）、皰疹病毒性腦炎（herpesviral encephalitis）、皰疹病毒性腦膜炎（herpesviral meningitis）及皰疹性食道炎（herpes esophagitis）。口唇皰疹（orolabial herpes）的最初症狀包括疼痛性小皰疹（painful vesicular eruption），其中嘴唇、舌頭或頰黏膜上出現明顯的水皰。水皰可接合並破裂，以形成覆蓋有壞死性物質的淺潰瘍（shallow ulcer）。生殖器皰疹的典型臨床症狀包括在紅斑性基底上的小型成群水皰。水皰可自發性地脫落或藉由直接磨損而形成潰瘍。潰瘍典型上形成痂（crust），隨後經歷再上皮化（re-epithelialization）。

【0049】參見例如美國公開號US20020147210A1及US6599945B2，其內容在此通過引用整體併入本案。

【0050】如本文所用，術語「多胜肽」意指由胺基酸殘基經由胜肽鍵連接所組成的聚合物。術語「蛋白」通常意指相對較大的多胜肽。術語「胜肽」通常意指相對較短的多胜肽（例如，含有多達100、90、70、50、30、20或10個胺基酸殘基）。

【0051】如本文所用，術語「大約」或「約」意指本領域普通技術人員將理解之可接受偏差的程度，可根據使用其之上下文而在一定程度上變化。具體而言，「大約」或「約」可指具有在引用值附近±10%或±5%或±3%之範圍內的數值。

【0052】 如本文所用，術語「實質上相同」意指兩序列具有80%或更多，較佳為85%或更多，更佳為90%或更多，甚至更佳為95%或更多的同源性。

【0053】 如本文所用，術語「抗體」（與複數形式之抗體可互換使用）意指具有特異性結合特定標靶抗原分子能力之免疫球蛋白分子。如本文所用，術語「抗體」不僅包括完整（亦即，全長）抗體分子，還包括保留了抗原結合能力之抗原結合片段（例如，Fab、Fab'、F(ab')2及Fv）。此類片段為本領域中熟知且經常用於體外及體內。術語「抗體」亦包括嵌合抗體、人源化抗體、人類抗體、雙價抗體、線型抗體、單鏈抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體），以及免疫球蛋白分子之任何其他修飾配置（包含所需特異性之抗原辨識位點），包括抗體之胺基酸序列變體、抗體的醣基化變體及共價修飾之抗體。

【0054】 完整或完全抗體包含兩條重鏈及兩條輕鏈。每條重鏈包含可變區（V_H）與第一、第二及第三恆定區（C_H1、C_H2及C_H3）；且每條輕鏈含有可變區（V_L）及恆定區（C_L）。抗體呈「Y」形，其中Y之主幹由通過雙硫鍵接結合在一起的兩條重鏈的第二及第三恆定區組成。Y之每一臂包括單一重鏈之可變區及第一恆定區，其結合至單一輕鏈之可變區及恆定區。輕鏈及該等重鏈之可變區負責抗原結合。兩條鏈之可變區通常負責抗原結合，其之每一者含有三個高度可變區，稱為互補決定區（CDR）；亦即，重（H）鏈CDR，包括HC CDR1、HC CDR2、HC CDR3，以及輕（L）鏈CDR，包括LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3。三個CDR由框架區（FR1、FR2、FR3及FR4）隔開，其等比CDR更高度保留，並形成支持高度可變區的骨架。重鏈及輕鏈之恆定區不負責抗原結合，但參與各種效應功能。根據其重鏈之恆定結構域的抗體胺基酸序列，免疫球蛋白可分為不同類

別。免疫球蛋白有五種主要類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定結構域分別稱為α、δ、ε、γ及μ。

【0055】 如本文所用，術語「抗原結合片段」或「抗原結合結構域」意指負責抗原結合之完整抗體分子的一部分或區域。抗原結合片段能結合與親代抗體所結合的相同抗原。抗原結合片段之實例包括但不限於：（i）Fab片段，其可為由V_H-C_H1鏈與V_L-C_L鏈組成之單價片段；（ii）F(ab′)2片段，其可為由在鉸鏈區處藉由雙硫鍵連接兩個Fab片段而組成之雙價片段；（iii）Fv片段，其由藉由非共價交互作用而結合在一起之抗體分子的V_H與V_L結構域組成；（iv）單鏈Fv（scFv），其可為由V_H結構域與V_L結構域經由胜肽連接子組成之單一多胜肽鏈；以及（v）$(scFv)_2$，其可含有藉由胜肽連接子連接的兩個V_H結構域與兩個V_L結構域，該兩個V_L結構域經由雙硫鍵與兩個V_H結構域相連接。

【0056】 如本文所用，術語「嵌合抗體」意指含有來自不同來源（例如，不同物種）之多胜肽的抗體。在部分具體實施例中，在嵌合抗體中，輕鏈及重鏈兩者之可變區可模擬源自哺乳動物物種（例如，非人類哺乳動物，例如小鼠、兔及大鼠）的抗體的可變區，而恆定區可與源自另一哺乳動物（例如，人類）之抗體序列同源。

【0057】 如本文所用，術語「人源化抗體」意指包含源自人類抗體之框架區及來自非人類（通常為小鼠或大鼠）免疫球蛋白之一或多個CDR的抗體。

【0058】 如本文所用，術語「人類抗體」意指基本上輕鏈及重鏈序列之整個序列，包括互補決定區（CDR），皆來自人類基因的抗體。在一些情況下，人類抗體可包括一或多個不由人類種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基，例如，

藉由CDR之一或多者的突變，或FR之一或多者的突變，例如，以降低可能的免疫原性、增加親和力，以及去除可能導致不期望之折疊的半胱胺酸。

【0059】 如本文所用，術語「特異性結合」或「特異性地結合」意指兩個分子之間的非隨機結合反應，例如抗體與其標靶抗原之表位的結合。「特異性地結合」至標靶抗原或表位的抗體為本領域熟習之術語，且用以確定此特異性結合之方法亦為本領域熟習。若抗體以比其與其他物質結合更大的親和性/親和力、更容易及/或更長的持續時間結合至標靶抗原，則稱為抗體「特異性地結合」至標靶抗原。換言之，藉由閱讀此定義亦可理解到，例如，特異性地結合至第一個標靶抗原的抗體可能或可能不特異性地或偏好地結合至第二個標靶抗原。因此，「特異性結合」或「偏好結合」不一定需要（儘管其可包括）排他的結合。通常，結合之親和力可以解離常數（K_D）定義。通常，當用於抗體時，特異性地結合可指以小於約10^{-8} M，例如約10^{-9} M或更小、約10^{-10} M或更小、約10^{-11} M或更小、約10^{-12} M或更小，或甚至更小之K_D值特異性地結合至（辨識）其標靶的抗體，並以相應於低於結合至非特異性抗原（例如，BSA或酪蛋白）之親和力至少10倍，例如低於至少100倍，例如低於至少1,000倍或低於至少10,000倍的K_D結合至特定標靶。

【0060】 如本文所用，術語「核酸」或「多核苷酸」可指由核苷酸單元組成之聚合物。多核苷酸包括天然存在之核酸，例如去氧核醣核酸（「DNA」）與核醣核酸（「RNA」）以及核酸類似物，包括具有非天然存在之核苷酸的該等。多核苷酸可例如使用自動化DNA合成儀合成。將理解到，當核苷酸序列以DNA序列（亦即，A、T、G、C）表示時，此亦包括RNA序列（亦即，A、U、G、C），

其中「U」代替「T」。術語「cDNA」意指與mRNA互補或一致的DNA，不論是單股或雙股形式。

【0061】 如本文所用，術語「互補」意指兩條多核苷酸之交互作用表面的拓撲學相容性或匹配在一起。當第一條多核苷酸之核苷酸序列與第二條多核苷酸之多核苷酸結合伴侶的核苷酸序列一致時，第一條多核苷酸與第二條多核苷酸互補。因此，序列為5′-ATATC-3′之多核苷酸與序列為5′-GATAT-3′之多核苷酸互補。

【0062】 如本文所用，術語「編碼」意指多核苷酸（例如，基因、cDNA或mRNA）中特定核苷酸序列之天然性質，可用作在具有給定之RNA轉錄本（亦即，rRNA、tRNA及mRNA）序列或給定之胺基酸序列的生物過程中合成其他聚合物與大分子的模板，以及由此產生之生物學性質。因此，若由該基因產生之mRNA的轉錄及轉譯在細胞或其他生物系統中產生蛋白，則該基因編碼蛋白。本領域技術人員應當理解，由於遺傳密碼的退化性，許多不同的多核苷酸及核酸可編碼相同的多肽。亦應理解，本領域技術人員可使用常規技術進行不影響由此處所述多核苷酸編碼之多胜肽序列的核苷酸取代，以反映欲於其中表達多胜肽之任何特定宿主生物體的密碼子使用。因此，除非另有說明，否則「編碼胺基酸序列之核苷酸序列」涵蓋彼此為退化形式且編碼相同胺基酸序列的所有核苷酸序列。

【0063】 如本文所用，術語「重組核酸」意指具有非天然連接在一起之序列的多核苷酸或核酸。重組核酸可以載體之形式存在。「載體」可含有給定之感興趣核苷酸序列及調節序列。載體可用於表達給定之核苷酸序列（表達載體）或維持給定之核苷酸序列以將其複製、將其操縱，或在不同位置之間（例如，在不同生物體之間）將其轉移。載體可被導入適用之宿主細胞中以用於上述目的。「重

組細胞」意指已將重組核酸導入其中的宿主細胞。「轉形之細胞」意指透過重組DNA技術而使編碼感興趣蛋白之DNA分子被導入的細胞。

【0064】 載體可為多種類型，包括質體、黏粒、游離基因組、F型黏接質體、人工染色體、噬菌體、病毒載體等。通常，在載體中，給定之核苷酸序列係可操作地連接至調節序列，使得當載體被導入宿主細胞時，給定之核苷酸序列可在調節序列之控制下表達在宿主細胞中。調節序列可包含，例如但不限於，啟動子序列（例如，巨細胞病毒（CMV）啟動子、猴病毒40（SV40）早期啟動子、T7啟動子、及酒精氧化酶基因（*AOX1*）啟動子）、起始密碼子、複製起點、增強子、分泌訊號序列（例如，α交配因子訊號）、終止密碼子，以及其他控制序列（例如，Shine-Dalgarno序列及終止序列）。較佳地，載體可進一步含有用於後續篩選/選擇程序的標記序列（例如，抗生素抗性標記序列）。為了蛋白生產之目的，在載體中，給定之感興趣核苷酸序列可連接至除上述調節序列以外的另一核苷酸序列，使得產生融合之多胜肽且有利於後續之純化程序。該融合多胜肽包括用於純化目的之標籤（例如，His標籤）。

【0065】 如本文所用，術語「治療」意指將一或多種活性劑施用或投予患有病症、病症之症狀或病況，或病症之進展的個體，目的在於治癒、癒合、減輕、緩解、改變、補救、改善、改進，或影響病症、病症之症狀或病況、由病症引起之失能，或病症之進展或預先傾向性。

【0066】 II. 針對HSV之抗體

【0067】 根據本發明，如本文所用，抗HSV抗體特異性地結合至HSV-1及HSV-2之gD，且能夠中和抗藥性HSV病毒株。當抗體與病毒結合時，典型上會發生病毒中和作用，從而防止易感受細胞的感染。已經發現，本發明之抗HSV抗體

在中和抗藥性HSV病毒株方面表現出高效力。中和效力可以本領域中已知之方法測量。舉例而言，在病毒溶斑試驗中，本發明之抗HSV抗體可具有小於100 nM，例如約1 nM至約99 nM，諸如約1 nM至約80 nM、約1 nM至約70 nM、約1 nM至約60 nM、約1 nM至約50 nM、約1 nM至約40 nM、約1 nM至約30 nM、約1 nM至約20 nM，或約1 nM至約10 nM的IC50值。

【0068】 亦已發現，如本文所用，抗HSV抗體抑制病毒傳播，包括細胞間及/或神經元間的傳播。

【0069】 示例性抗HSV抗體包括如美國專利第8, 252, 906號所述之單株抗體（mAb）E317（亦即，下面實例中所述之UB-621 mAb）、E425及Y571，其內容在此通過引用整體併入本案。

【0070】 根據美國專利第8, 252, 906號，mAb E317、E425及Y571各自包含具有其互補決定區之重鏈可變區（V_H）（HC CDR1、HC CDR2及HC CDR3）及具有其互補決定區之輕鏈可變區（V_L）（LC CDR1、LC CDR2及LC CDR3），如表1所述。

【0071】 表1. mAb E317、E425及Y571之胺基酸序列。

E317			
V_H結構域			
FW1	**CDR1**	FW2	**CDR2**
MAQVTLKQSGAEVKK PGSSVKVSCTAS (SEQ ID NO: 1)	**GGTLRTYGVS (SEQ ID NO: 2)**	WVRQAPGQGLEWL G (SEQ ID NO: 3)	**RTIPLFGKTDY AQKFQG (SEQ ID NO: 4)**
FW3	**CDR3**	FW4	
RVTITADKSMDTSFMEL TSLTSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 5)	**DLTTLTSYNW WDL (SEQ ID NO: 6)**	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7)	
V_L結構域			

FW1	**CDR1**	FW2	**CDR2**
EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 8)	**RASQSVTSSQLA (SEQ ID NO: 9)**	WYQQKPGQAPRLLIS (SEQ ID NO: 10)	**GASNRAT (SEQ ID NO: 11)**
FW3	**CDR3**	FW4	
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 12)	**QQYGSSPT (SEQ ID NO: 13)**	FGGGTKVEIKRAA (SEQ ID NO: 14)	

重鏈及輕鏈之全長胺基酸序列

重鏈	MAQVTLKQSGAEVKKPGSSVKVSCTAS**GGTLRTYGVS**WVRQAPGQGLEWLG**RTIPLFGKTDYAQKFQG**RVTITADKSMDTSFMELTSLTSEDTAVYYCAR**DLTTLTSYNWWDL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 15)
輕鏈	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVTSSQLA**WYQQKPGQAPRLLIS**GASNRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC**QQYGSSPT**FGGGTKVEIKRAA (SEQ ID NO: 16)

E425

V_H結構域

FW1	**CDR1**	FW2	**CDR2**
MAQVQLQQSGAGVKKPGSSVRVSCSAS (SEQ ID NO: 17)	**GGTLRTYALS (SEQ ID NO: 18)**	WVRQVPGQGFEWMG (SEQ ID NO: 19)	**RIIPMFGKTDYAQKFQG (SEQ ID NO: 20)**
FW3	**CDR3**	FW4	
RLSITADKSMDTGFMELTSLTSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 21)	**DLTTLTSYNWLDI (SEQ ID NO: 22)**	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7)	

V_L結構域

FW1	**CDR1**	FW2	**CDR2**
ETTLTQSPGTLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO: 23)	**RASQSVSSNYLA (SEQ ID NO: 24)**	WYQKKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 25)	**GASSRAT (SEQ ID NO: 26)**
FW3	**CDR3**	FW4	
GIPDRFSGSGSGTDFTLTINRLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO: 27)	**QQYGRSPT (SEQ ID NO: 28)**	FGQGTKVEIKRAA (SEQ ID NO: 29)	

重鏈及輕鏈之全長胺基酸序列

重鏈	MAQVQLQQSGAGVKKPGSSVRVSCSAS**GGTLRTYALS**WVRQVPGQGFEWMG**RIIPMFGKTDYAQKFQG**RLSITADKSMDTGFMELTSLTSEDTAVYYCAR**DLTTLTSYNWLDI**WGQGTLVTVSS

	(SEQ ID NO: 30)
輕鏈	ETTLTQSPGTLSLSPGERATLSC**RASQSVSSNYLA**WYQKKPGQAPRLLIY**G ASSRAT**GIPDRFSGSGSGTDFTLTINRLEPEDFAVYYC**QQYGRSPT**FGQGTK VEIKRAA (SEQ ID NO: 31)
Y571	
V_H結構域	

FW1	**CDR1**	FW2	**CDR2**
QVQLQQSGAEVKKPGS SVKVSCKAS (SEQ ID NO: 32)	**GGTLRTYGVS (SEQ ID NO: 2)**	WVRQAPGQGLEWL G (SEQ ID NO: 3)	**GTIPLFGKTDY AQKFQG (SEQ ID NO: 33)**
FW3	**CDR3**	FW4	
RVTITADKSMDTSFMEL TSLTSEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 5)	**DLTTLTSYNW WDL (SEQ ID NO: 6)**	WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 7)	
V_L結構域			
FW1	**CDR1**	FW2	**CDR2**
ETTLTQSPGILSLSPGDR ATLSC (SEQ ID NO: 34)	**RASQSVGSVN LA (SEQ ID NO: 35)**	WYQQRPGQAPRLLI H (SEQ ID NO: 36)	**GASNRAT (SEQ ID NO: 11)**
FW3	**CDR3**	FW4	
GIPDRFSGVGSGTDFTL TINRLEPDDFAVYYC (SEQ ID NO: 37)	**QQYGTSPIT (SEQ ID NO: 38)**	FGQGTRLEIKR (SEQ ID NO: 39)	
重鏈及輕鏈之全長胺基酸序列			
重鏈	QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS**GGTLRTYGVS**WVRQAPGQGLEWL **GGTIPLFGKTDYAQKFQG**RVTITADKSMDTSFMELTSLTSEDTAVYYCAR **DLTTLTSYNWWDL**WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 40)		
輕鏈	ETTLTQSPGILSLSPGDRATLSC**RASQSVGSVNLA**WYQQRPGQAPRLLIH**G ASNRAT**GIPDRFSGVGSGTDFTLTINRLEPDDFAVYYC**QQYGTSPIT**FGQGT RLEIKR (SEQ ID NO: 41)		

【0072】 在部分具體實施例中，本發明之抗HSV抗體為mAb E317之功能性變體，其特徵在於包含：（a）VH，其包含SEQ ID NO: 2之HC CDR1、SEQ ID NO: 4之HC CDR2，以及SEQ ID NO: 6之HC CDR3；以及（b）V_L，其包含SEQ

ID NO: 9之LC CDR1、SEQ ID NO: 11之LC CDR2，以及SEQ ID NO: 13之HC CDR3，或其抗原結合片段。

【0073】 在部分具體實施例中，本發明之抗HSV抗體具有：（a）VH，其包含SEQ ID NO: 2之HC CDR1、SEQ ID NO: 4之HC CDR2，以及SEQ ID NO: 6之HC CDR3；以及（b）V_L，其包含SEQ ID NO: 9之LC CDR1、SEQ ID NO: 11之LC CDR2，以及SEQ ID NO: 13之HC CDR3，可包含V_H，其包含SEQ ID NO: 15或實質上與其相同之胺基酸序列，以及V_L，其包含SEQ ID NO: 16或實質上與其相同之胺基酸序列。具體而言，本發明之抗HSV抗體包括V_H，其包含與SEQ ID NO:15具有至少80%（例如，82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%或99%）相同性之胺基酸序列，以及V_L，其包含與SEQ ID NO:16具有至少80%（例如，82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%或99%）相同性之胺基酸序列。

【0074】 在部分具體實施例中，本發明之抗HSV抗體為mAb E425之功能性變體，其特徵在於包含：（a）VH，其包含SEQ ID NO: 18之HC CDR1、SEQ ID NO: 20之HC CDR2，以及SEQ ID NO: 22之HC CDR3；以及（b）V_L，其包含SEQ ID NO: 24之LC CDR1、SEQ ID NO: 26之LC CDR2，以及SEQ ID NO: 28之HC CDR3，或其抗原結合片段。

【0075】 在部分具體實施例中，本發明之抗HSV抗體具有：（a）VH，其包含SEQ ID NO: 18之HC CDR1、SEQ ID NO: 20之HC CDR2，以及SEQ ID NO: 22之HC CDR3；以及（b）V_L，其包含SEQ ID NO: 24之LC CDR1、SEQ ID NO: 26之LC CDR2，以及SEQ ID NO: 28之HC CDR3，可包含V_H，其包含SEQ ID NO: 30或實質上與其相同之胺基酸序列，以及V_L，其包含SEQ ID NO: 31或實質上與

其相同之胺基酸序列。具體而言，本發明之抗HSV抗體包括V_H，其包含與SEQ ID NO: 30具有至少80%（例如，82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%或99%）相同性之胺基酸序列，以及V_L，其包含與SEQ ID NO: 31具有至少80%（例如，82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%或99%）相同性之胺基酸序列。

【0076】 在部分具體實施例中，本發明之抗HSV抗體為mAb Y571之功能性變體，其特徵在於包含：（a）VH，其包含SEQ ID NO: 2之HC CDR1、SEQ ID NO: 33之HC CDR2，以及SEQ ID NO: 6之HC CDR3；以及（b）V_L，其包含SEQ ID NO: 35之LC CDR1、SEQ ID NO: 11之LC CDR2，以及SEQ ID NO: 38之HC CDR3，或其抗原結合片段。

【0077】 在部分具體實施例中，本發明之抗HSV抗體具有：（a）VH，其包含SEQ ID NO: 2之HC CDR1、SEQ ID NO: 33之HC CDR2，以及SEQ ID NO: 6之HC CDR3；以及（b）V_L，其包含SEQ ID NO: 35之LC CDR1、SEQ ID NO: 11之LC CDR2，以及SEQ ID NO: 38之HC CDR3，可包含V_H，其包含SEQ ID NO: 40或實質上與其相同之胺基酸序列，以及V_L，其包含SEQ ID NO: 41或實質上與其相同之胺基酸序列。具體而言，本發明之抗HSV抗體包括V_H，其包含與SEQ ID NO: 40具有至少80%（例如，82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%或99%）相同性之胺基酸序列，以及V_L，其包含與SEQ ID NO: 41具有至少80%（例如，82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%或99%）相同性之胺基酸序列。

【0078】 本發明之抗HSV抗體亦包括由編碼如本文所述之相關V_H或V_L胺基酸序列之多核苷酸序列所編碼之任何以重組方式（工程改造）衍生的抗體。

【0079】術語「實質上相同」可指變體之相關胺基酸序列（例如，在FRs、CDR、V_H或V_L中）與參考抗體相比幾乎無差異，使得變體相對於參考抗體具有實質上類似的結合活性（例如，親和力、特異性或兩者）及生物活性。此變體可能包括較小的胺基酸變化。可理解的是，多胜肽可能具有數量有限的變化或修飾，彼等可在與其活性或功能無關之多胜肽的某個部分內進行，但仍會產生具有可接受水平之等效或類似生物活性或功能的變體。在一些實例中，胺基酸殘基變化為保留性胺基酸取代，意指胺基酸殘基與另一胺基酸殘基具有類似之化學結構，而對多胜肽功能、活性或其他生物作用的影響較小或實質上無影響。通常，與CDR區相比，FR區可進行相對更多的取代，只要其等不會對抗體之結合功能及生物活性產生不利影響（例如，相較於原始抗體，結合親和力降低超過50%）。在部分具體實施例中，在參考抗體與變體之間，序列相同性可為約80%、82%、84%、85%、86%、88%、90%、92%、94%、95%、96%、98%，或99%或更高。可根據本領域普通技術人員已知之用於改變多胜肽序列的方法製備變體，例如結合此類方法之該等參考文獻，例如，Molecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook等人，第二版，Cold Spring Harbor Laboratory Press，Cold Spring Harbor，New York，1989。舉例而言，胺基酸之保留性取代包括在下列群組內之胺基酸之間進行的取代：（i）A、G；（ii）S、T；（iii）Q、N；（iv）E、D；（v）M、I、L、V；（vi）F、Y、W；以及（vii）K、R、H。

【0080】本文所述之抗體可為動物抗體（例如，小鼠衍生之抗體）、嵌合抗體（例如，小鼠-人類嵌合抗體）、人源化抗體，或人類抗體。本文所述之抗體亦可包括其等之抗原結合片段，例如，Fab片段、F(ab')2片段、Fv片段、單鏈

Fv（scFv），以及$(scFv)_2$。抗體或其等之抗原結合片段可藉由本領域已知之方法製備。

【0081】 **III. 抗體之製備**

【0082】 本領域之許多常規方法可用於獲得抗體或其抗原結合片段。

【0083】 在部分具體實施例中，本文提供之抗體可藉由常規雜交瘤技術製備。通常，可選地與載體蛋白耦接及/或與佐劑混合之標靶抗原可用於使宿主動物進行免疫以產生結合至該抗原的抗體。收取分泌單株抗體之淋巴球並與骨髓瘤細胞融合以產生雜交瘤。隨後，篩選以此方式形成的雜交瘤殖株，以確定及選擇分泌所需單株抗體之該等雜交瘤殖株。

【0084】 在部分具體實施例中，本文提供之抗體可經由重組技術製備。在相關方面中，亦提供編碼所揭示胺基酸序列之分離的核酸，以及包含此類核酸之載體，以及以該核酸轉形或轉染的宿主細胞。

【0085】 舉例而言，可將包含編碼此類抗體之重鏈及輕鏈可變區之核苷酸序列的核酸經由常規技術選殖至表達載體（例如，細菌載體，例如大腸桿菌載體、酵母菌載體、病毒載體，或哺乳動物載體）中，並可將任何載體導入適用之細胞（例如，細菌細胞、酵母菌細胞、植物細胞，或哺乳動物細胞）中以表達抗體。哺乳動物宿主細胞株之實例為人類胚胎腎細胞株（293細胞）、幼倉鼠腎細胞（BHK細胞）、中國倉鼠卵巢細胞（CHO細胞）、非洲綠猴腎細胞（VERO細胞），以及人類肝細胞（Hep G2細胞）。用於表達本文所述抗體之重組載體通常含有編碼抗體胺基酸序列的核酸，該核酸可操作地連接至組成型或誘導型啟動子。典型的載體含有用於調節編碼抗體之核酸表達的轉錄及轉譯終止子、起始序列，以及啟動子。載體可選地含有用於原核及真核系統的選擇標記。在一些實例中，重鏈

及輕鏈編碼序列皆包括在相同的表達載體中。在其他實例中，抗體之每條重鏈及輕鏈係選殖至單獨載體中並分開產生，其隨後可在適用條件下培養以進行抗體組裝。

【0086】 用於表達本文所述抗體之重組載體通常含有編碼抗體胺基酸序列的核酸，該核酸可操作地連接至組成型或誘導型啟動子。重組抗體可在原核或真核表達系統中產生，例如細菌、酵母菌、昆蟲，以及哺乳動物細胞。典型的載體含有用於調節編碼抗體之核酸表達的轉錄及轉譯終止子、起始序列，以及啟動子。載體可選地含有用於原核及真核系統的選擇標記。可進一步分離或純化所產生之抗體蛋白，以獲得實質上均質的製備物，其係用於進一步之試驗及應用。適用之純化程序，例如，可包括在免疫親和性或離子交換管柱上的分離、乙醇沉澱、十二烷基硫酸鈉聚丙烯醯胺凝膠電泳（SDS-PAGE）、高效能液相層析術（HPLC）、硫酸銨沉澱，以及凝膠過濾。

【0087】 當需要全長抗體時，本文所述之任何V_H及V_L鏈的編碼序列可連接至免疫球蛋白之Fc區的編碼序列，從而所得之編碼全長抗體重鏈及輕鏈之基因可在適用之宿主細胞（例如，植物細胞、哺乳動物細胞、酵母菌細胞，或昆蟲細胞）中表達及組裝。

【0088】 抗原結合片段可經由常規方法製備。舉例而言，$F(ab')_2$片段可藉由全長抗體分子之胃蛋白酶消化生成，而Fab片段可藉由還原$F(ab')_2$片段之雙硫鍵而產生。或者，此類片段亦可經由重組技術製備，其係藉由在適用之宿主細胞中表達重鏈及輕鏈片段，並在體內或體外使其等組裝以形成所需之抗原結合片段。單鏈抗體可經由重組技術製備，其係藉由連接編碼重鏈可變區之核苷酸序列與編碼輕鏈可變區之核苷酸序列。較佳地，在兩個可變區之間併入撓性連接子。

【0089】 **IV. 組合物**

【0090】 根據本發明，抗HSV抗體可與醫藥上可接受之載體一起配製成組合物，其係用於輸送及吸收。

【0091】 如本文所用，「醫藥上可接受」意指載體與組合物中之活性成分相容，且較佳為可穩定該活性成分，並對接受個體具有安全性。該載體可為活性成分之稀釋劑、載具、賦形劑，或基質。通常，包含如本文所述之抗HSV抗體以作為活性成分的組合物可為溶液形式，例如水溶液（例如，鹽溶液，或其可以粉末形式提供）。組合物可進一步含有所需之醫藥上可接受輔助物質以近似於生理條件，例如，pH調節劑及緩衝劑，例如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉等。組合物之形式可為懸浮劑、洗劑、溶液、無菌注射液，以及包裝粉末。本發明之組合物可經由任何生理上可接受之途徑輸送，例如腸胃外（例如，肌內、靜脈內、皮下，以及腹腔）及鼻內方法。在某些具體實施例中，本發明之組合物作為液體可注射製劑投予，其可作為即用劑型或作為可重構之穩定粉末提供。

【0092】 **V. 治療**

【0093】 本發明提供一種藉由投予如本文所述之抗HSV抗體而治療抗藥性及/或復發型HSV感染的方法。本發明之方法可有效減輕由HSV感染引起之症狀、延緩復發率及/或降低復發頻率。本發明之方法可有效減輕由HSV感染引起之症狀、延緩復發率及/或降低復發頻率。

【0094】 如本文所用，術語「抗藥性」可表明病毒在暴露於一或多種抗病毒藥物時能夠存活。具體而言，對於抗病毒藥物之抗藥性可表明病毒複製不被正常量的抗病毒藥物抑制，或者尚未顯示藥劑針對病毒的臨床功效。術語「多重抗藥性」可指對一種以上的抗病毒藥物具有抗藥性的病毒。

【0095】在部分具體實施例中，抗藥性HSV病毒株之酪胺酸激酶（TK）或DNA聚合酶具有突變。在部分具體實施例中，病毒株對選自由以下所組成群組之至少一者具有抗性：阿昔洛韋（ACV）、泛昔洛韋（famciclovir，FCV）、噴昔洛韋（penciclovir，PCV）、伐昔洛韋（valacyclovir，VCV）、脫氧尿苷（trifluridine，TFD）、膦甲酸（foscarnet）（膦醯基-甲酸（phosphono-formic acid，PFA））及西多福韋（CDV）。在部分具體實施例中，病毒株包括臨床分離病毒株，諸如HSV-1 RH（美國起源）、HSV-1貝塞斯達（美國起源）、HSV-2 MO（美國起源）、HSV-2貝塞斯達（美國起源）、HSV-2 JA-1（亞洲起源）、HSV-2 JA-2（亞洲起源）、HSV-2 JA-3（亞洲起源）、HSV-2 poly-mut（聚合酶突變體）、HSV-2 C7（TK突變體）、C8（TK突變體）、IC（ACV抗性）。在部分具體實施例中，病毒株包括臨床分離病毒株（德國起源），諸如HSV-1 R2、R4、R7、R8、R9、R10、R11及R13，以及HSV-2 R5、R6及R14。

【0096】使用如本文所述抗HSV抗體之本發明方法可有效針對抗藥性HSV感染。在部分具體實施例中，如本文所述之抗HSV抗體針對幾種抗藥性HSV病毒株可達到低的IC_{50}值（諸如1 nM至30 nM），其效力比阿昔洛韋的高出3倍或更多（例如，5倍、10倍、20倍、50倍、100倍、250倍、500倍、1,000倍、2,500倍、5,000倍或更多），阿昔洛韋針對幾種抗藥性HSV病毒株可提供高的IC_{50}值（諸如100 nM至35,000或更多）。在部分具體實施例中，以單一劑量15至50 mg/kg的量投予如本文所述之抗HSV抗體可有效保護患有抗藥HSV感染的動物免於死亡。

【0097】如本文所用，術語「減輕症狀」或「症狀減輕」可指減輕或消除疾病或其他異常狀態之一或多個症狀的活性藥劑。疾病的症狀嚴重程度可藉由

本領域已知之任何適用指數或評分而確定。一般而言，更高水平的指數或更高的評分表明疾病的嚴重程度更高。在部分具體實施例中，具有HSV感染之動物所觀察到的臨床疾病及臨床症狀可評分如下：0分為無病灶；1分為僅紅斑；2分為單個或少數水皰；3分為潰瘍性病灶；且4分為除了3分的病灶以外的異常運動。在部分具體實施例中，具有HSV感染之動物所觀察到的臨床疾病及臨床症狀可評分如下：0分為正常；1分為外生殖器輕微發紅；2分為外生殖器紅腫，及/或膿/黏液；3分為外生殖器嚴重腫脹，伴隨膿/黏液，且周圍區域有些脫毛（alopecia）；4分為生殖器組織潰瘍、紅腫；5分為潰瘍加重、紅腫、後肢麻痺；且6分為死亡。在部分具體實施例中，相較於本領域普通技術人員及/或醫療專業人員（例如，醫師）將期望患病的個體或具有類似身體特徵及病史之群體的患病水平指數或患病評分，症狀減輕可包括此類指數的水平降低或分數降低例如5%、10%、15%、20%、25%、30%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或更多。在部分具體實施例中，症狀減輕可指疾病或其他異常狀態的一或多種感知症狀減輕至正常狀態。

【0098】 如本文所用，「復發型感染」可指在先前/原發型感染事件被認為治癒後在患者中再次或重復發生感染，例如第二次、第三次或後續的感染發作。正常而言，第一次出現症狀時稱為初步或初次發作，而後續的發作稱為復發。在臨床上，復發型HSV感染可表明病灶內HSV的重新活化與血清中抗體的相同。患者歷經復發型感染可指病毒再次發生反應。在特定具體實施例中，有些患有生殖器皰疹的患者可能每個月經歷一或多次復發；有些每二至四個月復發一次，且有些每四個月復發一次以內。在特定具體實施例中，有些患有口腔皰疹的患者每個月復發一或多次，有些每二至四個月復發，且有些每四個月復發一次以內。

【0099】如本文所用，術語「治療復發型HSV感染」可指在感染個體中之一或多種復發型病毒症狀之嚴重性、頻率、持續時間及/或數量的減少，或者一群個體之一或多種復發型病毒症狀之平均值或中位數嚴重性、頻率、持續時間及/或數量的減少。在部分具體實施例中，投予如本文所述之抗HSV抗體可有效延緩復發發生率。在部分具體實施例中，投予如本文所述之抗HSV抗體可有效減少復發數量或頻率。在某些實例中，當將本文所述之抗HSV抗體向患有皰疹病灶之患者群體投予時，在停止治療之後，在至少一個月的中位時間內不出現臨床症狀。較佳地，無復發時間大於2-3個月。

【0100】本文所用之術語「有效量」意指在受到治療之個體或細胞中賦予所需生物效果之活性成分的量。舉例而言，如本文所述，有效量可為作為活性劑之抗HSV抗體的量，其可提供減輕HSV感染的症狀及/或延緩HSV感染的復發。有效量可根據各種原因而改變，例如投予途徑及頻率、接受該醫藥之個體的體重及物種，以及投予目的。本領域技術人員可基於本文揭示內容、建立之方法，以及其等自身經驗來確定每一情況下的劑量。

【0101】在部分具體實施例中，如本文所述之抗HSV抗體係以個體每公斤體重0.01至100 mg，特別是0.1至100 mg，更特別是1至80 mg，且甚至更特別是10至50 mg之劑量範圍投予。在某些實例中，如本文所述之抗HSV抗體係以1至10 mg/kg之劑量範圍投予，例如1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg，或10 mg/kg。

【0102】在部分具體實施例中，抗體以整個劑量包括在組合物中，並以單一劑量投予個體。一般而言，抗體越早投予越好。在部分具體實施例中，抗體在感染過程的早期投予，例如在感染後10天（例如，10天、9天、8天、7天、6天、

5天、4天、3天、2天或1天）之內投予。較佳地，抗體在感染後5天（例如，5天、4天、3天、2天或1天）之內投予。

【0103】欲藉由本文所述治療方法治療之個體可為哺乳動物，更佳為人類。哺乳動物包括（但不限於）農場動物、運動動物、寵物、靈長類、馬、狗、貓、小鼠及大鼠。需要治療之人類個體可為患有、處於風險中或懷疑患有標靶疾病/病症的人類患者。懷疑患有任何此類標靶疾病/病症之個體可能表現出疾病/病症之一或多個症狀。處於疾病/病症風險中之個體可為具有該疾病/病症之一或多個風險因子的個體。在部分具體實施例中，個體為感染HSV的患者或免疫系統低下的患者，諸如嬰兒、孕婦、癌症患者、器官移植接受者，以及人類免疫缺陷病毒（HIV）帶原者。在部分具體實施例中，個體為感染HSV且小分子藥物控制不良的患者。

【0104】在部分具體實施例中，在潛伏期（早期/無症狀階段）內向有需求之個體投予如本文所述之抗HSV抗體。典型上，在症狀出現前HSV-1及HSV-2的潛伏期為2至12天。因此，在某些實例中，在感染後10天內（諸如10天、9天、8天、7天、6天、5天、4天、3天、2天或1天）向有需求之個體投予如本文所述之抗HSV抗體。

【0105】在部分具體實施例中，在症狀出現後向有需求之個體投予如本文所述之抗HSV抗體。在某些實例中，在初步或初次發作期間出現症狀後向有需求之個體投予如本文所述之抗HSV抗體。在某些實例中，在復發期期間出現症狀後向有需求之個體投予如本文所述之抗HSV抗體。在某些實例中，在感染後10天或之後（諸如12天、15天、20天、25天、30天或更久）向有需求之個體投予如本文所述之抗HSV抗體。

【0106】 在部分具體實施例中，以低頻率向有需求之個體投予如本文所述之抗HSV抗體。在部分具體實施例中，如本文所述之抗HSV抗體係每週或較不頻繁地（例如，每2週、每3週、每4週、每5週、每6週、每7週、每8週或較不頻繁地）投予。在部分具體實施例中，如本文所述之抗HSV抗體在1至3個月期間內投予一次，例如每個月一次、每兩個月一次，或每三個月一次。

【0107】 在部分具體實施例中，投予如本文所述之抗HSV抗體可有效減少復發次數或頻率。在一些實例中，相較於投予多劑量小分子抗病毒藥物的復發次數超過3次（例如4或5次），在復發期期間投予單一劑量抗HSV抗體後30天的復發次數減至3次或以下（參見圖14B）。

【0108】 本發明藉由下列實施例進一步說明，其等之提供目的出於說明而非限制。鑑於本揭示內容，本領域之技術人員應理解到，在不脫離本發明之精神及範疇的情況下，可對所揭示之特定具體實施例進行許多改變且仍獲得相似或類似的結果。

【0109】 **實施例**

【0110】 **實施例1：藉由表面電漿共振（SPR）分析測定UB-621與重組gD之結合親和力**

【0111】 UB-621（抗HSV-gD mAb）與重組gD結合之動力學分析係藉由表面電漿共振（SPR）技術進行，其使用Biacore X100儀器。首先藉由胺基耦合將抗人類IgG Fc片段抗體固定在CM5金感應器晶片表面。UB-621在運行緩衝液中稀釋至5 mg/mL（兩倍系列稀釋，6.25至100 nM），並由CM5晶片上的抗FC抗體捕獲。將在HBS-EP緩衝液中稀釋之gD樣本注入，包括參考池。使用1:1模型自動

地計算解離速率常數（kd）、結合速率常數（ka）及平衡解離速率常數（KD），並使用Biacore評估軟體計算穩態親和力。

【0112】 UB-621之KD平均值估計為1.35 x 10^{-10} M（圖1）。

【0113】 實施例2：UB-621針對HSV-1及HSV-2實驗室病毒株感染之中和作用

【0114】 首先藉由細胞存活力試驗在Vero細胞中研究UB-621針對HSV感染的效力，並以IC_{50}及IC_{90}表示。四種受測的實驗室HSV病毒株為HSV-1 KOS、HSV-1 RE、HSV-2 333及HSV-2 G。將病毒株在室溫下與一系列濃度的UB-621混合一小時。隨後，將混合物等分分配至接種有Vero細胞的96孔盤中。在37°C下培養48小時之後，以PBS洗滌培養盤一次，且活細胞以1% Alamar藍培養1小時。在530 nm及590 nm下測量螢光，以計算細胞死亡百分比。

【0115】 UB-621以高效力完全地中和所有的實驗室HSV-1及HSV-2病毒株（圖2），如低水平的IC_{50}及IC_{90}所示（表2）。

【0116】 表2：UB-621以低的IC_{50}值及IC_{90}值抑制實驗室HSV-1及HSV-2病毒株對Vero細胞的感染

IC_{50}	HSV-1 RE	HSV-1 KOS	HSV-2 333	HSV-2 G
μg/mL	0.31	1.51	1.06	0.85
nM	2.07	10.07	7.07	5.67
IC50	HSV-1 RE	HSV-1 KOS	HSV-2 333	HSV-2 G
μg/mL	0.31	1.51	1.06	0.85
nM	2.07	10.07	7.07	5.67

【0117】 實施例3：UB-621對生殖器HSV-2感染之治療效果

【0118】 3.1 感染症狀出現前之感染後治療

【0119】將6-8週大的雌性BALB/c小鼠用於HSV-2陰道內感染模型（Marshak JO等人，2014）。將小鼠隨機分配至hIgG對照組及UB-621治療組（n = 6）。在HSV-2陰道內感染前第4天及第1天，小鼠在上背部皮下注射2.5 mg黃體素。隨後，小鼠陰道內接種10 μL的病毒懸浮液（HSV-2病毒株333，1×10^5 PFU）。在感染後第1天，藉由皮下注射向每隻小鼠投予300 μg的UB-621（UB-621治療組）或等量的人類IgG（hIgG對照組）。在感染後第1、2、3、4、5、6、7、8、10及12天對生殖器感染的臨床徵象進行評分，其係根據綜合量表進行0至5分的評分（Gill N等人，2005）：0分為無感染徵象；1分為外生殖器輕微發紅；2分為外生殖器紅腫，及/或膿/黏液；3分為外生殖器嚴重腫脹，伴隨膿/黏液，且周圍區域有些脫毛（alopecia）；4分為生殖器組織潰瘍、紅腫；5分為潰瘍加重、紅腫、後肢麻痺；6分為死亡。

【0120】相較於HSV-2感染後第7天hIgG治療小鼠的得分5分，單一300 μg劑量的UB-621將生殖器症狀及徵象控制在2分之內（圖3A）。相較於hIgG治療的小鼠，UB-621治療的小鼠的存活時間延長了5.5天（12天對比6.5天）（圖3B）。

【0121】**3.2 感染症狀出現後之感染後治療**

【0122】將小鼠隨機分配至hIgG對照組及UB-621治療組（n = 3）。在HSV-2陰道內感染前第4天及第1天，小鼠在上背部皮下注射2.5 mg黃體素。隨後，小鼠陰道內接種10 μL的病毒懸浮液（HSV-2病毒株333，1×10^5 PFU）。在感染後第4天，藉由皮下注射向每隻小鼠投予300 μg的UB-621（UB-621治療組）或等量的人類IgG（hIgG對照組）。

【0123】 相較於HSV-2感染後第12天hIgG治療小鼠的得分5至6分，單一300 μg劑量的UB-621將生殖器症狀及徵象控制在3分（圖4A）。相較於hIgG治療的小鼠的中位存活時間為8天，UB-621治療的小鼠100%存活（圖4B）。

【0124】 實施例4：UB-621針對Vero細胞中HSV-1 RE TKnull及HSV-2 333 TKnull突變體病毒株之中和作用

【0125】 使用以兩種HSV實驗室突變體病毒株感染的Vero細胞來進行UB-621與阿昔洛韋（ACV）的比較研究，並藉由溶斑試驗分析抑制活性。藉由在TK基因中插入增強型綠色螢光蛋白（EGFP）而對野生型HSV-1 RE及HSV-2 333病毒株進行突變，使得所得HSV-1 RE TKnull及HSV-2 333 TKnull突變體對ACV具有抗性。種植在12孔盤中之Vero細胞在37°C下以HSV-1 RE突變體或HSV-2突變體（MOI = 0.01）感染75分鐘。隨後，感染的細胞在含有或不含一系列濃度之UB-621或ACV的培養基中培養24小時。計數病毒溶斑，並計算半最大抑制活性，以IC_{50}表示。

【0126】 UB-621以比ACV高得多的效力中和兩種病毒株（圖5A及5B）。UB-621以低水平的IC_{50}抑制感染，針對HSV-1 RE突變體為11.3 nM，且針對HSV-2 333突變體為28.1 nM（表3）。UB-621的IC_{50}值可表示比ACV高出1000倍的效力。

【0127】 表3：UB-621以遠低於ACV（阿昔洛韋）的IC_{50}值抑制兩種HSV-1 RE TKnull及HSV-2 333 TKnull病毒株

HSV (IC_{50})	UB-621	ACV	相對效力
HSV-1 RE TKnull	11.3 nM	> 100 nM	NA
HSV-2 333 TKnull	28.1 nM	> 100 nM	NA

【0128】 實施例5：UB-621針對臨床上衍生的HSV-1及HSV-2分離病毒株之中和作用

【0129】 5.1 美國和亞洲起源以及ACV抗性。

【0130】 將UB-621及ACV在抑制臨床上衍生的HSV-1及HSV-2分離病毒株的效力與美國、亞洲起源以及阿昔洛韋抗性的11種分離病毒株進行比較。經由細胞存活力試驗而調查4種美國分離病毒株（HSV-1貝塞斯達及HSV-1 RH；HSV-2貝塞斯達及HSV-2 RH）、3種亞洲分離病毒株（HSV-2 JA-1、HSV-2 JA-2及HSV-2 JA-3）以及4種ACV抗性分離病毒株（poly-mut、C7、C8及IC）。將病毒株與一系列濃度之UB-621或ACV在室溫下混合一小時。隨後，將混合物等分分配至接種有Vero細胞的96孔盤中。在37°C下培養48小時之後，以PBS洗滌培養盤一次，且活細胞以1% Alamar藍培養1小時。在530 nm及590 nm下測量螢光，以計算細胞死亡百分比。

【0131】 UB-621以高效力（低的IC_{50}及IC_{90}）中和所有的臨床HSV-1及HSV-2病毒株（圖6A、6B及6C），其比ACV高出至少500倍（表4）。

【0132】 表4：UB-621以遠低於ACV（阿昔洛韋）的IC50值及IC90值抑制臨床上衍生的美國和亞洲起源以及ACV抗性的HSV分離病毒株

類型	臨床HSV分離病毒株		UB-621	ACV	UB-621	ACV
	標識	其他資訊	IC_{50} (nM)		IC_{90} (nM)	
HSV-1	RH	美國起源	2.38	4,730	6.14	> 35,500
	貝塞斯達		1.87	3,620	9.52	> 35,500
HSV-2	MO		8.05	6,110	15.25	> 35,500
	貝塞斯達		13.6	> 35,500	22.4	> 35,500
	JA-1	亞洲起源	4.31	5,530	18.2	> 35,500
	JA-2		12.7	7,970	26.67	> 35,500
	JA-3		18.3	6,310	31.6	> 35,500
	poly-mut	聚合酶突變體	27.1	> 35,500	69.79	> 35,500
	C7		7.14	> 35,500	20.85	> 35,500

	C8	TK突變體	17.9	> 35,500	36.2	> 35,500
	IC	ACV抗性	11.4	> 35,500	20.85	> 35,500

【0133】 **5.2 德國起源及其他抗藥性。**

【0134】 將濃度從250至0 nM的連續稀釋的UB-621與病毒負荷量為100 $TCID_{50}$的抗藥性HSV-1或HSV-2分離病毒株培養在37℃下的細胞培養基中1小時。隨後，將抗體病毒接種物施加至生長在96孔盤中的Vero細胞單層。在培養48小時後，藉由光學顯微鏡進行細胞病變效應（CPE）評分。將病毒完全中和所需之抗體濃度定義為中和效價（neutralizing titer）。

【0135】 相較於該等以低至高μM之IC_{50}水平抑制HSV的小分子抗病毒藥物，UB-621可以非常低之濃度（範圍為7.8至31.3 nM）完全地中和所有受測藥物敏感性或單一或多重抗藥性臨床HSV分離病毒株（HSV-1，其包括R2、R4、R7、R8、R9、R10、R11及R13）及HSV-2分離病毒株（R5、R6及R14）（圖7）。UB-621的中和功效與病毒株來源及抗藥性狀態無關。

【0136】 **實施例6：UB-621針對小鼠中ACV抗性HSV-1臨床分離病毒株之感染的功效研究。**

【0137】 將BALB/c小鼠分成3組，每組6隻小鼠。在麻醉每隻小鼠後，以針劃破每隻小鼠的右眼角膜，並施加5 μL的病毒接種物，內含5×10^6 pfu的ACV抗性HSV-1臨床分離病毒株。在感染後第1天，藉由皮下注射向每隻指定的小鼠投予一劑的UB-621（50 mg/kg）或人類IgG（50 mg/kg）。在感染後第1天及第2天，藉由口腔胃管灌食法每天兩次向每隻指定的小鼠投予125 mg/kg的阿昔洛韋（ACV）。所有小鼠在感染後第3天犧牲，並收取小鼠右眼、三叉神經節及大腦，並以溶斑試驗測定組織中的病毒負荷量。

【0138】 相較於人類IgG（對照）治療，50 mg/kg的UB-621顯著減少眼睛（病毒接種部位）中的病毒複製（圖8）。ACV治療組與對照組之間無顯著差異。然而，此種HSV臨床分離病毒株難以在所有小鼠的神經組織（三叉神經節及大腦）中傳播及複製，因此未評估此等組織中的藥效差異。

【0139】 實施例7：UB-621針對小鼠中ACV抗性HSV-2臨床分離病毒株之感染的功效研究

【0140】 7.1 HSV-2臨床分離株IC病毒株

【0141】 如先前所報導，在攻擊（challenge）前第4天及第1天，藉由皮下注射給予6-8週大雌性BALB/c小鼠0.1 ml的含有2.5 mg黃體素的懸浮液，以增加對陰道HSV感染的易感受性。隨後，動物以陰道內接種10 μL的含有1×10^6 pfu的HSV-2臨床分離株IC病毒株的懸浮液（圖9）。在感染後第1天，動物以皮下注射投予單一劑量的UB-621，或在第1-5天口服多個劑量的ACV。隨後，每日追蹤動物，持續至少15天。陰道炎之嚴重性係藉由綜合量表進行0至6分的評分。

【0142】 15 mg/kg至50 mg/kg之劑量水平的UB-621完全保護小鼠免受病毒感染引起的死亡（圖9A）。相較於鹽液對照小鼠及ACV治療小鼠，單一劑量的UB-621以劑量依賴性方式顯著控制生殖器症狀（圖9B）。

【0143】 7.2 HSV-2臨床分離株pol-mut病毒株

【0144】 使用其他臨床分離株pol-mut病毒株來進行單獨研究。簡言之，動物以陰道內接種10 μL的含有1×10^6 pfu的HSV-2臨床分離株pol-mut病毒株的懸浮液（圖10）。在感染後第1天，動物以皮下注射投予單一劑量的UB-621，或在第1-5天口服多個劑量的ACV。隨後，每日追蹤動物，持續至少15天。

【0145】 在UB-621對臨床分離株pol-mut病毒株的功效評估研究中觀察到類似的結果。15 mg/kg至50 mg/kg之劑量水平的UB-621完全保護小鼠免於死亡（圖10A）。相較於鹽液對照小鼠，單一劑量的UB-621以劑量依賴性方式顯著控制生殖器症狀（圖10B）。

【0146】 實施例8：藉由UB-621抑制HSV-1及HSV-2細胞間傳播

【0147】 如先前所述的（Krawczyk A，等，2013）並伴隨修改，調查了UB-621對細胞間之傳播的抑制。簡言之，以每孔1 x 10^5個細胞將Vero細胞接種在24孔盤上。以每孔200 $TCID_{50}$ HSV-1-或HSV-2-ΔgE-GFP報導病毒感染匯合的細胞培養物。在培養2小時後，移除接種培養基，將細胞培養物與連續稀釋的UB-621（0 – 1000 nM）一起培養。在培養2天後，藉由螢光顯微鏡檢查溶斑形成。僅以2% DMEM作為陰性對照，並以抗gB mAb H1817（Pereira L等人，1989）作為陽性對照。藉由螢光顯微鏡評估溶斑形成。

【0148】 HSV-1及HSV-2的溶斑形成隨著UB-621濃度的增加而減少。在1000 nM（150 μg/mL）的UB-621濃度下觀察到HSV-1的完全中和（圖11A）。UB-621清楚地顯示出針對HSV-2的溶斑減少效果，其為細胞間傳播抑制活性的證據（圖11B）。

【0149】 實施例9：藉由UB-621抑制BALB/c小鼠中HSV-1順行神經元間的傳播

【0150】 雌性BALB/c小鼠經由角膜接種HSV-1 RE病毒株以感染右眼，其劑量為每隻小鼠5 μL（含有1×10^6 pfu）。在感染後第1天，動物接受單一腹腔注射劑量（15 mg/kg）的UB-621。在感染後第5天犧牲動物（每組5隻（n = 5）），以分析右眼、右三叉神經節及全腦中的病毒負荷量。

【0151】結果表明，UB-621的存在可顯著抑制從眼睛到三叉神經節及大腦的神經元間的傳播（圖12）。

【0152】實施例10：UB-621對天竺鼠中復發型HSV-2感染之功效研究

【0153】不同於小鼠模型，天竺鼠生殖器模型表現出急性疾病及自發性復發。在第0天，雌性Hartley品系天竺鼠（200−300 g）在生殖道中感染了10^6 PFU的HSV-2病毒株333。為了研究UB-621功效及對復發的效果（圖13A及13B，以及圖14A及14B），當在HSV原發型及復發型感染中投劑時，在感染後第1天或第20天以皮下方式投予單一劑量的UB-621（30或60 mg/kg）。在感染後第1−7天或第20至26天，口服投予多個劑量的阿昔洛韋（125 mg/kg，每天兩次）。對照動物以皮下及口服途徑投予生理鹽液。藉由直接檢查外生殖器皮膚及動物活力來確定感染後症狀的嚴重性。每隻動物進行55天的每日觀察（在急性感染期內投劑；圖13A）或在治療後觀察40天（在復發感染期內投劑；圖14A），其係使用臨床評分：0分為無病灶；1分為僅紅斑；2分為單個或少數水皰；3分為潰瘍性病灶；且4分為除了3分的病灶以外的異常運動。當症狀評分為4分時，動物以人道方式犧牲。當臨床症狀比前一天更嚴重時，確定為復發。

【0154】結果證明，單一劑量的UB-621可有效地緩解陰道炎臨床症狀，不論是在原發型感染時（圖13A）或首次HSV復發後（圖14A）對感染動物投劑。相較於以鹽液或ACV治療，UB-621治療不僅延緩復發發生率，還減少了累積復發次數（圖13B及14B）。

【0155】3. 結論

【0156】 UB-621有效地中和野生型及抗藥性HSV-1及HSV-2（實施例2、4及5），且單一劑量的UB-621在HSV感染的小鼠及天竺鼠中可減輕疾病症狀並提高存活率（實施例3、6、7、9及10）。

【0157】 UB-621在所有23種抗藥性HSV臨床分離病毒株中可有效地抑制HSV體外複製，其中分離病毒株對幾種小分子藥物（例如，ACV、PFA）具有抗性（實施例5）。

【0158】 許多患者受到抗藥性HSV的感染，且需要使用較高劑量的小分子藥物來治療該疾病。同時，單一劑量的UB-621在抗藥性病毒株的原發型HSV感染中可減輕疾病症狀並提高存活率（實施例6及7）。

【0159】 當患者的免疫系統減弱或小分子藥物治療中斷時，有些患者可能會出現HSV的復發症狀。在HSV復發型天竺鼠模型中，原發型HSV感染階段的單一劑量UB-621顯示出強的治療效果（實施例10）。

【0160】 UB-621在動物中的顯著治療效果可能與HSV gD的中和作用及HSV細胞間傳播的抑制作用有關（實施例8及9）。

【0161】 目前尚未有核可用於HSV治療的mAb藥物，且小分子藥物存在許多限制及副作用。UB-621在動物模型中顯示出有效的治療功效，並可使感染抗藥性HSV病毒株且小分子藥物症狀控制不良的患者受益。

參考資料

Boado RJ, Zhou Q-H, Lu JZ, et al. Pharmacokinetics and brain uptake of a genetically engineered bifunctional fusion antibody targeting the mouse transferrin receptor. Mol Pharmacol 7:237–244 (2010).

Eddie C hang, Laurence Galle, David Maggs, D. Mark Estes, and William J. Mitchell. Pathogenesis of Herpes Simplex Virus Type 1 Induced Corneal Inflammation in Perforin Deficient Mice. (2000) Journal of Virology. 74: 11832 11840.

Gill N, Rosenthal KL, Ashkar AA. NK and NKT cell-independent contribution of interleukin-15 to innate protection against mucosal viral infection. J. Virol. 79:4470–4478 (2005).

Krawczyk A, Arndt MA, Grosse-Hovest L, Weichert W, Giebel B, Dittmer U, Hengel H, Jager D, Schneweis KE, Eis-Hubinger AM, Roggendorf M, Krauss J.Overcoming drug-resistant herpes simplex virus (HSV) infection by a humanized antibody. PNAS, USA 110:6760-6765 (2013).

Marshak JO, Dong L, Koelle DM, et al. The Murine Intravaginal HSV-2 Challenge Model for Investigation. Methods Mol Biol. 1144:305–327 (2014).

Pereira L, Ali M, Kousoulas K, Huo B, Banks T. Domain structure of herpes simplex virus 1 glycoprotein B: neutralizing epitopes map in regions of continuous and discontinuous residues. Virology 172:11-24 (1989).

Pepinsky RB, Shao Z, Ji B, et al. Wang, Q., Meng, G.,Walus, L., Lee, X., Hu, Y., Graff, C., Garber, E., Meier, W., and Mi, S. Exposure levels of anti-LINGO-1 Li81 antibody in the central nervous system and dose-efficacy relationships in rat spinal cord remyelination models after systemic administration. J. Pharmacol. Exp. Ther. 339:519–529 (2011).

【符號說明】無

【生物材料寄存】無

```
<?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="20240226-UB0002TW-中文序列表
.xml" softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.1.1" productionDate="2024-
02-26">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112133385</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-09-01</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>UB0002TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/403,408</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-09-02</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">聯合生物製藥股份有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>United BioPharma, Inc.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">單純皰疹病毒感染的治療 (TREATMENT OF HERPES
SIMPLEX VIRUS INFECTION)</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>41</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MAQVTLKQSGAEVKKPGSSVKVSCTAS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
 <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="q3">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGTLRTYGVS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WVRQAPGQGLEWLG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
 <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="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RTIPLFGKTDYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RVTITADKSMDTSFMELTSLTSEDTAVYYCAR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DLTTLTSYNWWDL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>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="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <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="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQSVTSSQLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
 <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="q11">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQQKPGQAPRLLIS</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="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GASNRAT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <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="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYGSSPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FGGGTKVEIKRAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAQVTLKQSGAEVKKPGSSVKVSCTASGGTLRTYGVSWVRQAPGQGLEWLGRTIPLFGKTDY
AQKFQGRVTITADKSMDTSFMELTSLTSEDTAVYYCARDLTTLTSYNWWDLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence
>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..110</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSQLAWYQQKPGQAPRLLISGASNRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPTFGGGTKVEIKRAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>27</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..27</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MAQVQLQQSGAGVKKPGSSVRVSCSAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <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="q19">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGTLRTYALS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>14</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..14</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WVRQVPGQGFEWMG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <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="q21">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RIIPMFGKTDYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
```

```
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RLSITADKSMDTGFMELTSLTSEDTAVYYCAR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>DLTTLTSYNWLDI</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ETTLTQSPGTLSLSPGERATLSC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <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="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>RASQSVSSNYLA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <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="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQKKPGQAPRLLIY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <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="q27">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GASSRAT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GIPDRFSGSGSGTDFTLTINRLEPEDFAVYYC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <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="q29">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYGRSPT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FGQGTKVEIKRAA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>124</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..124</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q31">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MAQVQLQQSGAGVKKPGSSVRVSCSASGGTLRTYALSWVRQVPGQGFEWMGRIIPMFGKTDY
AQKFQGRLSITADKSMDTGFMELTSLTSEDTAVYYCARDLTTLTSYNWLDIWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence
>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="31">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ETTLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSNYLAWYQKKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDR
FSGSGSGTDFTLTINRLEPEDFAVYYCQQYGRSPTFGQGTKVEIKRAA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="32">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>25</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..25</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>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="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GTIPLFGKTDYAQKFQG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>23</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..23</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ETTLTQSPGILSLSPGDRATLSC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <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="q37">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RASQSVGSVNLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <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="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WYQQRPGQAPRLLIH</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>32</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..32</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GIPDRFSGVGSGTDFTLTINRLEPDDFAVYYC</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <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="q40">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYGTSPIT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <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="q41">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>FGQGTRLEIKR</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..122</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLRTYGVSWVRQAPGQGLEWLGGTIPLFGKTDYAQ
KFQGRVTITADKSMDTSFMELTSLTSEDTAVYYCARDLTTLTSYNWWDLWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</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>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ETTLTQSPGILSLSPGDRATLSCRASQSVGSVNLAWYQQRPGQAPRLLIHGASNRATGIPDR
FSGVGSGTDFTLTINRLEPDDFAVYYCQQYGTSPITFGQGTRLEIKR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於治療抗藥性及/或復發型單純皰疹病毒（HSV）感染之方法，其包含向有需求之個體投予抗HSV抗體，其中該抗HSV抗體特異性地結合至單純皰疹病毒-1（HSV-1）及單純皰疹病毒-2（HSV-2）的醣蛋白D（gD）。

【請求項2】 如請求項1之方法，其中該抗HSV抗體可有效中和抗藥性HSV病毒株及/或抑制病毒傳播。

【請求項3】 如請求項1或2之方法，其中該抗HSV抗體包含

(a) 重鏈可變區（VH），其包含含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈互補決定區1（HC CDR1）、含有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列的重鏈互補決定區2（HC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈互補決定區3（HC CDR3）；以及

(b) 輕鏈可變區（VL），其包含含有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1（LC CDR1）、含有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2（LC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 13之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3（LC CDR3）。

【請求項4】 如請求項3之方法，其中

該VH包含SEQ ID NO: 15之胺基酸序列；及/或

該VL包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列。

【請求項5】 如請求項1或2之方法，其中該抗HSV抗體包含

(a) 重鏈可變區（VH），其包含含有SEQ ID NO: 18之胺基酸序列的重鏈互補決定區1（HC CDR1）、含有SEQ ID NO: 20之胺基酸序列的重鏈

互補決定區2（HC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 22之胺基酸序列的重鏈互補決定區3（HC CDR3）；以及

(b) 輕鏈可變區（VL），其包含含有SEQ ID NO: 24之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1（LC CDR1）、含有SEQ ID NO: 26之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2（LC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 28之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3（LC CDR3）。

【請求項6】 如請求項5之方法，其中

該VH包含SEQ ID NO: 30之胺基酸序列；及/或

該VL包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列。

【請求項7】 如請求項1或2之方法，其中該抗HSV抗體包含

(a) 重鏈可變區（VH），其包含含有SEQ ID NO: 2之胺基酸序列的重鏈互補決定區1（HC CDR1）、含有SEQ ID NO: 33之胺基酸序列的重鏈互補決定區2（HC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列的重鏈互補決定區3（HC CDR3）；以及

(b) 輕鏈可變區（VL），其包含含有SEQ ID NO: 35之胺基酸序列的輕鏈互補決定區1（LC CDR1）、含有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的輕鏈互補決定區2（LC CDR2），以及含有SEQ ID NO: 38之胺基酸序列的輕鏈互補決定區3（LC CDR3）。

【請求項8】 如請求項7之方法，其中

該VH包含SEQ ID NO: 40之胺基酸序列；及/或

該VL包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列。

【請求項9】 如請求項1至8中任一項之方法，其中該抗體為其抗原結合片段。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項之方法，其中該抗體係經人源化。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項之方法，其中該個體易感受抗藥性HSV病毒株或感染了抗藥性HSV病毒株。

【請求項12】 如請求項1至11中任一項之方法，其中該個體為免疫系統低下的患者。

【請求項13】 如請求項1至12中任一項之方法，其中該抗HSV抗體以單一劑量向個體投予。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項之方法，其中該抗HSV抗體在感染早期階段向個體投予。

【請求項15】 如請求項1至14中任一項之方法，其中該抗體以有效減輕由HSV感染引起之症狀的量投予。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項之方法，其中該抗體以有效延緩復發發生率及/或減少復發頻率的量投予。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項之方法，其中該抗HSV抗體在症狀出現後向個體投予。

【請求項18】 一種如請求項1至10中任一項所定義之抗HSV抗體或其組合物在有需求之個體中用於治療抗藥性及/或復發型HSV感染的用途。

【請求項19】 一種如請求項1至10中任一項所定義之抗HSV抗體在製造用於治療有需求之個體中抗藥性及/或復發型HSV感染之藥劑的用途。

【請求項20】 一種如請求項18之抗HSV抗體或其組合物的用途或如請求項19之抗HSV抗體的用途，其中

該個體易感受抗藥性HSV病毒株或感染了抗藥性HSV病毒株；

該個體為免疫系統低下的患者；

該抗HSV抗體以單一劑量向個體投予；

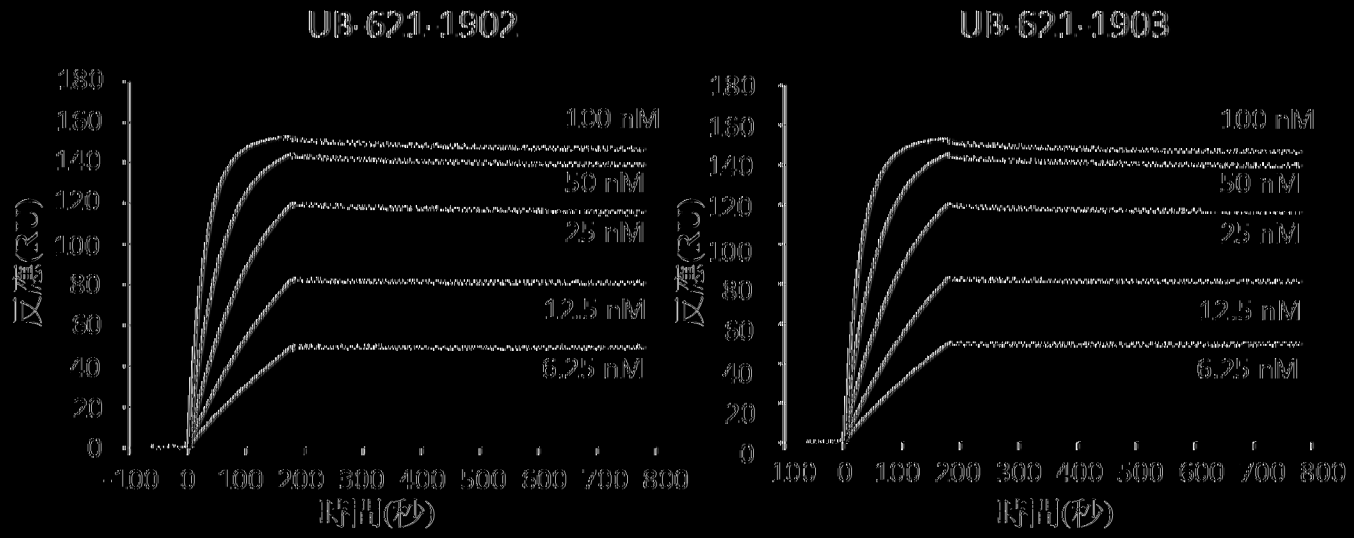
該抗HSV抗體在感染早期階段向個體投予；

其中該抗體以有效減輕由HSV感染引起之症狀的量投予；

其中該抗體以有效延緩復發發生率及/或減少復發頻率的量投予；及/或

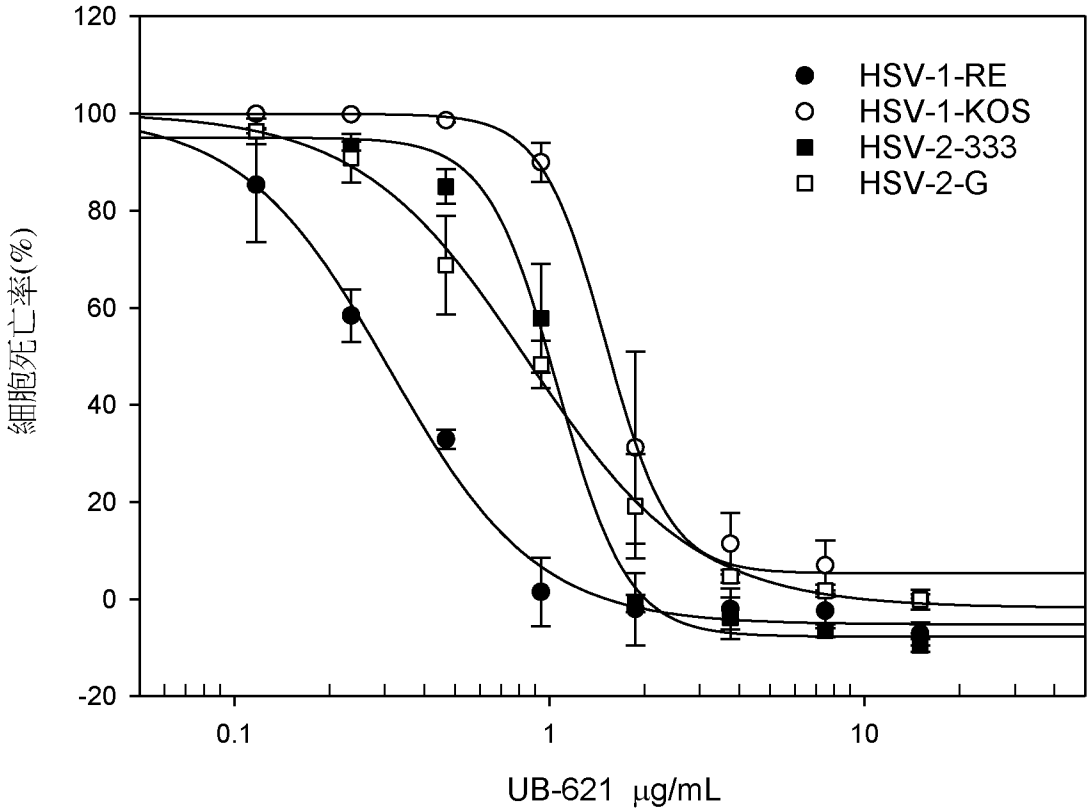
其中該抗HSV抗體在症狀出現後向個體投予。

【發明圖式】

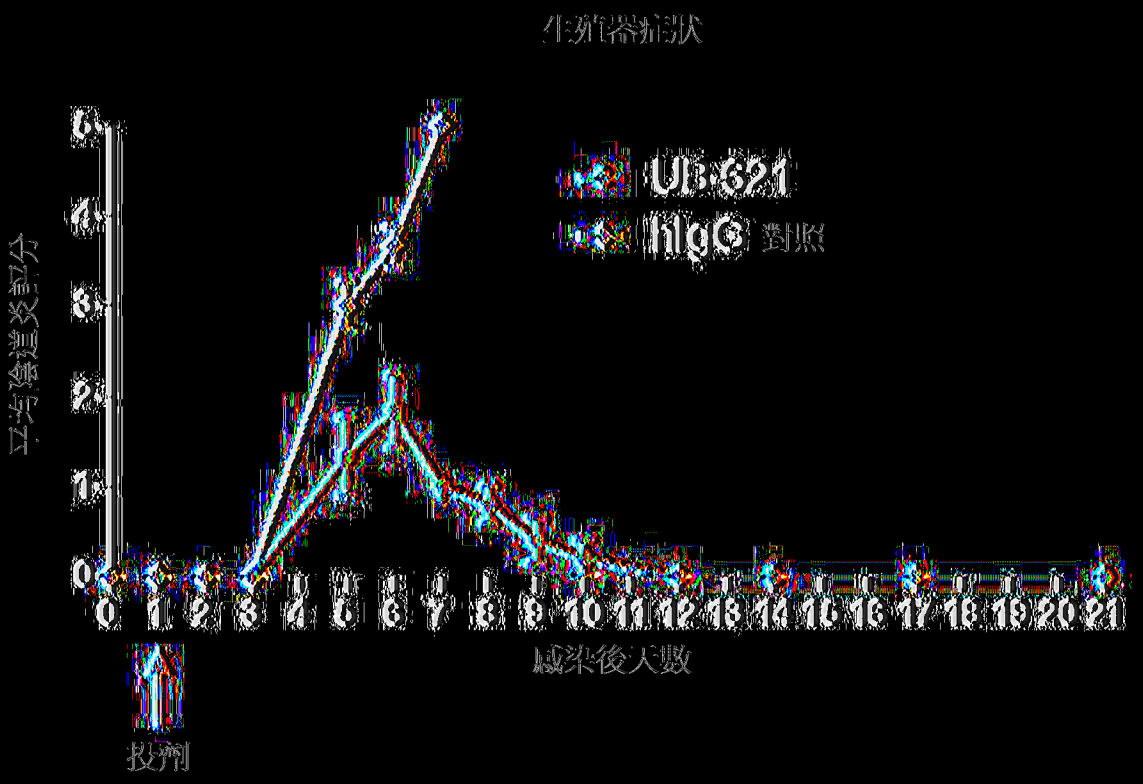


批號	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)
UB-621-1902	3.55×10^{5}	4.87×10^{-5}	1.37×10^{-10}
UB-621-1903	3.56×10^{5}	4.78×10^{-5}	1.34×10^{-10}

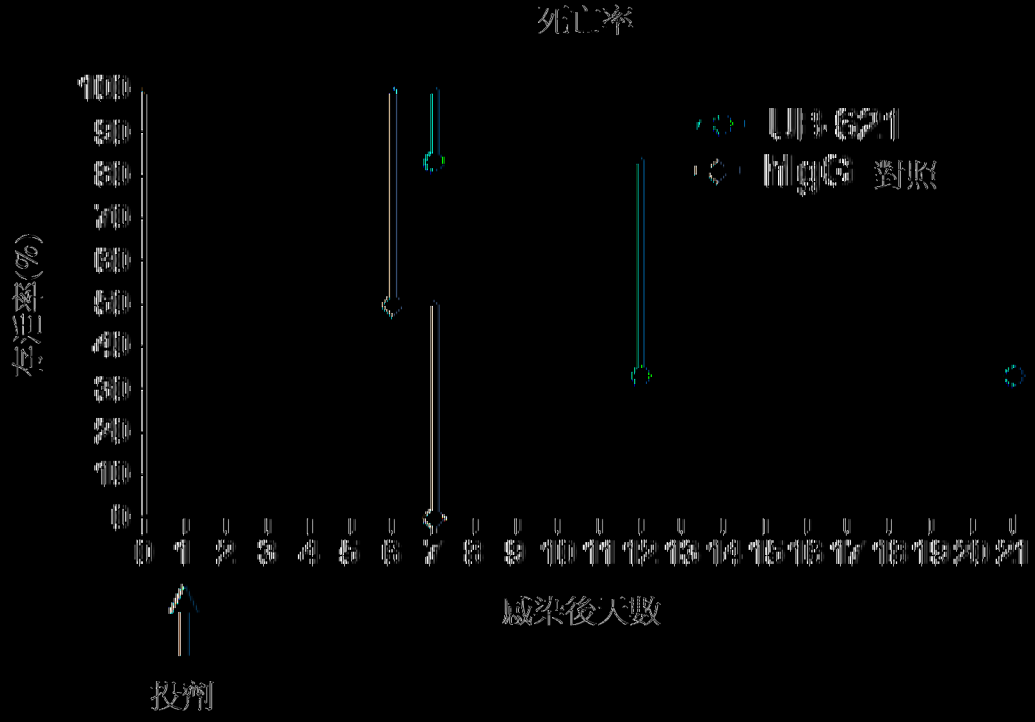
【圖1】


120
100
80
60
40
20
0
-20
細胞死亡率(%)
0.1
1
10
UB-621 μg/mL
HSV-1-RE
HSV-1-KOS
HSV-2-333
HSV-2-G

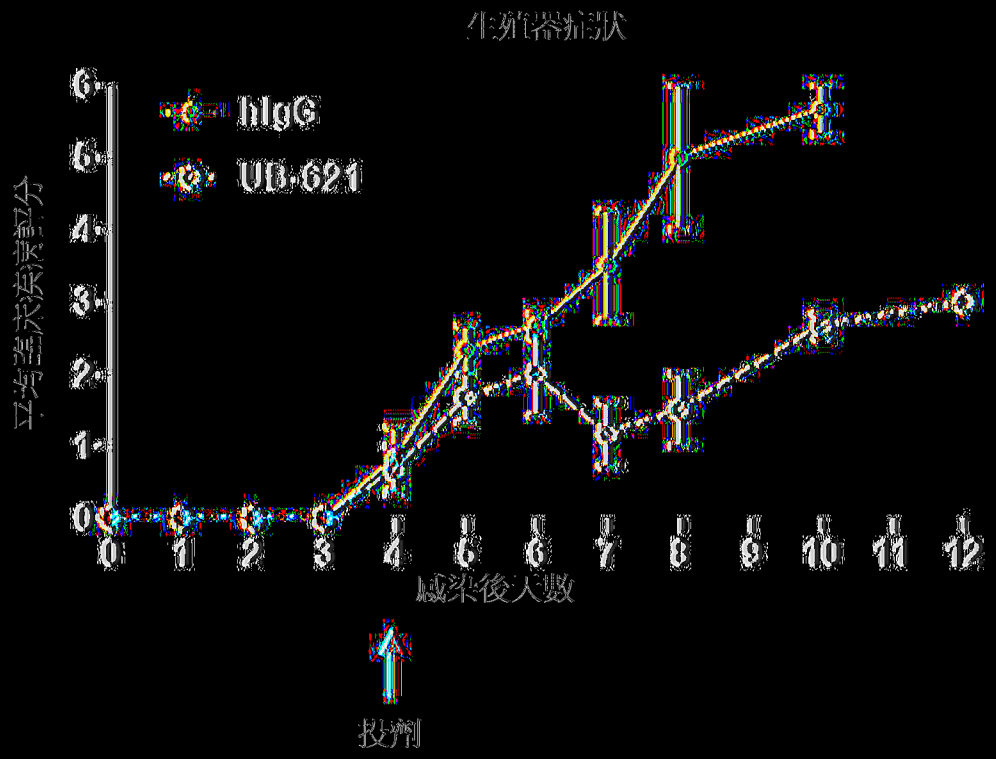
【圖2】


生殖器症狀
UB-621
hIgG 對照
平均陰道炎評分
感染後天數
投劑

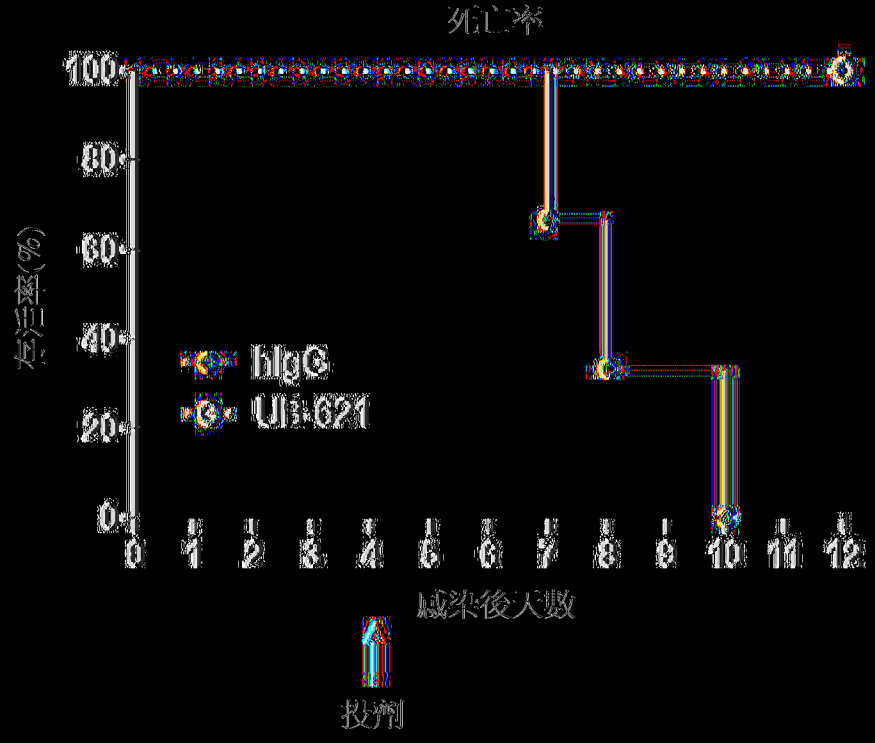
(圖3A)


死亡率
UB-621
hIgG 對照
存活率(%)
感染後天數
投劑

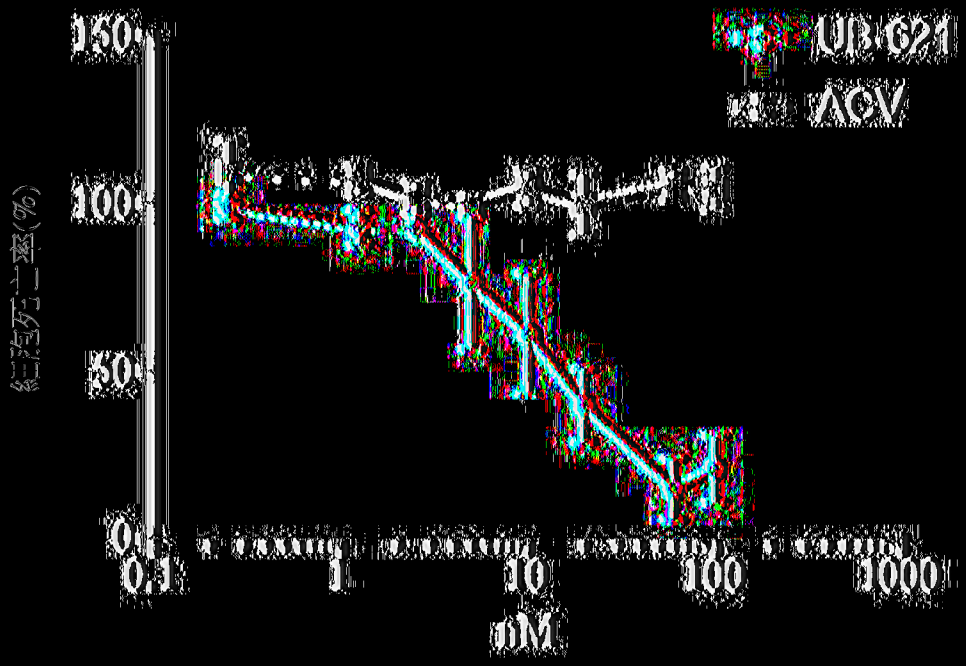
(圖3B)


生殖器症狀
hIgG
UB-621
平均呈床痕積分
0
1
2
3
4
5
6
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
感染後天數
投劑

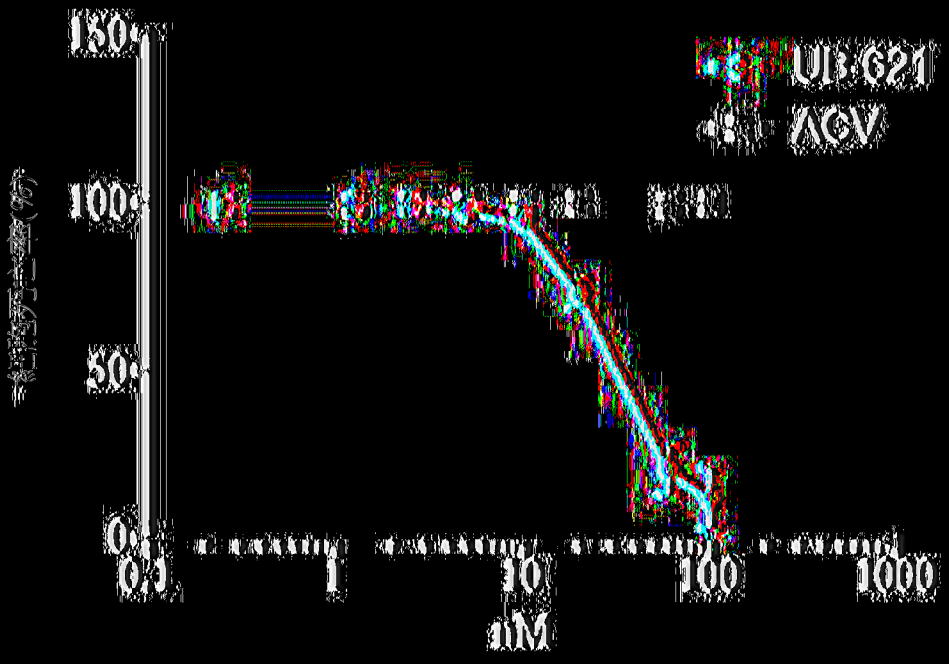
|(圖4A)|


死亡率
100
80
60
40
20
0
存活率(%)
hIgG
UB-621
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
感染後天數
投劑

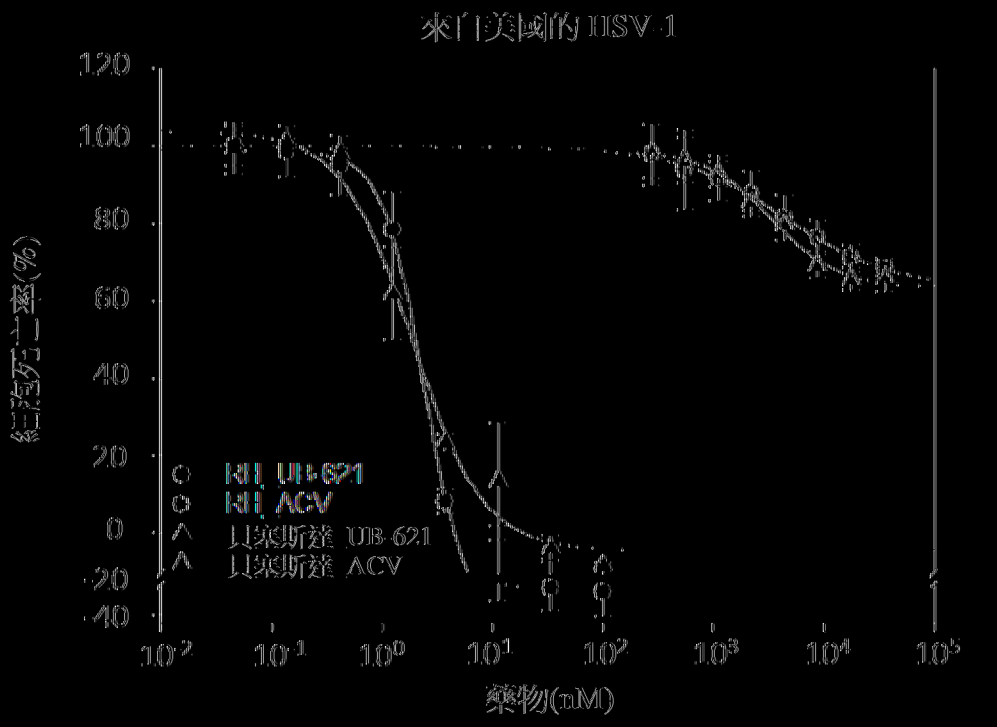
|(圖4B)|

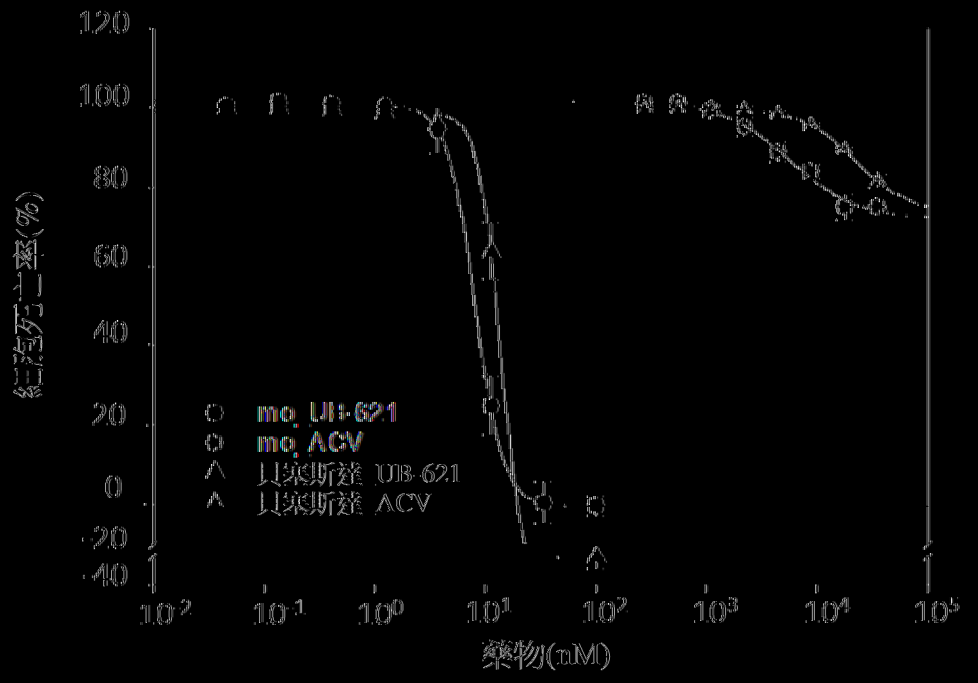

UB-621
ACV
150
100
50
0
0.1
1
10
100
1000
nM
經泡死亡率(%)

|(圖5A)|

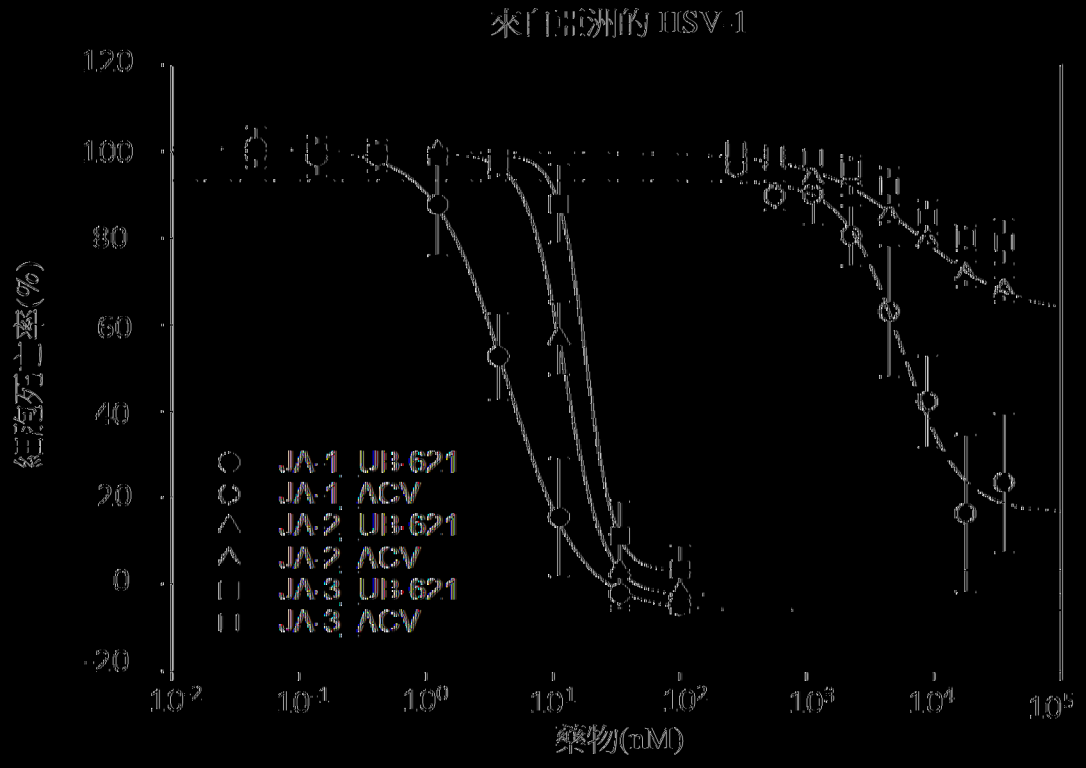

UB-621
ACV
150
100
50
0
0.1
1
10
100
1000
nM
經泡死亡率(%)

|(圖5B)|

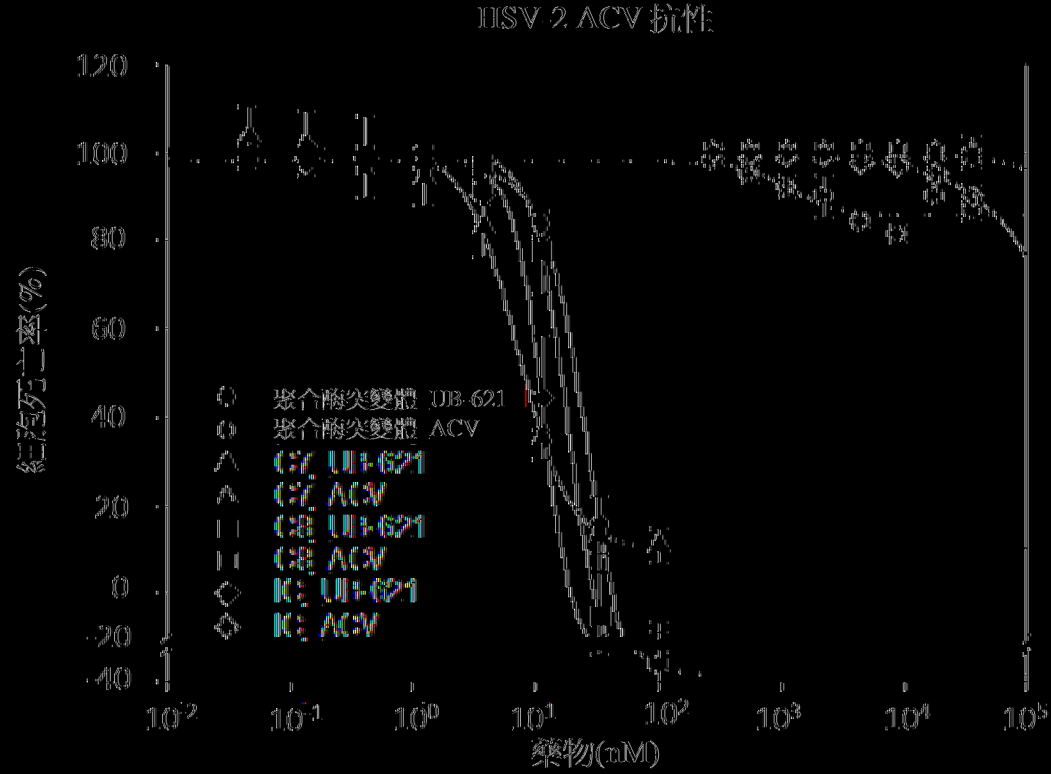

來自美國的 HSV-1
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
細胞死亡率(%)
RH, UB-621
RH, ACV
貝塞斯達 UB-621
貝塞斯達 ACV
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
10^{5}
藥物(nM)


來自美國的 HSV-2
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
細胞死亡率(%)
mo, UB-621
mo, ACV
貝塞斯達 UB-621
貝塞斯達 ACV
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
10^{5}
藥物(nM)

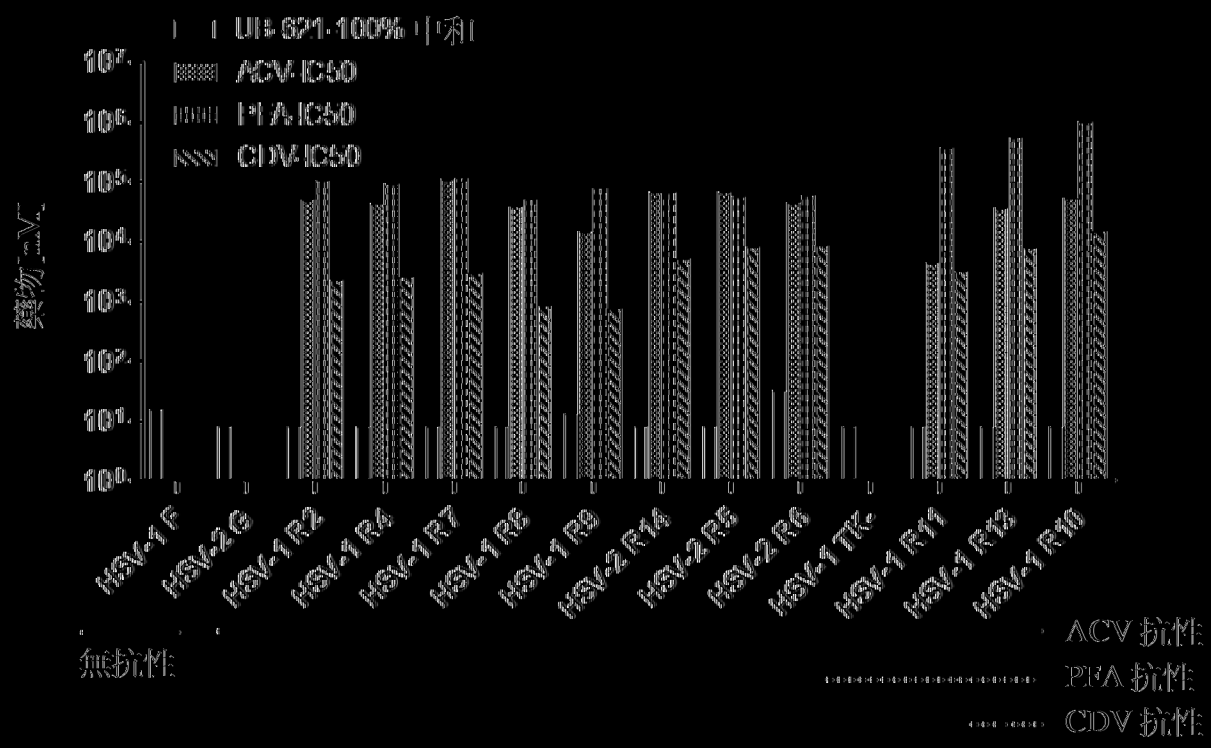
|(圖6A)|


來自亞洲的 HSV-1
120
100
80
60
40
20
0
-20
細胞死亡率(%)
JA-1 UB-621
JA-1 ACV
JA-2 UB-621
JA-2 ACV
JA-3 UB-621
JA-3 ACV
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
10^{5}
藥物(nM)

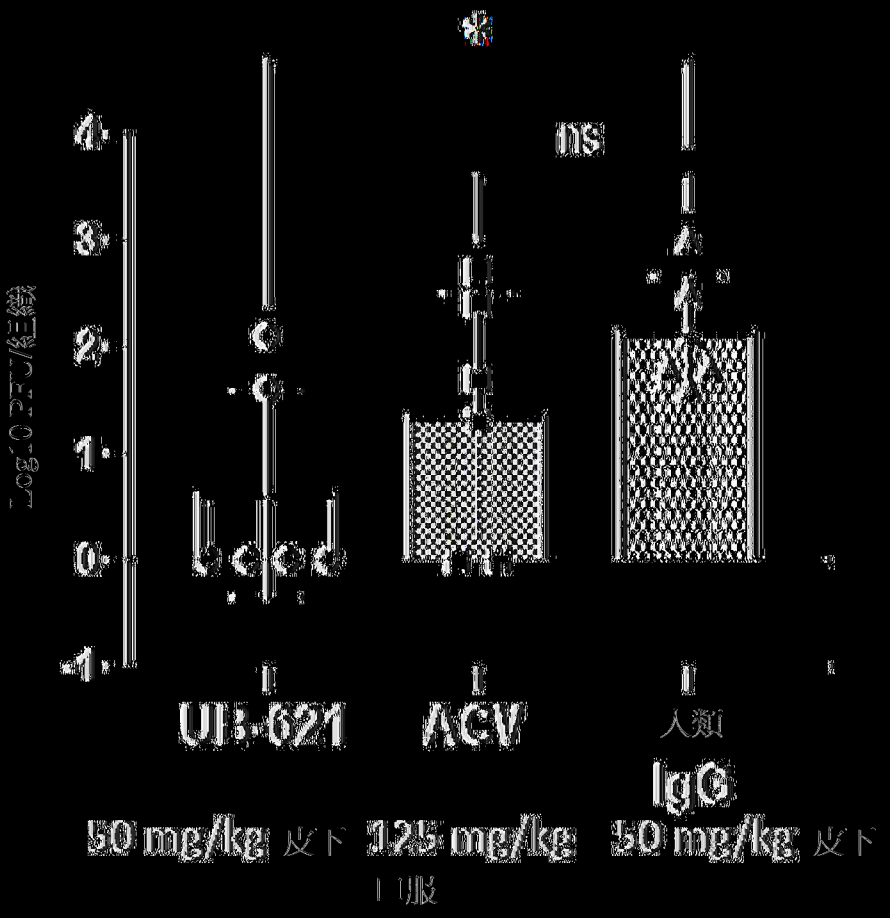
(圖6B)


HSV-2 ACV 抗性
120
100
80
60
40
20
0
-20
-40
細胞死亡率(%)
聚合酶突變體 UB-621
聚合酶突變體 ACV
C7 UB-621
C7 ACV
C8 UB-621
C8 ACV
IC1 UB-621
IC1 ACV
10^{-2}
10^{-1}
10^{0}
10^{1}
10^{2}
10^{3}
10^{4}
10^{5}
藥物(nM)

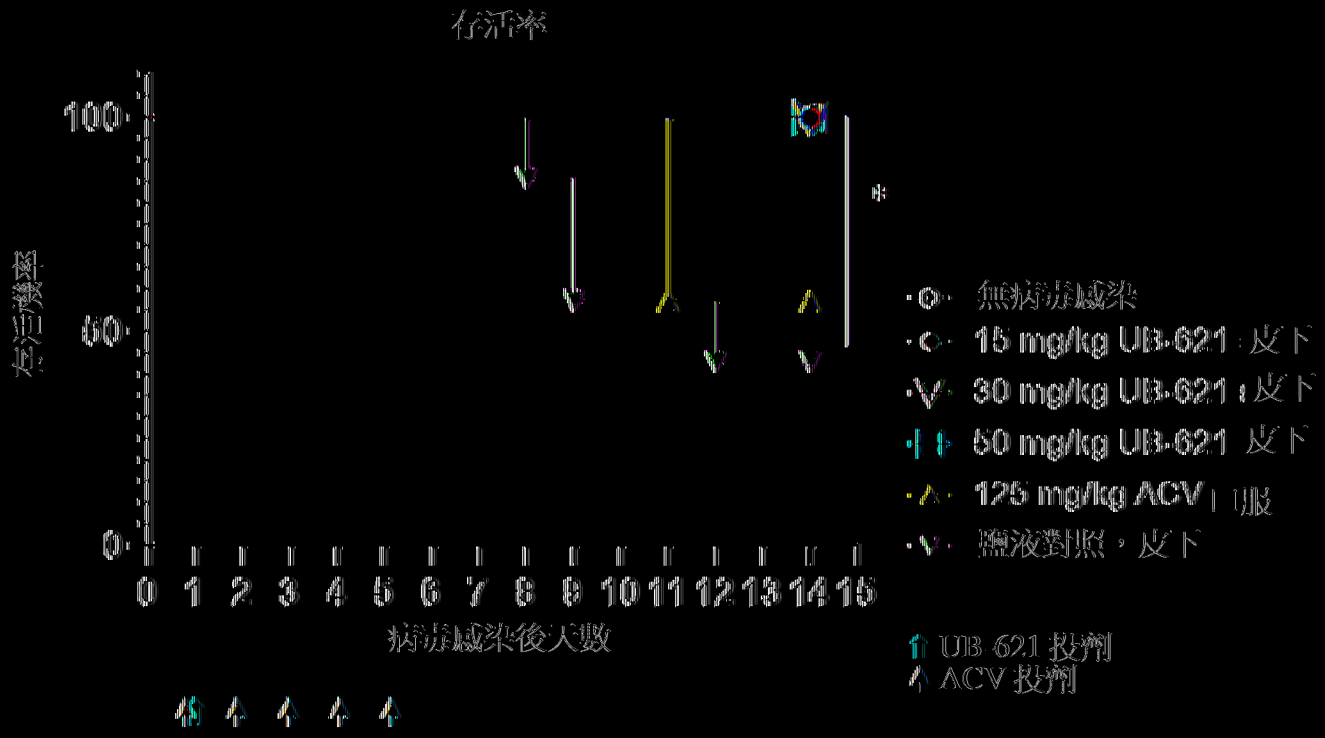
(圖6C)


UP-321-100%中和
ACV-IC50
PFA-IC50
CDV-IC50
藥物 mM
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
HSV-1 F
HSV-2 G
HSV-1 R2
HSV-1 R4
HSV-1 R7
HSV-1 R8
HSV-1 R9
HSV-2 R14
HSV-2 R5
HSV-2 R6
HSV-1 TK-
HSV-1 R11
HSV-1 R13
HSV-1 R10
無抗性
ACV 抗性
PFA 抗性
CDV 抗性

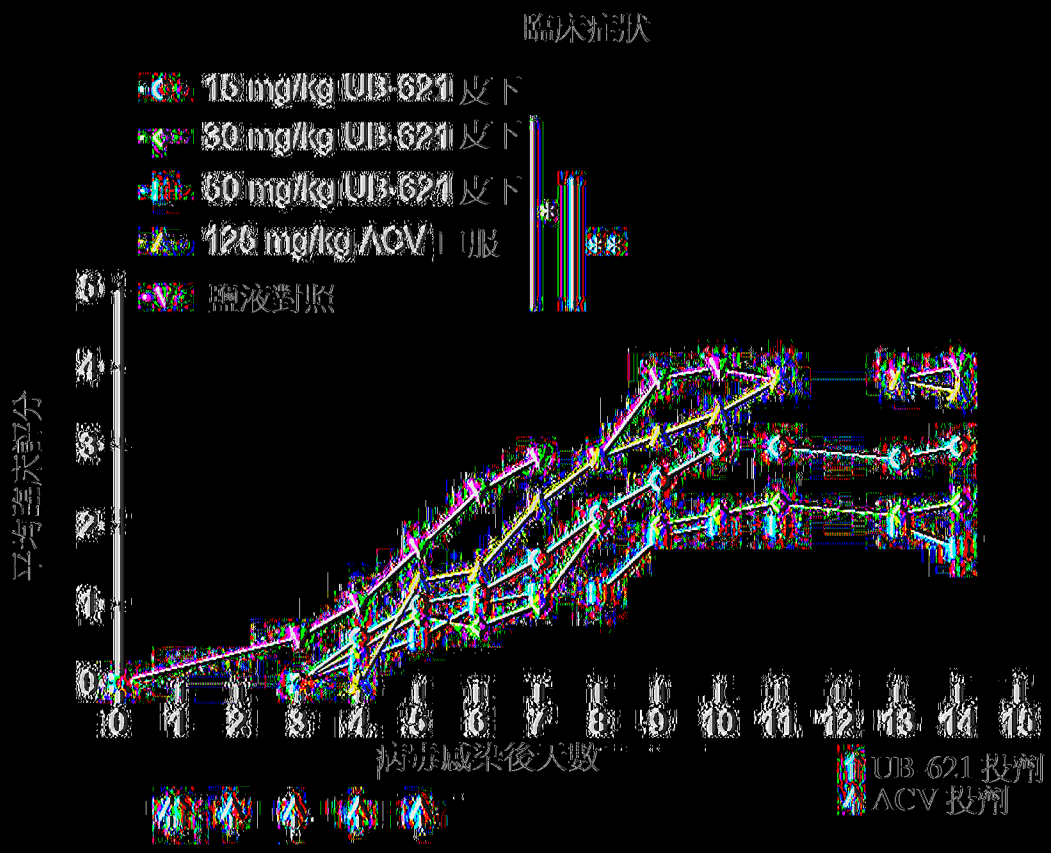
[圖7]


Log10 PFU/組織
4
3
2
1
0
-1
ns
UB-621
ACV
人類
IgG
50 mg/kg 皮下
125 mg/kg
50 mg/kg 皮下
口服

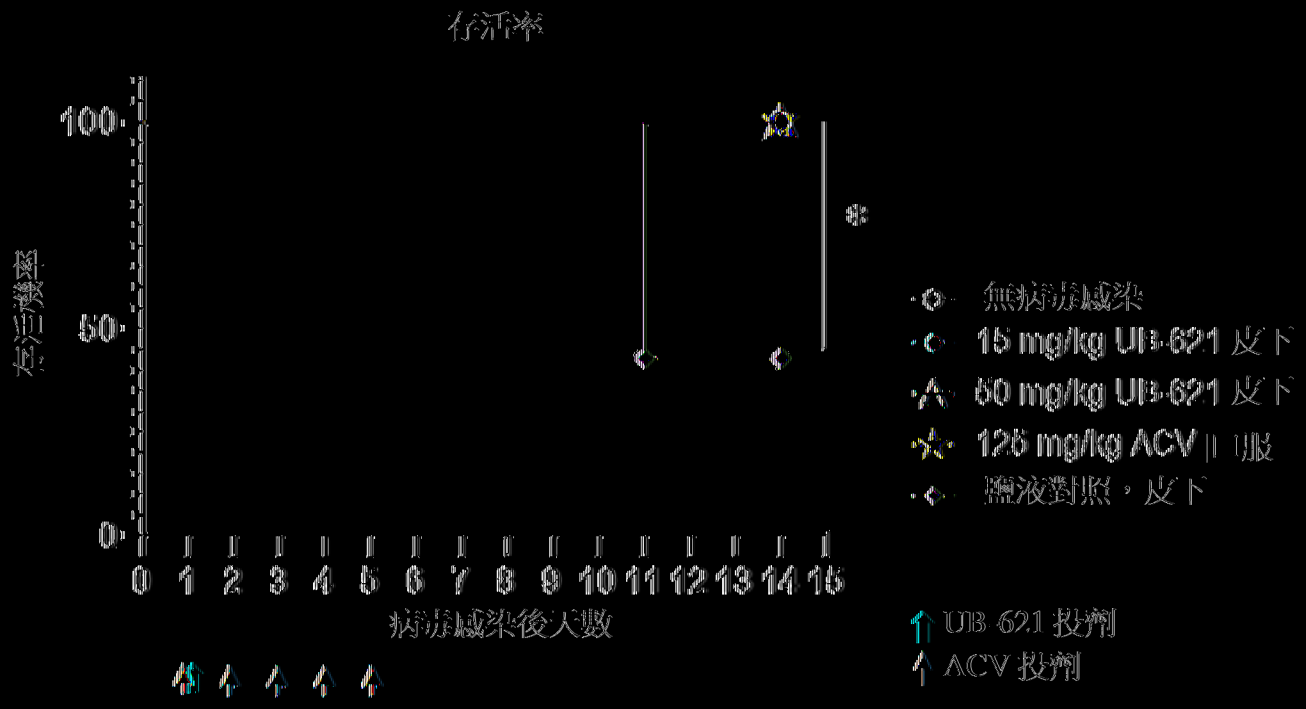
[圖8]


存活率
100
50
0
存活機率
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
病毒感染後天數
無病毒感染
15 mg/kg UB-621 皮下
30 mg/kg UB-621 皮下
50 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照，皮下
UB-621 投劑
ACV 投劑

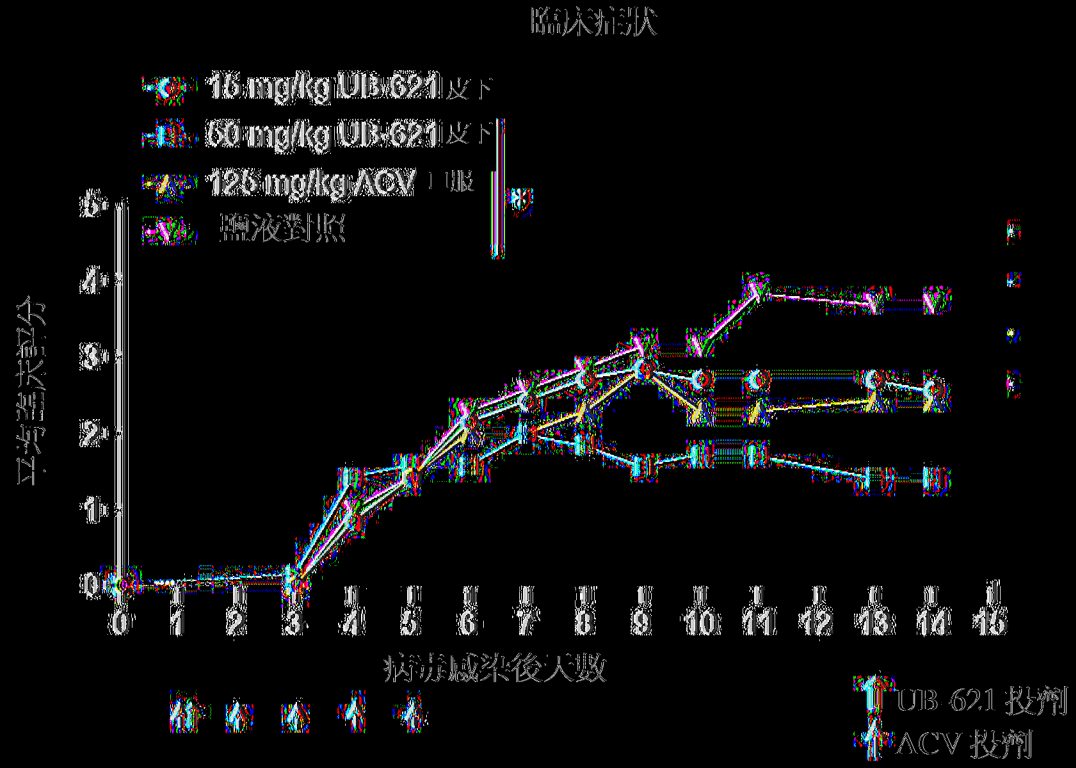
(圖9A)


臨床症狀
15 mg/kg UB-621 皮下
30 mg/kg UB-621 皮下
50 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照
平均臨床評分
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
病毒感染後天數
UB-621 投劑
ACV 投劑

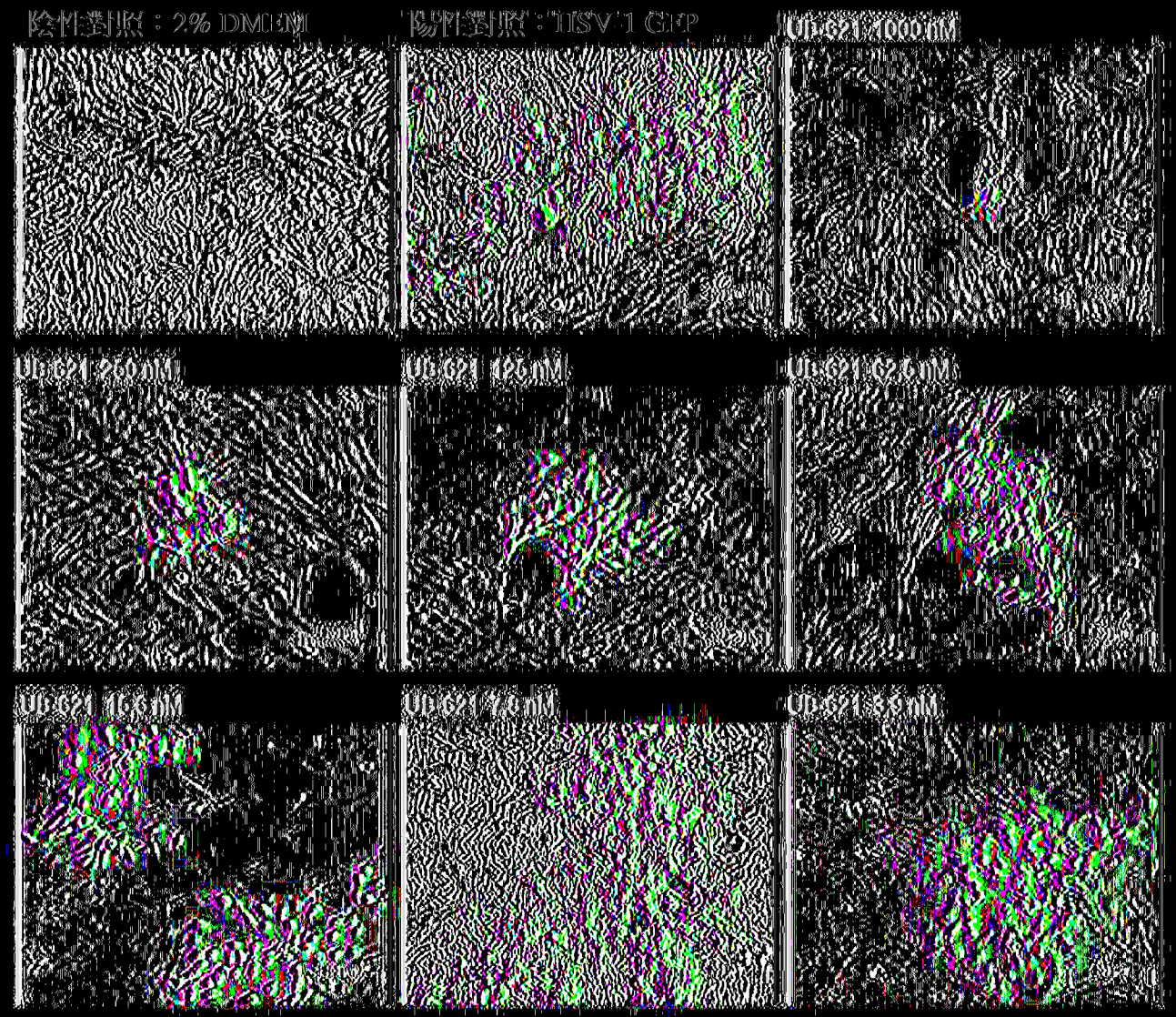
(圖9B)


存活率
100
50
0
存活機率
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
病毒感染後天數
無病毒感染
15 mg/kg UB-621 皮下
50 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照，皮下
UB-621 投劑
ACV 投劑

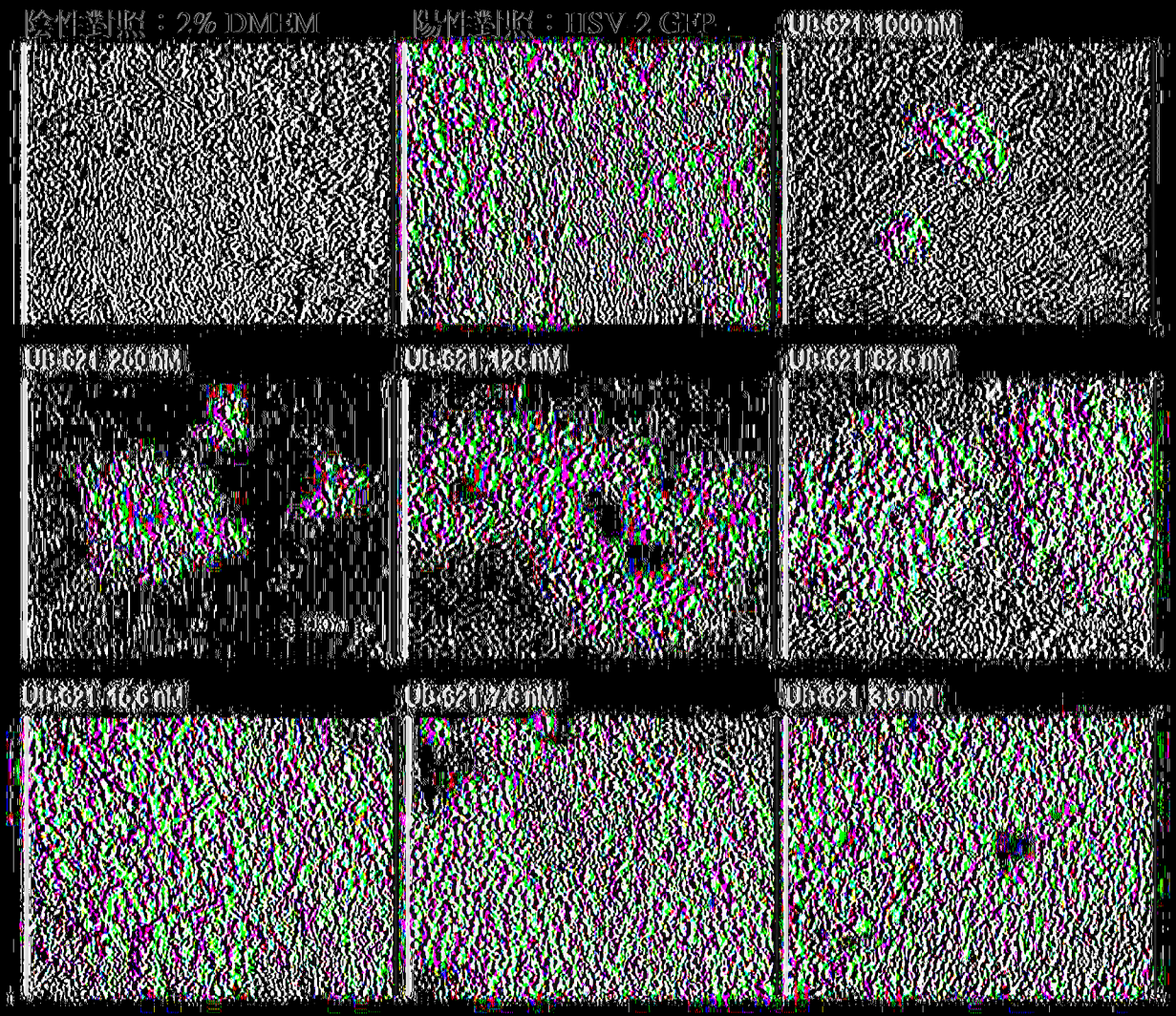
|(圖10A)|


臨床症狀
15 mg/kg UB-621 皮下
50 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照
5
4
3
2
1
0
平均臨床評分
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
病毒感染後天數
UB-621 投劑
ACV 投劑

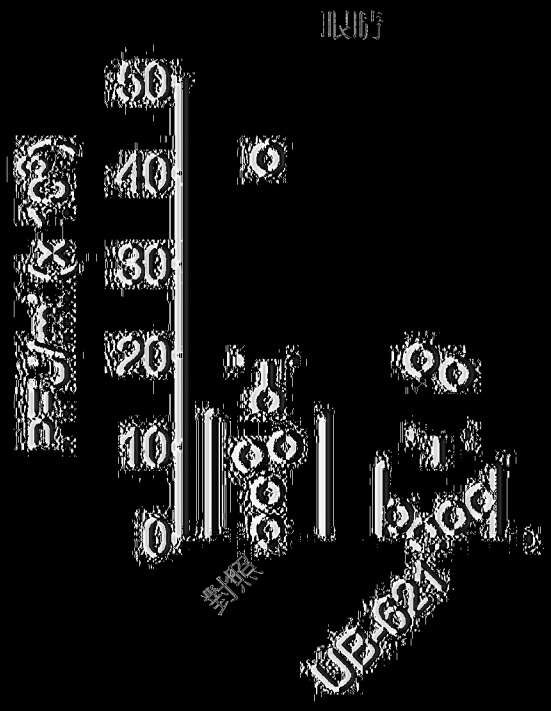
|(圖10B)|

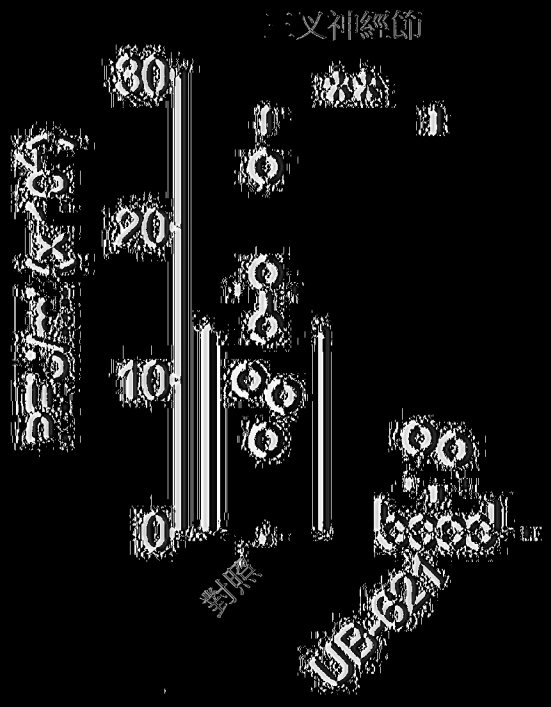

陰性對照：2% DMEM
陽性對照：HSV-1 GFP
Ub-G21 1000 nM
Ub-G21 260 nM
Ub-G21 126 nM
Ub-G21 62.6 nM
Ub-G21 16.5 nM
Ub-G21 7.0 nM
Ub-G21 3.9 nM

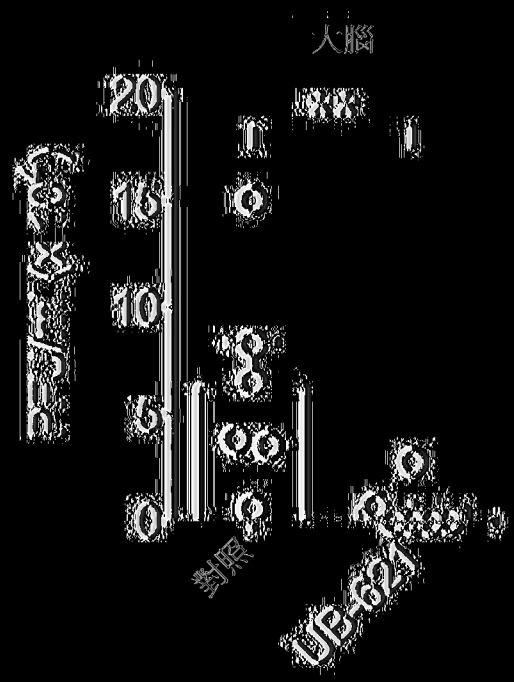
[(圖11A)]


陰性對照：2% DMEM
陽性對照：HSV 2 GFP
UB-621 1000 nM
UB-621 250 nM
UB-621 125 nM
UB-621 62.5 nM
UB-621 15.6 nM
UB-621 7.8 nM
UB-621 3.9 nM

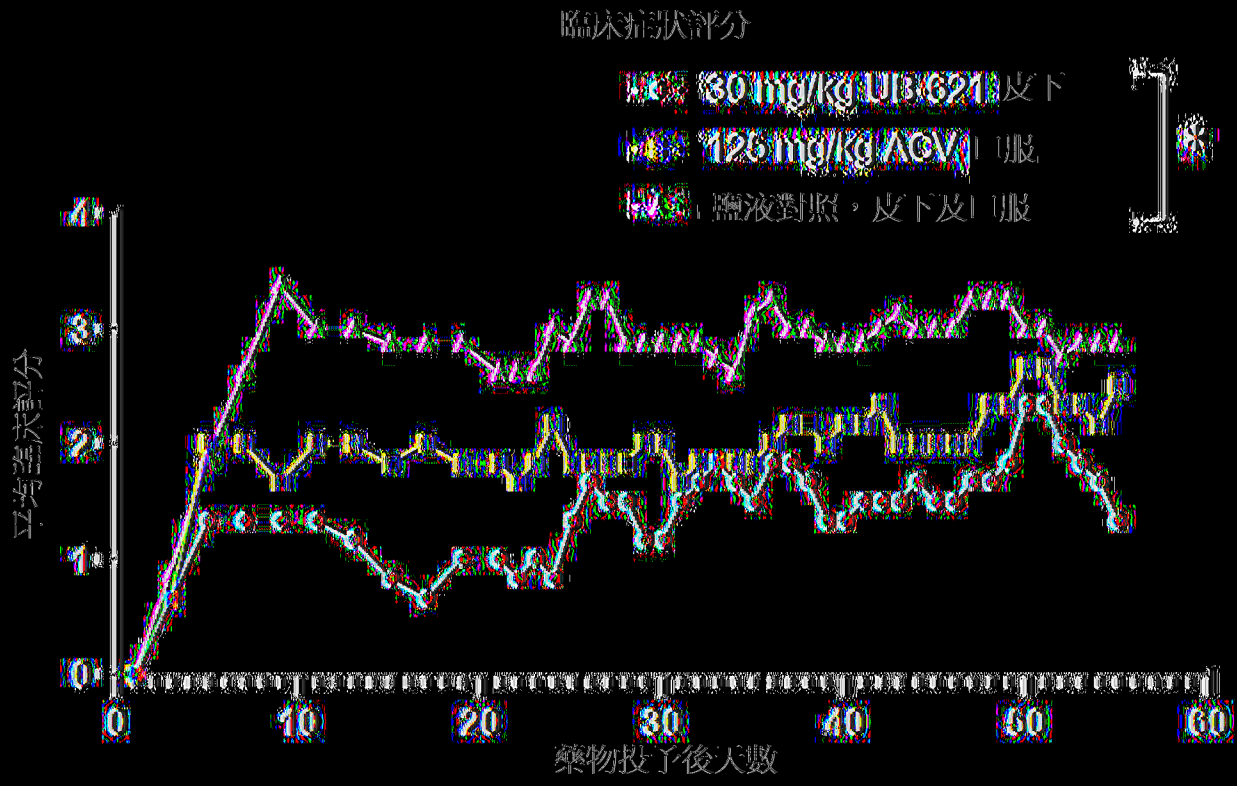
(圖11B)


眼睛
50
40
30
20
10
0
對照
UB-621

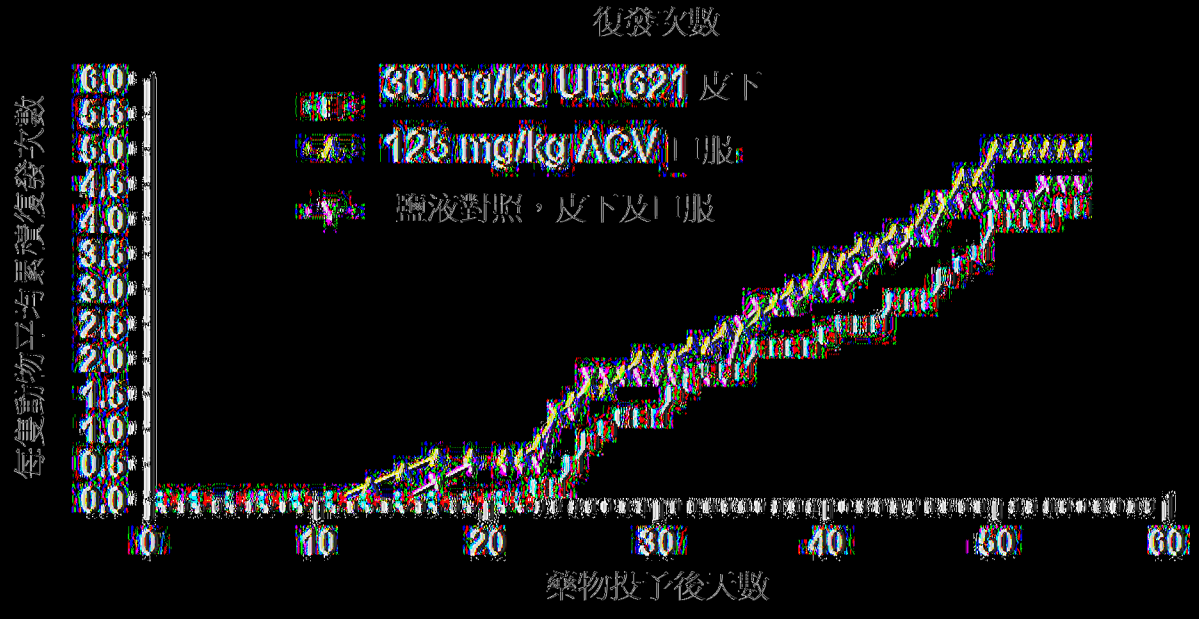

三叉神經節
30
20
10
0
對照
UB-621


大腦
20
15
10
5
0
對照
UB-621

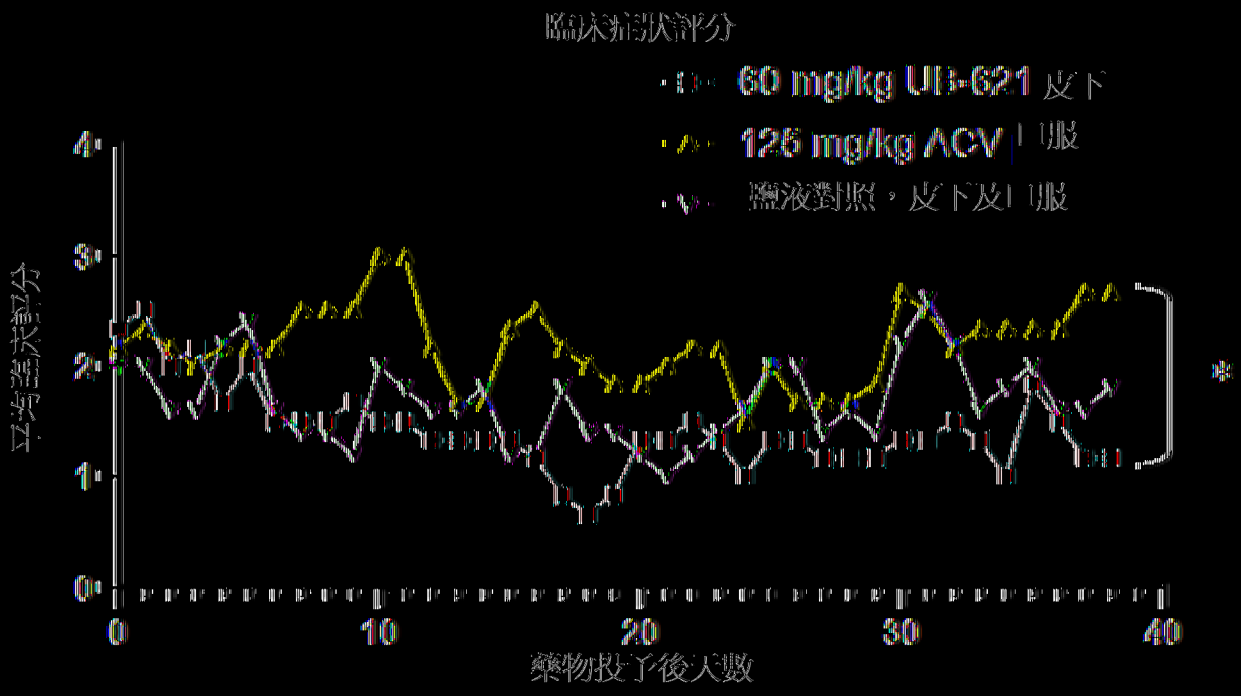
[圖12]


臨床症狀評分
30 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照，皮下及口服
平均臨床評分
藥物投予後天數
0
1
2
3
4
0
10
20
30
40
50
60

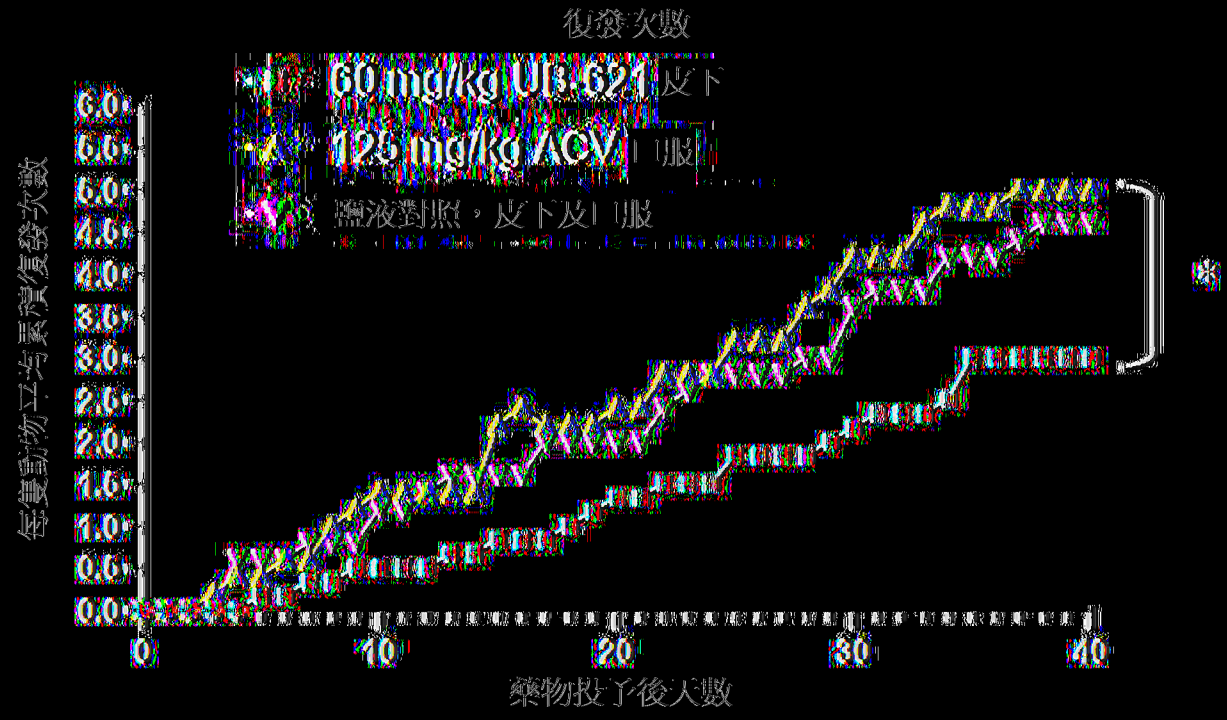
|(圖13A)|


復發次數
30 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照，皮下及口服
每隻動物平均累積復發次數
藥物投予後天數
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
0
10
20
30
40
50
60

|(圖13B)|


臨床症狀評分
60 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照，皮下及口服
平均臨床評分
藥物投予後天數
0
10
20
30
40
0
1
2
3
4
*

|(圖14A)|


復發次數
60 mg/kg UB-621 皮下
125 mg/kg ACV 口服
鹽液對照，皮下及口服
每隻動物平均累積復發次數
藥物投予後天數
0
10
20
30
40
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
4.5
5.0
5.5
6.0
*

|(圖14B)|