

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7252760号

(P7252760)

(45)発行日 令和5年4月5日(2023.4.5)

(24)登録日 令和5年3月28日(2023.3.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 K 16/36 (2006.01)

C 0 7 K 16/36

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

D

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

E

A 6 1 P 7/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

請求項の数 41 (全94頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-537750(P2018-537750)

(73)特許権者 522242018

(86)(22)出願日 平成29年1月19日(2017.1.19)

メルク・シャープ・アンド・ドーム・エ

(65)公表番号 特表2019-505527(P2019-505527

ルエルシー

A)

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・

(43)公表日 平成31年2月28日(2019.2.28)

0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウェイ、イ

(86)国際出願番号 PCT/US2017/014007

ースト・リンカーン・アベニュー・1 2

(87)国際公開番号 WO2017/127468

6

(87)国際公開日 平成29年7月27日(2017.7.27)

(74)代理人 100114188

審査請求日 令和2年1月16日(2020.1.16)

弁理士 小野 誠

審査番号 不服2021-17963(P2021-17963/J

(74)代理人 100119253

1)

弁理士 金山 賢教

審査請求日 令和3年12月24日(2021.12.24)

(74)代理人 100124855

(31)優先権主張番号 62/281,842

弁理士 坪倉 道明

(32)優先日 平成28年1月22日(2016.1.22)

(74)代理人 100129713

(33)優先権主張国・地域又は機関

弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗凝固因子 X I 抗体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) H C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 に記載されているアミノ酸配列を有する H C C D R、ならびに L C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 4、配列番号 5 および配列番号 6 に記載されているアミノ酸配列を有する L C C D R、

(i i) H C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 9 に記載されているアミノ酸配列を有する H C C D R、ならびに L C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 1 0、配列番号 1 1 および配列番号 1 2 に記載されているアミノ酸配列を有する L C C D R、または

(i i i) H C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 1 3 に記載されているアミノ酸配列を有する H C C D R、ならびに L C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 1 0、配列番号 1 1 および配列番号 1 2 に記載されているアミノ酸配列を有する L C C D R を含む、

抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項 2】

該抗体または抗原結合性フラグメントが、

(i) 配列番号 1 6 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメイン、および配列番号 1 7 に示されているアミノ酸配列を有する L C 可変ドメイン、

(i i) 配列番号 2 0 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメイン、および

10

20

配列番号 21 に示されているアミノ酸配列を有する LC 可変ドメイン、または

(i i i) 配列番号 24 に示されているアミノ酸配列を有する HC 可変ドメイン、および配列番号 21 に示されているアミノ酸配列を有する LC 可変ドメインを含む、請求項 1 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項 3】

配列番号 14 もしくは 40 に記載されているアミノ酸配列を有する HC 定常ドメインを含む抗体である、請求項 1 または 2 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項 4】

配列番号 15 に記載されているアミノ酸配列を含む LC 定常ドメインを含む抗体である、請求項 1、2 または 3 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

10

【請求項 5】

(a) 配列番号 1 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 (HC - CDR) 1、配列番号 2 に示されているアミノ酸配列を有する HC - CDR 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有する HC - CDR 3 を含む可変ドメインを有する重鎖 (HC) と、

(b) 配列番号 4 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 (LC - CDR) 1、配列番号 5 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 2 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖 (LC) とを含む、抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項 6】

20

IgG1、IgG2、IgG3 もしくは IgG4 アイソタイプの重鎖定常ドメインを含む抗体である、請求項 5 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項 7】

IgG4 アイソタイプの重鎖定常ドメインを含む抗体である、請求項 5 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項 8】

配列番号 14 もしくは 40 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインを含む抗体である、請求項 6 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項 9】

軽鎖がヒトカッパ軽鎖定常ドメインもしくはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含む、抗体である、請求項 5、6、7 または 8 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

30

【請求項 10】

配列番号 15 に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインを含む抗体である、請求項 9 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

【請求項 11】

配列番号 18、26、31 もしくは 32 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖 (HC) と、

配列番号 19 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖 (LC) とを含む抗体。

【請求項 12】

配列番号 22、25、27、28、33、34、35 もしくは 36 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖 (HC) と、

40

配列番号 23 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖 (LC) とを含む抗体。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の抗体または抗原結合性フラグメントと医薬上許容される担体または希釈剤とを含む組成物。

【請求項 14】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量を含む、血栓塞栓性障害または疾患の治療を要する対象における血栓塞栓性障害または疾患を治療するための組成物。

【請求項 15】

50

治療を要する対象が、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する対象である、請求項14記載の組成物。

【請求項16】

治療を要する対象が、FXIの病的活性化を示す対象である、請求項14記載の組成物。

【請求項17】

該抗体または抗原結合性フラグメントを非経口投与により対象に投与する、請求項14、15または16記載の組成物。

【請求項18】

該抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有效量が対象の体重1kg当たり該抗体または抗原結合性フラグメント0.3～3.0mgを含む、請求項14、15、16または17記載の組成物。

【請求項19】

該抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有效量が対象の体重1kg当たり該抗体または抗原結合性フラグメント1.0～2.0mgを含む、請求項18記載の組成物。

【請求項20】

請求項1～12のいずれか1項記載の抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの阻害量を含む、対象における因子XIIa（FXIIa）によるFXIの活性化を阻害するための組成物であって、

（a）血栓症を有する又は血栓症の発生リスクを有する、治療を要する対象を選択し、
（b）前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの阻害量を該対象に投与し、
それにより、FXIIaによるFXIの活性化を阻害することを含む方法により投与される、前記組成物。

【請求項21】

治療を要する対象が、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する対象である、請求項20記載の組成物。

【請求項22】

治療を要する対象が、FXIの病的活性化を示す対象である、請求項20記載の組成物。

【請求項23】

該抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは該組成物の阻害量が、FXIの活性化を少なくとも50%阻害するのに十分な量である、請求項20、21または22記載の組成物。

【請求項24】

該抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは該組成物を非経口投与により対象に投与する、請求項20、21、22または23記載の組成物。

【請求項25】

該抗体または抗原結合性フラグメントの阻害量が対象の体重1kg当たり該抗体または抗原結合性フラグメント0.3～3.0mgを含む、請求項20、21、22、23または24記載の組成物。

【請求項26】

該抗体または抗原結合性フラグメントの阻害量が対象の体重1kg当たり該抗体または抗原結合性フラグメント1.0～2.0mgを含む、請求項25記載の組成物。

【請求項27】

血栓塞栓性障害または疾患を治療するための医薬の製造のための、請求項1～12のいずれか1項記載の抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは請求項13～26のいずれか1項記載の組成物の使用。

【請求項28】

10

20

30

40

50

血栓塞栓性障害または疾患が心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症である、請求項 27 記載の使用。

【請求項 29】

血栓塞栓性障害または疾患が F X I の病的活性化である、請求項 27 記載の使用。

【請求項 30】

血栓塞栓性障害または疾患の治療のための、請求項 13 ~ 26 のいずれか 1 項記載の組成物。

【請求項 31】

血栓塞栓性障害または疾患が心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症である、請求項 30 記載の組成物。

10

【請求項 32】

血栓塞栓性障害または疾患が F X I の病的活性化である、請求項 30 記載の組成物。

【請求項 33】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量を含む、血液凝固および関連血栓症の抑制を要する対象において、止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための組成物。

【請求項 34】

対象が、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する、請求項 33 記載の組成物。

20

【請求項 35】

対象が F X I の病的活性化を示す、請求項 33 記載の組成物。

【請求項 36】

該抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは該組成物の阻害量が、F X I の活性化を少なくとも 50 % 阻害するのに十分な量である、請求項 33、34 または 35 記載の組成物。

【請求項 37】

該抗体または抗原結合性フラグメントを非経口投与により対象に投与する、請求項 33、34、35 または 36 記載の組成物。

30

【請求項 38】

該抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量が対象の体重 1 kg 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント 0.3 ~ 3.0 mg を含む、請求項 33、34、35、36 または 37 記載の組成物。

【請求項 39】

該抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量が対象の体重 1 kg 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント 1.0 ~ 2.0 mg を含む、請求項 33 記載の組成物。

【請求項 40】

止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項記載の抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは請求項 34 ~ 39 のいずれか 1 項記載の組成物の使用。

40

【請求項 41】

止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための、請求項 14 ~ 19 のいずれか 1 項記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

50

本出願は2016年1月22日付け出願の米国仮特許出願第62/281,842号(その全体を参照により本明細書に組み入れることとする)の利益を主張するものである。

【0002】

電子的に提出された配列表に対する言及

本出願の配列表は、ファイル名「23617WOPCTSEQ」、2016年12月1日の作成日および160Kbのサイズを有するASCII形式の配列表としてEFS-Webを介して電子的に提出されている。EFS-Webを介して提出されたこの配列表は本明細書の一部であり、その全体を参照により本明細書に組み入れることとする。

【背景技術】

【0003】

(1) 発明の分野

本発明は、ヒト凝固因子XI(FXI)のアップル(apple)2ドメインに結合し、凝固因子XIIaによるFXIの活性化を阻害する抗体に関する。

【0004】

(2) 関連技術の説明

静脈血栓症および動脈血栓症の両方を含む血栓塞栓性障害は、ビタミンKアンタゴニスト(VKA)、ヘパリンおよび直接トロンビンインヒビターのような多数のクラスの抗凝固剤が利用可能であるにもかかわらず、依然として西欧諸国における罹患および死亡の主要原因である(Weitzら, Chest 2008, 133:234S-256S; Hawkins, Pharmacotherapy 2004, 24:62S-65S)。これらの薬物は、血栓症のリスクを低減するのに有効ではあるが、それらは多数の制約を伴う。例えば、VKA(例えば、ワルファリン)は経口抗凝固療法の主流であるが、その重大な出血リスク、遅い作用発現および作用相殺ならびに食事と薬物との多数の相互作用ゆえに、VKA療法の管理は複雑である(Hawkins, 前掲; Ansell Jら, Chest 2008, 133:160S-198S)。新しい経口抗凝固剤(リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバンおよびダビガトランを含むNOAC)は、ワルファリンと比較して少なくとも劣っていない有効性を示し、食物と薬物との相互作用が少なく、モニタリングの必要もない。しかし、NOACは、心房細動における脳卒中予防に関するその登録試験において主要または非主要臨床関連出血の年間発生率が18%に近いことによって示されるように、出血のリスクを尚も増加させる(Connollyら, N Engl J Med 2009, 361:1139-1151; Patelら, N Engl J Med 2011, 365:883-891; Grangerら, N Engl J Med 2011, 365:981-992; Giuglianoら, N Engl J Med 2013, 369:2093-2104)。これは、NOACが、正常な凝固(止血)に必須であるタンパク質(凝固因子Xa(FXa)およびトロンビン)を標的とするという事実主に起因する。したがって、血栓性疾患または障害の予防および治療におけるより良好な安全性プロファイルを有する新規療法が依然として必要とされている。

【0005】

血液凝固カスケードの古典的なウォーターフォールモデル(図1A)においては、凝固は外因性(組織因子(TF)活性化)経路または内因性(接触活性化)経路のいずれかによって始動され、両者は、トロンビン生成およびフィブリン形成を最終的にもたらす共通の経路に入る(Furie & Furie, Cell 1988, 53:505-518; Gailani & Renne, J Thromb Haemost 2007, 5:1106-1112)。内皮下およびアテローム硬化性病変に存在するTFが流動血液にさらされ、凝固因子VIIa(FVIIa)との複合体を形成すると、外因性カスケードが開始される。ついで、TF-FVIIa複合体(外因性テナーゼ複合体)は共通経路を始動させ、すなわち、FXを活性化してFXaを形成し、今度はこれがプロトロンビンをトロンビンに変換する。また、TF-FVIIa複合体は凝固因子IX(FIX)を活性化してFIXaを形成しうる。凝固因子VII(FVII) (内因性テナーゼ複合体)と複合体形成したFIXaもFX基質を切断しうる。内因性カスケードは、負荷電表

10

20

30

40

50

面（例えば、コラーゲンおよびグリコサミノグリカン）からの接触活性化により F X I I a が形成されると開始され、F X I、F I X、F X およびプロトロンビンの逐次的活性化によりトロンビン生成を伝播する。凝固カスケードにおける最終プロテアーゼであるトロンピンは更に、フィードバックメカニズムにおける F X I の直接活性化による F X I a 生成に寄与しうる。全血中のもう 1 つの重要な止血成分である血小板はトロンピンにより活性化されることが可能であり、ついで F X I a 形成をも援助しうる。トロンビン生成の F X I 依存的増幅は、トロンビン活性化線溶抑制因子（T A F I）の活性化により、フィブリン溶解（線溶）を間接的に調節しうる。したがって、F X I は止血系における幾つかの成分と相互作用し、血液凝固および血栓症において重要な役割を果たす（G a i l l a n i & R e n n e , 前掲 ; E m s l e y ら , B l o o d 2010 , 115 : 2569 - 2577）。

10

【0006】

凝固因子 X I（F X I）は、80 K D a の同一サブユニットから構成される二量体であり、N 末端から始まる各サブユニットは 4 つのアップルドメイン（A 1、A 2、A 3 および A 4）および触媒ドメインからなる（図 1 B を参照されたい）。F X I は、高分子量キニノーゲン（H K）と複合体形成して循環するチモーゲンである。H K は F X I における A 2 ドメインに結合し、F X I から F X I a への F X I I a 活性化のための生理学的補因子である。F X I における残りのアップルドメインも重要な生理的機能をもたらす。例えば、F I X 結合エキソサイトは A 3 に位置し、F X I I a 結合部位は A 4 に位置する。F X I 二量体化に決定的に重要な残基も A 4 に位置する（E m s l e y ら , 前掲）。

20

【0007】

F X I は、止血に対する寄与が比較的小さい一方で、血栓形成の病理学的過程においては重要な役割を果たしており、したがって、血栓症に対する有望な標的であることが、近年、多種多様な努力によって実証されている。この見解を裏付ける重要なデータが以下のものにおいて要約されている。（1）I o n i s P h a r m a c e u t i c a l s I n c . の F X I アンチセンスオリゴヌクレオチド（A S O）のフェーズ II 試験（B u l l e r ら , N E n g l J M e d 2015 , 372 : 232 - 240）において、F X I A S O は、膝関節全置換術を受けている患者において、エノキサパリンと比較して、より低い出血傾向を伴って、静脈血栓塞栓症（V T E）の有意な軽減を示した。（2）ヒトの遺伝学および疫学的研究（D u g a ら , S e m i n T h r o m b H e m o s t 2013 ; C h e n ら , D r u g D i s c o v T o d a y 2014 ; K e y , H e m a t o l o g y A m S o c H e m a t o l E d u c P r o g r a m 2014 , 2014 : 66 - 70）は、重度の F X I 欠損（血友病 C）は虚血性脳卒中および深部静脈血栓症のリスクの低減をもたらす、逆に、F X I のレベルの上昇は、V T E および虚血性脳卒中の、より高いリスクに関連していることを示した。（3）多種多様な前臨床試験は、F X I（a）阻害または機能喪失が、止血を損なうことなく、重大な血栓保護をもたらすことを示した（C h e n ら , 前掲）。注目すべきことに、モノクローナル抗体 14 E 11 および 1 A 6 はヒト A V シヤント血栓症モデルにおいて有意な血栓減少をもたらした（米国特許第 8 , 388 , 959 号 ; T u c k e r ら , B l o o d 2009 , 113 : 936 - 944 ; C h e n g ら , B l o o d 2010 , 116 : 3981 - 3989）。更に、14 E 11（マウス F X I と交差反応するもの）は、マウスの急性虚血性脳卒中の実験モデルにおいて保護をもたらした（L e u n g ら , T r a n s l S t r o k e R e s 2012 , 3 : 381 - 389）。最小の出血リスクを示す抗血栓標的としての F X I を検証する前臨床モデルにおいて、追加的な F X I 標的化 m A b も報告されている（v a n M o n t f o o r t ら , T h r o m b H a e m o s t 2013 , 110 ; T a k a h a s h i ら , T h r o m b R e s 2010 , 125 : 464 - 470 ; v a n M o n t f o o r t , P h . D . T h e s i s , U n i v e r s i t y o f A m s t e r d a m , A m s t e r d a m , N e t h e r l a n d s , 14 N o v e m b e r 2014）。したがって、F X I の阻害は、現在の標準治療の抗凝固剤と比較して改善された利益 - リスクプロファイルを有する新規抗血栓療法のための有望な戦略である。

30

40

50

【発明の概要】

【0008】

発明の簡潔な概要

本発明は、凝固因子X Iに選択的に結合することが可能であり（抗FX I抗体）、止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制することが可能であり、好ましくは、検出可能な出血をほとんど又は全く誘発することなく血液凝固および関連血栓症の低減をもたらすことが可能であるヒト抗体および抗原結合性フラグメントを提供する。組成物は、凝固因子X Iのアップル（apple）2ドメインの一定のエピトープに結合しうる抗凝固因子X I抗体および抗原結合性フラグメントを含む。これらの抗体および抗原結合性フラグメントは、凝固因子FX I Iaによる凝固因子X Iのチモーゲン形態からその活性型凝固因子X I aへの変換を阻害することにより、中和活性を示す。

10

【0009】

該抗体および抗原結合性フラグメントは、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌および感染症（これらに限定されるものではない）を含む血栓性障害および疾患の治療および/または予防に有用である。該抗体および抗原結合性フラグメントは心房細動における脳卒中の予防（SPAF）に特に有用である。

【0010】

本発明は、抗体αFX I - 13654 p、αFX I - 13716 pまたはαFX I - 13716の、6個の相補性決定領域（CDR）を少なくとも含む抗体または抗原結合性フラグメント、あるいは6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する、抗体αFX I - 13654 p、αFX I - 13716 pまたはαFX I - 13716の、6個の相補性決定領域（CDR）を少なくとも含む抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、抗体αFX I - 13654 pは、配列番号18、26、31または32に示されているアミノ酸配列を有する重鎖（HC）と、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖（LC）とを含み、抗体αFX I - 13716 pは、配列番号22、27、33または34に示されているアミノ酸配列を有するHCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するLCとを含み、抗体αFX I - 13716は、配列番号25、28、35または36に示されているアミノ酸配列を有するHCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するLCとを含み、前記の6個のCDRの1以上は、所望により、1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよく、（i）、（ii）または（iii）の抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子X I（FX I）のアップル2ドメインに結合し、FX Iの活性化を阻害する。

20

30

【0011】

本発明は、抗体αFX I - 13654 p、αFX I - 13716 pまたはαFX I - 13716の、6個の相補性決定領域（CDR）を少なくとも含む抗体または抗原結合性フラグメント、あるいは6個のCDRの1以上がαFX I - 13654 p、αFX I - 13716 pまたはαFX I - 13716のCDRに対して1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する、抗体αFX I - 13654 p、AD - 13716 pまたはαFX I - 13716の、6個の相補性決定領域（CDR）を少なくとも含む抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、抗体αFX I - 13654 pは、配列番号18または31に示されているアミノ酸配列を有する重鎖（HC）と、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖（LC）とを含み、抗体αFX I - 13716 pは、配列番号22または33に示されているアミノ酸配列を有するHCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するLCとを含み、抗体αFX I - 13716は、配列番号25または35に示されているアミノ酸配列を有するHCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するLCとを含み、前記の6個のCDRの1以上は、所望により、1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよく、（i）、（ii）または（iii）の抗体または抗原結合性フラグメント

40

50

は凝固因子X I (F X I) のアップル2ドメインに結合し、F X I の活性化を阻害する。

【0012】

本発明の更なる態様または実施形態においては、前記の6個のCDRは抗体αFXI - 13654p、αFXI - 13716pまたはαFXI - 13716のHCのCDR1、CDR2およびCDR3、ならびに抗体αFXI - 13654p、αFXI - 13716pまたはαFXI - 13716のLCのCDR1、CDR2およびCDR3を含む。更なる実施形態においては、前記の6個のCDRは、抗体αFXI - 13654p、αFXI - 13716pまたはαFXI - 13716のHCのCDR1、CDR2およびCDR3（ここで、前記の3個のCDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する）、ならびに抗体αFXI - 13654p、αFXI - 13716pまたはαFXI - 13716のLCのCDR1、CDR2およびCDR3（ここで、前記の3個のCDRの1以上はαFXI - 13654p、αFXI - 13716pまたはαFXI - 13716のCDRに対して1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する）を含む。

10

【0013】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、(i)それぞれHC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号1、配列番号2および配列番号3に記載されているアミノ酸配列を有するHC CDR、ならびにそれぞれLC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号4、配列番号5および配列番号6に記載されているアミノ酸配列を有するLC CDR（ここで、所望により、前記の6個のCDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい）、(ii)それぞれHC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号7、配列番号8および配列番号9に記載されているアミノ酸配列を有するHC CDR、ならびにそれぞれLC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号10、配列番号11および配列番号12に記載されているアミノ酸配列を有するLC CDR（ここで、所望により、前記の6個のCDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい）、または(iii)それぞれHC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号7、配列番号8および配列番号13に記載されているアミノ酸配列を有するHC CDR、ならびにそれぞれLC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号10、配列番号11および配列番号12に記載されているアミノ酸配列を有するLC CDR（ここで、所望により、前記の6個のCDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい）を含む。

20

30

【0014】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、(i)それぞれHC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号1、配列番号2および配列番号3に記載されているアミノ酸配列を有するHC CDR、ならびにそれぞれHC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号4、配列番号5および配列番号6に記載されているアミノ酸配列を有するLC CDR（ここで、前記の6個のCDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する）、(ii)配列番号7、配列番号8および配列番号9に記載されているアミノ酸配列を有するHC CDR、ならびにそれぞれHC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号10、配列番号11および配列番号12に記載されているアミノ酸配列を有するLC CDR（ここで、前記の6個のCDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する）、または(iii)配列番号7、配列番号8および配列番号13に記載されているアミノ酸配列を有するHC CDR、ならびにそれぞれLC CDR1、CDR2およびCDR3に関して配列番号10、配列番号11および配列番号12に記載されているアミノ酸配列を有するLC CDR（ここで、前記の6個のCDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する）を含む。

40

50

【 0 0 1 5 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p に関して配列番号 1 6、抗体 α F X I - 1 3 7 1 p に関して配列番号 2 0 または α F X I - 1 3 7 1 6 に関して配列番号 2 4 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメインにおける抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の H C の C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p に関して配列番号 1 7 または抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 p もしくは抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 に関して配列番号 2 1 に示されているアミノ酸配列を有する L C 可変ドメインにおける抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の L C の C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む。

10

【 0 0 1 6 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号 1 4 または 4 0 に示されているアミノ酸配列を含む H C 定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

【 0 0 1 7 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号 1 5 に示されているアミノ酸配列を含む L C 定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

20

【 0 0 1 8 】

本発明は更に、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、6 個の相補性決定領域（C D R）を少なくとも含む抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p は、配列番号 1 8、2 6、3 1 または 3 2 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖（H C）と、配列番号 1 9 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖（L C）とを含み、抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 p は、配列番号 2 2、2 7、3 3 または 3 4 に示されているアミノ酸配列を有する H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有する L C とを含み、抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 は、配列番号 2 5、2 8、3 5 または 3 6 に示されているアミノ酸配列を有する H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有する L C とを含み、前記の 6 個の C D R の 1 以上は、所望により、1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよく、該抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子 X I（F X I）のアップル 2 ドメインに結合し、F X I の活性化を阻害する。

30

【 0 0 1 9 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p の H C C D R は、配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有し、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p の L C C D R は、配列番号 4、配列番号 5 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有し、ここで、前記の 6 個の C D R の 1 以上は、所望により、1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよく；抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 p の H C C D R は、配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 9 に示されているアミノ酸配列を有し、抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 p の L C C D R は、配列番号 1 0、配列番号 1 1 および配列番号 1 2 に示されているアミノ酸配列を有し、ここで、前記の 6 個の C D R の 1 以上は、所望により、1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよく；ならびに抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 の H C C D R は、配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 1 3 に示されているアミノ酸配列を有し、抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 の L C C D R は、配列番号 1 0、配列番号 1 1 および配列番号 1 2 に示されているアミノ酸配列を有し、ここで、前記の 6 個の C D R の 1 以上は、所望により、1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい。

40

【 0 0 2 0 】

50

本発明の更なる態様または実施形態においては、 α F X I - 1 3 6 5 4 p 抗体は、配列番号 1 6 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメインと、配列番号 1 7 に示されているアミノ酸配列を有する L C 可変ドメインとを含み、ここで、所望により、該可変ドメインの一方または両方は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失を有さず； α F X I - 1 3 7 1 6 p 抗体は、配列番号 2 0 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメインと、配列番号 2 1 に示されているアミノ酸配列を有する L C 可変ドメインとを含み、ここで、所望により、該可変ドメインの一方または両方は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失を有さず；および α F X I - 1 3 7 1 6 抗体は、配列番号 2 4 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメインと、配列番号 2 1 に示されているアミノ酸配列を有する L C 可変ドメインとを含み、ここで、所望により、該可変ドメインの一方または両方は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失を有さない。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C または L C 可変ドメインは該可変ドメインのフレームワーク領域内に 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含みうる。

10

【 0 0 2 1 】

20

本発明の更なる態様または実施形態においては、 α F X I - 1 3 6 5 4 p 抗体、 α F X I - 1 3 7 1 6 p 抗体または α F X I - 1 3 7 1 6 p 抗体のそれぞれは、配列番号 1 4 または 4 0 に示されているアミノ酸配列を有する H C 定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

【 0 0 2 2 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、 α F X I - 1 3 6 5 4 p 抗体、 α F X I - 1 3 7 1 6 p 抗体または α F X I - 1 3 7 1 6 p 抗体のそれぞれは、配列番号 1 5 に示されているアミノ酸配列を含む L C 定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

30

【 0 0 2 3 】

本発明は更に、（ a ）配列番号 1 6 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインおよび配列番号 1 7 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメイン（ここで、所望により、該可変ドメインの一方または両方は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない）、（ b ）配列番号 2 0 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインおよび配列番号 2 1 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメイン（ここで、所望により、該可変ドメインの一方または両方は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない）、または（ c ）配列番号 2 4 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインおよび配列番号 2 1 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメイン（ここで、所望により、該可変ドメインの一方または両方は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない）を含む抗体または抗原結合性フラグメントを提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C または L C 可変ドメインは該可変ドメインのフレームワーク領域内に 1

40

50

、 2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含みうる。

【 0 0 2 4 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は更に、配列番号 1 4 または 4 0 に示されているアミノ酸配列を含む H C 定常ドメインを含み、所望により、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

【 0 0 2 5 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は更に、配列番号 1 5 に示されているアミノ酸配列を含む L C 定常ドメインを含み、所望により、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

10

【 0 0 2 6 】

特定の実施形態においては、H C および L C 定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。更なる態様においては、H C 定常ドメインは C 末端リジンを含んでいてもよく、または C 末端リジンを欠いていてもよい。

【 0 0 2 7 】

本発明は更に、(a) 配列番号 1 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 (H C - C D R) 1、配列番号 2 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する重鎖 (ここで、所望により、H C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)、(b) 配列番号 7 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 (H C - C D R) 1、配列番号 8 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 2 および配列番号 9 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する重鎖 (ここで、所望により、H C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)、または (c) 配列番号 7 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 (H C - C D R) 1、配列番号 8 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 2 および配列番号 1 3 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する重鎖 (ここで、所望により、H C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい) を含む抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、該可変ドメインの一方または両方は、所望により、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さず、該抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子 X I (F X I) のアップル 2 ドメインに結合し、F X I の活性化を阻害する。

20

30

【 0 0 2 8 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体はヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインを含む。更なる態様においては、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。特定の態様においては、該定常ドメインは C 末端リジンを含んでいてもよく、または C 末端リジンを欠いていてもよい。

40

【 0 0 2 9 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体はヒト I g G 1 または I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインを含む。もう 1 つの態様においては、該重鎖定常ドメインは I g G 4 アイソタイプのものであり、更に、2 2 8 位 (E U 番号付け) のセリン残基の、プロリンによる置換を含み [これは、配列番号 4 1 の 1 0 8 位 (1 0 8 位のセリン) または配列番号 1 4 の 1 0 8 位 (1 0 8 位のプロリン) に対応する]、所望により、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれら

50

の組合せを含んでいてもよい。

【 0 0 3 0 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号 1 4 または 4 0 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインを含み、所望により、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

【 0 0 3 1 】

本発明は更に、(a) 配列番号 4 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 (L C - C D R) 1、配列番号 5 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 2 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖 (ここで、所望により、L C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)、または (b) 配列番号 1 0 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 (L C - C D R) 1、配列番号 1 1 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 2 および配列番号 1 2 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖 (ここで、所望により、L C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい) を含む抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、該可変ドメインの一方または両方は、所望により、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さず、該抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子 X I (F X I) のアップル 2 ドメインに結合し、F X I の活性化を阻害する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および L C 可変ドメインは該可変ドメインのフレームワーク領域内に 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

【 0 0 3 2 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該軽鎖はヒトカップ軽鎖またはヒトラムダ軽鎖を含む。特定の態様においては、軽鎖定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

【 0 0 3 3 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号 1 5 に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインを含む。本発明は更に、(a) 配列番号 1 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 (H C - C D R) 1、配列番号 2 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する重鎖 (ここで、所望により、H C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい) と、(b) 配列番号 4 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 (L C - C D R) 1、配列番号 5 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 2 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖 (ここで、所望により、L C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい) とを含む抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、所望により、該可変ドメインの一方または両方は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および L C 可変ドメインは該可変ドメインのフレームワーク領域内に 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

【 0 0 3 4 】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体はI g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4アイソタイプの重鎖定常ドメインを含む。特定の態様においては、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。更なる態様においては、該定常ドメインはC末端リジンを含んでいてもよく、またはC末端リジンを欠いていてもよい。

【0035】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体はヒトI g G 1またはI g G 4アイソタイプの重鎖定常ドメインを含む。もう1つの態様においては、該重鎖定常ドメインはI g G 4アイソタイプのものであり、更に、228位(EU番号付け)のセリン残基の、プロリンによる置換を含み[これは、配列番号41の108位(108位のセリン)または配列番号14の108位(108位のプロリン)に対応する]、所望により、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

10

【0036】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号14または40に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインを含み、これは、特定の実施形態においては、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

【0037】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該軽鎖はヒトカッパ軽鎖定常ドメインまたはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、これは、特定の実施形態においては、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

20

【0038】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号15に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインを含み、これは、特定の実施形態においては、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

【0039】

本発明は更に、(a)配列番号7に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域(HC-CDR)1、配列番号8に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR2および配列番号9または13に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR3を含む可変ドメインを有する重鎖(ここで、所望により、HC-CDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)と、(b)配列番号10に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域(LC-CDR)1、配列番号11に示されているアミノ酸配列を有するLC-CDR2および配列番号12に示されているアミノ酸配列を有するLC-CDR3を含む可変ドメインを有する軽鎖(ここで、所望により、HLC-CDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)とを含む抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、所望により、該可変ドメインの一方または両方は1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおけるCDRはいずれも、3個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない。もう1つの実施形態においては、前記のHCおよびLC可変ドメインは該可変ドメインのフレームワーク領域内に1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

30

40

【0040】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体はI g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4アイソタイプの重鎖定常ドメインを含み、これは、特定の態様においては、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失また

50

はそれらの組合せを含んでいてもよい。特定の態様においては、該定常ドメインはC末端リジンを含んでいてもよく、またはC末端リジンを欠いていてもよい。

【0041】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体はヒトIgG1もしくはIgG4アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（これは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する定常ドメインを含む）を含む。もう1つの態様においては、該重鎖定常ドメインはIgG4アイソタイプのものであり、更に、228位（EU番号付け）のセリン残基の、プロリンによる置換を含み〔これは、配列番号41の108位（108位のセリン）または配列番号14の108位（108位のプロリン）に対応する〕、所望により、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

10

【0042】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号14もしくは40に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインまたはその変異体（これは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する定常ドメインを含む）を含む。

【0043】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該軽鎖はヒトカッパ軽鎖定常ドメインまたはヒトラムダ軽鎖定常ドメインを含み、これは、特定の態様においては、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

20

【0044】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号15に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインまたはその変異体（これは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する定常ドメインを含む）を含む。

【0045】

本発明は更に、配列番号18、26、31または32に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖またはその変異体（これは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する定常ドメインを含む）とを含む抗体を提供する。

30

【0046】

本発明は更に、配列番号22、25、27、28、33、34、35または36に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖またはその変異体（これは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する定常ドメインを含む）とを含む抗体を提供する。

【0047】

本発明は更に、配列番号22に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。

40

【0048】

本発明は更に、配列番号25に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。

【0049】

本発明は更に、配列番号27に示されているアミノ酸配列を有する重鎖（HC）と、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖（LC）とを含む抗体を提供する。もう1つの実施形態においては、前記のHCおよび/またはLCは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域（CDR）は1、2または3個のみの

50

アミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

【 0 0 5 0 】

本発明は更に、配列番号 28 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 23 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

【 0 0 5 1 】

本発明は更に、配列番号 33 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 23 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

10

【 0 0 5 2 】

本発明は更に、配列番号 34 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 23 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

20

【 0 0 5 3 】

本発明は更に、配列番号 35 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 23 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

【 0 0 5 4 】

30

本発明は更に、配列番号 36 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 23 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

【 0 0 5 5 】

本発明は更に、配列番号 18、26、31 または 32 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 19 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

40

【 0 0 5 6 】

本発明は更に、配列番号 18 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 19 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

50

【 0 0 5 7 】

本発明は更に、配列番号 26 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 19 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

【 0 0 5 8 】

本発明は更に、配列番号 31 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 19 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

10

【 0 0 5 9 】

本発明は更に、配列番号 32 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号 19 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む抗体を提供する。もう 1 つの実施形態においては、前記の H C および / または L C は 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、前記抗体の相補性決定領域 (C D R) は 1、2 または 3 個のみのアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むことが可能である。

20

【 0 0 6 0 】

本発明は更に、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの軽鎖可変ドメインまたは重鎖可変ドメインをコードする単離された核酸分子を提供する。

【 0 0 6 1 】

本発明は更に、アミノ酸配列 Y A T R Q F P S L E H R N I C L (配列番号 38) およびアミノ酸配列 H T Q T G T P T R I T K L (配列番号 39) を含む、凝固因子 X I (F X I) 上のエピトープに結合する抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ただし、ここで、該抗体または抗原結合性フラグメントはマウスまたはラットアミノ酸配列を含まない。

30

【 0 0 6 2 】

もう 1 つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは非ヒトアミノ酸配列を含まない。もう 1 つの実施形態においては、該抗体はヒト I g G 1 定常ドメインもしくは I g G 4 定常ドメインまたはその修飾変異体を含む。もう 1 つの実施形態において、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む変異体である。もう 1 つの実施形態においては、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも 1、2、3 または 4 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む変異体である。

【 0 0 6 3 】

もう 1 つの実施形態においては、該 I g G 4 定常ドメインは、228 位 (E U 番号付け) または 108 位 (配列番号 14 に示されているもの) のセリンの、プロリン残基による置換を少なくとも含む変異体である。

40

【 0 0 6 4 】

もう 1 つの実施形態においては、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも C 末端におけるリジンを欠く変異体である。

【 0 0 6 5 】

もう 1 つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、ヒト抗体に特徴的なフレームワークを含む可変ドメイン配列を含む。

【 0 0 6 6 】

50

本発明は更に、アミノ酸配列 Y A T R Q F P S L E H R N I C L (配列番号 38) およびアミノ酸配列 H T Q T G T P T R I T K L (配列番号 39) を含む、凝固因子 X I (F X I) 上のエピトープに結合する抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ただし、ここで、該抗体または抗原結合性フラグメントはヒト I g G 1 定常ドメインもしくは I g G 4 定常ドメインまたはそれらの修飾誘導体を含む。

【0067】

もう一つの実施形態においては、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む変異体である。

【0068】

もう一つの実施形態においては、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも 1、2、3 または 4 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む変異体である。もう一つの実施形態においては、該 I g G 4 定常ドメインは、228 位 (E U 番号付け) または 108 位 (配列番号 14 に示されているもの) のセリンの、プロリン残基による置換を少なくとも含む変異体である。

【0069】

もう一つの実施形態においては、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも C 末端におけるリジンを欠く変異体である。

【0070】

もう一つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、ヒト抗体に特徴的なフレームワークを含む可変ドメイン配列を含む。

【0071】

本発明は更に、凝固因子 X I への参照抗体の結合を交差遮断し又は該結合と競合する抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、該参照抗体は、(i) 配列番号 18、26、31 または 32 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号 19 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖、あるいは (i i) 配列番号 22、25、27、28、33、34、35 または 36 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号 23 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、ただし、該抗体または抗原結合性フラグメントはマウスまたはラットアミノ酸配列を含まない。

【0072】

もう一つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは非ヒトアミノ酸配列を含まない。もう一つの実施形態においては、該抗体はヒト I g G 1 定常ドメインもしくは I g G 4 定常ドメインまたはその修飾変異体を含む。もう一つの実施形態において、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む変異体である。もう一つの実施形態においては、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも 1、2、3 または 4 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む変異体である。

【0073】

もう一つの実施形態においては、該 I g G 4 定常ドメインは、228 位 (E U 番号付け) または 108 位 (配列番号 14 に示されているもの) のセリンの、プロリン残基による置換を少なくとも含む変異体である。

【0074】

もう一つの実施形態においては、該 I g G 1 または I g G 4 定常ドメインは、少なくとも C 末端におけるリジンを欠く変異体である。もう一つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、ヒト抗体に特徴的なフレームワークを含む可変ドメイン配列を含む。

【0075】

本発明は更に、凝固因子 X I への参照抗体の結合を交差遮断し又は該結合と競合する抗体または抗原結合性フラグメントを提供し、ここで、該参照抗体は、(i) 配列番号 18

10

20

30

40

50

、 26、31または32に示されているアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号19に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖、あるいは(i i)配列番号22、25、27、28、33、(相補性)34、35または36に示されているアミノ酸配列を有する重鎖、および配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、ただし、該抗体または抗原結合性フラグメントはヒトIgG1定常ドメインもしくはIgG4定常ドメインまたはそれらの修飾誘導体を含む。

【0076】

もう1つの実施形態において、該IgG1またはIgG4定常ドメインは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む変異体である。

10

【0077】

もう1つの実施形態においては、該IgG1またはIgG4定常ドメインは、少なくとも1、2、3または4個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む変異体である。

【0078】

もう1つの実施形態においては、該IgG4定常ドメインは、228位(EU番号付け)または108位(配列番号14に示されているもの)のセリンの、プロリン残基による置換を少なくとも含む変異体である。

【0079】

もう1つの実施形態においては、該IgG1またはIgG4定常ドメインは、少なくともC末端におけるリジンを欠く変異体である。

20

【0080】

もう1つの実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、ヒト抗体に特徴的なフレームワークを含む可変ドメイン配列を含む。

【0081】

本発明は更に、(a)(i)配列番号7に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域(HC-CDR)1、配列番号8に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR2および配列番号9または13に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR3を含む可変ドメインを有する重鎖(ここで、所望により、HC-CDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)と、(ii)配列番号10に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域(LC-CDR)1、配列番号11に示されているアミノ酸配列を有するLC-CDR2および配列番号12に示されているアミノ酸配列を有するLC-CDR3を含む可変ドメインを有する軽鎖(ここで、所望により、HC-CDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)とを含む抗体または抗原結合性フラグメント、あるいは(b)(i)配列番号1に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域(HC-CDR)1、配列番号2に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR2および配列番号3に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR3を含む可変ドメインを有する重鎖(ここで、所望により、HC-CDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)と、(ii)配列番号4に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域(LC-CDR)1、配列番号5に示されているアミノ酸配列を有するLC-CDR2および配列番号6に示されているアミノ酸配列を有するLC-CDR3を含む可変ドメインを有する軽鎖(ここで、所望により、HC-CDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)とを含む抗体または抗原結合性フラグメントの製造方法を提供し、該製造方法は、該重鎖をコードする核酸分子と該軽鎖をコードする核酸分子とを含む宿主細胞を準備し、該抗体または抗原結合性フラグメントを産生させるのに十分な条件下、それを産生させるのに十分な時間にわたって該宿主細胞を培養することを含む。

30

40

【0082】

50

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

【0083】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

【0084】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号 14 もしくは 40 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

【0085】

本発明の更なる態様または実施形態においては、軽鎖は、ヒトカッパ軽鎖定常ドメインもしくはヒトラムダ軽鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

【0086】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号 15 に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む。

【0087】

本発明の更なる態様または実施形態においては、宿主細胞はチャイニーズハムスター卵巣細胞またはヒト胎児腎 293 細胞である。

【0088】

本発明の更なる態様または実施形態においては、宿主細胞は酵母または糸状真菌細胞である。

【0089】

本発明は更に、(a)(i) 配列番号 7 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域(HC-CDR)1、配列番号 8 に示されているアミノ酸配列を有する HC-CDR 2 および配列番号 9 または 13 に示されているアミノ酸配列を有する HC-CDR 3 を含む重鎖を含む可変ドメインを有する重鎖（ここで、所望により、HC-CDR の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい）、ならびに(ii) 配列番号 10 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域(LC-CDR)1、配列番号 11 に示されているアミノ酸配列を有する LC-CDR 2 および配列番号 12 に示されているアミノ酸配列を有する LC-CDR 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖（ここで、所望により、HC-CDR の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい）を含む抗体または抗原結合性フラグメント、または(b)(i) 配列番号 1 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域(HC-CDR)1、配列番号 2 に示されているアミノ酸配列を有する HC-CDR 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有する HC-CDR 3 を含む重鎖を含む可変ドメインを有する重鎖（ここで、所望により、HC-CDR の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい）、ならびに(ii) 配列番号 4 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域(LC-CDR)1、配列番号 5 に示されているアミノ酸配列を有する LC-CDR 2 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有する LC-CDR 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖（ここで、所望により、HC-CDR の 1 以上は 1、

10

20

30

40

50

2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい) を含む抗体または抗原結合性フラグメントを含む組成物を提供し、ここで、該抗体または抗原結合性フラグメントは、該重鎖をコードする核酸分子と該軽鎖をコードする核酸分子とを含む宿主細胞から得られる。

【0090】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体(ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む。

【0091】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体(ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む。

【0092】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号 14 もしくは 40 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインまたはその変異体(ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む。

【0093】

本発明の更なる態様または実施形態においては、軽鎖は、ヒトカップ軽鎖定常ドメインもしくはヒトラムダ軽鎖定常ドメインまたはその変異体(ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む。

【0094】

本発明の更なる態様または実施形態においては、該抗体は、配列番号 15 に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインまたはその変異体(ここで、該定常ドメインは少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む。

【0095】

本発明の更なる態様または実施形態においては、宿主細胞はチャイニーズハムスター卵巣細胞またはヒト胎児腎 293 細胞である。

【0096】

本発明の更なる態様または実施形態においては、宿主細胞は酵母または糸状真菌細胞である。

【0097】

本発明は更に、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの抗体または抗原結合性フラグメントと医薬上許容される担体または希釈剤とを含む組成物を提供する。

【0098】

本発明は更に、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量、あるいは前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含む組成物の治療的有効量を対象に投与することを含む、対象における血栓塞栓性障害または疾患の治療方法を提供する。

【0099】

更なる実施形態においては、対象は、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症(VTE)、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する。

【0100】

更なる実施形態においては、対象は F X I の病的活性化を示す。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 1 】

更なる実施形態においては、本明細書に開示されている抗体または抗原結合性フラグメントまたは組成物を非経口投与により対象に投与する。

【 0 1 0 2 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを対象の体重 1 k g 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約 0 . 3 ~ 約 3 . 0 m g (m g / k g) の治療的有效量で投与する。

【 0 1 0 3 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約 1 . 0 ~ 2 . 0 m g / k g の治療的有效量で投与する。

10

【 0 1 0 4 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約 1 . 0 m g / k g の治療的有效量で投与する。

【 0 1 0 5 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約 1 . 0、1 . 1、1 . 2、1 . 3、1 . 4、1 . 5、1 . 6、1 . 7、1 . 8、1 . 9 または 2 . 0 m g / k g の治療的有效量で投与する。

【 0 1 0 6 】

本発明は更に、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有效量、あるいは前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含む組成物の治療的有效量を、血栓塞栓性障害または疾患の治療を要する対象に投与することを含む、対象における血栓塞栓性障害または疾患の治療方法を提供する。

20

【 0 1 0 7 】

更なる実施形態においては、治療を要する対象は、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症 (V T E)、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する。

【 0 1 0 8 】

更なる実施形態においては、治療を要する対象は F X I の病的活性化を示す。

【 0 1 0 9 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントまたは組成物を非経口投与により対象に投与する。

30

【 0 1 1 0 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを対象の体重 1 k g 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約 0 . 3 ~ 約 3 . 0 m g (m g / k g) の治療的有效量で投与する。

【 0 1 1 1 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約 1 . 0 ~ 2 . 0 m g / k g の治療的有效量で投与する。

【 0 1 1 2 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約 1 . 0 m g / k g の治療的有效量で投与する。

40

【 0 1 1 3 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約 1 . 0、1 . 1、1 . 2、1 . 3、1 . 4、1 . 5、1 . 6、1 . 7、1 . 8、1 . 9 または 2 . 0 m g / k g の治療的有效量で投与する。

【 0 1 1 4 】

本発明は更に、血栓塞栓性障害または疾患を治療するための医薬の製造のための、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの抗体の使用、あるいは前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含む組成物の使用を提供する。

50

【 0 1 1 5 】

特定の実施形態においては、血栓塞栓性障害または疾患は、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症である。

【 0 1 1 6 】

本発明は更に、血栓塞栓性障害または疾患の治療のための、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの抗体、あるいは前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含む組成物を提供する。

【 0 1 1 7 】

特定の実施形態においては、血栓塞栓性障害または疾患は、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症である。

10

【 0 1 1 8 】

本発明は更に、（a）血栓症を有する又は血栓症の発生リスクを有する、治療を要する対象を選択し、（b）前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの阻害量、あるいは前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含む組成物の阻害量を該対象に投与し、それにより、FXIIaによるFXIの活性化を阻害することを含む、対象における因子XIIa（FXIIa）によるFXIの活性化を阻害する方法を提供する。

【 0 1 1 9 】

更なる実施形態においては、治療を要する対象は、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する対象である。

20

【 0 1 2 0 】

更なる実施形態においては、治療を要する対象は、FXIの病的活性化を示す対象である。

【 0 1 2 1 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントまたは組成物の阻害量は、FXIの活性化を少なくとも50%阻害するのに十分な量である。

【 0 1 2 2 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントまたは組成物を非経口投与により対象に投与する。

30

【 0 1 2 3 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを対象の体重1kg当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約0.3～約3.0mg（mg/kg）の阻害量で投与する。

【 0 1 2 4 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約1.0～2.0mg/kgの阻害量で投与する。

【 0 1 2 5 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約1.0mg/kgの阻害量で投与する。

40

【 0 1 2 6 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9または2.0mg/kgの阻害量で投与する。

【 0 1 2 7 】

本発明は更に、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの治療的有効量、あるいは前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含む組成物の治療的有効量を対象に投与し、それにより、該対象において、止血を妨げることなく血液凝固および関連

50

血栓症を抑制することを含む、血液凝固および関連血栓症の抑制を要する対象において、止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための方法を提供する。

【 0 1 2 8 】

更なる実施形態においては、対象は、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する。

【 0 1 2 9 】

更なる実施形態においては、対象はF X Iの病的活性化を示す。

【 0 1 3 0 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントまたは組成物を、F X Iの活性化を少なくとも50%阻害するのに十分な量で投与する。

【 0 1 3 1 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントまたは組成物を非経口投与により対象に投与する。

【 0 1 3 2 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを対象の体重1 kg当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約0.1~約10 mg (mg/kg)の治療の有効量で投与する。

【 0 1 3 3 】

更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約1.0~2.0 mg/kgの治療的有效量で投与する。更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約1.0 mg/kgの治療的有效量で投与する。更なる実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントを約1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9または2.0 mg/kgの治療的有效量で投与する。

【 0 1 3 4 】

本発明は更に、止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための医薬の製造のための、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれか、あるいは前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含む組成物の使用を提供する。

【 0 1 3 5 】

本発明は更に、止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための、前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれか、あるいは前記抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含む組成物の使用を提供する。

【 0 1 3 6 】

定義

本明細書中で用いる「抗体」は、組換え製造形態を含む完全免疫グロブリンを意味し、所望の生物活性を示す任意の形態の抗体を含む。したがって、それは最も広い意味で用いられ、特に、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、バイパラトピック（biparatopic；二重パラトープ）抗体およびキメラ抗体を含むが、これらに限定されるものではない。「親抗体」は、意図される使用のための抗体の修飾（例えば、ヒト治療用抗体としての使用のための抗体のヒト化）の前の、抗体への免疫系の暴露により得られる抗体である。

【 0 1 3 7 】

本明細書中で用いる「抗原結合性フラグメント」は、抗体のフラグメント、すなわち、完全長抗体により結合される抗原に特異的に結合する能力を保有する抗体フラグメント、例えば、1以上のCDR領域を保有するフラグメントを意味する。抗体結合性フラグメントの例には、Fab、Fab'、F(ab')₂およびFvフラグメント；ジアボディ；一本鎖抗体分子、例えばsc-Fv；ならびに抗体フラグメントから形成される多重特異性抗

10

20

30

40

50

体およびナノボディが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0138】

本明細書中で用いる「Fabフラグメント」は1個の軽鎖ならびに1個の重鎖の可変領域およびC_H1から構成される。Fab分子の重鎖は別の重鎖分子とはジスルフィド結合を形成し得ない。「Fabフラグメント」は抗体のパイン切断の産物でありうる。

【0139】

本明細書中で用いる「Fab'フラグメント」は1個の軽鎖、ならびにV_HドメインおよびC_H1ドメインを含有する1個の重鎖の部分または断片、そしてまた、C_H1およびC_H2ドメイン間の領域を含有し、その結果、2個のFab'フラグメントの、2個の重鎖間で鎖間ジスルフィド結合が形成されてF(ab')₂分子を形成しうる。

10

【0140】

本明細書中で用いる「F(ab')₂フラグメント」は、2個の軽鎖、ならびにC_H1およびC_H2ドメイン間の定常領域の部分含有する2個の重鎖を含有し、その結果、それらの2個の重鎖の間で鎖間ジスルフィド結合が形成される。したがって、F(ab')₂フラグメントは、それらの2個の重鎖の間のジスルフィド結合により連結された2個のFab'フラグメントから構成される。「F(ab')₂フラグメント」は抗体のペプシン切断の産物でありうる。

【0141】

本明細書中で用いる「Fv領域」は重鎖および軽鎖の両方からの可変領域を含むが、定常領域を欠いている。

20

【0142】

本明細書中で用いる「Fc」領域は、抗体のC_H1およびC_H2ドメインを含む2個の重鎖フラグメントを含有する。それらの2個の重鎖フラグメントは2以上のジスルフィド結合により、およびC_H3ドメインの疎水性相互作用により結合している。

【0143】

本明細書中で用いる「ジアボディ」は、2個の抗原結合部位を有する小さな抗体フラグメントを意味し、該フラグメントは、同一ポリペプチド鎖内で軽鎖可変ドメイン(V_L)に連結された重鎖可変ドメイン(V_H)(V_H-V_LまたはV_L-V_H)を含む。同一鎖上で2個のドメイン間のペア形成を可能にするには短すぎるリンカーを使用することにより、それらのドメインは別の鎖の相補的ドメインとペア形成することを強要され、2個の抗原結合部位を生成する。ジアボディは、例えばEP 404,097; WO 93/11161; およびHollingerら(1993)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448に、より詳細に記載されている。操作された抗体変異体の総説としては、全般的には、HollingerおよびHudson(2005)Nat. Biotechnol. 23:1126-1136を参照されたい。

30

【0144】

本明細書中で用いる「ドメイン抗体」は、重鎖の可変領域または軽鎖の可変領域のみを含有する免疫学的に機能性の免疫グロブリンフラグメントである。幾つかの場合には、2以上のV_H領域がペプチドリinkerにより共有結合されて2価ドメイン抗体を形成する。2価ドメイン抗体の、2個のV_H領域は、同じまたは異なる抗原を標的化しうる。本発明の1つの実施形態においては、ドメイン抗体は単ドメイン抗体またはナノボディである。本発明の1つの実施形態においては、ドメイン抗体は、開示されている抗体αFXI-13654p、αFXI-13716pまたはαFXI-13716の重鎖CDRを少なくとも含むナノボディであり、該重鎖CDRにおいて、該CDRの1以上は、所望により、1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい。

40

【0145】

本明細書中で用いる「二価抗体」は2個の抗原結合部位を含む。幾つかの場合には、それらの2個の結合部位は同じ抗原特異性を有する。しかし、二価抗体は二重特異性でありうる(例えば、FXIおよび別の抗原に対するアフィニティを有する)。

50

【0146】

本明細書中で用いる「二重特異性抗体」は、2つの異なる重鎖／軽鎖ペア、したがって2つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。例えば、二重特異性抗体は、抗体αFXI-13654p、αFXI-13716pもしくはαFXI-13716の6個のCDRを少なくとも含む第1抗体または変異体実施形態（ここで、前記の6個のCDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する）の1つの重鎖と1つの軽鎖とを含む第1重鎖／軽鎖ペアを、FXI以外の関心抗原に対する特異性を有する第2抗体の1つの重鎖と1つの軽鎖とを含む第2重鎖／軽鎖ペアと共に含む。二重特異性抗体は、ハイブリドーマの融合またはFab'フラグメントの連結を含む種々の方法により製造されうる。例えば、Song sivilaiら(1990) Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelnyら(1992) J. Immunol. 148, 1547-1553を参照されたい。また、二重特異性抗体は「ジアボディ」(Holligerら(1993) PNAS USA 90:6444-6448)または「ジャヌシン(Janusin)」(Trauneckerら(1991) EMBO J. 10:3655-3659およびTrauneckerら(1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52)として形成されうる。

10

【0147】

本明細書中で用いる「バイパルトピック(bipartopic;二重パルトープ)抗体」は、同一抗原上の異なるエピトープに対する結合特異性を有する抗体である。

20

【0148】

「単離(された)」抗体またはその抗原結合性フラグメントは、それらが産生された細胞または細胞培養からの他の生物学的分子を少なくとも部分的に含有しない。そのような生物学的分子には、核酸、タンパク質、脂質、炭水化物、または細胞残渣および増殖培地のような他の物質が含まれる。単離された抗体または抗原結合性フラグメントは更に、宿主細胞からの又はその増殖培地の生物学的分子のような発現系成分を少なくとも部分的に含有しないことが可能である。一般に、「単離(された)」なる語は、そのような生物学的分子の完全な非存在、または水、バッファーもしくは塩の非存在、または該抗体もしくはフラグメントを含む医薬製剤の成分を指すものではない。

【0149】

30

本明細書中で用いる「モノクローナル抗体」は実質的に均一な抗体の集団を意味し、すなわち、該集団を構成する抗体分子は、僅かな量で存在しうる考えられうる自然突然変異以外は、アミノ酸配列において同一である。これとは対照的に、通常の(ポリクローナル)抗体調製物は、典型的には、異なるエピトープに対して特異的であることが多い可変ドメインに異なるアミノ酸配列を有する多数の異なる抗体を含む。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体集団から得られるという該抗体の特性を示しており、いずれかの特定の方法による該抗体の製造を要するとは解釈されるべきではない。例えば、本発明に従い使用されるモノクローナル抗体は、Kohlerら(1975) Nature 256, 495により最初に記載されたハイブリドーマ法により製造可能であり、あるいは組換えDNA法(例えば、米国特許第4,816,567号を参照されたい)により製造可能である。また、「モノクローナル抗体」は、例えば、Clacksonら(1991) Nature 352:624-628およびMarksら(1991) J. Mol. Biol. 222:581-597に記載されている技術を用いて、ファージ抗体ライブラリーから単離されうる。Presta(2005) J. Allergy Clin. Immunol. 116:731も参照されたい。

40

【0150】

本明細書中で用いる「キメラ抗体」は、第1抗体からの可変ドメインと第2抗体からの定常ドメインとを有する抗体であり、ここで、(i)第1抗体および第2抗体は異なる種からのものであり(米国特許第4,816,567号およびMorrisonら,(1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855)、

50

または (i i) 第 1 抗体および第 2 抗体は異なるアイソタイプからのものである (例えば、I g G 1 抗体からの可変ドメインおよび I g G 4 抗体からの定常ドメイン、例えば、 α F X I - 1 3 4 6 5 p - I g G 4 (S 2 2 8 P)) 。 1 つの実施形態においては、可変ドメインはヒト抗体 (「親抗体」) から得られ、定常ドメイン配列は非ヒト抗体 (例えば、マウス、ラット、イヌ、サル、ゴリラ、ウマ) から得られる。もう 1 つの態様においては、可変ドメインは非ヒト抗体 (「親抗体」) (例えば、マウス、ラット、イヌ、サル、ゴリラ、ウマ) から得られ、定常ドメイン配列はヒト抗体から得られる。もう 1 つの態様においては、可変ドメインはヒト I g G 1 抗体 (「親抗体」) から得られ、定常ドメイン配列はヒト I g G 4 抗体から得られる。

【 0 1 5 1 】

本明細書中で用いる「ヒト化抗体」は、ヒト抗体および非ヒト (例えば、マウスまたはラット) 抗体の両方からの配列を含有する抗体の形態を意味する。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも 1 つ、典型的には 2 つの可変ドメインの全部を含み、ここで、超可変ループは非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク (F R) 領域の全部または実質的に全部はヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、所望により、ヒト免疫グロブリン定常領域 (F c) の少なくとも一部を含みうる。

【 0 1 5 2 】

本明細書中で用いる「完全ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンアミノ酸配列またはその変異体配列 (突然変異を欠く抗体と比較して修飾された機能または効力を有する完全ヒト抗体を得るために組換え的に導入された該突然変異を含むもの) を含む抗体を意味する。完全ヒト抗体は非ヒト免疫グロブリンアミノ酸配列を含まず、例えば、定常ドメインおよび可変ドメイン (C D R を含む) は、前記の突然変異から生じたもの以外のヒト配列を含む。完全ヒト抗体は、インシリコでライブラリーにおける多様性が生じる完全ヒト抗体ライブラリー (例えば、米国特許第 8 , 8 7 7 , 6 8 8 号または第 8 , 6 9 1 , 7 3 0 号を参照されたい) から得られる抗体または免疫グロブリンのアミノ酸配列を含みうる。完全ヒト抗体は、非ヒト生物において産生されたそのような抗体を含み、例えば、完全ヒト抗体は、マウスにおいて、マウス細胞において、あるいはマウス細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生された場合には、マウス炭水化物鎖を含有しうる。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリン配列のみを含む抗体を意味する。あるいは、完全ヒト抗体は、ラットにおいて、ラット細胞において、あるいはラット細胞に由来するハイブリドーマにおいて産生された場合には、ラット炭水化物鎖を含有しうる。同様に、「ラット抗体」は、ラット免疫グロブリン配列のみを含む抗体を意味する。

【 0 1 5 3 】

本明細書中で用いる、抗体または免疫グロブリンに関する「非ヒトアミノ酸配列」は、非ヒト哺乳動物のアミノ酸配列に特徴的なアミノ酸配列を意味する。この語は、インシリコでライブラリーにおける多様性が生じる完全ヒト抗体ライブラリー (例えば、米国特許第 8 , 8 7 7 , 6 8 8 号または第 8 , 6 9 1 , 7 3 0 号を参照されたい) から得られる抗体または免疫グロブリンのアミノ酸配列を含まない。

【 0 1 5 4 】

一般に、基本的な抗体構造単位は四量体を含む。各四量体は、ポリペプチド鎖の、2 つの同一ペアを含み、各ペアは 1 つの「軽」鎖 (約 2 5 k D a) および 1 つの「重」鎖 (約 5 0 ~ 7 0 k D a) を有する。各鎖のアミノ末端部分は、主に抗原認識をもたらす約 1 0 0 ~ 1 1 0 個またはそれ以上のアミノ酸の可変領域を含む。重鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能を主にもたらす定常領域を定めうる。典型的には、ヒト軽鎖はカッパおよびラムダ軽鎖として分類される。更に、ヒト重鎖は、典型的には、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、それぞれ I g M、I g D、I g G、I g A および I g E としての、抗体のアイソタイプを定める。軽鎖および重鎖においては、可変領域および定常領域は約 1 2 個以上のアミノ酸の「 J 」領域により連結されており、重鎖は約 1 0 個以上のアミノ酸の「 D 」領域をも含む。全般的には、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W. 編, 2nd ed. Raven

10

20

30

40

50

Press, N. Y. (1989)) を参照されたい。

【0155】

本明細書中で用いる「エフェクター機能」は、抗体イソタイプによって様々である、抗体のFc領域に起因する生物活性を意味する。抗体エフェクター機能の例には、C1q結合および補体依存性細胞傷害(CDC); Fc受容体結合; 抗体依存性細胞性細胞傷害(ADCC); 食作用; 細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体)のダウンレギュレーション; ならびにB細胞活性化が含まれる。

【0156】

各軽/重鎖ペアの可変領域は抗体結合部位を形成する。したがって、一般に、無傷抗体は2つの結合部位を有する。二官能性または二重特異性抗体の場合を除き、それらの2つの結合部位は一般に同じである。

10

【0157】

典型的には、重鎖および軽鎖の両方の可変ドメインは、比較的保存されたフレームワーク領域(FR)内に位置する、相補性決定領域(CDR)とも称される3つの超可変領域を含む。CDRは、通常、特定のエピトープへの結合が可能になるように、フレームワーク領域により整列されている。一般に、N末端からC末端方向に、軽鎖および重鎖可変ドメインの両方はFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3およびFR4を含む。各ドメインへのアミノ酸の帰属は、一般に、Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabatら; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 5th ed.; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32: 1-75; Kabatら (1977) J. Biol. Chem. 252: 6609-6616; Chothiaら (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917またはChothiaら (1989) Nature 342: 878-883の定義に基づいている。

20

【0158】

本明細書中で用いる「超可変領域」は、抗原結合をもたらす、抗体のアミノ酸残基を意味する。超可変領域は「相補性決定領域」または「CDR」(すなわち、軽鎖可変ドメイン内のCDRL1、CDRL2およびCDRL3ならびに重鎖可変ドメイン内のCDRH1、CDRH2およびCDRH3)からのアミノ酸残基を含む。Kabatら (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (配列により抗体のCDR領域を定めている)を参照されたい。また、ChothiaおよびLesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917 (構造により抗体のCDR領域を定めている)も参照されたい。

30

【0159】

本明細書中で用いる「フレームワーク」または「FR」残基は、CDR残基として本明細書中で定義されている超可変領域残基以外の可変ドメイン残基を意味する。

【0160】

40

本明細書中で用いる「保存的に修飾された変異体」または「保存的置換」は、アミノ酸が、類似特性(例えば、電荷、側鎖サイズ、疎水性/親水性、バックボーンコンホメーションおよび剛性など)を有する他のアミノ酸で置換されることを意味し、ここで、該変化は、しばしば、タンパク質の生物活性を改変することなく施されうる。一般に、ポリペプチドの非必須領域における単一アミノ酸置換は生物活性を実質的に変化させない、と当業者は認識している(例えば、Watsonら (1987) Molecular Biology of the Gene, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (4th Ed.)を参照されたい)。また、構造的または機能的に類似したアミノ酸の置換は、生物活性を損なう可能性が低い。典型的な保存的置換を以下の表に示す。

50

【表 1】

元の残基	保存的置換	元の残基	保存的置換
Ala (A)	Gly; Ser	Leu (L)	Ile; Val
Arg (R)	Lys; His	Lys (K)	Arg; His
Asn (N)	Gln; His	Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Asp (D)	Glu; Asn	Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Cys (C)	Ser; Ala	Pro (P)	Ala
Gln (Q)	Asn	Ser (S)	Thr
Glu (E)	Asp; Gln	Thr (T)	Ser
Gly (G)	Ala	Trp (W)	Tyr; Phe
His (H)	Asn; Gln	Tyr (Y)	Trp; Phe
Ile (I)	Leu; Val	Val (V)	Ile; Leu

10

【0161】

本明細書中で用いる「エピトープ」なる語は、抗体（A b）のような「抗原結合性分子」とその対応「抗原」（A g）との間の分子相互作用の文脈で定義される。一般に、「エピトープ」は、A b が特異的に結合する A g 上の領域または範囲、すなわち A b と物理的に接触する領域または範囲を意味する。物理的接触は A b 分子および A g 分子における原子に関する距離基準（例えば、4 オングストロームの距離カットオフ）により定めらる。

【0162】

20

与えられた抗体（A b）／抗原（A g）ペアに関するエピトープは、種々の実験的および計算的エピトープマッピング法を用いて、種々の詳細なレベルで定められ、特徴づけられる。該実験的方法には、突然変異誘発、X 線結晶学、核磁気共鳴（NMR）分光法および水素重水素交換質量分析（HX-MS）が含まれ、これらの方法は当技術分野で公知である。各方法は特有の原理に基づいているため、エピトープの記載は、それが決定された方法に密接に関連している。したがって、用いられるエピトープマッピング法に応じて、与えられた A b / A g ペアに関するエピトープは、異なった様態で記載される。

【0163】

与えられた抗体（A b）／抗原（A g）ペアに関するエピトープは通常の方法により記載されうる。例えば、エピトープの全体的な位置は、抗原の種々の断片または変異体に結合する抗体の能力を評価することにより決定されうる。抗体と接触する抗原における特定のアミノ酸（エピトープ）も、通常の方法を用いて決定されうる。例えば、A b 分子と A g 分子とを合体させることが可能であり、A b / A g 複合体を結晶化させることが可能である。該複合体の結晶構造を決定し、それを用いて、A b と A g との間の相互作用の特定の部位を特定することが可能である。

30

【0164】

本明細書中で用いる、F X I のような抗原に対して「特異的に結合する」は、抗体または他のリガンドが、全体的または部分的に、その抗原を含有する細胞または組織とは優先的に会合し、その抗原を欠く細胞または組織とは会合しないことを意味する。分子と非標的細胞または組織との間で、ある程度の非特異的相互作用が生じうると認識される。それでも、特異的結合は、抗原の特異的認識によってもたらされるものとして区別されうる。選択的反応性抗体は抗原に結合するものの、それらは低いアフィニティで結合しうるに過ぎない。一方、特異的結合は、結合抗体（または他のリガンド）と、抗原を欠く細胞との間の会合より、遥かに強力な会合を、抗体（または他のリガンド）と、抗原を含有する細胞との間でもたらす。特異的結合は、典型的には、F X I を欠く細胞または組織に対する場合と比較して、F X I を含む細胞または組織に対する場合には、結合抗体または他のリガンドの量（単位時間当たり）における、2 倍を超える、例えば、5 倍を超える、10 倍を超える、または 100 倍を超える増加をもたらす。そのような条件下のタンパク質への特異的結合は、特定のタンパク質に対するその特異性に関して選択された抗体を要する。特定のタンパク質に対して特異的に免疫反応性である抗体または他のリガンドを選択する

40

50

ためには、種々のイムノアッセイ形態が適している。例えば、タンパク質に対して特異的に免疫反応性であるモノクローナル抗体を選択するためには、固相E L I S Aイムノアッセイが常套的に使用される。特異的免疫反応性を決定するために用いられうるイムノアッセイ形態および条件の説明は、Harlow & Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York (1988)を参照されたい。

【0165】

本明細書中で用いる「単離された核酸分子」は、該単離ポリヌクレオチドが天然で見出される場合のポリヌクレオチドの全部または一部を伴っておらず、あるいはそれが天然で連結していないポリヌクレオチドに連結している、ゲノム、mRNA、cDNAまたは合成由来のDNAまたはRNAあるいはそれらの何らかの組合せを意味する。本開示の目的においては、特定のヌクレオチド配列を「含む核酸分子」は無傷染色体を含まない、と理解されるべきである。特定されている核酸配列を「含む」単離された核酸分子は、特定されている配列に加えて、10個まで又は更には20個まで又はそれ以上の他のタンパク質またはその一部もしくは断片のコード配列を含むことが可能であり、あるいは、挙げられている核酸配列のコード領域の発現を制御する機能的に連結された調節配列を含むことが可能であり、および/あるいは、ベクター配列を含むことが可能である。

【0166】

本明細書中で用いる「治療する」または「治療」は、本発明の抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかを含有する組成物のような治療剤を、該治療剤が治療活性または予防活性を示す疾患の症状の1以上を有する又は該疾患を有する疑いのある対象または患者に内的または外的に投与することを意味する。典型的には、該治療剤は、いずれかの臨床的に測定可能な度合によるそのような症状の退縮の誘導またはそのような症状の進行の抑制により、治療対象または集団における1以上の疾患症状を軽減するのに有効な量で投与される。いずれかの特定の疾患症状を軽減するのに有効な治療剤の量は患者の病態、年齢および体重、ならびに対象において所望の応答を惹起する薬物の能力のような要因によって変動しうる。疾患症状が軽減したかどうかは、その症状の重症度または進行状態を評価するために医師または他の熟練した医療提供者によって典型的に用いられるいずれかの臨床的尺度により評価されうる。この語は更に、障害に関連した症状の発生の遅延および/またはそのような障害の症状の重症度の軽減を含む。この語は更に、既存の無制御の又は望ましくない症状の改善、追加的な症状の予防、およびそのような症状の根本原因の改善または予防を含む。したがって、この語は、障害、疾患もしくは症状を有するヒトまたは動物対象、またはそのような障害、疾患もしくは症状を発生する可能性を有するヒトまたは動物対象に、有益な結果がもたらされていることを示す。

【0167】

本明細書中で用いる「治療」は、それがヒトまたは獣医対象に適用される場合には、治療的処置および診断的適用を意味する。「治療」は、それがヒトまたは獣医対象に適用される場合には、本発明の抗体または抗原結合性フラグメントの、ヒトまたは動物対象との接触を含む。

【0168】

本明細書中で用いる「治療的有效量」は、治療されている対象において所望の効果を達成するのに十分な特定の物質の量を意味する。例えば、これは、aPTTアッセイにおける判定で少なくとも192~288時間にわたって凝固を抑制するのに必要な量、またはFXIの活性化を抑制するのに必要な量でありうる。対象に投与される場合、所望のインビトロ効果を達成することが示されている目標組織濃度を達成する投与量が一般に用いられる。

【0169】

本明細書で用いる「血栓症」は、循環系を通る血液の流れを妨げる、血管内の血餅（「血栓」とも称される）の形成または存在を意味する。血栓症は、通常、血液組成、血管壁の質および/または血流の性質の異常により引き起こされる。血餅の形成は、しばしば、

10

20

30

40

50

血管壁の損傷（外傷または感染などによるもの）および損傷点を過ぎた位置における血流の減速または停滞により引き起こされる。幾つかの場合には、凝固異常が血栓症を引き起こす。

【0170】

本明細書中で用いる「止血を妨げることなく」は、本明細書に開示されている抗体または抗体フラグメントを対象または患者に投与した後、検出可能な出血が対象または患者においてほとんど又は全く認められないことを意味する。因子X Iを標的化する場合には、因子X Iから因子X I aへの変換または因子X i aによる因子I Xの活性化の阻害は、出血を伴うことなく凝固および関連血栓症を抑制する。これとは対照的に、因子X Iの変換または活性の阻害は凝固を抑制するが、出血をも誘発し、または出血のリスクを増加させる。

10

【0171】

発明の詳細な説明

本発明は、凝固因子X I（F X I）のアップル2ドメインに結合する抗凝固因子X I抗体および抗原結合性フラグメントを提供する。これらの抗F X I抗体および抗原結合性フラグメントは因子X I I aによるF X I活性化のインヒビターであり、止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症（すなわち、抗血栓性適応症）を抑制するのに有用である。例えば、該抗F X I抗体および抗原結合性フラグメントは、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（V T E）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌および感染症（これらに限定されるものではない）を含む血栓閉塞性障害または疾患の治療および/または予防に有用でありうる。該抗体および抗原結合性フラグメントは心房細動における脳卒中の予防（S P A F）に特に有用である。該抗体および抗原結合性フラグメントは、脚部静脈の疾患または損傷、何らかの理由による不動状態、骨折、特定の薬物、肥満、遺伝性障害または遺伝性素因、血液凝固しやすくする自己免疫障害、血液凝固のリスクを増大させる薬物、例えば特定の避妊薬、および喫煙に関連した血栓症を治療または予防するためにも使用されうる。したがって、本明細書に開示されている抗F X I抗体および抗原結合性フラグメントは、血栓閉塞性障害または疾患を治療するための療法を、そのような療法を要する患者または対象において行うのに有用である。

20

【0172】

F X Iは、図1 Bに示されているドメイン構造および凝固カスケードの内因性経路の必須成分を有するホモ二量体セリンプロテアーゼである。F X Iチモーゲン因子X I I aにより、その活性化形態であるF X I aへと切断されうる。ついでF X I aは因子I Xを活性化し、最終的にトロンビン生成および血餅形成を誘発する。本明細書に開示される抗F X I抗体および抗原結合性フラグメントはF X IからF X I aへの変換を阻害する（図1 Aを参照されたい）。

30

【0173】

操作された酵母株の表面に提示された完全ヒト合成I g G 1 / カップライブラリーから、抗F X I抗体分子を得た。ヒトおよび非ヒト霊長類（N H P）F X Iにはサブナノモルのアフィニティで結合しうるが、ヒトおよびN H P血漿カリクレイン（F X Iに対して5 6 %のアミノ酸同一性を示すタンパク質）または他のヒト凝固カスケードタンパク質（F I I / I I a、F V I I / V I I a、F I X / I X a、F X / X aおよびF X I I / X I I a）に対しては結合を示さない抗体を特定するために、該ライブラリーをF X IまたはF X I aでスクリーニングした。これらの特性を有する2つの抗体、すなわち、 α F X I - 1 3 6 5 4 pおよび α F X I - 1 3 7 1 6 pが特定された。これらの抗体は、ヒトカッパ（ κ ）軽鎖とヒトI g G 1（ γ 1）アイソタイプ重鎖とを含む完全ヒト抗体である。該抗体は、F X Iのアップル2ドメイン内に位置する配列番号3 7および3 8を含むエピトープをF X Iチモーゲンに結合させる。また、これらの抗体は、比較しうるアフィニティで、F X I aをF X Iチモーゲンに結合させる。

40

【0174】

50

抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p は、それぞれ配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖 (H C) 相補性決定領域 (C D R) 1, 2 および 3 と、それぞれ配列番号 4、配列番号 5 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖 (L C) C D R 1、2 および 3 とを含む。 α F X I - 1 3 6 5 4 p は、配列番号 1 6 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖 (H C) 可変ドメインと、配列番号 1 7 におけるアミノ酸配列を含む軽鎖 (L C) 可変ドメインとを含む。 α F X I - 1 3 6 5 4 p は、配列番号 1 9 に示されているアミノ酸配列を含む L C と、配列番号 3 1 に示されているアミノ酸配列を含む H C とを含む。

【 0 1 7 5 】

抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 p は、それぞれ配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 9 に示されているアミノ酸配列を有する H C C D R 1、2 および 3 と、それぞれ配列番号 1 0、配列番号 1 1 および配列番号 1 2 に示されているアミノ酸配列を有する L C C D R 1、2 および 3 とを含む。 α F X I - 1 3 7 1 6 p は、配列番号 2 0 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖 (H C) 可変ドメインと、配列番号 2 1 におけるアミノ酸配列を含む軽鎖 (L C) 可変ドメインとを含む。 α F X I - 1 3 7 1 6 p は、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を含む L C と、配列番号 3 3 におけるアミノ酸配列を含む H C とを含む。

【 0 1 7 6 】

特定の実施形態においては、 α F X I - 1 3 7 1 6 p の H C C D R 3 (配列番号 9) を修飾して、C D R 3 内の第 1 メチオニン (M e t) 残基をロイシン残基で置換して、抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 (配列番号 2 0 の 1 0 3 位または配列番号 1 3 の 5 位が M e t) を得た。抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 は、それぞれ配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 1 3 に示されているアミノ酸配列を有する H C C D R 1、2 および 3 と、それぞれ配列番号 1 0、配列番号 1 1 および配列番号 1 2 に示されているアミノ酸配列を有する L C C D R 1、2 および 3 とを含む。 α F X I - 1 3 7 1 6 は、配列番号 2 4 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖 (H C) 可変ドメインと、配列番号 2 1 におけるアミノ酸配列を含む軽鎖 (L C) 可変ドメインとを含む。 α F X I - 1 3 7 1 6 は、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を含む L C と、配列番号 3 5 に示されているアミノ酸配列を含む H C とを含む。V a l、I l e、A s n、A s p または G l u での配列番号 9 の 5 位の M e t の置換は a P T T アッセイにおける該抗体の効力を低下させた。

【 0 1 7 7 】

本発明は、抗 F X I 抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p もしくは α F X I - 1 3 7 1 6 の 6 個の C D R を少なくとも含む可変領域を有する抗 F X I 抗体および抗原結合性フラグメントまたは変異体実施形態 (ここで、前記の 6 個の C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する) を提供し、ここで、該抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子 X I (F X I) のアップル 2 ドメインに結合する。本発明はまた、抗血栓性適応症、例えば血栓閉塞性障害または疾患、例えば心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症 (V T E)、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌および感染症を治療するための、あるいは例えば心房細動における脳卒中の予防 (S P A F) のための、該抗体の使用方法を提供する。

【 0 1 7 8 】

本発明は、抗 F X I 抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p もしくは α F X I - 1 3 7 1 6 の 3 個の H C C D R を少なくとも含む可変領域を有する抗 F X I 抗体および抗原結合性フラグメントまたは変異体実施形態 (ここで、前記の 3 個の C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する) を提供し、ここで、該抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子 X I (F X I) のアップル 2 ドメインに結合する。本発明はまた、抗血栓性適応症、例えば血栓閉塞性障害または疾患、例えば心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症 (V T E)、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群

10

20

30

40

50

、転移癌および感染症を治療するための、あるいは例えば心房細動における脳卒中の予防（S P A F）のための、該抗体の使用方法を提供する。

【0179】

特定の態様においては、該抗F X I抗体または抗原結合性フラグメントは、抗F X I抗体 α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716のH C可変ドメイン、あるいは α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716のH Cのアミノ酸配列に対する1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むH C可変ドメインの変異体を少なくとも含む。

【0180】

特定の態様においては、該抗F X I抗体または抗原結合性フラグメントは、抗F X I抗体 α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716のL C可変ドメイン、あるいは α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716のL Cのアミノ酸配列に対する1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むL C可変ドメインの変異体を少なくとも含む。

【0181】

特定の態様においては、該抗F X I抗体または抗原結合性フラグメントは、抗F X I抗体 α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716のH C可変ドメイン、あるいは α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716のH Cのアミノ酸配列に対する1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むH C可変ドメインの変異体と、抗F X I抗体 α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716のL C可変ドメイン、あるいは α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716のL Cのアミノ酸配列に対する1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むL C可変ドメインの変異体とを少なくとも含む。

【0182】

特定の実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、本明細書においては、少なくとも、抗体 α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716の、6個のC D Rを含み、あるいは、前記の6個のC D Rの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する、6個のC D Rを含み、更に、ヒトI g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4アイソタイプのものである重鎖（H C）を含み、軽鎖（L C）はカップ型またはラムダ型のものでありうる。他の実施形態においては、該抗体は、抗体 α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716の、6個のC D Rを含み、あるいは、前記の6個のC D Rの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する、6個のC D Rを含み、更に、I g M、I g D、I g A、またはI g Eクラスのものでありうる。特定の実施形態において、ヒトI g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4アイソタイプは、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよい。

【0183】

特定の実施形態においては、該抗体または抗原結合性フラグメントは、少なくとも、抗体 α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716の、6個のC D Rを含み、あるいは、前記の6個のC D Rの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する、6個のC D Rを含み、更に、I g G 4アイソタイプのものである重鎖定常ドメインを含む。I g G 4フレームワークは、エフェクター機能をほとんど又は全く有さない抗体をもたらす。本発明のもう1つの態様においては、該抗体は、少なくとも、抗体 α F X I - 13654 p、 α F X I - 13716 pまたは α F X I - 13716の、6個のC D Rを含み、あるいは、前記の6個のC D Rの

10

20

30

40

50

1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する、6個のCDRを含み、更に、IgG1アイソタイプのものであるHC可変ドメインに融合したIgG4アイソタイプのものであるHC定常ドメインを含む。本発明のもう1つの態様においては、該抗体は、少なくとも、抗体αFXI-13654p、αFXI-13716pまたはαFXI-13716のHC可変ドメインおよびLC可変ドメイン、あるいは該HCおよび/またはLC可変ドメインが、独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む、それらの変異体を含むことが可能であり、更に、IgG4アイソタイプのものであるHC定常ドメインを含みうる。

10

【0184】

本発明の抗体は更に、モノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む）、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、バイパラトピック（biparatopic；二重パレート）抗体、完全ヒト抗体およびキメラ抗体を含むが、これらに限定されるものではない。

【0185】

20

一般に、IgG1またはIgG4のような抗体の重鎖のアミノ酸配列は重鎖定常ドメインのC末端にリジンを含む。幾つかの場合には、抗体産物の均一性を改善するために、C末端リジンを欠いた抗体を産生させることが可能である。本発明の抗FXI抗体は、C末端リジンが存在する実施形態、およびC末端リジンが存在しない実施形態を含む。例えば、IgG1 HC定常ドメインは、配列番号40に示されているアミノ酸配列を有することが可能であり、IgG4 HC定常ドメインは、配列番号14に示されているアミノ酸配列を有することが可能であり、ここで、Xはリジンである、または存在しない。

【0186】

特定の実施形態においては、HCのN末端アミノ酸はグルタミン残基でありうる。特定の実施形態では、HCのN末端アミノ酸はグルタミン酸残基でありうる。特定の態様においては、N末端アミノ酸は、グルタミン酸残基となるように修飾される。

30

【0187】

本発明は更に、抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716pまたはαFXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含む抗FXI抗原結合性フラグメントを提供する。

【0188】

本発明は更に、抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716pまたはαFXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含む抗FXI Fabフラグメントを提供する。

40

【0189】

本発明は更に、抗体αFXI-13654p、αFXI-13716pまたはαFXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含む抗FXI抗体、およびFc領域を含むその抗原結合性フラグメントを提供し、また、それらの使用方法を提供する。

【0190】

本発明は更に、抗FXI抗体αFXI-13654p、αFXI-13716pまたはαFXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、

50

2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗 F X I F a b ' フラグメントを提供する。

【 0 1 9 1 】

本発明は更に、抗 F X I 抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、6 個の C D R、あるいは、前記の 6 個の C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗 F X I F (a b ')₂ を提供する。

【 0 1 9 2 】

本発明は更に、抗 F X I 抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、6 個の C D R、あるいは、前記の 6 個の C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗 F X I F v フラグメントを提供する。

10

【 0 1 9 3 】

本発明は更に、抗 F X I 抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、6 個の C D R、あるいは、前記の 6 個の C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗 F X I s c F v フラグメントを提供する。

【 0 1 9 4 】

本発明は更に、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、3 個の H C C D R または 3 個の L C C D R、あるいは、前記の H C または L C C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗 F X I ドメイン抗体を提供する。

20

【 0 1 9 5 】

本発明は更に、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、6 個の C D R、あるいは、前記の 6 個の C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗 F X I 二価抗体を提供する。

【 0 1 9 6 】

本発明は更に、F X I および別の関心抗原に対する結合特異性を有する二重特異性抗体および抗原結合性フラグメント、ならびにそれらの使用方法を提供する。

30

【 0 1 9 7 】

本発明は更に、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、6 個の C D R、あるいは、前記の 6 個の C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む第 1 抗体の第 1 重 / 軽鎖ペアと、第 1 重 / 軽鎖ペアにより認識されるエピトープとは異なる F X I エピトープに対する特異性を有する第 2 抗体の第 2 重 / 軽鎖ペアとを有するバイパラトピック (b i p a r a t o p i c ; 二重パラトープ) 抗体を提供する。

【 0 1 9 8 】

本発明は更に、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p の 6 個の C D R、あるいは該 C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗体の第 1 重 / 軽鎖ペアと、抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の 6 個の C D R、あるいは該 C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗体の第 2 重 / 軽鎖ペアとを有する抗 F X I 抗体およびその抗原結合性フラグメントを提供する。

40

【 0 1 9 9 】

本発明は更に、抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、6 個の C D R、あるいは、前記の 6 個の C D R の 1 以上が 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する 6 個の C D R を少なくとも含む抗 F X I ジアボディを提供する。

50

【0200】

抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716pまたは α FXI-13716の、6個のCDR、あるいは、該CDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含む抗体は何らかの方法で修飾されることが可能であり、この場合、それは、活性がモル基準で表された場合、（親抗体と比較した場合に）そのFXI結合活性の少なくとも10%を保有する。好ましくは、本発明の抗体または抗原結合性フラグメントは親抗体としてのFXI結合アフィニティの少なくとも20%、50%、70%、80%、90%、95%または100%またはそれ以上を保有する。また、本発明の抗体または抗原結合性フラグメントは、その生物活性を実質的に改変しない保存的または非保存的アミノ酸置換（抗体の「保存的変異体」または「機能保存変異体」と称される）を含みうると意図される。

10

【0201】

本発明は更に、抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716pまたは α FXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含む単離された抗FXI抗体、およびその抗原結合性フラグメント、ならびにそれらの使用方法を提供し、また、その単離されたポリペプチド免疫グロブリン鎖、ならびにそのような抗体、抗原結合性フラグメントおよび単離されたポリペプチド免疫グロブリン鎖をコードする単離されたポリヌクレオチド、ならびにそのようなポリヌクレオチドを含む単離されたベクターを提供する。

20

【0202】

本発明は更に、抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716pまたは α FXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含むモノクローナル抗FXI抗体、およびその抗原結合性フラグメント、ならびに複数の単離されたモノクローナル抗体を含むモノクローナル組成物を提供する。

【0203】

本発明は更に、抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716pまたは α FXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含む抗FXIキメラ抗体、およびその使用方法を提供する。

30

【0204】

本発明は更に、抗体 α FXI-13654p、 α FXI-13716pまたは α FXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含む抗FXI完全ヒト抗体、およびその抗原結合性フラグメント、ならびにそれらの使用方法を提供する。

【0205】

本発明の1つの実施形態においては、完全ヒト抗FXI抗体またはその抗原結合性フラグメントは、完全ヒト免疫グロブリン遺伝子を有するように遺伝的に修飾されたトランスジェニック動物、例えばマウス（例えば、HUMABマウス、例えば、米国特許第5,545,806号、第5,569,825号、第5,625,126号、第5,633,425号、第5,661,016号、第5,770,429号、第5,789,650号、第5,814,318号、第5,874,299号および第5,877,397号、ならびにHardingら、(1995)Ann.NY Acad.Sci.764:536546を参照されたい；またはXENOMOUSE、例えば、Greenら、1999,J.Immunol.Methods 231:11-23を参照されたい）からの単離産物、または抗FXI完全ヒト抗体もしくはその抗原結合性フラグメントの免疫グロブリン鎖を発現するファージもしくはウイルスからの単離産物である。

40

【0206】

50

幾つかの実施形態においては、種々の定常ドメインが、本発明で提供されるCDRに由来するヒト化V_LおよびV_H領域に連結されうる。例えば、本発明の抗体（またはフラグメント）の個々の意図される使用がエフェクター機能の改変を求めるものである場合には、ヒトIgG1以外の重鎖定常ドメインが使用可能であり、あるいは改変されたエフェクター機能を有するハイブリッドIgG1/IgG4が使用可能である。

【0207】

ヒトIgG1抗体は長い半減期およびエフェクター機能、例えば補体活性化および抗体依存性細胞傷害性をもたらすが、そのような活性は該抗体の全ての用途に望ましいとは限らない可能性がある。そのような場合、例えばヒトIgG4定常ドメインが使用されうる。本発明は、IgG4定常ドメインおよびその変異体（ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗FXI抗体を含む。

10

【0208】

1つの実施形態においては、該IgG4定常ドメインはEU系における228位およびKABAT系における241位に対応する位置において天然ヒトIgG4定常ドメイン（Swiss-Protアクセッション番号P01861.1）とは異なることが可能であり、この場合、適切な鎖内ジスルフィド結合形成を妨げうる106位のシステイン（Cys106）および109位のシステイン（Cys109）（EU系におけるCys226およびCys229位ならびにKABAT系におけるCys239およびCys242位に対応する）間の潜在的鎖間ジスルフィド結合を妨げるために、例えば、配列番号14に示されているHC定常ドメインの108位の天然セリン（Ser108）がプロリン（Pro）で置換される。Angalら, Mol. Immunol. 30:105 (1993) を参照されたい。Schuurmanら, Mol. Immunol. 38:1-8, (2001)；配列番号14および41も参照されたい。

20

【0209】

他の場合においては、エフェクター機能を低減するために修飾された修飾IgG1定常ドメインが使用されうる。例えば、ADCCおよびCDCを著しく低減するために、IgG1アイソタイプは233~236位のIgG2残基ならびに327、330および331位のIgG4残基の置換を含みうる（Armourら, Eur. J. Immunol. 29(8):2613-24 (1999)；Shieldsら, J. Biol. Chem. 276(9):6591-604 (2001)に開示されているとおり）。特定の実施形態においては、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失およびそれらの組合せを含む。

30

【0210】

もう1つの実施形態においては、IgG HCは、297位付近のアスパラギン（Asn）残基のN-グリコシル化を欠くように遺伝的に修飾される。N-グリコシル化のコンセンサス配列はAsn-Xaa-Ser/Thr（ここで、XaaはPro以外の任意のアミノ酸である）であり、IgG1においては、N-グリコシル化コンセンサス配列はAsn-Ser-Thrである。該修飾は、HCをコードする核酸分子における297位のAsnのコドン（Gln）を別のアミノ酸、例えばGlnのコドンで置換することにより達成されうる。あるいは、SerのコドンをProのコドンで置換することが可能であり、ThrのコドンをSerのコドン以外の任意のコドンで置換することが可能である。そのような修飾IgG1分子は、検出可能なエフェクター機能をほとんど又は全く有さない。あるいは、3つ全てのコドンが修飾される。

40

【0211】

本発明の1つの実施形態においては、抗体αFXI-13654p、αFXI-13716pまたはαFXI-13716の、6個のCDR、あるいは、前記の6個のCDRの1以上が1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有する6個のCDRを少なくとも含む抗FXI抗体は、2個の軽鎖および2個の重鎖（定常領域を含む）を有する完全四量体構造を含む。各軽/重鎖ペアの可変領域が抗体結合部位を形成

50

する。したがって、一般に、無傷抗体は2つの結合部位を有する。二重特異性抗体の場合を除き、それらの2つの結合部位は一般に同じである。

【0212】

特定の実施形態においては、本発明は以下の抗FXI抗体を提供する：

C末端Kを欠き（K欠失）、配列番号31に示されているアミノ酸配列を有するIgG1 HCと、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13654p（K-）/カップ。

【0213】

C末端Kを有し、配列番号32に示されているアミノ酸配列を有するIgG1 HCと、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13654p（K+）/カップ。

10

【0214】

突然変異S228Pを有し、C末端Kを欠き（K欠失）、配列番号18に示されているアミノ酸配列を有するIgG4 HCと、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13654p-IgG4（S228P）（K-）/カップ。

【0215】

突然変異S228Pを有し、C末端Kを欠き（K欠失）、配列番号26に示されているアミノ酸配列を有するIgG4 HCと、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13654p-IgG4（S228P）（K-+）/カップ。

20

【0216】

C末端Kを欠き（K欠失）、配列番号33に示されているアミノ酸配列を有するIgG1 HCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13716p（K-）/カップ。

【0217】

C末端Kを有し、配列番号34に示されているアミノ酸配列を有するIgG1 HCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13716p（K+）/カップ。

【0218】

突然変異S228Pを有し、C末端Kを欠き（K欠失）、配列番号22に示されているアミノ酸配列を有するIgG4 HCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13716p-IgG4（S228P）（K-）/カップ。

30

【0219】

突然変異S228Pを有し、C末端Kを有し、配列番号27に示されているアミノ酸配列を有するIgG4 HCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13716p-IgG4（S228P）（K+）/カップ。

【0220】

突然変異M103Lを有し、C末端Kを欠き（K欠失）、配列番号35に示されているアミノ酸配列を有するIgG1 HCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13716 M103L（K-）/カップ。

40

【0221】

突然変異M103LおよびC末端Kを有し、配列番号36に示されているアミノ酸配列を有するIgG1 HCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13716 M103L（K+）/カップ。

【0222】

突然変異M103Lを有し、C末端Kを欠き（K欠失）、配列番号54に示されているアミノ酸配列を有するIgG1 HCと、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有するカップLCとを含むαFXI-13716 Q1E M103L（K-）/カップ。

50

【 0 2 2 3 】

突然変異 M 1 0 3 L を有し、C 末端 K を有し、配列番号 5 5 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 1 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパ。

【 0 2 2 4 】

突然変異 Q 1 E を有し、C 末端 K を欠き (K 欠失)、配列番号 6 5 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 1 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 Q 1 E (K -) / カッパ。

【 0 2 2 5 】

突然変異 Q 1 E および C 末端 K を有し、配列番号 6 6 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 1 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 Q 1 E (K +) / カッパ。

10

【 0 2 2 6 】

突然変異 S 2 2 8 P Q 1 E M 1 0 3 L を有し、C 末端 K を欠き (K 欠失)、配列番号 2 5 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 4 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパ。

【 0 2 2 7 】

突然変異 S 2 2 8 P Q 1 E M 1 0 3 L および C 末端 K を有し、配列番号 2 8 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 4 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパ。

20

【 0 2 2 8 】

突然変異 S 2 2 8 P Q 1 E M 1 0 3 L を有し、C 末端 K を欠き (K 欠失)、配列番号 6 7 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 4 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E (K -) / カッパ。

【 0 2 2 9 】

突然変異 S 2 2 8 P Q 1 E M 1 0 3 L および C 末端 K を有し、配列番号 6 8 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 4 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E (K +) / カッパ。

30

【 0 2 3 0 】

突然変異 S 2 2 8 P Q 1 E M 1 0 3 L を有し、C 末端 K を欠き (K 欠失)、配列番号 6 9 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 4 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) M 1 0 3 L (K -) / カッパ。

【 0 2 3 1 】

突然変異 S 2 2 8 P Q 1 E M 1 0 3 L および C 末端 K を有し、配列番号 7 0 に示されているアミノ酸配列を有する I g G 4 H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有するカップパ L C とを含む α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) M 1 0 3 L (K +) / カッパ。

40

【 0 2 3 2 】

F I X は、F X I チモーゲンの活性プロテアーゼである F X I a の内因性タンパク質基質である。F X I a は F I X を F I X a へと活性化し、それにより凝固カスケードを継続させる。 α F X I - 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパおよび α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ抗体は H M W キニノーゲンの存在下では F X I に結合し、F X I の F X I I a 媒介性活性化を阻害するが、H M W キニノーゲンの非存在下では、抗 F X I 抗体は F X I から F X I a への F X I I a 媒介性活

50

性を阻害しないことを、実施例 5 に記載されているプロトコールと同様に行ったアッセイは示した。実施例 6 に記載されているアッセイと同様のアッセイにおいて行った、F I X 全長または F I X 配列特異的ペプチド基質を使用する F X I a 酵素アッセイは、 α F X I - 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパおよび α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ抗体が F X I a による F I X 活性化に対する検出可能な阻害効果をもたらさないことを示した。該抗 F X I 抗体は、F X I I a による F X I 活性化を妨げることにより、F X I の下流作用を機能的に中和し、F X I a 触媒活性には影響を及ぼさないことを、該結果は示唆している。

【0233】

α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパ抗体を使用する、実施例 4 に記載されている水素 - 重水素交換質量分析 (H D X - M S) によるエピトープマッピングは、前記 H C および L C C D R を含む抗 F X I 抗体が、配列番号 3 8 および配列番号 3 9 を含むアップル 2 ドメイン上の特定のエピトープに結合することを示した。

【0234】

したがって、本明細書に開示されている抗体および抗原結合性フラグメントは F X I のアップル 2 ドメインに結合し、F X I I a による F X I 活性化を阻害するが、F X I a 触媒活性を阻害しない。これらの抗体はトロンビンによる F X I の止血活性化を無傷なままにすることが可能であり、したがって、最低限度の出血リスクをもたらすに過ぎない。これらの抗体はまた、凝固カスケードのスイッチがオンにならない限り、標的タンパク質 (F X I a) が存在しない F X I a 活性ブロッカーから区別されうる。

【0235】

医薬組成物および投与

抗 F X I 抗体またはその抗原結合性フラグメントの医薬組成物または無菌組成物を製造するためには、該抗体またはその抗原結合性フラグメントを医薬上許容される担体または賦形剤と混合する。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences および U . S . Pharmacopeia : National Formulary , Mack Publishing Company , Easton , PA (1 9 8 4) を参照されたい。

【0236】

治療用および診断用物質の製剤は、例えば凍結乾燥粉末、スラリー、水性溶液または懸濁液の形態で、許容される担体、賦形剤または安定剤と混合することにより製造されうる (例えば、Hardmanら (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics , McGraw-Hill , New York , NY ; Gennaro (2000) Remington : The Science and Practice of Pharmacy , Lippincott , Williams および Wilkins , New York , NY ; Avisら (編) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms : Parenteral Medications , Marcel Dekker , NY ; Liebermanら (編) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets , Marcel Dekker , NY ; Liebermanら (編) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms : Disperse Systems , Marcel Dekker , NY ; Weiner および Kotkoskie (2000) Excipient Toxicity and Safety , Marcel Dekker , Inc . , New York , NY を参照されたい)。1つの実施形態においては、本発明の抗 F X I 抗体またはその抗原結合性フラグメントを 1 ~ 2 0 m M の酢酸ナトリウム溶液 (p H 5 ~ 6) 中で適当な濃度まで希釈し、浸透圧のために N a C l またはスクロースを加える。安定性を増強するために、追加的物質、例えばポリソルベート 2 0 またはポリソルベート 8 0 が加えられうる。

10

20

30

40

50

【 0 2 3 7 】

単独で又は別の治療剤と組合せて投与される該抗体または抗原結合性フラグメント組成物の毒性および治療効力は、例えばLD₅₀（集団の50％に致死性である用量）およびED₅₀（集団の50％において治療的に有効である用量）を決定するための、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手法により決定されうる。毒性効果と治療効果との用量比は治療係数（LD₅₀ / ED₅₀）である。特定の態様においては、高い治療係数を示す抗体が望ましい。これらの細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒトにおける使用のための投与量の範囲の決定において使用されうる。そのような化合物の投与量は、好ましくは、毒性をほとんど又は全く伴わないED₅₀を含む循環濃度の範囲内である。該投与量は、使用される剤形および投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。

10

【 0 2 3 8 】

もう1つの実施形態においては、本明細書に開示されている抗体または抗原結合性フラグメントを含む組成物を、Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (2002年11月1日))に従い、対象に投与する。

【 0 2 3 9 】

投与方法は様々でありうる。適切な投与経路は、好ましくは、非経口または皮下である。他の投与経路には、経口、経粘膜、直接心室内、静脈内、腹腔内、吸入、吹送または動脈内が含まれうる。

20

【 0 2 4 0 】

特定の実施形態においては、該抗FXI抗体またはその抗原結合性フラグメントは、侵襲的経路、例えば注射により投与されうる（前記を参照されたい）。本発明の更に詳細な実施形態においては、抗FXI抗体もしくはその抗原結合性フラグメントまたはその医薬組成物は静脈内、皮下、動脈内、または吸入、エアゾール運搬により投与されうる。非侵襲性経路（例えば、経口的、例えば、丸剤、カプセル剤または錠剤）による投与も本発明の範囲内である。

【 0 2 4 1 】

組成物は、当技術分野で公知の医療装置で投与されうる。例えば、本発明の医薬組成物は、例えば予め充填されたシリンジまたは自動注入装置を含む、皮下針を使用する注射により投与されうる。

30

【 0 2 4 2 】

本明細書に開示されている医薬組成物は、例えば米国特許第6,620,135号、第6,096,002号、第5,399,163号、第5,383,851号、第5,312,335号、第5,064,413号、第4,941,880号、第4,790,824号または第4,596,556号に開示されている装置のような無針（needleless）皮下注射装置によっても投与されうる。

【 0 2 4 3 】

本明細書に開示されている医薬組成物は注入によっても投与されうる。医薬組成物を投与するための良く知られたインプラントおよびモジュールの例には、米国特許第4,487,603号（これは、制御された速度で医薬を分注するための移植可能な微量注入ポンプを開示している）、米国特許第4,447,233号（これは、正確な注入速度で医薬を運搬するための医薬注入ポンプを開示している）、米国特許第4,447,224号（これは、連続的薬物運搬のための可変流量移植可能注入装置を開示している）、米国特許第4,439,196号（これは、マルチチャンバ・コンパートメントを有する浸透性薬物運搬系を開示している）に開示されているものが含まれる。多数の他のそのようなインプラント、運搬系およびモジュールは当業者によく知られている。

40

【 0 2 4 4 】

投与レジメンは、該治療用抗体の血清または組織代謝回転速度、症状の程度、治療用抗体の免疫原性、および生物学的マトリックスにおける標的細胞の接近可能性を含む幾つか

50

の要因に左右される。好ましくは、投与レジメンは、望ましくない副作用を最小にすると同時に標的罹患状態の改善をもたらす十分な治療用抗体を運搬する。したがって、運搬される生物学的物質の量は、部分的には、個々の治療用抗体および治療される状態の重症度に左右される。治療量抗体の適当な用量を選択する際の指針が利用可能である（例えば、Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (編) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (編) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, New York, NY; Baertら, 2003, *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgromら, 1999, *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamonら, 2001, *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovitzaら, 2000, *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghoshら, 2003, *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipskyら, 2000, *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602を参照されたい）。

【0245】

適当な用量の決定は、例えば、治療に影響を及ぼすことが当技術分野で知られている又は疑われているパラメータまたは因子を用いて、臨床家によりなされる。一般に、用量は、最適用量より幾分少ない量から開始し、ついで、負の副作用と比較して所望または最適効果が得られるまで、少しずつ増量する。重要な診断尺度には、例えば炎症の症状の尺度、または産生される炎症性サイトカインのレベルが含まれる。一般に、使用される抗体または抗原結合性フラグメントを、治療のために標的化される動物と同じ種から誘導し、それにより該薬剤に対する免疫応答を最小にすることが望ましい。例えば、ヒト対象の場合には、キメラ抗体、ヒト化抗体および完全ヒト抗体が望ましいかもしれない。

【0246】

本明細書に開示されている抗FXI抗体またはその抗原結合性フラグメントは、毎週投与される用量によって投与されうる。投与は皮下に行われうる。毎週の全用量は、一般には、抗体または抗原結合性フラグメント約0.3mg/kg（すなわち、対象の体重1kg当たり）～3.0mg/kg、より好ましくは、約1.0～2.0mg/kg、または1.0mg/kg～3.0mg/kgである（例えば、Yangら(2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Heroldら(2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liuら(1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portieljiら(2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144を参照されたい）。

【0247】

キット

更に、本明細書に記載されているもう1つの治療剤（これらに限定されるものではない）を含む1以上の追加的成分と共に、本明細書に記載されている抗FXI抗体または抗原結合性フラグメント（これらに限定されるものではない）を含む1以上の成分を含むキットを提供する。該抗体もしくはフラグメントおよび/または該治療剤は、純粋な組成物として、または医薬組成物において医薬上許容される担体と組合せて製剤化されうる。

【0248】

1つの実施形態においては、該キットは、抗FXI抗体もしくはその抗原結合性フラグメントまたはその医薬組成物を1つの容器（例えば、無菌ガラスまたはプラスチックバイアル）内に、そしてもう1つの治療剤をもう1つの容器（例えば、無菌ガラスまたはプラスチックバイアル）内に含む。

【0249】

10

20

30

40

50

もう1つの実施形態においては、該キットは、単一の共通の容器内に、所望により医薬組成物において、一緒に製剤化される1以上の治療剤と組合された、本発明の抗F X I抗体もしくはその抗原結合性フラグメントまたはその医薬組成物を含む、本発明の組合せを含む。

【0250】

該キットが対象への非経口投与のための医薬組成物を含む場合、該キットは、そのような投与を行うための装置を含みうる。例えば、該キットは前記の1以上の皮下針または他の注射装置を含みうる。したがって、本発明は、注射装置と該抗F X I抗体またはその抗原結合性フラグメントとを含むキットを含み、例えば、ここで、該注射装置は該抗体またはフラグメントを含み、あるいは該抗体またはフラグメントは別個の容器内に存在する。

10

【0251】

該キットは、該キットにおける医薬組成物および剤形に関する情報を含む添付文書を含みうる。一般に、そのような情報は、封入されている医薬組成物および剤形を有効かつ安全に使用することにおいて患者および医師を補助する。例えば、本発明の組合せに関する以下の情報が添付文書（インサート）において供給されうる：薬物動態、薬力学、臨床試験、有効性パラメータ、適応症および用法、禁忌、警告、予防策、有害反応、過剰投薬、適切な投与量および投与、供給方法、適切な保存条件、参考資料、製造業者/流通業者情報ならびに特許情報。

【0252】

抗体およびその抗原結合性フラグメントの製造方法

20

本明細書に開示されている抗F X I抗体およびその抗原結合性フラグメントは組換え法によっても製造されうる。この実施形態においては、該抗体および抗原結合性フラグメント分子をコードする核酸をベクター内に挿入し、組換え宿主細胞内で発現させることが可能である。当技術分野で公知である組換え抗体および抗原結合性フラグメントを製造するための幾つかの方法が存在する。

【0253】

本明細書に開示されている抗体または抗原結合性フラグメントの発現のための宿主として利用可能な哺乳類細胞系は当技術分野でよく知られており、American Type Culture Collection (ATCC) から入手可能な多数の不活化細胞系を包含する。これらは、とりわけ、チャニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、NSO、SP2細胞、HeLa細胞、ベビーハムスター腎 (BHK) 細胞、サル腎細胞 (COS)、ヒト肝細胞癌細胞 (例えば、Hep G2)、A549細胞、3T3細胞、ヒト胎児腎293 (HEK-293) 細胞および多数の他の細胞系を包含する。特に好ましい細胞系は、どの細胞系が高い発現レベルを有するのかを決定することにより選択される。使用されうる他の細胞系としては、昆虫細胞系、例えばSf9細胞、両生類細胞、細菌細胞、植物細胞、糸状真菌細胞 [例えば、トリコデルマ・レーゼイ (Trichoderma reesei)] および酵母細胞 [例えば、サッカロミセス・セレビシエ (Saccharomyces cerevisiae) またはピチア・パストリス (Pichia pastoris)] が挙げられる。

30

【0254】

重鎖またはその抗原結合性部分もしくはフラグメント、軽鎖および/またはその抗原結合性フラグメントをコードする核酸分子を含む組換え発現ベクターを宿主細胞内に導入する場合、該宿主細胞における該抗体または抗原結合性フラグメントの発現、またはより好ましくは、該宿主細胞が培養される培地内への分泌を可能にするのに十分な条件下および時間にわたって、該宿主細胞を培養することにより、該抗体を製造する。該抗体およびその抗原結合性フラグメントを培地から回収し、更に精製または加工して、本発明の抗体を得ることが可能である。

40

【0255】

特定の態様においては、核酸分子を含む発現ベクターで宿主細胞をトランスフェクトする。この場合、HCおよびLCは融合タンパク質として発現され、該融合タンパク質にお

50

いては、HCおよびLCのN末端は、分泌経路を介した該抗体の輸送を容易にするリーダー配列に融合している。使用されうるリーダー配列の例には、MSVPTQVLGLLLWLTDARC（配列番号56）、MEWSWVFLFFLSVTTGVHS（配列番号57）またはMELGLCWVFLVAILEGVQC（配列番号58）が含まれる。

【0256】

例示的な抗体である α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、13716p-IgG4(S228P)/カップ、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップのHCは、それぞれ、配列番号42、47または52に示されているヌクレオチド配列を有する核酸分子によりコードされる。

10

【0257】

例示的な抗体である α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、13716p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップのLCは、それぞれ、配列番号44または49に示されているヌクレオチド配列を有する核酸分子によりコードされる。

【0258】

本発明は更に、配列番号42、47または52のヌクレオチド配列を有する核酸分子を含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。もう1つの実施形態においては、本発明は、配列番号42のヌクレオチド配列を有する第1核酸分子と、配列番号44のヌクレオチド配列を有する第2核酸分子とを含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。もう1つの実施形態においては、本発明は、配列番号47または52のヌクレオチド配列を有する第1核酸分子と、配列番号49のヌクレオチド配列を有する第2核酸分子とを含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。

20

【0259】

本発明は更に、 α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、13716p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップのHCをコードする核酸分子と、 α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、13716p-IgG4(S228P)v/カップ、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップのLCをコードする核酸分子とを含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。

30

【0260】

本発明は更に、 α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、13716p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップのHCをコードする核酸分子を含むプラスミドまたはウイルスベクター、および α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、13716p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップのLCをコードする核酸分子を含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。

40

【0261】

本発明は更に、 α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、13716p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップのHCをコードする核酸分子と、 α FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、13716p-IgG4(S228P)(K-)/カップ、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップのLCをコードする核酸分子とを含む1以上のプラスミドまたはウイルスベクターを含む宿主細胞を提供する。特定の実施形態においては、宿主細胞はCHOまたはHEK-293宿主細胞である。

【0262】

50

例示的な抗体である α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパのH Cは、それぞれ、配列番号4 3、4 8または5 3に示されているヌクレオチド配列を有する核酸分子によりコードされる。

【0 2 6 3】

例示的な抗体である α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパのL Cは、それぞれ、配列番号4 4または4 9に示されているヌクレオチド配列を有する核酸分子によりコードされる。

10

【0 2 6 4】

本発明は更に、配列番号4 3、4 8または5 3のヌクレオチド配列を有する核酸分子を含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。もう1つの実施形態においては、本発明は、配列番号4 3のヌクレオチド配列を有する第1核酸分子と、配列番号4 4のヌクレオチド配列を有する第2核酸分子とを含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。もう1つの実施形態においては、本発明は、配列番号4 8または5 3のヌクレオチド配列を有する第1核酸分子と、配列番号4 9のヌクレオチド配列を有する第2核酸分子とを含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。

【0 2 6 5】

20

本発明は更に、 α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパのH Cをコードする核酸分子と、 α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) v / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパのL Cをコードする核酸分子とを含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。

【0 2 6 6】

本発明は更に、 α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパのH Cをコードする核酸分子を含むプラスミドまたはウイルスベクター、および α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパのL Cをコードする核酸分子を含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。

30

【0 2 6 7】

本発明は更に、 α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパのH Cをコードする核酸分子と、 α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K +) / カッパ、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K +) / カッパのL Cをコードする核酸分子とを含む1以上のプラスミドまたはウイルスベクターを含む宿主細胞を提供する。特定の実施形態においては、宿主細胞はC H OまたはH E K + 2 9 3 宿主細胞である。

40

【0 2 6 8】

特定の実施形態においては、該抗体は、配列番号4 5、4 6、5 0、5 1、5 4または5 5に記載されているヌクレオチド配列によりコードされる重鎖を含みうる。特定の実施形態においては、配列番号4 5、4 6、5 0、5 1、5 4または5 5に記載されているヌクレオチド配列を含む核酸分子を含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。もう1つの実施形態においては、配列番号4 5または4 6に記載されているヌクレオチド配

50

列を含む第1核酸分子と、配列番号44に記載されているヌクレオチド配列を含む第2核酸分子とを含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。もう1つの実施形態においては、配列番号50、51、54または55に記載されているヌクレオチド配列を含む第1核酸分子と、配列番号49に記載されているヌクレオチド配列を含む第2核酸分子とを含むプラスミドまたはウイルスベクターを提供する。

【0269】

抗体または抗原結合性フラグメントは、標準的なタンパク質精製方法を用いて培地から回収されうる。更に、生産細胞系からの本発明の抗体（またはそれからの他の部分）の発現は、幾つかの公知技術を用いて増強されうる。例えば、グルタミンシンターゼ遺伝子発現系（GS系）は、一定条件下で発現を増強するための一般的アプローチである。

10

【0270】

一般に、個々の細胞系またはトランスジェニック動物において産生される糖タンパク質は、該細胞系またはトランスジェニック動物において産生される糖タンパク質に特徴的なグリコシル化パターンを有する（例えば、Crosetら、J. Biotechnol. 161:336-348（2012）を参照されたい）。したがって、抗体または抗原結合性フラグメントの個々のグリコシル化パターンは、該抗体または抗原結合性フラグメントを製造するために使用される個々の細胞系またはトランスジェニック動物に左右される。しかし、本発明で提供される核酸分子によりコードされる、または本発明で提供されるアミノ酸配列を含む全ての抗体および抗原結合性フラグメントは、該抗体または抗原結合性フラグメントが有しうるグリコシル化パターンには無関係に、本発明を構成する。

20

【0271】

以下の実施例は本発明の更なる理解を促すことを意図したものである。

【0272】

一般的方法

分子生物学における標準的な方法は、Sambrook, FritschおよびManiatis（1982 & 1989 2nd Edition, 2001 3rd Edition）Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; SambrookおよびRussell（2001）Molecular Cloning, 3rd ed, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu（1993）Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CA.に記載されている。標準的な方法は、Ausubelら（2001）Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc., New York, NYにも記載されており、これは、細菌細胞におけるクローニングおよびDNA突然変異誘発（Vol. 1）、哺乳類細胞および酵母におけるクローニング（Vol. 2）、複合糖質およびタンパク質発現（Vol. 3）、ならびにバイオインフォマティクス（Vol. 4）を記載している。

30

【0273】

免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離および結晶化を含むタンパク質精製のための方法が記載されている（Coliganら（2000）Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York）。化学分析、化学修飾、翻訳後修飾、融合タンパク質の製造、タンパク質のグリコシル化が記載されている（例えば、Coliganら（2000）Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubelら（2001）Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5-16.22.17; Sigma-A

40

50

ldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45 - 89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N. J., pp. 384 - 391を参照されたい)。ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の製造、精製およびフラグメント化が記載されている (Coliganら (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; HarlowおよびLane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; HarlowおよびLane, 前掲)。リガンド/受容体相互作用を特徴づけるための標準的な技術が利用可能である (例えば、Coliganら (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New Yorkを参照されたい)。

10

【0274】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体およびヒト化抗体は製造可能である (例えば、ShepherdおよびDean (編) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY; KontermannおよびDubel (編) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; HarlowおよびLane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139 - 243; Carpenterら (2000) J. Immunol. 165: 6205; Heら (1998) J. Immunol. 160: 1029; Tangら (1999) J. Biol. Chem. 274: 27371 - 27378; Bacaら (1997) J. Biol. Chem. 272: 10678 - 10684; Chothiaら (1989) Nature 342: 877 - 883; FooteおよびWinter (1992) J. Mol. Biol. 224: 487 - 499; 米国特許第6,329,511号を参照されたい)。

20

【0275】

ヒト化に代わる手段は、ファージ上で提示されるヒト抗体ライブラリー、またはトランスジェニックマウスにおけるヒト抗体ライブラリーを使用することである (Vaughanら (1996) Nature Biotechnol. 14: 309 - 314; Barbas (1995) Nature Medicine 1: 837 - 839; Mendezら (1997) Nature Genetics 15: 146 - 156; HoogenboomおよびChames (2000) Immunol. Today 21: 371 - 377; Barbasら (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kayら (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruinら (1999) Nature Biotechnol. 17: 397 - 399)。

30

40

【0276】

抗体は例えば小薬物分子、酵素、リボソーム、ポリエチレングリコール (PEG) にコンジュゲート化されうる。抗体は治療、診断、キットまたは他の目的に有用であり、例えば色素、放射性同位体、酵素または金属、例えばコロイド金に結合した抗体を包含する (例えば、Le Doussalら (1991) J. Immunol. 146: 169 - 175; Gibelliniら (1998) J. Immunol. 160: 3891 - 3898; HsingおよびBishop (1999) J. Immunol. 162: 2804 - 2811; Evertsら (2002) J. Immunol. 168: 883 - 88

50

9を参照されたい)。

【0277】

蛍光標識細胞分取検出系(FACS)を含むフローサイトメトリーのための方法が利用可能である(例えば、Owensら(1994)Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan(2001)Flow Cytometry, 2nd ed.; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro(2003)Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJを参照されたい)。例えば診断試薬としての使用のための、核酸プライマーおよびプローブを含む核酸、ポリペ

10

【0278】

免疫系の標準的な組織学的方法が記載されている(例えば、Muller-Harmelink(編)(1986)Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiattら(2000)Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams, and Wilkins, Phila, PA; Lo

20

【0279】

例えば抗原フラグメント、リーダー配列、タンパク質フォールディング、機能的ドメイン、グリコシル化部位および配列アライメントを決定するためのソフトウェアパッケージおよびデータベースが利用可能である(例えば、GenBank, Vector NTI(登録商標)Suite(Informax, Inc, Bethesda, MD); GC G Wisconsin Package(Accelrys, Inc., San Diego, CA); DeCypher(登録商標)(TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada); Menneら(2000)Bioinformatics 16:741-742; Menneら(2000)Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wrenら(2002)Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne(1983)Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne(1986)Nucleic Acids Res. 14:4683-4690を参照されたい)。

30

【図面の簡単な説明】

【0280】

【図1】図1Aおよび図1Bは、凝固カスケード、FXIの構造、および4つ新経口抗凝固剤(NOAC)がそれらの阻害効果をもたらす部位を示す。図1Aは、凝固カスケード(内因性経路および外因性経路から構成されるもの)におけるFXIを示す図である。FXI結合抗体(例えば、本明細書に開示されているもの)は、FXIIaによるFXI活性化を遮断することにより機能的中和をもたらすことが可能であり、したがって、FIXからFIXaへの後続の活性化の低減をもたらさう。FXaまたはトロンビンのいずれかを標的とする4つのNOAC(リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバン、ダビガトラン)が示されている。図1BはFXIのドメイン構造を示す。FXIは、同一の80kDaサブユニットから構成される二量体であり、N末端から始まる各サブユニットは4つのアップルドメイン(1、2、3および4)および触媒ドメイン(CAT)からなる。本明細書に開示されている抗体および抗原結合性フラグメントはアップル2ドメインに結合する。

40

50

【図2】図2はF X Iの構造を示し、 α F X I - 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパまたは1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパにより重水素化から保護されたドメインの部分が黒色に着色されている。重水素化の差異を示さないアップル2ドメインにおけるペプチドは薄灰色で示されている。データが入手できなかったペプチドは濃灰色で着色されている。

【図3】図3 Aは、ヒト血漿における α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(▲)、 α 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(●)、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパ(○)の活性化部分トロンボプラスチン時間(a P T T)アッセイを示し、これはベースラインに対する増加率(%)として表されている(y軸はa P T T(増加率)であり、x軸はL o g [M] 抗体である)。図3 Bは、ヒト血漿における α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(▲)、 α 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(●)、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパ(○)の、a P T Tアッセイから決定された凝固時間を示す(y軸はa P T T(秒)であり、x軸はL o g [M] 抗体である；a P T T(秒)は凝固時間(秒)としても表されうる)。

10

【図4】図4 Aは、カニクイザル血漿における α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(▲)、 α 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(●)、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパ(○)のa P T Tアッセイを示し、これはベースラインに対する増加率(%)として表されている(y軸はa P T T(増加率)であり、x軸はL o g [M] 抗体である)。図4 Bは、カニクイザル血漿における α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(▲)、 α 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(●)、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパ(○)の、a P T Tアッセイから決定された凝固時間を示す(y軸はa P T T(秒)であり、x軸はL o g [M] 抗体である；a P T T(秒)は凝固時間(秒)としても表されうる)。

20

【図5】図5 Aは、アカゲザル血漿における α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(▲)、 α 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(●)、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパ(○)の活性化a P T Tアッセイを示し、これはベースラインに対する増加率(%)として表されている。図5 Bは、アカゲザル血漿における α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(▲)、 α 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ(●)、 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパ(○)の、a P T Tアッセイから決定された凝固時間を示す(y軸はa P T T(秒)であり、x軸はL o g [M] 抗体である；a P T T(秒)は凝固時間(秒)としても表されうる)。

30

【図6】図6は、 α F X I - 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパまたは α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパにより結合されたF X I 残基1 3 1 ~ 1 6 5の重水素標識差ヒートマップを示す。

40

【図7】図7は、配列番号16に示されているアミノ酸を有する α F X I - 1 3 6 5 4 p 重鎖(H C)可変ドメインと、配列番号17に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖(L C)可変ドメインとのアミノ酸配列を示す。可変領域のC D RおよびそれぞれのK A B A T番号付けが示されている。

【図8】図8は、配列番号59に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含む α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) / カッパのアミノ酸配列を示す。可変ドメインがイタリック体で示されており、重鎖定常ドメイン内のS 2 2 8 Pにおけるプロリン残基が下線付き太字で示されている。

【図9】図9は、配列番号20に示されているアミノ酸を有する α F X I - 1 3 7 1 6 p

50

重鎖（HC）可変ドメインと、配列番号21に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖（LC）可変ドメインとのアミノ酸配列を示す。可変領域のCDRおよびそれぞれのKABAT番号付けが示されている。

【図10】図10は、配列番号60に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含むαFXI-13716p-IgG4（S228P）ノカップのアミノ酸配列を示す。可変ドメインがイタリック体で示されており、重鎖定常ドメイン内のS228Pにおけるプロリン残基が下線付き太字で示されている。

【図11】図11は、配列番号24に示されているアミノ酸を有するαFXI-13716重鎖（HC）可変ドメインと、配列番号21に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖（LC）可変ドメインとのアミノ酸配列を示す。可変領域のCDRおよびそれぞれのKABAT番号付けが示されている。

10

【図12】図12は、配列番号61に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含むαFXI-13716p-IgG4（S228P）Q1E M103Lノカップのアミノ酸配列を示す。可変ドメインがイタリック体で示されており、重鎖定常ドメイン内のS228Pにおけるプロリン残基が下線付き太字で示されている。

【図13】図13は、配列番号62に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号19に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含むαFXI-13654p-IgG1ノカップのアミノ酸配列を示す。可変ドメインがイタリック体で示されている。

20

【図14】図14は、配列番号63に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含むαFXI-13716p-IgG1ノカップのアミノ酸配列を示す。可変ドメインがイタリック体で示されている。

【図15】図15は、配列番号64に示されているアミノ酸配列を有する重鎖と、配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖とを含むαFXI-13716-IgG4 Q1E M103Lノカップのアミノ酸配列を示す。可変ドメインがイタリック体で示されている。

【図16】図16は、ヒト、カニクイザルおよびアカゲザルFXIならびに他のヒトおよびNHP凝固カスケードタンパク質へのαFXI-13654p-IgG4（S228P）（K-）ノカップの結合の動力学を示すBIAcoreセンサグラムを示す。

30

【図17】図17は、ヒト、カニクイザルおよびアカゲザルFXIおよび他のヒトおよびNHP凝固カスケードタンパク質へのαFXI-13716-IgG4（S228P）Q1E M103L（K-）ノカップの結合の動力学を示すBIAcoreセンサグラムを示す。

【図18】図18はカニクイザルAVシャント試験法の概要図を示す。大腿動脈および静脈のカテーテルが予め取り付けられた麻酔されたサルにビヒクルまたはαFXI-13716-IgG4（S228P）Q1E M103L（K-）ノカップ（0.01～1.0 mg/kg）を静脈内ボラスにより投与した（試験物質投与）。本明細書に記載されているとおりにAVシャントを挿入した（AVシャントの挿入）。AVシャントを経由して血液を40分間流した。チューブの内側に吊るされた絹糸と血液との接触は血餅を形成させた。本明細書に記載されているとおりに血餅を秤量した。αFXI-13716-IgG4（S228P）Q1E M103L（K-）ノカップ、aPTTおよびPT（星印）の循環レベルを測定するために、血液サンプルを得た。

40

【図19】図19A～DはカニクイザルAVシャントモデルにおけるAVシャント血餅形成、aPTTおよびプロトロンビン時間（PT）に対するαFXI-13716-IgG4（S228P）Q1E M103L（K-）ノカップの効果を示す。図19Aは、同じ動物において2回の連続的AVシャントの後で測定された血餅重量（mg）を示す。第1シャント（シャント#1）中に動物にビヒクルを投与し、ついで、第2シャント（シャント#2）中に、示されているとおりに、αFXI-13716-IgG4（S228P）Q1E M103L（K）ノカップ（

50

【化 1】

0.01 (—△—), 0.03 (—■—), 0.05 (—▼—), 0.6 (—▲—), 0.8 (—■—), 0.1 (—●—),
及び 1.0 (—◆—) mg/kg IV

【0281】

の投与量)を投与した。図19Bは血餅重量の抑制率(%)を示す。図19Cは、αFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップの血漿中濃度の増加に伴うaPTTの変化率(%)を示す。図19Dは、αFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップの濃度の増加に伴うPTの変化率(%)を示す。

10

【図20】図20はカニクイザルのテンプレート出血時間法の概略図を示す。

【図21】図21A~Fは、カニクイザルにおいて測定されたテンプレート出血時間(BT)(秒)に対するαFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップの効果を示す。テンプレート出血時間は、頬粘膜(図21A、図21D)、指肉趾(図21B、図21E)および遠位尾部(図21C、図21F)において測定した。片側対応スチューデントt検定を用いて、研究セッション1における処理1および処理2としてのビヒクル-ビヒクル、ならびに研究セッション2における処理1および2としてのビヒクル-αFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップに関して、絶対出血時間(図21A~C)および出血時間の変化率(%) (図21D~F)を比較することにより、出血時間に対する処理効果(αFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップ対ビヒクル)を評価した。これらの図において、αFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップはαFXI-13716で示されている。

20

【図22】図22はアカゲザルにおけるαFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップIV投与の後の濃度-時間プロファイルを示す。アカゲザルにおけるαFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップの血漿濃度-時間プロファイルが示されている。各投与量に関する個々の動物からのデータ点が示されている：

【化 2】

Gp6-0.1mpk (▲); Gp5-0.3mpk (■); Gp4-1.0mpk (◆); Gp3-3.0mpk (▼); Gp2-6.0mpk (◆);

線 ---, ----, —, —, 及び —

30

【0282】

は、それぞれ、各投与量に関する群平均を表す。各投与群には4頭の動物がいた。hr = 時間; y軸 αFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップ薬物 μg/mL。

【図23】図23はアカゲザルにおけるaPTT-時間プロファイルを示す。αFXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップに関するaPTT-時間プロファイルは各用量群に関して別々に示されている。各投与群には4頭の動物がいた(y軸はaPTT(秒)であり、X軸は時間(時間)である)。線は群平均を表す：

40

【化 3】

(---) 6 mg/kg; (—) 3
mg/kg; (----) 1 mg/kg; (—) 0.3 mg/kg; (-----) 0.1 mg/kg; 及び (—) 0.0 mg/kg.

【0283】

各時点の個々の動物 aPTT 時間プロファイルは以下のとおりに示されている：

50

【化 4】

▽ (6 mg/kg); △ (3

mg/kg); × (1 mg/kg); ◇ (0.3 mg/kg); □ (0.1 mg/kg); 及び ● (0.0 mg/kg).

【 0 2 8 4 】

実施例 1

ヒトおよび非ヒト霊長類 (NHP) F X I および F X I a に対する抗 F X I 抗体の結合
 動力学、生物活性および遮断機序

α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ、α F X I - 1 3 7
 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパおよび α F X I - 1
 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパとヒト F X I チモーゲンとの間の
 タンパク質 - タンパク質相互作用の結合動力学およびアフィニティを、S P R (表面プラ
 ズモン共鳴) に基づく光学バイオセンサーである P r o t e O n X P R 3 6 (B i o -
 R a d) を使用して測定した。

10

【 0 2 8 5 】

簡潔に説明すると、G L C 低密度センサーチップを、0 . 5 % ドデシル硫酸ナトリウ
 ム、5 0 m M 水酸化ナトリウムおよび 1 0 0 m M 塩酸で、3 0 μ L / 秒の流速で 6 0 秒
 間、全ての垂直および水平流路にわたって洗浄する。ついで 6 つ全ての垂直流路 (L 1 ~
 L 6) のアルギナートチップ表面を 1 × E D C / s N H S で 3 0 μ L / 秒の流速で 1 5 0
 秒間活性化する。ついで、1 0 m M 酢酸ナトリウム (p H 5 . 0) 中で 1 . 2 5 μ g /
 m L に希釈されたマウス F c 指向性抗ヒト I g G ポリクローナル抗体 (捕捉抗体) を 6 つ
 全ての垂直流路にわたって 2 5 μ L / 秒の流速で 3 0 0 秒間注入して、内因性リジンへの
 アミンカップリングにより、流路当たり約 3 0 0 応答単位 (R U) の捕捉抗体を該活性化
 チップ表面に結合させる。ついで 1 M エタノールアミン H C l を 6 つ全ての垂直流路に
 わたって注入して、残りの反応性表面アミンを中和する。ついで約 8 0 R U の飽和捕捉レ
 ベルを達成するために、1 0 m M 酢酸ナトリウム (p H 5 . 0) 中の 5 μ g / m L の濃
 度で、捕捉抗体 (L 2 、 L 3 、 L 4 、 L 5 または L 6) でコーティングされた別個の垂直
 流路内に、該抗 F X I 抗体をそれぞれ、2 5 μ L / 分で 6 0 秒間注入する。垂直流路 L 1
 には 1 0 m M 酢酸ナトリウム (p H 5 . 0) (バッファーのみ) を基準対照として注入
 する。抗 F X I 抗体の捕捉の後、ランニングバッファー (1 × H B S - N 、 5 m M C a
 C l 2 、 0 . 0 0 5 % P 2 0 、 p H 7 . 4) を全ての水平流路 (A 1 ~ A 6) に 5 分間
 注入し、2 5 μ L / 分で 2 0 分間解離させて、チップ表面から非特異的結合抗 F X I 抗体
 を除去させる。ついで、捕捉抗 F X I 抗体に対するヒト F X I のオン・レート (o n - r
 a t e) (k a) を測定するために、6 点滴定のヒト F X I チモーゲン (ランニングバッ
 フー中で希釈された 0 、 0 . 2 5 、 0 . 5 、 1 . 0 、 2 . 0 、 4 . 0 n M) を 6 つ全ての
 垂直流路にわたって水平に 8 分間注入する。ついで結合チモーゲンをランニングバッ
 フー中で 2 5 μ L / 分で 6 0 分間解離させて、オフ・レート (o f f - r a t e) (k d
) を測定する。結合動力学およびアフィニティ (K D) は、装置に特有のソフトウェア (B i o - R a d) を使用して決定されうる。

20

30

40

【 0 2 8 6 】

抗 F X I ヒト α F X I - 1 3 7 1 6 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ、α
 F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパおよ
 び α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ抗体と非ヒト霊長
 類 (N H P) F X I チモーゲン (カニクイザルおよびアカゲザル) との間のタンパク質 -
 タンパク質相互作用の結合動力学およびアフィニティを、S P R (表面プラズモン共鳴)
 に基づく光学バイオセンサーである P r o t e O n X P R 3 6 (B i o - R a d) を使
 用して測定することが可能である。G L C 低密度センサーチップを、0 . 5 % ドデシル
 硫酸ナトリウム、5 0 m M 水酸化ナトリウムおよび 1 0 0 m M 塩酸で、3 0 μ L / 秒の
 流速で 6 0 秒間、全ての垂直および水平流路にわたって洗浄する。ついで 6 つ全ての垂直

50

流路（L1～L6）のアルギナートチップ表面を1×EDC/sNHSで30μL/秒の流速で150秒間活性化する。ついで、10mM 酢酸ナトリウム（pH5.0）中で30μg/mLに希釈されたマウスFc指向性抗ヒトIgGポリクローナル抗体（捕捉抗体）を6つ全ての垂直流路にわたって25μL/秒の流速で150秒間注入して、内因性リジンへのアミンカップリングにより、該活性化チップ表面への、流路当たり約4500応答単位（RU）の捕捉抗体の飽和結合を達成させる。ついで1M エタノールアミンHClを6つ全ての垂直流路にわたって注入して、残りの反応性表面アミンを中和する。ついで約40RUの捕捉レベルを達成するために、ランニングバッファー（1×HBS-N、5mM CaCl₂、0.005% P20、pH7.4）中の0.415μg/mLの濃度で、捕捉抗体（L2、L3、L4、L5またはL6）でコーティングされた別個の垂直流路内に、抗FXI抗体をそれぞれ、25μL/分で60秒間注入する。垂直流路L1にはランニングバッファーのみを基準対照として注入する。抗FXI抗体の捕捉の後、ランニングバッファーを全ての水平流路（A1～A6）に5分間注入し、25μL/分で20分間解離させて、チップ表面から非特異的結合抗FXI抗体を除去させる。ついで、捕捉抗FXI抗体に対するNHPPFXIのオン・レート（on-rate）（ k_a ）を測定するために、6点滴定のヒトFXIチモージェン（ランニングバッファー中で希釈された0、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0nM）を6つ全ての垂直流路にわたって水平に8分間注入する。ついで結合チモージェンをランニングバッファー中で25μL/分で60分間解離させて、オフ・レート（off-rate）（ k_d ）を測定する。結合動力学およびアフィニティ（ K_D ）は、装置に特有のソフトウェア（Bio-Rad）を使用して決定されうる。

【0287】

前記と実質的に同じ方法で測定された、ヒト、カニクイザルおよびアカゲザルFXIおよびFXIaへのαFXI-13716p-IgG4（S228P）（K-）/カップ、αFXI-13716-IgG4（S228P）Q1E M103L（K-）/カップおよびαFXI-13654p-IgG4（S228P）（K-）/カップの結合の動力学を、表1に示す。ラングミュア1サイトモデル（Langmuir 1-site model）を使用して該データをフィットさせた（解離定数（ K_D ）決定のための平衡結合ならびに k_{on} および k_{off} に関して）。両方の抗体はヒトFXI/XIaに1桁のpM K_D で結合した。両方の抗体の結合解離定数はNHPP種のFXI/FXIaタンパク質の2倍以内であった。

表1 FXI及びFXIaへの抗FXI抗体の結合							
標的	N	FXIアフィニティ平均 K_D ± SD pM			FXIaアフィニティ平均 K_D ± SD pM		
		αFXI-13716*	αFXI-13654p [†]	αFXI-13716**	αFXI-13716*	αFXI-13654p [†]	αFXI-13716**
ヒト	3	2.5±0.7	26.5±8.6	3.5±1.1	1.1±0.5	9.0±8.2	1.3±0.5
カニクイザル	3	6.9±2.8	12.9±14.7	7.5±1.4	3.3±1.8	2.0±1.2	3.7±1.8
アカゲザル	3	2.0±1.9	26.6±19.6	3.1±0.9	ND [#]	ND [#]	ND [#]
* αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-)/ カップ							
[†] αFXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-)/ カップ							
** αFXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-)/ カップ							
# 実施せず							

【0288】

実施例 2

デキストラン硫酸上のFXIからFXIaへの自己活性化に対する抗FXI抗体の効果

デキストラン硫酸上のFXIからFXIaへの自己活性化は以下のとおりに測定されう
る。3倍希釈系列で1 μ Mの濃度から開始する10点用量滴定の α FXI-13716p
- IgG4 (S228P) (K-) / カッパ、 α FXI-13716-IgG4 (S22
8P) Q1E M103L (K-) / カッパおよび α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / カッパ抗体を、Corning 3575非結合表面マイクロブ
レート内で、50mM HEPES、150mM NaCl、5mM CaCl₂、0.1
% PEG-8000 (pH7.4) 中、ヒトFXI (Haematologic Tec
hnologies, Inc., Cat # HCXI-0150, 最終濃度30nM) と
共に25 で2時間プレインキュベートする。ついで、デキストラン硫酸 (ACROS,
Cat # 433240250, 分子量約800kDa, 最終濃度1nM) の添加により、
該自己活性化反応を開始させる。該反応を25 で1時間進行させ、このとき、Tecan
Infinite M200プレートリーダーを使用して400/505nmの蛍光を
10分間連続的にモニターすることにより、新たに活性化されたFXIa酵素活性がZ-
GPR-AFC基質 (Sigma, Cat # C0980-10MG, 最終濃度150 μ M)
の切断の速度により検出されう。各データ点に関する阻害率 (%) をRFU / 分デー
タから再計算し、GraphPad Prismソフトウェアで、log (インヒビター)
対応答の4パラメーター式を使用して分析することが可能である。示されるEC₅₀値
は平均 $\pm$ SD (n = 2) として与えられう。結果を表2に示す。

10

【表3】

表2 FXIからFXIaへの自己活性化に対する抗FXI抗体の効果		
抗体	N	FXIa 活性化 阻害 (EC ₅₀ , nM)
α FXI-13716*	2	11 $\pm$ 1
α FXI-13654p [†]	2	10 $\pm$ 8
α FXI-13716p**	2	4 $\pm$ 2
* α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / カッパ		
[†] α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / カッパ		
** α FXI-13716p-IgG4 (S228) (K-) / カッパ		

20

【0289】

実施例3

抗FXI抗体の活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) アッセイ

α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / カッパ、 α FXI-13
716p-IgG4 (S228P) (K-) / カッパおよび α FXI-13716-Ig
G4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパ抗体がインビトロ凝固を遮断す
る能力を、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) アッセイを用いて評価した。
aPTTアッセイは内因性および共通の凝固経路の活性を測定する。

【0290】

該試験はクエン酸ナトリウム血漿中で行う。簡潔に説明すると、ヒトおよびNH₂P (カ
ニクイザルまたはアカゲザル) 血漿を、両性の健常ドナーからの血液をクエン酸Naチュ
ープ (Sarstedt coagulation 9NC / 10mL) 内に採取すること
により調製する。血液を1500 $\times$ gで遠心分離し、血漿を収集する。aPTTを各ドナ
ーに関して調べ、正常範囲 (28 ~ 40秒) 内のものをプールし、分注し、-80 で保
存する。他の種からの血漿は商業的に入手される (Innovative Research)。インヒビターまたはビヒクルを血漿中に添加 (スパイク) することにより試験サ
ンプルを調製する。これらの添加サンプルをインキュベート (60分間、室温 (RT))
し、ついで凝固分析装置 (STA-R Evolution, Stago Diagnostica) にかける。一般に、該分析装置は次の工程を行う。エラグ酸 (Pacific
Hemostasis) の添加により因子XIIを活性化し、ついで、サンプルのカルシ

40

50

ウム再添加の後、凝固までの時間を測定する。F X I の阻害は a P T T 凝固時間を延長させる。データはピヒクル対照の凝固時間に対する増加率（％）として表されており、50％（1.5×）の凝固時間増加率をもたらす濃度が示されている。

【0291】

前記プロトコールに従い、凝固時間を50％延長するのに必要な抗体の濃度（1.5×濃度）は97％ ヒト、カニクイザルおよびアカゲザル血漿において同等であった（図3 A～3 B、図4 A～4 Bおよび図5 A～5 B）。図3 A、図4 Aおよび図5 Aはベースラインに対する増加率（％）としてデータを表しており、一方、図3 B、4 Bおよび5 Bは生データ（凝固時間（秒））を示す。該抗体の1.5×濃度は全てのヒトおよびNH P血漿にわたって同等であり（16.8～25 nM）、血漿中に存在するF X Iチモーゲン（30～40 nM チモーゲン）の半分を滴定するのに必要な抗体濃度に相当すると思われる。該抗体の凝固時間における最大延長はカニクイザル血漿とアカゲザル血漿とで同等であった。結果を更に表3に示す。

【表4】

表3 凝固時間を50%延長させる抗FXI抗体の濃度						
抗体	ヒト		カニクイザル		アカゲザル	
		1.5x (nM)		1.5x (nM)		1.5x (nM)
αFXI-13654p [‡]		16.8		21.6		25
αFXI-13716 [‡]		21.6		22.5		19.4
αFXI-13716*		20.9		21.1		17.4
*αFXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L(K-) / カッパ						
[‡] αFXI-13654p-IgG4 (S228P)(K-) / カッパ						
[‡] αFXI-13716p-IgG4 (S228P)(K-) / カッパ						

【0292】

実施例4

水素重水素交換質量分析による抗F X I抗体のエピトープマッピング

ヒトF X Iに対するα F X I - 13716 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパおよびα F X I - 13654 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ抗体の接触領域を、重水素交換質量分析（HDX-MS）を用いて決定した。HDX-MSはタンパク質のアミド骨格内への重水素の取り込みを測定し、この取り込みの変化は水素の溶媒暴露の影響を受ける。抗原のみのサンプルおよび抗体結合サンプルにおける重水素交換レベルの比較を行って、抗体と接触しうる抗原領域を特定した。ヒト因子X Iは、配列番号37に示されているアミノ酸配列を有する。

【0293】

抗体により重水素化から保護されたヒト因子X I領域は、エピトープ - A Y A T R Q F P S L E H R N I C L（因子X Iの残基133～148；配列番号38）およびエピトープ - B H T Q T G T P T R I T K L（因子X Iの残基151～163；配列番号39）である。これらのペプチドは因子X Iのアップル2ドメイン上に位置する（図2）。アップル1、3、4または触媒ドメインにおいては有意な重水素変化は観察されなかった。このことは、それらがα F X I - 13716 結合に関与していないことを示している。図6は、該抗体により結合された因子X I残基131～165の重水素標識差ヒートマップを示す。α F X I - 13716 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパおよびα F X I - 13654 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパ抗体は共に同じ領域を保護した。

【0294】

実施例5

H M Wキニノーゲンおよびエラグ酸の存在下のF X I I aによるF X IからF X I aへ

の活性化に対する抗FXI抗体の効果

FXIチモーゲン活性化に対する抗FXI抗体の効果を測定するために、トリペプチド発蛍光団 (GPR - AFC) のFXIa媒介性タンパク質分解を測定する共役酵素アッセイを用いて、該抗体がFXI活性化自体を阻害するかどうかを決定することが可能である。これらの実験のために、抗FXI抗体をFXIチモーゲンと共に1時間ブレインキュベートする。FXIaへのFXIの活性化は、HMWキニノーゲンおよびエラグ酸の存在下、FXI Iaの添加により誘導される。ついでトリペプチド発蛍光団基質に対するFXIa触媒活性をチモーゲン活性化の読取結果として測定する。該共役アッセイは、対照として、HMWキニノーゲンの非存在下においても行われる。

【0295】

10

該アッセイは以下のとおりに行われうる。3倍希釈系列で1 μ Mの濃度から開始する10点用量滴定の抗 α FXI抗体を、Corning 3575非結合表面マイクロプレート内で、50mM HEPES、150mM NaCl、5mM CaCl_2 、0.1% PEG-8000 (pH7.4)中、ヒトFXI (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCXI-0150, 最終濃度30nM) およびHMWキニノーゲン (Enzyme Research Laboratories, Cat # HK, 最終濃度280nM) と共に25 で2時間ブレインキュベートする。

【0296】

ついで、エラグ酸含有Pacific Hemostasis APTT-XL試薬 (Thermo Scientific, Cat # 100403, 100 μ M ストック濃度, 最終濃度2 μ M) および新たに希釈された凝固因子XIIa (Enzyme Research Laboratories, Cat # HFXIIa, 最終濃度50pM) の添加により、活性化反応を開始させる。

20

【0297】

該反応を25 で1時間進行させ、ついで、FXI Iaのインヒビターの添加により、それをクエンチすることが可能である。FXI Iaのインヒビターには、例えば、コーントリプシンインヒビター (Santa Cruz Biotechnology, Cat # sc-204358) (これは、FXI Iaを阻害するために約200nMの濃度で使用されうる)、および公開出願WO2013113774に開示されているインヒビター、例えばH-D-Pro-Phe-Arg-クロロメチルケトン (PCK) (これは活性化FXI (FXI Ia) のアミド分解活性を不可逆的に阻害する) が含まれる。

30

【0298】

ついで、Tecan Infinite M200プレートリーダーを使用して400/505nmの蛍光を15分間連続的にモニターすることにより、Z-GPR-AFC基質 (Sigma, Cat # C0980-10MG, 最終濃度150 μ M) の切断の速度を測定することにより、新たに活性化されたFXIa酵素活性を検出する。各データ点に関する阻害率 (%) をRFU/分データから再計算し、GraphPad Prismソフトウェアで、log (インヒビター) 対応答の4パラメーター式を使用して分析することが可能である。

【0299】

40

α FXI-13716p-IgG4 (S228P) (K-) / カップ、 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カップおよび α FXI-13654p-IgG4 (S228P) (K-) / カップ抗体を、前記のとおりに行ったアッセイにおいて評価した。これらのアッセイの結果は、該抗FXI抗体がHMWキニノーゲンの存在下ではFXI IaによるFXIからFXIaへの活性化を阻害するが、HMWキニノーゲンの非存在化ではFXI Ia活性化に対する検出可能な阻害効果をもたらさないことを示した。これらの結果は、抗FXI抗体がHMWキニノーゲンの存在下でFXIからFXIaへのFXI Ia活性化を阻害することを示唆している。

【0300】

実施例6

50

F X I a 触媒活性に対する抗 F X I 抗体の効果

抗 F X I 抗体が F X I a の活性を阻害するかどうかを決定するためのアッセイは以下のとおりに行われうる。3 倍希釈系列で 1 μ M の濃度から開始する 10 点用量滴定の抗 α F X I 抗体を、Corning 3575 非結合表面マイクロプレート内で、50 mM HEPES、150 mM NaCl、5 mM CaCl₂、0.1% PEG-8000 (pH 7.4) 中、ヒト F X I (Haematologic Technologies, Inc., Cat # HCXI-0150, 最終濃度 30 nM) と共に 25 で 2 時間プレインキュベートする。

【0301】

ついで、新たに希釈された凝固因子 X I I a (Enzyme Research Laboratories, Cat # HF X I I a, 最終濃度 50 nM) の添加により、活性化反応を開始させる。該反応を 25 で 1 時間進行させ、ついで、F X I I a のインヒビター、例えば、コントリブシンインヒビター (Santa Cruz Biotechnology, Cat # sc-204358) (これは、F X I I a を阻害するために約 200 nM の濃度で使用されうる)、または WO 2013113774 に開示されている H-D-Pro-Phe-Arg-クロロメチルケトン (PCK) のような F X I I a のインヒビターの添加により、それをクエンチする。

【0302】

ついで、Tecan Infinite M200 プレートリーダーを使用して 400 / 505 nm の蛍光を 15 分間連続的にモニターすることにより、Z-GPR-AFC 基質 (Sigma, Cat # C0980-10MG, 最終濃度 150 μ M) の切断の速度を測定することにより、または天然無傷 F I X の切断の速度を測定することにより、新たに活性化された F X I a 酵素活性を検出することが可能である。各データ点に関する阻害率 (%) を RFU / 分データから再計算し、GraphPad Prism ソフトウェアで、log (インヒビター) 対応答の 4 パラメーター式を使用して分析することが可能である。

【0303】

α F X I - 13716 p-IgG4 (S228P) (K-) / カッパ、 α F X I - 13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパおよび α F X I - 13654 p-IgG4 (S228P) (K-) / カッパ抗体を、前記のとおりに行ったアッセイにおいて評価した。該結果は、該抗 F X I 抗体が F X I a の触媒活性を阻害しないことを示した。

【0304】

この実施例の結果は、実施例 5 で得られた結果と共に評価すると、該抗 F X I 抗体の作用メカニズムが HMW キニノーゲンの存在下の F X I から F X I I a への変換の阻害であり、F I X から F I X a への F X I a 活性化の阻害ではないことを示唆している。

【0305】

実施例 7

ヒトおよび NHP 凝固カスケードタンパク質への抗 F X I モノクローナル抗体のオフターゲット結合の評価のための表面プラズモン共鳴アッセイ

抗因子 F X I mAb α F X I - 13654 p-IgG4 (S228P) (K-) / カッパおよび α F X I - 13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパの、他のヒトおよび NHP 凝固カスケードタンパク質への潜在的な非特異的相互作用を決定するために、表面プラズモン共鳴 (SPR) に基づくアッセイ (Biacore T200) を用いた (表 4)。血漿由来タンパク質における同時精製 Ig からの潜在的バックグラウンドを最小にするために、約 500 RU で抗ヒト IgG (Fc) 捕捉キット (GE Healthcare) を用いて固定化された CM5 センサーチップ上に抗 F X I mAb を捕捉した。陰性対照抗体である抗呼吸器合抱体ウイルス (RSV) モノクローナル抗体 (mAb) (ロット 23AFE) を、基準体として、そして血漿由来タンパク質のバックグラウンド結合の低減を補助するために使用した。5 nM の F X I のアナライト濃度を用いて、結合動力学を測定した。全ての他の凝固カスケードタンパク質は 50

10

20

30

40

50

0 n M のアナライト濃度で使用した。単一濃度注入 (n = 2) を 3 0 μ L / 分、2 5 、
H B S - E P + 、p H 7 . 4 で行った。

【表 5】

表4 組換え及び血漿由来ヒト及びNHP凝固カスケードタンパク質			
ロット番号/ カタログ番号	供給業者	一般名	説明
00AJF	Merck	アカゲザル カリクレイン	組換えタンパク質C末端Hisタグ付き。 NCBI参照配列: EHH26351
65AJE	Merck	カニクイザル カリクレイン	組換えタンパク質C末端Hisタグ付き NCBI参照配列: XP_005556538.1
97AJY / HPK1302	Enzyme Research Laboratories	ヒト プレカリクレイン	ヒト血漿から単離
98AJY / HPKa 1303	Enzyme Research Laboratories	ヒトカリクレイン	ヒト血漿から単離
41AHG HCP- 0010	Haematologic Technologies Inc.	ヒト因子II (プロトロンビン)	ヒト血漿から単離
00AJZ / HT1002a	Enzyme Research Laboratories	ヒト因子II (α-トロンビン)	ヒト血漿から単離
01AJZ / HFVII 1007	Enzyme Research Laboratories	ヒト因子VII	ヒト血漿から単離
03AJZ HFVIIa 4422	Enzyme Research Laboratories	ヒト因子VIIa プロテアーゼ	ヒト血漿から単離
13AJZ / HFIX1009	Enzyme Research Laboratories	ヒト因子IX	ヒト血漿から単離
14AJZ / HFIXa 1080	Enzyme Research Laboratories	ヒト因子IXa プロテアーゼ	ヒト血漿から単離
15AJZ /	Enzyme Research	ヒト因子X	ヒト血漿から単離

HFX1010	Laboratories		
18AJZ / HFXa 1011	Enzyme Research Laboratories	ヒト因子Xa プロテアーゼ	ヒト血漿から単離
19AJZ / HFXII 1212	Enzyme Research Laboratories	ヒト因子XII	ヒト血漿から単離
20AJZ / HFXII 1212a	Enzyme Research Laboratories	ヒト因子XIIa プロテアーゼ	ヒト血漿から単離
23AIR / HCXI- 0150-C	Haematologic Technologies Inc.	ヒトFXI	ヒト血漿から単離
82AJK / 2460- SE	R&D	ヒトFXI-His タグ付き	組換えタンパク質C末端Hisタグ付き。 マウス骨髄腫細胞系, NS0由来。 NCBI参照P03951.
62AJE	Merck	アカゲザル FXI-His (CP, Recomb)	組換えタンパク質C末端Hisタグ付き。 NCBI参照配列: EHH26352
73AIH	Merck	カニクイザル FXI-His (CP, Recomb)	組換えタンパク質C末端Hisタグ付き NCBI参照配列: XP_005556540
23AFE	Merck	抗 RSV mAb IgG4	配列番号:71 (LC) 及び配列番号 :72 (HC)

【 0 3 0 6 】

ヒト、カニクイザルおよびアカゲザル F X I ならびに他のヒトおよびN H P 凝固カスケードタンパク質への抗因子 F X I m A b α F X I - 1 3 6 5 4 p - I g G 4 (S 2 2 8 P) (K -) / カッパおよびα F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カッパの結合の動力学を前記のとおりに測定した。それを図 1 6 およ

び図17に示す。Biacore T200評価ソフトウェアを使用して、1:1結合モデルにデータをフィットさせて、会合速度定数 k_a ($M^{-1} s^{-1}$; ここで、「M」はモル濃度であり、「s」は秒である)および解離速度定数 k_d (s^{-1})を決定した。これらの速度定数を使用して平衡解離定数 K_D (M)を計算した。

【0307】

チップ上に捕捉された $\alpha FXI-13654p-IgG4(S228P)(K-)$ /カップおよび $\alpha FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)$ /カップは非FXI凝固カスケードタンパク質に対して交差反応性を示さなかった(図16および図17)。これらのモノクローナル抗体は、予想されたレベルの、ヒトおよびカニクイザル(およびアカゲザル)FXIタンパク質への強力な結合を示した。

10

【0308】

実施例8

カニクイザル大腿動静脈(AV)シャント血栓症モデル

$\alpha FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)$ /カップの抗血栓効力を、Merck Research Laboratoriesにおいて開発されたカニクイザル大腿動静脈(AV)シャントモデルにおいてインビボで特徴づけした。

【0309】

研究設計:これらの研究は反復法を用い、この場合、各動物は2回の連続的試験期間にわたって2つのシャントを受けた(図18を参照されたい)。それぞれ第1試験期間および第2試験期間中に、化合物非含有ビヒクル(20mM 酢酸ナトリウム、9% スクロース、pH5.5)または $\alpha FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)$ /カップ(用量範囲0.01~1.0mg/kg)を該サルに投与した。第1(ビヒクル)試験セッションおよび第2($\alpha FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)$ /カップ)試験セッション中に測定された血餅重量の差が抗血栓症効力を決定した。すなわち、ビヒクル暴露中と比較した場合の $\alpha FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)$ /カップ暴露中の、血餅重量の、より大きな減少は、より大きな抗血栓症効果を示すであろう。前記の反復ペア法の使用は抗血栓症効力の動物内の処理前対処理後の評価を可能にする。

20

【0310】

AVシャント配置操作の詳細:このモデルを実施するために、麻酔したカニクイザルに大腿動脈および静脈カテーテルを取り付けた。これらのカテーテルはAVシャントの挿入および除去を可能にした。AVシャントはタイゴン(tygon)管から構成され、該管は、該管の開口部を貫通し該開口部にわたって吊るされた1本の絹縫合糸を有していた。AVシャントを配置するために、動脈カテーテルおよび静脈カテーテルの両方を閉じて血流を止めた。ついで、それらの2つのカテーテルの間にAVシャントを配置した。カテーテルの配置および除去の時機を図18に示す。シャントを所定位置に配置したら、カテーテルを開け、血液を、絹縫合糸と接触するシャント回路を通して流動させた。縫合糸と接触する血液の作用は血餅形成を促進した。AVシャントを40分間、定位置に留めた。AVシャントを取り出すために、動脈カテーテルおよび静脈カテーテルの両方を閉じて、AVシャントを通る血流を止めた。ついでシャントを取り出し、切り開いて、絹縫合糸および血餅を得た。血餅を秤量した。データは正味血餅重量として示されており、これは、全血餅重量から絹縫合糸重量を差し引いたものとして定義される。

30

40

【0311】

凝固バイオマーカーである活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)およびプロトロンビン時間(PT)、ならびに $\alpha FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103Lv$ /カップの循環血漿レベルを、図18に示されている実験を通して収集した血液サンプルから測定した。Stag Compact Max凝固分析装置(Stago Diagnostic, Inc)を使用してカニクイザルから採取した解凍(-80℃)クエン酸塩添加血漿からaPTTおよびPTを測定した。Stago分析装置は、電磁機械的血餅検出システムを使用して血餅形成の時間を測定する。aPTTアッセイのた

50

めに、50マイクロリットルの血漿を50 μ Lのエラグ酸混合物 (APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat # 10-0402) と37 で3分間混合した。50 μ Lの0.025M 塩化カルシウム (Sta-CaCl₂ 0.025M, Stago Diagnostic, Inc., cat # 00367) を該混合物に加え、血餅形成までの時間を測定した。PTアッセイのために、50マイクロリットルの血漿を37 で4分間インキュベートした。100 μ Lのトロンボプラスチン試薬 (Neoplastine Cl Plus 10, Stago Diagnostic, Inc., cat # 00667) を加えることにより、血餅形成のタイミングを開始させた。血漿 [α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L / カッパ] は以下のとおりに測定した。電気化学発光に基づく一般的なh 10
IgG4イムノアッセイを用いて、カニクイザル血漿中の α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパを定量した。捕捉試薬としてのBethyl (cat # A80-319B) からのビオチン化ヤギ抗ヒトIgG (H+L) 、および検出試薬用のSouthern Biotech (cat # 9190-01) からのスルホTAG標識マウス抗ヒトIgG (Fc特異的) を使用して、該アッセイを確立した。このアッセイを定量し、該アッセイの定量下限は100の最小必要希釈度で40 ng / mLであると決定された。

【0312】

結果：図19A～Dは、血栓形成 (図19A、図19B) 、aPTT (図19C) およびPT (図19D) に対する α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M 20
103L (K-) / カッパ投与の効果を要約している。 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパは血餅重量における用量依存のおよび血漿濃度依存の減少を示し、完全な効力 (90～100%の血餅減少) は、1.5 μ g / mL (約10 nM) を超える血漿 [α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパ] において観察された。 α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパはaPTTにおける用量依存のおよび血漿濃度依存の増加を示した。26 μ g / mL (～180 nM) の α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパの血漿濃度はaPTTにおける約100%の増加をもたらし、一方、1.5 μ g / mL (～10 nM) の α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパはa 30
PTTにおける約60%の増加をもたらした。aPTTとは異なり、PTは、評価された α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパの濃度にわたって<10%変化し、これは内因性凝固経路に対するFXI阻害の選択的效果に合致していた。

【0313】

実施例9

カニクイザルテンプレート出血時間モデル

Merck Research Laboratoriesにおいて開発されたカニクイザルテンプレート出血時間モデルにおいて、抗FXI mAb α FXI-13716-IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパの出血傾向をインビボで特徴 40
づけした。このモデルは、三重 (triple) 抗血小板療法における複数の解剖学的部位のテンプレート出血時間の有意な増加を示すために既に使用されている (Caira, Eur J Pharmacol 758:107-114 (2015))。

【0314】

このモデルを実施するために、種々の時点で頬粘膜 (内唇) 、指肉趾および遠位尾部においてバネ式ランセットを使用して出血を誘発させて、テンプレート出血時間を決定した。

【0315】

出血時間試験：麻酔したカニクイザルにおいて出血時間試験を以下のとおりに行った。出血誘発のための適切な切開部位を特定するために、各試験領域 (頬粘膜、指肉趾または遠位尾部) を注意深く検査した。出血を誘発するために、バネ式ランセットを、選択され 50

た試験部位にしっかりと配置し、作動させて、均一な直線切開を生じさせた。ランセットの仕様が切開寸法を決定した。切開部位からの血液を自由流動させ、出血が連続的に30秒間停止するまでモニターした。これは出血時間(BT)を定めた。各BT部位に関してBTを記録した。BT測定中、遠位尾部切開部位を温かい滅菌乳酸リンゲル液で灌流し、指肉趾部位を温かい滅菌乳酸リンゲル液に浸漬した。乳酸リンゲル液の適用は、これらの部位の血流を観察する能力を改善した。

【0316】

研究設計：各研究は、3つの試験領域における3回の30分間のテンプレート出血時間試験(BT)から構成されるものであった(図20を参照されたい)。1回目のBTはベースライン出血を決定した。2回目のBTは、化合物非含有ビヒクル(20mM 酢酸ナトリウム、9% スクロース、pH 5.5)の3分間のIV注射(2.83mL/kg)(処理1)の70分後に行った。3回目のBTは、化合物非含有ビヒクルまたは α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップ(17mg/kg)の3分間のIV注入(2.83mL/kg)(処理2)の70分後に行った。前記のとおり出血をモニターし、出血時間を記録した。出血が停止した時間を各部位に関して記録した。定期的に血液サンプルを採取して、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップ、aPTTおよびPTの循環血漿レベルを決定した。

【0317】

各試験動物を2つの研究セッションに付した。研究セッション1においては、ビヒクルおよびそれに続くビヒクルが、それぞれ、処理1および処理2を構成した。研究セッション2においては、ビヒクルおよびそれに続く17mg/kg IV α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップが、それぞれ、処理1および処理2を構成した。

【0318】

試験物質注入の終了と出血時間の評価の開始との間の70分間は血栓質量測定のためのAVシャントモデルにおけるタイミングを表していた(処理の30分後のシャント配置+シャントを通る40分間の血流)。既に記載されているPK/PD霊長類モデリング研究に基づけば、 α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップの17mg/kg IVの試験用量は、予想される HC_{max} α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップの10倍を達成すると推定された。

【0319】

凝固バイオマーカーである活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)およびプロトロンビン時間(PT)、ならびに α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップの循環血漿レベルを、図20に示されている実験を通して収集した血液サンプルから測定した。Sta-R Evolution凝固分析装置(Stago Diagnostic, Inc)を使用して動物から採取した解凍(-80℃)クエン酸塩添加血漿からaPTTおよびPTを測定した。該凝固分析装置は、電磁機械的血餅検出システムを使用して血餅形成まで時間を測定する。aPTTアッセイのために、該分析装置は50μLの血漿を50μLのエラグ酸(APTT-XL, Pacific Hemostasis; Fisher Diagnostics cat#10-0402)とキュベット内で混合し、ついでこれを37℃で3分間インキュベートする。ついで50μLの0.025M 塩化カルシウム(Sta-CaCl₂ 0.025M, Stago Diagnostic, Inc., cat#00367)を該混合物に加えて、凝固を開始させ、血餅形成までの時間を測定する。PTアッセイのために、50μLの血漿をキュベット内で37℃で4分間インキュベートした。100μLの可溶化トロンボプラスチン試薬(Triniclot PT Excel, TCoag, Inc., cat#T1106)を加えることにより、血餅形成を開始させた。血漿[α FXI-13716-IgG4(S228P)Q1E M103L(K-)/カップ]は以下のとおり測定

した。電気化学発光に基づく一般的な h I g G 4 イムノアッセイを用いて、カニクイザル血漿中の α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) /

カップパを定量した。捕捉試薬としての B e t h y l (c a t # A 8 0 - 3 1 9 B) からの

ビオチン化ヤギ抗ヒト I g G (H + L)、および検出試薬用の S o u t h e r n B i o

t e c h (c a t # 9 1 9 0 - 0 1) からのスルホ T A G 標識マウス抗ヒト I g G (F c

特異的) を使用して、該アッセイを確立した。このアッセイを定量し、該アッセイの定量

下限は 1 0 0 の最小必要希釈度で 4 0 n g / m L であると決定された。

【 0 3 2 0 】

結果：図 2 1 は、頬粘膜（図 2 1 A、図 2 1 D）、指肉趾（図 2 1 B、図 2 1 E）およ

び遠位尾部（図 2 1 C、図 2 1 F）テンプレート出血時間に対する 4 頭のカニクイザルに

おけるビヒクルおよび 1 7 m g / k g I V α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8

P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カップパの投与の効果を要約している。研究セッション

1 における処理 1 および処理 2 としてのビヒクル - ビヒクル、ならびに研究セッション 2

における処理 1 および 2 としてのビヒクル - α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8

P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カップパに関して、絶対出血時間（図 2 1 A ~ C）およ

び出血時間における変化率（%）（図 2 1 D ~ F）を比較することにより、出血時間に対

する効果を評価した。ビヒクル対 α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E

M 1 0 3 L (K -) / カップパの絶対出血時間および出血時間におけるビヒクル - ビヒクル

対ビヒクル - α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -)

/ カップパの変化率の両方の比較は、各試験部位におけるそれぞれ 1 頭の動物によりもた

らされた頬粘膜および遠位尾部出血における非有意な傾向が認められたものの、この試験

用量での α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) /

カップパの投与では、試験部位のいずれにおいても出血時間における統計的に有意な変化を

検出しなかった。

【 0 3 2 1 】

カニクイザル出血時間試験において 1 7 m g / k g I V 試験用量で得られた α F X I

- 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カップパの血漿濃度

4 1 9 $\pm$ 4 2 . 4 (平均 $\pm$ S E M) μ g / m L ($\sim$ 2 8 0 7 n M)。血漿 a P T T 値はベ

ースラインにおいては 3 2 . 7 $\pm$ 1 . 1 秒であり、一方、1 7 m g / k g I V の α F X

I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カップパの後では

6 8 . 6 $\pm$ 3 . 2 秒 (2 . 1 倍の増加) であった。血漿 P T 値はベースラインにおいては

1 2 . 4 $\pm$ 0 . 2 2 秒であり、一方、1 7 m g / k g I V の α F X I - 1 3 7 1 6 - I

g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カップパの後では 1 2 . 8 $\pm$ 0 . 2 4

秒 (明らかな増加は認められなかった) であった。

【 0 3 2 2 】

実施例 1 0

アカゲザルにおける複数の静脈内投与の後の α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2

8 P) Q 1 E M 1 0 3 L / カップパの薬物動態 (P K) および薬力学 (P D) 評価

α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -) / カップパ

の P K P D 特性をアカゲザルにおいてインビボで特徴づけした。その目的は、P K 特性を

評価すること、および合計 2 回の毎週の投与の後の P K / P D 関係を確立することであ

った。

【 0 3 2 3 】

研究設計：非化合物ビヒクル (1 0 m M 酢酸ナトリウム、9 % スクロース、p H 5 .

5) または α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L (K -)

/ カップパを 3 および 6 m g / k g の 2 つの用量レベルでアカゲザル (用量群当たり 4 頭の

動物) に投与 (I V) した。この研究の期間は 2 2 日であり、薬物レベルおよび活性化部

分トロンボプラスチン時間 (a P T T) の決定のために 1 . 5 m L の血液を採取した。表

5 に示されているとおり、該実験を通して収集した血液サンプルから凝固バイオマーカー

(a P T T) および α F X I - 1 3 7 1 6 - I g G 4 (S 2 2 8 P) Q 1 E M 1 0 3 L

(K +) / カッパの循環血漿レベルを測定した。

【表 6】

表5: サンプル収集スケジュール	
収集タイプ	時間
PK	第-3日: 第0日: 投与前(-1時間)及び30分, 3時間, 6時間, 24 (第1日), 48 (第2日), 96 (第4日)
	第7日: 投与前及び1時間, 6時間, 24時間 (第8日), 48時間 (第9日), 96時間 (第11日), 168時間 (第14日), 264時間 (第18日) 及び528時間 (第22日) (第2投与後)
PD (aPTTの評価)	第-3日: 第0日: 投与前(-1時間)及び30分, 3時間, 6時間, 24 (第1日), 48 (第2日), 96 (第4日)
	第7日: 投与前及び1時間, 6時間, 24時間 (第8日), 48時間 (第9日), 96時間 (第11日), 168時間 (第14日), 264時間 (第18日) 及び528時間 (第22日) (第2投与後)

10

【0324】

Sta-R Evolution凝固分析装置 (Stago Diagnostic, Inc) を使用して動物から採取した解凍 (- 80) クエン酸塩添加血漿から aPTT を測定した。該凝固分析装置は、電磁機械的血餅検出システムを使用して血餅形成まで時間を測定する。aPTT アッセイのために、該分析装置は 50 μ L の血漿を 50 μ L のエラグ酸 (APTT - XL , Pacific Hemostasis ; Fisher Diagnostics cat # 10 - 0402) とキュベット内で混合し、ついでこれを 37 で 3 分間インキュベートする。ついで 50 μ L の 0 . 025 M 塩化カルシウム (Sta - CaCl₂ 0 . 025 M , Stago Diagnostic , Inc . , cat # 00367) を該混合物に加えて、凝固を開始させ、血餅形成までの時間を測定する。

20

【0325】

電気化学発光に基づく一般的なヒト IgG4 (hu IgG4) イムノアッセイを用いて、カニクイザル血漿中の α FXI - 13716 - IgG4 (S228P) Q1E M103L (K -) / カッパを定量した。捕捉試薬としての Bethyl (cat # A80 - 319B) からのピオチン化ヤギ抗ヒト IgG (H + L) 、および検出試薬用の Southern Biotech (cat # 9190 - 01) からのスルホTAG 標識マウス抗ヒト IgG (Fc 特異的) を使用して、該アッセイを確立した。このアッセイを定量し、該アッセイの定量下限は 100 の最小必要希釈度で 40 ng / mL であると決定された。

30

【0326】

非コンパートメント (NCA) 法 (Gabrielson および Weiner , 2000) を用いて、 α FXI - 13716 - IgG4 (S228P) Q1E M103L (K -) / カッパに関する個々の動物血漿濃度 - 時間データを分析した。Phoenix 32 WinNonlin 6.3 (バージョン 6.3.0.395 , Certara L . P . St . Louis , MO , 2012) を使用して、全ての PK パラメータを推定し、または計算した。非コンパートメント分析は Model 201 (IV) を使用した。全ての濃度データおよび PK パラメータを 3 桁の有効数字に丸めた。定量下限未満 (< LLOQ) の濃度値を有するサンプルを PK 分析および平均データ計算から除外した。グラフ化の目的には、LLOQ 未満の値を、個々の動物の濃度 - 時間プロットに関して、最小報告可能濃度の 1 / 2 に設定した。

40

【0327】

GraphPad Prism バージョン 7.00 (GraphPad Software Inc) を使用して、暴露と aPTT との関係を特徴づけるために、S 字状 E_{max} 応答 (PK / PD) モデルを使用した。このモデルにおいては、E_{max} 値は、ベースラインから得られた aPTT の最大増加に対応し、EC₅₀ 値は半数効果濃度に相当する。変動性は、該ソフトウェアにより得られた EC₅₀ 値に関する 95 % 信頼区間 (CI) として示された。

50

【 0 3 2 8 】

結果： α FXI - 13716 - IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパに関する個々の濃度 - 時間プロファイルを図22に示す。全てのPKパラメーターに関して非線形性が認められた。平均クリアランス値は、試験した最低用量 (0.1 mg / kg) に関する約40 mL / kg・日から、試験した最高用量 (6 mg / kg) に関する約3 mL / kg・日へと減少した。aPTTの濃度 - 時間プロファイルを図23に示す。aPTTの用量依存的増加が認められた。S字状 E_{max} モデルによって最も良く示される α FXI - 13716 - IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパの血漿濃度とaPTTとの関係はこの関係を適切に示した。 α FXI - 13716 - IgG4 (S228P) Q1E M103L (K-) / カッパに関する推定 EC_{50} 値は約1.7 μ g / mLであった。この結果に基づけば、治療的有效量は約1.0 ~ 2.0 mg / kgでありうる。

10

【表7】

配列表		
配列番号	説明	配列
1	α FXI-13654p HC-CDR1	FTFSSYSMN
2	α FXI-13654p HC-CDR2	SISSSSSYIYYADSVKG
3	α FXI-13654p HC-CDR3	SYDYDQGYGMDV
4	α FXI-13654p LC-CDR1	RASQGISSWLA
5	α FXI-13654p LC-CDR2	AASSLQS
6	α FXI-13654p LC-CDR3	QQVNSYPIT
7	α FXI-13716p 及び α FXI-13716 HC-CDR1	YTFTSYSMH
8	α FXI-13716p 及び α FXI-13716 HC-CDR2	IINPSGGSTSYAQKFQG
9	α FXI-13716p HC-CDR3	GAYLMELYYYYGMDV
10	α FXI-13716p 及び α FXI-13716 LC-CDR1	RASQSVSSNLA
11	α FXI-	GASTRAT

20

30

40

50

	136716p 及び αFXI- 13716 LC-CDR2	
12	αFXI- 13716p 及び αFXI- 13716 LC-CDR3	QQFNDWPLT
13	αFXI- 13716 HC-CDR3	GAYLLELYYYYYGMDV
14	ヒトIgG4 HC定常 ドメイン: (S228P) X= K又は 非存在 108位のSが Pで置換	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDPKPSNTKVDKRVEVKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV HEALHNHYTQKSLSLGLX
15	ヒトカッパ LC定常 ドメイン	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEK
16	αFXI- 13654p HC 可変領域	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWV SS ISSSSYIYYADSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSY DYDQGYGMDV WGQGTTVTVSS
17	αFXI- 13654p カッパLC 可変領域	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLA WYQKPGKAPKLLIY AA SSLQSG VPSPRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQVNSYPIT FGGGTKV EIK
18	αFXI- 13654p- IgG4 HC S228P C末端K欠失	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWV SS ISSSSYIYYADSVKGR FTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARSY DYDQGYGMDV WGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDP KPSNTKVDKRVEVKYGP PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDI AVEWESNGQ OPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSV HEALHNHYTQKSLSLGL
19	αFXI- 13654p カッパ LC	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITC RASQGISSWLA WYQKPGKAPKLLIY AA SSLQSG VPSPRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQVNSYPIT FGGGTKV EIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
20	αFXI-	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM

10

20

30

40

50

	13716p HC 可変領域	GIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSS
21	αFXI- 13716p 及び αFXI- 13716 カップ LC 可変領域	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVSSNLA WYQQKPGQAPRLLIY GA <u>STRAT</u> GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC <u>QQFNDWPLT</u> FGGGTK VEIK
22	αFXI- 13716p- IgG4 HC S228P C末端欠失	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL</u> <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG</u> TKTY <u>TCNV</u> DHKPSNTKVDKRVEISKYGGPPCP <u>PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT</u> VL <u>HODWLN</u> GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG <u>OPREPVYTLPPS</u> OEEMTKNQV <u>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPV</u> LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ <u>EGNVFSCSV</u> MHEALHNHYTOKSLSL <u>SLG</u>
23	αFXI- 13716p 及び αFXI- 13716 カップ LC	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC RASQSVSSNLA WYQQKPGQAPRLLIY GA <u>STRAT</u> GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC <u>QQFNDWPLT</u> FGGGTK VEIK <u>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN</u> <u>SOESVTEODSKDSTYLSLITL</u> SKADYEKHKVYACEVTHOGLSSPVTKSF <u>NRGEC</u>
24	αFXI- 13716 HC 可変領域 (Q1E M103L)	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR <u>GAYLLELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSS
25	αFXI- 13716 IgG4 HC Q1E M103L S228P C末端欠失	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR <u>GAYLLELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG</u> <u>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG</u> TKTYT <u>CNV</u> DHKPSNTKVDKRVEISKYGGPPCP <u>PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT</u> <u>PEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT</u> VLH <u>ODWLN</u> GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG <u>OPREPVYTLPPS</u> OEEMTKNOVS <u>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPV</u> LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ <u>EGNVFSCSV</u> <u>MHEALHNHYTOKSLSLSLG</u>
26	αFXI- 13654p- IgG4 HC S228P C末端K	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASG FTFSSYSMN WVRQAPGKGLEWV SS <u>ISSSSYIYYADSVKGR</u> FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR <u>SY</u> <u>DYDQGYGMDV</u> WGQGTITVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD</u> <u>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG</u> TKTYTCNV <u>DH</u> <u>KPSNTKVDKRVEISKYGGPPCP</u> PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT <u>TPEVTCV</u> <u>VVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT</u> VLH <u>HODWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG</u> OPREPVYTLPPS <u>OEEMTKNOVSLTCLVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPV</u> LDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ <u>EGNVFSCSV</u> <u>MHEALHNHYTOKSLSLSLGK</u>
27	αFXI- 13716p- IgG4 HC S228P C末端K	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGY TFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSED TAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSS <u>ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL</u> <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG</u> TKTY <u>TCNV</u> DHKPSNTKVDKRVEISKYGGPPCP <u>PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u>

10

20

30

40

		<u>TPVETCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNOV</u> <u>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFSCSVMHREALHNHYTOKSLSLGK</u>
28	αFXI- 13716 IgG4 HC Q1E M103L S228P C末端K	<u>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM</u> <u>GIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR</u> <u>GAYLLELYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG</u> <u>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSVVTVPSSSLGTITY</u> <u>CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT</u> <u>PEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH</u> <u>QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNOVS</u> <u>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFSCSVMHREALHNHYTOKSLSLGK</u>
29	IgG1 HC 定常 ドメイン C末端K欠失	<u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT</u> <u>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD</u> <u>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</u> <u>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK</u> <u>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY</u> <u>PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
30	IgG1 HC 定常 ドメイン C末端K	<u>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT</u> <u>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD</u> <u>KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV</u> <u>KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK</u> <u>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY</u> <u>PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
31	αFXI- 13654p IgG1 HC C末端K欠失	<u>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS</u> <u>ISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYY</u> <u>DYDQGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD</u> <u>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSVVTVPSSSLGTITYTCNV</u> <u>DPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNOVSLTCLVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLGK</u>
32	αFXI- 13654p IgG1 HC C末端K	<u>EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSS</u> <u>ISSSSYIYYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYY</u> <u>DYDQGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKD</u> <u>YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSVVTVPSSSLGTITYTCNV</u> <u>DPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV</u> <u>VVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNOVSLTCLVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLGK</u>
33	αFXI- 13716p IgG1 HC C末端K欠失	<u>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM</u> <u>GIINPSGGSTSYAQKFOGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR</u> <u>GAYLMELYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL</u> <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLOSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTY</u> <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL</u> <u>TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQQGNVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>

10

20

30

40

34	αFXI-13716p IgG1 HC C末端K	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM <u>GIINPSGGSTSYAOKFOG</u> RVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGT TV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVT</u> SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP</u> PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM <u>ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHODWLN</u> NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYK</u> TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR <u>WQOQGNVFSCSV</u> MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
35	αFXI-13716 IgG1 HC M103L C末端K欠失	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM <u>GIINPSGGSTSYAOKFOG</u> RVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLLELYYYYGMDV</u> WGQGT TV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVT</u> SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP</u> PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM <u>ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHODWLN</u> NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYK</u> TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR <u>WQOQGNVFSCSV</u> MHEALHNHYTQKSLSLSPG
36	αFXI-13716 IgG1 HC M103L C末端K	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMH WVRQAPGQGLEWM <u>GIINPSGGSTSYAOKFOG</u> RVMTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLLELYYYYGMDV</u> WGQGT TV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVT</u> SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP</u> PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM <u>ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHODWLN</u> NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYK</u> TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR <u>WQOQGNVFSCSV</u> MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
37	ヒト FXI	ECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYCVVCTYHPRCLLFTFTAESPSEDPT RWFTCVLKDSVTETLPRVNR TAA ISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDLDMKGI N YN SSVAKSAQECQERCTDDVHCHFFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGT PTRITKLDKVVSGFSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPDAFVCG RICTHHPGCLFFTFKQVWPKE SQR NLCLLKTS ES GLPSTRIKKSKALSGFTKN QSCRHSIPVFC HSS FYHDTDFLGEELDIVAAKSHEACQKLCTNAVRCQFFTY TPAQASCNEGK GK CYLKLSSNGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDNECTTKI KPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRHLCGSGIIGNQWILTA AH CFYG VESPKILRVYSGILNQSEIKEDTSFFGVQEIIHDQYKMAESGYDIALLKLETT VNYTDSQRPICLPSKGD RN VIYTD CW VTGWGYRKL RD KIQNTLQKAKIPLV TNEECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSGGPLSCKHNEVWHL VGITSWGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQAV
38	エビトープA	YATRQFPSLEHRNICL
39	エビトープB	HTQTGTPTRITKL
40	IgG1 HC 定常 ドメイン X = K 又は非存在	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNS GALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCD KTHTCP PC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQ PN NYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQOQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX
41	ヒト IgG4 HC 定常 ドメイン: S228P X = K 又は	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT SWNS GALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TK TYTCNV DH KPSNTKVDKRVESKYGP PCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQ PN NYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQOQGNVFS

10

20

30

40

	非存在	HEALHNHYTQKSLSLSLGX
42	αFXI-13654p IgG4 HC C末端K欠失を コードする DNA	GAAGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGGACTGGTGAAACCCGGAGGA AGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTTACCTTCAGCTCCTACTC CATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAGAGGCTGGAGTGGGTGAG CTCCATCTCCAGCAGCTCCTCCTATATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAG GCAGGTTCACCATCAGCAGGGATAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCA GATGAACTCCCTCAGGGCCGAAGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCAGG AGCTATTACGACTACGACCAGGGCTATGGCATGGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACAGTCACCGTGAGCTCCGCCTCCACCAAGGACCCTCCGTGTT TCCCCTGGCCCCCTGTAGCAGATCCACCAGCGAGAGCACCGCCGCTCTG GGCTGTCTCGTGAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTGACCCTGAGCTGGA ACTCTGGCGCCCTGACATCCGGCGTGACACATTCCCCGCCGTCTTGCA AAGCAGCGGCCTCTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACCCTGCCCTCCAGC AGCCTGGGAACAAAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAACCTCCA ACACCAAGGTTCGACAAGAGAGTGGAAGCAAGTACGGCCCTCCTTGTC CCCTTGCCCTGCTCCTGAGTTCTTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTT CCCCCAAACCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGAC CTGCGTCTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCGAAGTGCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGG GAAGAGCAATTCAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTCC TCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAATGTAAGGTGTCCA ACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAGACAATCTCCAAGGCTAAGG GCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTATACCCTCCCTCCCTCCCAGGAGGA AATGACCAAGAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAATGGGAATCCAACGCCAGCCGAGAAC AACTACAAGACAACACCCCCCGTGCTCGATTCCGACGGTTCTTTCTTCT GTACTCCAGGCTGACAGTGGACAAAAGCAGGTGGCAGGAGGGCAATGT CTTACGTGCAGCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAG AAGAGCCTGTCCCTGAGCCTGGGC
43	αFXI-13654p IgG4 HC C末端Kを コードする DNA	GAAGTGCAGCTGGTCGAAAGCGGCGGCGGACTGGTGAAACCCGGAGGA AGCCTGAGGCTGAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTTACCTTCAGCTCCTACTC CATGAACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGAAGAGGCTGGAGTGGGTGAG CTCCATCTCCAGCAGCTCCTCCTATATCTACTACGCCGACTCCGTGAAAG GCAGGTTCACCATCAGCAGGGATAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCA GATGAACTCCCTCAGGGCCGAAGACACAGCCGTGTACTACTGCGCCAGG AGCTATTACGACTACGACCAGGGCTATGGCATGGACGTGTGGGGCCAGG GCACCACAGTCACCGTGAGCTCCGCCTCCACCAAGGACCCTCCGTGTT TCCCCTGGCCCCCTGTAGCAGATCCACCAGCGAGAGCACCGCCGCTCTG GGCTGTCTCGTGAAGGATTACTTCCCCGAGCCCGTGACCCTGAGCTGGA ACTCTGGCGCCCTGACATCCGGCGTGACACATTCCCCGCCGTCTTGCA AAGCAGCGGCCTCTATAGCCTGAGCTCCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC AGCCTGGGAACAAAGACCTACACCTGCAACGTGGACCACAAACCTCCA ACACCAAGGTTCGACAAGAGAGTGGAAGCAAGTACGGCCCTCCTTGTC CCCTTGCCCTGCTCCTGAGTTCTTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTTT CCCCCAAACCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGAC CTGCGTCTGGTGGACGTGAGCCAGGAGGACCCGAAGTGCAGTTCAAC TGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGG GAAGAGCAATTCAACTCCACCTACAGGGTGGTGTCCGTCTGACAGTCC TCCACCAGGACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAATGTAAGGTGTCCA ACAAGGGCCTGCCCAGCTCCATCGAGAAGACAATCTCCAAGGCTAAGG GCCAGCCCAGAGAGCCCCAGGTGTATACCCTCCCTCCCTCCCAGGAGGA AATGACCAAGAACCAGGTCTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTAT CCCAGCGACATCGCCGTGGAATGGGAATCCAACGCCAGCCCGAGAAC AACTACAAGACAACACCCCCCGTGCTCGATTCCGACGGTTCTTTCTTCT

10

20

30

40

		GTACTCCAGGCTGACAGTGGACAAAAGCAGGTGGCAGGAGGGCAATGT CTTCAGCTGCAGCGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTATACCCAG AAGAGCCTGTCCCTGAGCCTGGGCAAG
44	α FXI- 13654p LC をコードする DNA	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTTCCCTCCGTGAGCGCCAGCGTGGCG ACAGAGTGACCATCACCTGCAGAGCCAGCCAGGGCATCAGCAGCTGGCT GGCTTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTAC GCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGCGTGCCCTCCAGATTTAGCGGCAGCG GCAGCGGCACCGACTTTACCCTCACAAATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGA CTTCGCTACCTACTACTGCCAGCAGGTGAACAGCTACCCTATCACATTCC GCGGCGGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGAACCCTGGCCGCCGCCAGCG TGTTTCATCTTCCCCCCTCCGATGAGCAGCTGAAAAAGCGGCACCGCCAG CGTCGTGTGCCTGCTGAACAACCTTACCCAGGGAGGCCAAAGTGCAG TGGAAGGTGACAAACGCCCTGCAGTCCGGCAACAGCCAAGAAAGCGTC ACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGTCCAGCACCCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGG TGACACACCAGGGCCTGAGCTCCCCCGTGACCAAGAGCTTCAATAGGGG CGAGTGC
45	α FXI- 13654p IgG1 HC C末端K欠失を コードする DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAG CATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA TCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAG ATCTTACTACGACTACGATCAAGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAG GGAACAACCTGTACCCGTCTCCTCAgctagcacaagaagaccagcgtgttccactggcaccta gcagcaaatccaccagcggcggaacagcagccctcgggtgcctggtgaaggattacttccctgagccagtcacagtgt cctggaactccggagccctgacatccggcgtgcacaccttccccgctgtgtgcaatccagcggactgtatagcctcag ctccgtcgtgacagtccttccagcagcctgggcacacagacttacatttgaacgtgaaccacaaccttccaacta agggtggacaaaaggtggaacccaatcctgtgataagaccatacatgccaccttgtcccgctcctgagctgtgtgg gggaccttccgtcttctgtttctccaaaacaaaagacacactcatgacagccggacccccgaagtcacctgtgtgtgt gggtggacgtcagccacgaatccagaggtcaagttcaattgtacgtggatggagtgaagtcacaacgcaaaaac caaacctagagaagaacagtlacaatagcacatacagggtgtgtgtccgtgacagtgctccaccagactggctcaat ggcaaaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgcctgcaccaattgagaaaacaattagcaaggcaaaagg gcagccacgggaacccaggtgtataccctgcccccaagccgggatgaactgacaaaaaccaggtcagcctgacat gcctgtgtaaaagggttttaccgaagcgtatgtccgtcgtgagtggaagcaacggagaccagaaaaacaattacaaaa ccacccacctgtgtgactccgatggagcttttctgtacagcaagctcagatggacaagtcagatggcaaca gggaacgtgtttctgctcgtgatgcagaggccctccacaaccactatacaaaaagtcctctcctcagccag ga
46	α FXI- 13654p IgG1 HC C末端Kを コードする DNA	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGG TCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAG CATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA TCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGG GCCGATTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAG ATCTTACTACGACTACGATCAAGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAG GGAACAACCTGTACCCGTCTCCTCAgctagcacaagaagaccagcgtgttccactggcaccta gcagcaaatccaccagcggcggaacagcagccctcgggtgcctggtgaaggattacttccctgagccagtcacagtgt cctggaactccggagccctgacatccggcgtgcacaccttccccgctgtgtgcaatccagcggactgtatagcctcag ctccgtcgtgacagtccttccagcagcctgggcacacagacttacatttgaacgtgaaccacaaccttccaacta agggtggacaaaaggtggaacccaatcctgtgataagaccatacatgccaccttgtcccgctcctgagctgtgtgg gggaccttccgtcttctgtttctccaaaacaaaagacacactcatgacagccggacccccgaagtcacctgtgtgtgt gggtggacgtcagccacgaatccagaggtcaagttcaattgtacgtggatggagtgaagtcacaacgcaaaaac caaacctagagaagaacagtlacaatagcacatacagggtgtgtgtccgtgacagtgctccaccagactggctcaat ggcaaaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgcctgcaccaattgagaaaacaattagcaaggcaaaagg

10

20

30

40

		gcagccacgggaacccaggtgtataccctgcccccaagcgggatgaactgacaaaaaccaggtcagcctgacat gcctggtgaaagggttttacccaagcgatattgccgtcagtgaggagcaacggacagccagaaaacaattacaaaa ccacccacactgtgctgactccgatggagccttttctgtacagcaagctcacagtggacaagtccagatggcaaca gggcaactgttttctgctccgtgatgcacgaggccctccacaaccactatacacaagtcctctccctcagcccg gaaag
47	αFXI- 13716p IgG4 HC C末端K欠失を コードする DNA	CAGGTCCAGCTCGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGAGCC TCCGTCAAAGTGAGCTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTCACATCTCTACA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAAGGCCTGGAGTGGATGG GCATTATCAACCCAGCGGCGGCTCCACCTCCTACGCTCAGAAGTTCCA GGGCAGGGTGACCATGACCAGAGACACCAGCACCAGCACCCTGTATAT GGAGCTGAGCTCCCTGAGGAGCGAGGACACAGCCGTGTACTACTGCGCT AGGGGCGCCTACCTGATGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACCACCTGTACAGTCTCCAGCGCCAGCACCAAAGGCC CTTCCGTGTTTCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGGAGCACCAGCGAAAGCAC AGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC GTGAGCTGGAACAGCGGAGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCCG CCGTGCTGCAGTCCAGCGGACTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACCGT CCCCAGCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGATCAT AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGAGCAAATACGGC CCTCCCTGTCCCCCTTGTCCCGTCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGT GTTCTGTTCCTTCTAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTGGTCGACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGA CAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCG TGCTCACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAGTG TAAGGTGAGCAACAAAGGCCTCCCCAGCAGCATCGAAAAGACCATCTCC AAAGCTAAGGGACAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCCCC AGCCAGGAGGAGATGACCAAGAATCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGA AAGGCTTTTACCCCTCCGACATTGCCGTCGAATGGGAGTCCAACGCCA GCCTGAGAACAATAAGACAACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGC TCCTTCTTTCTGTACTCCAGGCTGACCGTCGACAAATCCAGGTGGCAGGA GGGAAACGTGTTACAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC TACACCCAGAAGAGCCTGTCCCTGAGCCTCGGC
48	αFXI- 13716p IgG4 HC C末端Kを コードする DNA	CAGGTCCAGCTCGTGCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAGCCCCGAGCC TCCGTCAAAGTGAGCTGTAAAGCCAGCGGCTACACCTTCACATCTCTACA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAAGGCCTGGAGTGGATGG GCATTATCAACCCAGCGGCGGCTCCACCTCCTACGCTCAGAAGTTCCA GGGCAGGGTGACCATGACCAGAGACACCAGCACCAGCACCCTGTATAT GGAGCTGAGCTCCCTGAGGAGCGAGGACACAGCCGTGTACTACTGCGCT AGGGGCGCCTACCTGATGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGATGTGT GGGGCCAGGGCACCACCTGTACAGTCTCCAGCGCCAGCACCAAAGGCC CTTCCGTGTTTCCCCTGGCCCCCTGCAGCAGGAGCACCAGCGAAAGCAC AGCCGCCCTGGGCTGTCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAACCCGTGACC GTGAGCTGGAACAGCGGAGCTCTGACCTCCGGCGTGCACACATTTCCCG CCGTGCTGCAGTCCAGCGGACTGTACAGCCTGTCCAGCGTGGTGACCGT CCCCAGCTCCAGCCTGGGCACCAAGACCTACACCTGTAACGTGGATCAT AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTGGAGAGCAAATACGGC CCTCCCTGTCCCCCTTGTCCCGTCCCGAATTTCTGGGCGGCCCTTCCGT GTTCTGTTCCTTCTAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACC CCCGAAGTCACATGCGTGGTGGTCGACGTGAGCCAGGAGGACCCCGAG GTCCAGTTTAACTGGTACGTGGACGGAGTGGAAGTGCACAACGCCAAGA CAAAGCCCAGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCCG TGCTCACCGTGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAGTG TAAGGTGAGCAACAAAGGCCCTCCCCAGCAGCATCGAAAAGACCATCTCC AAAGCTAAGGGACAGCCAGAGAGCCCCAGGTGTACACACTGCCCCC

10

20

30

40

[illegible]

		cctgtgtgtgtgtggacgtcagccacgaagatccagaggtcaagttaattgtacgtggatggagtggaagtcacaa cgcaaaaccaaaccatagagaagaacagtacaatagcacatacaggggtgtgtccgtcctgacagtgtccaccagga ctggtcaatggcaagagtataagtgaaggtgagcaacaaggccctgcctgcaccaattgagaaaacaattagcaa ggcaaaagggcgagccacgggaacccaggtgtataccctgccccaaagccgggatgaactgacaaaaaccaggtc agcctgacatgcctgtgaaagggtttaccgaagcgatattgccgtcagtgaggagcaacggacagccagaaaac aattacaaaaccacccacctgtgtgactccgatggagcttttctgtacagcaagctcacagtggacaagtcag atggcaacaggcgcaactgttttctgtcctgtgatgcagaggccctccacaaccactatacacaagaagtcctctccc tcagcccaggaaag
52	αFXI- 13716 IgG4 HC S228P Q1E M103L C末端K欠失を コードする DNA	GAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGAGCC AGCGTCAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACATCCTATA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGG GCATCATCAACCCAGCGGCGGCTCCACATCCTACGCCAGAAATTTCA GGAAGGGTCACCATGACCAGGGATACATCCACCAGCACCGTGTACATG GAGCTGTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCA GAGGCGCCTATCTGCTGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGACGTGTG GGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGACC TTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTTGTAGCAGATCCACCTCCGAATCCACCG CCGCTCTGGGCTGTCTCGTCAAGGATTATTTCCCCGAGCCTGTGACCGTG TCCTGGAACCTCCGGAGCCCTCACCTCCGGCGTGCATACCTTCCCTGCCGT GCTCCAGTCCAGCGGCTGTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCAATGTGGACCACAAGC CCAGCAATACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGTCCAAATACGGACCTC CCTGTCCCCCTGCCCCGCTCCCGAATTTCTGGGAGGCCCTCCGTGTTT CTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACACTGATGATTTCCAGGACCCCTG AGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTCAGCCAGGAAGATCCTGAGGTGCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCCAAGACCAAG CCCAGGGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTCAGCGTGCTG ACAGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGCAAG GTGTCCAACAAGGGACTCCCTCCTCCATCGAGAAACAATCAGCAAGG CCAAGGCCAGCCAGAGAACCTCAAGTCTATACCTTCCCCCTAGCCA GGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG CTTTTACCCAGCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGACAGCCC GAGAACAACCTATAAGACAACCCCTCCCGTGCTCGACTCCGATGGAAGCT TTTTCTCTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGG AAATGTGTTACGTGCAGCGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAAAAAGCCTGAGCCTGAGCCTGCGGA
53	αFXI- 13716 IgG4 HC S228P Q1E M103L C末端Kを コードする DNA	GAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGAGCC AGCGTCAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACATCCTATA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGG GCATCATCAACCCAGCGGCGGCTCCACATCCTACGCCAGAAATTTCA GGAAGGGTCACCATGACCAGGGATACATCCACCAGCACCGTGTACATG GAGCTGTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCA GAGGCGCCTATCTGCTGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGACGTGTG GGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAAGGGACC TTCCGTGTTCCCCCTGGCCCCCTTGTAGCAGATCCACCTCCGAATCCACCG CCGCTCTGGGCTGTCTCGTCAAGGATTATTTCCCCGAGCCTGTGACCGTG TCCTGGAACCTCCGGAGCCCTCACCTCCGGCGTGCATACCTTCCCTGCCGT GCTCCAGTCCAGCGGCTGTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCCTGGGCACCAAAACCTATACCTGCAATGTGGACCACAAGC CCAGCAATACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGTCCAAATACGGACCTC CCTGTCCCCCTGCCCCGCTCCCGAATTTCTGGGAGGCCCTCCGTGTTT CTGTTCCCTCCCAAGCCCAAGGACACACTGATGATTTCCAGGACCCCTG AGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTCAGCCAGGAAGATCCTGAGGTGCA GTTCAACTGGTACGTGGATGGCGTGGAAGTGCATAACGCCAAGACCAAG CCCAGGGAGGAACAGTTCAACAGCACCTACAGAGTGGTCAGCGTGCTG

10

20

30

40

		ACAGTCTGCACCGAGCTGGCTGCAACGCGCAAGGAATACAAGTGAAG GTGTCCAACAAGGGACTCCCCCTCCTCCATCGAGAAAACAATCAGCAAGG CCAAAGGCCAGCCCAGAGAACCTCAAGTCTATACCCTCCCCCTAGCCA GGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTGAGCCTGACCTGCCTGGTGAAGGG CTTTTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGACAGCCC GAGAACAACTATAAGACAACCCCTCCCGTGCTCGACTCCGATGGAAGCT TTTTCTCTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGACAGATGGCAGGAGGG AAATGTGTTACGTGCAGCGTGATGCACGAAGCCCTGCACAACCATAC ACCCAAAAAAGCCTGAGCCTGAGCCTGGGAAAG
54	αFXI- 13716 IgG1 HC Q1E M103L C末端K欠失を コードする DNA	GAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGAGCC AGCGTCAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACATCCTATA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGG GCATCATCAACCCAGCGGCGGCTCCACATCTACGCCAGAAATTTCA GGGAAGGGTCAACCATGACCAGGGATACATCCACGACCCGTGTACATG GAGCTGTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCA GAGGCGCCTATCTGCTGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGACGTGTG GGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTGAGCAGCGCCgctagcacaaaaggaccaagcg tgtttccactggcacctagcagcaaatccaccagcggcggaacagcagccctcgggtgcctgtgtgaaggattactccc tgagccagtacacagtgtcttgaactccggagccctgacatccggcgtgcacacctccccgctgtgtgctgaatccagc ggactgtatagcctcagctccgtctgacagctccctccagcagcctgggcacacagacttacattgcaacgtgaacca caaaccttccaactaaggttggaacaaaagggtggaaccacaaatcctgtgataagaccatacatgcccacctgtccc gtcctgagctgtctggggggaccttccgtcttctgttctccaaaacaaaagacacactcatgacagccggacccc cgaagtcacctgtgtgtgtgtggagcgtcagccacgaagatccagaggtcaagttcaattgtgacgtgtgatggagtga gtccacaacgcacaaaacaaacctagagaagaacagtacaatagcacatacaggggtgtgttccgtcctgacagtgtc caccaggactggctcaatggcaaaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgctgcaccattgagaaaac aattagcaaggcaaaaggggcagccacgggaacccaggtgtataacctgcccccaagccgggatgaactgacaaaa aaccaggtcagcctgacatgcctgggtgaaagggttttaccaaagcgatattgccgtcaggtgggagagcaacgggacag cagaacaaacttacaacaaaccccccacctgtgtgtgacccctgatggagcttttctgtacagcaagctcagactgtga caagtcagatggcaacagggaacgtgttttctgtctcgtgatgcagaggccctccacaacacatacacaaaag tcccctccccagcccagga
55	αFXI- 13716 IgG1 HC Q1E M103L C末端Kを コードする DNA	GAGGTGCAGCTGGTCCAGAGCGGAGCCGAGGTGAAGAAACCCGGAGCC AGCGTCAAGGTGAGCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCACATCCTATA GCATGCACTGGGTGAGGCAGGCTCCTGGCCAGGGCCTGGAATGGATGG GCATCATCAACCCAGCGGCGGCTCCACATCTACGCCAGAAATTTCA GGGAAGGGTCAACCATGACCAGGGATACATCCACGACCCGTGTACATG GAGCTGTCCAGCCTGAGGTCCGAGGACACCGCTGTGTACTACTGCGCCA GAGGCGCCTATCTGCTGGAGCTGTACTACTACTACGGAATGGACGTGTG GGGCCAGGGCACAACCGTGACCGTGAGCAGCGCCgctagcacaaaaggaccaagcg tgtttccactggcacctagcagcaaatccaccagcggcggaacagcagccctcgggtgcctgtgtgaaggattactccc tgagccagtacacagtgtcttgaactccggagccctgacatccggcgtgcacacctccccgctgtgtgctgaatccagc ggactgtatagcctcagctccgtctgacagctccctccagcagcctgggcacacagacttacattgcaacgtgaacca caaaccttccaactaaggttggaacaaaagggtggaaccacaaatcctgtgataagaccatacatgcccacactgtccc gtcctgagctgtctggggggaccttccgtcttctgttctccaaaacaaaagacacactcatgacagccggacccc cgaagtcacctgtgtgtgtgtggagcgtcagccacgaagatccagaggtcaagttcaattgtgacgtgtgatggagtga gtccacaacgcacaaaacaaacctagagaagaacagtacaatagcacatacaggggtgtgttccgtcctgacagtgtc caccaggactggctcaatggcaaaagagtataagtgcaaggtgagcaacaaggccctgctgcaccattgagaaaac aattagcaaggcaaaaggggcagccacgggaacccaggtgtataacctgcccccaagccgggatgaactgacaaaa aaccaggtcagcctgacatgcctgggtgaaagggttttaccaaagcgatattgccgtcaggtgggagagcaacgggacag ccagaaaacaaacttacaacaaaccccccacctgtgtgtgacccctgatggagcttttctgtacagcaagctcagactgtga caagtcagatggcaacagggaacgtgttttctgtctcgtgatgcagaggccctccacaacacatacacaaaag tcccctccccagcccaggaag
56	リーダー 配列A	MSVPTQVLGLLLLWLTDARC

57	リーダー 配列B	MEWSWVFLFFLSVTTGVHS
58	リーダー 配列C	MELGLCWVFLVAILEGVQC
59	α FXI- 13654p- IgG4 HC S228P X = K 又は非存在	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYD YDQGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGKTKYT CNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGX
60	α FXI- 13716p- IgG4 HC S228P X = K 又は非存在	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG AYLMELYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGX
61	α FXI- 13716- IgG4 HC S228P 1Q1E M103L X = K 又は非存在	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGA YLLELYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGK TYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGX
62	α FXI- 13654p- IgG1 HC X = K 又は非存在	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSI SSSSSYIYYADSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYYD YDQGYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGX
63	α FXI- 13716p- IgG1 HC X = K 又は非存在	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM GIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARG AYLMELYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVDVDSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGX
64	α FXI- 13716- IgG1 HC	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWMG IINPSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGA YLLELYYYYGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC

10

20

30

40

	1Q1E M103L X = K 又は非存在	LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPETVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX
65	αFXI- 13716 IgG1 HC Q1E C末端K欠失	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM <u>GII</u> NPSSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY</u> <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPETVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>
66	αFXI- 13716 IgG1 HC Q1E C末端K	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM <u>GII</u> NPSSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY</u> <u>ICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM</u> <u>ISRTPETVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT</u> <u>VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSRDELTKN</u> <u>QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSKLTVDKSR</u> <u>WQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>
67	αFXI- 13716- IgG4 HC S228P Q1E C末端K欠失	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM <u>GII</u> NPSSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY</u> <u>TCNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNQV</u> <u>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG</u>
68	αFXI- 13716- IgG4 HC S228P Q1E C末端K	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM <u>GII</u> NPSSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLMELYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL <u>GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY</u> <u>TCNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>TPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL</u> <u>HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNQV</u> <u>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>EGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG</u>
69	αFXI- 13716- IgG4 HC S228P M103L C末端K欠失	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM <u>GII</u> NPSSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLLELYYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG <u>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY</u> <u>CNVNHHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR</u> <u>PEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH</u> <u>QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGPREPOVYTLPPSQEEMTKNQV</u> <u>SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTPVLDSGGSFFLYSRLTVDKSRWQ</u> <u>GNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG</u>
70	αFXI- 13716- IgG4 HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSMHWVRQAPGQGLEWM <u>GII</u> NPSSGGSTSYAQKFQGRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCAR <u>GAYLLELYYYYYGMDV</u> WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG

10

20

30

40

	S228P M103L C末端K	<u>CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYT</u> <u>CNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT</u> <u>PEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVHL</u> <u>QDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPPSOEEMTKNOVS</u> <u>LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE</u> <u>GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</u>
71	抗 RSV カッパ軽鎖	<u>MAPVQLLGLLVFLPAMRCDIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCKCQLSVGYM</u> <u>HWYQQKPGKAPKLLIYDTSKLASGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQDDFAT</u> <u>YYCFQGSQYPFTFGGGTKLEIKRIVAAPSFIFFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFY</u> <u>PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSLSSITLTSKADYEKHKVYACE</u> <u>VTHOGLSSPVTKSFNRGEC</u>
72	抗 RSV IgG4 HC S228P	<u>MAVVQLLGLLVFLPAMRCQVTLRESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSG</u> <u>MSVGWIRQPPGKALEWLADIWDDKKDYNPSLKSRLTISKDTSKNQVVLK</u> <u>VTNMDPADTATYYCARSMITNWFYFDVWGAGTTTVTVSSASIKGPSVFLAPC</u> <u>SRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVT</u> <u>TPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSOEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFN</u> <u>TYRVVSVLTVHLQDWLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPOVYTLPP</u> <u>SQEEMTKNOVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS</u> <u>RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK</u>

10

【 0 3 2 9 】

本発明は例示実施形態に関して本明細書に記載されているが、本発明はそれらに限定されないと理解されるべきである。当業者および本教示を利用する者は本発明の範囲内の追加的な修飾および実施形態を認識するであろう。したがって、本発明は本明細書における特許請求の範囲のみにより限定される。

20

本発明は一態様において、以下を提供する。

[項目 1]

抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p、 α F X I - 1 3 7 1 6 p または α F X I - 1 3 7 1 6 の、6 個の相補性決定領域 (C D R) を少なくとも含む抗体または抗原結合性フラグメントであって、

抗体 α F X I - 1 3 6 5 4 p は、配列番号 1 8、2 6、3 1 または 3 2 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖 (H C) と、配列番号 1 9 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖 (L C) とを含み、

30

抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 p は、配列番号 2 2、2 7、3 3 または 3 4 に示されているアミノ酸配列を有する H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有する L C とを含み、

抗体 α F X I - 1 3 7 1 6 は、配列番号 2 5、2 8、3 5 または 3 6 に示されているアミノ酸配列を有する H C と、配列番号 2 3 に示されているアミノ酸配列を有する L C とを含み、

前記の 6 個の C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよく、および

該抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子 X I (F X I) のアップル 2 ドメインに結合し、F X I の活性化を阻害する、抗体または抗原結合性フラグメント。

40

[項目 2]

該抗体または抗原結合性フラグメントが、

(i) H C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 1、配列番号 2 および配列番号 3 に記載されているアミノ酸配列を有する H C C D R、ならびに L C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 4、配列番号 5 および配列番号 6 に記載されているアミノ酸配列を有する L C C D R、

(i i) H C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 9 に記載されているアミノ酸配列を有する H C C D R、ならびに L C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 1 0、配列番号 1 1 および配列番号 1 2 に

50

記載されているアミノ酸配列を有する L C C D R、または
 (i i i) H C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 7、配列番号 8 および配列番号 13 に記載されているアミノ酸配列を有する H C C D R、ならびに L C C D R 1、C D R 2 および C D R 3 に関して配列番号 10、配列番号 11 および配列番号 12 に記載されているアミノ酸配列を有する L C C D R を含む、項目 1 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 3]

該抗体または抗原結合性フラグメントが、

(i) 配列番号 16 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメイン、および配列番号 17 に示されているアミノ酸配列を有する L C 可変ドメイン、または 1、2 もしくは 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失もしくはそれらの組合せを含むそれらの変異体、

10

(i i) 配列番号 20 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメイン、および配列番号 21 に示されているアミノ酸配列を有する L C 可変ドメイン、または 1、2 もしくは 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失もしくはそれらの組合せを含むそれらの変異体、または

(i i i) 配列番号 24 に示されているアミノ酸配列を有する H C 可変ドメイン、および配列番号 21 に示されているアミノ酸配列を有する L C 可変ドメイン（ここで、該可変ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含んでいてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失を有さない）を含む、項目 2 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

20

[項目 4]

配列番号 14 もしくは 40 に記載されているアミノ酸配列を有する H C 定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目 1、2 または 3 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 5]

配列番号 15 に記載されているアミノ酸配列を有する L C 定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目 1、3 または 4 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

30

[項目 6]

(a) 配列番号 1 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域（H C - C D R）1、配列番号 2 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する重鎖（H C）、

(b) 配列番号 7 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 1、配列番号 8 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 2 および配列番号 9 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する重鎖（H C）、または

(c) 配列番号 7 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 1、配列番号 8 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 2 および配列番号 13 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する重鎖（H C）

40

を含む抗体または抗原結合性フラグメントであって、

ここで、該可変ドメインは、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける C D R はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さず、および

該抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子 X I（F X I）のアップル 2 ドメインに結合し、F X I の活性化を阻害する、抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 7]

50

ヒト I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目 6 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 8]

ヒト I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目 6 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 9]

配列番号 14 もしくは 40 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目 7 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 10]

（a）配列番号 4 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域（LC - CDR）1、配列番号 5 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 2 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖（LC）、または

（b）配列番号 10 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 1、配列番号 11 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 2 および配列番号 12 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 3 を含む可変ドメインを含む LC を含む可変ドメインを有する軽鎖

を含む抗体または抗原結合性フラグメントであって、

ここで、該可変ドメインは、1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおける CDR はいずれも、3 個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さず、および

該抗体または抗原結合性フラグメントは凝固因子 XI（FXI）のアップル 2 ドメインに結合し、FXI の活性化を阻害する、抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 11]

LC がヒトカッパ軽鎖定常ドメインまたはヒトラムダ軽鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む、抗体である、項目 10 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 12]

LC が、配列番号 15 に示されているアミノ酸配列を含む定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む、抗体である、項目 11 記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目 13]

（a）配列番号 1 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域（HC - CDR）1、配列番号 2 に示されているアミノ酸配列を有する HC - CDR 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有する HC - CDR 3 を含む可変ドメインを有する重鎖（HC）（ここで、HC - CDR の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい）と、

（b）配列番号 4 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域（LC - CDR）1、配列番号 5 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 2 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有する LC - CDR 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖（LC）とを含む、抗体または抗原結合性フラグメントであって、

10

20

30

40

50

ここで、該可変ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおけるCDRはいずれも、3個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない、抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目14]

IgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目13記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目15]

IgG4アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目13記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目16]

配列番号14もしくは40に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目14記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目17]

軽鎖がヒトカッパ軽鎖定常ドメインまたはヒトラムダ軽鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む、抗体である、項目13、14、15または16記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目18]

配列番号15に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目17記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目19]

(a) 配列番号7に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域(HC-CDR)1、配列番号8に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR2および配列番号9または13に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR3を含む可変ドメインを有する重鎖（ここで、HC-CDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい）と、

(b) 配列番号10に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域(LC-CDR)1、配列番号11に示されているアミノ酸配列を有するLC-CDR2および配列番号12に示されているアミノ酸配列を有するLC-CDR3を含む可変ドメインを有する軽鎖とを含む、抗体または抗原結合性フラグメントであって、

ここで、該可変ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよいが、ただし、該可変ドメインにおけるCDRはいずれも、3個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない、抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目20]

IgG1、IgG2、IgG3もしくはIgG4アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む）を含む抗体である、項目19記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目21]

IgG4アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体（ここで、該定常ドメイン

10

20

30

40

50

は1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む抗体である、項目19記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目22]

配列番号14もしくは40に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインまたはその変異体(ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む抗体である、項目20記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目23]

軽鎖がヒトカッパ軽鎖定常ドメインまたはヒトラムダ軽鎖定常ドメインまたはその変異体(ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む、抗体である、項目19、20、21または22記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目24]

配列番号15に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインまたはその変異体(ここで、該定常ドメインは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む)を含む抗体である、項目23記載の抗体または抗原結合性フラグメント。

[項目25]

配列番号18、26、31もしくは32に示されているアミノ酸配列を有する重鎖(HC)またはその変異体(ここで、HCは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むが、ただし、該可変ドメインにおける相補性決定領域(CDR)はいずれも、3個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない)と、

配列番号19に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖(LC)またはその変異体(ここで、LCは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むが、ただし、該可変ドメインにおけるCDRはいずれも、3個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない)とを含む抗体。

[項目26]

配列番号22、25、27、28、33、34、35もしくは36に示されているアミノ酸配列を有する重鎖(HC)またはその変異体(ここで、HCは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むが、ただし、該可変ドメインにおける相補性決定領域(CDR)はいずれも、3個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない)と、

配列番号23に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖(LC)またはその変異体(ここで、LCは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含むが、ただし、該可変ドメインにおけるCDRはいずれも、3個を超えるアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有さない)とを含む抗体。

[項目27]

項目1~26のいずれか1項記載の抗体または抗原結合性フラグメントと医薬上許容される担体または希釈剤とを含む組成物。

[項目28]

(i) 配列番号7に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域(HC-CDR)1、配列番号8に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR2および配列番号9または13に示されているアミノ酸配列を有するHC-CDR3を含む可変ドメインを有する重鎖(HC)(ここで、HC-CDRの1以上は1、2または3個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)、ならびに

(ii) 配列番号10に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域(LC

10

20

30

40

50

- C D R) 1、配列番号 1 1 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 2 および配列番号 1 2 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖 (L C) (ここで、L C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)、または

(i) 配列番号 1 に示されているアミノ酸配列を有する重鎖相補性決定領域 (H C - C D R) 1、配列番号 2 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 2 および配列番号 3 に示されているアミノ酸配列を有する H C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する重鎖 (H C) (ここで、H C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい)、ならびに

(i i) 配列番号 4 に示されているアミノ酸配列を有する軽鎖相補性決定領域 (L C - C D R) 1、配列番号 5 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 2 および配列番号 6 に示されているアミノ酸配列を有する L C - C D R 3 を含む可変ドメインを有する軽鎖 (L C) (ここで、L C - C D R の 1 以上は 1、2 または 3 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを有していてもよい) を含む抗体または抗原結合性フラグメントと、医薬上許容される担体または希釈剤とを含む組成物であって、

ここで、該抗体または抗原結合性フラグメントは、該 H C をコードする核酸分子と該 L C をコードする核酸分子とを含む宿主細胞から得られる、組成物。

[項目 2 9]

該抗体が I g G 1、I g G 2、I g G 3 もしくは I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体 (ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む) を含む、項目 2 8 記載の組成物。

[項目 3 0]

該抗体が I g G 4 アイソタイプの重鎖定常ドメインまたはその変異体 (ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む) を含む、項目 2 9 記載の組成物。

[項目 3 1]

該抗体が、配列番号 1 4 もしくは 4 0 に示されているアミノ酸配列を含む重鎖定常ドメインまたはその変異体 (ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む) を含む、項目 2 8 記載の組成物。

[項目 3 2]

軽鎖がヒトカッパ軽鎖定常ドメインまたはヒトラムダ軽鎖定常ドメインまたはその変異体 (ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む) を含む、項目 2 8、2 9、3 0 または 3 1 記載の組成物。

[項目 3 3]

該抗体が、配列番号 1 5 に示されているアミノ酸配列を含む軽鎖定常ドメインまたはその変異体 (ここで、該定常ドメインは 1、2、3、4、5、6、7、8、9 または 1 0 個のアミノ酸置換、付加、欠失またはそれらの組合せを含む) を含む、項目 3 2 記載の組成物。

[項目 3 4]

項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項記載の抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量を、血栓塞栓性障害または疾患の治療を要する対象に投与することを含む、対象における血栓塞栓性障害または疾患の治療方法。

[項目 3 5]

治療を要する対象が、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症 (V T E)、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する対象である、項目 3 4 記載の方法。

10

20

30

40

50

[項目 3 6]治療を要する対象が、F X I の病的活性化を示す対象である、項目 3 4 記載の方法。[項目 3 7]該抗体または抗原結合性フラグメントを非経口投与により対象に投与する、項目 3 4、3 5 または 3 6 記載の方法。[項目 3 8]該抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量が対象の体重 1 k g 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約 0 . 3 ~ 約 3 . 0 m g を含む、項目 3 4、3 5、3 6 または 3 7 記載の方法。[項目 3 9]該抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量が対象の体重 1 k g 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約 1 . 0 ~ 2 . 0 m g を含む、項目 3 8 記載の方法。[項目 4 0](a) 血栓症を有する又は血栓症の発生リスクを有する、治療を要する対象を選択し、
(b) 項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項記載の抗体または抗原結合性フラグメントのいずれかの阻害量、あるいは項目 2 7 ~ 3 3 のいずれか 1 項記載の組成物の阻害量を該対象に投与し、それにより、F X I I a による F X I の活性化を阻害することを含む、対象における因子 X I I a (F X I I a) による F X I の活性化を阻害する方法。[項目 4 1]治療を要する対象が、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症 (V T E)、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する対象である、項目 4 0 記載の方法。[項目 4 2]治療を要する対象が、F X I の病的活性化を示す対象である、項目 4 0 記載の方法。[項目 4 3]該抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは該組成物の阻害量が、F X I の活性化を少なくとも 5 0 % 阻害するのに十分な量である、項目 4 0、4 1 または 4 2 記載の方法。[項目 4 4]該抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは該組成物を非経口投与により対象に投与する、項目 4 0、4 1、4 2 または 4 3 記載の方法。[項目 4 5]該抗体または抗原結合性フラグメントの阻害量が対象の体重 1 k g 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約 0 . 3 ~ 約 3 . 0 m g を含む、項目 4 0、4 1、4 2、4 3 または 4 4 記載の方法。[項目 4 6]該抗体または抗原結合性フラグメントの阻害量が対象の体重 1 k g 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約 1 . 0 ~ 2 . 0 m g を含む、項目 4 5 記載の方法。[項目 4 7]血栓塞栓性障害または疾患を治療するための医薬の製造のための、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項記載の抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは項目 2 7 ~ 3 3 のいずれか 1 項記載の組成物の使用。[項目 4 8]血栓塞栓性障害または疾患が心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症 (V T E)、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症である、項目 4 7 記載の使用。[項目 4 9]血栓塞栓性障害または疾患が F X I の病的活性化である、項目 4 7 記載の使用。[項目 5 0]血栓塞栓性障害または疾患の治療のための、項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項記載の抗体も

10

20

30

40

50

しくは抗原結合性フラグメントまたは項目 2 7 ~ 3 3 のいずれか 1 項記載の組成物。

[項目 5 1]

血栓塞栓性障害または疾患が心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症である、項目 5 0 記載の抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは組成物。

[項目 5 2]

血栓塞栓性障害または疾患が F X I の病的活性化である、項目 5 0 記載の抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは組成物。

[項目 5 3]

項目 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項記載の抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量を対象に投与し、それにより、対象において、止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制することを含み、血液凝固および関連血栓症の抑制を要する対象において、止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための方法。

[項目 5 4]

対象が、心筋梗塞、虚血性脳卒中、肺血栓塞栓症、静脈血栓塞栓症（VTE）、心房細動、播種性血管内凝固、医療装置関連血栓塞栓性障害、重度全身性炎症応答症候群、転移癌または感染症に罹患している、または罹患するリスクを有する、項目 5 3 記載の方法。

[項目 5 5]

対象が F X I の病的活性化を示す、項目 5 3 記載の方法。

[項目 5 6]

該抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは該組成物の阻害量が、F X I の活性化を少なくとも 5 0 % 阻害するのに十分な量である、項目 5 3、5 4 または 5 5 記載の方法。

[項目 5 7]

該抗体または抗原結合性フラグメントを非経口投与により対象に投与する、項目 5 3、5 4、5 5 または 5 6 記載の方法。

[項目 5 8]

該抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量が対象の体重 1 k g 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約 0 . 3 ~ 約 3 . 0 m g を含む、項目 5 3、5 4、5 5、5 6 または 5 7 記載の方法。

[項目 5 9]

該抗体または抗原結合性フラグメントの治療的有効量が対象の体重 1 k g 当たり該抗体または抗原結合性フラグメント約 1 . 0 ~ 2 . 0 m g を含む、項目 5 3 記載の方法。

[項目 6 0]

止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための医薬の製造のための、項目 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項記載の抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは項目 2 7 ~ 3 3 のいずれか 1 項記載の組成物の使用。

[項目 6 1]

止血を妨げることなく血液凝固および関連血栓症を抑制するための医薬の製造のための、項目 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項記載の抗体もしくは抗原結合性フラグメントまたは項目 3 3 ~ 3 9 のいずれか 1 項記載の組成物。

10

20

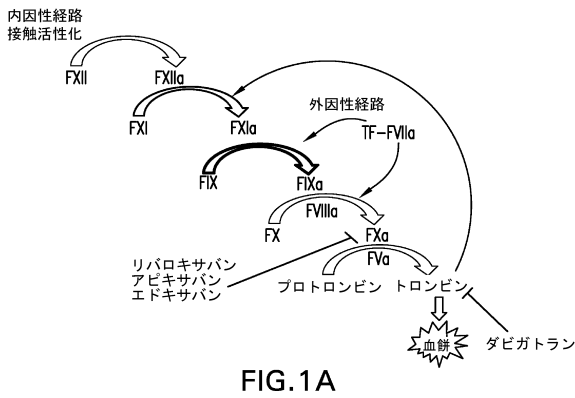
30

40

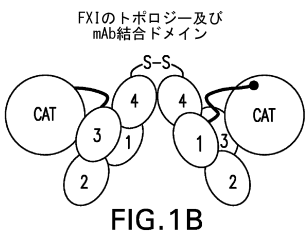
50

【図面】

【図 1 A】

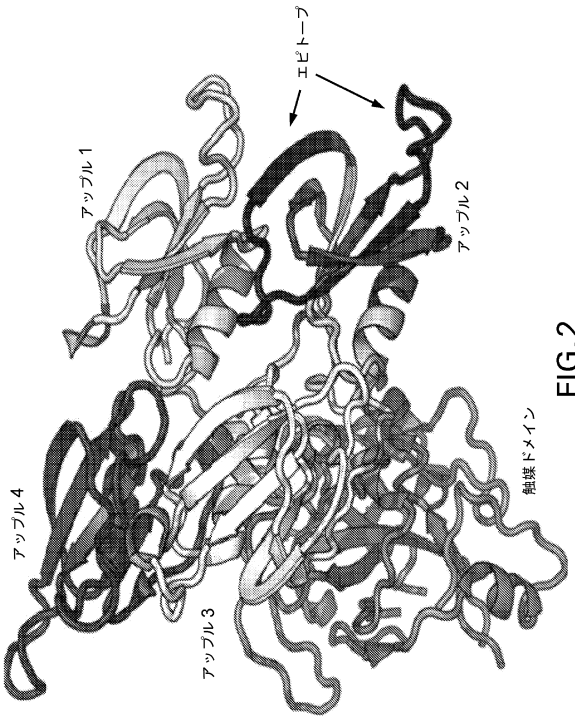


【図 1 B】

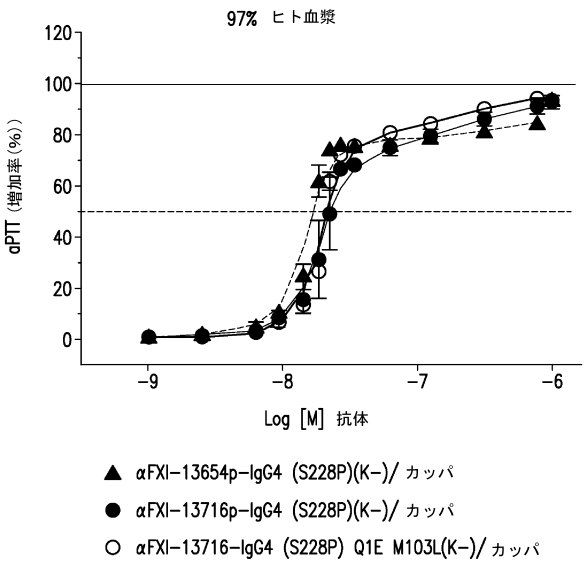


10

【図 2】



【図 3 A】



20

FIG.3A

30

40

50

【図 3 B】

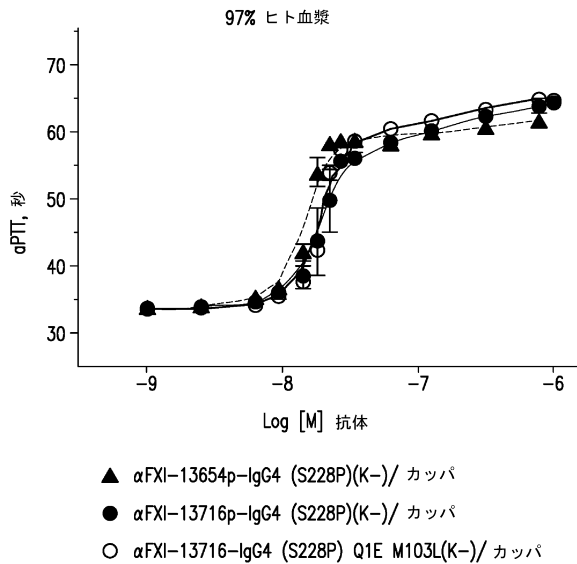


FIG.3B

【図 4 A】

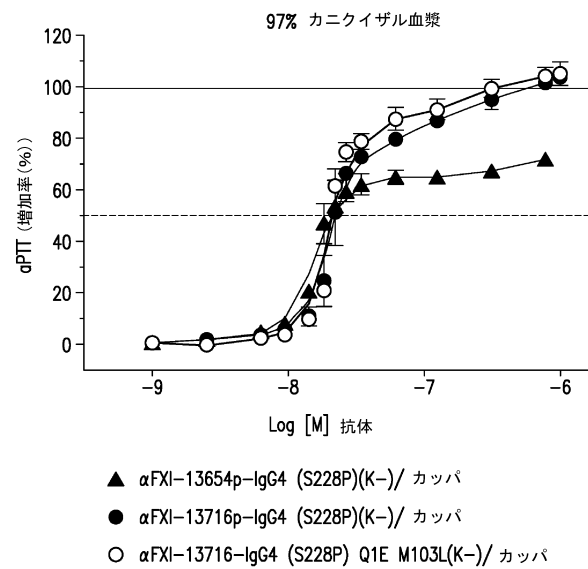


FIG.4A

10

【図 4 B】

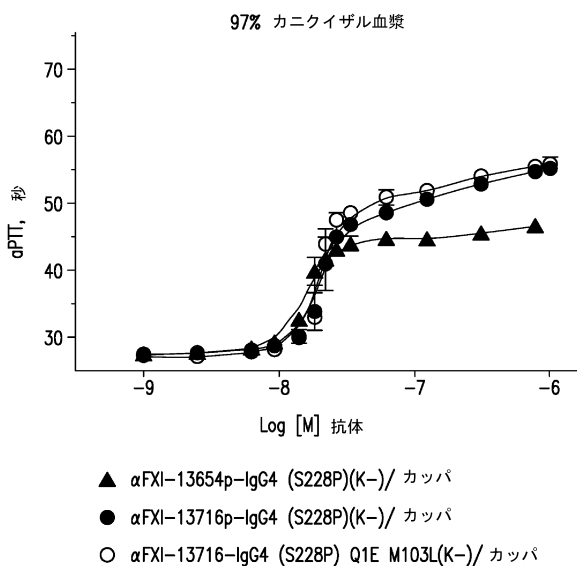


FIG.4B

【図 5 A】

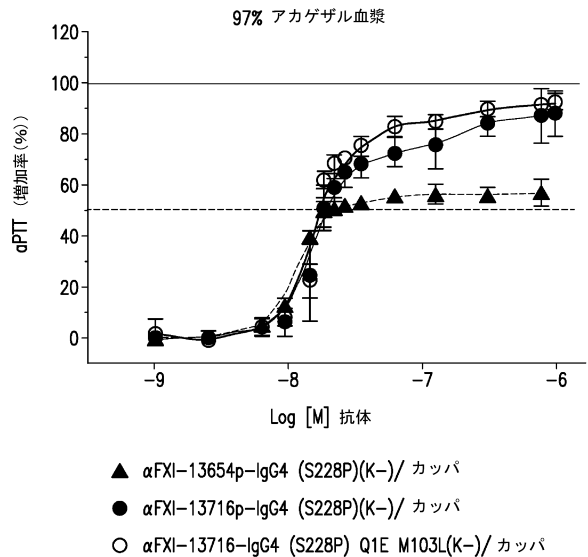


FIG.5A

20

30

40

50

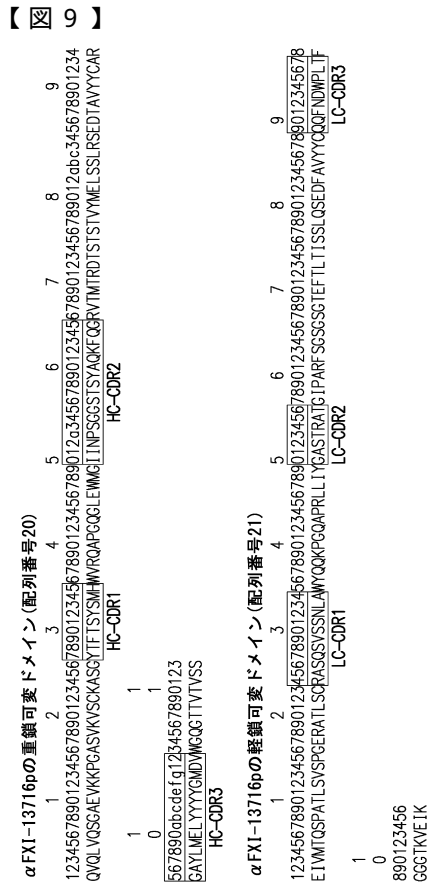


FIG. 9

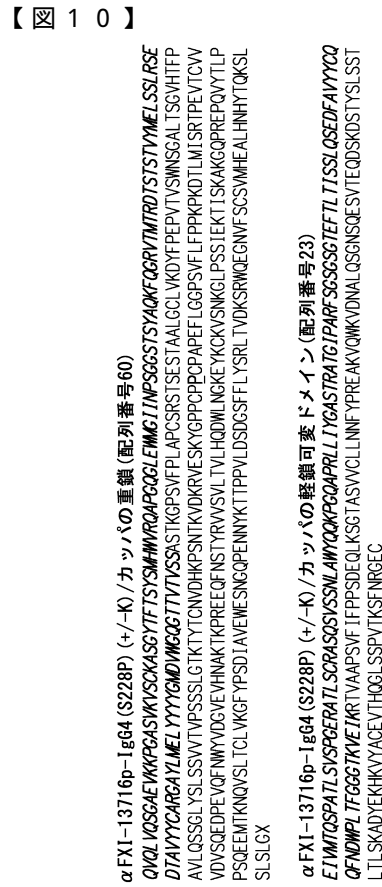


FIG. 10

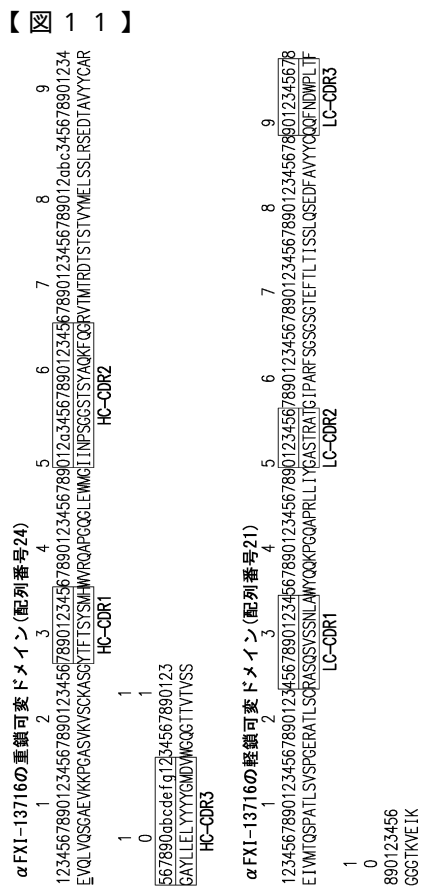


FIG. 11

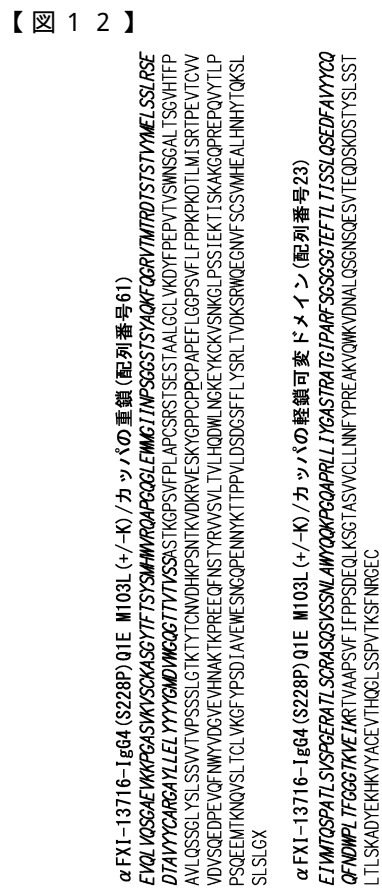


FIG. 12

【 図 1 3 】

α FXI-13654p-IgG1 (+/-K)/カッパの重鎖 (配列番号62)
EVQLVDSGGGLWPGGSLRLSCAASEFTSSYSSMHWRAQPGGLLEIMGFINPSGGSGSTSYAQKFGQGRVTMTROTSTSTVMELSSLR
DIATVYTCARAYLELELYYYGMQVWQGGTIVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSNVSGALTS
GVHFTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQITYCNWHPKSNITVDKKVEPKSCDKHTHTCPQPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQMILNGKEYCKCKVSKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLWKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTIV
DKSRWQGGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX

α FXI-13654p-IgG1 (+/-K)/カッパの軽鎖 (配列番号19)
DIQMTQSPSSVSASISGDRVTITCRASQGLSSWLAHWYQKQPGAPRLITYGASTRATGIPARFSCSGSGTEFTLTISSSLQSEDFAVYYCQ
QFNDWPLTFGGGTYKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVWCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSST
LTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

FIG.13

【 図 1 4 】

α FXI-13716p-IgG1 (+/-K)/カッパの重鎖 (配列番号63)
QVQLVDSGAEWKKPGASVKVCSKASGYTFSTYSMAHWRAQPGGLEIMGFINPSGGSGSTSYAQKFGQGRVTMTROTSTSTVMELSSL
RSEDATVYTCARAYLELELYYYGMQVWQGGTIVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSNVSGAL
TSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQITYCNWHPKSNITVDKKVEPKSCDKHTHTCPQPAPELLGGPSVFLFPPKPK
KOTLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQMILNGKEYCKCKVSKN
ALPAPTEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLWKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQGGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX

α FXI-13716p-IgG1 (+/-K)/カッパの軽鎖 (配列番号23)
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSSVSNLAHWYQKQPGAPRLITYGASTRATGIPARFSCSGSGTEFTLTISSSLQSEDFAVYYCQ
QFNDWPLTFGGGTYKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVWCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSST
LTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

FIG.14

【 図 1 5 】

α FXI-13716p-IgG1 (+/-K)Q1E M103L/Kappaの重鎖 (配列番号64)
EVQLVDSGAEWKKPGASVKVCSKASGYTFSTYSMAHWRAQPGGLEIMGFINPSGGSGSTSYAQKFGQGRVTMTROTSTSTVMELSSLR
SEDATVYTCARAYLELELYYYGMQVWQGGTIVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSNVSGALTS
GVHFTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQITYCNWHPKSNITVDKKVEPKSCDKHTHTCPQPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
TLMI SRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQMILNGKEYCKCKVSKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLWKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTIV
DKSRWQGGNFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGX

α FXI-13716p-IgG1 (+/-K)Q1E M103L/Kappaの軽鎖 (配列番号23)
EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSSVSNLAHWYQKQPGAPRLITYGASTRATGIPARFSCSGSGTEFTLTISSSLQSEDFAVYYCQ
QFNDWPLTFGGGTYKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVWCLLNNFYPREAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKOSTYLSST
LTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

FIG.15

【 図 1 6 】

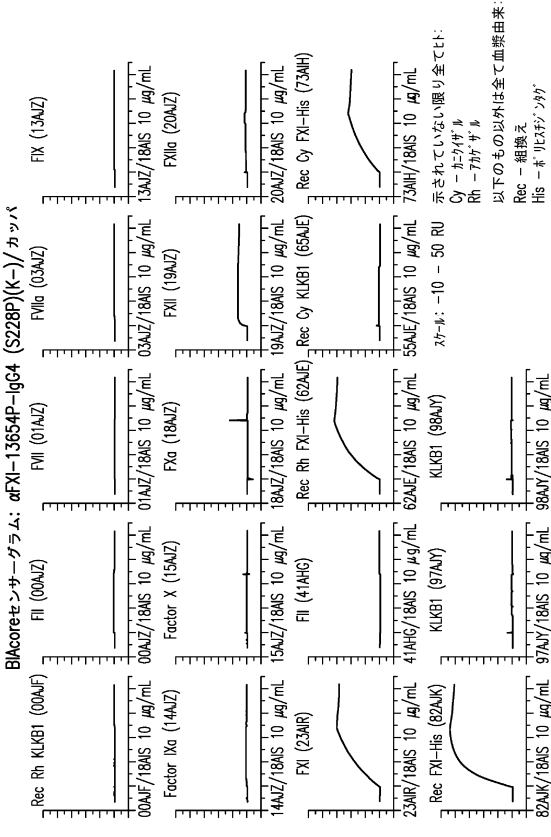


FIG.16

【図 17】

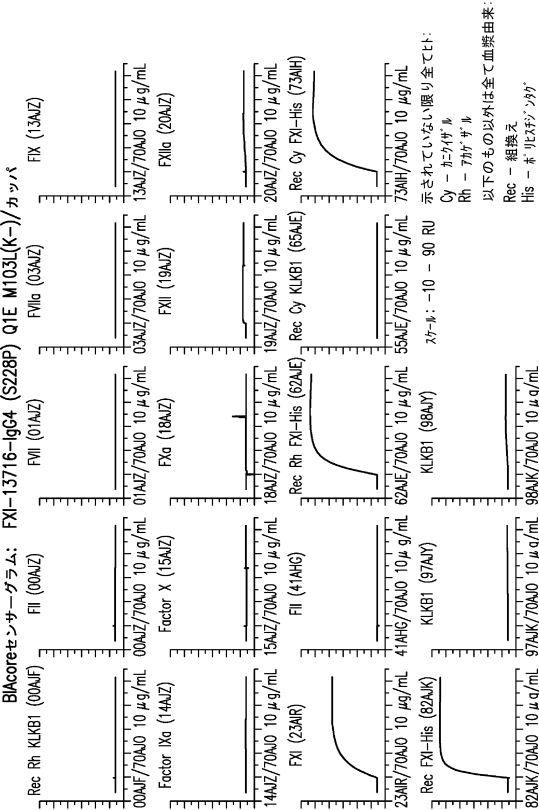


FIG.17

【図 18】

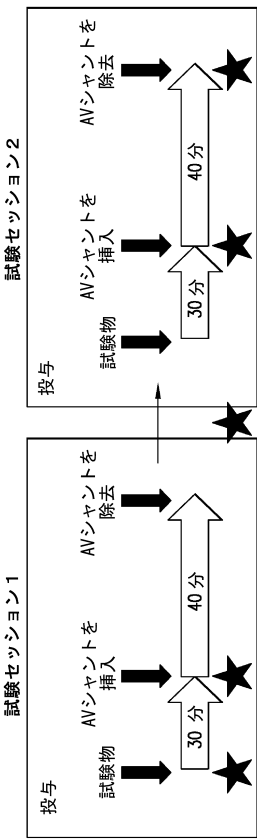


FIG.18

【図 19 A】

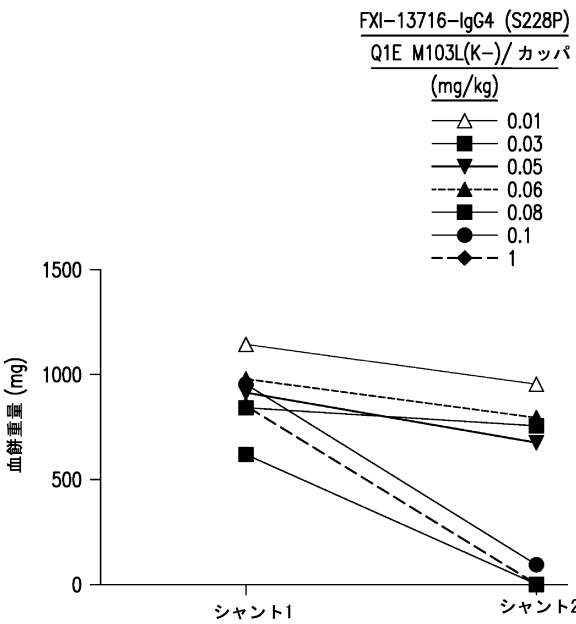


FIG.19A

【図 19 B】

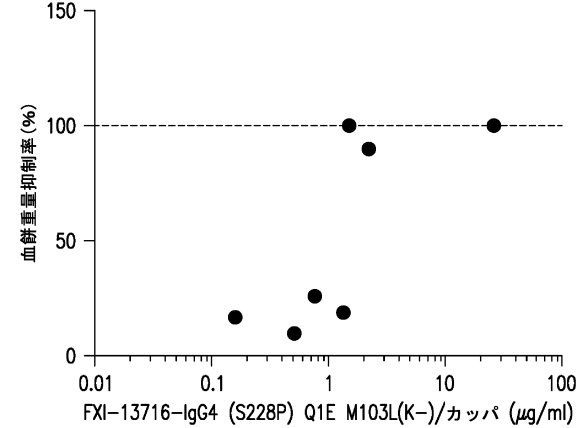


FIG.19B

10

20

30

40

50

【図 19 C】

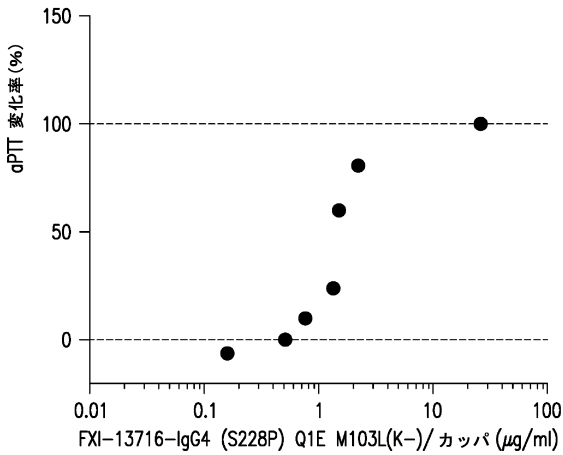


FIG.19C

【図 19 D】

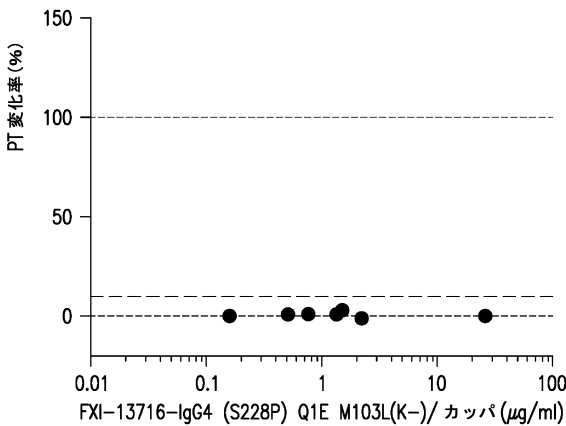


FIG.19D

【図 20】

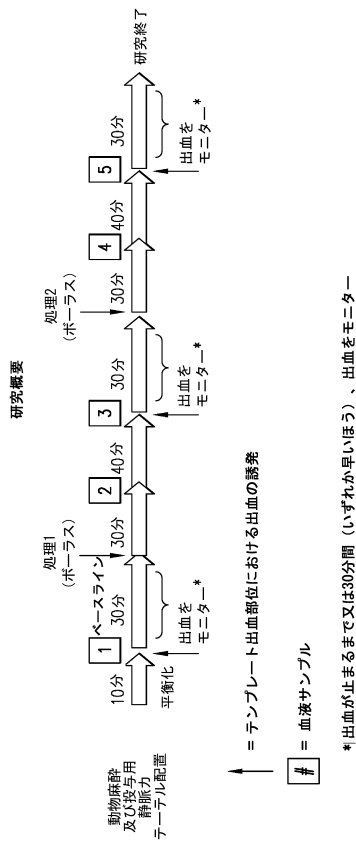


FIG.20

【図 21 A】

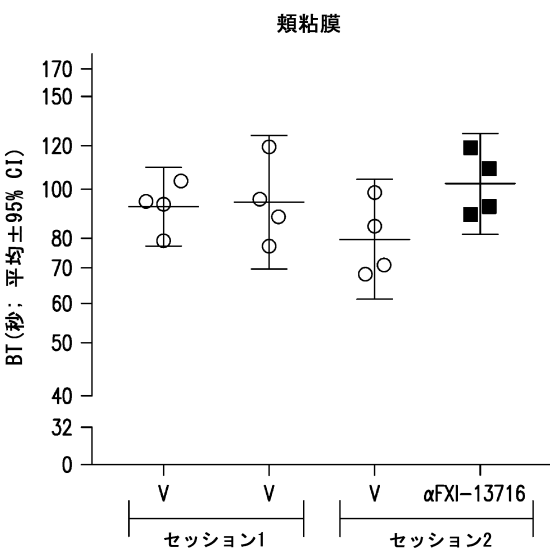


FIG.21A

10

20

30

40

50

【 図 2 1 B 】

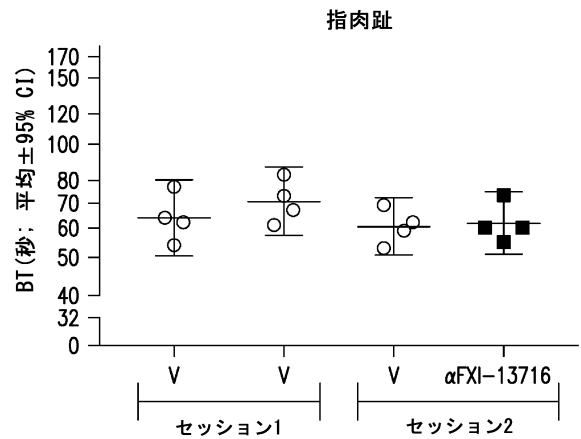


FIG.21B

【 図 2 1 C 】

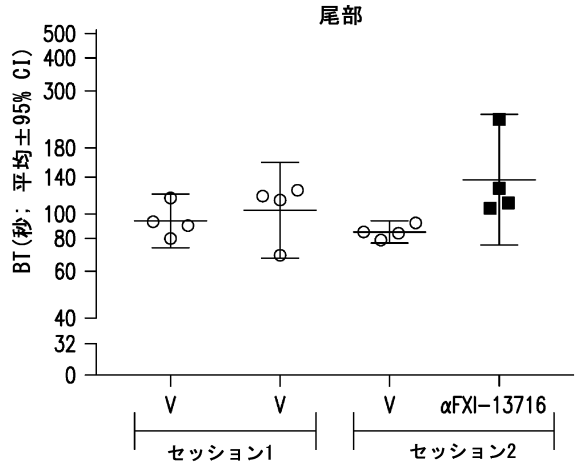


FIG.21C

【 図 2 1 D 】

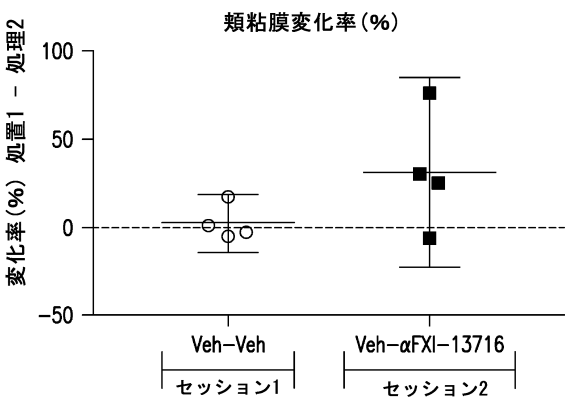


FIG.21D

【 図 2 1 E 】

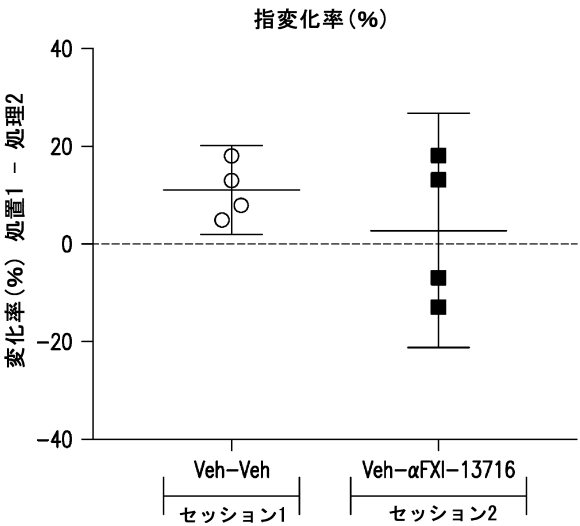


FIG.21E

10

20

30

40

50

【 図 2 1 F 】

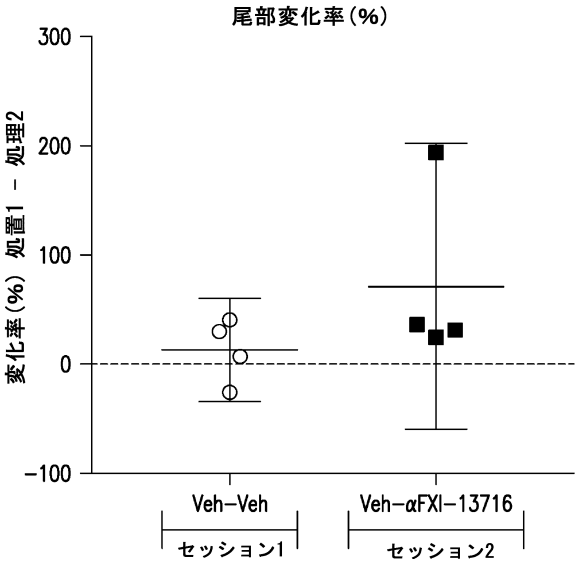


FIG.21F

【 図 2 2 】

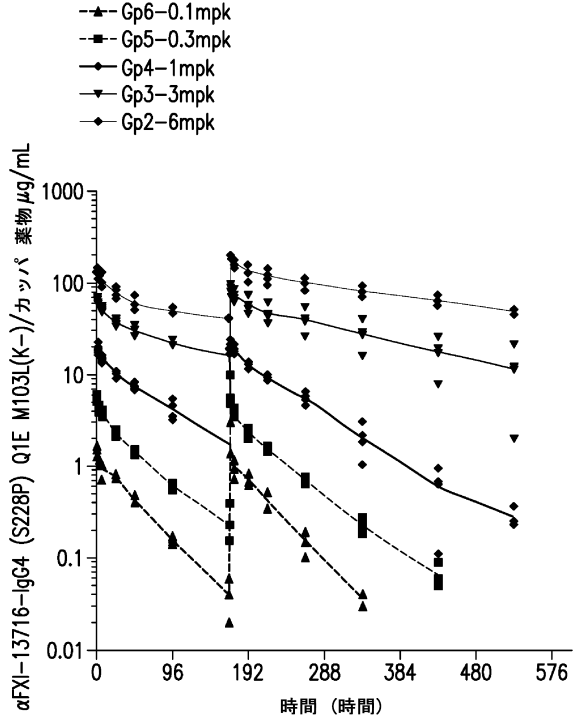


FIG.22

【 図 2 3 】

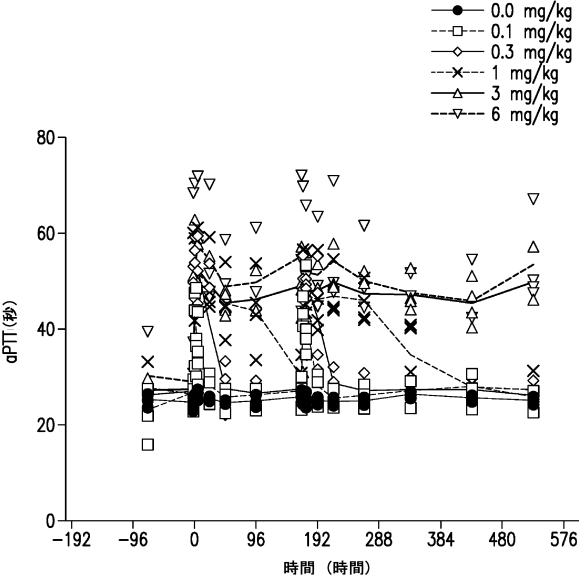


FIG.23

【 配列表 】

0007252760000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 9/04 (2006.01)
A 6 1 P 9/10 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/04 (2006.01)
C 0 7 K 16/46 (2006.01)
C 1 2 N 15/13 (2006.01)
C 1 2 N 15/62 (2006.01)

F I

A 6 1 K 39/395
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 31/00
A 6 1 P 35/04
C 0 7 K 16/46
C 1 2 N 15/13
C 1 2 N 15/62

U

Z N A

Z

米国(US)

(74)代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司
 (74)代理人 100143823
 弁理士 市川 英彦
 (74)代理人 100183519
 弁理士 櫻田 芳恵
 (74)代理人 100196483
 弁理士 川崎 洋祐
 (74)代理人 100160749
 弁理士 飯野 陽一
 (74)代理人 100160255
 弁理士 市川 祐輔
 (74)代理人 100182132
 弁理士 河野 隆
 (74)代理人 100172683
 弁理士 綾 聡平
 (74)代理人 100219265
 弁理士 鈴木 崇大
 (74)代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74)代理人 100127812
 弁理士 城山 康文

(73)特許権者 513010789

アディマブ, エルエルシー

アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 0 3 7 6 6 , レバノン, ルーセント ドライブ 7

(74)代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74)代理人 100119253
 弁理士 金山 賢教
 (74)代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明
 (74)代理人 100129713
 弁理士 重森 一輝
 (74)代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司
 (74)代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

-
- (74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 チェン, ジュー
アメリカ合衆国、07059・ニュー・ジャージー、ウォレン、ノルマンディー・コート・5
- (72)発明者 エルスワース, ケネス、ピー
アメリカ合衆国、07033・ニュー・ジャージー、ケニルワース、ギャロッピング・ヒル・ロード・2000
- (72)発明者 ミリガン, ジェームズ、エー
アメリカ合衆国、08533・ニュー・ジャージー、ニュー・エジプト、ローレン・レーン・30
- (72)発明者 オールドハム, エリザベス
アメリカ合衆国、94304・カリフォルニア、パロ・アルト、サウス・カリフォルニア・アベニュー・901
- (72)発明者 シーファー, ディートマール
アメリカ合衆国、08648・ニュー・ジャージー、ローレンスビル、ビレッジ・コート・12
- (72)発明者 ガンティ, ヴィシュナビ
アメリカ合衆国、94304・カリフォルニア、パロ・アルト、サウス・カリフォルニア・アベニュー・901
- (72)発明者 タブリージファード, モハマド
アメリカ合衆国、94304・カリフォルニア、パロ・アルト、サウス・カリフォルニア・アベニュー・901
- (72)発明者 ブリンツ, ビアンカ
アメリカ合衆国、ニューハンプシャー・03766、レバノン、ルーセント・ドライブ・7
- 合議体
- 審判長 福井 悟
- 審判官 長井 啓子
- 審判官 牧野 晃久
- (56)参考文献 国際公開第2010/080623(WO, A1)
Thrombosis and Haemastasis, 2013, Vol. 110, No. 5, p. 1065 - 1073
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07K 1/00 - 19/00
A61K 39/00 - 39/44
A61K 49/00 - 49/04
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)
Caplus / REGISTRY (STN)