202405022

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202405022 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 02 月 01 日

(21)申請案號：112123442 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 06 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/36 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61P9/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/06/24 美國 63/355,319

(71)申請人：美商安瑟斯治療公司 (美國) ANTHOS THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：芙德麗和 黛柏拉 A FREEDHOLM, DEBRA A. (US)；布倫菲得 丹尼爾 M BLOOMFIELD, DANIEL M. (US)；格拉司博 羅伊思頓 J GLASSPOOL, ROYSTON J. (GB)；佛瑞曼 強納森 E FREEMAN, JONATHAN E. (US)；科德 雅瑟 KHDER, YASSER (FR)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：39 項 圖式數：4 共 125 頁

(54)名稱

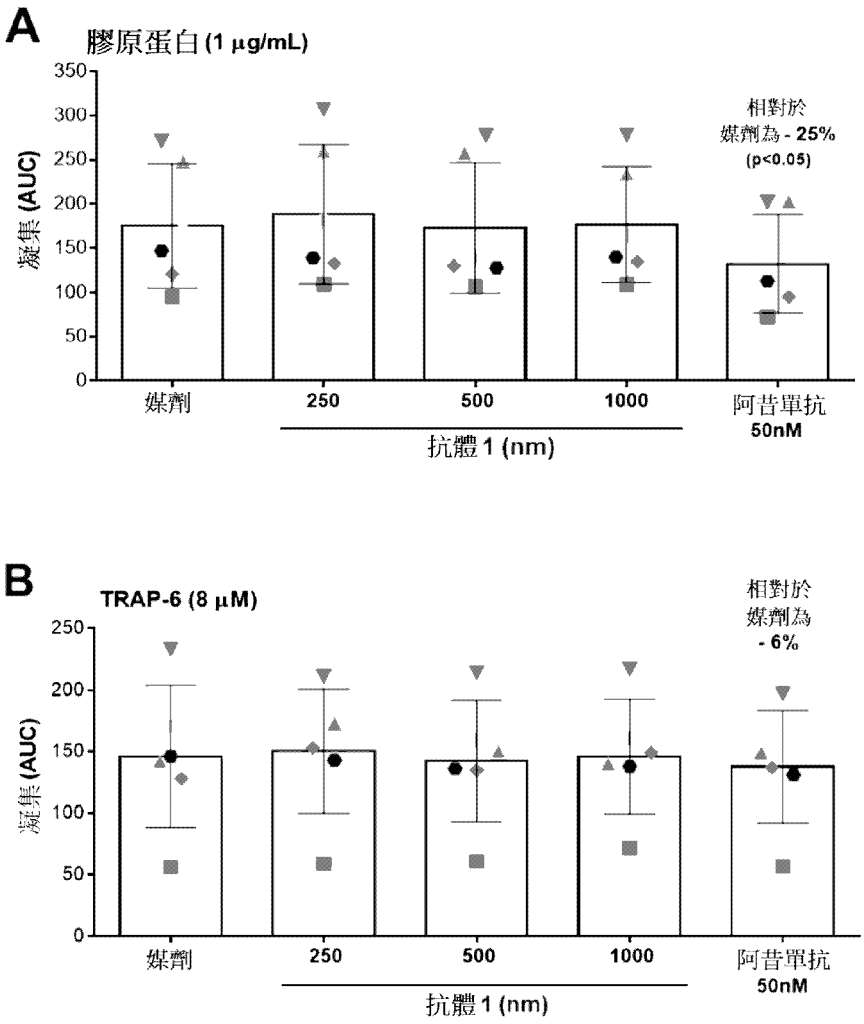
與抗因子ＸＩ／因子ＸＩＡ抗體之組合療法

(57)摘要

本發明係關於包含抗因子 XI 及/或活化因子 XI (因子 XIa)抗體或其抗原結合片段之組合療法的劑量方案，例如用於治療血栓栓塞性病症或相關病況。

This disclosure relates to dosage regimens for combination therapies comprising anti-Factor XI and/or activated Factor XI (Factor XIa) antibodies, or antigen-binding fragments thereof, e.g., for use in the treatment of thromboembolic disorders or related conditions.

指定代表圖：


A
膠原蛋白 (1 µg/mL)
凝集 (AUC)
350
300
250
200
150
100
50
0
相對於
媒劑為 - 25%
(p<0.05)
媒劑
250
500
1000
阿昔單抗
50nM
抗體 1 (nm)
B
TRAP-6 (8 µM)
凝集 (AUC)
250
200
150
100
50
0
相對於
媒劑為
- 6%
媒劑
250
500
1000
阿昔單抗
50nM
抗體 1 (nm)

【圖 1】

202405022

【發明摘要】

【中文發明名稱】與抗因子 XI/因子 XIA 抗體之組合療法

【英文發明名稱】COMBINATION THERAPIES WITH AN ANTI-FACTOR XI/FACTOR XIA ANTIBODY

【中文】

本發明係關於包含抗因子 XI 及/或活化因子 XI (因子 XIa)抗體或其抗原結合片段之組合療法的劑量方案，*例如*用於治療血栓栓塞性病症或相關病況。

【英文】

This disclosure relates to dosage regimens for combination therapies comprising anti-Factor XI and/or activated Factor XI (Factor XIa) antibodies, or antigen-binding fragments thereof, *e.g.*, for use in the treatment of thromboembolic disorders or related conditions.

【指定代表圖】圖 1A 和圖 1B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】與抗因子 XI/因子 XIA 抗體之組合療法

【英文發明名稱】COMBINATION THERAPIES WITH AN ANTI-FACTOR XI/FACTOR XIA ANTIBODY

【技術領域】

【0001】　本發明係關於包含抗因子 XI 及/或活化因子 XI (因子 XIa)抗體或其抗原結合片段之組合療法的劑量方案，*例如*用於治療血栓栓塞性病症或相關病況。

【先前技術】

【0002】　對於減少血栓栓塞併發症(諸如中風、全身性栓塞、認知能力下降及死亡)、與現有療法具有可比或更高的療效以及更低的出血風險的更安全療法存在高度未滿足的醫療需求。

【0003】　因子 XI (FXI)係一種絲胺酸蛋白酶，在內在及外在凝血途徑中均起作用。因子 XI 以酶原形式作為同型二聚體存在；在 R369-I370 處之肽鍵斷裂後，因子 XI 被活化(因子 XIa，FXIa)。FXI 在高組織因子環境中之正常止血中起次要作用，但在血栓形成中起關鍵作用。遺傳因子 XI 缺乏症與缺血性中風及靜脈血栓栓塞事件發生率降低相關(Salomon *等人*(2008)；Salomon *等人*(2011) Thromb Haemost.; 105:269-73)。患有因子 XI 缺乏症之個體的出血表現不常見，通常係輕微的，由損傷或外傷引起，且很少影響重要器官(Salomon *等人*(2011))。

【0004】　已研究結合因子 XI 及/或因子 XIa 之抗體。例如，WO 2016/207858 描述一種此類抗因子 XI 及/或因子 XIa 抗體，其在本文表 1 中揭示為抗體 1。本發明增加了此等發展且提供進一步的臨床方法，包括組合劑量方案，以在所需安全性及有效性下治療患有特定血栓栓塞性疾病之患者。

【發明內容】

【0005】　本發明提供與抗因子 XI 及/或因子 XIa 抗體或其抗原結合片段或包含其之醫藥調配物的組合療法。

【0006】　因此，在一個態樣中，本文提供一種逆轉個體中經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段之抗凝血作用的方法，該經分離抗體或其抗原結合片段係以約 150 mg 之劑量向該個體投與，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之重組活化因子 VII (rFVIIa)，從而逆轉該抗凝血作用。

【0007】　在一些實施例中，治療有效量之 rFVIIa 為低劑量。在某些實施例中，治療有效量之 rFVIIa 在 0.5 與 1 μg/mL 之間。在一些實施例中，治療有效量之 rFVIIa 被投與一次。在一些實施例中，治療有效量之 rFVIIa 被投與超過一次。在一些實施例中，根據需要投與治療有效量之 rFVIIa。

【0008】　在一些實施例中，相對於投與治療有效量之前的凝血時間(CT)，投與治療有效量之 rFVIIa 延長了 CT。在一些實施例中，相對於投與治療有效量之前的凝塊形成時間(CFT)，投與治療有效量之 rFVIIa 延長了 CFT。在某些實施例中，CT 或 CFT 係在全血測定中藉由旋轉血栓彈力測定法(ROTEM)確定。在某些實施例中，全血測定為*離體*或*活體外*測定。

【0009】　在某些實施例中，該方法進一步包括對個體應用以下中之一者：(i)使用膠體、晶體、人類血漿或諸如白蛋白之血漿蛋白進行液體置換；(ii)輸注濃縮紅血或全血；(iii)投與新鮮冷凍血漿(FFP)、凝血酶原複合物濃縮物(PCC)、活化 PCC (APCC)，諸如因子 VIII 抑制劑，或(iv)針對經分離抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體或其抗原結合片段之抗個體基因型抗體。

【0010】　在另一態樣中，本文提供一種治療有需要之個體之疾病或病症的方法，該方法包括向個體投與約 150 mg 劑量之經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，及投與(a)約 1 mg/mL 阿司匹林或(b)約 3

μM 替格瑞洛。

【0011】 在一些實施例中，在投與抗體或其抗原結合片段之前投與阿司匹林或替格瑞洛。

【0012】 在一些實施例中，與投與抗體或其抗原結合片段同時投與阿司匹林或替格瑞洛。

【0013】 在一些實施例中，在投與抗體或其抗原結合片段之後投與阿司匹林或替格瑞洛。

【0014】 在一些實施例中，與僅用阿司匹林或替格瑞洛治療之個體相比，投與抗體或其抗原結合片段不影響個體之血小板凝集。在某些實施例中，血小板凝集係藉由阻抗血小板凝集測定法量測。在某些實施例中，血小板凝集係由膠原蛋白、5'-二磷酸腺苷(ADP)或凝血酶受體活化肽-6 (TRAP-6)誘導。在某些實施例中，血小板凝集係*離體*或在*活體外*確定。

【0015】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 9 或 29 中之重鏈可變區(VH)，該 VH 包含互補決定區 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3；及 SEQ ID NO: 19 或 39 中之輕鏈可變區(VL)，該 VL 包含互補決定區 LCDR1、LCDR2、LCDR3。

【0016】 在上述態樣之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：

i. SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 25 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 33 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 34 之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 35 之輕鏈可變區 CDR3；

ii. SEQ ID NO: 26 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 27 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 28 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 36 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 37 (或 KNY 之胺基酸序列)之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 38 之輕鏈可變區 CDR3；

iii. SEQ ID NO: 43 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 44 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 45 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 47 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 37 (或 KNY 之胺基酸序列)之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 15 之輕鏈可變區 CDR3；或

iv. SEQ ID NO: 46 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 5 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 33 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 14 之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 15 之輕鏈可變區 CDR3。

【0017】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含選自由以下組成之群的重鏈可變區(VH)：SEQ ID NO: 9、29 及與其具有 90%一致性之 VH；及選自由以下組成之群的輕鏈可變區(VL)：SEQ ID NO: 19、39 及與其具有 90%一致性之 VL。

【0018】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群的重鏈可變區(VH)；及選自由 SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群的輕鏈可變區(VL)。

【0019】 在一些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 31、11 及與其具有 90%一致性之重鏈；及輕鏈，該輕鏈包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 41、21 及與其具有 90%一致性之輕鏈。在某些實施例中，該抗體包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列，及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列。

【0020】 在一些實施例中，抗體為人類單株抗體。

【0021】 在一些實施例中，抗體為人類 IgG1 同型。

【0022】 在一些實施例中，抗體在 Fc 域中包含 D265A 及 P329A 取代。

【0023】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係在靜脈內投與。

【0024】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係在皮下投與。

【0025】　在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段以包含約 20 mM 濃度之組胺酸緩衝液的藥物遞送調配物投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段以包含約 220 mM 濃度之蔗糖的藥物遞送調配物投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段以包含約 0.04%濃度之聚山梨醇酯 20 的藥物遞送調配物投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段以 pH 5.5 之藥物遞送調配物投與。

【0026】　在一些實施例中，當抗體或其抗原結合片段以靜脈內藥物遞送調配物投與時，該靜脈內藥物遞送調配物進一步包含約 5%葡萄糖。

【0027】　在一些實施例中，個體罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險。在一些實施例中，血栓栓塞性病症選自由以下組成之群：心房顫動或心房撲動、短暫性腦缺血發作、缺血性中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、靜脈血栓栓塞(VTE)、兒科 VTE、全身性栓塞、非中樞神經系統性栓塞、心肌梗塞、深靜脈血栓形成、嚴重蛋白 S 缺乏症、腦血管意外及癌症。

【0028】　在一些實施例中，第一劑量之抗體或其抗原結合片段係在靜脈內投與且第二劑量之抗體或抗原結合片段係在皮下投與。在某些實施例中，該方法進一步包括在投與第二劑量之後皮下投與一或多個額外劑量之抗體或其抗原結合片段。

【0029】　在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段約每月投與一次。

【0030】　本發明之其他實施例及細節呈現於下文中。

【圖式簡單說明】

【0031】

圖 1A-1B 描繪在用膠原蛋白(**圖 1A**)或 TRAP-6 (**圖 1B**)誘導後補充有媒劑、抗體 1 或阿昔單抗之供體全血中之*活體外*血小板凝集。

圖 2A-2B 描繪抗體 1 與阿司匹林(ASA)組合對用 3.2 μg/mL 膠原蛋白(**圖 2A**)或用 0.5 mM 花生四烯酸(**圖 2B**)誘導之全血血小板凝集測定法的*活體外*影響。誤差條

表示一個標準偏差。

圖 3A-3B 描繪抗體 1 與替格瑞洛組合對用 6.4 μM ADP (**圖 3A**)或用 32 μM TRAP6 (**圖 3B**)誘導之全血血小板凝集測定法的*活體外*影響。誤差條表示一個標準偏差。

圖 4A-4B 描繪抗體 1 及 rFVIIa 對人類血液之旋轉血栓彈力測定法(ROTEM)參數凝血時間(CT，以秒為單位提供) (**圖 4A**)及凝塊形成時間(CFT，以秒為單位提供) (**圖 4B**)之比較*活體外*影響。值顯示為平均值且標準偏差百分比值表示與單獨的媒劑(基線)相比之差異。虛線劃定正常參考區間。*表示相對於單獨的媒劑(基線)之 $p<0.05$。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0032】 本申請案主張 2022 年 6 月 24 日申請之美國臨時專利申請案第 63/355,319 號之權益及優先權，該案之揭示內容出於所有目的特此以全文引用之方式併入。

序列表

【0033】 本申請案含有序列表，其已以 XML 格式以電子方式提交，且其全文特此以引用之方式併入。該 XML 複本創建於 2023 年 6 月 20 日，名為 ATD-012WO_SL.xml，且大小為 47,043 位元組。

定義

【0034】 為了便於理解本發明，下文定義了一些術語及短語。

【0035】 如本文所用，術語「一(a/an)」意謂「一或多」且包括複數，除非上下文不合適。

【0036】 如本文所用，術語「FXI 蛋白」、「FXI 抗原」及「FXI」可互換使用，且係指不同物種中之因子 XI 蛋白。因子 XI 係哺乳動物血漿凝血因子 XI，一種以 25-30 nM 之濃度作為酶原存在於人類血漿中之醣蛋白，其在藉由有限的

蛋白水解轉化為活性絲胺酸蛋白酶時參與血液凝固之固有途徑。

【0037】 術語「FXIa 蛋白」、「FXIa 抗原」及「FXIa」可互換使用，且係指不同物種中之活化 FXI 蛋白。酶原因子 XI 經由血液凝固之接觸階段或經由凝血酶介導之血小板表面活化而轉化為其活性形式，凝血因子 Xla (FXIa)。在因子 XI 之此活化過程中，兩條鏈中之各者中的內部肽鍵被裂解，產生活化因子 Xla，一種由藉由二硫鍵結合在一起之兩條重鏈及兩條輕鏈構成的絲胺酸蛋白酶。此絲胺酸蛋白酶 FXIa 將凝血因子 IX 轉化為 IXa，其隨後活化凝血因子 X (Xa)。Xa 接著可介導凝血因子 II/凝血酶活化。例如，人類 FXI 具有表 1 中列出之序列(SEQ ID NO:1)，且在先前的報導及文獻中已有描述(Mandle RJ Jr 等人(1979) Blood; 54(4):850；NCBI 參考序列：AAA51985)。

【0038】 在本發明之上下文中，術語「FXI」及「FXIa」(及類似術語)分別包括天然 FXI 及 FXIa 蛋白之突變體及變異體，其具有與上述報告中所述之天然一級結構(胺基酸序列)基本相同的胺基酸序列。

【0039】 術語「催化域」、「絲胺酸蛋白酶催化域」及本文使用之類似術語意謂胺基酸 Ile370 至 Val607，如自循環中之成熟蛋白質之 N 末端處之 Glu1 開始計數。其亦可描述為 FXI 之 C 末端處之殘基 388-625。如本文所用，術語「活性位點」係指由胺基酸 His413、Asp462 及 Ser557 構成之催化三聯體。(Bane 及 Gailani (2014) Drug Disc. 19(9))。

【0040】 如本文所用，術語「抗體」意謂完整抗體及其任何抗原結合片段(*例如*「抗原結合部分」)或單鏈。完整抗體係一種醣蛋白，其包含藉由二硫鍵相互連接之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈。各重鏈由重鏈可變區(本文中縮寫為 VH)及重鏈恆定區構成。重鏈恆定區由三個域 CH1、CH2 及 CH3 組成。各輕鏈由輕鏈可變區(本文中縮寫為 VL)及輕鏈恆定區構成。輕鏈恆定區由一個域 CL 構成。VH 及 VL 區可進一步細分為稱為互補決定區(CDR)之高度變異區，其中穿插有

稱為框架區(FR)之更保守區。各 VH 及 VL 由三個 CDR 及四個 FR 構成，自胺基末端至羧基末端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子，包括免疫系統之各種細胞(*例如*效應細胞)及經典補體系統之第一組分(Clq)的結合。在一些特定態樣中，抗體可為單株抗體、人類抗體、人源化抗體、駱駝抗體或嵌合抗體。抗體可為任何同型(*例如*，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 及 IgY)、類別(*例如*，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2)或亞類。

【0041】　抗原結合位點之 CDR 可藉由以下各者中所述之方法來確定：Kabat *等人*, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)及 Kabat *等人*, Sequences of protein of immunological interest. (1991)，Chothia *等人*, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)及 MacCallum *等人*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)。當相互比較時，根據此等定義確定之 CDR 典型地包括胺基酸殘基之重疊或子集。在某些實施例中，術語「CDR」係如以下各者所定義之 CDR：MacCallum *等人*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)及 Martin A., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, Antibody Engineering, Kontermann 及 Dubel 編, 第 31 章, 第 422-439 頁, Springer-Verlag, Berlin (2001)。在某些實施例中，術語「CDR」係如以下各者所定義之 CDR：Kabat *等人*, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)及 Kabat *等人*, Sequences of protein of immunological interest. (1991)。在某些實施例中，抗體之重鏈 CDR 及輕鏈 CDR 使用不同的慣例來定義。例如，在某些實施例中，重鏈 CDR 係根據 MacCallum (*同上*)定義，而輕鏈 CDR 係根據 Kabat (*同上*)定義。CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 表示重鏈 CDR，且 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 表示輕鏈 CDR。

【0042】　如本文所用，術語「藥物遞送調配物」或「靜脈內藥物遞送調配物」係指包含活性劑與惰性或活性載劑之組合的醫藥調配物，使得該組合物特別適

用於*活體內*或*離體*診斷或治療用途。

【0043】 如本文所用，術語「個體」及「患者」係指待藉由本文所述之方法及組合物治療之生物體。此類生物體較佳包括但不限於哺乳動物(*例如*鼠類、猿猴、馬類動物、牛類動物、豬類動物、靈長類動物、犬類動物、貓類動物及其類似者)，且更佳包括人類。在某些實施例中，個體為人類。如本文所用，「靈長類個體」包括人類及非人類靈長類動物。在某些實施例中，個體為血栓形成之狒狒模型，例如在 Gruber 等人 Blood, 1989 年 2 月 15 日;73(3):639-42 及 Crosby 等人 Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013 年 7 月;33(7):1670-8 中所描述。

【0044】 「血栓栓塞性病症」或本文所用之類似術語係指內在及/或常見凝血途徑被異常活化或未自然失活(*例如*，無治療手段)的任何數量之病況或疾病。此等病況包括但不限於血栓栓塞性中風及其他類型之缺血性中風、心房顫動、心房顫動中風預防(SPAF)、深靜脈血栓形成、靜脈血栓栓塞及肺栓塞。此等亦可包括預防及治療與導管相關之血栓形成(*例如*，腫瘤患者之 Hickman 導管)，其中導管形成血栓，以及體外膜氧合(ECMO)，其中管道及氧合膜形成凝塊。

【0045】 本文所用之「血栓栓塞性病症」或類似術語亦可指任何數量之以下者，本發明之抗 FXI 及/或 FXIa 抗體或其抗原結合片段可用於預防或治療：

- 疑似或確診心律失常(諸如陣發性、持續性或永久性心房顫動或心房撲動)之個體的血栓栓塞；
- 心房顫動中風預防(SPAF)，其中一個亞群係接受經皮冠狀動脈介入治療(PCI)之 AF 患者；
- 具有高出血風險之患者之急性靜脈血栓栓塞事件(VTE)治療及延長二級 VTE 預防；
- 靜脈血栓栓塞，其中個體為兒科個體(兒科 VTE)；
- 短暫性腦缺血發作(TIA)或非致殘性中風後二級預防中之腦及心血管事件以

及心力衰竭伴竇性心律中血栓栓塞事件的預防；

- 出血性中風；

- 因心律失常而接受複律之個體的左心房凝塊形成及血栓栓塞；

- 心律失常消融手術之前、期間及之後的血栓形成；

- 靜脈血栓形成，此包括但不限於下肢或上肢深靜脈或淺靜脈血栓形成、腹腔及胸靜脈血栓形成、竇血栓形成及頸靜脈血栓形成之治療及二級預防；

- 靜脈或動脈之任何人造表面上之血栓形成，如導管、起搏器導線、合成動脈移植物；機械或生物心臟瓣膜或左心室輔助裝置；

- 有或無靜脈血栓形成之患者的肺栓塞；

- 慢性血栓栓塞性肺動脈高壓(CTEPH)；

- 破裂的動脈粥樣硬化斑塊上之動脈血栓形成、動脈內假體或導管上之血栓形成以及看似正常動脈中之血栓形成，此包括但不限於急性冠脈症候群、ST 段抬高型心肌梗塞、非 ST 段抬高型心肌梗塞、不穩定型心絞痛，支架血栓形成、動脈系統之任何人造表面之血栓形成及患有或未患肺動脈高壓之個體之肺動脈血栓形成；

- 接受經皮冠狀動脈介入治療(PCI)之患者的血栓形成及血栓栓塞；

- 心源性中風及隱源性中風；

- 非中樞神經全身性栓塞(非 CNS 全身性栓塞)；

- 侵襲性及非侵襲性癌症惡性腫瘤(*例如* CAT)患者之血栓形成；

- 留置導管之血栓形成；

- 重症患者之血栓形成及血栓栓塞；

- 心臟血栓形成及血栓栓塞，包括但不限於心肌梗死後的心臟血栓形成，與諸如心臟動脈瘤、心肌纖維化、心臟擴大及供血不足、心肌炎及心臟人工表面等病況相關之心臟血栓形成；

- 伴有或不伴有心房顫動之瓣膜性心臟病患者之血栓栓塞；
- 瓣膜機械或生物假體之血栓栓塞；
- 對簡單或複雜的心臟畸形進行心臟修復後，有天然或人工心臟補片、動脈或靜脈導管之患者之血栓栓塞；
- 膝關節置換手術、髖關節置換手術以及骨科手術、胸部或腹部手術之後的靜脈血栓形成及血栓栓塞；
- 神經外科手術後的動脈或靜脈血栓形成，包括顱內及脊髓介入治療；
- 先天性或獲得性血栓形成傾向，包括但不限於因子 V Leiden、凝血酶原突變、抗凝血酶 III、蛋白 C 及蛋白 S 缺乏症、因子 XIII 突變、家族性異常纖維蛋白原血症、先天性纖維蛋白溶酶原缺乏症、因子 XI 水平升高、鐮狀細胞病、抗磷脂症候群、自體免疫性疾病、慢性腸道疾病、腎病症候群、溶血性尿毒症、骨髓增生性疾病、瀰散性血管內凝血、陣發性睡眠性血紅蛋白尿症及肝素誘導之血小板減少症；
- 慢性腎病中之血栓形成及血栓栓塞；以及
- 接受血液透析之患者及接受體外膜氧合之患者之血栓形成及血栓栓塞。

【0046】 如本文所用，術語「谷」或「谷水平」係指在投與下一個藥物劑量之前藥物達到的最低濃度。在某些實施例中，因子 XI/因子 XIa 在谷處之抑制大於約 50% (*例如*大於約 60%、大於約 70%、大於約 80%或大於約 90%)。在某些實施例中，因子 XI/因子 XIa 在谷處之抑制大於約 80%。在某些實施例中，因子 XI/因子 XIa 在谷處之抑制大於約 90%。

【0047】 本發明中使用之術語「治療(treat/treating/treatment)」以及其他文法等同物包括減輕、緩和、改善或預防疾病、病況或症狀；預防其他症狀；改善或預防症狀之潛在代謝原因；抑制疾病或病況，*例如*阻止疾病或病況的發展、緩解疾病或病況、引起疾病或病況之消退、緩解由疾病或病況引起之病況、或停止疾病

或病況之症狀；且旨在包括預防。該等術語進一步包括達成治療益處及/或預防益處。「治療益處」意謂根除或改善正在治療之潛在病症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀從而在患者中觀察到改善來達成治療益處，儘管患者可能仍罹患潛在病症。

【0048】 在本文所述之方法的某些實施例中，個體未接受過治療，*亦即*在用本文所述之抗因子 XI/XIa 抗體(*例如*抗體 1)治療之前從未接受過任何形式之抗凝血療法。在本文所述之方法的某些實施例中，個體已接受推薦劑量之新型口服抗凝血劑(NOAC)的穩定治療，*例如*在用本文所述之抗因子 XI/XIa 抗體(*例如*抗體 1)治療之前。在某些實施例中，個體已接受直接口服抗凝血劑(DOAC)，*例如*在用本文所述之抗因子 XI/XIa 抗體(*例如*抗體 1)治療之前。在某些實施例中，個體已接受維生素 K 拮抗劑(VKA)，*例如*在用本文所述之抗因子 XI/XIa 抗體(*例如*抗體 1)治療之前。

【0049】 如本文所用，術語「小瓶」係指容納藥物產品之容器。在一些實施例中，小瓶可為小瓶、袋、筆或注射器。在一些實施例中，小瓶可為小瓶，*例如*玻璃小瓶。

【0050】 如本文所用，術語「藥物產品」係指本文所述之抗因子 XI/XIa 抗體，*例如*表 1 中揭示之抗體 1，以及賦形劑，*例如*組胺酸緩衝液、糖及聚山梨醇酯。

【0051】 術語「約」係指在調配物之製備及疾病或病症之治療中不改變藥劑之功效的藥劑之濃度或量之任何最小改變。在某些實施例中，術語「約」可包括特定數值或資料點之±5%、±10%或±15%。

【0052】 範圍在本發明中可表示為自「約」一個特定值，及/或至「約」另一個特定值。當表示此類範圍時，另一態樣包括自一個特定值及/或至另一個特定值。類似地，當藉由使用先行詞「約」將值表示為近似值時，應理解，特定值形成另一態樣。亦應理解，各範圍之端點均相對於另一端點具有顯著性，且獨立於

另一端點。亦應理解，本發明中揭示了多個值，且除了值本身之外，各值亦被揭示為「約」該特定值。亦應理解，在整個本申請案中，資料以多種不同格式提供，且此資料表示端點及起點以及資料點之任何組合的範圍。例如，若揭示特定資料點「10」及特定資料點「15」，則應理解，認為揭示了大於、大於或等於、小於、小於或等於及等於 10 及 15 以及在 10 與 15 之間。亦應理解，亦揭示兩個特定單元之間的各單元。例如，若揭示 10 及 15，則亦揭示 11、12、13 及 14。

【0053】　在整個本說明書中，當組合物被描述為具有、包括或包含特定組分時，或當製程及方法被描述為具有、包括或包含特定步驟時，預期另外存在基本上由或由所述組分組成的本發明之組合物，且存在基本上由或由所述製程步驟組成的根據本發明之製程及方法。

【0054】　一般而言，除非另有說明，否則指定百分比之組合物均按重量計。此外，若變數未附有定義，則以變數之先前定義為準。

抗因子 XI 及/或活化因子 XI (因子 XIa)抗體

【0055】　在一些實施例中，本發明提供包含結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體的醫藥調配物，其中抗體包含具有 SEQ ID NO:9 或 29 之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)，調配物包含組胺酸緩衝液；糖或糖醇；及聚山梨醇酯，且調配物之 pH 在 pH 5.0 至 6.0 之間。在某些實施例中，抗體包含具有 SEQ ID NO:29 之胺基酸序列的 VH。

【0056】　在實施例中，本發明提供包含結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白或其抗原結合片段之抗體的醫藥調配物，該醫藥調配物包含於小瓶中，其中調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體或其抗原結合片段之過量填充體積。在某些實施例中，小瓶含有醫藥調配物，其包含約 150 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體，該抗體具有重鏈可變域(VH)，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列；濃度為約 20

mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 220 mM 之蔗糖；及濃度為約 0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且該調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0057】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，其包含約 1.5 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有重鏈可變域(VH)，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列；濃度為約 0.20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 2.20 mM 之蔗糖；濃度為約 0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20 及稀釋劑(*例如* 5%葡萄糖水溶液(D5W))；且調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0058】 本發明亦提供特異性結合至 FXI 及/或 FXIa 蛋白之抗體的醫藥調配物，其中抗體包含 VH CDR，其具有 *下文*表 1 中列出之 VH CDR 中之任一者的胺基酸序列，調配物包含組胺酸緩衝液；糖或糖醇；及聚山梨醇酯；且調配物之 pH 在 pH 5.0 至 6.0 之間。特定言之，本發明提供特異性結合至 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體的醫藥調配物，其中抗體包含一個、兩個、三個或更多個具有 *下文*表 1 中所列之 VH CDR 中之任一者之胺基酸序列的 VH CDR (或替代地，由其組成)，調配物包含組胺酸緩衝液；糖或糖醇；及聚山梨醇酯；且調配物之 pH 在 pH 5.0 至 6.0 之間。(*參見* 2016 年 6 月 24 日申請且公佈為 WO2016/207858 之 PCT 國際專利申請案第 PCT/IB2016/053790 號，其特此以引用之方式整體併入)。

【0059】 在一些實施例中，本發明提供特異性結合至 FXI/FXIa 蛋白之抗體的醫藥調配物，該等抗體包含具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)，用於本文所述之方法(*例如*治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)，調配物包含組胺酸緩衝液；糖或糖醇；及聚山梨醇酯；且調配物之 pH 在 pH 5.0 至 6.0 之間。在某些實施例中，抗體包含具有 SEQ ID NO:39 之胺基酸序列的 VL。

【0060】 在實施例中，本發明提供包含結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白或其抗原結合片段之抗體的醫藥調配物，該醫藥調配物包含於小瓶中，其中調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體或其抗原結合片段之過量填充體積。在某些實施例中，小瓶含有醫藥調配物，其包含約 150 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體，該抗體具有輕鏈可變域(VL)，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列；濃度為約 20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 220 mM 之蔗糖；及濃度為約 0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且該調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0061】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，其包含約 1.5 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有輕鏈可變域(VL)，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列；濃度為約 0.20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 2.20 mM 之蔗糖；濃度為約 0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20 及稀釋劑(*例如* 5%葡萄糖水溶液(D5W))；且調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0062】 本發明亦提供特異性結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體的醫藥調配物，用於本文所述之方法(*例如*治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)，抗體包含具有 *下文*表 1 中所列之 VL CDR 中之任一者之胺基酸序列的 VL CDR；調配物包含組胺酸緩衝液；糖或糖醇；及聚山梨醇酯；且調配物之 pH 在 pH 5.0 至 6.0 之間。特異性結合 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體可包含一個、兩個、三個或更多個具有 *下文*表 1 中列出之 VL CDR 中之任一者之胺基酸序列的 VL CDR(或替代地，由其組成)。

【0063】 在實施例中，本發明提供包含結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白或其抗原結合片段之抗體的醫藥調配物，該醫藥調配物包含於小瓶中，其中調配物包括用於

完全抽取治療有效量之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體或其抗原結合片段之過量填充體積。在某些實施例中，小瓶含有醫藥調配物，其包含約 150 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體，該抗體具有重鏈可變域(VH)，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，及輕鏈可變域(VL)，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列；濃度為約 20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 220 mM 之蔗糖；及濃度為約 0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且該調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0064】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，其包含約 1.5 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有重鏈可變域(VH)，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，及輕鏈可變域(VL)，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列；濃度為約 0.20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 2.20 mM 之蔗糖；濃度為約 0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20 及稀釋劑(*例如* 5%葡萄糖水溶液(D5W))；且調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0065】 在實施例中，本發明提供包含結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白或其抗原結合片段之抗體的醫藥調配物，該醫藥調配物包含於小瓶中，其中調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體或其抗原結合片段之過量填充體積。在某些實施例中，小瓶含有醫藥調配物，其包含約 150 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體，該抗體具有重鏈可變域(VH)，該 VH 具有 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列，及輕鏈可變域(VL)，該 VL 具有 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；濃度為約 20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 220 mM 之蔗糖；及濃度為約 0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且該調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0066】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，其包含約 1.5

mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有重鏈可變域(VH)，該 VH 具有 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列，及輕鏈可變域(VL)，該 VL 具有 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列；濃度為約 0.20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 2.20 mM 之蔗糖；濃度為約 0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20 及稀釋劑(*例如* 5%葡萄糖水溶液(D5W))；且調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0067】 在一些實施例中，用於本文所述之方法(*例如*治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)之其他抗體包括已突變但與表 1 中所述之序列中描繪之 CDR 區具有至少 60%、70%、80%、85%、90%或 95% CDR 區一致性之胺基酸。在一些實施例中，抗體包括突變胺基酸序列，其中與表 1 中所述之序列中描繪之 CDR 區相比，CDR 區中不超過 1、2、3、4 或 5 個胺基酸發生了突變。

表 1. FXI/FXIa 抗體、Fab 及 FXI/FXIa 蛋白質之實例

序列描述	序列標識符(SEQ ID NO:)	胺基酸或多核苷酸序列
人類 FXIa 全長蛋白質序列 (NCBI 參考序列：AAA51985)	1	MIFLYQVVHFILFTSVSGECVTQLLKDTCFEGGDITTVFT PSAKYCQVVCTYHPRCLLFTFTAESPSEDPTRWFTCVLK DSVTETLPRVNRTAAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDL DMKGINYNSSVAKSAQECQERCTDDVHCHFFTYATRQ FPSLEHRNICLLKHTQTGTPTRITKLDKVVSGFSLKSCAL SNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPDAFVSGRICTHHPG CLFFTFFSQEWPKESQRNLCLLKTSESGLPSTRIKKSKAL SGFSLQSCRHSIPVFCHSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHE ACQKLCTNAVRCQFFTYTPAQASCNEGKGKCYLKLSSN GSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDNECTTKIKPRIVGGT ASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRHLCGGSIIGNQWILTAA HCFYGVESPKILRVYSGILNQSEIKEDTSFFGVQEIIIHDQ YKMAESGYDIALLKLETTVNYTDSQRPICLPSKGDRNVI YTDCWVTGWGYRKLRDKIQNTLQKAKIPLVTNEECQK RYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSGGPLSCKHN EVWHLVGITSWGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEK TQAV
人類 FXIa 全長核苷酸序列 (NCBI 參考序	2	AGGCACACAGGCAAAATCAAGTTCTACATCTGTCCCT GTGTATGTCACTTGTTTGAATACGAAATAAAATTAAA AAAATAAATTCAGTGTATTGAGAAAGCAAGCAATTC

列： NM_000128.3)		TCTCAAGGTATATTTCTGACATACTAAGATTTTAACG ACTTTCACAAATATGCTGTACTGAGAGAGAATGTTAC ATAACATTGAGAACTAGTACAAGTAAATATTAAAGT GAAGTGACCATTTCCTACACAAGCTCATTCAGAGGAG GATGAAGACCATTTTGGAGGAAGAAAAGCACCCTTA TTAAGAATTGCAGCAAGTAAGCCAACAAGGTCTTTTC AGGATGATTTTCTTATATCAAGTGGTACATTTCATTTT ATTTACTTCAGTTTCTGGTGAATGTGTGACTCAGTTGT TGAAGGACACCTGCTTTGAAGGAGGGGACATTACTA CGGTCTTCACACCAAGCGCCAAGTACTGCCAGGTAGT CTGCACTTACCACCCAAGATGTTTACTCTTCACTTTCA CGGCGGAATCACCATCTGAGGATCCCACCCGATGGTT TACTTGTGTCCTGAAAGACAGTGTTACAGAAACACTG CCAAGAGTGAATAGGACAGCAGCGATTTCTGGGTAT TCTTTCAAGCAATGCTCACACCAAATAAGCGCTTGCA ACAAAGACATTTATGTGGACCTAGACATGAAGGGCA TAAACTATAACAGCTCAGTTGCCAAGAGTGCTCAAG AATGCCAAGAAAGATGCACGGATGACGTCCACTGCC ACTTTTTCACGTACGCCACAAGGCAGTTTCCCAGCCT GGAGCATCGTAACATTTGTCTACTGAAGCACACCCAA ACAGGGACACCAACCAGAATAACGAAGCTCGATAAA GTGGTGTCTGGATTTTCACTGAAATCCTGTGCACTTTC TAATCTGGCTTGTATTAGGGACATTTTCCCTAATACG GTGTTTGCAGACAGCAACATCGACAGTGTCATGGCTC CCGATGCTTTTGTCTGTGGCCGAATCTGCACTCATCA TCCCGGTTGCTTGTTTTTTACCTTCTTTTCCCAGGAAT GGCCCAAAGAATCTCAAAGAAATCTTTGTCTCCTTAA AACATCTGAGAGTGGATTGCCCAGTACACGCATTAA AAAGAGCAAAGCTCTTTCTGGTTTCAGTCTACAAAGC TGCAGGCACAGCATCCCAGTGTTCTGCCATTCTTCAT TTTACCATGACACTGATTTCTTGGGAGAAGAACTGGA TATTGTTGCTGCAAAAAGTCACGAGGCCTGCCAGAA ACTGTGCACCAATGCCGTCCGCTGCCAGTTTTTTACC TATACCCCAGCCCAAGCATCCTGCAACGAAGGGAAG GGCAAGTGTTACTTAAAGCTTTCTTCAAACGGATCTC CAACTAAAATACTTCACGGGAGAGGAGGCATCTCTG GATACACATTAAGGTTGTGTAAAATGGATAATGAGT GTACCACCAAAATCAAGCCCAGGATCGTTGGAGGAA CTGCGTCTGTTCGTGGTGAGTGGCCGTGGCAGGTGAC CCTGCACACAACCTCACCCACTCAGAGACACCTGTGT GGAGGCTCCATCATTGGAAACCAGTGGATATTAACA GCCGCTCACTGTTTCTATGGGGTAGAGTCACCTAAGA TTTTGCGTGTCTACAGTGGCATTTTAAATCAATCTGA AATAAAAGAGGACACATCTTTCTTTGGGGTTCAAGAA ATAATAATCCATGATCAGTATAAAATGGCAGAAAGC GGGTATGATATTGCCTTGTTGAAACTGGAAACCACAG TGAATTACACAGATTCTCAACGACCCATATGCCTGCC TTCCAAAGGAGATAGAAATGTAATATACACTGATTGC TGGGTGACTGGATGGGGGTACAGAAAACTAAGAGAC AAAATACAAAATACTCTCCAGAAAGCCAAGATACCC TTAGTGACCAACGAAGAGTGCCAGAAGAGATACAGA GGACATAAAATAACCCATAAGATGATCTGTGCCGGC

		TACAGGGAAGGAGGGAAGGACGCTTGCAAGGGAGAT TCGGGAGGCCCTCTGTCCTGCAAACACAATGAGGTCT GGCATCTGGTAGGCATCACGAGCTGGGGCGAAGGCT GTGCTCAAAGGGAGCGGCCAGGTGTTTACACCAACG TGGTCGAGTACGTGGACTGGATTCTGGAGAAAACTC AAGCAGTGTGAATGGGTTCCCAGGGGCCATTGGAGT CCCTGAAGGACCCAGGATTTGCTGGGAGAGGGTGTT GAGTTCACTGTGCCAGCATGCTTCCTCCACAGTAACA CGCTGAAGGGGCTTGGTGTTTGTAAGAAAATGCTAG AAGAAAACAAACTGTCACAAGTTGTTATGTCCAAAA CTCCCGTTCTATGATCGTTGTAGTTTGTTTGAGCATTC AGTCTCTTTGTTTTTGATCACGCTTCTATGGAGTCCAA GAATTACCATAAGGCAATATTTCTGAAGATTACTATA TAGGCAGATATAGCAGAAAATAACCAAGTAGTGGCA GTGGGGATCAGGCAGAAGAACTGGTAAAAGAAGCCA CCATAAATAGATTTGTTCGATGAAAGATGAAAACTG GAAGAAAGGAGAACAAAGACAGTCTTCACCATTTTG CAGGAATCTACACTCTGCCTATGTGAACACATTTCTT TTGTAAAGAAAGAAATTGATTGCATTTAATGGCAGAT TTTCAGAATAGTCAGGAATTCTTGTCATTTCCATTTTA AAATATATATTAAAAAAAATCAGTTCGAGTAGACAC GAGCTAAGAGTGAATGTGAAGATAACAGAATTTCTG TGTGGAAGAGGATTACAAGCAGCAATTTACCTGGAA GTGATACCTTAGGGGCAATCTTGAAGATACACTTTCC TGAAAAATGATTTGTGATGGATTGTATATTTATTTAA AATATCTTGGGAGGGGAGGCTGATGGAGATAGGGAG CATGCTCAAACCTCCCTAAGACAAGCTGCTGCTGTGA CTATGGGCTCCCAAAGAGCTAGATCGTATATTTATTT GACAAAAATCACCATAGACTGCATCCATACTACAGA GAAAAAACAATTAGGGCGCAAATGGATAGTTACAGT AAAGTCTTCAGCAAGCAGCTGCCTGTATTCTAAGCAC TGGGATTTTCTGTTTCGTGCAAATATTTATCTCATTAT TGTTGTGATCTAGTTCAATAACCTAGAATTTGAATTG TCACCACATAGCTTTCAATCTGTGCCAACAACTATAC AATTCATCAAGTGTG
抗體 2		
HCDR1 (Kabat)	3	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	6	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	7	SGSGSS
HCDR3 (Chothia)	8	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	43	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	44	ISGSGSST
HCDR3 (IMGT)	45	ARELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (組合)	46	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (組合)	5	ELSYLYSGYYFDY
VH	9	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVR QAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSK

		NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWG QGTLVTVSS
編碼 VH 之 DNA	10	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTG CAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCG TCCGGATTCACCTTTTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGT GCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGGTTTC CGGTATCTCTGGTTCTGGTTCTTCTACCTACTATGCGG ATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATCAGCCGCGATA ATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGT GAACTGTCTTACCTGTACTCTGGTTACTACTTCGATTA CTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
重鏈	11	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVR QAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
編碼重鏈之 DNA	12	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTG CAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCG TCCGGATTCACCTTTTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGT GCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGGTTTC CGGTATCTCTGGTTCTGGTTCTTCTACCTACTATGCGG ATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATCAGCCGCGATA ATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCT GCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGT GAACTGTCTTACCTGTACTCTGGTTACTACTTCGATTA CTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCC TCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCT CCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGG GCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC GGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGT GCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTC TACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCA GCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCA CAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCG TGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTC TTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGA TCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGA CGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGAC AAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCG GGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAAC AAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA

		AAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCA GCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTC TTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA A
LCDR1 (Kabat)	13	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	14	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	16	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)	17	KNY
LCDR3 (Chothia)	18	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	47	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	37	KNY
LCDR3 (IMGT)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (組合)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合)	14	KNYNRPS
LCDR3 (組合)	15	SAWDQRQFDVV
VL	19	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL
編碼 VL 之 DNA	20	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGT GCACCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGC AGCAGCAGCAACATTGGTTCTAACGACGTGTCTTGGT ACCAGCAGCTGCCGGGCACGGCGCCGAAACTGCTGA TCTACAAAAACTACAACCGCCCGAGCGGCGTGCCGG ATCGCTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCCA GCCTGGCGATTACCGGCCTGCAAGCAGAAGACGAAG CGGATTATTACTGCTCTGCTTGGGACCAGCGTCAGTT CGACGTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTC CTA
輕鏈	21	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGL QAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKA APSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSH RSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼輕鏈之 DNA	22	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGT GCACCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGC AGCAGCAGCAACATTGGTTCTAACGACGTGTCTTGGT ACCAGCAGCTGCCGGGCACGGCGCCGAAACTGCTGA TCTACAAAAACTACAACCGCCCGAGCGGCGTGCCGG ATCGCTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGCCA GCCTGGCGATTACCGGCCTGCAAGCAGAAGACGAAG CGGATTATTACTGCTCTGCTTGGGACCAGCGTCAGTT CGACGTTGTGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTC

		CTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGT TCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGC CACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGA GCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCC GTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAA CAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTG AGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGC TACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTG GAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
抗體 1		
HCDR1 (Kabat)	23	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	24	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	25	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	26	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	27	SGSGSS
HCDR3 (Chothia)	28	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	43	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	44	ISGSGSST
HCDR3 (IMGT)	45	ARELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (組合)	46	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (組合)	5	ELSYLYSGYYFDY
VH	29	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVR QAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWG QGTLVTVSS
編碼 VH 之 DNA	30	CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTG CAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGCGCTGCTA GTGGCTTCACCTTTAGCACCGCCGCTATGAGCTGGGT TCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTCGAGTGGGTCTC AGGGATTAGCGGTAGCGGCTCTAGCACCTACTACGCC GATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTATCTCTAGGGATA ACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCT GAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAG AGAGCTGAGCTACCTGTATAGCGGCTACTACTTCGAC TACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
重鏈	31	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVR QAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV AVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
編碼重鏈之 DNA	32	CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTG CAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGCGCTGCTA

		GTGGCTTCACCTTTAGCACCGCCGCTATGAGCTGGGT TCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCCTCGAGTGGGTCTC AGGGATTAGCGGTAGCGGCTCTAGCACCTACTACGCC GATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTATCTCTAGGGATA ACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCT GAGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAG AGAGCTGAGCTACCTGTATAGCGGCTACTACTTCGAC TACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAGCG CTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCC TTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTG GGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGA CAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGT GCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTG TACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCA GCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCA CAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGA GCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCC TGCCCTGCTCCTGAACTGCTGGGCGGCCCTTCTGTGT TCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGAT CTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCC GTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGT ACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGG TGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAA GGCCCTGGCCGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAA GGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTGTACAC CCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCA GGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCT TCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAG CCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGG ACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTT CTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCAC TACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG
LCDR1 (Kabat)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	34	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	35	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	36	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)	37	KNY
LCDR3 (Chothia)	38	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	47	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	37	KNY
LCDR3 (IMGT)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (組合)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合)	14	KNYNRPS
LCDR3 (組合)	15	SAWDQRQFDVV
VL	39	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL QSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL

編碼 VL 之 DNA	40	CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGTGGCA CCCCTGGTCAAAGAGTGACTATTAGCTGTAGCGGCTC TAGCTCTAATATCGGCTCTAACGACGTCAGCTGGTAT CAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCT ATAAGAACTATAATAGGCCTAGCGGCGTGCCCGATA GGTTTAGCGGATCTAAATCAGGGACTTCTGCTAGTCT GGCTATTAGCGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGA CTACTACTGTAGCGCCTGGGATCAGCGTCAGTTCGAC GTGGTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCTGACCGTGCTG
輕鏈	41	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGL QSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAA PSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKAD SSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHR SYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
編碼輕鏈之 DNA	42	CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGTGGCA CCCCTGGTCAAAGAGTGACTATTAGCTGTAGCGGCTC TAGCTCTAATATCGGCTCTAACGACGTCAGCTGGTAT CAGCAGCTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCT ATAAGAACTATAATAGGCCTAGCGGCGTGCCCGATA GGTTTAGCGGATCTAAATCAGGGACTTCTGCTAGTCT GGCTATTAGCGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGA CTACTACTGTAGCGCCTGGGATCAGCGTCAGTTCGAC GTGGTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCTGACCGTGCTG GGTCAACCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCC CCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAGGCCA CCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGC CGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGT GAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCA GAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAG CCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTA CAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGA AAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

【0068】　在一些實施例中，用於本文所述之方法或調配物(*例如*，治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)之其他抗體包括其中胺基酸或編碼胺基酸之核酸已發生突變，但與表 1 中所述之序列具有至少 60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%一致性之抗體。一些實施例包括突變胺基酸序列，其中與表 1 中所述之序列中描繪之可變區相比，可變區中之不超過 1、2、3、4 或 5 個胺基酸已發生突變，同時保留基本上相同的抗原結合活性。

【0069】　由於此等抗體中之各者均可與 FXI 及/或 FXIa 結合，因此 VH、VL、全長輕鏈及全長重鏈序列(胺基酸序列及編碼胺基酸序列之核苷酸序列)可經「混

合及匹配」」以產生本發明之其他 FXI 及/或 FXIa 結合抗體。此類「混合及匹配」FXI 及/或 FXIa 結合抗體可使用此項技術中已知之結合測定(*例如* ELISA 及實例部分中所述之其他測定)進行測試。當此等鏈經混合及匹配時，來自特定 VH/VL 配對之 VH 序列應被結構相似的 VH 序列替換。同樣，來自特定全長重鏈/全長輕鏈配對之全長重鏈序列應被結構相似的全長重鏈序列替換。同樣，來自特定 VH/VL 配對之 VL 序列應被結構相似的 VL 序列替換。同樣，來自特定全長重鏈/全長輕鏈配對之全長輕鏈序列應被結構相似的全長輕鏈序列替換。

【0070】　因此，在一個態樣中，為了用於本文所述之方法(*例如*治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其具有：包含選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群的胺基酸序列之重鏈可變域，及包含選自由 SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群的胺基酸序列之輕鏈可變域，其中抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。在另一態樣中，為了用於本文所述之調配物(*例如*，小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其具有：包含選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群的胺基酸序列之重鏈可變域，及包含選自由 SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群的胺基酸序列之輕鏈可變域，其中抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。

【0071】　更特定言之，在某些態樣中，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其具有分別包含選自 SEQ ID NO: 9 及 29 或 19 及 39 之胺基酸序列的重鏈可變域及輕鏈可變域。

【0072】　在用於本文所述之方法(*例如*治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)之特定實施例中，本文提供之特異性結合至人類 FXI 及/或 FXIa 之抗體或其抗原結合片段含有包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列的重鏈可變區，及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的輕鏈可變區。在用於本

文所述之調配物(*例如*小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)之特定實施例中，本文提供之特異性結合至人類 FXI 及/或 FXIa 之抗體或其抗原結合片段含有包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列的重鏈可變區，及包含 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0073】 在用於本文所述之方法(*例如*治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)之特定實施例中，本文提供之特異性結合至人類 FXI 及/或 FXIa 之抗體或其抗原結合片段含有包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列的重鏈可變區，及包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列的輕鏈可變區。在用於本文所述之調配物(*例如*小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)之特定實施例中，本文提供之特異性結合至人類 FXI 及/或 FXIa 之抗體或其抗原結合片段含有包含 SEQ ID NO: 29 之胺基酸序列的重鏈可變區，及包含 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0074】 在用於本文所述之方法的另一態樣中，本發明提供(i)經分離抗體，其具有：包含已針對在選自由 SEQ ID NO: 11 或 31 組成之群的哺乳動物細胞中表現最佳化之胺基酸序列的全長重鏈，及包含已針對在選自由 SEQ ID NO: 21 或 41 組成之群的哺乳動物細胞中表現最佳化之胺基酸序列的全長輕鏈；或(ii)包含其抗原結合部分之功能性蛋白質。更特定言之，在某些態樣中，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其具有分別包含選自 SEQ ID NO: 11 及 31 或 21 及 41 之胺基酸序列的重鏈及輕鏈。在用於本文所述之調配物的另一態樣中，本發明提供(i)經分離抗體，其具有：包含已針對在選自由 SEQ ID NO: 11 或 31 組成之群的哺乳動物細胞中表現最佳化之胺基酸序列的全長重鏈，及包含已針對在選自由 SEQ ID NO: 21 或 41 組成之群的哺乳動物細胞中表現最佳化之胺基酸序列的全長輕鏈；或(ii)包含其抗原結合部分之功能性蛋白質。更特定言之，在某些態樣中，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其具有分別包含選自 SEQ

ID NO: 11 及 31 或 21 及 41 之胺基酸序列的重鏈及輕鏈。

【0075】 在用於本文所述之方法之一特定實施例中，本文提供之特異性結合至人類 FXI 及/或 FXIa 之抗體或其抗原結合片段含有包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的重鏈，及包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列的輕鏈。在用於本文所述之調配物之一特定實施例中，本文提供之特異性結合至人類 FXI 及/或 FXIa 之抗體或其抗原結合片段含有包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列的重鏈，及包含 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列的輕鏈。

【0076】 在用於本文所述之方法之一特定實施例中，本文提供之特異性結合至人類 FXI 及/或 FXIa 之抗體或其抗原結合片段含有包含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列的重鏈可變區，及包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列的輕鏈可變區。在用於本文所述之調配物之一特定實施例中，本文提供之特異性結合至人類 FXI 及/或 FXIa 之抗體或其抗原結合片段含有包含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列的重鏈可變區，及包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列的輕鏈可變區。

【0077】 如本文所用，術語「互補決定區」及「CDR」係指賦予抗原特異性及結合親和力之抗體可變區內之胺基酸序列。通常，各重鏈可變區有三個 CDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3)，且各輕鏈可變區有三個 CDR (LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

【0078】 使用許多熟知方案中之任一者，可容易地確定給定 CDR 之精確胺基酸序列邊界，該等方案包括由以下各者所述之彼等方案：Kabat 等人 (1991),「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第 5 版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)、Al-Lazikani 等人, (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」編號方案)、Lefranc 等人, (2003) Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (「IMGT」編號方案)或「組合」系統。

【0079】 例如，根據 Kabat，抗體 2 在重鏈可變域(VH)中之 CDR 胺基酸殘基

編號為 31-35 (HCDR1)、50-66 (HCDR2)及 99-111 (HCDR3)；且輕鏈可變域(VL)中之 CDR 胺基酸殘基編號為 22-35 (LCDR1)、51-57 (LCDR2)及 90-100 (LCDR3)。根據 Chothia，VH 中之 CDR 胺基酸編號為 26-32 (HCDR1)、52-57 (HCDR2)及 99-111 (HCDR3)；且 VL 中之胺基酸殘基編號為 25-33 (LCDR1)、51-53 (LCDR2)及 92-99 (LCDR3)。藉由組合 Kabat 及 Chothia 之 CDR 定義，CDR 由人類 VH 中之胺基酸殘基 26-35 (HCDR1)、50-66 (HCDR2)及 99-111 (HCDR3)以及人類 VL 中之胺基酸殘基 22-35 (LCDR1)、51-57 (LCDR2)及 90-100 (LCDR3)組成。藉由組合 Kabat 及 Chothia 之 CDR 定義，「組合」CDR 由人類 VH 中之胺基酸殘基 26-35 (HCDR1)、50-66 (HCDR2)及 99-108 (HCDR3)以及人類 VL 中之胺基酸殘基 24-38 (LCDR1)、54-60 (LCDR2)及 93-101 (LCDR3)組成。作為另一實例，根據 IMGT，重鏈可變域(VH)中之 CDR 胺基酸殘基編號為 26-33 (HCDR1)、51-58 (HCDR2)及 97-108 (HCDR3)；且輕鏈可變域(VL)中之 CDR 胺基酸殘基編號為 27-36 (LCDR1)、54-56 (LCDR2)及 93-101 (LCDR3)。表 1 提供用於抗 FXI/FXIa 抗體，*例如*抗體 2 及抗體 1 之例示性 Kabat、Chothia、組合及 IMGT HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3。在另一態樣中，本發明提供 FXIa 結合抗體，其包含如表 1 中所述之重鏈及輕鏈 CDR1、CDR2 及 CDR3，或其組合。抗體之 VH CDR1 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 3 及 23 中。抗體之 VH CDR2 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 4 及 24 中。抗體之 VH CDR3 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 5 及 25 中。抗體之 VL CDR1 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 13 及 33 中。抗體之 VL CDR2 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 14 及 34 中。抗體之 VL CDR3 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 15 及 35 中。此等 CDR 區係使用 Kabat 系統描繪。

【0080】　或者，如使用 Chothia 系統(Al-Lazikani 等人, (1997) JMB 273,927-948)所定義，抗體之 VH CDR1 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 6 及 26 中。抗體之 VH

CDR2 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 7 及 27 中。抗體之 VH CDR3 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 8 及 28 中。抗體之 VL CDR1 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 16 及 36 中。抗體之 VL CDR2 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 17 及 37 中或具有 KNY 之胺基酸序列。抗體之 VL CDR3 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 18 及 38 中。

【0081】 或者，如使用組合系統所定義，抗體之 VH CDR1 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 46 中。抗體之 VH CDR2 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 4 中。抗體之 VH CDR3 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 5 中。抗體之 VL CDR1 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 33 中。抗體之 VL CDR2 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 14 中。抗體之 VL CDR3 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 15 中。

【0082】 或者，如使用 IMGT 編號方案所定義，抗體之 VH CDR1 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 43 中。抗體之 VH CDR2 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 44 中。抗體之 VH CDR3 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 45 中。抗體之 VL CDR1 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 47 中。抗體之 VL CDR2 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 37 中(或 KNY 之胺基酸序列)。抗體之 VL CDR3 之胺基酸序列示於 SEQ ID NO: 15 中。

【0083】 鑑於此等抗體中之各者均可結合至 FXI 及/或 FXIa，且抗原結合特異性主要由 CDR1、2 及 3 區提供，VH CDR1、2 及 3 序列以及 VL CDR1、2 及 3 序列可經「混合及匹配」(*例如*，來自不同抗體之 CDR 可經混合及匹配，儘管各抗體較佳包含 VH CDR1、2 及 3 以及 VL CDR1、2 及 3 以產生本發明之其他 FXI 及/或 FXIa 結合分子)。此類「混合及匹配」FXI 及/或 FXIa 結合抗體可使用此項技術中已知之結合測定及實例中所述之彼等結合測定法(*例如* ELISA、SET、BIACORE™ 測定)進行測試。當混合及匹配 VH CDR 序列時，來自特定 VH 序列之 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 序列應該用結構相似的 CDR 序列替換。同樣，當

混合及匹配 VL CDR 序列時，來自特定 VL 序列之 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 序列應該用結構相似的 CDR 序列替換。對一般技術者而言將顯而易見的是，可藉由用來自本文所示的用於本發明之單株抗體之 CDR 序列之結構相似的序列取代一或多個 VH 及/或 VL CDR 區序列來產生新的 VH 及 VL 序列。除前述之外，在一個實施例中，本文所述之抗體之抗原結合片段可包含 VH CDR1、2 及 3，或 VL CDR 1、2 及 3，其中片段作為單個可變域結合至 FXI 及/或 FXIa。注意到抗體 1 及抗體 2 之 CDR 序列係相同的。

【0084】 在本發明之某些實施例中，抗體或其抗原結合片段可具有表 1 中所述之 Fab 之重鏈及輕鏈序列。更特定言之，抗體或其抗原結合片段可具有抗體 2 及抗體 1 之重鏈及輕鏈序列。

【0085】 在本發明之其他實施例中，特異性結合 FXI 及/或 FXIa 之抗體或抗原結合片段包含重鏈可變區 CDR1、重鏈可變區 CDR2、重鏈可變區 CDR3、輕鏈可變區 CDR1、輕鏈可變區 CDR2 及輕鏈可變區 CDR3，如 Kabat 所定義且在表 1 中所描述。在本發明之其他實施例中，特異性結合 FXI 及/或 FXIa 之抗體或抗原結合片段包含重鏈可變區 CDR1、重鏈可變區 CDR2、重鏈可變區 CDR3、輕鏈可變區 CDR1、輕鏈可變區 CDR2 及輕鏈可變區 CDR3，如 Chothia 所定義且在表 1 中所描述。在本發明之其他實施例中，特異性結合 FXI 及/或 FXIa 之抗體或抗原結合片段包含重鏈可變區 CDR1、重鏈可變區 CDR2、重鏈可變區 CDR3、輕鏈可變區 CDR1、輕鏈可變區 CDR2 及輕鏈可變區 CDR3，如組合系統所定義且在表 1 中所描述。在本發明之其他實施例中，特異性結合 FXI 及/或 FXIa 之抗體或抗原結合片段包含重鏈可變區 CDR1、重鏈可變區 CDR2、重鏈可變區 CDR3、輕鏈可變區 CDR1、輕鏈可變區 CDR2 及輕鏈可變區 CDR3，如 IMGT 所定義且在表 1 中所描述。

【0086】 在用於本文所述方法之一特定實施例中，本發明包括特異性結合於

FXI 及/或 FXIa 之抗體，其包含 SEQ ID NO: 3 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 5 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 13 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 14 之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 15 之輕鏈可變區 CDR3。

【0087】 在一特定實施例中，本發明包括特異性結合於 FXI 及/或 FXIa 之抗體，其包含 SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 25 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 33 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 34 之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 35 之輕鏈可變區 CDR3。

【0088】 在一特定實施例中，本發明包括特異性結合於 FXI 及/或 FXIa 之抗體，其包含 SEQ ID NO: 6 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 7 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 8 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 16 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 17 (或 KNY 之胺基酸序列)之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 18 之輕鏈可變區 CDR3。

【0089】 在一特定實施例中，本發明包括特異性結合於 FXI 及/或 FXIa 之抗體，其包含 SEQ ID NO: 26 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 27 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 28 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 36 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 37 (或 KNY 之胺基酸序列)之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 38 之輕鏈可變區 CDR3。

【0090】 在一特定實施例中，本文提供特異性結合於 FXI 及/或 FXIa 之抗體，其包含 SEQ ID NO: 43 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 44 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 45 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 47 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 37 (或 KNY 之胺基酸序列)之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 15 之輕鏈可變區 CDR3。

【0091】 在一特定實施例中，本文提供特異性結合於 FXI 及/或 FXIa 之抗體，

其包含 SEQ ID NO: 46 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 5 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 33 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 14 之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 15 之輕鏈可變區 CDR3。

【0092】 在某些實施例中，本發明包括特異性結合至如表 1 中所述之 FXI 及/或 FXIa 的抗體或抗原結合片段。在用於本文所述之方法的特定實施例中，結合 FXI 及/或 FXIa 之抗體或抗原結合片段為抗體 2 及抗體 1。

【0093】 如本文所用，人類抗體包含重鏈或輕鏈可變區或全長重鏈或輕鏈，若抗體之可變區或全長鏈獲自使用人類生殖系免疫球蛋白基因之系統，則該等可變區或全長鏈為特定生殖系序列之「產物」或「衍生自」特定生殖系序列。此類系統包括用所關注抗原使攜帶人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠免疫或用所關注抗原篩選展示於噬菌體上之人類免疫球蛋白基因文庫。作為人類生殖系免疫球蛋白序列之「產物」或「衍生自」人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體可藉由將人類抗體之胺基酸序列與人類生殖系免疫球蛋白之胺基酸序列進行比較且選擇在序列上與人類抗體序列最接近(*亦即*最大一致性%)之人類生殖系免疫球蛋白序列來鑑定。

【0094】 作為特定人類生殖系免疫球蛋白序列之「產物」或「衍生自」該序列之人類抗體與生殖系序列相比可含有胺基酸差異，例如，由於自然發生的體細胞突變或有意引入定點突變。然而，在 VH 或 VL 構架區中，所選人類抗體典型地在胺基酸序列上與人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少 90%一致，且含有當與其他物種之生殖系免疫球蛋白胺基酸序列(*例如*，鼠類生殖系序列)相比時將人類抗體鑑定為人類的胺基酸殘基。在某些情況下，人類抗體之胺基酸序列可與生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少 60%、70%、80%、90%，或至少 95%，或甚至至少 96%、97%、98%或 99%一致。

【0095】 典型地，重組人類抗體將在 VH 或 VL 構架區中與由人類生殖系免疫

球蛋白基因編碼之胺基酸序列顯示不超過 10 個胺基酸差異。在某些情況下，人類抗體可與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列顯示不超過 5 個或甚至不超過 4、3、2 或 1 個胺基酸差異。人類生殖系免疫球蛋白基因之實例包括但不限於下述可變域生殖系片段，以及 DP47 及 DPK9。

同源抗體

【0096】 在用於本文所述之方法(*例如*，治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)之一些其他實施例中，本發明提供抗體或其抗原結合片段，其包含其與表 1 中所述之序列(*例如*，SEQ ID NO: 29、31、39 或 41)同源之胺基酸序列，且該抗體結合至 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)，且保留表 1 中所述之彼等抗體，諸如抗體 2 及抗體 1 之所需功能特性。在特定態樣中，此類同源抗體保留表 1 中所述之 CDR 胺基酸序列(*例如*，Kabat CDR、Chothia CDR、IMGT CDR 或組合 CDR)。

【0097】 例如，在一些實施例中，本發明提供經分離抗體或其功能性抗原結合片段，其包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中重鏈可變域包含與選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群的胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；輕鏈可變域包含與選自由 SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群的胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；且抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。在一個實施例中，經分離抗體或其功能性抗原結合片段包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中重鏈可變域包含與 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；輕鏈可變域包含與 SEQ ID NO: 19 之胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；且抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。在一個實施例中，經分離抗體或其功能性抗原結合片段包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中重鏈可變域包含與 SEQ ID NO: 29

之胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；輕鏈可變域包含與 SEQ ID NO: 39 之胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；且抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。在本發明之某些態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含由 Kabat 定義之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列，例如分別為 SEQ ID NO: 3、4、5、13、14 及 15。在本發明之某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含由 Chothia 定義之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列，例如分別為 SEQ ID NO: 6、7、8、16、17 (或 KNY 之胺基酸序列)及 18。在某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含由組合系統定義之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列，例如分別為 SEQ ID NO: 46、4、5、33、14 及 15。在某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含由 IMGT 定義之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列，例如分別為 SEQ ID NO: 43、44、45、47、37 (或 KNY 之胺基酸序列)及 15。

【0098】　在用於本文所述之方法的其他實施例中，VH 及/或 VL 胺基酸序列可與表 1 中列出之序列具有 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。在用於本文所述之調配物的其他實施例中，VH 及/或 VL 胺基酸序列可與表 1 中列出之序列具有 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。在其他實施例中，除了不超過 1、2、3、4 或 5 個胺基酸位置處之胺基酸取代以外，VH 及/或 VL 胺基酸序列可相同。具有與表 1 中所述之彼等之 VH 及 VL 區具有高(*亦即*，80%或更高)一致性之 VH 及 VL 區的抗體可藉由分別編碼 SEQ ID NO: 10 或 30 及 SEQ ID NO: 20 及 40 之核酸分子之突變誘發(*例如*，定點或 PCR 介導之突變誘發)，然後使用本文所述之功能測定測試編碼之經改變抗體的保留功能而獲得。

【0099】　在用於本文所述之方法的其他實施例中，全長重鏈及/或全長輕鏈胺

基酸序列可與表 1 中列出之序列(*例如* SEQ ID NO: 11 及/或 21，或 31 及/或 41)具有 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。在用於本文所述之調配物的其他實施例中，全長重鏈及/或全長輕鏈胺基酸序列可與表 1 中列出之序列(*例如* SEQ ID NO: 11 及/或 21，或 31 及/或 41)具有 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。具有與 SEQ ID NO: 11 或 31 中之任一者之全長重鏈及 SEQ ID NO: 21 或 41 中之任一者之全長輕鏈具有高(*例如*，80%或更高)一致性之全長重鏈及全長輕鏈的抗體可藉由編碼此類多肽之核酸分子之突變誘發(*例如*，定點或 PCR 介導之突變誘發)，然後使用本文所述之功能測定測試編碼之經改變抗體的保留功能而獲得。

【0100】 在一個態樣中，本文提供經分離抗體或其功能性抗原結合片段，其包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含與選自由 SEQ ID NO: 11 及 31 組成之群的胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；輕鏈包含與選自由 SEQ ID NO: 21 及 41 組成之群的胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；且抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。在一個實施例中，經分離抗體或其功能性抗原結合片段包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含與 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；輕鏈包含與 SEQ ID NO: 21 之胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；且抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。在一個實施例中，經分離抗體或其功能性抗原結合片段包含重鏈及輕鏈，其中重鏈包含與 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列;輕鏈包含與 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列至少 80%、至少 90%或至少 95%一致之胺基酸序列；且抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。在本發明之某些態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含由 Kabat 定義之 HCDR1、

HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列，例如分別為 SEQ ID NO: 3、4、5、13、14 及 15。在本發明之某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含由 Chothia 定義之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列，例如分別為 SEQ ID NO: 6、7、8、16、17 (或 KNY 之胺基酸序列)及 18。在某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含由組合系統定義之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列，例如分別為 SEQ ID NO: 46、4、5、33、14 及 15。在某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含由 IMGT 定義之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列，例如分別為 SEQ ID NO: 43、44、45、47、37 (或 KNY 之胺基酸序列)及 15。

【0101】 在用於本文所述之方法的其他實施例中，全長重鏈及/或全長輕鏈核苷酸序列可與表 1 中列出之序列(*例如* SEQ ID NO: 12 及/或 22，或 32 及/或 42)具有 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0102】 在用於本文所述之方法的其他實施例中，重鏈可變區及/或輕鏈可變區核苷酸序列可與表 1 中列出之序列(*例如* SEQ ID NO: 10 及/或 20，或 30 及/或 40)具有 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。在用於本文所述之調配物的其他實施例中，重鏈可變區及/或輕鏈可變區核苷酸序列可與表 1 中列出之序列(*例如* SEQ ID NO: 10 及/或 20，或 30 及/或 40)具有 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%一致性。

【0103】 如本文所用，考慮需要引入以實現兩個序列之最佳比對的空位數，以及各空位之長度，兩個序列之間的百分比一致性係序列共用之相同位置數的函數(*亦即*，一致性%等於相同位置數/總位置數×100)。兩個序列之間的序列比較及一致性百分比的確定可使用數學演算法來完成，如以下非限制性實例中所述。

【0104】 如本文所述之經分離抗 FXI 及/或 FXIa 抗體或其抗原結合片段可為單株抗體、人類抗體或人源化抗體、嵌合抗體、單鏈抗體、Fab 片段、Fv 片段、

F(ab')2 片段或 scFv 片段，及/或 IgG 同型(*例如* IgG1，諸如人類 IgG1)。在特定實施例中，本文所述之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體為重組人類抗體。在特定實施例中，本文所述之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體為人類 IgG1 /拉目達(λ)抗體。在特定實施例中，本文所述之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體為包含 Fc 域之人類 IgG1 /拉目達(λ)抗體，該 Fc 域經工程化以降低效應功能(*例如*，ADCC 及/或 CDC)之可能性，例如包含 D265A 及/或 P329A 取代之人類 Fc 域。

【0105】　另外或替代地，本發明之蛋白質序列可進一步用作「查詢序列」以對公共資料庫進行搜尋以例如鑑定相關序列。例如，可使用 Altschul 等人, 1990 J. Mol. Biol. 215:403-10 之 BLAST 程式(2.0 版)執行此類搜尋。

具有保守修飾之抗體

【0106】　在某些其他實施例中，用於本文所述之方法(*例如*，治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞病症之風險之個體的方法)之本發明之抗體具有包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區序列及包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中此等 CDR 序列中之一或多者具有基於本文所述之抗體或其保守修飾之特定胺基酸序列，且其中抗體保留本發明之 FXIa 結合抗體之所需功能特性。在某些其他實施例中，用於本文所述之調配物(*例如*，小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)之本發明之抗體具有包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區序列及包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區，其中此等 CDR 序列中之一或多者具有基於本文所述之抗體或其保守修飾之特定胺基酸序列，且其中抗體保留本發明之 FXIa 結合抗體之所需功能特性。

【0107】　因此，為了用於本文所述之方法，在一些實施例中，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其由包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區及包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區組成，其中：重鏈可變區 CDR1 胺基酸序列選自由 SEQ ID NO: 3 及 23 及其保守修飾組成之群；重鏈可變區 CDR2

胺基酸序列選自由SEQ ID NO: 4及24及其保守修飾組成之群;重鏈可變區CDR3胺基酸序列選自由SEQ ID NO: 5及25及其保守修飾組成之群;輕鏈可變區CDR1胺基酸序列選自由 SEQ ID NO: 13 及 33 及其保守修飾組成之群；輕鏈可變區CDR2 胺基酸序列選自由 SEQ ID NO: 14 及 34 及其保守修飾組成之群；CDR3 胺基酸序列之輕鏈可變區選自由 SEQ ID NO: 15 及 35 及其保守修飾組成之群；且抗體或其抗原結合片段特異性結合至 FXIa。

【0108】 為了用於本文所述之調配物，在一些實施例中，本發明提供經分離抗體或其抗原結合片段，其由包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區及包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區組成，其中：重鏈可變區 CDR1 胺基酸序列選自由SEQ ID NO: 3及23及其保守修飾組成之群;重鏈可變區CDR2胺基酸序列選自由SEQ ID NO: 4及24及其保守修飾組成之群;重鏈可變區CDR3胺基酸序列選自由SEQ ID NO: 5及25及其保守修飾組成之群;輕鏈可變區CDR1胺基酸序列選自由 SEQ ID NO: 13 及 33 及其保守修飾組成之群；輕鏈可變區CDR2 胺基酸序列選自由 SEQ ID NO: 14 及 34 及其保守修飾組成之群；CDR3 胺基酸序列之輕鏈可變區選自由 SEQ ID NO: 15 及 35 及其保守修飾組成之群；且抗體或其抗原結合片段特異性結合至 FXIa。

【0109】 在一個態樣中，本文提供經分離抗體或其抗原結合片段，其由包含CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之重鏈可變區及包含 CDR1、CDR2 及 CDR3 序列之輕鏈可變區組成，其中：重鏈可變區 CDR1 胺基酸序列選自由表 1 中所示之彼等及其保守修飾組成之群；重鏈可變區 CDR2 胺基酸序列選自由表 1 中所示之彼等及其保守修飾組成之群；重鏈可變區 CDR3 胺基酸序列選自由表 1 中所示之彼等及其保守修飾組成之群；輕鏈可變區 CDR1 胺基酸序列選自由表 1 中所示之彼等及其保守修飾組成之群；輕鏈可變區 CDR2 胺基酸序列選自由表 1 中所示之彼等及其保守修飾組成之群；CDR3 胺基酸序列之輕鏈可變區選自由表 1 中

所示之彼等及其保守修飾組成之群；且抗體或其抗原結合片段特異性結合至FXIa。

【0110】 在用於本文所述之方法之其他實施例中，本發明之抗體針對在哺乳動物細胞中之表現進行最佳化，具有全長重鏈序列及全長輕鏈序列，其中此等序列中之一或多者具有基於本文所述之抗體或其保守修飾之指定胺基酸序列，且其中抗體保留本發明之 FXIa 結合抗體之所需功能特性。在用於本文所述之調配物之其他實施例中，本發明之抗體針對在哺乳動物細胞中之表現進行最佳化，具有全長重鏈序列及全長輕鏈序列，其中此等序列中之一或多者具有基於本文所述之抗體或其保守修飾之指定胺基酸序列，且其中抗體保留本發明之 FXIa 結合抗體之所需功能特性。因此，本發明提供針對在哺乳動物細胞中之表現進行最佳化之經分離抗體，其由全長重鏈及全長輕鏈組成，其中全長重鏈具有選自由 SEQ ID NO: 11 或 31 及其保守修飾組成之群的胺基酸序列；且全長輕鏈具有選自由 SEQ ID NO: 21 或 41 及其保守修飾組成之群的胺基酸序列；且抗體特異性結合至 FXI 及/或 FXIa (*例如*，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXIa)。

結合至相同表位之抗體

【0111】 在一些實施例中，本發明提供與表 1 中所述之 FXI 及/或 FXIa 結合抗體競爭相同表位之抗體，用於本文所述之方法(*例如*，治療罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的方法)。在一些實施例中，本發明提供與表 1 中所述之 FXI 及/或 FXIa 結合抗體競爭相同表位之抗體，用於本文所述之調配物(*例如*，小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)。因此，可基於在 FXI 及/或 FXIa 結合測定(例如實例部分中所述之彼等)中與本發明之其他抗體競爭(*例如*，藉由結合至相同或重疊表位，以統計顯著方式競爭性抑制結合)的能力來鑑定額外抗體。測試抗體抑制本發明之抗體與 FXI 及/或 FXIa 蛋白結合之能力表明測試抗體可與該抗體競爭結合至 FXI 及/或 FXIa；根據非限制性理論，此類

抗體可與其所競爭之抗體結合至 FXI 及/或 FXIa 蛋白上之相同或相關(*例如*，結構相似或空間接近的)表位。在某個實施例中，FXI 及/或 FXIa 上與本發明之抗體結合至相同表位之抗體為人類單株抗體。可如本文所述地製備及分離此類人類單株抗體。

【0112】 如本文所用，當競爭抗體與本發明之抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1 或抗體 2)結合至相同 FXI 及/或 FXIa 表位，且在等莫耳濃度之競爭抗體存在下抑制本發明之抗體或抗原結合片段的 FXI 及/或 FXIa 結合超過 50% (例如，80%、85%、90%、95%、98%或 99%)時，抗體「競爭」結合。此可例如在競爭性結合測定中藉由熟習此項技術者熟知的任何方法來確定。

【0113】 如本文所用，抗體或其抗原結合片段不與本發明之 FXI 及/或 FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1 或抗體 2)「競爭」，除非該競爭抗體或其抗原結合片段與本發明之抗體或抗原結合片段結合相同 FXI 及/或 FXIa 表位，或重疊 FXI 及/或 FXIa 表位。如本文所用，競爭抗體或其抗原結合片段不包括以下者：(i)在空間上阻斷本發明之抗體或抗原結合片段結合其靶標(*例如*，若該競爭抗體結合至附近的非重疊 FXI 及/或 FXIa 表位且在物理上防止本發明之抗體或抗原結合片段結合其靶標)；及/或(ii)結合至不同的非重疊 FXI 及/或 FXIa 表位且誘導 FXI 及/或 FXIa 蛋白之構形變化，使得該蛋白質不再能夠以不存在該構形變化時將發生的方式被本發明之 FXI 及/或 FXIa 抗體或抗原結合片段結合。

工程化及經修飾抗體

【0114】 在一些實施例中，用於本文所述之方法的本發明之抗體可進一步使用具有本文所示之一或多個 VH 及/或 VL 序列之抗體作為起始材料來製備，以工程化經修飾抗體，該經修飾抗體可具有與起始抗體不同的特性。在一些實施例中，用於本文所述之調配物的本發明之抗體可進一步使用具有本文所示之一或多個 VH 及/或 VL 序列之抗體作為起始材料來製備，以工程化經修飾抗體，該

經修飾抗體可具有與起始抗體不同的特性。可藉由修飾一或兩個可變區(*亦即*VH及/或 VL)內，例如一或多個 CDR 區內及/或一或多個構架區內之一或多個殘基來工程化抗體。另外或替代地，可藉由修飾恆定區內之殘基來工程化抗體，例如以改變抗體之效應功能。

【0115】 可進行之一種類型的可變區工程化為 CDR 接枝。抗體主要經由位於六個重鏈及輕鏈互補決定區(CDR)中之胺基酸殘基與目標抗原相互作用。出於此原因，CDR 內之胺基酸序列在單個抗體之間比 CDR 之外的序列更加多樣化。由於 CDR 序列負責大多數抗體-抗原相互作用，因此有可能藉由構築表現載體來表現模擬特定天然存在之抗體之特性的重組抗體，該等表現載體包括來自特定天然存在之抗體的 CDR 序列，該等 CDR 序列接枝至來自具有不同特性之不同抗體的構架序列上(參見*例如* Riechmann, L.*等人*, 1998 Nature 332:323-327；Jones, P.*等人*, 1986 Nature 321:522-525；Queen, C.*等人*, 1989 Proc. Natl. Acad., U.S.A. 86:10029-10033；頒予 Winter 之美國專利第 5,225,539 號，以及頒予 Queen *等人*之美國專利第 5,530,101 號；第 5,585,089 號；第 5,693,762 號及第 6,180,370 號)。

【0116】 因此，本發明之另一實施例涉及經分離抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含分別具有選自由 SEQ ID NO: 3 及 23 組成之群的胺基酸序列之 CDR1 序列；具有選自由 SEQ ID NO: 4 及 24 組成之群的胺基酸序列之 CDR2 序列；具有選自由 SEQ ID NO: 5 及 25 組成之群的胺基酸序列之 CDR3 序列；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區具有分別具有選自由 SEQ ID NO: 13 及 33 組成之群的胺基酸序列之 CDR1 序列；具有選自由 SEQ ID NO: 14 及 34 組成之群的胺基酸序列的 CDR2 序列；及具有選自由 SEQ ID NO: 15 及 35 組成之群的胺基酸序列的 CDR3 序列。因此，此類抗體含有單株抗體之 VH 及 VL CDR 序列，但可能含有與此等抗體不同的構架序列。

【0117】 此類構架序列可自公共 DNA 資料庫或包括生殖系抗體基因序列之

已發表參考文獻中獲得。例如，人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系 DNA 序列可在以下各者中找到：「VBase」人類生殖系序列資料庫以及 Kabat, E. A.等人, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH 出版號 91-3242；Tomlinson, I. M.等人, 1992 J. Mol. Biol. 227:776-798；及 Cox, J. P. L.等人, 1994 Eur. J Immunol. 24:827-836；其各自之內容均以引用之方式明確併入本文中。

【0118】 用於本發明之抗體之構架序列的實例為如下之彼等：在結構上類似於本發明之所選抗體所使用之構架序列，*例如*，本發明之單株抗體所使用之共有序列及/或構架序列。VH CDR1、2 及 3 序列以及 VL CDR1、2 及 3 序列可移植至具有與衍生構架序列之生殖系免疫球蛋白基因中發現之序列相同的序列之構架區上，或者 CDR 序列可移植至與生殖系序列相比含有一或多個突變之構架區上。例如，已發現在某些情況下，使構架區內之殘基突變以維持或增強抗體之抗原結合能力係有益的(參見*例如*頒予 Queen 等人之美國專利第 5,530,101 號；第 5,585,089 號；第 5,693,762 號及第 6,180,370 號)。可用作在其上構築本文所述之抗體及抗原結合片段之支架的構架包括但不限於 VH1A、VH1B、VH3、Vk1、Vl2 及 Vk2。

【0119】 因此，為了用於本文所述之方法，本發明之另一實施例係關於經分離 FXIa 結合抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群的胺基酸序列，或在此類序列之構架區中具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列，且進一步包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區具有選自由 SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群的胺基酸序列，或在此類序列之構架區中具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列。

【0120】 因此，為了用於本文所述之調配物，本發明之另一實施例係關於經

分離 FXIa 結合抗體或其抗原結合片段，其包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群的胺基酸序列，或在此類序列之構架區中具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列，且進一步包含輕鏈可變區，該輕鏈可變區具有選自由 SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群的胺基酸序列，或在此類序列之構架區中具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列。

【0121】　另一種類型之可變區修飾係使 VH 及/或 VL CDR1、CDR2 及/或 CDR3 區內之胺基酸殘基突變，從而改善所關注抗體之一或多種結合特性(*例如*親和力)，稱為「親和力」成熟。可進行定點突變誘發或 PCR 介導之突變誘發以引入突變，且可在如本文所述且提供於實例部分中之*活體外*或*活體內*測定中評估對抗體結合或其他所關注功能特性之影響。可引入保守修飾(如上所述)。突變可為胺基酸取代、添加或缺失。此外，CDR 區內典型地不超過一個、兩個、三個、四個或五個殘基經改變。

【0122】　因此，在用於本文所述之方法之另一實施例中，本發明提供經分離 FXIa 結合抗體或其抗原結合片段，其由以下各者組成：重鏈可變區，該重鏈可變區具有 VH CDR1 區，其由選自具有 SEQ ID NO: 3 及 23 之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 3 及 23 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成；VH CDR2 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 4 及 24 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 4 及 24 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VH CDR3 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 5 及 25 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 5 及 25 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VL CDR1 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 13 及 33 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 13 及 33 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺

基酸序列；VL CDR2 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 14 及 34 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 14 及 34 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；及 VL CDR3 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 15 及 35 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 15 及 35 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列。

【0123】 因此，在用於本文所述之方法之另一實施例中，本發明提供經分離 FXIa 結合抗體或其抗原結合片段，其由以下各者組成：重鏈可變區，該重鏈可變區具有 VH CDR1 區，其由選自具有 SEQ ID NO: 6 及 26 之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 6 及 26 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成；VH CDR2 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 7 及 27 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 7 及 27 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VH CDR3 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 8 及 28 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 8 及 28 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VL CDR1 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 16 及 36 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 16 及 36 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VL CDR2 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 17 及 37 組成之群的胺基酸序列或具有 KNY 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 17 及 37 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列或具有 KNY 之胺基酸序列；及 VL CDR3 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 18 及 38 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 18 及 38 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列。

【0124】 因此，在用於本文所述之調配物之另一實施例中，本發明提供經分離 FXIa 結合抗體或其抗原結合片段，其由以下各者組成：重鏈可變區，該重鏈

可變區具有 VH CDR1 區，其由選自具有 SEQ ID NO: 3 及 23 之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 3 及 23 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成；VH CDR2 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 4 及 24 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 4 及 24 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VH CDR3 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 5 及 25 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 5 及 25 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VL CDR1 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 13 及 33 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 13 及 33 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VL CDR2 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 14 及 34 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 14 及 34 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；及 VL CDR3 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 15 及 35 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 15 及 35 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列。

【0125】 因此，在用於本文所述之調配物之另一實施例中，本發明提供經分離 FXIa 結合抗體或其抗原結合片段，其由以下各者組成：重鏈可變區，該重鏈可變區具有 VH CDR1 區，其由選自具有 SEQ ID NO: 6 及 26 之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 6 及 26 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成；VH CDR2 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 7 及 27 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 7 及 27 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VH CDR3 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 8 及 28 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 8 及 28 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VL CDR1 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 16 及 36 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO:

16 及 36 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；VL CDR2 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 17 及 37 組成之群的胺基酸序列或具有 KNY 之胺基酸序列，或與 SEQ ID NO: 17 及 37 (或 KNY 之胺基酸序列)相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列；及 VL CDR3 區，其具有選自由 SEQ ID NO: 18 及 38 組成之群的胺基酸序列或與 SEQ ID NO: 18 及 38 相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列。

半衰期延長的抗體

【0126】 在一些實施例中，本發明提供特異性結合於 FXIa 蛋白之抗體，其具有延長的*活體內*半衰期，用於本文所述之方法或調配物中。

【0127】 許多因素可影響蛋白質之*活體內*半衰期。例如，腎臟過濾、肝臟代謝、蛋白水解酶(蛋白酶)降解及免疫原性反應(*例如*，由抗體中和蛋白質以及由巨噬細胞及樹突狀細胞攝取)。可使用多種策略來延長本發明抗體之半衰期。例如，藉由與聚乙二醇(PEG)、reCODE PEG、抗體支架、聚唾液酸(PSA)、羥乙基澱粉(HES)、白蛋白結合配位體及碳水化合物屏蔽物之化學連接；藉由與結合至血清蛋白之蛋白質，諸如白蛋白、IgG、FcRn 之基因融合，且轉移；藉由(遺傳或化學)偶聯至其他結合血清蛋白之結合部分，諸如奈米抗體、Fab、DARPin、高親和性多聚體(avimer)、親和體(affibody)及抗運載蛋白(anticalin)；藉由與 rPEG、白蛋白、白蛋白域、白蛋白結合蛋白及 Fc 之基因融合；或藉由併入奈米載體、緩釋調配物或醫療裝置中。

【0128】 為了延長抗體在*活體內*之血清循環，惰性聚合物分子諸如高分子量 PEG 可經由 PEG 與抗體之 N 末端或 C 末端之位點特異性結合或經由離胺酸殘基上存在之 ε-胺基，在有或無多功能連接子情況下連接至抗體或其片段。為了使抗體聚乙二醇化，抗體或其片段典型地與聚乙二醇(PEG)，諸如 PEG 之反應性酯

或醛衍生物在一或多個 PEG 基團與抗體或抗體片段連接之條件下反應。聚乙二醇化可藉由與反應性 PEG 分子(或類似的反應性水溶性聚合物)之醯化反應或烷化反應進行。如本文所用，術語「聚乙二醇」旨在涵蓋已用於衍生化其他蛋白質之任何形式的 PEG，諸如單(C1-C10)烷氧基-或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-順丁烯二醯亞胺。在某些實施例中，待聚乙二醇化之抗體為非醣基化抗體。將使用導致最小生物活性損失之線性或支化聚合物衍生化。可藉由 SDS-PAGE 及質譜法密切監測結合程度，以確保 PEG 分子與抗體適當結合。未反應之 PEG 可藉由尺寸排阻或離子交換層析與抗體-PEG 結合物分離。可使用熟習此項技術者熟知之方法，例如藉由本文所述之免疫測定來測試 PEG 衍生之抗體之結合活性以及*活體內*功效。蛋白質聚乙二醇化之方法係此項技術中已知的且可應用於本發明之抗體。參見例如 Nishimura *等人*之 EP 0 154 316 及 Ishikawa *等人*之 EP 0 401 384。

【0129】 其他改良的聚乙二醇化技術包括重構化學正交定向工程技術(ReCODE PEG)，該技術經由包括 tRNA 合成酶及 tRNA 之重構系統將化學指定的側鏈整合至生物合成蛋白質中。此技術能夠將超過 30 種新胺基酸摻入大腸桿菌、酵母及哺乳動物細胞之生物合成蛋白質中。tRNA 在琥珀密碼子所在之任何位置摻入非天然胺基酸，將琥珀自終止密碼子轉換為發出摻入化學特定胺基酸之信號的密碼子。

【0130】 重組聚乙二醇化技術(rPEG)亦可用於延長血清半衰期。此技術涉及將 300-600 個胺基酸的非結構化蛋白質尾基因融合至現有醫藥蛋白質中。由於此類非結構化蛋白質鏈之表觀分子量比其實際分子量大約 15 倍，因此蛋白質之血清半衰期大大增加。與需要化學結合及再純化之傳統聚乙二醇化相比，製造過程大大簡化且產品係均質的。

【0131】 聚唾液酸化係另一種技術，其使用天然聚合物聚唾液酸(PSA)來延長

活性壽命且提高治療性肽及蛋白質之穩定性。PSA 係唾液酸(一種糖)之聚合物。當用於蛋白質及治療性肽藥物遞送時，聚唾液酸為結合提供保護性微環境。此增加治療性蛋白質在循環中之活性壽命，且防止其被免疫系統識別。PSA 聚合物天然存在於人體中。其被某些細菌採用，該等細菌經過數百萬年的進化，用其來覆蓋其等之壁。然後，此等天然聚唾液酸化細菌能夠憑藉分子擬態來挫敗人體之防禦系統。PSA 係大自然之終極隱身技術，可容易地自此類細菌中大量生產且具有預定物理特徵。細菌 PSA 完全無免疫原性，即使與蛋白質偶聯時亦如此，因為其在化學上與人體內之 PSA 相同。

【0132】　另一項技術包括使用與抗體連接之羥乙基澱粉(「HES」)衍生物。HES 係一種衍生自糯玉米澱粉之改質天然聚合物，且可被人體酶代謝。HES 溶液通常經投與以替代不足的血容量且改善血液之流變特性。抗體之 HES 基化能夠藉由增加分子之穩定性以及藉由降低腎清除率來延長循環半衰期，從而增加生物活性。藉由改變不同參數，諸如 HES 之分子量，可定制廣泛的 HES 抗體結合物。

【0133】　亦可產生具有增加的*活體內*半衰期之抗體，其將一或多個胺基酸修飾(*亦即*取代、插入或缺失)引入 IgG 恆定域或其 FcRn 結合片段(較佳 Fc 或鉸鏈 Fc 域片段)。參見*例如*國際公開案第 WO 98/23289 號；國際公開案第 WO 97/34631 號；及美國專利第 6,277,375 號。

【0134】　此外，抗體可與白蛋白(*例如*，人類血清白蛋白；HSA)結合以使抗體或抗體片段在*活體內*更穩定或具有更長的*活體內*半衰期。該等技術為此項技術中熟知的，參見*例如*國際公開案第 WO 93/15199 號、第 WO 93/15200 號及第 WO 01/77137 號；以及歐洲專利第 EP 413,622 號。另外，在如上所述之雙特異性抗體之情況下，可設計抗體之特異性以使抗體之一個結合域結合至 FXIa 而抗體之第二結合域結合至血清白蛋白，較佳 HSA。

【0135】　增加半衰期之策略在奈米抗體、基於纖連蛋白之結合劑及其他需要

增加*活體內*半衰期之抗體或蛋白質中特別有用。

抗體結合物

【0136】 在一些實施例中，本發明提供用於本文所述之方法或調配物的抗體或其片段，其特異性結合至與異源蛋白質或多肽(或其片段，較佳至少 10、至少 20、至少 30、至少 40、至少 50、至少 60、至少 70、至少 80、至少 90 或至少 100 個胺基酸之多肽)重組融合或化學結合(包括共價及非共價結合)之 FXIa 蛋白以產生融合蛋白。特定言之，本發明提供融合蛋白，其包含本文所述之抗體的抗原結合片段(*例如*，Fab 片段、Fd 片段、Fv 片段、F(ab)2 片段、VH 域、VH CDR、VL 域或 VL CDR)及異源蛋白質、多肽或肽。將蛋白質、多肽或肽融合或結合至抗體或抗體片段之方法係此項技術中已知的。參見*例如*美國專利第 5,336,603 號、第 5,622,929 號、第 5,359,046 號、第 5,349,053 號、第 5,447,851 號及第 5,112,946 號；歐洲專利第 EP 307,434 號及第 EP 367,166 號；國際公開案第 WO 96/04388 號及第 WO 91/06570 號；Ashkenazi 等人, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539；Zheng 等人, 1995, J. Immunol. 154:5590-5600；及 Vil 等人, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337- 11341。

【0137】 可經由基因改組、模體改組、外顯子改組及/或密碼子改組(統稱為「DNA 改組」)技術產生額外融合蛋白。DNA 改組可用於改變本發明之抗體或其片段(*例如*，具有更高親和力及更低解離速率之抗體或其片段)的活性。一般參見美國專利第 5,605,793 號、第 5,811,238 號、第 5,830,721 號、第 5,834,252 號及第 5,837,458 號；Patten 等人, 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33；Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82；Hansson 等人, 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76；以及 Lorenzo 及 Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308- 313 (此等專利及出版物中之各者均特此以引用之方式整體併入)。抗體或其片段，或經編碼抗體或其片段可藉由在重組前藉由易錯 PCR、隨機核苷酸插入或其他方法進行隨機突變

誘發而改變。編碼特異性結合至 FXIa 蛋白之抗體或其片段之多核苷酸可與一或多種異源分子之一或多種組分、模體、區段、部分、域、片段等重組。

【0138】 此外，抗體或其片段可與標記序列，例如肽融合以促進純化。在某些實施例中，標記胺基酸序列為六組胺酸肽(SEQ ID NO: 48)，諸如 pQE 載體(QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311)中提供之標籤等，其中許多係市售的。如 Gentz 等人, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824 中所述，例如，六組胺酸(SEQ ID NO: 48)提供融合蛋白之方便純化。可用於純化之其他肽標籤包括但不限於血球凝集素(「HA」)標籤，其對應於衍生自流感血球凝集素蛋白之表位(Wilson 等人, 1984, Cell 37:767)，及「flag」標籤。

【0139】 在其他實施例中，本發明之抗體或其片段結合至診斷劑或可偵測劑。此類抗體可用於監測或預測疾病或病症的發生、發展、進展及/或嚴重程度，作為臨床測試程序之一部分，諸如確定特定療法之功效。此類診斷及偵測可藉由將抗體與可偵測物質偶聯來完成，該等可偵測物質包括但不限於各種酶，諸如但不限於辣根過氧化物酶、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；輔基，諸如但不限於鏈球菌親生物素蛋白生物素及抗生物素蛋白/生物素；螢光材料，諸如但不限於繖形酮、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明、二氯三嗪胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅蛋白；發光材料，諸如但不限於魯米諾；生物發光材料，諸如但不限於螢光素酶、螢光素及水母發光蛋白；放射性物質，諸如但不限於碘(131I、125I、123I 及 121I)、碳(14C)、硫(35S)、氚(3H)、銦(115In、113In、112In 及 111In)、鎝(99Tc)、鉈(201Ti)、鎵(68Ga、67Ga)、鈀(103Pd)、鉬(99Mo)、氙(133Xe)、氟(18F)、153Sm、177Lu、159Gd、149Pm、140La、175Yb、166Ho、90Y、47Sc、186Re、188Re、142 Pr、105Rh、97Ru、68Ge、57Co、65Zn、85Sr、32P、153Gd、169Yb、51Cr、54Mn、75Se、113Sn 及 117Tin；及使用各種正電子發射斷層掃描之正電子發射金屬，以及非放射性順磁性金屬離子。

【0140】　在一些實施例中，本發明進一步包括使用綴合至治療部分之抗體或其片段。抗體或其片段可結合至治療部分，諸如細胞毒素，*例如*細胞生長抑制劑或殺細胞劑、治療劑或放射性金屬離子，*例如* α-發射體。細胞毒素或細胞毒性劑包括對細胞有害之任何試劑。

【0141】　此外，抗體或其片段可結合至修飾給定生物反應之治療部分或藥物部分。治療部分或藥物部分不應解釋為限於經典化學治療劑。例如，藥物部分可為具有所需生物活性之蛋白質、肽或多肽。此類蛋白質可包括例如毒素，諸如相思豆毒蛋白、蓖麻毒蛋白 A、假單胞菌外毒素、霍亂毒素或白喉毒素；蛋白質，諸如腫瘤壞死因子、α-干擾素、β-干擾素、神經生長因子、血小板衍生生長因子、組織纖維蛋白溶酶原活化劑、細胞凋亡劑、抗血管生成劑；或生物反應調節劑，諸如淋巴介質。

【0142】　此外，抗體可結合至治療部分，諸如放射性金屬離子，諸如 α-發射體，諸如 213Bi，或可用於將包括但不限於 131In、131LU、131Y、131Ho、131Sm 之放射性金屬離子結合至多肽之大環螯合劑。在某些實施例中，大環螯合劑為 1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸(DOTA)，其可經由連接子分子連接至抗體。此類連接子分子為此項技術中公知的且描述於以下各者中：Denardo *等人*, 1998, Clin Cancer Res. 4(10):2483-90；Peterson *等人*, 1999, Bioconjug. Chem. 10(4):553-7；及 Zimmerman *等人*, 1999, Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50，其各自以引用之方式整體併入。

【0143】　將治療部分與抗體結合之技術係眾所周知的，參見*例如* Arnon *等人*,「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」, in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld *等人*(編), 第 243-56 頁(Alan R. Liss, Inc. 1985)；Hellstrom *等人*,「Antibodies For Drug Delivery」, Controlled Drug Delivery (第 2 版), Robinson *等人*(編), 第 623-53 頁(Marcel Dekker, Inc. 1987)；

Thorpe, 「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」, Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera 等人(編), 第 475-506 頁(1985)；「Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」, Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin 等人(編), 第 303-16 頁(Academic Press 1985)，及 Thorpe 等人, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58。

【0144】 抗體亦可連接至固體支持物，其對於免疫測定或目標抗原之純化特別有用。此類固體支持物包括但不限於玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、耐綸、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

醫藥調配物

【0145】 在一些實施例中，本發明亦提供含有治療有效量之本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)的醫藥調配物。醫藥調配物包含一或多種賦形劑且保持於一定的 pH。本文使用之「賦形劑」之非限制性實例包括添加至調配物中以提供所需物理或化學特性之任何非治療劑，該等特性諸如 pH、滲透壓、黏度、澄清度、顏色、等滲性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、吸附或滲透。包含本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)之例示性醫藥調配物提供於例如國際申請公開案 WO2021/127525 中。

藥物物質

【0146】 抗體 1 係一種高親和力的抗人類因子 XI 單株抗體。其在中國倉鼠卵巢細胞株(CHO-C8TD)中表現。在一些實施例中，抗體 1 藥物物質完全調配用於皮下投與(*亦即*，不添加其他賦形劑)，且因此在組成上與抗體 1 藥物產品相同。在一些實施例中，對於靜脈內投與，抗體 1 藥物產品在適當載劑中進一步稀釋。在一些實施例中，將抗體 1 藥物產品在包含右旋糖之溶液，*例如* 5%右旋糖水溶液(D5W)中稀釋。

賦形劑及 pH

【0147】　在一些實施例中，抗體 1 藥物產品中所含之賦形劑為藥典級賦形劑。在一些實施例中，抗體 1 藥物產品中之賦形劑包含組胺酸、組胺酸鹽、糖及聚山梨醇酯。在一些實施例中，抗體 1 藥物產品中之賦形劑包括 L-組胺酸及 L-組胺酸鹽酸鹽一水合物(組胺酸緩衝液)、蔗糖及聚山梨醇酯 20。賦形劑可根據其對靜脈內及皮下投與之適用性進行選擇，從而提供必要的穩定、緩衝能力及張力。調配物最大限度地提高單株抗體產品之穩定性，且可提供適合皮下或靜脈內投與之無菌溶液。在一些實施例中，糖(*例如*蔗糖)充當穩定劑。在一些實施例中，組胺酸(*例如* L-組胺酸、L-組胺酸 HCl 一水合物)充當緩沖劑。在一些實施例中，聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)充當穩定劑。在一些實施例中，將調配物調節至注射用水(WFI)中之最終體積。

【0148】　本發明之醫藥調配物中之一或多種賦形劑包含緩沖劑。如本文所用，術語「緩沖劑」係指一或多種組分，其在添加至水溶液中時能夠保護溶液免受在添加酸或鹼時或在用溶劑稀釋時之 pH 變化。除了磷酸鹽緩衝液外，亦可使用甘胺酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸緩衝液及其類似物，在此情況下，鈉離子、鉀離子或銨離子可作為相對離子。

【0149】　在某些實施例中，緩衝液或緩衝液系統包含至少一種緩衝液，其具有與 pH 5.0-7.4 之範圍完全或部分重疊的緩衝範圍。在某些實施例中，緩衝液具有約 5.5±0.5 之 pH。在某些實施例中，緩衝液包含組胺酸緩衝液。在某些實施例中，組胺酸緩衝液以 0.05 – 10 mM、0.1 – 10 mM、0.2 – 10 mM、0.5 – 10 mM、1 – 10 mM、5 – 10 mM、5 至 100 mM、10 至 100 mM、15 至 100 mM、20 至 100 mM、30 至 100 mM、40 至 100 mM、50 至 100 mM、60 至 100 mM、70 至 100 mM、80 至 100 mM、90 至 100 mM、5 至 90 mM、5 至 80 mM、5 至 70 mM、5 至 60 mM、5 至 50 mM、5 至 40 mM、5 至 30 mM、5 至 20 mM、10 至 50 mM、

10 至 40 mM、10 至 30 mM、10 至 20 mM、5 至 25 mM、10 至 25 mM、15 至 25 mM、20 至 25 mM、5 至 20 mM、10 至 20 mM 或 15 至 20 mM 之濃度存在。在某些實施例中，組胺酸以約 0.1 mM、0.2 mM、0.5 mM、1 mM、5 mM、約 10 mM、約 15 mM、約 20 mM、約 25 mM 或約 50 mM 之濃度存在。在某些實施例中，組胺酸緩衝液以約 20 mM 之濃度存在。在某些實施例中，組胺酸緩衝液以約 0.20 mM 之濃度存在。在某些實施例中，組胺酸緩衝液具有約 5.0、約 5.5、約 6.0、約 6.5 或約 7.0 之 pH。在一特定實施例中，組胺酸緩衝液具有約 5.5 之 pH。

【0150】 本發明之醫藥調配物可具有 5.0 至 6.0 之 pH。例如，在某些實施例中，醫藥調配物具有 5.0 至 6.0 (*亦即* 5.5 ± 0.5)、5.1 至 5.9 (*亦即* 5.5 ± 0.4)、5.2 至 5.8 (*亦即* 5.5 ± 0.3)、5.3 至 5.7 (*亦即* 5.5 ± 0.2)、5.4 至 5.6 (*亦即* 5.5 ± 0.1)或 5.45 至 5.55 (*亦即* 5.5 ± 0.05)之 pH。在某些實施例中，醫藥調配物具有約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9、約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4 或約 6.5 之 pH。在某些實施例中，醫藥調配物具有約 5.5 之 pH。根據科學捨入之規則，大於或等於 5.45 且小於或等於 5.55 之 pH 捨入為 5.5。

【0151】 在某些實施例中，醫藥調配物之緩衝系統包含 10 至 30 mM 之組胺酸，pH 為 5.5 ± 0.2。在某些實施例中，醫藥調配物之緩衝系統包含約 20 mM 之組胺酸，pH 為 5.5 ± 0.2。在某些實施例中，醫藥調配物之緩衝系統包含 10 至 30 mM 之組胺酸，pH 為 5.5 ± 0.05。在某些實施例中，醫藥調配物之緩衝系統包含約 20 mM 之組胺酸，pH 為 5.5 ± 0.05。

【0152】 在某些實施例中，醫藥調配物之緩衝系統包含 0.10 至 0.30 mM 之組胺酸，pH 為 5.5 ± 0.2。在某些實施例中，醫藥調配物之緩衝系統包含約 0.20 mM 之組胺酸，pH 為 5.5 ± 0.2。在某些實施例中，醫藥調配物之緩衝系統包含 0.10 至 0.30 mM 之組胺酸，pH 為 5.5 ± 0.05。在某些實施例中，醫藥調配物之緩衝系

統包含約 0.20 mM 之組胺酸，pH 為 5.5 ± 0.05。

【0153】　本發明之醫藥調配物中之一或多種賦形劑進一步包含糖或糖醇。糖及糖醇在醫藥調配物中適用作熱穩定劑。在某些實施例中，醫藥調配物包含糖，例如單醣(葡萄糖、木糖或赤蘚糖醇)、二糖(*例如*蔗糖、海藻糖、麥芽糖或半乳糖)或寡糖(*例如*水蘇糖)。在特定實施例中，醫藥調配物包含蔗糖。在某些實施例中，醫藥組合物包含糖醇，例如衍生自單醣之糖醇(*例如*甘露糖醇、山梨糖醇或木糖醇)、衍生自二醣之糖醇(*例如*乳糖醇或麥芽糖醇)或衍生自寡醣之糖醇。在特定實施例中，醫藥調配物包含蔗糖。

【0154】　調配物中所含之糖或糖醇的量可根據具體情況及使用調配物之預期目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物包含 50 至 300 mM、50 至 250 mM、100 至 300 mM、100 至 250 mM、150 至 300 mM、150 至 250 mM、200 至 300 mM、200 至 250 mM 或 250 至 300 mM 糖或糖醇。在某些實施例中，醫藥調配物包含約 50 mM、約 75 mM、約 100 mM、約 125 mM、約 150 mM、約 200 mM、約 220 mM、約 250 mM 或約 300 mM 糖或糖醇。在特定實施例中，醫藥調配物包含約 220 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)。

【0155】　調配物中所含之糖或糖醇的量可根據具體情況及使用調配物之預期目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物包含 0.50 至 3.00 mM、0.50 至 2.50 mM、1.00 至 3.00 mM、1.00 至 2.50 mM、1.50 至 3.00 mM、1.50 至 2.50 mM、2.00 至 3.00 mM、2.00 至 2.50 mM 或 2.50 至 3.00 mM 糖或糖醇。在某些實施例中，醫藥調配物包含約 0.50 mM、約 0.75 mM、約 1.00 mM、約 1.25 mM、約 1.50 mM、約 2.00 mM、約 2.20 mM、約 2.50 mM 或約 3.00 mM 糖或糖醇。在特定實施例中，醫藥調配物包含約 2.20 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)。

【0156】　本文揭示之醫藥調配物中之一或多種賦形劑進一步包含界面活性劑。本文所用之術語「界面活性劑」係指含有疏水部分(*例如*烷基鏈)及親水部分

(*例如*羧基及羧酸根基團)之表面活性分子。界面活性劑可用於供減少治療性蛋白質凝集用之醫藥調配物。適用於醫藥調配物之界面活性劑通常為非離子界面活性劑，且包括但不限於聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20 或 80)；泊洛沙姆(*例如*泊洛沙姆 188)；山梨糖醇酯及衍生物；Triton；月桂基硫酸鈉；辛基糖苷鈉；月桂基-、肉荳蔻基-、亞油基-或硬脂醯-磺基甜菜鹼；月桂基-、肉荳蔻基-、亞油基-或硬脂醯-肌胺酸；亞油基-、肉荳蔻基-或鯨蠟基-甜菜鹼；月桂醯胺丙基-椰油醯胺丙基-、亞油醯胺丙基-、肉荳蔻醯胺丙基-、棕櫚醯胺丙基-或異硬脂醯胺丙基甜菜鹼(*例如*，月桂醯胺丙基)；肉荳蔻醯胺丙基-、棕櫚醯胺丙基-或異硬脂醯胺丙基-二甲胺；甲基椰油基牛磺酸鈉或甲基油基牛磺酸二鈉；及 MONAQUAT™ 系列(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.)、聚乙二醇、聚丙二醇以及乙烯及丙二醇之共聚物(*例如*，Pluronics、PF68 等)。在某些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯。在某些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯 20。

【0157】　本發明之醫藥調配物中所含之非離子界面活性劑之量可根據調配物所需之具體特性以及調配物預期使用之特定環境及目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物包含 0.02%至 0.06%、0.03%至 0.05%或 0.035%至 0.045%之非離子界面活性劑(*例如*聚山梨醇酯 20)。在某些實施例中，醫藥調配物包含約 0.005%、約 0.01%、約 0.02%、約 0.03%、約 0.04%、約 0.05%、約 0.06%、約 0.07%、約 0.08%、約 0.09%或約 0.1%之非離子界面活性劑(*例如*聚山梨醇酯 20)。

【0158】　本發明之醫藥調配物中所含之非離子界面活性劑之量可根據調配物所需之具體特性以及調配物預期使用之特定環境及目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物包含 0.0002%至 0.0006%、0.0003%至 0.0005%或 0.00035%至 0.00045%之非離子界面活性劑(*例如*聚山梨醇酯 20)。在某些實施例中，醫藥調配物包含約 0.00005%、約 0.0001%、約 0.0002%、約 0.0003%、約 0.0004%、約 0.0005%、約 0.0006%、約 0.0007%、約 0.0008%、約 0.0009%或約 0.001%之非

離子界面活性劑(*例如*聚山梨醇酯 20)。

【0159】　在某些實施例中，藥物產品在適合於投與途徑，*例如*靜脈內投與之水性載劑中稀釋。例示性載劑包括無菌注射用水(SWFI)、抑菌注射用水(BWFI)、pH 緩衝溶液(*例如*磷酸鹽緩衝鹽水)、無菌鹽水溶液、林格氏溶液或葡萄糖溶液。在一個實施例中，當醫藥調配物製備用於靜脈內投與時，醫藥調配物可在 5%葡萄糖溶液(D5W)中稀釋。

例示性調配物

【0160】　在某些實施例中，本發明之醫藥調配物包含因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、組胺酸緩衝液、糖或糖醇(*例如*蔗糖)及聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.5 至 6.5。

【0161】　在某些實施例中，醫藥調配物包含 100 至 200 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、10 至 30 mM 組胺酸緩衝液、200 至 300 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)及 0.02%至 0.06%聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.0 至 6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含 100 至 200 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 20 mM 組胺酸緩衝液、約 220 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)及約 0.04%聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.0 至 6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含 100 至 200 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體、約 20 mM 組胺酸緩衝液、約 220 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)及約 0.04%聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.2 至 5.8。在某些實施例中，醫

藥調配物包含 100 至 200 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 20 mM 組胺酸緩衝液、約 220 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)及約 0.04%聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.45 至 5.55。

【0162】 在某些實施例中，醫藥調配物包含 1.00 至 2.00 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、0.10 至 0.30 mM 組胺酸緩衝液、2.00 至 3.00 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)及 0.0002%至 0.0006%聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.0 至 6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含 1.00 至 2.00 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 0.20 mM 組胺酸緩衝液、約 2.20 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)及約 0.0004%聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.0 至 6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含 1.00 至 2.00 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 0.20 mM 組胺酸緩衝液、約 2.20 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)及約 0.0004%聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.2 至 5.8。在某些實施例中，醫藥調配物包含 1.00 至 2.00 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 0.20 mM 組胺酸緩衝液、約 2.20 mM 糖或糖醇(*例如*蔗糖)及約 0.0004%聚山梨醇酯(*例如*聚山梨醇酯 20)，pH 為 5.45 至 5.55。

【0163】 在某些實施例中，醫藥調配物包含 100 至 200 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、10 至 30 mM 組胺酸緩衝液、200 至 300 mM 蔗糖及 0.02%至 0.06%聚山梨醇酯 20，pH 為 5.0 至 6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含 100 至 200 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體、約 20 mM 組胺酸緩衝液、約 220 mM 蔗糖及約 0.04%聚山梨醇酯 20，pH 為 5.0 至 6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含 100 至 200 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 20 mM 組胺酸緩衝液、約 220 mM 蔗糖及約 0.04%聚山梨醇酯 20，pH 為 5.3 至 5.7。在某些實施例中，醫藥調配物包含 100 至 200 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 20 mM 組胺酸緩衝液、約 220 mM 蔗糖及約 0.04%聚山梨醇酯 20，pH 為 5.45 至 5.55。

【0164】 在某些實施例中，醫藥調配物包含 1.00 至 2.00 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、0.10 至 0.30 mM 組胺酸緩衝液、2.00 至 3.00 mM 蔗糖及 0.0002%至 0.0006%聚山梨醇酯 20，pH 為 5.0 至 6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含 1.00 至 2.00 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 0.20 mM 組胺酸緩衝液、約 2.20 mM 蔗糖及約 0.0004%聚山梨醇酯 20，pH 為 5.0 至 6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含 1.00 至 2.00

mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體、20 mM 組胺酸緩衝液、約 2.20 mM 蔗糖及約 0.0004%聚山梨醇酯 20，pH 為 5.3 至 5.7。在某些實施例中，醫藥調配物包含 1.00 至 2.00 mg/mL 因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*具有重鏈可變域(VH)及輕鏈可變域(VL)之抗體，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列)、約 0.20 mM 組胺酸緩衝液、約 2.20 mM 蔗糖及約 0.0004%聚山梨醇酯 20，pH 為 5.45 至 5.55。

【0165】 在實施例中，本發明提供包含結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白或其抗原結合片段之抗體的醫藥調配物，該醫藥調配物包含於小瓶中，其中調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體或其抗原結合片段之過量填充體積。在某些實施例中，小瓶含有醫藥調配物，其包含約 150 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體，該抗體具有重鏈可變域(VH)，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，及輕鏈可變域(VL)，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列；濃度為約 20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 220 mM 之蔗糖；及濃度為約 0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且該調配物之 pH 為約 pH 5.5。

【0166】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，其包含約 1.5 mg 結合 FXI 及/或 FXIa 蛋白(*例如*人類、兔、食蟹獼猴及狒狒 FXI 及/或 FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有重鏈可變域(VH)，該 VH 具有 SEQ ID NO: 9 或 29 之胺基酸序列，及輕鏈可變域(VL)，該 VL 具有 SEQ ID NO: 19 或 39 之胺基酸序列；濃度為約 0.20 mM 之組胺酸緩衝液；濃度為約 2.20 mM 之蔗糖；濃度為約 0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20 及稀釋劑(*例如* 5%葡萄糖水溶液(D5W))；且調配物之 pH 為約 pH 5.5。

XI 因子及/或 XIa 因子抗體之穩定性

【0167】 本發明之醫藥調配物表現出高水平的穩定性。當調配物中之因子 XI

及/或因子 XIa 抗體在規定條件下儲存後保持可接受程度之物理特性、化學結構及/或生物功能時，醫藥調配物係穩定的。

【0168】 確定醫藥調配物中之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體穩定性之例示性方法描述於本發明之實例 1 中。另外，蛋白質之穩定性可藉由量測因子 XI 及/或因子 XIa 抗體與其靶標之結合親和力或因子 XI 及/或因子 XIa 抗體在某些*活體外*測定，諸如 WO 2016/207858 中所述之 aPTT 及 FXI 活性測定中之生物活性來評估。

【0169】 醫藥調配物可作為液體調配物製備及儲存。在某些實施例中，醫藥調配物係用於在 2-8℃ (*例如* 4℃)下儲存之液體調配物。在某些實施例中，醫藥調配物係用於在 4℃下且避光儲存之液體調配物。

【0170】 穩定性研究發現抗體 1 150 mg/mL 注射用濃縮液與其賦形劑及初級包裝材料相容。抗體 1 150 mg/mL 注射用濃縮物適合用拋棄式注射器皮下投與，無需稀釋或用載劑緩衝液，*例如* 5%葡萄糖(D5W)稀釋。已證明使用市售拋棄式注射器之注射用濃縮物之劑量範圍為 0.5 mg/個體至 600 mg/個體。發現與抗體 1 相容之材料包括由聚丙烯或聚碳酸酯製成之注射器，以及由不銹鋼製成之注射針。抗體 1 注射用濃縮液之相容性已藉由 1 mL 注射器證明抗體 1 濃度為 0.5 mg/mL 至 150 mg/mL。抗體 1 注射用濃縮液之相容性已藉由填充至大約 2 mL 之 3 mL 注射器證明抗體 1 濃度為 150 mg/mL，總計涵蓋 1 mL 注射器 0.5 mg 至 150 mg 之劑量範圍及 3 mL 注射器(填充約 2 mL)每次注射約 300 mg 之劑量。

劑型

【0171】 在藥物使用之前，若適合於投與途徑，則醫藥調配物可在水性載劑中稀釋。對於靜脈內投與，適合之載劑包括無菌注射用水(SWFI)、抑菌注射用水(BWFI)、pH 緩衝溶液(*例如*磷酸鹽緩衝鹽水)、無菌鹽水溶液、林格氏溶液或葡萄糖溶液。例如，當醫藥調配物製備用於靜脈內投與時，醫藥調配物包含 5%葡萄糖溶液(D5W)。在某些實施例中，稀釋之醫藥調配物係等滲的且適合藉由靜脈

內輸注投與，*例如* D5W。在某些實施例中，調配物在約 50 mL D5W、100 mL D5W、150 mL D5W、200 mL D5W、250 mL D5W、300 mL D5W、350 mL D5W、400 mL D5W、450 mL D5W、500 mL D5W 或 1 L D5W 中稀釋。

【0172】 醫藥調配物包含適合於儲存之濃度的因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為 100-200 mg/mL、100-190 mg/mL、100-180 mg/mL、100-170 mg/mL、100-160 mg/mL、110-150 mg/mL、120-150 mg/mL、130-150 mg/mL、140-150 mg/mL、140-160 mg/mL、140-170 mg/mL、140-180 mg/mL、140-190 mg/mL、150-190 mg/mL、150-180 mg/mL、150-170 mg/mL 或 150-160 mg/mL 之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約 10 mg/mL、約 15 mg/mL、約 25 mg/mL、約 50 mg/mL、約 75 mg/mL、約 100 mg/mL、約 120 mg/mL、約 125 mg/mL、約 130 mg/mL、約 135 mg/mL、約 140 mg/mL、約 145 mg/mL、約 150 mg/mL、約 155 mg/mL、約 160 mg/mL、約 165 mg/mL、約 170 mg/mL、約 175 mg/mL、約 180 mg/mL、約 185 mg/mL、約 190 mg/mL、約 195 mg/mL 或約 200 mg/mL 之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。

【0173】 醫藥調配物包含適合於儲存之濃度的因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為 1.00-2.00 mg/mL、1.00-1.90 mg/mL、1.00-1.80 mg/mL、1.00-1.70 mg/mL、1.00-1.60 mg/mL、1.10-1.50 mg/mL、1.20-1.50 mg/mL、1.30-1.50 mg/mL、1.40-1.50 mg/mL、1.40-1.60 mg/mL、1.40-1.70 mg/mL、1.40-1.80 mg/mL、1.40-1.90 mg/mL、1.50-1.90 mg/mL、1.50-1.80 mg/mL、1.50-1.70 mg/mL 或 1.50-1.60 mg/mL 之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約 0.10 mg/mL、約 0.15 mg/mL、約 0.25 mg/mL、約 0.50 mg/mL、約 0.75 mg/mL、約 1.00 mg/mL、約 1.20 mg/mL、約 1.25 mg/mL、約 1.30 mg/mL、約 1.35 mg/mL、約 1.40 mg/mL、約 1.45 mg/mL、約 1.50 mg/mL、約 1.55 mg/mL、約 1.60 mg/mL、約 1.65 mg/mL、約 1.70 mg/mL、約 1.75 mg/mL、

約 1.80 mg/mL、約 1.85 mg/mL、約 1.90 mg/mL、約 1.95 mg/mL 或約 2.00 mg/mL 之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。

【0174】　在某些實施例中，醫藥調配物被包裝在小瓶(*例如*小瓶、袋子、筆或注射器)中。在某些實施例中，小瓶包含過量填充以允許完全移除預期劑量。在某些實施例中，小瓶包含 5%至 35%、10%至 30%、15%至 25%或 10%至 20%之過量填充。在特定實施例中，小瓶包含約 20%之過量填充。

【0175】　在某些實施例中，調配物可為液體調配物。在某些實施例中，容器中之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體之量適合作為單一劑量投與。在某些實施例中，容器中之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體之量適合作為多個劑量投與。在某些實施例中，醫藥調配物包含 0.1 至 200 mg 之量的因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含 1 至 200 mg、10 至 200 mg、20 至 200 mg、50 至 200 mg、100 至 200 mg、200 至 200 mg、500 至 2000 mg、1000 至 2000 mg、0.1 至 1000 mg、1 至 1000 mg、10 至 1000 mg、20 至 1000 mg、50 至 1000 mg、100 至 1000 mg、200 至 1000 mg、500 至 1000 mg、0.1 至 500 mg、1 至 500 mg、10 至 500 mg、20 至 500 mg、50 至 500 mg、100 至 500 mg、200 至 500 mg、0.1 至 200 mg、1 至 200 mg、10 至 200 mg、20 至 200 mg、50 至 200 mg、100 至 200 mg、0.1 至 100 mg、1 至 100 mg、10 至 100 mg、20 至 100 mg、50 至 100 mg、0.1 至 50 mg、1 至 50 mg、10 至 50 mg、20 至 50 mg、0.1 至 20 mg、1 至 20 mg、10 至 20 mg、0.1 至 10 mg、1 至 10 mg 或 0.1 至 1 mg 之量的因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。在某些實施例中，醫藥調配物在治療有效量中包含約 0.1 mg、約 0.5 mg、約 1 mg、約 1.5 mg、約 2 mg、約 2.5 mg、約 5 mg、約 10 mg、約 20 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 300 mg、約 400 mg、約 450 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、約 1500 mg 或約

2000 mg 之量的因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。

劑量方案及治療用途

【0176】　在另一態樣中，本發明提供一種治療血栓栓塞性疾病之方法，該方法包括每月一次向有需要之個體投與本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)。

【0177】　在某些實施例中，該方法亦包括在初始治療週期後在一或多個每月治療週期中向個體投與因子 XI 及/或因子 XIa 抗體，*例如*持續 3 個月之時段，其中因子 XI 及/或因子 XIa 抗體係在第 1 天、第 31 天及第 61 天投與。後續治療週期(其中個體每月接受一次因子 XI 及/或因子 XIa 抗體之投與)經設計以在個體中維持一定水平之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。在某些實施例中，個體接受至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14 或 15 個後續治療週期。在一些實施例中，個體終生接受治療。

【0178】　在一些實施例中，該方法包括治療有需要之個體之疾病或病症，*例如*血栓栓塞性疾病，包括投與第一劑量之抗 FXI/FXIa 抗體或其抗原結合片段(*例如*抗體 1)，其中第一劑量係在靜脈內投與，及投與第二劑量之抗 FXI/FXIa 抗體或其抗原結合片段(*例如*抗體 1)，其中第二劑量係在皮下投與。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第三劑量。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第四劑量。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第五劑量。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第六劑量。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第七劑量。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第八劑量。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第九劑量。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第十劑量。在一些實施例中，該方法進一步包括皮下投與第十一劑量。在某些實施例中，該方法包括靜脈內投與第一劑量，及皮下投與五個後續劑量。在某些實施例中，治療持續時間為約六個月。在某些實施例中，

該方法包括靜脈內投與第一劑量，及皮下投與十一個後續劑量。在某些實施例中，治療持續時間為約一年。在某些實施例中，該方法包括靜脈內投與第一劑量，且隨後每月投與皮下劑量，直到個體之疾病或病症消退，或持續個體的一生。

【0179】 在一些實施例中，罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症的風險且正在接受外科手術之個體在外科手術的同一天投與靜脈內藥物遞送調配物。在一些實施例中，靜脈內藥物遞送調配物在手術後 2 至 10 小時之間投與。在一些實施例中，靜脈內藥物遞送調配物在手術後 4 至 8 小時之間投與。在一些實施例中，靜脈內藥物遞送調配物在手術後約 1 小時、約 2 小時、約 3 小時、約 4 小時、約 5 小時、約 6 小時、約 7 小時、約 8 小時、約 9 小時或約 10 小時投與。

【0180】 在某些實施例中，初始及後續治療週期中之一或多個劑量包含以如下劑量皮下投與之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體：約 0.1 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 1.0 mg/kg、約 1.1 mg/kg、約 1.2 mg /kg、約 1.3 mg/kg、約 1.4 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.6 mg/kg、約 1.7 mg/kg、約 1.8 mg/kg、約 1.9 mg/kg、約 2.0 mg/kg、約 2.1 mg/kg、約 2.2 mg/kg、約 2.3 mg/kg、約 2.4 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 2.6 mg/kg、約 2.7 mg/kg、約 2.8 mg/kg、約 2.9 mg/kg、約 3.0 mg/kg、約 3.1 mg/kg、約 3.2 mg/kg、約 3.3 mg/kg、約 3.4 mg/kg、約 3.5 mg/kg、約 3.6 mg/kg、約 3.7 mg /kg、約 3.8 mg/kg、約 3.9 mg/kg、約 4.0 mg/kg、約 4.1 mg/kg、約 4.2 mg/kg、約 4.3 mg/kg、約 4.4 mg/kg、約 4.5 mg/kg 、約 4.6 mg/kg、約 4.7 mg/kg、約 4.8 mg/kg、約 4.9 mg/kg 或約 5.0 mg/kg。

【0181】 在某些實施例中，初始及後續治療週期中之一或多個劑量包含以如下劑量皮下投與之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)：約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約

50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg 、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg 或約 200 mg。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以約 90 mg 之劑量皮下投與。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以約 120 mg 之劑量皮下投與。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以約 150 mg 之劑量皮下投與。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以約 180 mg 之劑量皮下投與。在上述實施例中之任一者中，每月皮下投與因子 XI 及/或因子 XIa 抗體。

【0182】 在一些實施例中，皮下投與後因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)之治療有效劑量範圍為約 75 mg 至約 165 mg、約 80 mg 至約 160 mg、約 85 mg 至約 155 mg 或約 90 mg 至約 160 mg。在某些實施例中，皮下投與後因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)之治療有效劑量範圍為約 90 mg 至約 160 mg。

【0183】 在某些實施例中，初始及後續治療週期中之一或多個劑量包含以如下劑量靜脈內投與之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)：約 0.1 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 1.0 mg/kg、約 1.1 mg/kg、約 1.2 mg /kg、約 1.3 mg/kg、約 1.4 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.6 mg/kg、約 1.7 mg/kg、約 1.8 mg/kg、約 1.9 mg/kg、約 2.0 mg/kg、約 2.1 mg/kg、約 2.2 mg/kg、約 2.3 mg/kg、約 2.4 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 2.6 mg/kg、約 2.7 mg/kg、約 2.8 mg/kg、約 2.9 mg/kg、約 3.0 mg/kg、約 3.1 mg/kg、約 3.2 mg/kg、約 3.3 mg/kg、約 3.4 mg/kg、約 3.5 mg/kg、約 3.6 mg/kg、約 3.7 mg /kg、約 3.8 mg/kg、約 3.9 mg/kg、約 4.0 mg/kg、約 4.1 mg/kg、約 4.2 mg/kg、約 4.3 mg/kg、約 4.4 mg/kg、約 4.5 mg/kg 、約 4.6 mg/kg、約 4.7 mg/kg、約 4.8 mg/kg、約 4.9 mg/kg 或約 5.0 mg/kg。

【0184】 在某些實施例中，初始及後續治療週期中之一或多個劑量包含以如

下劑量靜脈內投與之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)：約 5 mg、約 10 mg、約 15 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 130 mg、約 140 mg、約 150 mg、約 160 mg、約 170 mg、約 180 mg 、約 185 mg、約 190 mg、約 195 mg、約 200 mg、約 250 mg、約 500 mg、約 750 mg、約 1000 mg、約 1250 mg、約 1500 mg 或約 2000 mg。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以約 30 mg 之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以約 60 mg 之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以約 75 mg 之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以約 150 mg 之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體以單一劑量靜脈內投與。在一些實施例中，FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)以約 150 mg 之單一劑量投與。在一些實施例中，FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)以約 1000 mg 之單一劑量投與。在一些實施例中，FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)以約 1500 mg 之單一劑量投與。在一些實施例中，FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)以約 2000 mg 之單一劑量投與。

【0185】　在一些實施例中，第一劑量之 FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)以一個劑量投與，且第二劑量之 FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)以第二劑量投與。在某些實施例中，第一及第二劑量相同(*例如* 150 mg)。在某些實施例中，第一劑量高於第二劑量(*例如*，第一劑量為約 1000 mg，且第二劑量為 150 mg)。在某些實施例中，該方法進一步包括以與第二劑量相同之劑量投與後續劑量。

【0186】　在某些實施例中，投與單一劑量之 FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)將活化部分凝血激酶時間(aPTT)延長 400 小時或更久，*例如* 400 小時或更久、500 小時或更久、或 600 小時或更久。在某些實施例中，投與單一劑量之 FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)將活化部分凝血激酶時間(aPTT)延長約 600 小時。

【0187】 醫師可自低於達成所需治療效果所需水平之水平開始醫藥組合物中採用之本發明之抗體(*例如*抗體 1)的劑量，且逐漸增加劑量直至達成所需效果。通常，用於治療本文所述之血栓栓塞性病症之本發明之組合物的有效劑量根據許多不同因素而變化，包括投與方式、目標部位、患者之生理狀態、投與之其他藥物以及治療為預防性或治療性的。可滴定治療劑量以使安全性及功效最佳化。對於抗體之全身投與，劑量在約 0.01 至 15 mg/kg 宿主體重範圍內。對於與抗體一起投與(*例如*皮下或靜脈內投與)，劑量可在 0.1 mg 至 5 mg 或 1 mg 至 600 mg 範圍內。例如，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)可以如下劑量投與：約 0.1 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 1.0 mg/kg、約 1.1 mg/kg、約 1.2 mg /kg、約 1.3 mg/kg、約 1.4 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.6 mg/kg、約 1.7 mg/kg、約 1.8 mg/kg、約 1.9 mg/kg、約 2.0 mg/kg、約 2.1 mg/kg、約 2.2 mg/kg、約 2.3 mg/kg、約 2.4 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 2.6 mg/kg、約 2.7 mg/kg、約 2.8 mg/kg、約 2.9 mg/kg、約 3.0 mg/kg、約 3.1 mg/kg、約 3.2 mg/kg、約 3.3 mg/kg、約 3.4 mg/kg、約 3.5 mg/kg、約 3.6 mg/kg、約 3.7 mg /kg、約 3.8 mg/kg、約 3.9 mg/kg、約 4.0 mg/kg、約 4.1 mg/kg、約 4.2 mg/kg、約 4.3 mg/kg、約 4.4 mg/kg、約 4.5 mg/kg 、約 4.6 mg/kg、約 4.7 mg/kg、約 4.8 mg/kg、約 4.9 mg/kg 或約 5.0 mg/kg。

【0188】 在某些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體係在靜脈內投與。例如，在某些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體係藉由靜脈內輸注投與，*例如*使用預裝袋、預裝筆或預裝注射器。在某些實施例中，本文揭示之醫藥調配物中之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體在投與之前被稀釋。例如，在某些實施例中，醫藥調配物用 5%的葡萄糖水溶液(D5W)稀釋且自袋中靜脈內投與。靜脈內輸注可持續約一小時(*例如* 50 至 80 分鐘)。在某些實施例中，袋連接至包括管及/或針之通道。

【0189】　在某些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體係在腸胃外投與。在某些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體係以一或多個劑量在腸胃外投與。

【0190】　可用本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體或醫藥調配物治療之血栓栓塞性病症之類型包括但不限於「血栓栓塞」或本文使用之類似術語，亦可指本發明之抗 FXI 及/或 FXIa 抗體或其抗原結合片段可用於預防或治療的任何數量之以下者：疑似或確診心律失常(諸如陣發性、持續性或永久性心房顫動或心房撲動)之個體的血栓栓塞；心房顫動中風預防(SPAF)，其中一個亞群係接受經皮冠狀動脈介入治療(PCI)之 AF 患者；具有高出血風險之患者之急性靜脈血栓栓塞事件(VTE)治療及延長二級 VTE 預防；短暫性腦缺血發作(TIA)或非致殘性中風後二級預防中之腦及心血管事件以及心力衰竭伴竇性心律中血栓栓塞事件的預防；兒科個體之靜脈血栓栓塞(兒科 VTE)；因心律失常而接受複律之個體的左心房凝塊形成及血栓栓塞；心律失常消融手術之前、期間及之後的血栓形成；靜脈血栓形成，此包括但不限於下肢或上肢深靜脈或淺靜脈血栓形成、腹腔及胸靜脈血栓形成、竇血栓形成及頸靜脈血栓形成之治療及二級預防；靜脈或動脈之任何人造表面上之血栓形成，如導管、起搏器導線、合成動脈移植物；動靜脈(AV)分流術；機械或生物心臟瓣膜或左心室輔助裝置；有或無靜脈血栓形成之患者的肺栓塞；慢性血栓栓塞性肺動脈高壓(CTEPH)；破裂的動脈粥樣硬化斑塊上之動脈血栓形成、動脈內假體或導管上之血栓形成以及看似正常動脈中之血栓形成，此包括但不限於急性冠脈症候群、ST 段抬高型心肌梗塞、非 ST 段抬高型心肌梗塞、不穩定型心絞痛，支架血栓形成、動脈系統之任何人造表面之血栓形成及患有或未患肺動脈高壓之個體之肺動脈血栓形成；接受經皮冠狀動脈介入治療(PCI)之患者的血栓形成及血栓栓塞；心源性中風及隱源性中風；非中樞神經全身性栓塞(非 CNS 全身性栓塞)；出血性中風；侵襲性及非侵襲性癌症惡性腫瘤(*例如*胃腸道癌及泌尿生殖系統癌)患者之血栓形成；留置導管之血栓形

成；重症患者之血栓形成及血栓栓塞；心臟血栓形成及血栓栓塞，此包括但不限於心肌梗死後的心臟血栓形成，與諸如心臟動脈瘤、心肌纖維化、心臟擴大及供血不足、心肌炎及心臟人工表面等病況相關之心臟血栓形成；伴有或不伴有心房顫動之瓣膜性心臟病患者之血栓栓塞；瓣膜機械或生物假體之血栓栓塞；對簡單或複雜的心臟畸形進行心臟修復後，有天然或人工心臟補片、動脈或靜脈導管之患者之血栓栓塞；膝關節置換手術、髖關節置換手術以及骨科手術、胸部或腹部手術之後的靜脈血栓形成及血栓栓塞；神經外科手術後的動脈或靜脈血栓形成，包括顱內及脊髓介入治療；先天性或獲得性血栓形成傾向，包括但不限於因子 V Leiden、凝血酶原突變、抗凝血酶 III、蛋白 C 及蛋白 S 缺乏症、因子 XIII 突變、家族性異常纖維蛋白原血症、先天性纖維蛋白溶酶原缺乏症、因子 XI 水平升高、鐮狀細胞病、抗磷脂症候群、自體免疫性疾病、慢性腸道疾病、腎病症候群、溶血性尿毒症、骨髓增生性疾病、瀰散性血管內凝血、陣發性睡眠性血紅蛋白尿症及肝素誘導之血小板減少症；慢性腎病中之血栓形成及血栓栓塞；以及接受血液透析之患者及接受體外膜氧合之患者之血栓形成及血栓栓塞。在某些實施例中，用本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體或醫藥調配物治療之個體係肥胖的(*例如*嚴重肥胖，*例如*身體質量指數(BMI)≥35kg/m^2)。在某些實施例中，用本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體或醫藥調配物治療之個體不肥胖。在某些實施例中，在與非肥胖個體投與相同劑量之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)後，肥胖個體與較低暴露量相關。在某些實施例中，在與非肥胖個體投與相同劑量之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)之後，肥胖個體之暴露量減少約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%或約 90%。在某些實施例中，在與非肥胖個體投與相同劑量之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)後，肥胖個體與 aPTT 延長持續時間較短相關。在某些實施例中，在與非肥胖個體投與相同劑量之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)之後，肥胖個

體之 aPTT 延長縮短約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%或約 90%。

【0191】 在某些實施例中，將因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)投與至患有癌症之個體。據估計，靜脈血栓栓塞症(VTE)影響了所有癌症患者中之 1%至 8%，此外，其為接受化療之門診患者的第二大死因。治療癌症患者之此類 VTE 併發血小板減少症，其在接受化療之癌症患者中廣泛存在(Bannow 等人(2019).*Res. Pract. Throm. Haemost.*, 2:664-669)。

【0192】 在某些實施例中，癌症為實性瘤。在某些其他實施例中，癌症為腦癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、白血病、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎癌、胃癌、睾丸癌或子宮癌。在其他實施例中，癌症為血管化腫瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經母細胞瘤、肉瘤(*例如*，血管肉瘤或軟骨肉瘤)、喉癌、腮腺癌、膽道癌、甲狀腺癌、肢端黑色素瘤、光化性角化病、急性淋巴球白血病、急性骨髓性白血病、腺樣囊性癌、腺瘤、腺肉瘤、腺鱗癌、肛管癌、肛門癌、肛門直腸癌、星形細胞瘤、前庭大腺癌、基底細胞癌、膽管癌、骨癌、骨髓癌、支氣管癌、支氣管腺癌、類癌、膽管癌、軟骨肉瘤、脈絡叢乳頭狀瘤/癌、慢性淋巴球白血病、慢性骨髓性白血病、透明細胞癌、結締組織癌、囊腺瘤、消化系統癌、十二指腸癌、內分泌系統癌、內胚竇瘤、子宮內膜增生、子宮內膜間質肉瘤、子宮內膜樣腺癌、內皮細胞癌、室管膜癌、上皮細胞癌，尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、眼及眼眶癌、女性生殖器癌、局灶性結節性增生、膽囊癌、胃竇癌、胃底癌、胃泌素瘤、膠質母細胞瘤、胰高血糖素瘤、心臟病、血管母細胞瘤、血管內皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝膽癌、肝細胞癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、迴腸癌、胰島素瘤、上皮內瘤變、上皮內鱗狀細胞瘤、肝內膽管癌、浸潤性鱗狀細胞癌、空腸癌、關節癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's

sarcoma)、盆腔癌、大細胞癌、大腸癌、平滑肌肉瘤、惡性雀斑黑色素瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌、惡性黑色素瘤、惡性間皮瘤、髓母細胞瘤、髓上皮瘤、腦膜癌、間皮癌、轉移癌、口腔癌、黏液表皮樣癌、多發性骨髓瘤、肌肉癌、鼻道癌、神經系統癌、神經上皮腺癌、結節性黑色素瘤、非上皮性皮膚癌、非霍奇金氏淋巴瘤、燕麥細胞癌、少突膠質細胞癌、口腔癌、骨肉瘤、乳頭狀漿液性腺癌、陰莖癌、咽癌、垂體瘤、漿細胞瘤、假肉瘤、肺母細胞瘤、直腸癌、腎細胞癌、呼吸系統癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、漿液性癌、鼻竇癌、皮膚癌、小細胞癌、小腸癌、平滑肌癌、軟組織癌、生長抑素分泌腫瘤、脊柱癌、鱗狀細胞癌、橫紋肌癌、間皮下癌、淺表擴散性黑色素瘤、T 細胞白血病、舌癌、未分化癌、輸尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿系統癌、子宮頸癌、子宮體癌、葡萄膜黑色素瘤、陰道癌、疣狀癌、VIP 瘤、外陰癌、高分化癌或威爾姆斯瘤(Wilms tumor)。在某些實施例中，癌症選自由胃腸癌及泌尿道癌組成之群。

【0193】 在一些實施例中，預防性投與本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)，*例如*以防止處於血栓形成風險下之個體出現凝血。在一些實施例中，治療性投與本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)，*例如*以治療處於血栓形成風險下之個體的凝血。

【0194】 在一些實施例中，將抗 FXI/FXIa 抗體或其抗原結合片段(*例如*抗體 1)投與於患有癌症相關血栓形成(CAT)之個體。在某些實施例中，患有癌症相關血栓形成之個體具有現存的凝塊。在某些實施例中，個體具有微凝塊。在某些實施例中，個體患有與 CAT 相關之微血栓形成。

【0195】 CHA2DS2-VASc 風險評分係一種經過驗證且廣泛使用之分層工具，可預測 AF 患者之血栓栓塞風險且鑑定應受益於抗凝血療法之患者(LIP 2011；Camm 等人(2012) Eur Heart J 2012; 33: 2719–2747)；累積的證據表明，CHA2DS2-VASc 在鑑定發生中風及血栓栓塞之患者方面至少與諸如 CHADS2 等評分一樣

準確或可能更好，且在鑑定『真正低風險』的 AF 患者方面肯定更好。CHA2DS2-VASc 風險評分範圍為 0 至最高評分 9。在某些實施例中，用本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體或醫藥調配物治療之個體的 CHA2DS2-VASc 風險評分對於男性為 0-1，且對於女性為 1-2。在某些實施例中，用本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體或醫藥調配物治療之個體的 CHA2DS2-VASc 風險評分對於男性為≥2，且對於女性為≥3。在某些實施例中，用本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體或醫藥調配物治療之個體之 CHA2DS2-VASc 風險評分≥ 4 或≥ 3，且至少有 1 次計劃的同時使用抗血小板藥物(*例如*，阿司匹林及/或 P2Y12 抑制劑)，或藉由 Cockcroft-Gault 方程式得出之 CrCl ≤50 ml/min。

【0196】　本文揭示之因子 XI 及/或因子 XIa 抗體(*例如*抗體 1)可用作單藥療法或與一或多種療法組合使用。此類組合療法可用於治療血栓栓塞性病症，諸如缺血性中風(心源性、血栓性)或全身性栓塞、AF、心房顫動中風預防(SPAF)、深靜脈血栓形成、靜脈血栓栓塞、肺栓塞、急性冠脈症候群(ACS)、急性肢體缺血、慢性血栓栓塞性肺動脈高壓或全身性栓塞)。在某些實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體根據本文揭示之給藥方案用作單藥療法。在其他實施例中，因子 XI 及/或因子 XIa 抗體與一或多種療法組合使用，其中因子 XI 及/或因子 XIa 抗體係根據本文揭示之給藥方案投與，且一或多種療法係根據已知適合於治療患有特定病症之特定個體之劑量方案投與。

【0197】　在一些態樣中，他汀療法可與本發明中描述之 FXI/FXIa 抗體及抗原結合片段或包含該等 FXI/FXIa 抗體及抗原結合片段(*例如*抗體 1)之調配物組合使用，以治療患有血栓形成及/或血栓栓塞性病症之患者。在特定態樣中，適合與本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)組合使用之治療活性劑之非限制性實例包括凝血脂素抑制劑(*例如*阿司匹林(aspirin))、二磷酸腺苷受體拮抗劑(或 P2Y12 抑制劑)，諸如噻吩并吡啶類(*例如*氯吡格雷(clopidogrel)及普拉格雷(prasug

rel))及非噻吩并吡啶類(*例如*替格瑞洛(ticagrelor)及坎格瑞洛(cangrelor))、蛋白酶激活受體 1 (PAR1)拮抗劑(*例如*沃拉帕沙(vorapaxar)及阿托帕沙(atopaxar))，以及質子泵抑制劑(PPI) (*例如*奧美拉唑(omeprazole)、地西泮(diazepam)、苯妥英(phenytoin)、蘭索拉唑(lansoprazole)、右蘭索拉唑(dexlansoprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)及萘普生(naproxen))。PPI 在組合療法中之使用可能適用於個體患有或曾患有 GI 病症之情況，諸如先前的 GI 出血或消化性潰瘍前驅症。在一個態樣中，個體正在接受非甾體類抗炎藥(NSAID)治療，且組合投與本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體(*例如*抗體 1)與質子泵抑制劑(*例如*奧美拉唑、地西泮、苯妥英、蘭索拉唑、右蘭索拉唑、雷貝拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑及萘普生)。在某些實施例中，在治療持續時間後(*例如*在治療結束的同一天)，向用 FXI/FXIa 抗體及抗原結合片段或包含該等 FXI/FXIa 抗體及抗原結合片段(*例如*抗體 1)之調配物治療之個體投與直接口服抗凝血劑(DOAC)。在某些實施例中，在治療持續時間後(*例如*治療結束前約 5 天，或治療結束前約 3 天)，向用 FXI/FXIa 抗體及抗原結合片段或包含該等 FXI/FXIa 抗體及抗原結合片段(*例如*抗體 1)之調配物治療之個體投與維生素 K 拮抗劑(VKA)。

【0198】　在某些實施例中，本文揭示之治療方法使個體或患者產生疾病反應或改善的生存期。例如，在某些實施例中，疾病反應為完全反應、部分反應或病情穩定。在某些實施例中，改善的生存期為改善的無進展生存期(PFS)或總生存期。改善(*例如*在 PFS 中)可相對於開始本發明之治療之前的時期來確定。確定 BTC (*例如*晚期 BTC、轉移性 BTC)或膽道腫瘤療法之疾病反應(*例如*完全反應、部分反應或病情穩定)及患者生存期(*例如* PFS、總生存期)之方法在此項技術中係常規的且在本文中被考慮。在一些實施例中，在對治療之患者進行受影響區域(*例如*胸部/腹部及骨盆，覆蓋自胸廓入口上部至恥骨聯合之區域)之對比增強計算機斷層掃描(CT)或磁共振成像(MRI)後，根據 RECIST 1.1 評估疾病反應。

組合療法及相關劑量方案

逆轉抗凝血作用之組合療法

【0199】 在一個態樣中，本文提供一種逆轉個體中經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段之抗凝血作用的方法，該經分離抗體或其抗原結合片段係以約 150 mg 之劑量向該個體投與，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之重組活化因子 VII (rFVIIa)，從而逆轉該抗凝血作用。在某些實施例中，此類方法*例如*用於具有高出血風險之個體。

【0200】 在一些實施例中，暫時逆轉或抑制本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)之一或多種抗凝血作用係期望的及/或醫學上必需的，*例如*，對於具有高出血風險之個體。在一些實施例中，出血典型地與例如但不限於外傷、手術、月經或產後有關。因此，在此等情況下，已用本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)治療之個體可能需要快速且有效的療法，以減少出血或降低出血風險。在某些實施例中，長時間出血可能發生在重大外傷後或手術後，例如但不限於涉及具有高纖維蛋白溶解區域之器官，諸如頰黏膜、鼻黏膜、生殖器黏膜或尿黏膜的手術。拔牙、扁桃體切除術及子宮或前列腺切除術係導致高出血風險之手術的進一步非限制性實例。在某些實施例中，同時使用抗血小板藥、其他抗凝血劑及纖維蛋白溶解劑可增加出血風險。在一些實施例中，可藉由先前出血病史，例如手術期間或手術後的出血，或用抗凝血劑(*例如*華法林)治療時的出血來鑑定具有高出血風險之個體。在一些實施例中，具有高出血風險之個體可藉由此項技術中已知的*活體外*/*離體*測定來鑑定，例如但不限於用個體之血液或血漿進行的測定：量測 aPTT、評估外源性凝血途徑之生物標記、量測凝血酶原時間(PT)、凝血酶時間(TT)、旋轉血栓彈力測定法(ROTEM®)等。

【0201】 在一些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)之抗凝血作用係藉由投與治療有效量之重組活化因子 VII (rFVIIa)，*例如*

低劑量來達成。如本文所用，rFVIIa 之「低劑量」係指 rFVIIa 之治療有效量小於約 15 μg/kg。

【0202】 在某些實施例中，rFVIIa 之治療有效量為約 0.5 μg/mL 至約 14.5 μg/mL，*例如*約 0.5 μg/mL 至約 14 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 13.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 13 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 12.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 12 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 11.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 11 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 10.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 10 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 9.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 9 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 8.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 8 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 7.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 7 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 6.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 6 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 5.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 4.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 4 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 3.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 3 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 2.5 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 2 μg/mL、約 0.5 μg/mL 至約 1.5 μg/mL 或 0.5 μg/mL 至約 1 μg/mL。在某些實施例中，rFVIIa 之治療有效量為約 0.5 μg/mL 至約 1 μg/mL。

【0203】 在某些實施例中，rFVIIa 之治療有效量為約 14.5 μg/mL、約 14 μg/mL、約 13.5 μg/mL、約 13 μg/mL、約 12.5 μg/mL、約 12 μg/mL、約 11.5 μg/mL、約 11 μg/mL、約 10.5 μg/mL、約 10 μg/mL、約 9.5 μg/mL、約 9 μg/mL、約 8.5 μg/mL、約 8 μg/mL、約 7.5 μg/mL、約 7 μg/mL、約 6.5 μg/mL、約 6 μg/mL、約 5.5 μg/mL、約 5 μg/mL、約 4.5 μg/mL、約 4 μg/mL、約 3.5 μg/mL、約 3 μg/mL、約 2.5 μg/mL、約 2 μg/mL、約 1.5 μg/mL、約 1 μg/mL 或約 0.5 μg/mL。在一些實施例中，rFVIIa 以約 0.5 μg/mL 之劑量投與。在一些實施例中，rFVIIa 以約 1 μg/mL 之劑量投與。

【0204】 在一些實施例中，rFVIIa 投與一次。在一些實施例中，rFVIIa 投與兩次。在一些實施例中，rFVIIa 投與超過兩次，*例如*兩次、三次、四次、五次或更

多次。

【0205】　在一些實施例中，根據需要投與治療有效量之 rFVIIa。如本文所用，「根據需要投與」係指投與 rFVIIa 直至症狀(*例如*出血)得到治療及/或出血風險已降低。在一些實施例中，rFVIIa 投與一定的持續時間，*例如*外科手術的時間。在一些實施例中，rFVIIa 投與一定的持續時間，*例如*外科手術及住院的時間。在一些實施例中，rFVIIa 係根據醫學需要投與，*例如*由醫師確定。

【0206】　在一些實施例中，rFVIIa 每小時投與一次。在一些實施例中，rFVIIa 每兩小時投與一次。在一些實施例中，rFVIIa 每四小時投與一次。在一些實施例中，rFVIIa 每六小時投與一次。在一些實施例中，rFVIIa 每八小時投與一次。在一些實施例中，rFVIIa 每天投與兩次，*例如*每十二小時投與一次。在某些實施例中，rFVIIa 投與的頻率隨著出血風險的降低而降低，*例如*，rFVIIa 在設定時段內每兩小時投與一次(*例如*持續 24 小時或 48 小時)，接著在設定時段內每四小時投與一次(*例如*至多一週)。

【0207】　在一些實施例中，將治療有效量，*例如*低劑量之重組活化因子 VII (rFVIIa)靜脈內投與至個體，*例如*藉由靜脈內彈丸注射。

【0208】　在一些實施例中，使用此項技術中已知之方法評估本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)之抗凝血作用。例如但不限於，抗凝血作用可藉由凝血時間(CT)、凝塊形成時間(CFT)、活化部分凝血激酶時間(aPTT)等來確定。在某些實施例中，投與治療有效量之 rFVIIa 延長用本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)治療之個體的 CT，使得相對於投與 rFVIIa 之前的 CT，CT 延長至少 10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%或至少 90%。在某些實施例中，投與治療有效量之 rFVIIa 延長用本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)治療之個體的 CFT，使得相對於投與 rFVIIa 之前的 CFT，CFT 延長至少

10%、至少 20%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%或至少 90%。

【0209】 在一些實施例中，治療有效量之本文所述之重組活化因子 VII (rFVIIa)可與一或多種額外抗凝血逆轉療法組合投與。用於逆轉抗凝血作用之習知策略之非限制性實例包括(i)使用膠體、晶體、人類血漿或諸如白蛋白之血漿蛋白進行液體置換，或(ii)輸注濃縮紅血或全血。逆轉抗凝血作用之療法之實例(例如，在嚴重緊急情況下)包括但不限於促止血血液組分，諸如新鮮冷凍血漿(FFP)、凝血酶原複合物濃縮物(PCC)及活化 PCC (APCC)，*例如*因子 VIII 抑制劑旁路活性(FEIBA)。在一些實施例中，治療有效量之 rFVIIa 與抗凝血逆轉療法，諸如艾美賽珠單抗(emicizumab) (ACE910)、胺甲環酸、新鮮冰凍血漿(FFP)、Hemoeleven、凝血酶原複合物濃縮物(PCC)、活化 PCC 或 FEIBA (一種 FVIII 抑制劑複合物)組合投與。

【0210】 在一些實施例中，治療有效量之本文所述之重組活化因子 VII (rFVIIa)可與抗個體基因型抗體或其抗原結合片段組合投與至本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)。製備抗個體基因型抗體之方法係此項技術已知的。

抗血小板組合療法

【0211】 在一個態樣中，本文提供治療個體之組合方法，該方法包括以約 150 mg 之劑量投與本文所述之經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，*例如*抗體 1，及投與治療有效劑量之口服抗血小板療法。在一些實施例中，個體罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險。例示性抗血小板療法包括例如但不限於阿司匹林、氯吡格雷、普拉格雷、雙嘧達莫、噻氯匹定、依替巴肽及替格瑞洛。在一些實施例中，抗血小板療法為阿司匹林。在一些實施例中，抗血小板療法為氯吡格雷。在一些實施例中，抗血小板療法為

普拉格雷。在一些實施例中，抗血小板療法為雙嘧達莫。在一些實施例中，抗血小板療法為噻氯匹定。在一些實施例中，抗血小板療法為依替巴肽。在一些實施例中，抗血小板療法為替格瑞洛。

【0212】 在一個態樣中，本文提供治療個體，*例如*罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的組合方法，該方法包括以約 125 nM、約 250 nM 或約 500 nM 之劑量投與本文所述之經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，*例如*抗體 1，及投與約 1 mg/mL 阿司匹林。在另一態樣中，本文提供治療個體，*例如*罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的組合方法，該方法包括以約 150 mg 之劑量投與本文所述之經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，*例如*抗體 1，及投與約 100 mg 阿司匹林。在某些實施例中，阿司匹林係經口投與，*例如*以丸劑或錠劑之形式。在某些實施例中，阿司匹林為低劑量阿司匹林。在某些實施例中，阿司匹林之劑量為約 75 mg、約 81 mg、約 100 mg、約 150 mg、約 162 mg 或約 200 mg。在某些實施例中，每天投與阿司匹林。在某些實施例中，每天投與阿司匹林兩次。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係在靜脈內投與。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係在皮下投與。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係在第一劑量中靜脈內投與，且在後續劑量(*例如*第二劑量、第三劑量、第四劑量、第五劑量、第六劑量等)中皮下投與。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係每月投與。

【0213】 在一個態樣中，本文提供治療個體，*例如*罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的組合方法，該方法包括以約 125 nM、約 250 nM 或約 500 nM 之劑量投與本文所述之經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子

XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，*例如*抗體 1，及投與約 3 μM 替格瑞洛。在另一態樣中，本文提供治療個體，*例如*罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險之個體的組合方法，該方法包括以約 150 mg 之劑量投與本文所述之經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，*例如*抗體 1，及投與約 60 mg 替格瑞洛。在某些實施例中，替格瑞洛係經口投與，*例如*以丸劑或錠劑之形式。在某些實施例中，替格瑞洛之劑量為約 60 mg、約 90 mg 或約 180 mg。在某些實施例中，替格瑞洛以負荷劑量(*例如*約 180 mg)投與，且後續投藥以維持劑量(*例如*約 60 mg 或約 90 mg)投與。在某些實施例中，每天投與替格瑞洛。在某些實施例中，每天投與替格瑞洛兩次。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係在靜脈內投與。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係在皮下投與。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係在第一劑量中靜脈內投與，且在後續劑量(*例如*第二劑量、第三劑量、第四劑量、第五劑量、第六劑量等)中皮下投與。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係每月投與。

【0214】　在一些實施例中，投與本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)之個體，*例如*罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險的個體正在接受雙重抗血小板療法(DAPT)。在某些實施例中，DAPT 包含替格瑞洛及阿司匹林。在一些實施例中，向個體投與約 3 μM 替格瑞洛、約 1 mg/mL 阿司匹林及本文所述之抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體，*例如*抗體 1。在某些實施例中，替格瑞洛係經口投與，*例如*以丸劑或錠劑之形式。在某些實施例中，每天投與替格瑞洛。在某些實施例中，阿司匹林係經口投與，*例如*以丸劑或錠劑之形式。在某些實施例中，阿司匹林為低劑量阿司匹林。在某些實施例中，每天投與阿司匹林。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)

係在靜脈內投與。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係在皮下投與。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係在第一劑量中靜脈內投與，且在後續劑量(*例如*第二劑量、第三劑量、第四劑量、第五劑量、第六劑量*等)中皮下投與*。在某些實施例中，本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)係每月投與。

【0215】　在一些實施例中，與僅用抗血小板療法(*例如*僅阿司匹林或僅替格瑞洛)治療之個體相比，投與本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)不影響個體之血小板凝集。評估血小板凝集之方法係此項技術中已知的且包括例如但不限於阻抗血小板凝集測定法。

【0216】　在一些實施例中，*例如*，當個體，*例如*投與本文所述之抗 FXI/FXIa 抗體或抗原結合片段(*例如*抗體 1)之個體具有高出血風險時(*例如*，如*上文*所論述)，個體可停止接受抗血小板療法且投與治療有效量之重組活化因子 VII (rFVIIa)，如*上文*所論述。

實例

【0217】　現在一般性描述之本發明將藉由參考以下實例而更容易理解，包括該等實例僅用於說明本發明之某些態樣及實施例之目的，且不旨在以任何方式限制本發明之範疇。

實例 1 - 血管移植物血栓形成患者的治療

目的及理由

【0218】　本研究旨在測試與媒劑及活性對照(阿昔單抗、抗 GP2b3a)相比，抗體 1 濃度增加對用膠原蛋白或凝血酶受體活化肽-6 (TRAP-6)刺激後的血小板凝集之影響，且確定兩種藥劑對凝血酶生成之影響。

方法

【0219】　在 EDTA 及檸檬酸鹽管中獲得全血(6 名健康供體)。樣本中摻加有媒

劑、抗體 1 (250、500 或 1000 nM)或阿昔單抗(50 nM)。在使用膠原蛋白(1 μg/mL)或 TRAP-6 (8 μM)誘導後，使用多板阻抗凝集儀記錄血小板凝集。血小板凝集之曲線下面積(AUC)係以任意凝集*時間(AU*min)確定。亦在富含血小板之血漿中使用 Thrombinoscope CAT (經校準之自動血栓圖；Stago CH S.A.及組織因子試劑(1 pM)在上述抗體 1 及阿昔單抗濃度下量測凝血酶生成；藉由自動讀板器螢光計量測螢光。

結果

【0220】 抗體 1 對膠原蛋白(**圖 1A**)或 TRAP-6 (**圖 1B**)誘導之血小板凝集未顯示出抑制或刺激作用。相比之下，使用阿昔單抗觀察到膠原蛋白誘導之血小板凝集顯著減少。抗體 1 使凝血酶生成之滯後時間及達到峰值濃度之時間顯著延遲；阿昔單抗對凝血酶生成無影響。

【0221】 重要的是，此等結果表明抗體 1 靶向 FXI/FXIa 不會影響血小板凝集，同時會抑制凝血酶生成。

實例 2 – 抗體 1 不影響兩種常用抗血小板藥劑之*活體外*作用

目的及理由

【0222】 如*上文*實例 1 中所示，抗體 1 不影響血小板功能。先前未評估抗體 1 與抗血小板藥物之合併使用。因此，本研究旨在評估增加濃度之抗體 1 對阿司匹林或替格瑞洛抑制血小板凝集之影響。

方法

【0223】 兩項研究同時進行。在 EDTA 及檸檬酸鹽管中獲得血液樣本(各研究有 6 名健康供體)。在第一項研究中，全血中摻加有媒劑、阿司匹林(1 mg/mL)或阿司匹林(1 mg/mL) + 抗體 1 (125、250 及 500 nM)。在用膠原蛋白(3.2 μg/mL)或花生四烯酸(0.5 mM)誘導後，藉由阻抗血小板凝集測定法量測血小板凝集(Multiplate®分析儀、COLtest 及 ASPItest 試劑；Roche Diagnostics International

Ltd, Rotkreuz, Switzerland)。

【0224】 在第二項研究中，全血中摻加有媒劑、替格瑞洛(3 μM)或替格瑞洛(3 μM) + 抗體 1 (125、250 及 500 nM)。在 ADP (6.4 μM)或凝血酶受體活化肽-6 (TRAP-6, 32 μM)誘導後，使用相同方法量測血小板凝集。

結果

【0225】 在阿司匹林存在下，膠原蛋白(**圖 2A**)或花生四烯酸(**圖 2B**)誘導之血小板凝集分別被抑制 60%及 71% ($p<0.05$)。125、250 及 500 ng/mL 之抗體 1 不會減弱或增加單獨使用阿司匹林達成之抑制水平。

【0226】 在存在替格瑞洛之情況下，用 ADP (**圖 3A**)或 TRAP-6 (**圖 3B**)誘導之血小板凝集分別被抑制 54%及 31% ($p<0.05$)。125、250 及 500 ng/mL 之抗體 1 不會改變單獨使用替格瑞洛達成之血小板抑制。

結論

【0227】 臨床相關濃度之抗體 1 不改變阿司匹林或替格瑞洛之抑制作用。此等結果表明，抗體 1 與阿司匹林或替格瑞洛(兩種常用的抗血小板藥劑)之間的藥效學相互作用不太可能發生。

實例 3 - 低濃度之 rFVIIa 繞過抗體 1 在*活體外*誘導之旋轉血栓彈力測定法(ROTEM®)凝血參數的變化

目的及理由

【0228】 低劑量之重組活化因子 VII (rFVIIa)已用於預防或阻止患有嚴重因子 XI (FXI)缺乏症之患者的出血。一種類似的策略被假設為一種繞過抗體 1 藥效學作用之方法。本研究旨在測試低濃度之 rFVIIa 是否可糾正抗體 1 誘導之凝血參數的變化，如在全血*活體外*測定中藉由旋轉血栓彈力測定法(ROTEM)所量測。

方法

【0229】 在檸檬酸鹽試管中獲得 6 名健康人類供體之血液樣本。樣本與 15 及

30 μg/mL 之抗體 1 或媒劑一起在 37°C下培育 10 分鐘。隨後向樣本中摻加 0.5 及 1 μg/mL 之 rFVIIa 或媒劑對照。使用 ROTEM® delta 分析儀監測凝塊形成，且使用再鈣化試劑進行非活化血栓彈力測定法(NATEM)測試。量測 CT (凝血時間，以秒為單位)、CFT (凝塊形成時間，以秒為單位)、α 角等且與製造商(Pentapharm GmbH, Munich, Germany)提供之參考範圍進行比較。

結果

【0230】 與基線相比，15 及 30 μg/mL 濃度之抗體 1 使 CT 分別延長 61%及 64%，使 CFT 分別延長 37%及 32%，且使 α 角分別降低 10%及 14%。將 0.5 及 1.0 μg/mL 之 rFVIIa 添加至摻加抗體 1 之樣品中使 CT 分別縮短 21%及 38%，使 CFT 分別縮短 33%及 49%，且使 α 角分別增加 29%及 47%。CT 參數呈現於**圖 4A** 中，且 CFT 參數呈現於**圖 4B** 中。添加 rFVIIa 時，NATEM 參數保持在正常參考範圍內。

結論

【0231】 低濃度之 rFVIIa (0.5 至 1 μg/mL)能夠糾正抗體 1 之作用，如藉由旋轉血栓彈力測定法所評估。此外，在不過度糾正 ROTEM 凝血參數之情況下進行標準化表明，測試之 rFVIIa 濃度不太可能導致高凝狀態。此等資料支持在用抗體 1 治療之患者中使用低劑量之 rFVIIa 進行出血管理。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C256780SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-08-
28">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText></ApplicationNumberText>
  <FilingDate></FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>ATD-012WO</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/355,319</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-06-24</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商安瑟斯治療公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ANTHOS THERAPEUTICS, INC.</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">與抗因子XI/因子XIA抗體之組合療法
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>42</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>625</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..625</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q1">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MIFLYQVVHFILFTSVSGECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYCQVVCTYHPRCLLFTFT
AESPSEDPTRWFTCVLKDSVTETLPRVNRTAAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDLDMKGINYNSSVAKSAQECQERCTD
DVHCHFFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPTRITKLDKVVSGFSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPD
AFVSGRICTHHPGCLFFTFFSQEWPKESQRNLCLLKTSESGLPSTRIKKSKALSGFSLQSCRHSIPVFCHSSFYHDTDFL
GEELDIVAAKSHEACQKLCTNAVRCQFFTYTPAQASCNEGKGKCYLKLSSNGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDNECTT
KIKPRIVGGTASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRHLCGGSIIGNQWILTAAHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEIKEDTSFFG
VQEIIIHDQYKMAESGYDIALLKLETTVNYTDSQRPICLPSKGDRNVIYTDCWVTGWGYRKLRDKIQNTLQKAKIPLVTN
EECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSGGPLSCKHNEVWHLVGITSWGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKT
QAV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>3278</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..3278</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q2">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>aggcacacaggcaaaatcaagttctacatctgtccctgtgtatgtcacttgtttgaatacga
ataaaattaaaaaaataaattcagtgtattgagaaagcaagcaattctctcaaggtatatttctgacatactaagattt
taacgactttcacaaatatgctgtactgagagagaatgttacataacattgagaactagtacaagtaaatattaaagtga
agtgaccatttcctacacaagctcattcagaggaggatgaagaccattttggaggaagaaaagcacccttattaagaatt
gcagcaagtaagccaacaaggtcttttcaggatgattttcttatatcaagtggtacatttcattttatttacttcagttt
ctggtgaatgtgtgactcagttgttgaaggacacctgctttgaaggaggggacattactacggtcttcacaccaagcgcc
aagtactgccaggtagtctgcacttaccacccaagatgtttactcttcactttcacggcggaatcaccatctgaggatcc
cacccgatggtttacttgtgtcctgaaagacagtgttacagaaacactgccaagagtgaataggacagcagcgatttctg
ggtattctttcaagcaatgctcacaccaaataagcgcttgcaacaaagacatttatgtggacctagacatgaagggcata
aactataacagctcagttgccaagagtgctcaagaatgccaagaaagatgcacggatgacgtccactgccacttttcac
gtacgccacaaggcagtttcccagcctggagcatcgtaacatttgtctactgaagcacacccaaacagggacaccaacca
gaataacgaagctcgataaagtggtgtctggattttcactgaaatcctgtgcactttctaatctggcttgtattagggac
attttccctaatacggtgtttgcagacagcaacatcgacagtgtcatggctcccgatgcttttgtctgtggccgaatctg
cactcatcatcccggttgcttgtttttaccttcttttcccaggaatggcccaaagaatctcaaagaaatctttgtctcc
ttaaaacatctgagagtggattgcccagtacacgcattaaaaagagcaaagctctttctggtttcagtctacaaagctgc
aggcacagcatcccagtgttctgccattcttcattttaccatgacactgatttcttgggagaagaactggatattgttgc
tgcaaaaagtcacgaggcctgccagaaactgtgcaccaatgccgtccgctgccagtttttacctataccccagcccaag
catcctgcaacgaagggaagggcaagtgttacttaaagctttcttcaaacggatctccaactaaaatacttcacgggaga
ggaggcatctctggatacacattaaggttgtgtaaaatggataatgagtgtaccaccaaaatcaagcccaggatcgttgg
aggaactgcgtctgttcgtggtgagtggccgtggcaggtgaccctgcacacaacctcacccactcagagacacctgtgtg
gaggctccatcattggaaaccagtggatattaacagccgctcactgtttctatggggtagagtcacctaagattttgcgt
gtctacagtggcattttaaatcaatctgaaataaaagaggacacatctttctttggggttcaagaaataataatccatga
tcagtataaaatggcagaaagcgggtatgatattgccttgttgaaactggaaaccacagtgaattacacagattctcaac
gacccatatgcctgccttccaaaggagatagaaatgtaatatacactgattgctgggtgactggatgggggtacagaaaa
ctaagagacaaaatacaaaatactctccagaaagccaagataccttagtgaccaacgaagagtgccagaagagatacag
aggacataaaataacccataagatgatctgtgccggctacagggaaggagggaaggacgcttgcaagggagattcgggag
gccctctgtcctgcaaacacaatgaggtctggcatctggtaggcatcacgagctggggcgaaggctgtgctcaaagggag
cggccaggtgtttacaccaacgtggtcgagtacgtggactggattctggagaaaactcaagcagtgtgaatgggttccca
ggggccattggagtccctgaaggacccaggatttgctgggagagggtgttgagttcactgtgccagcatgcttcctccac
agtaacacgctgaaggggcttggtgtttgtaagaaaatgctagaagaaaacaaactgtcacaagttgttatgtccaaaac
tcccgttctatgatcgttgtagtttgtttgagcattcagtctctttgtttttgatcacgcttctatggagtccaagaatt
accataaggcaatatttctgaagattactatataggcagatatagcagaaaataaccaagtagtggcagtggggatcagg
cagaagaactggtaaaagaagccaccataaatagatttgttcgatgaaagatgaaaactggaagaaaggagaacaaagac
agtcttcaccattttgcaggaatctacactctgcctatgtgaacacatttcttttgtaaagaaagaaattgattgcattt
aatggcagattttcagaatagtcaggaattcttgtcatttccattttaaaatatatattaaaaaaaatcagttcgagtag
acacgagctaagagtgaatgtgaagataacagaatttctgtgtggaagaggattacaagcagcaatttacctggaagtga
taccttaggggcaatcttgaagatacactttcctgaaaaatgatttgtgatggattgtatatttatttaaaatatcttgg
gaggggaggctgatggagatagggagcatgctcaaacctccctaagacaagctgctgctgtgactatgggctcccaaaga
gctagatcgtatatttatttgacaaaaatcaccatagactgcatccatactacagagaaaaaacaattagggcgcaaatg
gatagttacagtaaagtcttcagcaagcagctgcctgtattctaagcactgggattttctgtttcgtgcaaatatttatc

tcattattgttgtgatctagttcaataacctagaatttgaattgtcaccacatagctttcaatctgtgccaacaactata
caattcatcaagtgtg</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q3">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>TAAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GISGSGSSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q5">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GFTFSTA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q7">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGSGSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q8">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
 <INSDSeq>
```

```
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q9">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>366</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..366</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q10">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgag
ctgcgcggcgtccggattcacctttctactgctgctatgtcttgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg
tttccggtatctctggttctggttcttctacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataat
tcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaactgtc
ttacctgtactctggttactacttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca</INSDSeq_sequen
ce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q11">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP

KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1356</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1356</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q12">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgag
ctgcgcggcgtccggattcacctttctactgctgctatgtcttgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg
tttccggtatctctggttctggttcttctacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataat
tcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaactgtc
ttacctgtactctggttactacttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtc
catcggtcttcccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactac
ttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtc
ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtga
atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgc
ccagcacctgaagcagcgggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggac
ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgg
aggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgggtggtcagcgtcctcaccgtcctg

caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccat
ctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagg
tcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcag
gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccc
tgtctccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q13">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSSSNIGSNDVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q14">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>KNYNRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q15">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SAWDQRQFDVV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q16">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SSSNIGSND</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length/>
   <INSDSeq_moltype/>
   <INSDSeq_division/>
   <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="18">
```

```
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q18">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>WDQRQFDV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q19">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q20">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatatcgtgctgacccagccgccgagcgtgagcggtgcaccgggccagcgcgtgaccattag
ctgtagcggcagcagcagcaacattggttctaacgacgtgtcttggtaccagcagctgccgggcacggcgccgaaactgc
tgatctacaaaaactacaaccgcccgagcggcgtgccggatcgctttagcggatccaaaagcggcaccagcgccagcctg
gcgattaccggcctgcaagcagaagacgaagcggattattactgctctgcttgggaccagcgtcagttcgacgttgtgtt
tggcggcggcacgaagttaaccgtccta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>648</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..648</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q22">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatatcgtgctgacccagccgccgagcgtgagcggtgcaccgggccagcgcgtgaccattag
ctgtagcggcagcagcagcaacattggttctaacgacgtgtcttggtaccagcagctgccgggcacggcgccgaaactgc
tgatctacaaaaactacaaccgcccgagcggcgtgccggatcgctttagcggatccaaaagcggcaccagcgccagcctg
gcgattaccggcctgcaagcagaagacgaagcggattattactgctctgcttgggaccagcgtcagttcgacgttgtgtt
tggcggcggcacgaagttaaccgtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgccctcctctgagg
agcttcaagccaacaaggccacactggtgtgtctcataagtgacttctacccgggagccgtgacagtggcctggaaggca
gatagcagccccgtcaaggcgggagtggagaccaccacaccctccaaacaaagcaacaacaagtacgcggccagcagcta
tctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcccacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggaga
agacagtggcccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q23">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TAAMS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GISGSGSSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q25">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q26">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSTA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="27">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q27">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGSGSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="28">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q28">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q29">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

<INSDSeq_sequence>QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>366</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..366</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q30">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagctgctggaatcaggcggcggactggtgcagcctggcggtagcctgagactgag
ctgcgctgctagtggcttcacctttagcaccgccgctatgagctgggttcgacaggccccagggaaaggcctcgagtggg
tctcagggattagcggtagcggctctagcacctactacgccgatagcgtgaagggccggttcactatctctagggataac
tctaagaacaccctgtacctgcagatgaatagcctgagagccgaggacaccgccgtctactactgcgctagagagctgag
ctacctgtatagcggctactacttcgactactggggtcaaggcaccctggtcaccgtgtctagc</INSDSeq_sequen
ce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="31">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1356</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1356</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagctgctggaatcaggcggcggactggtgcagcctggcggtagcctgagactgag
ctgcgctgctagtggcttcacctttagcaccgccgctatgagctgggttcgacaggccccagggaaaggcctcgagtggg
tctcagggattagcggtagcggctctagcacctactacgccgatagcgtgaagggccggttcactatctctagggataac
tctaagaacaccctgtacctgcagatgaatagcctgagagccgaggacaccgccgtctactactgcgctagagagctgag
ctacctgtatagcggctactacttcgactactggggtcaaggcaccctggtcaccgtgtctagcgctagcactaagggcc
cctccgtgttccctctggccccttccagcaagtctacctccggcggcacagctgctctgggctgcctggtcaaggactac
ttccctgagcctgtgacagtgtcctggaactctggcgccctgacctctggcgtgcacaccttccctgccgtgctgcagtc
ctccggcctgtactccctgtcctccgtggtcacagtgccttcaagcagcctgggcacccagacctatatctgcaacgtga
accacaagccttccaacaccaaggtggacaagcgggtggagcctaagtcctgcgacaagacccacacctgtcctccctgc
cctgctcctgaactgctgggcggcccttctgtgttcctgttccctccaaagcccaaggacaccctgatgatctcccggac
ccctgaagtgacctgcgtggtggtggccgtgtcccacgaggatcctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgg
aggtgcacaacgccaagaccaagcctcgggaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg
caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaagtctccaacaaggccctggccgcccctatcgaaaagacaat
ctccaaggccaagggccagcctagggaaccccaggtgtacaccctgccacccagccgggaggaaatgaccaagaaccagg
tgtccctgacctgtctggtcaagggcttctaccttccgatatcgccgtggagtgggagtctaacggccagcctgagaac
aactacaagaccacccctcctgtgctggactccgacggctccttcttcctgtactccaaactgaccgtggacaagtcccg
gtggcagcagggcaacgtgttctcctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacacccagaagtccctgtccc
tgtctcccggcaag</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGSSSNIGSNDVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q34">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KNYNRPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q35">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SAWDQRQFDVV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q36">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SSSNIGSND</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="37">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length/>
  <INSDSeq_moltype/>
  <INSDSeq_division/>
  <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q38">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WDQRQFDV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="39">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q39">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="40">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q40">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtcagtcctgactcagccccctagcgctagtggcacccctggtcaaagagtgactattag
ctgtagcggctctagctctaatatcggctctaacgacgtcagctggtatcagcagctgcccggcaccgcccctaagctgc
tgatctataagaactataataggcctagcggcgtgcccgataggtttagcggatctaaatcagggacttctgctagtctg
gctattagcggcctgcagtcagaggacgaggccgactactactgtagcgcctgggatcagcgtcagttcgacgtggtgtt
cggcggaggcactaagctgaccgtgctg</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="41">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q41">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>648</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..648</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q42">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtcagtcctgactcagccccctagcgctagtggcacccctggtcaaagagtgactattag
ctgtagcggctctagctctaatatcggctctaacgacgtcagctggtatcagcagctgcccggcaccgcccctaagctgc
tgatctataagaactataataggcctagcggcgtgcccgataggtttagcggatctaaatcagggacttctgctagtctg
gctattagcggcctgcagtcagaggacgaggccgactactactgtagcgcctgggatcagcgtcagttcgacgtggtgtt
cggcggaggcactaagctgaccgtgctgggtcaacctaaggctgcccccagcgtgaccctgttcccccccagcagcgagg
agctgcaggccaacaaggccaccctggtgtgcctgatcagcgacttctacccaggcgccgtgaccgtggcctggaaggcc
gacagcagccccgtgaaggccggcgtggagaccaccacccccagcaagcagagcaacaacaagtacgccgccagcagcta

cctgagcctgacccccgagcagtggaagagccacaggtcctacagctgccaggtgacccacgagggcagcaccgtggaaa
agaccgtggccccaaccgagtgcagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種逆轉個體中經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段之抗凝血作用的方法，該經分離抗體或其抗原結合片段係以約 150 mg 之劑量向該個體投與，其中該方法包括向該個體投與治療有效量之重組活化因子 VII (rFVIIa)，從而逆轉該抗凝血作用。

【請求項 2】　如請求項 1 之方法，其中該治療有效量之 rFVIIa 為低劑量。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之方法，其中該治療有效量之 rFVIIa 在 0.5 與 1 μg/mL 之間。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之方法，其中該治療有效量之 rFVIIa 係投與一次。

【請求項 5】　如請求項 1 至 3 中任一項之方法，其中該治療有效量之 rFVIIa 係按需要投與。

【請求項 6】　如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中相對於投與該治療有效量之前的凝血時間(CT)，投與該治療有效量之 rFVIIa 延長了 CT。

【請求項 7】　如請求項 1 至 5 中任一項之方法，其中相對於投與該治療有效量之前的凝塊形成時間(CFT)，投與該治療有效量之 rFVIIa 延長了 CFT。

【請求項 8】　如請求項 6 或 7 之方法，其中該 CT 或 CFT 係在全血測定中藉由旋轉血栓彈力測定法(ROTEM)確定。

【請求項 9】　如請求項 8 之方法，其中該全血測定為*離體*或*活體外*測定。

【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項之方法，其中該方法進一步包括對該個體應用以下中之一者：(i)使用膠體、晶體、人類血漿或諸如白蛋白之血漿蛋白進行液體置換；(ii)輸注濃縮紅血或全血；(iii)投與新鮮冷凍血漿(FFP)、凝血酶原複合物濃縮物(PCC)、活化 PCC (APCC)，諸如因子 VIII 抑制劑；或(iv)針對該經分離抗 FXI 及/或抗 FXIa 抗體或其抗原結合片段之抗個體基因

型抗體。

【請求項 11】 一種治療有需要之個體之疾病或病症的方法，該方法包括向該個體投與約 150 mg 劑量之經分離抗因子 XI (FXI)及/或抗活化因子 XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，及投與(a)約 1 mg/mL 阿司匹林(aspirin)或(b)約 3 μM 替格瑞洛(ticagrelor)。

【請求項 12】 如請求項 11 之方法，其中在投與該抗體或其抗原結合片段之前投與該阿司匹林或替格瑞洛。

【請求項 13】 如請求項 11 之方法，其中與投與該抗體或其抗原結合片段同時投與該阿司匹林或替格瑞洛。

【請求項 14】 如請求項 11 之方法，其中在投與該抗體或其抗原結合片段之後投與該阿司匹林或替格瑞洛。

【請求項 15】 如請求項 11 至 14 中任一項之方法，其中與僅用阿司匹林或替格瑞洛治療之該個體相比，投與該抗體或其抗原結合片段不影響該個體之血小板凝集。

【請求項 16】 如請求項 15 之方法，其中該血小板凝集係藉由阻抗血小板凝集測定法量測。

【請求項 17】 如請求項 16 之方法，其中該血小板凝集係由膠原蛋白、5'-二磷酸腺苷(ADP)或凝血酶受體活化肽-6 (TRAP-6)誘導。

【請求項 18】 如請求項 15 至 17 中任一項之方法，其中該血小板凝集係*離體*或在*活體外*確定。

【請求項 19】 如請求項 1 至 18 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含 SEQ ID NO: 9 或 29 中之重鏈可變區(VH)，該 VH 包含互補決定區 HCDR1、HCDR2 及 HCDR3；及 SEQ ID NO: 19 或 39 中之輕鏈可變區(VL)，該 VL 包含互補決定區 LCDR1、LCDR2、LCDR3。

【請求項 20】 如請求項 1 至 19 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. SEQ ID NO: 23 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 24 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 25 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 33 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 34 之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 35 之輕鏈可變區 CDR3；

ii. SEQ ID NO: 26 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 27 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 28 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 36 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 37 (或 KNY 之胺基酸序列)之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 38 之輕鏈可變區 CDR3；

iii. SEQ ID NO: 43 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 44 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 45 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 47 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 37 (或 KNY 之胺基酸序列)之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 15 之輕鏈可變區 CDR3；或

iv. SEQ ID NO: 46 之重鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區 CDR2；SEQ ID NO: 5 之重鏈可變區 CDR3；SEQ ID NO: 33 之輕鏈可變區 CDR1；SEQ ID NO: 14 之輕鏈可變區 CDR2；及 SEQ ID NO: 15 之輕鏈可變區 CDR3。

【請求項 21】 如請求項 1 至 20 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由以下組成之群的重鏈可變區(VH)：SEQ ID NO: 9、29 及與其具有 90%一致性之 VH；及選自由以下組成之群的輕鏈可變區(VL)：SEQ ID NO: 19、39 及與其具有 90%一致性之 VL。

【請求項 22】 如請求項 1 至 21 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群的重鏈可變區(VH)；及選自由

SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群的輕鏈可變區(VL)。

【請求項 23】 如請求項 1 至 22 中任一項之方法，其中該抗體包含重鏈，該重鏈包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 31、11 及與其具有 90%一致性之重鏈；及輕鏈，該輕鏈包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：SEQ ID NO: 41、21 及與其具有 90%一致性之輕鏈。

【請求項 24】 如請求項 1 至 23 中任一項之方法，其中該抗體包含重鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列，及輕鏈，該輕鏈包含 SEQ ID NO: 41 之胺基酸序列。

【請求項 25】 如請求項 1 至 24 中任一項之方法，其中該抗體為人類單株抗體。

【請求項 26】 如請求項 25 之方法，其中該抗體為人類 IgG1 同型。

【請求項 27】 如請求項 25 或 26 之方法，其中該抗體在 Fc 域中包含 D265A 及 P329A 取代。

【請求項 28】 如請求項 1 至 27 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係在靜脈內投與。

【請求項 29】 如請求項 1 至 28 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係在皮下投與。

【請求項 30】 如請求項 1 至 29 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係以包含約 20 mM 濃度之組胺酸緩衝液的藥物遞送調配物投與。

【請求項 31】 如請求項 1 至 30 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係以包含約 220 mM 濃度之蔗糖的藥物遞送調配物投與。

【請求項 32】 如請求項 1 至 31 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係以包含約 0.04%濃度之聚山梨醇酯 20 的藥物遞送調配物投與。

【請求項 33】 如請求項 1 至 32 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係以 pH 5.5 之藥物遞送調配物投與。

【請求項 34】 如請求項 1 至 33 中任一項之方法，其中當該抗體或其抗原結合片段以靜脈內藥物遞送調配物投與時，該靜脈內藥物遞送調配物進一步包含約 5%葡萄糖。

【請求項 35】 如請求項 1 至 34 中任一項之方法，其中該個體罹患血栓栓塞性病症或有患血栓栓塞性病症之風險。

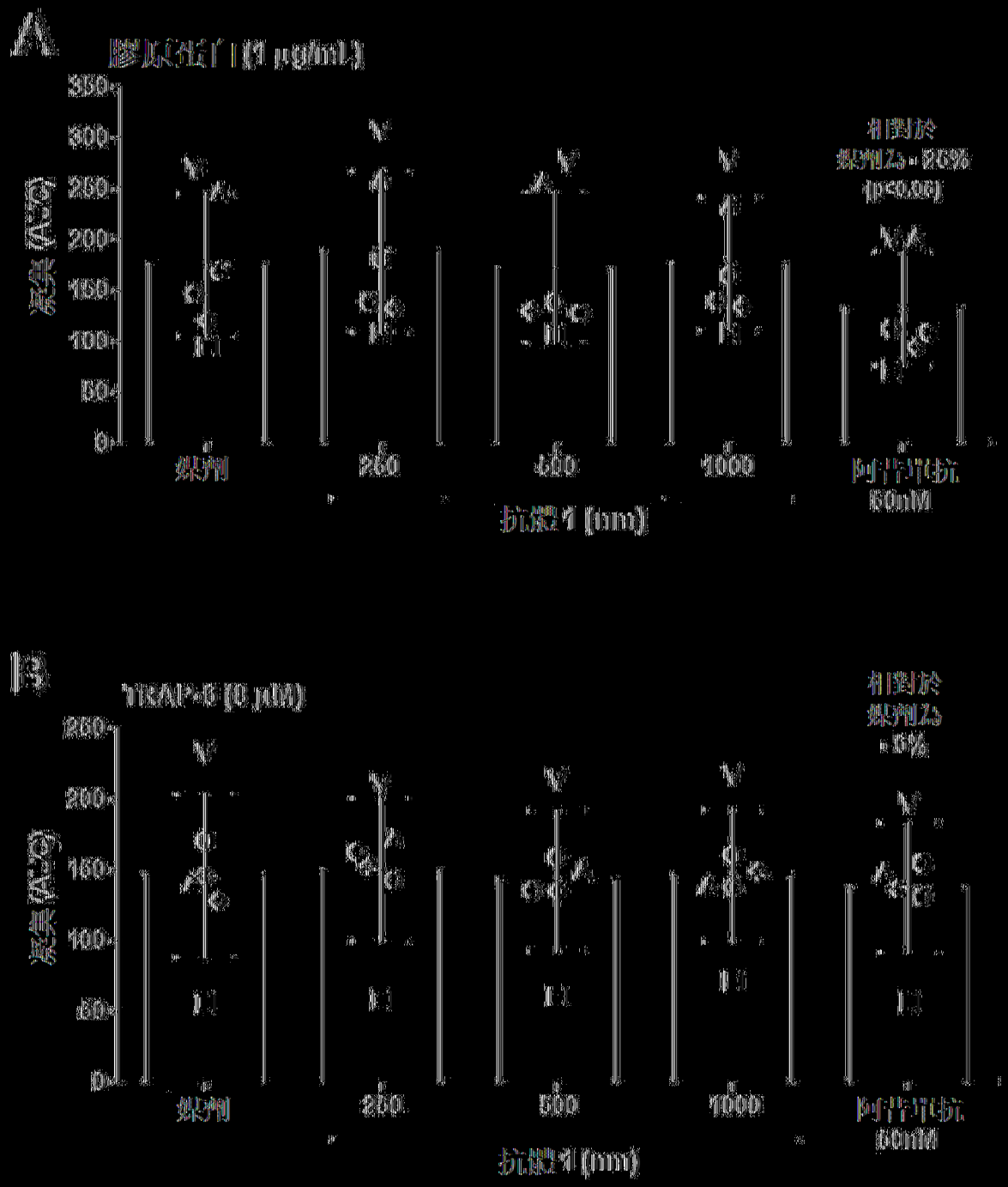
【請求項 36】 如請求項 35 之方法，其中該血栓栓塞性病症係選自由以下組成之群：心房顫動或心房撲動、短暫性腦缺血發作、缺血性中風、血栓栓塞性中風、出血性中風、靜脈血栓栓塞(VTE)、兒科 VTE、全身性栓塞、非中樞神經系統性栓塞、心肌梗塞、深靜脈血栓形成、嚴重蛋白 S 缺乏症、腦血管意外及癌症。

【請求項 37】 如請求項 1 至 36 中任一項之方法，其中第一劑量之該抗體或其抗原結合片段係在靜脈內投與且第二劑量之該抗體或抗原結合片段係在皮下投與。

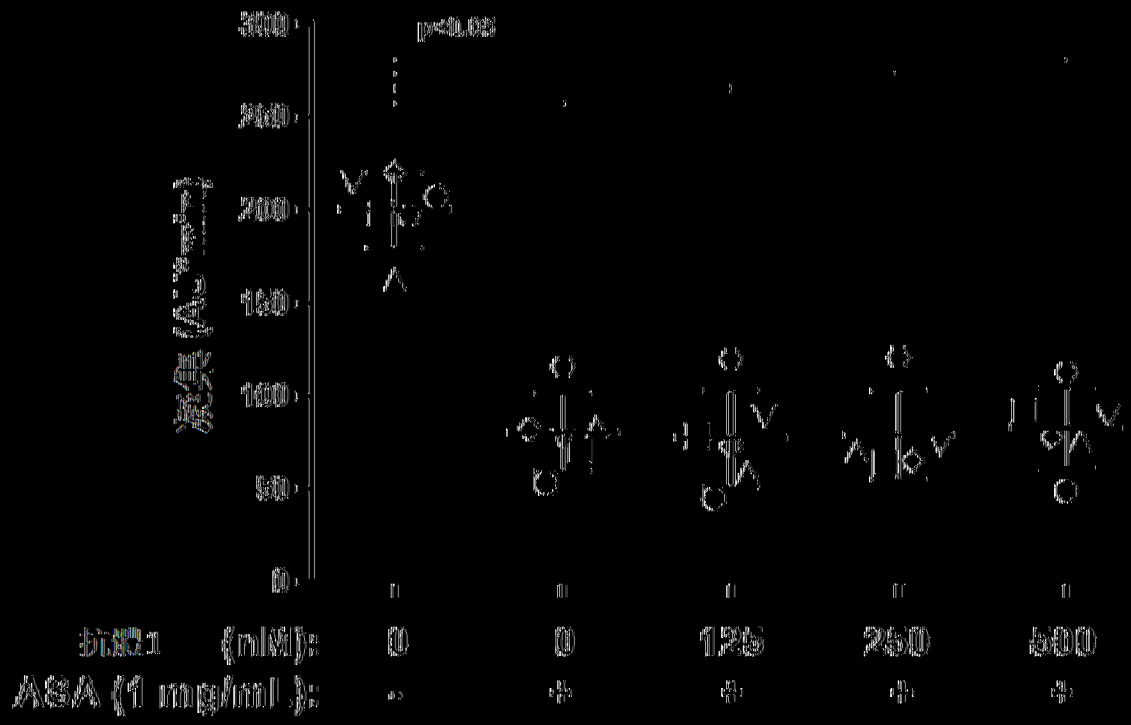
【請求項 38】 如請求項 37 之方法，該方法進一步包括在投與該第二劑量之後皮下投與一或多個額外劑量之該抗體或其抗原結合片段。

【請求項 39】 如請求項 1 至 38 中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段約每月投與一次。

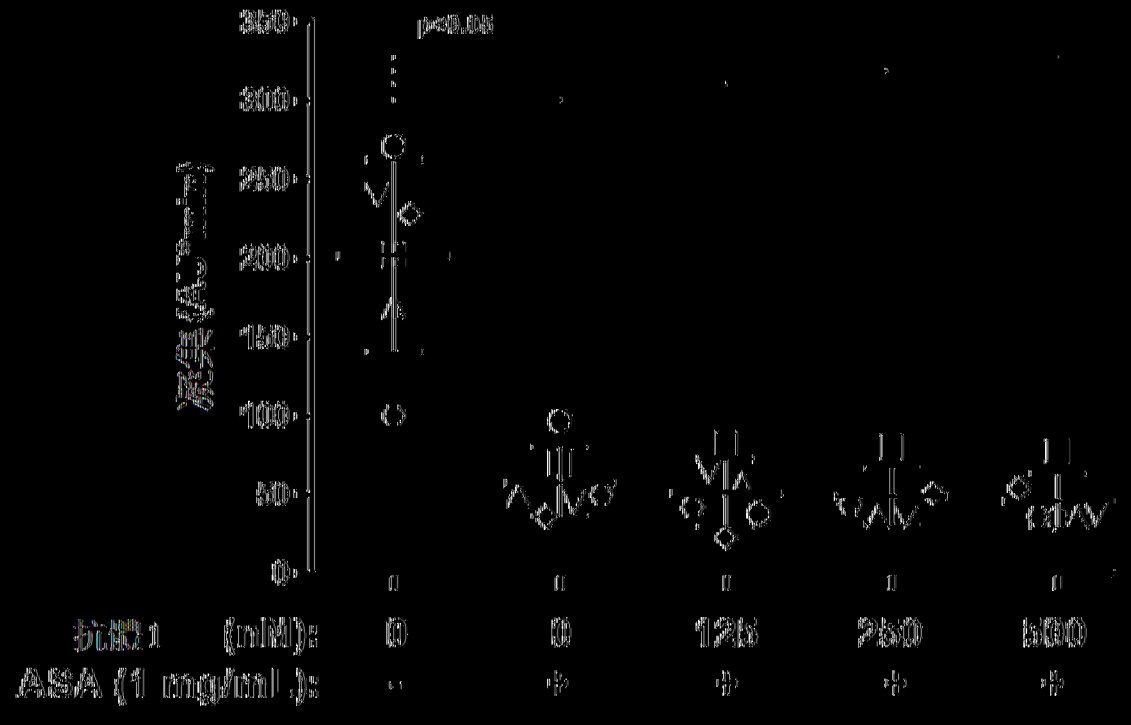
【發明圖式】


A
膠原蛋白 [1 μg/mL]
350
300
250
200
150
100
50
0
流集 (AU)
相對於
媒劑為 ~ 25%
(p<0.05)
媒劑
250
500
1000
阿昔單抗
50nM
抗體 1 (nm)
B
TRAP-6 [0 μM]
250
200
150
100
50
0
流集 (AU)
相對於
媒劑為
~ 5%
媒劑
250
500
1000
阿昔單抗
50nM
抗體 1 (nm)

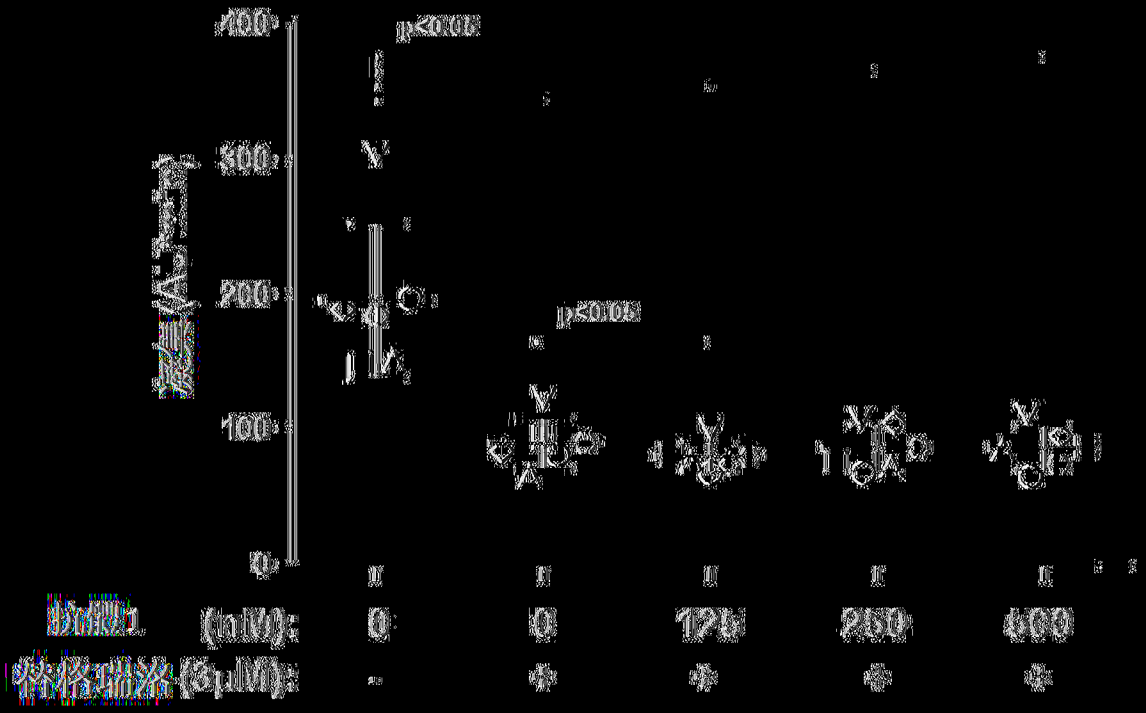
【圖 1】


300
250
200
150
100
50
0
p<0.05
0
0
125
250
500
(mM):
(1 mg/ml):

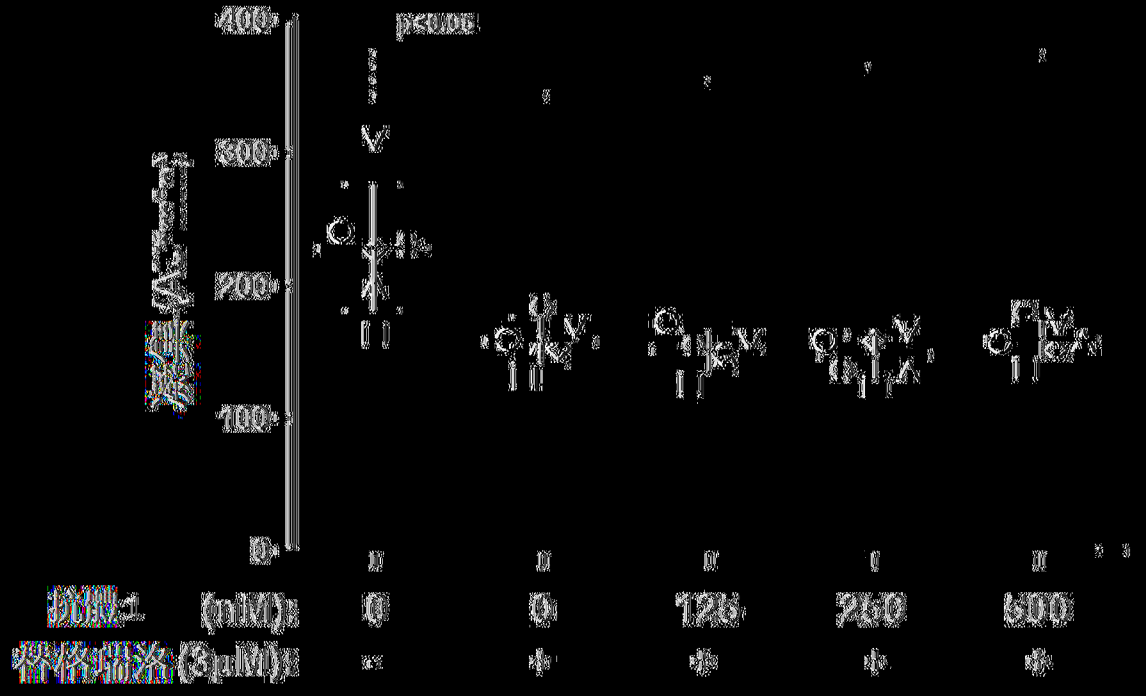
[圖 2A]


350
300
250
200
150
100
50
0
p<0.05
0
0
125
250
500
(mM):
(1 mg/ml):

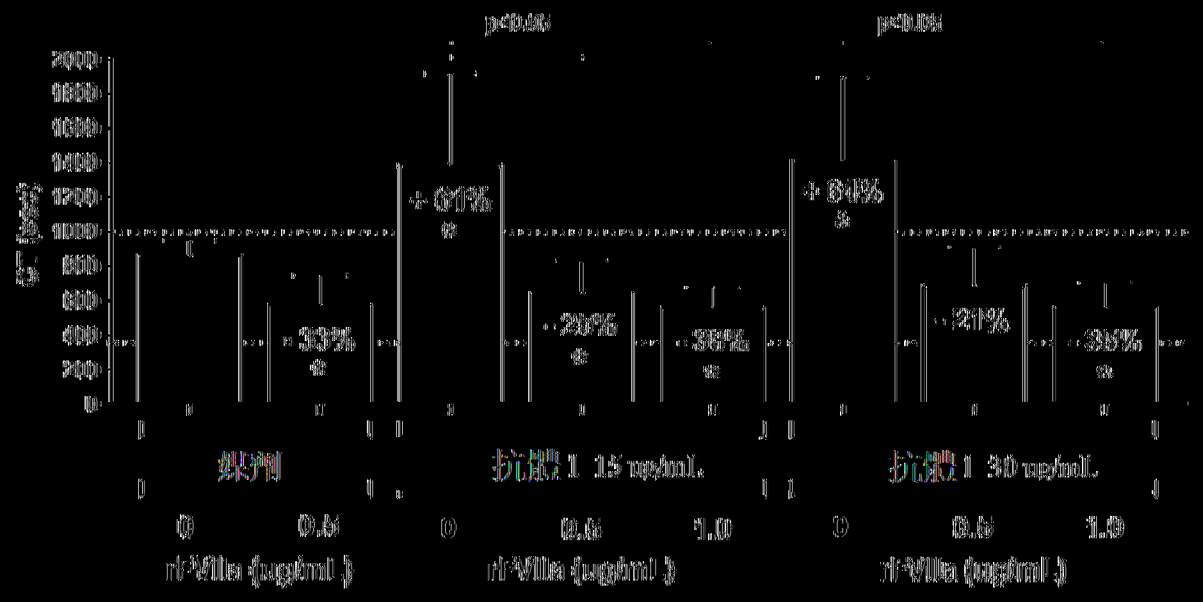
[圖 2B]


400
300
200
100
0
p<0.05
p<0.05
抗體1 (nM): 0 0 125 250 500
替格瑞洛(3μM): - + + + +

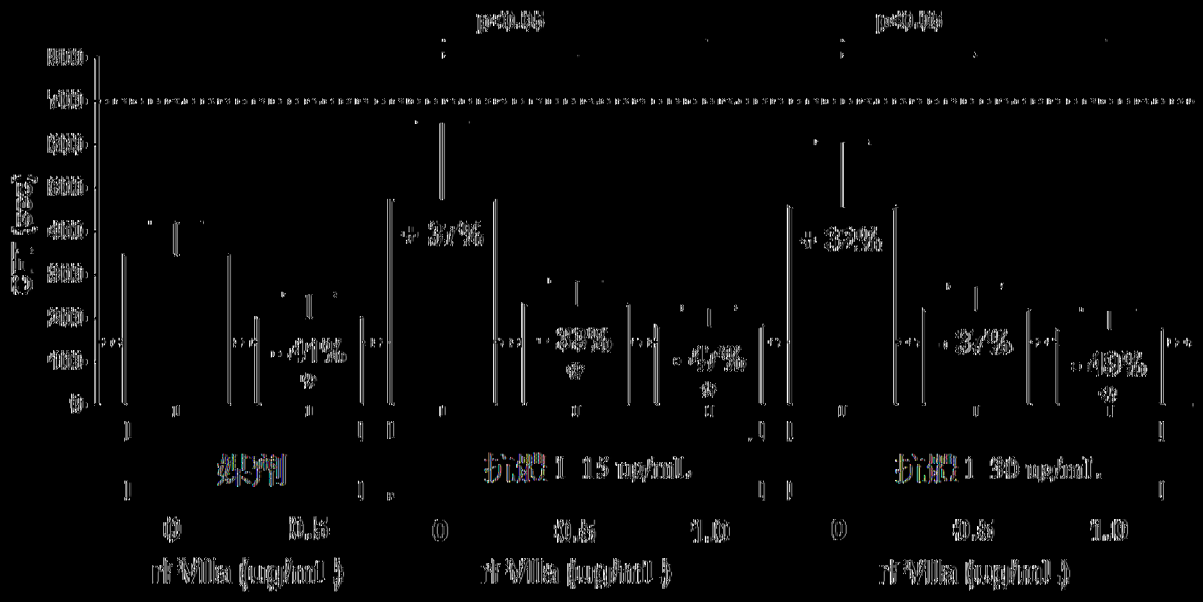
|(圖 3A)|


400
300
200
100
0
p<0.05
抗體1 (nM): 0 0 125 250 500
替格瑞洛(3μM): - + + + +

|(圖 3B)|


p<0.05
p<0.05
CT (ppm)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
+ 61%
+ 64%
- 33%
- 25%
- 36%
- 21%
- 35%
媒剤
抗體1 15 ng/mL
抗體1 30 ng/mL
0
0.5
0
0.5
1.0
0
0.5
1.0
rtVila (ug/ml)
rtVila (ug/ml)
rtVila (ug/ml)

(圖4A)


p<0.05
p<0.05
CT (ppm)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
+ 37%
+ 32%
- 41%
- 33%
- 47%
- 37%
- 49%
媒剤
抗體1 15 ng/mL
抗體1 30 ng/mL
0
0.5
0
0.5
1.0
0
0.5
1.0
rtVila (ug/ml)
rtVila (ug/ml)
rtVila (ug/ml)

(圖4B)