(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-551668
(P2023-551668A)
(43)公表日　令和5年12月12日(2023.12.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C12N 15/13 (2006.01)		C12N	15/13		4B064
C07K 16/40 (2006.01)		C07K	16/40	ZNA	4B065
C07K 16/10 (2006.01)		C07K	16/10		4C084
C12N 15/63 (2006.01)		C12N	15/63	Z	4C085
C12N 1/15 (2006.01)		C12N	1/15		4C087

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全236頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-531064(P2023-531064)
(86)(22)出願日　令和3年11月19日(2021.11.19)
(85)翻訳文提出日　令和5年7月19日(2023.7.19)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/060155
(87)国際公開番号　WO2022/109309
(87)国際公開日　令和4年5月27日(2022.5.27)
(31)優先権主張番号　63/117,448
(32)優先日　令和2年11月23日(2020.11.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/123,424
(32)優先日　令和2年12月9日(2020.12.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/197,160
最終頁に続く

(71)出願人　521268130
ヴィア・バイオテクノロジー・インコーポレイテッド
Ｖｉｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．
アメリカ合衆国９４１５８カリフォルニア州サンフランシスコ、オーウェンズ・ストリート１８００、スウィート９００
(71)出願人　521268141
ヒューマブス・バイオメッド・ソシエテ・アノニム
Ｈｕｍａｂｓ ＢｉｏＭｅｄ ＳＡ
スイス６５００ベッリンツォーナ、ヴィア・デイ・ガッジーニ３
(74)代理人　100099759
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　インフルエンザのノイラミニダーゼに対する広域中和抗体

(57)【要約】
本開示により、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができてインフルエンザウイルス感染を中和することのできる抗体とその抗原結合断片が提供される。抗体をコードするポリヌクレオチド、そのようなポリヌクレオチドを含むベクター、前記抗体を発現することのできる宿主細胞、関連する組成物、および本開示の組成物を用いて例えばインフルエンザ感染を治療または予防する方法も提供される。

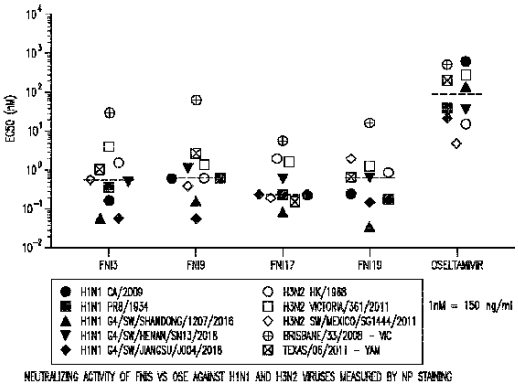


FIG. 41

【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）と；
（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）
からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することのできる抗体またはその抗原結合断片。
【請求項２】
ヒト、ヒト化、またはキメラである、請求項１に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項３】
（ｉ）グループ１　ＩＡＶのＮＡが、Ｎ１、Ｎ４、Ｎ５、および／またはＮ８を含む、および／または
（ｉｉ）グループ２　ＩＡＶのＮＡが、Ｎ２、Ｎ３、Ｎ６、Ｎ７、および／またはＮ９を含む、請求項１または２に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項４】
（ｉ）前記Ｎ１が、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙ、Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／０２／２０１８、Ａ／Ｍｉｃｈｉｇａｎ／４５／２０１５、Ａ／Ｍｉｓｓｉｓｓｉｐｐｉ／３／２００１、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０３／２００９、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０２／２００９、Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｓｈａｎｇｄｏｎｇ／１２０７／２０１６、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｈｅｎａｎ／ＳＮ１３／２０１８、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８、およびＡ／Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ／８／１９７６の任意の１つ以上からのＮ１である；
（ｉｉ）前記Ｎ４がＡ／ｍａｌｌａｒｄ　ｄｕｃｋ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／３０／２０１１に由来する；
（ｉｉｉ）前記Ｎ５がＡ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９に由来する；
（ｉｖ）前記Ｎ８がＡ／ｈａｒｂｏｒ　ｓｅａｌ／Ｎｅｗ　Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ／１７９６２９／２０１１に由来する；
（ｖ）前記Ｎ２が、Ａ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／６８、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７、Ａ／Ｆｌｏｒｉｄａ／４／２００６、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／８２３／１９９２、Ａ／Ｎｏｒｗａｙ／４６６／２０１４、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｔｅｘａｓ／５０／２０１２、Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／３６１／２０１１、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／２６７１／２０１９、Ａ／ＳＷ／Ｍｅｘｉｃｏ／ＳＧ１４４４／２０１１、Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０、Ａ／Ａｉｃｈｉ／２／１９６８、Ａ／Ｂｉｌｔｈｏｖｅｎ／２１７９３／１９７２、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３３／１９８２、Ａ／Ｓｈａｎｇｈａｉ／１１／１９８７、Ａ／Ｎａｎｃｈａｎｇ／９３３／１９９５、Ａ／Ｆｕｋｕｉ／４５／２００４、およびＡ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／１０／２００７の任意の１つ以上からのＮ２である；
（ｖｉ）前記Ｎ３がＡ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４に由来する；
（ｖ）前記Ｎ６がＡ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９に由来する；
（ｖｉ）前記Ｎ７がＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３に由来する；および／または
（ｖｉｉ）前記Ｎ９が、Ａ／Ａｎｈｕｉ／２０１３とＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５の任意の１つ以上からのＮ９である、請求項３に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５】
前記ＩＢＶのＮＡが、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／３１２０３１８９２５／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／３３／２００８；Ｂ／Ｃｏｌｏｒａｄｏ／０６／２０１７；Ｂ／Ｈｕｂｅｉ－ｗｕｊｉａｎｇ／１５８／２００９；Ｂ／Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ／０２／２０１２；Ｂ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３４／２０１１；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２００１；Ｂ／Ｔｅｘａｓ／０６／２０１１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１；Ｂ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／０５／１９７２；Ｂ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３、Ｂ／Ｈａｒｂｉｎ／７／１９９４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）の任意の１つ以上からのＮＡである、請求項１～４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項６】
（ｉ）グループ１　ＩＡＶのＮＡ；
（ｉｉ）グループ２　ＩＡＶのＮＡ；および
（ｉｉｉ）ＩＢＶのＮＡ
のそれぞれに結合することができ、EC_{50}が約０．１μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲、または０．１μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ以下である、請求項１～５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項７】
（ｉ）前記グループ１　ＩＡＶのＮＡ　に結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約１０μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；
（ｉｉ）前記グループ２　ＩＡＶのＮＡに結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約１０μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；および／または
（ｉｉｉ）前記ＩＢＶのＮＡに結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである、請求項６に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項８】
（ｉ）Ｎ１に結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；
（ｉｉ）Ｎ４に結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；

（ｉｉｉ）Ｎ５に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲である；
（ｉｖ）Ｎ８に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約５０μｇ／ｍＬである；
（ｖ）Ｎ２に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約１μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約１μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、または約１μｇ／ｍＬ～約５μｇ／ｍＬの範囲、または約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０μｇ／ｍＬである；
（ｖｉ）Ｎ３に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；
（ｖｉｉ）Ｎ６に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；
（ｖｉｉｉ）Ｎ７に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；
（ｉｘ）Ｎ９に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；および／または
（ｘｉ）ＩＢＶのＮＡに結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである、請求項７に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項９】

（ｉ）Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９、Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙ、Ｎ１　Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７、Ｎ１　Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２００８、Ｎ４　Ａ／ｍａｌｌａｒｄ　ｄｕｃｋ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／３０／２０１１、Ｎ５　Ａ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／　Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９、Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／６８、Ｎ２　Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７、Ｎ３　Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４、Ｎ６　Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９、Ｎ９　Ａ／Ａｎｈｕｉ／１／２０１３、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）、Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／３１２０３１８９２５／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）、およびＢ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）の１つ以上に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；
（ｉｉ）Ｎ５　Ａ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／　Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約２μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲である；

（ｉｉｉ）Ｎ８　Ａ／ｈａｒｂｏｒ　ｓｅａｌ／Ｎｅｗ　Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ／１７９６２９／２０１１に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約５０μｇ／ｍＬである；
（ｉｖ）Ｎ２　Ａ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲である；
（ｖ）Ｎ７　Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；
（ｖｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；
（ｖｉｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約９．５μｇ／ｍＬ～約３．８μｇ／ｍＬの範囲である；
（ｖｉｉｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約１８．４μｇ／ｍＬ～約２．２μｇ／ｍＬの範囲である；
（ｉｖ）Ｎ２　Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約１．６μｇ／ｍＬ～約１．２μｇ／ｍＬの範囲である；および／または
（ｖ）Ｎ１　Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４、約２、約１０、または約５０μｇ／ｍＬである、請求項７または８に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１０】
前記ＮＡが宿主細胞（例えばＣＨＯ細胞）の表面で発現し、前記ＮＡへの結合がフローサイトメトリーによる、請求項１～９のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１１】
ＮＡに結合することができ、ＫＤが１．０Ｅ－１２Ｍ未満、１．０Ｅ－１１Ｍ未満、１．０Ｅ－１１Ｍ、または１．０Ｅ－１２Ｍ以下、１．０Ｅ－１１Ｍ以下、または１．０Ｅ－１０以下であるか、ＫＤが１．０Ｅ－１０と１．０Ｅ－１３の間、またはＫＤが１．０Ｅ－１１と１．０Ｅ－１３の間であり、場合により、前記結合がバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって評価される、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１２】
前記ＮＡが、Ｎ１、Ｎ２、および／またはＮ９である、請求項１１に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１３】
（１）（ｉ）以下のアミノ酸（Ｎ１　ＮＡ番号付け）：Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ；および／または（ｉｉ）以下のアミノ酸（Ｎ２　ＮＡ番号付け）：Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ；および／または
（２）（ｉ）アミノ酸Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ１　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ；および／または（ｉｉ）アミノ酸Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ２　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ；および／または
（３）場合により以下のアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｒ１１８、Ｄ１５１、Ｒ１５２、Ｒ２２４、Ｅ２７６、Ｒ２９２、Ｒ３７１、Ｙ４０６、Ｅ１１９、Ｒ１５６、Ｗ１７８、Ｓ１７９、Ｄ／Ｎ１９８、Ｉ２２２、Ｅ２２７、Ｈ２７４、Ｅ２７７、Ｄ２９３、Ｅ４２５を含むＮＡ活性部位に含まれるか、そのＮＡ活性部位を含むエピトープ；および／または
（４）（ｉ）以下のアミノ酸：Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４の任意の１つ以上；または（ｉｉ）アミノ酸Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９

２、およびＲ３７４を含むＩＢＶのＮＡエピトープ
に結合することができる、請求項１～１２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項１４】
（１）前記エピトープがさらに、以下のＮＡアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｅ３４４、Ｅ２２７、Ｓ２４７、およびＤ１９８の任意の１つ以上を含む；および／または
（２）Ｓ２４５Ｎアミノ酸変異および／またはＥ２２１Ｄアミノ酸変異を含むＮＡに結合することができる、請求項１３に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項１５】
Ｓ２４５Ｎアミノ酸変異および／またはＥ２２１Ｄアミノ酸変異を含むＮＡに結合することができる、請求項１～１４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項１６】
感染のインビトロモデル、感染の生体内動物モデル、および／またはヒトにおいて、（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＩＡＶのＮＡのシアリダーゼ活性、および／または（ｉｉ）ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性を阻害することができる、請求項１～１５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項１７】
（ｉ）前記グループ１　ＩＡＶのＮＡがＨ１Ｎ１および／またはＨ５Ｎ１を含む；
（ｉｉ）前記グループ２　ＩＡＶのＮＡがＨ３Ｎ２および／またはＨ７Ｎ９を含む；および／または
（ｉｉｉ）前記ＩＢＶのＮＡが、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／０５／１９７２；Ｂ／Ｔａｉｗａｎ／２／１９６２（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／３３／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ／１０５６／２００３（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｆｌｏｒｉｄａ／４／２００６（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｊｉａｎｇｓｕ／１０／２００３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｔｅｘａｓ／０６／２０１１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１；Ｂ／Ｈａｒｂｉｎ／７／１９９４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｃｏｌｏｒａｄｏ／０６／２０１７（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２００１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｈｕｂｅｉ－ｗｕｊｉａｇａｎｇ／１５８／２００９（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／０１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ／０２／２０１２（Ｙａｍａｇａｔａ）；およびＢ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）の１つ以上を含む、請求項１６に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項１８】
グループ１　ＩＡＶのＮＡ；グループ２　ＩＡＶのＮＡ；および／またはＩＢＶのＮＡによるシアリダーゼ活性を阻害することができ、
ＩＣ５０が、
約０．０００８μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．９μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．８μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．７μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．６μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．５μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．４μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．１μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０９μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０８μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０７μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０６μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０５μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０４μｇ／ｍＬ、約０．００

０８μｇ／ｍＬ～約０．０３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０１μｇ／ｍＬ、０．００２μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．００１μｇ／ｍＬ～５０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約３０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約９μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約８μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約７μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約６μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約５μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．９μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．８μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．７μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．６μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．５μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．４μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．３μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．２μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約３０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約９μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約８μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約７μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約６μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約５μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬの範囲である、または約０．１μｇ／ｍＬ、約０．２μｇ／ｍＬ、約０．３μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ、約０．５μｇ／ｍＬ、約０．６μｇ／ｍＬ、約０．７μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ、約０．９μｇ／ｍＬ、約１．０μｇ／ｍＬ、約１．５μｇ／ｍＬ、約２．０μｇ／ｍＬ、約２．５μｇ／ｍＬ、約３．０μｇ／ｍＬ、約３．５μｇ／ｍＬ、約４．０μｇ／ｍＬ、約４．５μｇ／ｍＬ、約５．０μｇ／ｍＬ、約５．５μｇ／ｍＬ、約６．０μｇ／ｍＬ、約６．５μｇ／ｍＬ、約７．０μｇ／ｍＬ、約７．５μｇ／ｍＬ、約８．０μｇ／ｍＬ、約８．５μｇ／ｍＬ、約９．０μｇ／ｍＬ、約１０μｇ／ｍＬ、約１１μｇ／ｍＬ、約１２μｇ／ｍＬ、約１３μｇ／ｍＬ、約１４μｇ／ｍＬ、約１５μｇ／ｍＬ、約１６μｇ／ｍＬ、約１７μｇ／ｍＬ、約１８μｇ／ｍＬ、約１９μｇ／ｍＬ、約２０μｇ／ｍＬ、約２５μｇ／ｍＬ、および／または約３０μｇ／ｍＬである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項１９】

１つ以上のグループ１および／またはグループ２のＩＡＶ、および／または１つ以上のＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性を阻害することができ、ＩＣ５０が約．００００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約．００１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約．０００１μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約．０１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約．０１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約．０１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約．０１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌの範囲である、または約１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５、１４、１４．５、または１５μｇ／ｍｌである、請求項１８に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項２０】

ヒトＦｃγＲＩＩＩａを活性化させることができる、請求項１～１９のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２１】
活性化が、ＩＡＶを感染させた標的細胞（例えばＡ５４９細胞）とともに（例えば２３時間）インキュベートした後に、（ｉ）ヒトＦｃγＲＩＩＩａ（場合によりＦ１５８アレル）と（ｉｉ）レポータ（ルシフェラーゼレポータなど）をコードする配列に機能可能に連結されたＮＦＡＴ発現制御配列を含む宿主細胞（場合によりＪｕｒｋａｔ細胞）を用いて判断される、請求項２０に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２２】
活性化が、Ｈ１Ｎ１のＩＡＶを感染させた標的細胞とともに（場合により約２３時間）インキュベートした後に判断され、場合により前記Ｈ１Ｎ１のＩＡＶがＡ／ＰＲ８／３４である、および／または場合により前記感染が感染多重度（ＭＯＩ）６である、請求項２１に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２３】
ＩＡＶおよび／またはＩＢＶによる感染を中和することができる、請求項１～２２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２４】
前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶが抗ウイルス剤耐性であり、場合により前記抗ウイルス剤がオセルタミビルである、請求項２３に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２５】
前記ＩＡＶが、アミノ酸変異：Ｈ２７５Ｙ；Ｅ１１９Ｄ＋Ｈ２７５Ｙ；Ｓ２４７Ｎ＋Ｈ２７５Ｙ；Ｉ２２２Ｖ；および／またはＮ２９４Ｓを含むＮ１のＮＡを含み、場合により前記ＩＡＶがＣＡ０９またはＡ／Ａｉｃｈｉを含む、請求項１～２４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２６】
前記ＩＡＶが、アミノ酸変異Ｅ１１９Ｖ、Ｑ１３６Ｋ、および／またはＲ２９２Ｋを含むＮ２のＮＡを含む、請求項１～２５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２７】
対象における（ｉ）ＩＡＶ感染および／または（ｉｉ）ＩＢＶ感染を治療および／または予防することができる、請求項１～２６のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２８】
（ｉ）Ｈ１Ｎ１ウイルス（場合によりＡ／ＰＲ８／３４を含む）；および／または
（ｉｉ）Ｈ３Ｎ２ウイルス（場合により場合によりＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／６８を含む）
による感染を治療および／または緩和することができる、請求項１～２７のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項２９】
有効量を投与した後、場合により（ｉ）１５日間まで、または（ｉｉ）１５日間超にわたって前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象における体重減少を阻止することができる、請求項１～２８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項３０】
ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象において、前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染する直前の前記対象の体重を基準にして判断すると１０％超の体重減少を阻止することができる、前記請求項１～２９のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項３１】
ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象の生存を延長することができる、請求項１～３０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項３２】
マウス（例えばｔｇ３２マウス）において、

（ｉ）約１０日間～約１４日間、約１０．２日間～約１３．８日間、約１０．５日間～約１３．５日間、約１１日間～約１３日間、約１１．５日間～約１２．５日間、１０日間と１４日間の間、または１０．５日間と１３．５日間の間、または１１日間と１３日間の間の範囲、または約１０．０、１０．１、１０．２、１０．３、１０．４、１０．５、１０．６、１０．７、１０．８、１０．９、１１．０、１１．１、１１．２、１１．３、１１．４、１１．５、１１．６、１１．７、１１．８、１１．９、１２．０、１２．１、１２．２、１２．３、１２．４、１２．５、１２．６、１２．７、１２．８、１２．９、１３．０、１３．１、１３．２、１３．３、１３．４、１３．５、１３．６、１３．７、１３．８、１３．９、または１４．０日間の生体内半減期；または

（ｉｉ）約１２日間～約１６日間、約１２．５日間～１５．５日間、約１３日間～１５日間、約１３．５日間～約１４．５日間、または１２日間と１６日間の間、または１３日間と１５日間の間、または１３．５日間と１４．５日間の間、または約１２．０、１２．１、１２．２、１２．３、１２．４、１２．５、１２．６、１２．７、１２．８、１２．９、１３．０、１３．１、１３．２、１３．３、１３．４、１３．５、１．３６、１３．７、１３．８、１３．９、１４．０、１４．１、１４．２、１４．３、１４．４、１４．５、１４．６、１４．７、１４．８、１４．９、１５．０、１５．１、１５．２、１５．３、１５．４、１５．５、１．５６、１５．７、１５．８、１５．９、または１６．０日間の生体内半減期を持つ、請求項１～３１のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項３３】

相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、

（ｉ）場合により、前記ＣＤＲＨ１が、配列番号１４７、３、１５、２７、３９、５１、６３、７５、８７、９９、１１１、１２３、１３５、１５９、および２３１のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個の酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；

（ｉｉ）場合により、前記ＣＤＲＨ２が、配列番号１４８、４、１６、２８、４０、５２、６４、７６、８８、１００、１１２、１２４、１３６、１６０、および２３２のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；

（ｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ３が、配列番号１４９、５、１７、２９、１７２、４１、５３、６５、７７、８９、１８４、１０１、１１３、１２５、１３７、１６１、および２３３のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；

（ｉｖ）場合により、前記ＣＤＲＬ１が、配列番号１５３、９、２１、３３、４５、５７、６９、８１、９３、１０５、１１７、１２９、１４１、１６５、および２３４のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；

（ｖ）場合により、前記ＣＤＲＬ２が、配列番号１５４、１０、２２、３４、４６、５８、７０、８２、９４、１０６、１１８、１３０、１４２、１６６、および２３５のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、ま

たは３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；および／または

（ｖｉ）場合により、前記ＣＤＲＬ３が、配列番号１５５、１１、２３、３５、１７５、１７８、１８１、４７、５９、７１、８３、９５、１８７、１９３、１０７、１１９、１３１、１４３、１９０、１６７、および２３６のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる、請求項１～３２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項３４】

（ｉ）配列番号１４７～１４９と１５３～１５５のそれぞれ；（ｉｉ）配列番号１５～１７と２１～２３のそれぞれ；（ｉｉｉ）配列番号２７～２９と３３～３５のそれぞれ；（ｉｖ）配列番号２７、２８、１７２、および３３～３５のそれぞれ；（ｖ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１７５のそれぞれ；（ｖｉ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１７８のそれぞれ；（ｖｉｉ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１８１のそれぞれ；（ｖｉｉｉ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１７５のそれぞれ；（ｉｘ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１７８のそれぞれ；（ｘ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１８１のそれぞれ；（ｘｉ）配列番号３９～４１と４５～４７のそれぞれ；（ｘｉｉ）配列番号５１～５３と５７～５９のそれぞれ；（ｘｉｉｉ）配列番号６３～６５と６９～７１のそれぞれ；（ｘｉｖ）配列番号７５～７７と８１～８３のそれぞれ；（ｘｖ）配列番号８７～８９と９３～９５のそれぞれ；（ｘｖｉ）配列番号８７、８８、１８４、および９３～９５のそれぞれ；（ｘｖｉｉ）配列番号８７～８９、９３、９４、および１８７のそれぞれ；（ｘｖｉｉｉ）配列番号８７～８９、９３、９４、および１９０のそれぞれ；（ｘｉｘ）配列番号８７～８９、９３、９４、および１９３のそれぞれ；（ｘｘ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１８７のそれぞれ；（ｘｘｉ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１９０のそれぞれ；（ｘｘｉｉ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１９３のそれぞれ；（ｘｘｉｉｉ）配列番号８７～８９、１４１、１４２、および１３１のそれぞれ；（ｘｘｉｖ）配列番号９９～１０１と１０５～１０７のそれぞれ；（ｘｘｖ）配列番号１１１～１１３と１１７～１１９のそれぞれ；（ｘｘｖｉ）配列番号１２３～１２５と１２９～１３１のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉ）配列番号１３５～１３７と１４１～１４３のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号３～５と９～１１のそれぞれ；（ｘｘｉｘ）配列番号１５９～１６１と１６５～１６７のそれぞれ；または（ｘｘｘ）配列番号２３１～２３３と２３４～２３６のそれぞれに示されているＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３のアミノ酸配列を含む、請求項３３に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項３５】

（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８０％（例えば８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、その中の配列バリエーションが場合により１つ以上のフレームワーク領域に制限される、および／または配列バリエーションが、生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への１つ以上の置換を含む含む；および／または

（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号２０１、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つに示されて

いるアミノ酸配列と少なくとも８０％（例えば８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、その中の配列バリエーションが場合により１つ以上のフレームワーク領域に制限される、および／または配列バリエーションが、生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への１つ以上の置換を含む、請求項１～３４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項３６】

前記ＶＨと前記ＶＬが、（ｉ）配列番号１９９と２０１のそれぞれ；（ｉｉ）配列番号１４と２０のそれぞれ；（ｉｉｉ）配列番号２６と３２のそれぞれ；（ｉｖ）配列番号２６と１７４のそれぞれ；（ｖ）配列番号２６と１７７のそれぞれ；（ｖｉ）配列番号２６と１８０のそれぞれ；（ｖｉｉ）配列番号１７１と３２のそれぞれ；（ｖｉｉｉ）配列番号１７１と１７４のそれぞれ；（ｉｘ）配列番号１７１と１７７のそれぞれ；（ｘ）配列番号１７１と１８０のそれぞれ；（ｘｉ）配列番号３８と４４のそれぞれ；（ｘｉｉ）配列番号５０と５６のそれぞれ；（ｘｉｉｉ）配列番号６２と６８のそれぞれ；（ｘｉｖ）配列番号７４と８０のそれぞれ；（ｘｖ）配列番号８６と９２のそれぞれ；（ｘｖｉ）配列番号８６と１８６のそれぞれ；（ｘｖｉｉ）配列番号８６と１８９のそれぞれ；（ｘｖｉｉｉ）配列番号８６と１９２のそれぞれ；（ｘｉｘ）配列番号１８３と９２のそれぞれ；（ｘｘ）配列番号１８３と１８６のそれぞれ；（ｘｘｉ）配列番号１８３と１８９のそれぞれ；（ｘｘｉｉ）配列番号１８３と１９２のそれぞれ；（ｘｘｉｉｉ）配列番号９８と１０４のそれぞれ；（ｘｘｉｖ）配列番号１１０と１１６のそれぞれ；（ｘｘｖ）配列番号１２２と１２８のそれぞれ；（ｘｘｖｉ）配列番号１３４と１４０のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉ）配列番号１４６と１５２のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号１５８と１６４のそれぞれ；（ｘｘｉｘ）配列番号２と８のそれぞれ；（ｘｘｘ）配列番号２０３と２０５のそれぞれ；（ｘｘｘｉ）配列番号２０７と２０９のそれぞれ；（ｘｘｘｉｉ）配列番号２１６と２１７のそれぞれ；または（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号２２８と２３０のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる、請求項１～３５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項３７】

（１）配列番号２１０または配列番号２１５に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなるＣＨ１－ＣＨ３；および／または

（２）配列番号２１１に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなるＣＬを含む、請求項１～３６のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項３８】

（１）配列番号２１２または２１３に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる重鎖と；

（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、請求項１～３７のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項３９】

（１）配列番号２１２に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる重鎖と；

（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、請求項１～３８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項４０】

（１）配列番号２１３に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる重鎖と；

（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、請求項１～３９のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項４１】

ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み：

（ｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１４７～１４９のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１５３～１５５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１５～１７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号２１～２３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号２７、２８、および２９または１７２のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号３３、３４、および３５または１７５または１７８または１８１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｉｖ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号３９～４１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号４５～４７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｖ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号５１～５３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号５７～５９のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｖｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号６３～６５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号６９～７１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｖｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号７５～７７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号８１～８３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｖｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号８７、８８、および８９または１８４のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号９３、９４、および９５または１８７または１９０または１９３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり；

（ｉｘ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号８７、８８、１８４のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号９３～９５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｘ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号９９～１０１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１０５～１０７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｘｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１１１～１１３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１１７～１１９のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｘｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１２３～１２５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１２９～１３１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；

（ｘｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１３５～１３７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１４１～１４３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；
（ｘｉｖ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号３～５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号９～１１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；
（ｘｖ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１５９～１６１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１６５～１６７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；
（ｘｖｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号８７～８９のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１４１、１４２、および１３１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；または
（ｘｖｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号２３１～２３３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号２３４～２３６のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなるとともに、
（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）；および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができる、抗体または抗原結合断片。

【請求項４２】
重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１９９に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０１に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｉｉ）前記ＶＨが配列番号１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｉｉｉ）前記ＶＨが、配列番号２６または１７１に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号３２、１７４、１７７、または１８０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｉｖ）前記ＶＨが、配列番号３８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号４４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｖ）前記ＶＨが、配列番号５０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号５６に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｖｉ）前記ＶＨが、配列番号６２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号６８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｖｉｉ）前記ＶＨが、配列番号７４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号８０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｖｉｉｉ）前記ＶＨが、配列番号８６または１８３に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号９２、１８６、１８９、または１９２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｉｘ）前記ＶＨが、配列番号９８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１０４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘ）前記ＶＨが、配列番号１１０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１１６に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｉ）前記ＶＨが、配列番号１２２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列か

らなり、前記ＶＬが、配列番号１２８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｉ）前記ＶＨが、配列番号１３４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１４０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｉｉ）前記ＶＨが、配列番号１４６に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１５２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｖ）前記ＶＨが、配列番号１５８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１６４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｖ）前記ＶＨが、配列番号２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｖｉ）前記ＶＨが、配列番号２０３に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０５に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｖｉｉ）前記ＶＨが、配列番号２０７に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０９に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；または（ｘｖｉｉｉ）前記ＶＨが、配列番号２２８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２３０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる、抗体または抗原結合断片。

【請求項４３】

重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、前記ＶＨが、配列番号２１６に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２１７に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる、抗体または抗原結合断片。

【請求項４４】

（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができ、場合により、（１）ＮＡシアリダーゼ活性を阻害すること、および／または（２）前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶによる感染を中和することができる、請求項４２または４３に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項４５】

配列番号２１９に従うアミノ酸配列配列を含んでいてインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができるポリペプチド。

【請求項４６】

抗体重鎖可変ドメイン（ＶＨ）またはその断片を含み、配列番号２１９に従うアミノ酸配列配列が場合により前記ＶＨまたはその断片に含まれる、請求項４５に記載のポリペプチド。

【請求項４７】

配列番号２１９に従うアミノ酸配列が、配列番号１４９、５、１７、２９、１７２、４１、５３、６５、７７、８９、１８４、１０１、１１３、１２５、１３７、および１６１のいずれか１つを含む、請求項４５または４６に記載のポリペプチド。

【請求項４８】

請求項４５～４７のいずれか１項に記載のポリペプチドにおいて、

このポリペプチドまたは前記ＶＨがさらに、

（ｉ）配列番号２２０に従うアミノ酸配列配列；および／または

（ｉｉ）配列番号２２１に従うアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項４９】

抗体軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）をさらに含み、場合により前記ＶＬが：

（ｉ）配列番号２２２に従うアミノ酸配列；

（ｉｉ）配列番号２２３に従うアミノ酸配列；および／または

（ｉｉｉ）配列番号２２４に従うアミノ酸配列を含む、請求項４６～４８のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項５０】

前記ＶＨが、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる、請求項４６～４９のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項５１】

前記ＶＬが、配列番号２０１、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる、請求項４９または５０に記載のポリペプチド。

【請求項５２】

１つの抗体またはその抗体結合断片を含む、請求項４５～５１のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項５３】

重鎖可変ドメイン（ＶＨ）のアミノ酸配列と軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）のアミノ酸配列を含み、前記ＶＨが、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０１、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなるとともに、

（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができる、抗体またはその抗原結合断片。

【請求項５４】

（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができ、場合により、（１）ＮＡのシアリダーゼ活性を阻害すること、および／または（２）前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶによる感染を中和することができる、請求項４５～５２のいずれか１項に記載のポリペプチド、または請求項５３に記載の抗体または抗原結合断片。

【請求項５５】

（ｉ）以下のアミノ酸（Ｎ１　ＮＡ番号付け）：Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ；および／または

（ｉｉ）以下のアミノ酸（Ｎ２　ＮＡ番号付け）：Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ

に結合することができる抗体またはその抗原結合断片。

【請求項５６】
（ｉ）アミノ酸Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ１　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ；および／または
（ｉｉ）アミノ酸Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ２　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ
に結合することができる、抗体またはその抗原結合断片。
【請求項５７】
ＮＡ活性部位に含まれるかＮＡ活性部位を含むエピトープに結合することができ、場合により、前記ＮＡ活性部位が、以下のアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｒ１１８、Ｄ１５１、Ｒ１５２、Ｒ２２４、Ｅ２７６、Ｒ２９２、Ｒ３７１、Ｙ４０６、Ｅ１１９、Ｒ１５６、Ｗ１７８、Ｓ１７９、Ｄ／Ｎ１９８、Ｉ２２２、Ｅ２２７、Ｈ２７４、Ｅ２７７、Ｄ２９３、Ｅ４２５を含む、抗体またはその抗原結合断片。
【請求項５８】
前記エピトープがさらに、以下のＮＡアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｅ３４４、Ｅ２２７、Ｓ２４７、およびＤ１９８の任意の１つ以上を含む、請求項８３～８５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項５９】
Ｓ２４５Ｎアミノ酸変異および／またはＥ２２１Ｄアミノ酸変異を含むＮＡに結合することができる、請求項５５～５８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項６０】
アミノ酸Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４の任意の１つ以上を含むＩＢＶのＮＡエピトープに結合することができる、抗体またはその抗原結合断片。
【請求項６１】
アミノ酸Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４を含むＩＢＶのＮＡエピトープに結合することができる、抗体またはその抗原結合断片。
【請求項６２】
前記インフルエンザが、Ａ型インフルエンザウイルス、Ｂ型インフルエンザウイルス、またはその両方を含む、請求項５５～６１のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項６３】
ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、請求項１～４４と５３～６２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項５２に記載のポリペプチド。
【請求項６４】
ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４から選択されるＩｇＧアイソタイプである、請求項１～４４と５３～６３のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項５２に記載のポリペプチド。
【請求項６５】
ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、またはＦｖを含む、請求項１～４４と５３～６４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または前記抗体または抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、またはＦｖを含む、請求項５２に記載のポリペプチド。
【請求項６６】
多重特異性抗体または抗原結合断片である、請求項１～４４と５３～６５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または前記抗体または抗原結合断片が多重特異性抗体または抗原結合断片である、請求項５２に記載のポリペプチド。
【請求項６７】
二重特異性抗体または抗原結合断片である、請求項６６に記載の抗体または抗原結合断片、または前記抗体または抗原結合断片が二重特異性抗体または抗原結合断片である、請

求項６６に記載のポリペプチド。
【請求項６８】
（ｉ）第１のＶＨおよび第１のＶＬと；
（ｉｉ）第２のＶＨおよび第２のＶＬを含み、
前記第１のＶＨと前記第２のＶＨが異なっており、それぞれ独立に、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８５％一致するアミノ酸配列を含み、かつ
前記第１のＶＬと前記第２のＶＬが異なっており、それぞれ独立に、配列番号２０１、８、２０、３２、１７４、１７７、１８０、４４、５６、６８、８０、９２、１８６、１８９、１９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８５％一致するアミノ酸配列を含み、
前記第１のＶＨと前記第１のＶＬが合わさって第１の抗原結合部位を形成し、前記第２のＶＨと前記第２のＶＬが合わさって第２の抗原結合部位を形成する、請求項６６または６７に記載の抗体または抗原結合断片。
【請求項６９】
（例えばＩｇＧ１の）Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む、請求項１～４４と５３～６８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または前記抗体または抗原結合断片が（例えばＩｇＧ１の）Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む、請求項５２に記載のポリペプチド。
【請求項７０】
前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が、
（ｉ）１つの変異を含み、その変異が、（例えば（例えばＢｉａｃｏｒｅの例えばＴ２００装置を製造者のプロトコルを用いて）表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を利用して測定したとき）、その変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比べてヒトＦｃＲｎへの結合親和性を増大させる；および／または
（ｉｉ）１つの変異を含み、その変異が、（例えば（例えばＢｉａｃｏｒｅの例えばＴ２００装置を製造者のプロトコルを用いて）表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を利用して測定したとき）、その変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比べてヒトＦｃγＲへの結合親和性を増大させる、請求項６９に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項６９に記載のポリペプチド。
【請求項７１】
ヒトＦｃＲｎへの結合親和性を増大させる前記変異が、Ｍ４２８Ｌ；Ｎ４３４Ｓ；Ｎ４３４Ｈ；Ｎ４３４Ａ；Ｎ４３４Ｓ；Ｍ２５２Ｙ；Ｓ２５４Ｔ；Ｔ２５６Ｅ；Ｔ２５０Ｑ；Ｐ２５７Ｉ；Ｑ３１１Ｉ；Ｄ３７６Ｖ；Ｔ３０７Ａ；Ｅ３８０Ａ；またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項７０に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項７０に記載のポリペプチド。
【請求項７２】
ヒトＦｃＲｎへの結合親和性を増大させる前記変異が、（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせを含む、請求項７０または７１に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項７０または７１に記載のポリペプチド。
【請求項７３】
ヒトＦｃＲｎへの結合親和性を増大させる前記変異がＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、請求項７０～７２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項７０～７２のいずれか１項に記載のポリペプチド。
【請求項７４】

ＦｃγＲへの結合を増大させる前記変異が、Ｓ２３９Ｄ；Ｉ３３２Ｅ；Ａ３３０Ｌ；Ｇ２３６Ａ；またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項７０～７３のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項７０～７３のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項７５】

ＦｃγＲへの結合を増大させる前記変異が、（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含み、前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が場合により２３９位にＳｅｒを含む、請求項７０～７４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項７０～７４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項７６】

グリコシル化を変化させる変異を含み、グリコシル化を変化させる前記変異が、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、またはＮ２９７Ｇを含む、および／または脱グリコシル化および／または脱フコシル化されている、請求項１～４４と５３～７５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または請求項４５～５２と６３～７５のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【請求項７７】

（１）配列番号２１２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる重鎖と；

（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体。

【請求項７８】

（１）配列番号２１３に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる重鎖と；

（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体。

【請求項７９】

（１）それぞれが配列番号２１２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる２つの重鎖と；

（２）それぞれが配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる２つの軽鎖を含む抗体。

【請求項８０】

（１）それぞれが配列番号２１３に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる２つの重鎖と；

（２）それぞれが配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる２つの軽鎖を含む抗体。

【請求項８１】

請求項１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片をコードするか、前記抗体または前記抗原結合断片のＶＨ、重鎖、ＶＬ、および／または軽鎖をコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【請求項８２】

請求項４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【請求項８３】

デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）を含み、前記ＲＮＡが場合によりメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含む、請求項８１または８２に記載のポリヌクレオチド。

【請求項８４】

修飾されたヌクレオシド、キャップ－１構造、キャップ－２構造、またはこれらの任意

の組み合わせを含む、請求項８１～８３のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド。
【請求項８５】
シュードウリジン、Ｎ６－メチルアデノシン、５－メチルシチジン、２－チオウリジン、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項８４に記載のポリヌクレオチド。
【請求項８６】
前記シュードウリジンがＮ１－メチルシュードウリジンを含む、請求項８４に記載のポリヌクレオチド。
【請求項８７】
宿主細胞の中で発現させるためにコドンが最適化されている、請求項８１～８６のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド。
【請求項８８】
前記宿主細胞がヒト細胞を含む、請求項８７に記載のポリヌクレオチド。
【請求項８９】
配列番号１９８、２００、１、１３、２５、１７０、３７、４９、６１、７３、８５、１８２、９７、１０９、１２１、１３３、１４５、１５７、６、１８、３０、４２、５４、６６、７８、９０、１０２、１１４、１２６、１３８、１５０、１６２、７、１９、３１、１７３、１７６、１７９、４３、５５、６７、７９、９１、１８５、１８８、１９１、１０３、１１５、１２７、１３９、１５１、１６３、１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９６、１０８、１２０、１３２、１４４、１５６、１６８、２０２、２０６、２０４、２０８、２２７、および２２９の任意の１つ以上に示されているポリヌクレオチド配列と少なくとも５０％（例えば５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９４％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するポリヌクレオチドを含む、請求項８１～８８のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド。
【請求項９０】
配列番号１９８のポリヌクレオチド配列、および／または配列番号２００のポリヌクレオチド配列を含む、請求項８９に記載のポリヌクレオチド。
【請求項９１】
請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチドを含む組み換えベクター。
【請求項９２】
前記ポリヌクレオチドが場合により前記宿主細胞にとって異種である、および／または前記宿主細胞が、前記コードされた抗体または抗原結合断片、またはポリペプチドを発現することができる、請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチドおよび／または請求項９１に記載のベクターを含む宿主細胞。
【請求項９３】
請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチドおよび／または請求項９１に記載のベクターを含む単離されたヒトＢ細胞において、ポリヌクレオチドが場合により前記ヒトＢ細胞にとって異種である、および／または前記ヒトＢ細胞が不死化されている、ヒトＢ細胞。
【請求項９４】
（ｉ）請求項１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片；
（ｉｉ）請求項４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド；
（ｉｉｉ）請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド；
（ｉｖ）請求項９１に記載のベクター；
（ｖ）請求項９２に記載の宿主細胞；および／または
（ｖｉ）請求項９３に記載のヒトＢ細胞と、
医薬として許容可能な賦形剤、基剤、または希釈剤を含む組成物。
【請求項９５】
第１の抗体または抗原結合断片と、第２の抗体または抗原結合断片を含み、前記第１の抗体または抗原結合断片と前記第２の抗体または抗原結合断片のそれぞれが異なっており

、請求項１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載のそれぞれである、請求項９４に記載の組成物。
【請求項９６】
担体分子の中に封止された請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチドおよび／または請求項９１に記載のベクターを含み、前記担体分子が場合により、脂質製、脂質由来の送達用ビヒクル、例えばリポソーム、固体脂質ナノ粒子、油性懸濁液、サブミクロン脂質乳剤、脂質マイクロバブル、逆脂質ミセル、蝸牛リポソーム、脂質微小管、脂質マイクロシリンダ、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、またはナノスケールプラットフォームなどを含む、組成物。
【請求項９７】
請求項１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片を作製する方法であって、請求項９２に記載の宿主細胞、または請求項９３に記載のヒトＢ細胞を、それぞれ前記宿主細胞またはヒトＢ細胞が前記抗体または抗原結合断片を発現するのに十分な時間にわたり、十分な条件下で培養することを含む方法。
【請求項９８】
前記抗体または抗原結合断片を単離することをさらに含む、請求項９７に記載の方法。
【請求項９９】
対象におけるＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染を治療または予防する方法であって、
（ｉ）請求項１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片；
（ｉｉ）請求項４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド；
（ｉｉｉ）請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド；
（ｉｖ）請求項９１に記載のベクター；
（ｖ）請求項９２に記載の宿主細胞；
（ｖｉ）請求項９３に記載のヒトＢ細胞；および／または
（ｖｉｉ）請求項９４～９６のいずれか１項に記載の組成物
を有効量で前記対象に投与することを含む方法。
【請求項１００】
ヒト対象におけるインフルエンザ感染を治療または予防する方法であって、請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド、請求項９１に記載の組み換えベクター、または請求項９６に記載の組成物を前記対象に投与することを含み、前記ポリヌクレオチドがｍＲＮＡを含む方法。
【請求項１０１】
前記インフルエンザ感染がＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染を含む、請求項１００に記載の方法。
【請求項１０２】
単回用量の前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を前記対象に投与することを含む、請求項９９～１０１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０３】
２回以上の用量の前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を前記対象に投与することを含む、請求項９９～１０１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０４】
１回の用量の前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を前記対象に年に１回、場合によりインフルエンザのシーズンの前または間に投与することを含む、請求項９９～１０３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０５】
１回の用量の前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換

えベクター、宿主細胞、または組成物を前記対象に年に２回以上、例えば約６ヶ月ごとに投与することを含む、請求項９９～１０３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０６】
前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を筋肉内、皮下、または静脈内に投与することを含む、請求項９９～１０５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０７】
前記治療および／または予防が曝露後の予防を含む、請求項９９～１０６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０８】
前記対象に抗ウイルス剤を投与した、投与中である、または投与することになる、請求項９９～１０７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０９】
前記抗ウイルス剤が、ノイラミニダーゼ阻害剤、インフルエンザポリメラーゼ阻害剤、またはその両方を含む、請求項１０８に記載の方法。
【請求項１１０】
前記抗ウイルス剤が、オセルタミビル、ザナミビル、バロキサビル、ペラミビル、ラニナミビル、またはこれらの任意の組み合わせを含む、請求項１０８または１０９に記載の方法。
【請求項１１１】
対象におけるＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染を治療または予防する方法で使用するための、請求項１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、請求項４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド、請求項９１に記載の組み換えベクター、請求項９２に記載の宿主細胞、請求項９３に記載のヒトＢ細胞、および／または請求項９４～９６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１２】
対象におけるＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染を治療または予防するための薬の調製に使用するための、請求項１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、請求項４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド、請求項８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド、請求項９１に記載の組み換えベクター、請求項９２に記載の宿主細胞、請求項９３に記載のヒトＢ細胞、および／または請求項９４～９６のいずれか１項に記載の組成物。
【請求項１１３】
ＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染をインビトロで診断する方法であって、
（ｉ）対象からのサンプルを請求項１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片と接触させ；
（ｉｉ）抗原と前記抗体を含むか、抗原と前記抗原結合断片を含む複合体を検出することを含む方法。
【請求項１１４】
（ｉ）前記ＩＡＶが、グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含み、場合により、前記グループ１　ＩＡＶのＮＡが、Ｎ１、Ｎ４、Ｎ５、および／またはＮ８を含む；および／または前記グループ２　ＩＡＶのＮＡが、Ｎ２、Ｎ３、Ｎ６、Ｎ７、および／またはＮ９を含む、さらに場合により、前記Ｎ１がＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９に由来する、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙに由来する、Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８に由来する、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７に由来する、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／０２／２０１８に由来する、Ａ／Ｍｉｃｈｉｇａｎ／４５／２０１５に由来する、Ａ／Ｍｉｓｓｉｓｓｉｐｐｉ／３／２００１に由来する、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０３／２００９に由来する、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０２／２００９に由来する、Ａ／

Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｓｈａｎｇｄｏｎｇ／１２０７／２０１６に由来する、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｈｅｎａｎ／ＳＮ１３／２０１８に由来する、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８に由来する、および／またはＡ／Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ／８／１９７６に由来する；前記Ｎ４がＡ／ｍａｌｌａｒｄ　ｄｕｃｋ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／３０／２０１１に由来する；前記Ｎ５がＡ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９に由来する；前記Ｎ８がＡ／ｈａｒｂｏｒ　ｓｅａｌ／Ｎｅｗ　Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ／１７９６２９／２０１１に由来する；前記Ｎ２がＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７に由来する、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／６８に由来する、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／２６７１／２０１９に由来する、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９に由来する、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７に由来する、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６に由来する、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３に由来する、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７に由来する、Ａ／Ｆｌｏｒｉｄａ／４／２００６に由来する、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／８２３／１９９２に由来する、Ａ／Ｎｏｒｗａｙ／４６６／２０１４に由来するに由来する、Ａ／Ｔｅｘａｓ／５０／２０１２に由来する、Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／３６１／２０１１に由来する、Ａ／ＳＷ／Ｍｅｘｉｃｏ／ＳＧ１４４４／２０１１に由来する、Ａ／Ａｉｃｈｉ／２／１９６８に由来する、Ａ／Ｂｉｌｔｈｏｖｅｎ／２１７９３／１９７２に由来する、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３３／１９８２に由来する、Ａ／Ｓｈａｎｇｈａｉ／１１／１９８７に由来する、Ａ／Ｎａｎｃｈａｎｇ／９３３／１９９５に由来する、Ａ／Ｆｕｋｕｉ／４５／２００４、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／１０／２００７に由来する、Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０に由来する；前記Ｎ３がＡ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４に由来する；前記Ｎ６がＡ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９に由来する；前記Ｎ７がＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３に由来する；および／または前記Ｎ９がＡ／Ａｎｈｕｉ／２０１３に由来する、Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５に由来する；および／または

（ｉｉ）前記ＩＢＶのＮＡが、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／３１２０３１８９２５／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／３３／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｃｏｌｏｒａｄｏ／０６／２０１７（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｈｕｂｅｉ－ｗｕｊｉａｎｇ／１５８／２００９（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ／０２／２０１２（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３４／２０１１；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２００１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｔｅｘａｓ／０６／２０１１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／０５／１９７２；Ｂ／Ｈａｒｂｉｎ／７／１９９４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１、またはこれらの任意の組み合わせに由来する、請求項９９～１１０と１１３のいずれか１項に記載の方法、または請求項１１１と１１２のいずれか１項に記載の利用のための抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、ヒトＢ細胞、および／または組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

配列表に関する宣言

本出願に関連する配列表は紙のコピーの代わりにテキスト形式で提供され、本明細書に参照によって組み込まれている。配列表を含むテキストファイルの名称は、９３０５８５＿４１４ＷＯ＿ＳＥＱＵＥＮＣＥ＿ＬＩＳＴＩＮＧ．ｔｘｔである。このテキストファイ

ルは１３７ＫＢであり、２０２１年１１月１６日に作成され、ＥＦＳ－Ｗｅｂを通じて電子的に提出しているところである。

【背景技術】

【０００２】

インフルエンザは、毎年アウトブレイクして世界中に広がる感染性疾患であり、１年に約３００万～約５００万件の重い病気と約２９０，０００～６５０，０００人の呼吸器疾患の死という結果になる（ＷＨＯ、インフルエンザ（季節性）ファクトシート、２０１８年１１月６日）。最も一般的な症状に含まれるのは、突然の発熱、（通常は乾いた）咳、頭痛、筋肉痛と関節痛、ひどい倦怠感（体調不良）、喉の痛み、および鼻水である。潜伏期間は１～４日間の間で変動するが、通常は症状がウイルスへの曝露から約２日後に始まる。インフルエンザの合併症に含めることができるのは、肺炎、副鼻腔感染症、および以前の健康問題（喘息または心不全など）の悪化、敗血症、または慢性基礎疾患の悪化である。

【０００３】

インフルエンザは、抗原的にも遺伝子的にも多彩な一群のマイナス鎖一本鎖の分節されたＲＮＡゲノムを含有するオルトミクソウイルス科のインフルエンザウイルスによって起こる。４つのタイプのインフルエンザウイルス（Ａ、Ｂ、Ｃ、およびＤ）のうちの３つのタイプ（Ａ、Ｂ、およびＣ）がヒトに影響を与えることが知られている。インフルエンザウイルスは、存在する主要な表面タンパク質であるヘマグルチニン（ＨＡ）とノイラミニダーゼ（ＮＡ）の亜型の違いに基づいて分類することができる。少なくとも１８種類のＡ型インフルエンザ亜型が、そのヘマグルチニン（「ＨＡ」）タンパク質によって規定されて存在している。ＨＡは２つのグループに分類することができる。グループ１に含まれるのは、Ｈ１、Ｈ２、Ｈ５、Ｈ６、Ｈ８、Ｈ９、Ｈ１１、Ｈ１２、Ｈ１３、Ｈ１６、およびＨ１７という亜型であり、グループ２に含まれるのは、Ｈ３、Ｈ４、Ｈ７、Ｈ１０、Ｈ１４、およびＨ１５という亜型である。ノイラミニダーゼには少なくとも１１種類の異なる亜型が存在する（それぞれＮ１～Ｎ１１（ｃｄｃ．ｇｏｖ／ｆｌｕ／ａｂｏｕｔ／ｖｉｒｕｓｅｓ／ｔｙｐｅｓ．ｈｔｍ））。ノイラミニダーゼは、感染した宿主細胞から放出される前のビリオン上と標的細胞の表面糖タンパク質上のシアル酸残基の加水分解を触媒することによってウイルスの移動性と拡散において機能する。ノイラミニダーゼ（ＮＡＩ）を阻害する設計の薬（例えばオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、ラニナミビル）が開発されているが、ＩＡＶ亜型の自然に獲得された変異が現在のＮＡＩに対する感受性を低下させている（Ｈｕｓｓａｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ １０：１２１－１３４（２０１７）。

【発明の概要】

【０００４】

インフルエンザウイルス感染を治療するための新たな様式が必要とされている。

【図面の簡単な説明】

【０００５】

【図１】図１は、抗「ＮＡ」（ノイラミニダーゼ）モノクローナル抗体発見のための作業フローを示す。ドナーの選択は、扁桃腺ドナーサンプル（ｎ＝５０）からの血清をノイラミニダーゼ亜型Ｎ１とＮ２抗原に対する反応性に関してスクリーニングし、ＰＢＭＣ（末梢血単球細胞）ドナーサンプル（ｎ＝１２４）からの血清をノイラミニダーゼ亜型Ｎ４、Ｎ３、およびＮ９に対する反応性に関してスクリーニングすることによって実施した。スクリーニングのためノイラミニダーゼ抗原を哺乳類細胞の中で発現させ、結合をフローサイトメトリーによって評価した。５人のドナーからのＢメモリ細胞をフローサイトメトリーによって選別し、発見作業フローに入力した。１回の選別によるＢ細胞（ｎ＝３９，３５０）を間葉系間質細胞（ＭＳＣ）とともに５０μｌの培養物の中で培養し、抗体分泌を刺激した。分泌された抗体は結合アッセイとＮＡ阻害アッセイによって評価した。Ｎ１シアリダーゼ活性の阻害はＥＬＬＡ（酵素結合レクチンアッセイ）を利用して評価し、Ｎ１、Ｎ２、およびＮ９のシアリダーゼ活性の阻害は、２’－（４－メチルウンベリフェリル

）－α－Ｄ－Ｎ－アセチルノイラミン酸（ＭＵＮＡＮＡ）の切断を測定する、蛍光に基づくアッセイを利用して測定した。「ＮＩ活性」は、ノイラミニダーゼ阻害活性を意味する。グループ１　ＩＡＶのＮ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡと、グループ２　ＩＡＶのＮ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０およびＮ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡへの結合をＥＬＩＳＡによって評価し、幅を求めた。選択されたＢ細胞からの抗体配列をクローニングし、シークエンシングした。

【図１－１】図１は、抗「ＮＡ」（ノイラミニダーゼ）モノクローナル抗体発見のための作業フローを示す。ドナーの選択は、扁桃腺ドナーサンプル（ｎ＝５０）からの血清をノイラミニダーゼ亜型Ｎ１とＮ２抗原に対する反応性に関してスクリーニングし、ＰＢＭＣ（末梢血単球細胞）ドナーサンプル（ｎ＝１２４）からの血清をノイラミニダーゼ亜型Ｎ４、Ｎ３、およびＮ９に対する反応性に関してスクリーニングすることによって実施した。スクリーニングのためノイラミニダーゼ抗原を哺乳類細胞の中で発現させ、結合をフローサイトメトリーによって評価した。５人のドナーからのＢメモリ細胞をフローサイトメトリーによって選別し、発見作業フローに入力した。１回の選別によるＢ細胞（ｎ＝３９，３５０）を間葉系間質細胞（ＭＳＣ）とともに５０μｌの培養物の中で培養し、抗体分泌を刺激した。分泌された抗体は結合アッセイとＮＡ阻害アッセイによって評価した。Ｎ１シアリダーゼ活性の阻害はＥＬＬＡ（酵素結合レクチンアッセイ）を利用して評価し、Ｎ１、Ｎ２、およびＮ９のシアリダーゼ活性の阻害は、２’－（４－メチルウンベリフェリル）－α－Ｄ－Ｎ－アセチルノイラミン酸（ＭＵＮＡＮＡ）の切断を測定する、蛍光に基づくアッセイを利用して測定した。「ＮＩ活性」は、ノイラミニダーゼ阻害活性を意味する。グループ１　ＩＡＶのＮ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡと、グループ２　ＩＡＶのＮ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０およびＮ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡへの結合をＥＬＩＳＡによって評価し、幅を求めた。選択されたＢ細胞からの抗体配列をクローニングし、シークエンシングした。

【０００６】

【図２Ａ】図２Ａは、ヒトドナーＰＢＭＣから単離されたＡ型インフルエンザウイルス（「ＩＡＶ」）に対するモノクローナル抗体（頭に「ＦＮＩ」を付ける）のＶＨドメイン配列のアラインメントを示す。

【０００７】

【図２Ｂ】図２Ｂは、「ＦＮＩ３」（ＶＨ：配列番号２６；ＶＬ：配列番号３２）と「ＦＮＩ９」（ＶＨ：配列番号８６；ＶＬ：配列番号９２）に加え、非変異共通祖先「ＵＣＡ」（ＶＨ：配列番号２２８；ＶＬ：配列番号２３０）のＶＨドメイン配列のアラインメントを示す。

【０００８】

【図３Ａ】図３Ａ～３Ｃは、Ｎ１（図３Ａ）、Ｎ２（図３Ｂ）、およびＮ９（図３Ｃ）のＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合を酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によって測定した結果を示しており、ＯＤと濃度（単位はｎｇ／ｍｌ）の関係として報告した。無関係な抗原に対する比較用抗体１Ｇ０１－ＬＳと陰性対照抗体による結合「Ｋ－」も測定した。

【図３Ｂ】図３Ａ～３Ｃは、Ｎ１（図３Ａ）、Ｎ２（図３Ｂ）、およびＮ９（図３Ｃ）のＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合を酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によって測定した結果を示しており、ＯＤと濃度（単位はｎｇ／ｍｌ）の関係として報告した。無関係な抗原に対する比較用抗体１Ｇ０１－ＬＳと陰性対照抗体による結合「Ｋ－」も測定した。

【図３Ｃ】図３Ａ～３Ｃは、Ｎ１（図３Ａ）、Ｎ２（図３Ｂ）、およびＮ９（図３Ｃ）のＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合を酵素結合免疫吸着アッセイ（ＥＬＩＳＡ）によって測定した結果を示しており、ＯＤと濃度（単位はｎｇ／ｍｌ）の関係として報告した。無関係な抗原に対する比較用抗体１Ｇ０１－ＬＳと陰性対照抗体による結合「Ｋ－」も測定

した。
【０００９】
【図４Ａ】図４Ａ～４Ｃは、Ｎ１（図４Ａ）、Ｎ２（図４Ｂ）、およびＮ９（図４Ｃ）のＮＡへのＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を持つＦＮＩ３（図面では「ＦＮＩ３－ＬＳ」）と、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を持つＦＮＩ９（図面では「ＦＮＩ９－ＬＳ」）の結合動態をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した結果を示す。解離はｋｄｉｓ（１／秒）として報告し、会合はｋｏｎ（１／Ｍ秒）として報告し、ＫＤはｋｄｉｓ／ｋｏｎの比から計算した。比較用抗体１Ｇ０１－ＬＳによる結合も測定した。
【図４Ｂ】図４Ａ～４Ｃは、Ｎ１（図４Ａ）、Ｎ２（図４Ｂ）、およびＮ９（図４Ｃ）のＮＡへのＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を持つＦＮＩ３（図面では「ＦＮＩ３－ＬＳ」）と、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を持つＦＮＩ９（図面では「ＦＮＩ９－ＬＳ」）の結合動態をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した結果を示す。解離はｋｄｉｓ（１／秒）として報告し、会合はｋｏｎ（１／Ｍ秒）として報告し、ＫＤはｋｄｉｓ／ｋｏｎの比から計算した。比較用抗体１Ｇ０１－ＬＳによる結合も測定した。
【図４Ｃ】図４Ａ～４Ｃは、Ｎ１（図４Ａ）、Ｎ２（図４Ｂ）、およびＮ９（図４Ｃ）のＮＡへのＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を持つＦＮＩ３（図面では「ＦＮＩ３－ＬＳ」）と、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ　Ｆｃ変異を持つＦＮＩ９（図面では「ＦＮＩ９－ＬＳ」）の結合動態をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した結果を示す。解離はｋｄｉｓ（１／秒）として報告し、会合はｋｏｎ（１／Ｍ秒）として報告し、ＫＤはｋｄｉｓ／ｋｏｎの比から計算した。比較用抗体１Ｇ０１－ＬＳによる結合も測定した。
【００１０】
【図５】図５は、グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＢ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）の一群のＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合のほか、比較用抗体１Ｇ０１の結合を調べたフローサイトメトリーアッセイからの結果のまとめである。太字はヒトから単離されたインフルエンザウイルスからのＮＡを示す。右側のスケール上の値はＥＣ５０計算値の範囲を示す。値は、結合が観察された最低濃度に基づいて選択した。
【００１１】
【図６】図６は、グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、およびＩＢＶからのＮＡの系統発生の関連性を示す。
【００１２】
【図７Ａ】図７Ａ～７Ｃは、グリコシル化部位を有するＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９の活性に関する。図７Ａは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６、およびＡ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３の中の２４５位（２４５Ｇｌｙ＋）と２４７位（２４７Ｇｌｙ＋）の位置にあるグループ２　ＩＡＶのＮ２亜型ＮＡのグリコシル化部位を示す。
【図７Ｂ】図７Ａ～７Ｃは、グリコシル化部位を有するＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９の活性に関する。図７Ｂは、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６、およびＡ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３生ウイルスストックにおけるシアリダーゼ活性（ＮＡＩ）の阻害をＥＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告したまとめである。
【図７Ｃ】図７Ａ～７Ｃは、グリコシル化部位を有するＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９の活性に関する。図７Ｃは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９（２４５Ｇｌｙ＋）を感染させた哺乳類細胞におけるＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。モック染色が陰性対照として示されている。
【図７Ｃ－１】図７Ａ～７Ｃは、グリコシル化部位を有するＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９の活性に関する。図７Ｃは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９（２４５Ｇｌｙ＋）を感染させた哺乳類細胞におけるＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。モック染色が陰性対照として示さ

れている。
【００１３】
【図８】図８は、Ｈ１Ｎ１ブタユーラシア類トリ型（ＥＡ）株であるＡ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８を感染させた哺乳類細胞の表面に発現したＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。モック染色が陰性対照として示されている。
【図８－１】図８は、Ｈ１Ｎ１ブタユーラシア類トリ型（ＥＡ）株であるＡ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８を感染させた哺乳類細胞の表面に発現したＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。モック染色が陰性対照として示されている。
【００１４】
【図９】図９は、ヒト上皮２型（ＨＥＰ－２）細胞を用い、ＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合に多反応性が欠如していることを示す。抗ＨＡ抗体ＦＩ６ｖ３を陽性対照として使用し、抗パラミクソウイルス抗体ＭＰＥ８を陰性対照として含めた。
【００１５】
【図１０】図１０は、グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＢ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）の一群のＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９によるシアリダーゼ活性の阻害（「ＮＡＩ」）をＭＵＮＡＮＡアッセイによって測定した結果のまとめである。太字は、ヒトから単離されたインフルエンザウイルスからのＮＡを示す。
【００１６】
【図１１】図１１は、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。
【００１７】
【図１２Ａ】図１２Ａ～１２Ｂは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。図１２Ａは、同じプロット内のグループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶに対する阻害活性を示し、図１２Ｂは、別のプロットにおけるこれらＩＡＶに対する阻害活性を示す。
【図１２Ｂ】図１２Ａ～１２Ｂは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。図１２Ａは、同じプロット内のグループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶに対する阻害活性を示し、図１２Ｂは、別のプロットにおけるこれらＩＡＶに対する阻害活性を示す。
【００１８】
【図１３Ａ】図１３Ａは、シアリダーゼ活性のインビトロ阻害アッセイで調べた一群のＩＡＶ株とＩＢＶ株を示す。
【００１９】
【図１３Ｂ】図１３Ｂは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１４（ＶＨ：配列番号１３４；ＶＬ：配列番号１４０）、ＦＮＩ１７（ＶＨ：配列番号１４６；ＶＬ：配列番号１５２）、およびＦＮＩ１９（ＶＨ：配列番号１５８；ＶＬ：配列番号１６４）に関するアッセイからの結果を示す（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）。図の記号説明の中の星印は、グリコシル化部位が２４５位に存在することを示す。
【００２０】
【図１４Ａ】図１４Ａ～１４Ｄは、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９（図１４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図１４Ｂ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（図１４Ｃ）、およびＢ／Ｊｉａｎｇｓｕ／１０／２００３（図１４Ｄ）のＮＡに対する抗体ＦＮＩ１（ＶＨ：配列番号２；ＶＬ：配列番号８）、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１４、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中和を示す（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）。

【図１４Ｂ】図１４Ａ～１４Ｄは、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９（図１４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図１４Ｂ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（図１４Ｃ）、およびＢ／Ｊｉａｎｇｓｕ／１０／２００３（図１４Ｄ）のＮＡに対する抗体ＦＮＩ１（ＶＨ：配列番号２；ＶＬ：配列番号８）、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１４、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中和を示す（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）。

【図１４Ｃ】図１４Ａ～１４Ｄは、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９（図１４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図１４Ｂ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（図１４Ｃ）、およびＢ／Ｊｉａｎｇｓｕ／１０／２００３（図１４Ｄ）のＮＡに対する抗体ＦＮＩ１（ＶＨ：配列番号２；ＶＬ：配列番号８）、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１４、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中和を示す（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）。

【図１４Ｄ】図１４Ａ～１４Ｄは、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９（図１４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図１４Ｂ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（図１４Ｃ）、およびＢ／Ｊｉａｎｇｓｕ／１０／２００３（図１４Ｄ）のＮＡに対する抗体ＦＮＩ１（ＶＨ：配列番号２；ＶＬ：配列番号８）、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１４、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中和を示す（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）。

【００２１】

【図１５Ａ】図１５Ａと１５Ｂは、ＦｃγＲＩＩＩａ（図１５Ａ；Ｆ１５８アレル）とＦｃγＲＩＩａ（図１５Ｂ；Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３とＦＮＩ９に加えて比較用抗体ＦＭ０８（図面中の「ＦＭ０８＿ＬＳ」；ＶＨ：配列番号１９４；ＶＬ：配列番号１９５）と陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【図１５Ｂ】図１５Ａと１５Ｂは、ＦｃγＲＩＩＩａ（図１５Ａ；Ｆ１５８アレル）とＦｃγＲＩＩａ（図１５Ｂ；Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３とＦＮＩ９に加えて比較用抗体ＦＭ０８（図面中の「ＦＭ０８＿ＬＳ」；ＶＨ：配列番号１９４；ＶＬ：配列番号１９５）と陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【００２２】

【図１６Ａ】図１６Ａと１６Ｂは、（図１６Ａ）Ｎ１（Ｈ１Ｎ１、ブタＨ１Ｎ１、およびトリＨ５Ｎ１）亜型と（図１６Ｂ）Ｎ２（Ｈ３Ｎ２、Ｈ２Ｎ２）亜型におけるＮＡ抗ウイルス耐性変異の年ごとの頻度を示す。

【図１６Ｂ】図１６Ａと１６Ｂは、（図１６Ａ）Ｎ１（Ｈ１Ｎ１、ブタＨ１Ｎ１、およびトリＨ５Ｎ１）亜型と（図１６Ｂ）Ｎ２（Ｈ３Ｎ２、Ｈ２Ｎ２）亜型におけるＮＡ抗ウイルス耐性変異の年ごとの頻度を示す。

【００２３】

【図１７Ａ】図１７Ａ～１７Ｅは、逆遺伝学によってオセルタミビル（ＯＳＥ）耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９ＤとＨ２７５Ｙ、またはＳ２４７ＮとＨ２７５Ｙ）を持つように操作したＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９ウイルスの抗フル抗体またはオセルタミビルによる中和を示す。ＦＮＩ３（図１７Ａ）、ＦＮＩ９（図１７Ｂ）、およびオセルタミビル（図１７Ｃ）の中和活性に加え、比較用抗体ＦＭ０８（図１７Ｄ）と１Ｇ０１（図１７Ｅ）の中和活性を測定した。

【図１７Ｂ】図１７Ａ～１７Ｅは、逆遺伝学によってオセルタミビル（ＯＳＥ）耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９ＤとＨ２７５Ｙ、またはＳ２４７ＮとＨ２７５Ｙ）を持つように操作したＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９ウイルスの抗フル抗体またはオセルタミビルによる中和を示す。ＦＮＩ３（図１７Ａ）、ＦＮＩ９（図１７Ｂ）、およびオセルタミビル（図１７Ｃ）の中和活性に加え、比較用抗体ＦＭ０８（図１７Ｄ）

と１Ｇ０１（図１７Ｅ）の中和活性を測定した。
【図１７Ｃ】図１７Ａ～１７Ｅは、逆遺伝学によってオセルタミビル（ＯＳＥ）耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９ＤとＨ２７５Ｙ、またはＳ２４７ＮとＨ２７５Ｙ）を持つように操作したＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９ウイルスの抗フル抗体またはオセルタミビルによる中和を示す。ＦＮＩ３（図１７Ａ）、ＦＮＩ９（図１７Ｂ）、およびオセルタミビル（図１７Ｃ）の中和活性に加え、比較用抗体ＦＭ０８（図１７Ｄ）と１Ｇ０１（図１７Ｅ）の中和活性を測定した。
【図１７Ｄ】図１７Ａ～１７Ｅは、逆遺伝学によってオセルタミビル（ＯＳＥ）耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９ＤとＨ２７５Ｙ、またはＳ２４７ＮとＨ２７５Ｙ）を持つように操作したＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９ウイルスの抗フル抗体またはオセルタミビルによる中和を示す。ＦＮＩ３（図１７Ａ）、ＦＮＩ９（図１７Ｂ）、およびオセルタミビル（図１７Ｃ）の中和活性に加え、比較用抗体ＦＭ０８（図１７Ｄ）と１Ｇ０１（図１７Ｅ）の中和活性を測定した。
【図１７Ｅ】図１７Ａ～１７Ｅは、逆遺伝学によってオセルタミビル（ＯＳＥ）耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９ＤとＨ２７５Ｙ、またはＳ２４７ＮとＨ２７５Ｙ）を持つように操作したＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９ウイルスの抗フル抗体またはオセルタミビルによる中和を示す。ＦＮＩ３（図１７Ａ）、ＦＮＩ９（図１７Ｂ）、およびオセルタミビル（図１７Ｃ）の中和活性に加え、比較用抗体ＦＭ０８（図１７Ｄ）と１Ｇ０１（図１７Ｅ）の中和活性を測定した。
【００２４】
【図１８Ａ】図１８Ａと１８Ｂは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶウイルス、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶウイルス、ＩＢＶウイルス、および逆遺伝学によってＯＳＥ耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９Ｄ／Ｈ２７５Ｙ、Ｈ２７５Ｙ／Ｓ２４７Ｎ、Ｉ２２２Ｖ、またはＮ２９４Ｓ）を持つように操作したＩＡＶウイルスとＩＢＶウイルスの抗ＮＡ抗体による中和を示す（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）。図１８Ａの中の星印（ｘ軸）は、ＯＳＥ耐性変異を持つウイルスを示す。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、および比較用抗体１Ｇ０１の中和活性を測定した。図１８Ａは個々のウイルス株の中和を示し、図１８Ｂは、中和抗ＮＡ抗体によってグループにされたウイルス株の中和を示す。
【図１８Ｂ】図１８Ａと１８Ｂは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶウイルス、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶウイルス、ＩＢＶウイルス、および逆遺伝学によってＯＳＥ耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９Ｄ／Ｈ２７５Ｙ、Ｈ２７５Ｙ／Ｓ２４７Ｎ、Ｉ２２２Ｖ、またはＮ２９４Ｓ）を持つように操作したＩＡＶウイルスとＩＢＶウイルスの抗ＮＡ抗体による中和を示す（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）。図１８Ａの中の星印（ｘ軸）は、ＯＳＥ耐性変異を持つウイルスを示す。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、および比較用抗体１Ｇ０１の中和活性を測定した。図１８Ａは個々のウイルス株の中和を示し、図１８Ｂは、中和抗ＮＡ抗体によってグループにされたウイルス株の中和を示す。
【００２５】
【図１９】図１９は、ＦＮＩ３抗体の抗原結合断片（Ｆａｂ）ドメインとＮＡのドッキングを示す結晶構造研究からのデータを示す。
【００２６】
【図２０Ａ】図２０Ａと２０Ｂは、ＦＮＩ３重鎖の重鎖相補性決定領域３（Ｈ－ＣＤＲ３）がＮ２のＮＡに結合していないとき（図２０Ａ）または結合したとき（図２０Ｂ）の結晶構造研究から構成した模式図を示す。結合していないＦＮＩ３　Ｈ－ＣＤＲ３の結晶構造（図２０Ａ）は、ベータシート立体配座と、残基のカルボン酸基（ＣＯ）とアミノ基（ＮＨ）の間、すなわちＥ１１１（ＣＯ）－Ｄ１０２（ＮＨ）、Ｅ１１１（ＮＨ）－Ｄ１０２（ＣＯ）、Ｇ１０９（ＣＯ）－Ｆ１０４（ＮＨ）、Ｇ１０９（ＮＨ）－Ｎ１０５（ＣＯ）、およびＬ１０８（ＮＨ）－Ｎ１０５（ＣＯ）の間のインタクトな主鎖水素結合を示す。ＦＮＩ３－Ｎ２の結晶構造（図２０Ｂ）は、Ｈ－ＣＤＲ３ベータシート立体配座の破壊と、Ｇ１０９（ＣＯ）－Ｆ１０４（ＮＨ）の間の１つのインタクトな主鎖水素結合を示す。

【図２０Ｂ】図２０Ａと２０Ｂは、ＦＮＩ３重鎖の重鎖相補性決定領域３（Ｈ－ＣＤＲ３）がＮ２のＮＡに結合していないとき（図２０Ａ）または結合したとき（図２０Ｂ）の結晶構造研究から構成した模式図を示す。結合していないＦＮＩ３　Ｈ－ＣＤＲ３の結晶構造（図２０Ａ）は、ベータシート立体配座と、残基のカルボン酸基（ＣＯ）とアミノ基（ＮＨ）の間、すなわちＥ１１１（ＣＯ）－Ｄ１０２（ＮＨ）、Ｅ１１１（ＮＨ）－Ｄ１０２（ＣＯ）、Ｇ１０９（ＣＯ）－Ｆ１０４（ＮＨ）、Ｇ１０９（ＮＨ）－Ｎ１０５（ＣＯ）、およびＬ１０８（ＮＨ）－Ｎ１０５（ＣＯ）の間のインタクトな主鎖水素結合を示す。ＦＮＩ３－Ｎ２の結晶構造（図２０Ｂ）は、Ｈ－ＣＤＲ３ベータシート立体配座の破壊と、Ｇ１０９（ＣＯ）－Ｆ１０４（ＮＨ）の間の１つのインタクトな主鎖水素結合を示す。

【００２７】

【図２１Ａ】図２１Ａと２１Ｂは、結晶構造研究から生まれたダイヤグラムであり、ＮＡ亜型との複合体になったＦＮＩ３の抗原結合断片（Ｆａｂ）ドメインと比較用抗体１Ｇ０１、１Ｇ０４、および１Ｅ０１のＦａｂドメインのドッキングの角度を示す。すべての図で線はドッキングの角度を示しており、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｎｋ（ＰＤＢ）同定コードが比較用抗体１Ｇ０１、１Ｇ０４、および１Ｅ０１について示されている。図２１Ａは、Ｎ１のＮＡとの複合体になった１Ｇ０１（上図）と、Ｎ９のＮＡとの複合体になった１Ｇ０４（下図）を示す。図２１Ｂは、Ｎ２のＮＡとの複合体になったＦＮＩ３（上図）と、Ｎ２のＮＡとの複合体になった１Ｅ０１（下図）を示す。

【図２１Ｂ】図２１Ａと２１Ｂは、結晶構造研究から生まれたダイヤグラムであり、ＮＡ亜型との複合体になったＦＮＩ３の抗原結合断片（Ｆａｂ）ドメインと比較用抗体１Ｇ０１、１Ｇ０４、および１Ｅ０１のＦａｂドメインのドッキングの角度を示す。すべての図で線はドッキングの角度を示しており、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｎｋ（ＰＤＢ）同定コードが比較用抗体１Ｇ０１、１Ｇ０４、および１Ｅ０１について示されている。図２１Ａは、Ｎ１のＮＡとの複合体になった１Ｇ０１（上図）と、Ｎ９のＮＡとの複合体になった１Ｇ０４（下図）を示す。図２１Ｂは、Ｎ２のＮＡとの複合体になったＦＮＩ３（上図）と、Ｎ２のＮＡとの複合体になった１Ｅ０１（下図）を示す。

【００２８】

【図２２】図２２は、ＦＮＩ３のＣＤＲであるＨ－ＣＤＲ３、Ｈ－ＣＤＲ２、およびＬ－ＣＤＲの立体配座と相互作用を示す。これらのデータを生成させるため、タンパク質はＭＯＥ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ　Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ）を利用して「急いで準備された」。

【００２９】

【図２３】図２３は、Ｎ２のＮＡとの複合体になったＦＮＩ３の結晶構造を、軽鎖ＣＤＲ（Ｌ－１、Ｌ－２、Ｌ－３）と重鎖ＣＤＲ（Ｈ－１、Ｈ－２、Ｈ－３）の残基を含めて示している。Ｈ－ＣＤＲ３とＮ２のＮＡの相互作用が、右図に解像度を大きくして示されている。負の数は相互作用エネルギーである（単位はｋｃａｌ／ｍｏｌ）。タンパク質はＭＯＥ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ　Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ）ソフトウエアを利用して「急いで準備された」。

【００３０】

【図２４】図２４は、オセルタミビルが結合したＮ２のＮＡとの複合体になったＦＮＩ３の結晶構造表示を示す。オセルタミビルはＮ２のＮＡのＲ２９２、Ｒ３７１、およびＲ１１８と相互作用することが示されている。

【００３１】

【図２５】図２５は、オセルタミビルが結合したＮ２のＮＡとの複合体になったＦＮＩ３を示す結晶構造の別の図を示す。

【００３２】

【図２６Ａ】図２６Ａと２６Ｂは、２０００年と２０２０年の間に単離されたＨ３Ｎ２（ｎ＝６０，５９７）からのＮ２のＮＡ配列におけるＦＮＩ３エピトープの保存の分析を示す。図２６Ａの中の表は、分析したＮ２のＮＡ配列中の特定の位置におけるアミノ酸の頻

度を示す。円で囲んだ値は、出現頻度が最低の３つのアミノ酸、すなわちＧｌｕ２２１（Ｅ２２１、１７．４１％）、Ｓｅｒ２４５（Ｓ２４５、３３．６９％）、およびＳｅｒ２４７（Ｓ２４７、３６．１６％）を示す。酸性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン酸、グルタミン酸であり；塩基性アミノ酸に含まれるのは、アルギニン、ヒスチジン、リシンであり；疎水性アミノ酸に含まれるのは、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、アラニン、プロリンであり；中性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン、グルタミンであり；極性アミノ酸に含まれるのは、セリン、トレオニン、グリシン、チロシンである。図２６Ｂは、ＦＮＩ３からのＶＨのＹ６０およびＹ９４と、Ｎ２のＮＡのＥ２２１、Ｓ２４５、およびＳ２４７の相互作用を示す。

【図２６Ｂ】図２６Ａと２６Ｂは、２０００年と２０２０年の間に単離されたＨ３Ｎ２（ｎ＝６０，５９７）からのＮ２のＮＡ配列におけるＦＮＩ３エピトープの保存の分析を示す。図２６Ａの中の表は、分析したＮ２のＮＡ配列中の特定の位置におけるアミノ酸の頻度を示す。円で囲んだ値は、出現頻度が最低の３つのアミノ酸、すなわちＧｌｕ２２１（Ｅ２２１、１７．４１％）、Ｓｅｒ２４５（Ｓ２４５、３３．６９％）、およびＳｅｒ２４７（Ｓ２４７、３６．１６％）を示す。酸性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン酸、グルタミン酸であり；塩基性アミノ酸に含まれるのは、アルギニン、ヒスチジン、リシンであり；疎水性アミノ酸に含まれるのは、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、アラニン、プロリンであり；中性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン、グルタミンであり；極性アミノ酸に含まれるのは、セリン、トレオニン、グリシン、チロシンである。図２６Ｂは、ＦＮＩ３からのＶＨのＹ６０およびＹ９４と、Ｎ２のＮＡのＥ２２１、Ｓ２４５、およびＳ２４７の相互作用を示す。

【００３３】

【図２７】図２７は、Ｎ２のＮＡのＦＮＩ３エピトープの保存（上；図２６Ａと２６Ｂに示されている）と、２０００年と２０２０年の間に単離されたＨ１Ｎ１（ｎ＝５７，５９７）からのＮ１のＮＡ配列中のＦＮＩ３エピトープの保存（下）の比較を示す。酸性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン酸、グルタミン酸であり；塩基性アミノ酸に含まれるのは、アルギニン、ヒスチジン、リシンであり；疎水性アミノ酸に含まれるのは、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、アラニン、プロリンであり；中性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン、グルタミンであり；極性アミノ酸に含まれるのは、セリン、トレオニン、グリシン、チロシンである。

【００３４】

【図２８Ａ】図２８Ａと２８Ｂは、ＩＡＶのＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＦＮＩ３（図２８Ａの中の「ｍＡｂ－０３」）とＦＮＩ９（図２８Ａの中の「ｍＡｂ－０９」）の予防活性を評価するための生体内研究の設計を示す。図２８Ａは、研究で使用した用量とウイルス株を示す。図２８Ｂは研究の時系列とエンドポイントを示す。

【図２８Ｂ】図２８Ａと２８Ｂは、ＩＡＶのＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＦＮＩ３（図２８Ａの中の「ｍＡｂ－０３」）とＦＮＩ９（図２８Ａの中の「ｍＡｂ－０９」）の予防活性を評価するための生体内研究の設計を示す。図２８Ａは、研究で使用した用量とウイルス株を示す。図２８Ｂは研究の時系列とエンドポイントを示す。

【００３５】

【図２９Ａ】図２９Ａ～２９Ｄは、ＦＮＩ３で治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図２９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図２９Ｂ】図２９Ａ～２９Ｄは、ＦＮＩ３で治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測

定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図２９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図２９Ｃ】図２９Ａ～２９Ｄは、ＦＮＩ３で治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図２９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図２９Ｄ】図２９Ａ～２９Ｄは、ＦＮＩ３で治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図２９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図２９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【００３６】

【図３０Ａ】図３０Ａ～３０Ｄは、ＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３０Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３０Ｂ】図３０Ａ～３０Ｄは、ＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３０Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３０Ｃ】図３０Ａ～３０Ｄは、ＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３０Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３０Ｄ】図３０Ａ～３０Ｄは、ＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３０Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３０Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【００３７】

【図３１Ａ】図３１Ａ～３１Ｄは、ＦＮＩ３であらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３１Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３１Ｂ】図３１Ａ～３１Ｄは、ＦＮＩ３であらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる

体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３１Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３１Ｃ】図３１Ａ～３１Ｄは、ＦＮＩ３であらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３１Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３１Ｄ】図３１Ａ～３１Ｄは、ＦＮＩ３であらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３１Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３１Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【００３８】

【図３２Ａ】図３２Ａ～３２Ｄは、ＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３２Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３２Ｂ】図３２Ａ～３２Ｄは、ＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３２Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３２Ｃ】図３２Ａ～３２Ｄは、ＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３２Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図３２Ｄ】図３２Ａ～３２Ｄは、ＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図３２Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図３２Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【００３９】

【図３３Ａ】図３３Ａと３３Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９で治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図３３Ａ）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図３３Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる生存率を示す。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの生存率も測定した。

【図３３Ｂ】図３３Ａと３３Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９で治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図３３Ａ）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図３３Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる生存率を示す。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの生存率も測定した。

【００４０】
【図３４Ａ】図３４Ａと３４Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図３４Ａ）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図３４Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける感染してから４～１４日目の体重減少を示す（曲線下面積として報告。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの体重減少も測定した。
【図３４Ｂ】図３４Ａと３４Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図３４Ａ）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図３４Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける感染してから４～１４日目の体重減少を示す（曲線下面積として報告。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの体重減少も測定した。
【００４１】
【図３５Ａ】図３５Ａと３５Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９で治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図３５Ａ）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図３５Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける体重減少の曲線下面積分析からの血清中のＩｇＧと比較した負の曲線下面積ピーク値を示す。
【図３５Ｂ】図３５Ａと３５Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９で治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図３５Ａ）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図３５Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける体重減少の曲線下面積分析からの血清中のＩｇＧと比較した負の曲線下面積ピーク値を示す。
【００４２】
【図３６】図３６は、ｔｇ３２マウスにおけるＦＮＩ３（「ＦＮＩ３－ＬＳ」）、ＦＮＩ９（「ＦＮＩ９－ＬＳ」）、および比較用抗体ＦＭ０８と１Ｇ０１（「１Ｇ０１－ＬＳ」）（すべてがＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ変異を持つ）の生体内薬物動態を示す。半減期の計算値が長方形によって強調されている。
【図３６－１】図３６は、ｔｇ３２マウスにおけるＦＮＩ３（「ＦＮＩ３－ＬＳ」）、ＦＮＩ９（「ＦＮＩ９－ＬＳ」）、および比較用抗体ＦＭ０８と１Ｇ０１（「１Ｇ０１－ＬＳ」）（すべてがＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ変異を持つ）の生体内薬物動態を示す。半減期の計算値が長方形によって強調されている。
【００４３】
【図３７】図３７は、哺乳類細胞の表面で一過性に発現したグループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＢ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）の一群のＮＡに対する示されている濃度（μｇ／ｍＬ）のＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９による結合を調べるフローサイトメトリーアッセイからの結果のまとめである。太字は、ヒトから単離されたインフルエンザウイルスからのＮＡを示す。右側のスケール上の値はＥＣ５０計算値の範囲を示す。値は結合が観察された最低濃度に基づいて選択した。
【００４４】
【図３８】図３８は、ヒトに蔓延しているＩＡＶからのグループＩ（Ｈ１Ｎ１）とグループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）のＮＡに対するＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。長方形は、２４５位にグリコシル化があるグループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）のＮＡと、対応するシアリダーゼ阻害値（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。
【００４５】
【図３９】図３９は、ヒト祖先、Ｖｉｃｔｏｒｉａ系統、およびＹａｍａｇａｔａ系統のＩＢＶの一群のＮＡに対するＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。
【００４６】
【図４０】図４０は、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のイ

ンビトロ中和活性を核タンパク質（ＮＰ）染色によって測定した結果を示す。比較用抗ＨＡ抗体「ＦＭ０８＿ＬＳ」と「ＦＨＦ１１ｖ９」の中和活性も測定した。

【００４７】

【図４１】図４１は、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、ＦＮＩ１９、およびオセルタミビル（ＯＳＥ）によるインビトロ中和活性を核タンパク質（ＮＰ）染色によって測定した結果を示す。１ｎＭ＝１５０μｌ。

【００４８】

【図４２Ａ】図４２Ａと４２Ｂは、ＯＳＥ耐性インフルエンザウイルスからのＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）をＭＵＮＡＮＡアッセイによって測定した結果を示す。ＯＳＥ耐性ＩＡＶは、逆遺伝学を利用してオセルタミビル（ＯＳＥ）耐性変異を持つように操作した。図４２Ａは、Ｃａｌ／０９　Ｎ１とＣａｌ／０９　Ｎ１　ＯＳＥ耐性（Ｈ１Ｎ１）に対するシアリダーゼ活性の阻害を示す。図４２Ｂは、Ａｉｃｈｉ／６８　Ｎ２とＡｉｃｈｉ／６８　Ｎ２　ＯＳＥ耐性ＮＡ（Ｈ３Ｎ２）に対するシアリダーゼ活性の阻害を示す。

【図４２Ｂ】図４２Ａと４２Ｂは、ＯＳＥ耐性インフルエンザウイルスからのＮＡに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）をＭＵＮＡＮＡアッセイによって測定した結果を示す。ＯＳＥ耐性ＩＡＶは、逆遺伝学を利用してオセルタミビル（ＯＳＥ）耐性変異を持つように操作した。図４２Ａは、Ｃａｌ／０９　Ｎ１とＣａｌ／０９　Ｎ１　ＯＳＥ耐性（Ｈ１Ｎ１）に対するシアリダーゼ活性の阻害を示す。図４２Ｂは、Ａｉｃｈｉ／６８　Ｎ２とＡｉｃｈｉ／６８　Ｎ２　ＯＳＥ耐性ＮＡ（Ｈ３Ｎ２）に対するシアリダーゼ活性の阻害を示す。

【００４９】

【図４３】図４３は、ＦｃγＲＩＩＩａ（Ｆ１５８アレル）とＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。活性化は、Ｈ１Ｎ１インフルエンザ株Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染多重度（ＭＯＩ）６で感染させたＡ５４９細胞とともにインキュベートした後に評価した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加え、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ変異を有する比較用抗体「ＦＭ０８＿ＭＬＮＳ」と、陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【００５０】

【図４４Ａ】図４４Ａと４４Ｂは、ＩＡＶ（図４４Ａ）およびＩＢＶ（図４４Ｂ）のＮＡとともにインキュベートした後のＦｃγＲＩＩＩａ（Ｖ１５８アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶとＩＢＶのＮＡをコードするプラスミドが一過性にトランスフェクトされたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加えて陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【図４４Ａ－１】図４４Ａと４４Ｂは、ＩＡＶ（図４４Ａ）およびＩＢＶ（図４４Ｂ）のＮＡとともにインキュベートした後のＦｃγＲＩＩＩａ（Ｖ１５８アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶとＩＢＶのＮＡをコードするプラスミドが一過性にトランスフェクトされたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加えて陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【図４４Ｂ】図４４Ａと４４Ｂは、ＩＡＶ（図４４Ａ）およびＩＢＶ（図４４Ｂ）のＮＡとともにインキュベートした後のＦｃγＲＩＩＩａ（Ｖ１５８アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶとＩＢＶのＮＡをコードするプラスミドが一過性にトランスフェクトされたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。Ｆ

ＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加えて陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【００５１】

【図４５Ａ】図４５Ａと４５Ｂは、ＩＡＶ（図４５Ａ）およびＩＢＶ（図４５Ｂ）のＮＡとともにインキュベートした後のＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶとＩＢＶのＮＡをコードするプラスミドが一過性にトランスフェクトされたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加えて陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【図４５Ａ－１】図４５Ａと４５Ｂは、ＩＡＶ（図４５Ａ）およびＩＢＶ（図４５Ｂ）のＮＡとともにインキュベートした後のＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶとＩＢＶのＮＡをコードするプラスミドが一過性にトランスフェクトされたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加えて陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【図４５Ｂ】図４５Ａと４５Ｂは、ＩＡＶ（図４５Ａ）およびＩＢＶ（図４５Ｂ）のＮＡとともにインキュベートした後のＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶとＩＢＶのＮＡをコードするプラスミドが一過性にトランスフェクトされたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加えて陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【００５２】

【図４６】図４６は、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、またはＦＭ０８＿ＬＳで治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（Ｈ１Ｎ１）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（Ｈ３Ｎ２）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける体重減少の曲線下面積分析からの血清中のＩｇＧと比較した負の曲線下面積ピーク値（ＥＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）が示されている。フィッティングを目的として、ビヒクル群からの負ピークの面積は10^{-1}μｇ／ｍｌのＩｇＧ濃度で計算した。

【００５３】

【図４７Ａ】図４７Ａと４７Ｂは、ＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２Ｊマウスにおける ＦＮＩ３＿ＭＬＮＳ（図４７Ａの中の「ｍＡｂ－０３」）とＦＮＩ９＿ＭＬＮＳ（図４７Ａの中の「ｍＡｂ－０９」）の予防活性を評価するための生体内研究の設計を示す。図４７Ａは研究で使用した用量とウイルス株を示す。図４７Ｂは研究の時系列とエンドポイントを示す。

【図４７Ｂ】図４７Ａと４７Ｂは、ＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２Ｊマウスにおける ＦＮＩ３＿ＭＬＮＳ（図４７Ａの中の「ｍＡｂ－０３」）とＦＮＩ９＿ＭＬＮＳ（図４７Ａの中の「ｍＡｂ－０９」）の予防活性を評価するための生体内研究の設計を示す。図４７Ａは研究で使用した用量とウイルス株を示す。図４７Ｂは研究の時系列とエンドポイントを示す。

【００５４】

【図４８Ａ】図４８Ａ～４８Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｂ）、０．６ｍｇ

／ｋｇ（図４８Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４８Ａ－１】図４８Ａ～４８Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４８Ｂ】図４８Ａ～４８Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４８Ｂ－１】図４８Ａ～４８Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４８Ｃ】図４８Ａ～４８Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４８Ｃ－１】図４８Ａ～４８Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４８Ｄ】図４８Ａ～４８Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４８Ｄ－１】図４８Ａ～４８Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４８Ｄ）で投与した。ビヒクル対

照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【００５５】
【図４９Ａ】図４９Ａ～４９Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶ　Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４９Ａ－１】図４９Ａ～４９Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶ　Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４９Ｂ】図４９Ａ～４９Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶ　Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４９Ｂ－１】図４９Ａ～４９Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶ　Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４９Ｃ】図４９Ａ～４９Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶ　Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４９Ｃ－１】図４９Ａ～４９Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶ　Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４９Ｄ】図４９Ａ～４９Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶ　Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与

したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図４９Ｄ－１】図４９Ａ～４９Ｄは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＩＢＶのＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＩＢＶ　Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図４９Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【００５６】
【図５０Ａ】図５０Ａと５０Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）（図５０Ａ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）（図５０Ｂ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける感染から４～１４日目の体重減少を示す（体重の曲線下面積の変化として報告）。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの体重減少も測定した。
【図５０Ｂ】図５０Ａと５０Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９であらかじめ治療した後にＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）（図５０Ａ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）（図５０Ｂ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける感染から４～１４日目の体重減少を示す（体重の曲線下面積の変化として報告）。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの体重減少も測定した。
【００５７】
【図５１Ａ】図５１Ａと５１Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９で治療した後にＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）（図５１Ａ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）（図５１Ｂ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる生存率を示す。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの生存率も測定した。
【図５１Ｂ】図５１Ａと５１Ｂは、ＦＮＩ３またはＦＮＩ９で治療した後にＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）（図５１Ａ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）（図５１Ｂ）を感染させたＤＢＡ／２マウスにおける１５日間にわたる生存率を示す。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの生存率も測定した。
【００５８】
【図５２Ａ】図５２Ａと５２Ｂは、ＩＡＶとＩＢＶのＮＡにおけるＦＮＩ３エピトープの保存を示す。図５２Ａは、Ｈ１Ｎ２、Ｈ２Ｎ２、Ｈ３Ｎ２、およびＨ５Ｎ２のＩＡＶからのＮ２のＮＡ配列（ｎ＝６５，５２６２）（上）とＨ１Ｎ１とＨ５Ｎ１からのＮ１のＮＡ配列（Ｎ＝５８，９５４）（下）を比べた分析を示す。すべての配列が２０００年と２０２０年の間に単離された。酸性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン酸、グルタミン酸であり；塩基性アミノ酸に含まれるのは、アルギニン、ヒスチジン、リシンであり；疎水性アミノ酸に含まれるのは、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、アラニン、プロリンであり；中性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン、グルタミンであり；極性アミノ酸に含まれるのは、セリン、トレオニン、グリシン、チロシンである。図５２Ａの中で正方形に囲まれた残基は、図５２Ｂの下図に記載されているいくつかのアミノ酸を示す。図５２Ｂの中の表は、Ｎ２のＮＡの中の重要なＦＮＩ３の相互作用残基と、対応するＦＮＩ３のＣＤＲＨ３残基を示す。
【図５２Ｂ】図５２Ａと５２Ｂは、ＩＡＶとＩＢＶのＮＡにおけるＦＮＩ３エピトープの保存を示す。図５２Ａは、Ｈ１Ｎ２、Ｈ２Ｎ２、Ｈ３Ｎ２、およびＨ５Ｎ２のＩＡＶからのＮ２のＮＡ配列（ｎ＝６５，５２６２）（上）とＨ１Ｎ１とＨ５Ｎ１からのＮ１のＮＡ配列（Ｎ＝５８，９５４）（下）を比べた分析を示す。すべての配列が２０００年と２０２０年の間に単離された。酸性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン酸、グルタミン酸であり；塩基性アミノ酸に含まれるのは、アルギニン、ヒスチジン、リシンであり；疎水性アミノ酸に含まれるのは、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、アラニ

ン、プロリンであり；中性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン、グルタミンであり；極性アミノ酸に含まれるのは、セリン、トレオニン、グリシン、チロシンである。図５２Ａの中で正方形に囲まれた残基は、図５２Ｂの下図に記載されているいくつかのアミノ酸を示す。図５２Ｂの中の表は、Ｎ２のＮＡの中の重要なＦＮＩ３の相互作用残基と、対応するＦＮＩ３のＣＤＲＨ３残基を示す。

【００５９】

【図５３】図５３は、ＩＢＶのＮＡにおけるＦＮＩ３エピトープの保存を示す。Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８からのＩＢＶのＮＡ配列（図面中の「ＦｌｕＢ　Ｖｉｃｔｏｒｉａ」；Ｎ＝７，８１４；上）とＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００からのＩＢＶのＮＡ配列（図面中の「ＦｌｕＢ　Ｙａｍａｇａｔａ」；Ｎ＝１３，２４３；下）を比較して分析した。酸性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン酸、グルタミン酸であり；塩基性アミノ酸に含まれるのは、アルギニン、ヒスチジン、リシンであり；疎水性アミノ酸に含まれるのは、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、アラニン、プロリンであり；中性アミノ酸に含まれるのは、アスパラギン、グルタミンであり；極性アミノ酸に含まれるのは、セリン、トレオニン、グリシン、チロシンである。正方形に囲まれた残基は、ＩＡＶのＮ１／Ｎ２とＩＢＶの間で１００％保存されているＦＮＩ３のＨＣＤＲ３と相互作用する主要なＮＡ残基を示す。

【００６０】

【図５４Ａ】図５４Ａと５４Ｂは、ＳＣＩＤ　ｔｇ３２マウスにＭＬＮＳ　Ｆｃ変異を持つＦＮＩ抗体（ＦＮＩ３（「ＦＮＩ３－ＬＳ」）、ＦＮＩ９（「ＦＮＩ９－ＬＳ」）、ＦＮＩ１７（「ＦＮＩ１７－ＬＳ」）、ＦＮＩ１９（「ＦＮＩ１９－ＬＳ」））と、比較用抗体ＦＭ０８＿ＭＬＮＳを投与した後の３０日間にわたる生体内薬物動態を示す。濃度の経時変化（μｇ／ｍｌとして報告）が図５４Ａに示されている。図５４Ｂの中の表は、半減期（単位は日）、ＡＵＣ（単位は日×μｇ／ｍｌ）、クリアランス（単位はμｇ／ｍｌ）、および体積（単位はｍｌ）を示す。

【図５４Ｂ】図５４Ａと５４Ｂは、ＳＣＩＤ　ｔｇ３２マウスにＭＬＮＳ　Ｆｃ変異を持つＦＮＩ抗体（ＦＮＩ３（「ＦＮＩ３－ＬＳ」）、ＦＮＩ９（「ＦＮＩ９－ＬＳ」）、ＦＮＩ１７（「ＦＮＩ１７－ＬＳ」）、ＦＮＩ１９（「ＦＮＩ１９－ＬＳ」））と、比較用抗体ＦＭ０８＿ＭＬＮＳを投与した後の３０日間にわたる生体内薬物動態を示す。濃度の経時変化（μｇ／ｍｌとして報告）が図５４Ａに示されている。図５４Ｂの中の表は、半減期（単位は日）、ＡＵＣ（単位は日×μｇ／ｍｌ）、クリアランス（単位はμｇ／ｍｌ）、および体積（単位はｍｌ）を示す。

【００６１】

【図５５】図５５は、ヒト上皮２型（ＨＥＰ－２）細胞に対するＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の結合に多反応性が欠如していることを示す。

【００６２】

【図５６Ａ】図５６Ａ～５６Ｃは、ＦＮＩ抗体と結晶構造の研究に関するものであり、ＦＮＩ抗体の抗原結合断片（Ｆａｂ）ドメインとＮＡのドッキングを示す。図５６ＡはＮ２のＮＡ上のＦＮＩ３のドッキングを示す。図５６Ｂは、ＮＡにドッキングしている抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の重ね合わせを示す。図５６Ｃは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示す。ＮＡと相互作用するＣＤＲＨ３が、長方形によって強調されている。

【図５６Ｂ】図５６Ａ～５６Ｃは、ＦＮＩ抗体と結晶構造の研究に関するものであり、ＦＮＩ抗体の抗原結合断片（Ｆａｂ）ドメインとＮＡのドッキングを示す。図５６ＡはＮ２のＮＡ上のＦＮＩ３のドッキングを示す。図５６Ｂは、ＮＡにドッキングしている抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の重ね合わせを示す。図５６Ｃは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示す。ＮＡと相互作用するＣＤＲＨ３が、長方形によって強調されている。

【図５６Ｃ】図５６Ａ～５６Ｃは、ＦＮＩ抗体と結晶構造の研究に関するものであり、ＦＮＩ抗体の抗原結合断片（Ｆａｂ）ドメインとＮＡのドッキングを示す。図５６ＡはＮ２のＮＡ上のＦＮＩ３のドッキングを示す。図５６Ｂは、ＮＡにドッキングしている抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の重ね合わせを示す。図５６Ｃは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示す。ＮＡと相互作用するＣＤＲＨ３が、長方形によって強調されている。

【００６３】

【図５７Ａ】図５７Ａは、Ｎ２のＮＡとの複合体になったＦＮＩ１７の結晶構造を、軽鎖ＣＤＲ（Ｌ－１、Ｌ－２、Ｌ－３）と重鎖ＣＤＲ（Ｈ－１、Ｈ－２、Ｈ－３）の残基を含めて示す。Ｈ－ＣＤＲ３とＮ２のＮＡの相互作用が、右図に解像度を大きくして示されている。％の数値は、計算した結合エネルギーへの各残基の寄与を示す。

【図５７Ｂ】ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示す。ＮＡと相互作用するＶＨ残基Ｄ１０７とＲ１０６が長方形によって強調されている。

【００６４】

【図５８】図５８は、２００９年から２０１９年までのグループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶ内のＦＮＩ　ＮＡエピトープの中の上位５個の相互作用残基の保存を示す。

【００６５】

【図５９】図５９は、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８ウイルスに対するＦＮＩ９、オセルタミビル（ＯＳＥ）、および比較用抗体「ＦＭ０８」によるインビトロ中和活性を核タンパク質（ＮＰ）染色によって測定した結果を示す。計算したＩＣ５０（単位はｎＭ）、ＩＣ８０（単位はｎＭ）、および最大阻害（％で報告）が、グラフの下方に示されている。

【００６６】

【図６０】図６０は、ＦＮＩ１７バリアントＦＮＩ１７－ｖ１９（ＶＨ：配列番号１９９；ＶＬ：配列番号２０１）とＦＮＩ１９バリアントＦＮＩ１９－ｖ３（ＶＨ：配列番号２０３；ＶＬ：配列番号２０５）によるグループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、Ｖｉｃｔｏｒｉａ系統ＩＢＶ、およびＹａｍａｇａｔａ系統ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性のインビトロ阻害をＶｉｒｏＳｐｏｔマイクロ中和アッセイによって測定した結果を示す。長方形は、２４５位にグリコシル化を持つＮＡを示す。比較用抗体ＦＭ０８＿ＬＳによる中和も測定した。中和はＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告されている。

【００６７】

【図６１】図６１は、（Ｆｃの中にＧ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ変異を含む）「ＧＡＡＬＩＥ」ＦｃバリアントＦｃγＲＩＩＩａ（Ｆ１５８アレル）とＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。活性化は、Ｈ１Ｎ１インフルエンザ株Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染多重度（ＭＯＩ）６で感染させたＡ５４９細胞とともにインキュベートした後に評価した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加え、ＧＡＡＬＩＥ変異（接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９を調べた。比較用抗体「ＦＭ０８＿ＬＳ」と陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）も調べた。

【００６８】

【図６２】図６２は、ＩＡＶのＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおいてＦＭ０８＿ＬＳの予防活性をＦＮＩ３＿ＬＳおよびＦＮＩ９＿ＬＳと比較するための実験間生体内研究の設計を示す。表は、研究で使用した用量とウイルス株を示す。研究の時系列とエンドポイントは図２８Ｂに示されているのと同じである。実験Ａ（「Ｅｘｐ－Ａ」）からの体重データが

、図２９Ａ～２９Ｄ（ＦＮＩ３－ＬＳ、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４）、図３０Ａ～３０Ｄ（ＦＮＩ９－ＬＳ、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４）、図３１Ａ～３１Ｄ（ＦＮＩ３－ＬＳ、Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８）、および図３２Ａ～３２Ｄ（ＦＮＩ９－ＬＳ、Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８）に示されている。実験Ｂ（「Ｅｘｐ－Ｂ」）からの体重データが、図６３Ａ～６３Ｄ（ＦＭ０８＿ＬＳ、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４）と図６４Ａ～６４Ｄ（ＦＭ０８＿ＬＳ、Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８）に示されている。

【００６９】

【図６３Ａ】図６３Ａ～６３Ｄは、ＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図６３Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図６３Ｂ】図６３Ａ～６３Ｄは、ＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図６３Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図６３Ｃ】図６３Ａ～６３Ｄは、ＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図６３Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図６３Ｄ】図６３Ａ～６３Ｄは、ＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図６３Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図６３Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【００７０】

【図６４Ａ】図６４Ａ～６４Ｄは、ＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図６４Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図６４Ｂ】図６４Ａ～６４Ｄは、ＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図６４Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図６４Ｃ】図６４Ａ～６４Ｄは、ＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図６４Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｄ）で投与した。ビ

ヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図６４Ｄ】図６４Ａ～６４Ｄは、ＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ３Ｎ２Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１５日間にわたる体重の測定を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ（図６４Ａ）、２ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｂ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｃ）、または０．２ｍｇ／ｋｇ（図６４Ｄ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【００７１】
【図６５】図６５は、ＩＡＶのＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＦＮＩ１７－ＬＳとＦＭ０８＿ＬＳの予防活性を比較するための生体内研究の設計で使用する用量を示す。
【００７２】
【図６６Ａ】図６６Ａ～６６Ｄは、ＦＮＩ１７－ＬＳまたはＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１２日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を１ｍｇ／ｋｇ（図６６Ａ）、０．５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｂ）、０．２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｃ）、または０．１２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｄ）で投与した。
【図６６Ｂ】図６６Ａ～６６Ｄは、ＦＮＩ１７－ＬＳまたはＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１２日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を１ｍｇ／ｋｇ（図６６Ａ）、０．５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｂ）、０．２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｃ）、または０．１２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｄ）で投与した。
【図６６Ｃ】図６６Ａ～６６Ｄは、ＦＮＩ１７－ＬＳまたはＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１２日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を１ｍｇ／ｋｇ（図６６Ａ）、０．５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｂ）、０．２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｃ）、または０．１２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｄ）で投与した。
【図６６Ｄ】図６６Ａ～６６Ｄは、ＦＮＩ１７－ＬＳまたはＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１２日間にわたる体重の測定結果を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を１ｍｇ／ｋｇ（図６６Ａ）、０．５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｂ）、０．２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｃ）、または０．１２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｄ）で投与した。
【００７３】
【図６７】図６７は、ＦＮＩ１７－ＬＳまたはＦＭ０８＿ＬＳを用いた治療の後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１２日間にわたる生存率を示す。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスにおける生存率も測定した。
【００７４】
【図６８】図６８は、ＩＡＶのＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させた雌ＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるオセルタミビル（ＯＳＥ）の生物学的効力を評価するための生体内研究の設計を示す。時系列は、感染の時点、ＯＳＥ投与、および研究のエンドポイントを示す。ＯＳＥは、０日目、１０倍ＬＤ５０（５０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる２時間前に強制経口投与によって１０ｍｇ／ｋｇで投与した。ＯＳＥは、同じ用量で感染の６時間後に投与した後、感染の６日後まで１日に２回投与した。
【００７５】

【図６９】図６９は、オセルタミビル（ＯＳＥ）であらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１４日間にわたる体重の測定結果を示す。ビヒクル対照（Ｈ２Ｏ）であらかじめ治療したマウスの体重減少も測定した。

【００７６】

【図７０】図７０は、オセルタミビル（ＯＳＥ）を用いた治療の後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１４日間にわたる生存率を示す。ビヒクル対照（Ｈ２Ｏ）であらかじめ治療したマウスの生存率も測定した。

【００７７】

【図７１】図７１は、ＯＳＥを用いて治療し、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスからの肺ホモジェネートの中のウイルス力価を示す。肺組織を感染の２日後と４日後に回収した。力価は、組織１グラム当たりの５０％組織培養物感染用量（ＴＣＩＤ５０／ｇ）として報告されている。

【００７８】

【図７２Ａ】図７２Ａ～７２Ｂは、非変異共通祖先「ＵＣＡ」とアラインメントさせたＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨ（図７２Ａ）とＶＫ（図７２Ｂ）の酸配列を示す。

【図７２Ｂ】図７２Ａ～７２Ｂは、非変異共通祖先「ＵＣＡ」とアラインメントさせたＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨ（図７２Ａ）とＶＫ（図７２Ｂ）の酸配列を示す。

【００７９】

【図７３Ａ】図７３Ａ～７３Ｅは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３と１１個のＦＮＩ３バリアント（ＦＮＩ３－ｖ８～ＦＮＩ３－ｖ１８；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７３Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７３Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７３Ｃ）について示されている。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７３Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７３Ｅ）について示されている。

【図７３Ｂ】図７３Ａ～７３Ｅは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３と１１個のＦＮＩ３バリアント（ＦＮＩ３－ｖ８～ＦＮＩ３－ｖ１８；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７３Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７３Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７３Ｃ）について示されている。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７３Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７３Ｅ）について示されている。

【図７３Ｃ】図７３Ａ～７３Ｅは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３と１１個のＦＮＩ３バリアント（ＦＮＩ３－ｖ８～ＦＮＩ３－ｖ１８；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７３Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２

０１０からのＮＡ２（図７３Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７３Ｃ）について示されている。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７３Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７３Ｅ）について示されている。

【図７３Ｄ】図７３Ａ～７３Ｅは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３と１１個のＦＮＩ３バリアント（ＦＮＩ３－ｖ８～ＦＮＩ３－ｖ１８；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７３Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７３Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７３Ｃ）について示されている。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７３Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７３Ｅ）について示されている。

【図７３Ｅ】図７３Ａ～７３Ｅは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３と１１個のＦＮＩ３バリアント（ＦＮＩ３－ｖ８～ＦＮＩ３－ｖ１８；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７３Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７３Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７３Ｃ）について示されている。ＦＮＩ３とＦＮＩ３バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７３Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７３Ｅ）について示されている。

【００８０】

【図７４Ａ】図７４Ａ～７４Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ９と５個のＦＮＩ９バリアント（ＦＮＩ９－ｖ５～ＦＮＩ９－ｖ９；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ９とＦＮＩ９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７４Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７４Ｃ）について示されている。ＦＮＩ９とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７４Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７４Ｅ）について示されている。

【図７４Ｂ】図７４Ａ～７４Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ９と５個のＦＮＩ９バリアント（ＦＮＩ９－ｖ５～ＦＮＩ９－ｖ９；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ９とＦＮＩ９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７４Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７４Ｃ）について示されている。ＦＮＩ９とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７４Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７４Ｅ）について示されている。

【図７４Ｃ】図７４Ａ～７４Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ９と５個のＦＮＩ９バリアント（ＦＮＩ９－ｖ５～ＦＮＩ９－ｖ９；アミノ酸と核酸の配列につい

ては表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ９とＦＮＩ９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７４Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７４Ｃ）について示されている。ＦＮＩ９とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７４Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７４Ｅ）について示されている。

【図７４Ｄ】図７４Ａ～７４Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ９と５個のＦＮＩ９バリアント（ＦＮＩ９－ｖ５～ＦＮＩ９－ｖ９；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ９とＦＮＩ９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７４Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７４Ｃ）について示されている。ＦＮＩ９とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７４Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７４Ｅ）について示されている。

【図７４Ｅ】図７４Ａ～７４Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ９と５個のＦＮＩ９バリアント（ＦＮＩ９－ｖ５～ＦＮＩ９－ｖ９；アミノ酸と核酸の配列については表１と２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ９とＦＮＩ９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７４Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７４Ｃ）について示されている。ＦＮＩ９とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７４Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７４Ｅ）について示されている。

【００８１】

【図７５Ａ】図７５Ａ～７５Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１７と１１個のＦＮＩ１７バリアント（ＦＮＩ１７－ｖ６～ＦＮＩ１７－ｖ１６；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ１７とＦＮＩ１７バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７５Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７５Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７５Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１７とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７５Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７５Ｅ）について示されている。

【図７５Ｂ】図７５Ａ～７５Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１７と１１個のＦＮＩ１７バリアント（ＦＮＩ１７－ｖ６～ＦＮＩ１７－ｖ１６；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ１７とＦＮＩ１７バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７５Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７５Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７５Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１７とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７５Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７５Ｅ）について示されている。

【図７５Ｃ】図７５Ａ～７５Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１７と１

１個のＦＮＩ１７バリアント（ＦＮＩ１７－ｖ６～ＦＮＩ１７－ｖ１６；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ１７とＦＮＩ１７バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７５Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７５Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７５Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１７とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７５Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７５Ｅ）について示されている。

【図７５Ｄ】図７５Ａ～７５Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１７と１１個のＦＮＩ１７バリアント（ＦＮＩ１７－ｖ６～ＦＮＩ１７－ｖ１６；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ１７とＦＮＩ１７バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７５Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７５Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７５Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１７とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７５Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７５Ｅ）について示されている。

【図７５Ｅ】図７５Ａ～７５Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１７と１１個のＦＮＩ１７バリアント（ＦＮＩ１７－ｖ６～ＦＮＩ１７－ｖ１６；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）を示す。ＦＮＩ１７とＦＮＩ１７バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７５Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７５Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７５Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１７とバリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７５Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７５Ｅ）について示されている。

【００８２】

【図７６Ａ】図７６Ａ～７６Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１９と５個のＦＮＩ１９バリアント（ＦＮＩ１９－ｖ１～ＦＮＩ１９－ｖ５；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７６Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７６Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７６Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７６Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７６Ｅ）について示されている。

【図７６Ｂ】図７６Ａ～７６Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１９と５個のＦＮＩ１９バリアント（ＦＮＩ１９－ｖ１～ＦＮＩ１９－ｖ５；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７６Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７６Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７６Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７６Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７６Ｅ）について示されている。

【図７６Ｃ】図７６Ａ～７６Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１９と５個のＦＮＩ１９バリアント（ＦＮＩ１９－ｖ１～ＦＮＩ１９－ｖ５；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７６Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７６Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７６Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７６Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７６Ｅ）について示されている。

【図７６Ｄ】図７６Ａ～７６Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１９と５個のＦＮＩ１９バリアント（ＦＮＩ１９－ｖ１～ＦＮＩ１９－ｖ５；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７６Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７６Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７６Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７６Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７６Ｅ）について示されている。

【図７６Ｅ】図７６Ａ～７６Ｅは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ１９と５個のＦＮＩ１９バリアント（ＦＮＩ１９－ｖ１～ＦＮＩ１９－ｖ５；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）によるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶのＨ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１（図７６Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２（図７６Ｂ）、およびＨ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９（図７６Ｃ）について示されている。ＦＮＩ１９とＦＮＩ１９バリアントの中和活性が、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ２（図７６Ｄ）とＢ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ７（図７６Ｅ）について示されている。

【００８３】

【図７７Ａ】図７７Ａ～７７Ｄは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３バリアント、ＦＮＩ９バリアント、ＦＮＩ１７バリアント、およびＦＮＩ１９バリアントの結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。図７７Ａは、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７からのＮ１、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ１、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５ＹからのＮ１への結合を示す。図７７Ｂは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９からのＮ２、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７からのＮ２、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２への結合を示す。図７７Ｃは、Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３、Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６、およびＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７への結合を示す。図７７Ｄは、Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）への結合を示す。

【図７７Ａ－１】図７７Ａ～７７Ｄは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３バリアント、ＦＮＩ９バリアント、ＦＮＩ１７バリアント、およびＦＮＩ１９バリアントの結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。図７７Ａは、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７からのＮ１、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ１、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５ＹからのＮ１への結合を示す。図７７Ｂは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９

からのＮ２、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７からのＮ２、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２への結合を示す。図７７Ｃは、Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３、Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６、およびＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７への結合を示す。図７７Ｄは、Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）への結合を示す。

【図７７Ｂ】図７７Ａ～７７Ｄは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３バリアント、ＦＮＩ９バリアント、ＦＮＩ１７バリアント、およびＦＮＩ１９バリアントの結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。図７７Ａは、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７からのＮ１、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ１、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙからの Ｎ１への結合を示す。図７７Ｂは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９からのＮ２、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７からのＮ２、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２への結合を示す。図７７Ｃは、Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３、Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６、およびＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７への結合を示す。図７７Ｄは、Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）への結合を示す。

【図７７Ｂ－１】図７７Ａ～７７Ｄは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３バリアント、ＦＮＩ９バリアント、ＦＮＩ１７バリアント、およびＦＮＩ１９バリアントの結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。図７７Ａは、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７からのＮ１、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ１、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙからの Ｎ１への結合を示す。図７７Ｂは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９からのＮ２、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７からのＮ２、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２への結合を示す。図７７Ｃは、Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３、Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６、およびＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７への結合を示す。図７７Ｄは、Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）への結合を示す。

【図７７Ｃ】図７７Ａ～７７Ｄは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３バリアント、ＦＮＩ９バリアント、ＦＮＩ１７バリアント、およびＦＮＩ１９バリアントの結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。図７７Ａは、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７からのＮ１、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ１、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙからの Ｎ１への結合を示す。図７７Ｂは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９からのＮ２、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７からのＮ２、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２への結合を示す。図７７Ｃは、Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３、Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６、およびＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７への結合を示す。図７７Ｄは、Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）への結合を示す。

【図７７Ｃ－１】図７７Ａ～７７Ｄは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３バリアント、ＦＮＩ９バリアント、ＦＮＩ１７バリアント、およびＦＮＩ１９バリアントの結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。図７７Ａは、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７からのＮ１、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ

１、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５ＹからのＮ１への結合を示す。図７７Ｂは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９からのＮ２、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７からのＮ２、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２への結合を示す。図７７Ｃは、Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３、Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６、およびＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７への結合を示す。図７７Ｄは、Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）への結合を示す。

【図７７Ｄ】図７７Ａ～７７Ｄは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３バリアント、ＦＮＩ９バリアント、ＦＮＩ１７バリアント、およびＦＮＩ１９バリアントの結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。図７７Ａは、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７からのＮ１、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ１、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５ＹからのＮ１への結合を示す。図７７Ｂは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９からのＮ２、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７からのＮ２、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２への結合を示す。図７７Ｃは、Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３、Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６、およびＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７への結合を示す。図７７Ｄは、Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）への結合を示す。

【図７７Ｄ－１】図７７Ａ～７７Ｄは、ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３バリアント、ＦＮＩ９バリアント、ＦＮＩ１７バリアント、およびＦＮＩ１９バリアントの結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。図７７Ａは、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７からのＮ１、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ１、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５ＹからのＮ１への結合を示す。図７７Ｂは、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９からのＮ２、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７からのＮ２、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２への結合を示す。図７７Ｃは、Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３、Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６、およびＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７への結合を示す。図７７Ｄは、Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）への結合を示す。

【００８４】

【図７８Ａ】図７８Ａ～７８Ｅは、いくつかのＦＮＩ抗体の追加の特徴を示す。図７８Ａは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨのアミノ酸配列と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示しており、その中の長方形は、ＵＣＡ配列の中の正に帯電した残基Ｌｙｓ１３およびＬｙｓ１９と、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中の同じ位置にある対応する残基を示す。ＰｙＭＯＬを用いて作成した全表面電荷地図が、ＦＮＩ３（図７８Ｂ）、ＦＮＩ９（図７８Ｃ）、ＦＮＩ１７（図７８Ｄ）、およびＦＮＩ１９（図７８Ｅ）について、ｐＫ値および解像度（Åで報告）とともに示されている。

【図７８Ｂ】図７８Ａ～７８Ｅは、いくつかのＦＮＩ抗体の追加の特徴を示す。図７８Ａは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨのアミノ酸配列と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示しており、その中の長方形は、ＵＣＡ配列の中の正に帯電した残基Ｌｙｓ１３およびＬｙｓ１９と、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中の同じ位置にある対応する残基を示す。ＰｙＭＯＬを用いて作成した全表面電荷地図が、ＦＮＩ３（図７８Ｂ）、ＦＮＩ９（図７８Ｃ

）、ＦＮＩ１７（図７８Ｄ）、およびＦＮＩ１９（図７８Ｅ）について、ｐＫ値および解像度（Åで報告）とともに示されている。
【図７８Ｃ】図７８Ａ～７８Ｅは、いくつかのＦＮＩ抗体の追加の特徴を示す。図７８Ａは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨのアミノ酸配列と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示しており、その中の長方形は、ＵＣＡ配列の中の正に帯電した残基Ｌｙｓ１３およびＬｙｓ１９と、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中の同じ位置にある対応する残基を示す。ＰｙＭＯＬを用いて作成した全表面電荷地図が、ＦＮＩ３（図７８Ｂ）、ＦＮＩ９（図７８Ｃ）、ＦＮＩ１７（図７８Ｄ）、およびＦＮＩ１９（図７８Ｅ）について、ｐＫ値および解像度（Åで報告）とともに示されている。
【図７８Ｄ】図７８Ａ～７８Ｅは、いくつかのＦＮＩ抗体の追加の特徴を示す。図７８Ａは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨのアミノ酸配列と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示しており、その中の長方形は、ＵＣＡ配列の中の正に帯電した残基Ｌｙｓ１３およびＬｙｓ１９と、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中の同じ位置にある対応する残基を示す。ＰｙＭＯＬを用いて作成した全表面電荷地図が、ＦＮＩ３（図７８Ｂ）、ＦＮＩ９（図７８Ｃ）、ＦＮＩ１７（図７８Ｄ）、およびＦＮＩ１９（図７８Ｅ）について、ｐＫ値および解像度（Åで報告）とともに示されている。
【図７８Ｅ】図７８Ａ～７８Ｅは、いくつかのＦＮＩ抗体の追加の特徴を示す。図７８Ａは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨのアミノ酸配列と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアミノ酸配列のアラインメントを示しており、その中の長方形は、ＵＣＡ配列の中の正に帯電した残基Ｌｙｓ１３およびＬｙｓ１９と、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中の同じ位置にある対応する残基を示す。ＰｙＭＯＬを用いて作成した全表面電荷地図が、ＦＮＩ３（図７８Ｂ）、ＦＮＩ９（図７８Ｃ）、ＦＮＩ１７（図７８Ｄ）、およびＦＮＩ１９（図７８Ｅ）について、ｐＫ値および解像度（Åで報告）とともに示されている。
【００８５】
【図７９Ａ】図７９Ａ～７９Ｂは、ｔｇ３２マウスにおけるＦＮＩ１７－ＬＳ、ＦＮＩ１９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ｖ１９－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ｖ３－ＬＳのｐＫデータを示す。マウスに５ｍｇ／ｋｇの抗体を静脈内注射した。図７９Ａの中の表は、ＦＮＩ１７－ＬＳとＦＮＩ１９－ＬＳ（実験１「ＰＫ１」）、およびＦＮＩ１７－ｖ１９－ＬＳとＦＮＩ１９－ｖ３－ＬＳ（実験２「ＰＫ２」）について、半減期、曲線下面積（ＡＵＣ）、定常状態クリアランス（ＣＬｓｓ）、および分析した全体積（体積）の実験間の値を示す。図７９Ｂは、ＦＮＩ１７－ＬＳ、ＦＮＩ１９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ｖ１９－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ｖ３－ＬＳに関する平均半減期（日を単位として報告）と標準誤差を示す。
【図７９Ｂ】図７９Ａ～７９Ｂは、ｔｇ３２マウスにおけるＦＮＩ１７－ＬＳ、ＦＮＩ１９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ｖ１９－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ｖ３－ＬＳのｐＫデータを示す。マウスに５ｍｇ／ｋｇの抗体を静脈内注射した。図７９Ａの中の表は、ＦＮＩ１７－ＬＳとＦＮＩ１９－ＬＳ（実験１「ＰＫ１」）、およびＦＮＩ１７－ｖ１９－ＬＳとＦＮＩ１９－ｖ３－ＬＳ（実験２「ＰＫ２」）について、半減期、曲線下面積（ＡＵＣ）、定常状態クリアランス（ＣＬｓｓ）、および分析した全体積（体積）の実験間の値を示す。図７９Ｂは、ＦＮＩ１７－ＬＳ、ＦＮＩ１９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ｖ１９－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ｖ３－ＬＳに関する平均半減期（日を単位として報告）と標準誤差を示す。
【００８６】
【図８０】図８０は、ＩＡＶまたはＩＢＶを感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＬＳの予防活性をオセルタミビル（ＯＳＥ）と比べて評価するための生体内研究の設計を示す。ＬＤ９０（９０％致死量）で感染させる２４時間前のマウスにＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＬＳ（９、３、０．９、または０．３ＭＰＫ）をあらかじめ投与した。ＯＳＥは、感染の２時間前からチャレンジの３または４日後まで、１０ｍｇ／ｋｇで毎日経口投与した。マウスにＩＡＶ（Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔ

ｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８）またはＩＢＶ（Ｂ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ））またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ））を投与した。ＦｃγＲと補体による結合を消失させるＦｃ変異を含有するＦＮＩ１７－ｖ１９の１つのバージョン（ＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＧＲＬＲ）も、ＩＡＶウイルス（Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８）を投与する群において調べた。感染の３日後に安楽死させたマウスで肺プラーク形成単位（ＰＦＵ）を評価した。

【００８７】

【図８１Ａ】図８１Ａ～８１Ｄは、感染３日後に安楽死させた図８０に記載されている生体内研究からのＢＡＬＢ／ｃマウスにおける肺ウイルス力価を示す。Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図８１Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図８１Ｂ）とＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ；図８１Ｃ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ；図８１Ｄ）を感染させた後の肺ウイルス力価が示されている。

【図８１Ｂ】図８１Ａ～８１Ｄは、感染３日後に安楽死させた図８０に記載されている生体内研究からのＢＡＬＢ／ｃマウスにおける肺ウイルス力価を示す。Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図８１Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図８１Ｂ）とＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ；図８１Ｃ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ；図８１Ｄ）を感染させた後の肺ウイルス力価が示されている。

【図８１Ｃ】図８１Ａ～８１Ｄは、感染３日後に安楽死させた図８０に記載されている生体内研究からのＢＡＬＢ／ｃマウスにおける肺ウイルス力価を示す。Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図８１Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図８１Ｂ）とＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ；図８１Ｃ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ；図８１Ｄ）を感染させた後の肺ウイルス力価が示されている。

【図８１Ｄ】図８１Ａ～８１Ｄは、感染３日後に安楽死させた図８０に記載されている生体内研究からのＢＡＬＢ／ｃマウスにおける肺ウイルス力価を示す。Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図８１Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図８１Ｂ）とＩＢＶのＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ；図８１Ｃ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ；図８１Ｄ）を感染させた後の肺ウイルス力価が示されている。

【００８８】

【図８２】図８２は、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたヒト化ＦｃγＲマウスにおけるＦＮＩ１７－ｖ１９の予防活性を評価するための生体内研究の設計を示す。５倍ＬＤ５０（５０％致死量の５倍）で感染させる２４時間前にマウスに抗体を投与した。

【００８９】

【図８３Ａ】図８３Ａ～８３Ｃは、ＦＮＩ１７－ｖ１９であらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたヒト化ＦｃｇＲマウスにおける１４日間にわたる体重の測定結果を示す。５倍ＬＤ５０のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を０．９ｍｇ／ｋｇ（図８３Ａ）、０．３ｍｇ／ｋｇ（図８３Ｂ）、または０．０９ｍｇ／ｋｇ（図８３Ｃ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。

【図８３Ｂ】図８３Ａ～８３Ｃは、ＦＮＩ１７－ｖ１９であらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたヒト化ＦｃｇＲマウスにおける１４日間にわたる体重の測定結果を示す。５倍ＬＤ５０のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を０．９ｍｇ／ｋｇ（図８３Ａ）、０．３ｍｇ／ｋｇ（図８３Ｂ）、または０．０９ｍｇ／ｋｇ（図８３Ｃ）で投与した。ビヒクル対照を投

与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【図８３Ｃ】図８３Ａ～８３Ｃは、ＦＮＩ１７－ｖ１９であらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたヒト化ＦｃｇＲマウスにおける１４日間にわたる体重の測定結果を示す。５倍ＬＤ５０のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を０．９ｍｇ／ｋｇ（図８３Ａ）、０．３ｍｇ／ｋｇ（図８３Ｂ）、または０．０９ｍｇ／ｋｇ（図８３Ｃ）で投与した。ビヒクル対照を投与したマウスの体重も測定した（各図面中の左のグラフ）。
【００９０】
【図８４】図８４は、ＦＮＩ１７－ｖ１９であらかじめ治療した図８２に記載されている研究からのヒト化ＦｃγＲマウスからの血清中のヒトＩｇＧの感染前濃度を示す。５倍ＬＤ５０のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる２時間前にマウスから血清を回収した。
【００９１】
【図８５】図８５は、ＦＮＩ抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９と、ＮＡ上にあってシアル酸との相互作用に関与する高度に保存された残基の間の結合エネルギーを示す。
【００９２】
【図８６】図８６は、Ｈ１Ｎ１ブタユーラシア類トリ型（ＥＡ）株であるＡ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８を感染させた哺乳類細胞の表面に発現したＮＡへのＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。モック抗体染色が陰性対照として示されている。
【図８６－１】図８６は、Ｈ１Ｎ１ブタユーラシア類トリ型（ＥＡ）株であるＡ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８を感染させた哺乳類細胞の表面に発現したＮＡへのＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の結合をフローサイトメトリーによって測定した結果を示す。モック抗体染色が陰性対照として示されている。
【００９３】
【図８７Ａ】図８７Ａ～８７Ｄは、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ３　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｊａｌｉｓｃｏ／ＰＡＶＸ１７１７０／２０１７　ＩＡＶ（図８７Ａ）、グループＩＩ　Ｈ５Ｎ６　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｓｕｚｈｏｕ／ｊ６／２０１９　ＩＡＶ（図８７Ｂ）、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ７　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６２１５７２／０３　ＩＡＶ（図８７Ｃ）、およびグループＩ　Ｈ５Ｎ８　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｒｕｓｓｉａ／３－２９／２０２０　ＩＡＶ（図８７Ｄ）のＮＡに対するＦＮＩ１７－ｖ１９またはＯＳＥによるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。
【図８７Ｂ】図８７Ａ～８７Ｄは、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ３　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｊａｌｉｓｃｏ／ＰＡＶＸ１７１７０／２０１７　ＩＡＶ（図８７Ａ）、グループＩＩ　Ｈ５Ｎ６　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｓｕｚｈｏｕ／ｊ６／２０１９　ＩＡＶ（図８７Ｂ）、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ７　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６２１５７２／０３　ＩＡＶ（図８７Ｃ）、およびグループＩ　Ｈ５Ｎ８　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｒｕｓｓｉａ／３－２９／２０２０　ＩＡＶ（図８７Ｄ）のＮＡに対するＦＮＩ１７－ｖ１９またはＯＳＥによるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。
【図８７Ｃ】図８７Ａ～８７Ｄは、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ３　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｊａｌｉｓｃｏ／ＰＡＶＸ１７１７０／２０１７　ＩＡＶ（図８７Ａ）、グループＩＩ　Ｈ５Ｎ６　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｓｕｚｈｏｕ／ｊ６／２０１９　ＩＡＶ（図８７Ｂ）、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ７　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６２１５７２／０３　ＩＡＶ（図８７Ｃ）、およびグループＩ　Ｈ５Ｎ８　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｒｕｓｓｉａ／３－２９／２０２０　ＩＡＶ（図８７Ｄ）のＮＡに対するＦＮＩ１７－ｖ１９またはＯＳＥによるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。

【図８７Ｄ】図８７Ａ～８７Ｄは、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ３　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｊａｌｉｓｃｏ／ＰＡＶＸ１７１７０／２０１７　ＩＡＶ（図８７Ａ）、グループＩＩ　Ｈ５Ｎ６　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｓｕｚｈｏｕ／ｊ６／２０１９　ＩＡＶ（図８７Ｂ）、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ７　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６２１５７２／０３　ＩＡＶ（図８７Ｃ）、およびグループＩ　Ｈ５Ｎ８　Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／Ｒｕｓｓｉａ／３－２９／２０２０　ＩＡＶ（図８７Ｄ）のＮＡに対するＦＮＩ１７－ｖ１９またはＯＳＥによるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ））を示す。

【００９４】

【図８８】図８８は、Ｎ９のＮＡへのＦＮＩ３、ＦＮＩ９、およびＦＮＩ１７の結合動態をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した結果を示す。ＫＤはｋｄｉｓ／ｋｏｎの比から計算した（ただしｋｄｉｓは（１／秒）として計算した解離であり、ｋｏｎは（１／Ｍ秒）として計算した会合である）。

【００９５】

【図８９】図８９は、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ９　Ａ／Ａｎｈｕｉ／１／２０１３　ＩＡＶのＮＡに対するＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、ＦＮＩ１７－ｖ１９、ＦＮＩ１９、およびＦＮＩ１９－ｖ３によるシアリダーゼ活性（単位はｎｇ／ｍｌ）のインビトロ阻害を示す。

【００９６】

【図９０】図９０は、グループＩＩ　Ｈ７Ｎ９　Ａ／Ａｎｈｕｉ／１／２０１３　ＩＡＶとともにインキュベートした後のＦｃγＲＩＩＩａ（Ｖ１５８アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、Ａ／Ａｎｈｕｉ／１／２０１３　ＩＡＶからのＮ９をコードするプラスミドを一過性にトランスフェクトしたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加えて陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）を調べた。

【００９７】

【図９１Ａ】図９１Ａ～９１Ｂは、２００７年から２０１９年までのグループＩ　Ｈ１Ｎ１　ＩＡＶ（図９１Ａ）とグループＩＩ　Ｈ３Ｎ２　ＩＡＶ（図９１Ｂ）のＦＮＩ　ＮＡ結合部位の中にあるＯＳＥ耐性変異の割合を示す。

【図９１Ｂ】図９１Ａ～９１Ｂは、２００７年から２０１９年までのグループＩ　Ｈ１Ｎ１　ＩＡＶ（図９１Ａ）とグループＩＩ　Ｈ３Ｎ２　ＩＡＶ（図９１Ｂ）のＦＮＩ　ＮＡ結合部位の中にあるＯＳＥ耐性変異の割合を示す。

【００９８】

【図９２Ａ】図９２Ａ～９２Ｂは、場合により１つ以上のＯＳＥ耐性変異を持つグループＩ　Ｈ１Ｎ１　ＩＡＶ株（図９２Ａ）とグループＩＩ　Ｈ３Ｎ２　ＩＡＶ株（図９２Ｂ）に対するＦＮＩ１７、ＦＮＩ１９、およびオセルタミビル（ＯＳＥ）によるインビトロ中和活性を示す。図９２Ａは、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図面中の「ＰＲ８」）とＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９（図面中の「Ｃａｌ／０９」）のほか、逆遺伝学でＯＳＥ耐性変異Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９Ｄ、またはＳ２４７ＮとＨ２７５Ｙの両方を持つように操作されたＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９に対する活性を示す。図９２Ｂは、Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図面中の「ＨＫ／６８」）と、逆遺伝学でＯＳＥ耐性変異Ｉ２２２ＶまたはＮ２９４Ｓを持つように操作されたＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８に対する活性を示す。

【図９２Ｂ】図９２Ａ～９２Ｂは、場合により１つ以上のＯＳＥ耐性変異を持つグループＩ　Ｈ１Ｎ１　ＩＡＶ株（図９２Ａ）とグループＩＩ　Ｈ３Ｎ２　ＩＡＶ株（図９２Ｂ）に対するＦＮＩ１７、ＦＮＩ１９、およびオセルタミビル（ＯＳＥ）によるインビトロ中和活性を示す。図９２Ａは、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図面中の「ＰＲ８」）とＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９（図面中の「Ｃａｌ／０９」）のほか、逆遺伝学でＯＳＥ耐性変異Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９Ｄ、またはＳ２４７ＮとＨ２７５Ｙの

両方を持つように操作されたＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９に対する活性を示す。図９２Ｂは、Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図面中の「ＨＫ／６８」）と、逆遺伝学でＯＳＥ耐性変異Ｉ２２２ＶまたはＮ２９４Ｓを持つように操作されたＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８に対する活性を示す。

【００９９】

【図９３】図９３は、Ｎ１＿Ｖｉｃ＿２０１９、Ｎ２＿ＨＫ＿２０１９、Ｂ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）（図面中の「Ｂ／Ｐｈｕｋｅｔ＿２０１３（Ｙａｍ）」）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）（図面中の「Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ＿２００４（Ｖｉｃ）」）、およびＢ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）（図面中の「Ｂ／Ｗａｓｈ＿２０１９（Ｖｉｃ）」）からのＮＡに対するＦＮＩ１７－ｖ１９の結合をフローサイトメトリーによって測定し、平均蛍光強度（ＭＦＩ）で報告した結果を示す。細胞を陰性対照としてモック染色した。

【０１００】

【図９４Ａ】図９４Ａ～９４Ｂは、さまざまな用量のＦＮＩ１７またはＯＳＥを用いて治療し、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９４Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９４Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスからの肺ホモジェネートの中のウイルス力価を示す。肺組織は、感染の４日後（図９４Ａ）または３日後（図９４Ｂ）に回収した。図９４Ａでは、力価は組織１グラム当たりのｌｏｇ５０％組織培養物感染用量（Ｌｏｇ　ＴＣＩＤ５０／ｇ）として報告されている。図９４Ｂでは、力価は組織１グラム当たりのｌｏｇプラーク形成単位（Ｌｏｇ　ｐｆｕ／ｇ）として報告されている。図９４Ａと９４Ｂでは、グラフの中に左から右へと配置されているドットプロットは、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する。例えばビヒクルはグラフの中の最も左側のドットのクラスターであり、ＯＳＥはグラフの中の最も右側のドットのクラスターである。

【図９４Ｂ】図９４Ａ～９４Ｂは、さまざまな用量のＦＮＩ１７またはＯＳＥを用いて治療し、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９４Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９４Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスからの肺ホモジェネートの中のウイルス力価を示す。肺組織は、感染の４日後（図９４Ａ）または３日後（図９４Ｂ）に回収した。図９４Ａでは、力価は組織１グラム当たりのｌｏｇ５０％組織培養物感染用量（Ｌｏｇ　ＴＣＩＤ５０／ｇ）として報告されている。図９４Ｂでは、力価は組織１グラム当たりのｌｏｇプラーク形成単位（Ｌｏｇ　ｐｆｕ／ｇ）として報告されている。図９４Ａと９４Ｂでは、グラフの中に左から右へと配置されているドットプロットは、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する。例えばビヒクルはグラフの中の最も左側のドットのクラスターであり、ＯＳＥはグラフの中の最も右側のドットのクラスターである。

【０１０１】

【図９５Ａ】図９５Ａ～９５Ｂは、感染の０日目から１４日後までの体重減少（負の曲線下面積ピーク値として報告）を示しており、示されている用量のＦＮＩ１７またはＯＳＥを用いて治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９５Ａ）またはＨ３Ｎ２Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９５Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける体重減少の曲線下面積分析に由来する。図９５Ａと９５Ｂでは、グラフの中に左から右へと配置されているドットプロットと棒は、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する。例えばビヒクルはグラフの中の最も左側のドットのクラスター（と付随する棒）であり、ＯＳＥはグラフの中の最も右側のドットのクラスター（と付随する棒）である。

【図９５Ｂ】図９５Ａ～９５Ｂは、感染の０日目から１４日後までの体重減少（負の曲線下面積ピーク値として報告）を示しており、示されている用量のＦＮＩ１７またはＯＳＥを用いて治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９５Ａ）またはＨ３Ｎ２Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９５Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃ

マウスにおける体重減少の曲線下面積分析に由来する。図９５Ａと９５Ｂでは、グラフの中に左から右へと配置されているドットプロットと棒は、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する。例えばビヒクルはグラフの中の最も左側のドットのクラスター（と付随する棒）であり、ＯＳＥはグラフの中の最も右側のドットのクラスター（と付随する棒）である。

【０１０２】

【図９６Ａ】図９６Ａ～９６Ｂは、ＦＮＩ１７またはＯＳＥを用いて治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９６Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９６Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける体重減少の曲線下面積分析からの血清中のＩｇＧと比較した負の曲線下面積ピーク値が示されている。ＩＣ５０、ＩＣ７０、およびＩＣ９０はμｇ／ｍｌで報告されている。

【図９６Ｂ】図９６Ａ～９６Ｂは、ＦＮＩ１７またはＯＳＥを用いて治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９６Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９６Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける体重減少の曲線下面積分析からの血清中のＩｇＧと比較した負の曲線下面積ピーク値が示されている。ＩＣ５０、ＩＣ７０、およびＩＣ９０はμｇ／ｍｌで報告されている。

【０１０３】

【図９７Ａ】図９７Ａ～９７Ｂは、ＦＮＩ１７またはＯＳＥを用いて治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９７Ａ）またはＨ３Ｎ２Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９７Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスについてパルスオキシメータで測定したときの血液中の酸素飽和を示す（末梢毛細血管酸素飽和（SpO_2）で報告）。図９７Ａと９７Ｂでは、グラフの中に左から右へと配置されている５本の棒からなる各群（と、関連するドットプロットクラスター）は、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する。例えばビヒクルは棒の各セットのうちの最も左側の棒であり、ＯＳＥは棒の各セットのうちの最も右側の棒である。

【図９７Ｂ】図９７Ａ～９７Ｂは、ＦＮＩ１７またはＯＳＥを用いて治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９７Ａ）またはＨ３Ｎ２Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９７Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスについてパルスオキシメータで測定したときの血液中の酸素飽和を示す（末梢毛細血管酸素飽和（SpO_2）で報告）。図９７Ａと９７Ｂでは、グラフの中に左から右へと配置されている５本の棒からなる各群（と、関連するドットプロットクラスター）は、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する。例えばビヒクルは棒の各セットのうちの最も左側の棒であり、ＯＳＥは棒の各セットのうちの最も右側の棒である。

【０１０４】

【図９８Ａ】図９８Ａ～９８Ｂは、ＦＮＩ１７で治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９８Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９８Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける（感染してから８日目の）酸素飽和と（感染してから４日目の）ウイルス肺力価の間の相関を示す。ピアソン相関を計算して相関を定量した。

【図９８Ｂ】図９８Ａ～９８Ｂは、ＦＮＩ１７で治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図９８Ａ）またはＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図９８Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける（感染してから８日目の）酸素飽和と（感染してから４日目の）ウイルス肺力価の間の相関を示す。ピアソン相関を計算して相関を定量した。

【０１０５】

【図９９Ａ】図９９Ａ～９９Ｃは、３匹の個別のマウス（「１５０１」～「１５０３」；「２５０１」～「２５０３」）に関するＦＮＩ１７－ｖ１９とＦＮＩ１９－ｖ３の生体内薬物動態を示す。個別のマウスに関する１５００時間にわたるデータがＦＮＩ１７－ｖ１９（図９９Ａ）とＦＮＩ１９ｖ３（図９９Ｂ）による治療群について示されており、図９９Ｃには６４日間にわたってまとめられている。

【図９９Ｂ】図９９Ａ～９９Ｃは、３匹の個別のマウス（「１５０１」～「１５０３」；「２５０１」～「２５０３」）に関するＦＮＩ１７－ｖ１９とＦＮＩ１９－ｖ３の生体内薬物動態を示す。個別のマウスに関する１５００時間にわたるデータがＦＮＩ１７－ｖ１９（図９９Ａ）とＦＮＩ１９ｖ３（図９９Ｂ）による治療群について示されており、図９９Ｃには６４日間にわたってまとめられている。
【図９９Ｃ】図９９Ａ～９９Ｃは、３匹の個別のマウス（「１５０１」～「１５０３」；「２５０１」～「２５０３」）に関するＦＮＩ１７－ｖ１９とＦＮＩ１９－ｖ３の生体内薬物動態を示す。個別のマウスに関する１５００時間にわたるデータがＦＮＩ１７－ｖ１９（図９９Ａ）とＦＮＩ１９ｖ３（図９９Ｂ）による治療群について示されており、図９９Ｃには６４日間にわたってまとめられている。
【０１０６】
【図１００】図１００は、マウスで評価したＦＮＩ１７－ｖ１９とＦＮＩ１９－ｖ３の生体内薬物動態特性のまとめである。ＦＭ０８＿ＬＳが比較用抗体として示されている。
【０１０７】
【図１０１Ａ】図１０１Ａ～１０１Ｂは、６，０００個のヒト膜タンパク質のアレイを用いて測定したとき、ＦＮＩ１７－ｖ１９（図１０１Ａ）とＦＮＩ１９－ｖ３（図１０１Ｂ）によるオフターゲット結合が欠如していることを示す。
【図１０１Ｂ】図１０１Ａ～１０１Ｂは、６，０００個のヒト膜タンパク質のアレイを用いて測定したとき、ＦＮＩ１７－ｖ１９（図１０１Ａ）とＦＮＩ１９－ｖ３（図１０１Ｂ）によるオフターゲット結合が欠如していることを示す。
【０１０８】
【図１０２】図１０２は、非Ｇｏｏｄ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒａｃｔｉｃｅ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｒｏｓｓ Ｒｅａｃｔｉｖｉｔｙ Ｔｅｓｔｉｎｇ（非ＧＬＰ－ＴＣＲ）を利用して測定したとき、ヒト組織においてＦＮＩ１７－ｖ１９とＦＮＩ１９－ｖ３による特異的陽性染色が欠如していることを示す。ＩｇＧを調べてバックグラウンド染色を評価した。
【０１０９】
【図１０３Ａ】図１０３Ａ～１０３Ｃは、（Ｆｃの中にＧ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ変異を含む）「ＧＡＡＬＩＥ」ＦｃバリアントによるＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶ（図１０３ＡではＨ１Ｎ１ Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９；図１０３ＢではＨ３Ｎ２ Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８）とＩＢＶ（図１０３ＣではＢ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４）のＮＡをコードするプラスミドを一過性にトランスフェクトしたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加え、ＧＡＡＬＩＥ変異（図面の中で接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９を調べた。比較用抗体「ＦＭ０８＿ＬＳ」と陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）も調べた。ＦＭ０８＿ＬＳとＦＹ１－ＧＲＬＲは図１０３Ａ～１０３Ｃの中で最低の測定値を持っていた。
【図１０３Ｂ】図１０３Ａ～１０３Ｃは、（Ｆｃの中にＧ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ変異を含む）「ＧＡＡＬＩＥ」ＦｃバリアントによるＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶ（図１０３ＡではＨ１Ｎ１ Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９；図１０３ＢではＨ３Ｎ２ Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８）とＩＢＶ（図１０３ＣではＢ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４）のＮＡをコードするプラスミドを一過性にトランスフェクトしたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加え、ＧＡＡＬＩＥ変異（図面の中で接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９を調べた。比較用抗体「ＦＭ０８＿ＬＳ」と陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）も調べた。ＦＭ０８＿ＬＳとＦＹ１－Ｇ

ＲＬＲは図１０３Ａ～１０３Ｃの中で最低の測定値を持っていた。
【図１０３Ｃ】図１０３Ａ～１０３Ｃは、（Ｆｃの中にＧ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ変異を含む）「ＧＡＡＬＩＥ」Ｆｃバリアント抗体によるＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の抗体活性化を示す。活性化は、異なるＩＡＶ（図１０３ＡではＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９；図１０３ＢではＨ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８）とＩＢＶ（図１０３ＣではＢ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４）のＮＡをコードするプラスミドを一過性にトランスフェクトしたＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞とともにインキュベートした後の操作されたＪｕｒｋａｔ細胞においてＮＦＡＴを媒介とするルシフェラーゼレポータを用いて測定した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９に加え、ＧＡＡＬＩＥ変異（図面の中で接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９を調べた。比較用抗体「ＦＭ０８＿ＬＳ」と陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）も調べた。ＦＭ０８＿ＬＳとＦＹ１－ＧＲＬＲは図１０３Ａ～１０３Ｃの中で最低の測定値を持っていた。
【０１１０】
【図１０４】図１０４は、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、Ｖｉｃｔｏｒｉａ系統ＩＢＶ、およびＹａｍａｇａｔａ系統ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性のＦＮＩ１７－ｖ１９によるインビトロ阻害をＶｉｒｏＳｐｏｔマイクロ中和アッセイによって測定した結果を示す。
【図１０４－１】図１０４は、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、Ｖｉｃｔｏｒｉａ系統ＩＢＶ、およびＹａｍａｇａｔａ系統ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性のＦＮＩ１７－ｖ１９によるインビトロ阻害をＶｉｒｏＳｐｏｔマイクロ中和アッセイによって測定した結果を示す。
【０１１１】
【図１０５】図１０５は、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、Ｖｉｃｔｏｒｉａ系統ＩＢＶ、およびＹａｍａｇａｔａ系統ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性のＦＮＩ１７－ｖ１９によるインビトロ阻害をＶｉｒｏＳｐｏｔマイクロ中和アッセイによって測定した結果を示す。Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／２００８が長方形によって強調されている。
【図１０５－１】図１０５は、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、Ｖｉｃｔｏｒｉａ系統ＩＢＶ、およびＹａｍａｇａｔａ系統ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性のＦＮＩ１７－ｖ１９によるインビトロ阻害をＶｉｒｏＳｐｏｔマイクロ中和アッセイによって測定した結果を示す。Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／２００８が長方形によって強調されている。
【０１１２】
【図１０６Ａ】図１０６Ａ～１０６Ｂは、さまざまな用量のＦＮＩ１７またはＯＳＥで治療し、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図１０６Ａ）またはＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図１０６Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスからの肺ホモジェネートにおけるウイルス力価を示す。肺組織は、感染の３日後（図１０６Ａ）または４日後（図１０６Ｂ）に回収した。図１０６Ａでは、力価は組織１グラム当たりのｌｏｇプラーク形成単位（Ｌｏｇ　ｐｆｕ／ｇ）として報告されている。図１０６Ｂでは、力価は組織１グラム当たりのｌｏｇ　５０％組織培養物感染用量（Ｌｏｇ　ＴＣＩＤ５０／ｇ）として報告されている。ＯＳＥと同様に肺でウイルスを減少させることのできるＦＮＩ１７の用量（ｍｇ／ｋｇ）が楕円で強調されている。図１０６Ａと１０６Ｂでは、グラフの中に左から右へと配置されているドットプロットは、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する。例えばビヒクルはグラフの中の最も左側のドットのクラスターであり、ＯＳＥはグラフの中の最も右側のドットのクラスターである。
【図１０６Ｂ】図１０６Ａ～１０６Ｂは、さまざまな用量のＦＮＩ１７またはＯＳＥで治療し、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図１０６Ａ）またはＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図１０６Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスからの肺ホモジェネートにおけるウイルス力価を示す。肺組織は、感染の３日後（図１０６

Ａ）または４日後（図１０６Ｂ）に回収した。図１０６Ａでは、力価は組織１グラム当たりのｌｏｇプラーク形成単位（Ｌｏｇ　ｐｆｕ／ｇ）として報告されている。図１０６Ｂでは、力価は組織１グラム当たりのｌｏｇ　５０％組織培養物感染用量（Ｌｏｇ　ＴＣＩＤ５０／ｇ）として報告されている。ＯＳＥと同様に肺でウイルスを減少させることのできるＦＮＩ１７の用量（ｍｇ／ｋｇ）が楕円で強調されている。図１０６Ａと１０６Ｂでは、グラフの中に左から右へと配置されているドットプロットは、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する。例えばビヒクルはグラフの中の最も左側のドットのクラスターであり、ＯＳＥはグラフの中の最も右側のドットのクラスターである。

【０１１３】

【図１０７】図１０７は、インフルエンザに感染してＦＮＩ１７またはＯＳＥで治療したＢＡＬＢ／ｃマウスの血清中のＩｇＧと比較した「％保護」を示す。ＩＣ５０、ＩＣ７０、およびＩＣ９０はμｇ／ｍｌで報告されている。

【０１１４】

【図１０８】図１０８は、ＦＮＩ１７またはＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３を感染させたマウスにおける感染の０日目から１４日後までの体重減少を示す（負の曲線下面積ピーク値として報告）。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスの体重減少も測定した。１ｍｇ／ｋｇの用量（最も左側の３本の棒のセット）では、左から右の棒への順番が、図の記号説明の中の上から下への向きに対応する（すなわちビヒクルは、１ｍｇ／ｋｇの区画の中の最も左側の棒であり；ＦＭ０８＿ＬＳは最も右側の棒である）。他の用量では、左の棒はＦＮＩ１７を表わし、右の棒はＦＭ０８＿ＬＳを表わす。

【０１１５】

【図１０９】図１０９は、ＦＮＩ１７またはＦＭ０８＿ＬＳで治療した後にＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける１３日間にわたる生存率を示す。ビヒクル対照であらかじめ治療したマウスにおける生存率（最短生存曲線）も測定した。

【０１１６】

【図１１０】図１１０は、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、またはＦＮＩ１９のいくつかのｍＡｂの抗体力価を示しており、バリアントに関する野生型と比較した利得／損失が含まれている。

【０１１７】

【図１１１】図１１１は、グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３と１１個のＦＮＩ３バリアント（ＦＮＩ３－ｖ８～ＦＮＩ３－ｖ１８）の結合をフローサイトメトリー（ＭＦＩとして報告）によって測定した結果を示す。バリアントに関するＭＦＩ値は野生型ＦＮＩ３に関するＭＦＩ値に規格化した。

【図１１１－１】図１１１は、グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ３と１１個のＦＮＩ３バリアント（ＦＮＩ３－ｖ８～ＦＮＩ３－ｖ１８）の結合をフローサイトメトリー（ＭＦＩとして報告）によって測定した結果を示す。バリアントに関するＭＦＩ値は野生型ＦＮＩ３に関するＭＦＩ値に規格化した。

【０１１８】

【図１１２】図１１２は、グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ９と５個のＦＮＩ９バリアント（ＦＮＩ９－ｖ５～ＦＮＩ９－ｖ９）の結合をフローサイトメトリー（ＭＦＩとして報告）によって測定した結果を示す。バリアントに関するＭＦＩ値は野生型ＦＮＩ９に関するＭＦＩ値に規格化した。

【０１１９】

【図１１３】図１１３は、グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ１７と１１個のＦＮＩ１７バリアント（ＦＮＩ１７－ｖ６～ＦＮＩ１７－ｖ１６）の結合をフローサイトメトリー（ＭＦＩとして報告）によって測定した結果を示す。バリアントに関するＭＦＩ値は野生型ＦＮＩ７に関するＭＦＩ値に規格化した。

【図１１３－１】図１１３は、グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢ

ＶのＮＡへのＦＮＩ１７と１１個のＦＮＩ１７バリアント（ＦＮＩ１７－ｖ６～ＦＮＩ１７－ｖ１６）の結合をフローサイトメトリー（ＭＦＩとして報告）によって測定した結果を示す。バリアントに関するＭＦＩ値は野生型ＦＮＩ７に関するＭＦＩ値に規格化した。

【０１２０】

【図１１４】図１１４は、グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡへのＦＮＩ１９と５個のＦＮＩ１９バリアント（ＦＮＩ１９－ｖ１～ＦＮＩ１９－ｖ５）の結合をフローサイトメトリー（ＭＦＩとして報告）によって測定した結果を示す。バリアントに関するＭＦＩ値は野生型ＦＮＩ９に関するＭＦＩ値に規格化した。

【０１２１】

【図１１５Ａ】図１１５Ａ～１１５Ｄは、異なるＦｃγＲへのＦＮＩ３－ＬＳ、ＦＮＩ９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ＬＳの結合動態に加え、ＧＡＡＬＩＥ変異（図面の中で接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３－ＬＳ、ＦＮＩ９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ＬＳの結合動態をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した結果を示す。矢印はＦＮＩ１７－ＬＳとＦＮＩ１７－ＬＳ－ＧＡＡＬＩＥに関する曲線を示す。図１１５ＡはＦｃγＲＩＩＡ（Ｈ）への結合を示し、図１１５ＢはＦｃγＲＩＩＡ（Ｒ）への結合を示し、図１１５ＣはＦｃγＲＩＩＩＡ（Ｆ）への結合を示し、図１１５ＤはＦｃγＲＩＩＩＡ（ｖ）への結合を示す。

【図１１５Ｂ】図１１５Ａ～１１５Ｄは、異なるＦｃγＲへのＦＮＩ３－ＬＳ、ＦＮＩ９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ＬＳの結合動態に加え、ＧＡＡＬＩＥ変異（図面の中で接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３－ＬＳ、ＦＮＩ９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ＬＳの結合動態をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した結果を示す。矢印はＦＮＩ１７－ＬＳとＦＮＩ１７－ＬＳ－ＧＡＡＬＩＥに関する曲線を示す。図１１５ＡはＦｃγＲＩＩＡ（Ｈ）への結合を示し、図１１５ＢはＦｃγＲＩＩＡ（Ｒ）への結合を示し、図１１５ＣはＦｃγＲＩＩＩＡ（Ｆ）への結合を示し、図１１５ＤはＦｃγＲＩＩＩＡ（ｖ）への結合を示す。

【図１１５Ｃ】図１１５Ａ～１１５Ｄは、異なるＦｃγＲへのＦＮＩ３－ＬＳ、ＦＮＩ９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ＬＳの結合動態に加え、ＧＡＡＬＩＥ変異（図面の中で接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３－ＬＳ、ＦＮＩ９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ＬＳの結合動態をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した結果を示す。矢印はＦＮＩ１７－ＬＳとＦＮＩ１７－ＬＳ－ＧＡＡＬＩＥに関する曲線を示す。図１１５ＡはＦｃγＲＩＩＡ（Ｈ）への結合を示し、図１１５ＢはＦｃγＲＩＩＡ（Ｒ）への結合を示し、図１１５ＣはＦｃγＲＩＩＩＡ（Ｆ）への結合を示し、図１１５ＤはＦｃγＲＩＩＩＡ（ｖ）への結合を示す。

【図１１５Ｄ】図１１５Ａ～１１５Ｄは、異なるＦｃγＲへのＦＮＩ３－ＬＳ、ＦＮＩ９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ＬＳの結合動態に加え、ＧＡＡＬＩＥ変異（図面の中で接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３－ＬＳ、ＦＮＩ９－ＬＳ、ＦＮＩ１７－ＬＳ、およびＦＮＩ１９－ＬＳの結合動態をバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって測定した結果を示す。矢印はＦＮＩ１７－ＬＳとＦＮＩ１７－ＬＳ－ＧＡＡＬＩＥに関する曲線を示す。図１１５ＡはＦｃγＲＩＩＡ（Ｈ）への結合を示し、図１１５ＢはＦｃγＲＩＩＡ（Ｒ）への結合を示し、図１１５ＣはＦｃγＲＩＩＩＡ（Ｆ）への結合を示し、図１１５ＤはＦｃγＲＩＩＩＡ（ｖ）への結合を示す。

【発明を実施するための形態】

【０１２２】

さまざまなインフルエンザウイルス（Ａ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）とＢ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）など）に結合することができて、それらインフルエンザウイルスによる感染を強力に中和することのできる抗体と抗原結合断片が本明細書で提供される。その抗体と抗原結合断片をコードするポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、および関連する組成物のほか、その抗体、核酸、ベクター、宿主細胞、および関連する組成物を用いて対象におけるインフルエンザウイルス感染を治療する（例えば減らす、遅延させる、なくす、または予防する）方法、および／または対象におけるインフルエンザ感

染を治療するための薬を製造する方法も提供される。

【０１２３】

本明細書の実施例に教示されているように、広範なＩＡＶとＩＢＶのＮＡに結合してウイルスＩＡＶとＩＢＶに対する中和／阻害機能を持つ多数のクローン的に関連した抗体が同定された。これら抗体の配列バリアントを生成させて特徴づけた。開示されているある実施形態は、そのような抗体、その抗原結合断片、および関連する組成物と利用に関する。

【０１２４】

本開示をより詳細に示す前に、その理解を助けるため本明細書で使用されるいくつかの用語の定義を提示することが有用であろう。追加の定義は本開示全体を通じて示される。

【０１２５】

本明細書では、どの濃度範囲、パーセント範囲、比範囲、または整数範囲も、記載されている範囲内の任意の整数の値と、適切なときにはその分数（ある整数の１／１０と１／１００など）を含むと理解されるが、そうでないことが示されている場合は別である。また、任意の物理的特徴（ポリマーのサブユニット、サイズ、または厚みなど）に関して本明細書に記載されているどの数字の範囲も、記載されている範囲内の任意の整数を含むと理解されるが、そうでないことが示されている場合は別である。本明細書では、「約」という用語は、示されている範囲、値、または構造の±２０％を意味するが、そうでないことが示されている場合は別である。「１つ（ａ）」と「１つ（ａｎ）」という用語は、本明細書では、列挙されている構成成分の「１つ以上」を意味すると理解すべきである。代替要素（例えば「または」）の使用は、代替要素の１つ、両方、または任意の組み合わせのいずれかを意味すると理解すべきである。本明細書では、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「持つ」、および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語は同義語として使用され、これらの用語とそのバリアントは非限定的であると解釈されることが想定されている。

【０１２６】

「オプションの」または「場合により」は、それに続けて記載されている要素、成分、イベント、または状況が起こっても起こらなくてもよく、この用語には、その要素、成分、イベント、または状況が起こる場合と起こらない場合が含まれることを意味する。

【０１２７】

それに加え、個別のコンストラクト、または本明細書に記載されている構造とサブユニットのさまざまな組み合わせに由来する一群のコンストラクトは、各コンストラクト、または一群のコンストラクトが個別に示されている場合と同じ程度に本出願に開示されていると理解すべきである。したがって特定の構造または特定のサブユニットの選択は本開示の範囲内である。

【０１２８】

「主に～からなる」という表現は「含む」と同等ではなく、請求項の指定されている材料または工程、または請求項の主題の基本的特徴に実質的に影響しない材料または工程を意味する。例えばあるタンパク質のドメイン、領域、またはモジュール（例えば結合ドメイン）、またはタンパク質が「主に」１つの特定のアミノ酸配列「からなる」のは、あるドメイン、領域、モジュール、またはタンパク質のアミノ酸配列が、拡張、欠失、変異、またはこれらの組み合わせ（例えばアミノ末端またはカルボキシ末端に位置するか、ドメイン間にあるアミノ酸）を含み、それらが組み合わさってそのドメイン、領域、モジュール、またはタンパク質の長さの最大で２０％（例えば最大で１５％、１０％、８％、６％、５％、４％、３％、２％、または１％）に寄与するが、そのドメイン、領域、モジュール、またはタンパク質の活性（例えばある結合タンパク質の標的結合親和性）に実質的に影響しない（すなわち活性を５０％超低下させることがない（例えば４０％、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、または１％を超えて低下させることがない）ときである。

【０１２９】

本明細書では、「アミノ酸」は、天然アミノ酸と合成アミノ酸のほか、天然アミノ酸と

同様に機能するアミノ酸類似体とアミノ酸模倣体を意味する。天然アミノ酸は、遺伝暗号によってコードされるアミノ酸のほか、あとから修飾されるアミノ酸（例えばヒドロキシプリン、γ－カルボキシグルタミン酸、およびＯ－ホスホセリン）である。アミノ酸類似体は、天然アミノ酸と同じ基本的化学構造（すなわち水素、カルボキシル基、アミノ基、およびＲ基に結合するα－炭素）を持つ化合物、例えばホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムを意味する。このような類似体は、修飾されたＲ基（例えばノルロイシン）または修飾されたペプチド骨格を持つが、天然アミノ酸と同じ基本的化学的構造を保持している。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的な化学構造とは異なる構造を持つが天然アミノ酸と同様に機能する化合物を意味する。

【０１３０】

本明細書では、「変異」は、核酸分子またはポリペプチド分子の配列が、参照用または野生型のそれぞれ核酸分子またはポリペプチド分子と比べて変化していることを意味する。ある変異の結果として、いくつかの異なるタイプの変化（ヌクレオチドまたはアミノ酸の置換、挿入、または欠失が含まれる）が配列に生じる可能性がある。

【０１３１】

「保存的置換」は、ある特定のタンパク質の結合特性に顕著な影響または変化がないアミノ酸置換を意味する。一般に、保存的置換は、置換されるアミノ酸残基が、似た側鎖を持つアミノ酸残基で置き換えられる置換である。保存的置換に含まれるのは、以下のグループ、すなわちグループ１：アラニン（ＡｌａまたはＡ）、グリシン（ＧｌｙまたはＧ）、セリン（ＳｅｒまたはＳ）、トレオニン（ＴｈｒまたはＴ）；グループ２：アスパラギン酸（ＡｓｐまたはＤ）、グルタミン酸（ＧｌｕまたはＺ）；グループ３：アスパラギン（ＡｓｎまたはＮ）、グルタミン（ＧｌｎまたはＱ）；グループ４：アルギニン（ＡｒｇまたはＲ）、リシン（ＬｙｓまたはＫ）、ヒスチジン（ＨｉｓまたはＨ）；グループ５：イソロイシン（ＩｌｅまたはＩ）、ロイシン（ＬｅｕまたはＬ）、メチオニン（ＭｅｔまたはＭ）、バリン（ＶａｌまたはＶ）；およびグループ６：フェニルアラニン（ＰｈｅまたはＦ）、チロシン（ＴｙｒまたはＹ）、トリプトファン（ＴｒｐまたはＷ）の１つに見られる置換である。それに加え、またはその代わりに、アミノ酸は、機能、化学構造、または組成（例えば酸性、塩基性、脂肪族、芳香族、または硫黄含有）の類似性によって複数の保存的置換基にグループ分けすることができる。例えば脂肪族基は、置換を目的として、Ｇｌｙ、Ａｌａ、Ｖａｌ、Ｌｅｕ、およびＩｌｅを含む可能性がある。他の保存的置換基に含まれるのは、硫黄含有：Ｍｅｔとシステイン（ＣｙｓまたはＣ）；酸性：Ａｓｐ、Ｇｌｕ、Ａｓｎ、およびＧｌｎ；小さな脂肪族で非極性またはわずかに極性の残基：Ａｌａ、Ｓｅｒ、Ｔｈｒ、Ｐｒｏ、およびＧｌｙ；極性で負に帯電した残基：Ａｓｐ、Ａｓｎ、Ｇｌｕ、およびＧｌｎ；極性で正に帯電した残基：Ｈｉｓ、Ａｒｇ、およびＬｙｓ；大きい脂肪族で非極性の残基：Ｍｅｔ、Ｌｅｕ、Ｉｌｅ、Ｖａｌ、およびＣｙｓ；および大きい芳香族残基：Ｐｈｅ、Ｔｙｒ、およびＴｒｐである。追加情報は、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ（１９８４） Ｐｒｏｔｅｉｎｓ，Ｗ．Ｈ．Ｆｒｅｅｍａｎ ａｎｄ Ｃｏｍｐａｎｙに見いだすことができる。

【０１３２】

本明細書では、「タンパク質」または「ポリペプチド」は、アミノ酸残基のポリマーを意味する。タンパク質は、天然アミノ酸ポリマーのほか、１個以上のアミノ酸残基が、対応する天然アミノ酸の人工化学的模倣体であるアミノ酸ポリマーと、非天然アミノ酸ポリマーに適用される。本開示のタンパク質、ペプチド、およびポリペプチドのバリアントも考慮される。ある実施形態では、バリアントタンパク質、ペプチド、およびポリペプチドは、本明細書に記載されている規定のアミノ酸配列または参照アミノ酸配列のアミノ酸配列と少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．９％一致するアミノ酸配列を含むかそのようなアミノ酸配列からなる。

【０１３３】

「核酸分子」または「ポリヌクレオチド」または「ポリ核酸」は、共有結合したヌクレ

オチドを含むポリマー化合物を意味し、天然のサブユニット（例えばプリンまたはピリミジン塩基）または非天然のサブユニット（例えばモルホリン環）で構成することができる。プリン塩基に含まれるのは、アデニン、グアニン、ヒポキサンチン、およびキサンチンであり、ピリミジン塩基に含まれるのは、ウラシル、チミン、およびシトシンである。核酸分子に含まれるのは、ポリリボ核酸（ＲＮＡ）（その中には、ｍＲＮＡ、マイクロＲＮＡ、ｓｉＲＮＡ、ウイルスゲノムＲＮＡ、および合成ＲＮＡが含まれる）とポリデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）（その中には、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡ、および合成ＤＮＡが含まれる）であり、そのどちらも一本鎖または二本鎖が可能である。核酸分子は、一本鎖である場合には、コード鎖または非コード（アンチセンス）鎖が可能である。あるアミノ酸配列をコードする核酸分子には、同じアミノ酸配列をコードするすべてのヌクレオチド配列が含まれる。ヌクレオチド配列のいくつかのバージョンはイントロンも含んでいる可能性があるが、そのイントロンは共転写機構または転写後機構を通じて除去されることになろう。言い換えると、異なるヌクレオチド配列は、遺伝暗号の冗長性または縮重の結果として、またはスプライシングにより、同じアミノ酸配列をコードする可能性がある。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドは、修飾されたヌクレオシド、キャップ－１構造、キャップ－２構造、またはこれらの任意の組み合わせを含む。ある実施形態では、ポリヌクレオチドは、シュードウリジン、Ｎ６－メチルアデノシン、５－メチルシチジン、２－チオウリジン、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、シュードウリジンはＮ１－メチルシュードウリジンを含む。これらの特徴は本分野で知られており、例えばＺｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｆｒｏｎｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，ＤＯＩ＝１０．３３８９／ｆｉｍｍｕ．２０１９．００５９４（２０１９）；Ｅｙｌｅｒ ｅｔ ａｌ．ＰＮＡＳ １１６（４６）：２３０６８－２３０７１；ＤＯＩ：１０．１０７３／ｐｎａｓ．１８２１７５４１１６（２０１９）；Ｎａｎｃｅ ａｎｄ Ｍｅｉｅｒ，ＡＣＳ Ｃｅｎｔ．Ｓｃｉ．２０２１，７，５，７４８－７５６；ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０２１／ａｃｓｃｅｎｔｓｃｉ．１ｃ００１９７（２０２１）、およびｖａｎ Ｈｏｅｃｋｅ ａｎｄ Ｒｏｏｓｅ，Ｊ．Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄ １７：５４（２０１９）；ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１１８６／ｓ１２９６７－０１９－１８０４－８の中で論じられている（その中の修飾されたヌクレオシドとｍＲＮＡの特徴は参照によって本明細書に組み込まれている）。本開示の核酸分子のバリアントも考慮する。バリアント核酸分子は、少なくとも７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、好ましくは９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または９９．９％一致するか、約６５～６８℃で０．０１５Ｍの塩化ナトリウム、０．００１５Ｍのクエン酸ナトリウム、または約４２℃で０．０１５Ｍの塩化ナトリウム、０．００１５Ｍのクエン酸ナトリウム、および５０％のホルムアミドという厳しいハイブリダイゼーション条件のもとでポリヌクレオチドにハイブリダイズする。核酸分子バリアントは、本明細書に記載されている機能（標的分子への結合など）を持つその結合ドメインをコードする能力を保持している。

【０１３５】

「パーセント配列一致」は、配列を比較することによって求めたときの、２つ以上の配列の間の関係を意味する。配列一致を求める好ましい方法は、比較される配列の間で最もよく一致するように設計される。例えば配列は最適な比較を目的としてアラインメントされる（例えば最適なアラインメントのため、第１と第２のアミノ酸または核酸配列の一方または両方にギャップを導入することができる）。さらに、非相同配列を比較の目的で無視することができる。本明細書で言及されるパーセント配列一致は参照配列の長さにわたって計算されるが、そうでないことが示されている場合は別である。配列の一致と類似性を求める方法は、公に入手できるコンピュータプログラムに見いだすことができる。配列アラインメントとパーセント一致の計算は、ＢＬＡＳＴプログラム（例えばＢＬＡＳＴ２．０、ＢＬＡＳＴＰ、ＢＬＡＳＴＮ、またはＢＬＡＳＴＸ）を用いて実施することができる。ＢＬＡＳＴプログラムで使用される数学的アルゴリズムは、Ａｌｔｓｃｈｕｌ ｅ

ｔ ａｌ．， Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ． ２５：３３８９－３４０２，１９９７に見いだすことができる。本開示の文脈では、配列分析ソフトウエアを分析に使用する場合、分析の結果は、参照するプログラムの「デフォルト値」に基づくことが理解されよう。「デフォルト値」は、最初に初期化されたときにソフトウエアに元々ロードされる値またはパラメータの任意のセットを意味する。

【０１３６】

「単離された」という用語は、材料がその材料の元の環境（例えば材料が天然のものである場合には天然環境）から取り出されることを意味する。例えば生きている動物の中に存在する天然の核酸またはポリペプチドは単離されていないが、天然系に共存している材料のいくつかまたはすべてから分離された同じ核酸またはポリペプチドは単離されている。そのような核酸はベクターの一部になること、および／またはそのような核酸またはポリペプチドは組成物（例えば細胞ライセート）の一部になることが可能であり、そのようなベクターまたは組成物はその核酸またはポリペプチドにとっての天然環境の一部ではないという意味でやはり単離されている。「単離された」は、いくつかの実施形態では、ヒトの身体の外部にある抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物も記述する。

【０１３７】

「遺伝子」という用語は、ＤＮＡまたはＲＮＡのうちでポリペプチド鎖の生成に関与する区画を意味し；ある文脈では、コード領域の前後の領域（例えば５’非翻訳領域（ＵＴＲ）と３’ＵＴＲ）のほか、個別のコード区画（エキソン）の間の介在配列（イントロン）を含む。

【０１３８】

「機能的バリアント」は、本開示の親化合物または参照化合物と構造が似ているか実質的に似ているが組成がわずかに異なる（例えば１個の塩基、原子、または官能基が異なる、付加された、または除去された）ポリペプチドまたはポリヌクレオチドを意味するため、そのポリペプチド、またはコードされたポリペプチドは、親ポリペプチドの少なくとも１つの機能を、親ポリペプチドの活性の少なくとも５０％の効率、好ましくは少なくとも５５％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．９％、または１００％のレベルで実行することができる。言い換えると、本開示のポリペプチドまたはコードされたポリペプチドの機能的バリアントが「似た結合」、「似た親和性」、または「似た活性」を持つのは、選択されたアッセイ（結合親和性を測定するためのアッセイ（例えば会合定数（Ｋａ）または解離定数（K_D）を測定するＢｉａｃｏｒｅ（登録商標）または四量体染色）など）において親ポリペプチドまたは参照ポリペプチドと比べてその機能的バリアントの性能が５０％を超えない低下を示すときである。

【０１３９】

本明細書では、「機能的部分」または「機能的断片」は、親化合物または参照化合物の１つのドメイン、部分、または断片だけを含むポリペプチドまたはポリヌクレオチドを意味し、そのポリペプチドまたはコードされたポリペプチドは、親化合物または参照化合物のそのドメイン、部分、または断片に付随する活性の少なくとも５０％、好ましくは親ポリペプチドの活性の少なくとも５５％、６０％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、９９．９％、または１００％のレベルを保持するか、生物学的利益（例えばエフェクタ機能）を提供する。本開示のポリペプチドまたはコードされたポリペプチドの「機能的部分」または「機能的断片」が「似た結合」または「似た活性」を持つのは、その機能的部分または機能的断片が、選択されたアッセイにおいて性能が親ポリペプチドまたは参照ポリペプチドと比べて５０％を超えない（親和性に関して親または参照と比べて好ましくは２０％または１０％を超えない、または差が１桁を超えない）低下を示すときである。

【０１４０】

本明細書では、「操作された」、「組み換え」、または「非天然」という用語は、少な

くとも１つの遺伝子の変化を含むか、外来性または異種の核酸分子の導入によって改変された生物、微生物、細胞、核酸分子、またはベクターを意味し、そのような変化または修飾は、遺伝子操作（すなわちヒトの介入）によって導入される。遺伝子の変化に含まれるのは、例えば機能的ＲＮＡ、タンパク質、融合タンパク質、または酵素をコードする発現可能な核酸分子を導入する改変、または他の核酸分子の付加、欠失、置換または細胞の遺伝材料のそれら以外の機能的破壊である。追加の修飾に含まれるのは例えば非コード調節領域であり、その中でその修飾がポリヌクレオチド、遺伝子、またはオペロンの発現を変化させる。

【０１４１】

本明細書では、「異種」または「非内在性」または「外来性」は、宿主細胞または対象にとって生得的ではない任意の遺伝子、タンパク質、化合物、核酸分子、または活性、または変化した宿主細胞または対象にとって生得的な任意の遺伝子、タンパク質、化合物、核酸分子、または活性を意味する。異種、非内在性、または外来性に含まれるのは、変異しているかそれ以外の変化をしていて、構造と活性の一方または両方が、天然状態と変化した遺伝子、タンパク質、化合物、または核酸分子の間で異なる遺伝子、タンパク質、化合物、または核酸分子である。ある実施形態では、異種、非内在性、または外来性の遺伝子、タンパク質、または核酸分子（例えば受容体、リガンドなど）は宿主細胞または対象にとって内在性でない可能性があるが、その代わりにそのような遺伝子、タンパク質、または核酸分子をコードする核酸は、接合、形質転換、トランスフェクション、電気穿孔などによって宿主細胞に付加することができ、その付加された核酸分子は宿主細胞のゲノムに組み込むこと、または染色体外遺伝材料（例えばプラスミドまたは他の自己複製ベクターなど）として存在することができる。「相同な」または「ホモログ」という用語は、宿主細胞、種、または株の中に見られる、またはそれらに由来する遺伝子、タンパク質、化合物、核酸分子、または活性に関係する。例えばあるポリペプチドをコードする異種または外来性のポリヌクレオチドまたは遺伝子は天然のポリヌクレオチドまたは遺伝子と相同である可能性があって相同なポリペプチドまたは活性をコードする可能性があるが、そのポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、構造、配列、発現レベル、またはこれらの任意の組み合わせが変化している可能性がある。非内在性ポリヌクレオチドまたは遺伝子のほか、コードされたポリペプチドまたは活性は、同じ種に由来しても、異なる種に由来しても、これらの組み合わせに由来してもよい。

【０１４２】

ある実施形態では、宿主細胞にとって生得的な核酸分子またはその一部が宿主細胞にとって異種であると見なされるのは、それが変化または変異している場合であり、宿主細胞にとって生得的な核酸分子を異種と見なすことができるのは、それが異種発現制御配列を用いて変えられているか、宿主細胞にとって生得的な核酸分子に通常は付随していない内在性発現制御配列を用いて変えられている場合である。それに加え、「異種」という用語は、異なる、変化した、または宿主細胞に内在していない生物活性を意味することができる。本明細書に記載されているように、２個以上の異種核酸分子は、宿主細胞の中に別々の核酸分子として、複数の個別に制御された遺伝子として、多シストロン性核酸分子として、融合タンパク質をコードする単一の核酸分子として、またはこれらの任意の組み合わせで導入することができる。

【０１４３】

本明細書では、「内在性」または「天然」という用語は、通常は宿主細胞または対象に存在するポリヌクレオチド、遺伝子、タンパク質、化合物、分子、または活性を意味する。

【０１４４】

「発現」という用語は、本明細書では、ポリペプチドが核酸分子（遺伝子など）のコード配列に基づいて生成されるプロセスを意味する。このプロセスは、転写、転写後制御、転写後修飾、翻訳、翻訳後制御、翻訳後修飾、またはこれらの任意の組み合わせを含むことができる。発現した核酸分子は、典型的には発現制御配列（例えばプロモータ）に機能

可能に連結されている。

【０１４５】

「機能可能に連結された」という表現は、単一の核酸断片上の２つ以上の核酸分子が関連していて、一方の機能が他方によって影響されることを意味する。例えばプロモータがコード配列と機能可能に連結されているのは、そのコード配列の発現に影響を与えることができるときである（すなわちコード配列はプロモータの転写制御下にある）。「連結されていない」は、関連した遺伝要素が互いに密に関連しておらず、一方の機能が他方に影響しないことを意味する。

【０１４６】

本明細書では、２個以上の異種核酸分子は、宿主細胞の中に、別々の核酸分子として、複数の個別に制御される遺伝子として、多シストロン性核酸分子として、タンパク質（例えば抗体の重鎖）をコードする単一の核酸分子として、またはこれらの任意の組み合わせで導入することができる。２個以上の異種核酸分子が宿主細胞の中に導入されるとき、それら２個以上の異種核酸分子は、（例えば単一のベクター上の）単一の核酸分子として導入すること、別々のベクター上で導入すること、宿主の染色体に単一の部位または多数の部位で組み込むこと、またはこれらの任意の組み合わせが可能であると理解される。言及される異種の核酸分子またはタンパク質の活性の数は、宿主細胞の中に導入された別々の核酸分子の数ではなく、コードする核酸分子の数、またはタンパク質活性の数を意味する。

【０１４７】

「コンストラクト」という用語は、組み換え核酸分子（または文脈が明確に示しているときには本開示の融合タンパク質）を含有する任意のポリヌクレオチドを意味する。（ポリヌクレオチド）コンストラクトは、ベクター（例えば細菌ベクター、ウイルスベクター）の中に存在すること、またはゲノムに組み込むことができる。「ベクター」は、別の核酸分子を輸送することのできる核酸分子である。ベクターとして、例えば染色体、非染色体、半合成または合成の核酸分子を含むことのできるプラスミド、コスミド、ウイルス、ＲＮＡベクター、または直線状または環状のＤＮＡまたはＲＮＡ分子が可能である。本開示のベクターはトランスポゾン系（例えば眠れる美女、例えばＧｅｕｒｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．８：１０８，２００３：Ｍａｔｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．４１：７５３，２００９を参照されたい）も含む。代表的なベクターは、自己複製が可能なベクター（エピソーマルベクター）、ポリヌクレオチドを細胞ゲノムに送達することのできるベクター（例えばウイルスベクター）、または連結させた核酸分子を発現することのできるベクター（発現ベクター）である。

【０１４８】

本明細書では、「発現ベクター」または「ベクター」は、適切な宿主の中で核酸分子を発現させることのできる適切な制御配列に機能可能に連結された核酸分子を含有するＤＮＡコンストラクトを意味する。このような制御配列に含まれるのは、転写を実行するプロモータ、そのような転写を制御するオプションのオペレータ配列、適切なｍＲＮＡリボソーム結合部位をコードする配列、および転写と翻訳の終止を制御する配列である。ベクターとして、プラスミド、ファージ粒子、ウイルス、または単に潜在的なゲノムインサートが可能である。ベクターは、形質転換のために適切な宿主の中に導入されると、宿主ゲノムとは独立に複製して機能することができ、いくつかの場合には、ゲノムそのものに組み込まれるか、ベクターに含まれるポリヌクレオチドを、ベクター配列のないゲノムの中に送達することができる。本明細書では、「プラスミド」、「発現プラスミド」、「ウイルス」、および「ベクター」は、しばしば交換可能に使用される。

【０１４９】

核酸分子を細胞の中に挿入する文脈における「導入された」という用語は、「トランスフェクション」、「形質転換」、または「形質導入」を意味し、真核細胞または原核細胞への核酸分子の組み込みへの言及を含む。その場合には、核酸分子は、細胞のゲノム（例えば染色体、プラスミド、プラスチド、またはミトコンドリアＤＮＡ）に組み込まれるか

、自律的レプリコンに変換されるか、一過性に発現される（例えばトランスフェクトされたｍＲＮＡ）可能性がある。

【０１５０】

ある実施形態では、本開示のポリヌクレオチドは、ベクターのある要素に機能可能に連結させることができる。例えば連結しているコード配列の発現とプロセシングを実行する必要があるポリヌクレオチド配列を機能可能に連結させることができる。発現制御配列は、適切な転写開始、終止、プロモータ、およびエンハンサの配列；効率的なＲＮＡプロセシングのシグナル（スプライシングやポリアデニル化のシグナルなど）；細胞質ｍＲＮＡを安定化する配列；翻訳効率を増強する配列（すなわちコザックコンセンサス配列）；タンパク質の安定性を増強する配列；およびおそらくはタンパク質の分泌を増強する配列を含むことができる。発現制御配列を機能可能に連結させることができるのは、発現制御配列が、興味ある遺伝子、およびその興味ある遺伝子を制御するためトランスで、または距離を離して作用する発現制御配列と連続している場合である。

【０１５１】

ある実施形態では、ベクターに、プラスミドベクターまたはウイルスベクター（例えばレンチウイルスベクターまたはγ－レトロウイルスベクター）が含まれる。ウイルスベクターに含まれるのは、レトロウイルス、アデノウイルス、パルボウイルス（例えばアデノ随伴ウイルス）、コロナウイルス、マイナス鎖ＲＮＡウイルス（オルソ－ミクソウイルス（例えばインフルエンザウイルス）、ラブドウイルス（例えば狂犬病と水疱性口内炎ウイルス）、パラミクソウイルス（例えば麻疹とセンダイ）など）、プラス鎖ＲＮＡウイルス（ピコルナウイルスとアルファウイルスなど）、および二本鎖ＤＮＡウイルス（アデノウイルス、ヘルペスウイルス（例えば単純ヘルペスウイルス１型と２型、エプスタイン－バーウイルス、サイトメガロウイルス）、およびポックスウイルス（例えば牛痘、鶏痘、およびカナリア痘）が含まれる）である。他のウイルスに含まれるのは、例えばノーウォークウイルス、トガウイルス、フラビウイルス、レオウイルス、パポバウイルス、ヘパドナウイルス、および肝炎ウイルスである。レトロウイルスの例に含まれるのは、トリ白血病－肉腫、哺乳類Ｃ型、Ｂ型ウイルス、Ｄ型ウイルス、ＨＴＬＶ－ＢＬＶグループ、レンチウイルス、スプーマウイルスである（Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｖｉｒｏｌｏｇｙ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｂ．Ｎ．Ｆｉｅｌｄｓ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ－Ｒａｖｅｎ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，１９９６の中のＣｏｆｆｉｎ，Ｊ．Ｍ．，Ｒｅｔｒｏｖｉｒｉｄａｅ：Ｔｈｅ ｖｉｒｕｓｅｓ ａｎｄ ｔｈｅｉｒ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｏｎ）。

【０１５２】

「レトロウイルス」はＲＮＡゲノムを持つウイルスであり、そのＲＮＡゲノムがＤＮＡの中で逆転写酵素を用いて逆転写され、次いでその逆転写されたＤＮＡが宿主細胞のゲノムに組み込まれる。「ガンマレトロウイルス」はレトロウイルス科の１つの属を指す。ガンマレトロウイルスの例に含まれるのは、マウス幹細胞ウイルス、マウス白血病ウイルス、ネコ白血病ウイルス、ネコ肉腫ウイルス、およびトリ細網内皮症ウイルスである。

【０１５３】

「レンチウイルスベクター」には遺伝子送達のためのＨＩＶに基づくレンチウイルスベクターが含まれ、それは組み込み可能または非組み込み可能であることが可能であり、比較的大きなパッケージング能力を持ち、ある範囲の異なるタイプの細胞を形質転換することができる。レンチウイルスベクターは通常、３つ（パッケージング、エンベロープ、およびトランスファー）以上のプラスミドを産生細胞に一過性にトランスフェクトした後に生成する。ＨＩＶと同様、レンチウイルスベクターは、ウイルス表面の糖タンパク質と細胞表面の受容体の相互作用を通じて標的細胞の中に入る。ウイルスＲＮＡは、侵入すると、ウイルス逆転写酵素複合体を媒介として逆転写を実行する。逆転写の産物は、感染した細胞のＤＮＡにウイルスを組み込むための基質である二本鎖直線状ウイルスＤＮＡである。

【０１５４】

ある実施形態では、ウイルスベクターとして、ガンマレトロウイルス（例えばモロニーマウス白血病（ＭＬＶ）に由来するベクターが可能である。他の実施形態では、ウイルスベクターとして、より複雑なレトロウイルスに由来するベクター、例えばレンチウイルスに由来するベクターが可能である。ＨＩＶ－１由来のベクターはこのカテゴリーに属する。他の例に含まれるのは、ＨＩＶ－２、ＦＩＶ、ウマ伝染性貧血、ＳＩＶ、およびマエディ－ビスナウイルス（ヒツジレンチウイルス）に由来するレンチウイルスベクターである。導入遺伝子を含有するウイルス粒子を用いて哺乳類宿主細胞に形質導入するため細胞をレトロウイルスベクターとレンチウイルスウイルスベクターを用いてパッケージする方法は本分野で知られており、以前に記載されている（例えばアメリカ合衆国特許第８，１１９，７７２号；Ｗａｌｃｈｌｉ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ６：３２７９３０，２０１１；Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７４：４４１５，２００５；Ｅｎｇｅｌｓ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．１４：１１５５，２００３；Ｆｒｅｃｈａ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１８：１７４８，２０１０；およびＶｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．５０６：９７，２００９）。レトロウイルスとレンチウイルスのベクターコンストラクトと発現系も市販されている。他のウイルスベクターもポリヌクレオチドの送達に使用することができ、その中に含まれるのは、ＤＮＡウイルスベクター（例えばアデノウイルスに基づくベクターとアデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）に基づくベクターが含まれる）；単純ヘルペスウイルス（ＨＳＶ）に由来するベクター（アンプリコンベクター、複製欠損ＨＳＶ、および弱毒化ＨＳＶ（Ｋｒｉｓｋｙ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．５：１５１７，１９９８）が含まれる）である。

【０１５５】

本開示の組成物と方法で使用できる他のベクターに含まれるのは、バキュロウイルスとα－ウイルスに由来するベクター。（Ｆｒｉｅｄｍａｎｎ Ｔ．ｅｄ．Ｔｈｅ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｕｍａｎ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒａｐｙ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂの中のＪｏｌｌｙ，Ｄ Ｊ．１９９９．Ｅｍｅｒｇｉｎｇ Ｖｉｒａｌ Ｖｅｃｔｏｒｓ．ｐｐ ２０９－４０）、またはプラスミドベクター（眠れる美女またはそれ以外のトランスポゾンベクターなど）である。

【０１５６】

ウイルスベクターのゲノムが宿主細胞の中で発現させる複数のポリヌクレオチドを別々の転写産物として含んでいるとき、ウイルスベクターは、それら２つ（またはより多く）の転写産物の間に二シストロン性または多シストロン性の発現を可能にする追加配列も含むことができる。ウイルスベクターで用いられるそのような配列の例に含まれるのは、内部リボソーム侵入部位（ＩＲＥＳ）、フーリン切断部位、ウイルス２Ａペプチド、またはこれらの任意の組み合わせである。

【０１５７】

対象に直接投与するためのプラスミドベクター（ＤＮＡに基づく抗体または抗原結合断片をコードするプラスミドベクターを含む）が、本明細書にさらに記述されている。

【０１５８】

本明細書では、「宿主」という用語は、興味あるポリペプチド（例えば本開示の抗体）を生成させるために異種核酸分子を用いた遺伝子改変の標的となる細胞または微生物を意味する。

【０１５９】

宿主細胞に含めることができるのは、ベクターまたは核酸組み込みを受け入れること、またはタンパク質を発現させることのできる任意の個別の細胞または細胞培養物である。この用語には、遺伝子型または表現型が同じであるか異なるかに関係なく、宿主細胞の子孫も包含される。適切な宿主細胞はベクターによって異なる可能性があり、哺乳類細胞、動物細胞、ヒト細胞、サル細胞、昆虫細胞、酵母細胞、および細菌細胞が含まれる可能性がある。これらの細胞は、ウイルスベクター、リン酸カルシウム沈降による形質転換、Ｄ

ＥＡＥ－デキストラン、電気穿孔、微量注入、または他の方法の利用によってベクターまたは他の材料の組み込みを誘導することができる。例えばＳａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ：　Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ　２ｄ　ｅｄ．（Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，　１９８９）を参照されたい。

【０１６０】

インフルエンザ感染の文脈では、「宿主」は、インフルエンザに感染した細胞または対象を意味する。

【０１６１】

「抗原」または「Ａｇ」は、本明細書では、免疫応答を誘起する免疫原性分子を意味する。この免疫応答には、抗体産生、特定の免疫担当細胞の活性化、補体の活性化、抗体依存性細胞毒性、またはこれらの任意の組み合わせが含まれる可能性がある。抗原（免疫原性分子）として、例えばペプチド、糖ペプチド、ポリペプチド、糖ポリペプチド、ポリヌクレオチド、多糖、脂質などが可能である。抗原は、合成すること、組み換え産生させること、または生物サンプルに由来することが可能であることは明らかである。１つ以上の抗原を含有できる代表的な生物サンプルに含まれるのは、組織サンプル、糞便サンプル、細胞、体液、またはこれらの組み合わせである。抗原は、その抗原を発現するように修飾されるか遺伝子操作された細胞によって産生させることができる。抗原は、インフルエンザＮＡ抗原の中に存在すること（ビリオンの中に存在することなど）、またはインフルエンザに感染した細胞の表面に発現または存在することもできる。

【０１６２】

「エピトープ」または「抗原性エピトープ」という用語には、コグネイト結合分子（免疫グロブリン、または他の結合分子、ドメイン、またはタンパク質など）によって認識されてそのコグネイト結合分子が特異的に結合する任意の分子、構造、アミノ酸配列、またはタンパク質決定基が含まれる。エピトープ決定基は一般に、分子の化学的に活性な表面基（アミノ酸または糖側鎖など）を含有し、特定の三次元構造特性のほか、特定の電荷特性を持つことができる。抗原がペプチドまたはタンパク質であるか、ペプチドまたはタンパク質を含む場合、エピトープは、連続したアミノ酸（例えば直線状エピトープ）からなること、またはタンパク質の異なる部分または領域に由来し、タンパク質折り畳みによって近接した状態にされるアミノ酸からなること（例えば不連続エピトープまたは立体的エピトープ）、またはタンパク質の折り畳みに関係なく近接した状態になっている不連続なアミノ酸からなることが可能である。

【０１６３】

抗体、抗原結合断片、および組成物

【０１６４】

１つの側面では、本開示により、（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）と（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができる単離された抗体またはその抗原結合断片が提供される。

【０１６５】

ある実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＮＡと会合または一体化する一方で、サンプル中の任意の他の分子または成分と有意に会合または一体化することはない。

【０１６６】

ある実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片はＩＡＶのＮＡに特異的に結合する。本明細書では、「特異的に結合する」は、抗体または抗原結合断片が抗原に$10^5 M^{-1}$以上の親和性またはK_a（すなわち特定の結合相互作用の平衡会合定数（単位は１／Ｍ））で会合または一体化する（K_aは、この会合反応のオフレート［K_{off}］に対するオンレート［K_{on}］の比に等しい）一方で、サンプル中の他のどの分子または成分とも有意には会合または一体化しないことを意味する。あるいは親和性は、特定の結合相互作用の

平衡解離定数（K_d）（単位はＭであり、例えば10^{-5}Ｍ～10^{-13}Ｍ）として定義することができる。抗体は「高親和性」抗体または「低親和性」抗体として分類することができる。「高親和性」抗体は、K_aが少なくとも$10^{7}M^{-1}$、少なくとも$10^{8}M^{-1}$、少なくとも$10^{9}M^{-1}$、少なくとも$10^{10}M^{-1}$、少なくとも$10^{11}M^{-1}$、少なくとも$10^{12}M^{-1}$、または少なくとも$10^{13}M^{-1}$である抗体を意味する。「低親和性」抗体は、K_aが$10^{7}M^{-1}$まで、$10^{6}M^{-1}$まで、$10^{5}M^{-1}$までである抗体を意味する。あるいは親和性は、特定の結合相互作用の平衡解離定数（K_d）（単位はＭであり、例えば10^{-5}Ｍ～10^{-13}Ｍ）として定義することができる。

【０１６７】

特定の標的に結合する本開示の抗体を同定するためのほか、結合ドメインまたは結合タンパク質の親和性を求めるための多彩なアッセイ（ウエスタンブロット、ＥＬＩＳＡ（例えば直接、間接、またはサンドイッチ）、分析的超遠心分離、分光法、および表面プラズモン共鳴（Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標））分析など）が知られている（例えばＳｃａｔｃｈａｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ａｎｎ．Ｎ．Ｙ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．５１：６６０，１９４９；Ｗｉｌｓｏｎ，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２９５：２１０３，２００２；Ｗｏｌｆｆ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５３：２５６０，１９９３；およびアメリカ合衆国特許第５，２８３，１７３号、第５，４６８，６１４号、または同等な文献を参照されたい）。親和性、または見かけの親和性、または相対的親和性を評価するためのアッセイも知られている。

【０１６８】

ある例では、結合を明らかにすることは、（例えばトランスフェクションによって）宿主細胞の中でインフルエンザＮＡ抗原を組み換え発現させ、（例えば固定された、または固定されて透過処理された）その宿主細胞を抗体で免疫染色し、（例えばＺＥ５ Ｃｅｌｌ Ａｎａｌｙｚｅｒ（ＢｉｏＲａｄ（登録商標）とＦｌｏｗＪｏソフトウエア（ＴｒｅｅＳｔａｒ）を用いたフローサイトメトリーによって結合を分析することによって可能である。いくつかの実施形態では、陽性の結合は、インフルエンザＮＡを発現している細胞と対照（例えばモック）細胞を抗体によって染色した差によって明確にすることができる。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、バイオレイヤー干渉法を利用して、または表面プラズモン共鳴によって測定したとき、インフルエンザのＮＡタンパク質に結合する。

【０１７０】

本開示の抗体または抗原結合断片のある特徴は、ＩＣ５０またはＥＣ５０の値を用いて記述することができる。ある実施形態では、ＩＣ５０は、示されている生物学的または生化学的な機能、活性、または応答を最大半量阻害する組成物（例えば抗体）の濃度である。ある実施形態では、ＥＣ５０は、アッセイにおいて最大半量応答を提供する組成物の濃度である。いくつかの実施形態では、例えば本開示の抗体または抗原結合断片がインフルエンザによる感染を中和する能力を記述するのにＩＣ５０とＥＣ５０は交換可能に使用される。

【０１７１】

ある実施形態では、本開示の抗体はインフルエンザによる感染を中和することができる。本明細書では、「中和抗体」は、病原体が宿主において感染を開始および／または継続させる能力を中和すること、すなわちその能力を妨げる、阻害する、低下させる、阻止すること、またはその能力に干渉することのできる抗体である。「中和抗体」と「を中和する１つの抗体」または「を中和する複数の抗体」という表現は、本明細書では交換可能に使用される。本開示のどの実施形態でも、前記抗体または抗原結合断片は、感染のインビトロモデル、および／または感染の生体内動物モデル、および／またはヒトにおいてインフルエンザ感染を予防および／または中和することができる。

【０１７２】

ある実施形態では、前記抗体またはその抗原結合断片は、ヒト、ヒト化、またはキメラである。

【０１７３】

ある実施形態では、（ｉ）グループ１　ＩＡＶのＮＡは、Ｎ１、Ｎ４、Ｎ５、および／またはＮ８を含む；および／または（ｉｉ）グループ２　ＩＡＶのＮＡは、Ｎ２、Ｎ３、Ｎ６、Ｎ７、および／またはＮ９を含む。いくつかの実施形態では、（ｉ）前記Ｎ１は、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙ、Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／０２／２０１８、Ａ／Ｍｉｃｈｉｇａｎ／４５／２０１５、Ａ／Ｍｉｓｓｉｓｓｉｐｐｉ／３／２００１、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０３／２００９、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０２／２００９、Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｓｈａｎｇｄｏｎｇ／１２０７／２０１６、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｈｅｎａｎ／ＳＮ１３／２０１８、およびＡ／Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ／８／１９７６の任意の１つ以上からのＮ１である；（ｉｉ）前記Ｎ４はＡ／ｍａｌｌａｒｄ　ｄｕｃｋ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／３０／２０１１に由来する；（ｉｉｉ）前記Ｎ５はＡ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９に由来する；（ｉｖ）前記Ｎ８はＡ／ｈａｒｂｏｒ　ｓｅａｌ／Ｎｅｗ　Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ／１７９６２９／２０１１に由来する；（ｖ）前記Ｎ２は、Ａ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／６８、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７、Ａ／Ｆｌｏｒｉｄａ／４／２００６、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／８２３／１９９２、Ａ／Ｎｏｒｗａｙ／４６６／２０１４、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｔｅｘａｓ／５０／２０１２、Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／３６１／２０１１、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／２６７１／２０１９、Ａ／ＳＷ／Ｍｅｘｉｃｏ／ＳＧ１４４４／２０１１、Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０、Ａ／Ａｉｃｈｉ／２／１９６８、Ａ／Ｂｉｌｔｈｏｖｅｎ／２１７９３／１９７２、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３３／１９８２、Ａ／Ｓｈａｎｇｈａｉ／１１／１９８７、Ａ／Ｎａｎｃｈａｎｇ／９３３／１９９５、Ａ／Ｆｕｋｕｉ／４５／２００４、およびＡ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／１０／２００７の任意の１つ以上からのＮ２である（ｖｉ）前記Ｎ３はＡ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４に由来する；（ｖ）前記Ｎ６はＡ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９に由来する；（ｖｉ）前記Ｎ７はＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３に由来する；および／または（ｖｉｉ）前記Ｎ９は、Ａ／Ａｎｈｕｉ／２０１３とＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５の任意の１つ以上からのＮ９である。ある実施形態では、前記ＩＢＶのＮＡは、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／３１２０３１８９２５／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／３３／２００８；Ｂ／Ｃｏｌｏｒａｄｏ／０６／２０１７；Ｂ／Ｈｕｂｅｉ－ｗｕｊｉａｎｇ／１５８／２００９；Ｂ／Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ／０２／２０１２；Ｂ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３４／２０１１；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２００１；Ｂ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３；Ｂ／Ｔｅｘａｓ／０６／２０１１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１；Ｂ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／０５／１９７２；Ｂ／Ｈａｒｂｉｎ／７／１９９４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；およびＢ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）の任意の１つ以上からのＮＡである。

【０１７４】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、（ｉ）グループ１　ＩＡＶのＮＡ；（ｉｉ）グループ２　ＩＡＶのＮＡ；および（ｉｉｉ）ＩＢＶのＮＡのそれぞれに結合

することができ、EC_{50}は、約０．１μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲、または０．１μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ以下である。

【０１７５】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、（ｉ）前記グループ１　ＩＡＶのＮＡに結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約１０μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｉ）前記グループ２　ＩＡＶのＮＡに結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約１０μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；および／または（ｉｉｉ）前記ＩＢＶのＮＡに結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである。さらなる実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、（ｉ）Ｎ１に結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｉｉ）Ｎ４に結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｉｉｉ）Ｎ５に結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｖ）Ｎ８に結合することができ、EC_{50}は約５０μｇ／ｍＬである；（ｖ）Ｎ２に結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約１μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約１μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、または約１μｇ／ｍＬ～約５μｇ／ｍＬの範囲、または約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０μｇ／ｍＬである；（ｖｉ）Ｎ３に結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｖｉｉ）Ｎ６に結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｖｉｉｉ）Ｎ７に結合することができ、EC_{50}は約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｘ）Ｎ９に結合することができ、EC_{50}は約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；および／または（ｘｉ）

ＩＢＶのＮＡに結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである。

【０１７６】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、（ｉ）Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９、Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙ、Ｎ１　Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７、Ｎ１　Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２００８、Ｎ４　Ａ／ｍａｌｌａｒｄ　ｄｕｃｋ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／３０／２０１１、Ｎ５　Ａ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／　Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９、Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／６８、Ｎ２　Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７、Ｎ３　Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４、Ｎ６Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９、Ｎ９　Ａ／Ａｎｈｕｉ／１／２０１３、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）、Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／３１２０３１８９２５／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）、およびＢ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）の１つ以上に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｉｉ）Ｎ５　Ａ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／　Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約２μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｉｉ）Ｎ８Ａ／ｈａｒｂｏｒ　ｓｅａｌ／Ｎｅｗ　Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ／１７９６２９／２０１１に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約５０μｇ／ｍＬである；（ｉｖ）Ｎ２　Ａ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｖ）Ｎ７　Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｖｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｖｉｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約９．５μｇ／ｍＬ～約３．８μｇ／ｍＬの範囲である；（ｖｉｉｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約１８．４μｇ／ｍＬ～約２．２μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｖ）Ｎ２　Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約１．６μｇ／ｍＬ～約１．２μｇ／ｍＬの範囲である；および／または（ｖ）Ｎ１　Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８に結合することができ、$ＥＣ_{50}$は約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４、約２、約１０、または約５０μｇ／ｍＬである。

【０１７７】

ある実施形態では、その中の前記ＮＡは宿主細胞（例えばＣＨＯ細胞）の表面で発現し、前記ＮＡへの結合はフローサイトメトリーによる。

【０１７８】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片はＮＡに結合することができ、ＫＤは１．０Ｅ－１２Ｍ未満、１．０Ｅ－１１Ｍ未満、１．０Ｅ－１１Ｍ、または１．０Ｅ－１２Ｍ以下、１．０Ｅ－１１Ｍ以下、または１．０Ｅ－１０以下であるか、ＫＤは１．０Ｅ－１０と１．０Ｅ－１３の間、またはＫＤは１．０Ｅ－１１と１．０Ｅ－１３の間であり、場合により、前記結合はバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって評価される。

【０１７９】

ある実施形態では、前記ＮＡは、Ｎ１、Ｎ２、および／またはＮ９である。

【０１８０】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、（１）以下のアミノ酸（Ｎ１　ＮＡ番号付け）：Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ；および／または（２）以下のアミノ酸（Ｎ２　ＮＡ番号付け）：Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープに結合することができる。前記抗体と抗原結合断片は、Ｎ１またはＮ２アミノ酸番号付けの取り決めに従わない可能性のあるインフルエンザのノイラミニダーゼにも結合できることが理解されよう；これらエピトープのアミノ酸は、（例えばアラインメント、３Ｄ構造、保存、またはこれらの組み合わせによって）ＮＡの中で同等だが番号が異なる位置にある同じアミノ酸残基であることにより、本明細書に示されているＮ１またはＮ２アミノ酸残基に対応する可能性がある。したがってＮ１またはＮ２番号付けへの言及は、そのアミノ酸が番号を付けられたアミノ酸に対応すると理解されよう。

【０１８１】

（Ｈ１Ｎ１＿Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ．０７．２００９とＨ３Ｎ２＿ＮｅｗＹｏｒｋ．３９２．２００４を用いた）Ｎ１とＮ２の位置の番号付けの比較を示す一例が表３に提示されている。

【０１８２】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、（１）アミノ酸Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ１　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ；および／または（２）アミノ酸Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ２　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープに結合することができる。

【０１８３】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、ＮＡ活性部位（本明細書に記載されているように、ＮＡ活性部位は、触媒性コアを形成してシアル酸に直接接触する機能的アミノ酸のほか、活性部位フレームワークを形成する構造的アミノ酸を含む）に含まれるか、そのＮＡ活性部位を含むエピトープに結合することができ、場合により、前記ＮＡ活性部位は、以下のアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｒ１１８、Ｄ１５１、Ｒ１５２、Ｒ２２４、Ｅ２７６、Ｒ２９２、Ｒ３７１、Ｙ４０６、Ｅ１１９、Ｒ１５６、Ｗ１７８、Ｓ１７９、Ｄ／Ｎ１９８、Ｉ２２２、Ｅ２２７、Ｈ２７４、Ｅ２７７、Ｄ２９３、Ｅ４２５を含む。ある実施形態では、Ｒ１１８、Ｄ１５１、Ｒ１５２、Ｒ２２４、Ｅ２７６、Ｒ２９２、Ｒ３７１、およびＹ４０６が触媒性コアを形成してシアル酸に直接接触する。ある実施形態では、Ｅ１１９、Ｒ１５６、Ｗ１７８、Ｓ１７９、Ｄ／Ｎ１９８、Ｉ２２２、Ｅ２２７、Ｈ２７４、Ｅ２７７、Ｄ２９３、およびＥ４２５が活性部位フレームワークを形成する。

【０１８４】

ある実施形態では、前記エピトープは、以下のＮＡアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｅ３４４、Ｅ２２７、Ｓ２４７、およびＤ１９８の任意の１つ以上を含むか、さらに含む。

【０１８５】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、Ｓ２４５Ｎアミノ酸変異および／またはＥ２２１Ｄアミノ酸変異（Ｎ２番号付け）を含むＮＡに結合することができる。

【０１８６】

ある実施形態では、前記ＮＡはＩＢＶのＮＡを含む。ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、以下のアミノ酸（ＩＢＶ番号付け；例えばＦｌｕＢ　ＶｉｃｔｏｒｉａとＦｌｕＢ　Ｙａｍａｇａｔａに関して）：Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４の任意の１つ以上を含むＩＢＶのＮＡエピトープに結合することができる。いくつかの実施形態では、前記エピトープはアミノ酸Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４を含む。

【０１８７】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、感染のインビトロモデル、感染の生体内動物モデル、および／またはヒトにおいて、（ｉ）グループ１　ＩＡＶのＮＡ、グループ２　ＩＡＶのＮＡ、またはその両方を含むＩＡＶのＮＡ、および／または（ｉｉ）ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性を阻害することができる。さらなる実施形態では、（ｉ）前記グループ１　ＩＡＶのＮＡはＨ１Ｎ１および／またはＨ５Ｎ１を含む；（ｉｉ）前記グループ２　ＩＡＶのＮＡはＨ３Ｎ２および／またはＨ７Ｎ９を含む；および／または（ｉｉｉ）前記ＩＢＶのＮＡは、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／０５／１９７２；Ｂ／Ｔａｉｗａｎ／２／１９６２（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／３３／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ／１０５６／２００３（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｆｌｏｒｉｄａ／４／２００６（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｊｉａｎｇｓｕ／１０／２００３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｔｅｘａｓ／０６／２０１１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１；Ｂ／Ｈａｒｂｉｎ／７／１９９４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｃｏｌｏｒａｄｏ／０６／２０１７（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２００１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｈｕｂｅｉ－ｗｕｊｉａｇａｎｇ／１５８／２００９（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／０１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ／０２／２０１２（Ｙａｍａｇａｔａ）；およびＢ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）の１つ以上を含む。

【０１８８】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、グループ１　ＩＡＶのＮＡ；グループ２　ＩＡＶのＮＡ；および／またはＩＢＶのＮＡによるシアリダーゼ活性を阻害することができ、ＩＣ５０は約０．０００８μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．９μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．８μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．７μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．６μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．５μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．４μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．１μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０９μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０８μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０７μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０６μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０５μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０４μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０１μｇ／ｍＬ、０．００２μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．００１μｇ／ｍＬ～５０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約３０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約９μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約８μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約７μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約６μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約５μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．９μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．８μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．７μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．６μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．５μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．４μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．３μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．２μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約３０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約９μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約８μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約７μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約６μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約５μｇ／

ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬの範囲である、または約０．１μｇ／ｍＬ、約０．２μｇ／ｍＬ、約０．３μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ、約０．５μｇ／ｍＬ、約０．６μｇ／ｍＬ、約０．７μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ、約０．９μｇ／ｍＬ、約１．０μｇ／ｍＬ、約１．５μｇ／ｍＬ、約２．０μｇ／ｍＬ、約２．５μｇ／ｍＬ、約３．０μｇ／ｍＬ、約３．５μｇ／ｍＬ、約４．０μｇ／ｍＬ、約４．５μｇ／ｍＬ、約５．０μｇ／ｍＬ、約５．５μｇ／ｍＬ、約６．０μｇ／ｍＬ、約６．５μｇ／ｍＬ、約７．０μｇ／ｍＬ、約７．５μｇ／ｍＬ、約８．０μｇ／ｍＬ、約８．５μｇ／ｍＬ、約９．０μｇ／ｍＬ、約１０μｇ／ｍＬ、約１１μｇ／ｍＬ、約１２μｇ／ｍＬ、約１３μｇ／ｍＬ、約１４μｇ／ｍＬ、約１５μｇ／ｍＬ、約１６μｇ／ｍＬ、約１７μｇ／ｍＬ、約１８μｇ／ｍＬ、約１９μｇ／ｍＬ、約２０μｇ／ｍＬ、約２５μｇ／ｍＬ、および／または約３０μｇ／ｍＬである。さらなる実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、１つ以上のグループ１および／またはグループ２のＩＡＶ、および／または１つ以上のＩＢＶのＮＡシアリダーゼ活性を阻害することができ、ＩＣ５０は約０００００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約００１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約０００１μｇ／ｍｌ、または約０００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約０００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約０００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約０００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約０００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約０１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約０１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約０１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約０１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌの範囲である、または約１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５、１４、１４．５、または１５μｇ／ｍｌである。

【０１８９】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片はヒトＦｃγＲＩＩＩａを活性化させることができる。さらなる実施形態では、活性化は、前記抗体または抗原結合断片を、ＩＡＶを感染させた標的細胞（例えばＡ５４９細胞）とともに（例えば２３時間）インキュベートした後に、（ｉ）ヒトＦｃγＲＩＩＩａ（場合によりＦ１５８アレル）と（ｉｉ）レポータ（ルシフェラーゼレポータなど）をコードする配列に機能可能に連結されたＮＦＡＴ発現制御配列を含む宿主細胞（場合によりＪｕｒｋａｔ細胞）を用いて判断される。さらに別の実施形態では、活性化は、前記抗体または抗原結合断片を、Ｈ１Ｎ１のＩＡＶを感染させた標的細胞とともに（場合により約２３時間）インキュベートした後に判断される。ここでは、場合により前記Ｈ１Ｎ１のＩＡＶはＡ／ＰＲ８／３４である、および／または場合により前記感染は感染多重度（ＭＯＩ）６である。

【０１９０】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片はＩＡＶおよび／またはＩＢＶによる感染を中和することができる。ある実施形態では、前記ＩＡＶおよび／または前記ＩＢＶは抗ウイルス剤耐性であり、場合により、前記抗ウイルス剤はオセルタミビルである。

【０１９１】

ある実施形態では、前記ＩＡＶは、アミノ酸変異：Ｈ２７５Ｙ；Ｅ１１９Ｄ＋Ｈ２７５Ｙ；Ｓ２４７Ｎ＋Ｈ２７５Ｙ；Ｉ２２２Ｖ；および／またはＮ２９４Ｓを含むＮ１のＮＡを含み、場合により前記ＩＡＶがＣＡ０９またはＡ／Ａｉｃｈｉを含む。ある実施形態で

は、前記ＩＡＶは、アミノ酸変異Ｅ１１９Ｖ、Ｑ１３６Ｋ、および／またはＲ２９２Ｋを含むＮ２のＮＡを含む。

【０１９２】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、対象における（ｉ）ＩＡＶ感染および／または（ｉｉ）ＩＢＶ感染を治療および／または予防することができる。

【０１９３】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、（ｉ）Ｈ１Ｎ１ウイルス（場合によりＡ／ＰＲ８／３４を含む）；および／または（ｉｉ）Ｈ３Ｎ２ウイルス（場合により場合によりＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／６８を含む）による感染を治療および／または緩和することができる。

【０１９４】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、その抗体または抗原結合断片の有効量を投与した後、場合により（ｉ）１５日間まで、または（ｉｉ）１５日間超にわたって前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象における体重減少を阻止することができる。

【０１９５】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象において、前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染する直前の前記対象の体重を基準にして判断すると１０％超の体重減少を阻止することができる。

【０１９６】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象の生存を延長することができる。

【０１９７】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、マウス（例えばｔｇ３２マウス）において、（ｉ）約１０日間～約１４日間、約１０．２日間～約１３．８日間、約１０．５日間～約１３．５日間、約１１日間～約１３日間、約１１．５日間～約１２．５日間、１０日間と１４日間の間、または１０．５日間と１３．５日間の間、または１１日間と１３日間の間の範囲、または約１０．０、１０．１、１０．２、１０．３、１０．４、１０．５、１０．６、１０．７、１０．８、１０．９、１１．０、１１．１、１１．２、１１．３、１１．４、１１．５、１１．６、１１．７、１１．８、１１．９、１２．０、１２．１、１２．２、１２．３、１２．４、１２．５、１２．６、１２．７、１２．８、１２．９、１３．０、１３．１、１３．２、１３．３、１３．４、１３．５、１３．６、１３．７、１３．８、１３．９、または１４．０日間の生体内半減期；または（ｉｉ）約１２日間～約１６日間、約１２．５日間～１５．５日間、約１３日間～１５日間、約１３．５日間～約１４．５日間、または１２日間と１６日間の間、または１３日間と１５日間の間、または１３．５日間と１４．５日間の間、または約１２．０、１２．１、１２．２、１２．３、１２．４、１２．５、１２．６、１２．７、１２．８、１２．９、１３．０、１３．１、１３．２、１３．３、１３．４、１３．５、１．３６、１３．７、１３．８、１３．９、１４．０、１４．１、１４．２、１４．３、１４．４、１４．５、１４．６、１４．７、１４．８、１４．９、１５．０、１５．１、１５．２、１５．３、１５．４、１５．５、１．５６、１５．７、１５．８、１５．９、または１６．０日間の生体内半減期を持つ。

【０１９８】

抗体技術の当業者によって理解される用語は、それぞれ、その分野で獲得されている意味を与えられるが、本明細書で異なる定義が明示されている場合は別である。例えば「抗体」という用語は、ジスルフィド結合によって互いに接続された少なくとも２本の重（Ｈ）鎖と２つの軽（Ｌ）鎖を含むインタクト抗体のほか、インタクト抗体の任意の抗原結合部分の断片で、そのインタクト抗体によって認識される抗原標的分子に結合する能力を持つか保持しているもの（ｓｃＦｖ、Ｆａｂ、またはＦａｂ’２断片など）を意味する。したがって「抗体」という用語は本明細書では最も広い意味で用いられ、ポリクローナル抗

体とモノクローナル抗体を含んでおり、その中に含まれるのは、インタクト抗体と、その機能的（抗原結合）抗体断片（断片抗原結合（Ｆａｂ）断片、Ｆ（ａｂ’）２断片、Ｆａｂ’断片、Ｆｖ断片、組み換えＩｇＧ（ｒＩｇＧ）断片、一本鎖抗体断片（一本鎖可変断片（ｓｃＦｖ）が含まれる）、および単一ドメイン抗体（例えばｓｄＡｂ、ｓｄＦｖ、ナノボディ）断片が含まれる）である。この用語は、遺伝子操作された形態、および／またはそれ以外の改変をされた形態の免疫グロブリン（イントラボディ、ペプチボディ、キメラ抗体、完全ヒト抗体、ヒト化抗体、およびヘテロ接合抗体など）、多重特異性（例えば二重特異性）抗体、ディアボディ、トリアボディ、テトラボディ、タンデムジ－ｓｃＦｖ、およびタンデムトリ－ｓｃＦｖを包含する。特に断わらない限り、「抗体」という用語は、その機能的抗体断片を包含すると理解すべきである。この用語は、インタクト抗体、すなわち完全長抗体も包含し、その中には任意のクラスまたはサブクラスの抗体（ＩｇＧとそのサブクラス（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＡ、およびＩｇＤ）が含まれる。

【０１９９】

「V_L」または「ＶＬ」と「V_H」または「ＶＨ」という用語は、それぞれ抗体軽鎖と抗体重鎖からの可変結合領域を意味する。ある実施形態では、ＶＬはカッパ（κ）クラスである（本明細書では「ＶＫ」とも表記する）。ある実施形態では、ＶＬはラムダ（λ）クラスである。可変結合領域は、「相補性決定領域」（ＣＤＲ）と「フレームワーク領域」（ＦＲ）として知られる離散した明確に規定された下位領域を含む。「相補性決定領域」と「ＣＤＲ」という用語は「超可変領域」または「ＨＶＲ」の同義語であり、抗体可変領域内のアミノ酸の配列を意味し、一般にそれらが合わさって抗体の抗原特異性および／または結合親和性を与える。抗体の中で連続しているＣＤＲ（すなわちＣＤＲ１とＣＤＲ２、ＣＤＲ２とＣＤＲ３）は、一次構造の中でフレームワーク領域によって互いに隔てられている。それぞれの可変領域には３つのＣＤＲが存在する（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３；ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３；それぞれＣＤＲＨとＣＤＲＬとも呼ばれる）。ある実施形態では、抗体ＶＨは、４つのＦＲと３つのＣＤＲをＦＲ１－ＨＣＤＲ１－ＦＲ２－ＨＣＤＲ２－ＦＲ３－ＨＣＤＲ３－ＦＲ４のように含み；抗体ＶＬは、４つのＦＲと３つのＣＤＲをＦＲ１－ＬＣＤＲ１－ＦＲ２－ＬＣＤＲ２－ＦＲ３－ＬＣＤＲ３－ＦＲ４のように含む。一般に、ＶＨとＶＬがそのそれぞれのＣＤＲを通じて合わさって抗原結合部位を形成する。ある実施形態では、１つ以上のＣＤＲが抗原と接触しない、および／または抗原結合にエネルギー的に寄与しない。

【０２００】

本明細書では、あるＣＤＲの「バリアント」は、１～３個までのアミノ酸の置換（例えば保存的置換または非保存的置換）、欠失、またはこれらの組み合わせを持つＣＤＲ配列の機能的バリアントを意味する。

【０２０１】

ＣＤＲとフレームワーク領域の番号付けは既知の任意の方法またはスキームに従うことができ、それはＫａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＥＵ、ＩＭＧＴ、Ｃｏｎｔａｃｔ、Ｎｏｒｔｈ、Ｍａｒｔｉｎ、およびＡＨｏの番号付けスキームなどである（例えばＫａｂａｔ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，ＵＳ Ｄｅｐｔ．Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ，Ｐｕｂｌｉｃ Ｈｅａｌｔｈ Ｓｅｒｖｉｃｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ，１９９１，５th ｅｄ．；Ｃｈｏｔｈｉａ ａｎｄ Ｌｅｓｋ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１９６：９０１－９１７（１９８７））；Ｌｅｆｒａｎｃ ｅｔ ａｌ．，Ｄｅｖ．Ｃｏｍｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２７：５５，２００３；Ｈｏｎｅｇｇｅｒ ａｎｄ Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏ．３０９：６５７－６７０（２００１）；Ｎｏｒｔｈ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．（２０１１）４０６：２２８－５６；ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｊｍｂ．２０１０．１０．０３０；Ａｂｈｉｎａｎｄａｎ ａｎｄ Ｍａｒｔｉｎ，Ｍｏｌ Ｉｍｍｕｎｏｌ．（２００８）４５：３８３２－９．１

０．１０１６／ｊ．ｍｏｌｉｍｍ．２００８．０５．０２２を参照されたい）。これら参考文献の抗体とＣＤＲの番号付けシステムは参照によって本明細書に組み込まれている。同等な残基位置には注釈を付けることができ、異なる分子については、Ａｎｔｉｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｎｕｍｂｅｒｉｎｇ Ａｎｄ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ（ＡＮＡＲＣＩ）というソフトウエアツール（２０１６， Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ １５：２９８－３００）を用いて比較することができる。したがって本明細書に提示されている１つの代表的な可変ドメイン（ＶＨまたはＶＬ）配列のＣＤＲを１つの番号付けスキームに従って同定することから、異なる番号付けスキームを利用して決定した同じ可変ドメインのＣＤＲを含む抗体が除外されることはない。ある実施形態では、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、ＥＵ、ＩＭＧＴ、Ｍａｒｔｉｎ（増強Ｃｈｏｔｈｉａ）、Ｃｏｎｔａｃｔ、およびＡＨｏの番号付け法を含む既知の任意のＣＤＲ番号付け法を利用して決定したときに配列番号２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、１９９、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つに従うＶＨ配列の中と、配列番号２６、３６、４６、５６、６６、７６、８６、９６、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０１、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つに従うＶＬ配列の中のＣＤＲを含む抗体または抗原結合断片が提供される。ある実施形態では、ＣＤＲはＩＭＧＴ番号付け法に従う。ある実施形態では、ＣＤＲは、例えばＭｏｌｅｃｕｌａｒ Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ（ＭＯＥ）ソフトウエア（ｗｗｗ．ｃｈｅｍｃｏｍｐ．ｃｏｍ）を用いてＣｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ（ＣＣＧ）によって開発された抗体番号付け法に従う。

【０２０２】

ある実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含み、各ＣＤＲは、表１および／または表２に提示されているＮＡ特異的抗体の対応するＣＤＲから独立に選択される。すなわち表１および／または表２に提示されているＮＡ特異的抗体からのＣＤＲのあらゆる組み合わせが考慮される。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、ＣＤＲはＩＭＧＴ番号付け法に従う。

【０２０４】

ある実施形態では、本開示により、相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含む抗体またはその抗原結合断片であって、（ｉ）場合により、前記ＣＤＲＨ１が、配列番号３、１５、２７、３９、５１、６３、７５、８７、９９、１１１、１２３、１３５、１４７、１５９、および２３１のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個の酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；（ｉｉ）場合により、前記ＣＤＲＨ２が、配列番号４、１６、２８、４０、５２、６４、７６、８８、１００、１１２、１２４、１３６、１４８、１６０、および２３２のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；（ｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ３が、配列番号５、１７、２９、１７２、４１、５３、６５、７７、８９、１８４、１０１、１１３、１２５、１３７、１４９、１６１、および２３３のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸へ

の置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；（ｉｖ）場合により、前記ＣＤＲＬ１が、配列番号９、２１、３３、４５、５７、６９、８１、９３、１０５、１１７、１２９、１４１、１５３、１６５、および２３４のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；（ｖ）場合により、前記ＣＤＲＬ２が、配列番号１０、２２、３４、４６、５８、７０、８２、９４、１０６、１１８、１３０、１４２、１５４、１６６、および２３５のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；および／または（ｖｉ）場合により、前記ＣＤＲＬ３が、配列番号１１、２３、３５、１７５、１７８、１８１、４７、５９、７１、８３、９５、１８７、１９３、１０７、１１９、１３１、１４３、１５５、１９０、１６７、および２３６のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる抗体またはその抗原結合断片が提供される。

【０２０５】

さらなる実施形態では、ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３は、（ｉ）配列番号３～５と９～１１のそれぞれ；（ｉｉ）配列番号１５～１７と２１～２３のそれぞれ；（ｉｉｉ）配列番号２７～２９と３３～３５のそれぞれ；（ｉｖ）配列番号２７、２８、１７２、および３３～３５のそれぞれ；（ｖ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１７５のそれぞれ；（ｖｉ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１７８のそれぞれ；（ｖｉｉ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１８１のそれぞれ；（ｖｉｉｉ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１７５のそれぞれ；（ｉｘ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１７８のそれぞれ；（ｘ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１８１のそれぞれ；（ｘｉ）配列番号３９～４１と４５～４７のそれぞれ；（ｘｉｉ）配列番号５１～５３と５７～５９のそれぞれ；（ｘｉｉｉ）配列番号６３～６５と６９～７１のそれぞれ；（ｘｉｖ）配列番号７５～７７と８１～８３のそれぞれ；（ｘｖ）配列番号８７～８９と９３～９５のそれぞれ；（ｘｖｉ）配列番号８７、８８、１８４、および９３～９５のそれぞれ；（ｘｖｉｉ）配列番号８７～８９、９３、９４、および１８７のそれぞれ；（ｘｖｉｉｉ）配列番号８７～８９、９３、９４、および１９０のそれぞれ；（ｘｉｘ）配列番号８７～８９　９３、９４、および１９３のそれぞれ；（ｘｘ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１８７のそれぞれ；（ｘｘｉ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１９０のそれぞれ；（ｘｘｉｉ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１９３のそれぞれ；（ｘｘｉｉｉ）配列番号８７～８９、１４１、１４２、および１３１のそれぞれ；（ｘｘｉｖ）配列番号９９～１０１と１０５～１０７のそれぞれ；（ｘｘｖ）配列番号１１１～１１３と１１７～１１９のそれぞれ；（ｘｘｖｉ）配列番号１２３～１２５と１２９～１３１のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉ）配列番号１３５～１３７と１４１～１４３のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号１４７～１４９と１５３～１５５のそれぞれ；（ｘｘｉｘ）配列番号１５９～１６１と１６５～１６７のそれぞれ；または（ｘｘｘ）配列番号２３１～２３３と２３４～２３６のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含む、またはそのアミノ酸配列からなる。

【０２０６】

「ＣＬ」という用語は、「免疫グロブリン軽鎖定常領域」または「軽鎖定常領域」、すなわち抗体軽鎖からの定常領域を意味する。「ＣＨ」という用語は「免疫グロブリン重鎖

定常領域」または「重鎖定常領域」を意味し、それはさらに、抗体アイソタイプに応じ、ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３ドメイン（ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＧ）、またはＣＨ１、ＣＨ２、ＣＨ３、およびＣＨ４ドメイン（ＩｇＥ、ＩｇＭ）に分割することができる。抗体重鎖のＦｃ領域をここでさらに説明する。本開示のどの実施形態でも、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＣＬ、ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３の任意の１つ以上を含む。本開示のどの実施形態でも、本開示の抗体または抗原結合断片は、ＣＬ、ＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３の任意の１つ以上を含むことができる。ある実施形態では、ＣＬは、配列番号２１１のアミノ酸配列と９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％一致するアミノ酸配列を含む。ある実施形態では、ＣＨ１－ＣＨ２－ＣＨ３は、配列番号２１０または配列番号２１５のアミノ酸配列と９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、または１００％一致するアミノ酸配列を含む。例えば哺乳類細胞系における産生では、抗体重鎖の１個以上のＣ末端リシンが除去される可能性があることが理解されよう（例えばＬｉｕ　ｅｔ　ａｌ．　ｍＡｂｓ　６（５）：１１４５－１１５４（２０１４）参照）。したがって本開示の抗体または抗原結合断片には、Ｃ末端リシン残基が存在するか不在である重鎖、ＣＨ１－ＣＨ３、ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドが含まれる可能性がある；言い換えると、重鎖、ＣＨ１－ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドのＣ末端残基がリシンでない実施形態と、リシンがＣ末端残基である実施形態が包含される。ある実施形態では、１つの組成物は本開示の複数の１つの抗体および／または１つの抗原結合断片を含み、その中の１つ以上の抗体または抗原結合断片は、重鎖、ＣＨ１－ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドのＣ末端にリシン残基を含まず、１つ以上の抗体または抗原結合断片は、重鎖、ＣＨ１－ＣＨ３、またはＦｃポリペプチドのＣ末端にリシン残基を含む。

【０２０７】

「Ｆａｂ」（断片抗原結合）は、１つの抗体のうちで抗原に結合する部分であり、鎖間ジスルフィド結合によって軽鎖に連結された重鎖の可変領域とＣＨ１を含む。各Ｆａｂ断片は、抗原の結合に関して１価である（すなわち単一の抗原結合部位を持つ）。抗体のペプシン処理により、単一の大きなＦ（ａｂ’）２断片が生成する。これは、ジスルフィドで連結されていて２価抗原結合活性を持つ２つのＦａｂ断片に大まかに対応しており、相変わらず抗原に架橋することができる。ＦａｂとＦ（ａｂ’）２の両方が、「抗原結合断片」の例である。Ｆａｂ’断片は、ＣＨ１ドメインのカルボキシ末端に追加の数個の残基（抗体ヒンジ領域からの１個以上のシステインが含まれる）を持つ点がＦａｂ断片と異なっている。Ｆａｂ’－ＳＨは、本明細書では、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するＦａｂ’を指す。Ｆ（ａｂ’）２抗体断片は、元々はＦａｂ’断片のペアとして生成し、これらＦａｂ’断片の間にヒンジシステインを持つ。抗体断片の他の化学的カップリングも知られている。

【０２０８】

Ｆａｂ断片を例えばペプチドリンカーによって接合して一本鎖Ｆａｂ（本明細書では「ｓｃＦａｂ」とも呼ぶ）を形成することができる。これらの実施形態では、天然Ｆａｂの中に存在する鎖内ジスルフィド結合は存在していなくてもよく、リンカーは、単一ポリペプチド鎖の中のＦａｂ断片を連結または接続するのに完全に、または部分的に役立つ。重鎖由来のＦａｂ断片（例えばＶＨ＋ＣＨ１または「Ｆｄ」を含む、ＶＨ＋ＣＨ１または「Ｆｄ」からなる、または主にＶＨ＋ＣＨ１または「Ｆｄ」からなるＦａｂ断片）と軽鎖由来のＦａｂ断片（例えばＶＬ＋ＣＬを含む、ＶＬ＋ＣＬからなる、または主にＶＬ＋ＣＬからなるＦａｂ断片）を任意の配置で連結させてｓｃＦａｂを形成することができる。例えばｓｃＦａｂは、Ｎ末端からＣ末端に向かって（重鎖Ｆａｂ断片－リンカー－軽鎖Ｆａｂ断片）または（軽鎖Ｆａｂ断片－リンカー－重鎖Ｆａｂ断片）の順番で配置することができる。ｓｃＦａｂで使用するためのペプチドリンカーと代表的なリンカー配列をここにさらに詳しく説明する。

【０２０９】

「Ｆｖ」は、完全な抗原認識部位と抗原結合部位を含有する小さな抗体断片である。こ

の断片は、一般には、１つの重鎖可変領域ドメインと１つの軽鎖可変領域ドメインがきつく非共有結合で会合した二量体からなる。しかし単一可変ドメイン（すなわち１つのＦｖの半分であって、抗原に対して特異的な３つのＣＤＲだけを含むもの）でさえ、抗原を認識してその抗原に結合する能力を持つことができるが、典型的には結合部位全体よりも親和性は小さい。

【０２１０】

「一本鎖Ｆｖ」（「ｓＦｖ」または「ｓｃＦｖ」とも略される）は、V_H抗体ドメインとV_L抗体ドメインが接続されて単一のポリペプチド鎖になった抗体断片である。いくつかの実施形態では、ｓｃＦｖポリペプチドは、V_HドメインとV_Lドメインの間に配置されて両者を連結するポリペプチドリンカーを含み、そのリンカーが、ｓｃＦｖが抗原の結合にとって望ましい構造を保持すること、または形成することを可能にする。このようなペプチドリンカーは、本分野で標準的な技術を利用して融合ポリペプチドに組み込むことができる。ｓｃＦｖの概説に関しては、Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９４）の中のＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，ｐｐ．２６９－３１５；Ｂｏｒｒｅｂａｅｃｋ １９９５、下記を参照されたい。ある実施形態では、抗体または抗原結合断片は、ＶＨドメイン、ＶＬドメイン、およびＶＨドメインをＶＬドメインに連結するペプチドリンカーを含むｓｃＦｖを含む。特別な実施形態では、ｓｃＦｖは、ペプチドリンカーによってＶＬドメインに連結されたＶＨドメインを含み、ＶＨ－リンカー－ＶＬの向き、またはＶＬ－リンカー－ＶＨの向きにすることができる。本開示の任意のｓｃＦｖを操作し、ＶＬドメインのＣ末端を短いペプチド配列によってＶＨドメインのＮ末端に連結させること、またはその逆が可能である（すなわち（Ｎ）ＶＬ（Ｃ）－リンカー－（Ｎ）ＶＨ（Ｃ）または（Ｎ）ＶＨ（Ｃ）－リンカー－（Ｎ）ＶＬ（Ｃ）。あるいはいくつかの実施形態では、リンカーは、ＶＨドメイン、ＶＬドメイン、またはその両方のＮ末端部分またはＮ末端に連結させることができる。

【０２１１】

ペプチドリンカー配列の選択は、例えば（１）可撓性の伸長した立体配座を取る能力があること；（２）第１と第２のポリペプチドおよび／または標的分子上の機能的エピトープと反応できる可能性のある二次構造を取る能力がないか欠けていること；および／または（３）ポリペプチドおよび／または標的分子と反応する可能性がある疎水性残基または帯電残基が欠けているか相対的に不足していることに基づいてなすことができる。リンカーの設計に関する他の考慮事項（例えば長さ）に含まれる可能性があるのは、ＶＨとＶＬが機能的抗原結合部位を形成することのできる立体配座、または立体配座の範囲である。ある実施形態では、ペプチドリンカー配列は、例えばＧｌｙ、Ａｓｎ、およびＳｅｒという残基を含有する。他のほぼ中性のアミノ酸（ＴｈｒやＡｌａなど）もリンカー配列の中に含めることができる。リンカーとして用いて有用である可能性がある他のアミノ酸配列に含まれるのは、Ｍａｒａｔｅａ ｅｔ ａｌ．，Ｇｅｎｅ ４０：３９ ４６（１９８５）；Ｍｕｒｐｈｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８３：８２５８ ８２６２（１９８６）；アメリカ合衆国特許第４，９３５，２３３号、およびアメリカ合衆国特許第４，７５１，１８０号に開示されているものである。リンカーの他の例示的で非限定的な例に含めることができるのは、例えばＧｌｕ－Ｇｌｙ－Ｌｙｓ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｌｙｓ－Ｖａｌ－Ａｓｐ（Ｃｈａｕｄｈａｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８７：１０６６－１０７０（１９９０））とＬｙｓ－Ｇｌｕ－Ｓｅｒ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒ－Ｖａｌ－Ｓｅｒ－Ｓｅｒ－Ｇｌｕ－Ｇｌｎ－Ｌｅｕ－Ａｌａ－Ｇｌｎ－Ｐｈｅ－Ａｒｇ－Ｓｅｒ－Ｌｅｕ－Ａｓｐ（Ｂｉｒｄ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４２：４２３－４２６（１９８８））、および１回だけ、または１～５回、またはそれよりも多数回反復して存在するときの五量体Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ｓｅｒである。適切な任意のリンカーを使用することができ、そのリンカーは一

般に、長さが約３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、１５、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００個のアミノ酸、または長さが約２００個未満のアミノ酸であることが可能であり、好ましくは可撓性構造を含み（リンカーによって接続された２つの領域、ドメイン、モチーフ、断片、またはモジュールの間で立体配座が動くための可撓性とスペースを提供することができ）、好ましくはヒトの体内で生物学的に不活性である、および／または免疫原性のリスクが小さい。ＳｃＦｖは、ＶＨ配列とＶＬ配列の任意の組み合わせ、または本明細書に開示されているＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３の配列の任意の組み合わせを用いて構成することができる。いくつかの実施形態では、リンカー配列は必要とされない；それは例えば、第１と第２のポリペプチドが、機能的ドメイン同士を引き離して立体障害を阻止するのに使用できる非必須のＮ末端アミノ酸領域を持つときである。

【０２１２】

抗体を開発している間に生殖細胞系列の可変（Ｖ）、接合（Ｊ）、および多様性（Ｄ）遺伝子座の中のＤＮＡが再配置され、コード配列の中でヌクレオチドの挿入および／または欠失が起こる可能性がある。体細胞変異が、得られた配列によってコードされる可能性があり、ヌクレオチドの対応する既知の生殖細胞系列配列を参照することによってそれを同定することができる。いくつかの文脈では、抗体の望む特性（例えばインフルエンザＮＡ抗原への結合）にとって重要でない体細胞変異、または抗体に望ましくない特性（例えば抗体を投与された対象における免疫原性のリスク増加）を与える体細胞変異、またはその両方の体細胞変異を、対応する生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸で置換すること、または異なるアミノ酸で置換することができ、その結果として抗体の望む特性が改善されるか維持され、抗体の望ましくない特性が減少するか失われる。したがっていくつかの実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、親抗体または抗原結合断片と比べて可変領域の中に生殖細胞系列によってコードされる少なくとも１個以上のアミノ酸を含む（ただしその親抗体または抗原結合断片は１つ以上の体細胞変異を含む）。本開示の代表的な抗ＮＡ抗体の可変領域とＣＤＲのアミノ酸配列が本明細書の表１に提示されている。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、ＶＨは、ヒトＩＧＨＶ１－６９＊０１ＦまたはＩＧＨＶ１－６９Ｄ＊０１Ｆ、ＩＧＨＪ４＊０２Ｆ、およびＩＧＨＤ１－２６＊０１Ｆによってコードされるか、それに由来する、および／またはＶＬは、ヒトＩＧＫＶ３Ｄ－１５＊０１　ＦとＨｏｍｓａｐ　ＩＧＫＪ２＊０２（Ｆ）によってコードされるか、それに由来する。これらについてのポリヌクレオチド配列と他の情報、および関連するヒトＩＧアレルは、例えばＩＭＧＴ．ｏｒｇ（例えばｗｗｗ．ｉｍｇｔ．ｏｒｇ／ＩＭＧＴ＿ｖｑｕｅｓｔ／ａｎａｌｙｓｉｓ参照）で入手することができる。

【０２１４】

ある実施形態では、抗体または抗原結合断片は、酸化、脱アミド化、および／または異性化という望ましくないリスクを除去するためアミノ酸修飾（例えば置換変異）を含む。

【０２１５】

本明細書では、本開示の（「親」）抗体と比べて可変領域（例えばＶＨ、ＶＬ、フレームワーク、またはＣＤＲ）の中に１個以上のアミノ酸の変化を含むバリアント抗体も提供され、そのバリアント抗体はＮＡ抗原に結合することができる。

【０２１６】

ある実施形態では、（ｉ）前記ＶＨは、配列番号２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、１９９、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８０％（例えば８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するアミノ酸配

列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、その中の配列バリエーションは場合により１つ以上のフレームワーク領域に制限される、および／または配列バリエーションは、生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への１つ以上の置換を含む；および／または（ｉｉ）前記ＶＬは、配列番号８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０１、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８０％（例えば８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、その中の配列バリエーションは場合により１つ以上のフレームワーク領域に制限される、および／または配列バリエーションは、生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への１つ以上の置換を含む。

【０２１７】

いくつかの実施形態では、前記ＶＨと前記ＶＬは、（ｉ）配列番号２と８のそれぞれ；（ｉｉ）配列番号１４と２０のそれぞれ；（ｉｉｉ）配列番号２６と３２のそれぞれ；（ｉｖ）配列番号２６と１７４のそれぞれ；（ｖ）配列番号２６と１７７のそれぞれ；（ｖｉ）配列番号２６と１８０のそれぞれ；（ｖｉｉ）配列番号１７１と３２のそれぞれ；（ｖｉｉｉ）配列番号１７１と１７４のそれぞれ；（ｉｘ）配列番号１７１と１７７のそれぞれ；（ｘ）配列番号１７１と１８０のそれぞれ；（ｘｉ）配列番号３８と４４のそれぞれ；（ｘｉｉ）配列番号５０と５６のそれぞれ；（ｘｉｉｉ）配列番号６２と６８のそれぞれ；（ｘｉｖ）配列番号７４と８０のそれぞれ；（ｘｖ）配列番号８６と９２のそれぞれ；（ｘｖｉ）配列番号８６と１８６のそれぞれ；（ｘｖｉｉ）配列番号８６と１８９のそれぞれ；（ｘｖｉｉｉ）配列番号８６と１９２のそれぞれ；（ｘｉｘ）配列番号１８３と９２のそれぞれ；（ｘｘ）配列番号１８３と１８６のそれぞれ；（ｘｘｉ）配列番号１８３と１８９のそれぞれ；（ｘｘｉｉ）配列番号１８３と１９２のそれぞれ；（ｘｘｉｉｉ）配列番号９８と１０４のそれぞれ；（ｘｘｉｖ）配列番号１１０と１１６のそれぞれ；（ｘｘｖ）配列番号１２２と１２８のそれぞれ；（ｘｘｖｉ）配列番号１３４と１４０のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉ）配列番号１４６と１５２のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号１５８と１６４のそれぞれ；（ｘｘｉｘ）配列番号１９９と２０１のそれぞれ；（ｘｘ）配列番号２０３と２０５のそれぞれ；（ｘｘｘｉ）配列番号２０７と２０９のそれぞれ；（ｘｘｘｉｉ）配列番号２１６と２１７のそれぞれ；または（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号２２８と２３０のそれぞれと少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる。

【０２１８】

ある実施形態では、前記ＶＨは、表１および／または表２に示されている任意のＶＨアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬは、表１および／または表２に示されている任意のＶＬアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、前記ＶＨと前記ＶＬは、（ｉ）配列番号２と８のそれぞれ；（ｉｉ）配列番号１４と２０のそれぞれ；（ｉｉｉ）配列番号２６と３２のそれぞれ；（ｉｖ）配列番号２６と１７４のそれぞれ；（ｖ）配列番号２６と１７７のそれぞれ；（ｖｉ）配列番号２６と１８０のそれぞれ；（ｖｉｉ）配列番号１７１と３２のそれぞれ；（ｖｉｉｉ）配列番号１７１と１７４のそれぞれ；（ｉｘ）配列番号１７１と１７７のそれぞれ；（ｘ）配列番号１７１と１８０のそれぞれ；（ｘｉ）配列番号３８と４４のそれぞれ；（ｘｉｉ）配列番号５０と５６のそれぞれ；（ｘｉｉｉ）配列番号６２と６８のそれぞれ；（ｘｉｖ）配列番号７４と８０のそれぞれ；（ｘｖ）配列番号８６と９２のそれぞれ；（ｘｖｉ）配列番号８６と１８６のそれぞれ；（ｘｖｉｉ）配列番号８６と１８９のそれぞれ；（ｘｖｉｉｉ）配列番号８６と１９２のそれぞれ；（ｘｉｘ）配列番号１８３と９２のそれぞれ；（ｘｘ）配列番号１８３と１８６のそれぞれ；（ｘｘｉ）配列番号１

８３と１８９のそれぞれ；（ｘｘｉｉ）配列番号１８３と１９２のそれぞれ；（ｘｘｉｉｉ）配列番号９８と１０４のそれぞれ；（ｘｘｉｖ）配列番号１１０と１１６のそれぞれ；（ｘｘｖ）配列番号１２２と１２８のそれぞれ；（ｘｘｖｉ）配列番号１３４と１４０のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉ）配列番号１４６と１５２のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号１５８と１６４のそれぞれ；（ｘｘｉｘ）配列番号１９９と２０１のそれぞれ；（ｘｘｘ）配列番号２０３と２０５のそれぞれ；（ｘｘｘｉ）配列番号２０７と２０９のそれぞれ；（ｘｘｘｉｉ）配列番号２１６と２１７のそれぞれ；または（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号２２８と２３０のそれぞれに従うアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる。

【０２２０】

本明細書では、配列番号２１９に従うアミノ酸配列配列を含むポリペプチドも提供され、このポリペプチドは、インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができる。本明細書の実施例で実証されているように、例示されているクローン的に関連した抗体によるＣＤＲＨ３は、ＮＡ内の活性部位キャビティ（すなわち酵素ポケット）の中で結合する。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、前記ポリペプチドは抗体重鎖可変ドメイン（ＶＨ）またはその断片を含み、配列番号２１９に従うアミノ酸配列配列が、場合によりそのＶＨまたはその断片に含まれる。さらなる実施形態では、配列番号２１９に従うアミノ酸配列は、配列番号１４９、５、１７、２９、１７２、４１、５３、６５、７７、８９、１８４、１０１、１１３、１２５、１３７、および１６１のいずれか１つを含む。ある実施形態では、前記ポリペプチドまたはＶＨはさらに、（ｉ）配列番号２２０に従うアミノ酸配列配列；および／または（ｉｉ）配列番号２２１に従うアミノ酸配列を含む。

【０２２２】

ある実施形態では、前記ポリペプチドはさらに抗体軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、場合によりそのＶＬは、（ｉ）配列番号２２２に従うアミノ酸配列；（ｉｉ）配列番号２２３に従うアミノ酸配列；および／または（ｉｉｉ）配列番号２２４に従うアミノ酸配列を含む。

【０２２３】

ある実施形態では、前記ＶＨは、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、前記ＶＬは、配列番号２０１、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる。

【０２２５】

ある実施形態では、前記ＶＨは、配列番号１９９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬは、配列番号２０１のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる。

【０２２６】

ある実施形態では、前記ポリペプチドは抗体またはその抗体結合断片を含む。

【０２２７】
重鎖可変ドメイン（ＶＨ）のアミノ酸配列と軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）のアミノ酸配列を含み、前記ＶＨが、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０１、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる抗体またはその抗体結合断片であって、（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができる抗体またはその抗体結合断片も提供される。
【０２２８】
ＶＨとＶＬを含み、前記ＶＨが図２Ａ、図５６Ｃ、図５７Ｂ、および７２Ａに示されているＶＨアミノ酸残基の任意の組み合わせを含み、前記ＶＬが、図７２Ｂに示されているＶＬアミノ酸残基の任意の組み合わせを含む抗体またはその抗体結合断片も提供される。簡単に述べると、これら図面に示されているクローン的に関連したＦＮＩ抗体はすべてＮＡを認識する。これらＦＮＩ抗体のあるものは、ＶＨまたはＶＬの位置に１つ以上の他のＦＮＩ抗体とは異なるアミノ酸を含む。したがって開示されている実施形態には、前記図面に示されているＶＨアミノ酸残基のあらゆるバリエーションと組み合わせを包含するコンセンサスＶＨアミノ酸配列と、前記図面に示されているＶＬアミノ酸残基のあらゆるバリエーションと組み合わせを包含するＶＬアミノ酸配列を含む抗体と抗原結合断片が含まれる。（ｉ）以下のアミノ酸（Ｎ１　ＮＡ番号付け）：Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ；および／または（ｉｉ）以下のアミノ酸（Ｎ２　ＮＡ番号付け）：Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープに結合することのできる抗体またはその抗体結合断片も提供される。
【０２２９】
（ｉ）アミノ酸Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ１　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ；および／または（ｉｉ）アミノ酸Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ２　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープに結合することのできる抗体またはその抗体結合断片も提供される。
【０２３０】
場合により以下のアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｒ１１８、Ｄ１５１、Ｒ１５２、Ｒ２２４、Ｅ２７６、Ｒ２９２、Ｒ３７１、Ｙ４０６、Ｅ１１９、Ｒ１５６、Ｗ１７８、Ｓ１７９、Ｄ／Ｎ１９８、Ｉ２２２、Ｅ２２７、Ｈ２７４、Ｅ２７７、Ｄ２９３、Ｅ４２５を含むＮＡ活性部位に含まれるか、そのＮＡ活性部位を含むエピトープに結合することのできる抗体またはその抗体結合断片も提供される。いくつかの実施形態では、前記エピトープはさらに、以下のＮＡアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｅ３４４、Ｅ２２７、Ｓ２４７、およびＤ１９８の任意の１つ以上を含む。いくつかの実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、Ｓ２４５Ｎアミノ酸変異および／またはＥ２２１Ｄアミノ酸変異を含むＮＡに結合することができる。
【０２３１】
以下のアミノ酸：Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４の任意の１つ以上を含むＩＢＶのＮＡエピトープに結合することのできる抗体またはその抗体結合断片も提供される。

【０２３２】
アミノ酸Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４を含むＩＢＶのＮＡエピトープに結合することのできる抗体またはその抗体結合断片も提供される。
【０２３３】
いくつかの実施形態では、インフルエンザは、Ａ型インフルエンザウイルス，Ｂ型インフルエンザウイルス、またはその両方を含む。
【０２３４】
ある実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、単一特異性（例えば単一のエピトープに結合する）または多重特異性（例えば多数のエピトープおよび／または標的分子に結合する）である。抗体と抗原結合断片はさまざまな形式で構成することができる。Ｓｐｉｅｓｓ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６７（２）：９５（２０１５）とＢｒｉｎｋｍａｎｎ ａｎｄ Ｋｏｎｔｅｒｍａｎｎ，ｍＡｂｓ ９（２）：１８２－２１２（２０１７） に開示されている抗体の代表的な形式。これらの形式とそれを作製する方法は参照によって本明細書に組み込まれている（形式に含まれるのは、例えば二重特異性Ｔ細胞エンゲージャ（ＢｉＴＥ）、ＤＡＲＴ、Ｋｎｏｂｓ－Ｉｎｔｏ－Ｈｏｌｅｓ（ＫＩＨ）アセンブリ、ｓｃＦｖ－ＣＨ３－ＫＩＨアセンブリ、ＫＩＨ共通軽鎖抗体、ＴａｎｄＡｂ、トリプル・ボディ、ＴｒｉＢｉミニボディ、Ｆａｂ－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－ＣＨ－ＣＬ－ｓｃＦｖ、Ｆ（ａｂ’）２－ｓｃＦｖ２、４価ＨＣａｂ、イントラボディ、ＣｒｏｓｓＭａｂ、二重作用Ｆａｂ（ＤＡＦ）（１つで２機能または１つで４機能）、ＤｕｔａＭａｂ、ＤＴ－ＩｇＧ、チャージ・ペア、Ｆａｂアーム交換、ＳＥＥＤボディ、トリオマブ、ＬＵＺ－Ｙアセンブリ、Ｆｃａｂ、κλ－ボディ、直交Ｆａｂ、ＤＶＤ－Ｉｇ（例えばアメリカ合衆国特許第８，２５８，２６８号、これらの形式はその全体が参照によって本明細書に組み込まれている）、ＩｇＧ（Ｈ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｈ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ－（Ｌ）ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ，Ｈ）－Ｆｖ、ＩｇＧ（Ｈ）－Ｖ、Ｖ（Ｈ）－ＩｇＧ、ＩｇＧ（Ｌ）－Ｖ、Ｖ（Ｌ）－ＩｇＧ、ＫＩＨ ＩｇＧ－ｓｃＦａｂ、２ｓｃＦｖ－ＩｇＧ、ＩｇＧ－２ｓｃＦｖ、ｓｃＦｖ４－Ｉｇ、Ｚｙボディ、およびＤＶＩ－ＩｇＧ（１つで４機能）のほか、いわゆるＦＩＴ－Ｉｇ（例えばＰＣＴ公開第ＷＯ２０１５／１０３０７２号、これらの形式はその全体が参照によって本明細書に組み込まれている）、いわゆるＷｕｘｉＢｏｄｙ形式（例えばＰＣＴ公開第ＷＯ２０１９／０５７１２２号、これらの形式はその全体が参照によって本明細書に組み込まれている）、およびいわゆるＩｎ－Ｅｌｂｏｗ－Ｉｎｓｅｒｔ Ｉｇ形式（ＩＥＩ－Ｉｇ；例えばＰＣＴ公開第ＷＯ２０１９／０２４９７９号と第ＷＯ２０１９／０２５３９１号、これらの形式はその全体が参照によって本明細書に組み込まれている）である）。
【０２３５】
ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、ＶＨドメインの２つ以上、２つ以上のＶＬドメイン、またはその両方（すなわち２つ以上のＶＨドメインと２つ以上のＶＬドメイン）を含む。特別な実施形態では、抗原結合断片は、（Ｎ末端からＣ末端への方向に）ＶＨ－リンカー－ＶＬ－リンカー－ＶＨ－リンカー－ＶＬの形式を含む（ただしその中の２つのＶＨ配列は同じでも異なっていてもよく、２つのＶＬ配列は同じでも異なっていてもよい）。このように連結されたｓｃＦｖは所与の標的に結合するように配置されたＶＨドメインとＶＬドメインの任意の組み合わせを含むことができ、２つ以上のＶＨおよび／または２つ以上のＶＬを含む形式では、１個、２個、またはそれよりも多い個数の異なるエピトープまたは抗原が結合することができる。多数の抗原結合ドメインが組み込まれた形式は、ＶＨ配列および／またはＶＬ配列を任意の組み合わせまたは向きで含むことができることがわかるであろう。例えば前記抗原結合断片は、ＶＬ－リンカー－ＶＨ－リンカー－ＶＬ－リンカー－ＶＨ、ＶＨ－リンカー－ＶＬ－リンカー－ＶＬ－リンカー－ＶＨ、またはＶＬ－リンカー－ＶＨ－リンカー－ＶＨ－リンカー－ＶＬの形式を含むことができる。
【０２３６】

構成された本開示の単一特異性または多重特異性抗体または抗原結合断片は、ＶＨ配列とＶＬ配列の任意の組み合わせ、および／または本明細書に開示されているＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３の配列の任意の組み合わせを含む。二重特異性または多重特異性の抗体または抗原結合断片は、いくつかの実施形態では、１個、２個、またはそれよりも多い個数の本開示の抗原結合ドメイン（例えばＶＨとＶＬ）を含むことができる。同じ、または異なるＮＡエピトープに結合する２つ以上の結合ドメインが存在していてもよく、本明細書に提示されている二重特異性または多重特異性の抗体または抗原結合断片は、いくつかの実施形態では、さらなるＮＡ特異的結合ドメインを含むこと、および／または異なる抗原または病原体に結合する結合ドメインを合わせて含むことができる。

【０２３７】

本開示のどの実施形態でも、前記抗体または抗原結合断片は、多重特異性（多重特異性；例えば二重特異性、三重特異性などが可能である）であることが可能である。

【０２３８】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む。この「Ｆｃ」断片またはＦｃポリペプチドは、ジスルフィドによって一体に保持された両方の抗体Ｈ鎖のカルボキシ末端部分（すなわちＩｇＧのＣＨ２ドメインとＣＨ３ドメイン）を含む。Ｆｃは２つのＦｃポリペプチド（すなわち２つのＣＨ２－ＣＨ３ポリペプチド）からなる二量体を含むことができる。抗体の「エフェクタ機能」は、抗体のＦｃ領域（天然配列のＦｃ領域またはアミノ酸配列バリアントのＦｃ領域）に帰することのできる生物活性を意味し、抗体のアイソタイプに応じて変化する。抗体エフェクタ機能の例に含まれるのは、Ｃ１ｑ結合と補体に依存する細胞傷害；Ｆｃ受容体への結合；抗依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）；ファゴサイトーシス；細胞表面受容体（例えばＢ細胞受容体）の下方調節；およびＢ細胞活性化である。本明細書で論じられているように、Ｆｃ含有ポリペプチド（例えば本開示の抗体）を修飾（例えばアミノ酸置換）して１つ以上の機能を変化させる（例えば改善する、低下させる、または除去する）ことができる。そのような機能に含まれるのは、例えばＦｃ受容体（ＦｃＲ）結合、（例えばＦｃＲｎに結合することによる）抗体半減期の改変、ＡＤＣＣ機能、プロテインＡ結合、プロテインＧ結合、および補体結合である。Ｆｃ機能を変化させる（例えば改善する、低下させる、または除去する）アミノ酸修飾に含まれるのは、例えばＴ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ、Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ、Ｈ４３３Ｋ／Ｎ４３４Ｆ、Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ、Ｅ２３３Ｐ／Ｌ２３４Ｖ／Ｌ２３５Ａ／Ｇ２３６＋Ａ３２７Ｇ／Ａ３３０Ｓ／Ｐ３３１Ｓ、Ｅ３３３Ａ、Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ、Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１、Ｋ３２６Ｗ／Ｅ３３３Ｓ、Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ／Ｇ２３６Ａ、Ｎ２９７Ｑ、Ｋ３２２Ａ、Ｓ２２８Ｐ、Ｌ２３５Ｅ＋Ｅ３１８Ａ／Ｋ３２０Ａ／Ｋ３２２Ａ、Ｌ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ（本明細書では「ＬＡＬＡ」とも呼ぶ）、およびＬ２３４Ａ／Ｌ２３５Ａ／Ｐ３２９Ｇという変異であり、これらの変異はＩｎｖｉｖｏＧｅｎ（２０１１年）によって公開された「操作されたＦｃ領域」にまとめられていて注釈を付けられており、オンラインでの入手がｉｎｖｉｖｏｇｅｎ．ｃｏｍ／ＰＤＦ／ｒｅｖｉｅｗ／ｒｅｖｉｅｗ－Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ－Ｆｃ－Ｒｅｇｉｏｎｓ－ｉｎｖｉｖｏｇｅｎ．ｐｄｆ？ｕｔｍ＿ｓｏｕｒｃｅ＝ｒｅｖｉｅｗ＆ｕｔｍ＿ｍｅｄｉｕｍ＝ｐｄｆ＆ｕｔｍ＿ｃａｍｐａｉｇｎ＝ｒｅｖｉｅｗ＆ｕｔｍ＿ｃｏｎｔｅｎｔ＝Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ－Ｆｃ－Ｒｅｇｉｏｎｓから可能である（参照によって本明細書に組み込まれている）。

【０２３９】

例えば補体カスケードを活性化させるため、Ｃ１ｑタンパク質複合体を少なくとも２分子のＩｇＧ１、または１分子のＩｇＭに結合させることが、その免疫グロブリン分子が抗原性標的に付着したときに可能である（Ｗａｒｄ，　Ｅ．　Ｓ．，　ａｎｄ　Ｇｈｅｔｉｅ，　Ｖ．，　Ｔｈｅｒ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２（１９９５）７７－９４）。Ｂｕｒｔｏｎ，　Ｄ．　Ｒ．（Ｍｏｌ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２２（１９８５）１６１－２０６）は、アミノ酸残基３１８～３３７を含む重鎖領域が補体固定に関与することを記載してい

る。Ｄｕｎｃａｎ，　Ａ．　Ｒ．とＷｉｎｔｅｒ，　Ｇ．（Ｎａｔｕｒｅ　３３２（１９８８）７３８－７４０）は、部位特異的突然変異誘発を利用して、Ｇｌｕ３１８、Ｌｙｓ３２０、およびＬｙｓ３２２がＣ１ｑに対する結合部位を形成することを報告した。Ｃ１ｑの結合における残基Ｇｌｕ３１８、Ｌｙｓ３２０、およびＬｙｓ　３２２の役割は、これらの残基を含有する短い合成ペプチドが補体を媒介とする溶解を阻害する能力によって確認された。

【０２４０】

例えばＦｃＲへの結合は、（抗体の）Ｆｃ部分が細胞（造血細胞が含まれる）上の特殊化された細胞表面受容体であるＦｃ受容体（ＦｃＲ）と相互作用することによって媒介することができる。Ｆｃ受容体は免疫グロブリンスーパーファミリーに属しており、抗体で被覆された病原体を免疫複合体のファゴサイトーシスによって除去することと、対応する抗体で覆われた赤血球と他のさまざまな細胞標的（例えば腫瘍細胞）を溶解させることの両方を抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ；Ｖａｎ　ｄｅ　Ｗｉｎｋｅｌ，　Ｊ．　Ｇ．，　ａｎｄ　Ａｎｄｅｒｓｏｎ，　Ｃ．　Ｌ．，　Ｊ．　Ｌｅｕｋｏｃ．　Ｂｉｏｌ．　４９（１９９１）５１１－５２４）によって媒介することが示されている。ＦｃＲは免疫グロブリンの各クラスに対する特異性によって定義され；ＩｇＧ抗体に対するＦｃ受容体はＦｃγＲと呼ばれ、ＩｇＥに対してはＦｃεＲ、ＩｇＡに対してはＦｃαＲなどであり、新生児Ｆｃ受容体はＦｃＲｎと呼ばれる。Ｆｃ受容体への結合は、例えばＲａｖｅｔｃｈ，　Ｊ．　Ｖ．，　ａｎｄ　Ｋｉｎｅｔ，　Ｊ．　Ｐ．，　Ａｎｎｕ．　Ｒｅｖ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　９（１９９１）４５７－４９２；Ｃａｐｅｌ，　Ｐ．　Ｊ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｉｍｍｕｎｏｍｅｔｈｏｄｓ　４（１９９４）２５－３４；ｄｅ　Ｈａａｓ，　Ｍ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ　Ｌａｂ．　Ｃｌｉｎ．　Ｍｅｄ．　１２６（１９９５）３３０－３４１、およびＧｅｓｓｎｅｒ，　Ｊ．　Ｅ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ａｎｎ．　Ｈｅｍａｔｏｌ．　７６（１９９８）２３１－２４８に記載されている。

【０２４１】

天然ＩｇＧ抗体のＦｃドメインによる受容体（ＦｃγＲ）への架橋が、多彩なエフェクタ機能（ファゴサイトーシス、抗体依存性細胞傷害、および炎症性メディエータの放出が含まれる）のほか、免疫複合体のクリアランスと抗体産生の調節を開始させる。受容体（例えばＦｃγＲ）への架橋を提供するＦｃ部分が本明細書で考慮される。ヒトでは、３つのクラスのＦｃγＲがこれまでに特徴づけられており、それは、（ｉ）ＦｃγＲＩ（ＣＤ６４）（単量体ＩｇＧに大きな親和性で結合し、マクロファージ、単球、好中球、および好酸球の表面で発現する）；（ｉｉ）ＦｃγＲＩＩ（ＣＤ３２）（中程度から低い親和性でＩｇＧと結合して複合体となり、広く（特に白血球の表面で）発現していて抗体を媒介とした免疫において中心的な役割を果たすと考えられており、ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＢ、およびＦｃγＲＩＩＣに分類することができる（これら受容体は、免疫系においてさまざまな機能を果たすがＩｇＧ－Ｆｃに対して似た低い親和性で結合し、これら受容体のエクトドメインは相同性が大きい））；および（ｉｉｉ）ＦｃγＲＩＩＩ（ＣＤ１６）（中程度から低い親和性でＩｇＧに結合し、２つの形態、すなわちＮＫ細胞、マクロファージ、好酸球、およびいくつかの単球とＴ細胞の表面に見られてＡＤＣＣを媒介すると考えられているＦｃγＲＩＩＩＡと；好中球の表面で高発現するＦｃγＲＩＩＩＢが見いだされている）である。

【０２４２】

ＦｃγＲＩＩＡは殺傷に関与する多くの細胞（例えばマクロファージ、単球、好中球）の表面に見られ、殺傷プロセスを活性化できるように見える。ＦｃγＲＩＩＢは阻害プロセスにおいてある役割を果たしているように見え、Ｂ細胞、マクロファージの表面と、マスト細胞および好酸球の表面に見いだされる。重要なことだが、全ＦｃγＲＩＩＢの７５％が肝臓に見られることが示されている（Ｇａｎｅｓａｎ，　Ｌ．　Ｐ．　ｅｔ　ａｌ．，　２０１２：「ＦｃγＲＩＩｂ　ｏｎ　ｌｉｖｅｒ　ｓｉｎｕｓｏｉｄａｌ　ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｕｍ　ｃｌｅａｒｓ　ｓｍａｌｌ　ｉｍｍｕｎｅ　ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ，」Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ　１８９：　４９８１－４９８８）。Ｆｃ

γＲＩＩＢは肝類洞内皮細胞（ＬＳＥＣと呼ばれる）の表面と肝臓内のクッパー細胞で豊富に発現し、ＬＳＥＣは小さな免疫複合体のクリアランスの主要な部位である（Ｇａｎｅｓａｎ，Ｌ．Ｐ．ｅｔ ａｌ．，２０１２：ＦｃγＲＩＩｂ ｏｎ ｌｉｖｅｒ ｓｉｎｕｓｏｉｄａｌ ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｕｍ ｃｌｅａｒｓ ｓｍａｌｌ ｉｍｍｕｎｅ ｃｏｍｐｌｅｘｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １８９：４９８１－４９８８）。

【０２４３】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている抗体とその抗原結合断片は、ＦｃγＲＩＩｂ（特にＦｃ領域）に結合するためＦｃポリペプチドまたはその断片（例えばＩｇＧ型抗体など）を含む。さらに、Ｃｈｕ，Ｓ．Ｙ．ｅｔ ａｌ．，２００８：Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ Ｂ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｉｍａｒｙ ｈｕｍａｎ Ｂ ｃｅｌｌｓ ｂｙ ｃｏｅｎｇａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ＣＤ１９ ａｎｄ ＦｃｇａｍｍａＲＩＩｂ ｗｉｔｈ Ｆｃ－ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ４５，３９２６－３９３３によって記載されているように、変異Ｓ２６７ＥとＬ３２８Ｆを導入することによってＦｃ部分を操作してＦｃγＲＩＩＢへの結合を増強することができる。そうすることにより、免疫複合体のクリアランスを増強することができる（Ｃｈｕ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，２０１４：Ａｃｃｅｌｅｒａｔｅｄ Ｃｌｅａｒａｎｃｅ ｏｆ ＩｇＥ Ｉｎ Ｃｈｉｍｐａｎｚｅｅｓ Ｉｓ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｂｙ Ｘｍａｂ７１９５，Ａｎ Ｆｃ－Ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｗｉｔｈ Ｅｎｈａｎｃｅｄ Ａｆｆｉｎｉｔｙ Ｆｏｒ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ ＦｃγＲＩＩｂ．Ａｍ Ｊ Ｒｅｓｐｉｒ Ｃｒｉｔ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｈｏｒａｃｉｃ Ｓｏｃｉｅｔｙ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ Ａｂｓｔｒａｃｔｓ）。いくつかの実施形態では、本開示の抗体またはその抗原結合断片は、特にＣｈｕ，Ｓ．Ｙ．ｅｔ ａｌ．，２００８：Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ Ｂ ｃｅｌｌ ｒｅｃｅｐｔｏｒ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｒｉｍａｒｙ ｈｕｍａｎ Ｂ ｃｅｌｌｓ ｂｙ ｃｏｅｎｇａｇｅｍｅｎｔ ｏｆ ＣＤ１９ ａｎｄ ＦｃｇａｍｍａＲＩＩｂ ｗｉｔｈ Ｆｃ－ｅｎｇｉｎｅｅｒｅｄ ａｎｔｉｂｏｄｙ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ ４５，３９２６－３９３３によって記述されているように、変異Ｓ２６７ＥとＬ３２８Ｆを有する操作されたＦｃ部分を含む。

【０２４４】

Ｂ細胞の表面では、ＦｃγＲＩＩＢは、さらなる免疫グロブリン産生と、例えばＩｇＥクラスへのアイソタイプ切り換えを抑制するように機能する可能性がある。マクロファージの表面では、ＦｃγＲＩＩＢはＦｃγＲＩＩＡを通じてファゴサイトーシスを阻害すると考えられている。好酸球とマスト細胞の表面では、Ｂ形態が、対応する別の受容体にＩｇＥが結合することを通じてこれら細胞の活性化を抑制するのを助ける可能性がある。

【０２４５】

ＦｃγＲＩへの結合に関し、天然ＩｇＧの中のＥ２３３～Ｇ２３６、Ｐ２３８、Ｄ２６５、Ｎ２９７、Ａ３２７、およびＰ３２９の少なくとも１つの修飾は、ＦｃγＲＩへの結合を低下させる。２３３～２３６位のＩｇＧ２残基が対応する位置のＩｇＧ１とＩｇＧ４に置換されると、ＦｃγＲＩへのＩｇＧ１とＩｇＧ４の結合が10^3倍低下し、抗体で感作された赤血球細胞に対するヒト単球応答が消えた（Ａｒｍｏｕｒ，Ｋ．Ｌ．，ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２９（１９９９）２６１３－２６２４）。

【０２４６】

ＦｃγＲＩＩへの結合に関し、ＦｃγＲＩＩＡに関する低下した結合が例えばＥ２３３～Ｇ２３６、Ｐ２３８、Ｄ２６５、Ｎ２９７、Ａ３２７、Ｐ３２９、Ｄ２７０、Ｑ２９５、Ａ３２７、Ｒ２９２、およびＫ４１４の少なくとも１つのＩｇＧ変異に関して見られる。

【０２４７】

ヒトＦｃγＲＩＩＡの２つのアレル形態は、より大きな親和性でＩｇＧ１　Ｆｃに結合する「Ｈ１３１」バリアントと、低親和性ｅｒでＩｇＧ１　Ｆｃに結合する「Ｒ１３１」バリアントである。例えばＢｒｕｈｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｂｌｏｏｄ　１１３：３７１６－３７２５（２００９）を参照されたい。

【０２４８】

ＦｃγＲＩＩＩ結合に関し、ＦｃγＲＩＩＩＡへの低下した結合が、例えばＥ２３３～Ｇ２３６、Ｐ２３８、Ｄ２６５、Ｎ２９７、Ａ３２７、Ｐ３２９、Ｄ２７０、Ｑ２９５、Ａ３２７、Ｓ２３９、Ｅ２６９、Ｅ２９３、Ｙ２９６、Ｖ３０３、Ａ３２７、Ｋ３３８、およびＤ３７６の少なくとも１つの変異に関して見られる。Ｆｃ受容体に関するヒトＩｇＧ１上の結合部位のマッピング、上記の変異部位、およびＦｃγＲＩとＦｃγＲＩＩＡへの結合を測定する方法は、Ｓｈｉｅｌｄｓ，　Ｒ．　Ｌ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．　２７６（２００１）６５９１－６６０４に記載されている。

【０２４９】

ヒトＦｃγＲＩＩＩＡの２つのアレル形態は、ＩｇＧ１　Ｆｃにより小さな親和性で結合する「Ｆ１５８」バリアントと、ＩｇＧ１　Ｆｃにより大きな親和性で結合する「Ｖ１５８」バリアントである。例えばＢｒｕｈｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｂｌｏｏｄ　１１３：３７１６－３７２５（２００９）を参照されたい。

【０２５０】

ＦｃγＲＩＩへの結合に関し、天然ＩｇＧ　Ｆｃの２つの領域、すなわち（ｉ）ＩｇＧ　Ｆｃの下方ヒンジ部位、特にアミノ酸残基Ｌ、Ｌ、Ｇ、Ｇ（２３４～２３７、ＥＵ番号付け）と、（ｉｉ）ＩｇＧ　ＦｃのＣＨ２ドメインの隣接領域、特に例えばＰ３３１の領域内の下方ヒンジ領域に隣接する上方ＣＨ２ドメインの中のループと鎖が、ＦｃγＲＩＩとＩｇＧの間の相互作用に関与するように見える（Ｗｉｎｅｓ，　Ｂ．Ｄ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２０００；　１６４：　５３１３－５３１８）。さらに、ＦｃγＲＩはＩｇＧ　Ｆｃ上の同じ部位に結合するように見えるのに対し、ＦｃＲｎとプロテインＡは、ＩｇＧ　Ｆｃ上でＣＨ２－ＣＨ３の界面に位置するように見える異なる部位に結合する（Ｗｉｎｅｓ，　Ｂ．Ｄ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．　２０００；　１６４：　５３１３－５３１８）。

【０２５１】

１つ（すなわち１つ以上）のＦｃγ受容体に対する本開示のＦｃポリペプチドまたはその断片の結合親和性を（例えば参照Ｆｃポリペプチドまたはその断片、または変異を含まない同じものを含有すると比べて）増大させる変異も考慮する。例えばＤｅｌｉｌｌｏ　ａｎｄ　Ｒａｖｅｔｃｈ，　Ｃｅｌｌ　１６１（５）：１０３５－１０４５（２０１５）とＡｈｍｅｄ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｓｔｒｕｃ．　Ｂｉｏｌ．　１９４（１）：７８（２０１６）を参照されたい（これら文献のＦｃ変異とＦｃ変異の技術は参照によって本明細書に組み込まれている）。

【０２５２】

本明細書に開示されているどの実施形態でも、抗体または抗原結合断片は、Ｇ２３６Ａ；Ｓ２３９Ｄ；Ａ３３０Ｌ；およびＩ３３２Ｅから選択される１つの変異；またはこれらのうちの任意の２つ以上を含む組み合わせ；例えばＳ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ（本明細書では「ＧＡＡＬＩＥ」とも呼ぶ）；またはＧ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含むＦｃポリペプチドまたはその断片を含むことができる。いくつかの実施形態では、このＦｃポリペプチドまたはその断片はＳ２３９Ｄを含まない。いくつかの実施形態では、このＦｃポリペプチドまたはその断片は２３９位にＳを含む（ＥＵ番号付け）。

【０２５３】

ある実施形態では、前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片は、ＦｃＲｎ結合への結合に関与するＦｃポリペプチドまたはその断片の少なくとも一部を含むか、それからなることができる。ある実施形態では、前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片は、（例えば約６．

０のｐＨにおいて）ＦｃＲｎへの結合親和性を改善する（例えば結合を増強する）１つ以上のアミノ酸修飾を含み、いくつかの実施形態ではそのことにより、前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む分子の生体内半減期を（例えば参照Ｆｃポリペプチドまたはその断片、または修飾を含まないこと以外は同じである抗体と比べたとき）延長させる。ある実施形態では、前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片はＩｇＧ　Ｆｃを含むかＩｇＧ　Ｆｃに由来し、半減期延長変異は、Ｍ４２８Ｌ；Ｎ４３４Ｓ；Ｎ４３４Ｈ；Ｎ４３４Ａ；Ｎ４３４Ｓ；Ｍ２５２Ｙ；Ｓ２５４Ｔ；Ｔ２５６Ｅ；Ｔ２５０Ｑ；Ｐ２５７Ｉ　Ｑ３１１Ｉ；Ｄ３７６Ｖ；Ｔ３０７Ａ；Ｅ３８０Ａ（ＥＵ番号付け）の任意の１つ以上を含む。ある実施形態では、半減期延長変異はＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ（本明細書では「ＭＬＮＳ」、「ＬＳ」、「＿ＬＳ」、および「－ＬＳ」とも呼ぶ）を含む。ある実施形態では、半減期延長変異はＭ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅを含む。ある実施形態では、半減期延長変異はＴ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌを含む。ある実施形態では、半減期延長変異はＰ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉを含む。ある実施形態では、半減期延長変異はＰ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈを含む。ある実施形態では、半減期延長変異はＤ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈを含む。ある実施形態では、半減期延長変異はＴ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａを含む。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合断片は、置換変異Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含むＦｃ部分を含む。いくつかの実施形態では、抗体または抗原結合断片は、置換変異Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含むＦｃポリペプチドまたはその断片を含む。ある実施形態では、抗体または抗原結合断片は、Ｇ２３６Ａ変異、Ａ３３０Ｌ変異、およびＩ３３２Ｅ変異（ＧＡＡＬＩＥ）を含むがＳ２３９Ｄ変異は含まない（例えば２３９位に天然のＳを含む）（例えばＩｇＧ）Ｆｃ部分を含む。特別な実施形態では、抗体または抗原結合断片は、置換変異Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳとＧ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含み、場合によりＳ２３９Ｄを含まない（例えば２３９位にＳを含む）Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む。ある実施形態では、抗体または抗原結合断片は、置換変異Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４ＳとＧ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含むＦｃポリペプチドまたはその断片を含む。

【０２５５】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、グリコシル化を変化させる変異（Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、またはＮ２９７Ｇが含まれる）を含む、および／または前記抗体または抗原結合断片は、部分的または完全に脱グリコシル化されている、および／または部分的または完全に脱フコシル化されている。部分的または完全に脱グリコシル化されるか、部分的または完全に脱フコシル化された抗体と抗原結合断片を生成させる宿主細胞系と方法は知られている（例えばＰＣＴ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｎｏ．　ＷＯ２０１６／１８１３５７；Ｓｕｚｕｋｉ　ｅｔ　ａｌ．　Ｃｌｉｎ．　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．　１３（６）：１８７５－８２（２００７）；Ｈｕａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．　ＭＡｂｓ　６：１－１２（２０１８）を参照されたい）。

【０２５６】

ある実施形態では、前記抗体または抗原結合断片は、検出可能なレベルのその抗体または抗原結合断片が対象において見られなくなったとき（すなわちその抗体または抗原結合断片が投与後に対象から排泄されたとき）でさえ、対象の生体内で継続した保護を誘起することができる。このような保護を本明細書ではワクチン効果と呼ぶ。理論に囚われることを望まないため、樹状細胞は、抗体と抗原の複合体を内部化した後、抗原に対する内在性免疫応答を誘導すること、またはそれに寄与することができると考えられる。ある実施形態では、抗体または抗原結合断片は、例えば抗原に対するＴ細胞免疫を誘導する可能性のある樹状細胞を活性化させることができる１つ以上の修飾（Ｇ２３６Ａ、Ａ３３０Ｌ、およびＩ３３２Ｅを含むＦｃ内の変異など）を含む。

【０２５７】

本開示のどの実施形態でも、前記抗体または抗原結合断片は、Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む。その中に含まれるのは、ＣＨ２（またはその断片）、ＣＨ３（またはそ

の断片）、またはＣＨ２とＣＨ３であり、その中のＣＨ２、ＣＨ３、またはその両方は任意のアイソタイプが可能であり、対応する野生型のＣＨ２またはＣＨ３のそれぞれと比べてアミノ酸置換または他の修飾を含有する可能性がある。ある実施形態では、本開示のＦｃポリペプチドは、会合して二量体を形成している２つのＣＨ２－ＣＨ３ポリペプチドを含む。

【０２５８】

本開示のどの実施形態でも、前記抗体または抗原結合断片はモノクローナルであることが可能である。「モノクローナル抗体」（ｍＡｂ）という用語は、本明細書では、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を意味する。すなわちその集団を含む個々の抗体は、いくつかのケースに少量で存在する可能性がある天然の変異を除いて同一である。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位に向かう。さらに、異なるエピトープに向かう異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは異なり、各モノクローナル抗体は抗原の単一のエピトープに向かう。モノクローナル抗体は、その特異性に加え、他の抗体によって汚染されずに合成することができる点が有利である。「モノクローナル」という用語は、何か特別な方法による抗体の産生を必要とすると解釈されてはならない。例えば本発明で有用なモノクローナル抗体は、Ｋｏｈｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ２５６：４９５（１９７５）によって最初に記述されたハイブリドーマ法によって調製すること、または細菌、真核動物、または植物細胞の中で組み換えＤＮＡ法を利用して作製することができる（例えばアメリカ合衆国特許第４，８１６，５６７号参照）。モノクローナル抗体は、例えばＣｌａｃｋｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３５２：６２４－６２８（１９９１） ａｎｄ Ｍａｒｋｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．，２２２：５８１－５９７（１９９１）に記載されている技術を利用してファージ抗体ライブラリから単離することもできる。モノクローナル抗体は、ＰＣＴ公開第ＷＯ２００４／０７６６７７Ａ２号に開示されている方法を利用して得ることもできる。

【０２５９】

本開示の抗体と抗原結合断片には、「キメラ抗体」（その中の重鎖および／または軽鎖の一部は、特定の種に由来する、または特定の抗体クラスまたはサブクラスに属する抗体の中の対応する配列と同じであるか相同であるのに対し、鎖の残部は、別の種に由来するか別の抗体クラスまたはサブクラスに属する抗体の中の対応する配列と同一または相同である）のほか、そのような抗体の断片が含まれるが、それらが望む生物活性を示すことが条件である（アメリカ合衆国特許第４，８１６，５６７号；第５，５３０，１０１号、および第７，４９８，４１５号と；Ｍｏｒｒｉｓｏｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，８１：６８５１－６８５５（１９８４）を参照されたい）。例えばキメラ抗体はヒト残基と非ヒト残基を含む可能性がある。さらに、キメラ抗体は、レシピエント抗体またはドナー抗体に見られない残基を含む可能性がある。これらの修飾は抗体の性能をさらに洗練させるためになされる。より詳しいことについては、Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｉｅｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ ３３２：３２３－３２９（１９８８）；およびＰｒｅｓｔａ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐ．Ｓｔｒｕｃｔ．Ｂｉｏｌ．２：５９３－５９６（１９９２）を参照されたい。キメラ抗体には霊長類化抗体とヒト化抗体も含まれる。

【０２６０】

「ヒト化抗体」は一般に、ヒトでない供給源から導入された１個以上のアミノ酸残基を有するヒト抗体であると見なされている。これら非ヒトアミノ酸残基は、典型的には、可変ドメインから取られる。ヒト化は、Ｗｉｎｔｅｒとその共同研究者の方法（Ｊｏｎｅｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３２１：５２２－５２５（１９８６）；Ｒｅｉｃｈｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３３２：３２３－３２７（１９８８）；Ｖｅｒｈｏｅｙｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，２３９：１５３４－１５３６（１９８８））に従い、ヒト抗体の対応する配列を非ヒト可変配列で置換することによって実施できる。したがってそのような「ヒト化」抗体は、実質的にインタクトでないヒト可変

ドメインが非ヒト種からの対応する配列で置換されたキメラ抗体である（アメリカ合衆国特許第４，８１６，５６７号；第５，５３０，１０１号、および第７，４９８，４１５号）。いくつかの場合には、「ヒト化」抗体は、非ヒト細胞または動物によって産生される抗体であり、ヒト配列、例えばH_Cドメインを含む。

【０２６１】

「ヒト抗体」は、ヒトによって産生される抗体の中に存在する配列（すなわちヒト抗体をコードする遺伝子によってコードされる配列）だけを含有する抗体である。しかし本明細書では、ヒト抗体は、天然のヒト抗体（例えばヒトから単離される抗体）に見られない残基または修飾（本明細書に記載されている修飾配列とバリアント配列が含まれる）を含む可能性がある。これらは、典型的には、抗体の性能を洗練させるため、または増強するためになされる。いくつかの場合には、ヒト抗体はトランスジェニック動物によって産生される。例えばアメリカ合衆国特許第５，７７０，４２９号；第６，５９６，５４１号、および第７，０４９，４２６号を参照されたい。

【０２６２】

ある実施形態では、本開示の抗体または抗原結合断片は、キメラ、ヒト化、またはヒトである。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、さまざまな薬物動態（「ＰＫ」）パラメータを用いて本明細書に提示されている抗体または抗原結合断片を記述する、または特徴づける。ＰＫパラメータを評価することを目的とした抗体血清濃度の回収に関する詳細は、本明細書の実施例との関連で記述する。「$t_{1/2}$」または「半減期」という用語は、対象に投与される医薬組成物に含まれる抗体または抗原結合断片の排出半減期を意味する。「C_{last}」という用語は一般に、測定可能な最終血漿濃度（すなわちその後はその物質が血漿中に測定可能な濃度で存在しない）を意味する。

【０２６４】

本開示のどの実施形態でも、抗体または抗原結合断片は、配列番号２１０に示されているＣＨ１－ＣＨ３アミノ酸配列、および／または配列番号２１５に示されているＣＨ１－ＣＨ３アミノ酸配列を含むことができる。

【０２６５】

本開示のどの実施形態でも、抗体または抗原結合断片は、配列番号２１１に示されているＣＬアミノ酸配列を含むことができる。

【０２６６】

いくつかの実施形態では、配列番号２１２に示されている重鎖アミノ酸配列：

ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＥＰＧＳＳＶＴＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＮＮＶＩＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＴＳＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＡＩＩＡＤＫＳＴＳＴＶＹ
ＭＡＬＳＳＬＲＳＥＤＳＡＶＹＦＣＡＲＡＲＳＤＹＦＮＲＤＬＧＷＥＤＹＹＦＥＮＷＧＱ
ＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹ
ＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ
ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣ
ＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ
ＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬ
ＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹ
ＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮ
ＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＬＨ
ＥＡＬＨＳＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ（配列番号２１２）を含む抗体が提供される。

【０２６７】

ある実施形態では、前記抗体はさらに、配列番号２１４に示されている軽鎖アミノ酸配列：

ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＧＳＳＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＴＲＡＴＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳ

ＥＤＦＡＶＹＹＣＱＨＹＮＮＷＰＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２１４）を含む。

【０２６８】

いくつかの実施形態では、配列番号２１３に示されている重鎖アミノ酸配列：
ＱＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＥＰＧＳＳＶＴＶＳＣＫＡＳＧＧＴＦＳＮＮＶＩＳＷＶＲＱＡ
ＰＧＱＧＬＥＷＭＧＧＩＩＰＴＳＧＩＡＮＹＡＱＫＦＱＧＲＶＡＩＩＡＤＫＳＴＳＴＶＹ
ＭＡＬＳＳＬＲＳＥＤＳＡＶＹＦＣＡＲＡＲＳＤＹＦＮＲＤＬＧＷＥＤＹＹＦＥＮＷＧＱ
ＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹ
ＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰ
ＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣ
ＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥ
ＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬ
ＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹ
ＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮ
ＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＬＨ
ＥＡＬＨＳＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧ（配列番号２１３）を含む抗体が提供される。

【０２６９】

ある実施形態では、前記抗体はさらに、配列番号２１４に示されている軽鎖アミノ酸配列：
ＥＩＶＭＴＱＳＰＡＴＬＳＶＳＰＧＥＲＡＴＬＳＣＲＡＳＱＳＶＧＳＳＬＡＷＹＱＱＫＰ
ＧＱＡＰＲＬＬＩＹＧＡＳＴＲＡＴＧＶＰＡＲＦＳＧＳＧＳＧＴＥＦＴＬＴＩＳＳＬＱＳ
ＥＤＦＡＶＹＹＣＱＨＹＮＮＷＰＰＷＴＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰ
ＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳ
ＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱ
ＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ（配列番号２１４）を含む。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、（１）それぞれが配列番号２１２に示されているアミノ酸配列を含む２つの重鎖と、（２）それぞれが配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含む２つの軽鎖を含む抗体が提供される。

【０２７１】

いくつかの実施形態では、（１）それぞれが配列番号２１３に示されているアミノ酸配列を含む２つの重鎖と、（２）それぞれが配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含む２つの軽鎖を含む抗体が提供される。

【０２７２】

ポリヌクレオチド、ベクター、および宿主細胞

【０２７３】

別の１つの側面では、本開示により、本開示の抗体またはその抗体結合断片、またはその一部（例えばＣＤＲ、ＶＨ、ＶＬ、重鎖、または軽鎖、または重鎖と軽鎖）のいずれかをコードするか、本開示のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチドが提供される。

【０２７４】

ある実施形態では、前記ポリヌクレオチドはデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）を含み、そのＲＮＡは場合によりメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含む。

【０２７５】

いくつかの実施形態では、前記ポリヌクレオチドは、修飾されたヌクレオシド、キャップ－１構造、キャップ－２構造、またはこれらの任意の組み合わせを含む。ある実施形態では、前記ポリヌクレオチドは、シュードウリジン、Ｎ６－メチルアデノシン、５－メチ

ルシチジン、２－チオウリジン、またはこれらの任意の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、前記シュードウリジンはＮ１－メチルシュードウリジンを含む。

【０２７６】

ある実施形態では、ポリヌクレオチドは、配列番号１９８、２００、１、１３、２５、１７０、３７、４９、６１、７３、８５、１８２、９７、１０９、１２１、１３３、１４５、１５７、６、１８、３０、４２、５４、６６、７８、９０、１０２、１１４、１２６、１３８、１５０、１６２、７、１９、３１、１７３、１７６、１７９、４３、５５、６７、７９、９１、１８５、１８８、１９１、１０３、１１５、１２７、１３９、１５１、１６３、１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９６、１０８、１２０、１３２、１４４、１５６、１６８、２０２、２０６、２０４、２０８、２２７、および２２９の任意の１つ以上に示されているポリヌクレオチド配列と少なくとも５０％（例えば５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９４％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するポリヌクレオチドを含む。

【０２７７】

ある実施形態では、前記ポリヌクレオチドは、宿主細胞（例えばヒト細胞またはＣＨＯ細胞）の中で発現させるためコドンが最適化されている。コード配列がわかるか同定されると、コドン最適化は、既知の技術とツール（例えばＧｅｎＳｃｒｉｐｔ（登録商標）ＯｐｔｉｍｉｕｍＧｅｎｅ（商標）ツールなど）を利用して実施することができる。コドンが最適化された配列に含まれるのは、部分的にコドンが最適化された（すなわち宿主細胞の中で発現させるため１つ以上のコドンが最適化されている）配列と、完全にコドンが最適化された配列である。

【０２７８】

特別な実施形態では、ポリヌクレオチドは配列番号１９８のポリヌクレオチド配列と配列番号２００のポリヌクレオチド配列を含む。

【０２７９】

本開示の抗体と抗原結合断片をコードするポリヌクレオチドは、異なるポリヌクレオチド配列を持っていても、例えば遺伝暗号の縮重、スプライシングなどが原因で同じ抗体または抗原結合断片を相変わらずコードしている可能性があることも認識されているであろう。

【０２８０】

本開示のどの実施形態でも、ポリヌクレオチドはデオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）を含むことができる。いくつかの実施形態では、ＲＮＡはメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含む。

【０２８１】

ベクターも提供される。そのベクターは、本明細書に開示されているポリヌクレオチド（例えばＩＡＶのＮＡに結合する抗体または抗原結合断片またはポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）を含む、または含有する。ベクターは、本明細書に開示されているベクターの任意の１つ以上を含むことができる。特別な実施形態では、抗体または抗原結合断片、またはその一部をコードするＤＮＡプラスミドコンストラクト（例えばいわゆる「ＤＭＡｂ」；例えばＭｕｔｈｕｍａｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｎｆｅｃｔ Ｄｉｓ．２１４（３）：３６９－３７８（２０１６）；Ｍｕｔｈｕｍａｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｈｕｍ Ｖａｃｃｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ ９：２２５３－２２６２（２０１３）；Ｆｌｉｎｇａｉ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉ Ｒｅｐ．５：１２６１６（２０１５）；およびＥｌｌｉｏｔｔ ｅｔ ａｌ．，ＮＰＪ Ｖａｃｃｉｎｅｓ １８（２０１７）を参照されたい；抗体をコードするそのＤＮＡコンストラクトと、その投与を含む関連する使用法は、参照によって本明細書に組み込まれている）を含むベクターが提供される。ある実施形態では、ＤＮＡプラスミドコンストラクトは、前記抗体または抗原結合断片の重鎖と軽鎖（またはＶＨとＶＬ）をコードする単一のオープンリーディングフレームを含み、その中の重鎖をコードする配列と軽鎖をコードする配列は、場合により、プロテアー

ゼ切断部位をコードするポリヌクレオチド、および／または自己切断ペプチドをコードするポリヌクレオチドによって分離されている。いくつかの実施形態では、前記抗体または抗原結合断片の置換成分は単一のプラスミドに含まれるポリヌクレオチドによってコードされる。他の実施形態では、前記抗体または抗原結合断片の置換成分は、２つ以上のプラスミド（例えば第１のプラスミドは、重鎖、ＶＨ、またはＶＨ＋ＣＨをコードするポリヌクレオチドを含み、第２のプラスミドは、コグネイト軽鎖、ＶＬ、またはＶＬ＋ＣＬをコードするポリヌクレオチドを含む）に含まれるポリヌクレオチドによってコードされる。ある実施形態では、単一のプラスミドが、本開示の２つ以上の抗体または抗原結合断片からの重鎖および／または軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む。１つの代表的な発現ベクターはｐＶａｘ１であり、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（登録商標）から入手できる。本開示のＤＮＡプラスミドは例えば電気穿孔（例えば筋肉内電気穿孔）によって、または適切な製剤（例えばヒアルロニダーゼ）を用いて、対象に送達することができる。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、抗体重鎖、ＶＨ、またはＦｄ（ＶＨ＋ＣＨ１）をコードする第１のポリヌクレオチド（例えばｍＲＮＡ）を対象に投与し、コグネイト抗体軽鎖、ＶＬ、またはＶＬ＋ＣＬをコードする第２のポリヌクレオチド（例えばｍＲＮＡ）をその対象に投与することを含む方法が提供される。

【０２８３】

いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片の重鎖と軽鎖をコードするポリヌクレオチド（例えばｍＲＮＡ）が提供される。いくつかの実施形態では、抗体またはその抗原結合断片の２つの重鎖と２つの軽鎖をコードするポリヌクレオチド（例えばｍＲＮＡ）が提供される。例えばＬｉ，ＪＱ．，Ｚｈａｎｇ，ＺＲ．，Ｚｈａｎｇ，ＨＱ．ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｒａｎａｓａｌ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｒｅｐｌｉｃａｔｉｎｇ ｍＲＮＡ ｅｎｃｏｄｉｎｇ ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｙ ａｇａｉｎｓｔ ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ ｉｎ ｍｉｃｅ．Ｓｉｇ Ｔｒａｎｓｄｕｃｔ Ｔａｒｇｅｔ Ｔｈｅｒ ６，３６９（２０２１）．ｈｔｔｐｓ：／／ｄｏｉ．ｏｒｇ／１０．１０３８／ｓ４１３９２－０２１－００７８３－１（抗体をコードするｍＲＮＡコンストラクト、ベクター、およびそれに関連する技術は、参照によって本明細書に組み込まれている）を参照されたい。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドはアルファウイルスレプリコン粒子（ＶＲＰ）送達系によって対象に送達される。いくつかの実施形態では、レプリコンは、２つのサブゲノムプロモータを含む修飾されたＶＥＥＶレプリコンを含む。いくつかの実施形態では、ポリヌクレオチドまたはレプリコンは、抗体またはその抗原結合断片の重鎖（またはＶＨ、またはＶＨ＋１）と軽鎖（またはＶＬ、またはＶＬ＋ＣＬ）を同時に翻訳することができる。いくつかの実施形態では、そのようなポリヌクレオチドまたはレプリコンを対象に送達することを含む方法が提供される。

【０２８４】

さらなる１つの側面では、本開示により、本開示による抗体または抗原結合断片を発現する宿主細胞、または本開示によるベクターまたはポリヌクレオチドを含むか含有する宿主細胞も提供される。

【０２８５】

そのような細胞の非限定的な例に含まれるのは、真核細胞（例えば酵母細胞、動物細胞、昆虫細胞、植物細胞）と原核細胞（大腸菌が含まれる）である。いくつかの実施形態では、細胞は哺乳類細胞（ヒトＢ細胞など）である。いくつかのそのような実施形態では、細胞は哺乳類細胞系であり、ＣＨＯ細胞（例えばＤＨＦＲ－ＣＨＯ細胞（Ｕｒｌａｕｂ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ ７７：４２１６（１９８０））、ヒト胎児由来腎臓細胞（例えばＨＥＫ２９３Ｔ細胞）、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、Ｙ０細胞、Ｓｐ２／０細胞。ＮＳ０細胞、ヒト肝細胞（例えばＨｅｐａ ＲＧ細胞）、骨髄腫細胞、またはハイブリドーマ細胞などが挙げられる。哺乳類宿主細胞系の他の例に含まれるのは、マウスセルトリ細胞（例えばＴＭ４細胞）；ＳＶ４０によって形質転換されたサル腎臓ＣＶ１系（ＣＯＳ－７）；ベ

ビーハムスター腎臓細胞（ＢＨＫ）；アフリカミドリザル腎細胞（ＶＥＲＯ－７６）；サル腎細胞（ＣＶ１）；ヒト子宮頸癌細胞（ＨＥＬＡ）；ヒト肺細胞（Ｗ１３８）；ヒト肝細胞（Ｈｅｐ　Ｇ２）；イヌ腎細胞（ＭＤＣＫ；バッファローラット肝臓細胞（ＢＲＬ３Ａ）；マウス乳がん細胞（ＭＭＴ　０６０５６２）；ＴＲＩ細胞；ＭＲＣ　５細胞；およびＦＳ４細胞である。抗体産生に適した哺乳類宿主細胞系には、例えばＹａｚａｋｉ　ａｎｄ　Ｗｕ，Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｖｏｌ．２４８（Ｂ．Ｋ．Ｃ．Ｌｏ，ｅｄ．，Ｈｕｍａｎａ　Ｐｒｅｓｓ，Ｔｏｔｏｗａ，Ｎ．Ｊ．），ｐｐ．２５５－２６８（２００３）に記載されているものも含まれる。

【０２８６】

ある実施形態では、宿主細胞は原核細胞（大腸菌など）である。原核細胞（大腸菌など）の中でのペプチドの発現はよく確立されている（例えばＰｌｕｃｋｔｈｕｎ，Ａ．Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　９：５４５－５５１（１９９１）を参照されたい）。例えば抗体は、特にグリコシル化とＦｃエフェクタ機能が必要とされるときには、細菌の中で産生させることができる。細菌の中での抗体断片とポリペプチドの発現に関しては、例えばアメリカ合衆国特許第５，６４８，２３７号；第５，７８９，１９９号；および第５，８４０，５２３号を参照されたい。

【０２８７】

特別な実施形態では、発現ベクターを有する本開示のベクターを細胞にトランスフェクトすることができる。「トランスフェクション」という用語は、核酸分子（ＤＮＡまたはＲＮＡ（例えばｍＲＮＡ）分子など）を細胞（真核細胞など）の中に導入することを意味する。本明細書の文脈では、「トランスフェクション」という用語は、細胞（真核細胞（哺乳類細胞が含まれる）など）の中に核酸分子を導入するための当業者に知られているあらゆる方法を包含する。このような方法は、例えば電気穿孔、（例えばカチオン性脂質および／またはリポソームに基づく）リポフェクション、リン酸カルシウム沈降、ナノ粒子に基づくトランスフェクション、ウイルスに基づくトランスフェクション、またはカチオン性ポリマー（ＤＥＡＥ－デキストランまたはポリエチレンイミンなど）に基づくトランスフェクションなどを包含する。ある実施形態では、導入は非ウイルス性である。

【０２８８】

さらに、例えば本開示による抗体またはその抗原結合断片を発現させるため、本開示の宿主細胞に本開示によるベクターを安定に、または一過性にトランスフェクトすることができる。このような実施形態では、細胞に、本明細書に記載されているベクターを安定にトランスフェクトすることができる。あるいは細胞に、本明細書に開示されている抗体または抗原結合断片をコードする本開示によるベクターを一過性にトランスフェクトすることができる。本開示のどの実施形態でも、ポリヌクレオチドは、宿主細胞にとって異種であることが可能である。

【０２８９】

したがって本開示により、本開示の抗体または抗原結合断片を異種発現する組み換え宿主細胞も提供される。例えば細胞として、抗体の全体または一部を取得した種とは異なる種の細胞が可能である（例えばヒト抗体または操作されたヒト抗体を発現しているＣＨＯ細胞）。いくつかの実施形態では、宿主細胞の細胞のタイプは、自然界で前記抗体または抗原結合断片を発現しない。さらに、宿主細胞は、前記抗体または抗原結合断片に対して天然状態のその抗体または抗原結合断片（またはその抗体または抗原結合断片が操作されるか由来する元になった天然状態の親抗体）には存在しない翻訳後修飾（ＰＴＭ；例えばグリコシル化またはフコシル化）をすることができる。このようなＰＴＭの結果として機能が異なる可能性がある（例えば低下した免疫原性）。したがって本開示の宿主細胞によって産生される本開示の抗体または抗原結合断片は、天然状態の抗体（または親抗体）とは異なる１つ以上の翻訳後修飾を含む可能性がある（例えばＣＨＯ細胞によって産生されたヒト抗体は、ヒトから単離されたときの抗体、および／または天然のヒトＢ細胞または形質細胞によって産生されたときの抗体とは異なるより多くの翻訳後修飾を含むことがで

きる）。
【０２９０】
本開示の結合タンパク質を発現させるのに有用な昆虫細胞は本分野で知られており、その中に含まれるのは、例えばツマジロクサヨトウＳｆ９細胞、イラクサギンウワバＢＴＩ－ＴＮ５Ｂ１－４細胞、およびツマジロクサヨトウＳｆＳＷＴ０１「Ｍｉｍｉｃ（商標）」細胞である。例えばＰａｌｍｂｅｒｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．　１５３（３－４）：１６０－１６６（２０１１）を参照されたい。特にツマジロクサヨトウ細胞のトランスフェクションのために昆虫細胞と組み合わせて使用できる多数のバキュロウイルス株が同定されている。
【０２９１】
真核微生物（糸状菌または酵母など）も、タンパク質をコードするベクターのクローニングまたは発現に適した宿主である。真核微生物に含まれるのは、「ヒト化された」グリコシル化経路を持つ真菌と酵母の株であり、一部または全体がヒトグリコシル化パターンを持つ抗体が産生される。Ｇｅｒｎｇｒｏｓｓ，　Ｎａｔ．　Ｂｉｏｔｅｃｈ．　２２：１４０９－１４１４（２００４）；Ｌｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔ．　Ｂｉｏｔｅｃｈ．　２４：２１０－２１５（２００６）を参照されたい。
【０２９２】
植物細胞も、本開示の結合タンパク質を発現させるための宿主として使用することができる。例えば（例えばアメリカ合衆国特許第５，９５９，１７７号；第６，０４０，４９８号；第６，４２０，５４８号；第７，１２５，９７８号；および第６，４１７，４２９号に記載されている）ＰＬ抗体（商標）技術を利用してトランスジェニック植物に抗体を産生させる。
【０２９３】
ある実施形態では、宿主細胞は哺乳類細胞を含む。特別な実施形態では、宿主細胞は、ＣＨＯ細胞、ＨＥＫ２９３細胞、ＰＥＲ．Ｃ６細胞、Ｙ０細胞、Ｓｐ２／０細胞、ＮＳ０細胞、ヒト肝細胞、骨髄腫細胞、またはハイブリドーマ細胞である。
【０２９４】
関連する１つの側面では、本開示により、抗体または抗原結合断片を作製する方法が提供される。この方法は、その抗体または抗原結合断片を産生するのに十分な条件下で十分な時間にわたって本開示の宿主細胞を培養することを含む。組み換え産生された抗体を単離して精製するのに有用な方法は、例えばその組み換え抗体を培地の中に分泌する適切な宿主細胞／ベクター系から上清を取得した後、市販のフィルタを用いてその培地を濃縮することを含むことができる。濃縮の後、濃縮液を単一の適切な精製マトリックス、または一連の適切なマトリックス（アフィニティマトリックスまたはイオン交換樹脂など）に適用することができる。１つ以上の逆相ＨＰＬＣ工程を利用して組み換えポリペプチドをさらに精製することができる。これらの精製法は、免疫原をその天然環境から単離するときにも利用できる。本明細書に記載されている単離された抗体／組み換え抗体の１つ以上を大規模に製造する方法には、適切な培養条件を維持するためにモニタされて制御されるバッチ細胞培養が含まれる。可溶性抗体の精製は、本明細書に記載されているとともに本分野で知られており、しかも国内外の規制当局の法律とガイドラインに合致した方法に従って実施することができる。
【０２９５】
組成物
【０２９６】
本開示の抗体、抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、ベクター、または宿主細胞を単独で、または任意の組み合わせで含むとともに、薬理学的に許容可能な基剤、賦形剤、または希釈剤をさらに含むことができる組成物も本明細書で提供される。このような組成物のほか、基剤、賦形剤、および希釈剤は、本明細書でさらに詳しく論じる。
【０２９７】
ある実施形態では、組成物は、第１のプラスミドを含む第１のベクターと、第２のプラ

スミドを含む第２のベクターを含み、その中の第１のプラスミドは、前記抗体またはその抗原結合断片の重鎖、ＶＨ、またはＶＨ＋ＣＨをコードするポリヌクレオチドを含み、第２のプラスミドは、コグネイト軽鎖、ＶＬ、またはＶＬ＋ＣＬをコードするポリヌクレオチドを含む。ある実施形態では、組成物は、適切な送達用のビヒクルまたは担体にカップルしたポリヌクレオチド（例えばｍＲＮＡ）を含む。ヒト対象への投与に適した代表的なビヒクルまたは担体に含まれるのは脂質製または脂質由来の送達用ビヒクルであり、例えばリポソーム、固体脂質ナノ粒子、油性懸濁液、サブミクロン脂質乳剤、脂質マイクロバブル、逆相脂質ミセル、蝸牛リポソーム、脂質微小管、脂質マイクロシリンダ、または脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、またはナノスケールのプラットフォームなどが挙げられる（例えばＬｉ ｅｔ ａｌ．Ｗｉｌｅｒｙ Ｉｎｔｅｒｄｉｓｃｉｐ Ｒｅｖ．Ｎａｎｏｍｅｄ Ｎａｎｏｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．１１（２）：ｅ１５３０（２０１９）を参照されたい）。適切なｍＲＮＡを設計してｍＲＮＡ－ＬＮＰを製剤化し、それを送達するための原理、試薬、および技術は、例えばＰａｒｄｉら（Ｊ Ｃｏｎｔｒｏｌ Ｒｅｌｅａｓｅ ２１７３４５－３５１（２０１５））；Ｔｈｅｓｓら（Ｍｏｌ Ｔｈｅｒ ２３：１４５６－１４６４（２０１５））；Ｔｈｒａｎら（ＥＭＢＯ Ｍｏｌ Ｍｅｄ ９（１０）：１４３４－１４４８（２０１７）；Ｋｏｓｅら（Ｓｃｉ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４ｅａａｗ６６４７（２０１９）；およびＳａｂｎｉｓら（Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．２６：１５０９－１５１９（２０１８））に記載されており、その技術に含まれるのは、キャッピング、コドンの最適化、ヌクレオシドの修飾、ｍＲＮＡの精製、安定な脂質ナノ粒子（例えばイオン化可能なカチオン性脂質／ホスファチジルコリン／コレステロール／ＰＥＧ－脂質；イオン化可能な脂質：ジステアロイルＰＣ：コレステロール：ポリエチレングリコール脂質）へのｍＲＮＡの組み込み、および皮下、筋肉内、皮内、静脈内、腹腔内、および髄腔内へのその投与であり、これらの技術は参照によって本明細書に組み込まれている。

【０２９８】

ある実施形態では、組成物は、本開示の第１の抗体または抗原結合断片と、本開示の第２の抗体または抗原結合断片を含み、その中の第１の抗体または抗原結合断片と、第２の抗体または抗原結合断片は、異なっている。

【０２９９】

方法と利用

【０３００】

（例えばヒト対象での、またはヒト対象から得られたサンプルでの）インフルエンザ感染の診断において本開示の抗体または抗原結合断片、核酸、ベクター、細胞、または組成物を利用する方法も本明細書に提供されている。

【０３０１】

（例えばインビトロ、生体外での）診断法は、抗体、抗体断片（例えば抗原結合断片）をサンプルと接触させることを含むことができる。このようなサンプルは対象から単離することができ、それは例えば鼻腔、副鼻腔、唾液腺、肺、肝臓膵臓、腎臓、耳、目、胎盤、気管、心臓、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺、脳、皮膚、または血液から単離された組織サンプルである。診断法は、特に抗体または抗体断片をサンプルと接触させた後の抗原／抗体複合体の検出も含むことができる。このような検出工程はベンチで実施すること、すなわちヒトまたは動物の身体への接触なしに実施することができる。検出法の例は当業者に周知であり、その中には例えばＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ；直接、間接、およびサンドイッチＥＬＩＳＡが含まれる）が含まれる。

【０３０２】

本明細書では、本開示の抗体または抗原結合断片、またはそれを含む組成物を用い、インフルエンザによる感染がある、あると考えられる、またはそのリスクがある対象を治療する方法も提供される。「治療する」、「治療」、または「改善する」は、対象（例えばヒトまたは非ヒト哺乳類（霊長類、ウマ、ネコ、イヌ、ヤギ、マウス、またはラットなど））の疾患、障害、または状態の医学的管理を意味する。一般に、本開示の抗体または組

成物を含む適切な用量または治療計画が、治療または予防の利益を誘導するのに十分な量で投与される。治療または予防／防止の利益に含まれるのは、改善された臨床転帰；疾患に付随する症状の減少または緩和；症状の発生の減少；改善された生活の質；より長い無疾患状態；疾患の程度の低下、疾患状態の安定化；疾患進行の遅延または予防；寛解；生存；延長された生存；またはこれらの任意の組み合わせである。ある実施形態では、治療または予防／防止の利益に含まれるのは、インフルエンザ感染の治療に関する入院の（統計的に有意な）減少または防止である。ある実施形態では、治療または予防／防止の利益に含まれるのは、感染の治療に関する入院期間の（統計的に有意な）短縮である。ある実施形態では、治療または予防／防止の利益に含まれるのは、呼吸器への介入（挿管など）および／または呼吸装置の使用の減少または停止である。ある実施形態では、治療または予防／防止の利益に含まれるのは、後期段階の疾患の病状の逆転、および／または死亡率の低下である。

【０３０３】

本開示の抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物の「治療に有効な量」または「有効な量」は、治療効果（改善された臨床転帰；疾患に伴う症状の減少または緩和；症状の発生減少；改善された生活の質；より長い無疾患状態；疾患の広がりの減少、疾患状態の安定化；疾患進行の遅延；寛解；生存；または統計的に有意に延長した生存が含まれる）を得るのに十分な組成物または分子の量を意味する。単独で投与される個別の活性成分に言及するときには、治療に有効な量は、その成分の効果、またはその成分だけを発現している細胞の効果を意味する。組み合わせに言及するときには、治療に有効な量は、活性成分を組み合わせた量、または補助的活性成分と、治療効果をもたらすある活性成分を発現している細胞の組み合わせを意味し、連続して、逐次的に、または同時に投与されるかどうかには関係がない。

【０３０４】

したがってある実施形態では、対象におけるインフルエンザ感染を治療する方法が提供され、この方法は、その対象に、本明細書に開示されている抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を有効量で投与することを含む。

【０３０５】

本開示によって治療できる対象は、一般に、ヒトと他の霊長類対象（獣医学を目的としたサルと類人猿など）である。他のモデル生物（マウスやラットなど）も本開示に従って治療できる可能性がある。上記のどの実施形態でも、対象としてヒト対象が可能である。対象として雄（男）または雌（女）が可能であり、適切な任意の年齢（幼児、少年、青年、成体、および高齢の対象が含まれる）が可能である。

【０３０６】

多数の基準が、インフルエンザ感染に伴う深刻な症状または死の大きなリスクに寄与すると考えられる。その非限定的な例に含まれるのは、年齢、職業、全体的な健康、以前からの健康状態、および生活習慣である。いくつかの実施形態では、本開示に従って治療される対象は１つ以上のリスク因子を含む。

【０３０７】

ある実施形態では、本開示に従って治療される対象は、幼児、児童、青年、中年、または老齢者である。ある実施形態では、本開示に従って治療されるヒト対象は、１歳未満、または１～５歳、または５～１２５歳（例えば５、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１０５、１１０、１１５、または１２５歳であり、この中または間の任意のあらゆる年齢が含まれる）である。ある実施形態では、本開示に従って治療されるヒト対象は、０～１９歳、２０～４４歳、４５～５４歳、５５～６４歳、６５～７４歳、７５～８４歳、または８５歳以上である。中年者と老齢者、特に後者は特別なリスクがあると考えられている。特別な実施形態では、ヒト対象は、４５～５４歳、５５～６４歳、６５～７４歳、７５～８４歳、または８５歳以上である。いくつかの実施形態では、ヒト対象は男性である。いくつかの実施形態では、ヒト対象は女性である。

【０３０８】
ある実施形態では、本開示に従って治療される対象は、インフルエンザのワクチンを受けたが、そのワクチンは、例えばその対象におけるワクチン後の感染または症状によって、または臨床診断、または科学的または規制上の合意によって有効でないと判断されている。
【０３０９】
インフルエンザウイルス感染の予防は特に予防設定を意味し、対象は、インフルエンザウイルスに感染していると診断されなかった（診断がなされなかったか、診断結果が陰性であった）、および／または対象は、インフルエンザウイルスに感染した症状を示していないか経験していない。インフルエンザウイルス感染の予防は、感染したとき重い疾患または合併症のリスクがより大きい対象（妊娠中の女性、子ども（５９ヶ月未満の子どもなど）、慢性の身体疾患（慢性の心、肺、腎臓、代謝、神経発達、肝臓、または血液の疾患など）を持つ高齢者、および免疫抑制条件（ＨＩＶ／ＡＩＤＳ、化学療法またはステロイドを受けている、または悪性腫瘍など）がある個人において特に有用である。さらに、インフルエンザウイルスの感染予防は、例えば曝露の機会が増加しているためインフルエンザウイルスに感染するリスクがより大きい対象（例えば公共の場で働いているか滞在している対象（特に医療従事者））において特に有用である。
【０３１０】
ある実施形態では、治療は、曝露の直前直後または曝露前の予防として投与される。ある実施形態では、治療は、ポス曝露の予防として投与される。
【０３１１】
逆に治療設定では、対象は、典型的には、インフルエンザウイルスに感染している、インフルエンザウイルス感染が診断されている、および／またはインフルエンザウイルス感染の症状を示している。注目すべきことに、インフルエンザウイルス感染「治療」と「療法」／「治療的」という用語は、インフルエンザウイルス感染および／または関連症状の（完全な）治癒のほか、減弱／減少（例えば感染および／または症状の重症度、症状の数、感染および／または症状の持続期間、またはこれらの任意の組み合わせの減弱／減少）を意味することができる。
【０３１２】
本開示の医薬組成物の投与の結果である症状の数および／または重症度の低下に本明細書で言及するとき、開示されている医薬組成物を投与されなかった参照対象との比較が記載されていることが理解されよう。参照対象として、例えば（ｉ）以前の期間（例えば以前のＡ型インフルエンザウイルスのシーズン）の同じ対象、（ｉｉ）年齢または年齢群；性別；妊娠状態；慢性の身体疾患（慢性の心臓、肺、腎臓、代謝、神経発達、肝臓、または血液の疾患など）またはその欠如；および／または免疫抑制状態またはその欠如が同じであるか似ている対象；または（ｉｉｉ）インフルエンザウイルスのシーズンにおける集団（年齢または年齢範囲および／または全体的健康状態が同じであるか似ている例えば局地、地域、または全国の集団）内の典型的な対象が可能である。予防は、インフルエンザのシーズンの一部または全体の間で、またはインフルエンザのシーズン全体で例えば診断されたインフルエンザ感染症が進行しないこと、および／またはインフルエンザ感染に伴う症状が欠けていることによって判断できる。
【０３１３】
ある実施形態では、本明細書に提示されている方法は、インフルエンザ感染の差し迫ったリスクがある対象に本開示による組成物を治療に有効な量で投与することを含む。インフルエンザ感染の差し迫ったリスクは、典型的にはインフルエンザエピデミックの間に発生する。インフルエンザウイルスは流行して疾患の季節性エピデミックを引き起こすことが知られている（ＷＨＯ、インフルエンザ（季節性）ファクトシート、２０１８年１１月６日）。温帯の気候では、季節性エピデミックは主に冬の間に起こるのに対し、熱帯領域では、インフルエンザは一年を通じて起こる可能性があり、より不規則にアウトブレイクを引き起こす。例えば北半球では、インフルエンザによるエピデミックのリスクは、１１

月、１２月、１月、２月、および３月の間が高いのに対し、南半球では、インフルエンザによるエピデミックのリスクは、５月、６月、７月、８月、および９月の間が高い。

【０３１４】

いくつかの実施形態では、治療および／または予防は曝露後の予防を含む。

【０３１５】

いくつかの実施形態では、対象は、抗ウイルス剤を投与された、投与されている、または投与される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤は、ノイラミニダーゼ阻害剤、インフルエンザポリメラーゼ阻害剤、またはその両方を含む。ある実施形態では、抗ウイルス剤に含まれるのは、オセルタミビル、ラナミビル、ペラミビル、ザナミビル、バロキサビル、またはこれらの任意の組み合わせである。

【０３１６】

本開示の組成物を投与する典型的な経路の非限定的な例に含まれるのは、経口、局所、経皮、吸入、非経口、舌下、口内、直腸、膣、および鼻腔内である。「非経口」という用語は、本明細書では、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射または輸液の技術を含む。ある実施形態では、投与は、経口、静脈内、非経口、胃内、胸腔内、肺内、直腸内、皮内、腹腔内、腫瘍内、皮下、局所、経皮、嚢内、髄腔内、鼻腔内、および筋肉内から選択される経路による投与を含む。特別な実施形態では、１つの方法は、前記抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を対象に経口投与することを含む。

【０３１７】

本発明のある実施形態による組成物を製剤化し、その組成物が患者に投与されたときにその中に含まれる活性成分を生体が利用できるようにする。対象または患者に投与される組成物は１つ以上の投与単位の形態を取ることができ、例えば錠剤は単回投与単位にすることが可能であり、エアロゾルの形態の本明細書に記載の抗体または抗原結合の容器は、複数の投与単位を保持することができる。このような剤型を調製する実際の方法は既知であるか、当業者には明らかであろう；例えばＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：　Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ，　２０ｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ　Ｃｏｌｌｅｇｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ　ａｎｄ　Ｓｃｉｅｎｃｅ，　２０００）を参照されたい。投与される組成物は、いかなる場合にも、本明細書の教示に従って興味ある疾患または状態を治療するため、有効な量の本開示の抗体または抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を含有することになる。

【０３１８】

組成物は固体または液体の形態にすることができる。いくつかの実施形態では、基剤は粒子であるため、組成物は例えば錠剤または粉末の形態である。基剤は液体が可能であり、その場合には組成物は、例えば経口油、注射可能な液体、またはエアロゾル（例えば吸入投与に有用）である。経口投与が想定されるときには、医薬組成物は固体形態または液体形態のいずれかであることが好ましく、その場合には半固体、半液体、懸濁液、およびゲルの形態が、本明細書で考慮する固体または液体のいずれかの形態の中に含まれる。

【０３１９】

医薬組成物は、経口投与のための固体組成物として、粉末、顆粒、圧縮錠剤、ピル、カプセル、チューインガム、ウエファーなどの製剤にすることができる。このような固体組成物は、典型的には、１つ以上の不活性な希釈剤または食用基剤を含有する。それに加え、以下のもの、すなわち結合剤（カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、トラガカントゴム、またはゼラチンなど）；賦形剤（デンプン、ラクトース、またはデキストリンなど）、崩壊剤（アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、コーンスターチなど）；潤滑剤（ステアリン酸マグネシウムまたはＳｔｅｒｏｔｅｘなど）；流動促進剤（コロイド状二酸化ケイ素など）；甘味剤（スクロースまたはサッカリンなど）；香味剤（ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料など）；および着色剤のうちの１つ以上が存在していてもよい。組成物がカプセルの形態（例

えばゼラチンカプセル）であるときには、上記のタイプの材料に加え、液体基剤（ポリエチレングリコールまたは油など）を含有することができる。

【０３２０】

組成物は液体の形態（例えばエリキシル、シロップ、溶液、乳剤、または懸濁液）にすることができる。液体は、２つの例として、経口投与用と注射による送達用が可能である。経口投与が想定されるときには、好ましい組成物は、本発明の化合物に加え、甘味剤、保存剤、染料／着色剤および調味料のうちの１つ以上を含有する。注射によって投与されることが想定される組成物には、界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、バッファ、安定剤、および等張剤のうちの１つ以上を含めることができる。

【０３２１】

液体医薬組成物は、溶液、懸濁液、または他の同様の形態のどれであれ、以下のアジュバント、すなわち滅菌希釈剤（注射用の水、生理食塩溶液、（好ましくは生理食塩水）、リンゲル液、等張塩化ナトリウム、不揮発性油（溶媒または懸濁媒体として機能することのできる合成モノグリセリドまたはジグリセリドなど）、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の溶媒など）；抗菌剤（ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなど）；抗酸化剤（アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなど）；キレート剤（エチレンジアミン四酢酸など）；バッファ（酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩など）、および等張性を調節するための薬剤（塩化ナトリウムまたはデキストロースなど）のうちの１つ以上を含むことができる。非経口調製物は、アンプル、使い捨て注射器、またはガラスまたはプラスチック製の多数回投与用バイアルに封入することができる。生理食塩水は１つの好ましいアジュバントである。注射可能な医薬組成物は滅菌であることが好ましい。

【０３２２】

非経口投与または経口投与のいずれかが想定される液体組成物は、本明細書に開示されている抗体または抗原結合断片を、適切な用量が得られるような量で含有すべきである。典型的には、この量は、組成物の中の少なくとも０．０１％の抗体または抗原結合断片である。経口投与が想定されるときには、この量は、組成物の重量の０．１～約７０％の間で変化する可能性がある。ある経口医薬組成物は約４％～約７５％の抗体または抗原結合断片を含有する。ある実施形態では、本発明の医薬組成物と調製物を調製し、希釈前に非経口投与単位が抗体または抗原結合断片を０．０１～１０重量％含有するようにする。

【０３２３】

組成物は局所投与を想定することができ、その場合には、担体は、溶液、乳剤、軟膏、またはゲルを基剤として含むことが適切である可能性がある。基剤は、例えば以下のもの、すなわちワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱物油、希釈剤（水やアルコールなど）、および乳化剤と安定剤のうちの１つ以上を含むことができる。増粘剤が局所投与のため組成物の中に存在することができる。経皮投与が想定される場合には、組成物は、経皮パッチまたはイオン導入装置を含むことができる。医薬組成物は、例えば直腸の中で融解して薬を放出する座薬の形態にして直腸投与することを想定できる。直腸投与のための組成物は、適切な非刺激性賦形剤として油性基剤を含有することができる。そのような基剤の非限定的な例に含まれるのは、ラノリン、ココアバター、およびポリエチレングリコールである。

【０３２４】

組成物は、固体または液体である投与単位の物理的形態を変化させるさまざまな材料を含むことができる。例えば組成物は、活性成分の周囲に被覆シェルを形成する材料を含むことができる。被覆シェルを形成する材料は典型的には不活性であり、例えば糖、シェラック、および他の腸溶性コーティング剤から選択することができる。あるいは活性成分は、ゼラチンカプセルの中に収容することができる。固体または液体の形態の組成物は、本開示の抗体または抗原結合断片に結合し、そのことによってこの化合物の送達を助ける薬剤を含むことができる。この性能を持つ可能性がある適切な薬剤に含まれるのは、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、１つ以上のタンパク質、またはリポソームであ

る。組成物は、エアロゾルとして投与できる投与単位から主になることができる。エアロゾルという用語は、コロイドの性質を持つ系から、加圧パッケージからなる系までの範囲の多彩な系を指すのに用いられる。送達は、液化ガスまたは圧縮ガスによること、または活性成分を供給する適切なポンプ系によることが可能である。活性成分を送達するため、エアロゾルは、単相、二相、または三相系で送達することができる。エアロゾルの送達に含まれるのは、必要な容器、アクチベータ、弁、補助容器などであり、これらが合わさってキットを形成することができる。当業者は、過度な実験なしに好ましいエアロゾルを決定することができる。

【０３２５】

本開示の組成物は、本明細書に記載されているポリヌクレオチドのための担体分子（例えば脂質ナノ粒子、ナノスケール送達プラットフォームなど）も包含することが理解されよう。

【０３２６】

医薬組成物は医薬分野で周知の方法によって調製することができる。例えば注射によって投与されることが想定される組成物は、本明細書に記載されている抗体、その抗原結合断片、または抗体複合体を含むとともに、場合により、塩、バッファ、および／または安定剤のうちの１つ以上を含む組成物を滅菌蒸留水と組み合わせて溶液を形成することによって調製できる。界面活性剤を添加して均一な溶液または懸濁液の形成が容易になるようにすることができる。界面活性剤はペプチド組成物と非共有結合相互作用をする化合物であるため、水性送達系の中に抗体またはその抗原結合断片を溶かすこと、または均一に懸濁させることが容易である。

【０３２７】

一般に、適切な用量と治療計画が、治療および／または予防の利益（本明細書に記載されているように、改善された臨床転帰（例えば下痢または付随する脱水、または炎症の頻度、持続期間、または重症度の減少、またはより長い無疾患期間および／または全生存期間、または症状の重症度軽減）が含まれるを提供するのに十分な量で組成物を提供する。予防で利用するためには、用量は、疾患または障害に伴う疾患の重症度を予防する、その疾患の発症を遅延させる、またはその疾患を軽減するのに十分でなければならない。本明細書に記載されている方法に従って投与される組成物の予防の利益は、臨床前研究（インビトロと生体内での動物研究が含まれる）と臨床研究を実施し、そこから得られたデータを適切な統計学的、生物学的、および臨床的な方法と技術（そのすべてを当業者は容易に実践することができる）によって分析することによって判断することができる。

【０３２８】

組成物は（例えばインフルエンザウイルス感染を治療するのに）有効な量で投与される。その量は多彩な因子によって変化するであろう。因子に含まれるのは、使用する具体的な化合物の活性；化合物の代謝安定性と作用時間；対象の年齢、体重、全体的な健康、性別、および食事；投与の様式と時間；排泄速度；薬の組み合わせ；具体的な障害または状態の重症度；および治療を受けている対象である。ある実施形態では、本開示の製剤と方法による療法の投与後、試験対象は、治療中の疾患または障害に伴う１つ以上の症状が、プラセボで治療した対象または他の適切な対照対象と比べて約１０％から約９９％までの減少を示すであろう。

【０３２９】

一般に、抗体または抗原結合断片の治療に有効な用量は（７０ｋｇの哺乳類にとって）約０．００１ｍｇ／ｋｇ（すなわち０．０７ｍｇ）～約１００ｍｇ／ｋｇ（すなわち７．０ｇ）である；好ましくは治療に有効な用量は（７０ｋｇの哺乳類にとって）約０．０１ｍｇ／ｋｇ（すなわち０．７ｍｇ）～約５０ｍｇ／ｋｇ（すなわち３．５ｇ）である；より好ましくは治療に有効な用量は（７０ｋｇの哺乳類にとって）約１ｍｇ／ｋｇ（すなわち７０ｍｇ）～約２５ｍｇ／ｋｇ（すなわち１．７５ｇ）である。本開示のポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、および関連する組成物について、治療に有効な用量は、抗体または抗原結合断片とは異なる可能性がある。

【０３３０】
ある実施形態では、１つの方法は、前記抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を対象に２、３、４、５、６、７、８、９、１０回、またはそれよりも多数回投与することを含む。
【０３３１】
ある実施形態では、１つの方法は、前記抗体、抗原結合断片、または組成物を対象に複数回投与することを含み、２回目の投与、またはそれに続く投与は、それぞれ最初の投与または前の投与から約６、約７、約８、約９、約１０、約１１、約１２、約２４、約４８、約７４、約９６時間、またはより多くの時間経過した時点でなされる。
【０３３２】
ある実施形態では、１つの方法は、前記抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を、インフルエンザに感染する前の対象に少なくとも１回投与することを含む。
【０３３３】
本開示の抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物を含む組成物は、１つ以上の他の治療剤（例えばノイラミニダーゼ阻害剤（例えばオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、またはラニナミビル）など）の投与と同時に、その投与の前に、またはその投与の後に投与することもできる。このような併用療法は、本発明の化合物と１つ以上の追加の活性剤を含有する単一の医薬剤形の投与のほか、本開示の抗体または抗原結合断片と独自の別々の剤形にされたそれぞれの活性剤を含む組成物の投与を含むことができる。例えば本明細書に記載されている抗体またはその抗原結合断片と他の活性剤は、患者に、まとめて単一の経口投与組成物（錠剤またはカプセルなど）にして投与すること、またはそれぞれの薬剤を別々の経口剤形にして投与することができる。同様に、本明細書に記載されている抗体またはその抗原結合断片と他の活性剤は、対象に、まとめて単一の非経口剤形組成物（生理食塩溶液または他の生理学的に許容可能な溶液など）にして投与すること、またはそれぞれの薬剤を別々の非経口剤形にして投与することができる。別々の剤形を使用する場合には、抗体または抗原結合断片と１つ以上の追加の活性剤を含む組成物は実質的に同じ時期に、すなわち同時に投与すること、または別々に時期をずらして、すなわち逐次的に任意の順番で投与することができ；併用療法はこれらすべての計画を含むと理解される。
【０３３４】
いくつかの実施形態では、抗体（または１つ以上の核酸、宿主細胞、ベクター、または組成物）が、１つ以上の抗炎症剤および／または１つ以上の抗ウイルス剤を以前に投与された対象に投与される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤はノイラミダーゼ阻害剤（ＮＡＩ）（例えばオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、またはラニナミビルなど）である。いくつかの実施形態では、１つ以上の抗炎症剤および／または１つ以上の抗ウイルス剤が、抗体（または１つ以上の核酸、宿主細胞、ベクター、または組成物）が以前に投与された対象に投与される。いくつかの実施形態では、抗ウイルス剤はノイラミダーゼ阻害剤（ＮＡＩ）（例えばオセルタミビル、ザナミビル、ペラミビル、またはラニナミビルなど）である。
【０３３５】
関連する１つの側面では、（例えばインフルエンザ感染の診断、予防、および／または治療における、インフルエンザ感染を予防または治療するための薬の製造における）本開示の抗体、抗原結合断片、ベクター、宿主細胞、および組成物の利用が提供される。
【０３３６】
ある実施形態では、対象におけるインフルエンザ感染を治療または予防する方法において利用するための抗体、抗原結合断片、ポリヌクレオチド、ベクター、宿主細胞、または組成物が提供される。
【０３３７】
ある実施形態では、対象におけるインフルエンザ感染を治療または予防する薬を製造ま

たは調製する方法で利用するための抗体、抗原結合断片、または組成物が提供される。

【０３３８】

本開示により、以下の非限定的な実施形態も提供される。

【０３３９】

実施形態１。（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）と；（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することのできる抗体またはその抗原結合断片。

【０３４０】

実施形態２。ヒト、ヒト化、またはキメラである、実施形態１に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４１】

実施形態３。（ｉ）グループ１　ＩＡＶのＮＡが、Ｎ１、Ｎ４、Ｎ５、および／またはＮ８を含む、および／または（ｉｉ）グループ２　ＩＡＶのＮＡが、Ｎ２、Ｎ３、Ｎ６、Ｎ７、および／またはＮ９を含む、実施形態１または２に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４２】

実施形態４。（ｉ）前記Ｎ１が、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙ、Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／０２／２０１８、Ａ／Ｍｉｃｈｉｇａｎ／４５／２０１５、Ａ／Ｍｉｓｓｉｓｓｉｐｐｉ／３／２００１、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０３／２００９、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０２／２００９、Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｓｈａｎｇｄｏｎｇ／１２０７／２０１６、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｈｅｎａｎ／ＳＮ１３／２０１８、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８、およびＡ／Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ／８／１９７６の任意の１つ以上からのＮ１である；（ｉｉ）前記Ｎ４がＡ／ｍａｌｌａｒｄ　ｄｕｃｋ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／３０／２０１１に由来する；（ｉｉｉ）前記Ｎ５がＡ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９に由来する；（ｉｖ）前記Ｎ８がＡ／ｈａｒｂｏｒ　ｓｅａｌ／Ｎｅｗ　Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ／１７９６２９／２０１１に由来する；（ｖ）前記Ｎ２が、Ａ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／６８、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７、Ａ／Ｆｌｏｒｉｄａ／４／２００６、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／８２３／１９９２、Ａ／Ｎｏｒｗａｙ／４６６／２０１４、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｔｅｘａｓ／５０／２０１２、Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／３６１／２０１１、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／２６７１／２０１９、　Ａ／ＳＷ／Ｍｅｘｉｃｏ／ＳＧ１４４４／２０１１、Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０、Ａ／Ａｉｃｈｉ／２／１９６８、Ａ／Ｂｉｌｔｈｏｖｅｎ／２１７９３／１９７２、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３３／１９８２、Ａ／Ｓｈａｎｇｈａｉ／１１／１９８７、Ａ／Ｎａｎｃｈａｎｇ／９３３／１９９５、Ａ／Ｆｕｋｕｉ／４５／２００４、およびＡ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／１０／２００７の任意の１つ以上からのＮ２である；（ｖｉ）前記Ｎ３がＡ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４に由来する；（ｖ）前記Ｎ６がＡ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９に由来する；（ｖｉ）前記Ｎ７がＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３に由来する；および／または（ｖｉｉ）前記Ｎ９が、Ａ／Ａｎｈｕｉ／２０１３とＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５の任意の１つ以上からのＮ９である、実施形態３に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４３】

実施形態５。前記ＩＢＶのＮＡが、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ

）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／３１２０３１８９２５／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／３３／２００８；Ｂ／Ｃｏｌｏｒａｄｏ／０６／２０１７；Ｂ／Ｈｕｂｅｉ－ｗｕｊｉａｎｇ／１５８／２００９；Ｂ／Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ／０２／２０１２；Ｂ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３４／２０１１；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２００１；Ｂ／Ｔｅｘａｓ／０６／２０１１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１；Ｂ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／０５／１９７２；Ｂ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３、Ｂ／Ｈａｒｂｉｎ／７／１９９４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）の任意の１つ以上からのＮＡである、実施形態１～４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４４】

実施形態６。（ｉ）グループ１　ＩＡＶのＮＡ；（ｉｉ）グループ２　ＩＡＶのＮＡ；および（ｉｉｉ）ＩＢＶのＮＡのそれぞれに結合することができ、

EC_{50}が約０．１μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲、または０．１μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬの範囲、または０．４μｇ／ｍＬ以下である、実施形態１～５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４５】

実施形態７。（ｉ）前記グループ１　ＩＡＶのＮＡ　に結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約１０μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｉ）前記グループ２　ＩＡＶのＮＡに結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約１０μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；および／または（ｉｉｉ）前記ＩＢＶのＮＡに結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである、実施形態６に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４６】

実施形態８。（ｉ）Ｎ１に結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｉｉ）Ｎ４に結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｉｉｉ）Ｎ５に結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｖ）Ｎ８に結合することができ、EC_{50}が約５０μｇ／ｍＬである；（ｖ）Ｎ２に結合することができ、EC_{50}が約０．４μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、または約０．４μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約１μｇ／ｍＬ

～約１０μｇ／ｍＬ、または約１μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、または約１μｇ／ｍＬ～約５μｇ／ｍＬの範囲、または約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、または２０μｇ／ｍＬである；（ｖｉ）Ｎ３に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｖｉｉ）Ｎ６に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｖｉｉｉ）Ｎ７に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｘ）Ｎ９に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；および／または（ｘｉ）ＩＢＶのＮＡに結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである、実施形態７に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４７】

実施形態９。（ｉ）Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９、Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙ、Ｎ１　Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７、Ｎ１　Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２００８、Ｎ４　Ａ／ｍａｌｌａｒｄ　ｄｕｃｋ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／３０／２０１１、Ｎ５　Ａ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／　Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９、Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／６８、Ｎ２　Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７、Ｎ３　Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４、Ｎ６　Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９、Ｎ９　Ａ／Ａｎｈｕｉ／１／２０１３、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）、Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／３１２０３１８９２５／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）、およびＢ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）の１つ以上に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．９μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．５μｇ／ｍＬ、または約０．１μｇ／ｍＬ～約１．０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、または１．０μｇ／ｍＬである；（ｉｉ）Ｎ５　Ａ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／　Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約２μｇ／ｍＬ、または約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｉｉ）Ｎ８　Ａ／ｈａｒｂｏｒ　ｓｅａｌ／Ｎｅｗ　Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ／１７９６２９／２０１１に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約５０μｇ／ｍＬである；（ｉｖ）Ｎ２　Ａ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約２μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｖ）Ｎ７　Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約２μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｖｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲である；（ｖｉｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約９．５μｇ／ｍＬ～約３．８μｇ／ｍＬの範囲である；（ｖｉｉｉ）Ｎ２　Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－

００１９／２０１６に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約１８．４μｇ／ｍＬ～約２．２μｇ／ｍＬの範囲である；（ｉｖ）Ｎ２　Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約１．６μｇ／ｍＬ～約１．２μｇ／ｍＬの範囲である；および／または（ｖ）Ｎ１　Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８に結合することができ、ＥＣ$_{50}$が約０．４μｇ／ｍＬ～約５０μｇ／ｍＬの範囲、または約０．４、約２、約１０、または約５０μｇ／ｍＬである、実施形態７または８に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４８】

実施形態１０。前記ＮＡが宿主細胞（例えばＣＨＯ細胞）の表面で発現し、前記ＮＡへの結合がフローサイトメトリーによる、実施形態１～９のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３４９】

実施形態１１。ＮＡに結合することができ、ＫＤが１．０Ｅ－１２Ｍ未満、１．０Ｅ－１１Ｍ未満、１．０Ｅ－１１Ｍ、または１．０Ｅ－１２Ｍ以下、１．０Ｅ－１１Ｍ以下、または１．０Ｅ－１０以下であるか、ＫＤが１．０Ｅ－１０と１．０Ｅ－１３の間、またはＫＤが１．０Ｅ－１１と１．０Ｅ－１３の間であり、場合により、前記結合がバイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）によって評価される、実施形態１～１０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５０】

実施形態１２。前記ＮＡが、Ｎ１、Ｎ２、および／またはＮ９である、実施形態１１に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５１】

実施形態１３。（１）（ｉ）以下のアミノ酸（Ｎ１　ＮＡ番号付け）：Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ；および／または（ｉｉ）以下のアミノ酸（Ｎ２　ＮＡ番号付け）：Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ；および／または（２）（ｉ）アミノ酸Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ１　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ；および／または（ｉｉ）アミノ酸Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ２　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ；および／または（３）場合により以下のアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｒ１１８、Ｄ１５１、Ｒ１５２、Ｒ２２４、Ｅ２７６、Ｒ２９２、Ｒ３７１、Ｙ４０６、Ｅ１１９、Ｒ１５６、Ｗ１７８、Ｓ１７９、Ｄ／Ｎ１９８、Ｉ２２２、Ｅ２２７、Ｈ２７４、Ｅ２７７、Ｄ２９３、Ｅ４２５を含むＮＡ活性部位に含まれるか、そのＮＡ活性部位を含むエピトープ；および／または（４）（ｉ）以下のアミノ酸：Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４の任意の１つ以上；または（ｉｉ）アミノ酸Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４を含むＩＢＶのＮＡエピトープに結合することができる、実施形態１～１２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５２】

実施形態１４。（１）前記エピトープがさらに、以下のＮＡアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｅ３４４、Ｅ２２７、Ｓ２４７、およびＤ１９８の任意の１つ以上を含む；および／または（２）Ｓ２４５Ｎアミノ酸変異および／またはＥ２２１Ｄアミノ酸変異を含むＮＡに結合することができる、実施形態１３に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５３】

実施形態１５。Ｓ２４５Ｎアミノ酸変異および／またはＥ２２１Ｄアミノ酸変異を含むＮＡに結合することができる、実施形態１～１４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５４】

実施形態１６。感染のインビトロモデル、感染の生体内動物モデル、および／またはヒトにおいて、（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＩ

ＡＶのＮＡのシアリダーゼ活性、および／または（ｉｉ）ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性を阻害することができる、実施形態１～１５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５５】

実施形態１７。（ｉ）前記グループ１　ＩＡＶのＮＡがＨ１Ｎ１および／またはＨ５Ｎ１を含む；（ｉｉ）前記グループ２　ＩＡＶのＮＡがＨ３Ｎ２および／またはＨ７Ｎ９を含む；および／または（ｉｉｉ）前記ＩＢＶのＮＡが、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／０５／１９７２；Ｂ／Ｔａｉｗａｎ／２／１９６２（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／３３／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ／１０５６／２００３（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｆｌｏｒｉｄａ／４／２００６（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｊｉａｎｇｓｕ／１０／２００３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｔｅｘａｓ／０６／２０１１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１；Ｂ／Ｈａｒｂｉｎ／７／１９９４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｃｏｌｏｒａｄｏ／０６／２０１７（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２００１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｈｕｂｅｉ－ｗｕｊｉａｇａｎｇ／１５８／２００９（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／０１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ／０２／２０１２（Ｙａｍａｇａｔａ）；およびＢ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）の１つ以上を含む、実施形態１６に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５６】

実施形態１８。グループ１　ＩＡＶのＮＡ；グループ２　ＩＡＶのＮＡ；および／またはＩＢＶのＮＡによるシアリダーゼ活性を阻害することができ、ＩＣ５０が、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．９μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．８μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．７μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．６μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．５μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．４μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．１μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０９μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０８μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０７μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０６μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０５μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０４μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０３μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０２μｇ／ｍＬ、約０．０００８μｇ／ｍＬ～約０．０１μｇ／ｍＬ、０．００２μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．００１μｇ／ｍＬ～５０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約３０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約９μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約８μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約７μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約６μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約５μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．９μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．８μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．７μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．６μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．５μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．４μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．３μｇ／ｍＬ、約０．１μｇ／ｍＬ～約０．２μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約３０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約２０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約１０μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約９μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約８μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約７μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ

～約６μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約５μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約４μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約３μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約２μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ～約１μｇ／ｍＬの範囲である、または約０．１μｇ／ｍＬ、約０．２μｇ／ｍＬ、約０．３μｇ／ｍＬ、約０．４μｇ／ｍＬ、約０．５μｇ／ｍＬ、約０．６μｇ／ｍＬ、約０．７μｇ／ｍＬ、約０．８μｇ／ｍＬ、約０．９μｇ／ｍＬ、約１．０μｇ／ｍＬ、約１．５μｇ／ｍＬ、約２．０μｇ／ｍＬ、約２．５μｇ／ｍＬ、約３．０μｇ／ｍＬ、約３．５μｇ／ｍＬ、約４．０μｇ／ｍＬ、約４．５μｇ／ｍＬ、約５．０μｇ／ｍＬ、約５．５μｇ／ｍＬ、約６．０μｇ／ｍＬ、約６．５μｇ／ｍＬ、約７．０μｇ／ｍＬ、約７．５μｇ／ｍＬ、約８．０μｇ／ｍＬ、約８．５μｇ／ｍＬ、約９．０μｇ／ｍＬ、約１０μｇ／ｍＬ、約１１μｇ／ｍＬ、約１２μｇ／ｍＬ、約１３μｇ／ｍＬ、約１４μｇ／ｍＬ、約１５μｇ／ｍＬ、約１６μｇ／ｍＬ、約１７μｇ／ｍＬ、約１８μｇ／ｍＬ、約１９μｇ／ｍＬ、約２０μｇ／ｍＬ、約２５μｇ／ｍＬ、および／または約３０μｇ／ｍＬである、実施形態１～１７のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５７】

実施形態１９。１つ以上のグループ１および／またはグループ２のＩＡＶ、および／または１つ以上のＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性を阻害することができ、ＩＣ５０が約．００００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約．００１μｇ／ｍｌ、または約０．０００１μｇ／ｍｌ～約．０００１μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約．０００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約．００１μｇ／ｍｌ～約０．０１μｇ／ｍｌ、または約．０１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約．０１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌ、または約．０１μｇ／ｍｌ～約１μｇ／ｍｌ、または約．０１μｇ／ｍｌ～約０．１μｇ／ｍｌ、または約１μｇ／ｍｌ～約２５μｇ／ｍｌ、または約１μｇ／ｍｌ～約１０μｇ／ｍｌの範囲である、

または約１、１．５、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、５．５、６、６．５、７、７．５、８、８．５、９、９．５、１０、１０．５、１１、１１．５、１２、１２．５、１３、１３．５、１４、１４．５、または１５μｇ／ｍｌである、実施形態１８に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５８】

実施形態２０。ヒトＦｃγＲＩＩＩａを活性化させることができる、実施形態１～１９のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３５９】

実施形態２１。活性化が、ＩＡＶを感染させた標的細胞（例えばＡ５４９細胞）とともに（例えば２３時間）インキュベートした後に、（ｉ）ヒトＦｃγＲＩＩＩａ（場合によりＦ１５８アレル）と（ｉｉ）レポータ（ルシフェラーゼレポータなど）をコードする配列に機能可能に連結されたＮＦＡＴ発現制御配列を含む宿主細胞（場合によりＪｕｒｋａｔ細胞）を用いて判断される、実施形態２０に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６０】

実施形態２２。活性化が、Ｈ１Ｎ１のＩＡＶを感染させた標的細胞とともに（場合により約２３時間）インキュベートした後に判断され、場合により前記Ｈ１Ｎ１のＩＡＶがＡ／ＰＲ８／３４である、および／または場合により前記感染が感染多重度（ＭＯＩ）６である、実施形態２１に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６１】

実施形態２３。ＩＡＶおよび／またはＩＢＶによる感染を中和することができる、実施形態１～２２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６２】

実施形態２４。前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶが抗ウイルス剤耐性であり、場合により前記抗ウイルス剤がオセルタミビルである、実施形態２３に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６３】

実施形態２５。前記ＩＡＶが、アミノ酸変異：Ｈ２７５Ｙ；Ｅ１１９Ｄ＋Ｈ２７５Ｙ；Ｓ２４７Ｎ＋Ｈ２７５Ｙ；Ｉ２２２Ｖ；および／またはＮ２９４Ｓを含むＮ１のＮＡを含み、場合により前記ＩＡＶがＣＡ０９またはＡ／Ａｉｃｈｉを含む、実施形態１～２４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６４】

実施形態２６。前記ＩＡＶが、アミノ酸変異Ｅ１１９Ｖ、Ｑ１３６Ｋ、および／またはＲ２９２Ｋを含むＮ２のＮＡを含む、実施形態１～２５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６５】

実施形態２７。対象における（ｉ）ＩＡＶ感染および／または（ｉｉ）ＩＢＶ感染を治療および／または予防することができる、実施形態１～２６のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６６】

実施形態２８。（ｉ）Ｈ１Ｎ１ウイルス（場合によりＡ／ＰＲ８／３４を含む）；および／または（ｉｉ）Ｈ３Ｎ２ウイルス（場合により場合によりＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／６８を含む）による感染を治療および／または緩和することができる、実施形態１～２７のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６７】

実施形態２９。有効量を投与した後、場合により（ｉ）１５日間まで、または（ｉｉ）１５日間超にわたって前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象における体重減少を阻止することができる、実施形態１～２８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６８】

実施形態３０。ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象において、前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染する直前の前記対象の体重を基準にして判断すると１０％超の体重減少を阻止することができる、前記実施形態１～２９のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３６９】

実施形態３１。ＩＡＶおよび／またはＩＢＶに感染した対象の生存を延長することができる、実施形態１～３０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７０】

実施形態３２。マウス（例えばｔｇ３２マウス）において、（ｉ）約１０日間～約１４日間、約１０．２日間～約１３．８日間、約１０．５日間～約１３．５日間、約１１日間～約１３日間、約１１．５日間～約１２．５日間、１０日間と１４日間の間、または１０．５日間と１３．５日間の間、または１１日間と１３日間の間の範囲、または約１０．０、１０．１、１０．２、１０．３、１０．４、１０．５、１０．６、１０．７、１０．８、１０．９、１１．０、１１．１、１１．２、１１．３、１１．４、１１．５、１１．６、１１．７、１１．８、１１．９、１２．０、１２．１、１２．２、１２．３、１２．４、１２．５、１２．６、１２．７、１２．８、１２．９、１３．０、１３．１、１３．２、１３．３、１３．４、１３．５、１３．６、１３．７、１３．８、１３．９、または１４．０日間の生体内半減期；または（ｉｉ）約１２日間～約１６日間、約１２．５日間～１５．５日間、約１３日間～１５日間、約１３．５日間～約１４．５日間、または１２日間と１６日間の間、または１３日間と１５日間の間、または１３．５日間と１４．５日間

の間、または約１２．０、１２．１、１２．２、１２．３、１２．４、１２．５、１２．６、１２．７、１２．８、１２．９、１３．０、１３．１、１３．２、１３．３、１３．４、１３．５、１．３６、１３．７、１３．８、１３．９、１４．０、１４．１、１４．２、１４．３、１４．４、１４．５、１４．６、１４．７、１４．８、１４．９、１５．０、１５．１、１５．２、１５．３、１５．４、１５．５、１．５６、１５．７、１５．８、１５．９、または１６．０日間の生体内半減期を持つ、実施形態１～３１のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７１】

実施形態３３。相補性決定領域（ＣＤＲ）Ｈ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、

（ｉ）場合により、前記ＣＤＲＨ１が、配列番号１４７、３、１５、２７、３９、５１、６３、７５、８７、９９、１１１、１２３、１３５、１５９、および２３１のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個の酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；（ｉｉ）場合により、前記ＣＤＲＨ２が、配列番号１４８、４、１６、２８、４０、５２、６４、７６、８８、１００、１１２、１２４、１３６、１６０、および２３２のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；（ｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ３が、配列番号１４９、５、１７、２９、１７２、４１、５３、６５、７７、８９、１８４、１０１、１１３、１２５、１３７、１６１、および２３３のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；（ｉｖ）場合により、前記ＣＤＲＬ１が、配列番号１５３、９、２１、３３、４５、５７、６９、８１、９３、１０５、１１７、１２９、１４１、１６５、および２３４のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；（ｖ）場合により、前記ＣＤＲＬ２が、配列番号１５４、１０、２２、３４、４６、５８、７０、８２、９４、１０６、１１８、１３０、１４２、１６６、および２３５のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる；および／または（ｖｉ）場合により、前記ＣＤＲＬ３が、配列番号１５５、１１、２３、３５、１７５、１７８、１８１、４７、５９、７１、８３、９５、１８７、１９３、１０７、１１９、１３１、１４３、１９０、１６７、および２３６のいずれか１つに示されているアミノ酸配列またはその機能的バリアントであって、１、２、または３個のアミノ酸置換を含み、その置換の１つ以上が、場合により、保存的置換である、および／または生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への置換であるものを含むか、そのアミノ酸配列またはその機能的バリアントからなる、実施形態１～３２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７２】

実施形態３４。（ｉ）配列番号１４７～１４９と１５３～１５５のそれぞれ；（ｉｉ）配列番号１５～１７と２１～２３のそれぞれ；（ｉｉｉ）配列番号２７～２９と３３～３

５のそれぞれ；（ｉｖ）配列番号２７、２８、１７２、および３３～３５のそれぞれ；（ｖ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１７５のそれぞれ；（ｖｉ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１７８のそれぞれ；（ｖｉｉ）配列番号２７～２９、３３、３４、および１８１のそれぞれ；（ｖｉｉｉ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１７５のそれぞれ；（ｉｘ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１７８のそれぞれ；（ｘ）配列番号２７、２８、１７２、３３、３４、および１８１のそれぞれ；（ｘｉ）配列番号３９～４１と４５～４７のそれぞれ；（ｘｉｉ）配列番号５１～５３と５７～５９のそれぞれ；（ｘｉｉｉ）配列番号６３～６５と６９～７１のそれぞれ；（ｘｉｖ）配列番号７５～７７と８１～８３のそれぞれ；（ｘｖ）配列番号８７～８９と９３～９５のそれぞれ；（ｘｖｉ）配列番号８７、８８、１８４、および９３～９５のそれぞれ；（ｘｖｉｉ）配列番号８７～８９、９３、９４、および１８７のそれぞれ；（ｘｖｉｉｉ）配列番号８７～８９、９３、９４、および１９０のそれぞれ；（ｘｉｘ）配列番号８７～８９、９３、９４、および１９３のそれぞれ；（ｘｘ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１８７のそれぞれ；（ｘｘｉ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１９０のそれぞれ；（ｘｘｉｉ）配列番号８７、８８、１８４、９３、９４、および１９３のそれぞれ；（ｘｘｉｉｉ）配列番号８７～８９、１４１、１４２、および１３１のそれぞれ；（ｘｘｉｖ）配列番号９９～１０１と１０５～１０７のそれぞれ；（ｘｘｖ）配列番号１１１～１１３と１１７～１１９のそれぞれ；（ｘｘｖｉ）配列番号１２３～１２５と１２９～１３１のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉ）配列番号１３５～１３７と１４１～１４３のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号３～５と９～１１のそれぞれ；（ｘｘｉｘ）配列番号１５９～１６１と１６５～１６７のそれぞれ；または（ｘｘｘ）配列番号２３１～２３３と２３４～２３６のそれぞれに示されているＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３のアミノ酸配列を含む、実施形態３３に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７３】

実施形態３５。（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８０％（例えば８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、その中の配列バリエーションが場合により１つ以上のフレームワーク領域に制限される、および／または配列バリエーションが、生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への１つ以上の置換を含む含む；および／または（ｉｉ）前記ＶＬが、配列番号２０１、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８０％（例えば８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９３％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、その中の配列バリエーションが場合により１つ以上のフレームワーク領域に制限される、および／または配列バリエーションが、生殖細胞系列によってコードされるアミノ酸への１つ以上の置換を含む、実施形態１～３４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７４】

実施形態３６。前記ＶＨと前記ＶＬが、（ｉ）配列番号１９９と２０１のそれぞれ；（ｉｉ）配列番号１４と２０のそれぞれ；（ｉｉｉ）配列番号２６と３２のそれぞれ；（ｉｖ）配列番号２６と１７４のそれぞれ；（ｖ）配列番号２６と１７７のそれぞれ；（ｖｉ）配列番号２６と１８０のそれぞれ；（ｖｉｉ）配列番号１７１と３２のそれぞれ；（ｖｉｉｉ）配列番号１７１と１７４のそれぞれ；（ｉｘ）配列番号１７１と１７７のそれぞれ；（ｘ）配列番号１７１と１８０のそれぞれ；（ｘｉ）配列番号３８と４４のそれぞれ；（ｘｉｉ）配列番号５０と５６のそれぞれ；（ｘｉｉｉ）配列番号６２と６８のそれぞ

れ；（ｘｉｖ）配列番号７４と８０のそれぞれ；（ｘｖ）配列番号８６と９２のそれぞれ；（ｘｖｉ）配列番号８６と１８６のそれぞれ；（ｘｖｉｉ）配列番号８６と１８９のそれぞれ；（ｘｖｉｉｉ）配列番号８６と１９２のそれぞれ；（ｘｉｘ）配列番号１８３と９２のそれぞれ；（ｘｘ）配列番号１８３と１８６のそれぞれ；（ｘｘｉ）配列番号１８３と１８９のそれぞれ；（ｘｘｉｉ）配列番号１８３と１９２のそれぞれ；（ｘｘｉｉｉ）配列番号９８と１０４のそれぞれ；（ｘｘｉｖ）配列番号１１０と１１６のそれぞれ；（ｘｘｖ）配列番号１２２と１２８のそれぞれ；（ｘｘｖｉ）配列番号１３４と１４０のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉ）配列番号１４６と１５２のそれぞれ；（ｘｘｖｉｉｉ）配列番号１５８と１６４のそれぞれ；（ｘｘｉｘ）配列番号２と８のそれぞれ；（ｘｘｘ）配列番号２０３と２０５のそれぞれ；（ｘｘｘｉ）配列番号２０７と２０９のそれぞれ；（ｘｘｘｉｉ）配列番号２１６と２１７のそれぞれ；または（ｘｘｘｉｉｉ）配列番号２２８と２３０のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる、実施形態１～３５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７５】

実施形態３７。（１）配列番号２１０または配列番号２１５に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなるＣＨ１－ＣＨ３；および／または（２）配列番号２１１に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなるＣＬを含む、実施形態１～３６のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７６】

実施形態３８。（１）配列番号２１２または２１３に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる重鎖と；（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、実施形態１～３７のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７７】

実施形態３９。（１）配列番号２１２に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる重鎖と；（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、実施形態１～３８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７８】

実施形態４０。（１）配列番号２１３に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる重鎖と；（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む、実施形態１～３９のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３７９】

実施形態４１。ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３を含む重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３を含む軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み：（ｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１４７～１４９のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１５３～１５５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１５～１７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号２１～２３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号２７、２８、および２９または１７２のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号３３、３４、および３５または１７５または１７８または１８１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｉｖ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号３９～４１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、および

ＣＤＲＬ３が、配列番号４５～４７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｖ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号５１～５３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号５７～５９のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｖｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号６３～６５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号６９～７１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｖｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号７５～７７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号８１～８３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｖｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号８７、８８、および８９または１８４のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号９３、９４、および９５または１８７または１９０または１９３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり；（ｉｘ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号８７、８８、１８４のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号９３～９５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｘ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号９９～１０１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１０５～１０７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｘｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１１１～１１３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１１７～１１９のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１２３～１２５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１２９～１３１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１３５～１３７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１４１～１４３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｖ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号３～５のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号９～１１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｘｖ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号１５９～１６１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１６５～１６７のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；（ｘｖｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号８７～８９のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号１４１、１４２、および１３１のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなる；または（ｘｖｉｉ）前記ＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、およびＣＤＲＨ３が、配列番号２３１～２３３のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなり、前記ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、およびＣＤＲＬ３が、配列番号２３４～２３６のそれぞれに示されているアミノ酸配列を含むか、そのアミノ酸配列からなるとともに、（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２

ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）；および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができる、抗体または抗原結合断片。

【０３８０】

実施形態４２。重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、（ｉ）前記ＶＨが、配列番号１９９に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０１に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｉｉ）前記ＶＨが配列番号１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｉｉｉ）前記ＶＨが、配列番号２６または１７１に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号３２、１７４、１７７、または１８０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｉｖ）前記ＶＨが、配列番号３８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号４４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｖ）前記ＶＨが、配列番号５０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号５６に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｖｉ）前記ＶＨが、配列番号６２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号６８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｖｉｉ）前記ＶＨが、配列番号７４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号８０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｖｉｉｉ）前記ＶＨが、配列番号８６または１８３に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号９２、１８６、１８９、または１９２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｉｘ）前記ＶＨが、配列番号９８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１０４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘ）前記ＶＨが、配列番号１１０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１１６に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｉ）前記ＶＨが、配列番号１２２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１２８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｉ）前記ＶＨが、配列番号１３４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１４０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｉｉ）前記ＶＨが、配列番号１４６に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１５２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｉｖ）前記ＶＨが、配列番号１５８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号１６４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｖ）前記ＶＨが、配列番号２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｖｉ）前記ＶＨが、配列番号２０３に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０５に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；（ｘｖｉｉ）前記ＶＨが、配列番号２０７に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０９に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる；または（ｘｖｉｉｉ）前記ＶＨが、配列番号２２８に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２３０に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる、抗体または抗原結合断片。

【０３８１】

実施形態４３。重鎖可変ドメイン（ＶＨ）と軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）を含み、前記ＶＨが、配列番号２１６に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、

前記ＶＬが、配列番号２１７に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる、抗体または抗原結合断片。

【０３８２】

実施形態４４。（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができ、場合により、（１）ＮＡシアリダーゼ活性を阻害すること、および／または（２）前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶによる感染を中和することができる、実施形態４２または４３に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３８３】

実施形態４５。配列番号２１９に従うアミノ酸配列配列を含んでいてインフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができるポリペプチド。

【０３８４】

実施形態４６。抗体重鎖可変ドメイン（ＶＨ）またはその断片を含み、配列番号２１９に従うアミノ酸配列配列が場合により前記ＶＨまたはその断片に含まれる、実施形態４５に記載のポリペプチド。

【０３８５】

実施形態４７。配列番号２１９に従うアミノ酸配列が、配列番号１４９、５、１７、２９、１７２、４１、５３、６５、７７、８９、１８４、１０１、１１３、１２５、１３７、および１６１のいずれか１つを含む、実施形態４５または４６に記載のポリペプチド。

【０３８６】

実施形態４８。実施形態４５～４７のいずれか１項に記載のポリペプチドにおいて、

このポリペプチドまたは前記ＶＨがさらに、配列番号２２０に従うアミノ酸配列配列；および／または配列番号２２１に従うアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【０３８７】

実施形態４９。抗体軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）をさらに含み、場合により前記ＶＬが：（ｉ）配列番号２２２に従うアミノ酸配列；（ｉｉ）配列番号２２３に従うアミノ酸配列；および／または（ｉｉｉ）配列番号２２４に従うアミノ酸配列を含む、実施形態４６～４８のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【０３８８】

実施形態５０。前記ＶＨが、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる、実施形態４６～４９のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【０３８９】

実施形態５１。前記ＶＬが、配列番号２０１、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる、実施形態４９または５０に記載のポリペプチド。

【０３９０】

実施形態５２。１つの抗体またはその抗体結合断片を含む、実施形態４５～５１のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【０３９１】

実施形態５３。重鎖可変ドメイン（ＶＨ）のアミノ酸配列と軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）のアミノ酸配列を含み、前記ＶＨが、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２

０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなり、前記ＶＬが、配列番号２０１、８、２０、３２、４４、５６、６８、８０、９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１７４、１７７、１８０、１８６、１８９、１９２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つのアミノ酸配列と少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％一致するアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなるとともに、

（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができる、抗体またはその抗原結合断片。

【０３９２】

実施形態５４。（ｉ）グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含むＡ型インフルエンザウイルス（ＩＡＶ）および／または（ｉｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス（ＩＢＶ）からのノイラミニダーゼ（ＮＡ）に結合することができ、場合により、（１）ＮＡのシアリダーゼ活性を阻害すること、および／または（２）前記ＩＡＶおよび／またはＩＢＶによる感染を中和することができる、実施形態４５～５２のいずれか１項に記載のポリペプチド、または実施形態５３に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３９３】

実施形態５５。（ｉ）以下のアミノ酸（Ｎ１　ＮＡ番号付け）：Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープ；および／または（ｉｉ）以下のアミノ酸（Ｎ２　ＮＡ番号付け）：Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｅ３４４、Ｓ２４７、Ｄ１９８、Ｄ１５１、Ｒ１１８の任意の１つ以上を含むＮＡエピトープに結合することができる抗体またはその抗原結合断片。

【０３９４】

実施形態５６。（ｉ）アミノ酸Ｒ３６８、Ｒ２９３、Ｅ２２８、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ１　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープ；および／または（ｉｉ）アミノ酸Ｒ３７１、Ｒ２９２、Ｅ２２７、Ｄ１５１、およびＲ１１８（Ｎ２　ＮＡ番号付け）を含むＮＡエピトープに結合することができる、抗体またはその抗原結合断片。

【０３９５】

実施形態５７。ＮＡ活性部位に含まれるかＮＡ活性部位を含むエピトープに結合することができ、場合により、前記ＮＡ活性部位が、以下のアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｒ１１８、Ｄ１５１、Ｒ１５２、Ｒ２２４、Ｅ２７６、Ｒ２９２、Ｒ３７１、Ｙ４０６、Ｅ１１９、Ｒ１５６、Ｗ１７８、Ｓ１７９、Ｄ／Ｎ１９８、Ｉ２２２、Ｅ２２７、Ｈ２７４、Ｅ２７７、Ｄ２９３、Ｅ４２５を含む、抗体またはその抗原結合断片。

【０３９６】

実施形態５８。前記エピトープがさらに、以下のＮＡアミノ酸（Ｎ２番号付け）：Ｅ３４４、Ｅ２２７、Ｓ２４７、およびＤ１９８の任意の１つ以上を含む、実施形態８３～８５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３９７】

実施形態５９。Ｓ２４５Ｎアミノ酸変異および／またはＥ２２１Ｄアミノ酸変異を含むＮＡに結合することができる、実施形態５５～５８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。

【０３９８】

実施形態６０。アミノ酸Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４の任意の１つ以上を含むＩＢＶのＮＡエピトープに結合することができる、抗体またはその抗原結合断片。

【０３９９】

実施形態６１。アミノ酸Ｒ１１６、Ｄ１４９、Ｅ２２６、Ｒ２９２、およびＲ３７４を

含むＩＢＶのＮＡエピトープに結合することができる、抗体またはその抗原結合断片。
【０４００】
実施形態６２。前記インフルエンザが、Ａ型インフルエンザウイルス、Ｂ型インフルエンザウイルス、またはその両方を含む、実施形態５５～６１のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片。
【０４０１】
実施形態６３。ＩｇＧ、ＩｇＡ、ＩｇＭ、ＩｇＥ、またはＩｇＤアイソタイプである、実施形態１～４４と５３～６２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態５２に記載のポリペプチド。
【０４０２】
実施形態６４。ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、およびＩｇＧ４から選択されるＩｇＧアイソタイプである、実施形態１～４４と５３～６３のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態５２に記載のポリペプチド。
【０４０３】
実施形態６５。ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、またはＦｖを含む、実施形態１～４４と５３～６４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または前記抗体または抗原結合断片が、ヒト抗体、モノクローナル抗体、精製された抗体、一本鎖抗体、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、またはＦｖを含む、実施形態５２に記載のポリペプチド。
【０４０４】
実施形態６６。多重特異性抗体または抗原結合断片である、実施形態１～４４と５３～６５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または前記抗体または抗原結合断片が多重特異性抗体または抗原結合断片である、実施形態５２に記載のポリペプチド。
【０４０５】
実施形態６７。二重特異性抗体または抗原結合断片である、実施形態６６に記載の抗体または抗原結合断片、または前記抗体または抗原結合断片が二重特異性抗体または抗原結合断片である、実施形態６６に記載のポリペプチド。
【０４０６】
実施形態６８。（ｉ）第１のＶＨおよび第１のＶＬと；（ｉｉ）第２のＶＨおよび第２のＶＬを含み、前記第１のＶＨと前記第２のＶＨが異なっており、それぞれ独立に、配列番号１９９、２、１４、２６、１７１、３８、５０、６２、７４、８６、１８３、９８、１１０、１２２、１３４、１４６、１５８、２０３、２０７、２１６、および２２８のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８５％一致するアミノ酸配列を含み、かつ前記第１のＶＬと前記第２のＶＬが異なっており、それぞれ独立に、配列番号２０１、８、２０、３２、１７４、１７７、１８０、４４、５６、６８、８０、９２、１８６、１８９、１９２、１０４、１１６、１２８、１４０、１５２、１６４、２０５、２０９、２１７、および２３０のいずれか１つに示されているアミノ酸配列と少なくとも８５％一致するアミノ酸配列を含み、前記第１のＶＨと前記第１のＶＬが合わさって第１の抗原結合部位を形成し、前記第２のＶＨと前記第２のＶＬが合わさって第２の抗原結合部位を形成する、実施形態６６または６７に記載の抗体または抗原結合断片。
【０４０７】
実施形態６９。（例えばＩｇＧ１の）Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む、実施形態１～４４と５３～６８のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または前記抗体または抗原結合断片が（例えばＩｇＧ１の）Ｆｃポリペプチドまたはその断片を含む、実施形態５２に記載のポリペプチド。
【０４０８】
実施形態７０。前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が、（ｉ）１つの変異を含み、その変異が、（例えば（例えばＢｉａｃｏｒｅの例えばＴ２００装置を製造者のプロトコルを用いて）表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を利用して測定したとき）、その変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比べてヒトＦｃＲｎへの結合親和性を増大させる；および／ま

たは（ｉｉ）１つの変異を含み、その変異が、（例えば（例えばＢｉａｃｏｒｅの例えばＴ２００装置を製造者のプロトコルを用いて）表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）を利用して測定したとき）、その変異を含まない参照Ｆｃポリペプチドと比べてヒトＦｃγＲへの結合親和性を増大させる、実施形態６９に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態６９に記載のポリペプチド。

【０４０９】

実施形態７１。ヒトＦｃＲｎへの結合親和性を増大させる前記変異が、Ｍ４２８Ｌ；Ｎ４３４Ｓ；Ｎ４３４Ｈ；Ｎ４３４Ａ；Ｎ４３４Ｓ；Ｍ２５２Ｙ；Ｓ２５４Ｔ；Ｔ２５６Ｅ；Ｔ２５０Ｑ；Ｐ２５７Ｉ；Ｑ３１１Ｉ；Ｄ３７６Ｖ；Ｔ３０７Ａ；Ｅ３８０Ａ；またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態７０に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態７０に記載のポリペプチド。

【０４１０】

実施形態７２。ヒトＦｃＲｎへの結合親和性を増大させる前記変異が、（ｉ）Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ；（ｉｉ）Ｍ２５２Ｙ／Ｓ２５４Ｔ／Ｔ２５６Ｅ；（ｉｉｉ）Ｔ２５０Ｑ／Ｍ４２８Ｌ；（ｉｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｑ３１１Ｉ；（ｖ）Ｐ２５７Ｉ／Ｎ４３４Ｈ；（ｖｉ）Ｄ３７６Ｖ／Ｎ４３４Ｈ；（ｖｉｉ）Ｔ３０７Ａ／Ｅ３８０Ａ／Ｎ４３４Ａ；または（ｖｉｉｉ）（ｉ）～（ｖｉｉ）の任意の組み合わせを含む、実施形態７０または７１に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態７０または７１に記載のポリペプチド。

【０４１１】

実施形態７３。ヒトＦｃＲｎへの結合親和性を増大させる前記変異がＭ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓを含む、実施形態７０～７２のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態７０～７２のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【０４１２】

実施形態７４。ＦｃγＲへの結合を増大させる前記変異が、Ｓ２３９Ｄ；Ｉ３３２Ｅ；Ａ３３０Ｌ；Ｇ２３６Ａ；またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態７０～７３のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態７０～７３のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【０４１３】

実施形態７５。ＦｃγＲへの結合を増大させる前記変異が、（ｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；（ｉｉ）Ｓ２３９Ｄ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅ；（ｉｉｉ）Ｇ２３６Ａ／Ｓ２３９Ｄ／Ｉ３３２Ｅ；または（ｉｖ）Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅを含み、前記Ｆｃポリペプチドまたはその断片が場合により２３９位にＳｅｒを含む、実施形態７０～７４のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態７０～７４のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【０４１４】

実施形態７６。グリコシル化を変化させる変異を含み、グリコシル化を変化させる前記変異が、Ｎ２９７Ａ、Ｎ２９７Ｑ、またはＮ２９７Ｇを含む、および／または脱グリコシル化および／または脱フコシル化されている、実施形態１～４４と５３～７５のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、または実施形態４５～５２と６３～７５のいずれか１項に記載のポリペプチド。

【０４１５】

実施形態７７。（１）配列番号２１２に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる重鎖と；（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体。

【０４１６】

実施形態７８。（１）配列番号２１３に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる重鎖と；（２）配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体。

【０４１７】

実施形態７９。（１）それぞれが配列番号２１２に示されているアミノ酸配列を含むか

そのアミノ酸配列からなる２つの重鎖と；（２）それぞれが配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる２つの軽鎖を含む抗体。

【０４１８】

実施形態８０。（１）それぞれが配列番号２１３に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる２つの重鎖と；（２）それぞれが配列番号２１４に示されているアミノ酸配列を含むかそのアミノ酸配列からなる２つの軽鎖を含む抗体。

【０４１９】

実施形態８１。実施形態１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片をコードするか、前記抗体または前記抗原結合断片のＶＨ、重鎖、ＶＬ、および／または軽鎖をコードする、単離されたポリヌクレオチド。

【０４２０】

実施形態８２。実施形態４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチドをコードする単離されたポリヌクレオチド。

【０４２１】

実施形態８３。デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）またはリボ核酸（ＲＮＡ）を含み、前記ＲＮＡが場合によりメッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）を含む、実施形態８１または８２に記載のポリヌクレオチド。

【０４２２】

実施形態８４。修飾されたヌクレオシド、キャップ－１構造、キャップ－２構造、またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態８１～８３のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド。

【０４２３】

実施形態８５。シュードウリジン、Ｎ６－メチルアデノシン、５－メチルシチジン、２－チオウリジン、またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態８４に記載のポリヌクレオチド。

【０４２４】

実施形態８６。前記シュードウリジンがＮ１－メチルシュードウリジンを含む、実施形態８４に記載のポリヌクレオチド。

【０４２５】

実施形態８７。宿主細胞の中で発現させるためにコドンが最適化されている、実施形態８１～８６のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド。

【０４２６】

実施形態８８。前記宿主細胞がヒト細胞を含む、実施形態８７に記載のポリヌクレオチド。

【０４２７】

実施形態８９。配列番号１９８、２００、１、１３、２５、１７０、３７、４９、６１、７３、８５、１８２、９７、１０９、１２１、１３３、１４５、１５７、６、１８、３０、４２、５４、６６、７８、９０、１０２、１１４、１２６、１３８、１５０、１６２、７、１９、３１、１７３、１７６、１７９、４３、５５、６７、７９、９１、１８５、１８８、１９１、１０３、１１５、１２７、１３９、１５１、１６３、１２、２４、３６、４８、６０、７２、８４、９６、１０８、１２０、１３２、１４４、１５６、１６８、２０２、２０６、２０４、２０８、２２７、および２２９の任意の１つ以上に示されているポリヌクレオチド配列と少なくとも５０％（例えば５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９１％、９２％、９４％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％、またはそれよりも多く）一致するポリヌクレオチドを含む、実施形態８１～８８のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド。

【０４２８】

実施形態９０。配列番号１９８のポリヌクレオチド配列、および／または配列番号２００のポリヌクレオチド配列を含む、実施形態８９に記載のポリヌクレオチド。

【０４２９】

実施形態９１。実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチドを含む組み換えベクター。

【０４３０】

実施形態９２。前記ポリヌクレオチドが場合により前記宿主細胞にとって異種である、および／または前記宿主細胞が、前記コードされた抗体または抗原結合断片、またはポリペプチドを発現することができる、実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチドおよび／または実施形態９１に記載のベクターを含む宿主細胞。

【０４３１】

実施形態９３。実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチドおよび／または実施形態９１に記載のベクターを含む単離されたヒトＢ細胞において、ポリヌクレオチドが場合により前記ヒトＢ細胞にとって異種である、および／または前記ヒトＢ細胞が不死化されている、ヒトＢ細胞。

【０４３２】

実施形態９４。（ｉ）実施形態１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片；（ｉｉ）実施形態４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド；（ｉｉｉ）実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド；（ｉｖ）実施形態９１に記載のベクター；（ｖ）実施形態９２に記載の宿主細胞；および／または（ｖｉ）実施形態９３に記載のヒトＢ細胞と、医薬として許容可能な賦形剤、基剤、または希釈剤を含む組成物。

【０４３３】

実施形態９５。第１の抗体または抗原結合断片と、第２の抗体または抗原結合断片を含み、前記第１の抗体または抗原結合断片と前記第２の抗体または抗原結合断片のそれぞれが異なっており、実施形態１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載のそれぞれである、実施形態９４に記載の組成物。

【０４３４】

実施形態９６。担体分子の中に封止された実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチドおよび／または実施形態９１に記載のベクターを含み、前記担体分子が場合により、脂質製、脂質由来の送達用ビヒクル、例えばリポソーム、固体脂質ナノ粒子、油性懸濁液、サブミクロン脂質乳剤、脂質マイクロバブル、逆脂質ミセル、蝸牛リポソーム、脂質微小管、脂質マイクロシリンダ、脂質ナノ粒子（ＬＮＰ）、またはナノスケールプラットフォームなどを含む、組成物。

【０４３５】

実施形態９７。実施形態１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片を作製する方法であって、実施形態９２に記載の宿主細胞、または実施形態９３に記載のヒトＢ細胞を、それぞれ前記宿主細胞またはヒトＢ細胞が前記抗体または抗原結合断片を発現するのに十分な時間にわたり、十分な条件下で培養することを含む方法。

【０４３６】

実施形態９８。前記抗体または抗原結合断片を単離することをさらに含む、実施形態９７に記載の方法。

【０４３７】

実施形態９９。対象におけるＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染を治療または予防する方法であって、（ｉ）実施形態１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片；（ｉｉ）実施形態４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド；（ｉｉｉ）実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド；（ｉｖ）実施形態９１に記載のベクター；（ｖ）実施形態９２に記載の宿主細胞；（ｖｉ）実施形態９３に記載のヒトＢ細胞；および／または（ｖｉｉ）実施形態９４～９６のいずれか１項に記載の組成物を有効量で前記対象に投与することを含む方法。

【０４３８】

実施形態１００。ヒト対象におけるインフルエンザ感染を治療または予防する方法であって、実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド、実施形態９１に記

載の組み換えベクター、または実施形態９６に記載の組成物を前記対象に投与することを含み、前記ポリヌクレオチドがｍＲＮＡを含む方法。

【０４３９】

実施形態１０１。前記インフルエンザ感染がＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染を含む、実施形態１００に記載の方法。

【０４４０】

実施形態１０２。単回用量の前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を前記対象に投与することを含む、実施形態９９～１０１のいずれか１項に記載の方法。

【０４４１】

実施形態１０３。２回以上の用量の前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を前記対象に投与することを含む、実施形態９９～１０１のいずれか１項に記載の方法。

【０４４２】

実施形態１０４。１回の用量の前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を前記対象に年に１回、場合によりインフルエンザのシーズンの前または間に投与することを含む、実施形態９９～１０３のいずれか１項に記載の方法。

【０４４３】

実施形態１０５。１回の用量の前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を前記対象に年に２回以上、例えば約６ヶ月ごとに投与することを含む、実施形態９９～１０３のいずれか１項に記載の方法。

【０４４４】

実施形態１０６。前記抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、または組成物を筋肉内、皮下、または静脈内に投与することを含む、実施形態９９～１０５のいずれか１項に記載の方法。

【０４４５】

実施形態１０７。前記治療および／または予防が曝露後の予防を含む、実施形態９９～１０６のいずれか１項に記載の方法。

【０４４６】

実施形態１０８。前記対象に抗ウイルス剤を投与した、投与中である、または投与することになる、実施形態９９～１０７のいずれか１項に記載の方法。

【０４４７】

実施形態１０９。前記抗ウイルス剤が、ノイラミニダーゼ阻害剤、インフルエンザポリメラーゼ阻害剤、またはその両方を含む、実施形態１０８に記載の方法。

【０４４８】

実施形態１１０。前記抗ウイルス剤が、オセルタミビル、ザナミビル、バロキサビル、ペラミビル、ラニナミビル、またはこれらの任意の組み合わせを含む、実施形態１０８または１０９に記載の方法。

【０４４９】

実施形態１１１。対象におけるＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染を治療または予防する方法で使用するための、実施形態１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片、実施形態４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド、実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド、実施形態９１に記載の組み換えベクター、実施形態９２に記載の宿主細胞、実施形態９３に記載のヒトＢ細胞、および／または実施形態９４～９６のいずれか１項に記載の組成物。

【０４５０】

実施形態１１２。対象におけるＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染を治療または予防するための薬の調製に使用するための、実施形態１～４４と５３～８０のいずれか１項に

記載の抗体または抗原結合断片、実施形態４５～５２と６３～７６のいずれか１項に記載のポリペプチド、実施形態８１～９０のいずれか１項に記載のポリヌクレオチド、実施形態９１に記載の組み換えベクター、実施形態９２に記載の宿主細胞、実施形態９３に記載のヒトＢ細胞、および／または実施形態９４～９６のいずれか１項に記載の組成物。

【０４５１】

実施形態１１３。ＩＡＶ感染および／またはＩＢＶ感染をインビトロで診断する方法であって、（ｉ）対象からのサンプルを実施形態１～４４と５３～８０のいずれか１項に記載の抗体または抗原結合断片と接触させ；（ｉｉ）抗原と前記抗体を含むか、抗原と前記抗原結合断片を含む複合体を検出することを含む方法。

【０４５２】

実施形態１１４。（ｉ）前記ＩＡＶが、グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、またはその両方を含み、場合により、前記グループ１　ＩＡＶのＮＡが、Ｎ１、Ｎ４、Ｎ５、および／またはＮ８を含む；および／または前記グループ２　ＩＡＶのＮＡが、Ｎ２、Ｎ３、Ｎ６、Ｎ７、および／またはＮ９を含む、さらに場合により、前記Ｎ１がＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９に由来する、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙに由来する、Ａ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８に由来する、Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７に由来する、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／０２／２０１８に由来する、Ａ／Ｍｉｃｈｉｇａｎ／４５／２０１５に由来する、Ａ／Ｍｉｓｓｉｓｓｉｐｐｉ／３／２００１に由来する、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０３／２００９に由来する、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／６０２／２００９に由来する、Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｓｈａｎｇｄｏｎｇ／１２０７／２０１６に由来する、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｈｅｎａｎ／ＳＮ１３／２０１８に由来する、Ａ／Ｇ４／ＳＷ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８に由来する、および／またはＡ／Ｎｅｗ　Ｊｅｒｓｅｙ／８／１９７６に由来する；前記Ｎ４がＡ／ｍａｌｌａｒｄ　ｄｕｃｋ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／３０／２０１１に由来する；前記Ｎ５がＡ／ａｑｕａｔｉｃ　ｂｉｒｄ／Ｋｏｒｅａ／ＣＮ５／２００９に由来する；前記Ｎ８がＡ／ｈａｒｂｏｒ　ｓｅａｌ／Ｎｅｗ　Ｈａｍｐｓｈｉｒｅ／１７９６２９／２０１１に由来する；前記Ｎ２がＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７に由来する、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／６８に由来する、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／２６７１／２０１９に由来する、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９に由来する、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７に由来する、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６に由来する、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３に由来する、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７に由来する、Ａ／Ｆｌｏｒｉｄａ／４／２００６に由来する、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／８２３／１９９２に由来する、Ａ／Ｎｏｒｗａｙ／４６６／２０１４に由来するに由来する、Ａ／Ｔｅｘａｓ／５０／２０１２に由来する、Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／３６１／２０１１に由来する、Ａ／ＳＷ／Ｍｅｘｉｃｏ／ＳＧ１４４４／２０１１に由来する、Ａ／Ａｉｃｈｉ／２／１９６８に由来する、Ａ／Ｂｉｌｔｈｏｖｅｎ／２１７９３／１９７２に由来する、Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３３／１９８２に由来する、Ａ／Ｓｈａｎｇｈａｉ／１１／１９８７に由来する、Ａ／Ｎａｎｃｈａｎｇ／９３３／１９９５に由来する、Ａ／Ｆｕｋｕｉ／４５／２００４、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／１０／２００７に由来する、Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０に由来する；前記Ｎ３がＡ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４に由来する；前記Ｎ６がＡ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９に由来する；前記Ｎ７がＡ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３に由来する；および／または前記Ｎ９がＡ／Ａｎｈｕｉ／２０１３に由来する、Ａ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／５６／２０１５に由来する；および／または（ｉｉ）前記ＩＢＶのＮＡが、Ｂ／Ｌｅｅ／１０／１９４０（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／３１２０３１８９２５／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈ

ｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／３３／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｃｏｌｏｒａｄｏ／０６／２０１７（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｈｕｂｅｉ－ｗｕｊｉａｎｇ／１５８／２００９（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ／０２／２０１２（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２３４／２０１１；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２００１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｐｈｕｋｅｔ／３０７３／２０１３（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／Ｔｅｘａｓ／０６／２０１１（Ｙａｍａｇａｔａ）；Ｂ／ＨｏｎｇＫｏｎｇ／０５／１９７２；Ｂ／Ｈａｒｂｉｎ／７／１９９４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０２／２０１９（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１、またはこれらの任意の組み合わせに由来する、実施形態９９～１１０と１１３のいずれか１項に記載の方法、または実施形態１１１と１１２のいずれか１項に記載の利用のための抗体または抗原結合断片、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、組み換えベクター、宿主細胞、ヒトＢ細胞、および／または組成物。

【０４５３】

【表１－１】

表１．配列と配列番号の表

配列番号	配列	識別子
1	CAAGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGT GAGGATCTCCTGCAAGGCCTCTGGTGACACCTTCAACAACTATGTTCTCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGGGAATCATCCCT ATCTCTGGTATCCCACATTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCGCAATTAT CGCGGACGAATCCGCGAGCACAGTCTACATGGAGTTGAGCAGCCTACGATCTG AGGACTCGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGCGGTTTCCGATTATTTTAATCGA GACCTCGGCTGGGATGATTACTACTTTCCTTTGTGGGGCCAGGGCACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI1 VH (wt-nt)
2	QVQLVQSGAEVKRPGSSVRISCKASGDTFNNYVLSWVRQAPGQGLEWMGGIIP ISGIPHYAQKFQGRVAIIADESASTVYMELSSLRSEDSAVYYCARAVSDYFNR DLGWDDYYFPLWGQGTLVTVSS	FNI1 VH (aa)
3	GDTFNNYV	FNI1 CDRH1 (aa)
4	IIPISGIP	FNI1 CDRH2 (aa)
5	ARAVSDYFNRDLGWDDYYFPL	FNI1 CDRH3 (aa)
6	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCAGGATCCAGCGT GCGGATCAGCTGCAAGGCTTCTGGCGACACCTTCAACAATTACGTGCTGTCCT GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCC ATCAGCGGCATCCCTCACTACGCCCAGAAGTTTCAGGGCAGGGTGGCCATCAT CGCTGACGAGTCCGCTAGCACAGTGTATATGGAGCTGTCTTCCCTGAGATCTG AGGATTCCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGCCGTGTCCGACTATTTCAACCGC GATCTGGGCTGGGACGATTACTATTTTCCACTGTGGGGACAGGGCACCCTGGT GACAGTGAGCTCT	FNI1 VH (co-nt)
7	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTTCTGCAGGGCCAGTCGGAGTGTTAGTGACAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCCTCCACC AGGGCCACTGGTGTCCCAGCCAGGTTCGGTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCATTATAATACCTGGCCTCCGTGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAAC	FNI1 Vk (wt-nt)
8	EIVMTQSPATLSVSPGERATLFCRASRSVSDNLAWYQQKPGQAPRLLIFGAST RATGVPARFGGSGSGTQFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNTWPPWTFGQGTKVE IK	FNI1 VK (aa)
9	RSVSDN	FNI1 CDRL1 (aa)
10	GAS	FNI1 CDRL2 (aa)
11	QHYNTWPPWT	FNI1 CDRL3 (aa)
12	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGCGAGAG GGCCACACTGTTCTGCAGGGCTAGCAGGTCCGTGTCCGACAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGACTGCTGATCTTTGGAGCTTCCACC AGAGCTACAGGCGTGCCAGCTAGGTTCGGAGGAAGCGGATCTGGCACCCAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGAGCGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCACTATAATACCTGGCCCCCTTGGACATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAG ATCAAG	FNI1 Vk (co-nt)
13	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGT GAGGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGCCACCTTCAATAACCATGTTCTCACCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCT GTCTCTGGAAAAACAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCGCGATAAG	FNI2 VH (wt-nt)

【表１－２】

	CACGGACGAATCCGCGAGCACAGCCTATATGGAGTTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACTCGGCCATATATTACTGTGCGAGAGCGGTTTCCGATTACTTTAATCGA GACCTCGGCTGGGAAGATTATTACTTTCCGATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGT CACCGTCTCTTCAG	
14	QVQLVQSGAEVKRPGSSVRVSCKASGATFNNHVLTWVRQAPGQGLEWMGGIIP VSGKTTYAQKFQGRVAISTDESASTAYMELSSLRSEDSAIYYCARAVSDYFNR DLGWEDYYFPIWGQGTLVTVSS	FNI2 VH (aa)
15	GATFNNHV	FNI2 CDRH1 (aa)
16	IIPVSGKT	FNI2 CDRH2 (aa)
17	ARAVSDYFNRDLGWEDYYFPI	FNI2 CDRH3 (aa)
18	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCAGGATCCAGCGT GCGGGTGAGCTGCAAGGCTTCTGGAGCTACCTTCAACAATCACGTGCTGACAT GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCC GTGTCCGGCAAGACCACATACGCCCAGAAGTTTCAGGGCAGGGTGGCTATCAG CACCGATGAGTCCGCCAGCACAGCTTATATGGAGCTGTCTTCCCTGAGATCTG AGGACTCCGCCATCTACTATTGTGCCAGAGCCGTGTCCGACTACTTCAACCGC GATCTGGGCTGGGAGGACTACTATTTTCCCATCTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGAGCTCT	FNI2 VH (co-nt)
19	GACGTAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGTAGCAACTTGGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTGTCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCACTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGTTGGAA ATCAAAC	FNI2 Vk (wt-nt)
20	DVVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGVPARFSGSGSGTQFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNNWPPWTFGQGTKLE IK	FNI2 VK (aa)
21	QSVSSN	FNI2 CDRL1 (aa)
22	GAS	FNI2 CDRL2 (aa)
23	QHYNNWPPWT	FNI2 CDRL3 (aa)
24	GACGTGGTCATGACCCAGTCTCCTGCCACACTGAGCGTGTCTCCAGGAGAGAG GGCCACCCTGTCCTGCAGGGCTTCCCAGAGCGTGTCCAGCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGGCTGCTGATCTATGGAGCTAGCACC AGAGCTACAGGCGTGCCAGCTCGCTTCTCTGGATCCGGAAGCGGCACACAGTT TACCCTGACAATCTCTTCCCTGCAGTCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCACTACAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGCTGGAG ATCAAG	FNI2 Vk (co-nt)
25	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCGGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGCCACCTTCAGCAACAATGTTATAGCCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGGGGGATCCACCCT ATCTCTGCTACAGCAACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCGCGATTGC CGCGGACGAATTAACGAGCACAGCCTACATGGAGTTGAATGGCCTGAGATCTG AGGACTCGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGCGGGGTCCGATTACTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGAAAATTACTACTTTGACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCGTCAG	FNI3 VH (wt-nt)
26	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGATFSNNVIAWVRQAPGQGLEWMGGIHP ISATATYAQKFQGRVAIAADELTSTAYMELNGLRSEDSAVYYCARAGSDYFNR DLGWENYYFDSWGQGTLVTVSS	FNI3 VH (aa)
27	GATFSNNV	FNI3 CDRH1 (aa)

【表１－３】

28	IHPISATA	FNI3 CDRH2 (aa)
29	ARAGSDYFNRDLGWENYYFDS	FNI3 CDRH3 (aa)
30	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCAGGATCCAGCGT GAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCGCTACCTTCAGCAACAATGTGATCGCTT GGGTGAGACAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGAGGAATCCACCCT ATCAGCGCCACCGCTACATACGCCCAGAAGTTTCAGGGCAGAGTGGCTATCGC CGCTGACGAGCTGACCTCTACAGCCTATATGGAGCTGAACGGCCTGCGCAGCG AGGATTCCGCCGTGTACTATTGTGCCAGGGCTGGCTCTGACTACTTCAACCGG GATCTGGGCTGGGAGAATTACTATTTTGACTCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCTTCC	FNI3 VH (co-nt)
31	GAAATATTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGGATGTTAGCGGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTTATCTATGGTGCATCCACG AGGGCCACTGGTGTCCCAGCCAGGTTCACTGGCGCTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAGGATTTTGCACTTTATTACTGTC AGCACTATAATAACTGGCCTCCGTGGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAAC	FNI3 Vk (wt-nt)
32	EILMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVSGNLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RATGVPARFTGAGSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQHYNNWPPWTFGQGTKVE IK	FNI3 Vk (aa)
33	QDVSGN	FNI3 CDRL1 (aa)
34	GAS	FNI3 CDRL2 (aa)
35	QHYNNWPPWT	FNI3 CDRL3 (aa)
36	GAGATCCTGATGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG GGCCACCCTGAGCTGCAGGGCTTCTCAGGACGTGTCCGGCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAGACCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCTATGGAGCTTCCACC AGGGCTACAGGCGTGCCAGCTAGATTCACCGGCGCTGGAAGCGGCACAGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCTGAGGATTTCGCTCTGTACTATTGTC AGCACTACAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI3 Vk (co-nt)
37	CAGGAGCAGCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCGGGGTCCTCGGT GAGGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAGACACCTTCAGCAGATATACTATCAGCT GGGTTCGACAGGCCCCCGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCGCT CTCTCTCGAAGAGCGACATACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTTACCATTAC CGCGGACGAATCCGCGACCACAGCCTACATACAACTGAGCGGCCTGACATCTG ACGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGAGCACACTCCGATTACTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGAAGATTACTACTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI4 VH (wt-nt)
38	QEQLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGDTFSRYTISWVRQAPGQGLEWMGGIIA LSRRATYAQKFQGRVTITADESATTAYIQLSGLTSDDTAVYYCARAHSDYFNR DLGWEDYYFDYWGQGTLVTVSS	FNI4 VH (aa)
39	GDTFSRYT	FNI4 CDRH1 (aa)
40	IIALSRRA	FNI4 CDRH2 (aa)
41	ARAHSDYFNRDLGWEDYYFDY	FNI4 CDRH3 (aa)
42	CAGGAGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGATCCAGCGT GAGAGTGAGCTGCAAGGCTTCTGGCGACACCTTCTCTAGATACACAATCTCCT GGGTGCGCCAGGCTCCTGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGAGGAATCATCGCT CTGAGCAGGCGGGCCACCTACGCTCAGAAGTTTCAGGGCCGCGTGACCATCAC AGCCGATGAGTCTGCCACCACAGCTTATATCCAGCTGTCCGGCCTGACCAGCG ACGATACAGCCGTGTACTATTGTGCCAGGGCTCACAGCGACTACTTCAACCGG	FNI4 VH (co-nt)

【表１－４】

	GATCTGGGCTGGGAGGACTACTATTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCTTCC	
43	GAAGTAGTGCTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCTAGGGGAAAG AGCCATCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCACCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAGACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTCTGGTGCATCCACC AGGGCCACGGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACGCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAGAC	FNI4 Vk (wt-nt)
44	EVVLTQSPATLSVSLGERAILSCRASQSVSTNLAWYQQRPGQAPRLLISGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPWTFGQGTKVE IR	FNI4 VK (aa)
45	QSVSTN	FNI4 CDRL1 (aa)
46	GAS	FNI4 CDRL2 (aa)
47	QQYNNWPPWT	FNI4 CDRL3 (aa)
48	GAGGTGGTGCTGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCTGGGAGAGAG GGCTATCCTGAGCTGCAGGGCTAGCCAGTCCGTGTCCACCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAGACCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCAGCGGAGCTTCTACC AGGGCTACAGGCATCCCAGCCAGATTCAGCGGCTCTGGCTCCGGCACAGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCAGTATAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAGG	FNI4 Vk (co-nt)
49	CAGGTGCAGCTGATACAATCTGAGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAGGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGACACCTTCAGCAAATATACTATCGGCT GGGTGCGACAGGCCCCCGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCT CTCTCTCGAACAGCGACCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC CGCGGACGAATCCACGACCACAGTTTACATGCAACTGAGCGGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGCATATTACTGTGCGAGAGCACGCTCGGATTACTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGACGATTACTACTTTGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI5 VH (wt-nt)
50	QVQLIQSEAEVKKPGSSVRVSCKASGDTFSKYTIGWVRQAPGQGLEWMGGIIP LSRTATYAQKFQGRVTITADESTTTVYMQLSGLRSDDTAAYYCARARSDYFNR DLGWDDYYFDYWGQGTLVTVSS	FNI5 VH (aa)
51	GDTFSKYT	FNI5 CDRH1 (aa)
52	IIPLSRTA	FNI5 CDRH2 (aa)
53	ARARSDYFNRDLGWDDYYFDY	FNI5 CDRH3 (aa)
54	CAGGTGCAGCTGATCCAGAGCGAGGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCTCCAGCGT GAGGGTGAGCTGCAAGGCTTCTGGCGACACATTCTCTAAGTACACCATCGGAT GGGTGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCT CTGTCTAGAACAGCCACCTACGCTCAGAAGTTTCAGGGCCGCGTGACAATCAC CGCTGACGAGTCCACCACAACCGTGTATATGCAGCTGTCCGGCCTGAGAAGCG ACGATACAGCCGCTTACTATTGTGCCAGGGCTCGGTCCGACTACTTCAACCGC GATCTGGGCTGGGACGATTACTATTTTGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGT GACCGTGTCTTCC	FNI5 VH (co-nt)
55	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCAACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGACTGTTAGCACCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTCTGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACGCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCAGTATAATAATTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAGAC	FNI5 Vk (wt-nt)

【表１－５】

56	EIVMTQSPANLSVSPGERATLSCRASQTVSTNLAWYQQKPGQAPRLLISGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPWTFGQGTKVE IR	FNI5 VK (aa)
57	QTVSTN	FNI5 CDRL1(aa)
58	GAS	FNI5 CDRL2(aa)
59	QQYNNWPPWT	FNI5 CDRL3(aa)
60	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCTGCTAACCTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG GGCCACACTGTCCTGCCGGGCTAGCCAGACCGTGTCTACAAATCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCAGCGGAGCTTCTACC AGAGCTACAGGCATCCCAGCTCGCTTCAGCGGATCTGGATCCGGCACCGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGAGCGAGGACTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCAGTATAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAGA	FNI5 Vk (co-nt)
61	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGGCCTCTGGAGGCACCTTCAGTAGTCAAGTTATCAGCT GGGTGCGAGAGGCCCCAGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATTCCT ATCACTGGAATAGCGAACAACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC CGCGGACGGATCCACGGGCACAGTCTACATGGAGTTGAGCAGCCTGAGATCTG GGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGCGGGTTCGGATTATTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGAAAATTACTACTTTGAATATTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI6 VH (wt-nt)
62	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSQVISWVREAPGQGLEWMGGIIP ITGIANNAQKFQGRVTITADGSTGTVYMELSSLRSGDTAVYYCARAGSDYFNR DLGWENYYFEYWGQGTLVTVSS	FNI6 VH (aa)
63	GGTFSSQV	FNI6 CDRH1 (aa)
64	IIPITGIA	FNI6 CDRH2 (aa)
65	ARAGSDYFNRDLGWENYYFEY	FNI6 CDRH3 (aa)
66	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGCTCCAGCGT GAAGGTGTCTTGCAAGGCTTCCGGCGGCACCTTCTCTTCCCAGGTCATCTCTT GGGTGAGGGAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCT ATCACAGGCATCGCCAACAATGCTCAGAAGTTTCAGGGCAGAGTGACCATCAC AGCCGACGGCAGCACCGGCACAGTGTACATGGAGCTGAGCTCTCTGCGCTCTG GCGATACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGGGCTGGCTCCGACTACTTCAACCGG GATCTGGGCTGGGAGAATTACTATTTTGAGTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCCAGC	FNI6 VH (co-nt)
67	GAAATCGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTATCTCCAGGGGAAAG AGCCATCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCACCCACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGACTCCTCGTTTTTGATGCATCCACC AGGGCCACTGGTGTCCCAGCCAGATTCGGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTCTGCTGTTTATTACTGTC AACACTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAACGTGGAA ATCAGAC	FNI6 Vk (wt-nt)
68	EIVMTQSPATLSVSPGERAILSCRASQSVSTHLAWYQQKPGQAPRLLVFDAST RATGVPARFGGSGSGTEFTLTISSLQSEDSAVYYCQHYNNWPPWTFGQGTNVE IR	FNI6 VK (aa)
69	QSVSTH	FNI6 CDRL1 (aa)
70	DAS	FNI6 CDRL2 (aa)
71	QHYNNWPPWT	FNI6 CDRL3 (aa)
72	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG GGCTATCCTGTCCTGCAGGGCTAGCCAGTCCGTGTCCACCCACCTGGCCTGGT	FNI6 Vk (co-nt)

【表１－６】

	ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGGCTGCTGGTGTTCGACGCTAGCACC AGAGCTACAGGCGTGCCAGCTAGGTTCGGAGGAAGCGGATCTGGCACAGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCCGAGGATTCCGCCGTGTACTATTGTC AGCATTATAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAACGTGGAG ATCAGA	
73	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAAGTCTCCTGTAAGACTTCTGGAGGCACCTTCAATAGGCAAGTTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCAGGACAAGGACTTGAGTGGATGGGAGGGATCCTCCCT CTTACTGGTAGAGGGGACGAGGCAGAGAGGTTTCAGGGCAGAGTCACCATTAC CGCGGACGAATCTGAGAGTACAGTCTACATGGACTTGAGCAGCCTGAGATCTG GGGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGAGCGCGTTCGGATTACTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGAAAATTACTACTTTGAATCTTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI7 VH (wt-nt)
74	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKTSGGTFNRQVISWVRQAPGQGLEWMGGILP LTGRGDEAERFQGRVTITADESESTVYMDLSSLRSGDTAVYYCARARSDYFNR DLGWENYYFESWGQGTLVTVSS	FNI7 VH (aa)
75	GGTFNRQV	FNI7 CDRH1 (aa)
76	ILPLTGRG	FNI7 CDRH2 (aa)
77	ARARSDYFNRDLGWENYYFES	FNI7 CDRH3 (aa)
78	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGCTCCAGCGT GAAGGTGTCTTGCAAGACCTCCGGCGGCACATTCAACAGGCAGGTCATCAGCT GGGTGCGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGAGGAATCCTGCCT CTGACCGGCAGGGGCGACGAGGCCGAGAGATTTCAGGGCCGCGTGACCATCAC AGCTGATGAGTCCGAGAGCACCGTGTACATGGACCTGTCTTCCCTGAGAAGCG GCGATACAGCCGTGTACTATTGTGCCAGGGCTCGGTCTGACTATTTCAACCGC GATCTGGGCTGGGAGAATTACTATTTTGAGTCTTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGAGCTCT	FNI7 VH (co-nt)
79	GAAATCGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTATCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGTACCGACTTAGTCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCCGGCTCCTCATTTATGATGCATCCACT AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCGGTGGCAGGGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTCTGCTGTTTATTACTGTC AGCACTATTCTTACTGGCCTCCGTGGACATTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAA ATCAATC	FNI7 Vk (wt-nt)
80	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSTDLVWYQQKPGQAPRLLIYDAST RATGIPARFGGRGSGTEFTLTISSLQSEDSAVYYCQHYSYWPPWTFGQGTKVE IN	FNI7 VK (aa)
81	QSVSTD	FNI7 CDRL1(aa)
82	DAS	FNI7 CDRL2(aa)
83	QHYSYWPPWT	FNI7 CDRL3(aa)
84	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG AGCCACCCTGAGCTGCAGGGCTAGCCAGTCCGTGTCCACAGACCTGGTGTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCTATGATGCCTCTACC AGAGCTACAGGCATCCCAGCTAGGTTCGGAGGAAGGGGATCCGGCACCGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGAGCGAGGACTCCGCCGTGTACTATTGTC AGCACTACAGCTATTGGCCCCCTTGGACCTTCGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAC	FNI7 Vk (co-nt)
85	CAGGTCCACCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGGAGCCTGGGTCCTCGGT GACGGTCTCCTGCAAGGCATCTGGAGGCAGCTTCAACAACCAGGCTATTAGCT GGGTGCGACAGGCCCCAGGACAAGGCCTTGAGTGGATGGGAGGGATCTTCCCT ATCTCTGGCACACCGACCAGCGCACAGAGGTTCCAGGGCAGAGTCACATTTAC	FNI9 VH (wt-nt)

【表１－７】

	CGCGGACGAGTCCACGACCACAGTCTACATGGATCTGAGCAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTCTACTACTGTGCGAGAGCGGGTTCGGATTACTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGAAAACTACTACTTTGCGTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	
86	QVHLVQSGAEVKEPGSSVTVSCKASGGSFNNQAISWVRQAPGQGLEWMGGIFP ISGTPTSAQRFQGRVTFTADESTTTVYMDLSSLRSDDTAVYYCARAGSDYFNR DLGWENYYFASWGQGTLVTVSS	FNI9 VH (aa)
87	GGSFNNQA	FNI9 CDRH1 (aa)
88	IFPISGTP	FNI9 CDRH2 (aa)
89	ARAGSDYFNRDLGWENYYFAS	FNI9 CDRH3 (aa)
90	CAGGTGCACCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAGGTGAAGGAGCCAGGATCCAGCGT GACAGTGTCTTGCAAGGCTTCCGGCGGCAGCTTCAACAATCAGGCTATCTCCT GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCTTTCCC ATCTCTGGCACACCTACCTCCGCCCAGAGGTTCCAGGGAAGGGTGACCTTCAC CGCTGACGAGAGCACCACAACCGTGTACATGGATCTGTCTTCCCTGAGATCTG ACGATACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGCTGGCTCCGACTATTTCAACCGC GATCTGGGCTGGGAGAATTACTATTTTGCTTCCTGGGGCCAGGGCACACTGGT GACCGTGAGCTCT	FNI9 VH (co-nt)
91	GAAATCGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTCTATCTTCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCGGAGTGTTAGTAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATTTATGATGCATCCACC AGGGCCACTGGTTTTTCAGCCAGGTTCGCTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTCTGCTATTTATTACTGTC AGCAGTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAAC	FNI9 Vk (wt-nt)
92	EIVMTQSPATLSLSSGERATLSCRASRSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDAST RATGFSARFAGSGSGTEFTLTISSLQSEDSAIYYCQQYNNWPPWTFGQGTKVE IK	FNI9 VK (aa)
93	RSVSSN	FNI9 CDRL1(aa)
94	DAS	FNI9 CDRL2(aa)
95	QQYNNWPPWT	FNI9 CDRL3(aa)
96	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCAGCCACACTGAGCCTGTCCAGCGGAGAGAG GGCCACCCTGTCCTGCAGGGCTTCCCGGAGCGTGTCTTCCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGACTGCTGATCTATGACGCCTCTACC AGAGCTACAGGCTTCTCCGCCAGGTTTGCTGGATCTGGATCCGGCACAGAGTT CACCCTGACAATCAGCTCTCTGCAGAGCGAGGATTCTGCTATCTACTATTGTC AGCAGTACAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI9 Vk (co-nt)
97	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAAAGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTGAGTAGTCAAGTTATTAGCT GGGTGCGACAGGCCCCAGGACAAGGACTGGAGTGGATCGGAGGGATCATCCCC ACCACTGGTACAGGGGGCGCGGCAGAGGGGTTCCAGGGCAGAGTCTCCATTTC CGCGGACGAATCCAGGAGCACAGTCTACATGGAACTGACCAGCCTGACTTCTG GGGACACGGCCGTCTATTATTGTGCGAGAGCGGTTTCGGATTACTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGAAAATTACTACTTTGAATCTTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI10 VH (wt-nt)
98	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTLSSQVISWVRQAPGQGLEWIGGIIP TTGTGGAAEGFQGRVSISADESRSTVYMELTSLTSGDTAVYYCARAVSDYFNR DLGWENYYFESWGQGTLVTVSS	FNI10 VH (aa)
99	GGTLSSQV	FNI10 CDRH1 (aa)

【表１－８】

100	IIPTTGTG	FNI10 CDRH2 (aa)
101	ARAVSDYFNRDLGWENYYFES	FNI10 CDRH3 (aa)
102	CAGGTGCAGCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCAGGCTCCAGCGT GAAGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCGGCACCCTGTCTTCCCAGGTCATCTCTT GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATCGGCGGCATCATCCCT ACCACAGGCACAGGCGGAGCTGCTGAGGGATTCCAGGGCAGAGTGTCCATCAG CGCCGACGAGTCTCGCTCCACCGTGTACATGGAGCTGACCAGCCTGACATCTG GCGATACAGCCGTGTACTATTGTGCCAGGGCCGTGTCCGACTATTTCAACCGG GATCTGGGCTGGGAGAATTACTATTTTGAGTCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGAGCTCT	FNI10 VH (co-nt)
103	GAAATCGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCTTGCAGGGCCAGTCGGAGTGTTAGTATCAACTTAGCCTGGT ACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCCGGCTCCTCATTTATGATGCATCTACG AGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCGGTGGCAGGGGGTCTGGAACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTCTGCTGTTTATTACTGTC AGCACTATAATAACTGGCCTCCGTGGACATTCGGCCAAGGGACCAGAGTGGAA ATCAAAC	FNI10 Vk (wt-nt)
104	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASRSVSINLAWYQQKPGQAPRLLIYDAST RATGIPARFGGRGSGTEFTLTISSLQSEDSAVYYCQHYNNWPPWTFGQGTRVE IK	FNI10 VK (aa)
105	RSVSIN	FNI10 CDRL1(aa)
106	DAS	FNI10 CDRL2(aa)
107	QHYNNWPPWT	FNI10 CDRL3(aa)
108	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG AGCCACCCTGAGCTGCAGGGCTAGCAGGTCCGTGTCCATCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGGCTGCTGATCTATGACGCTTCTACC AGGGCTACAGGCATCCCAGCTAGATTCGGAGGAAGGGGATCCGGAACAGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGAGCGAGGATTCCGCCGTGTACTATTGTC AGCACTACAACAATTGGCCACCTTGGACCTTCGGCCAGGGAACACGCGTGGAG ATCAAG	FNI10 Vk (co-nt)
109	CAGGTGCACCTGGTACAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT GAGGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGACTCCTTCAACAAATATGAAGTCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCCGGACATGGACTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCT CTCTCTCCTATAGCGAGGTACGCAGAGAAATTTCAGGGCAGAGTCACGATTAC CGCGGACGAATTCACGAGCACGGTCTATATACAACTGACCAGCCTGAGATCTG ACGACACGGCCGTATACTACTGTGCGACAACACGTTCGGATTACTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGAAGATTACTTCTTTGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI12 VH (wt-nt)
110	QVHLVQSGAEVKKPGSSVRVSCKASGDSFNKYEVSWVRQAPGHGLEWMGGIIP LSPIARYAEKFQGRVTITADEFTSTVYIQLTSLRSDDTAVYYCATTRSDYFNR DLGWEDYFFDHWGQGTLVTVSS	FNI12 VH (aa)
111	GDSFNKYE	FNI12 CDRH1 (aa)
112	IIPLSPIA	FNI12 CDRH2 (aa)
113	ATTRSDYFNRDLGWEDYFFDH	FNI12 CDRH3 (aa)
114	CAGGTGCACCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCTCCAGCGT GAGGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGGCGACTCTTTCAACAAGTACGAGGTGAGCT GGGTGAGACAGGCTCCAGGACATGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCC CTGTCTCCTATCGCCAGATACGCTGAGAAGTTCCAGGGCCGCGTGACCATCAC AGCTGATGAGTTTACCTCCACAGTGTATATCCAGCTGACCTCCCTGAGGAGCG ACGATACAGCCGTGTACTATTGTGCTACCACAAGGAGCGACTACTTTAATCGG	FNI12 VH (co-nt)

【表１－９】

	GATCTGGGCTGGGAGGACTATTTCTTTGATCACTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCTTCC	
115	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTATTAGCACCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTCTGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGGAGTTTATTACTGTC AGCACTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAAC	FNI12 Vk (wt-nt)
116	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSISTNLAWYQQKPGQAPRLLISGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFGVYYCQHYNNWPPWTFGQGTKVE IK	FNI12 VK (aa)
117	QSISTN	FNI12 CDRL1(aa)
118	GAS	FNI12 CDRL2(aa)
119	QHYNNWPPWT	FNI12 CDRL3(aa)
120	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG GGCCACCCTGAGCTGCCGGGCTAGCCAGTCTATCTCCACAAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCAGCGGAGCTTCTACC AGAGCTACAGGCATCCCAGCTCGCTTCAGCGGATCTGGATCCGGAACCGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCTGAGGACTTCGGCGTGTACTATTGTC AGCACTATAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI12 Vk (co-nt)
121	CAGGTTCAGCTGGTGCAATCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGT GAGGGTCTCCTGCAAGGGTTCTGGAGACACCTTCAACAACTATGTTATCAGTT GGGTGCGACAGGCCCCTGGCCAAGGGCTTGAGTGGATGGGGGGGATCATCCCT ATCTTTCAAACACCAAACTACGCAGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCGCGATTAC CGCGGACGAATCCACGAGCACGGCCTACATGGAGTTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACTCGGCCATTTATTACTGTGCGAGAGCGAATTCCGATTACTTTAATAGA GACCTCGGCTGGGAAAATTACTACTTTGAAGACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI13 VH (wt-nt)
122	QVQLVQSGAEVKRPGSSVRVSCKGSGDTFNNYVISWVRQAPGQGLEWMGGIIP IFQTPNYAEKFQGRVAITADESTSTAYMELSSLRSEDSAIYYCARANSDYFNR DLGWENYYFEDWGQGTLVTVSS	FNI13 VH (aa)
123	GDTFNNYV	FNI13 CDRH1 (aa)
124	IIPIFQTP	FNI13 CDRH2 (aa)
125	ARANSDYFNRDLGWENYYFED	FNI13 CDRH3 (aa)
126	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCAGGATCCAGCGT GCGGGTGAGCTGCAAGGGATCTGGCGACACCTTCAACAATTACGTGATCAGCT GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCC ATCTTCCAGACCCCTAACTACGCTGAGAAGTTTCAGGGCAGGGTGGCCATCAC AGCTGACGAGTCCACCAGCACAGCCTATATGGAGCTGTCTTCCCTGAGATCTG AGGATTCCGCTATCTACTATTGTGCCAGAGCTAACTCTGACTATTTCAATCGC GATCTGGGCTGGGAGAATTACTATTTTGAGGATTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGAGCTCT	FNI13 VH (co-nt)
127	GAAAGAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTTTCTGTGTCTCCAGGGGGAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGTAGCAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCTTCTGCC AGGGCCACTGGTGTCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CTCTCTCTCCATCAACAGCCTGCAGTCTGAAGATTCTGCAGTTTATTACTGTC AGCACTATAATATCTGGCCGCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAAC	FNI13 Vk (wt-nt)

【表１－１０】

128	ERVMTQSPATLSVSPGGRATLSCRASQSVGSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDASARATGVPARFSGSGSGTEFSLSINSLQSEDSAVYYCQHYNIWPPWTFGQGTKVEIK	FNI13 VK (aa)
129	QSVGSN	FNI13 CDRL1(aa)
130	DAS	FNI13 CDRL2(aa)
131	QHYNIWPPWT	FNI13 CDRL3(aa)
132	GAGAGAGTGATGACCCAGTCTCCTGCTACACTGTCCGTGAGCCCAGGAGGAAGGGCTACCCTGTCCTGCAGGGCTTCTCAGTCCGTGGGAAGCAACCTGGCTTGGTACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTATGACGCTTCCGCTAGAGCTACCGGCGTGCCAGCTCGCTTCAGCGGATCTGGCTCCGGCACAGAGTTTAGCCTGTCTATCAACTCCCTGCAGAGCGAGGATTCTGCCGTGTACTATTGTCAGCACTACAATATCTGGCCACCTTGGACCTTCGGCCAGGGAACAAAGGTGGAGATCAAG、	FNI13 Vk (co-nt)
133	CAAGTTCAGTTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGCTGAAGCGGCCTGGGTCCTCGGTGAGGATCTCCTGCAAGGCCTCTGGTGTCACCTTCAACAAGTATGTTCTCAGCTGGGTGCGACTGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGAATCATCCCTATTTCTGGTATACCACATTACGCAGAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCGCGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGTCTACATGGAGTTGAGCAGCCTACGATCTGAGGACTCGGCCCTATATTACTGTGCGAGAGCGGTCTCCGATTATTTTAATCGGGACCTCGGCTGGGATGATTACTACTTTCCTTTGTGGGGCCACGGCACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG	FNI14 VH (wt-nt)
134	QVQLVQSGAELKRPGSSVRISCKASGVTFNKYVLSWVRLAPGQGLEWMGGIIPISGIPHYAEKFQGRVAITADESTSTVYMELSSLRSEDSALYYCARAVSDYFNRDLGWDDYYFPLWGHGTLVTVSS	FNI14 VH (aa)
135	GVTFNKYV	FNI14 CDRH1 (aa)
136	IIPISGIP	FNI14 CDRH2 (aa)
137	ARAVSDYFNRDLGWDDYYFPL	FNI14 CDRH3 (aa)
138	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGCTGAAGAGGCCAGGATCCAGCGTGCGGATCAGCTGCAAGGCTTCTGGCGTGACCTTCAACAAGTACGTGCTGTCCTGGGTGAGGCTGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCCATCAGCGGCATCCCTCACTACGCTGAGAAGTTTCAGGGCAGGGTGGCCATCACAGCTGACGAGTCCACCAGCACAGTGTATATGGAGCTGTCTTCCCTGAGATCTGAGGATTCCGCCCTGTACTATTGTGCCAGAGCCGTGTCCGACTATTTCAATCGCGATCTGGGCTGGGACGATTACTATTTTCCCCTGTGGGGCCATGGCACCCTGGTGACAGTGAGCTCT	FNI14 VH (co-nt)
139	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGCGCCACCCTCTTCTGCAGGGCCAGTCGGAGTGTTAGTGACAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCTTCCACCAGGGCCACTGGTGTCCCAGCCAGGTTCGGTGGCAGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCATTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAC	FNI14 Vk (wt-nt)
140	EIVMTQSPATLSVSPGESATLFCRASRSVSDNLAWYQQKPGQAPRLLIFGASTRATGVPARFGGSGSGTQFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNNWPPWTFGQGTKVEIK	FNI14 VK (aa)
141	RSVSDN	FNI14 CDRL1(aa)
142	GAS	FNI14 CDRL2(aa)
143	QHYNNWPPWT	FNI14 CDRL3(aa)
144	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAGCGCCACCCTGTTCTGCAGGGCTAGCAGGTCCGTGTCCGACAACCTGGCCTGGT	FNI14 Vk (co-nt)

【表１－１１】

	ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGGCTGCTGATCTTTGGCGCCTCTACC AGAGCTACAGGCGTGCCAGCTAGGTTCGGAGGAAGCGGATCTGGCACACAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCCGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCACTATAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	
145	CAGGTTCAACTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGT GAAGGTCTCCTGCAAGCCTTCCGGAGGCACCTTCAGCAACAATGTTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCC ACCTCTGGTATAGCAAACTACGCGCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCGCGATTAT TGCGGACAAATCTACGAGCACAGTCTACATGGCGTTGAGCAGCCTGAGATCTG AGGACTCGGCCGTGTATTTCTGTGCCAGAGCGCGGTCCGACTACTTCAATAGA GACCTCGGCTGGGAAGATTACTACTTTGAGAACTGGGGCCAGGGAACCCTGGT CACCGTCTCCTCAG	FNI17 VH (wt-nt)
146	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKPSGGTFSNNVISWVRQAPGQGLEWMGGIIP TSGIANYAQKFQGRVAIIADKSTSTVYMALSSLRSEDSAVYFCARARSDYFNR DLGWEDYYFENWGQGTLVTVSS	FNI17 VH (aa)
147	GGTFSNNV	FNI17 CDRH1 (aa)
148	IIPTSGIA	FNI17 CDRH2 (aa)
149	ARARSDYFNRDLGWEDYYFEN	FNI17 CDRH3 (aa)
150	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCAGGCTCCAGCGT GAAGGTGAGCTGCAAGCCTTCTGGCGGCACCTTCTCCAACAATGTGATCAGCT GGGTGAGACAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGAGGAATCATCCCC ACATCTGGCATCGCCAACTACGCTCAGAAGTTTCAGGGCAGGGTGGCCATCAT CGCTGATAAGTCCACCAGCACAGTGTATATGGCCCTGTCTTCCCTGAGATCTG AGGACTCCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGGCTCGGTCCGACTACTTCAACCGC GATCTGGGCTGGGAGGACTACTATTTCGAGAATTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGAGCTCT	FNI17 VH (co-nt)
151	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTGGCAGCAGCTTAGTCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTGTCCCAGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCACTATAATAACTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAA ATCAAAC	FNI17 Vk (wt-nt)
152	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSSLVWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNNWPPWTFGQGTKVE IK	FNI17 VK (aa)
153	QSVGSS	FNI17 CDRL1(aa)
154	GAS	FNI17 CDRL2(aa)
155	QHYNNWPPWT	FNI17 CDRL3(aa)
156	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCTGCCACACTGAGCGTGTCTCCAGGAGAGAG GGCCACCCTGTCCTGCAGGGCTTCCCAGAGCGTGGGATCCAGCCTGGTGTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCTATGGAGCTAGCACC AGAGCTACAGGCGTGCCAGCTCGCTTCTCTGGATCCGGAAGCGGCACAGAGTT TACCCTGACAATCTCTTCCCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCACTACAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI17 Vk (co-nt)
157	CAAGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGGCCTGGGTCCTCGGT GAGGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGAAGGCACCTTCAACAAGTATACTCTCACCT GGGTGCGACAGGCCCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATGGGAGGAATCATCCCT ATCTCCGGTATAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCGCGATTAC	FNI19 VH (wt-nt)

【表１－１２】

	CGCGGACGAATCCACGACCACAGCCTACATGGAATTGAGCAGCCTAAGATCTG AAGACTCGGCCGTATATTACTGTGCGACAGCGGTCTCCGATTATTTTAATCGA GACCTCGGCTGGGAAGATTACTACTTTCCGTTCTGGGGCCAGGGCACCCTGGT CACCGTCGCCTCAG	
158	QVQLVQSGAEVKRPGSSVRVSCKASEGTFNKYTLTWVRQAPGQGLEWMGGIIP ISGIANYAQKFQGRVAITADESTTTAYMELSSLRSEDSAVYYCATAVSDYFNR DLGWEDYYFPFWGQGTLVTVAS	FNI19 VH (aa)
159	EGTFNKYT	FNI19 CDRH1 (aa)
160	IIPISGIA	FNI19 CDRH2 (aa)
161	ATAVSDYFNRDLGWEDYYFPF	FNI19 CDRH3 (aa)
162	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCAGGATCCAGCGT GCGGGTGTCCTGCAAGGCTAGCGAGGGCACATTCAACAAGTACACACTGACCT GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCT ATCTCTGGCATCGCCAATTACGCTCAGAAGTTTCAGGGCAGAGTGGCCATCAC AGCTGATGAGTCCACCACAACCGCCTATATGGAGCTGTCTTCCCTGAGAAGCG AGGACTCCGCCGTGTACTATTGTGCCACCGCTGTGAGCGACTATTTCAACCGC GATCTGGGCTGGGAGGACTACTATTTCCCCTTTTGGGGCCAGGGCACACTGGT GACCGTGGCTTCT	FNI19 VH (co-nt)
163	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCGGGGGCCAG AGCCACCCTCTTCTGCAGGGCCAGTCGGAGTGTTAGTGACAACTTAGCCTGGT ACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTTTGGTGCATCCACC AGGGCCACTGGTGTCCCAGCCAGGTTCAGTGGAAGTGGGTCTGGGACACAGTT CACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCCGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTC AGCATTATAATATTTGGCCTCCGTGGACGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAG ATCAAAC	FNI19 Vk (wt-nt)
164	EIVMTQSPATLSVSPGARATLFCRASRSVSDNLAWYQQKPGQAPRLLIFGAST RATGVPARFSGSGSGTQFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNIWPPWTFGQGTKVE IK	FNI19 VK (aa)
165	RSVSDN	FNI19 CDRL1(aa)
166	GAS	FNI19 CDRL2(aa)
167	QHYNIWPPWT	FNI19 CDRL3(aa)
168	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCTGCTACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGCTAG GGCTACCCTGTTCTGCAGGGCTAGCAGGTCCGTGTCCGACAACCTGGCTTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTTTGGAGCTAGCACC AGAGCTACAGGCGTGCCAGCTCGCTTCAGCGGATCTGGATCCGGCACACAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCACTATAATATCTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI19 Vk (co-nt)
169	［予備］	
170	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCCGGAGCTGAGGTGAAGAGGCCAGGATCCAGCGT GAAGGTGTCCTGCAAGGCCAGCGGCGCTACCTTCAGCAACAATGTGATCGCTT GGGTGAGACAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGAGGAATCCACCCT ATCAGCGCCACCGCTACATACGCCCAGAAGTTTCAGGGCAGAGTGGCTATCGC CGCTGACGAGCTGACCTCTACAGCCTATATGGAGCTGAACGGCCTGCGCAGCG AGGATTCCGCCGTGTACTATTGTGCCAGGGCTGGCTCTGACTACTTCAACCGG GATCTGGGCTTCGAGAATTACTATTTTGACTCCTGGGGCCAGGGCACCCTGGT GACAGTGTCTTCC	FNI3-VH-W110F (nt)
171	QVQLVQSGAEVKRPGSSVKVSCKASGATFSNNVIAWVRQAPGQGLEWMGGIHP ISATATYAQKFQGRVAIAADELTSTAYMELNGLRSEDSAVYYCARAGSDYFNR DLGFENYYFDSWGQGTLVTVSS	FNI3-VH-W110F (aa)

【表１－１３】

172	ARAGSDYFNRDLGFENYYFDS	FNI3-VH-W110F CDR H3 (aa)
173	GAGATCCTGATGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG GGCCACCCTGAGCTGCAGGGCTTCTCAGGACGTGTCCGGCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAGACCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCTATGGAGCTTCCACC AGGGCTACAGGCGTGCCAGCTAGATTCACCGGCGCTGGAAGCGGCACAGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCTGAGGATTTCGCTCTGTACTATTGTC AGCACTACAACAATTTTCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI3-VK-W94F (nt)
174	EILMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVSGNLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RATGVPARFTGAGSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQHYNNFPPWTFGQGTKVE IK	FNI3-VK-W94F (aa)
175	QHYNNFPPWT	FNI3-VK-W94F CDRL 3 (aa)
176	GAGATCCTGATGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG GGCCACCCTGAGCTGCAGGGCTTCTCAGGACGTGTCCGGCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAGACCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCTATGGAGCTTCCACC AGGGCTACAGGCGTGCCAGCTAGATTCACCGGCGCTGGAAGCGGCACAGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCTGAGGATTTCGCTCTGTACTATTGTC AGCACTACAACAATTGGCCCCCTTTCACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI3-VK-W97F (nt)
177	EILMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVSGNLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RATGVPARFTGAGSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQHYNNWPPFTFGQGTKVE IK	FNI3-VK-W97F (aa)
178	QHYNNWPPFT	FNI3-VK-W97F CDRL 3 (aa)
179	GAGATCCTGATGACCCAGTCCCCTGCCACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGAGAG GGCCACCCTGAGCTGCAGGGCTTCTCAGGACGTGTCCGGCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAGACCAGGACAGGCTCCAAGGCTGCTGATCTATGGAGCTTCCACC AGGGCTACAGGCGTGCCAGCTAGATTCACCGGCGCTGGAAGCGGCACAGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCTGAGGATTTCGCTCTGTACTATTGTC AGCACTACAACAATTTTCCCCCTTTCACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI3-VK-W94F-W97F (nt)
180	EILMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQDVSGNLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RATGVPARFTGAGSGTEFTLTISSLQSEDFALYYCQHYNNFPPFTFGQGTKVE IK	FNI3-VK-W94F-W97F (aa)
181	QHYNNFPPFT	FNI3-VK-W94F-W97F CDRL3 (aa)
182	CAGGTGCACCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAGGTGAAGGAGCCAGGATCCAGCGT GACAGTGTCTTGCAAGGCTTCCGGCGGCAGCTTCAACAATCAGGCTATCTCCT GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCTTTCCC ATCTCTGGCACACCTACCTCCGCCCAGAGGTTCCAGGGAAGGGTGACCTTCAC CGCTGACGAGAGCACCACAACCGTGTACATGGATCTGTCTTCCCTGAGATCTG ACGATACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGCTGGCTCCGACTATTTCAACCGC GATCTGGGCTTCGAGAATTACTATTTTGCTTCCTGGGGCCAGGGCACACTGGT GACCGTGAGCTCT	FNI9-VH-W110F (nt)
183	QVHLVQSGAEVKEPGSSVTVSCKASGGSFNNQAISWVRQAPGQGLEWMGGIFP ISGTPTSAQRFQGRVTFTADESTTTVYMDLSSLRSDDTAVYYCARAGSDYFNR DLGFENYYFASWGQGTLVTVSS	FNI9-VH-W110F (aa)
184	ARAGSDYFNRDLGFENYYFAS	FNI9-VH-W110F CDR

【表１－１４】

		H3 (aa)
185	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCAGCCACACTGAGCCTGTCCAGCGGAGAGAG GGCCACCCTGTCCTGCAGGGCTTCCCGGAGCGTGTCTTCCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGACTGCTGATCTATGACGCCTCTACC AGAGCTACAGGCTTCTCCGCCAGGTTTGCTGGATCTGGATCCGGCACAGAGTT CACCCTGACAATCAGCTCTCTGCAGAGCGAGGATTCTGCTATCTACTATTGTC AGCAGTACAACAATTTCCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI9-VK-W94F (nt)
186	EIVMTQSPATLSLSSGERATLSCRASRSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDAST RATGFSARFAGSGSGTEFTLTISSLQSEDSAIYYCQQYNNFPPWTFGQGTKVE IK	FNI9-VK-W94F (aa)
187	QQYNNFPPWT	FNI9-VK-W94F CDRL 3 (aa)
188	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCAGCCACACTGAGCCTGTCCAGCGGAGAGAG GGCCACCCTGTCCTGCAGGGCTTCCCGGAGCGTGTCTTCCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGACTGCTGATCTATGACGCCTCTACC AGAGCTACAGGCTTCTCCGCCAGGTTTGCTGGATCTGGATCCGGCACAGAGTT CACCCTGACAATCAGCTCTCTGCAGAGCGAGGATTCTGCTATCTACTATTGTC AGCAGTACAACAATTGGCCCCCTTTCACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI9-VK-W97F (nt)
189	EIVMTQSPATLSLSSGERATLSCRASRSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDAST RATGFSARFAGSGSGTEFTLTISSLQSEDSAIYYCQQYNNWPPFTFGQGTKVE IK	FNI9-VK-W97F (aa)
190	QQYNNWPPFT	FNI9-VK-W97F CDRL 3 (aa)
191	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCAGCCACACTGAGCCTGTCCAGCGGAGAGAG GGCCACCCTGTCCTGCAGGGCTTCCCGGAGCGTGTCTTCCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGACTGCTGATCTATGACGCCTCTACC AGAGCTACAGGCTTCTCCGCCAGGTTTGCTGGATCTGGATCCGGCACAGAGTT CACCCTGACAATCAGCTCTCTGCAGAGCGAGGATTCTGCTATCTACTATTGTC AGCAGTACAACAATTTTCCCCCTTTCACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI9-VK-W94F-W97F (nt)
192	EIVMTQSPATLSLSSGERATLSCRASRSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYDAST RATGFSARFAGSGSGTEFTLTISSLQSEDSAIYYCQQYNNFPPFTFGQGTKVE IK	FNI9-VK-W94F-W97F (aa)
193	QQYNNFPPFT	FNI9-VK-W94F-W97F CDRL3 (aa)
194	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSLTCAISGDSVSSYNAVWNWIRQSPSRGLEWLGRT YYRSGWYNDYAESVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSGHIT VFGVNVDAFDMWGQGTMVTVSS	FM08 VH
195	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQSLSSYTHWYQQKPGKAPKLLIYAASS RGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSRTFGQGTKVEIK	FM08 VL
196	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	WT hIgG1 Fc
197	ESKYGPPCPPCPAPPVAGP	キメラヒンジ配列
198	CAGGTCCAGCTGGTCCAGAGTGGGGCAGAGGTCAAAGAGCCAGGGTCTTCAGT CACAGTCTCATGCAAAGCAAGCGGAGGAACATTTTCCAACAATGTGATCAGCT	FNI17-v19-VH (co- nt)

【表１－１５】

	GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCT ACCTCTGGCATCGCCAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGGCCATCAT CGCTGACAAGTCTACCTCCACAGTGTATATGGCCCTGTCCAGCCTGAGAAGCG AGGATTCCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGGGCTCGGTCCGACTACTTCAACCGC GATCTGGGTTGGGAGGACTATTACTTTGAAAACTGGGGGCAGGGCACACTGGT CACTGTCTCATCAGC	
199	QVQLVQSGAEVKEPGSSVTVSCKASGGTFSNNVISWVRQAPGQGLEWMGGIIP TSGIANYAQKFQGRVAIIADKSTSTVYMALSSLRSEDSAVYFCARARSDYFNR DLGWEDYYFENWGQGTLVTVSS	FNI17-v19-VH (aa)
200	GAAATTGTGATGACCCAGTCTCCAGCCACTCTGTCAGTCTCTCCAGGGGAACG AGCCACTCTGTCATGTCGGGCCTCTCAGTCCGTCGGCTCCAGCCTGGCTTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCTAGGCTGCTGATCTATGGAGCTAGCACC AGGGCTACAGGCGTGCCAGCTCGGTTCAGCGGATCTGGATCCGGCACCGAGTT TACCCTGACAATCTCTTCCCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCGTGTACTATTGCC AGCACTACAATAACTGGCCTCCTTGGACATTCGGGCAGGGGACAAAAGTCGAG ATTAAG	FNI17-v19-VK (co-nt)
201	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNNWPPWTFGQGTKVE IK	FNI17-v19-VK (aa)
202	CAGGTCCAGCTGGTGCAGAGTGGTGCCGAGGTCAAAAAGCCAGGGTCAAGTGT CAAAGTCAGTTGTAAAGCATCAGAGGGAACATTCAACAAGTACACAATCAGCT GGGTGAGACAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCT ATCTCTGGCATCGCCAATTACGCTCAGAAGTTCCAGGGCCGCGTGGCCATCAC AGCTGACGAGTCCACCACAACCGCCTATATGGAGCTGTCCAGCCTGAGGTCTG AGGATTCCGCCGTGTACTATTGCGCCACCGCTGTGAGCGACTACTTCAACCGG GATCTGGGCTGGGAGGACTATTATTTTCCATTCTGGGGTCAGGGGACACTGGT CACCGTCTCTTCC	FNI19-v3-VH (co-nt)
203	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASEGTFNKYTISWVRQAPGQGLEWMGGIIP ISGIANYAQKFQGRVAITADESTTTAYMELSSLRSEDSAVYYCATAVSDYFNR DLGWEDYYFPFWGQGTLVTVSS	FNI19-v3-VH (aa)
204	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCTGCTACACTGTCCGTGTCCCCAGGAGCTAG GGCTACCCTGTTCTGCAGGGCTAGCAGGTCCGTGTCCGACAACCTGGCTTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCCCCCAGACTGCTGATCTTTGGAGCTAGCACC AGAGCTACAGGCGTGCCAGCTCGCTTCAGCGGATCTGGATCCGGCACACAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGTCTGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCACTATAATATCTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI19-v3-VK (co-nt)
205	EIVMTQSPATLSVSPGARATLFCRASRSVSDNLAWYQQKPGQAPRLLIFGAST RATGVPARFSGSGSGTQFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNIWPPWTFGQGTKVE IK	FNI19-v3-VK (aa)
206	CAGGTGCACCTGGTGCAGAGCGGAGCTGAGGTGAAGGAGCCAGGATCCAGCGT GACAGTGTCTTGCAAGGCTTCCGGCGGCAGCTTCAACAATCAGGCTATCTCCT GGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCTTTCCC ATCTCTGGCACACCTACCTCCGCCCAGAGGTTCCAGGGAAGGGTGACCTTCAC CGCTGACGAGAGCACCACAACCGTGTACATGGATCTGTCTTCCCTGAGATCTG ACGATACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGAGCTGGCTCCGACTATTTCAACCGC GATCTGGGCTGGGAGAATTACTATTTTGCTTCCTGGGGCCAGGGCACACTGGT GACCGTGAGCTCT	FNI9-v5-VH (co-nt)
207	QVHLVQSGAEVKEPGSSVTVSCKASGGSFNNQAISWVRQAPGQGLEWMGGIFP ISGTPTSAQRFQGRVTFTADESTTTVYMDLSSLRSDDTAVYYCARAGSDYFNR DLGWENYYFASWGQGTLVTVSS	FNI9-v5-VH (aa)

【表１－１６】

208	GAGATTGTGATGACCCAGTCCCCTGCTACCCTGAGCGTGTCCCCCGGAGAGAG AGCTACCCTGAGTTGCCGCGCCAGCCGCAGTGTCTCTGACAACCTGGCTTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGACAGGCTCCTAGGCTGCTGATCTATGGCGCCTCCACC AGGGCTACAGGCATCCCAGCTCGGTTCTCTGGATCCGGAAGCGGCACCGAGTT TACCCTGACAATCTCCAGCCTGCAGAGCGAGGATTTCGCCGTGTACTATTGCC AGCATTACAACATCTGGCCTCCTTGGACATTCGGTCAGGGAACTAAAGTGGAA ATTAAG	FNI9-v5-VK（co-nt ）
209	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASRSVSDNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNIWPPWTFGQGTKVE IK	FNI9-v5-VK（aa）
210	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSH YTQKSLSLSPGK	変異M428LおよびN4 34Sと、C末端リシ ンを有するIgHG1*0 1, G1m3 CH1-CH3
211	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C	カッパ軽鎖CL
212	QVQLVQSGAEVKEPGSSVTVSCKASGGTFSNNVISWVRQAPGQGLEWMGGIIP TSGIANYAQKFQGRVAIIADKSTSTVYMALSSLRSEDSAVYFCARARSDYFNR DLGWEDYYFENWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK	CH3の中の変異M428 LおよびN434Sと、C 末端リシンを有す るFNI17-v19重鎖
213	QVQLVQSGAEVKEPGSSVTVSCKASGGTFSNNVISWVRQAPGQGLEWMGGIIP TSGIANYAQKFQGRVAIIADKSTSTVYMALSSLRSEDSAVYFCARARSDYFNR DLGWEDYYFENWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPG	CH3の中の変異M428 LおよびN434Sを持 ち、C末端リシンが ないFNI17-v19重鎖
214	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNNWPPWTFGQGTKVE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC	FNI17-v19 軽鎖
215	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSH YTQKSLSLSPG	変異M428LおよびN4 34Sを持ち、C末端 リシンがないIgHG1 *01, G1m3 CH1-CH3
216	QVQLVQSGARVKEPGSSVKVSCKASGGTFSNNVISWVRQAPGQGLEWMGGIIP	FNI17-v13 VH（aa）

【表１－１７】

	TSGIANYAQKFQGRVAIIADKSTSTVYMALSSLRSEDSAVYFCARARSDYFNRDLGWEDYYFENWGQGTLVTVSS	
217	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSSLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGVPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHYNNWPPWTFGQGTKVEIK	FNI17-v13 VK (aa)
218	ACCGGTGTACATTCTCAGGTCCAGCTGGTCCAGAGTGGGGCAGAGGTCAAAgAGCCAGGGTCTTCAGTCAcAGTCTCATGCAAAGCAAGCGGAGGAACATTTTCCAACAATGTGATCAGCTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCTACCTCTGGCATCGCCAACTACGCTCAGAAGTTCCAGGGCAGAGTGGCCATCATCGCTGACAAGTCTACCTCCACAGTGTATATGGCCCTGTCCAGCCTGAGAAGCGAGGATTCCGCCGTGTACTTCTGCGCCAGGGCTCGGTCCGACTACTTCAACCGCGATCTGGGTTGGGAGGACTATTACTTTGAAAACTGGGGGCAGGGCACACTGGTCACTGTCTCATCAGCGTCGAC	N末端アミノ酸T-G-V-H-SとC末端アミノ酸A-Sを有するFNI17-v19-VHをコードする、コドンが最適化されたポリヌクレオチド配列
219	$Ax_1x_2x_3SDYFNRDLGx_4x_5x_6Yx_7Fx_8x_9$ ただし x_1＝RまたはT；x_2＝AまたはT；x_3＝V、G、H、R、またはN；x_4＝WまたはF；x_5＝DまたはE；x_6＝DまたはN；x_7＝YまたはF；x_8＝P、D、E、またはA；x_9＝L、I、S、Y、H、D、N、またはF	FNI抗体コンセンサスCDRH3アミノ酸配列
220	$x_1x_2x_3x_4x_5x_6x_7x_8$ ただし x_1＝GまたはE；x_2＝D、A、G、またはV；x_3＝TまたはS；x_4＝FまたはL；x_5＝NまたはS；x_6＝N、R、K、またはS；x_7＝Y、H、Q、またはN；x_8＝V、T、A、またはE	FNI抗体コンセンサスCDRH1アミノ酸配列
221	$Ix_1x_2x_3x_4x_5x_6x_7$ ただし x_1＝I、H、L、またはF；x_2＝PまたはA；x_3＝I、V、L、またはT；x_4＝S、T、またはF；x_5＝G、A、R、P、またはQ；x_6＝I、K、R、またはT；x_7＝P、T、A、またはG	FNI抗体コンセンサスCDRH2アミノ酸配列
222	$x_1x_2x_3x_4x_5x_6$ ただし α_1＝QまたはR；α_2＝T，S、またはD；α_3＝VまたはI；α_4＝SまたはG；α_5＝S、G、I、T、またはD；α_6＝N、D、H、またはS	FNI抗体コンセンサスCDRL1アミノ酸配列
223	x_1AS ただし x_1＝GまたはD	FNI抗体コンセンサスCDRL2アミノ酸配列
224	$Qx_1YNx_2x_3PPx_4T$ ただし x_1＝QまたはH；x_2＝N、T、またはI；x_3＝WまたはF；x_4＝WまたはF；	FNI抗体コンセンサスCDRL3アミノ酸配列
225		［予備］
226		［予備］
227	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAGGTGAAGAAGCCAGGCTCCAGCGTGAAGGTGAGCTGCAAGGCTTCTGGCGGCACCTTCTCTTCCTACGCTATCTCCTGGGTGAGGCAGGCTCCAGGACAGGGACTGGAGTGGATGGGCGGCATCATCCCTATCTTCGGCACAGCCAACTACGCTCAGAAGTTTCAGGGCAGAGTGACCATCACAGCCGACGAGTCTACCTCCACAGCTTATATGGAGCTGAGCTCTCTGCGCTCCGAGGATACCGCCGTGTACTATTGTGCCAGGGCTGGCAGCGACTACTTCAACCGGGATCTGGGCTGGGAGAATTACTATTTTGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAGTGTCCAGC	FNI-UCA-IGH (wt-nt)
228	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIIP	FNI-UCA VH (aa)

【表１－１８】

	IFGTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARAGSDYFNR DLGWENYYFDYWGQGTLVTVSS	
229	GAGATCGTGATGACCCAGTCTCCTGCCACACTGAGCGTGTCTCCAGGAGAGAG GGCCACCCTGTCCTGCAGGGCTTCCCAGAGCGTGTCCAGCAACCTGGCCTGGT ACCAGCAGAAGCCAGGCCAGGCTCCCAGGCTGCTGATCTATGGCGCCAGCACC AGAGCTACAGGCATCCCAGCTCGCTTCTCTGGATCCGGAAGCGGCACAGAGTT TACCCTGACAATCTCTTCCCTGCAGTCTGAGGACTTCGCCGTGTACTATTGTC AGCAGTACAACAATTGGCCCCCTTGGACCTTTGGCCAGGGCACAAAGGTGGAG ATCAAG	FNI-UCA-IGK (wt-nt)
230	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGAST RATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPPWTFGQGTKVE IK	FNI-UCA VK (aa)
231	GGTFSSYA	FNI-UCA CDRH1 (aa)
232	IIPIFGTA	FNI-UCA CDRH2 (aa)
233	ARAGSDYFNRDLGWENYYFDY	FNI-UCA CDRH3 (aa)
234	QSVSSN	FNI-UCA CDRL1 (aa)
235	GAS	FNI-UCA CDRL2 (aa)
236	QQYNNWPPWT	FNI-UCA CDRL3 (aa)

【０４５４】

【表２】

表２．配列の説明－いくつかの抗体の配列番号

	配列番号											
抗体	VH (nt)	VH (aa)	CDR H1 (aa)	CDR H2 (aa)	CDR H3 (aa)	VH (co-nt)	VL (Vk) (nt)	VL (Vk) (aa)	CDR L1 (aa)	CDR L2 (aa)	CDR L3 (aa)	VL (Vk) (co-nt)
FNI1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
FNI2	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
FNI3	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36
FNI3-VH-W110F		171	27	28	172	170		32	33	34	35	36
FNI3-VK-W94F	25	26	27	28	29	30		174	33	34	175	173
FNI3-VK-W97F	25	26	27	28	29	30		177	33	34	178	176
FNI3-VK-W94F-W97F	25	26	27	28	29	30		180	33	34	181	179
FNI4	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48
FNI5	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
FNI6	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72
FNI7	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84
FNI9	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96
FNI9-VH-W110F		183	87	88	184	182	91	92	93	94	95	96
FNI9-VK-W94F	85	86	87	88	89	90		186	93	94	187	185
FNI9-VK-W97F	85	86	87	88	89	90		189	93	94	190	188
FNI9-VK-W94F-W97F	85	86	87	88	89	90		192	93	94	193	191
FNI10	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108
FNI12	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120
FNI13	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132
FNI14	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144
FNI17	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156
FNI19	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168
FNI17-v19		199	147	148	149	198		201	153	154	155	200
FNI19-v3		203	159	160	161	202		205	165	166	167	204
FNI9-v5		207	87	88	89	206		209	141	142	131	208
FNI17-v13		216	147	148	149			217	153	154	155	
FNI-UCA	227	228	231	232	233		229	230	234	235	236	

【０４５５】

【表３－１】

表３．ノイラミニダーゼのアミノ酸位置の比較（Ｈ１Ｎ１　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ．０７．２００９対Ｈ３Ｎ２　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ．３９２．２００４）

残基N1	位置N1	残基N2	位置N2
M	1	M	1
N	2	N	2
P	3	P	3
N	4	N	4
Q	5	Q	5
K	6	K	6
I	7	I	7
I	8	I	8
T	9	T	9
I	10	I	10
G	11	G	11
S	12	S	12
V	13	V	13
C	14	S	14
M	15	L	15
T	16	T	16
I	17	I	17
G	18	S	18
M	19	T	19
A	20	I	20
N	21	C	21
L	22	F	22
I	23	F	23
L	24	M	24
Q	25	Q	25
I	26	I	26
G	27	A	27
N	28	I	28
I	29	L	29
I	30	I	30
S	31	T	31
I	32	T	32
W	33	V	33
I	34	T	34
S	35	L	35
H	36	H	36
S	37	F	37
I	38	K	38
Q	39	Q	39
L	40	Y	40
G	41	E	41
N	42	F	42
Q	43	N	43
N	44	S	44
Q	45	P	45

【表３－２】

I	46	P	46
E	47	N	47
T	48	-	NA
C	49	-	NA
N	50	N	48
Q	51	Q	49
S	52	V	50
V	53	M	51
I	54	L	52
T	55	C	53
Y	56	E	54
E	57	P	55
N	58	T	56
N	59	I	57
T	60	I	58
W	61	E	59
V	62	R	60
N	63	N	61
Q	64	I	62
T	65	T	63
-	NA	E	64
Y	66	I	65
V	67	V	66
N	68	Y	67
I	69	L	68
S	70	T	69
N	71	N	70
T	72	T	71
N	73	T	72
F	74	I	73
A	75	E	74
A	76	K	75
G	77	E	76
Q	78	M	77
S	79	C	78
V	80	P	79
V	81	K	80
S	82	L	81
V	83	A	82
K	84	E	83
L	85	Y	84
A	86	R	85
G	87	N	86
N	88	W	87
S	89	S	88
S	90	K	89
-	NA	P	90
L	91	Q	91
C	92	C	92

【表３－３】

P	93	D	93
V	94	I	94
S	95	T	95
G	96	G	96
W	97	F	97
A	98	A	98
I	99	P	99
Y	100	F	100
S	101	S	101
K	102	K	102
D	103	D	103
N	104	N	104
S	105	S	105
V	106	I	106
R	107	R	107
I	108	L	108
G	109	S	109
S	110	A	110
K	111	G	111
G	112	G	112
D	113	D	113
V	114	I	114
F	115	W	115
V	116	V	116
I	117	T	117
R	118	R	118
E	119	E	119
P	120	P	120
F	121	Y	121
I	122	V	122
S	123	S	123
C	124	C	124
S	125	D	125
P	126	P	126
L	127	D	127
E	128	K	128
C	129	C	129
R	130	Y	130
T	131	Q	131
F	132	F	132
F	133	A	133
L	134	L	134
T	135	G	135
Q	136	Q	136
G	137	G	137
A	138	T	138
L	139	T	139
L	140	L	140
N	141	N	141

【表３－４】

D	142	N	142
K	143	V	143
H	144	H	144
S	145	S	145
N	146	N	146
G	147	D	147
T	148	T	148
I	149	V	149
K	150	H	150
D	151	D	151
R	152	R	152
S	153	T	153
P	154	P	154
Y	155	Y	155
R	156	R	156
T	157	T	157
L	158	L	158
M	159	L	159
S	160	M	160
C	161	N	161
P	162	E	162
I	163	L	163
G	164	G	164
E	165	-	NA
V	166	V	165
P	167	P	166
S	168	F	167
P	169	H	168
Y	170	L	169
N	171	G	170
S	172	T	171
R	173	K	172
F	174	Q	173
E	175	V	174
S	176	C	175
V	177	I	176
A	178	A	177
W	179	W	178
S	180	S	179
A	181	S	180
S	182	S	181
A	183	S	182
C	184	C	183
H	185	H	184
D	186	D	185
G	187	G	186
I	188	K	187
N	189	A	188
W	190	W	189

【表３－５】

L	191	L	190
T	192	H	191
I	193	V	192
G	194	C	193
I	195	V	194
S	196	T	195
G	197	G	196
P	198	D	197
D	199	D	198
N	200	K	199
G	201	N	200
A	202	A	201
V	203	T	202
A	204	A	203
V	205	S	204
L	206	F	205
K	207	I	206
Y	208	Y	207
N	209	N	208
G	210	G	209
I	211	R	210
I	212	L	211
T	213	V	212
D	214	D	213
T	215	S	214
I	216	I	215
K	217	V	216
S	218	S	217
W	219	W	218
R	220	S	219
N	221	K	220
N	222	K	221
I	223	I	222
L	224	L	223
R	225	R	224
T	226	T	225
Q	227	Q	226
E	228	E	227
S	229	S	228
E	230	E	229
C	231	C	230
A	232	V	231
C	233	C	232
V	234	I	233
N	235	N	234
G	236	G	235
S	237	T	236
C	238	C	237
F	239	T	238

【表３－６】

T	240	V	239
V	241	V	240
M	242	M	241
T	243	T	242
D	244	D	243
G	245	G	244
P	246	S	245
S	247	A	246
N	248	S	247
G	249	G	248
Q	250	K	249
A	251	A	250
S	252	D	251
Y	253	T	252
K	254	K	253
I	255	I	254
F	256	L	255
R	257	F	256
I	258	I	257
E	259	E	258
K	260	E	259
G	261	G	260
K	262	K	261
I	263	I	262
V	264	I	263
K	265	H	264
S	266	T	265
V	267	S	266
E	268	T	267
M	269	L	268
N	270	S	269
A	271	G	270
P	272	S	271
N	273	A	272
Y	274	Q	273
H	275	H	274
Y	276	V	275
E	277	E	276
E	278	E	277
C	279	C	278
S	280	S	279
C	281	C	280
Y	282	Y	281
P	283	P	282
D	284	R	283
S	285	Y	284
S	286	P	285
E	287	G	286
I	288	V	287

【表３－７】

T	289	R	288
C	290	C	289
V	291	V	290
C	292	C	291
R	293	R	292
D	294	D	293
N	295	N	294
W	296	W	295
H	297	K	296
G	298	G	297
S	299	S	298
N	300	N	299
R	301	R	300
P	302	P	301
W	303	I	302
V	304	V	303
S	305	D	304
F	306	I	305
N	307	N	306
-	NA	I	307
Q	308	K	308
N	309	D	309
L	310	Y	310
E	311	S	311
Y	312	I	312
Q	313	V	313
I	314	S	314
G	315	S	315
Y	316	Y	316
I	317	V	317
C	318	C	318
S	319	S	319
G	320	G	320
I	321	L	321
F	322	V	322
G	323	G	323
D	324	D	324
N	325	T	325
P	326	P	326
R	327	R	327
P	328	K	328
N	329	N	329
D	330	D	330
K	331	S	331
T	332	S	332
G	333	S	333
S	334	S	334
C	335	S	335
-	NA	H	336

【表３－８】

-	NA	C	337
-	NA	L	338
G	336	D	339
P	337	P	340
V	338	N	341
S	339	N	342
S	340	E	343
N	341	E	344
G	342	G	345
A	343	G	346
N	344	H	347
G	345	G	348
V	346	V	349
K	347	K	350
G	348	G	351
F	349	W	352
S	350	A	353
F	351	F	354
K	352	D	355
Y	353	D	356
G	354	G	357
N	355	N	358
G	356	D	359
V	357	V	360
W	358	W	361
I	359	M	362
G	360	G	363
R	361	R	364
T	362	T	365
K	363	I	366
S	364	S	367
I	365	E	368
S	366	K	369
S	367	L	370
R	368	R	371
N	369	S	372
G	370	G	373
F	371	Y	374
E	372	E	375
M	373	T	376
I	374	F	377
W	375	K	378
D	376	V	379
P	377	I	380
N	378	E	381
G	379	G	382
W	380	W	383
T	381	S	384
G	382	K	385

【表３－９】

T	383	P	386
D	384	N	387
N	385	S	388
N	386	K	389
F	387	L	390
S	388	Q	391
I	389	I	392
-	NA	N	393
K	390	R	394
Q	391	Q	395
D	392	V	396
I	393	I	397
V	394	V	398
G	395	D	399
I	396	R	400
N	397	G	401
E	398	N	402
W	399	R	403
S	400	S	404
G	401	G	405
Y	402	Y	406
S	403	S	407
G	404	G	408
S	405	I	409
F	406	F	410
V	407	-	NA
Q	408	-	NA
H	409	-	NA
P	410	-	NA
E	411	S	411
L	412	V	412
T	413	E	413
G	414	G	414
L	415	K	415
D	416	S	416
C	417	C	417
I	418	I	418
R	419	N	419
P	420	R	420
C	421	C	421
F	422	F	422
W	423	Y	423
V	424	V	424
E	425	E	425
L	426	L	426
I	427	I	427
R	428	R	428
G	429	G	429
R	430	R	430

【表３－１０】

P	431	K	431
K	432	E	432
E	433	E	433
N	434	T	434
T	435	E	435
I	436	V	436
-	NA	L	437
W	437	W	438
T	438	T	439
S	439	S	440
G	440	N	441
S	441	S	442
S	442	I	443
I	443	V	444
S	444	V	445
F	445	F	446
C	446	C	447
G	447	G	448
V	448	T	449
N	449	S	450
S	450	G	451
D	451	T	452
T	452	Y	453
V	453	G	454
G	454	T	455
W	455	G	456
S	456	S	457
W	457	W	458
P	458	P	459
D	459	D	460
G	460	G	461
A	461	A	462
E	462	D	463
L	463	I	464
P	464	N	465
F	465	L	466
T	466	-	NA
I	467	M	467
D	468	P	468
K	469	I	469

【実施例】

【０４５６】

実施例１

【０４５７】

抗ＮＡモノクローナル抗体の同定と試験

【０４５８】

匿名ドナーからの末梢血単球細胞（ＰＢＭＣ）を、Ｎ１とＮ４（Ｇ１）；およびＮ２、Ｎ３、およびＮ９（Ｇ２）インフルエンザ偽ウイルスに対する対応する血清の結合に基づいて選択した。ドナーの選択は、扁桃腺ドナーサンプル（ｎ＝５０）からの血清をノイラ

ミニダーゼ亜型Ｎ１抗原とＮ２抗原に対する反応性に関してスクリーニングし、ＰＢＭＣドナーサンプル（ｎ＝１２４）からの血清をノイラミニダーゼ亜型Ｎ４、Ｎ３、およびＮ９に対する反応性に関してスクリーニングすることによって実施した。スクリーニングのためノイラミニダーゼ抗原を哺乳類細胞の中で発現させ、結合をフローサイトメトリーによって評価した。

【０４５９】

５人のドナーからのＢメモリ細胞をフローサイトメトリーによって選別し、発見作業フローに入力した（図１）。１回の選別によるＢ細胞（ｎ＝３９，３５０）を間葉系間質細胞（ＭＳＣ）とともに５０μｌの培養物の中で培養して抗体分泌を刺激した。分泌された抗体は結合アッセイとＮＡ阻害アッセイによって評価した。Ｎ１シアリダーゼ活性の阻害は、ＥＬＬＡ（酵素結合レクチンアッセイ）を利用して評価した。ＥＬＬＡは吸光度に基づくアッセイであり、ＮＡによるシアル酸切断のための基質として大きな糖タンパク質基質であるフェチュインを用いる（Ｌａｍｂｒｅ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ．１９９０）。Ｎ１、Ｎ２、およびＮ９シアリダーゼ活性の阻害は、ＮＡ酵素による２’－（４－メチルウンベリフェリル）－α－Ｄ－Ｎ－アセチルノイラミン酸（ＭＵＮＡＮＡ）の切断を測定する、蛍光に基づくアッセイを利用して測定した（Ｐｏｔｉｅｒ ｅｔ ａｌ．Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９７９）。

【０４６０】

グループ１ ＩＡＶのＮ１ Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡと、グループ２ ＩＡＶのＮ２ Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０およびＮ９ Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡへの結合をＥＬＩＳＡによって評価し、幅を求めた。分泌されたＢ細胞からの抗体配列をｃＤＮＡとしてクローニングし、シークエンシングした。

【０４６１】

１４個のクローン的に関連したモノクローナル抗体が発見作業フローから得られた（図２Ａ）。ＦＮＩ３（ＶＨ：配列番号２６；ＶＬ：配列番号３２）とＦＮＩ９（ＶＨ：配列番号８６；ＶＬ：配列番号９２）が、さらなる評価と試験のために選択された。ＦＮＩ３とＦＮＩ９のＶＨと非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨのアラインメントが図２Ｂに示されている。ＵＣＡは広範なＩＡＶとＩＢＶのＮＡに結合する（データは示さない）。ＮＡ亜型へのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合を評価した。ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）を利用してＮ１（図３Ａ）、Ｎ２（図３Ｂ）、およびＮ９（図３Ｃ）へのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合を測定し、光学密度（ＯＤ）と濃度（単位はｎｇ／ｍｌ）の関係として報告した。バイオレイヤー干渉法（ＢＬＩ）を利用してＮ１（図４Ａ）、Ｎ２（図４Ｂ）、およびＮ９（図４Ｃ）に関するＦＮＩ３とＦＮＩ９のＫＤ、会合（ｋｏｎ）、および解離（ｋｄｉｓ）を測定した。比較用抗体１Ｇ０１－ＬＳ（１Ｇ０１はＳｔａｄｌｂａｕｅｒら（Ｓｃｉｅｎｃｅ ３６６（６４６４）：４９９－５０４（２０１９）；図１Ｂ参照；抗体１Ｇ０１のほか、１Ｅ０１と１Ｇ０４のＶＨとＶＬのアミノ酸配列は、本明細書に参照によって組み込まれている）によって記載されており、これらの実験ではＭ４２８ＬおよびＮ４３４Ｓというｆｃ変異を持っていた）による結合もＥＬＩＳＡアッセイとＢＬＩアッセイによって測定した。陰性対照抗体Ｋ－はＥＬＩＳＡアッセイで調べた。

【０４６２】

グループＩ ＩＡＶ、グループＩＩ ＩＡＶ、およびＩＢＶからのＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９（と比較用１Ｇ０１）の結合が図５にまとめられている。哺乳類細胞の表面に発現したＮＡへの結合をＦＡＣＳに基づくアッセイを利用して定量した。簡単に述べると、異なるＩＡＶとＩＢＶのＮＡをコードするプラスミドをＥｘｐｉ－ＣＨＯ細胞に一過性にトランスフェクトした。トランスフェクトしてから４８時間後の時点で細胞を異なるｍＡｂの段階希釈液とともにインキュベートした。６０分間インキュベートした後、細胞を洗浄し、次いで抗ヒトＩｇＧ－ＡＦ６４７二次抗体とともにインキュベートした。次いで細胞を２回洗浄し、抗体の結合をＦＡＣＳで評価した。１Ｇ０１を比較用として使用した。

【０４６３】

グループ１　ＩＡＶ、グループ２　ＩＡＶ、およびＢ型インフルエンザウイルスからのＮＡの系統発生の関連性が図６に示されている。

【０４６４】

インフルエンザのノイラミニダーゼのグリコシル化は、宿主集団における免疫逃避とウイルス適応性にとって意味を持つ。グリコシル化部位は２４５位（２４５Ｇｌｙ＋）と２４７位（２４７Ｇｌｙ＋）に生じる可能性がある（Ｗａｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｎａｔ　Ｍｉｃｒｏｂｉｏｌｏｇｙ．　２０１９）。Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６、およびＡ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３における代表的な２４５Ｇｌｙ＋と２４７＋　Ｇｌｙ修飾部位が図７Ａに示されている。図７Ｂは、Ａ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／８０６０／２０１７、Ａ／Ｓｉｎｇａｐｏｒｅ／ＩＮＦＩＭＨ－１６－００１９／２０１６、およびＡ／Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ／９７１５２９３／２０１３生ウイルスストックに対するシアリダーゼ活性（ＮＡＩ）活性の阻害を示しており、ＥＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告されている。Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９（２４５Ｇｌｙ＋）を感染させた哺乳類細胞におけるＮ２へのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合をフローサイトメトリーによって測定した（図７Ｃ）。ブタから単離されたユーラシア類トリ型インフルエンザウイルス株は遺伝的に多様である（Ｓｕｎ　ｅｔ　ａｌ．　Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　Ｕ　Ｓ　Ａ．　２０２０）。Ｈ１Ｎ１ブタユーラシア類トリ型（ＥＡ）株であるＡ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８を感染させた哺乳類細胞におけるＮＡへのＦＮＩ３とＦＮＩ９の結合を図８に示されているようにフローサイトメトリーによって測定した。

【０４６５】

ＦＮＩ３とＦＮＩ９が多反応性である可能性をヒト上皮２型（ＨＥＰ－２）細胞において評価した（図９）。比較用抗ＨＡ抗体ＦＩ６ｖ３を陽性対照として使用し、抗パラミクソウイルス抗体「ＭＰＥ８」（Ｃｏｒｔｉ　ｅｔ　ａｌ．　Ｎａｔｕｒｅ　５０１（７４６７）：４３９－４３（２０１３））を陰性対照として使用した。

【０４６６】

グループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶに対するＭＵＮＡＮＡアッセイを利用してＮＡにおけるシアリダーゼ活性の阻害を測定し、結果が図１０にまとめられている。多くのグループＩのＩＡＶ株、グループＩＩのＩＡＶ株、およびＩＢＶ株に対する抗体のシアリダーゼ阻害（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）が図１１にまとめられている。図１２Ａと１２Ｂは、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、およびＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ３またはＦＮＩ９によるシアリダーゼ活性（ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告）のインビトロ阻害を示す。図１２Ａは同じプロット内のグループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶを示し、図１２Ｂは、別々のプロット内のこれらグループを示す。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１４（ＶＨ：配列番号１３４；ＶＬ：配列番号１４０）、ＦＮＩ１７（ＶＨ：配列番号１４６；ＶＬ：配列番号１５２）、およびＦＮＩ１９（ＶＨ：配列番号１５８；ＶＬ：配列番号１６４）も、これらが一群のＩＡＶ株とＩＢＶ株（星印によって示されているようにそのうちのいくつかは２４５位にグリコシル化部位を持つ）からのＮＡ（図１３Ａ）のシアリダーゼ活性を阻害する能力（図１３Ｂ）について評価した。図１４Ａ～１４Ｄは、Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９（図１４Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図１４Ｂ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（図１４Ｃ）、およびＢ／Ｊｉａｎｇｓｕ／１０／２００３（図１４Ｄ）のＮＡに対するＦＮＩ１（ＶＨ：配列番号２；ＶＬ：配列番号８）、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１４、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中和曲線を示す（ＩＣ５０（μｇ／ｍｌ）として報告。

【０４６７】

ＮＦＡＴに駆動されるルシフェラーゼレポータアッセイを利用してＦＮＩ３とＦＮＩ９をＦｃγＲＩＩＩａ（図１５Ａ）とＦｃγＲＩＩａ（図１５Ｂ）の活性化について評価し

た。Ｊｕｒｋａｔ－ＦｃγＲＩＩＩａ（Ｆ１５８アレル）細胞系とＪｕｒｋａｔ－ＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）細胞系の活性化を、Ｈ１Ｎ１インフルエンザ株Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／１９３４を感染多重度（ＭＯＩ）６で感染させたＡ５４９細胞とともに２３時間インキュベートした後に評価した。比較用抗体ＦＹ１－ＧＲＬＲとＩｇＧ１抗体ＦＭ０８＿ＬＳ（後者は配列番号１９４のＶＨと配列番号１９５のＶＬを持ち、Ｆｃ変異Ｍ４２８ＬとＮ４３４Ｓ（ＥＵ番号付け）を含む）も調べた。

【０４６８】

実施例２

【０４６９】

抗ＮＡ抗体の構造と機能の研究

【０４７０】

オセルタミビルに対するインフルエンザの耐性にとって重要なノイラミニダーゼ（ＮＡ）変異はＮＡ亜型に応じて変化する可能性がある（例えばＨｕｓｓａｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ｒｅｓｉｓｔａｎｃｅ　１０：１２１－１３４（２０１７）参照）。図１６Ａと１６Ｂは、（図１６Ａ）Ｎ１（Ｈ１Ｎ１、ブタＨ１Ｎ１、およびトリＨ５Ｎ１）と（図１６Ｂ）Ｎ２（Ｈ３Ｎ２、Ｈ２Ｎ２）の中のＮＡ抗ウイルス耐性変異の年ごとの頻度を示す。

【０４７１】

逆遺伝学のアプローチを利用してＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９を操作し、オセルタミビル（ＯＳＥ）耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９ＤとＨ２７５Ｙ、Ｓ２４７ＮとＨ２７５Ｙ）を持つようにした。ＦＮＩ３（図１７Ａ）、ＦＮＩ９（図１７Ｂ）、およびオセルタミビル（図１７Ｃ）による逆操作されたＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９ウイルスの中和に加え、比較用抗体ＦＭ０８（図１７Ｄ）と１Ｇ０１（図１７Ｅ）抗体による中和を測定し、％阻害（単位はｎＭ）として報告した。これらのデータは、ＯＳＥ耐性ＮＡ変異に対するＦＮＩ３とＦＮＩ９の感受性の欠如の構造的基礎を示唆する。次に、追加ウイルス（グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶウイルス、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶウイルス、およびＩＢＶウイルスが含まれる）を逆遺伝学で操作してＯＳＥ耐性変異（Ｈ２７５Ｙ、Ｅ１１９Ｄ／Ｈ２７５Ｙ、Ｈ２７５Ｙ／Ｓ２４７Ｎ、Ｉ２２２Ｖ、およびＮ２９４Ｓ）を持つようにした。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、および比較用抗体１Ｇ０１の中和活性を測定し、ＩＣ５０（単位はμｇ／ｍｌ）として報告した。図１８Ａは個別のウイルス株の中和を示し、図１８Ｂは、中和抗ＮＡ抗体によってグループ化したウイルス株の中和を示す。

【０４７２】

結合機能を調べるため（単独の、またはＮＡとの複合体になった）ＦＮＩ３の結晶構造を明らかにした。ＮＡとの複合体になったＦＮＩ３抗原結合断片（Ｆａｂ）ドメインの比較的平坦なドッキング角度が図１９に示されている。ＦＮＩ３重鎖の相補性決定領域３（ＣＤＲ３）の結晶構造分析を、結合していない状態（図２０Ａ）またはＮ２　ＮＡが結合した状態（図２０Ｂ）について実施した。これらの研究から、結合していないＦＮＩ３結晶構造（図２０Ａ）は、ベータシート立体配座と、残基のカルボン酸基（ＣＯ）とアミノ基（ＮＨ）の間、すなわちＥ１１１（ＣＯ）－Ｄ１０２（ＮＨ）、Ｅ１１１（ＮＨ）－Ｄ１０２（ＣＯ）、Ｇ１０９（ＣＯ）－Ｆ１０４（ＮＨ）、Ｇ１０９（ＮＨ）－Ｎ１０５（ＣＯ）、およびＬ１０８（ＮＨ）－Ｎ１０５（ＣＯ）の間のインタクトな主鎖水素結合を示し；結合したＦＮＩ３－Ｎ２結晶構造（図２０Ｂ）は、ベータシート立体配座の破壊と、Ｇ１０９（ＣＯ）－Ｆ１０４（ＮＨ）の間の１つのインタクトな主鎖水素結合を示す。理論に囚われないとすれば、ＦＮＩ３－Ｎ２結晶構造の中にベータシート構造が不在であることは、可能な２つのシナリオ（すなわち（１）Ｎ２　ＮＡへの結合によって誘導されるフィットが原因でベータシートの破壊が起こる可能性がある；（２）Ｆａｂドメインだけで結晶が接触することによって誘導されるフィットが原因でベータシートの形成が起こる可能性がある）によって説明される可能性がある。

【０４７３】

ＮＡ亜型との複合体になったＦＮＩ３抗体のＦａｂドメインの結晶構造とドッキング角度を他の抗ＮＡ抗体の類似した特性と比較し、ＦＮＩ３のドッキング特性をさらに特徴づけた。図２１Ａは、Ｎ１　ＮＡとの複合体になった比較用抗体１Ｇ０１（上図）と；Ｎ９ＮＡとの複合体になった１Ｇ０４（Ｓｔａｄｌｂａｕｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，　上記文献）（下図）を示す。図２１Ｂは、Ｎ２　ＮＡとの複合体になったＦＮＩ３を示しており（上図）、ここではドッキング角度は図１９に示されているのと同じだが、Ｆａｂドメインは向きが異なる。図２１ＢもＮ２　ＮＡとの複合体になった比較用抗体１Ｅ０１（Ｓｔａｄｌｂａｕｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，　上記文献）を示す（下図）。線はドッキングの角度を示しており、比較用抗体についてＰｒｏｔｅｉｎ　Ｄａｔａ　Ｂａｎｋ（ＰＤＢ）同定コードが示されている。これらの研究から、ＦＮＩ３は１Ｅ０１と似たドッキング角を持つが、Ｆａｂの向きが異なる。

【０４７４】

ＭＯＥ（Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ；ｗｗｗ．ｃｈｅｍｃｏｍｐ．ｃｏｍによるＭｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ　Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ）を利用して「急いで準備された」タンパク質からのＦＮＩ３相補性決定領域（ＣＤＲ）の相互作用が図２２に模式的に示されている。この分析から、ＣＤＲＨ３はほとんど９０°の角度で折れ曲がってＮＡ結合ポケットを占め、ＣＤＲＨ２はＮＡの表面に平坦に横たわっている。この分析から、ＣＤＲＨ２はエネルギー的に結合に寄与しているように見えず、ＣＤＲＬは結合相互作用に寄与しているように見えない。この研究からは、ＣＤＲＨ３の中でＤ１０７とＲ１０６がＮ２　ＮＡ結合に寄与しているように見える（図２３）。負の数は相互作用エネルギー（単位はｋｃａｌ／ｍｏｌ）である。

【０４７５】

ＦＮＩ３の結晶構造をオセルタミビルが結合したＮ２　ＮＡの構造に重ね合わせた（図２４、図２５）。オセルタミビルがＲ１１８、Ｒ２９２、およびＲ３７１と相互作用することが示されている。

【０４７６】

２０００年と２０２０年の間に単離されたＨ３Ｎ２ウイルス（ｎ＝６０，５９７）からのＮ２　ＮＡ配列を用いてＦＮＩ３エピトープの保存を調べた。エピトープ領域のコンセンサスアミノ酸配列が図２６Ａに示されており、表には、分析した一群のＮ２　ＮＡ配列の中の特定の位置におけるアミノ酸の頻度が示されている。円で囲んだ値は、出現頻度が最低の３つのアミノ酸、すなわちＧｌｕ２２１（Ｅ２２１、１７．４１％）、Ｓｅｒ２４５（Ｓ２４５、３３．６９％）、およびＳｅｒ２４７（Ｓ２４７、３６．１６％）を示す。図２６Ｂ（下部）は、ＦＮＩ３からのＹ６０およびＹ９４と、Ｎ２　ＮＡの残基Ｅ２２１、Ｓ２４５、およびＳ２４７の相互作用を示す。簡単なモデル化を利用すると、Ｓ２４５Ｎ変異は結合を増強し、Ｓ２４７Ｔ変異は結合を低下させ、Ｅ２２１Ｄ変異は効果が中性であった（データは示さない）。

【０４７７】

２０００年と２０２０年の間に単離されたＨ１Ｎ１ウイルス（ｎ＝５７，５９７）からのＮ１　ＮＡ配列を用いてＦＮＩ３エピトープの保存を調べた。図２７は、（図２６Ａと２６Ｂに示されている）Ｎ２のＮＡのＦＮＩ３エピトープの保存分析を、Ｈ１Ｎ１からのＮ１のＮＡ配列中のＦＮＩ３エピトープの保存の分析と比較して示している。コンセンサス残基のペアとして、Ｒ１１８（Ｎ２）とＲ１１８（Ｎ１）、Ｄ１５１（Ｎ２）とＤ１５１（Ｎ１）、Ｅ２２７（Ｎ２）とＥ２２８（Ｎ１）、Ｒ２９２（Ｎ２）とＲ２９３（Ｎ１）、およびＲ３７１（Ｎ２）とＲ３６８（Ｎ１）が同定された。Ｎ２のＮＡ内の重要なＦＮＩ３の相互作用残基と、対応するＦＮＩ３のＣＤＲＨ３残基が、下方の図の中の表に示されている。残基Ｒ３７１、Ｒ２９２、およびＲ１１８はＦＮＩ３　ＣＤＲＨ３のＤ１０７と相互作用し、残基Ｄ１５１とＥ２２７はＦＮＩ３　ＣＤＲＨ３のＲ１０６と相互作用する。

【０４７８】

実施例３

【０４７９】
抗ＮＡモノクローナル抗体の予防活性
【０４８０】
ＦＮＩ３とＦＮＩ９の予防活性をＩＡＶ感染のマウスＢＡＬＢ／ｃモデルで評価した。簡単に述べると、Ｈ１Ｎ１亜型Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４またはＨ３Ｎ２亜型Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１／６８をＬＤ９０（致死量の９０％）で鼻腔内感染させる１日前に、７～８週齢のＢＡＬＢ／ｃマウスにＦＮＩ３（図２８Ａの中の「ｍＡｂ－０３」）、ＦＮＩ９（図２８Ａの中の「ｍＡｂ－０９」）またはビヒクル対照を（ｉｖ）投与した（図２８Ａと２８Ｂ）。抗体は０．２。０．６、２、または６ｍｇ／ｋｇで（ｉｖ）投与した。ベースラインの血清を感染の開始時に回収し、体重と死亡率の両方を感染後２～１４日目のそれぞれに評価した（図２８Ｂ）。１５日間にわたる体重測定結果が、図２９Ａ～２９Ｄ（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４　ＦＮＩ３試験群）、３０Ａ～３０Ｄ（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４　ＦＮＩ９試験群）、３１Ａ～３１Ｄ（Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１／６８　ＦＮＩ３試験群）、および３２Ａ～３２Ｄ（Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１／６８　ＦＮＩ９試験群）に示されている。全死亡率も測定した（図３３Ａ、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたマウス；図３３Ｂ、Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１／６８を感染させたマウス）。図３４Ａと３４Ｂは、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図３４Ａ）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図３４Ｂ）を感染させたマウスにおける曲線下面積として報告された体重減少を示す。Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図３５Ａ）またはＡ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図３５Ｂ）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける体重減少の曲線下面積分析からの血清中のＩｇＧと比較した負の曲線下面積ピークも示されている。ｔｇ３２マウスにおけるＦＮＩ３（「ＦＮＩ３－ＬＳ」）、ＦＮＩ９（「ＦＮＩ９－ＬＳ」）、および比較用抗体ＦＭ０８＿ＬＳと１Ｇ０１（「１Ｇ０１－ＬＳ」）の薬物動態が図３６に示されている。
【０４８１】
実施例４
【０４８２】
薬物動態の研究
【０４８３】
Ｆｃバリアント（Ｍ４２８Ｌ／Ｎ４３４Ｓ変異）のＦＮＩ３（「ＦＮＩ３－ＬＳ」）、ＦＮＩ９（「ＦＮＩ９－ＬＳ」）、および比較用抗体ＦＭ０８＿ＬＳと１Ｇ０１－ＬＳの薬物動態分析をｔｇ３２マウスで実施し、半減期を測定し、結果が図３６にまとめられている。ＥＬＩＳＡアッセイを利用して抗体の血漿濃度をインビトロで求めた。ヤギ抗ヒトＩｇＧ抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：２０４０－０１）をＰＢＳの中で１０μｇ／ｍｌに希釈し、２５μｌを９６ウエルの平底半面積ＥＬＩＳＡプレートのウエルに４℃で添加して一晩被覆した。被覆後、自動化ＥＬＩＳＡ洗浄機を用い、０．０５％のＴｗｅｅｎ（登録商標）２０（洗浄溶液）を補足した０．５×ＰＢＳでプレートを２回洗浄した。その後、１％のＢＳＡ（ブロッキング溶液）を補足したＰＢＳを１００μｌ／ウエルで用いてプレートを室温（ＲＴ）で１時間ブロックした後、２回洗浄した。次いでサンプルを二連で段階的に１：２に希釈して合計で８つの希釈液を得た。調べる各抗体に関する基準を、抗体を０．５μｇ／ｍｌに希釈することによって同様に調製した。次いで基準をブロッキング溶液の中で二連で段階的に１：３に希釈して合計で８つの希釈液を得た。調製したサンプルまたは基準をヤギ抗ヒトＩｇＧで被覆したウエルに２５μｌ添加し、ＲＴで１時間インキュベートした。４回洗浄した後、ブロッキング溶液の中で１：５００に希釈した２５μｌのポリクローナル抗ＩｇＧ－アルカリホスファターゼ標識抗体（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ：２０４０－０４）を検出のため各ウエルに添加し、ＲＴで１時間インキュベートした。４回洗浄した後、８０μｌ／ウエルの基質溶液（１錠剤のｐ－ニトロフェニルリン酸（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ：Ｎ２７６５－１００ＴＡＢ）を含む２０ｍｌの炭酸水素塩バッファ）を添加することによって

プレートを発光させた。ＲＴで３０分間インキュベートした後、分光光度計を用いて吸光度を４０５ｎｍで測定した。

【０４８４】

マウス血漿中の抗体の濃度を求めるため、ＥＬＩＳＡデータからのＯＤ値をＧｅｎ５ソフトウエア（ＢｉｏＴｅｋ）の中で濃度に対してプロットした。可変傾斜モデル、４パラメータ、および式：Ｙ＝（Ａ－Ｄ）／（１＋（Ｘ／Ｃ）＾Ｂ）＋Ｄ）を用いて非線形曲線フィットを適用した。曲線３／４の上位範囲、中位範囲、または下位範囲の中の品質管理サンプルによるセットアップ実験において求めたときにサンプル希釈液のＯＤ値で標準曲線３／４の予測可能なアッセイ範囲に入った値を内挿してサンプルを定量した。次いでサンプルの最終希釈度を考慮して抗体の血漿濃度を求めた。サンプル希釈液の２つ以上の値が標準曲線の線形範囲内に入った場合には、これらの値の平均値を使用した。ＷＩＮＮＯＮＬＩＮ ＮＯＮＣＯＭＰＡＲＴＭＥＮＴＡＬ ＡＮＡＬＹＳＩＳ ＰＲＯＧＲＡＭ（８．１．０．３５３０ Ｃｏｒｅバージョン、Ｐｈｏｅｎｉｘソフトウエア、Ｃｅｒｔａｒａ）を用いることによって薬物動態（ＰＫ）データを分析した。その設定は以下の通りである：モデル：血漿データ、ｉ．ｖ．ボーラス投与；失われていない観測値の数：８；安定状態の間隔タウ：１．００；投与時間：０．００；投与量：５．００ｍｇ／ｋｇ；計算法：線形内挿を伴う線形台形法；ラムダ＿ｚ計算に関する重み付け：一様重み付け；ラムダ＿ｚ法：ラムダ＿ｚ、Ｌｏｇ回帰に関する最良フィットを見いだす。Ｐｒｉｓｍ ７．０ソフトウエア（ＧｒａｐｈＰａｄ、ラ・ホヤ、カリフォルニア州、アメリカ合衆国）を用いてグラフ作成と統計分析（線形回帰または外れ値分析）を実施した。

【０４８５】

実施例５

【０４８６】

ＦＮＩ３とＦＮＩ９のバリアント抗体の生成

【０４８７】

ＦＮＩ３とＦＮＩ９のバリアントを、可変領域の中でアミノ酸を変異させることによって生成させた。表１と２を参照されたい。

【０４８８】

実施例６

【０４８９】

追加の研究

【０４９０】

一群のＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡに対するＦＮＩ抗体の結合とＮＡＩ活性を評価した（図３７）。ＦＮＩ１７とＦＮＩ１９は、蔓延しているヒトＩＡＶ株からのＮＡ（例えばＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９からのＮ１、またはＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２）にＦＮＩ３およびＦＮＩ９よりも低濃度で結合した（図３７の中で長方形によって強調されているデータ参照）。ＦＮＩ３とＦＮＩ９は、人畜共通感染株からのＮＡ（例えばＡ／Ａｎｈｕｉ／１／２０１３からのＮ９、図３７の中で長方形によって強調されているデータ参照）に対してより大きな交差反応性を示した。すべてのＦＮＩ抗体が、パンデミックの可能性を持つことが特徴づけられているＡ／Ｓｗｉｎｅ／Ｊｉａｎｇｓｕ／Ｊ００４／２０１８（Ｓｕｎ ｅｔ ａｌ． Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ ＵＳＡ． ２０２０）からのＮ１に結合した（図３７の中の上から２番目の長方形によって強調されているデータ参照）。ＦＮＩ配列バリアントの機能を分析した。中和とＮＡＩのさらなる研究において、ＩＡＶとＯＳＥ耐性変異を有するウイルスに対するＦＮＩ抗体を調べた。ＦＮＩ抗体を、ＩＡＶとＢＶのＮＡとともにインキュベートした後のＦｃγＲの活性化に関して調べた。エピトープの保存研究とインビトロ耐性選択研究を実施した。ＩＡＶに対するＦＮＩ３とＦＮＩ９の生体内予防研究と、Ｂ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００とＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８に対するＦＮＩ３とＦＮＩ９の生体内予防研究を、それぞれＢａｌｂ／ｃマウスとＤＢＡ／２マウスで実施した。ＭＬＮＳ Ｆｃ変異を持つＦＮＩ抗体の生体内薬物動態をＳＣＩＤ Ｔｇ３２マ

ウスで調べた。上記の研究からのデータが図３７～５５に示されている。

【０４９１】

さらなる研究（クライオＥＭ、耐性とＨ１Ｎ１　Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９の関係、ＮＨＰにおけるＰＫ、有効性）を、ＦＮＩ９、ＦＮＩ７、およびＦＮＩ１９を用いて実施した。

【０４９２】

実施例７

【０４９３】

ＦＮＩ　ｍＡｂを用いた結合研究

【０４９４】

抗ＮＡ抗体とＮＡの間の結合相互作用を結晶構造研究とドッキング分析によって評価した。Ｎ２のＮＡ上のＦＮＩ３のドッキングが図５６Ａに示されている。ＮＡにドッキングした抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の重ね合わせが図５６Ｂに示されている。図５６Ｂに示されているコードは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のリボン構造に対応する。ＮＡと相互作用するＣＤＲＨ３は、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨアミノ酸配列のアラインメントを示す図５６Ｃの中に長方形によって強調されている。ＮＡと抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の間でアプローチの角度に大きな違いは観察されなかった。

【０４９５】

Ｎ２のＮＡとの複合体になったＦＮＩ１７の結晶構造が、軽鎖ＣＤＲ（Ｌ－１、Ｌ－２、Ｌ－３）と重鎖ＣＤＲ（Ｈ－１、Ｈ－２、Ｈ－３）の残基を含めて図５７Ａに示されている。ＦＮＩ１７のＣＤＲＨ３残基Ｄ１０７とＲ１０６がＮＡ酵素ポケットの中に挿入され、シアル酸受容体を模倣している。配列内のＤ１０７とＲ１０６の位置は図５７Ｂの長方形の中に示されている。

【０４９６】

２００９年から２０１９年までのグループＩ　ＩＡＶ、グループＩＩ　ＩＡＶ、およびＩＢＶのＦＮＩ　ＮＡエピトープの中の上位５つの相互作用残基の保存が図５８に示されている。

【０４９７】

実施例８

【０４９８】

インビトロでの効力：ＦＮＩ抗体をＦＭ０８およびオセルタミビルと比較する

【０４９９】

ＦＮＩ抗体のインビトロでの効力を、ＯＳＥおよびＦＭ０８の効力と比較して評価した。Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８ウイルスに対するＦＮＩ９、ＯＳＥ、および比較用抗体「ＦＭ０８」のインビトロ中和活性を核タンパク質（ＮＰ）染色によって測定した結果が図５９に示されている。

【０５００】

ＦＮＩ１７バリアントＦＮＩ１７－ｖ１９（ＶＨ：配列番号１９９；ＶＬ：配列番号２０１）、ＦＮＩ１９バリアントＦＮＩ１９－ｖ３（ＶＨ：配列番号２０３；ＶＬ：配列番号２０５）、およびＦＭ０８－ＬＳによる、グループＩ（Ｈ１Ｎ１）ＩＡＶ、グループＩＩ（Ｈ３Ｎ２）ＩＡＶ、Ｖｉｃｔｏｒｉａ系統ＩＢＶ、およびＹａｍａｇａｔａ系統ＩＢＶのＮＡのシアリダーゼ活性のインビトロ阻害を、ＶｉｒｏＳｐｏｔマイクロ中和アッセイによって測定した結果が、図６０に示されている。ＶｉｒｏＳｐｏｔマイクロ中和アッセイは、インフルエンザウイルスの検出と表現型特徴づけのためのツールである。簡単に述べると、この技術は、微量滴定形式のウイルス培養を、免疫染色されたウイルス感染細胞の自動化検出と組み合わせて含む（Ｂａａｌｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｖａｃｃｉｎｅ．３５：４６，　２０１７）。

【０５０１】

実施例９

【０５０２】
生体内での効力：ＦＮＩ抗体をＦＭ０８およびオセルタミビルと比較する
【０５０３】
ＦＮＩ抗体の生体内での効力を、ＯＳＥおよびＦＭ０８の効力と比較して評価した。
【０５０４】
「ＧＡＡＬＩＥ」バリアント抗体（Ｇ２３６Ａ／Ａ３３０Ｌ／Ｉ３３２Ｅバリアント）によるＦｃγＲＩＩＩａとＦｃγＲＩＩａの抗体活性化を調べた。その結果が図６１に示されている。ＦｃγＲＩＩＩａ（Ｆ１５８アレル）とＦｃγＲＩＩａ（Ｈ１３１アレル）の活性化を、操作されたＪｕｒｋａｔ細胞において、ＮＦＡＴを媒介としたルシフェラーゼレポータを用いて測定した。活性化は、Ｈ１Ｎ１インフルエンザ株Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４を感染多重度（ＭＯＩ）６で感染させたＡ５４９細胞とともにインキュベートした後に評価した。ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９を、ＧＡＡＬＩＥ変異（接尾辞「－ＧＡＡＬＩＥ」）を持つ抗体ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９とともに調べた。比較用抗体「ＦＭ０８＿ＬＳ」と陰性対照抗体（ＦＹ１－ＧＲＬＲ）も調べた。
【０５０５】
Ｈ１Ｎ１のＩＡＶ Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４またはＨ３Ｎ２のＩＡＶ Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＦＭ０８＿ＬＳの予防活性をＦＮＩ３およびＦＮＩ９と比較するための実験間生体内研究を設計した（図６２）。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４またはＨ３Ｎ２のＩＡＶ Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させる１日前に、抗体を６ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇ、または０．２ｍｇ／ｋｇで投与した。研究の時系列、データ回収、およびエンドポイントは、図２８Ｂに見られるのと同じである。実験Ａ（「Ｅｘｐ－Ａ」）では、ＢＡＬＢ／ｃマウスをＦＮＩ３（図２９Ａ～２９Ｄ）またはＦＮＩ９（図３０Ａ～３０Ｄ）であらかじめ治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させた。実験Ａの別のアームでは、ＢＡＬＢ／ｃマウスをＦＮＩ３（図３１Ａ～３１Ｄ）またはＦＮＩ９（図３２Ａ～３２Ｄ）であらかじめ治療した後にＡ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８を感染させた。実験Ｂ（「Ｅｘｐ－Ｂ」）では、ＢＡＬＢ／ｃマウスをＦＭ０８＿ＬＳであらかじめ治療した後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４（図６３Ａ～６３Ｄ）またはＡ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８（図６４Ａ～６４Ｄ）を感染させた。
【０５０６】
１５日間にわたる体重の測定結果が、図２９Ａ～２９Ｄ（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４ ＦＮＩ３試験群）、３０Ａ～３０Ｄ（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４ ＦＮＩ９試験群）、３１Ａ～３１Ｄ（Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／１／６８ ＦＮＩ３試験群）、３２Ａ～３２Ｄ（Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／１／６８ ＦＮＩ９試験群）、６３Ａ～６３Ｄ（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４ ＦＭ０８＿ＬＳ試験群）、および６４Ａ～６４Ｄ（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４ ＦＭ０８＿ＬＳ試験群）に示されている。負の曲線下面積ピーク値が、ＦＮＩ３、またはＦＮＩ９、またはＦＭ０８＿ＬＳを用いた治療の後にＡ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４（Ｈ１Ｎ１）またはＡ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８（Ｈ３Ｎ２）を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおける体重減少の曲線下面積分析からの血清中のＩｇＧと比べて図４６に示されている。
【０５０７】
Ｈ１Ｎ１ ＩＡＶ Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＦＭ０８＿ＬＳの予防活性をＦＮＩ１７と比較するための生体内研究を設計した（図６５）。ＬＤ９０（９０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる１日前に、抗体を１ｍｇ／ｋｇ（図６６Ａ）、０．５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｂ）、０．２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｃ）、または０．１２５ｍｇ／ｋｇ（図６６Ｄ）で投与した。１２日間にわたる体重の測定結果が図６６Ａ～６６Ｄに示され、１２日間にわたる生存率が図６７に示されている。

【０５０８】
ＩＡＶ　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４に感染させた雌のＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるオセルタミビル（ＯＳＥ）の生物学的効力を評価するための生体内研究を設計した（図６８）。ＯＳＥは、０日目に１０倍ＬＤ５０（５０％致死量）のＡ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる２時間前に強制経口投与によって１０ｍｇ／ｋｇで投与した。ＯＳＥは、同じ用量で感染の６時間後に投与した後、感染の６日後まで１日に２回投与した。１４日間にわたる体重の測定結果が図６９に示され、１４日間にわたる生存率が図７０に示されている。ＯＳＥで治療したマウスからの肺ホモジェネートの中のウイルス力価を、感染後２日目と４日目に取得したサンプルから測定した（図７１）。
【０５０９】
実施例１０
【０５１０】
ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９バリアント抗体の生成と特徴づけ
【０５１１】
可変ドメイン配列バリアントをＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９から生成させ、結合と中和に関して特徴づけた。合計で三十二（３２）個のバリアント抗体が生成し、そのうちの二十六（２６）個のバリアントが、ＶＨおよび／またはＶＬフレームワークアミノ酸から生殖細胞系列配列への復帰を含有し、三（３）つのＦＮＩ１７バリアントが、ＶＨフレームワーク領域から生殖細胞系列配列への復帰と、ＶＬの中のＷ９７Ａ／Ｌ／Ｙ変異を含有し、三（３）つのＦＮＩ１７バリアントが、野生型ＶＨと、ＶＬの中のＷ９７Ａ／Ｌ／Ｙ変異を含有していた。合計すると、１１個のバリアントがＦＮＩ３から生成し、５個のバリアントがＦＮＩ９から生成し、１１個のバリアントがＦＮＩ１７から生成し、５個のバリアントがＦＮＩ１９から生成した。図７２Ａ～７２Ｂは、非変異共通祖先「ＵＣＡ」とアラインメントさせたＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨ（図７２Ａ）とＶＫ（図７２Ｂ）の酸配列を示す。
【０５１２】
ＩＡＶのＮＡ（Ｈ５Ｎ１　Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４からのＮＡ１；Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｔａｎｚａｎｉａ／２０５／２０１０からのＮＡ２；Ｈ７Ｎ９　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／５６／２０１５からのＮＡ９）とＩＢＶのＮＡ（Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４からのＢＮＡ７；Ｂ／Ｐｅｒｔｈ／２１１／２０１１からのＢＮＡ２）に対する開発可能バリアントによるシアリダーゼ活性のインビトロ阻害を測定した。阻害活性が、図７３Ａ～７３Ｅ（ＦＮＩ３とバリアントＦＮＩ３－ｖ８～ＦＮＩ３－ｖ１８；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）、図７４Ａ～７４Ｅ（ＦＮＩ９とバリアントＦＮＩ９－ｖ５～ＦＮＩ９－ｖ９；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）、図７５Ａ～７５Ｅ（ＦＮＩ１７とバリアントＦＮＩ１７－ｖ６～ＦＮＩ１７－ｖ１６；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）、および図７６Ａ～７６Ｅ（ＦＮＩ１９とバリアントＦＮＩ１９－ｖ１～ＦＮＩ１９－ｖ５；アミノ酸と核酸の配列に関しては表２参照）に示されている。
【０５１３】
ＩＡＶのＮＡとＩＢＶのＮＡへの全部で三十二（３２）個のバリアントの結合をＦＡＣＳによって評価し、ｍＡｂフレームワーク領域の生殖細胞系列への復帰に起因する幅の潜在的な喪失を排除した。Ａ／Ｓｔｏｃｋｈｏｌｍ／１８／２００７、Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９、およびＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／２００９　Ｉ２３Ｒ／Ｈ２７５Ｙからの Ｎ１（図７７Ａ）；Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ａｕｓｔｒａｌｉａ／３４／２０１９、Ａ／Ｌｅｎｉｎｇｒａｄ／１３４／１７／５７、およびＡ／Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ／０１／２００７からのＮ２（図７７Ｂ）；Ａ／Ｃａｎａｄａ／ｒｖ５０４／２００４からのＮ３（図７７Ｃ）；Ａ／ｓｗｉｎｅ／Ｏｎｔａｒｉｏ／０１９１１／１／９９からのＮ６（図７７Ｃ）；Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／０７８／０３からのＮ７（図７７Ｃ）；Ｂ／Ｙａｍａｎａｓｈｉ／１６６／１９９８（Ｙａｍａｇａｔａ）、Ｂ／Ｍａｌａｙｓｉａ／２５０６／２００４（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）、およびＢ／Ｌｅｅ／１０／１９４０

（Ａｎｃｅｓｔｒａｌ）からのＩＢＶのＮＡ（図７７Ｄ）に対する結合を測定した。

【０５１４】

ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９について表面電荷と薬物動態（ｐＫ）値を求めた。図７８Ａは、ＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９のＶＨアミノ酸配列と非変異共通祖先「ＵＣＡ」のＶＨアミノ酸配列のアラインメントを示しており、その中の鉛直方向の長方形は、ＵＣＡ配列の中の正に帯電した残基Ｌｙｓ１２およびＬｙｓ１９と、生殖細胞系列に復帰したＦＮＩ３、ＦＮＩ９、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９の中の同じ位置にある対応する残基を示す。ＰｙＭＯＬ（ＰｙＭＯＬ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｇｒａｐｈｉｃｓ Ｓｙｓｔｅｍ、バージョン１．２ｒ３ｐｒｅ、Ｓｃｈｒｏｄｉｎｇｅｒ、ＬＬＣ）を用いて作成した全表面電荷地図が、ＦＮＩ３（図７８Ｂ）、ＦＮＩ９（図７８Ｃ）、ＦＮＩ１７（図７８Ｄ）、およびＦＮＩ１９（図７８Ｅ）について、ｐＫ値および解像度（単位はÅ）とともに示されている。抗体の表面上の全正電荷の減少は、細胞表面での飲作用による抗体の封鎖を減らすのに役立つ可能性がある。ＦＮＩ９はＦＮＩ３、ＦＮＩ１７、およびＦＮＩ１９よりも負の表面電荷を示し、それに対応して改善されたｐＫ値を示した。

【０５１５】

（Ｆｃの中にＭＬＮＳ変異を持つｒＩｇＧ１として発現した）２つのバリアント、すなわちＦＮＩ１７－ｖ１９－ＬＳ（ＶＨ：配列番号１９９；ＶＬ：配列番号２０１）とＦＮＩ１９－ｖ３－ＬＳ（ＶＨ：配列番号２０３；ＶＬ：配列番号２０５）を、薬物動態評価のため選択した。ＦＮＩ１７－ｖ１３をさらに操作して重鎖のフレームワーク１（ＦＲ１）領域内に体細胞変異（Ｒ／ＥとＫ／Ｔ）を組み込むことによってＦＮＩ１７－ｖ１９を作製し、正電荷を減らすとともに飲作用を減らし、したがって半減期を増大させた。実験間薬物動態分析をＦＮＩ１７－ＬＳとＦＮＩ１９－ＬＳ（「ＰＫ１」）の間と、ＦＮＩ１９－ｖ３－ＬＳとＦＮＩ１７－ｖ１９（「ＰＫ２」）の間で実施した。ｔｇ３２マウスに５ｍｇ／ｋｇの抗体を静脈内注射した。半減期（図７９Ａ）のほか、曲線下面積（ＡＵＣ）、定常状態クリアランス（ＣＬｓｓ）、および分析した全体積（体積）（図７９Ｂ）を求めた。

【０５１６】

実施例１１

【０５１７】

生体内の効力：ＦＮＩ１７－Ｖ１９抗体とオセルタミビルの比較

【０５１８】

ＦＮＩ１７－ｖ１９の生体内の効力をＯＳＥの効力と比較して評価した。

【０５１９】

ＩＡＶとＩＢＶを感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスにおけるＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＬＳの予防活性をオセルタミビル（ＯＳＥ）と比較して評価するための生体内研究を図８０に示されているように設計した。治療群には、ＬＤ９０（９０％致死量）で感染させる２４時間前に、９ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、０．９ｍｇ／ｋｇ、または０．３ｍｇ／ｋｇのＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＬＳを投与した。ＩＡＶウイルス（Ｈ１Ｎ１ Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４またはＨ３Ｎ２ Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８）を投与したマウスで９ｍｇ／ｋｇと０．３ｍｇ／ｋｇのＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＧＲＬＲも調べた。ＧＲＬＲ変異はＦｃｇＲと補体による結合を消失させ、したがってエフェクタ機能の活性化を消失させる。抗体を投与してから２４時間後、マウスにＩＡＶであるＨ１Ｎ１ Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／８／３４またはＨ３Ｎ２ Ａ／Ｈｏｎｇ Ｋｏｎｇ／８／６８、またはＩＢＶであるＢ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ）またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ）をＬＤ９０（９０％致死量）で感染させた。予防設定におけるヒト治療で利用した投与計画にならい、ＯＳＥを感染の２時間前から感染の３日後まで毎日１０ｍｇ／ｋｇで経口投与した。

【０５２０】

肺におけるウイルス力価を図８０に記載されている生体内モデルからのマウスで評価した。Ｈ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４（図８１Ａ）、Ｈ３Ｎ２　Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／８／６８（図８１Ｂ）、Ｂ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／５０４／２０００（Ｙａｍａｇａｔａ；図８１Ｃ）、またはＢ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８（Ｖｉｃｔｏｒｉａ；図８１Ｄ）を感染させてから３日後にマウスを安楽死させ、肺を回収し、プラークアッセイを利用して肺ウイルス力価を測定した。ＯＳＥを投与した結果、Ｂ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／６０／２００８を除く調べた全ウイルスでビヒクルと比べてウイルス力価が１桁低下した。ＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＬＳを０．３ｍｇ／ｋｇで１回だけ投与すると、調べた全ウイルスでオセルタミビルの予防活性を上回り、しかもＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＬＳによるウイルス肺力価の低下は用量に依存していた。ＧＲＬＲバージョンのｍＡｂ（ＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＧＲＬＲ）を投与した結果、親抗体と比べて保護がより低レベルになった。エフェクタ機能の消失に付随する予防活性の低下は一貫性があり、使用した用量とは独立であるように見えた。ＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＬＳとＦＮＩ１７－ｖ１９－ｒＩｇＧ１－ＧＲＬＲ　ｍＡｂの間のＰＦＵの減少の差は、これらｍＡｂを９ｍｇ／ｋｇと０．３ｍｇ／ｋｇの用量で比較したとき同じであることが観察された。

【０５２１】

実施例１２

【０５２２】

生体内の効力：ヒト化ＦｃγＲマウスにおけるＦＮＩ１７－Ｖ１９抗体の予防活性

【０５２３】

ＦＮＩ１７－ｖ１９の生体内の効力をＦｃγＲヒト化マウスモデルで評価した。

【０５２４】

Ｈ１Ｎ１Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させたヒト化ＦｃγＲマウスにおけるＦＮＩ１７－ｖ１９の予防活性を評価するための生体内研究の設計が図８２に示されている。５倍ＬＤ５０（５０％致死量の５倍）のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を鼻腔内感染させる２４時間前に、マウスに０．９ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、または０．０９ｍｇ／ｋｇのＦＮＩ１７－ｖ１９　ｍＡｂをあらかじめ投与した。その後、動物の体重減少と死亡率を１４日間にわたってモニタした。体重が３０％超減少したマウスを安楽死させた。

【０５２５】

図８４は、図８２に概略を示した研究からのＦＮＩ１７－ｖ１９であらかじめ治療したヒト化ＦｃγＲマウスからの血清中のヒトＩｇＧの感染前濃度を示す。血清は、５倍ＬＤ５０のＨ１Ｎ１　Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４を感染させる２時間前のマウスから回収した。１４日間にわたる体重が図８３Ａ～８３Ｃに示されている。

【０５２６】

ＦＮＩ１７－ｖ１９を投与された動物は、下は０．３ｍｇ／ｋｇまで、限定された体重減少から中度の体重減少を示した（死亡しなかった）。感染の２時間前に動物から回収した血清中のヒトＩｇＧの定量結果は、異なる用量のｍＡｂを投与されたマウスが似たヒトＩｇＧ濃度を持つことを示したため、抗体の投与に付随する潜在的な問題が除外される。

【０５２７】

実施例１３

【０５２８】

さらなる研究

【０５２９】

図８０～１１５Ｄに記載され、示されている追加の研究を実施した。

【０５３０】

上記のさまざまな実施形態を組み合わせてさらなる実施形態を提供することができる。本明細書で言及されている、および／または出願データシートに掲載されているアメリカ合衆国特許、アメリカ合衆国特許出願公開、アメリカ合衆国特許出願、外国特許、外国特

許出願、および非特許刊行物のすべてが、２０２０年１１月２３日に出願されたアメリカ合衆国仮出願第６３／１１７，４４８号；２０２０年１２月９日に出願されたアメリカ合衆国仮出願第６３／１２３，４２４号；２０２１年６月４日に出願されたアメリカ合衆国仮出願第６３／１９７，１６０号、および２０２１年９月２１日に出願されたアメリカ合衆国仮出願第６３／２６１，４６３号を含め、参照によってその全体が本明細書に組み込まれている。必要な場合にはこれらのさまざまな特許、出願、および刊行物の考え方を用いて実施形態の諸側面を改変し、さらなる実施形態を提供することができる。

【０５３１】

上記の詳細な記述に照らし、実施形態に対してこれらの変更とそれ以外の変更をなすことができる。一般に、以下の請求項では、使用されている用語は、請求項を本明細書に開示されている具体的な実施形態に限定すると解釈されてはならず、あらゆる可能な実施形態に加え、そのような請求項が適用される等価物の全範囲を含むと解釈すべきである。したがって請求項が本開示によって限定されることはない。

【図面】

【図１】

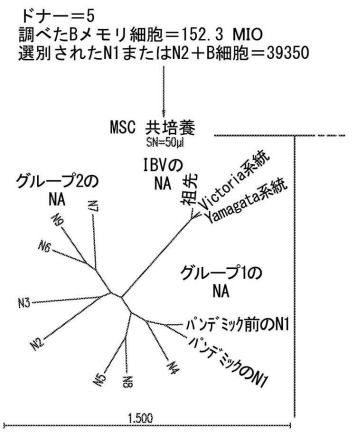


FIG. 1

【図１－１】

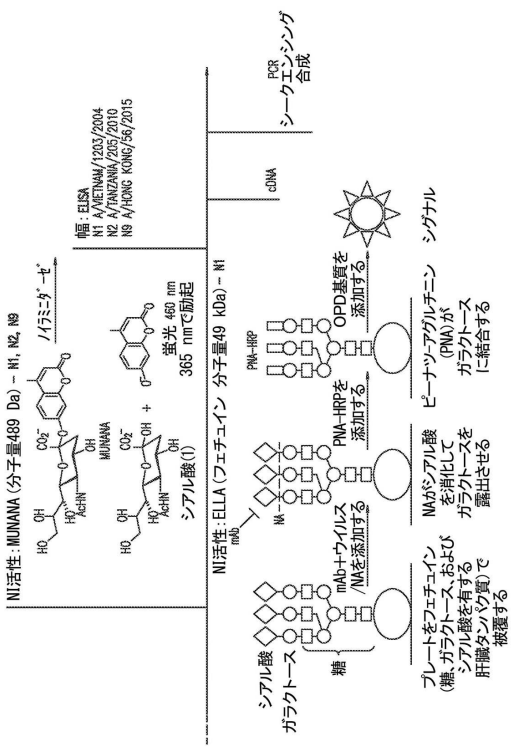


FIG. 1(続き)

【図２Ａ】

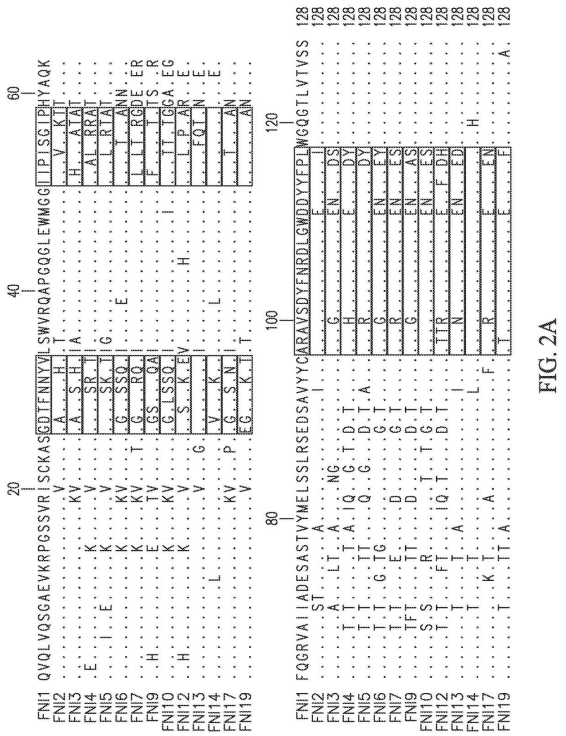


FIG. 2A

【図２Ｂ】

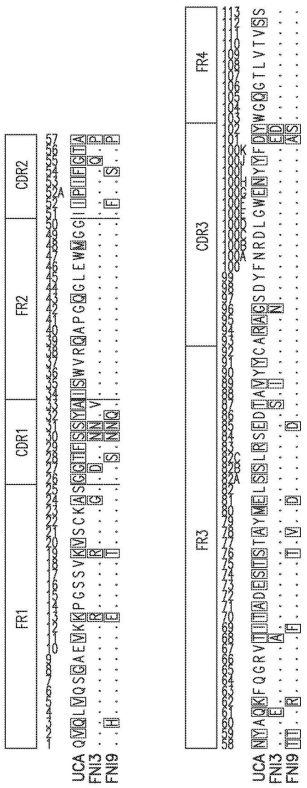


FIG. 2B

【図３Ａ】

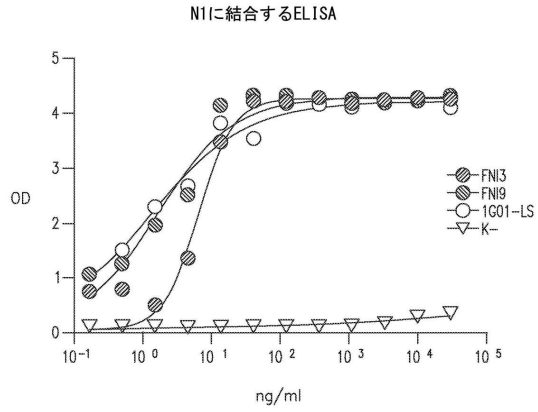


FIG. 3A

【図３Ｂ】

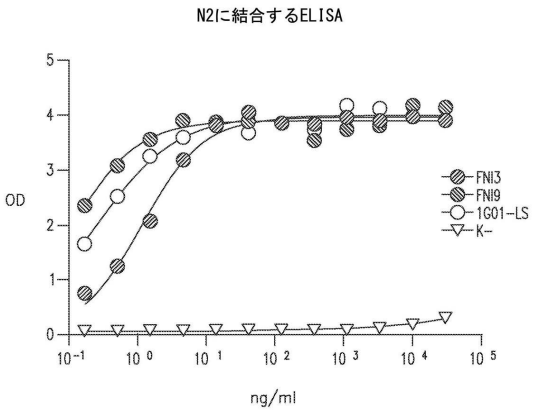


FIG. 3B

【図３Ｃ】

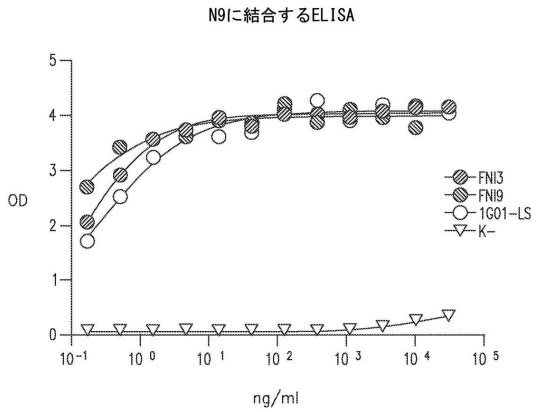
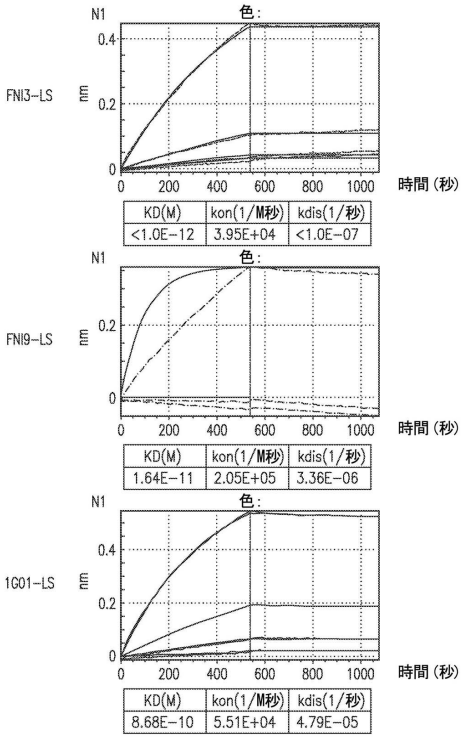


FIG. 3C

【図４Ａ】



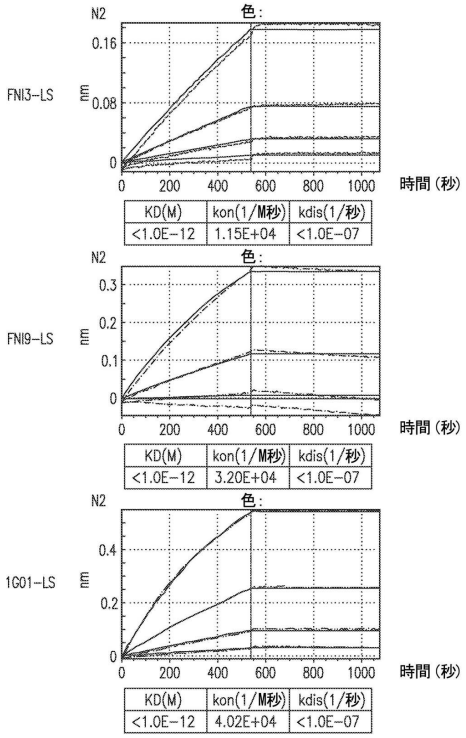
KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
<1.0E-12	3.95E+04	<1.0E-07

KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
1.64E-11	2.05E+05	3.36E-06

KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
8.68E-10	5.51E+04	4.79E-05

FIG. 4A

【図４Ｂ】



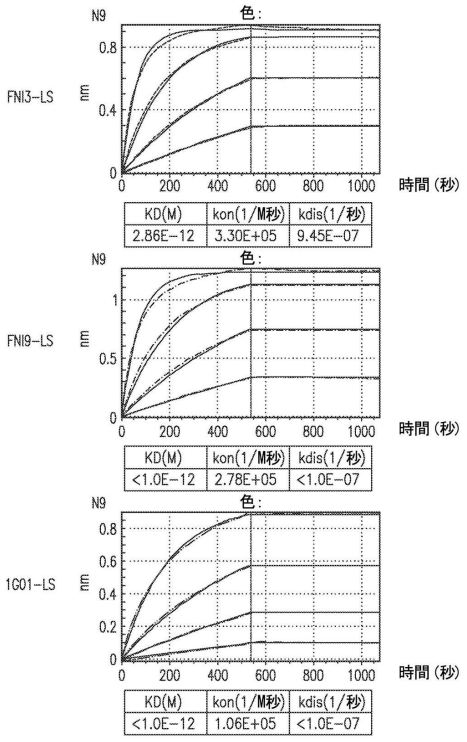
KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
<1.0E-12	1.15E+04	<1.0E-07

KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
<1.0E-12	3.20E+04	<1.0E-07

KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
<1.0E-12	4.02E+04	<1.0E-07

FIG. 4B

【図４Ｃ】



KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
2.86E-12	3.30E+05	9.45E-07

KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
<1.0E-12	2.78E+05	<1.0E-07

KD(M)	kon(1/M秒)	kdis(1/秒)
<1.0E-12	1.06E+05	<1.0E-07

FIG. 4C

【図５】

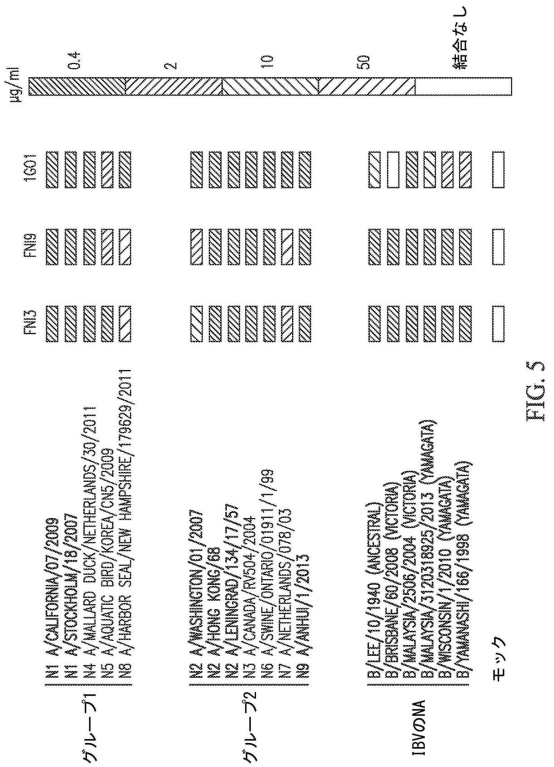


FIG. 5

【図６】

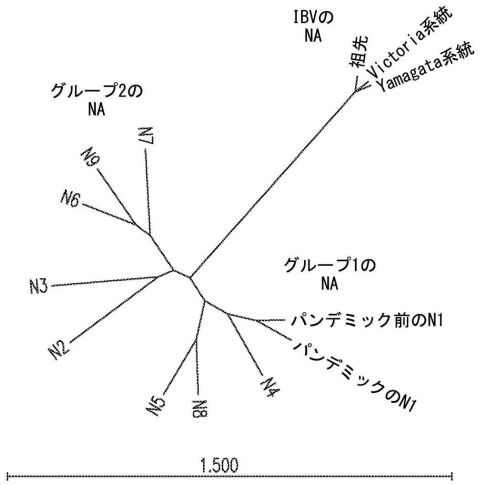


FIG. 6

【図７Ａ】

	245	247			
A/SOUTH AUSTRALIA/34/2019	G	N	A	T	G
A/SWITZERLAND/8060/2017	G	N	A	T	G
A/SINGAPORE/INFIMH-16-0019/2016	G	N	A	T	G
A/SWITZERLAND/9715293/2013	G	S	A	S	G

FIG. 7A

【図７Ｂ】

		FNI3 NAI (μg/ml)	FNI9 NAI (μg/ml)
H3N2	A/SWITZERLAND/8060/2017	9.49	3.84
	A/SINGAPORE/INFIMH-16-0019/2016	18.39	2.21
	A/SWITZERLAND/9715293/2013	1.63	1.21

FIG. 7B

【図７Ｃ】

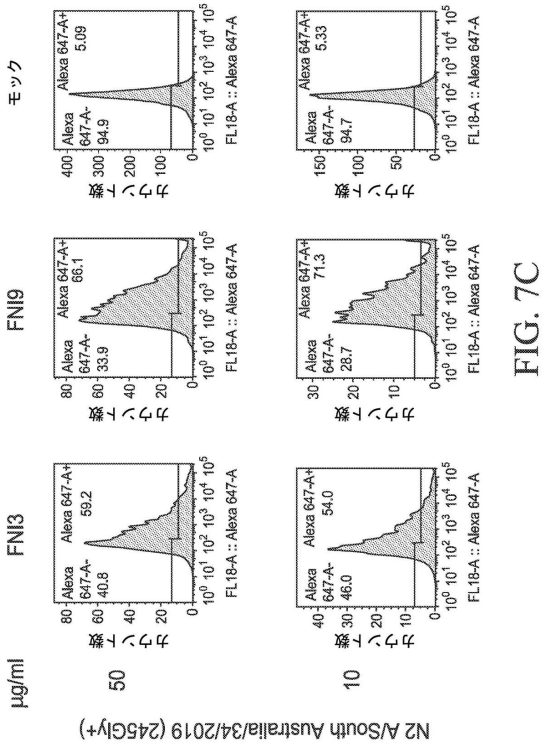


FIG. 7C

【図７Ｃ－１】

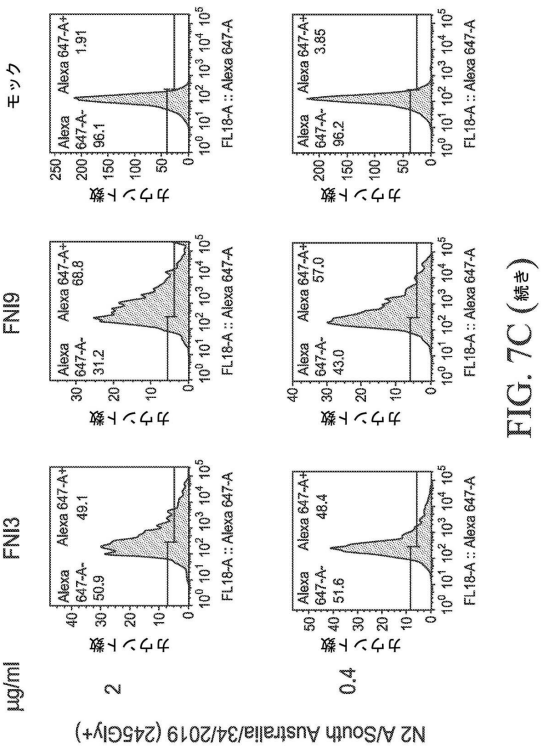


FIG. 7C (続き)

【図８】

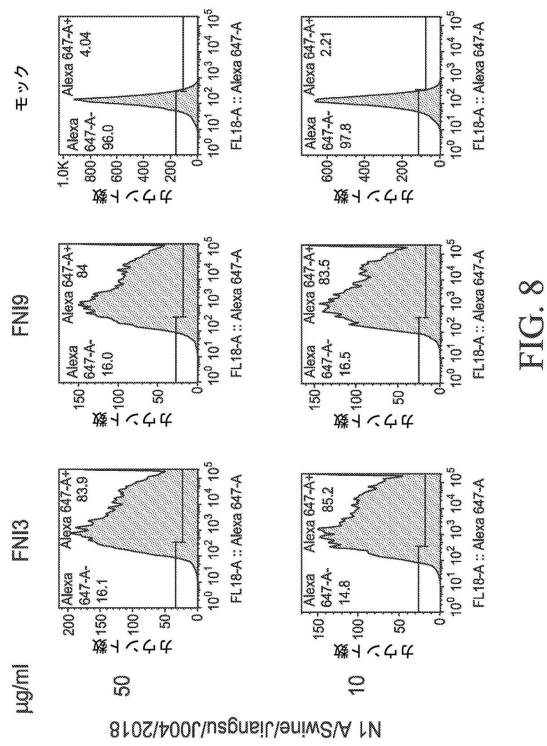


FIG. 8

【図８－１】

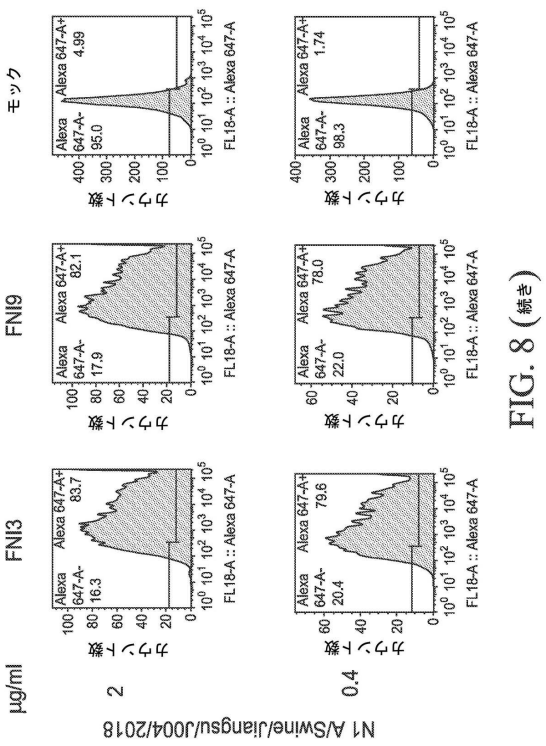


FIG. 8 (続き)

【図９】

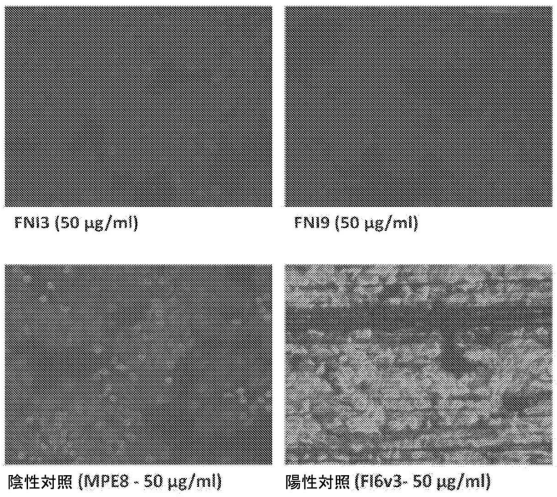


FIG. 9

【図１０】

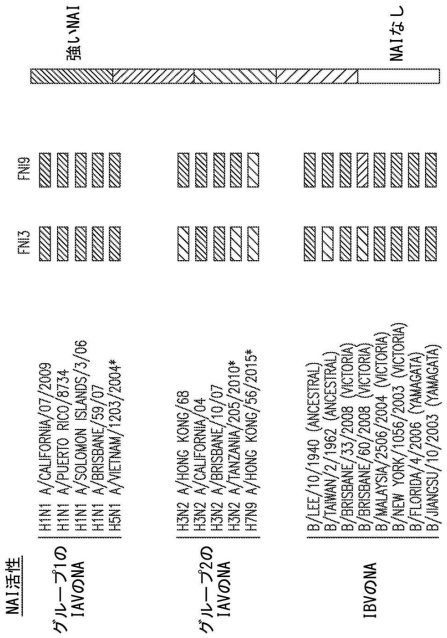


FIG. 10

【図１１】

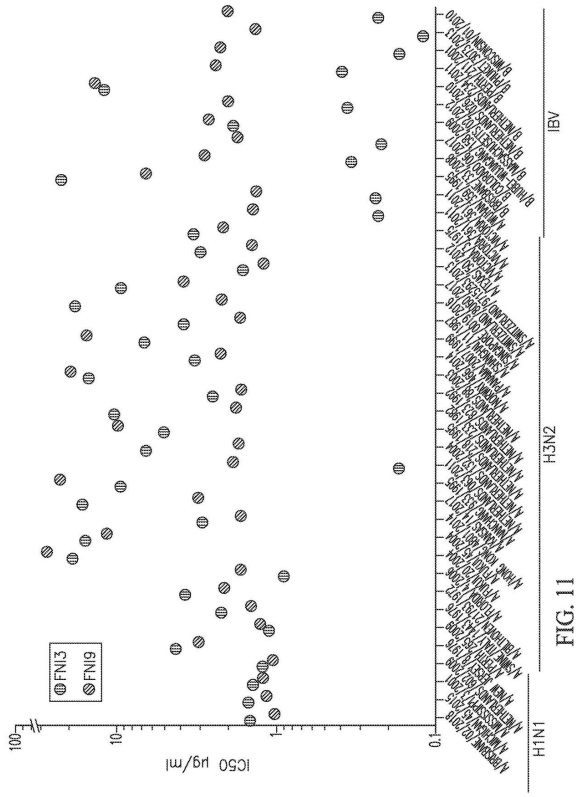


FIG. 11

【図１２Ａ】

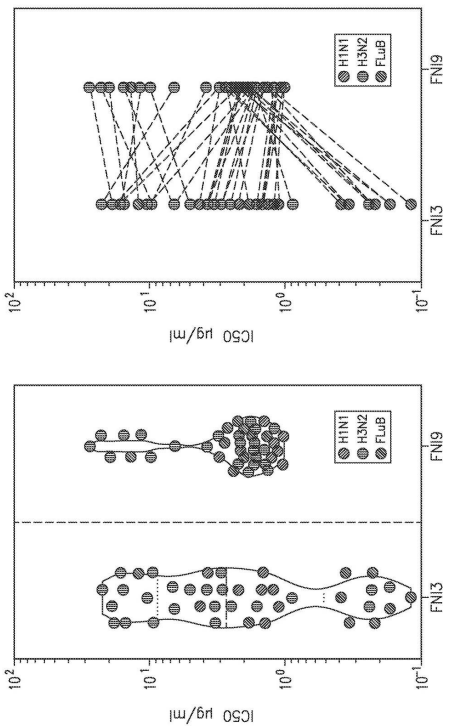


FIG. 12A

【図１２Ｂ】

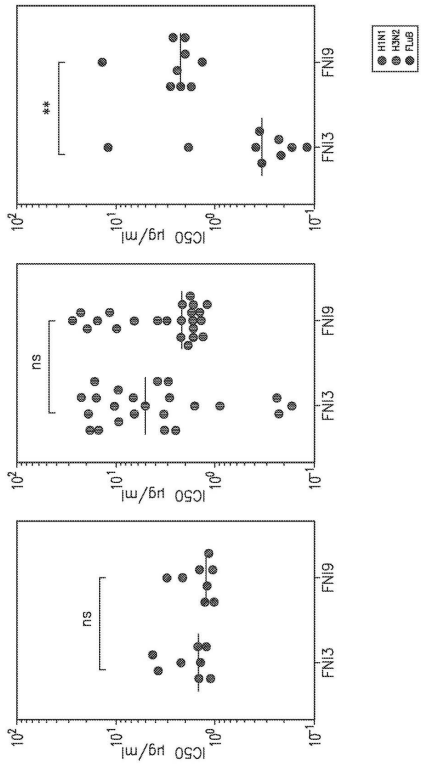


FIG. 12B

【図１３Ａ】

A, H1N1	A/BRISBANE/02/2018
A, H1N1	A/MICHIGAN/45/2015
A, H1N1	A/MISSISSIPPI/3/2001
A, H1N1	A/NETHERLANDS/602/2009
A, H1N1	A/NEW JERSEY/8/1976
A, H3N2	A/FLORIDA/4/2006
A, H3N2	A/NETHERLANDS/823/1992
A, H3N2	A/NORWAY/466/2014
A, H3N2	A/SINGAPORE/INFIMH-16-0019/2016
A, H3N2	A/SWITZERLAND/8060/2017
A, H3N2	A/TEXAS/50/2012
A, H3N2	A/VICTORIA/361/2011
B	B/BRISBANE/33/2008
B	B/COLORADO/06/2017
B	B/HUBEI-WUJIAGANG/158/2009
B	B/MASSACHUSETTS/02/2012
B	B/NETHERLANDS/234/2011
B	B/PERTH/211/2001
B	B/PHUKET/3073/2013
B	B/WISCONSIN/01/2010

*A/SINGAPORE/INFIMH-16-0019/2016と
A/SWITZERLAND/8060/2017は245位にグリコシル化部位を持つ

FIG. 13A

【図１３Ｂ】

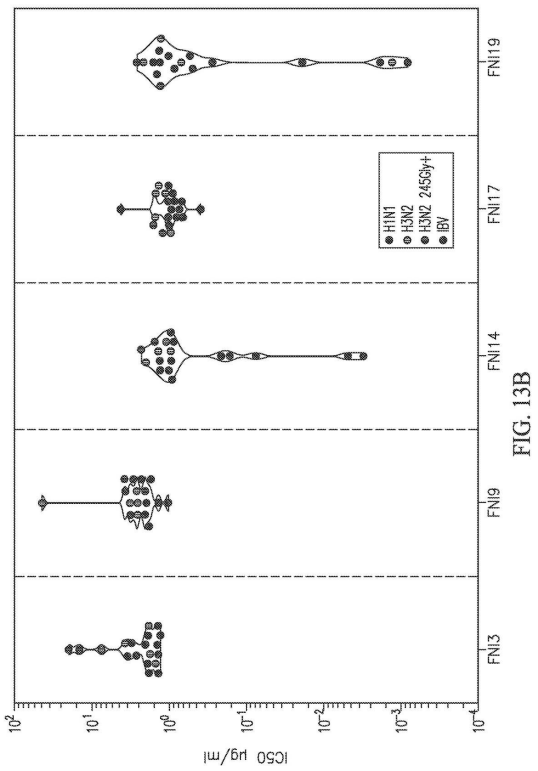


FIG. 13B

【図１４Ａ】

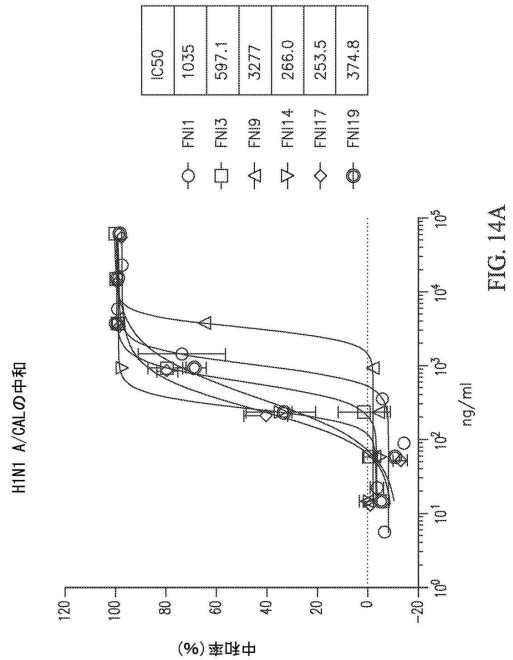


FIG. 14A

【図１４Ｂ】

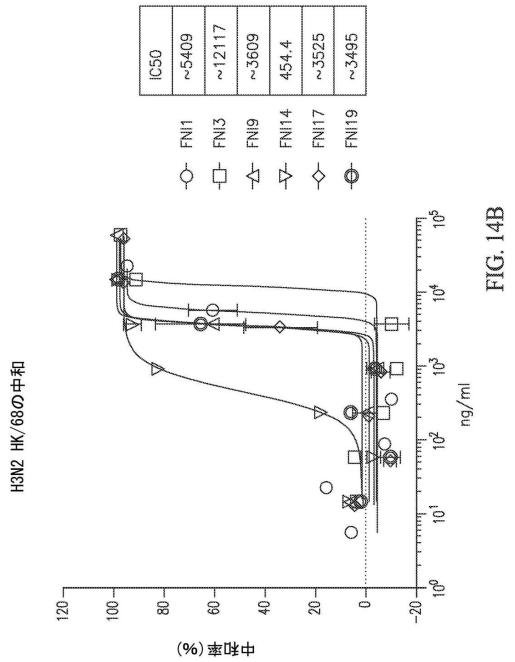


FIG. 14B

【図１４Ｃ】

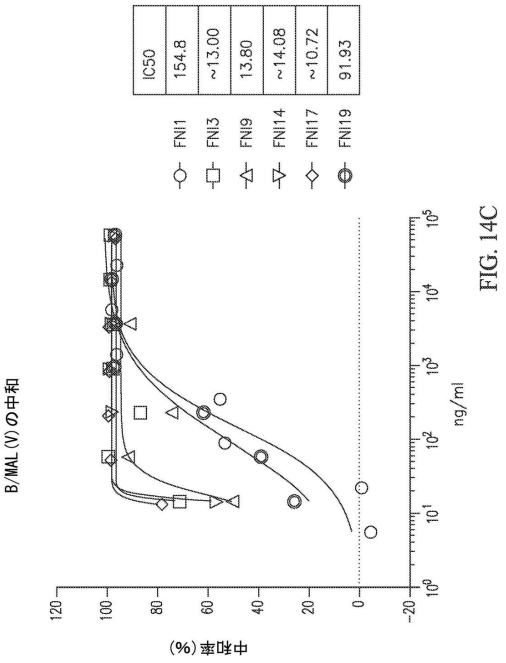


FIG. 14C

【図１４Ｄ】

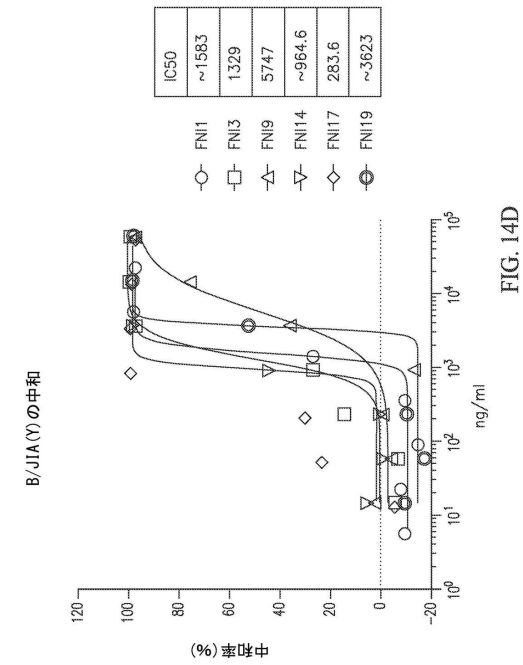


FIG. 14D

【図１５Ａ】

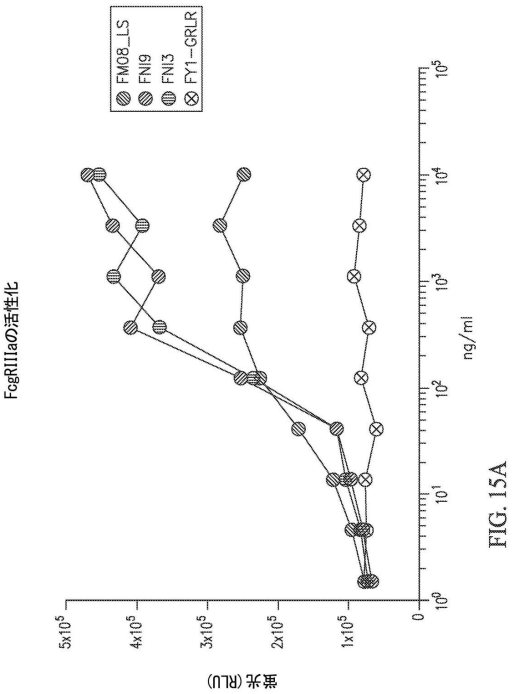


FIG. 15A

【図１５Ｂ】

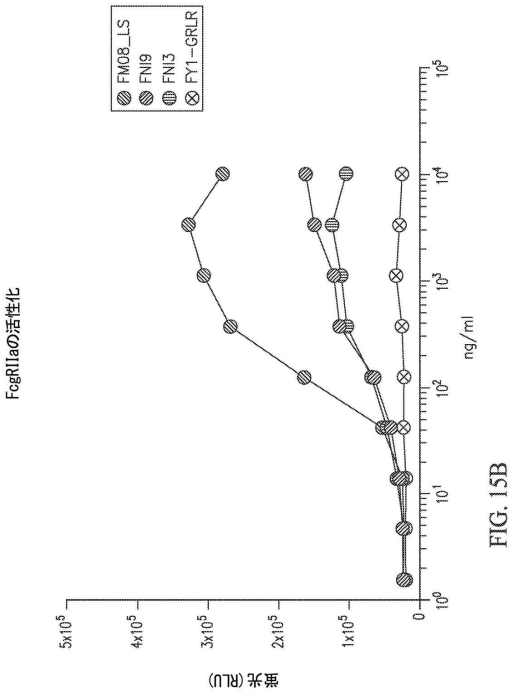


FIG. 15B

【図１６Ａ】

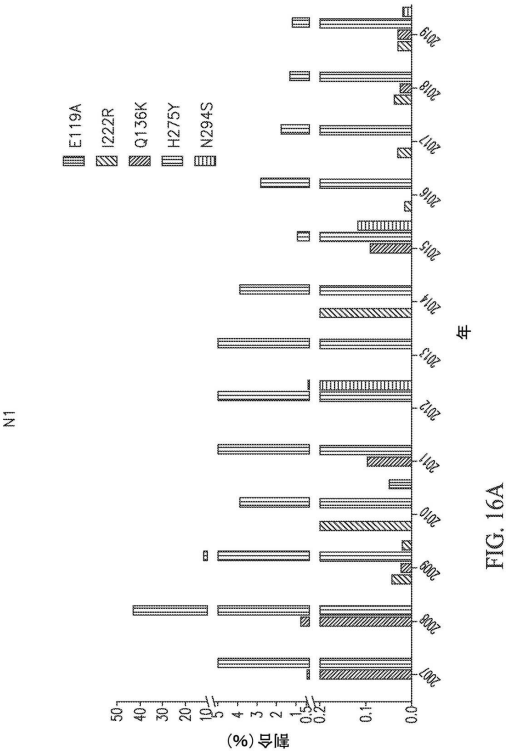


FIG. 16A

【図１６Ｂ】

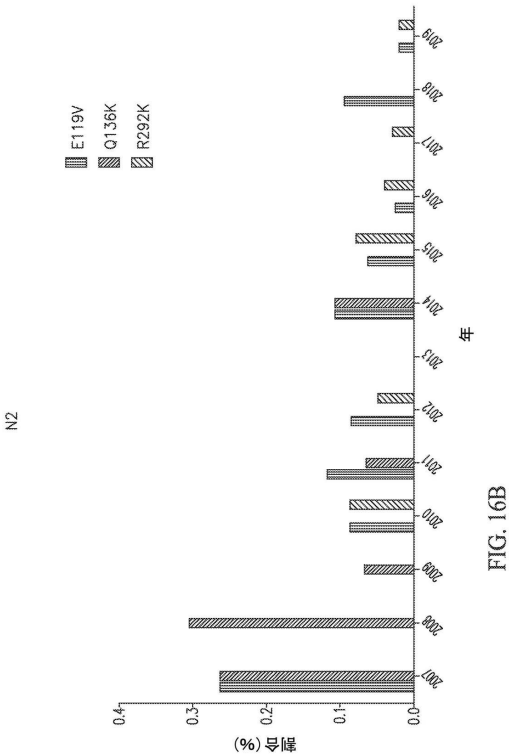


FIG. 16B

【図１７Ａ】

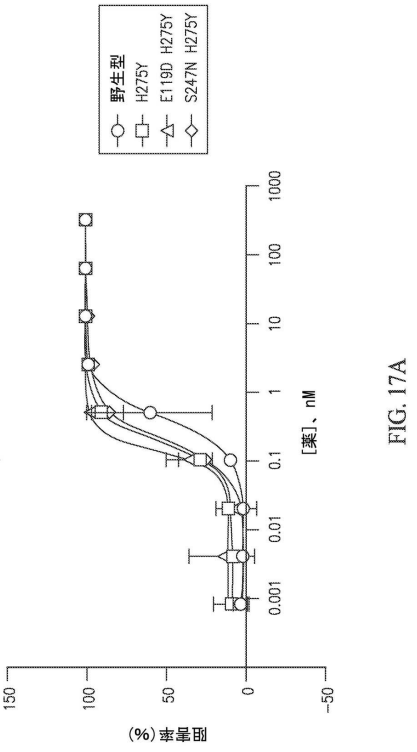


FIG. 17A

【図１７Ｂ】

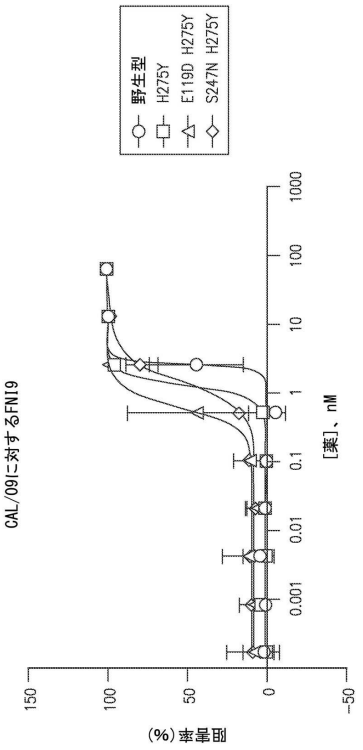


FIG. 17B

【図１７Ｃ】

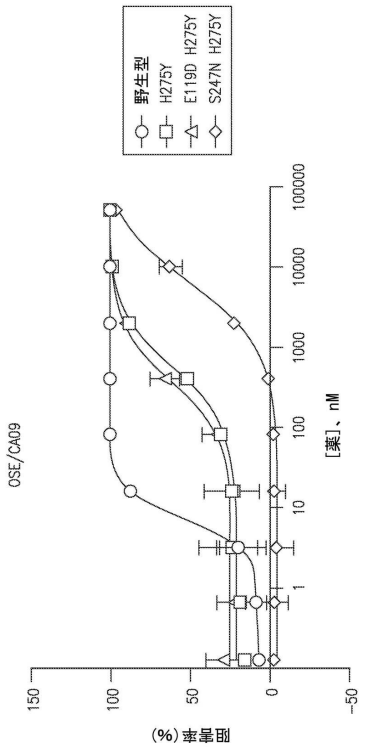


FIG. 17C

【図１７Ｄ】

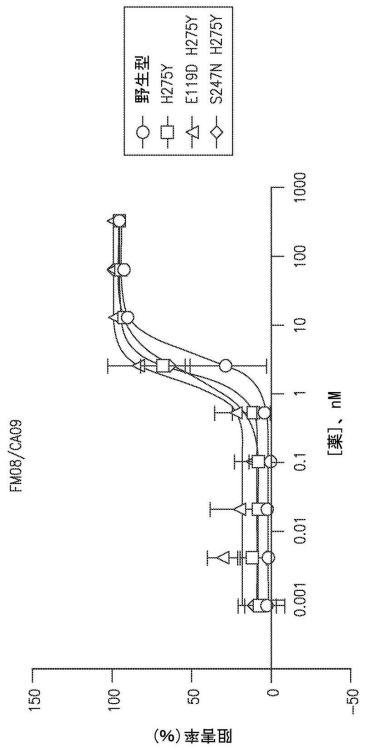


FIG. 17D

【図１７Ｅ】

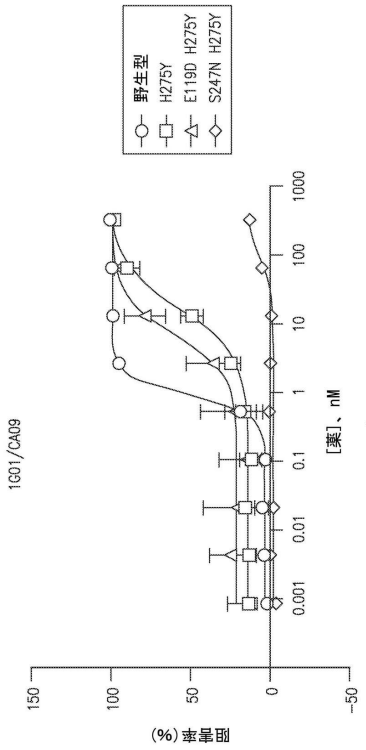


FIG. 17E

【図１８Ａ】

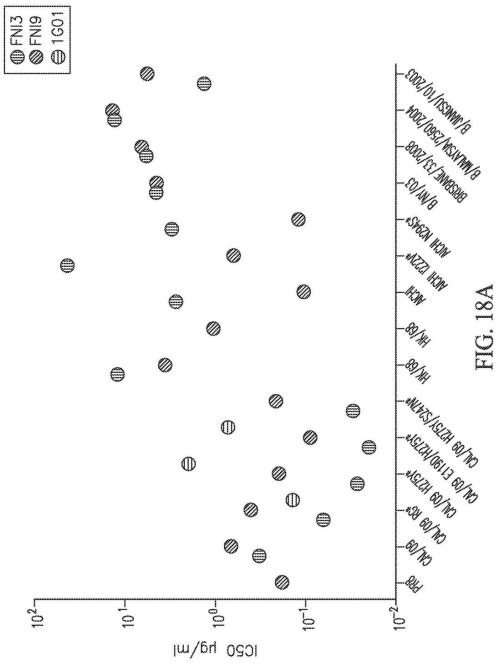


FIG. 18A

【図１８Ｂ】

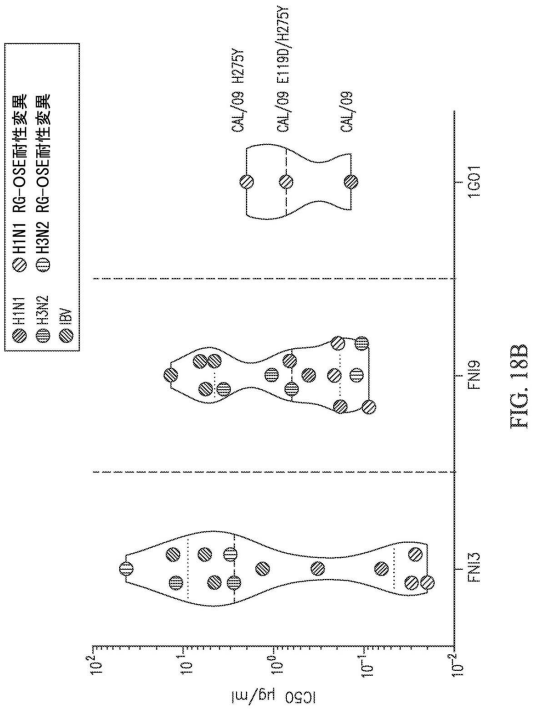


FIG. 18B

【図１９】

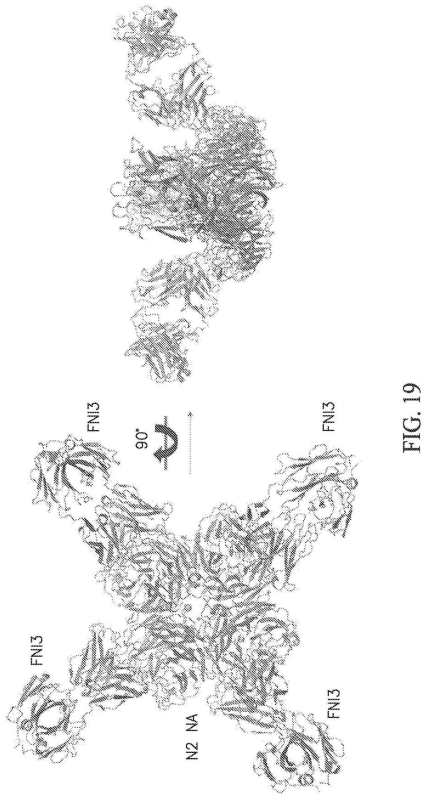
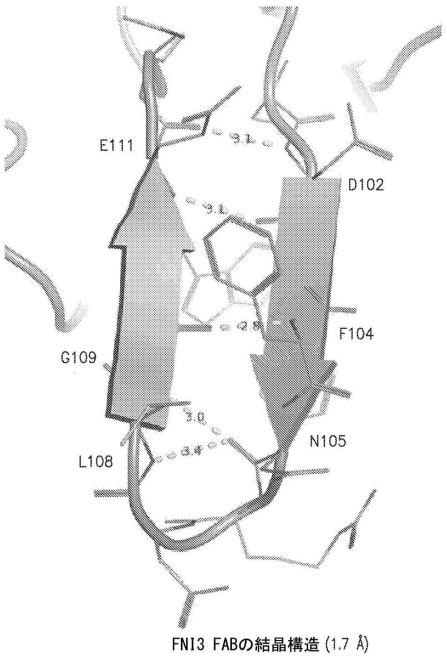


FIG. 19

【図２０Ａ】



FNI3 FABの結晶構造 (1.7 Å)

FIG. 20A

【図２０Ｂ】

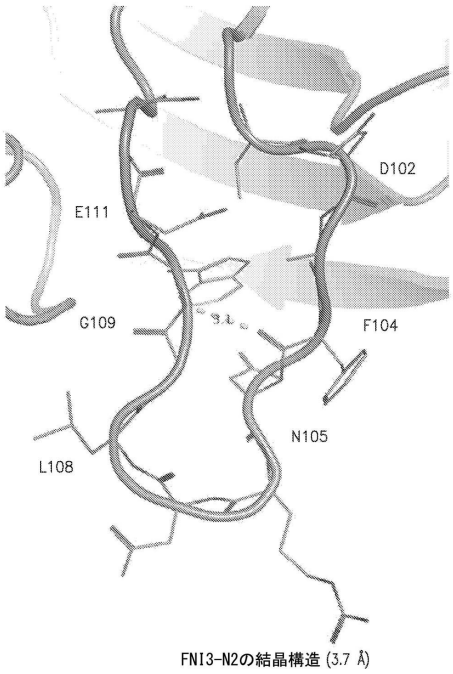


FIG. 20B

【図２１Ａ】

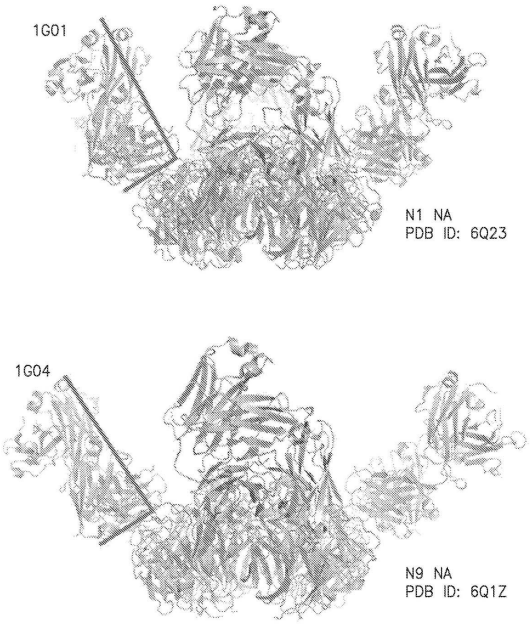


FIG. 21A

【図２１Ｂ】

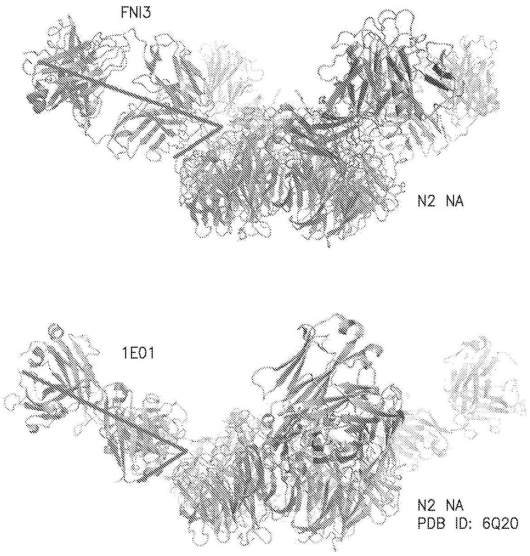


FIG. 21B

【図２２】

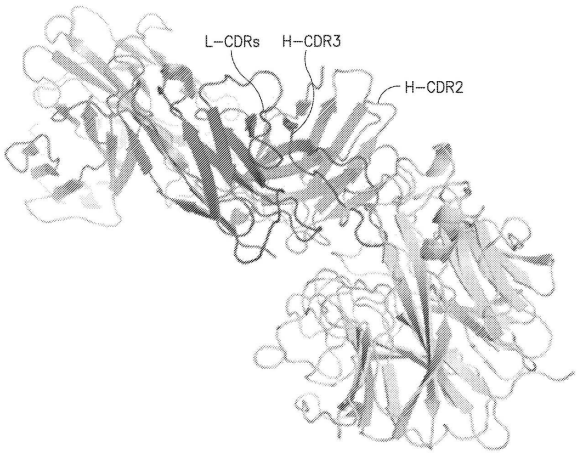


FIG. 22

【図２３】

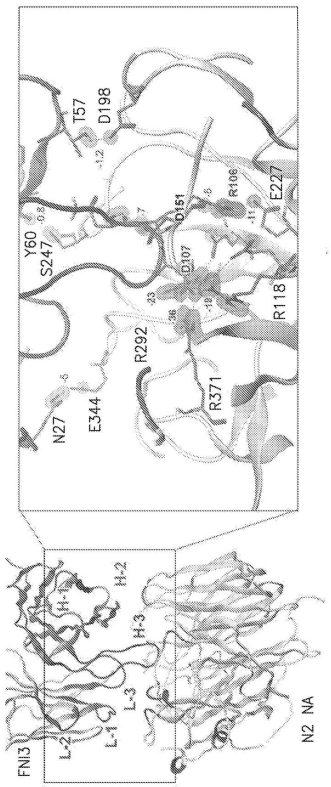


FIG. 23

【図２４】

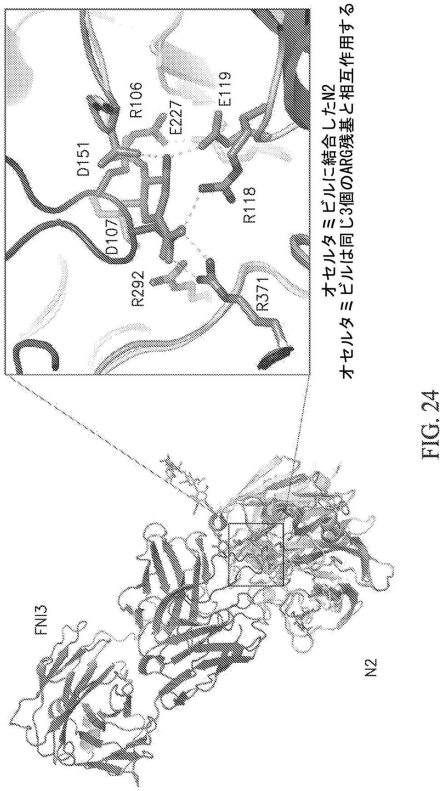


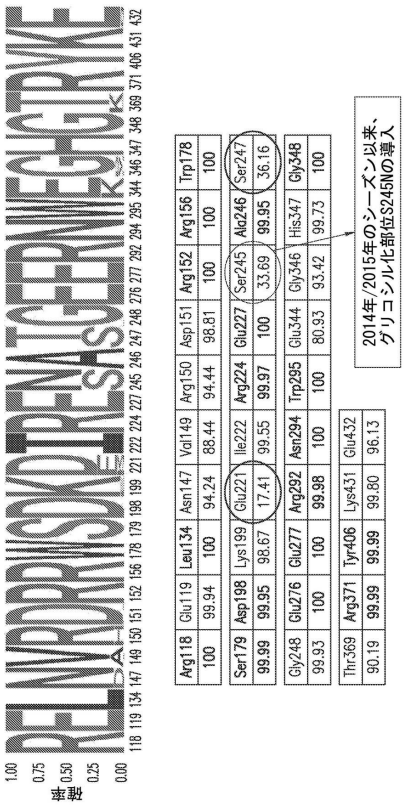
FIG. 24

【図２５】



FIG. 25

【図２６Ａ】



Arg118	Glu119	Leu134	Asn147	Val149	Arg150	Asp151	Arg152	Arg156	Trp178
100	99.94	100	94.24	88.44	94.44	98.81	100	100	100

Ser179	Asp198	Lys199	Glu221	Ile222	Arg224	Glu227	Ser245	Ala246	Ser247
99.99	99.95	98.67	17.41	99.55	99.97	100	33.69	99.95	36.16

Gly248	Glu276	Glu277	Arg292	Asn294	Trp295	Glu344	Gly346	His347	Gly348
99.93	100	100	99.98	100	100	80.93	93.42	99.73	100

Thr369	Arg371	Tyr406	Lys431	Glu432
90.19	99.99	99.99	99.80	96.13

FIG. 26A

【図２６Ｂ】

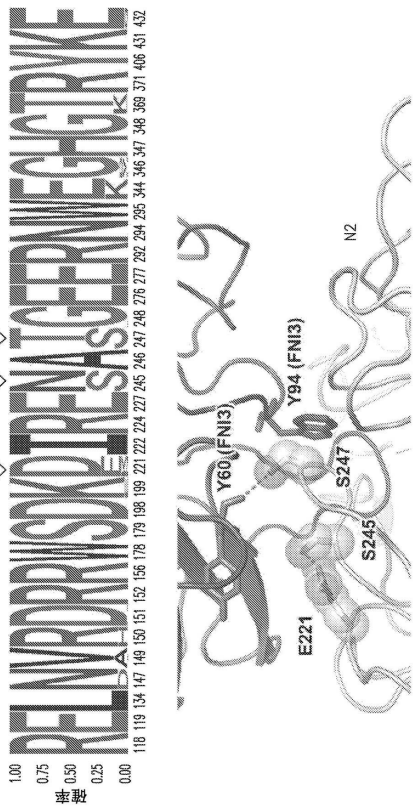
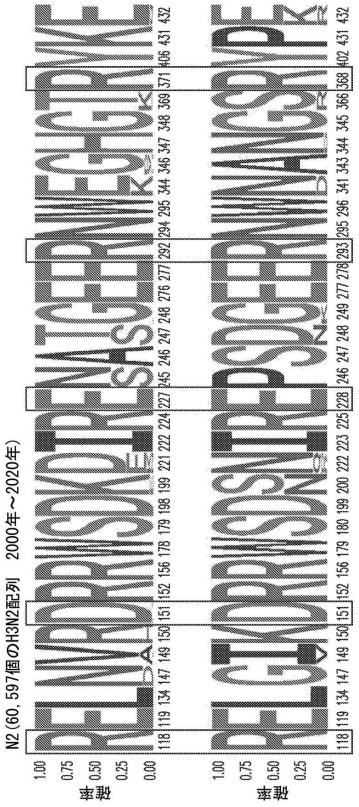


FIG. 26B

【図２７】



NA上の主要な相互作用残基	FNI HCDR3内の対応する相互作用残基
R371	D107
R292	D107
R118	D107
D151	R106
E227	R106

FIG. 27

【図２８Ａ】

群	マウス株	治療	インフルエンザ感染	エンドポイント
対照	BALB/c	ビヒクル対照	A/PUERTO RICO/8/34	体重、死亡率
mAB-03	BALB/c	6 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
mAB-03	BALB/c	2 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
mAB-03	BALB/c	0.6 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
mAB-03	BALB/c	0.2 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
mAB-09	BALB/c	6 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
mAB-09	BALB/c	2 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
mAB-09	BALB/c	0.6 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
mAB-09	BALB/c	0.2 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
合計54匹のマウス				
対照	BALB/c	ビヒクル対照	A/HONG KONG/8/68	体重、死亡率
mAB-03	BALB/c	6 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
mAB-03	BALB/c	2 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
mAB-03	BALB/c	0.6 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
mAB-03	BALB/c	0.2 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
mAB-09	BALB/c	6 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
mAB-09	BALB/c	2 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
mAB-09	BALB/c	0.6 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
mAB-09	BALB/c	0.2 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
合計54匹のマウス				

mAB-03 = FNI3-rIgG
mAB-09 = FNI9-rIgG

FIG. 28A

【図２８Ｂ】

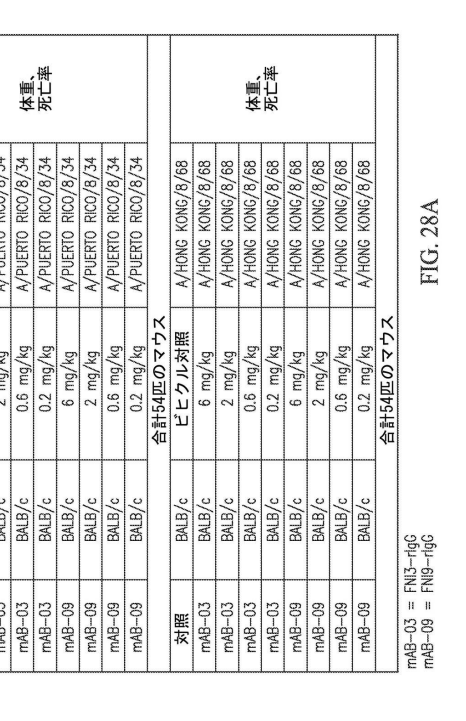


FIG. 28B

【図２９Ａ】

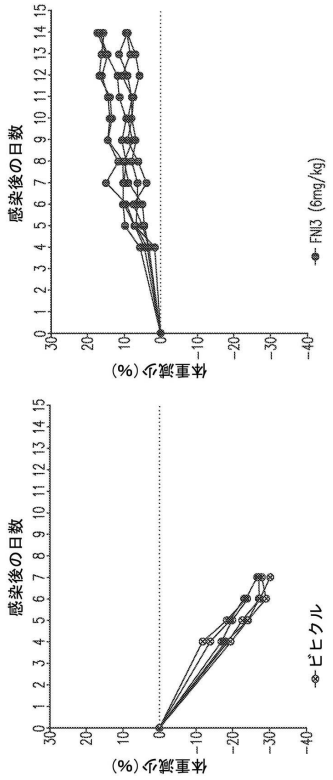


FIG. 29A

【図２９Ｂ】

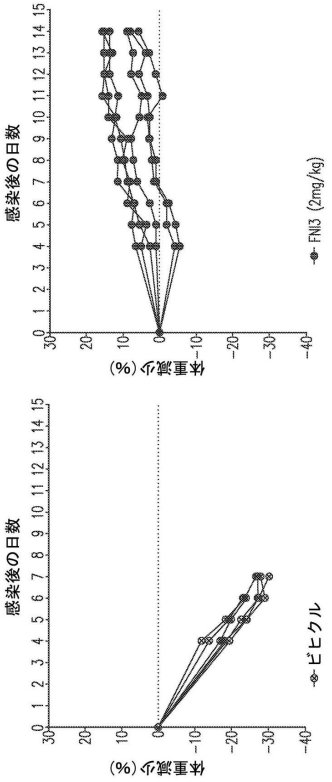


FIG. 29B

【図２９Ｃ】

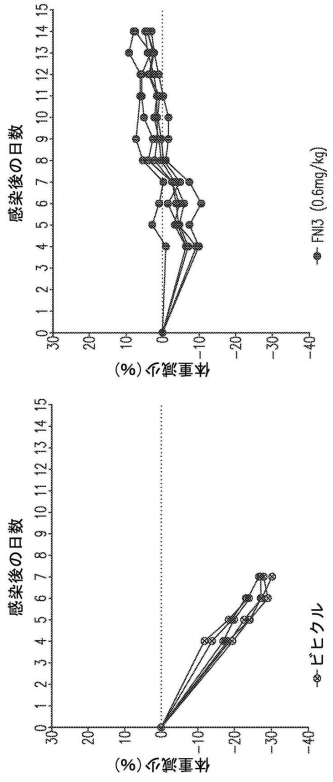


FIG. 29C

【図２９Ｄ】

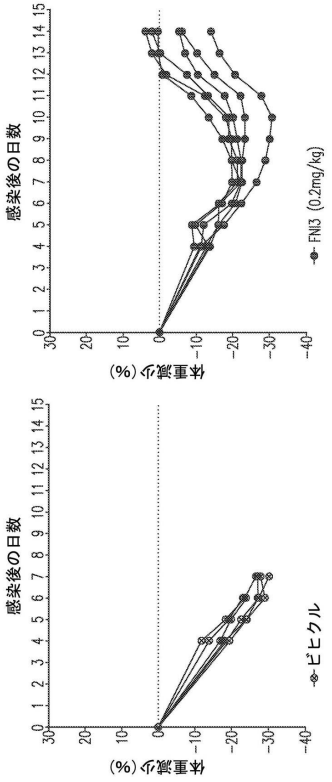


FIG. 29D

【図３０Ａ】

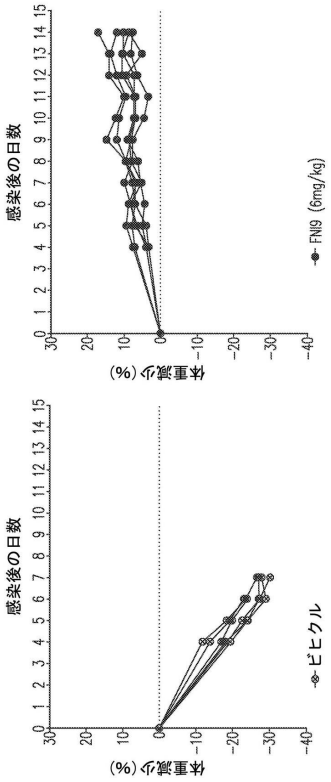


FIG. 30A

【図３０Ｂ】

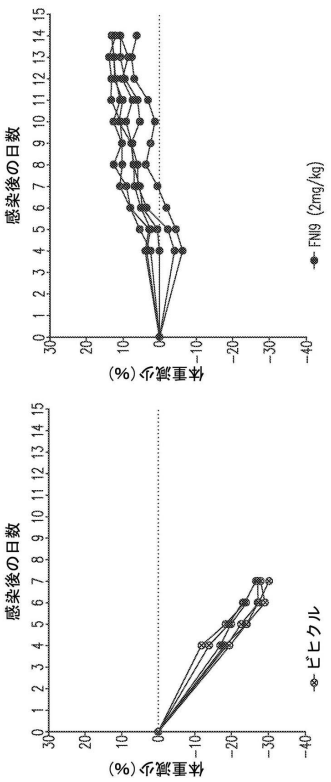


FIG. 30B

【図３０Ｃ】

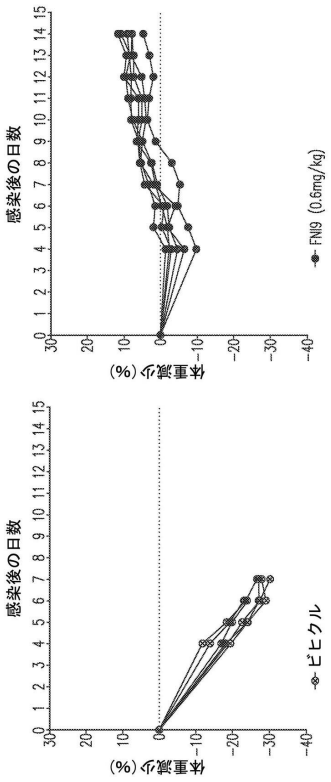


FIG. 30C

【図３０Ｄ】

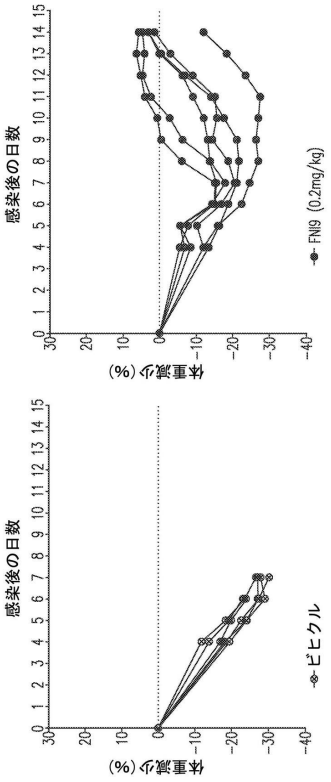


FIG. 30D

【図３１Ａ】

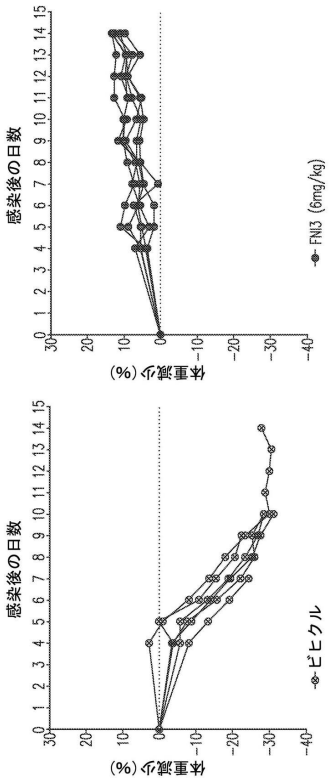


FIG. 31A

【図３１Ｂ】

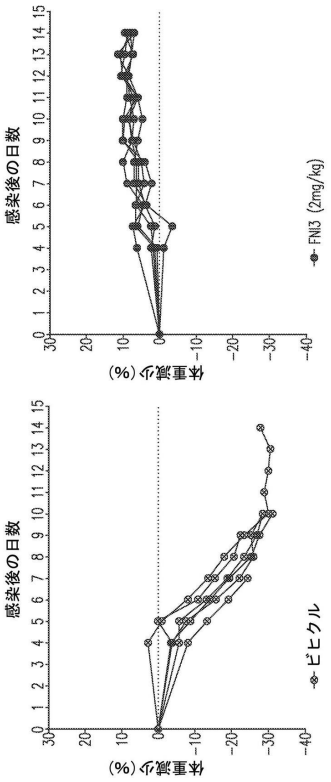


FIG. 31B

【図３１Ｃ】

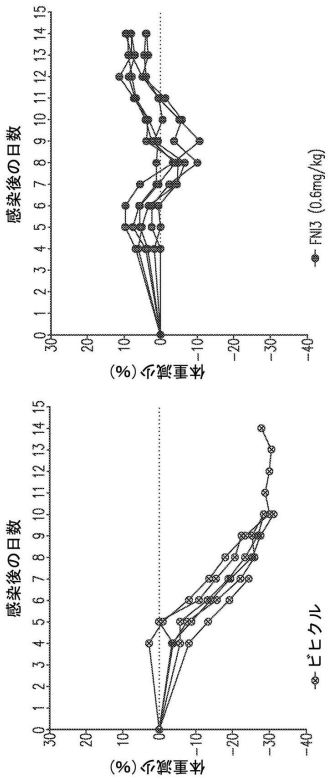


FIG. 31C

【図３１Ｄ】

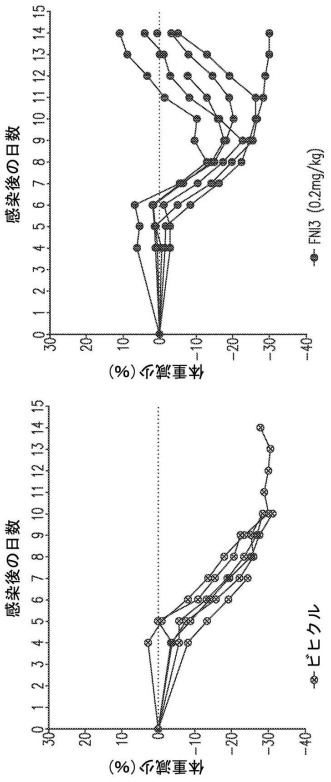


FIG. 31D

【図３２Ａ】

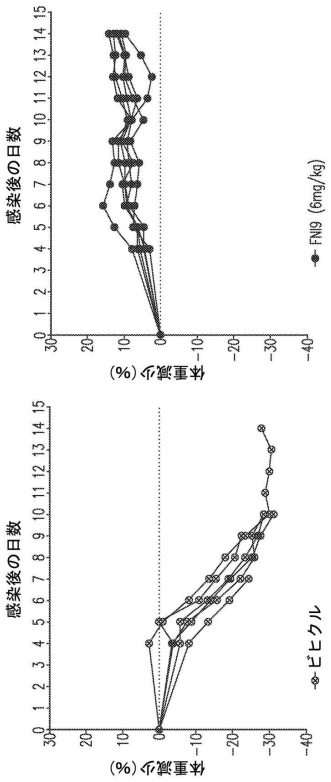


FIG. 32A

【図３２Ｂ】

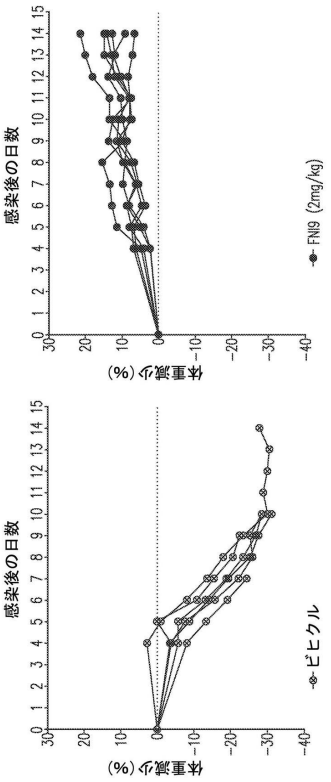


FIG. 32B

【図３２Ｃ】

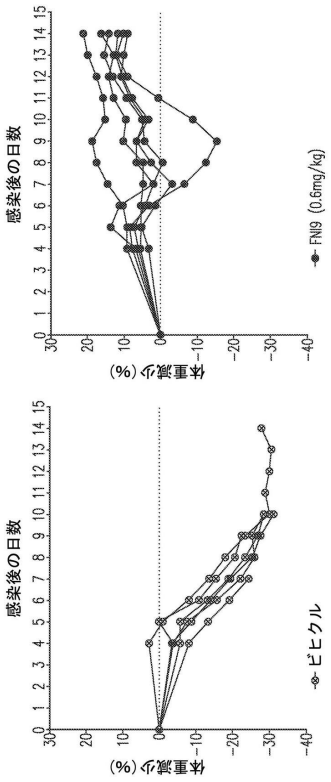


FIG. 32C

【図３２Ｄ】

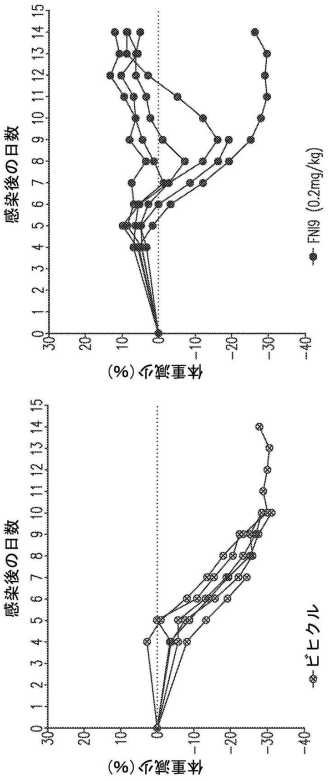


FIG. 32D

【図３３Ａ】

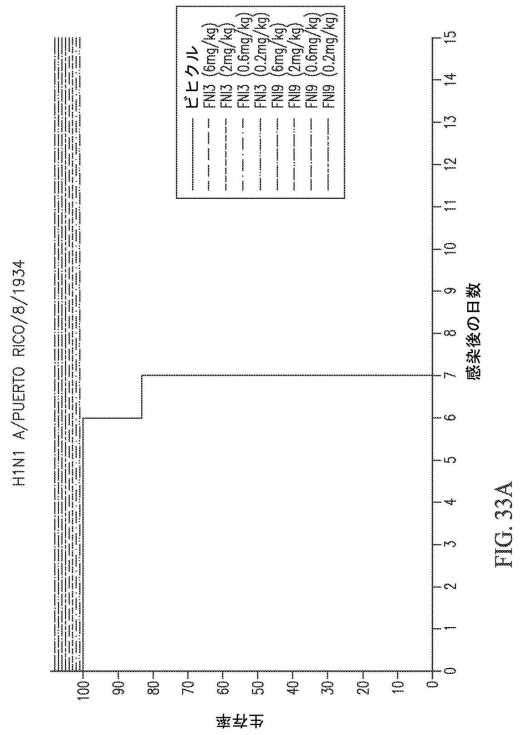


FIG. 33A

【図３３Ｂ】

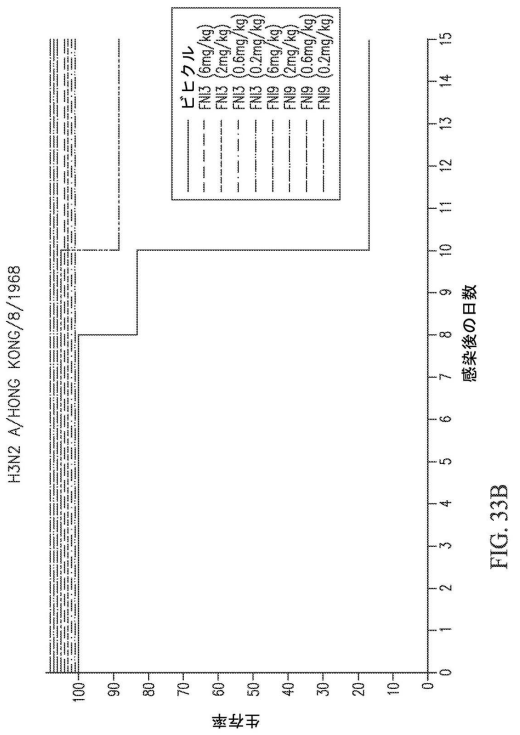


FIG. 33B

【図３４Ａ】

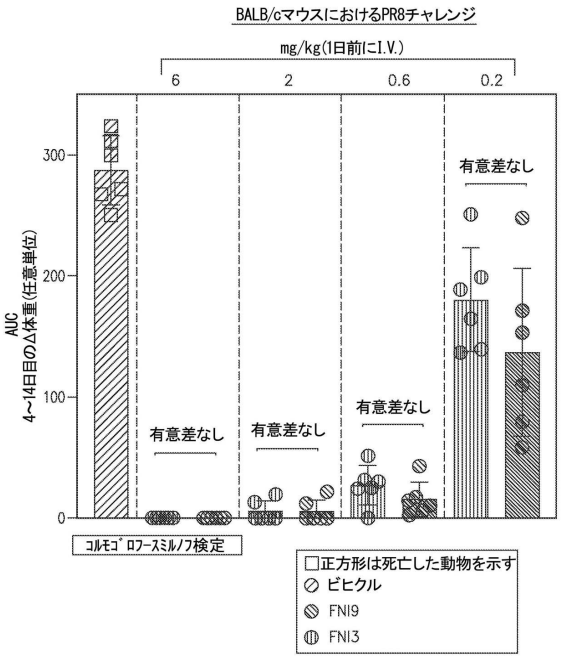


FIG. 34A

【図３４Ｂ】

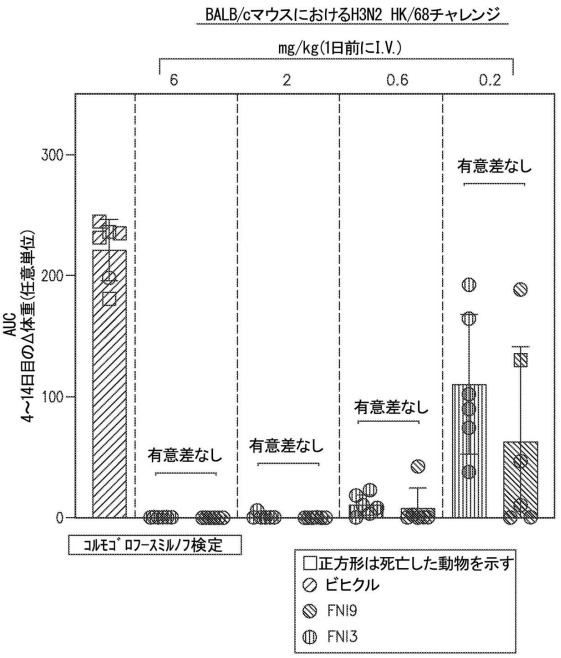


FIG. 34B

【図３５Ａ】

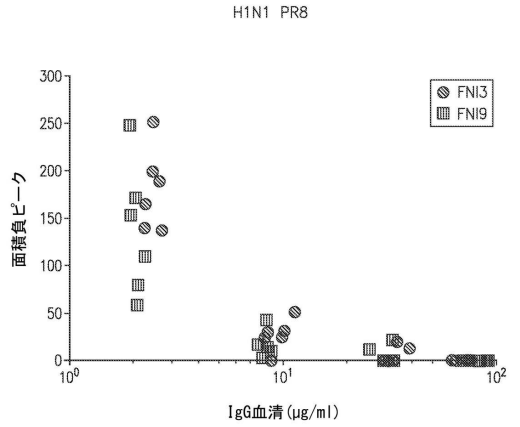


FIG. 35A

【図３５Ｂ】

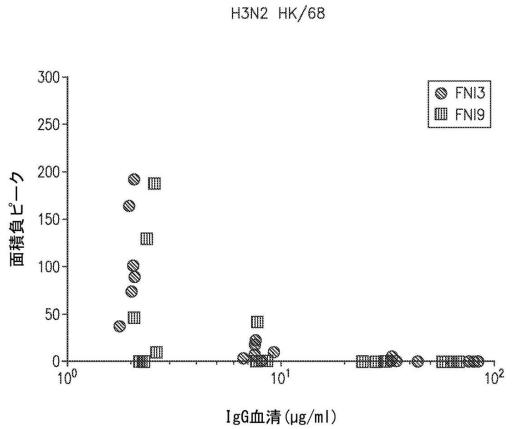


FIG. 35B

【図３６】

群	用量(μg)	Rsq	フィット させた点	ラムダ_Z (1/日)	半減期 (日)	AUC最終 (日×μg/mL)	Vz (mL)	クリアランス (mL/日)
FNI3--LS	60.3	0.88	5	0.05	15.1	337.88	30.22	1.39
	61	0.93	5	0.06	11.49	191.19	46.84	2.83
	60.3	0.84	5	0.06	11.4	237.19	26.22	1.6
	70.8	0.96	5	0.06	11.73	291.55	29.39	1.74
	47.5	0.95	5	0.07	10.46	174.68	29.67	1.97
平均値	59.98	0.911	5	0.058	12.034	253.697	32.47	1.902
標準偏差	8.277	0.052	0	0.008	1.781	69.01	8.183	0.558
FNI9--LS	54.8	0.92	5	0.05	14.23	242.18	38.36	1.87
	52.3	0.95	5	0.06	11.04	249.53	23.68	1.49
	56	0.85	4	0.04	16.64	299.93	45.24	1.88
	53.3	0.84	5	0.05	14.65	233.35	53.54	2.53
	53.3	0.79	5	0.05	14.42	247.92	40.58	1.95
平均値	53.94	0.87	4.8	0.05	14.198	254.583	40.281	1.944
標準偏差	1.457	0.062	0.447	0.008	2.014	26.131	10.952	0.376
FM08_LS	53.5	0.87	4	0.07	10.29	204.54	17.44	1.17
	52.8	0.93	5	0.08	8.58	275.51	12.72	1.03
	54.5	0.87	5	0.09	8	275.84	12.57	1.09
	51.3	0.97	5	0.12	6	173.86	12.02	1.39
	51.3	0.91	5	0.09	7.49	204.07	17.16	1.59
平均値	52.68	0.91	4.8	0.089	8.072	226.764	14.381	1.253
標準偏差	1.397	0.043	0.447	0.018	1.567	46.348	2.677	0.231

FIG. 36

【図３６－１】

群	ID	用量(μg)	Rsq_調整済	フィット させた点	ラムダ_Z (1/日)	AUC最終 (日×μg/mL)	AUC無限観測値 (日×μg/mL)	C最終 (μg/mL)	MRT無限観測値 (日)	Vz (mL)	クリアランス (mL/日)	半減期 (日)
1G01--LS		165	0.89	5	0.04	417.16	746.65	14.14	14.45	77.3	3.32	16.15
		145	0.99	5	0.06	421.18	618.57	12.66	8.17	31.91	2.05	10.8
		160	0.93	5	0.05	429.26	685.83	13.16	9.94	47.82	2.45	13.52
		115	0.93	5	0.06	453.66	725.08	16.88	12.9	34.37	2.14	11.15
		136	0.87	5	0.06	454.1	706.12	15.11	11.55	39	2.34	11.56
	平均値	144.2	0.923	5	0.056	435.073	696.451	14.39	11.401	46.079	2.458	12.636
	標準偏差	20.017	0.047	0	0.009	17.714	49.02	1.679	2.456	18.479	0.506	2.23

FIG. 36(続き)

【図３７】

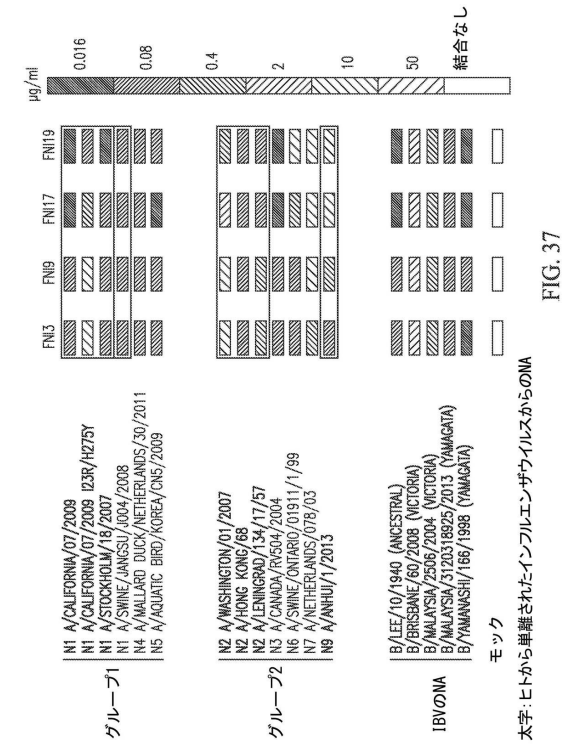


FIG. 37

【図３８】

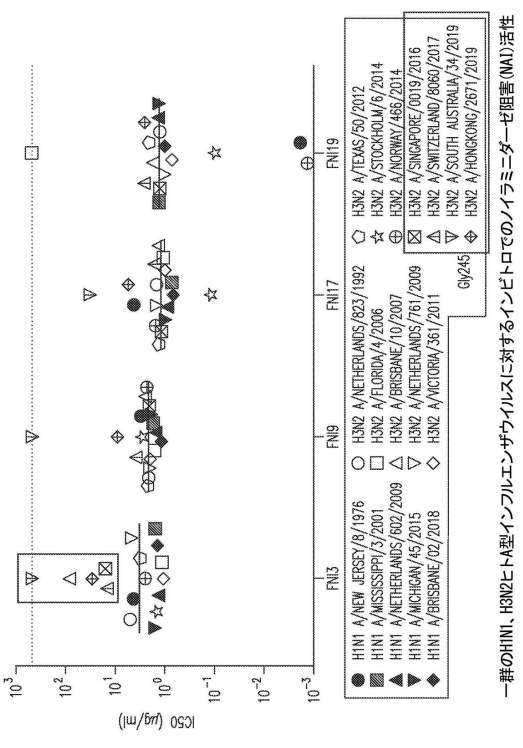


FIG. 38

【図３９】

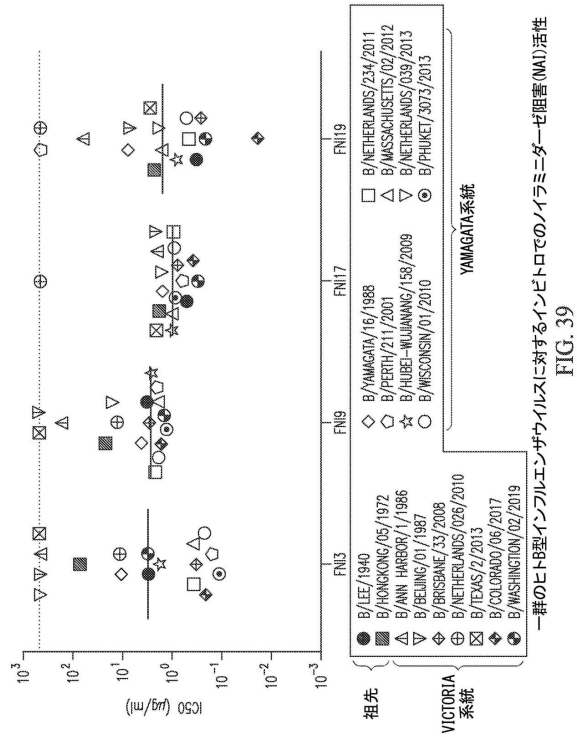


FIG. 39

【図４０】

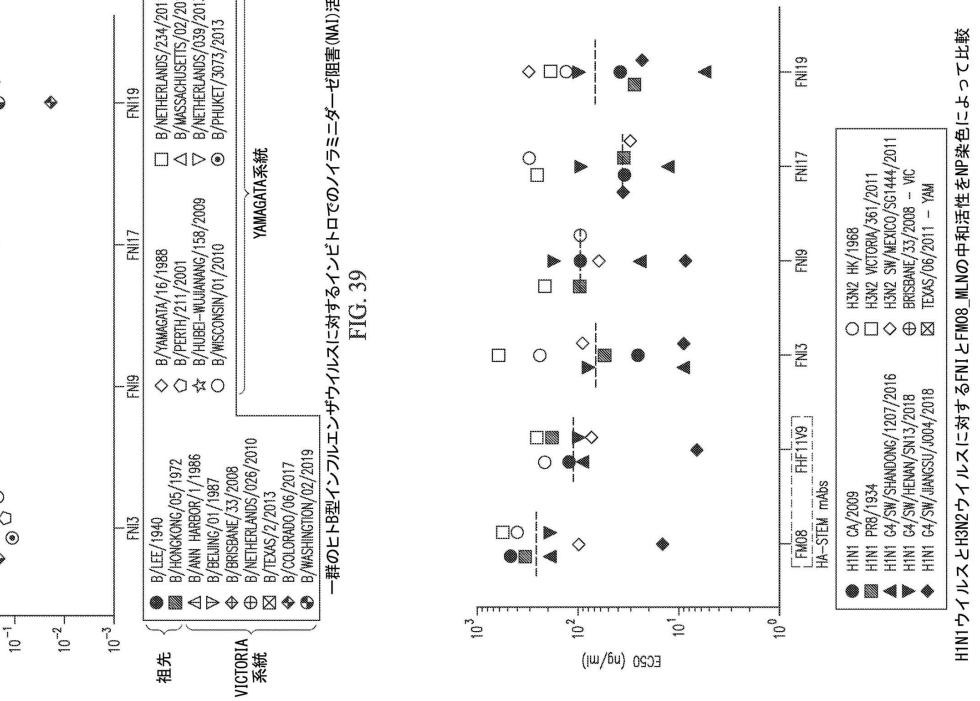


FIG. 40

【図４１】

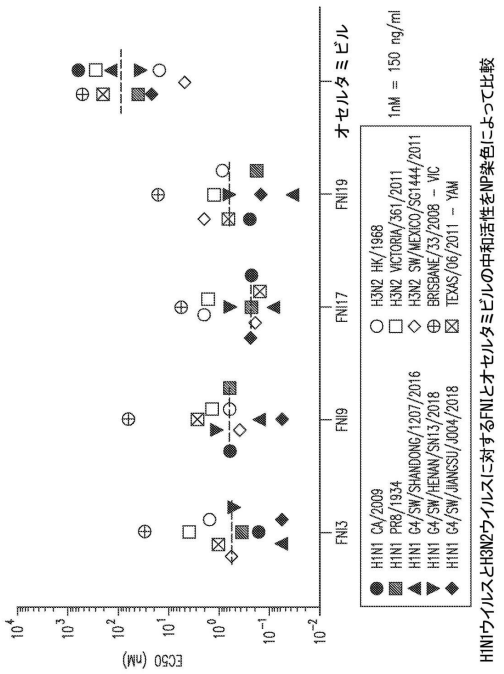


FIG. 41

【図４２Ａ】

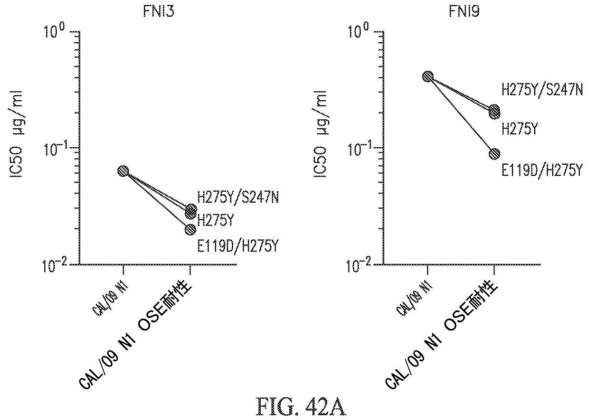


FIG. 42A

【図４２Ｂ】

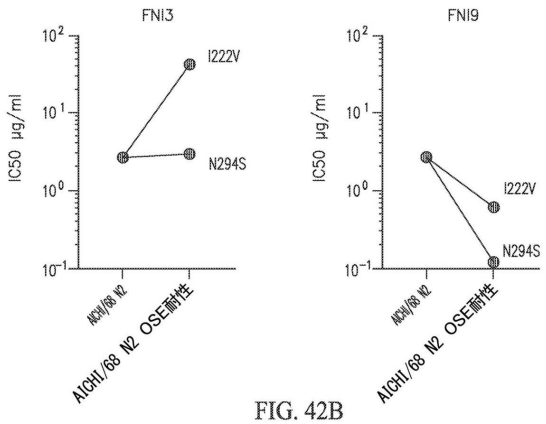


FIG. 42B

【図４３】

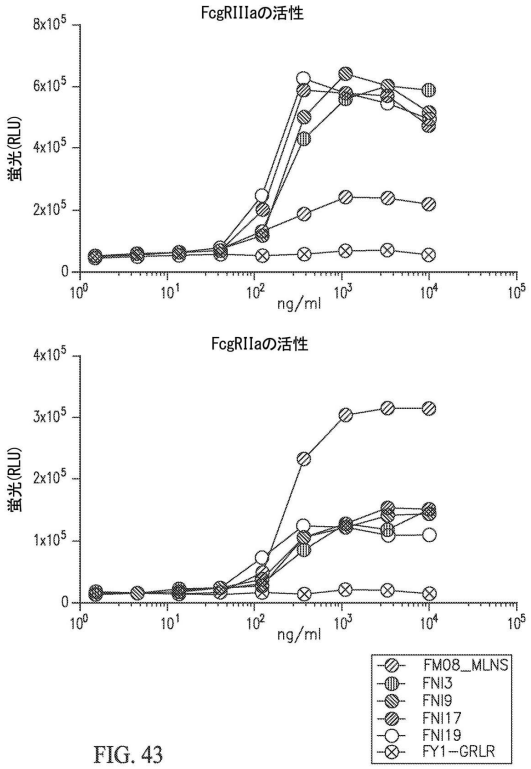


FIG. 43

【図４４Ａ】

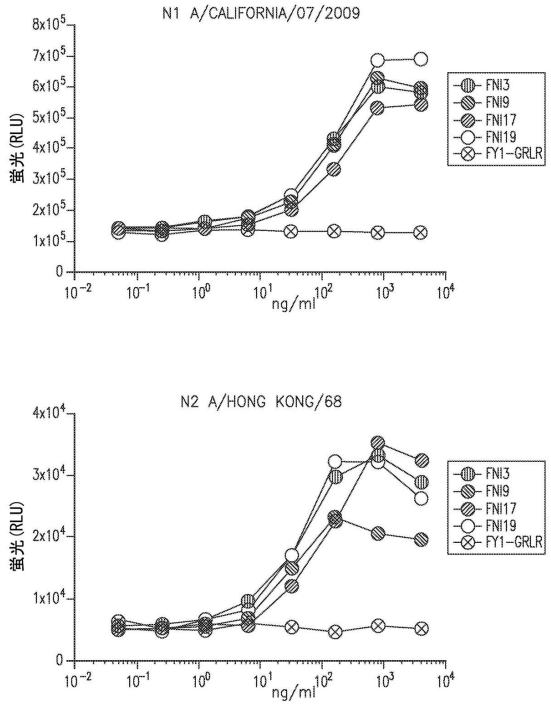


FIG. 44A

【図４４Ａ－１】

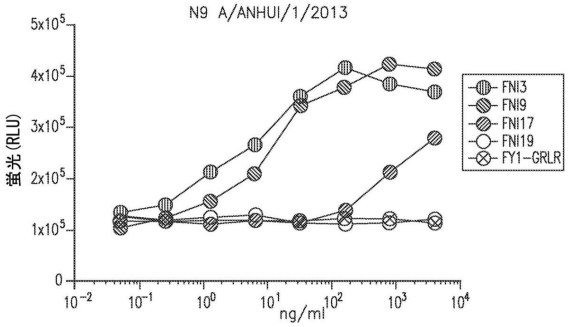


FIG. 44A(続き)

【図４４Ｂ】

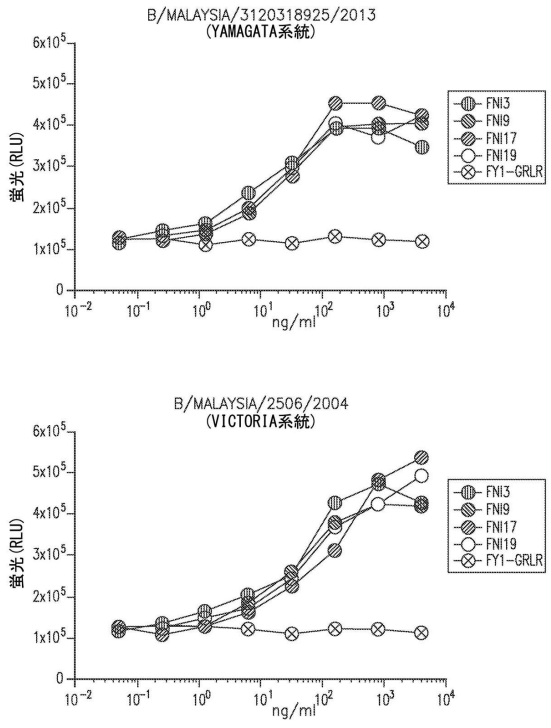


FIG. 44B

【図４５Ａ】

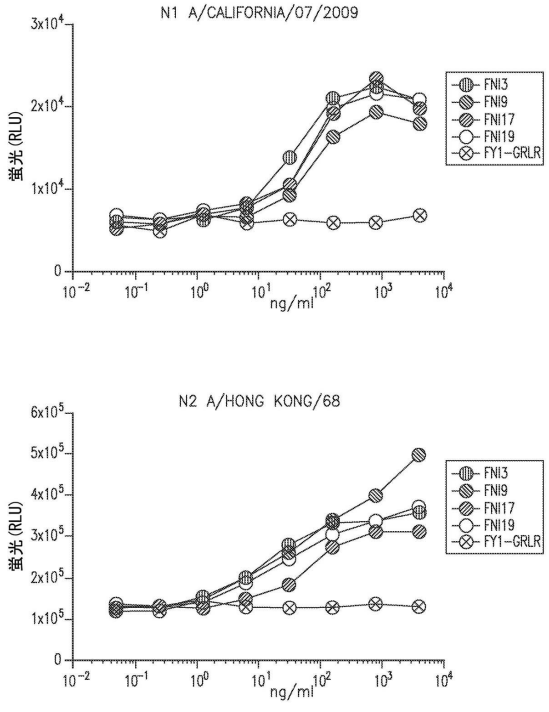


FIG. 45A

【図４５Ａ－１】

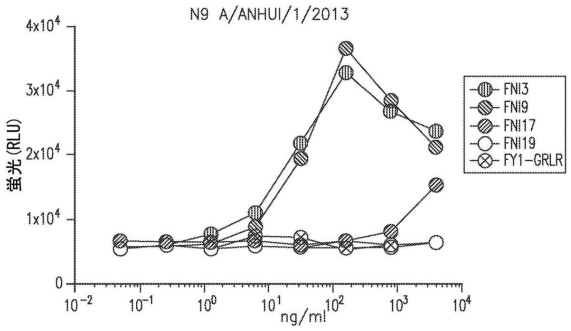


FIG. 45A(続き)

【図４５Ｂ】

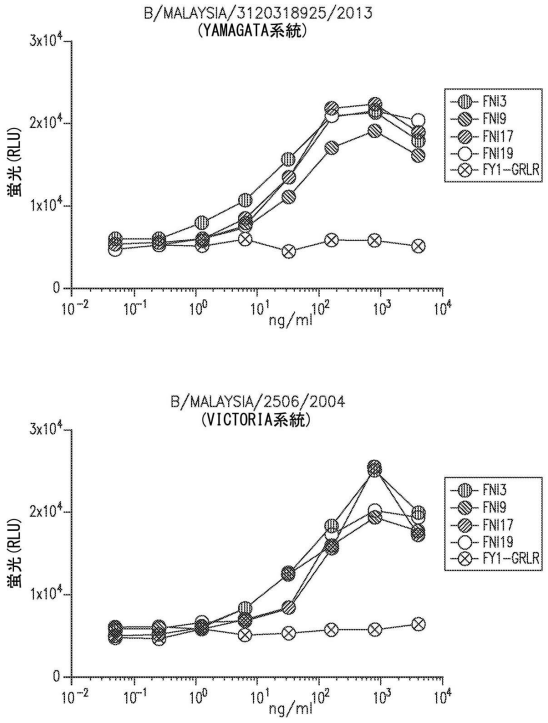


FIG. 45B

【図４６】

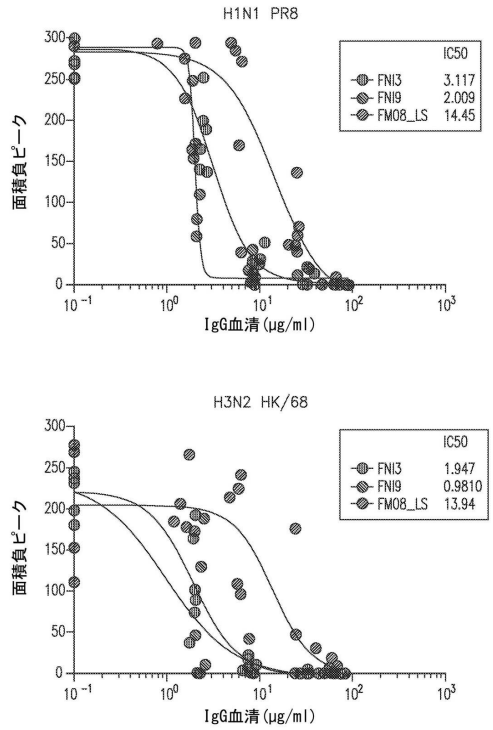


FIG. 46

【図４７Ａ】

群	マウス株	治療	インフルエンザ感染	エンドポイント
対照	DBA2/J	ビヒクル対照	A/VICTORIA/504/2000	体重、死亡率
mAB-03	DBA2/J	6 mg/kg	A/VICTORIA/504/2000	
mAB-03	DBA2/J	2 mg/kg	A/VICTORIA/504/2000	
mAB-03	DBA2/J	0.6 mg/kg	A/VICTORIA/504/2000	
mAB-03	DBA2/J	0.2 mg/kg	A/VICTORIA/504/2000	
mAB-09	DBA2/J	6 mg/kg	A/VICTORIA/504/2000	
mAB-09	DBA2/J	2 mg/kg	A/VICTORIA/504/2000	
mAB-09	DBA2/J	0.6 mg/kg	A/VICTORIA/504/2000	
mAB-09	DBA2/J	0.2 mg/kg	A/VICTORIA/504/2000	
合計54匹のマウス				
対照	DBA2/J	ビヒクル対照	B/BRISBANE/60/2008	体重、死亡率
mAB-03	DBA2/J	6 mg/kg	B/BRISBANE/60/2008	
mAB-03	DBA2/J	2 mg/kg	B/BRISBANE/60/2008	
mAB-03	DBA2/J	0.6 mg/kg	B/BRISBANE/60/2008	
mAB-03	DBA2/J	0.2 mg/kg	B/BRISBANE/60/2008	
mAB-09	DBA2/J	6 mg/kg	B/BRISBANE/60/2008	
mAB-09	DBA2/J	2 mg/kg	B/BRISBANE/60/2008	
mAB-09	DBA2/J	0.6 mg/kg	B/BRISBANE/60/2008	
mAB-09	DBA2/J	0.2 mg/kg	B/BRISBANE/60/2008	
合計54匹のマウス				

mAB-03 = FNI3-rIgG-LC
mAB-09 = FNI9-rIgG-LC

FIG. 47A

【図４７Ｂ】



FIG. 47B

【図４８Ａ】

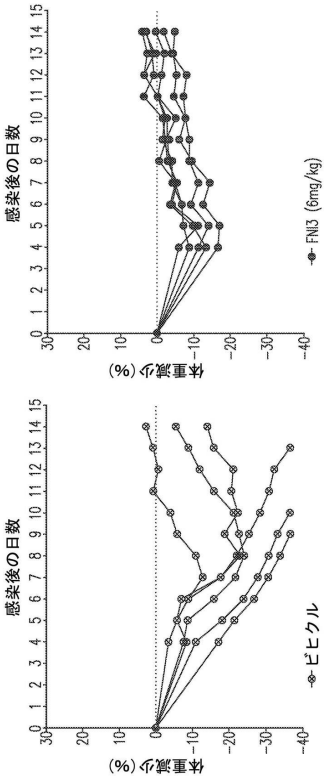


FIG. 48A

【図４８Ａ－１】

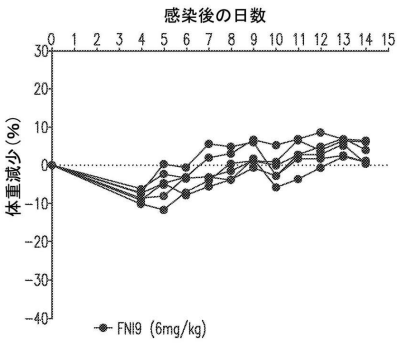


FIG. 48A(続き)

【図４８Ｂ】

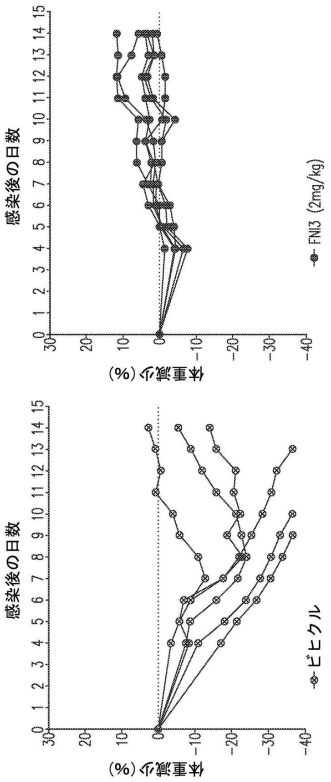


FIG. 48B

【図４８Ｂ－１】

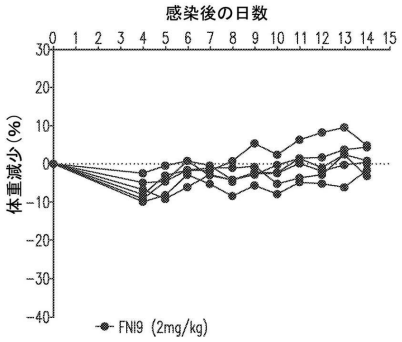


FIG. 48B(続き)

【図４８Ｃ】

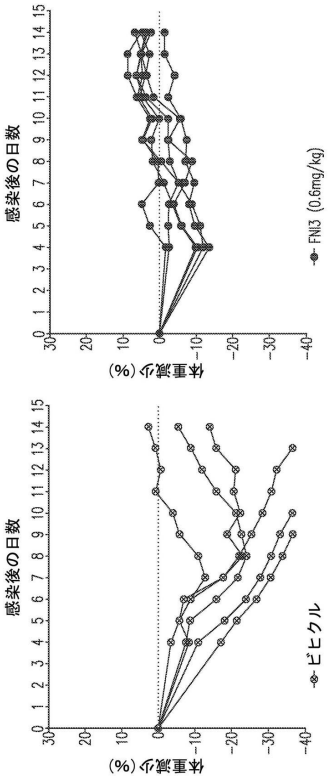


FIG. 48C

【図４８Ｃ－１】

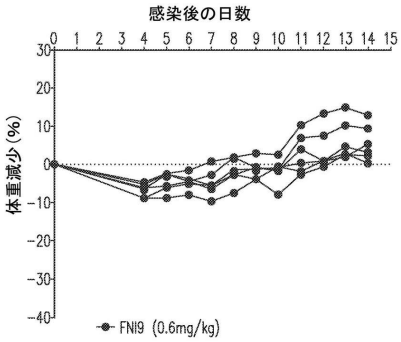


FIG. 48C(続き)

【図４８Ｄ】

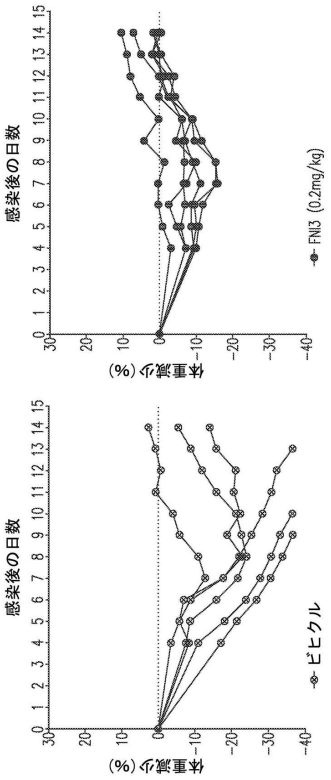


FIG. 48D

【図４８Ｄ－１】

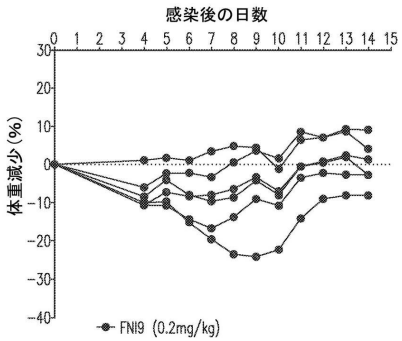


FIG. 48D(続き)

【図４９Ａ】

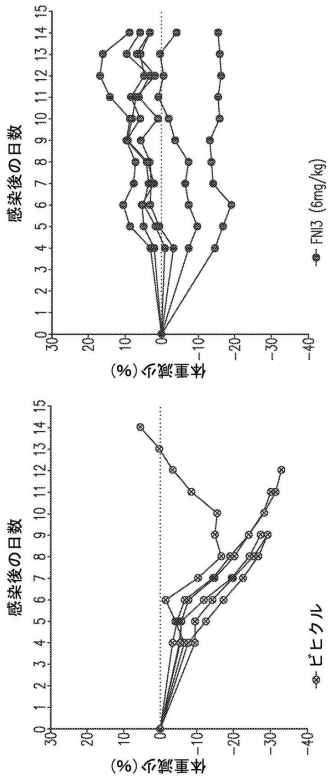


FIG. 49A

【図４９Ａ－１】

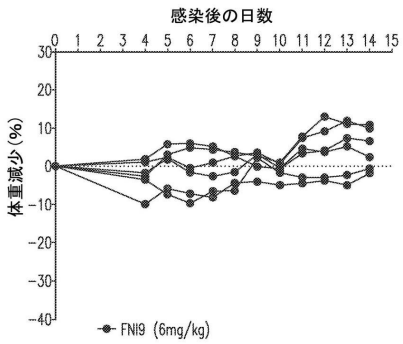


FIG. 49A(続き)

【図４９Ｂ】

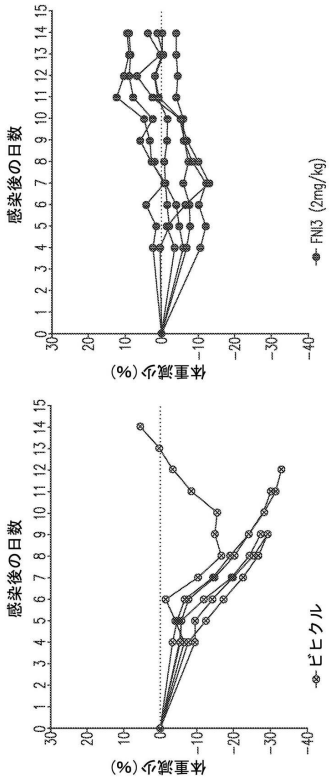


FIG. 49B

【図４９Ｂ－１】

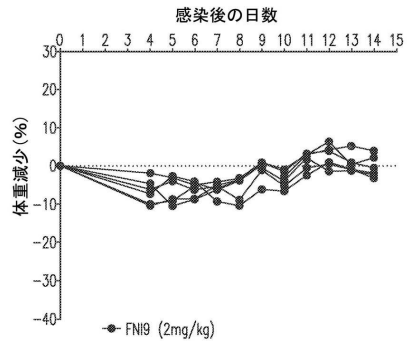


FIG. 49B(続き)

【図４９Ｃ】

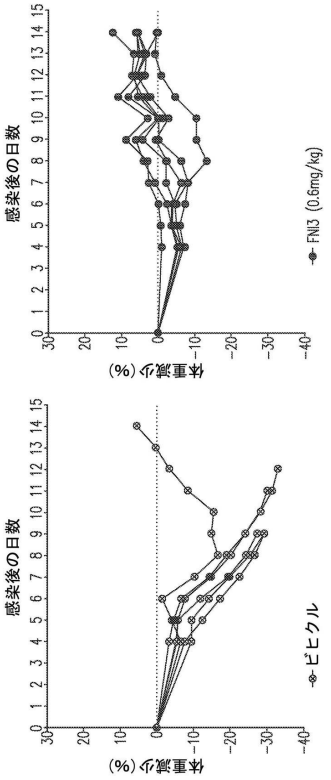


FIG. 49C

【図４９Ｃ－１】

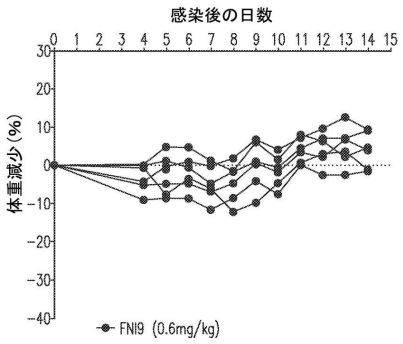


FIG. 49C(続き)

【図４９Ｄ】

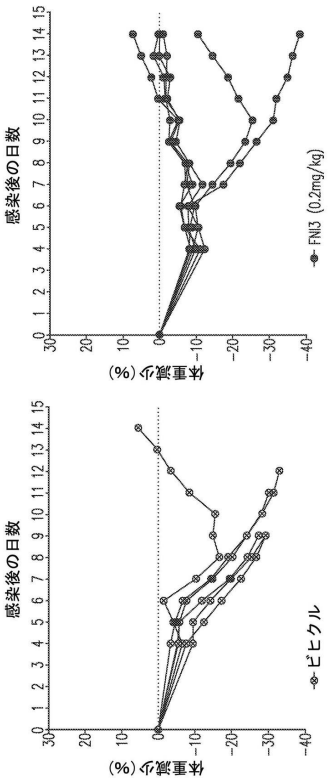


FIG. 49D

【図４９Ｄ－１】

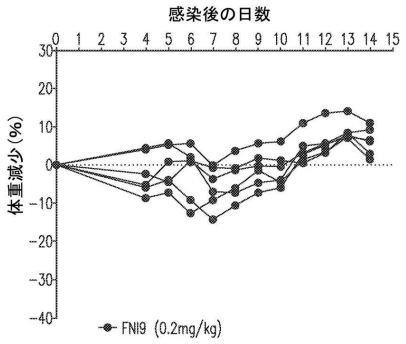


FIG. 49D(続き)

【図５０Ａ】

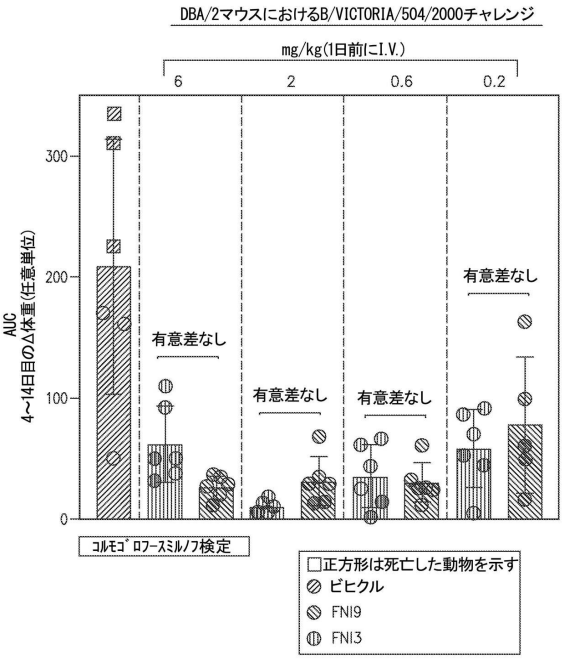


FIG. 50A

【図５０Ｂ】

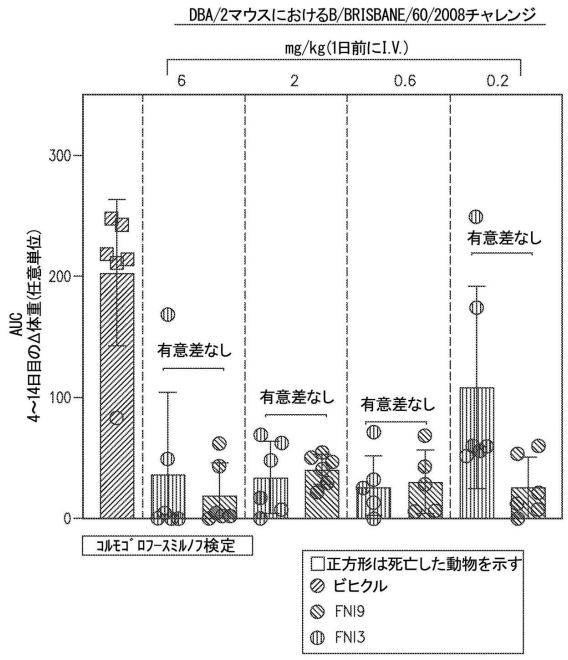


FIG. 50B

【図５１Ａ】

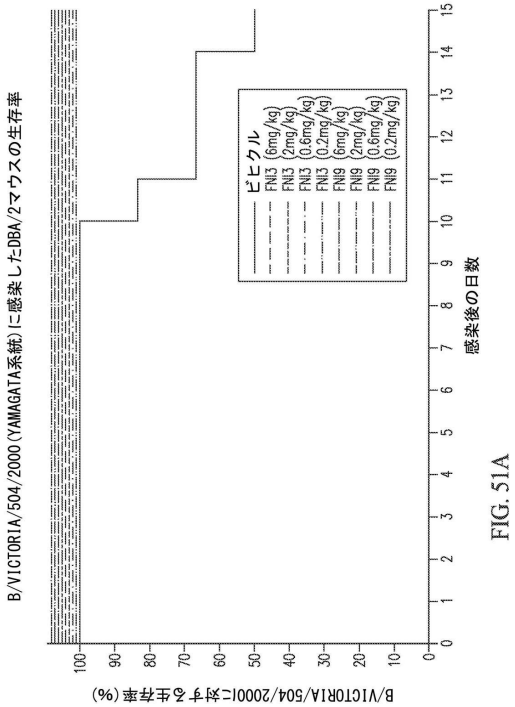


FIG. 51A

【図５１Ｂ】

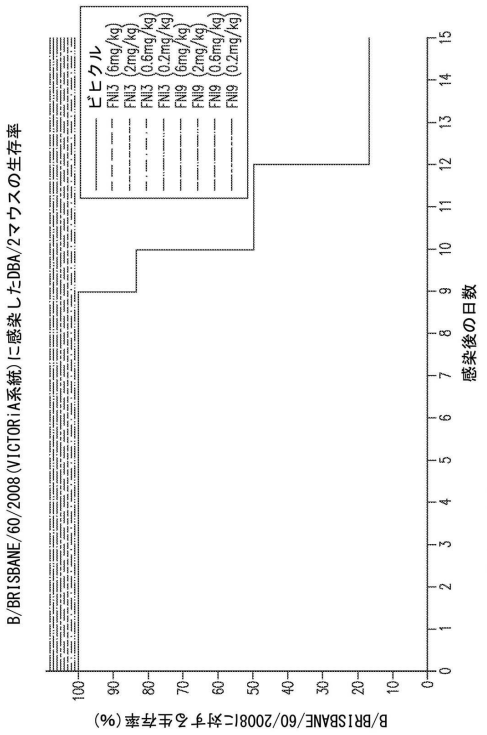


FIG. 51B

【図５２Ａ】

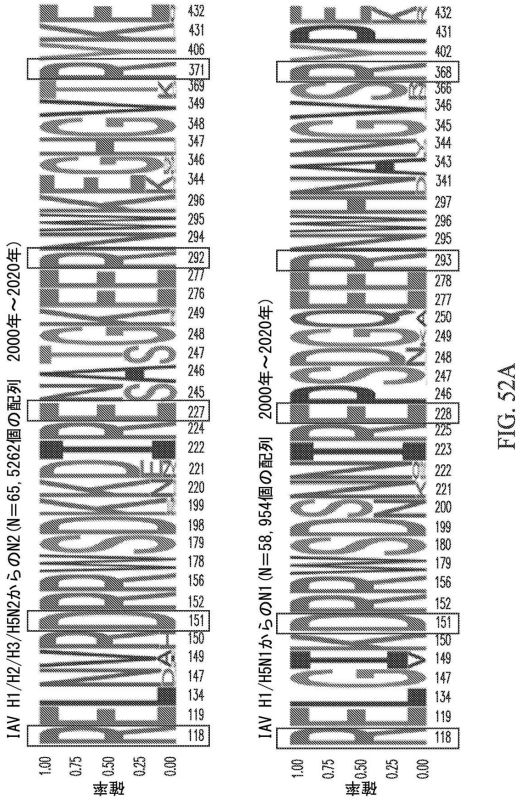


FIG. 52A

【図５２Ｂ】

N2上の主要な相互作用残基	FNI3 HCDR3上の対応する相互作用残基
R118	D107
D151	R106
E227	R106
R292	D107
R371	D107

酵素活性部位:

触媒性コアを形成してシアル酸と
直接接触する8個の機能的アミノ酸
(R118、D151、R152、R224、E276、R292、
R371、およびY406 - 全体を通じN2番号付け)

活性部位フレームワークを形成する
11個の構造アミノ酸(E119、R156、W178、
S179、D/N198、I222、E227、H274、E277、
D293、およびE425)

FIG. 52B

【図５３】

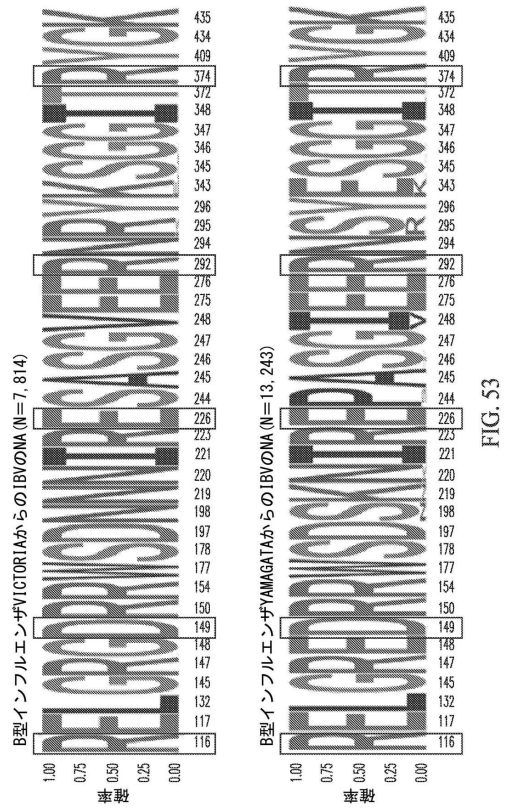


FIG. 53

【図５４Ａ】

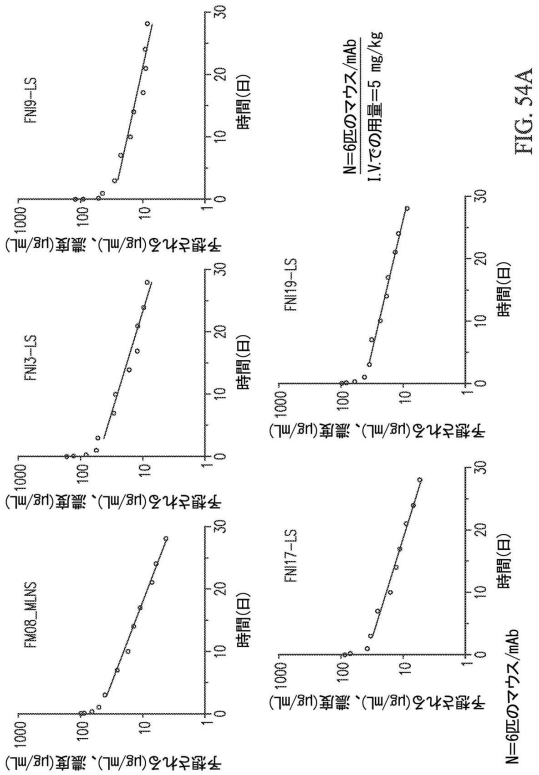


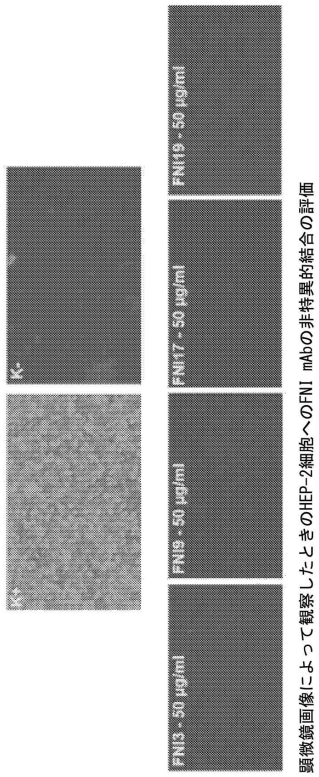
FIG. 54A

【図５４Ｂ】

	半減期（日）	AUC（日×μg/ml）	クリアランス（μg/ml）	体積（mL）
FM08_MLNS	7.56 ± 0.55	537.46 ± 92.58	1.671 ± 0.28	32.71 ± 9.08
FNI3-LS	9.12 ± 0.75	712.32 ± 56.41	1.088 ± 0.05	14.31 ± 1.374
FNI9-LS	13.37 ± 1.52	527.46 ± 75.92	1.47 ± 0.19	16.16 ± 3.09
FNI17-LS	8.86 ± 0.57	551.38 ± 74.42	1.24 ± 0.23	16.02 ± 3.88
FNI19-LS	11.57 ± 0.63	548.47 ± 77.01	1.512 ± 0.27	25.18 ± 4.10

FIG. 54B

【図５５】



顕微鏡画像によって観察したときのHEP-2細胞へのFNI mAbの非特異的結合の評価

FIG. 55

【図５６Ａ】

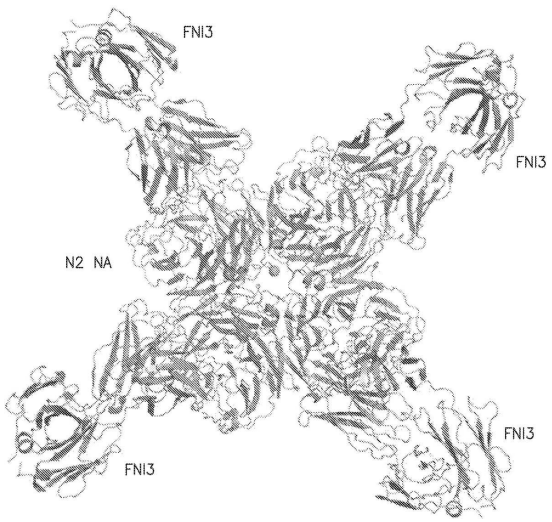


FIG. 56A

【図５６Ｂ】

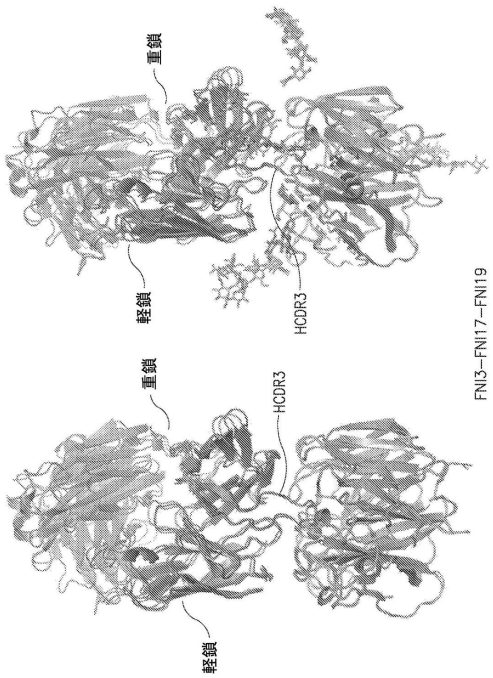


FIG. 56B

【図５６Ｃ】

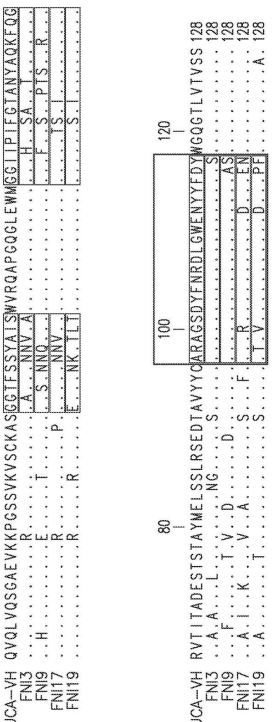


FIG. 56C

【図５７Ａ】

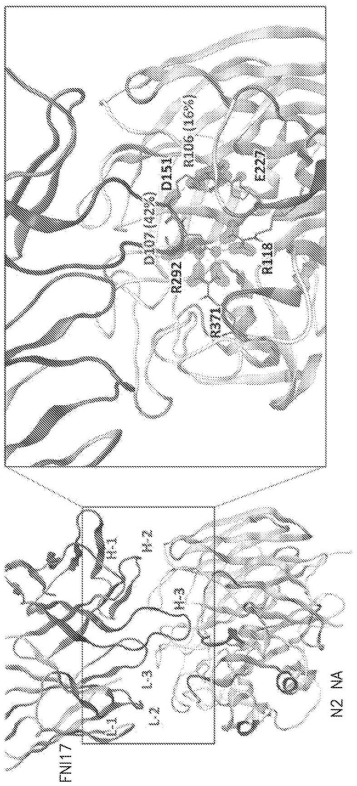


FIG. 57A

【図５７Ｂ】

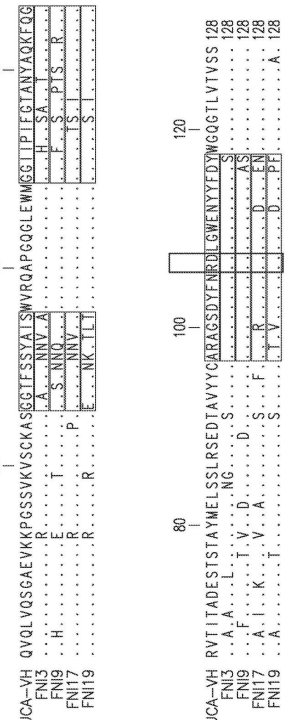


FIG. 57B

【図５８】

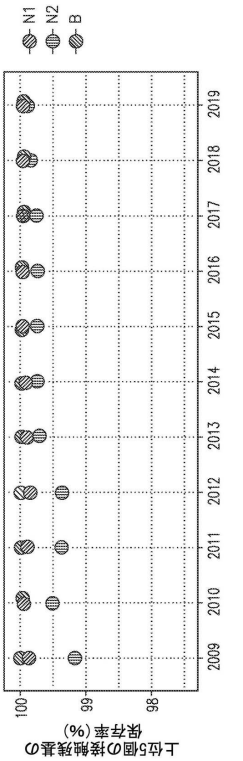
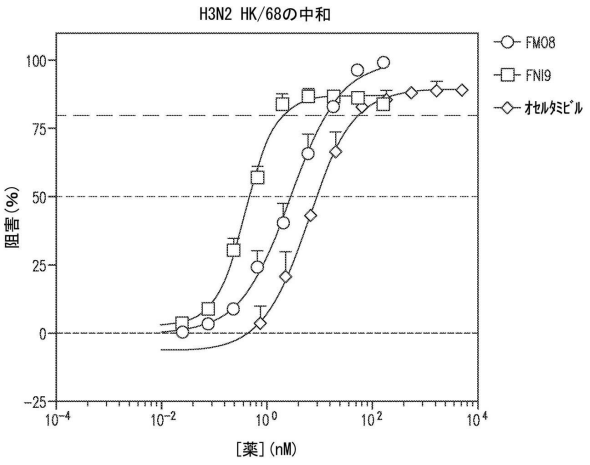


FIG. 58

【図５９】



	FM08	FNI9	オセルタミビル
EC50 (nM)	2.87	0.47	8.82
EC80 (nM)	13.45	2.06	56.17
最大阻害率(%)	100	86	89

FIG. 59

【図６０】

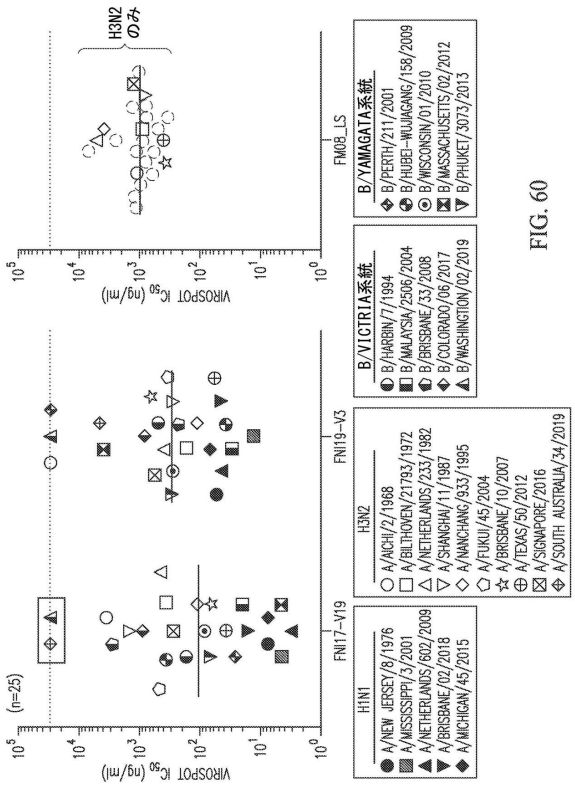


FIG. 60

【図６１】

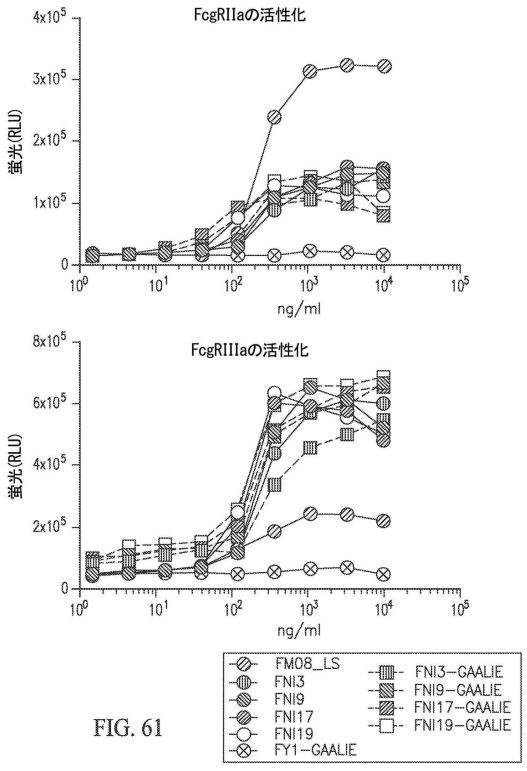


FIG. 61

【図６２】

EXP-A	EXP-B	治療	インフルエンザ感染	エンドポイント
		ビヒクル対照	A/PUERTO RICO/8/34	体重、死亡率
FNI3-LS	FM08-LS	6 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
		2 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
		0.6 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
		0.2 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
FNI9-LS		6 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
		2 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
		0.6 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
		0.2 mg/kg	A/PUERTO RICO/8/34	
		合計54匹のマウス		
		ビヒクル対照	A/HONG KONG/8/68	体重、死亡率
FNI3-LS	FM08-LS	6 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
		2 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
		0.6 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
		0.2 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
FNI9-LS		6 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
		2 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
		0.6 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
		0.2 mg/kg	A/HONG KONG/8/68	
		合計54匹のマウス		

FIG. 62

【図６３Ａ】

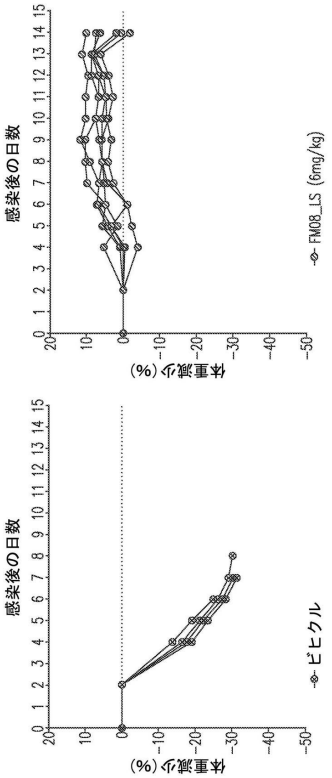


FIG. 63A

【図６３Ｂ】

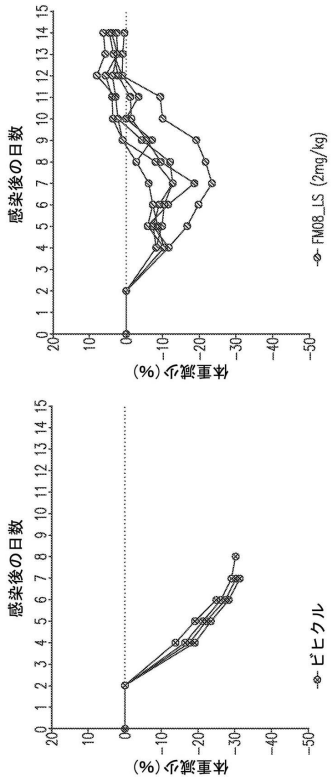


FIG. 63B

【図６３Ｃ】

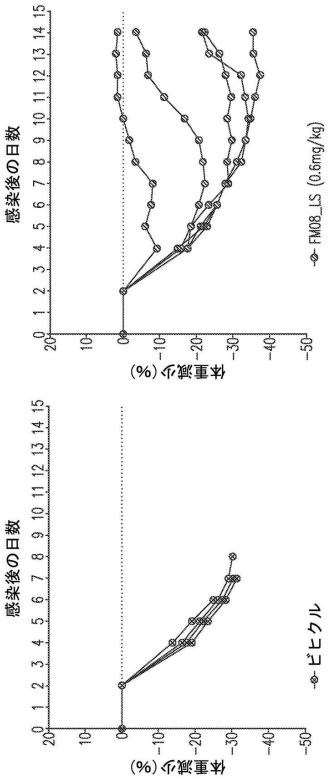


FIG. 63C

【図６３Ｄ】

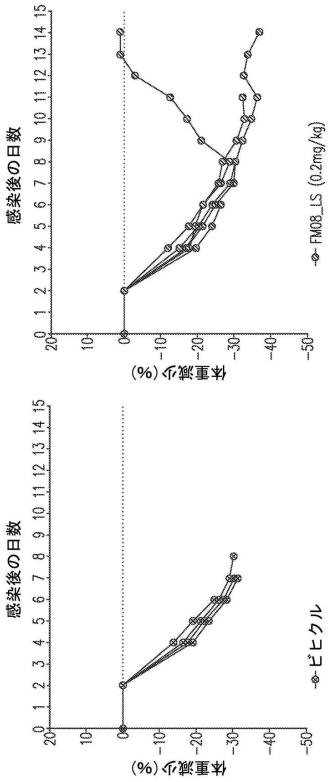


FIG. 63D

【図６４Ａ】

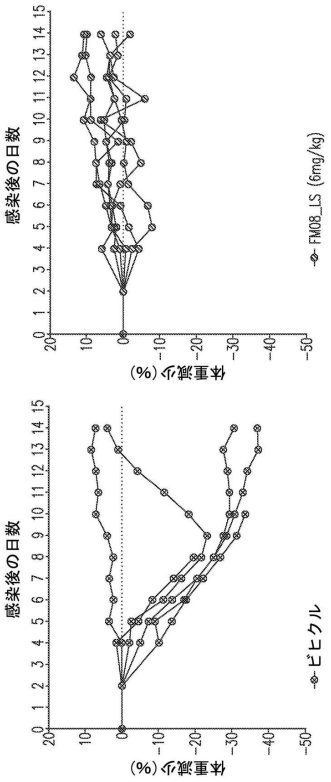


FIG. 64A

【図６４Ｂ】

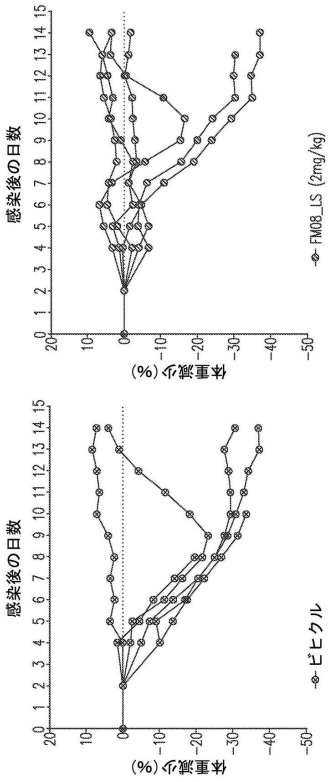


FIG. 64B

【図６４Ｃ】

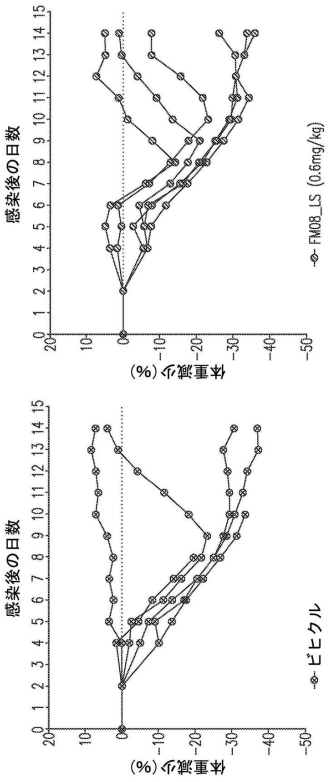


FIG. 64C

【図６４Ｄ】

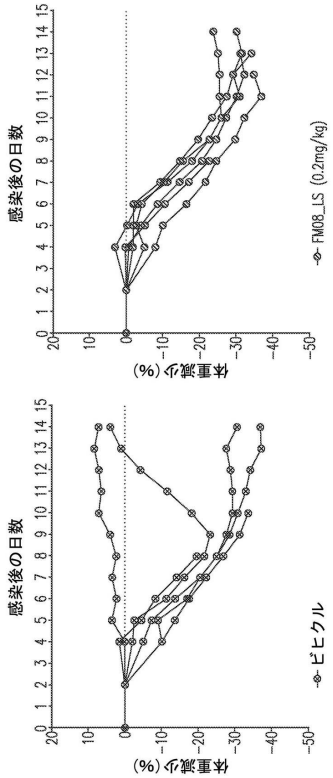


FIG. 64D

【図６５】

治療群	用量	N
ビヒクル	–	6
FM08_LS	1mg/kg	6
FM08_LS	0.5mg/kg	6
FM08_LS	0.25mg/kg	6
FM08_LS	0.125mg/kg	6
FNI17-LS	1mg/kg	6
FNI17-LS	0.5mg/kg	6
FNI17-LS	0.25mg/kg	6
FNI17-LS	0.125mg/kg	6

FIG. 65

【図６６Ａ】

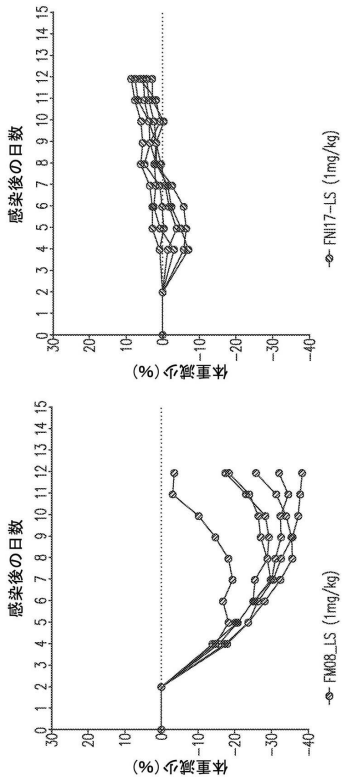


FIG. 66A

【図６６Ｂ】

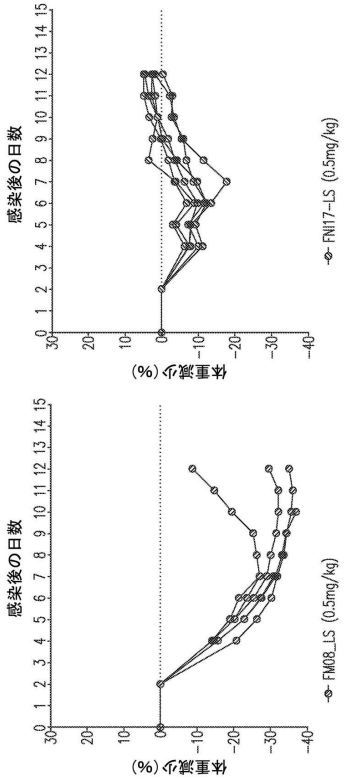


FIG. 66B

【図６６Ｃ】

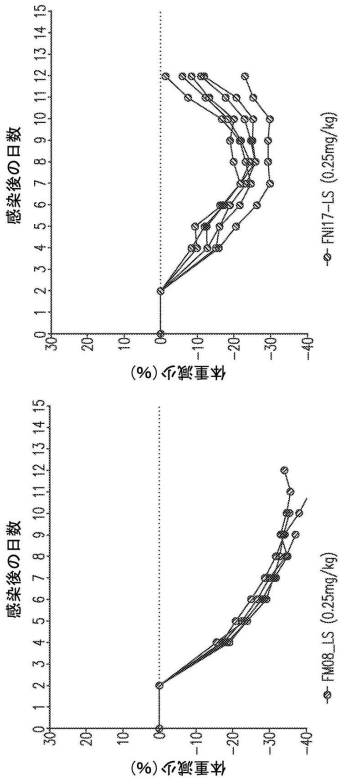


FIG. 66C

【図６６Ｄ】

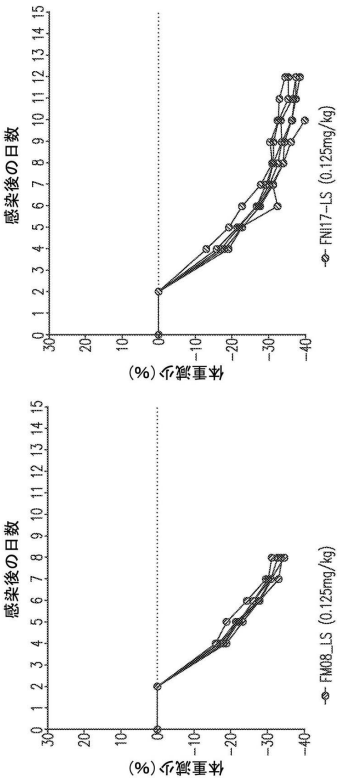


FIG. 66D

【図６７】

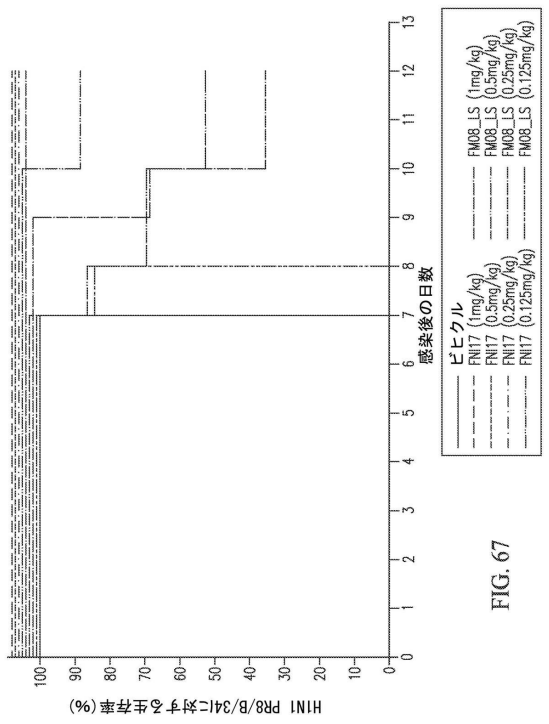


FIG. 67

【図６８】

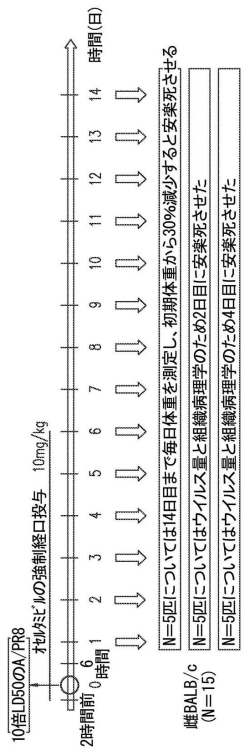


FIG. 68

【図６９】

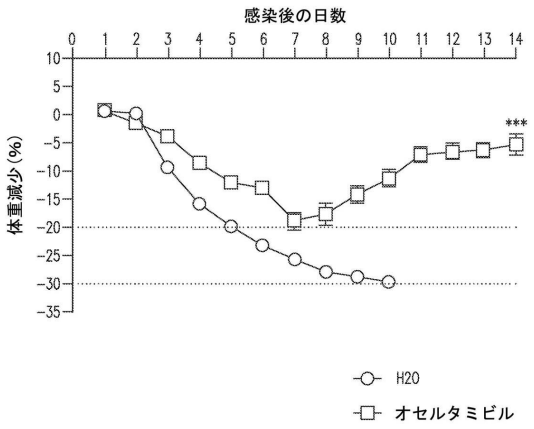


FIG. 69

【図７０】

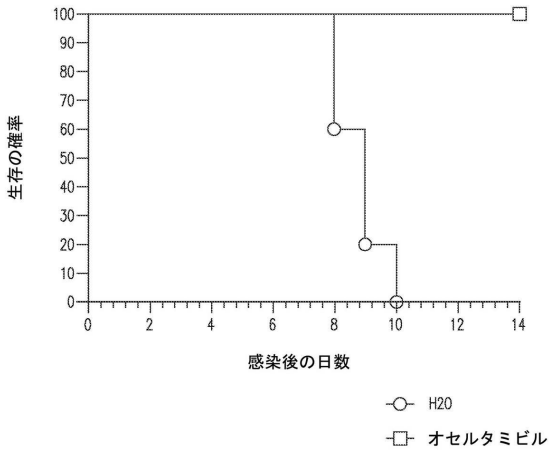


FIG. 70

【図７１】

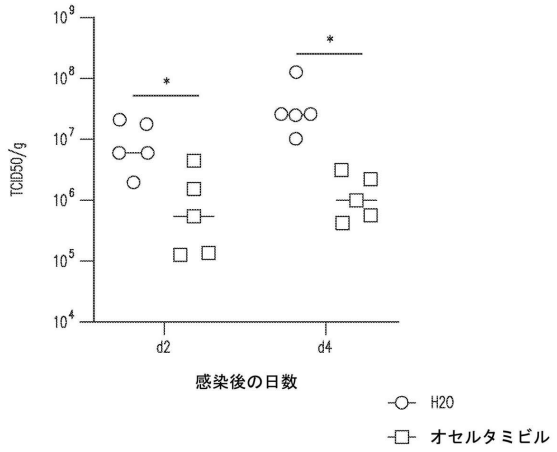


FIG. 71

【図７２Ａ】

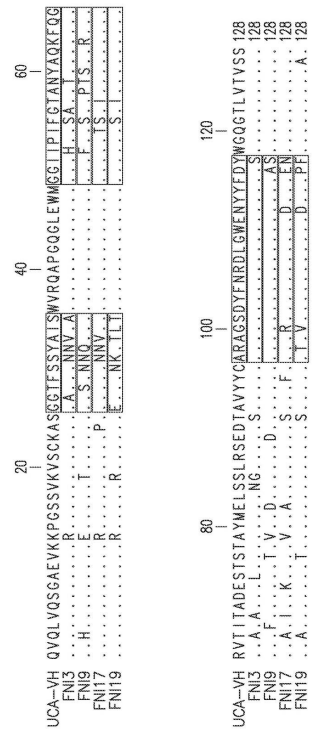


FIG. 72A

【図７２Ｂ】

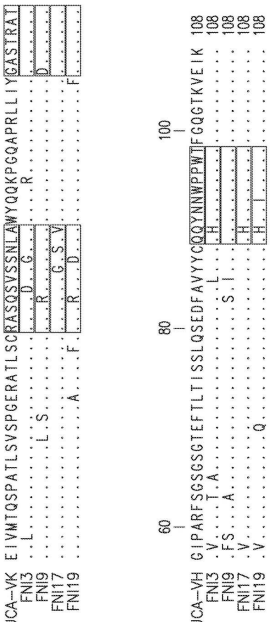


FIG. 72B

【図７３Ａ】

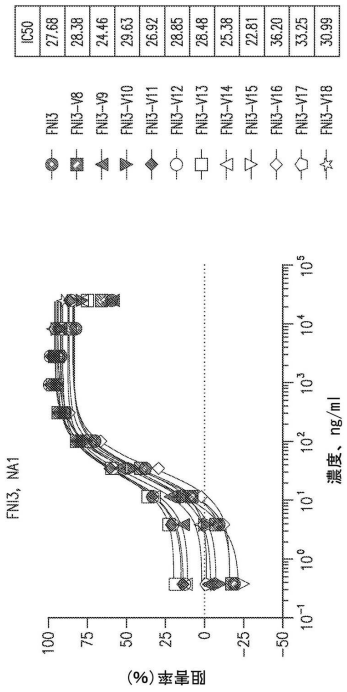


FIG. 73A

【図７３Ｂ】

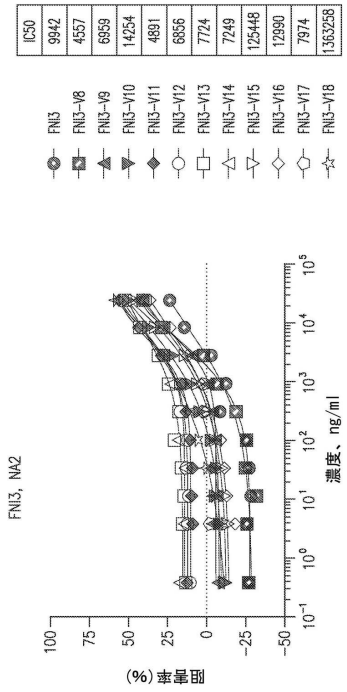


FIG. 73B

【図７３Ｃ】

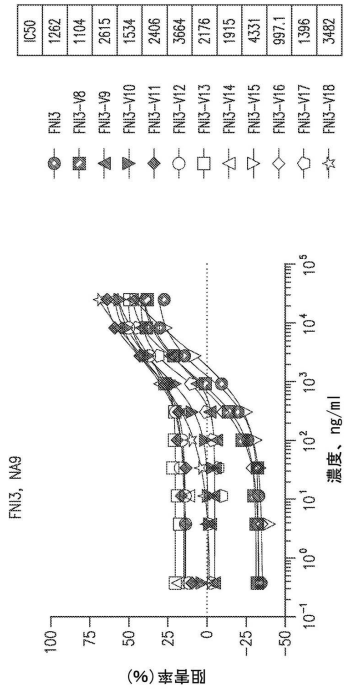


FIG. 73C

【図７３Ｄ】

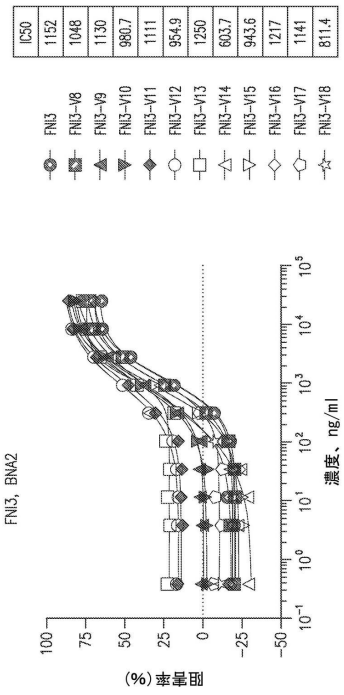


FIG. 73D

【図７３Ｅ】

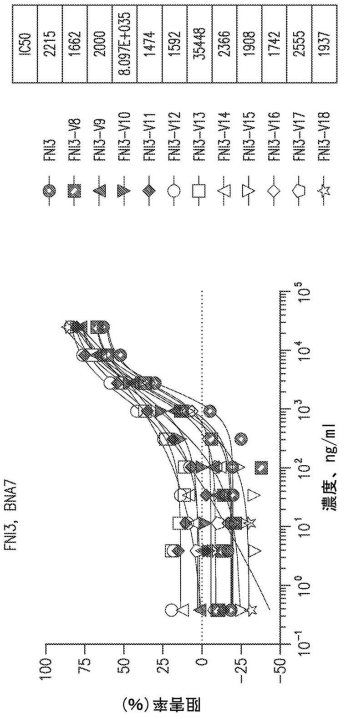


FIG. 73E

【図７４Ａ】

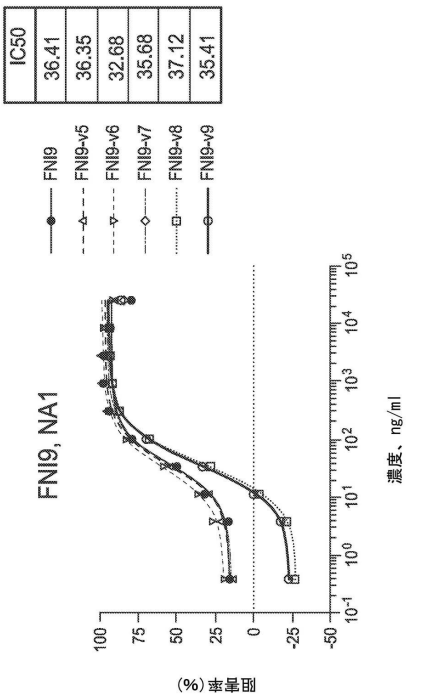


FIG. 74A

【図７４Ｂ】

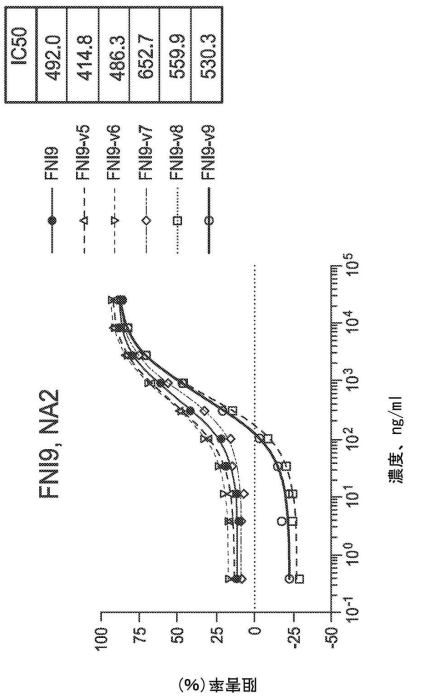


FIG. 74B

【図７４Ｃ】

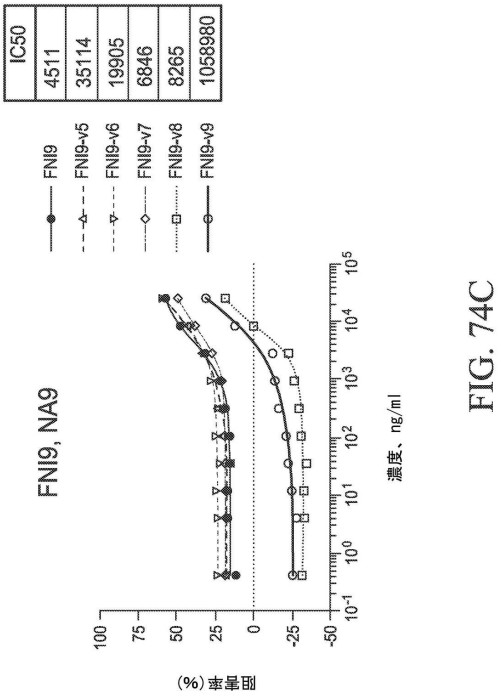


FIG. 74C

【図７４Ｄ】

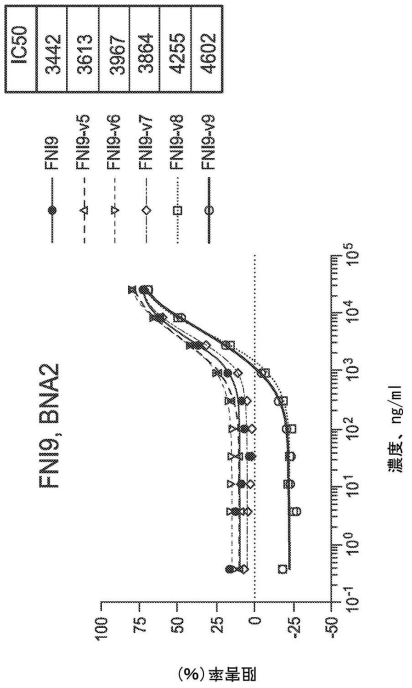


FIG. 74D

【図７４Ｅ】

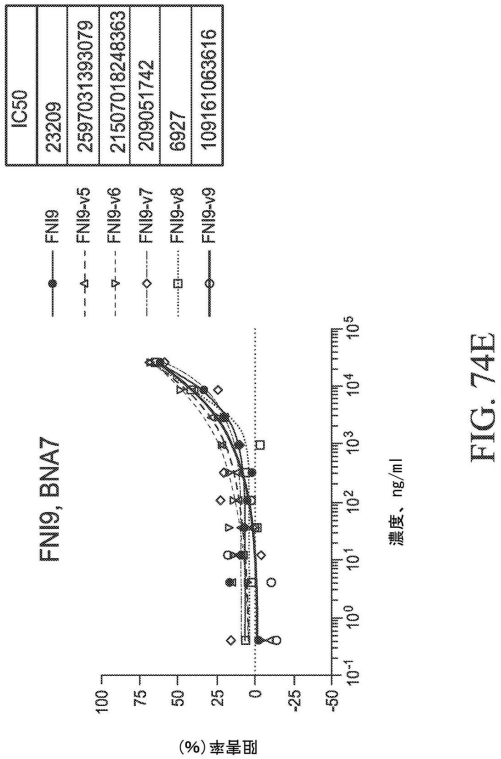


FIG. 74E

【図７５Ａ】

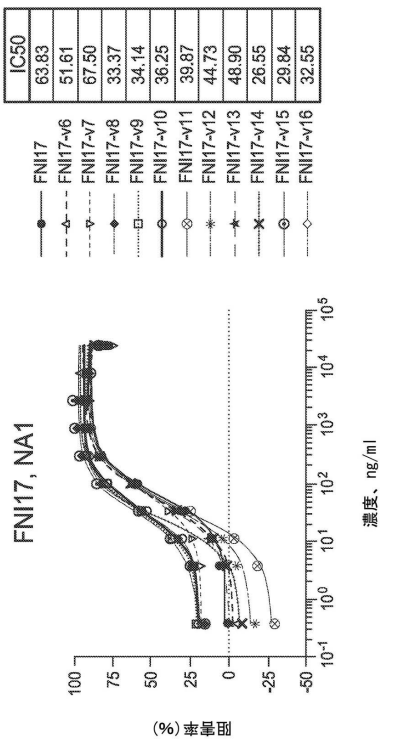


FIG. 75A

【図７５Ｂ】

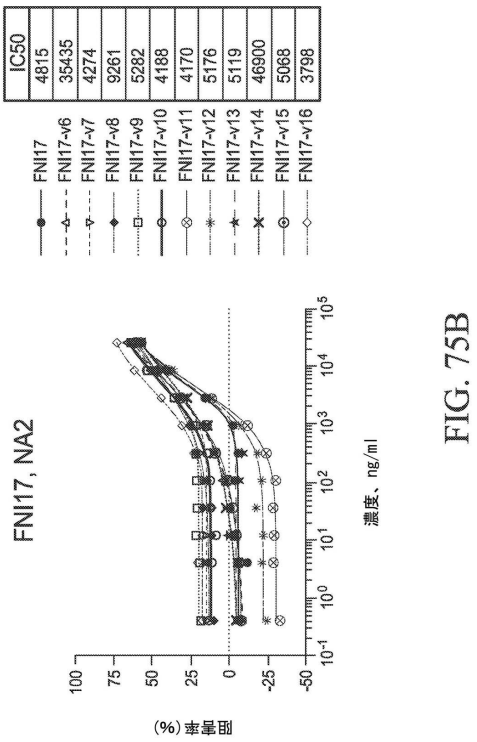


FIG. 75B

【図７５Ｃ】

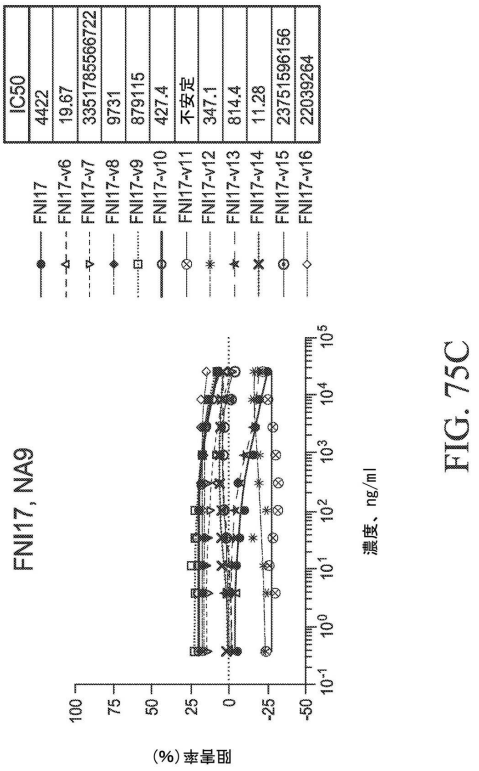


FIG. 75C

【図７５Ｄ】

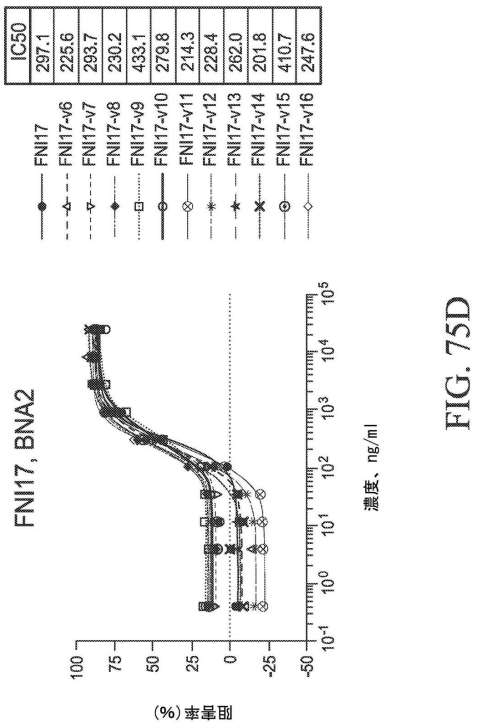


FIG. 75D

【図７５Ｅ】

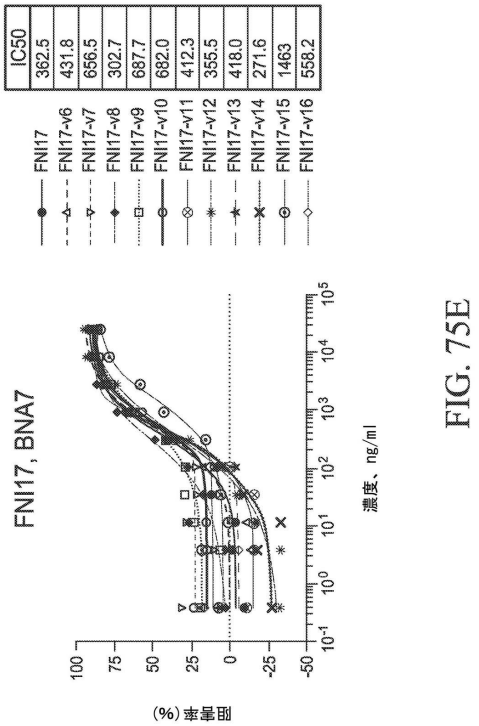


FIG. 75E

【図７６Ａ】

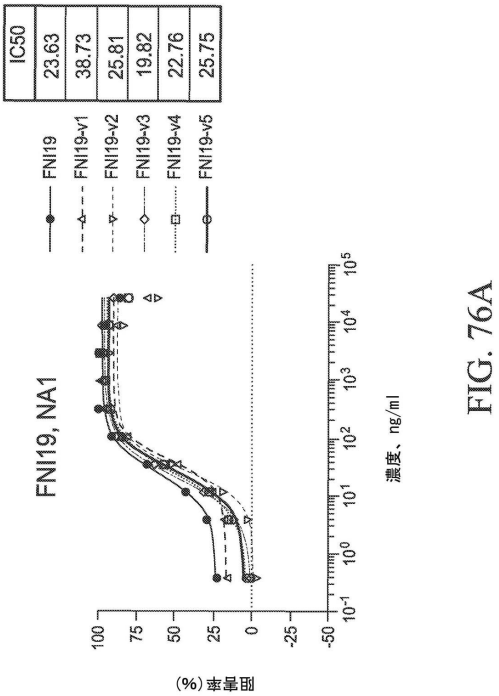


FIG. 76A

【図７６Ｂ】

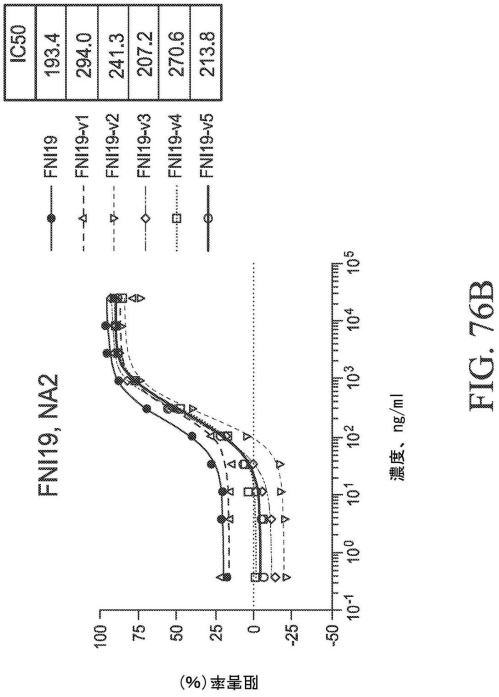


FIG. 76B

【図７６Ｃ】

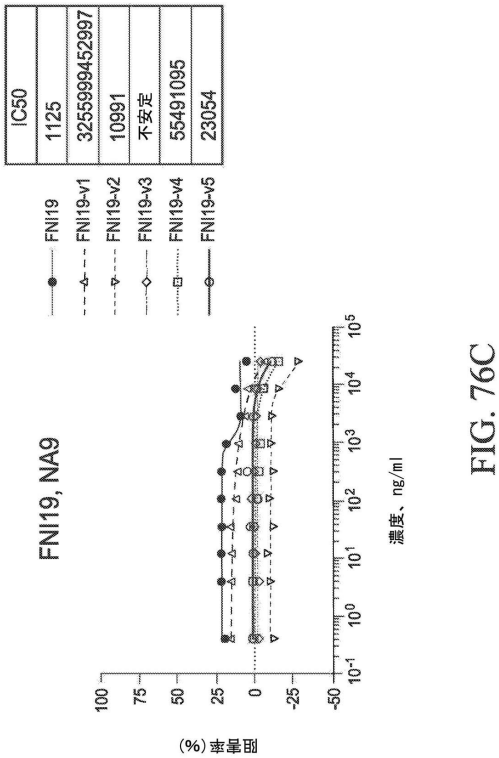


FIG. 76C

【図７６Ｄ】

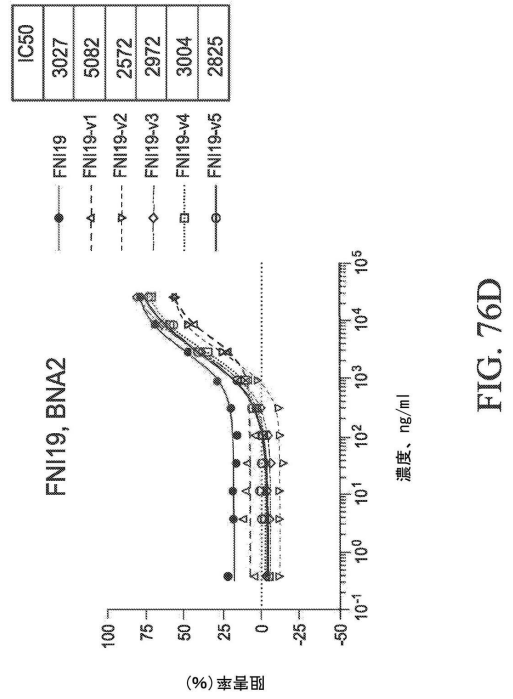


FIG. 76D

【図７６Ｅ】

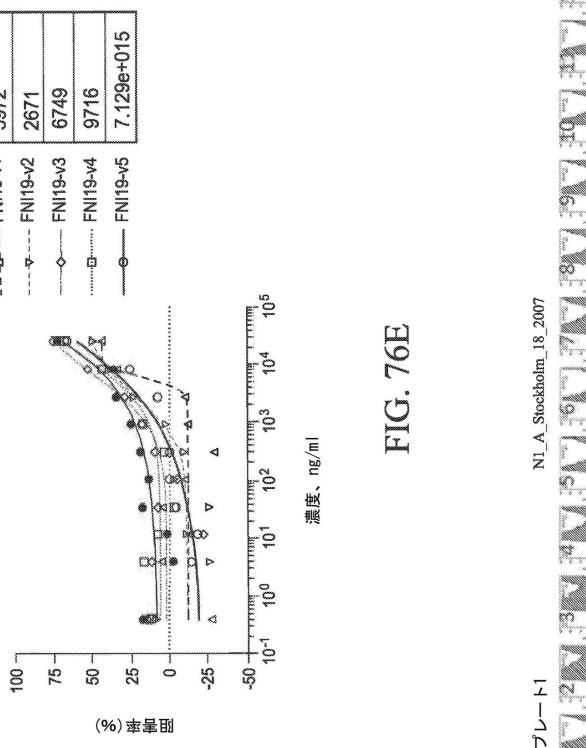


FIG. 76E

【図７７Ａ】

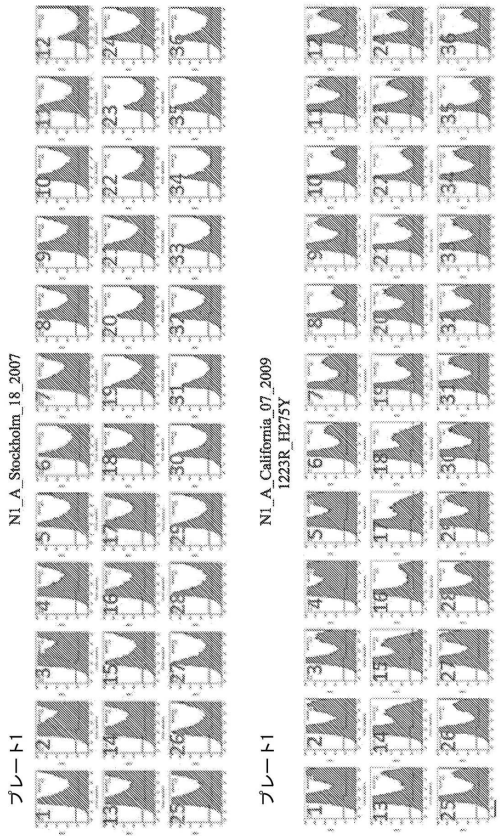
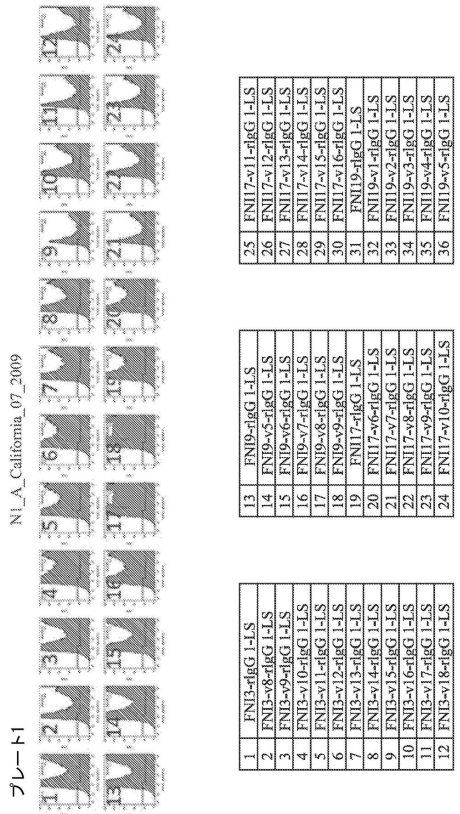


FIG. 77A

【図７７Ａ－１】



1	FNI3-rigG 1-LS
2	FNI3-v8-rigG 1-LS
3	FNI3-v9-rigG 1-LS
4	FNI3-v10-rigG 1-LS
5	FNI3-v11-rigG 1-LS
6	FNI3-v12-rigG 1-LS
7	FNI3-v13-rigG 1-LS
8	FNI3-v14-rigG 1-LS
9	FNI3-v15-rigG 1-LS
10	FNI3-v16-rigG 1-LS
11	FNI3-v17-rigG 1-LS
12	FNI3-v18-rigG 1-LS

13	FNI9-rigG 1-LS
14	FNI9-v5-rigG 1-LS
15	FNI9-v6-rigG 1-LS
16	FNI9-v7-rigG 1-LS
17	FNI9-v8-rigG 1-LS
18	FNI9-v9-rigG 1-LS
19	FNI17-rigG 1-LS
20	FNI17-v6-rigG 1-LS
21	FNI17-v7-rigG 1-LS
22	FNI17-v8-rigG 1-LS
23	FNI17-v9-rigG 1-LS
24	FNI17-v10-rigG 1-LS

25	FNI17-v11-rigG 1-LS
26	FNI17-v12-rigG 1-LS
27	FNI17-v13-rigG 1-LS
28	FNI17-v14-rigG 1-LS
29	FNI17-v15-rigG 1-LS
30	FNI17-v16-rigG 1-LS
31	FNI19-rigG 1-LS
32	FNI19-v1-rigG 1-LS
33	FNI19-v2-rigG 1-LS
34	FNI19-v3-rigG 1-LS
35	FNI19-v4-rigG 1-LS
36	FNI19-v5-rigG 1-LS

FIG. 77A (続き)

【図７７Ｂ】

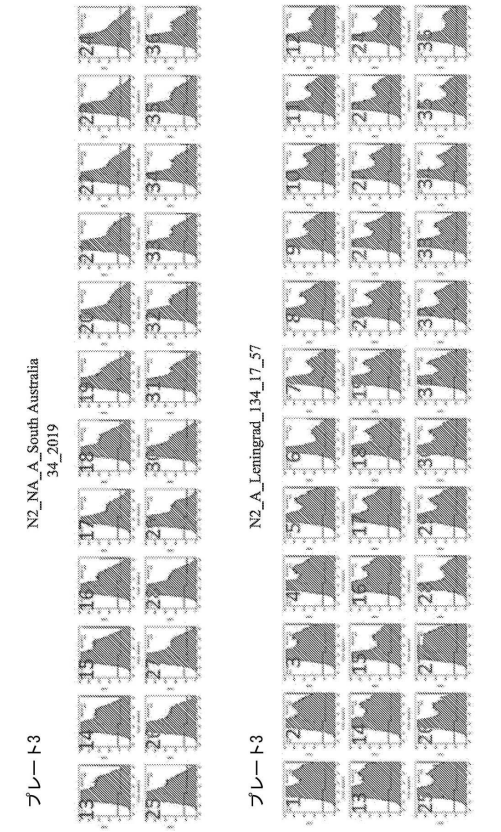
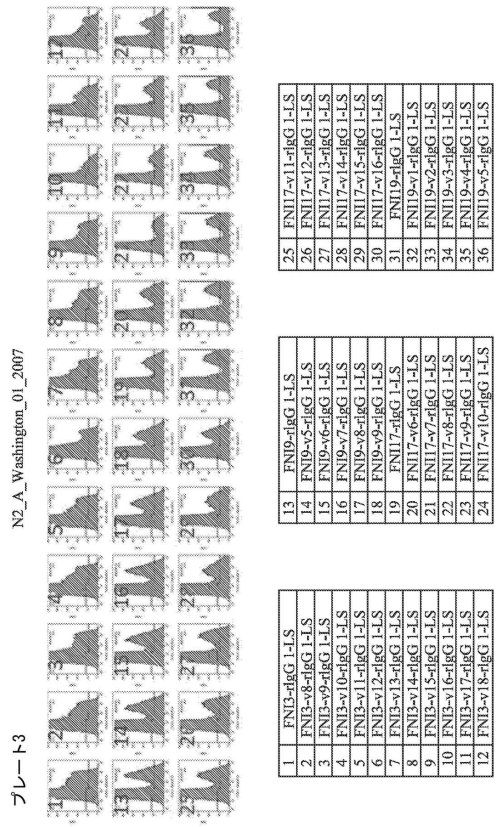


FIG. 77B

【図７７Ｂ－１】



1	FNI3-rIgG 1-LS
2	FNI3-v8-rIgG 1-LS
3	FNI3-v9-rIgG 1-LS
4	FNI3-v10-rIgG 1-LS
5	FNI3-v11-rIgG 1-LS
6	FNI3-v12-rIgG 1-LS
7	FNI3-v13-rIgG 1-LS
8	FNI3-v14-rIgG 1-LS
9	FNI3-v15-rIgG 1-LS
10	FNI3-v16-rIgG 1-LS
11	FNI3-v17-rIgG 1-LS
12	FNI3-v18-rIgG 1-LS

13	FNI9-rIgG 1-LS
14	FNI9-v5-rIgG 1-LS
15	FNI9-v6-rIgG 1-LS
16	FNI9-v7-rIgG 1-LS
17	FNI9-v8-rIgG 1-LS
18	FNI9-v9-rIgG 1-LS
19	FNI17-rIgG 1-LS
20	FNI17-v6-rIgG 1-LS
21	FNI17-v7-rIgG 1-LS
22	FNI17-v8-rIgG 1-LS
23	FNI17-v9-rIgG 1-LS
24	FNI17-v10-rIgG 1-LS

25	FNI17-v11-rIgG 1-LS
26	FNI17-v12-rIgG 1-LS
27	FNI17-v13-rIgG 1-LS
28	FNI17-v14-rIgG 1-LS
29	FNI17-v15-rIgG 1-LS
30	FNI17-v16-rIgG 1-LS
31	FNI19-rIgG 1-LS
32	FNI19-v1-rIgG 1-LS
33	FNI19-v2-rIgG 1-LS
34	FNI19-v3-rIgG 1-LS
35	FNI19-v4-rIgG 1-LS
36	FNI19-v5-rIgG 1-LS

FIG. 77B (続き)

【図７７Ｃ】

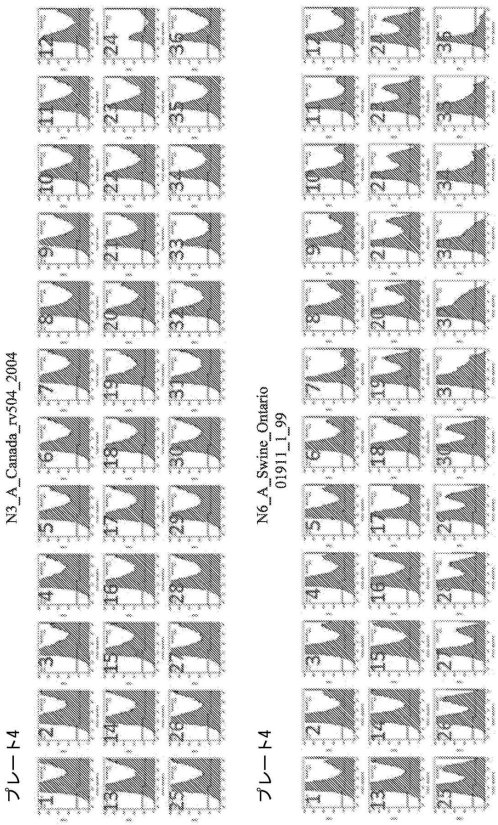
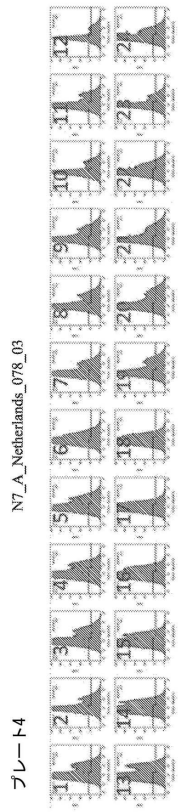


FIG. 77C

【図７７Ｃ－１】



1	FNI3-rIgG 1-LS
2	FNI3-v8-rIgG 1-LS
3	FNI3-v9-rIgG 1-LS
4	FNI3-v10-rIgG 1-LS
5	FNI3-v11-rIgG 1-LS
6	FNI3-v12-rIgG 1-LS
7	FNI3-v13-rIgG 1-LS
8	FNI3-v14-rIgG 1-LS
9	FNI3-v15-rIgG 1-LS
10	FNI3-v16-rIgG 1-LS
11	FNI3-v17-rIgG 1-LS
12	FNI3-v18-rIgG 1-LS

13	FNI9-rIgG 1-LS
14	FNI9-v5-rIgG 1-LS
15	FNI9-v6-rIgG 1-LS
16	FNI9-v7-rIgG 1-LS
17	FNI9-v8-rIgG 1-LS
18	FNI9-v9-rIgG 1-LS
19	FNI17-rIgG 1-LS
20	FNI17-v6-rIgG 1-LS
21	FNI17-v7-rIgG 1-LS
22	FNI17-v8-rIgG 1-LS
23	FNI17-v9-rIgG 1-LS
24	FNI17-v10-rIgG 1-LS

25	FNI17-v11-rIgG 1-LS
26	FNI17-v12-rIgG 1-LS
27	FNI17-v13-rIgG 1-LS
28	FNI17-v14-rIgG 1-LS
29	FNI17-v15-rIgG 1-LS
30	FNI17-v16-rIgG 1-LS
31	FNI19-rIgG 1-LS
32	FNI19-v1-rIgG 1-LS
33	FNI19-v2-rIgG 1-LS
34	FNI19-v3-rIgG 1-LS
35	FNI19-v4-rIgG 1-LS
36	FNI19-v5-rIgG 1-LS

FIG. 77C (続き)

【図７７Ｄ】

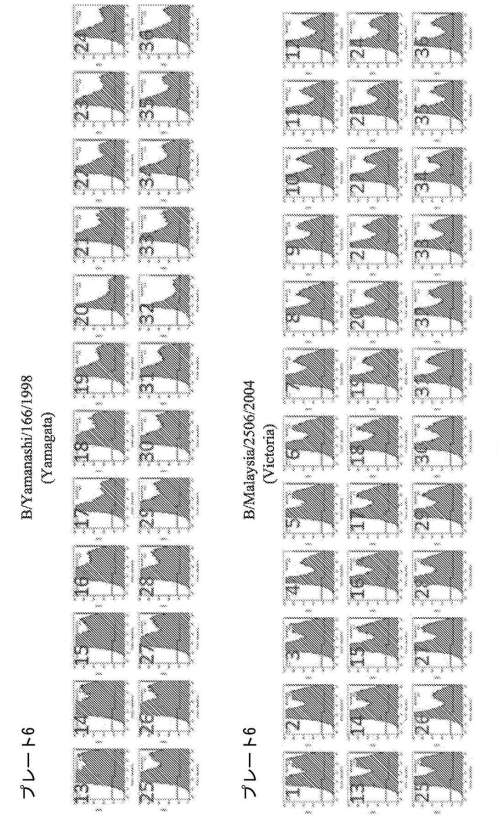


FIG. 77D

【図７７Ｄ－１】

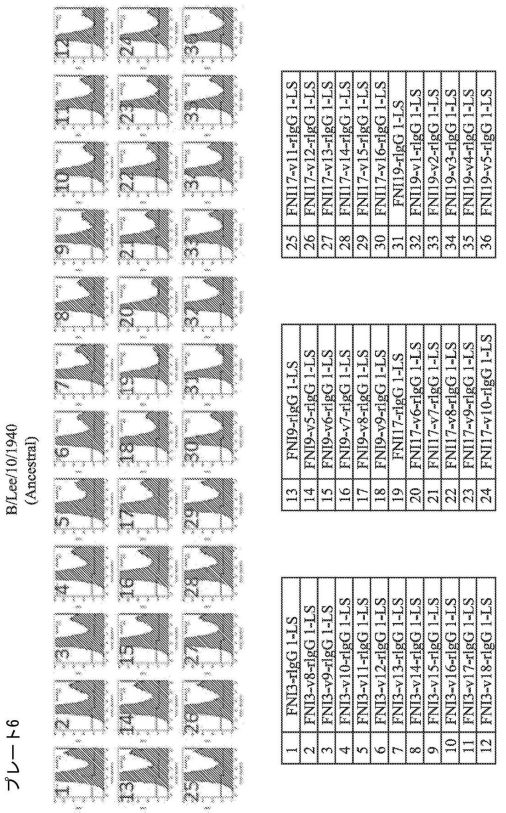


FIG. 77D (続き)

【図７８Ａ】

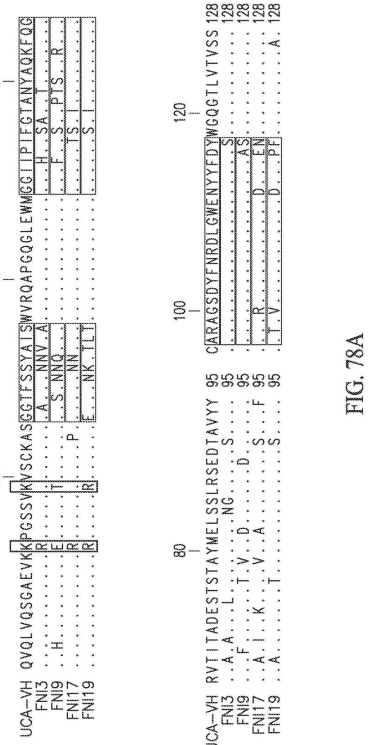


FIG. 78A

【図７８Ｂ】

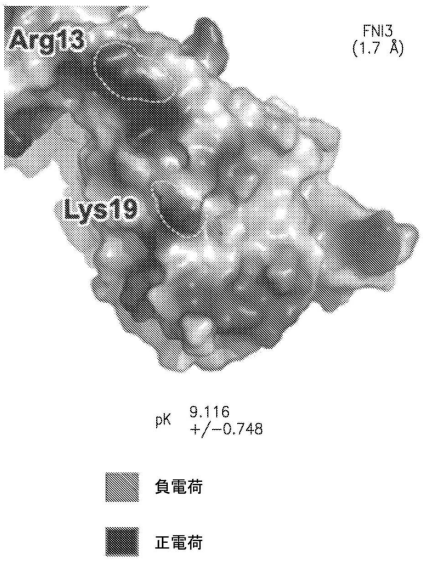


FIG. 78B

【図７８Ｃ】

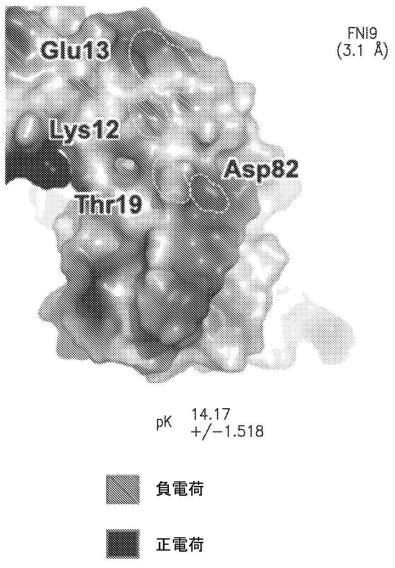


FIG. 78C

【図７８Ｄ】

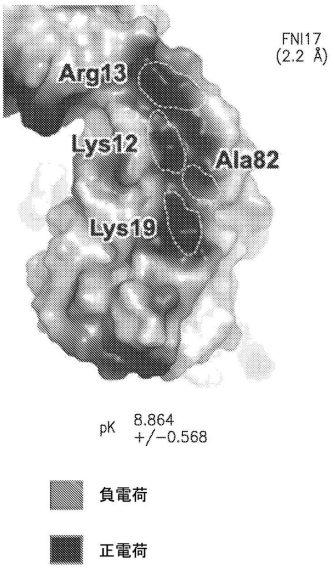


FIG. 78D

【図７８Ｅ】

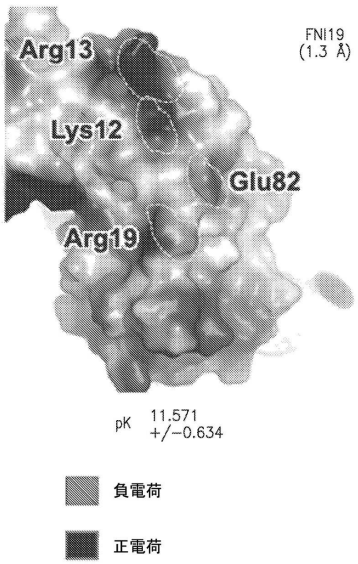


FIG. 78E

【図７９Ａ】

		半減期（日）	AUC（日×μg/ml）	クリアランス（ml/日）	体積（mL）
PK1	FNI17−LS	8.86 ± 0.57	551.38 ± 74.42	1.24 ± 0.23	16.02 ± 3.88
	FNI19−LS	11.75 ± 0.63	548.47 ± 77.01	1.51 ± 0.27	25.18 ± 4.10
PK2	FNI17−V19−LS	14.88 ± 3.27	582.60 ± 99.63	1.80 ± 0.25	39.02 ± 11.07
	FNI19−V3−LS	14.40 ± 2.13	732.05 ± 112.48	1.84 ± 0.25	38.53 ± 8.65

i.v注射 − 5mg/Kg

FIG. 79A

【図７９Ｂ】

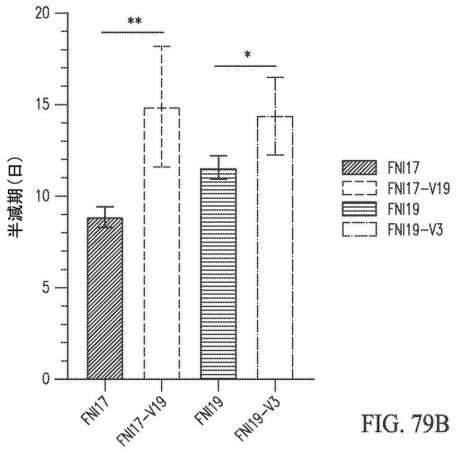


FIG. 79B

【図８０】

群	治療	インフルエンザ感染	エンドポイント
対照	ビヒクル対照	A/Puerto Rico/8/34	3/4日目肺PFU
FNI17-v19-rIgG1-LS	9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	3 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	0.9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	0.3 mg/kg		
オセルタミビル	10 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-GRLR	9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-GRLR	0.3 mg/kg		
N=6匹のマウス/群（合計48匹のマウス）			
対照	ビヒクル対照	A/Hong Kong/8/68	3/4日目肺PFU
FNI17-v19-rIgG1-LS	9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	3 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	0.9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	0.3 mg/kg		
オセルタミビル	10 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-GRLR	9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-GRLR	0.3 mg/kg		
N=6匹のマウス/群（合計48匹のマウス）			
対照	ビヒクル対照	B/Victoria/504/2000	3/4日目肺PFU
FNI17-v19-rIgG1-LS	9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	3 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	0.9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	0.3 mg/kg		
オセルタミビル	10 mg/kg		
N=6匹のマウス/群（合計36匹のマウス）			
対照	ビヒクル対照	B/Brisbane/60/2008	3/4日目肺PFU
FNI17-v19-rIgG1-LS	9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	3 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	0.9 mg/kg		
FNI17-v19-rIgG1-LS	0.3 mg/kg		
オセルタミビル	10 mg/kg		
N=6匹のマウス/群（合計36匹のマウス）			

FIG. 80

【図８１Ａ】

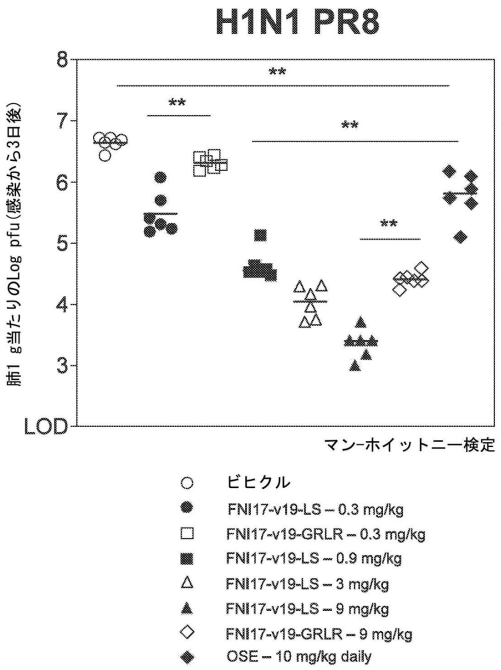


FIG. 81A

【図８１Ｂ】

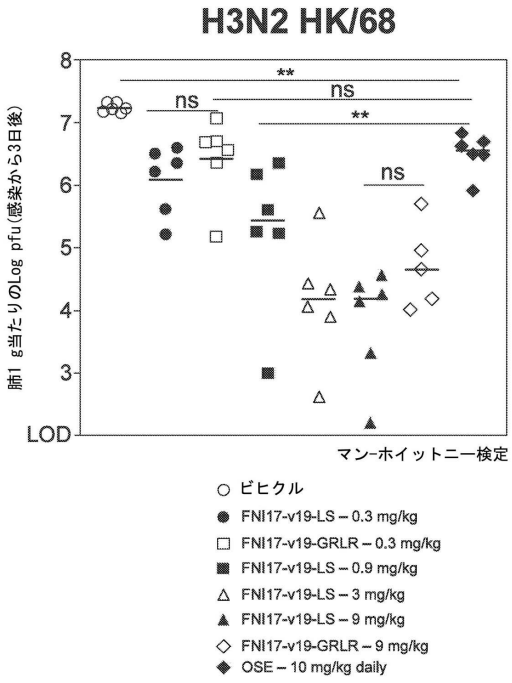


FIG. 81B

【図８１Ｃ】

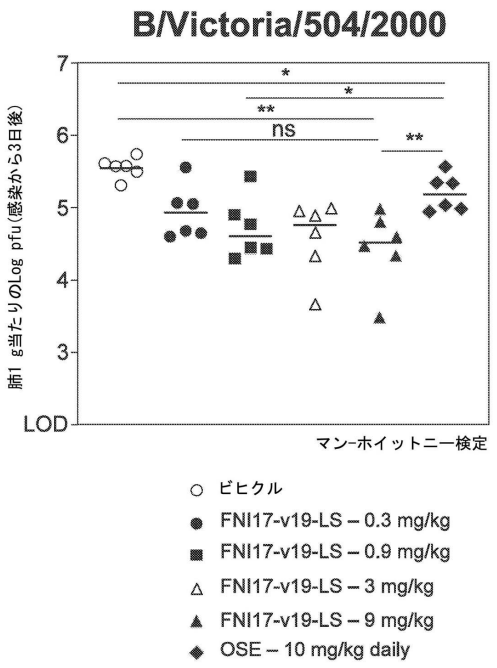


FIG. 81C

【図８１Ｄ】

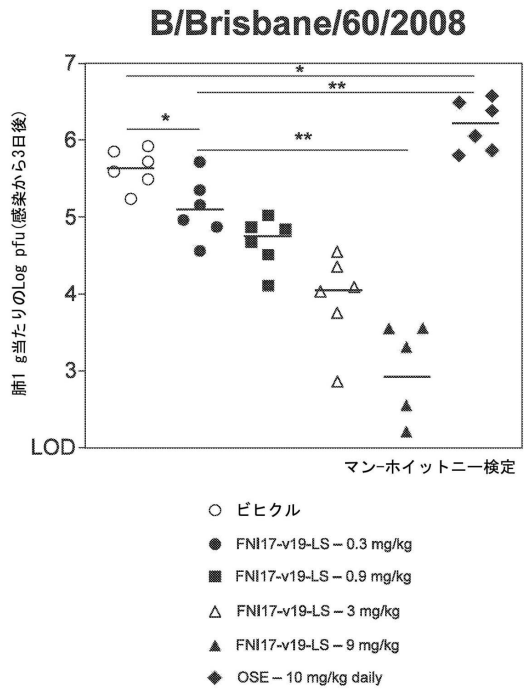


FIG. 81D

【図８２】

設定	予防
年齢範囲	7～11週齢
mAb送達	I.V.
注射/時期	1回/1日前
ウイルス	H1N1 PR8
感染経路	I.N.
ウイルス投入量	5倍LD50

FIG. 82

【図８３Ａ】

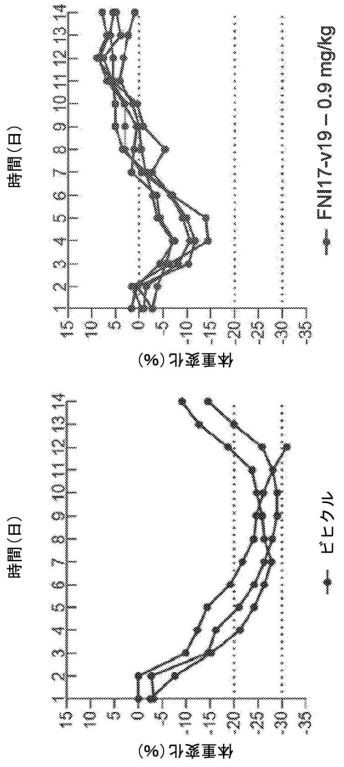


FIG. 83A

【図８３Ｂ】

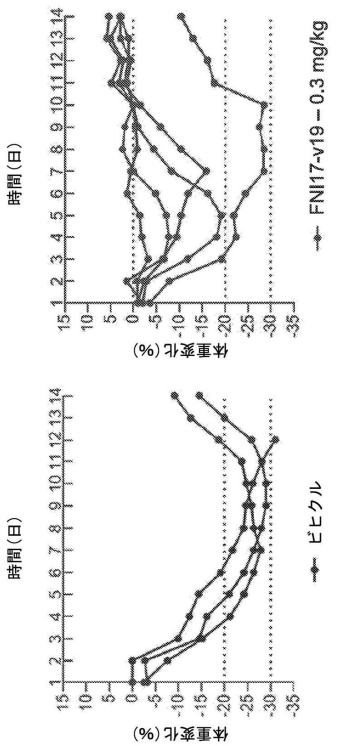


FIG. 83B

【図８３Ｃ】

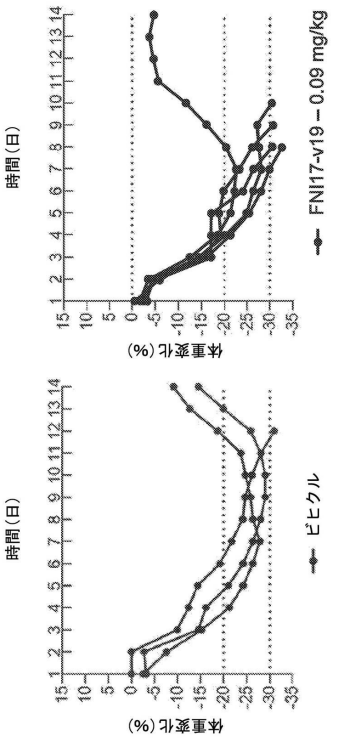


FIG. 83C

【図８４】

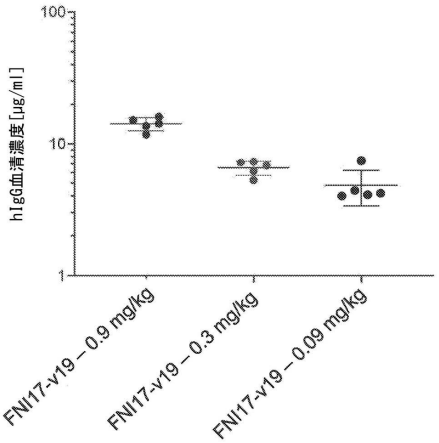


FIG. 84

【図８５】

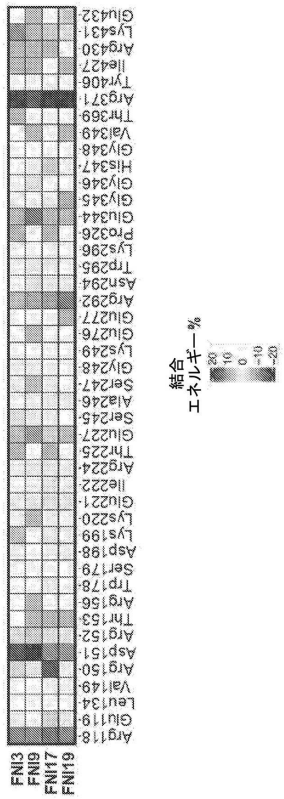


FIG. 85

【図８６】

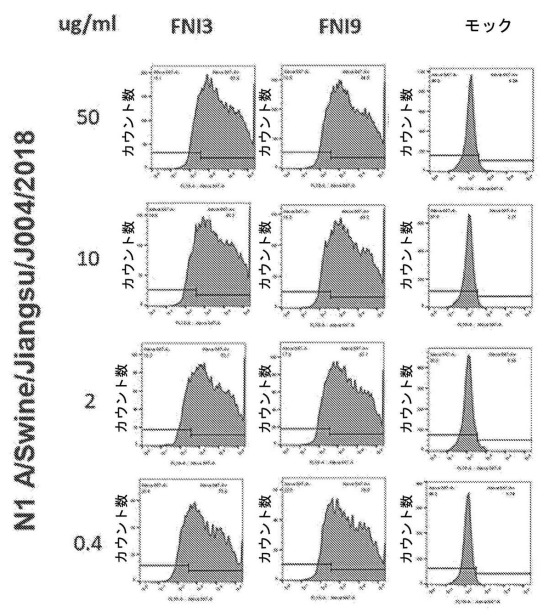


FIG. 86

【図８６－１】

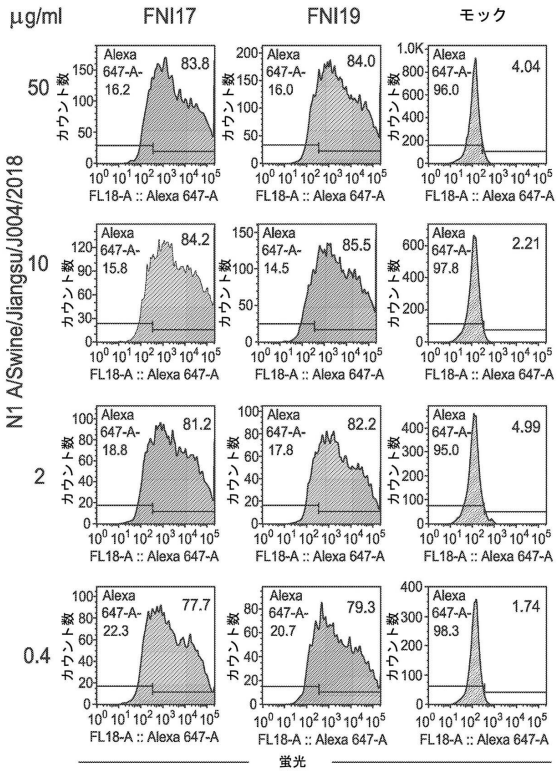


FIG. 86 (続き)

【図８７Ａ】

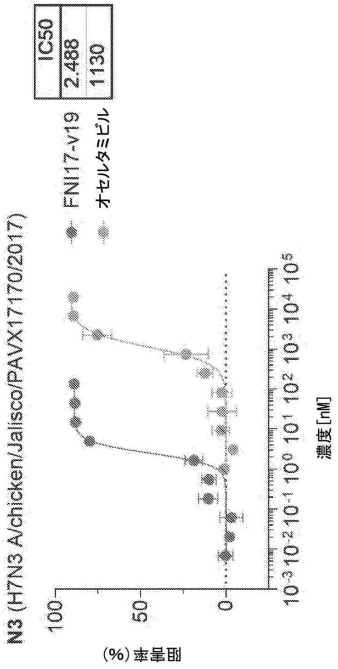


FIG. 87A

【図８７Ｂ】

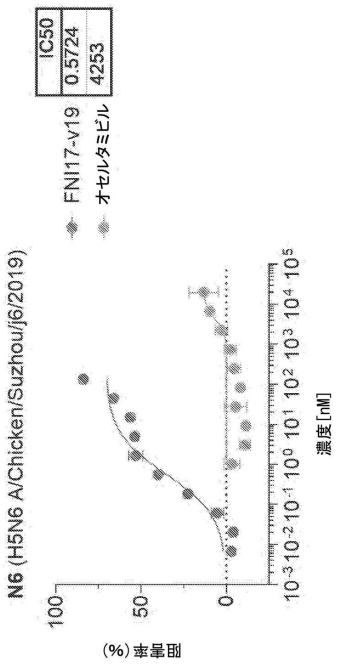


FIG. 87B

【図８７Ｃ】

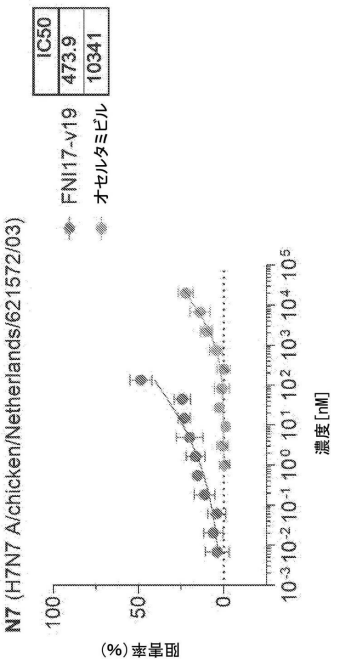


FIG. 87C

【図８７Ｄ】

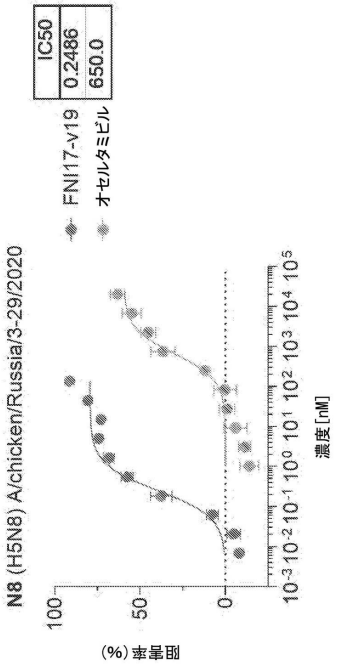


FIG. 87D

【図８８】

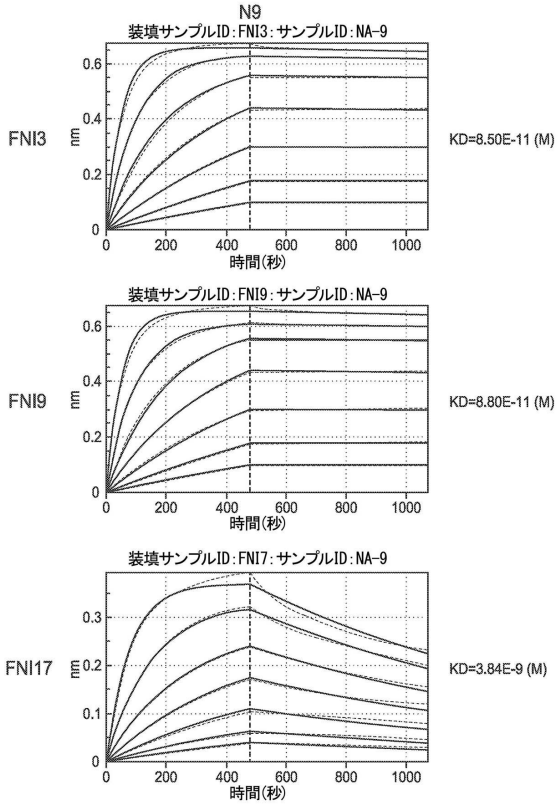


FIG. 88

【図８９】

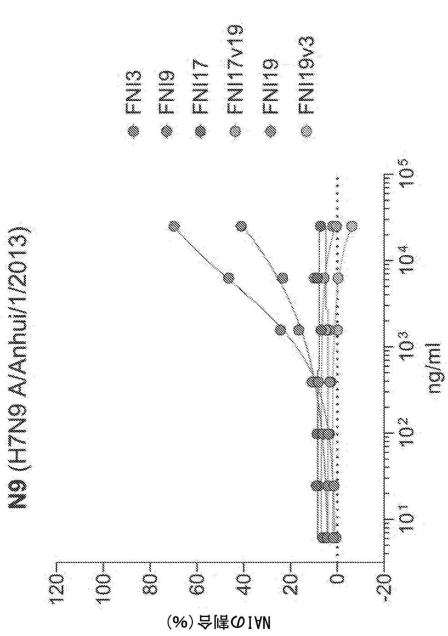


FIG. 89

【図９０】

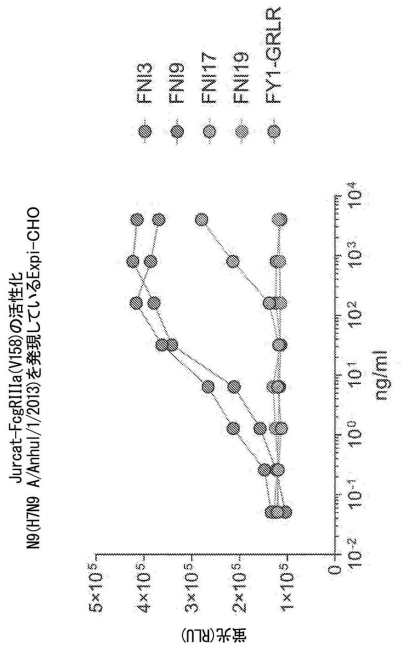


FIG. 90

【図９１Ａ】

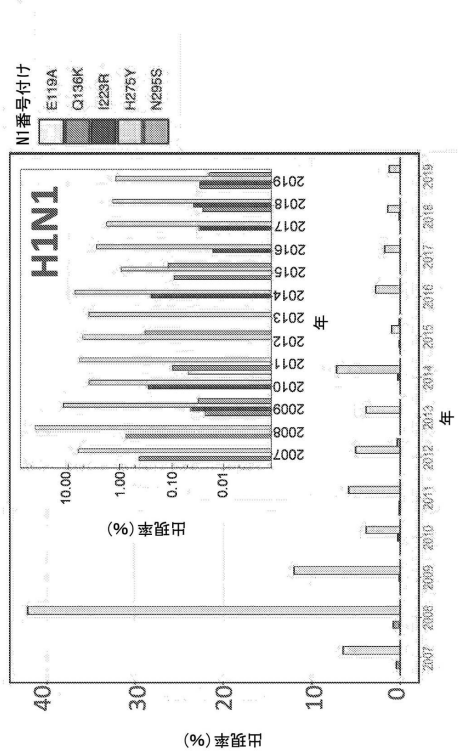


FIG. 91A

【図９１Ｂ】

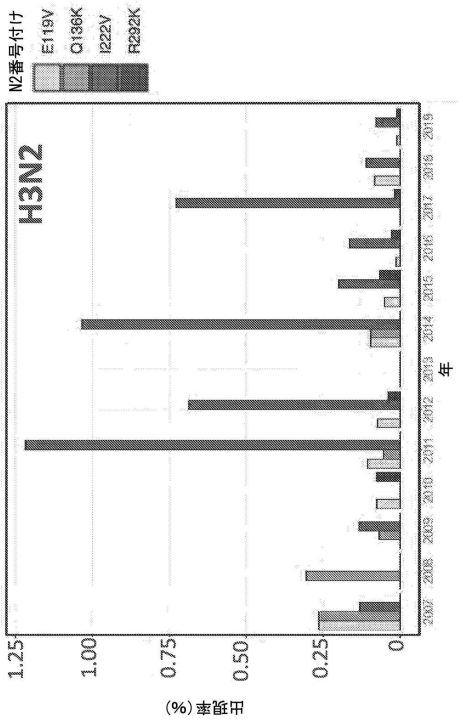


FIG. 91B

【図９２Ａ】

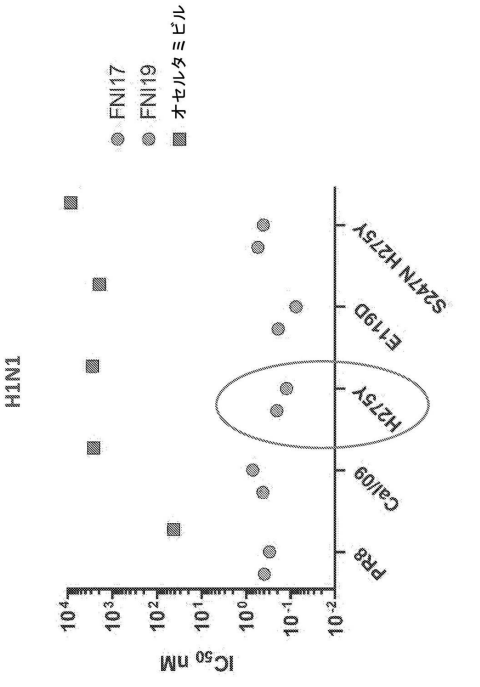


FIG. 92A

【図９２Ｂ】

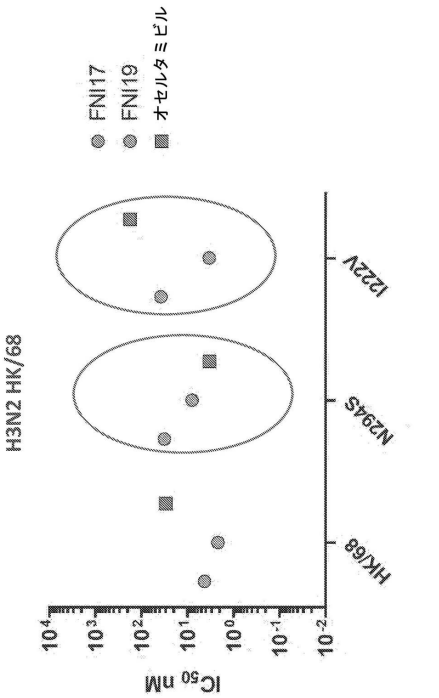


FIG. 92B

【図９３】

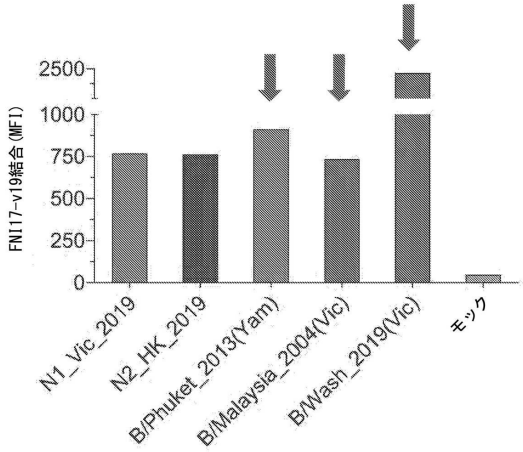


FIG. 93

【図９４Ａ】

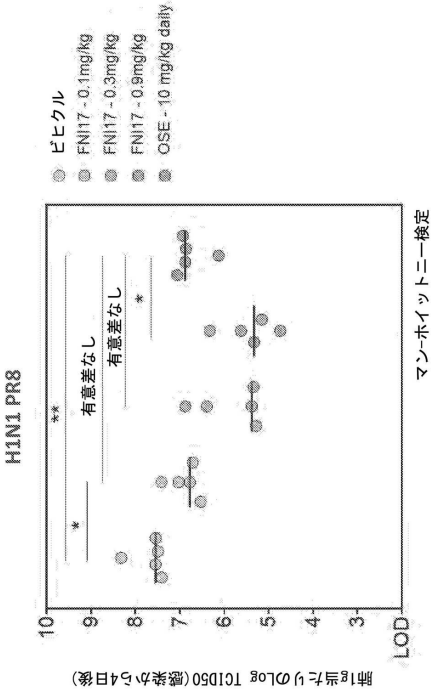


FIG. 94A

【図９４Ｂ】

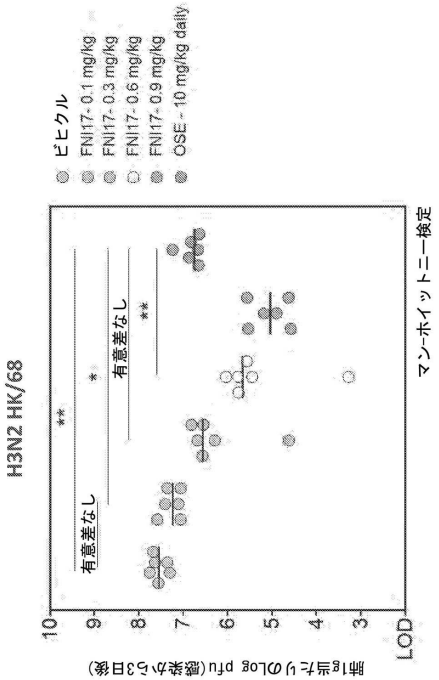


FIG. 94B

【図９５Ａ】

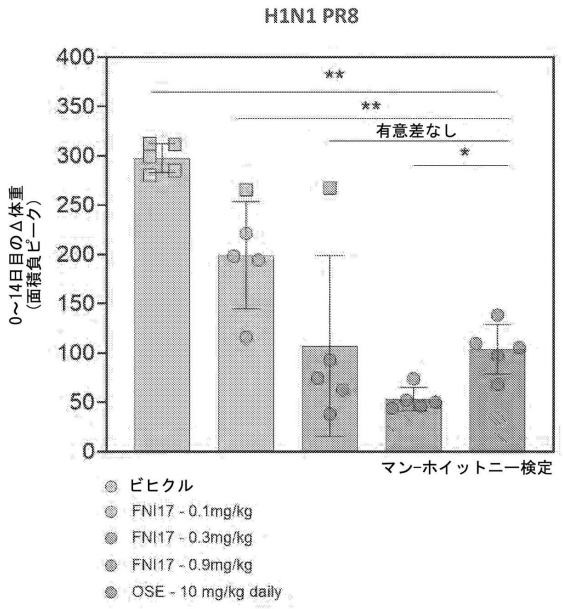


FIG. 95A

【図９５Ｂ】

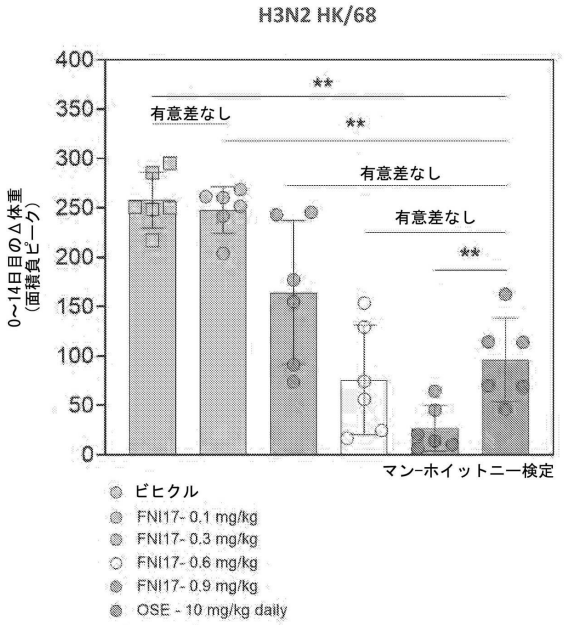


FIG. 95B

【図９６Ａ】

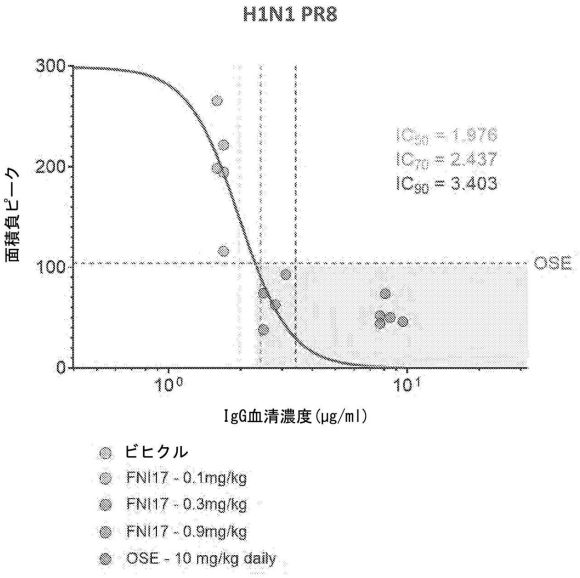


FIG. 96A

【図９６Ｂ】

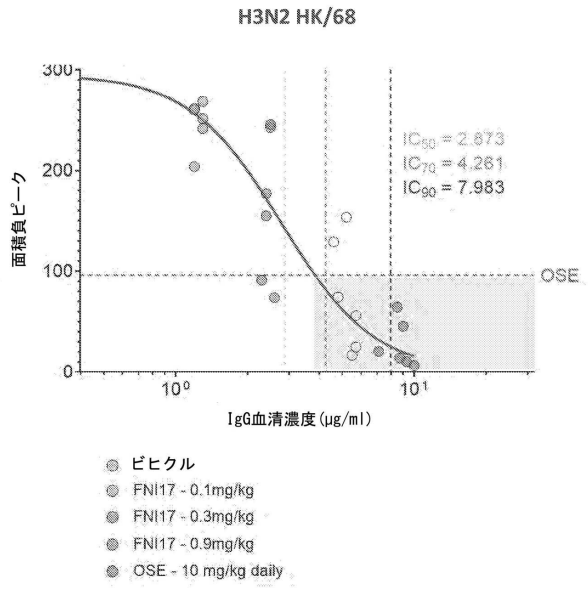


FIG. 96B

【図９７Ａ】

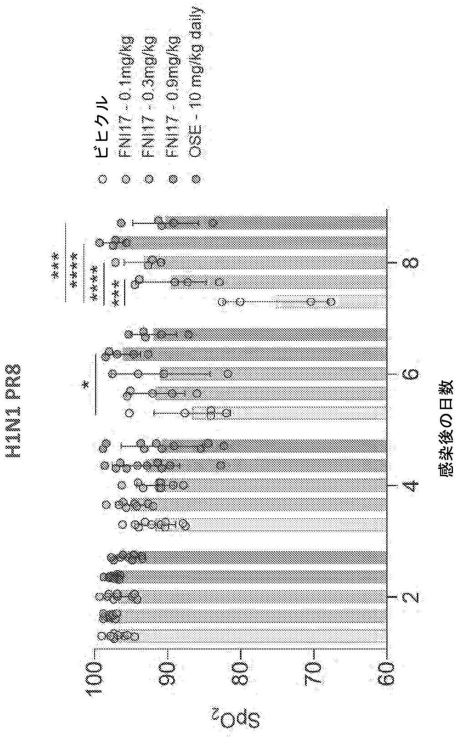


FIG. 97A

【図９７Ｂ】

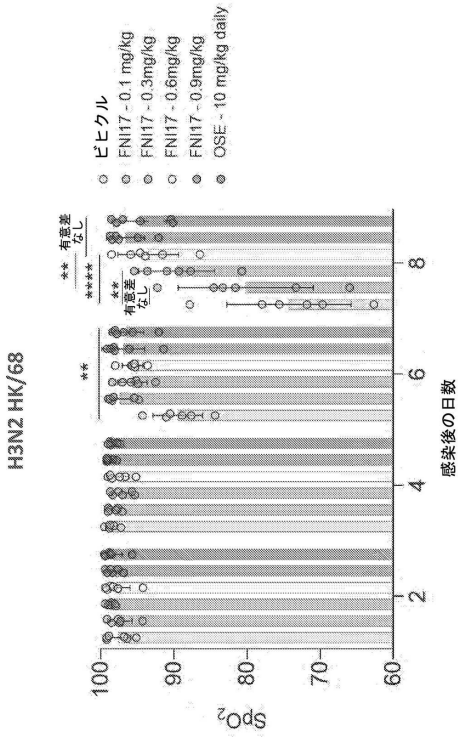


FIG. 97B

【図９８Ａ】

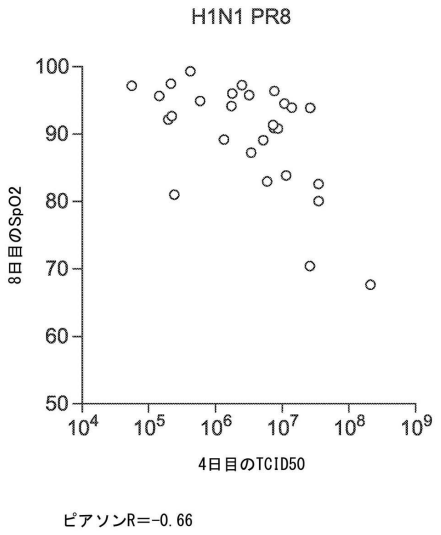


FIG. 98A

【図９８Ｂ】

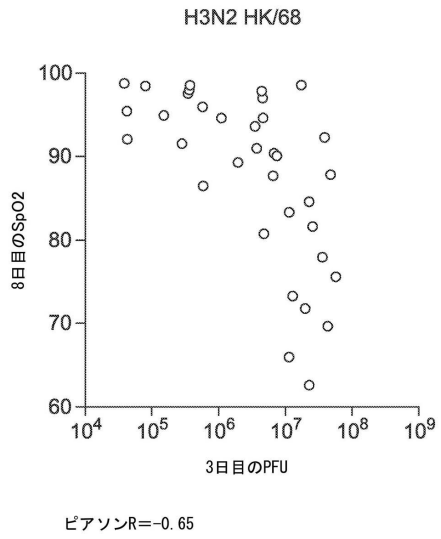


FIG. 98B

【図９９Ａ】

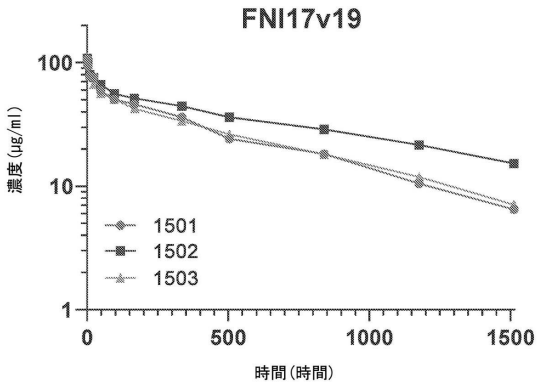


FIG. 99A

【図９９Ｂ】

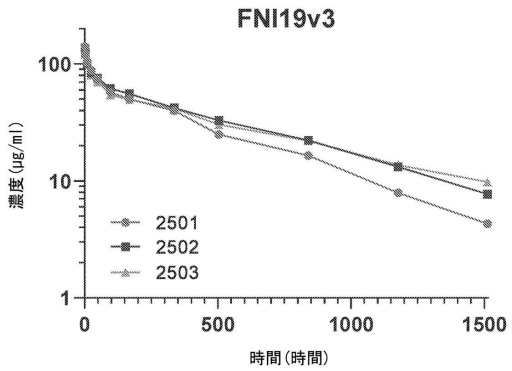


FIG. 99B

【図９９Ｃ】

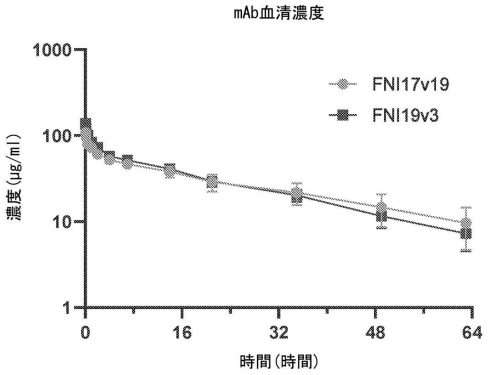


FIG. 99C

【図１００】

	FNI17v19	FNI19v3	FM08_LS
$T_{1/2}$	24.8	19.8	27.2
$C_{最小}$	9.6[1]	7.3[1]	12.5[2]
V_z	86.4	72.7	65.4[3]
クリアランス	0.105	0.098	0.070[3]
$AUC_{最終}$	1710	1734	1640

$T_{1/2}$の単位は日、$C_{最小}$の単位はμg/ml、V_zの単位はml/kg、クリアランスの単位はml/時間/kg、$AUC_{最終}$の単位はμg時間/ml
1：64日目；2：56日目；3：3.5 kgを仮定

FIG. 100

【図１０１Ａ】

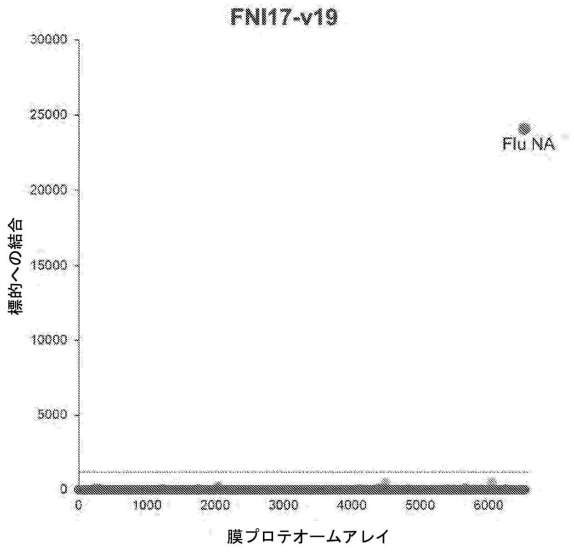


FIG. 101A

【図１０１Ｂ】

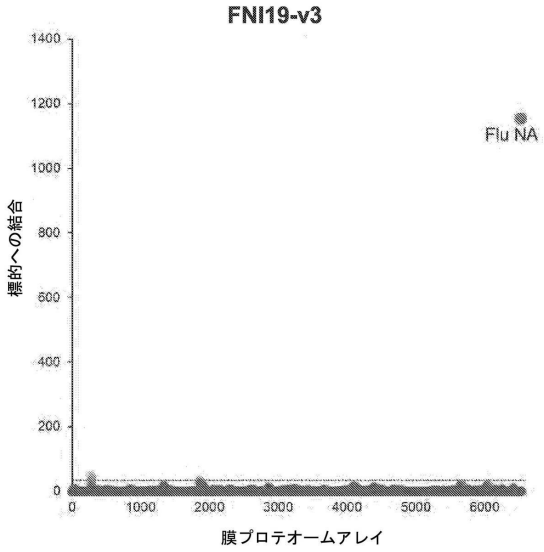


FIG. 101B

【図１０２】

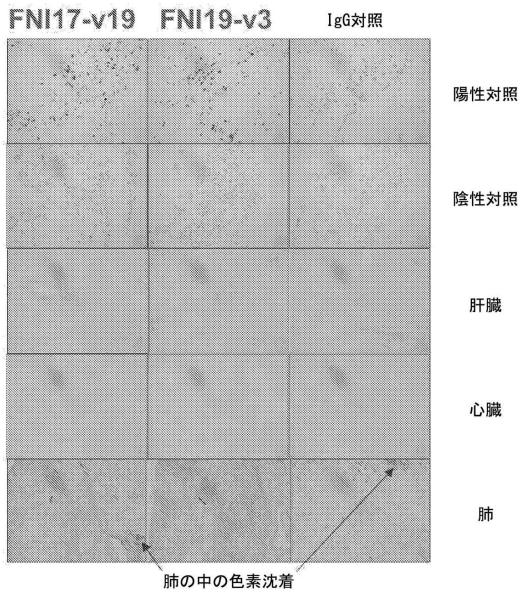


FIG. 102

【図１０３Ａ】

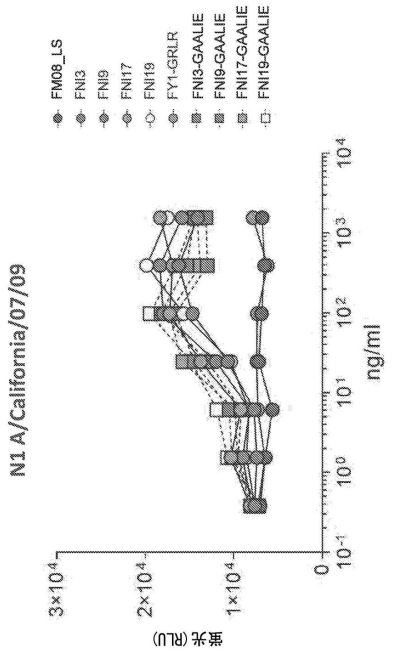


FIG. 103A

【図１０３Ｂ】

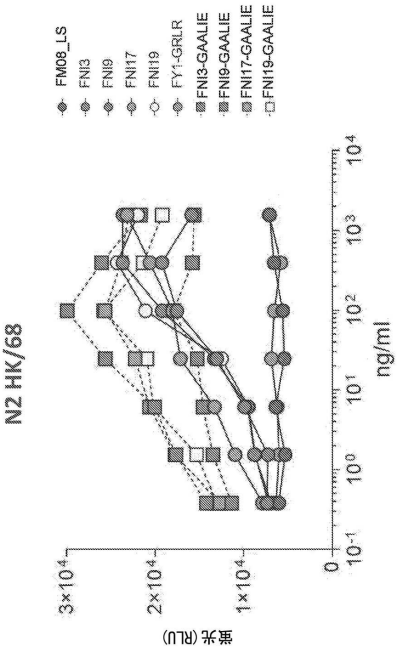


FIG. 103B

【図１０３Ｃ】

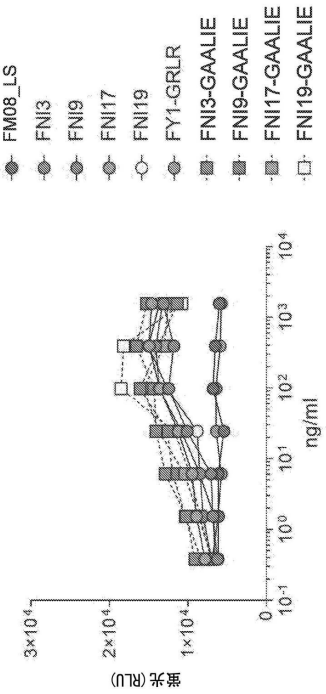


FIG. 103C

【図１０４】

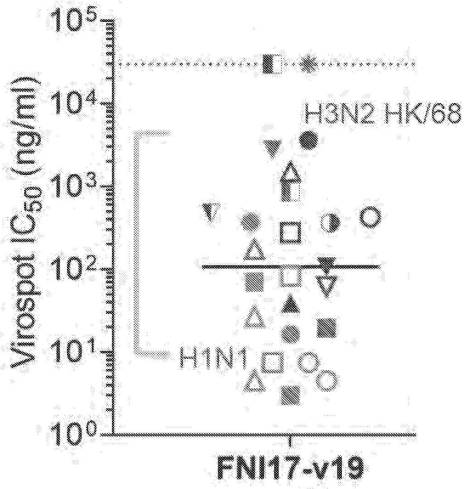


FIG. 104

【図１０４－１】



FIG. 104 (続き)

【図１０５】

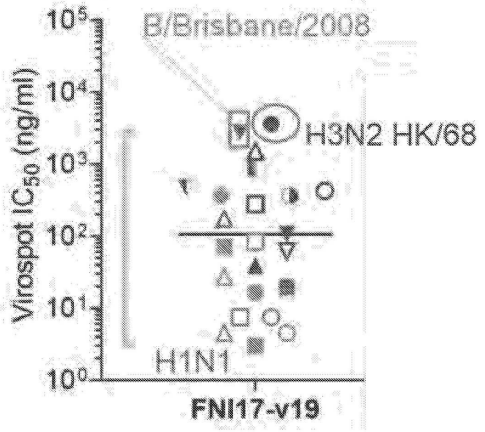


FIG. 105

【図１０５－１】



FIG. 105 (続き)

【図１０６Ａ】

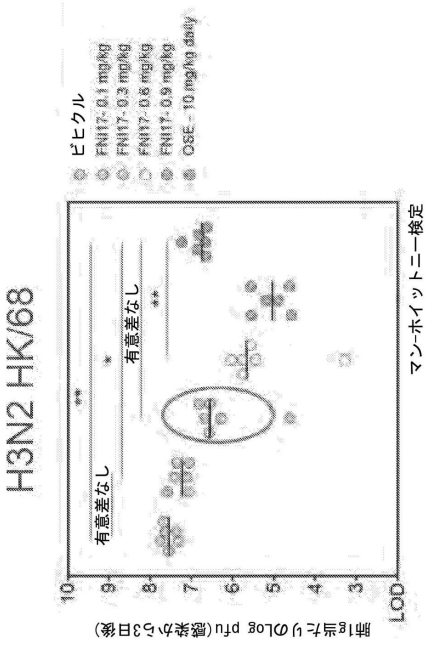


FIG. 106A

【図１０６Ｂ】

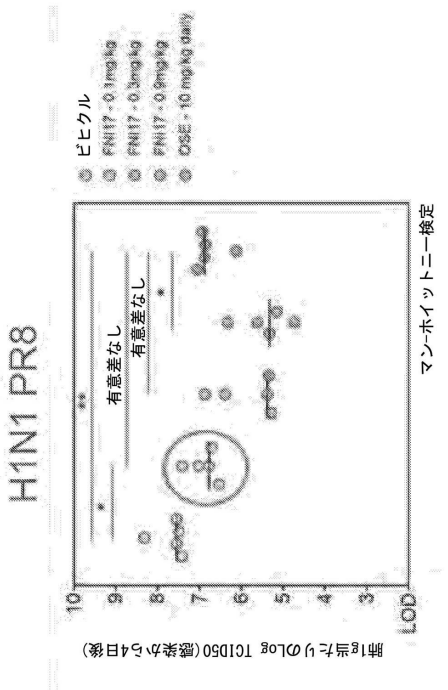


FIG. 106B

【図１０７】

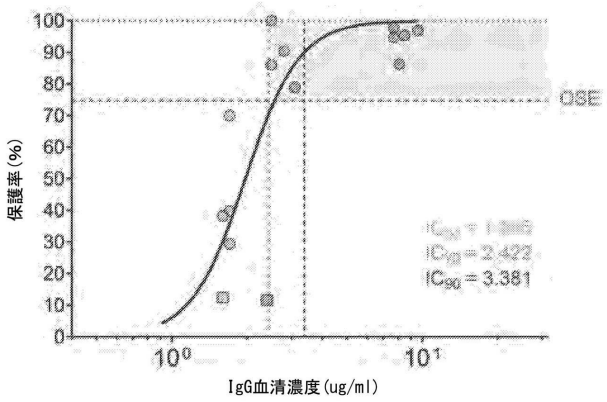


FIG. 107

【図１０８】

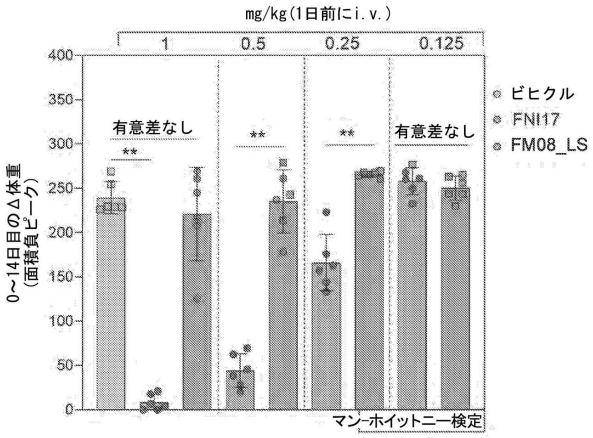


FIG. 108

【図１０９】

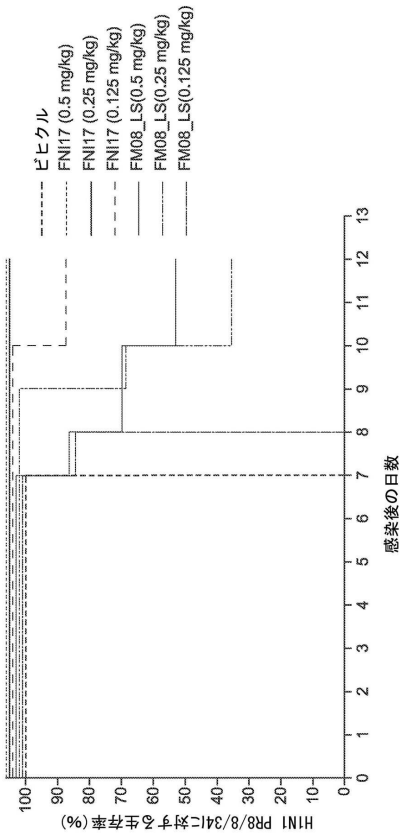


FIG. 109

【図１１０】

mAbの名称	VH	VK	力価	利得/損失
FNI3-rIgG1-LS	FNI3-VH-WT	FNI3-VK-WT	75.064	
FNI3-v8-rIgG1-LS	FNI3-VH-WT	FNI3-VK-FR123GL	95.036	27%
FNI3-v9-rIgG1-LS	FNI3-VH-WT	FNI3-VK-FR12GL	181.42	142%
FNI3-v10-rIgG1-LS	FNI3-VH-FR124GL	FNI3-VK-WT	138.72	85%
FNI3-v11-rIgG1-LS	FNI3-VH-FR124GL	FNI3-VK-FR123GL	238.583	218%
FNI3-v12-rIgG1-LS	FNI3-VH-FR124GL	FNI3-VK-FR12GL	209.362	179%
FNI3-v13-rIgG1-LS	FNI3-VH-N92S/G93S	FNI3-VK-WT	96.217	28%
FNI3-v14-rIgG1-LS	FNI3-VH-N92S/G93S	FNI3-VK-FR123GL	153.183	104%
FNI3-v15-rIgG1-LS	FNI3-VH-N92S/G93S	FNI3-VK-FR12GL	314.734	319%
FNI3-v16-rIgG1-LS	FNI3-VH-FR124GL-N92S/G93S	FNI3-VK-WT	95.233	27%
FNI3-v17-rIgG1-LS	FNI3-VH-FR124GL-N92S/G93S	FNI3-VK-FR123GL	97.102	29%
FNI3-v18-rIgG1-LS	FNI3-VH-FR124GL-N92S/G93S	FNI3-VK-FR12GL	390.099	420%
FNI9-rIgG1-LS	FNI9-VH-WT	FNI9-VK-WT	169.122	
FNI9-v5-rIgG1-LS	FNI9-VH-WT	FNI9-VK-FR123GL	306.765	81%
FNI9-v6-rIgG1-LS	FNI9-VH-WT	FNI9-VK-FR123GL-2S	320.145	89%
FNI9-v7-rIgG1-LS	FNI9-VH-FR124GL	FNI9-VK-WT	236.713	40%
FNI9-v8-rIgG1-LS	FNI9-VH-FR124GL	FNI9-VK-FR123GL	328.115	94%
FNI9-v9-rIgG1-LS	FNI9-VH-FR124GL	FNI9-VK-FR123GL-2S	279.512	65%
FNI17-rIgG1-LS	FNI17-VH-WT	FNI17-VK-WT	176.697	
FNI17-v6-rIgG1-LS	FNI17-VH-WT	FNI17-VK-FR123GL	255.505	45%
FNI17-v7-rIgG1-LS	FNI17-VH-WT	FNI17-VK-FR12GL	130.947	-26%
FNI17-v8-rIgG1-LS	FNI17-VH-WT	FNI17-VK-W97A	168.236	-5%
FNI17-v9-rIgG1-LS	FNI17-VH-WT	FNI17-VK-W97L	148.657	-16%
FNI17-v10-rIgG1-LS	FNI17-VH-WT	FNI17-VK-W97Y	148.657	-16%
FNI17-v11-rIgG1-LS	FNI17-VH-FR124GL	FNI17-VK-WT	319.752	81%
FNI17-v12-rIgG1-LS	FNI17-VH-FR124GL	FNI17-VK-FR123GL	349.17	98%
FNI17-v13-rIgG1-LS	FNI17-VH-FR124GL	FNI17-VK-FR12GL	260.621	47%
FNI17-v14-rIgG1-LS	FNI17-VH-FR124GL	FNI17-VK-W97A	265.246	50%
FNI17-v15-rIgG1-LS	FNI17-VH-FR124GL	FNI17-VK-W97L	237.796	35%
FNI17-v16-rIgG1-LS	FNI17-VH-FR124GL	FNI17-VK-W97Y	188.11	6%
FNI19-rIgG1-LS	FNI19-VH-WT	FNI19-VK-WT	205.82	
FNI19-v1-rIgG1-LS	FNI19-VH-WT	FNI19-VK-FR123GL	88.641	-57%
FNI19-v2-rIgG1-LS	FNI19-VH-WT	FNI19-VK-FR12GL	70.735	-66%
FNI19-v3-rIgG1-LS	FNI19-VH-FR124GL	FNI19-VK-WT	309.323	50%
FNI19-v4-rIgG1-LS	FNI19-VH-FR124GL	FNI19-VK-FR123GL	151.412	-26%
FNI19-v5-rIgG1-LS	FNI19-VH-FR124GL	FNI19-VK-FR12GL	150.92	-27%

FIG. 110

【図１１１】

野生型のMFI値に規格化	FNI3	FNI3-v8	FNI3-v9	FNI3-v10	FNI3-v11	FNI3-v12
N1_A_Stockholm_18_2007	1.00	0.79	0.74	0.83	0.87	0.89
N1_A_California_07_2009_I223R_H275Y	1.00	0.93	0.90	0.84	0.85	0.82
N1_A_California_07_2009	1.00	0.94	0.96	0.74	0.81	0.73
N1_NA_A_swine_Hebei_0116_2017	1.00	0.97	0.98	0.86	1.03	0.94
N1_NA_A_swine_Jiangsu_J004_2018	1.00	0.87	0.85	0.84	0.76	0.84
N2_NA_A_South_Australia_34_2019	1.00	0.95	0.90	0.89	0.93	0.89
N2_A_Leningrad_134_17_57	1.00	0.93	0.91	0.90	0.89	0.85
N2_A_Washington_01_2007	1.00	1.13	0.88	0.94	1.03	1.02
N3_A_Canada_rv604_2004	1.00	1.01	0.83	0.85	0.97	0.99
N6_A_Swine_Ontario_01911_1_99	1.00	1.00	0.98	0.86	0.91	0.92
N7_A_Netherlands_078_03	1.00	0.99	1.18	0.91	0.86	0.63
N8_A_harbor_seal_New_hampshire_179629_2011	1.00	0.93	0.77	0.80	0.71	0.46
N9_A_Anhui_1_2013	1.00	0.96	0.97	0.85	0.94	0.89
B/Yamanashi/166/1998(Yamagata)	1.00	0.90	0.82	0.92	0.87	0.91
B/Malaysia/2506/2004(Victoria)	1.00	0.94	0.90	0.83	0.84	0.84
B/Lee/10/1940(Ancestral)	1.00	0.93	0.90	0.96	0.77	0.80

FIG. 111

【図１１１－１】

野生型のMFI値に規格化

	FN13-v13	FN13-v14	FN13-v15	FN13-v16	FN13-v17	FN13-v18
N1_A_Stockholm_18_2007	0.86	0.98	0.96	0.95	1.02	1.05
N1_A_California_07_2009_I223R_H275Y	0.84	0.87	0.91	0.93	0.95	0.97
N1_A_California_07_2009	0.79	0.86	0.84	0.94	0.89	1.00
N1_NA_A_swine_Hebei_0116_2017	0.85	0.99	1.00	1.02	1.02	1.02
N1_NA_A_swine_Jiangsu_J004_2018	0.76	0.82	0.86	0.84	0.90	0.95
N2_NA_A_South_Australia_34_2019	0.88	0.93	0.88	0.89	0.92	0.93
N2_A_Leningrad_134_17_57	0.83	0.84	0.86	0.88	0.91	0.98
N2_A_Washington_01_2007	0.98	1.22	1.26	0.83	0.94	1.14
N3_A_Canada_rv504_2004	0.95	1.01	1.03	0.99	0.97	0.97
N6_A_Swine_Ontario_01911_1_99	0.84	0.83	0.98	0.90	0.95	1.01
N7_A_Netherlands_078_03	0.84	1.16	1.09	0.87	0.93	0.96
N8_A_harbor_seal_New_hampshire_179629_2011	0.81	0.84	0.70	0.79	0.93	0.70
N9_A_Anhui_1_2013	0.90	0.94	0.88	0.92	0.87	0.97
B/Yamanashi/166/1998(Yamagata)	0.84	0.90	0.80	0.93	0.92	0.94
B/Malaysia/2506/2004(Victoria)	0.79	0.83	0.84	0.87	0.88	0.92
B/Lee/10/1940(Ancestral)	0.84	0.81	0.82	0.84	0.86	0.89

FIG. 111 (続き)

【図１１２】

野生型のMFI値に規格化

	FN19	FN19-v5	FN19-v6	FN19-v7	FN19-v8	FN19-v9
N1_A_Stockholm_18_2007	1.00	0.97	0.93	0.98	1.02	1.00
N1_A_California_07_2009_I223R_H275Y	1.00	0.48	0.46	0.52	0.41	0.40
N1_A_California_07_2009	1.00	1.03	0.98	0.80	0.66	0.51
N1_NA_A_swine_Hebei_0116_2017	1.00	1.00	0.93	0.96	0.97	1.00
N1_NA_A_swine_Jiangsu_J004_2018	1.00	0.97	0.99	0.86	0.88	0.90
N2_NA_A_South_Australia_34_2019	1.00	1.04	0.96	0.88	0.84	0.89
N2_A_Leningrad_134_17_57	1.00	0.96	0.89	0.89	0.83	0.85
N2_A_Washington_01_2007	1.00	0.85	0.81	0.85	0.74	0.69
N3_A_Canada_rv504_2004	1.00	1.05	0.90	0.90	1.04	0.96
N6_A_Swine_Ontario_01911_1_99	1.00	1.01	0.94	0.89	0.87	0.84
N7_A_Netherlands_078_03	1.00	0.66	0.70	0.64	0.57	0.59
N8_A_harbor_seal_New_hampshire_179629_2011	1.00	0.78	0.79	0.72	0.68	0.64
N9_A_Anhui_1_2013	1.00	0.79	0.74	0.85	0.71	0.62
B/Yamanashi/166/1998(Yamagata)	1.00	1.03	1.04	0.88	0.96	1.00
B/Malaysia/2506/2004(Victoria)	1.00	1.00	0.94	0.91	0.92	0.91
B/Lee/10/1940(Ancestral)	1.00	0.98	0.96	0.85	0.90	0.88

FIG. 112

【図１１３】

野生型のMFI値に規格化

	FN17	FN17-v6	FN17-v7	FN17-v8	FN17-v9	FN17-v10
N1_A_Stockholm_18_2007	1.00	1.00	1.08	0.92	1.08	1.12
N1_A_California_07_2009_I223R_H275Y	1.00	1.00	1.03	1.03	1.06	1.10
N1_A_California_07_2009	1.00	0.99	1.16	1.27	1.25	1.30
N1_NA_A_swine_Hebei_0116_2017	1.00	0.99	0.96	1.00	0.96	1.04
N1_NA_A_swine_Jiangsu_J004_2018	1.00	1.07	1.04	1.09	1.15	1.09
N2_NA_A_South_Australia_34_2019	1.00	1.21	1.13	0.86	0.81	0.88
N2_A_Leningrad_134_17_57	1.00	1.01	1.02	1.06	1.12	1.15
N2_A_Washington_01_2007	1.00	1.31	1.16	0.96	1.23	1.18
N3_A_Canada_rv504_2004	1.00	1.00	1.03	1.12	1.13	1.08
N6_A_Swine_Ontario_01911_1_99	1.00	1.30	1.12	0.71	0.89	0.71
N7_A_Netherlands_078_03	1.00	1.24	0.91	0.51	0.66	0.53
N8_A_harbor_seal_New_hampshire_179629_2011	1.00	0.87	0.91	2.27	1.75	0.84
N9_A_Anhui_1_2013	1.00	1.20	1.14	0.92	0.88	0.82
B/Yamanashi/166/1998(Yamagata)	1.00	0.92	0.96	0.89	1.00	0.99
B/Malaysia/2506/2004(Victoria)	1.00	1.01	1.01	1.05	1.07	1.11
B/Lee/10/1940(Ancestral)	1.00	0.92	1.03	1.03	1.12	1.13

FIG. 113

【図１１３－１】

野生型のMFI値に規格化

	FN17-v11	FN17-v12	FN17-v13	FN17-v14	FN17-v15	FN17-v16
N1_A_Stockholm_18_2007	1.12	1.04	1.05	1.05	1.03	1.01
N1_A_California_07_2009_I223R_H275Y	1.15	1.10	1.06	1.06	1.00	1.06
N1_A_California_07_2009	1.20	1.00	1.26	1.32	1.24	1.22
N1_NA_A_swine_Hebei_0116_2017	1.01	1.03	0.99	1.01	0.96	0.93
N1_NA_A_swine_Jiangsu_J004_2018	1.21	1.06	1.12	1.08	1.10	1.12
N2_NA_A_South_Australia_34_2019	1.13	1.19	1.18	0.96	0.88	0.92
N2_A_Leningrad_134_17_57	1.30	1.19	0.94	1.08	1.11	1.03
N2_A_Washington_01_2007	0.83	1.06	1.17	1.04	1.17	0.72
N3_A_Canada_rv504_2004	1.21	1.14	1.11	1.14	1.10	1.12
N6_A_Swine_Ontario_01911_1_99	1.00	1.15	1.16	0.96	0.81	0.86
N7_A_Netherlands_078_03	0.82	1.11	1.20	0.50	0.59	0.59
N8_A_harbor_seal_New_hampshire_179629_2011	0.74	0.77	0.84	2.18	1.82	0.95
N9_A_Anhui_1_2013	1.05	1.43	1.39	1.10	0.99	0.93
B/Yamanashi/166/1998(Yamagata)	1.19	1.12	1.14	1.08	1.07	1.08
B/Malaysia/2506/2004(Victoria)	1.27	1.16	1.12	1.09	1.05	1.03
B/Lee/10/1940(Ancestral)	1.41	1.32	1.32	1.21	1.24	1.17

FIG. 113 (続き)

【図１１４】

野生型のMFI値に規格化

	FNI19	FNI19-v1	FNI19-v2	FNI19-v3	FNI19-v4	FNI19-v5
N1_A_Stockholm_18_2007	1.00	1.09	1.16	1.00	1.13	1.14
N1_A_California_07_2009_I223R_H275Y	1.00	1.02	1.03	1.02	1.06	1.12
N1_A_California_07_2009	1.00	1.01	1.03	0.88	1.05	1.05
N1_NA_A_swine_Hebei_0116_2017	1.00	0.99	0.97	1.03	1.06	1.08
N1_NA_A_swine_Jiangsu_J004_2018	1.00	0.95	1.07	1.04	1.05	1.09
N2_NA_A_South_Australia_34_2019	1.00	1.02	0.98	1.01	1.08	1.04
N2_A_Leningrad_134_17_57	1.00	1.06	1.06	1.04	1.05	1.24
N2_A_Washington_01_2007	1.00	1.06	1.04	0.93	1.05	1.01
N3_A_Canada_rv304_2004	1.00	1.02	0.94	1.05	1.07	1.09
N6_A_Swine_Ontario_01911_1_99	1.00	0.86	0.74	0.99	0.98	0.95
N7_A_Netherlands_078_03	1.00	0.95	0.96	1.12	1.08	1.00
N8_A_harbor_seal_New_hampshire_179629_2011	1.00	0.94	0.78	0.86	0.88	0.82
N9_A_Anhui_1_2013	1.00	1.06	0.87	1.05	0.99	0.96
B/Yamanashi/166/1998(Yamagata)	1.00	0.98	0.99	1.03	1.12	1.09
B/Malaysia/2506/2004(Victoria)	1.00	1.05	1.17	1.10	1.13	1.17
B/Lee/10/1940(Ancestral)	1.00	0.98	1.04	1.11	1.09	1.16

FIG. 114

【図１１５Ａ】

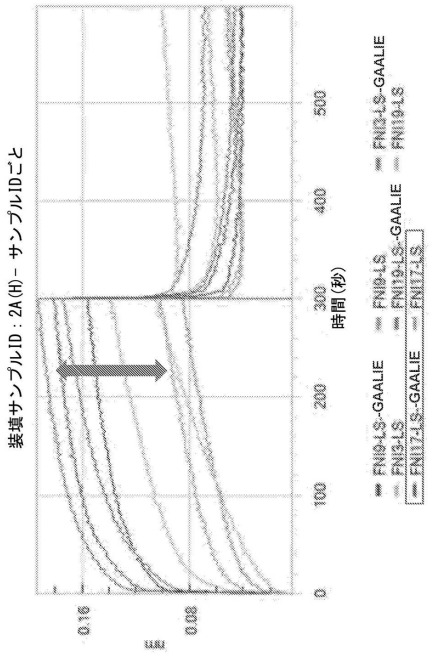


FIG. 115A

【図１１５Ｂ】

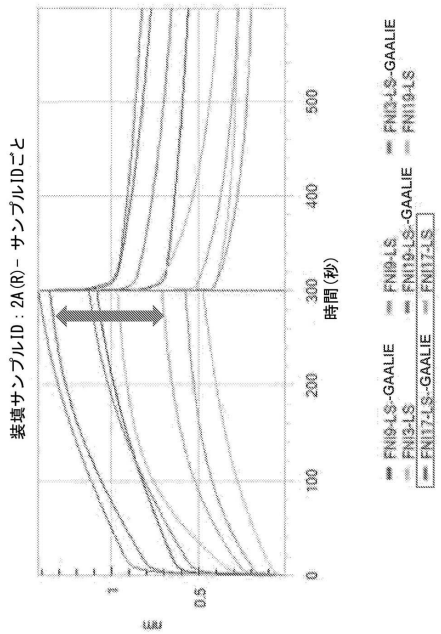


FIG. 115B

【図１１５Ｃ】

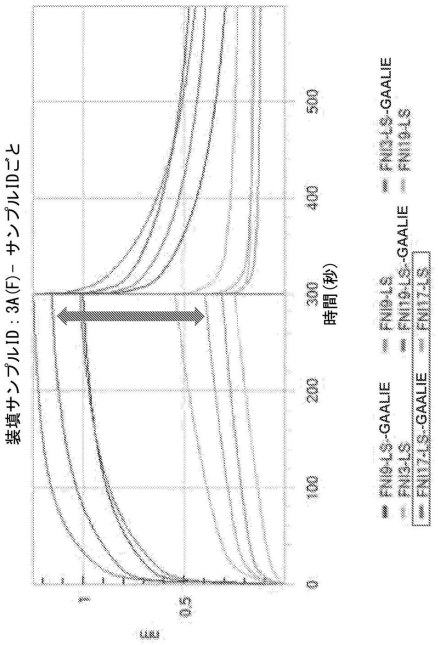


FIG. 115C

【図１１５Ｄ】

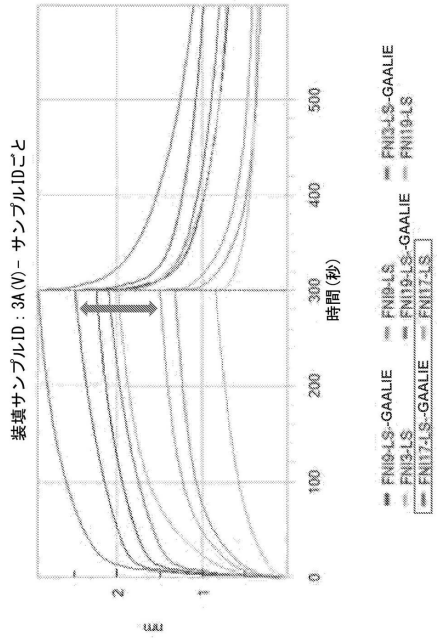


FIG. 115D

【配列表】

<u>20235516680000001.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/060155

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61P31/16 C07K16/10
ADD. A61K39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/187706 A2 (ICAHN SCHOOL MED MOUNT SINAI [US]) 11 October 2018 (2018-10-11) paragraphs [0612], [0616]; claims 1-55; figures 6,3; examples 1,2	1-114

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 February 2022	11/03/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Siaterli, Maria

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/060155

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DOYLE TRACEY M ET AL: "A monoclonal antibody targeting a highly conserved epitope in influenza B neuraminidase provides protection against drug resistant strains", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ELSEVIER, AMSTERDAM NL, vol. 441, no. 1, 16 October 2013 (2013-10-16), pages 226-229, XP028766146, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2013.10.041 the whole document paragraph [results]	1-114
X	DOYLE TRACEY M ET AL: "Universal anti-neuraminidase antibody inhibiting all influenza A subtypes", ANTIVIRAL RESEARCH, ELSEVIER BV, NL, vol. 100, no. 2, 30 September 2013 (2013-09-30), pages 567-574, XP028763318, ISSN: 0166-3542, DOI: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2013.09.018 the whole document page 43, paragraphs 2.1,3.1; table 2	1-114
X	WO 2019/213384 A1 (UNIV ROCHESTER [US]) 7 November 2019 (2019-11-07) page 43; figures 1,2; examples 5,6 the whole document	1-114
X	WO 2016/090170 A1 (US HEALTH [US]) 9 June 2016 (2016-06-09) examples 3,5,6 the whole document	1-114
X	STADLBAUER DANIEL ET AL: "Broadly protective human antibodies that target the active site of influenza virus neuraminidase", SCIENCE, vol. 366, no. 6464, 25 October 2019 (2019-10-25), pages 499-504, XP055885569, US ISSN: 0036-8075, DOI: 10.1126/science.aay0678 the whole document page 1, right-hand column; figure 1c	1-114

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/060155

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2021/060155

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018187706 A2	11-10-2018	CA 3058652 A1	11-10-2018
		EP 3606555 A2	12-02-2020
		US 2020223905 A1	16-07-2020
		WO 2018187706 A2	11-10-2018
WO 2019213384 A1	07-11-2019	CA 3096703 A1	07-11-2019
		EP 3787678 A1	10-03-2021
		JP 2021522855 A	02-09-2021
		US 2021047389 A1	18-02-2021
		WO 2019213384 A1	07-11-2019
WO 2016090170 A1	09-06-2016	US 2017306002 A1	26-10-2017
		WO 2016090170 A1	09-06-2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ１２Ｎ	*1/19 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/19		４Ｈ０４５
Ｃ１２Ｎ	*1/21 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	1/21		
Ｃ１２Ｎ	*5/10 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/10		
Ｃ１２Ｎ	*5/0781(2010.01)*	Ｃ１２Ｎ	5/0781		
Ｃ１２Ｎ	*15/88 (2006.01)*	Ｃ１２Ｎ	15/88		
Ｃ１２Ｐ	*21/02 (2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/02	Ｃ	
Ｃ１２Ｐ	*21/08 (2006.01)*	Ｃ１２Ｐ	21/08		
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｐ	*31/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/16		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｋ	*35/17 (2015.01)*	Ａ６１Ｋ	35/17		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		

(32)優先日　令和3年6月4日(2021.6.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/261,463
(32)優先日　令和3年9月21日(2021.9.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
弁理士　池田 達則
(74)代理人　100166165
弁理士　津田 英直
(72)発明者　ダビデ コルティ
スイス国，６５００ ベッリンツォーナ，ビア デイ ガッジーニ ３
(72)発明者　マッテオ サムエーレ ピッツト
スイス国，６５００ ベッリンツォーナ，ビア デイ ガッジーニ ３
(72)発明者　アンドレア ミノラ
スイス国，６５００ ベッリンツォーナ，ビア デイ ガッジーニ ３
(72)発明者　エリザベッタ カメローニ
スイス国，６５００ ベッリンツォーナ，ビア デイ ガッジーニ ３
(72)発明者　ジョージー スネル
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４１５８，サンフランシスコ，イリノイ ストリート ４９９，スイート ５００

(72)発明者　エレナ フェリ
アメリカ合衆国，カリフォルニア ９４１５８，サンフランシスコ，イリノイ ストリート ４９９，スイート ５００

Ｆターム（参考）　4B064 AG26 AG27 BJ12 CA02 CA05 CA08 CA09 CA10 CA11 CA19
CC24 DA01 DA13
4B065 AA01X AA57X AA83X AA86X AA87X AA87Y AA88X AA90X AA90Y AB01
AC14 BA02 CA24 CA25 CA44 CA46
4C084 AA13 AA19 NA05 NA14 ZB211 ZB331 ZB332 ZC202
4C085 AA14 AA16 BB33 BB34 BB35 BB36 BB37 BB41 BB42 BB43
CC23 DD62 EE01
4C087 AA01 AA03 BB37 CA04 CA12 NA14 ZB21 ZB33
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA75 DA76 EA20 EA29 EA50
FA74