

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7637166号
(P7637166)

(45)発行日 令和7年2月27日(2025.2.27)

(24)登録日 令和7年2月18日(2025.2.18)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 K	16/36 (2006.01)	C 0 7 K	16/36	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	
C 1 2 N	15/13 (2006.01)	C 1 2 N	15/13	Z N A
請求項の数 8 (全272頁)				
(21)出願番号	特願2023-17261(P2023-17261)	(73)特許権者	512147244	
(22)出願日	令和5年2月8日(2023.2.8)		バイオセラティブ セラピューティクス	
(62)分割の表示	特願2019-547608(P2019-547608)		インコーポレイテッド	
	)の分割		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
原出願日	平成29年11月22日(2017.11.22)		4 5 1, ウォルサム, セカンド アベ	
(65)公開番号	特開2023-58589(P2023-58589A)		ニュー 2 2 5	
(43)公開日	令和5年4月25日(2023.4.25)	(74)代理人	100127926	
審査請求日	令和5年3月9日(2023.3.9)		弁理士 結田 純次	
(31)優先権主張番号	62/425,921	(74)代理人	100140132	
(32)優先日	平成28年11月23日(2016.11.23)		弁理士 竹林 則幸	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ロバート・ティ・ピーターズ	
(31)優先権主張番号	62/452,809		アメリカ合衆国マサチューセッツ州0 2	
(32)優先日	平成29年1月31日(2017.1.31)		4 9 2, ニーダム, パーキンソン・スト	
(33)優先権主張国・地域又は機関		(72)発明者	リート5 3	
	最終頁に続く		ニーナ・レクサ	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 凝固第ⅠX因子および凝固第X因子に結合する二重特異性抗体

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

活性化第ⅠX因子（FⅠXa）に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、該抗FⅠXa抗体またはその抗原結合部分が、該抗FⅠXa抗体またはその抗原結合部分のFⅠXチモージェン（FⅠXz）に対する結合親和性よりも高い結合親和性でFⅠXaに結合し、該抗FⅠXa抗体またはその抗原結合部分が重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を含み、該VHがVH CDR1、VH CDR2、およびVH CDR3を含み、該VLがVL CDR1、VL CDR2、およびVL CDR3を含み、該VH CDR1、VH CDR2、VH CDR3、VL CDR1、VL CDR2、およびVL CDR3がそれぞれ、（a1）配列番号800、845、890、935、980、および1025；（b1）配列番号801、846、891、936、981、および1026；（c1）配列番号802、847、892、937、982、および1027；（d1）配列番号803、848、893、938、983、および1028；（e1）配列番号804、849、894、939、984、および1029；（f1）配列番号805、850、895、940、985、および1030；（g1）配列番号806、851、896、941、986、および1031；（h1）配列番号807、852、897、942、987、および1032；（i1）配列番号808、853、898、943、988、および1033；（j1）配列番号810、855、900、945、990、および1035；（k1）配列番号812、857、902、947、992、および1037；（l1）配列番号813、858、903、948、993、

および1038; (m1) 配列番号814、859、904、949、994、および1039; (n1) 配列番号816、861、906、951、996、および1041; (o1) 配列番号817、862、907、952、997、および1042; (p1) 配列番号818、863、908、953、998、および1043; (q1) 配列番号819、864、909、954、999、および1044; (r1) 配列番号820、865、910、955、1000、および1045; (s1) 配列番号821、866、911、956、1001、および1046; (t1) 配列番号823、868、913、958、1003、および1048; (u1) 配列番号824、869、914、959、1004、および1049; (v1) 配列番号825、870、915、960、1005、および1050; (w1) 配列番号826、871、916、961、1006、および1051; (x1) 配列番号827、872、917、962、1007、および1052; (y1) 配列番号828、873、918、963、1008、および1053; (z1) 配列番号829、874、919、964、1009、および1054; (a2) 配列番号830、875、920、965、1010、および1055; (b2) 配列番号831、876、921、966、1011、および1056; (c2) 配列番号832、877、922、967、1012、および1057; (d2) 配列番号833、878、923、968、1013、および1058; (e2) 配列番号834、879、924、969、1014、および1059; (f2) 配列番号835、880、925、970、1015、および1060; (g2) 配列番号836、881、926、971、1016、および1061; (h2) 配列番号837、882、927、972、1017、および1062; (i2) 配列番号838、883、928、973、1018、および1063; (j2) 配列番号839、884、929、974、1019、および1064; (k2) 配列番号840、885、930、975、1020、および1065; (l2) 配列番号841、886、931、976、1021、および1066; (m2) 配列番号842、887、932、977、1022、および1067; (n2) 配列番号844、889、934、979、1024、および1069; (o2) 配列番号1070、1074、1078、1082、1086、および1090; (p2) 配列番号1071、1075、1079、1083、1087、および1091; (q2) 配列番号1072、1076、1080、1084、1088、および1092; (r2) 配列番号1073、1077、1081、1085、1089、および1093; (s2) 配列番号1094、1136、1178、1220、1262、および1304; (t2) 配列番号1095、1137、1179、1221、1263、および1305; (u2) 配列番号1096、1138、1180、1222、1264、および1306; (v2) 配列番号1097、1139、1181、1223、1265、および1307; (w2) 配列番号1098、1140、1182、1224、1266、および1308; (x2) 配列番号1099、1141、1183、1225、1267、および1309; (y2) 配列番号1100、1142、1184、1226、1268、および1310; (z3) 配列番号1101、1143、1185、1227、1269、および1311; (a3) 配列番号1103、1145、1187、1229、1271、および1313; (b3) 配列番号1104、1146、1188、1230、1272、および1314; (c3) 配列番号1105、1147、1189、1231、1273、および1315; (d3) 配列番号1106、1148、1190、1232、1274、および1316; (e3) 配列番号1107、1149、1191、1233、1275、および1317; (f3) 配列番号1109、1151、1193、1235、1277、および1319; (g3) 配列番号1110、1152、1194、1236、1278、および1320; (h3) 配列番号1111、1153、1195、1237、1279、および1321; (i3) 配列番号1112、1154、1196、1238、1280、および1322; (j3) 配列番号1113、1155、1197、1239、1281、および1323; (k3) 配列番号1114、1156、1198、1240、1282、および1324; (l3) 配列番号1115、11

10

20

30

40

50

57、1199、1241、1283、および1325；(m3)配列番号1116、1158、1200、1242、1284、および1326；(n3)配列番号1117、1159、1201、1243、1285、および1327；(o3)配列番号1118、1160、1202、1244、1286、および1328；(p3)配列番号1119、1161、1203、1245、1287、および1329；(q3)配列番号1120、1162、1204、1246、1288、および1330；(r3)配列番号1121、1163、1205、1247、1289、および1331；(s3)配列番号1122、1164、1206、1248、1290、および1332；(t3)配列番号1123、1165、1207、1249、1291、および1333；(u3)配列番号1124、1166、1208、1250、1292、および1334；(v3)配列番号1125、1167、1209、1251、1293、および1335；(w3)配列番号1126、1168、1210、1252、1294、および1336；(x3)配列番号1127、1169、1211、1253、1295、および1337；(y3)配列番号1128、1170、1212、1254、1296、および1338；(z3)配列番号1129、1171、1213、1255、1297、および1339；(a4)配列番号1130、1172、1214、1256、1298、および1340；(b4)配列番号1131、1173、1215、1257、1299、および1341；(c4)配列番号1132、1174、1216、1258、1300、および1342；(d4)配列番号1133、1175、1217、1259、1301、および1343；(e4)配列番号1134、1176、1218、1260、1302、および1344；または(f4)配列番号1135、1177、1219、1261、1303、および1345に示されるアミノ酸配列を含み、

(a1)のVHが配列番号1のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(b1)のVHが配列番号3のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(c1)のVHが配列番号5のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(d1)のVHが配列番号7のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(e1)のVHが配列番号9のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(f1)のVHが配列番号11のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(g1)のVHが配列番号13のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(h1)のVHが配列番号15のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(i1)のVHが配列番号17のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(j1)のVHが配列番号21のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(k1)のVHが配列番号25のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(l1)のVHが配列番号27のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(m1)のVHが配列番号29のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(n1)のVHが配列番号33のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(o1)のVHが配列番号35のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(p1)のVHが配列番号37のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(q1)のVHが配列番号39のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(r1)のVHが配列番号41のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(s1)のVHが配列番号43のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(t1)のVHが配列番号47のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(u1)のVHが配列番号49のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(v1)のVHが配列番号51のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(w1)のVHが配列番号53のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(x1)のVHが配列番号55のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(y1)のVHが配列番号57のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(z1)のVHが配列番号59のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(a2)のV

10

20

30

40

50

50

u 3) の V H が配列番号 1 5 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(v 3) の V H が配列番号 1 6 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(w 3) の V H が配列番号 1 6 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(x 3) の V H が配列番号 1 6 5 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(y 3) の V H が配列番号 1 6 7 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(z 3) の V H が配列番号 1 6 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(a 4) の V H が配列番号 1 7 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(b 4) の V H が配列番号 1 7 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(c 4) の V H が配列番号 1 7 5 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(d 4) の V H が配列番号 1 7 7 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(e 4) の V H が配列番号 1 7 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、または (f 4) の V H が配列番号 1 8 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、前記抗体またはその抗原結合部分。

【請求項 2】

活性化第 I X 因子 (F I X a) に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、該抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分が、該抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分の F I X チモーゲン (F I X z) に対する結合親和性よりも高い結合親和性で F I X a に結合し、該抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分が重鎖可変領域 (V H) および軽鎖可変領域 (V L) を含み、該 V H が V H C D R 1、V H C D R 2、および V H C D R 3 を含み、該 V L が V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 を含み、該 V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 がそれぞれ、(a 1) 配列番号 8 0 0、8 4 5、8 9 0、9 3 5、9 8 0、および 1 0 2 5；(b 1) 配列番号 8 0 1、8 4 6、8 9 1、9 3 6、9 8 1、および 1 0 2 6；(c 1) 配列番号 8 0 2、8 4 7、8 9 2、9 3 7、9 8 2、および 1 0 2 7；(d 1) 配列番号 8 0 3、8 4 8、8 9 3、9 3 8、9 8 3、および 1 0 2 8；(e 1) 配列番号 8 0 4、8 4 9、8 9 4、9 3 9、9 8 4、および 1 0 2 9；(f 1) 配列番号 8 0 5、8 5 0、8 9 5、9 4 0、9 8 5、および 1 0 3 0；(g 1) 配列番号 8 0 6、8 5 1、8 9 6、9 4 1、9 8 6、および 1 0 3 1；(h 1) 配列番号 8 0 7、8 5 2、8 9 7、9 4 2、9 8 7、および 1 0 3 2；(i 1) 配列番号 8 0 8、8 5 3、8 9 8、9 4 3、9 8 8、および 1 0 3 3；(j 1) 配列番号 8 1 0、8 5 5、9 0 0、9 4 5、9 9 0、および 1 0 3 5；(k 1) 配列番号 8 1 2、8 5 7、9 0 2、9 4 7、9 9 2、および 1 0 3 7；(l 1) 配列番号 8 1 3、8 5 8、9 0 3、9 4 8、9 9 3、および 1 0 3 8；(m 1) 配列番号 8 1 4、8 5 9、9 0 4、9 4 9、9 9 4、および 1 0 3 9；(n 1) 配列番号 8 1 6、8 6 1、9 0 6、9 5 1、9 9 6、および 1 0 4 1；(o 1) 配列番号 8 1 7、8 6 2、9 0 7、9 5 2、9 9 7、および 1 0 4 2；(p 1) 配列番号 8 1 8、8 6 3、9 0 8、9 5 3、9 9 8、および 1 0 4 3；(q 1) 配列番号 8 1 9、8 6 4、9 0 9、9 5 4、9 9 9、および 1 0 4 4；(r 1) 配列番号 8 2 0、8 6 5、9 1 0、9 5 5、1 0 0 0、および 1 0 4 5；(s 1) 配列番号 8 2 1、8 6 6、9 1 1、9 5 6、1 0 0 1、および 1 0 4 6；(t 1) 配列番号 8 2 3、8 6 8、9 1 3、9 5 8、1 0 0 3、および 1 0 4 8；(u 1) 配列番号 8 2 4、8 6 9、9 1 4、9 5 9、1 0 0 4、および 1 0 4 9；(v 1) 配列番号 8 2 5、8 7 0、9 1 5、9 6 0、1 0 0 5、および 1 0 5 0；(w 1) 配列番号 8 2 6、8 7 1、9 1 6、9 6 1、1 0 0 6、および 1 0 5 1；(x 1) 配列番号 8 2 7、8 7 2、9 1 7、9 6 2、1 0 0 7、および 1 0 5 2；(y 1) 配列番号 8 2 8、8 7 3、9 1 8、9 6 3、1 0 0 8、および 1 0 5 3；(z 1) 配列番号 8 2 9、8 7 4、9 1 9、9 6 4、1 0 0 9、および 1 0 5 4；(a 2) 配列番号 8 3 0、8 7 5、9 2 0、9 6 5、1 0 1 0、および 1 0 5 5；(b 2) 配列番号 8 3 1、8 7 6、9 2 1、9 6 6、1 0 1 1、および 1 0 5 6；(c 2) 配列番号 8 3 2、8 7 7、9 2 2、9 6 7、1 0 1 2、および 1 0 5 7；(d 2) 配列番号 8 3 3、8 7 8、9 2 3、9 6 8、1 0 1 3、および 1 0 5 8；(e 2) 配列番号 8 3 4

、 8 7 9、 9 2 4、 9 6 9、 1 0 1 4、 および 1 0 5 9； (f 2) 配列番号 8 3 5、 8 8 0、 9 2 5、 9 7 0、 1 0 1 5、 および 1 0 6 0； (g 2) 配列番号 8 3 6、 8 8 1、 9 2 6、 9 7 1、 1 0 1 6、 および 1 0 6 1； (h 2) 配列番号 8 3 7、 8 8 2、 9 2 7、 9 7 2、 1 0 1 7、 および 1 0 6 2； (i 2) 配列番号 8 3 8、 8 8 3、 9 2 8、 9 7 3、 1 0 1 8、 および 1 0 6 3； (j 2) 配列番号 8 3 9、 8 8 4、 9 2 9、 9 7 4、 1 0 1 9、 および 1 0 6 4； (k 2) 配列番号 8 4 0、 8 8 5、 9 3 0、 9 7 5、 1 0 2 0、 および 1 0 6 5； (l 2) 配列番号 8 4 1、 8 8 6、 9 3 1、 9 7 6、 1 0 2 1、 および 1 0 6 6； (m 2) 配列番号 8 4 2、 8 8 7、 9 3 2、 9 7 7、 1 0 2 2、 および 1 0 6 7； (n 2) 配列番号 1 0 7 0、 1 0 7 4、 1 0 7 8、 1 0 8 2、 1 0 8 6、 および 1 0 9 0； (o 2) 配列番号 1 0 7 1、 1 0 7 5、 1 0 7 9、 1 0 8 3、 1 0 8 7、 および 1 0 9 1； (p 2) 配列番号 1 0 7 2、 1 0 7 6、 1 0 8 0、 1 0 8 4、 1 0 8 8、 および 1 0 9 2； (q 2) 配列番号 1 0 7 3、 1 0 7 7、 1 0 8 1、 1 0 8 5、 1 0 8 9、 および 1 0 9 3； (r 2) 配列番号 1 0 9 4、 1 1 3 6、 1 1 7 8、 1 2 2 0、 1 2 6 2、 および 1 3 0 4； (s 2) 配列番号 1 0 9 5、 1 1 3 7、 1 1 7 9、 1 2 2 1、 1 2 6 3、 および 1 3 0 5； (t 2) 配列番号 1 0 9 6、 1 1 3 8、 1 1 8 0、 1 2 2 2、 1 2 6 4、 および 1 3 0 6； (u 2) 配列番号 1 0 9 7、 1 1 3 9、 1 1 8 1、 1 2 2 3、 1 2 6 5、 および 1 3 0 7； (v 2) 配列番号 1 0 9 8、 1 1 4 0、 1 1 8 2、 1 2 2 4、 1 2 6 6、 および 1 3 0 8； (w 2) 配列番号 1 0 9 9、 1 1 4 1、 1 1 8 3、 1 2 2 5、 1 2 6 7、 および 1 3 0 9； (x 2) 配列番号 1 1 0 0、 1 1 4 2、 1 1 8 4、 1 2 2 6、 1 2 6 8、 および 1 3 1 0； (y 2) 配列番号 1 1 0 1、 1 1 4 3、 1 1 8 5、 1 2 2 7、 1 2 6 9、 および 1 3 1 1； (z 2) 配列番号 1 1 0 3、 1 1 4 5、 1 1 8 7、 1 2 2 9、 1 2 7 1、 および 1 3 1 3； (a 3) 配列番号 1 1 0 4、 1 1 4 6、 1 1 8 8、 1 2 3 0、 1 2 7 2、 および 1 3 1 4； (b 3) 配列番号 1 1 0 5、 1 1 4 7、 1 1 8 9、 1 2 3 1、 1 2 7 3、 および 1 3 1 5； (c 3) 配列番号 1 1 0 6、 1 1 4 8、 1 1 9 0、 1 2 3 2、 1 2 7 4、 および 1 3 1 6； (d 3) 配列番号 1 1 0 7、 1 1 4 9、 1 1 9 1、 1 2 3 3、 1 2 7 5、 および 1 3 1 7； (e 3) 配列番号 1 1 0 9、 1 1 5 1、 1 1 9 3、 1 2 3 5、 1 2 7 7、 および 1 3 1 9； (f 3) 配列番号 1 1 1 0、 1 1 5 2、 1 1 9 4、 1 2 3 6、 1 2 7 8、 および 1 3 2 0； (g 3) 配列番号 1 1 1 1、 1 1 5 3、 1 1 9 5、 1 2 3 7、 1 2 7 9、 および 1 3 2 1； (h 3) 配列番号 1 1 1 2、 1 1 5 4、 1 1 9 6、 1 2 3 8、 1 2 8 0、 および 1 3 2 2； (i 3) 配列番号 1 1 1 3、 1 1 5 5、 1 1 9 7、 1 2 3 9、 1 2 8 1、 および 1 3 2 3； (j 3) 配列番号 1 1 1 4、 1 1 5 6、 1 1 9 8、 1 2 4 0、 1 2 8 2、 および 1 3 2 4； (k 3) 配列番号 1 1 1 5、 1 1 5 7、 1 1 9 9、 1 2 4 1、 1 2 8 3、 および 1 3 2 5； (l 3) 配列番号 1 1 1 6、 1 1 5 8、 1 2 0 0、 1 2 4 2、 1 2 8 4、 および 1 3 2 6； (m 3) 配列番号 1 1 1 7、 1 1 5 9、 1 2 0 1、 1 2 4 3、 1 2 8 5、 および 1 3 2 7； (n 3) 配列番号 1 1 1 8、 1 1 6 0、 1 2 0 2、 1 2 4 4、 1 2 8 6、 および 1 3 2 8； (o 3) 配列番号 1 1 1 9、 1 1 6 1、 1 2 0 3、 1 2 4 5、 1 2 8 7、 および 1 3 2 9； (p 3) 配列番号 1 1 2 0、 1 1 6 2、 1 2 0 4、 1 2 4 6、 1 2 8 8、 および 1 3 3 0； (q 3) 配列番号 1 1 2 1、 1 1 6 3、 1 2 0 5、 1 2 4 7、 1 2 8 9、 および 1 3 3 1； (r 3) 配列番号 1 1 2 2、 1 1 6 4、 1 2 0 6、 1 2 4 8、 1 2 9 0、 および 1 3 3 2； (s 3) 配列番号 1 1 2 3、 1 1 6 5、 1 2 0 7、 1 2 4 9、 1 2 9 1、 および 1 3 3 3； (t 3) 配列番号 1 1 2 4、 1 1 6 6、 1 2 0 8、 1 2 5 0、 1 2 9 2、 および 1 3 3 4； (u 3) 配列番号 1 1 2 5、 1 1 6 7、 1 2 0 9、 1 2 5 1、 1 2 9 3、 および 1 3 3 5； (v 3) 配列番号 1 1 2 6、 1 1 6 8、 1 2 1 0、 1 2 5 2、 1 2 9 4、 および 1 3 3 6； (w 3) 配列番号 1 1 2 7、 1 1 6 9、 1 2 1 1、 1 2 5 3、 1 2 9 5、 および 1 3 3 7； (x 3) 配列番号 1 1 2 8、 1 1 7 0、 1 2 1 2、 1 2 5 4、 1 2 9 6、 および 1 3 3 8； (y 3) 配列番号 1 1 2 9、 1 1 7 1、 1 2 1 3、 1 2 5 5、 1 2 9 7、 および 1 3 3 9； (z 3) 配列番号 1 1 3 0、 1 1 7 2、 1 2 1 4、 1 2 5 6、 1 2 9 8、 および 1 3 4 0； (a 4) 配列番号 1 1 3 1、 1 1 7 3、 1 2 1 5、 1 2 5 7、 1 2 9 9、 および 1 3 4 1； (b 4) 配列番号 1 1 3 2、 1 1 7 4、 1 2 1 6、 1 2 5 8、 1 3 0 0、 およ

10

20

30

40

50

に示されるアミノ酸配列を含み、

50

40

50

」)を含む二重特異性分子であって、該抗F X z抗体またはその抗原結合部分がV HおよびV Lを含み、該V HがV H C D R 1、V H C D R 2、およびV H C D R 3を含み、該V LがV L C D R 1、V L C D R 2、およびV L C D R 3を含み、該抗F X z抗体またはその抗原結合部分が、

(a) それぞれ、配列番号1 3 7 0、1 4 6 0、1 5 5 0、1 6 4 0、1 7 3 0、および1 8 2 0；

(b) それぞれ、配列番号1 3 7 1、1 4 6 1、1 5 5 1、1 6 4 1、1 7 3 1、および1 8 2 1；

(c) それぞれ、配列番号1 3 7 2、1 4 6 2、1 5 5 2、1 6 4 2、1 7 3 2、および1 8 2 2；

(d) それぞれ、配列番号1 3 7 3、1 4 6 3、1 5 5 3、1 6 4 3、1 7 3 3、および1 8 2 3；

(e) それぞれ、配列番号1 3 7 4、1 4 6 4、1 5 5 4、1 6 4 4、1 7 3 4、および1 8 2 4；

(f) それぞれ、配列番号1 3 7 5、1 4 6 5、1 5 5 5、1 6 4 5、1 7 3 5、および1 8 2 5；

(g) それぞれ、配列番号1 3 7 6、1 4 6 6、1 5 5 6、1 6 4 6、1 7 3 6、および1 8 2 6；

(h) それぞれ、配列番号1 3 7 7、1 4 6 7、1 5 5 7、1 6 4 7、1 7 3 7、および1 8 2 7；

(i) それぞれ、配列番号1 3 7 8、1 4 6 8、1 5 5 8、1 6 4 8、1 7 3 8、および1 8 2 8；

(j) それぞれ、配列番号1 3 7 9、1 4 6 9、1 5 5 9、1 6 4 9、1 7 3 9、および1 8 2 9；

(k) それぞれ、配列番号1 3 8 0、1 4 7 0、1 5 6 0、1 6 5 0、1 7 4 0、および1 8 3 0；

(l) それぞれ、配列番号1 3 8 1、1 4 7 1、1 5 6 1、1 6 5 1、1 7 4 1、および1 8 3 1；

(m) それぞれ、配列番号1 3 8 2、1 4 7 2、1 5 6 2、1 6 5 2、1 7 4 2、および1 8 3 2；

(n) それぞれ、配列番号1 3 8 3、1 4 7 3、1 5 6 3、1 6 5 3、1 7 4 3、および1 8 3 3；

(o) それぞれ、配列番号1 3 8 4、1 4 7 4、1 5 6 4、1 6 5 4、1 7 4 4、および1 8 3 4；

(p) それぞれ、配列番号1 3 8 5、1 4 7 5、1 5 6 5、1 6 5 5、1 7 4 5、および1 8 3 5；

(q) それぞれ、配列番号1 3 8 6、1 4 7 6、1 5 6 6、1 6 5 6、1 7 4 6、および1 8 3 6；

(r) それぞれ、配列番号1 3 8 7、1 4 7 7、1 5 6 7、1 6 5 7、1 7 4 7、および1 8 3 7；

(s) それぞれ、配列番号1 3 8 8、1 4 7 8、1 5 6 8、1 6 5 8、1 7 4 8、および1 8 3 8；

(t) それぞれ、配列番号1 3 8 9、1 4 7 9、1 5 6 9、1 6 5 9、1 7 4 9、および1 8 3 9；

(u) それぞれ、配列番号1 3 9 0、1 4 8 0、1 5 7 0、1 6 6 0、1 7 5 0、および1 8 4 0；

(v) それぞれ、配列番号1 3 9 1、1 4 8 1、1 5 7 1、1 6 6 1、1 7 5 1、および1 8 4 1；

(w) それぞれ、配列番号1 3 9 2、1 4 8 2、1 5 7 2、1 6 6 2、1 7 5 2、および1 8 4 2；

10

20

30

40

50

(x) それぞれ、配列番号 1 3 9 3、1 4 8 3、1 5 7 3、1 6 6 3、1 7 5 3、および 1 8 4 3 ;
(y) それぞれ、配列番号 1 3 9 4、1 4 8 4、1 5 7 4、1 6 6 4、1 7 5 4、および 1 8 4 4 ;
(z) それぞれ、配列番号 1 3 9 5、1 4 8 5、1 5 7 5、1 6 6 5、1 7 5 5、および 1 8 4 5 ;
(a a) それぞれ、配列番号 1 3 9 6、1 4 8 6、1 5 7 6、1 6 6 6、1 7 5 6、および 1 8 4 6 ;
(b b) それぞれ、配列番号 1 3 9 7、1 4 8 7、1 5 7 7、1 6 6 7、1 7 5 7、および 1 8 4 7 ;
(c c) それぞれ、配列番号 1 3 9 8、1 4 8 8、1 5 7 8、1 6 6 8、1 7 5 8、および 1 8 4 8 ;
(d d) それぞれ、配列番号 1 3 9 9、1 4 8 9、1 5 7 9、1 6 6 9、1 7 5 9、および 1 8 4 9 ;
(e e) それぞれ、配列番号 1 4 0 0、1 4 9 0、1 5 8 0、1 6 7 0、1 7 6 0、および 1 8 5 0 ;
(f f) それぞれ、配列番号 1 4 0 1、1 4 9 1、1 5 8 1、1 6 7 1、1 7 6 1、および 1 8 5 1 ;
(g g) それぞれ、配列番号 1 4 0 2、1 4 9 2、1 5 8 2、1 6 7 2、1 7 6 2、および 1 8 5 2 ;
(h h) それぞれ、配列番号 1 4 0 3、1 4 9 3、1 5 8 3、1 6 7 3、1 7 6 3、および 1 8 5 3 ;
(i i) それぞれ、配列番号 1 4 0 4、1 4 9 4、1 5 8 4、1 6 7 4、1 7 6 4、および 1 8 5 4 ;
(j j) それぞれ、配列番号 1 4 0 5、1 4 9 5、1 5 8 5、1 6 7 5、1 7 6 5、および 1 8 5 5 ;
(k k) それぞれ、配列番号 1 4 0 6、1 4 9 6、1 5 8 6、1 6 7 6、1 7 6 6、および 1 8 5 6 ;
(l l) それぞれ、配列番号 1 4 0 7、1 4 9 7、1 5 8 7、1 6 7 7、1 7 6 7、および 1 8 5 7 ;
(m m) それぞれ、配列番号 1 4 0 8、1 4 9 8、1 5 8 8、1 6 7 8、1 7 6 8、および 1 8 5 8 ;
(n n) それぞれ、配列番号 1 4 0 9、1 4 9 9、1 5 8 9、1 6 7 9、1 7 6 9、および 1 8 5 9 ;
(o o) それぞれ、配列番号 1 4 1 0、1 5 0 0、1 5 9 0、1 6 8 0、1 7 7 0、および 1 8 6 0 ;
(p p) それぞれ、配列番号 1 4 1 1、1 5 0 1、1 5 9 1、1 6 8 1、1 7 7 1、および 1 8 6 1 ;
(q q) それぞれ、配列番号 1 4 1 2、1 5 0 2、1 5 9 2、1 6 8 2、1 7 7 2、および 1 8 6 2 ;
(r r) それぞれ、配列番号 1 4 1 3、1 5 0 3、1 5 9 3、1 6 8 3、1 7 7 3、および 1 8 6 3 ;
(s s) それぞれ、配列番号 1 4 1 4、1 5 0 4、1 5 9 4、1 6 8 4、1 7 7 4、および 1 8 6 4 ;
(t t) それぞれ、配列番号 1 4 1 5、1 5 0 5、1 5 9 5、1 6 8 5、1 7 7 5、および 1 8 6 5 ;
(u u) それぞれ、配列番号 1 4 1 6、1 5 0 6、1 5 9 6、1 6 8 6、1 7 7 6、および 1 8 6 6 ;
(v v) それぞれ、配列番号 1 4 1 7、1 5 0 7、1 5 9 7、1 6 8 7、1 7 7 7、および 1 8 6 7 ;

10

20

30

40

50

(ww) それぞれ、配列番号 1 4 1 8、1 5 0 8、1 5 9 8、1 6 8 8、1 7 7 8、および 1 8 6 8；

(xx) それぞれ、配列番号 1 4 1 9、1 5 0 9、1 5 9 9、1 6 8 9、1 7 7 9、および 1 8 6 9；

(yy) それぞれ、配列番号 1 4 2 0、1 5 1 0、1 6 0 0、1 6 9 0、1 7 8 0、および 1 8 7 0；

(zz) それぞれ、配列番号 1 4 2 1、1 5 1 1、1 6 0 1、1 6 9 1、1 7 8 1、および 1 8 7 1；

(aaa) それぞれ、配列番号 1 4 2 2、1 5 1 2、1 6 0 2、1 6 9 2、1 7 8 2、および 1 8 7 2；

(bbb) それぞれ、配列番号 1 4 2 3、1 5 1 3、1 6 0 3、1 6 9 3、1 7 8 3、および 1 8 7 3；

(ccc) それぞれ、配列番号 1 4 2 4、1 5 1 4、1 6 0 4、1 6 9 4、1 7 8 4、および 1 8 7 4；

(ddd) それぞれ、配列番号 1 4 2 5、1 5 1 5、1 6 0 5、1 6 9 5、1 7 8 5、および 1 8 7 5；

(eee) それぞれ、配列番号 1 4 2 6、1 5 1 6、1 6 0 6、1 6 9 6、1 7 8 6、および 1 8 7 6；

(fff) それぞれ、配列番号 1 4 2 7、1 5 1 7、1 6 0 7、1 6 9 7、1 7 8 7、および 1 8 7 7；

(ggg) それぞれ、配列番号 1 4 2 8、1 5 1 8、1 6 0 8、1 6 9 8、1 7 8 8、および 1 8 7 8；

(hhh) それぞれ、配列番号 1 4 2 9、1 5 1 9、1 6 0 9、1 6 9 9、1 7 8 9、および 1 8 7 9；

(iii) それぞれ、配列番号 1 4 3 0、1 5 2 0、1 6 1 0、1 7 0 0、1 7 9 0、および 1 8 8 0；

(jjj) それぞれ、配列番号 1 4 3 1、1 5 2 1、1 6 1 1、1 7 0 1、1 7 9 1、および 1 8 8 1；

(kkk) それぞれ、配列番号 1 4 3 2、1 5 2 2、1 6 1 2、1 7 0 2、1 7 9 2、および 1 8 8 2；

(lll) それぞれ、配列番号 1 4 3 3、1 5 2 3、1 6 1 3、1 7 0 3、1 7 9 3、および 1 8 8 3；

(mmm) それぞれ、配列番号 1 4 3 4、1 5 2 4、1 6 1 4、1 7 0 4、1 7 9 4、および 1 8 8 4；

(nnn) それぞれ、配列番号 1 4 3 5、1 5 2 5、1 6 1 5、1 7 0 5、1 7 9 5、および 1 8 8 5；

(ooo) それぞれ、配列番号 1 4 3 6、1 5 2 6、1 6 1 6、1 7 0 6、1 7 9 6、および 1 8 8 6；

(ppp) それぞれ、配列番号 1 4 3 7、1 5 2 7、1 6 1 7、1 7 0 7、1 7 9 7、および 1 8 8 7；

(qqq) それぞれ、配列番号 1 4 3 8、1 5 2 8、1 6 1 8、1 7 0 8、1 7 9 8、および 1 8 8 8；

(rrr) それぞれ、配列番号 1 4 3 9、1 5 2 9、1 6 1 9、1 7 0 9、1 7 9 9、および 1 8 8 9；

(sss) それぞれ、配列番号 1 4 4 0、1 5 3 0、1 6 2 0、1 7 1 0、1 8 0 0、および 1 8 9 0；

(ttt) それぞれ、配列番号 1 4 4 1、1 5 3 1、1 6 2 1、1 7 1 1、1 8 0 1、および 1 8 9 1；

(uuu) それぞれ、配列番号 1 4 4 2、1 5 3 2、1 6 2 2、1 7 1 2、1 8 0 2、および 1 8 9 2；

10

20

30

40

50

(v v v) それぞれ、配列番号 1 4 4 3、1 5 3 3、1 6 2 3、1 7 1 3、1 8 0 3、および 1 8 9 3；

(w w w) それぞれ、配列番号 1 4 4 4、1 5 3 4、1 6 2 4、1 7 1 4、1 8 0 4、および 1 8 9 4；

(x x x) それぞれ、配列番号 1 4 4 5、1 5 3 5、1 6 2 5、1 7 1 5、1 8 0 5、および 1 8 9 5；

(y y y) それぞれ、配列番号 1 4 4 6、1 5 3 6、1 6 2 6、1 7 1 6、1 8 0 6、および 1 8 9 6；

(z z z) それぞれ、配列番号 1 4 4 7、1 5 3 7、1 6 2 7、1 7 1 7、1 8 0 7、および 1 8 9 7；

(a a a a) それぞれ、配列番号 1 4 4 8、1 5 3 8、1 6 2 8、1 7 1 8、1 8 0 8、および 1 8 9 8；

(b b b b) それぞれ、配列番号 1 4 4 9、1 5 3 9、1 6 2 9、1 7 1 9、1 8 0 9、および 1 8 9 9；

(c c c c) それぞれ、配列番号 1 4 5 0、1 5 4 0、1 6 3 0、1 7 2 0、1 8 1 0、および 1 9 0 0；

(d d d d) それぞれ、配列番号 1 4 5 1、1 5 4 1、1 6 3 1、1 7 2 1、1 8 1 1、および 1 9 0 1；

(e e e e) それぞれ、配列番号 1 4 5 2、1 5 4 2、1 6 3 2、1 7 2 2、1 8 1 2、および 1 9 0 2；

(f f f f) それぞれ、配列番号 1 4 5 3、1 5 4 3、1 6 3 3、1 7 2 3、1 8 1 3、および 1 9 0 3；

(g g g g) それぞれ、配列番号 1 4 5 4、1 5 4 4、1 6 3 4、1 7 2 4、1 8 1 4、および 1 9 0 4；

(h h h h) それぞれ、配列番号 1 4 5 5、1 5 4 5、1 6 3 5、1 7 2 5、1 8 1 5、および 1 9 0 5；

(i i i i) それぞれ、配列番号 1 4 5 6、1 5 4 6、1 6 3 6、1 7 2 6、1 8 1 6、および 1 9 0 6；

(j j j j) それぞれ、配列番号 1 4 5 7、1 5 4 7、1 6 3 7、1 7 2 7、1 8 1 7、および 1 9 0 7；

(k k k k) それぞれ、配列番号 1 4 5 8、1 5 4 8、1 6 3 8、1 7 2 8、1 8 1 8、および 1 9 0 8；または

(l l l l) それぞれ、配列番号 1 4 5 9、1 5 4 9、1 6 3 9、1 7 2 9、1 8 1 9、および 1 9 0 9

を含む V H C D R 1、V H C D R 2、V H C D R 3、V L C D R 1、V L C D R 2、および V L C D R 3 を含み、

(a) の V H が配列番号 3 7 7 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(b) の V H が配列番号 3 7 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(c) の V H が配列番号 3 8 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(d) の V H が配列番号 3 8 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(e) の V H が配列番号 3 8 5 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(f) の V H が配列番号 3 8 7 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(g) の V H が配列番号 3 8 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(h) の V H が配列番号 3 9 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(i) の V H が配列番号 3 9 3 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(j) の V H が配列番号 3 9 5 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(k) の V H が配列番号 3 9 7 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(l) の V H が配列番号 3 9 9 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、(m) の V H が配列番号 4 0 1 のアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % 同一のアミノ酸配列を含む、

10

20

30

40

50

50

20

30

50

50

同一のアミノ酸配列を含む、(g g g)のV Lが配列番号681のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(h h h)のV Lが配列番号683のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(i i i)のV Lが配列番号685のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(j j j)のV Lが配列番号687のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(k k k)のV Lが配列番号689のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(l l l)のV Lが配列番号691のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(m m m)のV Lが配列番号693のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(n n n)のV Lが配列番号695のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(o o o)のV Lが配列番号697のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(p p p)のV Lが配列番号699のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(q q q)のV Lが配列番号701のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(r r r)のV Lが配列番号703のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(s s s)のV Lが配列番号705のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(t t t)のV Lが配列番号707のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(u u u)のV Lが配列番号709のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(v v v)のV Lが配列番号711のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(w w w)のV Lが配列番号713のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(x x x)のV Lが配列番号715のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(y y y)のV Lが配列番号717のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(z z z)のV Lが配列番号719のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(a a a a)のV Lが配列番号721のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(b b b b)のV Lが配列番号723のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(c c c c)のV Lが配列番号725のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(d d d d)のV Lが配列番号727のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(e e e e)のV Lが配列番号729のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(f f f f)のV Lが配列番号731のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(g g g g)のV Lが配列番号733のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(h h h h)のV Lが配列番号735のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(i i i i)のV Lが配列番号737のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(j j j j)のV Lが配列番号739のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、(k k k k)のV Lが配列番号741のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、または(l l l l)のV Lが配列番号743のアミノ酸配列と少なくとも80%同一のアミノ酸配列を含む、請求項3に記載の二重特異性分子。

【請求項5】

請求項1もしくは2に記載の抗体もしくはその抗原結合部分または請求項3もしくは4に記載の二重特異性分子をコードする、核酸。

【請求項6】

請求項1もしくは2に記載の抗体もしくはその抗原結合部分または請求項3もしくは4に記載の二重特異性分子、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項7】

治療において使用するための、請求項1もしくは2に記載の抗体もしくはその抗原結合部分、請求項3もしくは4に記載の二重特異性分子、または請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

血友病A患者を処置するのに使用するための、請求項3もしくは4に記載の二重特異性分子、または請求項6に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

以前の出願への参照

本出願は、2016年11月23日に出願の米国仮特許出願第62/425,921号、2017年1月31日に出願の米国仮特許出願第62/452,809号、2017年7月7日に出願の米国仮特許出願第62/529,805号、および2017年11月16日に出願の米国仮特許出願第62/587,284号への利益を主張するものであり、これらは、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

EFS-WEBによる電子出願された配列表への参照

本出願と共に出願された電子提出済み配列表の内容（名称：4159.485PC04__Sequence_listing_ST25.txt；サイズ：1,053,370バイト；および作成日は2017年11月21日）は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0003】

本出願は、とりわけ、活性化凝固第ⅠⅩ因子または凝固第Ⅹ因子チモーゲンに優先的に結合する抗体、ならびに活性化第ⅤⅢⅢⅢ因子補因子を擬似する両方の特異性を含む二重特異性分子に関する。

【背景技術】

【0004】

血友病Aは、第ⅤⅢⅢⅢ因子（FⅤⅢⅢⅢ）遺伝子における変異により引き起こされる重症なⅩ染色体連鎖劣性障害である。FⅤⅢⅢⅢは、血液凝固の潜在経路に関与しており、FⅤⅢⅢⅢの欠乏により、血液の凝固に乏しくなるか、または全く凝固されなくなる。血友病Aとして代わりに知られているFⅤⅢⅢⅢ欠乏症は、最も一般的な出血性障害の1つであり、約10,000名の男性に1名が罹患している（非特許文献1）の1つである。血友病Aは、因子FⅤⅢⅢⅢの血漿中レベルが、1%以下（「重度」）、2～5%（「中度」）および6～30%（「軽度」）によって定義される重症度という3種のグレードを有する（非特許文献2）。障害の重症な形態では、5～6か月の年齢で、通常、最初の出血が見られる一方、中度の形態では、この最初の出血は、約1～2歳まで遅れる。出血は、自発的に、または最小限の外傷後に見ることができる。血友病Aを有する全患者の約半分は、重症な形態の疾患を有するものとして分類される。これらの患者は、幼少期に始まる重症な出血、および人生の後半において、自発的または過度な出血という頻度の高いエピソードを経験する。関節および筋肉に共通して出血が起こり、適切な処置がないと、再発性の出血により、非可逆的な血液関節症（hemoarthropathy）に至る可能性がある（非特許文献3）。

【0005】

血友病Aの処置の重要な目的は、FⅤⅢⅢⅢの血漿中レベルを $\geq 1\%$ に維持することであり、これにより、出血リスクが低減される。これを実現するため、予防的治療法として、組換えまたは血漿由来のFⅤⅢⅢⅢが、頻繁に静脈内に投与される。しかし、血友病Aの現在の標準処置は困難であり、いくつかの欠点を有しており、患者およびその家族に身体的および精神的な負担をかなり強いる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】Stonebrakerら（2012年）Haemophilia 18巻（3号）：e91～4頁

【文献】Whiteら（2001年）Thromb. Haemost. 85巻：560頁

【文献】Manco-Johnsonら（2007年）N. Engl. J. Med. 357巻（6号）：535～44頁

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

F V I I I 処置における最も一般的な弊害は、F V I I I 阻害剤として働く、F V I I I に対するアロ抗体の生成である。30%もの多くの重症な罹患患者が、このようなアロ抗体を発生させており、発生が一旦起こると、持続中の出血を処置するためのF V I I I の使用の有効性が制限される（K e m p t o n および W h i t e（2009年）B l o o d 113巻（1号）：11～7頁）。このような場合、薬剤を回避する代替法を使用して、出血を制御する。しかし、これらの薬剤は、通常、半減期がより短く、常に有効なわけではない。さらに、血漿中半減期（成人では平均が約12時間であり、児童では、さらに一層短い）が短いために、F V I I I を頻繁に投与することが必要となる。このようなレジメンは、特に幼い児童では困難となり得る。利用可能な処置は、合併症および副作用を伴うので、血友病を最適かつ有効に処置する単一处置は存在しない。したがって、F V I I I による血友病Aの処置の欠点を解決する新規かつ有効な処置の必要性が未だ満たされていない。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示は、活性化第IX因子（F I X a）に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分（「抗F I X a抗体またはその抗原結合部分」）であって、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分が、F I X aおよび第IX因子チモーゲン（F I X z）の存在下でF I X aに優先的に結合する、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を提供する。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分のF I X zに対する結合親和性よりも高い結合親和性でF I X aに結合する。本開示はまた、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分のF I X zに対する結合親和性よりも高い結合親和性でF I X aに結合する、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を提供する。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、バイオレイヤー干渉法（B L I）アッセイによって決定すると、約100 nM以下、約90 nM以下、約80 nM以下、約70 nM以下、約60 nM以下、約50 nM以下、約40 nM以下、約30 nM以下、約20 nM以下、約10 nM以下、約8 nM以下、約6 nM以下、約4 nM以下、約2 nM以下、約1 nM以下のK_Dで、F I X aに結合する。一部の態様では、F I X aは、遊離F I X a、テナーゼ複合体中のF I X a、またはE G R - C M Kに共有結合により連結されているF I X a（F I X a - S M）である。一部の態様では、F I X zは、活性化不能型第IX因子（F I X n）を含む。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、図3 A、図3 Bおよび図3 C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、図3 A、図3 Bおよび図3 C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、このような参照抗体は、B I I B - 9 - 4 8 4、B I I B - 9 - 4 4 0、B I I B - 9 - 8 8 2、B I I B - 9 - 4 6 0、B I I B - 9 - 4 3 3およびそれらの任意の組合せから選択される。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、遊離F I X aもしくはF I X zと比べて、F I X a - S Mに優先的に結合するか、および／または遊離F I X aもしくはF I X zに対する抗F I X a抗体またはその抗原結合部分の結合親和性よりも高い結合親和性で、F I X a - S Mに結合する。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、図3 A中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、図3 A中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、このような参照抗体は、B I I B - 9 - 4 8 4、B I I B - 9 - 4 4 0、B I I B - 9 - 4 6 0およびそれらの任意の組合せから選択される。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X a - S MもしくはF I X zと比べて、遊離F I X aに優先的に結合するか、および／またはF I X a - S MもしくはF I X zに対する抗F I X a抗体またはその抗原結合部分の結合親和性よりも

高い結合親和性で、遊離 F I X a に結合する。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、図 3 B 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、図 3 B 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、F X z と比べて遊離 F I X a もしくは F I X a - S M に優先的に結合するか、および／または抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分の F I X z に対する結合親和性よりも高い結合親和性で、遊離 F I X a または F I X a - S M に結合する。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、図 3 C 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、図 3 C 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、このような参照抗体は、B I I B - 9 - 8 8 2、B I I B - 9 - 4 3 3 およびそれらの組合せから選択される。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 は、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V H C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 3 からなる群から選択される V H C D R 3 を含む。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 は、A R D X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ Y Y X ₇ M D V (配列番号 7 5 3) を含み、X ₁ は V または G であり、X ₂ は、G または V であり、X ₃ は、G または R であり、X ₄ は、Y または V であり、X ₅ は、A または S であり、X ₆ は、G または D であり、X ₇ は、G であるか、または存在しない。一部の態様では、C D R 3 は、A R D V G G Y A G Y Y G M D V (配列番号 9 0 5、B I I B - 9 - 4 8 4、1 3 3 5、1 3 3 6)、A R D I S T D G E S S L Y Y Y M D V (配列番号 9 0 1、B I I B - 9 - 4 6 0)、A R G P T D S S G Y L D M D V (配列番号 1 1 8 6、B I I B - 9 - 8 8 2) または A R D G P R V S D Y Y M D V (配列番号 9 1 2、B I I B - 9 - 6 1 9) を含む。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 1 は、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V H C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 1 からなる群から選択される V H C D R 1 を含む。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 2 は、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V H C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 2 からなる群から選択される V H C D R 2 を含む。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 1 は、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V L C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 1 からなる群から選択される V L C D R 1 を含む。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 2 は、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V L C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 2 からなる群から選択される V L C D R 2 を含む。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 は、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V L C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 3 からなる群から選択される V L C D R 3 を含む。

【0009】

本開示はまた、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、F I X a に特異的に結合する単離された抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分を提供し、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、それぞれ、図 3 A、図 3 B および図 3 C の、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 8 1 5、8 6 0 および 9 0 5 を含む、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号 9 5 0、9 9 5 および 1 0 4 0 を含む V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列 (B I I B - 9 - 4 8 4) を含む

。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号809、配列番号854および配列番号899を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号944、配列番号989および配列番号1034を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列（B I I B-9-440）を含む。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1102、配列番号1144および配列番号1186を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1228、配列番号1270および配列番号1312を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列（B I I B-9-882）を含む。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号811、配列番号856および配列番号901を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号946、配列番号991および配列番号1036を含むVL CDR1、VL

10

CDR2およびVL CDR3配列（B I I B-9-460）を含む。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1108、配列番号1150および配列番号1192を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1234、配列番号1276および配列番号1318を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列（B I I B-9-433）を含む。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号822、配列番号867および配列番号912を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号957、配列番号1002および配列番号1047を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列（B I I B-9-619）を含む。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号843、配列番号888および配列番号933を含むVH

20

CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列を含むか、または（i i）抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号844、配列番号889および配列番号934を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列（B I I B-9-1335およびB I I B-9-1336）を含む。抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、および181からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VLは、配列番号191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333

30

40

50

、 335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、および367からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHは、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.7、VH1-46.9、VH1-69.9、VH3-07.0、VH3-21.0、VH3-21.2、VH3-23.0、VH3-23.1、VH4-31.0、VH4-34.0、VH4-39.0、VH4-39.2、VH4-39.3、VH4-39.5、VH4-39.6、VH4-39.8、VH4-59.6、VH4-0B.4、またはVH4-0B.6の生殖系配列から誘導される。一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VLは、VK1-05.0、VK1-05.6、VK1-05.9、VK1-05.21、VK1-12.0、VK1-12.3、VK1-33.0、VK1-33.1、VK1-33.2、VK1-33.8、VK1-33.10、VK1-39.0、VK1-39.6、VK2-28.0、VK2-28.1、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.10、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.6、VK3-15.8、VK3-15.11、VK3-15.20、VK3-15.26、VK3-20.0、VK3-20.4、VK3-20.5、VK3-20.8、またはVK4-01.0の生殖系配列から誘導される。一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、(a1) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号31および221(BIIB-9-484)を含み；(a2) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号19および209(BIIB-9-440)を含み；(a3) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号115および301(BIIB-9-882)を含み；(a4) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号23および213(BIIB-9-460)を含み；(a5) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号127および313(BIIB-9-433)を含み；(a6) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号45および235(BIIB-9-619)を含み；(a7) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号185および371(BIIB-9-578)を含み；(a8) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号87および221(BIIB-9-1335)を含み；または(a9) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号89および221(BIIB-9-1336)を含む。

【0010】

本開示はまた、FIXzに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分(「抗FIXz抗体またはその抗原結合部分」)であって、抗FIXz抗体またはその抗原結合部分が、遊離FIXaまたはFIXa-SMの存在下で、FIXzに優先的に結合するか、および／または抗FIXz抗体またはその抗原結合部分が、抗FIXz抗体またはその抗原結合部分の遊離FIXaまたはFIXa-SMへの結合親和性よりも高い結合親和性でFIXzに結合する、抗FIXz抗体またはその抗原結合部分も提供する。一部の態様では、抗FIXz抗体またはその抗原結合部分は、図3D中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗FIXz抗体またはその抗原結合部分は、図3D中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、このような参照抗体はBIIB-9-578である。一部の態様では、抗FIXz抗体またはその抗原結合部分は、CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3は、図3D中のVH CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR3からなる群から選択されるVH CDR3を含む。一部の態様では、CDR3は、ARDKYQDYSDI(配列番号1355、BIIB-9-578)を含む。一部の態様では、抗FIXz抗体またはその抗原結合部分は、CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR1は、図3D中のVH CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR1からなる群から選択されるVH CDR1を含む。一部の態様では、抗

10

20

30

40

50

F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 2 は、図 3 D 中の V H C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 2 からなる群から選択される V H C D R 2 を含む。一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 1 は、図 3 D 中の V L C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 1 からなる群から選択される V L C D R 1 を含む。一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 2 は、図 3 D 中の V L C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 2 からなる群から選択される V L C D R 2 を含む。一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 は、図 3 D 中の V L C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 3 からなる群から選択される V L C D R 3 を含む。一部の態様では、抗 F I X 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4 またはそれらのバリエーションからなる群から選択される。一部の態様では、抗 F I X 抗体は I g G 4 抗体である。一部の態様では、抗 F I X 抗体は、エフェクターのない (e f f e c t o r l e s s) I g G 4 F c を含む。一部の態様では、抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分は、重鎖定常領域を含む。一部の態様では、抗 F I X 抗体は、ヒト抗体、操作された抗体またはヒト化抗体である。一部の態様では、抗 F I X 抗原結合部分は、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v または一本鎖 F v (s c F v) を含む。

10

【0011】

20

本開示はまた、第 2 の結合特異性を有する分子に連結する、本明細書に開示される、抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分を含む二重特異性分子を提供する。同様に、本明細書に開示される抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分の重鎖および／もしくは軽鎖可変領域、または本明細書に開示される抗 F I X 抗体もしくはその抗原結合部分を含む二重特異性分子をコードする核酸が提供される。同様に、本明細書に開示される、コードする核酸分子を含む発現ベクターが提供される。同様に、本明細書に開示される発現ベクターにより形質転換された細胞が提供される。本開示はまた、本明細書に開示される任意の抗体もしくはその抗原結合部分または本明細書に開示される二重特異性分子を含むイムノコンジュゲートであって、薬剤に連結されているイムノコンジュゲートを提供する。本開示はまた、(i) 本明細書に開示される抗体もしくはその抗原結合部分、本明細書に開示される二重特異性分子、または本明細書に開示されるイムノコンジュゲート、および (i i) 担体を含む組成物を提供する。同様に、(i) 本明細書に開示される抗体もしくはその抗原結合部分、本明細書に開示される二重特異性分子、または本明細書に開示されるイムノコンジュゲート、および (i i) 使用のための指示書を含むキットが提供される。

30

【0012】

本開示はまた、抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分を製造する方法であって、細胞中で抗体またはその抗原結合部分を発現させる工程、およびこの細胞からこの抗体またはその抗原結合部分を単離する工程を含む、方法を提供する。同様に、それを必要とする対象における活性化 F I X のレベルを測定する方法であって、本明細書に開示される抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分を、好適な条件下で、対象から得たサンプルに接触させる工程、およびサンプル中の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分の F I X a への結合を測定する工程を含む、方法が提供される。一部の態様では、サンプルは、血液または血清である。

40

【0013】

本開示は、第 X 因子チモーゲン (F X z) に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分 (「抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分」) であって、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分が、F X z および活性化第 X 因子 (F X a) の存在下で、F X z に優先的に結合する、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分を提供する。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、抗体またはその抗原結合部分の F X a への結合親和性よりも高い結合親和性で F X z に結合する。同様に、抗体またはその抗原結合部分

50

の F X a への結合親和性よりも高い結合親和性で F X z に結合する、単離された抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、B L I によって測定すると、約 1 0 0 n M 以下、約 9 0 n M 以下、約 8 0 n M 以下、約 7 0 n M 以下、約 6 0 n M 以下、約 5 0 n M 以下、約 4 0 n M 以下、約 3 0 n M 以下、約 2 0 n M 以下、約 1 0 n M 以下、約 9 n M 以下、約 8 n M 以下、約 7 n M 以下、約 6 n M 以下、約 5 n M 以下、約 4 n M 以下、約 3 n M 以下、約 2 n M 以下、約 1 n M 以下の K_D で、F X z に結合する。一部の態様では、F X a は、遊離 F X a、または E G R - C M K に共有結合により連結されている F X a (F I X a - S M) である。一部の態様では、F X z は、活性化不能型第 X 因子 (F X n) を含む。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、図 1 2 A および図 1 2 B 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、図 1 2 A および図 1 2 B 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、B I I B - 1 2 - 9 1 5、B I I B - 1 2 - 9 1 7、B I I B - 1 2 - 9 3 2、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 は、図 1 2 A および図 1 2 中の V H C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 3 からなる群から選択される V H C D R 3 を含む。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 は、A R X₁ X₂ X₃ R X₄ X₅ X₆ X₇ F D X₈ (配列番号 7 6 6) を含み、X₁ は、G または L であり、X₂ は、R または G であり、X₃ は、F または Y であり、X₄ は、P または G であり、X₅ は、R または A であり、X₆ は、G または S であり、X₇ は、R または A であり、X₈ は、Y または I である。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 は、A R G R F R P R G R F D Y (配列番号 1 5 7 5、B I I B - 1 2 - 9 1 7)、A R L G Y R G A S A F D I (配列番号 1 5 8 9、B I I B - 1 2 - 9 3 2) または A R V G G G Y A N P (配列番号 1 5 7 3、B I I B - 1 2 - 9 1 5) を含む。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 1 は、図 1 2 A および図 1 2 B 中の V H C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 1 からなる群から選択される V H C D R 1 を含む。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 2 は、図 1 2 A および図 1 2 B 中の V H C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 2 からなる群から選択される V H C D R 2 を含む。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 1 は、図 1 2 A および図 1 2 B 中の V L C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 1 からなる群から選択される V L C D R 1 を含む。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 2 は、図 1 2 A および図 1 2 B 中の V L C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 2 からなる群から選択される V L C D R 2 を含む。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 は、図 1 2 A および図 1 2 B 中の V L C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 3 からなる群から選択される V L C D R 3 を含む。

【0014】

本開示はまた、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、F X z に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を提供し、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 は、それぞれ、図 1 2 A および図 1 2 B の、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 1 3 9 3、1 4 8 3 または 1 5 7 3 を含む、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列、なら

10

20

30

40

50

びに／またはそれぞれ、配列番号1663、1753および1843を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-12-915)を含む。一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1395、1485または1575を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1665、1755および1845を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-12-917)を含む。一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1409、1499または1589を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1679、1769および1859を含むVL CDR1、VL

CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-12-932)を含む。一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHは、配列番号377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、および555からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VLは、配列番号565、567、569、571、573、575、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741、および743からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHは、VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4、またはVH5-51.1の生殖系配列から誘導される。一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VLは、VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20の生殖系配列から誘導される。一部の態様では、抗FX

10

20

30

40

50

抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、(b1) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号423および611(BIIB-12-915)を含み；(b2) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号427および615(BIIB-12-917)を含み；または(b3) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号455および643(BIIB-12-932)を含む。

【0015】

本開示はまた、活性化第X因子(FXa)に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分(「抗FXa抗体またはその抗原結合部分」)であって、抗FXa抗体またはその抗原結合部分が、FXzおよびFXaの存在下で、FXaに優先的に結合するか、および／または抗体またはその抗原結合部分のFXzへの結合親和性よりも高い結合親和性で、FXaに結合する、抗FXa抗体またはその抗原結合部分を提供する。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、図12C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、図12C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、BIIB-12-925からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3は、図12C中のVH CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR3からなる群から選択されるVH CDR3を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3は、AKGPRY YWYSWYFDL(配列番号1919、BIIB-12-925)を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR1は、図12C中のVH CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR1からなる群から選択されるVH CDR1を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR2は、図12C中のVH CDR2または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR2からなる群から選択されるVH CDR2を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR1は、図12C中のVH CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR1からなる群から選択されるVH CDR1を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR2は、図12C中のVL CDR2または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR2からなる群から選択されるVL CDR2を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3は、図12C中のVL CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR3からなる群から選択されるVL CDR3を含む。

【0016】

本開示はまた、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、FXaに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を提供し、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3は、それぞれ、図12Cの、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1911、1915または1919を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1923、1927または1931を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-12-925)を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHおよびVLは、それぞれ、配列番号559および747(BIIB-12-925)を含む。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4またはそれらのバリエーションからなる群から選択される。一部の態様では、抗FXa抗体また

10

20

30

40

50

はその抗原結合部分はIgG4抗体である。一部の態様では、抗FX抗体またはその抗原結合部分は、エフェクターのないIgG4Fcを含む。一部の態様では、抗FX抗体またはその抗原結合部分は、重鎖定常領域を含む。一部の態様では、抗FX抗体は、ヒト抗体、操作された抗体またはヒト化抗体である。一部の態様では、その抗原結合部分は、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fvまたは一本鎖Fv(scFv)を含む。本開示はまた、第2の結合特異性を有する分子に連結している、本明細書に開示される抗FX抗体を含む二重特異性分子を提供する。同様に、本明細書に開示される抗FX抗体もしくはその抗原結合部分の重鎖および／もしくは軽鎖可変領域、または本明細書に開示される抗FX抗体もしくはその抗原結合部分を含む二重特異性分子をコードする核酸が提供される。同様に、核酸分子を含む発現ベクターが提供される。同様に、発現ベクターにより形質転換された細胞が提供される。同様に、抗体もしくはその抗原結合部分、または二重特異性分子を含むイムノコンジュゲートであって、薬剤に連結されているイムノコンジュゲートが提供される。同様に、(i)抗体もしくはその抗原結合部分、または二重特異性分子、またはイムノコンジュゲート、および(ii)担体を含む組成物が提供される。同様に、(i)抗体もしくはその抗原結合部分、または二重特異性分子、またはイムノコンジュゲート、および(ii)使用のための指示書を含むキットが提供される。同様に、抗FX抗体またはその抗原結合部分を製造する方法であって、細胞中で抗体またはその抗原結合部分を発現させる工程、およびこの細胞からこの抗体またはその抗原結合部分を単離する工程を含む、方法が提供される。

【0017】

本開示はまた、それを必要とする対象における、チモーゲンFX(FXz)を測定する方法であって、本明細書に開示される抗FX抗体またはその抗原結合部分を、好適な条件下、対象から得たサンプルに接触させる工程、およびサンプル中の抗FX抗体またはその抗原結合部分のFXzへの結合を測定する工程を含む、方法を提供する。一部の態様では、サンプルは、対象に由来する血液または血清である。本開示はまた、(i)本明細書に開示される抗FX抗体またはその抗原結合部分、および(ii)本明細書に開示される抗FX抗体またはその抗原結合部分を含む、二重特異性分子を提供する。一部の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体は、図3A、図3B、図3Cおよび図3D中の抗FX抗体からなる群から選択される抗FX抗体のVHおよびVL、ならびに図12A、図12Bおよび図12C中の抗FX抗体からなる群から選択される抗FX抗体のVHおよびVLを含む。一部の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3A、図3B、図3Cおよび図3D中の抗FX抗体からなる群から選択される抗FX抗体のVHおよびVL、ならびに図12A、図12Bおよび図12C中の抗FX抗体からなる群から選択される抗FX抗体のVHおよびVLを含む。本明細書に開示される二重特異性分子の態様の一部において、(i)抗FX抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3は、図16A、図16B、図16Cおよび図16D中の抗FX(BIIB-9)抗体の、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3、ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3からなる群から選択される；および(ii)抗FX抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3は、図16A、図16B、図16Cおよび図16D中の、抗FX(BIIB-12)抗体のVH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3からなる群から選択される。本明細書に開示される二重特異性分子の一部の態様では、(a)抗FX抗体またはその抗原結合部分は、(a1)それぞれ、配列番号815、860または905を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、995または1040を含むVL CDR1、VL C

10

20

30

40

50

DR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-484);(a2)それぞれ、配列番号822、867および912を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号957、1002および1047を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-9-619);(a3)それぞれ、配列番号1347、1351および1355を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1359、1363および1367を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-9-578);(a4)それぞれ、配列番号843、888および933を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号978、1023および1068を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-9-1335)を含み;または(a5)それぞれ、配列番号844、889および934を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号979、1024および1069を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-9-1336)を含み;(b)抗FX抗体またはその抗原結合部分は、(b1)それぞれ、配列番号1393、1483および1573を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1663、1753および1843を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-12-915);(b2)それぞれ、配列番号1395、1485および1575を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1665、1755および1845を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-12-917);(b3)それぞれ、配列番号1911、1915および1919を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1923、1927および1931を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-12-925);(b4)それぞれ、配列番号1409、1499および1589を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1679、1769および1859を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-12-932);または(b5)それぞれ、配列番号1433、1523および1613を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1703、1793および1883を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-12-1306)を含む。本明細書に開示される二重特異性分子の一部の態様では、(a)抗FI X抗体またはその抗原結合部分は、(a1)それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびLV(BIIB-9-484);(a2)それぞれ、配列番号45および235を含むVHおよびVL(BIIB-9-619);(a3)それぞれ、配列番号185および371を含むVHおよびVL(BIIB-9-578);(a4)それぞれ、配列番号87および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-1335);または(a5)それぞれ、配列番号89および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-1336)を含み;(b)抗FX抗体またはその抗原結合部分は、(b1)それぞれ、配列番号423および611を含むVHおよびLV(BIIB-12-915);(b2)それぞれ、配列番号427および615を含むVHおよびVL(BIIB-12-917);(b3)それぞれ、配列番号559および747を含むVHおよびVL(BIIB-12-925);(b4)それぞれ、配列番号455および643を含むVHおよびVL(BIIB-12-932);または(b5)それぞれ、配列番号503および691を含むVHおよびVL(BIIB-12-1306)を含む。本明細書に開示される二重特異性分子の一部の態様では、(i)抗FI X抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびLV(BIIB-9-484)を含み;および抗FX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号423および611を含むVHおよびVL(BIIB-12-915)を含み;または(ii)抗FI X抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-484)を含み;抗FX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号427および615を含むVHおよびVL(BIIB-1

10

20

30

40

50

2-917)を含み;または(iii)抗FIX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-484)を含み;抗FX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号559および747を含むVHおよびVL(BIIB-12-925)を含み;または(iv)抗FIX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-484)を含み;抗FX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号455および643を含むVHおよびVL(BIIB-12-932)を含み;または(v)抗FIX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号185および371を含むVHおよびVL(BIIB-9-578)を含み;抗FX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号423および611を含むVHおよびVL(BIIB-12-915)を含み;または(vi)抗FIX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号185および371を含むVHおよびVL(BIIB-9-578)を含み;抗FX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号427および615を含むVHおよびVL(BIIB-12-917)を含み;または(vii)抗FIX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号45および235を含むVHおよびVL(BIIB-9-619)を含み;抗FX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号427および615を含むVHおよびVL(BIIB-12-917)を含み;または(viii)抗FIX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号45および235を含むVHおよびVL(BIIB-9-619)を含み;および抗FX抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号559および747を含むVHおよびVL(BIIB-12-925)を含む。一部の態様では、二重特異性分子は、少なくとも1つのFVIIa活性アッセイにおいて、活性化第VII因子(FVIIa)補因子を機能的に擬似する。一部の態様では、FVIIa活性アッセイは、発色FXa生成アッセイ、一段階凝固アッセイまたはそれらの組合せから選択される。一部の態様では、FVIIa活性は、同一のアッセイにおいて、普通なら、FVIIにより実現される活性の、少なくとも10%、20%、30%、35%、40%、45%、50%、60%、70%、80%、90%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%または200%を実現する。一部の態様では、二重特異性分子は、インビトロまたはインビボで、プロトロンビンからトロンビンを、フィブリノゲンからフィブリンを、および/またはフィブリン凝塊を生成することができる。一部の態様では、二重特異性分子は、BLIによって決定すると、FIXaとFXの両方に同時に結合する。一部の態様では、二重特異性分子は、IgGアイソタイプのものである。一部の態様では、IgGアイソタイプは、IgG1部分クラスのものである。一部の態様では、IgGアイソタイプは、IgG4部分クラスのものである。一部の態様では、二重特異性分子は、二重特異性IgGフォーマットのものであり、表2中の抗体からなる群から選択される。一部の態様では、二重特異性分子は、二重特異性ヘテロ二量体フォーマットのものである。一部の態様では、二重特異性分子は、2つの異なる重鎖および2つの異なる軽鎖を含む。一部の態様では、二重特異性分子は、2つの同一の軽鎖および2つの異なる重鎖を含む。一部の態様では、二重特異性分子は、血友病を有する対象における、出血エピソードの出現率を制御または低減することが可能である。一部の態様では、二重特異性分子は、血友病を有する対象における、ホメオスタシスを維持することができる。一部の態様では、二重特異性分子は、血友病を有する対象における、決まった手順の予防を実現することができる。一部の態様では、対象は、第VII因子に対して中和抗体を発達させる、または発達させることが予想される。

[0018]

本開示はまた、薬剤、例えば治療剤に連結されている、本明細書に開示される二重特異性分子を含むイムノコンジュゲートを提供する。同様に、(i)本明細書に開示される二重特異性分子または二重特異性分子を含むイムノコンジュゲート、および(ii)担体を含む組成物が提供される。同様に、(i)本明細書に開示される二重特異性分子または二重特異性分子を含むイムノコンジュゲート、および(ii)使用のための指示書を含むキ

10

20

30

40

50

ットが提供される。同様に、本明細書に開示される二重特異性分子をコードする核酸配列が提供される。同様に、核酸を含むベクター、およびベクターを含む宿主細胞が提供される。一部の態様では、宿主細胞は、原核細胞、真核細胞、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞、酵母細胞、S f 9細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞、昆虫細胞、C H O細胞、H E K細胞またはC O S細胞である。同様に、本明細書に開示される二重特異性分子を生成する方法であって、二重特異性分子の発現を可能にする条件下で、本明細書に開示される宿主細胞を培養する工程を含む方法が提供される。一部の態様では、本明細書に開示される二重特異性分子を生成する方法は、ヘテロ二量化を増強する条件を使用することをさらに含む。

【0019】

本開示はまた、それを必要とする対象において、F X活性化を促進する方法であって、対象に、治療有効量の、本明細書に開示される二重特異性分子、または本明細書に開示される二重特異性分子を含むまたはコードする、本明細書に開示されるイムノコンジュゲート、組成物、核酸、ベクターもしくは宿主細胞を投与する工程を含む、方法を提供する。

【0020】

本開示はまた、それを必要とする対象において、出血エピソードの頻度または程度を低下させる方法であって、対象に、有効量の、本明細書に開示される二重特異性分子、または本明細書に開示される二重特異性分子を含むもしくはコードする、本明細書に開示されるイムノコンジュゲート、組成物、核酸、ベクターもしくは宿主細胞を投与する工程を含む、方法を提供する。一部の態様では、対象は、第V I I I因子（「F V I I I」）に対して阻害剤を生じる、または生ずる傾向を有する。一部の態様では、F V I I Iに対する阻害剤は、F V I I Iに対する中和抗体である。一部の態様では、出血エピソードは、関節血症、筋肉の出血、口腔内出血、出血、筋肉への出血、口内出血、外傷、頭部外傷、胃腸管の出血、頭蓋内出血、腹部内出血、胸郭内出血、骨折、中枢神経系出血、咽頭後隙における出血、腹膜後腔における出血、腸腰筋鞘における出血、またはそれらの任意の組合せの結果である。

【0021】

本開示はまた、それを必要とする対象において、血液凝固障害を処置する方法であって、対象に、有効量の、本明細書に開示される二重特異性分子、または本明細書に開示される二重特異性分子を含むもしくはコードする、本明細書に開示されるイムノコンジュゲート、組成物、核酸、ベクターもしくは宿主細胞を投与する工程を含む、方法を提供する。一部の態様では、血液凝固障害は、血友病Aまたは血友病Bである。一部の態様では、対象はヒト対象である。一部の態様では、対象は、F V I I I補充療法を受けている最中か、またはこれを受けている。一部の態様では、二重特異性分子は、血友病治療法と組み合わせて投与される。一部の態様では、血友病治療法は、F V I I I補充療法である。一部の態様では、二重特異性分子、イムノコンジュゲート、組成物、核酸、ベクターまたは宿主細胞は、血友病治療法の投与前、その間またはその後に投与される。一部の態様では、二重特異性分子、イムノコンジュゲート、組成物、核酸、ベクターまたは宿主細胞は、静脈内または皮下に投与される。一部の態様では、二重特異性分子、イムノコンジュゲート、組成物、核酸、ベクターまたは宿主細胞の投与により、出血エピソードの出現、自発的出血エピソードまたは急性出血の頻度が低下する。一部の態様では、二重特異性分子、イムノコンジュゲート、組成物、核酸、ベクターまたは宿主細胞の投与により、年間出血率が5%、10%、20%、30%または50%低下する。

【0022】

本開示はまた、B I I B - 9 - 1 3 3 6と同じエピトープに結合する、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を提供する。同様に、B I I B - 9 - 1 3 3 6エピトープに重なるエピトープに結合する、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分が提供される。

【0023】

本開示はまた、F I X aの重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによる位置(i) 91および101、(i i) 125と128、(i i i) 165と179、ま

10

20

30

40

50

たは (i v) 232 と 241 の間に位置する、少なくとも 1 つのアミノ酸を含むエピトープ領域に結合する、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分を提供する。同様に、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 H 9 1、H 9 2、N 9 3、H 1 0 1、D 1 2 5、K 1 2 6、E 1 2 7、Y 1 2 8、R 1 6 5、Y 1 7 7、N 1 7 8、N 1 7 9、S 2 3 2、R 2 3 3、Y 2 3 4、V 2 3 5、N 2 3 6、W 2 3 7、E 2 4 0 および K 2 4 1 のうちの少なくとも 1 つを含むエピトープに結合している、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の態様では、エピトープは、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 N 9 3、R 1 6 5、N 1 7 8 および R 2 3 3 を含む。他の態様では、エピトープは、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 H 9 1、H 9 2、N 9 3、H 1 0 1、D 1 2 5、K 1 2 6、E 1 2 7、Y 1 2 8、R 1 6 5、Y 1 7 7、N 1 7 8、N 1 7 9、S 2 3 2、R 2 3 3、Y 2 3 4、V 2 3 5、N 2 3 6、W 2 3 7、E 2 4 0 および K 2 4 1 を含む。一部の態様では、エピトープは、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 N 1 0 0、K 1 3 2、Y 1 3 7、R 1 7 0、T 1 7 2、F 1 7 4、T 1 7 5、H 1 8 5、E 2 0 2 および G 2 0 5 のうちの少なくとも 1 つを含まない。一部の態様では、エピトープは、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 N 1 0 0、K 1 3 2、Y 1 3 7、R 1 7 0、T 1 7 2、F 1 7 4、T 1 7 5、H 1 8 5、E 2 0 2 および G 2 0 5 を含まない。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、F I X a の軽鎖中の少なくとも 1 つのアミノ酸残基（配列番号 7 5 6）に結合する。一部の態様では、F I X a の軽鎖中のアミノ酸残基（配列番号 7 5 6）は K 1 0 0 である。一部の態様では、エピトープは、F I X a に対する F V I I I a の結合部位に重なる。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、F I X a に結合に関して、F V I I I a と交差競合する。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、F I X a に対する F V I I I a の結合を遮断する。

【0024】

一部の態様では、F I X a に特異的に結合する、本明細書に開示される抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、(i) V H C D R 1 は、表 7 中の V H C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 1 からなる群から選択される V H C D R 1 を含み；および／または、(i i) V H C D R 2 は、表 7 中の V H C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 2 からなる群から選択される V H C D R 2 を含み；および／または (i i i) V H C D R 3 は、表 7 中の V H C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 3 からなる群から選択される V H C D R 3 を含み；および／または (i v) V L C D R 1 は、表 7 中の V L C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 1 からなる群から選択される V L C D R 1 を含み；および／または (v) V L C D R 2 は、表 7 中の V L C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 2 からなる群から選択される V L C D R 2 を含み；および／または (v i) V L C D R 3 は、表 7 中の V L C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 3 からなる群から選択される V L C D R 3 を含む。

【0025】

一部の態様では、F I X a に特異的に結合する、本明細書に開示される抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、V H C D R 3 は、アミノ酸配列 A R D X₁ G G Y A G Y Y G M D V（配列番号 2 1 9 6）を含み、X₁ は、L または V である。一部の態様では、(i) V H C D R 1 は、アミノ酸配列 F T F X₁ S X₂ X₃ M X₄（配列番号 2 1 9 4）を含み、X₁ は、S、G または E であり、X₂ は、Y または F であり、X₃ は、S、E、G または D であり、X₄ は、N、V、A または T である；および／または (i i) V H C D R 2 は、アミノ酸配列 X₅ I S X₆ X₇ X₈ X₉ X₁₀ I Y Y A D S V K G（配列番号 2 1 9 5）を含み、X₅ は、S、A、Y または G であり、X₆ は、S または

Aであり、X₇は、S、AまたはGであり、X₈は、S、GまたはDであり、X₉は、S、TまたはGであり、X₁₀は、YまたはTである。

【0026】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VL CDR3は、アミノ酸配列QQYANFPYT（配列番号2168）を含む。一部の態様では、(i) VL CDR1は、アミノ酸配列QASQDIANYLN（配列番号2116）を含み；および／または(ii) VL CDR2は、アミノ酸配列DASNLET（配列番号2142）を含む。

【0027】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、(i) VH CDR1、CDR2およびCDR3であって、VH CDR1は、配列番号2038～2047から選択され、VH CDR2は、配列番号2064～2073から選択され、VH CDR3は、配列番号2090～2099から選択されるVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびに／または(ii) VL CDR1、CDR2およびCDR3であって、VL CDR1は、配列番号2116～2125から選択され、VL CDR2は、配列番号2142～2151から選択され、VL CDR3は、配列番号2168～2177から選択される、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含む。

【0028】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR3は、アミノ酸配列X₁RDVX₂GYAGX₃YGMDV（配列番号2198）を含み、X₁は、AまたはVであり、X₂は、GまたはSであり、X₃は、YまたはFである。一部の態様では、(i) VH CDR1は、アミノ酸配列FTFGSYDMN（配列番号2048）を含み；および／または(ii) VH CDR2は、アミノ酸配列SISX₁X₂X₃SYIX₄YAX₅SVKG（配列番号2197）を含み、X₁は、SまたはDであり、X₂は、GまたはSであり、X₃は、EまたはAであり、X₄は、YまたはAであり、X₅は、EまたはDである。

【0029】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VL CDR3は、アミノ酸配列X₁QYAX₂FPYT（配列番号2201）を含み、X₁は、QまたはSであり、X₂は、NまたはRである。一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、(i) VL CDR1は、アミノ酸配列X₁AX₂X₃X₄IX₅X₆YLN（配列番号2199）を含み、X₁は、Q、GまたはEであり、X₂は、SまたはNであり、X₃は、QまたはEであり、X₄は、DまたはYであり、X₅は、AまたはSであり、X₆は、NまたはDである；および／または(ii) VL CDR2は、アミノ酸配列DAX₇NLX₈X₉（配列番号2200）を含み、X₇は、SまたはAであり、X₈は、E、HまたはQであり、X₉は、TまたはYである。

【0030】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、(i) VH CDR1、CDR2およびCDR3であって、VH CDR1は、配列番号2048～2052から選択され、VH CDR2は、配列番号2074～2078から選択され、VH CDR3は、配列番号2100～2104から選択されるVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびに／または(ii) VL CDR1、CDR2およびCDR3であって、VL CDR1は、配列番号2126～2130から選択され、VL CDR2は、配列番号2152～2156から選択され、VL

10

20

30

40

50

CDR3は、配列番号2178～2182から選択される、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含む。

【0031】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR3は、アミノ酸配列ARDGPX₁X₂X₃DYYMDV（配列番号2204）を含み、X₁は、RまたはQであり、X₂は、V、D、LまたはEであり、X₃は、SまたはVである。一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、(i) VH CDR1は、アミノ酸配列YTFX₁X₂YX₃MH（配列番号2202）を含む、X₁は、TまたはHであり、X₂は、S、GまたはHであり、X₃は、YまたはPである；および／または(ii) VH CDR2は、アミノ酸配列X₄INPSX₅GX₆TX₇YAQKFQ（配列番号2203）を含む、X₄は、IまたはSであり、X₅は、GまたはRであり、X₆は、SまたはRであり、X₇は、SまたはEである。

10

【0032】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VL CDR3は、アミノ酸配列QQRDNPFT（配列番号2116）を含む。一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、(i) VL CDR1は、アミノ酸配列RASQSVSSYL A（配列番号2116）を含み；および／または(ii) VL CDR2は、アミノ酸配列DASNRA T（配列番号2116）を含む。

20

【0033】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、(i) VH CDR1、CDR2およびCDR3であって、VH CDR1は、配列番号2053～2057から選択され、VH CDR2は、配列番号2079～2083から選択され、VH CDR3は、配列番号2105～2109から選択されるVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびに／または(ii) VL CDR1、CDR2およびCDR3であって、VL CDR1は、配列番号2131～2135から選択され、VL CDR2は、配列番号2157～2161から選択され、VL CDR3は、配列番号2183～2187から選択される、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含む。

30

【0034】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR3は、アミノ酸配列ARDKYQDYSX₁DI（配列番号2207）を含み、X₁は、FまたはVである。一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、(i) VL CDR1は、アミノ酸配列GSIX₁SX₂X₃YX₄WX₅（配列番号2205）を含み、X₁は、SまたはAであり、X₂は、S、T、GまたはVであり、X₃は、SまたはAであり、X₄は、YまたはAであり、X₅は、G、V、NまたはSである；および／または(ii) VH CDR2は、アミノ酸配列X₆IX₇X₈GX₉GX₁₀TX₁₁YNPSLK S（配列番号2206）を含み、X₆は、SまたはYであり、X₇は、S、Y、R、TまたはQであり、X₈は、Y、G、PまたはAであり、X₉は、SまたはQであり、X₁₀は、SまたはAであり、X₁₁は、YまたはQである。

40

【0035】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する、本明細書に開示される抗FIXa抗体

50

またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含み、V L C D R 3は、アミノ酸配列Q Q A N F L P F T（配列番号2188）を含む。一部の態様では、F I X aに特異的に結合する、本明細書に開示される抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含み、(i) V L C D R 1は、アミノ酸配列R A S Q G I D S W L A（配列番号2136）を含み；および／または(ii) V L C D R 2は、アミノ酸配列A A S S L Q S（配列番号2162）を含む。

【0036】

一部の態様では、F I X aに特異的に結合する、本明細書に開示される抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、(i) V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3であって、V H C D R 1は、配列番号2058～2063から選択され、V H C D R 2は、配列番号2084～2089から選択され、V H C D R 3は、配列番号2110～2115から選択される、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3、ならびに／または(ii) V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3であって、V L C D R 1は、配列番号2136～2141から選択され、V L C D R 2は、配列番号2162～2167から選択され、V L C D R 3は、配列番号2188～2193から選択される、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含む。

【0037】

一部の態様では、F I X aに特異的に結合する、本明細書に開示される抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V HおよびV Lを含み、(i) V Hは、配列番号1935、1939、1943、1947、1951、1955、1959、1963、1967、1971、1975、1979、1983、1987、1991、1995、1999、2003、2007、2011、2015、2019、2023、2027、2031および2035からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%が同一のアミノ酸配列を含み；および／または(ii) V Lは、配列番号1937、1941、1945、1949、1953、1957、1961、1965、1969、1973、1977、1981、1985、1989、1993、1997、2001、2005、2009、2013、2017、2021、2025、2029、2033および2037からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%が同一のアミノ酸配列を含む。

【0038】

一部の態様では、F I X aに特異的に結合する、本明細書に開示される抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V HおよびV Lを含み、(a1) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1935および1937(B I I B-9-3595)を含み；(a2) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1939および1941(B I I B-9-3601)を含み；(a3) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1943および1945(B I I B-9-3604)を含み；(a4) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1947および1949(B I I B-9-3617)を含み；(a5) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1951および1953(B I I B-9-3618)を含み；(a6) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1955および1957(B I I B-9-3621)を含み；(a7) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1959および1961(B I I B-9-3647)を含み；(a8) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1963および1965(B I I B-9-3649)を含み；(a9) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1967および1969(B I I B-9-3650)を含み；(a10) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1971および1973(B I I B-9-3654)を含み；(a11) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1975および1977(B I I B-9-3753)を含み；(a12) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1979および1981(B I I B-9-3754)を含み；(a13) V HおよびV Lは

、それぞれ、配列番号1983および1985 (B I I B-9-3756) を含み； (a 14) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1987および1989 (B I I B-9-3764) を含み； (a 15) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1991および1993 (B I I B-9-3766) を含み； (a 16) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1995および1997 (B I I B-9-3707) を含み； (a 17) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1999および2001 (B I I B-9-3709) を含み； (a 18) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2003および2005 (B I I B-9-3720) を含み； (a 19) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2007および2009 (B I I B-9-3727) を含み； (a 20) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2011および2013 (B I I B-9-3745) を含み； (a 21) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2015および2017 (B I I B-9-3780) を含み； (a 22) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2019および2021 (B I I B-9-3675) を含み； (a 23) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2023および2025 (B I I B-9-3681) を含み； (a 24) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2027および2029 (B I I B-9-3684) を含み； (a 25) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2031および2033 (B I I B-9-3698) を含み；または (a 26) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2035および2037 (B I I B-9-3704) を含む。

【0039】

実施形態

実施形態1． 活性化第IX因子 (F I X a) に特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分 (「抗F I X a抗体またはその抗原結合部分」) であって、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分が、F I X aおよび第IX因子チモーゲン (F I X z) の存在下でF I X aに優先的に結合する、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分。

【0040】

実施形態2． 抗F I X a抗体またはその抗原結合部分のF I X zに対する結合親和性よりも高い結合親和性でF I X aに結合する、実施形態1の抗F I X a抗体またはその抗原結合部分。

【0041】

実施形態3． 抗F I X a抗体またはその抗原結合部分のF I X zに対する結合親和性よりも高い結合親和性でF I X aに結合する、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分。

【0042】

実施形態4． バイオレイヤー干渉法 (B L I) アッセイによって決定すると、約100 nM以下、約90 nM以下、約80 nM以下、約70 nM以下、約60 nM以下、約50 nM以下、約40 nM以下、約30 nM以下、約20 nM以下、約10 nM以下、約1 nM以下のK_Dで、F I X aに結合する、前記実施形態のいずれかの抗F I X a抗体またはその抗原結合部分。

【0043】

実施形態5． F I X aが、遊離F I X a、テナーゼ複合体中のF I X a、またはE G R-C M Kに共有結合により連結されているF I X a (F I X a-S M) である、前記実施形態のいずれかの抗F I X a抗体またはその抗原結合部分。

【0044】

実施形態6． F I X zが、活性化不能型第IX因子 (F I X n) を含む、前記実施形態のいずれかの抗F I X a抗体またはその抗原結合部分。

【0045】

実施形態7． 図3A、図3Bおよび図3C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する、前記実施形態のいずれかの抗F I X a抗体またはその抗原結合部分。

【0046】

実施形態8． 図3A、図3Bおよび図3C中の抗体からなる群から選択される参照抗

体と同じエピトープに結合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0047】

実施形態9. 参照抗体が、B I I B-9-484、B I I B-9-440、B I I B-9-882、B I I B-9-460、B I I B-9-433およびそれらの任意の組合せから選択される、実施形態7または8の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0048】

実施形態10. 遊離 F I X a または F I X z と比べて、F I X a-SM に優先的に結合するか、および／または遊離 F I X a または F I X z に対する抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分の結合親和性よりも高い結合親和性で、F I X a-SM に結合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

10

【0049】

実施形態11. 図3A中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0050】

実施形態12. 図3A中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0051】

実施形態13. 参照抗体が、B I I B-9-484、B I I B-9-440、B I I B-9-460およびそれらの任意の組合せから選択される、実施形態11または12の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

20

【0052】

実施形態14. F I X a-SM または F I X z と比べて、遊離 F I X a に優先的に結合するか、および／または F I X a-SM または F I X z に対する抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分の結合親和性よりも高い結合親和性で、遊離 F I X a に結合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0053】

実施形態15. 図3B中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0054】

実施形態16. 図3B中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

30

【0055】

実施形態17. F I X z と比べて、遊離 F I X a または F I X a-SM に優先的に結合するか、および／または F I X z に対する抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分の結合親和性よりも高い結合親和性で、遊離 F I X a または F I X a-SM に結合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0056】

実施形態18. 図3C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

40

【0057】

実施形態19. 図3C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0058】

実施形態20. 参照抗体が、B I I B-9-882、B I I B-9-433およびそれらの任意の組合せから選択される、実施形態18または19の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0059】

実施形態21. C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含み、C D R 3 が、図3A、図3Bおよび図3C中のV H C D R 3 または1つもしくは2つの変異を有するV H C D R

50

3 からなる群から選択される V H C D R 3 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0060】

実施形態 22. C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、C D R 3 が、A R D X₁ X₂ X₃ X₄ X₅ X₆ Y Y X₇ M D V (配列番号 753) を含む、X₁ が、V または G であり、X₂ が、G または V であり、X₃ が、G または R であり、X₄ が、Y または V であり、X₅ が、A または S であり、X₆ が、G または D であり、X₇ が、G であるかまたは存在しない、実施形態 1 から 21 のいずれか 1 つの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0061】

実施形態 23. C D R 3 が、A R D V G G Y A G Y Y G M D V (配列番号 905、B I I B-9-484、1335、1336)、A R D I S T D G E S S L Y Y Y M D V (配列番号 901、B I I B-9-460)、A R G P T D S S G Y L D M D V (配列番号 1186、B I I B-9-882) または A R D G P R V S D Y Y M D V (配列番号 912、B I I B-9-619) を含む、実施形態 22 の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0062】

実施形態 24. C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、C D R 1 が、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V H C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 1 からなる群から選択される V H C D R 1 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0063】

実施形態 25. V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、C D R 2 が、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V H C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V H C D R 2 からなる群から選択される V H C D R 2 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0064】

実施形態 26. V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、C D R 1 が、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V L C D R 1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 1 からなる群から選択される V L C D R 1 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0065】

実施形態 27. V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、C D R 2 が、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V L C D R 2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 2 からなる群から選択される V L C D R 2 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0066】

実施形態 28. V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、C D R 3 が、図 3 A、図 3 B および図 3 C 中の V L C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 3 からなる群から選択される V L C D R 3 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0067】

実施形態 29. V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、F I X a に特異的に結合する単離された抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分であって、V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 が、それぞれ、図 3 A、図 3 B および図 3 C の、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3、ならびに V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 を含む、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0068】

実施形態 30. それぞれ、配列番号 815、860 および 905 を含む V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号 950、995 お

10

20

30

40

50

および1040を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-9-484)を含む、実施形態29の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0069】

実施形態31. (a1)抗体が、それぞれ、配列番号809、配列番号854および配列番号899を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号944、配列番号989および配列番号1034を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-440)を含み；

(a2)抗体が、それぞれ、配列番号1102、配列番号1144および配列番号1186を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1228、配列番号1270および配列番号1312を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-882)を含み；

(a3)抗体が、それぞれ、配列番号811、配列番号856および配列番号901を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号946、配列番号991および配列番号1036を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-460)を含み；または

(a4)抗体が、それぞれ、配列番号1108、配列番号1150および配列番号1192を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1234、配列番号1276および配列番号1318を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-433)を含む、実施形態29の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0070】

実施形態32. 抗体が、それぞれ、配列番号822、配列番号867および配列番号912を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号957、配列番号1002および配列番号1047を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-619)を含む、実施形態29の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0071】

実施形態33. (i)抗体が、それぞれ、配列番号843、配列番号888および配列番号933を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列を含むか、または(ii)抗体が、それぞれ、配列番号844、配列番号889および配列番号934を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-1335およびBIIB-9-1336)を含む、実施形態29の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0072】

実施形態34. VHおよびVLを含み、VHが、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、および181からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む、前記実施形態のいずれかの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0073】

実施形態35. VHおよびVLを含み、VLが、配列番号191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、および367からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む、前記実施形態のいずれかの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

10

【0074】

実施形態36. VHおよびVLを含み、VHが、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.7、VH1-46.9、VH1-69.9、VH3-07.0、VH3-21.0、VH3-21.2、VH3-23.0、VH3-23.1、VH4-31.0、VH4-34.0、VH4-39.0、VH4-39.2、VH4-39.3、VH4-39.5、VH4-39.6、VH4-39.8、VH4-59.6、VH4-0B.4またはVH4-0B.6のうちの生殖系配列から誘導される、前記実施形態のいずれかの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

20

【0075】

実施形態37. VHおよびVLを含み、VLが、VK1-05.0、VK1-05.6、VK1-05.9、VK1-05.21、VK1-12.0、VK1-12.3、VK1-33.0、VK1-33.1、VK1-33.2、VK1-33.8、VK1-33.10、VK1-39.0、VK1-39.6、VK2-28.0、VK2-28.1、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.10、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.6、VK3-15.8、VK3-15.11、VK3-15.20、VK3-15.26、VK3-20.0、VK3-20.4、VK3-20.5、VK3-20.8、またはVK4-01.0の生殖系配列から誘導される、前記実施形態のいずれかの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

30

【0076】

実施形態38. VHおよびVLを含み、
(a1) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号31および221(BIIB-9-484)を含み；
(a2) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号19および209(BIIB-9-440)を含み；
(a3) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号115および301(BIIB-9-882)を含み；
(a4) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号23および213(BIIB-9-460)を含み；
(a5) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号127および313(BIIB-9-433)を含み；
(a6) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号45および235(BIIB-9-619)を含み；
(a7) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号185および371(BIIB-9-578)を含み；
(a8) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号87および221(BIIB-9-13

40

50

35) を含み；または

(a9) VH および VL は、それぞれ、配列番号 89 および 221 (B I I B - 9 - 1336) を含む

前記実施形態のいずれかの抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0077】

実施形態 39. F I X z に特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分(「抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分」)であって、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分が、遊離 F I X a または F I X a - S M の存在下で、F I X z に優先的に結合するか、および／または抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分の遊離 F I X a または F I X a - S M への結合親和性よりも高い結合親和性で F I X z に結合する、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

10

【0078】

実施形態 40. 図 3 D 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

【0079】

実施形態 41. 図 3 D 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエпитープに結合する、前記実施形態のいずれかの抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

【0080】

実施形態 42. 参照抗体が B I I B - 9 - 578 である、実施形態 40 または 41 の抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

20

【0081】

実施形態 43. CDR1、CDR2 および CDR3 を含み、CDR3 が、図 3 D 中の VH CDR3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する VH CDR3 からなる群から選択される VH CDR3 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

【0082】

実施形態 44. CDR3 が、A R D K Y Q D Y S F D I (配列番号 1355、B I I B - 9 - 578) を含む、実施形態 43 の抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

【0083】

実施形態 45. CDR1、CDR2 および CDR3 を含み、CDR1 が、図 3 D 中の VH CDR1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する VH CDR1 からなる群から選択される VH CDR1 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

30

【0084】

実施形態 46. VH CDR1、CDR2 および CDR3 を含み、CDR2 が、図 3 D 中の VH CDR2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する VH CDR2 からなる群から選択される VH CDR2 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

【0085】

実施形態 47. VL CDR1、CDR2 および CDR3 を含み、CDR1 が、図 3 D 中の VL CDR1 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する VL CDR1 からなる群から選択される VL CDR1 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

40

【0086】

実施形態 48. VL CDR1、CDR2 および CDR3 を含み、CDR2 が、図 3 D 中の VL CDR2 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する VL CDR2 からなる群から選択される VL CDR2 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

【0087】

実施形態 49. VL CDR1、CDR2 および CDR3 を含み、CDR3 が、図 3 D

50

中の V L C D R 3 または 1 つもしくは 2 つの変異を有する V L C D R 3 からなる群から選択される V L C D R 3 を含む、前記実施形態のいずれかの抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分。

【0088】

実施形態 50. 抗体が、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4 またはそのバリエーションからなる群から選択される、前記実施形態および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つの抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分。

【0089】

実施形態 51. 抗体が、I g G 4 抗体である、実施形態 50 の抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分。

【0090】

実施形態 52. 抗体が、エフェクターのない I g G 4 F c を含む、実施形態 50 の抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分。

【0091】

実施形態 53. 重鎖定常領域を含む、前記実施形態および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つの抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分。

【0092】

実施形態 54. 抗体が、ヒト抗体、操作された抗体またはヒト化抗体である、前記実施形態および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つの抗 F I X 抗体。

【0093】

実施形態 55. その抗原結合部分が、F a b、F a b'、F (a b')₂、F v または一本鎖 F v (s c F v) を含む、前記実施形態および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つの抗 F I X 抗原結合部分。

【0094】

実施形態 56. 第 2 の結合特異性を有する分子に連結している、前記実施形態および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つの抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分を含む、二重特異性分子。

【0095】

実施形態 57. 実施形態 1 から 55 および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つの、抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分の重鎖および／もしくは軽鎖可変領域、または実施形態 56 の二重特異性分子をコードする核酸。

【0096】

実施形態 58. 実施形態 57 の核酸分子を含む発現ベクター。

【0097】

実施形態 59. 実施形態 58 の発現ベクターにより形質転換された細胞。

【0098】

実施形態 60. 実施形態 1 から 55 および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つによる抗体もしくはその抗原結合部分、または実施形態 56 の二重特異性分子を含む、イムノコンジュゲートであって、薬剤に連結されているイムノコンジュゲート。

【0099】

実施形態 61. 実施形態 1 から 55 および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つの抗体もしくはその抗原結合部分、実施形態 56 の二重特異性分子、または実施形態 60 のイムノコンジュゲート、および担体を含む、組成物。

【0100】

実施形態 62. 実施形態 1 から 55 および実施形態 169 から 204 のいずれか 1 つの抗体もしくはその抗原結合部分、実施形態 56 の二重特異性分子、または実施形態 60 のイムノコンジュゲート、および使用のための指示書を含む、キット。

【0101】

実施形態 63. 抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分を製造する方法であって、実施形態 59 の細胞中で抗体またはその抗原結合部分を発現させる工程、およびこの細胞から

10

20

30

40

50

この抗体またはその抗原結合部分を単離する工程を含む、方法。

【0102】

実施形態64. それを必要とする対象における活性化FⅩのレベルを測定する方法であって、実施形態1から55および実施形態169から204のいずれか1つの抗FⅩa抗体またはその抗原結合部分を、好適な条件下、対象から得たサンプルに接触させる工程、およびサンプル中の抗FⅩa抗体またはその抗原結合部分のFⅩaへの結合を測定する工程を含む、方法。

【0103】

実施形態65. サンプルが、血液または血清である、実施形態64の方法。

【0104】

実施形態66. 第Ⅹ因子チモーゲン(FⅩz)に特異的に結合する、単離された抗体またはその抗原結合部分(「抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分」)であって、抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分が、FⅩzおよび活性化第Ⅹ因子(FⅩa)の存在下で、FⅩzに優先的に結合する、抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0105】

実施形態67. 抗体またはその抗原結合部分のFⅩaへの結合親和性よりも高い結合親和性でFⅩzに結合する、実施形態66の抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0106】

実施形態68. 抗体またはその抗原結合部分のFⅩaへの結合親和性よりも高い結合親和性でFⅩzに結合する、単離された抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0107】

実施形態69. BLIによって測定すると、約100nM以下、約90nM以下、約80nM以下、約70nM以下、約60nM以下、約50nM以下、約40nM以下、約30nM以下、約20nM以下、約10nM以下、約1nM以下の K_D で、FⅩzに結合する、実施形態66から68のいずれか1つの抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0108】

実施形態70. FⅩaが、遊離FⅩaまたはEGRCMKに共有結合により連結されているFⅩa(FⅩa-SM)である、実施形態66から69のいずれか1つの抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0109】

実施形態71. FⅩzが、活性化不能型第Ⅹ因子(FⅩn)を含む、実施形態66から70のいずれか1つの抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0110】

実施形態72. 図12Aおよび図12B中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する、実施形態66から71のいずれか1つの抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0111】

実施形態73. 図12Aおよび図12B中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する、実施形態66から72のいずれか1つの抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0112】

実施形態74. BII B-12-915、BII B-12-917、BII B-12-932、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する、実施形態73の抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0113】

実施形態75. CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3が、図12Aおよび図12B中のVH CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR3からなる群から選択されるVH CDR3を含む、実施形態66から74のいずれか1つの抗FⅩz抗体またはその抗原結合部分。

【0114】

10

20

30

40

50

実施形態76. CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3が、 $ARX_1X_2X_3RX_4X_5X_6X_7FDX_8$ (配列番号766)を含み、 X_1 が、GまたはLであり、 X_2 が、RまたはGであり、 X_3 が、FまたはYであり、 X_4 が、PまたはGであり、 X_5 が、RまたはAであり、 X_6 が、GまたはSであり、 X_7 が、RまたはAであり、 X_8 が、YまたはIである、実施形態66から75のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0115】

実施形態77. CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3が、ARGRF RPRGRFDY (配列番号1575、BIIB-12-917)、ARLG YRGAS AFDI (配列番号1589、BIIB-12-932)またはARVGGGYANP (配列番号1573、BIIB-12-915)を含む、実施形態66から76のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

10

【0116】

実施形態78. VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR1が、図12Aおよび図12B中のVH CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR1からなる群から選択されるVH CDR1を含む、実施形態66から77のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0117】

実施形態79. VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR2が、図12Aおよび図12B中のVH CDR2または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR2からなる群から選択されるVH CDR2を含む、実施形態66から78のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

20

【0118】

実施形態80. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR1が、図12Aおよび図12B中のVL CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR1からなる群から選択されるVL CDR1を含む、実施形態66から79のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0119】

実施形態81. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR2が、図12Aおよび図12B中のVL CDR2または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR2からなる群から選択されるVL CDR2を含む、実施形態66から80のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

30

【0120】

実施形態82. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3が、図12Aおよび図12B中のVL CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR3からなる群から選択されるVL CDR3を含む、実施形態66から81のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0121】

実施形態83. VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、FXzに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3が、それぞれ、図12Aおよび図12Bの、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、単離された抗体またはその抗原結合部分。

40

【0122】

実施形態84. 抗体がそれぞれ、配列番号1393、1483または1573を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1663、1753および1843を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BIIB-12-915)を含む、実施形態83の抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

50

【0123】

実施形態85. 抗体がそれぞれ、配列番号1395、1485または1575を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1665、1755および1845を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-12-917)を含む、実施形態83の抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0124】

実施形態86. 抗体がそれぞれ、配列番号1409、1499または1589を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1679、1769および1859を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-12-932)を含む、実施形態83の抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0125】

実施形態87. VHおよびVLを含み、VHが、配列番号377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、および555からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む、実施形態66から86のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0126】

実施形態88. VHおよびVLを含み、VLが、配列番号565、567、569、571、573、575、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741、および743からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む、実施形態66から87のいずれか1つの、抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0127】

実施形態89. VHおよびVLを含み、VHが、VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-OB.4またはVH5-51.1のうちの生殖系配列から誘導される、実施形態66から88のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0128】

実施形態90. VHおよびVLを含み、VLが、VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20のうちの生殖系配列から誘導される、実施形態66から89のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

10

【0129】

実施形態91. VHおよびVLを含み、

(b1) VHおよびVLが、それぞれ、配列番号423および611(BIIB-12-915)を含み；

(b2) VHおよびVLが、それぞれ、配列番号427および615(BIIB-12-917)を含み；または

(b3) VHおよびVLが、それぞれ、配列番号455および643(BIIB-12-932)を含む、実施形態66から90のいずれか1つの抗FXz抗体またはその抗原結合部分。

【0130】

20

実施形態92. 活性化第X因子(FXa)に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分(「抗FXa抗体またはその抗原結合部分」)であって、抗FXa抗体またはその抗原結合部分が、FXzおよびFXaの存在下で、FXaに優先的に結合するか、および／または抗体もしくはその抗原結合部分のFXzへの結合親和性よりも高い結合親和性で、FXaに結合する、抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0131】

実施形態93. 図12C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する、実施形態92の抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0132】

実施形態94. 図12C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエпитープに結合する、実施形態92または93の抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

30

【0133】

実施形態95. BIIB-12-925からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する、実施形態94の抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0134】

実施形態96. CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3が、図12C中のVH CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR3からなる群から選択されるVH CDR3を含む、実施形態92から95のいずれか1つの抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0135】

40

実施形態97. CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3が、AKGPRYYWYSWYFDL(配列番号1919、BIIB-12-925)を含む、実施形態92から96のいずれか1つの抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0136】

実施形態98. VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR1が、図12C中のVH CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR1からなる群から選択されるVH CDR1を含む、実施形態92から97のいずれか1つの抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0137】

実施形態99. VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR2が、図12

50

C中のVH CDR2または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR2からなる群から選択されるVH CDR2を含む、実施形態92から98のいずれか1つの抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0138】

実施形態100. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR1が、図12C中のVL CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR1からなる群から選択されるVL CDR1を含む、実施形態92から99のいずれか1つの抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0139】

実施形態101. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR2が、図12C中のVL CDR2または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR2からなる群から選択されるVL CDR2を含む、実施形態92から100のいずれか1つの抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

10

【0140】

実施形態102. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、CDR3が、図12C中のVL CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR3からなる群から選択されるVL CDR3を含む、実施形態92から101のいずれか1つの抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0141】

実施形態103. VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、FXaに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分であって、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3が、それぞれ、図12CのVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、単離された抗体またはその抗原結合部分。

20

【0142】

実施形態104. 抗体がそれぞれ、配列番号1911、1915または1919を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1923、1927または1931を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-12-925)を含む、実施形態103の抗FXaまたはその抗原結合部分。

30

【0143】

実施形態105. VHおよびVLを含み、VHおよびVLが、それぞれ、配列番号559および747(BIIB-12-925)を含む、実施形態92から104のいずれか1つの抗FXa抗体またはその抗原結合部分。

【0144】

実施形態106. 抗体が、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、またはそのバリエーションからなる群から選択される、実施形態66から105のいずれか1つの抗FX抗体またはその抗原結合部分。

【0145】

40

実施形態107. 抗体が、IgG4抗体である、実施形態106の抗FX抗体またはその抗原結合部分。

【0146】

実施形態108. 抗体が、エフェクターのないIgG4 Fcを含む、実施形態106の抗FX抗体またはその抗原結合部分。

【0147】

実施形態109. 重鎖定常領域を含む、実施形態66から108のいずれか1つの抗FX抗体またはその抗原結合部分。

【0148】

実施形態110. 抗体が、ヒト抗体、操作された抗体またはヒト化抗体である、実施

50

形態 6 6 から 1 0 9 のいずれか 1 つの抗 F X 抗体。

【 0 1 4 9 】

実施形態 1 1 1 . その抗原結合部分が、F a b、F a b'、F (a b') 2、F v または一本鎖 F v (s c F v) を含む、実施形態 6 6 から 1 1 0 のいずれか 1 つの抗 F X 抗原結合部分。

【 0 1 5 0 】

実施形態 1 1 2 . 第 2 の結合特異性を有する分子に連結している、実施形態 6 6 から 1 1 1 のいずれか 1 つの抗 F X 抗体を含む、二重特異性分子。

【 0 1 5 1 】

実施形態 1 1 3 . 実施形態 6 6 から 1 1 1 のいずれか 1 つの、抗体またはその抗原結合部分の重鎖および／もしくは軽鎖可変領域、または実施形態 1 1 2 の二重特異性分子をコードする核酸。

10

【 0 1 5 2 】

実施形態 1 1 4 . 実施形態 1 1 3 の核酸分子を含む発現ベクター。

【 0 1 5 3 】

実施形態 1 1 5 . 実施形態 1 1 4 の発現ベクターにより形質転換された細胞。

【 0 1 5 4 】

実施形態 1 1 6 . 実施形態 6 6 から 1 1 1 のいずれか 1 つの抗体もしくはその抗原結合部分、または実施形態 1 1 2 の二重特異性分子を含むイムノコンジュゲートであって、薬剤に連結されているイムノコンジュゲート。

20

【 0 1 5 5 】

実施形態 1 1 7 . 実施形態 6 6 から 1 1 1 のいずれか 1 つの抗体もしくはその抗原結合部分、または実施形態 1 1 2 の二重特異性分子、または実施形態 1 1 6 のイムノコンジュゲート、および担体を含む、組成物。

【 0 1 5 6 】

実施形態 1 1 8 . 実施形態 6 6 から 1 1 1 のいずれか 1 つの抗体もしくはその抗原結合部分、または実施形態 1 1 2 の二重特異性分子、または実施形態 1 1 6 のイムノコンジュゲート、および使用のための指示書を含む、キット。

【 0 1 5 7 】

実施形態 1 1 9 . 抗 F X 抗体またはその抗原結合部分を製造する方法であって、実施形態 1 1 5 の細胞中で抗体またはその抗原結合部分を発現させる工程、およびこの細胞からこの抗体またはその抗原結合部分を単離する工程を含む、方法。

30

【 0 1 5 8 】

実施形態 1 2 0 . それを必要とする対象における、チモーゲン F X (F X z) を測定する方法であって、実施形態 6 6 から 1 1 1 のいずれか 1 つの抗 F X 抗体またはその抗原結合部分を、好適な条件下、対象から得たサンプルに接触させる工程、およびサンプル中の抗 F X 抗体またはその抗原結合部分の F X z への結合を測定する工程を含む、方法を提供する。

【 0 1 5 9 】

実施形態 1 2 1 . サンプルが対象からの血液または血清である、実施形態 1 2 0 の方法。

40

【 0 1 6 0 】

実施形態 1 2 2 . 実施形態 1 から 5 5 および実施形態 1 6 9 から 2 0 4 のいずれか 1 つの抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分、ならびに (i i) 実施形態 6 6 から 1 1 1 のいずれか 1 つの抗 F X 抗体またはその抗原結合部分を含む、二重特異性分子。

【 0 1 6 1 】

実施形態 1 2 3 . 参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体が、図 3 A、図 3 B、図 3 C および図 3 D 中の抗 F I X 抗体からなる群から選択される抗 F I X 抗体の V H および V L、ならびに図 1 2 A、図 1 2 B および図 1 2 C 中の抗 F X 抗体からなる群から選択される抗 F X 抗体の V H および V L を含む、実施形態 1 2 2 の二重特異性分子。

50

【0162】

実施形態124. 参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体が、図3A、図3B、図3Cおよび図3D中の抗FIX抗体からなる群から選択される抗FIX抗体のVHおよびVL、ならびに図12A、図12Bおよび図12C中の抗FX抗体からなる群から選択される抗FX抗体のVHおよびVLを含む、実施形態122または123の二重特異性分子。

【0163】

実施形態125. (i) 抗FIX抗体またはその抗原結合部分が、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3が、図16A、図16B、図16Cおよび図16D中の抗FIX (BIIB-9) 抗体の、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3、ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3からなる群から選択される；および

10

(ii) 抗FX抗体またはその抗原結合部分が、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3が、図16A、図16B、図16Cおよび図16D中の抗FX (BIIB-12) 抗体の、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3からなる群から選択される、実施形態122から124のいずれか1つの二重特異性分子。

20

【0164】

実施形態126. (a) 抗FIX抗体またはその抗原結合部分が、

(a1) それぞれ、配列番号815、860または905を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、995または1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BIIB-9-484)；

(a2) それぞれ、配列番号822、867および912を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号957、1002および1047を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列 (BIIB-9-619)；

(a3) それぞれ、配列番号1347、1351および1355を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1359、1363および1367を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列 (BIIB-9-578)；

30

(a4) それぞれ、配列番号843、888および933を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号978、1023および1068を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列 (BIIB-9-1335)；または

(a5) それぞれ、配列番号844、889および934を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号979、1024および1069を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列 (BIIB-9-1336) を含み；

40

(b) 抗FX抗体またはその抗原結合部分が、

(b1) それぞれ、配列番号1393、1483および1573を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1663、1753および1843を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列 (BIIB-12-915)；

(b2) それぞれ、配列番号1395、1485および1575を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1665、1755および1845を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列 (BIIB-12-917)；

50

(b3) それぞれ、配列番号1911、1915および1919を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1923、1927および1931を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-12-925)；

(b4) それぞれ、配列番号1409、1499および1589を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1679、1769および1859を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-12-932)；または

(b5) それぞれ、配列番号1433、1523および1613を含む、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1703、1793および1883を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列(BIIB-12-1306)を含む、実施形態122から124のいずれか1つの二重特異性分子。

【0165】

実施形態127. (a) 抗FIX抗体またはその抗原結合部分が、

(a1) それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-484)；

(a2) それぞれ、配列番号45および235を含むVHおよびVL(BIIB-9-619)；

(a3) それぞれ、配列番号185および371を含むVHおよびVL(BIIB-9-578)；

(a4) それぞれ、配列番号87および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-1335)；または

(a5) それぞれ、配列番号89および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-1336)を含み；

(b) 抗FX抗体またはその抗原結合部分が、

(b1) それぞれ、配列番号423および611を含むVHおよびVL(BIIB-12-915)；

(b2) それぞれ、配列番号427および615を含むVHおよびVL(BIIB-12-917)；

(b3) それぞれ、配列番号559および747を含むVHおよびVL(BIIB-12-925)；

(b4) それぞれ、配列番号455および643を含むVHおよびVL(BIIB-12-932)；または

(b5) それぞれ、配列番号503および691を含むVHおよびVL(BIIB-12-1306)を含む、実施形態122から124のいずれか1つの二重特異性分子。

【0166】

実施形態128. (i) 抗FIX抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-484)を含み、抗FX抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号423および611を含むVHおよびVL(BIIB-12-915)を含み；

(ii) 抗FIX抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-484)を含み、抗FX抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号427および615を含むVHおよびVL(BIIB-12-917)を含み；

(iii) 抗FIX抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-484)を含み、抗FX抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号559および747を含むVHおよびVL(BIIB-12-925)を含み；

(iv) 抗FIX抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号31および221を含むVHおよびVL(BIIB-9-484)を含み、抗FX抗体またはその抗原結合

10

20

30

40

50

部分が、それぞれ、配列番号 4 5 5 および 6 4 3 を含む V H および V L (B I I B - 1 2 - 9 3 2) を含み；

(v) 抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号 1 8 5 および 3 7 1 を含む V H および V L (B I I B - 9 - 5 7 8) を含み、抗 F X 抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号 4 2 3 および 6 1 1 を含む V H および V L (B I I B - 1 2 - 9 1 5) を含み；

(v i) 抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号 1 8 5 および 3 7 1 を含む V H および V L (B I I B - 9 - 5 7 8) を含み、抗 F X 抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号 4 2 7 および 6 1 5 を含む V H および V L (B I I B - 1 2 - 9 1 7) を含み；

(v i i) 抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号 4 5 および 2 3 5 を含む V H および V L (B I I B - 9 - 6 1 9) を含み、抗 F X 抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号 4 2 7 および 6 1 5 を含む V H および V L (B I I B - 1 2 - 9 1 7) を含み；または

(v i i i) 抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号 4 5 および 2 3 5 を含む V H および V L (B I I B - 9 - 6 1 9) を含み、抗 F X 抗体またはその抗原結合部分が、それぞれ、配列番号 5 5 9 および 7 4 7 を含む V H および V L (B I I B - 1 2 - 9 2 5) を含む、実施形態 1 2 2 から 1 2 7 のいずれか 1 つの二重特異性分子。

【0 1 6 7】

実施形態 1 2 9. 少なくとも 1 つの F V I I I a 活性アッセイにおいて、活性化第 V I I I 因子 (F V I I I a) 補因子に機能的に擬似する、実施形態 1 2 2 から 1 2 8 のいずれか 1 つの二重特異性分子。

【0 1 6 8】

実施形態 1 3 0. F V I I I a 活性アッセイが、発色 F X a 生成アッセイ、一段階凝固アッセイまたはそれらの組合せから選択される、実施形態 1 2 9 の二重特異性分子。

【0 1 6 9】

実施形態 1 3 1. F V I I I a 活性が、同一のアッセイにおいて、普通なら、F V I I I により実現される活性の、少なくとも 1 0 %、2 0 %、3 0 %、3 5 %、4 0 %、4 5 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 %、1 0 0 %、1 1 0 %、1 2 0 %、1 3 0 %、1 4 0 %、1 5 0 %、1 6 0 %、1 7 0 %、1 8 0 %、1 9 0 % または 2 0 0 % を

実現する、実施形態 1 2 9 または 1 3 0 の二重特異性分子。

【0 1 7 0】

実施形態 1 3 2. インビトロまたはインビボで、プロトロンビンからトロンビンを、フィブリノゲンからフィブリンを、および／またはフィブリン凝塊を生成することができる、実施形態 1 2 2 から 1 3 1 のいずれか 1 つの二重特異性分子。

【0 1 7 1】

実施形態 1 3 3. B L I によって決定すると、F I X a と F X の両方に同時に結合する、実施形態 1 2 2 から 1 3 2 のいずれか 1 つによる二重特異性分子。

【0 1 7 2】

実施形態 1 3 4. I g G アイソタイプである、実施形態 1 2 2 から 1 3 3 のいずれか 1 つの二重特異性分子。

【0 1 7 3】

実施形態 1 3 5. I g G アイソタイプが、I g G 1 部分クラスである、実施形態 1 3 4 の二重特異性分子。

【0 1 7 4】

実施形態 1 3 6. I g G アイソタイプが、I g G 4 部分クラスである、実施形態 1 3 4 の二重特異性分子。

【0 1 7 5】

実施形態 1 3 7. 二重特異性 I g G フォーマットであり、表 2 中の抗体からなる群から選択される、実施形態 1 2 2 から 1 3 6 のいずれか 1 つの二重特異性分子。

10

20

30

40

50

【0176】

実施形態138. 二重特異性ヘテロ二量体フォーマットである、実施形態137の二重特異性分子。

【0177】

実施形態139. 2つの異なる重鎖および2つの異なる軽鎖を含む、実施形態122から138のいずれか1つの二重特異性分子。

【0178】

実施形態140. 2つの同一の軽鎖および2つの異なる重鎖を含む、実施形態122から138のいずれか1つによる二重特異性分子。

【0179】

実施形態141. 二重特異性分子が、血友病を有する対象における、出血エピソードの出現率を制御または低減することが可能である、実施形態122から140のいずれか1つの二重特異性分子。

【0180】

実施形態142. 血友病を有する対象における、ホメオスタシスを維持することが可能である、実施形態122から140のいずれか1つの二重特異性分子。

【0181】

実施形態143. 血友病を有する対象における、決まった手順の予防を実現することができる、実施形態122から140のいずれか1つの二重特異性分子。

【0182】

実施形態144. 対象が、第VII因子に対して中和抗体を生じる、または生じることが予想される、実施形態122から143のいずれか1つの二重特異性分子。

【0183】

実施形態145. 実施形態122から144のいずれか1つの二重特異性分子を含むイムノコンジュゲートであって、薬剤に連結されているイムノコンジュゲート。

【0184】

実施形態146. 実施形態122から144のいずれか1つの二重特異性分子、または実施形態145のイムノコンジュゲート、および担体を含む、組成物。

【0185】

実施形態147. 実施形態122から144のいずれか1つの二重特異性分子、または実施形態145のイムノコンジュゲート、および使用のための指示書を含む、キット。

【0186】

実施形態148. 実施形態122から144のいずれか1つの二重特異性分子をコードする核酸配列。

【0187】

実施形態149. 実施形態148による核酸を含むベクター。

【0188】

実施形態150. 実施形態149のベクターを含む宿主細胞。

【0189】

実施形態151. 宿主細胞が、原核細胞、真核細胞、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞、酵母細胞、Sf9細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞、昆虫細胞、CHO細胞、HEK細胞またはCOS細胞である、実施形態150の宿主細胞。

【0190】

実施形態152. 二重特異性分子の発現を可能にする条件下で、実施形態150の宿主細胞を培養する工程を含む、二重特異性分子を生成する方法。

【0191】

実施形態153. ヘテロ二量化を増強する条件をさらに含む、実施形態122から144のいずれか1つの二重特異性分子を生成する方法。

【0192】

実施形態154. それを必要とする対象における、FX活性化を促進する方法であっ

10

20

30

40

50

て、対象に、治療有効量の実施形態 1 2 2 から 1 4 4 のいずれか 1 つの二重特異性分子、実施形態 1 4 5 のイムノコンジュゲート、実施形態 1 4 6 の組成物、実施形態 1 4 8 の核酸、実施形態 1 4 9 のベクター、または実施形態 1 5 0 の宿主細胞を投与する工程を含む、方法。

【0 1 9 3】

実施形態 1 5 5 . それを必要とする対象における、出血エピソードの頻度または程度を低下させる方法であって、対象に、有効量の実施形態 1 2 2 から 1 4 4 のいずれか 1 つの二重特異性分子、実施形態 1 4 5 のイムノコンジュゲート、実施形態 1 4 6 の組成物、実施形態 1 4 8 の核酸、実施形態 1 4 9 のベクター、または実施形態 1 5 0 の宿主細胞を投与する工程を含む、方法。

10

【0 1 9 4】

実施形態 1 5 6 . 対象が、第 V I I I 因子（「F V I I I」）に対して阻害剤を生じた、または生じる傾向を有する、実施形態 1 5 5 の方法。

【0 1 9 5】

実施形態 1 5 7 . F V I I I に対する阻害剤が、F V I I I に対する中和抗体である、実施形態 1 5 6 の方法。

【0 1 9 6】

実施形態 1 5 8 . 出血エピソードが、関節血症、筋肉の出血、口腔内出血、出血、筋肉への出血、口内出血、外傷、頭部外傷、胃腸管の出血、頭蓋内出血、腹部内出血、胸郭内出血、骨折、中枢神経系出血、咽頭後隙における出血、腹膜後腔における出血、腸腰筋鞘における出血、またはそれらの任意の組合せの結果である、実施形態 1 5 5 から 1 5 7 のいずれか 1 つの方法。

20

【0 1 9 7】

実施形態 1 5 9 . それを必要とする対象における、血液凝固障害を処置する方法であって、対象に、有効量の実施形態 1 2 2 から 1 4 4 のいずれか 1 つの二重特異性分子、実施形態 1 4 5 のイムノコンジュゲート、実施形態 1 4 6 の組成物、実施形態 1 4 8 の核酸、実施形態 1 4 9 のベクター、または実施形態 1 5 0 の宿主細胞を投与する工程を含む、方法。

【0 1 9 8】

実施形態 1 6 0 . 血液凝固障害が、血友病 A または血友病 B である、実施形態 1 5 9 の方法。

30

【0 1 9 9】

実施形態 1 6 1 . 対象がヒト対象である、実施形態 1 5 4 から 1 6 0 のいずれか 1 つの方法。

【0 2 0 0】

実施形態 1 6 2 . 対象が、F V I I I 補充療法を受けている最中か、またはこれを受けた、実施形態 1 5 4 から 1 6 0 のいずれか 1 つの方法。

【0 2 0 1】

実施形態 1 6 3 . 二重特異性分子が、血友病治療法と組み合わせて投与される、実施形態 1 5 4 から 1 6 2 のいずれか 1 つの方法。

40

【0 2 0 2】

実施形態 1 6 4 . 血友病治療法が F V I I I 補充療法である、実施形態 1 6 3 の方法。

【0 2 0 3】

実施形態 1 6 5 . 二重特異性分子が、血友病治療法の投与の前、その間またはその後に投与される、実施形態 1 6 3 または 1 6 4 の方法。

【0 2 0 4】

実施形態 1 6 6 . 二重特異性分子が、静脈内または皮下に投与される、実施形態 1 5 4 から 1 6 5 のいずれか 1 つの方法。

【0 2 0 5】

50

実施形態 167. 二重特異性分子の投与により、出血エピソードの出現、自発的出血エピソードまたは急性出血の頻度が低下する、実施形態 154 から 166 のいずれか 1 つの方法。

【0206】

実施形態 168. 二重特異性分子の投与により、年間出血率が 5%、10%、20%、30% または 50% 低下する、実施形態 167 の方法。

【0207】

実施形態 169. B I I B-9-1336 と同じエピトープに結合する、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0208】

実施形態 170. B I I B-9-1336 エピトープに重なるエピトープに結合する、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0209】

実施形態 171. F I X a の重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによる位置 (i) 91 と 101、(i i) 125 と 128、(i i i) 165 と 179 または (i v) 232 と 241 の間に位置する、少なくとも 1 つのアミノ酸を含むエピトープ領域に結合する、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0210】

実施形態 172. F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 および K241 のうちの少なくとも 1 つを含むエピトープに結合している抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0211】

実施形態 173. エピトープが、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 N93、R165、N178 および R233 を含む、実施形態 171 または 172 の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0212】

実施形態 174. エピトープが、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240 および K241 を含む、実施形態 171 から 173 の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0213】

実施形態 175. エピトープが、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 N100、K132、Y137、R170、T172、F174、T175、H185、E202 および G205 のうちの少なくとも 1 つを含まない、実施形態 171 から 174 の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0214】

実施形態 176. エピトープが、F I X a の重鎖の配列の、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 N100、K132、Y137、R170、T172、F174、T175、H185、E202 および G205 を含まない、実施形態 171 から 175 の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0215】

実施形態 177. F I X a の軽鎖中の少なくとも 1 つのアミノ酸残基（配列番号 756）に結合する、実施形態 171 から 176 の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0216】

実施形態 178. F I X a の軽鎖中のアミノ酸残基（配列番号 756）が、K100 である、実施形態 177 の抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分。

【0217】

10

20

30

40

50

実施形態179. エピトープが、FIXaへのFVIIaの結合部位に重なる、実施形態169から178のいずれか1つの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0218】

実施形態180. FIXaへの結合について、FVIIaと交差競合する、実施形態169から179のいずれか1つの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0219】

実施形態181. FVIIaのFIXaへの結合を遮断する、実施形態169から180の任意のいずれか1つの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0220】

実施形態182. FIXaに特異的に結合し、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VH CDR1は、表7中のVH CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR1からなる群から選択されるVH CDR1を含み；および／または

(ii) VH CDR2は、表7中のVH CDR2または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR2からなる群から選択されるVH CDR2を含み；および／または

(iii) VH CDR3は、表7中のVH CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVH CDR3からなる群から選択されるVH CDR3を含み；および／または (iv)

(v) VL CDR1は、表7中のVL CDR1または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR1からなる群から選択されるVL CDR1を含み；および／または

(vi) VL CDR2は、表7中のVL CDR2または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR2からなる群から選択されるVL CDR2を含み；および／または

(vii) VL CDR3は、表7中のVL CDR3または1つもしくは2つの変異を有するVL CDR3からなる群から選択されるVL CDR3を含む。

実施形態1から12のいずれか1つの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0221】

実施形態183. FIXaに特異的に結合し、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR3が、アミノ酸配列ARDX₁GGYAGYYGMDV（配列番号2196）を含み、X₁が、LまたはVである、実施形態182の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0222】

実施形態184. (i) VH CDR1が、アミノ酸配列FTFX₁SX₂XX₃MX₄（配列番号2194）を含み、X₁が、S、GまたはEであり、X₂が、YまたはFであり、X₃が、S、E、GまたはDであり、X₄が、N、V、AまたはTである；および／または

(ii) VH CDR2が、アミノ酸配列X₅ISX₆XX₇XX₈XX₉XX₁₀IYYADSVKG（配列番号2195）を含み、X₅が、S、A、YまたはGであり、X₆が、SまたはAであり、X₇が、S、AまたはGであり、X₈が、S、GまたはDであり、X₉が、S、TまたはGであり、X₁₀が、YまたはTである、実施形態183の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0223】

実施形態185. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VL CDR3が、アミノ酸配列QQYANFPYT（配列番号2168）を含む、実施形態182から184のいずれか1つの単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0224】

実施形態186. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VL CDR1が、アミノ酸配列QASQDIANYLN（配列番号2116）を含み；および／または

(ii) VL CDR2が、アミノ酸配列DASNLET（配列番号2142）を含む、実施形態185の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0225】

10

20

30

40

50

実施形態187. 配列番号2038~2047から選択されるVH CDR1、配列番号2064~2073から選択されるVH CDR2および配列番号2090~2099から選択されるVH CDR3を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびに／または配列番号2116~2125から選択されるVL CDR1、配列番号2142~2151から選択されるVL CDR2、および配列番号2168~2177から選択されるVL CDR3を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、実施形態182の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0226】

実施形態188. FIXaに特異的に結合し、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR3が、アミノ酸配列X₁RDVX₂GYAGX₃YGMDV（配列番号2198）を含み、X₁が、AまたはVであり、X₂が、GまたはSであり、X₃が、YまたはFである、実施形態182の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

10

【0227】

実施形態189. (i) VH CDR1が、アミノ酸配列FTFGSYDMN（配列番号2048）を含み；および／または

(ii) VH CDR2が、アミノ酸配列SISX₁X₂X₃SYIX₄YAX₅SVKG（配列番号2197）を含み、X₁が、SまたはDであり、X₂が、GまたはSであり、X₃が、EまたはAであり、X₄が、YまたはAであり、X₅が、EまたはDである、実施形態188の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

20

【0228】

実施形態190. FIXaに特異的に結合し、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VL CDR3が、アミノ酸配列X₁QYAX₂FPYT（配列番号2201）を含み、X₁が、QまたはSであり、X₂が、NまたはRである、実施形態182、188または189のいずれか1つの単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0229】

実施形態191. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VL CDR1が、アミノ酸配列X₁AX₂X₃X₄IX₅X₆YLN（配列番号2199）を含み、X₁が、Q、GまたはEであり、X₂が、SまたはNであり、X₃が、QまたはEであり、X₄が、DまたはYであり、X₅が、AまたはSであり、X₆が、NまたはDである；および／または

30

(ii) VL CDR2が、アミノ酸配列DAX₇NLX₈X₉（配列番号2200）であり、X₇が、SまたはAであり、X₈が、E、HまたはQであり、X₉が、TまたはYである、実施形態190の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0230】

実施形態192. 配列番号2048~2052から選択されるVH CDR1、配列番号2074~2078から選択されるVH CDR2および配列番号2100~2104から選択されるVH CDR3を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびに／または配列番号2126~2130から選択されるVL CDR1、配列番号2152~2156から選択されるVL CDR2、および配列番号2178~2182から選択されるVL CDR3を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、実施形態182の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

40

【0231】

実施形態193. FIXaに特異的に結合し、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR3が、アミノ酸配列ARDGPX₁X₂X₃DYYMDV（配列番号2204）を含み、X₁が、RまたはQであり、X₂が、V、D、LまたはEであり、X₃が、SまたはVである、実施形態182の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0232】

50

実施形態194. VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VH CDR1が、アミノ酸配列YTFX₁X₂YX₃MH（配列番号2202）を含み、X₁が、TまたはHであり、X₂が、S、GまたはHであり、X₃が、YまたはPである；および／または

(ii) VH CDR2が、アミノ酸配列X₄INPSX₅GX₆TX₇YAQKFQG（配列番号2203）を含み、X₄が、IまたはSであり、X₅が、GまたはRであり、X₆が、SまたはRであり、X₇が、SまたはEである、実施形態193の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0233】

実施形態195. FIXaに特異的に結合し、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、VL CDR3が、アミノ酸配列QQRDNPFT（配列番号2116）を含む、実施形態182、193または194のいずれか1つの単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0234】

実施形態196. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VL CDR1が、アミノ酸配列RASQSVSSYLA（配列番号2116）を含み；および／または

(ii) VL CDR2が、アミノ酸配列DASNRAAT（配列番号2116）を含む、実施形態195の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0235】

実施形態197. 配列番号2053～2057から選択されるVH CDR1、配列番号2079～2083から選択されるVH CDR2および配列番号2105～2109から選択されるVH CDR3を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびに／または配列番号2131～2135から選択されるVL CDR1、配列番号2157～2161から選択されるVL CDR2、配列番号2183～2187から選択されるVL CDR3を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、実施形態182の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0236】

実施形態198. FIXaに特異的に結合し、VH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびにVL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VH CDR3が、アミノ酸配列ARDKYQDYSX₁DI（配列番号2207）を含み、X₁が、FまたはVである、実施形態182の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0237】

実施形態199. VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VH CDR1が、アミノ酸配列GSIX₁SX₂X₃YX₄WX₅（配列番号2205）を含み、X₁が、SまたはAであり、X₂が、S、T、GまたはVであり、X₃が、SまたはAであり、X₄が、YまたはAであり、X₅が、G、V、NまたはSである；および／または

(ii) VH CDR2が、アミノ酸配列X₆IX₇X₈X₉GX₁₀TX₁₁YNPSLK S（配列番号2206）を含み、X₆が、SまたはYであり、X₇が、S、Y、R、TまたはQであり、X₈が、Y、G、PまたはAであり、X₉が、SまたはQであり、X₁₀が、SまたはKであり、X₁₁が、YまたはQである、実施形態198の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0238】

実施形態200. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VL CDR3が、アミノ酸配列QQANFLPFT（配列番号2188）を含む、実施形態182、198または199の単離された抗FIXa抗体。

【0239】

実施形態201. VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VL CDR1が、アミノ酸配列RASQGIDSWLA（配列番号2136）を

10

20

30

40

50

含み；および／または

(i i) VL CDR2が、アミノ酸配列AASSLQS（配列番号2162）を含む、実施形態200の単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0240】

実施形態202． 配列番号2058～2063から選択されるVH CDR1、配列番号2084～2089から選択されるVH CDR2および配列番号2110～2115から選択されるVH CDR3を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3、ならびに／または配列番号2136～2141から選択されるVL CDR1、配列番号2162～2167から選択されるVL CDR2、および配列番号2188～2193から選択されるVL CDR3を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3を含む、実施形態182の抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

10

【0241】

実施形態203． VHおよびVLを含み、

(i) VHが、配列番号1935、1939、1943、1947、1951、1955、1959、1963、1967、1971、1975、1979、1983、1987、1991、1995、1999、2003、2007、2011、2015、2019、2023、2027、2031および2035からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含み；および／または

20

(i i) VLが、配列番号1937、1941、1945、1949、1953、1957、1961、1965、1969、1973、1977、1981、1985、1989、1993、1997、2001、2005、2009、2013、2017、2021、2025、2029、2033および2037からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む、実施形態182から202のいずれか1つの抗FIXa抗体またはその抗原結合部分。

【0242】

実施形態204． VHおよびVLを含み、

30

(a 1) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1935および1937（BIIB-9-3595）を含み；

(a 2) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1939および1941（BIIB-9-3601）を含み；

(a 3) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1943および1945（BIIB-9-3604）を含み；

(a 4) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1947および1949（BIIB-9-3617）を含み；

(a 5) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1951および1953（BIIB-9-3618）を含み；

40

(a 6) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1955および1957（BIIB-9-3621）を含み；

(a 7) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1959および1961（BIIB-9-3647）を含み；

(a 8) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1963および1965（BIIB-9-3649）を含み；

(a 9) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1967および1969（BIIB-9-3650）を含み；

(a 10) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1971および1973（BIIB-9-3654）を含み；

50

(a 1 1) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1 9 7 5および1 9 7 7 (B I I B-9-3 7 5 3)を含み；
(a 1 2) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1 9 7 9および1 9 8 1 (B I I B-9-3 7 5 4)を含み；
(a 1 3) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1 9 8 3および1 9 8 5 (B I I B-9-3 7 5 6)を含み；
(a 1 4) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1 9 8 7および1 9 8 9 (B I I B-9-3 7 6 4)を含み；
(a 1 5) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1 9 9 1および1 9 9 3 (B I I B-9-3 7 6 6)を含み；
(a 1 6) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1 9 9 5および1 9 9 7 (B I I B-9-3 7 0 7)を含み；
(a 1 7) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号1 9 9 9および2 0 0 1 (B I I B-9-3 7 0 9)を含み；
(a 1 8) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 0 3および2 0 0 5 (B I I B-9-3 7 2 0)を含み；
(a 1 9) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 0 7および2 0 0 9 (B I I B-9-3 7 2 7)を含み；
(a 2 0) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 1 1および2 0 1 3 (B I I B-9-3 7 4 5)を含み；
(a 2 1) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 1 5および2 0 1 7 (B I I B-9-3 7 8 0)を含み；
(a 2 2) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 1 9および2 0 2 1 (B I I B-9-3 6 7 5)を含み；
(a 2 3) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 2 3および2 0 2 5 (B I I B-9-3 6 8 1)を含み；
(a 2 4) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 2 7および2 0 2 9 (B I I B-9-3 6 8 4)を含み；
(a 2 5) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 3 1および2 0 3 3 (B I I B-9-3 6 9 8)を含み；または
(a 2 6) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 3 5および2 0 3 7 (B I I B-9-3 7 0 4)を含む、実施形態1 8 2から2 0 3のいずれか1つの抗F I X a抗体またはその抗原結合部分。

【図面の簡単な説明】

【0 2 4 3】

【図1 A】活性部位に結合している擬似基質を含むおよび含まない(F I X a + E G R - C M K) (それぞれ、遊離F I X aおよびF I X a - S M)、F I Xチモーゲンおよび活性化F I Xのドメイン構成の概略図である。

【図1 B】活性部位に結合している擬似基質を含むおよび含まない(F X a + E G R - C M K)、F I Xチモーゲンおよび活性化F I Xのドメイン構成の概略図である。この概略図では、H Cは、F I X、F I X a、F XまたはF X aの重鎖である。L Cは、F I X、F I X a、F XまたはF X aの軽鎖である。

【図2】本明細書に記載されるある種の実施形態に関する、抗体生成、抗体の特徴付けおよび機能的特徴付けの概略図である。

【図3-1】図3 A~Dは、図2に記載される抗体生成法により発見された、本明細書に開示される9 5種の抗F I X抗体を記した表である。抗体のV HおよびV Lの両方に関する、生殖系、C D R長さ、C D Rアミノ酸配列および配列番号が提示される。V HおよびV Lの全配列が、表4に提示される。各C D R配列の配列番号は、表4に示される。図3 A~3 Cは、F I Xチモーゲン(例えば、活性化不能型F I X)と比較した、活性化凝固第I X因子(F I X a)に優先的に結合する抗体を表す(例えば、遊離F I X a、および

10

20

30

40

50

／またはEGRーもしくはLTR-CMK (FIXa-SM) によって共有結合により修飾されたFIXa)。特に、図3Aは、遊離FIXaまたはFIXチモーゲン（例えば、活性化不能型FIX）（クラスI）と比較した、FIXa-SMに優先的に結合した抗体を列挙している。図3Bは、FIXa-SMまたはFIXチモーゲンと比較した、遊離FIXaに優先的に結合する抗体を列挙している（例えば、活性化不能型FIX）（クラスII）。図3Cは、FIXa-SMまたは遊離FIXaのどちらか一方に結合しているが、FIXチモーゲンにそれほど結合しない抗体を列挙している（例えば、活性化不能型FIX）（クラスIII）。図3Dは、遊離FIXaまたはFIXa-SMと比較して、FIXチモーゲン（例えば、活性化不能型FIX）に優先的に結合する抗体を列挙している（クラスIV）。

10

【図3-2】図3-1の続き。

【図3-3】図3-2の続き。

【図3-4】図3-3の続き。

【図4A】表示抗原、FIXチモーゲン（例えば、活性化不能型FIX）（Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT、米国）またはFIXa（Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT、米国）に対するセンサーに結合したIgGのバイオレイヤー干渉法（BLI）測定による結合を示す図である。各抗体の極大BLI応答（nm）は、y軸にプロットされている。

【図4B】表示抗原、FIXチモーゲン（例えば、活性化不能型FIX）（Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT、米国）またはFIXa（Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT、米国）に対するセンサーに結合したIgGのバイオレイヤー干渉法（BLI）測定による結合を示す図である。各抗体の極大BLI応答（nm）は、y軸にプロットされている。

20

【図5】ForteBioデータ解析9.0ソフトウェアに提供されている1:1当てはめアルゴリズムによって決定した、列挙されている抗体の各々に関する遊離FIXaへの見かけの一価親和性値（ K_D ）を提示している表である。

【図6-1】図6A～6Eは、表示抗原にセンサーが結合したIgGのBLIによる結合の測定値を示すグラフである（遊離FIXaまたはFIXチモーゲン（例えば、活性化不能型FIX））。図6Aは、抗体BII B-9-484（VH：配列番号31；VL：配列番号221）の結合の測定値を示している。図6Bは、抗体BII B-9-440（VH：配列番号19；VL：配列番号209）の結合の測定値を示している。図6Cは、抗体BII B-9-882（VH：配列番号115；VL：配列番号301）の結合の測定値を示している。図6Dは、抗体BII B-9-460（VH：配列番号23；VL：配列番号213）の結合の測定値を示している。図6Eは、抗体BII B-9-433（VH：配列番号127；VL：配列番号313）の結合の測定値を示している。これらのプロットは、時間の関数として結合および解離に関するBLI応答（nm）を示す。

30

【図6-2】図6-1の続き。

【図6-3】図6-2の続き。

【図6-4】図6-3の続き。

【図6-5】図6-4の続き。

40

【図6-6】図6Fは、ForteBioデータ解析9.0ソフトウェアに提供されている1:1当てはめアルゴリズムによって決定した、図6A～6Eに記載される、列挙されている抗体（すなわち、BII B-9-484、BII B-9-440、BII B-9-882、BII B-9-460およびBII B-9-433）のそれぞれに関して、それぞれ、FIXチモーゲン（例えば、活性化不能型FIX）および遊離FIXaに対する見かけの一価親和性（ K_D ）の表を記している。

【図7】表示抗原、遊離FIXa（Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT、米国）またはFIXa-SM（例

50

例えば、FIXa+EGR-CMK (Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, 米国)) にセンサーが結合したIgGのBLIによる抗体の測定値を示すグラフである。各抗体の極大BLI応答 (nm) は、y軸にプロットされている。

【図8-1】図8A~8Eは、表示した抗原 (FIXa-SM、例えば、FIXa+EGF-CMKおよび遊離FIXa) にセンサーが結合したIgGのBLIによる結合の測定値を示すグラフである。図8Aは、抗体BII B-9-484 (VH: 配列番号31; VL: 配列番号221) の結合の測定値を示している。図8Bは、抗体BII B-9-440 (VH: 配列番号19; VL: 配列番号209) の結合の測定値を示している。図8Cは、抗体BII B-9-882 (VH: 配列番号115; VL: 配列番号301) の結合の測定値を示している。図8Dは、抗体BII B-9-460 (VH: 配列番号23; VL: 配列番号213) の結合の測定値を示している。図8Eは、抗体BII B-9-433 (VH: 配列番号127; VL: 配列番号313) の結合の測定値を示している。これらの示されたプロットは、時間の関数として結合および解離に関するBLI応答 (nm) を示す。

【図8-2】図8-1の続き。

【図8-3】図8-2の続き。

【図8-4】図8-3の続き。

【図8-5】図8-4の続き。

【図8-6】図8Fは、ForteBioデータ解析9.0ソフトウェアに提供されている1:1当てはめアルゴリズムによって決定した、列挙されている抗体 (すなわち、BII B-9-484、BII B-9-440、BII B-9-882、BII B-9-460およびBII B-9-433) のそれぞれに関して、(i) 遊離FIXaまたは(ii) FIXa-SM (例えば、FIXa+EGR-CMK) に対する見かけの一価親和性 (K_D) の表である。

【図9-1】図9A~9Dは、時間の関数としての、表示した抗原であるFIXn (活性化不能型FIX)、遊離FIXaまたはFIXa-SM (例えば、FIXa+EGR-CMK) (すべて、Haematologic Technologies, Inc., Essex Junction, VT, 米国から取得) にセンサーが結合した列挙されているIgGのBLIによる結合の測定値を表示するグラフである。極大BLI応答 (nm) は、各センサーグラムに提示される。図9Aは、クラスI (図3A)、例えば、抗体BII B-9-484および抗体BII B-9-460 (VH: 配列番号23; VL: 配列番号213) における代表的な抗体の結合の測定値を示している。図9Bは、クラスII (図3B)、例えば、抗体BII B-9-416 (VH: 配列番号93; VL: 配列番号279) および抗体BII B-9-885 (VH: 配列番号97; VL: 配列番号283) における代表的な抗体の結合の測定値を示している。図9Cは、クラスIII (図3C)、例えば、抗体BII B-9-1287 (VH: 配列番号181; VL: 配列番号367) における代表的な抗体の結合の測定値を示している。図9Dは、クラスIV (図3D)、例えば、抗体BII B-9-397 (VH: 配列番号183; VL: 配列番号369) における代表的な抗体の結合の測定値を示している。

【図9-2】図9-1の続き。

【図9-3】図9-2の続き。

【図9-4】図9-3の続き。

【図10】BLI結合アッセイによって決定された、抗原結合プロファイルに基づく、その帰属されたクラスと共に、本明細書に開示される95種の抗体を示す表である。抗体は、本実施例において定義したアッセイパラメーターを使用して、1つの抗体が別の抗体に対して0.1以上のBLI応答の差異を示した場合にクラスに帰属した。クラスIの抗体は、図3A中の抗体に相当する。クラスIIの抗体は、図3B中の抗体に相当する。クラスIIIの抗体は、図3C中の抗体に相当する。クラスIVの抗体は、図3D中の抗体に相当する。

【図11】AC-SINSによる自己相互作用に対する傾向をスクリーニングすることにより決定した、各表示抗体の極大波長（nm）を一覧表示した表である。540nmの閾値は、内部対照に基づいて設定されたものであり、閾値を超えている抗体は、黒色で影を付けている（自己相互作用の可能性を示す）。

【図12-1】図12A～12Cは、抗体生成法により発見した、本明細書に開示される94種の抗体を一覧表示した表である。94種の抗体のそれぞれのVHおよびVLの両方に関する、生殖系、CDR長さ、CDRアミノ酸配列および配列番号が提示される。各抗体の完全VHおよびVL配列が表4に示される。図12Aおよび12Bは、活性化凝固因子FX（FXa）（例えば、EGR-またはLTR-CMKによって共有結合により修飾されたFXa（FXa-SM））と比べた、FXチモーゲン（例えば、活性化不能型FX）に優先的に結合する抗体（クラスV）を示している。図12Cは、FXチモーゲン（例えば、活性化不能型FX）（例えば、EGR-またはLTR-CMKによって共有結合により修飾されたFXa）と比較した、活性化凝固因子FX（FXa）に優先的に結合する抗体を表す（クラスVI）。

【図12-2】図12-1の続き。

【図12-3】図12-2の続き。

【図13A】表示抗原、FXチモーゲンまたはFXa-SM（例えば、FXa+EGR-CMK）にセンサーが結合したIgGのBLIによる結合の測定値を示すグラフである。各抗体の極大BLI応答（nm）は、y軸にプロットされている。

【図13B】表示抗原、FXチモーゲンまたはFXa-SM（例えば、FXa+EGR-CMK）にセンサーが結合したIgGのBLIによる結合の測定値を示すグラフである。各抗体の極大BLI応答（nm）は、y軸にプロットされている。

【図14】ForteBioデータ解析9.0ソフトウェアに提供されている1:1当てはめアルゴリズムによって決定した、列挙されている抗体の各々に関するFXチモーゲンへの見かけの一価親和性値（ K_D ）をMで示す表である。

【図15】AC-SINSによる自己相互作用に対する傾向をスクリーニングすることにより決定した、各表示抗体の極大波長（nm）を一覧表示した表である。540nmである閾値は、内部対照に基づいて設定したものである。閾値を超えた抗体は、黒色で影が付けられており、これは、自己相互作用がある可能性を示す。

【図16-1】図16A～16Dは、発色第Xa因子生成アッセイにおける、FVIIa様機能を置き換える能力を有すると特定した202種の二重特異性抗体を示すグラフである。202種の二重特異性抗体を、4つの群、および4つの対応する部分図に分ける。図16Aは、二重特異性抗体（202種のうちの1～51）の第1の群に関するFXa発色性基質の切断速度を示している。図16Bは、二重特異性抗体（202種のうちの52～102）の第2の群に関するFXa発色性基質の切断速度を示している。図16Cは、二重特異性抗体（202種のうちの103～152）の第3の群に関するFXa発色性基質の切断速度を示している。図16Dは、二重特異性抗体（202種のうちの153～202）の第4の群に関するFXa発色性基質の切断速度を示している。各場合において、二重特異性抗体の非存在下での平均ベースライン速度が、破線によって示されている。

【図16-2】図16-1の続き。

【図16-3】図16-2の続き。

【図16-4】図16-3の続き。

【図17】IgG4フォーマットにおける二重特異性抗体のサブセットに関するFXa発色性基質の切断速度を示すグラフである。二重特異性抗体の非存在下での平均ベースライン速度が、破線によって示されている。

【図18】3種の代表的な二重特異性抗体の存在下での、FXa発色性基質の切断速度を例示しているグラフである。ベースライン対照（抗体はこの反応混合物に添加しなかった）と比較すると、BII B-9-484/BII B-12-915、BII B-9-619/BII B-12-925およびBII B-9-578/BII B-12-917は、経時的にODの増加により示される通り、FXa発色性基質の切断速度を向上させるこ

10

20

30

40

50

とが可能であった。

【図19】FVⅡⅡⅡ欠乏血漿での一段階凝固アッセイにおける（凝固時間の低下により示される）、BⅡⅡB-9-484／BⅡⅡB-12-917、BⅡⅡB-9-484／BⅡⅡB-12-915およびBⅡⅡB-9-484／BⅡⅡB-12-1306が、FVⅡⅡⅡaの機能に置き換わる能力を例示しているグラフである。比較のため、二重特異性抗体のないFVⅡⅡⅡ欠乏血漿を示している。

【図20】FVⅡⅡⅡ欠乏血漿での一段階凝固アッセイにおける、二重特異性抗体であるBⅡⅡB-9-484／BⅡⅡB-12-917がFVⅡⅡⅡaの機能を置き換える能力が、二重特異性フォーマットに依存することを示すグラフである。ホモ二量体BⅡⅡB-9-484、ホモ二量体BⅡⅡB-12-917、およびこの2種のホモ二量体の混合物は、FVⅡⅡⅡa様機能を置き換えることができなかった。比較のため、抗体のないFVⅡⅡⅡ欠乏血漿を示す。

10

【図21】ディップアンドリードストレプトアビジンバイオセンサーを使用する、表示した二重特異性抗体への各標的抗原の共結合を評価するためのBLⅡ結合アッセイを示すグラフである。センサーグラムは、時間の関数としてのBLⅡ応答（nm）をプロットしたものであり、実験の各段階は、黒色の垂直線により分けている。特定の段階における応答の増加は、タンパク質のローディングを示す。

【図22A】BⅡⅡB-9-484および2種の親和性成熟娘であるBⅡⅡB-9-1335およびBⅡⅡB-9-1336のCDR配列を列挙している。BⅡⅡB-9-484、BⅡⅡB-9-1335、BⅡⅡB-9-1336のVHセグメントのMAFFT（v7.205）による、CLUSTALフォーマット多重配列アライメントが提示される。アミノ酸保存の程度は、このアライメントの上（「*」＝同一；「:」＝強力に保存；「.」＝保存に乏しい）、およびこのアライメントの下に示される。VHおよびVL CDRには下線が引かれている。VH-CDR1より前の配列は、フレームワーク領域（FR）1である；VH-CDR1より後およびVH-CDR2より前の配列は、FR2である；VH-CDR2より後およびVH-CDR3より前は、FR3である；VH-CDR3より後の配列は、FR4である。VL-CDR1より前の配列は、フレームワーク領域（FR）1である；VL-CDR1より後およびVH-CDR2より前の配列は、FR2である；VL-CDR2より後およびVL-CDR3より前の配列は、FR3である；VL-CDR3より後の配列は、FR4である。

20

30

【図22B】それぞれ、BⅡⅡB-9-484、BⅡⅡB-9-1335およびBⅡⅡB-9-1336への遊離FIXaのBLⅡ結合プロファイルを示すグラフである。

【図22C】それぞれ、BⅡⅡB-9-484、BⅡⅡB-9-1335およびBⅡⅡB-9-1336への遊離FIXaのBLⅡ結合プロファイルを示すグラフである。

【図22D】それぞれ、BⅡⅡB-9-484、BⅡⅡB-9-1335およびBⅡⅡB-9-1336への遊離FIXaのBLⅡ結合プロファイルを示すグラフである。

【図23】一段階凝固アッセイにおいて、FVⅡⅡⅡa様活性による二重特異性抗体に関連する、抗FIXaのアームの親和性の向上により一層高い活性がもたらされることを示すグラフである。この例は、上のプロットで例示されており、この場合、親和性の高い抗FIXaのアーム（BⅡⅡB-9-1335／BⅡⅡB-12-917およびBⅡⅡB-9-1336／BⅡⅡB-12-917）を有する二重特異性抗体は、親和性の低い抗FIXaのアーム（BⅡⅡB-9-484／BⅡⅡB-12-917）を有する二重特異性抗体と比べて、凝固時間がさらに低下することを示している。

40

【図24A】FIXチモーゲン、活性化FIX、FXチモーゲンおよび活性化FX（すなわち、それぞれ、1 μM、1 μM、1 μMおよび1 μM）と同一の二重特異性抗体（「エミシズマブバイオシミラー」）であるエミシズマブ（ACE910）配列の結合親和性を示す図である。

【図24B】FIXチモーゲン、活性化FIX、FXチモーゲンおよび活性化FX（すなわち、それぞれ、8 nM、2 nM、20 nMおよび未検出）に対する二重特異性分子（BS-027125）の結合親和性を示す図である。

50

【図25】様々な濃度（IU/mLまたは μ M）にわたる、FVIIII（逆三角形）、BS-025 FIXaホモ二量体（大きなダイヤモンド）、BS-027 FXホモ二量体（小さいダイヤモンド）、BS-027025ホモ二量体混合物（三角形）およびBS-027025二重特異性（正方形）の凝固時間（秒）を示すグラフである。

【図26】BS-027125（正方形）、BS-027125 FIIII（三角形）およびBS-027125 FXホモ二量体（円形）によるFVIIII活性（FVIIII当量%）を示すグラフである。FVIIII活性は、一段階凝固アッセイによって測定した。

【図27】発色第Xa因子（FXa）生成アッセイにより測定した、rFVIIII（大きい円形）、BS-027125（正方形）、BS-027125 FIIII（三角形）、BS-027125 FXホモ二量体（逆三角形）およびBS-027125（PLなし）（小さい円形）による、nMでのFXaの生成を示すグラフである。

【図28A】BS-027125のトロンビン生成アッセイの結果を示している。左側のパネルは、時間のずれ（分）を示し、右側のパネルは、ピークを示している。

【図28B】rFVIIII（左側パネル）およびBS-027125（右側パネル）により生成したトロンビンの量を示すグラフである。

【図29】PC/PS（80%/20%）もしくはPC/PE/PS（40%/40%/20%）リン脂質ベシクルのどちらかを用いて、rFVIIII、エミシズマブバイオシミラーまたはBS-027125の存在下で生成したnMでのFXa（上部パネル）、およびPC/PSリン脂質ベシクルに対するPC/PE/PSにより分布される活性の倍率変化（下部パネル）を示すグラフである。

【図30】rFVIIII、エミシズマブバイオシミラーおよびBS-027125の存在下での、PC/PE/PSリン脂質上でのトロンビン生成アッセイの結果を示すグラフである。上部パネルは、時間のずれ（分間）を示す；中間パネルは、ピークトロンビン（nM）を示す；下側パネルは、内因性トロンビンの可能性（ETP）（nM*分間）を示す。

【図31-1】図31A、31B、31Cおよび31Dは、バイオレイヤー干渉法によって決定した、互いに対する47種の異なる抗FIXa抗体のエピトープマッピングを示すグラフである。図31Aおよび図31Bは、それぞれ、非競合的および競合的結合剤に関する、八重プロファイルを示している。図31Cは、試験した47×47の相互作用、および抗体対が、競合的結合または非競合的結合をもたらすかどうかをまとめたものである。ダークグレーの正方形は、交差遮断する抗体対を示しており、これらの抗体は、同じピンに収まることを示している。中間グレーの正方形は、交差遮断しない抗体対を示しており、これらの抗体は、異なるピンに収まることを示している。白色の正方形は、一方向の対立を示しており、ライトグレーの正方形は、データを解析することができなかった抗体を示している。図31Dは、図31Cで決定した、マッピングネットワークのノード解析を示している。2種の抗体がこのマップ上で近づくほど、それらのマッピングプロファイルは一層似てくる。

【図31-2】図31-1の続き。

【図31-3】図31-2の続き。

【図32】図32Aは、バイオレイヤー干渉法を使用してカルシウムの存在下および非存在下における、BIIIB-9-484のFIXaへの結合プロファイルを示すグラフである。破線は、結合期の終わりおよび解離期の開始を示している。図32Bは、バイオレイヤー干渉法を使用してカルシウムの存在下および非存在下における、BIIIB-9-1336のFIXaへの結合プロファイルを示すグラフである。破線は、結合期の終了および解離期の開始を示している。

【図33A】FIXa（250nM）単独による、または濃度の向上した2種の異なる抗FIXa抗体（BIIIB-9-1336およびBIIIB-9-579）または抗FX抗体対照（BIIIB-12-917）の存在下での基質切断の速度を示すグラフである。BIIIB-9-1336は、二価抗体のホモ二量体（「BIIIB-9-1336」）として、アームが1つの抗体（「1アームBIIIB-9-1336」）として、およびBIIIB-

12-917との二重特異性構成（「B I I B-9-1336 / B I I B-12-917」）で試験した。基質切断の速度は、mOD / 分で表し、抗体の増加量は、F I X a-A b複合体の濃度（nM）に関して表している。

【図33B】B I I B-9-484、B I I B-9-1336、B I I B-9-619およびB I I B-9-578抗体のパネルの存在下で、500 nMのF I X aの場合に観察された、F I X aアミド分解活性の向上倍率を示すグラフである。

【図33C】飽和量のB I I B-9-1336の存在下または非存在下での、様々な基質濃度にわたる、F I X aによる基質切断の速度を示すグラフである。

【図33D】B I I B-9-1336の存在下、および非存在下でのF I X aの場合のK_MおよびV_{max}を示すグラフである。

10

【図34】図34Aおよび図34Bは、抗F I X a抗体の存在下または非存在下での、F I X aのA T I I I阻害の速度を示すグラフである。図34Aは、A T I I I-F I X a複合体に対応する、75 kDaのバンドの外観を示す図である。複合体形成の速度は、F I X aのA T I I I阻害を示しており、B I I B-9-1335およびB I I B-9-1336の存在下で向上している。図34Bは、様々な時間点で定量してグラフにした、A T I I I-F I X a複合体形成のバンド強度を示すグラフである。

【図35】2つの方向で示されている、F I X aのE G F 2およびセリンプロテアーゼドメインとの複合体における、B I I B-9-1336のF a b領域の結晶構造の描写図である。

【図36】表面にマッピングされている、B I I B-9-1336（1336エピトープ）およびF V I I I a（F V I I I aエピトープ）のエピトープとの表面描写におけるF I X aのセリンプロテアーゼドメインを示す図である。F I X a上のB I I B-9-1336エピトープおよびF I X a上のF V I I I aエピトープが、黒色で色づけされている。2つのエピトープの間で共有されている残基は、白色で輪郭線が描かれている。

20

【図37】B I I B-9-1336およびF V I I I aエピトープを構成しており、図36で強調した残基に対応する、F I X a重鎖中の特定のアミノ酸残基を一覧表示している。2つのエピトープの間で共有されている残基は、下線および太字で示されている。残基は、公表されている報告書と一致していないので、括弧内に示されている残基は、図36に示されていない。アミノ酸残基の番号付けは、キモトリプシノーゲン番号付けに基づく。B I I B-9-1336はまた、F I X aの軽鎖中の1つの残基に接触しており、アスタリスクにより示している。F V I I I aの場合の軽鎖の接触は、一覧表示していない。

30

【図38A】野生型第X因子チモーゲン、野生型活性化F X、活性化ペプチド、チモーゲンF X欠乏活性化ペプチドおよびキメラF I X構築物を維持する活性化F Xを含めた、F XバリエーションのパネルへのB I I B-12-917の結合を示す図であり、F I X活性化ペプチドは、バイオレイヤー干渉法によって、F X活性化ペプチドにより置き換えられた。破線は、結合期の終了および解離期の開始を示している。

【図38B】上記のF Xバリエーションの各々の描写図である。+および-の記号は、B I I B-12-917が結合するかどうかを示している。これらのデータにより、B I I B-12-917のエピトープは、F Xの活性化ペプチド領域に存在していることが示される。

【発明を実施するための形態】

40

【0244】

本開示は、凝固因子の特定形態に優先的に結合する抗体を提供する。特に、本開示は、F I X（例えば、F I X aおよび第I X因子チモーゲン（F I X z））の存在下で、活性化第I X因子（F I X a）に優先的に結合する抗体およびその抗原結合部分）に特異的に結合する、抗体およびその抗原結合部分を提供する。本開示はまた、F X zおよびF X aの存在下で、F X（F Xチモーゲン（F X z））に特異的かつ優先的に結合する抗体およびその抗原結合部分を提供する。

【0245】

同様に、本明細書に開示される抗F I X抗体またはその抗原結合部分のいずれか1つ、および本明細書に開示される抗F X抗体またはその抗原結合部分のいずれか1つを含む二

50

重特異性分子（例えば、抗体）が提供される。これらの二重特異性抗体は、F I XおよびF Xに同時に結合して、凝固第V I I I a因子の機能を擬似することができる。

【0246】

本開示はまた、例えば、結合性分子、例えば本明細書に開示される抗体（例えば、医薬品または診断用組成物）、本明細書に開示される結合性分子をコードする核酸およびペクター、本明細書に開示される結合性分子をコードする核酸を含む細胞を含む組成物、作製方法、処置および診断の方法、イムノコンジュゲートならびにキットを提供する。

【0247】

本明細書において提示されている見出しは、様々な態様または本開示の態様の限定ではなく、これらは、全体として、本明細書を参照することによって定義することができる。したがって、直下に定義されている用語は、その全体が参照により本明細書に十分に定義されている。本発明を詳細に記載する前に、本発明は、特定の組成物または方法工程に制限されず、したがって、様々となり得ることを理解されたい。

【0248】

I. 定義

本開示を一層容易に理解することができるために、ある用語を最初に定義する。本出願において使用される通り、本明細書において特に明示的に提示している場合を除き、以下の用語の各々は、以下に説明されている意味を有するものとする。さらなる定義は、本出願全体にわたり説明されている。

【0249】

本発明は、グループの正確に1つの構成要素が、所与の生成物または方法に存在する、それらに使用される、またはそうでない場合、それらに関連している実施形態を含む。本発明は、そのグループの構成要素の1つ超またはすべてが、所与の生成物または方法に存在する、それらに使用される、またはそうでない場合、それらに関連している実施形態を含む。

【0250】

本明細書及び添付の特許請求の範囲では、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が特に明白に示さない限り、複数の指示物を含む。用語「a」（または「an」）、および用語「1つまたはそれ以上の」、および「少なくとも1つの」は、本明細書において互換的に使用することができる。ある種の態様では、用語「a」または「an」は、「単一の」を意味する。他の態様では、用語「a」または「an」は、「2つまたはそれ以上」または「複数」を含む。

【0251】

さらに、「および／または」は、本明細書において使用されている場合、他のものを含んでまたは含まないで、2つの指定した特徴または構成要素の各々を具体的に開示しているとして見なされる。したがって、本明細書において「Aおよび／またはB」などの言い回しにおいて使用される用語「および／または」は、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」（単独）および「B」（単独）を含むことが意図されている。同様に、「A、Bおよび／またはC」などの言い回しで使用される用語「および／または」は、以下の態様：A、BおよびC；A、BまたはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；AおよびC；AおよびB；BおよびC；A（単独）；B（単独）；およびC（単独）の各々を包含することが意図されている。

【0252】

特に定義されない限り、本明細書において使用される技術的用語および科学的用語はすべて、この開示が関連する当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。例えば、Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology、Juo、Pei-Show、第2版、2002年、CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology、第3版、1999年、Academic Press；およびOxford Dictionary Of Biochemistry And Mo

10

20

30

40

50

l e c u l a r B i o l o g y, R e v i s e d, 2 0 0 0 年、O x f o r d U n i v e r s i t y P r e s s が、本開示において使用されている用語の多数の一般的な辞書を当業者に提示する。

【0253】

態様が、表現「含む (c o m p r i s i n g) 」と共に本明細書に記載される場合、「からなる」および／または「から実質的になる」に関して記載されている他の類似の態様も提示されている。

【0254】

単位、接頭語および記号は、それらの国際単位系 (S I) の許容される形態で表される。数値範囲は、この範囲を定義する数を含む。値の範囲が列挙されている場合、その範囲の列挙されている上限値と下限値との間に介在する各整数値およびその一部の各々が、このような値の間の各部分範囲と共に、具体的にやはり開示されていることが理解される。任意の範囲の上部値および下限値は、独立して、その範囲に含まれる、またはその範囲から除外され、一方の境界値が含まれる、どちらの境界値も含まれない、または両方の境界値が含まれる範囲のそれぞれが、本発明にやはり包含されている。値が、明示的に列挙されている場合、列挙されている値とほぼ同じ量または同じ量である値も本発明の範囲内にあることを理解されたい。組合せが開示されている場合、その組合せの要素の部分組合せの各々もまた、具体的に開示されており、本発明の範囲内にある。反対に、異なる要素または要素の群が個別に開示されている場合、それらの組合せも開示されている。本発明の任意の要素が、複数の代替物を有すると開示されている場合、各代替物が、単一で、または他の代替物と任意に組み合わせて含まれているそのような発明の例もまた、本発明により開示されている；発明の1つを超える要素は、このような排除を有することができ、このような排除を有する要素のすべての組合せが、本明細書により開示されている。

【0255】

ヌクレオチドは、それらの一般に許容されている単一の文字コードによって述べられる。特に示さない限り、核酸は、5' から 3' の向きに、左から右に記載される。ヌクレオチドは、本明細書において、I U P A C - I U B 生化学命名法委員会により推奨されている、その一般に公知の一文字記号により述べられる。したがって、A はアデニンを表し、C はシトシンを表し、G はグアニンを表し、T はチミンを表し、U はウラシルを表す。

【0256】

アミノ酸は、本明細書において、その一般的に公知の三文字記号、または I U P A C - I U B 生化学命名法委員会により推奨されている、その一文字記号のどちらかによって述べられる。特に示さない限り、アミノ酸配列は、アミノからカルボキシの向きに、左から右に記載される。

【0257】

約：用語「約」は、本明細書および特許請求の範囲の全体にわたり数値に関して使用されている場合、当業者が精通し、許容する精度の間隔を表す。一般に、精度のこのような間隔は±10%である。

【0258】

範囲が示されている場合、端点が含まれる。さらに、特に示さない限り、または文脈から、さらに当業者の理解から明白ではない限り、範囲として示されている値は、その文脈が明らかに別段の指定をしない限り、本発明の様々な実施形態において明記されている範囲内で、その範囲の下限値の単位の10分の1までの具体的な任意の値または部分範囲を想定することができる。

【0259】

組み合わせて投与される：本明細書で使用する場合、用語「組み合わせて投与される」、「組合せ投与」または「併用療法」は、2つ以上の薬剤、例えば、本明細書に開示される結合性分子および第2の薬剤は、同時に、または患者に及ぼす各薬剤の作用が重なり得る間隔内で、対象に投与されることを意味する。一部の実施形態では、それらの薬剤は、互いに約60、30、15、10、5または1分間内に投与される。一部の実施形態では、

10

20

30

40

50

薬剤の投与は、組合せ（例えば、相乗）作用が実現されるよう、一緒に十分に近い間隔が設けられる。

【0260】

親和性：用語「親和性」とは、抗原および結合性分子の平衡が、それらの結合によって形成される複合体の存在の方向にシフトするよう、結合性分子、例えば抗体が抗原に結合する程度を指す。したがって、抗原および結合性分子が、相対的に等しい濃度で組み合わせられた場合、高い親和性の結合性分子は、生じる複合体が高い濃度となる方向に平衡がシフトするよう、利用可能な抗原に結合することになる。結合性分子、例えば、本開示の抗体、または抗原結合断片、バリエーションまたはそれらの誘導体はまた、抗原に対するその結合親和性に関して、記載または指定されている。抗原に対する結合性分子、例えば抗体の親和性は、任意の好適な方法を使用して実験的に決定することができる（例えば、Berzofskyら、「Antibody-Antigen Interactions」、In Fundamental Immunology、Paul, W. E.、編、Raven Press: New York、N. Y.（1984年）；Kuby, Janis Immunology、W. H. Freeman and Company: New York、N. Y.（1992年）；および本明細書に記載される方法を参照されたい）。

10

【0261】

異なる条件（例えば、塩濃度、pH）下で測定した場合、特定の結合性分子-抗体の相互作用の測定される親和性は、様々となり得る。したがって、親和性および他の抗原結合パラメーター（例えば、 K_D 、 K_a 、 K_d ）の測定は、好ましくは、結合性分子および抗原、ならびに標準緩衝溶液の標準溶液を用いて行われる。

20

【0262】

結合性分子、例えば抗体に対する「高い親和性」とは、少なくとも約 1×10^7 リットル/モル、または少なくとも約 1×10^8 リットル/モル、または少なくとも約 1×10^9 リットル/モル、または少なくとも約 1×10^{10} リットル/モル、または少なくとも約 1×10^{11} リットル/モル、または少なくとも約 1×10^{12} リットル/モル、または少なくとも約 1×10^{13} リットル/モル、または少なくとも約 1×10^{14} リットル/モル、またはそれより高い平衡結合定数（ K_{aff} ）であることを指す。「高い親和性」結合は、抗体アイソタイプの場合、変わり得る。

30

【0263】

平衡解離定数である K_D は、抗体親和性を記載するためにやはり使用される用語であり、 K_{aff} の逆数である。 K_D は、 k_a に対する k_d （すなわち、 k_d/k_a ）の比から得られ、モル濃度（M）として表される。抗体の K_D 値は、当分野において十分に確立されている方法を使用して決定することができる。抗体の K_D を決定するための利用可能な方法としては、バイオレイヤー干渉法（BLI）アッセイ、表面プラズモン共鳴、Biacore（登録商標）システムなどのバイオセンサーシステムまたはフローサイトメトリー、およびスキッチャード解析が挙げられる。 K_D が使用される場合、抗体に対する「高い親和性」という用語は、約 1×10^{-7} M未満、または約 1×10^{-8} M未満、または約 1×10^{-9} M未満、または約 1×10^{-10} M未満、または約 1×10^{-11} M未満、または約 1×10^{-12} M未満、または約 1×10^{-13} M未満、または約 1×10^{-14} M未満、またはそれ未満の平衡解離定数（ K_D ）を指す。

40

【0264】

アミノ酸置換：用語「アミノ酸置換」とは、親中または基準配列（例えば、野生型配列）に存在するアミノ酸残基を、別のアミノ酸残基によって置き換えることを指す。アミノ酸は、例えば、化学ペプチド合成により、または当分野において公知の組換え方法により、親中または基準配列（例えば、野生型ポリペプチド配列）中で置換されている。したがって、「位置Xにおける置換」と言う場合、位置Xに存在するアミノ酸を代替アミノ酸残基により置換していることを指す。一部の態様では、置換パターンは、AnYという概要図に準拠して記載されており、この場合、Aは、n位に天然にまたは元々存在するアミノ

50

酸に対応する一文字コードであり、Yは、置換するアミノ酸残基である。他の態様では、置換パターンは、An(YZ)という概要図に準拠して記載され、この場合、Aは、n位に天然にまたは元々存在するアミノ酸を置き換えるアミノ酸残基に対応する一文字コードであり、YおよびZは、Aを置き換えることができる代替の置換アミノ酸残基である。

【0265】

本開示の文脈では、置換（それらが、アミノ酸置換と呼ばれる場合さえも）は、核酸レベルで行われる、すなわち、アミノ酸残基を代替アミノ酸残基により置き換えることは、第1のアミノ酸をコードするコドンで第2のアミノ酸をコードするコドンにより置き換えることにより行われる。

【0266】

親和性の成熟した：用語「親和性の成熟した」とは、親和性成熟すなわち、標的抗原に対する親和性の増大している結合性分子、例えば抗体を生成する過程を受けた結合性分子、例えば抗体を指す。したがって、親和性の成熟した抗体は、1つまたはそれ以上のそのCDRに1つまたはそれ以上の変質を有する抗体であって、そのような変質を有していない親抗体と比較して、抗原に対する抗体の親和性の改善をもたらす、上記の抗体のことである。例示的な親和性の成熟した抗体は、標的抗原に対して、ナノモル濃度での親和性を有しており、またはピコモル濃度の親和性さえ有すると予想される。

【0267】

本明細書に開示される本発明の様々な実施形態に従い、親和性の成熟した抗体を生成するため、当分野において利用可能な親和性成熟ライブラリーを製造および／または使用するいずれか1つまたはそれ以上の方法を使用することができる。例示的な親和性成熟方法には、ランダム変異誘発、細菌変異誘発株継代、部位特異的変異誘発、変異多発点標的化、最小限の変異誘発 (parsimonious mutagenesis)、抗体シャフリング、軽鎖シャフリング、重鎖シャフリング、CDR1および／またはCDR1の変異誘発が含まれ、本明細書に開示される本発明の様々な実施形態による方法および使用の実施に適合可能な親和性成熟ライブラリーを生成および使用する方法には、例えば、Prasslerら(2009年)；Immunotherapy、1巻(4号)、571～583頁；Sheedyら(2007年)、Biotechnol. Adv.、25巻(4号)、333～352頁；WO2012/009568；WO2009/036379；WO2010/105256；US2002/0177170；WO2003/074679に開示されているものが含まれ、これらはすべて、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。Marksら(1992年)、BioTechnology 10巻：779～783頁は、VHおよびVLDメインシャフリングによる親和性成熟を記載している。CDRおよび／またはフレームワーク残基のランダム変異誘発は、Barbasら(1994年) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91巻：3809～3813頁；Schierら(1995年) Gene 169巻：147～155頁；Yeltonら(1995年) J. Immunol. 155巻：1994～2004頁；Jacksonら(1995年) J. Immunol. 154巻(7号)：3310～9頁；およびHawkinsら(1992年) J. Mol. Biol. 226巻：889～896頁により記載されている。活性を増強するアミノ酸残基による選択的変異誘発位置、接触または超変異位置における変異は、米国特許第6,914,128号に記載される。

【0268】

動物：本明細書で使用する場合、用語「動物」とは、動物界の任意のメンバーを指す。一部の実施形態では、「動物」は、任意の发育段階のヒトを指す。一部の実施形態では、「動物」は、任意の发育段階の非ヒト動物を指す。ある種の実施形態では、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、ヒツジ、ウシ、霊長類またはブタ）である。一部の実施形態では、動物は、以下に限定されないが、哺乳動物、鳥、爬虫類、両生動物、魚および蠕虫を含む。一部の実施形態では、動物は、トランスジェニック動物、遺伝子操作された動物またはクローンである。

【0269】

抗体：用語「抗体」および「免疫グロブリン」（「Ig」と略す）は、本明細書において互換的に使用され、特定の抗原に特異的に結合する、または特定の抗原と免疫学的に反応性を示す、少なくとも1つの免疫グロブリンドメインを含む分子を指す。この用語は、全抗体および任意の抗原結合部分、またはそれらの一本鎖、およびそれらの組合せ（例えば、二重特異性抗体）を含む。

【0270】

典型的な抗体は、ジスルフィド結合によって相互連結されている少なくとも2つの重鎖（「HC」）および2つの軽鎖（「L」）を含む。

【0271】

「重鎖」はそれぞれ、「重鎖可変領域」（本明細書において「VH」と略される）および「重鎖定常領域」（本明細書において「CH」と略される）からなる。非修飾抗体中の重鎖定常領域は、3つの定数ドメインであるCH1、CH2およびCH3からなる。

【0272】

「軽鎖」はそれぞれ、「軽鎖可変領域」（本明細書において「VL」と略される）および「軽鎖定常領域」からなる。非修飾抗体中の軽鎖定常領域は、1つの定常ドメイン「CL」からなる。VHおよびVL領域は、相補性決定領域（「CDR」と称される超可変領域、より多くが保存されている領域で分散した領域、「フレームワーク領域」（「FW」と称される領域にさらに小さく分類される。

【0273】

VHおよびVLはそれぞれ、以下の順序：FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3、FW4で、アミノ末端からカルボキシ末端まで並んだ、3つのCDRおよび4つのFWからなる。本開示は、VHおよびVL配列、ならびにCDR1、CDR2およびCDR3に対応する部分配列を表す。したがって、当業者は、FW1、FW2、FW3およびFW4の配列は、等しく開示されていることを理解する。特定のVHの場合、FW1は、VHのN末端とVH-CDR1のN末端との間の部分配列であり、FW2は、VH-CDR1のC末端とVH-CDR2のN末端との間の部分配列であり、FW3は、VH-CDR2のC末端とVH-CDR3のN末端との間の部分配列であり、FW4は、VH-CDR3のC末端とVHのC末端との間の部分配列である。同様に、特定のVLの場合、FW1は、VLのN末端とVL-CDR1のN末端との間の部分配列であり、FW2は、VL-CDR1のC末端とVL-CDR2のN末端との間の部分配列であり、FW3は、VL-CDR2のC末端とVL-CDR3のN末端との間の部分配列であり、FW4は、VL-CDR3のC末端とVLのC末端との間の部分配列である。

【0274】

重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典的な補体系の第1の構成成分（C1q）を含めた、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介することができる。本開示の例示的な抗体は、典型的な抗体、scFvおよびそれらの組合せを含み、この場合、例えば、scFvは、典型的な抗体の重鎖および／または軽鎖のどちらか一方のN末端に共有結合により連結（例えば、ペプチド結合により、または化学リンカーによる）されているか、または典型的な抗体の重鎖および／または軽鎖にインターカレートされている。

【0275】

本明細書で使用する場合、用語「抗体」は、抗体が所望の生物活性を示す限り、無傷ポリクローナル抗体、無傷モノクローナル抗体、抗体断片（Fab、Fab'、F(ab')₂およびFv断片など）、一本鎖可変断片（scFv）、ジスルフィド安定化scFv、少なくとも2つの無傷抗体および／またはその抗原結合部分から生成した二重特異性抗体などの多重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。

【0276】

10

20

30

40

50

抗体は、免疫グロブリンの5種の主要なクラス（アイソタイプ）：それぞれ、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマおよびミューと呼ばれる、これらの重鎖定常ドメインの同一性に基づいて、Ig A、Ig D、Ig E、Ig GおよびIg M、またはこれらのサブクラス（例えば、Ig G 1、Ig G 2、Ig G 3、Ig G 4、Ig A 1およびIg A 2）のいずれかとすることができる。免疫グロブリンの異なるクラスは、異なる周知のサブユニット構造および三次元立体配置を有する。抗体は、裸のまま、または治療剤もしくは診断剤などの他の分子にコンジュゲートされて、イムノコンジュゲートを形成することができる。

【0277】

CDRを決定するため、少なくとも2つの技法が存在する：（1）種間配列変化に基づく手法（すなわち、Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest（第5版、1991年、米国国立衛生研究所、Bethesda Md.）、および（2）抗原-抗体複合体の結晶学的検討に基づく手法（Al-lazikaniら（1997年）J. Molec. Biol. 273巻：927～948年））。さらに、これらの2つの手法の組合せが時として、当分野において使用されて、CDRを決定する。Kabatの番号付けシステムは、可変ドメインにおける残基を参照する際に、一般に使用される（およそ、軽鎖の残基1～107、および重鎖の残基1～113）（例えば、Kabatら、Sequences of Immunological Interest、第5版、Public Health Service、米国国立衛生研究所、Bethesda、Md.（1991年））。

【0278】

「Kabatと同様のアミノ酸位置の番号付け」、「Kabat位」という言い回し、およびそれらの文法上の変化形は、Kabatら、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、Public Health Service、米国国立衛生研究所、Bethesda、Md.（1991）における、抗体の編集物の重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用される番号付けシステムを指す。この番号付けシステムを使用して、実際の線状アミノ酸配列は、可変ドメインのFWまたはCDRの短縮化、またはこれらへの挿入に対応する、ほとんどないまたは追加のアミノ酸を含有することができる。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後に、単一アミノ酸挿入物（Kabatによる残基52a）、および重鎖FW残基82の後に、挿入された残基（例えば、kabatによる、残基82a、82bおよび82cなど）を含むことができる。表1を参照されたい。

【0279】

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat 番号付け)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia 番号付け)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

10

【0280】

残基のKabat番号付けは、「標準」Kabat番号付け配列による、抗体の配列の相同性の領域における、アライメントにより与えられた抗体について決定することができる。Chothiaは、代わりに、ループ構造の位置を指す（ChothiaおよびLesk J. Mol. Biol. 196巻：901～917頁（1987年））。Kabat番号付けの慣習を使用して番号付けした場合、ChothiaのCDR-H1ループの端部は、該ループの長さに応じて、H32とH34との間で変わる（これは、Kabatの番号付けスキームは、H35AおよびH35Bにおける挿入と見なし、35Aも35Bも存在しない場合、ループは32で終わり、35Aしか存在しない場合、ループは33で終わり、35Aと35Bの両方が存在する場合、ループは、34で終わるからである）。AbM超可変領域は、KabatのCDRとChothiaのループ構造との間の折衷となり、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用される。

20

30

【0281】

IMGT (ImMunoGeneTics) はまた、CDRを含めた、免疫グロブリン可変領域に対する番号付けシステムを提供する。例えば、参照により本明細書に組み入れられるLefranc、M. P. ら、Dev. Comp. Immunol. 27巻：55～77頁（2003年）を参照されたい。IMGT番号付けシステムは、5,000を超える配列のアライメント、構造データおよび超可変ループの特徴付けに基づいており、すべての種に対する可変領域およびCDR領域の容易な比較を可能にする。IMGTの番号付けスキームによれば、VH-CDR1は26～35位に存在し、VH-CDR2は51～57位に存在し、VH-CDR3は93～102位に存在し、VL-CDR1は27～32位に存在し、VL-CDR2は50～52位に存在し、VL-CDR3は89～97位に存在する。

40

【0282】

本発明において議論されているすべての重鎖定常領域アミノ酸の位置に関すると、番号付けは、Edelmanら、1969年、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 63巻（1号）：78～85頁に最初に記載されるEU指標に準拠しており、配列決定された最初のヒトIgGである、骨髄腫タンパク質EUのアミノ酸配列を記載している。EdelmanらのEU指標は、Kabatら、1991年、Sequences of Proteins of Immunological Interest、第5版、米

国国立衛生研究所（United States Public Health Service, National Institutes of H

50

health)、Bethesdaにも説明されている。したがって、言い回し「Kabattに説明されているEU指標」または「KabattのEU指標」および「Kabattに説明されているEU指標による位置」およびその文法上の変化形は、Kabatt 1991年に説明されているEdelmanらのヒトIgG1 EU抗体に基づく残基の番号付けシステムを指す。

【0283】

可変ドメイン（重鎖および軽鎖の両方）および軽鎖定常領域アミノ酸配列に使用される番号付けシステムは、Kabatt 1991年に説明されているものである。

【0284】

本明細書で使用する場合、Fc領域は、第1の定常領域免疫グロブリンドメインを除く、抗体の定常領域を含むポリペプチドを含む。したがって、Fcとは、IgA、IgDおよびIgGの最後の2つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにIgEおよびIgMの最後の3つの定常領域免疫グロブリンドメイン、ならびにこれらのドメインに対する可撓性ヒンジN末端を指す。IgAおよびIgMの場合、Fcは、J鎖を含むことができる。IgGの場合、Fcは、免疫グロブリンドメインCガンマ2およびCガンマ3（Cγ2およびCγ3）、ならびにCガンマ1（Cγ1）とCガンマ2（Cγ2）との間のヒンジを含む。

【0285】

Fc領域の境界は、様々となり得るが、ヒトIgG重鎖のFc領域は、通常、そのカルボキシ末端へのC226またはP230残基を含むことが定義されており、この場合、番号付けは、Kabattに説明されているEU指標に従う。Fcは、単離におけるこのような領域、または抗体、抗体断片もしくはFc融合タンパク質に関する、このような領域を指すことができる。

【0286】

多形は、抗体定常領域（例えば、以下に限定されないが、Kabattに説明されているEU指標による番号付けすると、位置270、272、312、315、356および358を含めた、Fc位置）内のいくつかの異なる位置において観察され、したがって、提示されている配列と従来技術における配列との間にわずかな差異が存在し得る。ヒト免疫グロブリンの多形は、十分に特徴付けられている。現在、18Gmアロタイプが知られている：G1m（1、2、3、17）またはG1m（a、x、f、z）、G2m（23）またはG2m（n）、G3m（5、6、10、11、13、14、15、16、21、24、26、27、28）またはG3m（b1、c3、b3、b0、b3、b4、s、t、g1、c5、u、v、g5）。Lefrancら、The human IgG subclasses: molecular analysis of structure, function and regulation. Pergamon, Oxford、43～78頁（1990年）；Lefrancら（1979年）、Hum. Genet.：50巻、199～211頁を参照されたい。本発明の抗体は、任意の免疫グロブリン遺伝子の任意のアロタイプ、イソアロタイプまたはハプロタイプを取り込むことができ、本明細書において提示されている配列のアロタイプ、イソアロタイプまたはハプロタイプに限定されないことが具体的に包含されている。

【0287】

抗体結合部位：用語「抗体結合部位」とは、相補性抗体が特異的に結合する連続部位または不連続部位（すなわち、エピトープ）を含む、抗原（例えば、FIXaまたはFXz）における領域を指す。したがって、抗体結合部位は、エピトープの上の抗原であって、結合親和性および／もしくは安定性などの特性を決定することができる、または抗原酵素活性もしくは二量化などの特性に影響を及ぼし得る、抗原における追加的な領域を含むことができる。したがって、2つの抗体が、抗原内の同じエピトープに結合する場合でさえも、抗体分子が、エピトープの外側のアミノ酸との個別の分子内接触を確立する場合、このような抗体は、個別の抗体結合部位に結合すると見なされる。

【0288】

抗原結合部分：本明細書で使用する場合、用語「抗原結合部分」とは、「抗原結合断片」と互換的に使用することができ、無傷抗体と同じエピトープへの特異的結合が可能な無傷抗体の部分を目指す。特に、抗原結合部分は、無傷抗体の1つまたはそれ以上のCDRを含む無傷抗体の一部分または部分を目指す。抗体の抗原結合機能は、完全長抗体の断片により行われることは当分野で公知である。抗体断片の例には、以下に限定されないが、Fab、Fab'、F(ab')₂およびFv断片、線状抗体、一本鎖抗体、および抗体断片から形成された多重特異性抗体が含まれる。

【0289】

抗原結合性分子：用語「抗原結合性分子」および「結合性分子」は、本開示において互換的に使用され、本明細書で定義されている抗体、および同じエピトープに結合可能な、本明細書に開示される抗体のCDRの少なくとも1つを含む他の分子実体を包含する。例えば、この用語は、フィブロネクチンIII型（モノボディ）の足場、1つまたはそれ以上のCDRがグラフト化される他の足場系（例えば、テネシイン）、アプタマーなどに基づく擬似抗体を含む。一部の態様では、抗体結合性分子は、二重特異性、すなわち「二重特異性結合性分子」または「二重特異性分子」とすることができる。

10

【0290】

約：本明細書で使用する場合、用語「約」とは、1つまたはそれ以上の目的の値に適用する場合、明記した参照値に類似する値を目指す。ある種の実施形態では、用語「約」とは、特に明記しない限り、または特に文脈から明白ではない限り（このような数は、可能な値の100%を超える場合を除く）、明記した参照値のどちらかの方向（明記した参照値より大きいまたは小さい）の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%またはそれ未満の範囲内に収まるある範囲の値を目指す。

20

【0291】

関連する：疾患に関連して本明細書で使用する場合、用語「関連する」は、問題の症状、測定値、特徴または状況が、その疾患の診断、発症、存在または進行にリンクしていることを意味する。関連とは、疾患に原因がリンクしていることがあるが、必要ではない。

【0292】

用語「関連する」、「コンジュゲートされている」、「リンクしている」、「結合している」および「拘束されている」は、2つまたはそれ以上の部分に関して使用する場合、それらの部分が、物理的に結合されて、または互いに、直接的に、または架橋剤として働く1つもしくはそれ以上の追加の部分により連結されて、十分に安定な構造を形成し、その結果、その部分は、その構造が使用される条件下、例えば、生理的条件下で物理的に結合されている状態にあることを意味する。「結合」は、厳密に直接的な化学共有結合による必要はない。「結合」は、十分に安定なイオン性結合もしくは水素結合、またはハイブリッド化をベースとする結合をやはり示唆してもよく、こうして、「結合した」実体は、物理的に結合した状態を維持する。

30

【0293】

結合親和性：「結合親和性」とは、一般に、ある分子（例えば抗体）の単一結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合性相互作用を総和したものの強度を目指す。特に示さない限り、本明細書で使用する場合、「結合親和性」とは、結合ペア（例えば、抗体と抗原）のメンバー間の1:1相互作用を反映する、潜在的な結合親和性を目指す。そのパートナーYに対する分子Xの親和性は、解離定数（K_D）によって一般に表すことができる。親和性は、本明細書に記載される方法を含めた、当分野において公知の一般方法によって測定することができる。親和性の低い抗体は、一般に、抗原にゆっくりと結合して、容易に解離する傾向がある一方、親和性の高い抗体は、一般に、より速く結合して、より長く結合を維持する傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法が、当分野において公知であり、これらのいずれも、本開示の目的に使用することができる。

40

【0294】

用語「結合親和性がより高い」または「親和性がより大きい」とは、本発明の抗体のいずれかに適用した場合、参照抗体に対して、結合親和性の増大（例えば、K_Dにより測定

50

される)を指す。一部の実施形態では、参照抗体は、親和性の成熟していない対応する抗体のことである。一部の実施形態では、参照抗体は、同一特異性を有する別の抗体(例えば、本明細書に開示される抗F I X aの場合、参照抗体は、当分野で公知の別の抗F I Xまたは抗F I X a抗体とすることができる)である。一部の実施形態では、結合親和性の増大は、同じ凝固因子(例えば、F I XまたはF X)、因子の形態(例えば、F I X aまたはF X z)または抗原結合部位(例えば、エピトープ)に対する参照抗体の結合親和性よりも、例えば、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%または少なくとも約100%高いとすることができる。一部の実施形態では、結合親和性の増大は、同じ凝固因子(例えば、F I XまたはF X)、因子の形態(例えば、F I X aまたはF X z)または抗原結合部位(例えば、エピトープ)に対する参照抗体の結合親和性よりも、例えば、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍または少なくとも約10倍高いとすることができる。【0295】

結合：用語「結合」とは、2つの分子、例えば、抗体と抗原の間の物理的な相互作用を指す。

(i) 結合特異性：用語「特異性」とは、結合性分子、例えば抗体が、様々な抗原性部位に対して、1つの抗原性部位(例えば、エピトープ)に優先的に結合する能力を指し、高い親和性を必ずしも暗示するものではない。用語「結合特異性」および「特異性」は、互換的に使用され、(i) 結合性分子の特定の部分、と(ii) 特定のエピトープに特異的に結合する(以下の「特異的結合」の定義を参照されたい)結合性分子の能力の両方を指すことができる。例えば、一部の実施形態では、本明細書に開示される二重特異性抗体は、2つの結合特異性、すなわち、例えばF I X aへの第1の結合特異性、および例えばF X zへの第2の結合特異性を含む(この文脈では、特定の抗原決定基への二重特異性抗体の結合の特異的領域などの「結合特異性」は、「結合ドメイン」と等価である)。

(ii) 特異的結合：結合性分子、例えば、抗体は、抗原と結合性分子との間の特異的相互作用の免疫学的反応が存在する場合、「特異的に結合する」。用語「特異的に結合する」は、抗体が生成して、その可変領域を介して、抗原に結合することを意味する。用語「非特異的な結合」は、抗体が抗原に特異的に結合するよう生成しないが、非特異的な手段を介して、抗原にいくらか結合することを意味する。一例として、抗体は、抗体分子のFc部分を介して、Fc受容体に非特異的に結合すると予想される。別の例として、ある種の抗体は、それらが生成しない抗原と誤って交差反応することがある。

(iii) 優先的な結合：結合性分子、例えば、抗体は、これが他の物質に結合するよりも、より大きな親和性、アビディティーで、一層容易に、および／またはより長い期間で結合する場合、抗原に「優先的に結合する」。例えば、F I X aエピトープに優先的に結合する抗体は、それらが、他のF I X aエピトープまたは非F I X aエピトープに結合するよりも、より大きな親和性、アビディティー、一層容易に、および／またはより長い期間でこのエピトープに結合する抗体である。例えば、抗F I X抗体の50%、60%、70%、80%、90%または95%超が、F I X aとF I X zの両方の存在下で、F I X aに結合する場合、抗F I X抗体は、F I Xチモーゲンよりも活性化F I Xに優先的に結合する。例えば、第1の標的に優先的に結合する抗体(または部分もしくはエピトープ)は、第2の標的に優先的に結合することがあり、または優先的に結合しないことがあることが、この定義を一読することによりやはり理解される。したがって、「優先的な結合」は、排他的な結合を必ずしも必要としない(排他的な結合を含むことができる)。したがって、一部の態様では、「優先的な結合」は、「排他的な結合」とすることができる。これらの概念を例示するため、抗F I Xの50%が、F I Xチモーゲンに特異的に結合し、F I X aに50%特異的に結合する場合、このような結合は、「非選択的」または「非優先的」となる。抗F I Xの50%未満しか、F I Xチモーゲンに結合せず、50%を超えてF X aに結合する場合、抗F I Xは、F I X aに「優先的に結合する」。抗F I Xが、

F I Xチモーゲンに結合せず、F I X aにしか結合しない場合、抗F I Xは、F I X aに「排他的に結合する」。

【0296】

生物サンプル：用語「生物サンプル」とは、本明細書で使用する場合、対象、細胞株、組織培養物、または本明細書に開示される結合性分子によって特異的に認識される抗原を含む分子を潜在的に含む他の供給源から得られた任意のサンプルを指す。一部の態様では、生物サンプルは、血液サンプル、または血液サンプルに由来するサンプル（例えば、血漿）である。哺乳動物からの組織生検体および体液を得るための方法は、当分野で周知である。

【0297】

二重特異性抗体：「二重特異性抗体」は、「二重特異性分子」または「二重特異性結合性分子」の特定のタイプである。用語「二重特異性抗体」は、2つの異なる抗原結合部位を介して、少なくとも2つの抗原決定基（例えば、エピトープ）に結合することができる抗体を意味する。ある種の実施形態では、二重特異性抗体は、2つの抗原決定基（例えば、エピトープ）に同時に結合することができる。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、その結合アーム（一对の重鎖／軽鎖）の1つの上の1つの抗原（エピトープ）に結合し、その第2の結合アーム（異なる一对の重鎖／軽鎖）上の異なる抗原（またはエピトープ）に結合する。一部の実施形態では、二重特異性抗体は、2つの個別の抗原結合アーム（特異性とCDR配列の両方における）を有することができ、それが結合する各抗原に対して一価となる。二重特異性抗体には、例えば、クアドローマ技術（MilsteinおよびCuello（1983年）Nature 305巻（5934号）：537～40頁）により、2つの異なるモノクローナル抗体の化学コンジュゲート（Staerzら（1985年）Nature 314巻（6012号）：628～31頁）により、またはFc領域に変異を導入するノブイントゥーホール（knob-into-hole）もしくは類似の手法（Holligerら（1993年）Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90巻（14号）：6444～6448頁）により生成したものが含まれる。

【0298】

幅広い組換え二重特異性抗体のフォーマットが、例えば、IgG抗体フォーマットおよび一本鎖ドメインの例えば融合によって、この10年間に開発された（Kontermann RE、mAbs 4巻：2号（2012年）1～16頁を参照されたい）。可変ドメインVLおよびVH、または定常ドメインCLおよびCH1が、互いに置き換えられている二重特異性抗体は、WO2009080251およびWO2009080252に記載される。

【0299】

「ノブイントゥーホール」として知られている、誤対合副生物の問題を回避する手法は、CH3ドメインに変異を導入して、接触境界部を修飾することにより、2つの異なる抗体重鎖の対形成を強制的に行うことを目的とする。かさ高いアミノ酸は、1つの鎖上で、短い側鎖を有するアミノ酸により置き換えられて、「ホール」を生成した。反対に、大きな側鎖を有するアミノ酸は、他のCH3ドメインに導入され、「ノブ」を生成した。これらの2つの重鎖（および、両方の重鎖に適切となる必要がある2つの同一軽鎖）を共発現させることにより、ホモ二量体形成（「ホール-ホール」または「ノブ-ノブ」）に対して、高い収率のヘテロ二量体形成（「ノブ-ホール」）が観察された（Ridgway JB、Presta LG、Carter P；およびWO1996027011）。ヘテロ二量体の割合は、ファージディスプレイ手法、およびヘテロ二量体を安定化するためのジスルフィド架橋の導入を使用して、2つのCH3ドメインの相互作用表面を再モデリングすることによって、さらに高めることができる（Merchant A. Mら、Nature Biotech 16巻（1998年）677～681頁；ATwell S、Ridgway JB、Wells JA、Carter P.、J Mol Biol 270巻（1997年）26～35頁）。ノブイントゥーホール技術に対する新規手

10

20

30

40

50

法は、例えば、EP1870459A1、Xie, Z. ら、J Immunol Methods 286 巻 (2005 年) 95~101 頁に記載されており、FC 部分に関してノブイントゥーホール技術と組み合わせて scFv を使用する二重特異性抗体のフォーマットを指す。

【0300】

抗体のモジュール構造を活用して、60 を超える異なる二重特異性抗体フォーマットが作製されている。その全体が参照により本明細書に組み入れられる、Spies ら (2015 年) Molecular Immunology 67 巻: 95~106 頁を参照されたい。したがって、一部の態様では、二重特異性抗体フォーマットは、クロス Mab、DAF (二重作用 Fab) (ツーインワン (two-in-one))、DAF (フォーインワン)、Duta Mab、DT-IgG、ノブインホール共通 LC、ノブインホールアセンブリ、電荷対、Fab-アーム交換、SEED ボディ、Triomab、LUZY (2 つの HC のヘテロ二量化を含めた、ロイシンジッパーを含む二重特異性抗体)、Fcab、K λ -ボディ、オルソゴナル Fab、DVD-IgG (デュアル可変ドメイン IgG)、IgG (H)-scFv、scFv-(H) IgG、IgG (L)-scFv、scFv-(L) IgG、IgG (L, H)-Fv、IgG (H)-V、V (H)-IgG、IgG (L)-V、V (L)-IgG、KIH IgG-scFab、2 scFv-IgG、IgG-2 scFv、scFv4-Ig、Zy ボディ、DVI-IgG (フォーインワン)、ナノボディ、ナノボディ-HSA、BiTE (二重特異性 T 細胞エンゲージャー)、ダイアボディ、DART (デュアル親和性再標的化)、TandAb (タンデム抗体)、scダイアボディ、scダイアボディ-CH3、トリプルボディ、ミニ抗体、ミニボディ、TriBi ミニ抗体、scFv-CH3 KIH、Fab-scFv、scFv-CH-CL-scFv、F(ab')₂、F(ab')₂-ScFv2、scFv-KIH、Fab-scFv-Fc、四価 HC Ab、scダイアボディ-Fc、ダイアボディ-Fc、タンデム scFv-Fc、イントラボディ、ドックアンドロック、ImmTAC、HSA ボディ、scダイアボディ-HSA、タンデム scFv-毒素、IgG-IgG、Cov-X-ボディおよび scFv1-PEG-scFv2 から選択される。

【0301】

一部の態様では、二重特異性抗体は、鎖 A および鎖 B を含む、非対称性 (例えば、ヘテロ二量体) 抗体であり、

(i) 鎖 A は、T336W 変異を含み、鎖 B は、T366W、L368A および Y407V 変異を含む (ノブインホールフォーマット) ;

(ii) 鎖 A は、F405L 変異を含み、鎖 B は、K409R 変異を含む (デュオボディフォーマット) ;

(iii) 鎖 A は、T350V、L351Y、F405A および Y407V 変異を含み、鎖 B は、T350V、T366L、K392L および T394W 変異を含む (azymetric フォーマット) ;

(iv) 鎖 A は、K409D および K392D 変異を含み、鎖 B は、D399K および E356K 変異を含む (電荷対フォーマット) ;

(v) 鎖 A は、D221E、P228E および L368E 変異を含み、鎖 B は、D221R、P228R および K409R 変異を含む (電荷対フォーマット) ;

(vi) 鎖 A は、S364H および F405A 変異を含み、鎖 B は、Y349T および T394F 変異を含む (HA-TF フォーマット) ; または

(vii) 鎖 A は、IgG/A キメラを含み、鎖 B もまた、IgG/A キメラ (SEED ボディフォーマット) を含む。

【0302】

一部の態様では、二重特異性抗体は、追加の抗原結合単位を有する、軽鎖または重鎖のどちらか一方のアミノ末端またはカルボキシ末端のどちらか一方を付加することにより、二重特異性となるよう操作された一特異性抗体である。これらの付加的な抗原結合単位の代替は、単一ドメイン抗体 (不對 VL または VH)、対抗体可変ドメイン (例えば、Fv

または s c F v) または操作されたタンパク質足場を含む。一部の態様では、本発明の二重特異性分子は、二重特異性抗体断片を含む。二重特異性抗体定常ドメインのいくつかまたはすべてを欠く、多数の二重特異性断片形態が、当分野において公知である。一部の態様では、本発明の二重特異性分子は、二重特異性融合タンパク質、例えば、ImmTAC (親和性の成熟した受容体に連結した s c F v) である。他の態様では、二重特異性分子は、二重特異性抗体コンジュゲートである。

【0303】

二重特異性分子：上記の「抗原結合性分子」／「結合性分子」の定義を参照されたい。

【0304】

キメラ抗体：用語「キメラ」抗体およびその文法上の変化形は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が2種以上の動物種から誘導された、抗体を指す。通常、軽鎖と重鎖の両方の可変領域は、所望の特異性、および／または親和性、および／または能力を有する、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）の1つの種から誘導された抗体の可変領域に相当する一方、定常領域は、別の種（通常、ヒト）から誘導された抗体における配列と相同性であり、その種における免疫応答の誘発を回避する。

【0305】

相補性決定領域：用語「相補性決定領域」または「CDR」は、抗原標的に特異的に結合することが可能なアミノ酸配列を含有するH（重）またはL（軽）鎖のどちらかの可変領域を指す。これらのCDR領域は、特定の抗原決定基の構造に関する抗体の基本的特異性を担う。このような領域はまた、「超可変領域」とも呼ばれる。上記の「抗体」の定義を参照されたい。

【0306】

保存的アミノ酸置換：「保存アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が類似側鎖を有するアミノ酸残基により置き換えられたものである。類似側鎖を有するアミノ酸残基のファミリーは、当分野において定義されており、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニンまたはヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸）、非帯電性の極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシンまたはシステイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニンまたはトリプトファン）、ベータ-分岐側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファンまたはヒスチジン）を含む。したがって、ポリペプチド中のアミノ酸が、同じ側鎖ファミリーに由来する別のアミノ酸により置き換えられる場合、このアミノ酸置換は、保存的であると考えられる。別の態様では、アミノ酸鎖は、側鎖ファミリーメンバーの順序および／または組成が異なる、構造的に類似した鎖により保存的に置き換えられる。

【0307】

非保存的アミノ酸置換は、(i) 電気陽性側鎖を有する残基（例えば、Arg、HisまたはLys）が、電気陰性側鎖（例えば、GluまたはAsp）と、もしくはこれによって置き換えられている、(ii) 親水性残基（例えば、SerまたはThr）が、疎水性残基（例えば、Ala、Leu、Ile、PheまたはVal）と、もしくはこれにより置き換えられている、(iii) システインまたはプロリンが、任意の他の残基と、もしくはこれにより置き換えられている、または(iv) かさ高い疎水性または芳香族側鎖を有する残基（例えば、Val、His、IleまたはTrp）は、小さな側鎖（例えば、AlaまたはSer）を有するものまたは側鎖を有さない（例えば、Gly）ものと、またはこれにより置き換えられている。

【0308】

他のアミノ酸置換は、当業者により容易に特定される。例えば、アミノ酸のアラニンの場合、置換は、D-アラニン、グリシン、ベータ-アラニン、L-システインおよびD-システインのいずれか1つから採用される。リシンの場合、置換は、D-リシン、アルギニン、D-アルギニン、ホモ-アルギニン、メチオニン、D-メチオニン、オルニチンま

たはD-オルニチンのいずれか1つとすることができる。一般に、単離されたポリペプチドの特性の変化を誘発することが予想される機能的に重要な領域における置換は、(i) 極性残基、例えば、セリンまたはトレオニンは、疎水性残基、例えば、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニンまたはアラニンに（またはこれにより）置き換えられている；(ii) シス테인残基は、他の任意の残基に（またはこれにより）置き換えられている；(iii) 電気陽性側鎖を有する残基、例えば、リシン、アルギニンまたはヒスチジンは、電気陰性側鎖を有する残基、例えば、グルタミン酸またはアスパラギン酸に（またはこれにより）置き換えられている；または(iv) かさ高い側鎖を有する残基、例えば、フェニルアラニンは、このような側鎖を有さないもの、例えばグリシンに（またはこれにより）置き換えられている。上述の非保存的置換の1つが、タンパク質の機能的な特性を改変することができる可能性は、タンパク質の機能的に重要な領域に関して、置換位置にもやはり関連する：したがって、一部の非保存的置換は、生物学的特性にほとんどまたは全く影響を及ぼし得ない。

10

【0309】

保存されている：本明細書で使用する場合、用語「保存されている」とは、比較されている2つ以上の配列の同じ位置において、改変が発生していないものである、それぞれ、ポリヌクレオチド配列またはポリペプチド配列のヌクレオチドまたはアミノ酸残基を指す。比較的、保存されているヌクレオチドまたはアミノ酸は、配列のどこか他の場所に現れるヌクレオチドまたはアミノ酸よりも多くの関連配列の中で保存されているものである。

【0310】

一部の実施形態では、2つ以上の配列が、互いに100%同一である場合、「完全に保存されている」または「同一」であると言うことができる。一部の実施形態では、2つ以上の配列は、互いに、少なくとも70%同一、少なくとも80%同一、少なくとも90%同一、または少なくとも95%同一である場合、「高度に保存されている」と言われる。一部の実施形態では、2つ以上の配列は、互いに、約70%同一、約80%同一、約90%同一、約95%、約98%または約99%同一である場合、「高度に保存されている」と言われる。一部の実施形態では、2つ以上の配列は、互いに、少なくとも30%同一、少なくとも40%同一、少なくとも50%同一、少なくとも60%同一、少なくとも70%同一、少なくとも80%同一、少なくとも90%同一、または少なくとも95%同一である場合、「保存されている」と言われる。一部の実施形態では、2つ以上の配列は、互いに、約30%同一、約40%同一、約50%同一、約60%同一、約70%同一、約80%同一、約90%同一、約95%同一、約98%同一、または約99%同一である場合、「保存されている」と言われる。配列の保存は、ポリヌクレオチドまたはポリペプチドの全体の長さに適用することができ、またはその一部、領域または特徴部に適用することができる。

20

30

【0311】

交差競合する：用語「競合する」または「交差競合する」は、結合性分子、例えば抗体に関して本明細書で使用する場合、第1の結合性分子、例えば第1の抗体またはその抗原結合性部分が、第2の結合性分子、例えば第2の抗体またはその抗原結合部分の結合に十分に類似して、エピトープに結合し、こうして、その同族エピトープとの第1の結合性分子の結合結果が、第2の結合性分子の非存在下で、第1の結合性分子の結合と比べて、第2の結合性分子の存在下で、検出可能に低下することを意味する。そのエピトープへの第2の結合性分子の結合がやはり、第1の結合性分子の存在下で検出可能に低下する別の可能性が、場合としてあり得るが、必要ではない。すなわち、第1の結合性分子は、第2の分子が、そのそれぞれのエピトープへの第1の結合性分子の結合を阻害することなく、そのエピトープへの第2の結合性分子の結合を阻害することができる。しかし、各結合性分子は、同じ程度であるか、より大きな程度であるかまたはより小さな程度であるかに関わりなく、その同族エピトープを有する他の結合性分子の結合を検出可能に阻害する場合、この結合性分子は、それらの個々のエピトープの結合と、互いに「交差競合する」と言われる。競合性と交差競合性の結合性分子のどちらも、本発明によって包含されている。

40

50

【0312】

結合性分子が交差競合する場合、結合性分子、例えば、抗体は、「同じエピトープに結合する」または「同じ結合部位を含む」と言われるか、または「実質的に同じ結合」特徴を有しており、その結果、1つの抗体しか、所与の時間点で、エピトープに結合することができない、すなわち、1つの結合性分子は、他の分子の結合を阻害するか、またはその影響をモジュレートする。

【0313】

本明細書における競合は、競合ELISA解析により、または例えば、実施例の項目に記載されるForteBio解析により決定すると、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または約100%よりも大きな相対的阻害を意味する。特定の文脈において、競合の好適なレベルとなる診断基準として、相対阻害の閾値がより高く設定することが望ましいことがある。したがって、例えば、抗体が十分に競合的と考えられる前に、少なくとも約40%、または少なくとも約45%、または少なくとも約50%、または少なくとも約55%、または少なくとも約60%、または少なくとも約65%、または少なくとも約70%、または少なくとも約75%、または少なくとも約80%、または少なくとも約85%、または少なくとも約90%、または少なくとも約95%の相対阻害、または約100%にもなる相対阻害が検出される、競合的結合に関する診断基準を設定することが可能である。

【0314】

有効量：本明細書で使用する場合、用語「有効量の」薬剤、例えば、抗体などの治療剤は、有益な結果または所望の結果、例えば臨床的結果をもたらすのに十分なそのような量であり、したがって、「有効量」は、適用される状況に依存する。例えば、出血を処置する治療剤を投与する状況では、有効量の薬剤は、例えば、その薬剤を投与しない場合に得られる応答と比べて、出血の発生を低減または低下させるのに十分な量である。用語「有効量」は、「有効用量」、「治療有効量」または「治療有効用量」と互換的に使用することができる。

【0315】

エフェクター機能：抗体の「エフェクター機能」は、補体依存性細胞毒性(CDC)と称される過程において、標的抗原、例えば細胞病原体を溶解するのを支援することができる補体タンパク質に結合する能力である。Fc領域の別のエフェクター活性は、他の免疫効果の引き金となる能力を有する、免疫細胞、いわゆるエフェクター細胞の表面のFc受容体(例えば、FcγR)に結合することである。抗体のエフェクター機能は、例えば、Fc領域のない抗体断片(例えば、Fab、F(ab')₂または一本鎖Fv(scFv)など)を使用することにより、Fc領域中の特定の残基に連結している糖を除去することにより(非グリコシル化抗体)、またはIgG1の代わりに、IgG4抗体(「エフェクターのないIgG4 Fc」)に由来するFc領域を使用することにより回避することができる。IgG4抗体は、IgG1よりも、補体活性化および抗体依存性細胞毒性のレベルを低く持たせることにより特徴付けられることが周知である。

【0316】

操作された抗体：本明細書で使用する場合、本発明の実施形態は、それらが、構造上であるかまたは化学的であるかに関わらず、開始点、野生型または天然分子から変化している特徴または特性をもたせるよう設計されている場合、「操作されている」。この点で、「操作された抗体」は、例えば、置換／変異により、親和性、血漿中半減期などが改善されている抗体であり、これらの抗体のフォーマットは、修飾されている(例えば、scFvまたは二重特異性抗体を生成することにより)か、または抗体に親和性成熟が施されている。

【0317】

エピトープ：用語「エピトープ」は本明細書で使用する場合、結合性分子、例えば抗体に結合することが可能な抗原タンパク質決定基（例えば、F I X a または F X z のアミノ酸部分配列）を指す。エピトープは、通常、アミノ酸または糖側鎖などの分子の化学的な活性な表面基からなり、通常、特異的な三次元構造特徴および特異的な電荷特徴を有する。エピトープを認識する抗体または結合性分子の部分は、パラトープと呼ばれる。プロテイン抗原のエピトープは、その構造およびパラトープとの相互作用に基づいて、2つの分類、すなわち立体構造エピトープおよび線状エピトープに分けられる。立体構造エピトープは、抗原のアミノ酸配列の不連続区域からなる。これらのエピトープは、抗原の3D表面の特徴および形状、または三次構造に基づくパラトープと相互作用する。対照的に、線状エピトープは、それらの一次構造に基づくパラトープと相互作用する。線状エピトープは、抗原に由来するアミノ酸の連続配列によって形成される。

10

【0318】

発現ベクター：「発現ベクター」は、適切な宿主に導入されると、ポリペプチドに転写および翻訳されるポリヌクレオチドである。「発現系」は、通常、所望の発現産生物を生じるよう機能することができる、発現ベクターからなる好適な宿主細胞を指す。本発明による抗体（例えば、二重特異性抗体）は、好ましくは、組換え手段により生成される。このような方法は、技術の現状で広く知られており、抗体ポリペプチドのその後の単離を含む原核生物細胞および真核細胞でのタンパク質の発現、および通常、薬学的に許容される純度への精製を含む。

【0319】

生殖系配列：本明細書で使用する場合、用語「生殖系配列」とは、再配列されていない免疫グロブリンDNA配列の配列を指す。再配列されていない免疫グロブリンのいかなる手好適な供給源も使用することができる。用語「生殖系」とは、抗原への抗体の曝露前の、V、DおよびJミニ遺伝子の配列を指す。再配列された「V領域」は、V、DおよびJ（重鎖の場合）またはVおよびJミニ遺伝子（軽鎖の場合）の間の再配列事象に起因する遺伝的要素を記載する。「抗体V領域」は、V、DおよびJ要素によってコードされるポリペプチド領域を指す。「抗体V領域」は、再配列されたV、DおよびJミニ遺伝子によりコードされる。用語「V（D）J組換え」とは、V、DまたはJミニ遺伝子が、別のV、DまたはJミニ遺伝子に組み換えられている、任意の方法を指す。V領域は、完全長抗体、F a b、s c F v、または抗体の任意の他の誘導体の部分とすることができる（以下の抗体の定義を参照されたい）。「生殖系V領域」とは、有意な突然変異現象前の、再配列されたV、DおよびJミニ遺伝子の配列を指す。生殖系V領域は、V-D、D-JまたはV-Jミニ遺伝子の連結部におけるランダムな挿入または欠失を有することがある。非生殖系V領域（または「成熟した」V領域）は、通常、5超の残基（結合部の欠失または挿入を含まない）による、ミニ遺伝子の生殖系配列とは異なる。

20

30

【0320】

相同性：本明細書で使用する場合、用語「相同性」とは、ポリマー分子、例えば核酸分子（例えば、DNA分子および／またはRNA分子）間および／またはポリペプチド分子間の総合的な同系性を指す。一般に、用語「相同性」は、2つの分子間の進化的関係を暗示する。したがって、相同性である2つの分子は、共通の進化的祖先を有すると予想される。本発明の文脈では、相同性という用語は、同一性と類似性の両方を包含する。

40

【0321】

一部の実施形態では、ポリマー分子は、分子中のモノマーの少なくとも25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%または99%が、同一である（正確に同じモノマー）か、または類似している（保存的置換）場合、互いに「相同性」と見なされる。用語「相同性の」は、必ず、少なくとも2つの配列（ポリヌクレオチドまたはポリペプチド配列）間の比較を指す。

【0322】

ヒト抗体：用語「ヒト抗体」は、ヒトにより産生される抗体、または当分野において公

50

知の技法（例えば、培養細胞での組換え発現、またはトランスジェニック動物での発現）のいずれかを使用して作製された、ヒトにより産生される抗体に相当するアミノ酸配列を有する抗体を意味する。したがって、用語ヒト抗体はまた、ヒトによって元々産生されたが、非ヒト系（例えば、化学合成により生成した；細菌、哺乳動物または昆虫細胞で組換え発現した；または動物対象において発現した）で発現される、抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体（または操作されたバリエーションまたはその誘導体）を包含する。したがって、ヒト対象から、またはヒト細胞（例えば、ハイブリドーマ、または組換え抗体もしくはその断片を発現する細胞株）から得られ、続いて動物、例えばマウスにおいて発現した抗体は、ヒト抗体と見なされる。ヒト抗体のこの定義には、無傷または完全長抗体、その断片、ならびに／または例えばマウス軽鎖およびヒト重鎖ペプチドを含む抗体などの、少なくとも1つのヒトの重鎖および／または軽鎖ポリペプチドを含む抗体が含まれる。

10

【0323】

ヒト化抗体：用語「ヒト化抗体」は、最小限の非ヒト（例えば、マウス）配列を含有するよう操作された、非ヒト（例えば、マウス）免疫グロブリンに由来する抗体を指す。通常、ヒト化抗体は、CDRに由来する残基が、所望の特異性、親和性および能力を有する非ヒト種（例えば、マウス、ラット、ウサギまたはハムスター）のCDRに由来する残基により置き換えられた、ヒト免疫グロブリンである（Jonesら、1986年、Nature、321巻：522～525頁；Riechmannら、1988年、Nature、332巻：323～327頁；Verhoevenら、1988年、Science、239巻：1534～1536頁）。一部の例では、ヒト免疫グロブリンのFW残基は、所望の特異性、および／または親和性、および／または能力を有する非ヒト種に由来する抗体中の対応する残基により置き換えられている。

20

【0324】

ヒト化抗体は、FW領域中、および／または置き換えられた非ヒト残基内のどちらかにさらなる残基の置換によりさらに修飾されて、抗体特異性、および／または親和性、および／または能力を規定ならびに最適化することができる。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに対応する、CDR領域のすべてもしくは実質的にすべてを含有する、少なくとも1つの、通常、2つもしくは3つの可変ドメインの実質的にすべてを含む一方、FW領域のすべてまたは実質的にすべては、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域またはドメイン（Fc）、通常、ヒト免疫グロブリンのもの少なくとも一部を含むことができる。ヒト化抗体を生成するために使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号または同第5,639,641号に記載される。

30

【0325】

同一性：本明細書で使用する場合、用語「同一性」とは、ポリマー分子間、例えばポリペプチド分子またはポリヌクレオチド分子（例えば、DNA分子および／またはRNA分子）間のモノマーの総合的な保存を指す。例えば、いかなる追加的な修飾語のない用語「同一な」プロテインAがプロテインBと同一であるとは、その配列が100%同一である（100%配列同一性）ことを意味する。例えば「70%同一」として2つの配列が記載される場合、それらは、例えば「70%配列同一性」を有すると記載することと同じである。

40

【0326】

2つのポリヌクレオチド配列の同一性のパーセントの算出は、例えば、最適比較目的のための2つの配列をアラインすることにより行うことができる（例えば、ギャップは、最適アライメントに対する第1および第2の核酸配列の一方または両方に導入され、非同一配列は、比較目的のため、無視される）。ある種の実施形態では、比較目的のためにアラインされた配列の長さは、基準配列の長さの少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%または100%である。対応するヌクレオチド位置におけるヌクレオチドを、次に、比較する。第1の配列中の位置が、第2の配列における対応する位置

50

と同じヌクレオチドによって占有されている場合、この分子は、その位置で同一である。2つの配列の間の同一性のパーセントは、配列が共有する同一の位置の数と相関し、2つの配列の最適アライメントに対して導入する必要があるギャップの数および各ギャップの長さが考慮される。配列の比較、および2つの配列の間の同一性率の決定は、算術アルゴリズムを使用して行うことができる。DNAおよびRNAを比較する場合、チミン（T）およびウラシル（U）は、等価と見なすことができる。

【0327】

タンパク質とヌクレオチド配列の両方のアライメントに好適なソフトウェアプログラムが様々な供給元から入手可能である。配列同一性率を決定するための好適なプログラムの1つは、国立生物工学情報センターBLASTのウェブサイト（blast.ncbi.nlm.nih.gov）から入手可能なプログラムのBLASTスイートの一部である、`bl2seq`である。`bl2seq`は、BLASTNまたはBLASTPアルゴリズムのどちらか一方を使用して2つの配列間の比較を行う。BLASTNは、核酸配列を比較するために使用される一方、BLASTPは、アミノ酸配列を比較するために使用される。他の好適なプログラムは、例えば、Needle、Stretcher、Water、またはMatcher、バイオインフォマティクスプログラムのEMBOSSスイートの一部であり、www.ebi.ac.uk/Tools/psaにおいて、欧州バイオインフォマティクス研究所（EBI）からも入手可能である。

【0328】

配列アライメントは、MAFFT、Clustal（Clustal W、Clustal XまたはClustal Omega）、MUSCLEなどの当分野において公知の方法を使用して行うことができる。

【0329】

ポリヌクレオチドまたはポリペプチド基準配列とアラインする単一ポリヌクレオチドまたはポリペプチド標的配列内の異なる領域は、各々、それ自体の配列同一性率を有することができる。配列同一性率の値は、小数第2位で四捨五入されることが留意される。例えば、80.11、80.12、80.13および80.14は、80.1に切り捨てられる一方、80.15、80.16、80.17、80.18および80.19は80.2に切り上げられる。長さの値は、常に、整数となることも留意される。

【0330】

ある種の態様では、第1のアミノ酸配列（または核酸配列）の第2のアミノ酸配列（または核酸配列）に対する同一性率（%ID）は、 $\%ID = 100 \times (Y / Z)$ として計算され、この場合、Yは、第1および第2の配列のアライメントの同一性の一致としてスコア化されるアミノ酸残基（または核酸塩基）の数（目視検査または特定の配列アライメントプログラムにより整理される）であり、Zは、第2の配列中の残基の合計数である。第1の配列の長さが、第2の配列よりも長い場合、第2の配列に対する第1の配列の同一性率は、第1の配列に対する第2の配列の同一性率より高い。

【0331】

当業者は、配列同一性率を算出するための配列アライメントの生成は、一次配列データによって専ら推進されるバイナリ配列－配列比較に限定されないことを理解しているものと予想される。配列アライメントは、配列データを、構造データ（例えば、タンパク質結晶構造）、機能データ（例えば、変異の位置）または系統学的データなどの、不均質源からのデータと統合することにより生成することができるも理解されよう。複数の配列アライメントを生成するための不均質データを統合する好適なプログラムは、www.tcoffee.orgで入手可能な、および代替として例えばEBIから入手可能なT-Coffeeである。配列同一性率を算出するために使用される最終アライメントは、自動によりまたは手作業でのどちらかでキュレートすることができることがやはり理解されよう。

【0332】

イムノコンジュゲート：用語「イムノコンジュゲート」は、本明細書で使用する場合、結合性分子（例えば、抗FIXa、抗FXzまたは生体特異的抗FIXa／抗FXz）、

10

20

30

40

50

および1つまたはそれ以上の部分、例えば、結合性分子に化学的にコンジュゲートされている治療部分または診断部分を含む化合物を指す。一般に、イムノコンジュゲートは、一般式： $A-(L-M)_n$ によって定義され、式中、Aは、結合性分子（例えば、抗体）であり、Lは、任意選択のリンカーであり、Mは、例えば、治療剤、検出可能な標識などとしてすることができる非相同性部分であり、nは整数である。イムノコンジュゲートはまた、反対の順序で一般式によって定義することもできる。一部の態様では、イムノコンジュゲートは、「抗体-薬物コンジュゲート」（「ADC」）である。本開示の文脈では、用語「イムノコンジュゲート」は、化学的にまたは酵素によるコンジュゲート分子に限定されない。本開示に使用される用語「イムノコンジュゲート」はまた、遺伝的融合を含む。

【0333】

単離された：本明細書で使用する場合、用語「単離された」とは、結合した（天然であるか、または実験設定であるかに関わらない）構成成分の少なくとも一部から分離された、物質または実体（例えば、ポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または天然に見出されない形態の組成物）を指す。単離された物質（例えば、ヌクレオチド配列またはタンパク質配列）は、それらが結合していた物質を参照して、様々なレベルの純度を有することができる。

【0334】

単離された物質および／または実体は、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%またはそれ超の、それらが最初に結合していた他の構成成分から分離される。

【0335】

一部の実施形態では、単離された薬剤は、約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%を超えるか、または約99%を超える純度である。

【0336】

本明細書で使用する場合、ある物質が、他の構成成分を実質的に含まない場合、その物質は、「純粋」である。用語「実質的に単離された」とは、この化合物が、形成されたまたは検出された環境から実質的に分離されることを意味する。部分的な分離は、例えば、本開示の化合物に富む組成物を含むことができる。実質的な分離は、本開示の化合物またはその塩を、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、または少なくとも約99重量%含有する組成物を含むことができる。

【0337】

「単離された」、本明細書に開示されるポリヌクレオチド（例えば、抗体）、ベクター、ポリペプチド、細胞、または任意の組成物は、天然には見出されない形態にある、ポリヌクレオチド（例えば、抗体）、ベクター、ポリペプチド、細胞または組成物である。単離されたポリヌクレオチド、ベクター、ポリペプチドまたは組成物は、これらがもはや、天然に見出される形態にない程度まで精製されたものを含む。一部の実施形態では、単離されたポリヌクレオチド、ベクター、ポリペプチドまたは組成物は、実質的に純粋である。

【0338】

FVIIIIa活性を擬似する：「FVIIIIa活性を擬似する」への本明細書に開示される結合性分子の能力、すなわち、活性化第VIIII因子の活性を擬似する能力は、当分野において公知の様々な方法により測定することができる。このような方法の1つは、本明細書の実施例の項目に記載される発色アッセイである。一態様では、本明細書に開示される結合性分子（例えば、二重特異性抗体）は、観察されるFXa基質切断の速度が、加

10

20

30

40

50

える結合性分子（例えば、二重特異性抗体）の非存在下で、平均基本速度より少なくとも3標準偏差高いと、「F V I I I a 活性を擬似する」と言われる。別の例示的な方法は、活性化部分トロンボプラスチン時間（a P T T）アッセイである。用語「活性化部分トロンボプラスチン時間（A P T T）」は、試験のリン脂質濃度のみが制御（リン脂質および表面アクチベータ濃度とは反対に）され、名称「部分トロンボプラスチン」が、凝固を加速するが、血友病性血漿の凝固時間の延長を補正しないリン脂質調製までの時間に適用される試験（1953年に考案された）の元々の形態から導かれる。実質的に、この用語「部分的な」は、リン脂質が存在するが組織因子は存在しないことを意味する。a P T T はまた、カオリンセファリン凝固時間（K C C T）またはカオリン加部分トロンボプラスチン時間（P T T K）としても知られている。他の有用な方法は、上記の従来的な a P T T アッセイから修正された一段階（O S）凝固アッセイを含む。一段階凝固アッセイは、F V I I I 欠乏血漿および希釈試験サンプルを使用し、F V I I I 活性に対して定量的とすることができる。実施例4を参照されたい。対照的に、a P T T アッセイは、a P T T 試薬およびカルシウムを含むサンプル血漿を使用し、凝固時間を報告するものである。

【0339】

モノクローナル抗体：「モノクローナル抗体」とは、単一抗原決定基またはエピトープの高度な特異的認識および結合に関与する、均質抗体集団を指す。これは、様々な抗原決定基を指向する様々な抗体を通常、含む、ポリクローナル抗体とは対照的である。用語「モノクローナル抗体」は、無傷モノクローナル抗体と完全長モノクローナル抗体との両方、および抗体断片（F a b、F a b'、F（a b'）₂、F v など）、一本鎖可変断片（s c F v）、抗体部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル抗体」とは、以下に限定されないが、ハイブリドーマ、ファージ選別、組換え発現およびトランスジェニック動物（例えば、トランスジェニックマウスでのヒト抗体の発現）によるものを含む、任意のいくつかの方法で作製されるこのような抗体を指す。

【0340】

変異：本開示の内容物では、上記で定義されている用語「変異」および「アミノ酸置換」（時として、単に「置換」と呼ぶ）は、互換性があると考えられる。一部の態様では、変異という用語は、抗体生殖系遺伝子をコードする核酸における、化学的手段、酵素的手段または他の任意の手段によって、任意のヌクレオチドの欠失、挿入または置換を指し、こうして、生じたポリペプチドのアミノ酸配列は、1つまたはそれ以上のアミノ酸残基において改変される。一部の実施形態では、本明細書に開示される核酸配列における変異は、アミノ酸置換をもたらす。他の態様では、生じたコドンが同義コドンである、本明細書に開示される核酸配列中のコドンの変異は、アミノ酸置換をもたらさない。したがって、一部の態様では、本明細書に開示される核酸配列は、1つまたはそれ以上の同義コドンの変化を導入することにより最適化されたコドンとすることができる。このようなコドンの最適化は、例えば、（i）組換えタンパク質発現におけるタンパク質収率を改善することができる、または（ii）安定性、半減期、または本明細書に開示される結合性分子をコードするmRNAまたはDNAの他の所望の特性を改善することができ、この場合、このようなmRNAまたはDNAが、それを必要とする対象に投与される。

【0341】

患者：本明細書で使用する場合、「患者」とは、処置を求め得る、または処置を必要としている、処置を要求する、処置を現在受けている、処置を将来受ける対象、または特定の疾患または状態に関する訓練を受けた専門家による監督下にある対象を指す。

【0342】

医薬組成物：用語「医薬組成物」とは、活性成分（例えば、抗体などの本明細書に開示される結合性分子）の生物活性が有効となるような形態の調製物であって、該組成物が投与される対象に対して、許容されない毒性となるさらなる構成成分を含有しない、調製物を指す。このような組成物は滅菌されている。

【0343】

薬学的に許容される：言い回し「薬学的に許容される」は、本明細書において使用され、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適な、妥当な医療的判断の範囲内で、妥当な利益／リスク比に見合う、そのような化合物、物質、組成物および／または剤形を指す。一般に、動物、より詳細にはヒトにおける使用に対する、連邦政府または州政府の規制当局（または米国薬局方もしくは他の一般に認識されている薬局方に掲載されている）による承認は、そのような化合物、物質、組成物および／または剤形が、薬学的に許容されることを意味する。治療目的に安全であると一般に許容されている、化合物、物質、組成物および／または剤形は、「治療的に許容可能」である。診断目的に安全であると一般に許容されている、化合物、物質、組成物および／または剤形は、「診断的に許容可能」である。

10

【0344】

薬学的に許容される添加剤：言い回し「薬学的に許容される添加剤」とは、本明細書で使用する場合、本明細書において記載されている化合物以外の任意の成分（例えば、活性化合物を懸濁させるまたは溶解することが可能なビヒクル）であって、患者において、実質的に非毒性であり非炎症性となる特性を有する成分を指す。添加剤は、例えば：付着防止剤、抗酸化剤、結合剤、コーティング剤、圧縮助剤、崩壊剤、色素（着色剤）、エモリエント、乳化剤、充填剤（賦形剤）、フィルム形成剤またはコーティング剤、風味剤、フレグランス、流動促進剤（流動性増強剤）、滑沢剤、保存剤、印刷用インク、吸着剤、懸濁剤または分散剤、甘味剤、および湿潤水を含むことができる。例示的な添加剤は、以下に限定されないが：ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカロメロース、架橋化ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、マイクロクリスタリンセルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンCおよびキシリトールを含む。

20

【0345】

治療目的のために安全であると一般に許容されている添加剤は、「治療的に許容可能な添加剤」である。診断目的のために安全であると一般に許容されている添加剤は、「診断的に許容可能な添加剤」である。

30

【0346】

薬学的に許容される塩：本開示はまた、本明細書において記載されている化合物の薬学的に許容される塩を含む。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、開示化合物の誘導体であって、その親化合物が、存在する酸部分または塩基部分をその塩形態に変換（例えば、遊離塩基を好適な有機酸と反応させることによる）することにより修飾される、誘導体である。薬学的に許容される塩の例には、以下に限定されないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸塩または有機酸塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩；などを含む。代表的な酸付加塩には、酢酸塩、酢酸、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ニグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサリン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチ

40

50

ン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなど、および以下に限定されないが、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチルアミンを含めた非毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミン陽イオンなどが含まれる。本開示の薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される、親化合物の慣用的な非毒性塩を含む。本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性の部分を含んでいる親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、水中、もしくは有機溶媒中、または上記2つの混合物中、遊離酸または遊離塩基の形態のこれらの化合物を、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることにより製造することができる；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体が使用される。好適な塩の一覧は、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.、1985年、1418頁、Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use、P. H. StahlおよびC. G. Wermuth（編）、Wiley-VCH、2008年およびBergera、Journal of Pharmaceutical Science、66巻、1～19頁（1977年）に見出され、それらのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

【0347】

薬学的に許容される溶媒和物：用語「薬学的に許容される溶媒和物」は、本明細書において使用する場合、好適な溶媒の分子が結晶格子に取り込まれる、本発明の化合物を意味する。好適な溶媒は、投与される投与量で生理学的に耐受される。例えば、溶媒和物は、有機溶媒、水もしくはそれらの混合物を含む溶液からの結晶化、再結晶化または沈殿により製造することができる。好適な溶媒の例には、エタノール、水（例えば、一水和物、二水和物および三水和物）、N-メチルピロリジノン（NMP）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、N、N'-ジメチルホルムアミド（DMF）、N、N'-ジメチルアセトアミド（DMAC）、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン（DMEU）、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン（DMPU）、アセトニトリル（ACN）、プロピレングリコール、酢酸エチル、ベンジルアルコール、2-ピロリドン、安息香酸ベンジルなどが含まれる。水が溶媒である場合、溶媒和物は「水和物」と呼ばれる。

30

【0348】

薬物動態：本明細書で使用する場合、「薬物動態」とは、生きている生物に投与された物質の運命の決定に関する場合、分子または化合物の任意の1つまたはそれ以上の特性を指す。薬物動態は、吸収、分布、代謝および排出の程度および速度を含めた、いくつかの領域に分類される。これは、一般に、ADMEと呼ばれ、この場合：（A）吸収は、血液循環に入る物質の過程である；（D）分布は、身体の流体および組織全体にわたる物質の分散または広がりである；（M）代謝（または生体変換）は、娘代謝産物への親化合物の非可逆的な変換である；および（E）排出（または排除）は、身体からの物質の排除を指す。希な例では、一部の薬物は、身体組織中に非可逆的に蓄積する。

40

【0349】

ポリヌクレオチド：用語「ポリヌクレオチド」とは、本明細書で使用する場合、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、そのアナログまたはそれらの混合物を含めた、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指す。この用語は、分子の一次構造を指す。したがって、この用語は、三本鎖、二本鎖および一本鎖のデオキシリボ核酸（「DNA」）、ならびに三本鎖、二本鎖および一本鎖のリボ核酸（「RNA」）を含む。それはまた、例

50

例えば、アルキル化によりおよび／またはキャッピングによる、ポリヌクレオチドの修飾形態、ならびにその非修飾形態を含む。より詳細には、用語「ポリヌクレオチド」には、ポリデオキシリボヌクレオチド（2-デオキシ-D-リボースを含む）、スプライシングされているかスプライシングされていないに関わらず、tRNA、rRNA、hRNA、siRNAおよびmRNAを含めたポリリボヌクレオチド（D-リボースを含む）、プリン塩基もしくはピリミジン塩基のNグリコシドまたはCグリコシドであるポリヌクレオチドの任意の他のタイプ、および非ヌクレオチド主鎖を含有する他のポリマー、例えばポリアミド（例えば、ペプチド核酸「PNA」）、およびポリモルホリノポリマー、および他の合成による配列特異的核酸ポリマーが含まれるが、但し、これらのポリマーは、DNAおよびRNAに見出されるような塩基対および塩基スタッキングを可能にする立体配置の核酸塩基を含有することを条件とする。特定の態様では、ポリヌクレオチドは、mRNAを含む。他の態様では、mRNAは、合成mRNAである。一部の態様では、合成mRNAは、少なくとも1つの非天然核酸塩基を含む。一部の態様では、ある種のクラスの核酸塩基はすべて、非天然の核酸塩基（例えば、本明細書に開示されるポリヌクレオチド中のウリジンがすべて、非天然核酸塩基、例えば5-メトキシウリジンにより置き換えられている）で置き換えられている。一部の態様では、ポリヌクレオチド（例えば、合成RNAまたは合成DNA）は、天然核酸塩基しか、すなわち合成DNAの場合、A、C、TおよびUしか、または合成RNAの場合、A、C、TおよびUしか含まない。

【0350】

当業者は、本明細書に開示されるコドンマップ中のT塩基は、DNAに存在する一方、T塩基は、対応するRNAでは、U塩基により置き換えられていることを理解しているであろう。例えば、DNA形態において、本明細書に開示されるコドン-ヌクレオチド配列、例えば、ベクターまたはインビトロ翻訳（IVT）のテンプレートは、その対応する翻訳されたmRNAにおけるU塩基として転写される、そのT塩基を有する。この点で、コドン最適化DNA配列（Tを含む）およびその対応するRNA配列（Uを含む）は、本発明のコドン最適化ヌクレオチド配列と見なされる。当業者は、等価なコドンマップは、非天然塩基により置き換えられた1つまたはそれ以上の塩基によって生成することをやはり理解している。したがって、例えば、TTCコドン（DNAマップ）は、UUCコドン（RNAマップ）に対応しており、次に、このUUCコドン）は、ΨΨCコドン（Uが、擬似ウリジンにより置き換えられた、RNAマップ）に対応すると思われる。

【0351】

チミジンのN3-HおよびC4-オキシと、それぞれアデノシンのN1およびC6-NH₂との間、およびシチジンのC2-オキシ、N3およびC4-NH₂と、それぞれグアノシンのC2-NH₂、N'-HおよびC6-オキシとの間での水素結合の形成を可能にする条件下で、標準A-TおよびG-C塩基対が形成する。したがって、例えば、グアノシン（2-アミノ-6-オキシ-9-β-D-リボフラノシル-プリン）は、修飾されて、イソグアノシン（2-オキシ-6-アミノ-9-β-D-リボフラノシル-プリン）を形成することができる。このような修飾により、もはや効果的にシトシンと標準的な塩基対を効果的に形成しない、ヌクレオシド塩基がもたらされる。しかし、シトシン（1-β-D-リボフラノシル-2-オキシ-4-アミノ-ピリミジン）を修飾してイソシトシン（1-β-D-リボフラノシル-2-アミノ-4-オキシ-ピリミジン）を形成させると、グアノシンとの塩基対を効果的に形成しないが、イソグアノシンとの塩基対を形成する、修飾ヌクレオシドとなる（Collinsらへの米国特許第5,681,702号）。イソシトシンは、Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.) から入手可能である；イソシチジンは、Switzerら（1993年）Biochemistry 32巻：10489～10496頁およびそこに引用されている参考文献によって記載されている方法により製造される；2'-デオキシ-5-メチル-イソシチジンは、Torら（1993年）J. Am. Chem. Soc. 115巻：4461～4467頁およびそこに引用されている参考文献の方法により製造される；およびイソグアニンヌクレオチドは、上記のSwitzerら、1993年、およびMantschら（

1993年) Biochem. 14巻: 5593~5601頁によって記載されている方法を使用して、またはCollinsらへの米国特許第5,780,610号に記載される方法によって製造することができる。他の非天然塩基対は、2,6-ジアミノピリミジンおよびその補体(1-メチルピラゾロー[4,3]ピリミジン-5,7-(4H,6H)-ジオンの合成に関する、Piccirilliら(1990年) Nature 343巻: 33~37頁に記載される方法により合成することができる。上記のLeachら(1992年) J. Am. Chem. Soc. 114巻: 3675~3683頁およびSwitzerらに記載されるものなどの固有の塩基対を形成する他のこのような修飾ヌクレオチド単位が公知である。

【0352】

ポリペプチド：用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」は、本明細書において互換的に使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指す。ポリマーは、修飾アミノ酸を含むことができる。この用語はまた、天然に修飾されたアミノ酸ポリマー、または介入、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識用構成成分とのコンジュゲートなどの任意の他の操作もしくは修飾によって修飾されたアミノ酸ポリマーを包含する。同様に、例えば、アミノ酸(例えば、ホモシステイン、オルニチン、p-アセチルフェニルアラニン、D-アミノ酸およびクレアチンなどの非天然アミノ酸を含む)の1つまたはそれ以上のアナログを含有するポリペプチド、および当分野で公知の他の修飾物がこの定義に含まれる。

【0353】

この用語は、本明細書で使用する場合、任意のサイズ、構造または機能のタンパク質、ポリペプチドおよびペプチドを指す。ポリペプチドは、上述の遺伝子生成物、天然ポリペプチド、合成ポリペプチド、ホモログ、オルソログ、パラログ、断片および他の等価物、バリエーションおよびアナログを含む。ポリペプチドは、単一ポリペプチドとすることができるか、または二量体、三量体もしくは四量体などの多重分子複合体とすることができる。それらはまた、単一鎖または多重鎖ポリペプチドを含むことができる。最も一般的なジスルフィド連結は、多重鎖ポリペプチドに見出される。用語ポリペプチドはまた、1つまたはそれ以上のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の人為的な化学アナログである、アミノ酸ポリマーも当てはまることができる。一部の実施形態では、「ペプチド」は、50以下のアミノ酸長、例えば、約5、10、15、20、25、30、35、40、45または50のアミノ酸長とすることができる。

【0354】

予防：本明細書で使用する場合、用語「予防すること」とは、疾患、障害および／または状態の発症を部分的または完全に遅延させること；特定の疾患、障害および／もしくは状態の症状、特徴または臨床兆候のうちの1つまたはそれ以上の発症を部分的または完全に遅延させること；特定の疾患、障害および／もしくは状態の症状、特徴または兆候のうちの1つまたはそれ以上の発症を部分的または完全に遅延させること；特定の疾患、障害および／もしくは状態からの進行を部分的または完全に遅延させること；ならびに／または疾患、障害および／もしくは状態に関連する病理を発症するリスクを低減させることを指す。

【0355】

予防的：本明細書で使用する場合、「予防的」とは、治療的過程、または疾患もしくは状態の発症を予防するために使用される作用の過程、または出血エピソード、例えば血友病に関連する症状を予防または遅延させることを指す。

【0356】

予防：本明細書で使用する場合、「予防」とは、健康を維持するため、および出血エピソードの発症を予防または遅延させるため、または疾患もしくは状態に関連する症状を予防または遅延させるために採用される手段を指す。

【0357】

組換え：「組換え」ポリペプチドまたはタンパク質は、組換えDNA方法によって生成

10

20

30

40

50

されたポリペプチドまたはタンパク質を指す。操作された宿主細胞において発現した組換えにより生成したポリペプチドおよびタンパク質は、適切ないずれかの技法により分離された、画分化された、または部分的にもしくは実質的に精製された天然または組換えポリペプチドと同様に、本発明の目的のために単離されたと見なされる。本明細書に開示されるポリペプチドは、当分野において公知の方法を使用して、組換えにより生成することができる。代替的に、本明細書に開示されるタンパク質およびペプチドは、化学的に合成することができる。

【0358】

類似性：本明細書で使用する場合、用語「類似性」とは、ポリマー分子、例えばポリヌクレオチド分子（例えば、DNA分子および／またはRNA分子）間および／またはポリペプチド分子間の総合的な同系性を指す。相互のポリマー分子の類似率の算出は、類似率が、当分野において理解されている通り、保存的置換を考慮することを除いて、同一性率の算出と同じように行うことができる。

10

【0359】

対象：「対象」または「個体」または「動物」または「患者」または「哺乳動物」とは、その診断、予後または治療法が望まれている、任意の対象、特に哺乳動物対象を意味する。哺乳動物対象には、以下に限定されないが、ヒト、家畜、農場動物、動物園動物、スポーツ動物、イヌ、ネコ、モルモット、ウサギ、ラット、マウス、ウマ、ウシ（cattle）、ウシ（cow）などのペット動物；類人猿、サル、オランウータンおよびチンパンジーなどの霊長類；イヌおよびオオカミなどのイヌ科；ネコ、ライオンおよびトラなどのネコ科；ウマ、ロバおよびシマウマなどのウマ科；クマ、ウシ、ブタおよびヒツジなどの食用動物；シカおよびキリンなどの有蹄動物；マウス、ラット、ハムスターおよびモルモットなどのげっ歯類；などが含まれる。ある種の実施形態では、哺乳動物はヒト対象である。他の実施形態では、対象はヒト患者である。特定の実施形態では、対象は、本明細書に記載される方法に適合可能な、インビボ、インビトロまたはエクスピボに関わらず、ヒト患者またはその細胞である。

20

【0360】

実質的に：本明細書で使用する場合、用語「実質的に」とは、目的の特徴または特性の度合いもしくは程度の合計または合計近くを示す、定量的状態を指す。生物学分野の当業者は、生物学および化学的現象が、仮にあるとしても、完了しない、および／もしくは完全まで進行しない、または絶対的な結果を実現しないもしくは避けられないことを理解しているであろう。したがって、用語「実質的に」は、多数の生物学および化学的現象において内在する完全性の欠如の可能性をとらえるために、本明細書において使用されている。

30

【0361】

実質的に等価である：本明細書で使用する場合、用量間で時間差に関連しているので、この用語は、プラス／マイナス2%を意味する。

【0362】

実質的に同時に：本明細書で使用する場合、および複数の用量に関連するので、この用語は、2秒以内を意味する。

40

【0363】

罹患している：疾患、障害および／または状態を「罹患している」個体は、疾患、障害および／もしくは状態の診断を受けたか、またはこれらのうちの1つまたはそれ以上の症状を示す。

【0364】

罹患し易い：疾患、障害および／または状態を罹患し易い個体は、疾患、障害および／または状態の診断を受けていない、および／またはそれらの症状を示していないことがあるが、疾患またはその症状を発症する傾向を内在している。一部の実施形態では、疾患、障害および／または状態（例えば、がん）に罹患し易い個体は、以下：（1）疾患、障害および／または状態の発症に関連する遺伝子変異；（2）疾患、障害および／または状態

50

の発症に関連する遺伝的多形；（３）疾患、障害および／もしくは状態に関連するタンパク質ならびに／もしくは核酸の発現量ならびに／もしくは活性の向上および／または低下；（４）疾患、障害および／または状態の発症に関連する習慣および／または生活スタイル；（５）疾患、障害および／または状態の家族歴；（６）疾患、障害および／または状態の発症に関連する微生物への曝露および／またはこの微生物による感染症のうちの１つまたはそれ以上を特徴とすることができる。一部の実施形態では、疾患、障害および／または状態に罹患し易い個体は、疾患、障害および／または状態を発症すると予想される。一部の実施形態では、疾患、障害および／または状態に罹患し易い個体は、疾患、障害および／または状態を発症しないであろう。

【０３６５】

治療剤：用語「治療剤」または「薬剤」とは、対象に投与すると、治療作用、診断作用および／もしくは予防作用を有する、ならびに／または所望の生物学的作用および／もしくは薬理学的作用を誘発する分子実体を指す。例えば、一部の実施形態では、本明細書に開示される二重特異性抗体が治療剤となり得る。一部の実施形態では、薬剤は、本明細書に開示される抗体の少なくとも１種との併用療法の一部として共投与される、別の分子（例えば、凝固因子、補因子など）である。

【０３６６】

治療有効量：本明細書で使用する場合、用語「治療有効量」は、感染症、疾患、障害および／または状態に罹患しているまたはこれらに罹患し易い対象に投与されると、感染症、疾患、障害および／または状態を処置するため、それらの症状を改善するため、それらを診断するため、それらを予防するため、および／またはそれらの発症を遅延するために十分であると考えられる、薬剤（例えば、核酸、薬物、治療剤、診断剤、予防剤など）の量を意味する。

【０３６７】

治療的に有効な転帰：本明細書で使用する場合、用語「治療的に有効な転帰」は、感染症、疾患、障害および／または状態に罹患しているまたはこれらに罹患し易い対象において、感染症、疾患、障害および／または状態を処置するため、それらの症状を改善するため、それらを診断するため、それらを予防するため、および／またはそれらの発症を遅延するために十分な転帰を意味する。

【０３６８】

処置すること、処置、治療法：本明細書で使用する場合、用語「処置する」または「処置」または「治療法」またはその文法上の変化形は、出血疾患、障害または状態、例えば、血友病の１つもしくはそれ以上の症状または特徴の部分的または完全な緩和、改善（ameliorate）、改善（improve）、軽減、それらの発症の遅延、それらの進行の阻止、それらの重症度の低減、および／またはそれらの出現率の低下を指す。例えば、出血障害を「処置する」ことは、出血を予防すること、出血エピソードなどの頻度および／または重症度を低下させることを指すことができる。処置は、疾患、障害および／または状態に関連する病理の発症リスクを低下させる目的のため、疾患、障害および／もしくは状態の兆候を示さない対象、ならびに／または疾患、障害および／もしくは状態の早期兆候しか示さない対象に行うことができる。

【０３６９】

ベクター：「ベクター」は、宿主細胞に、および／またはこれらの間に挿入された核酸分子を転移する、特に自己複製性の核酸分子である。この用語は、DNAもしくはRNAの細胞への挿入に主に機能するベクター（例えば、染色体の組み込み）、DNAもしくはRNAの複製に主に機能するベクターの複製、ならびにDNAもしくはRNAの転写および／または翻訳に機能する発現ベクターを含む。一部の態様では、本明細書に開示される結合性分子をコードする核酸（DNA、またはmRNAなどのRNA）の投与および／または発現は、インビトロ（例えば、組換えタンパク質生成の間）で行うことができる一方、他の場合では、インビボ（例えば、対象へのmRNAの投与）、またはエクスピボ（例えば、それを必要とする対象への投与のための自家移植または非相同性細胞に導入される

10

20

30

40

50

DNAまたはRNA)で行うことができる。同様に、記載している通りの機能の1つ超をもたらすベクターが含まれる。

【0370】

II. 抗FIXおよび抗FX結合性分子

本開示は、第IX因子および第X因子、ならびにそれらの抗原結合部分に結合する抗体を提供する。これらの抗体は、これらの凝固因子の特定の機能的形態への優先的な結合が可能である。例えば、一部の実施形態では、FIXに対する開示されている抗体は、活性部位において、擬似基質に共有結合により連結されている、活性化FIX (FIXa)、例えば遊離FIXaまたはFIXaに優先的に結合する (FXa + EGR-CMK)。他の実施形態では、開示される抗体は、遊離FIXaまたはFIXチモーゲンよりも、FIXa-SMに優先的に結合する。さらに他の実施形態では、開示される抗体は、FIXa-SMまたはFIXチモーゲンよりも、遊離FIXaに優先的に結合する。対照的に、一部の実施形態では、FXに対する開示される抗体は、活性化FX (FXa) よりもFXチモーゲン (FXz) に優先的に結合する。この優先的な結合は、FIXaおよびFXzに特異的かつ同時に結合することができる、抗FIXa部分および抗FXz部分を含む二重特異性分子を生成するのに重要である。第VIII因子は、 Ca^{2+} およびリン脂質の存在下で、FXを活性化FXaに変換するFXとの複合体を形成するFIXaに対する補因子である。したがって、FIXaとFXzとの間の抗体を媒介とする複合体の形成は、FVIIIaの作用を擬似する。

【0371】

さらに他の実施形態では、一部の開示される抗体は、遊離FIXaまたはFIXa-SMよりもFIXチモーゲンに優先的に結合する (「抗FIXz抗体」)。したがって、抗FIXz抗体を使用して、抗FIXz抗体および抗FX抗体を含む二重特異性分子を生成することができる (例えば、抗FXz抗体または抗FXa抗体)。

【0372】

ある種の実施形態では、一部の開示されている抗FX抗体は、FXzよりもFXaに優先的に結合する (「抗FXa抗体」)。抗FXa抗体を使用して、抗FXa抗体および抗FIX抗体を含む二重特異性分子を生成することができる (例えば、抗FIXa抗体または抗FIXz抗体)。

【0373】

したがって、FIXとFXとの間の抗体を媒介とする複合体の形成を使用して、特に、FVIIIに対する抗体を生じた、またはFVIIIに対する抗体を生じるリスクがある対象における、FVIII補充療法を迂回することができる。

【0374】

本開示はまた、FX (FXzおよび/またはFXa) およびFIX (FIXzおよび/またはFIXa) に結合する二重特異性結合性分子を提供する。一実施形態では、二重特異性結合性分子は、抗FIXa抗体または抗FIXz抗体のいずれか1つと抗FXa抗体または抗FXz抗体のいずれか1つとの組合せとすることができる。一部の実施形態では、二重特異性結合性分子は、FXz、FIXzおよびFIXaに特異的に結合するが、FXaへの検出可能な結合を有していない。ある種の実施形態では、二重特異性結合性分子は、様々な結合親和性 (例えば、 K_D) で、FIXz、FIXaおよびFXzに結合する。他の実施形態では、二重特異性結合性分子は、FIXz、FIXaおよびFXzの各々に対して、 $1\mu M$ 未満の K_D で結合する (例えば、それぞれ8nM、2nMまたは20nM)。

【0375】

(a) 抗FIXa結合性分子

本開示は、抗FIX結合性分子、例えば、FIXチモーゲンよりも活性化FIX (FIXa) に優先的に結合する抗FIX抗体、またはその抗原結合部分を含む分子を提供する。

【0376】

第ⅠⅩ因子（ⅠⅩ）は、広範囲な転写後修飾を必要とする、プロチモーゲン前駆体として幹細胞により合成される。プレプロチモーゲンは、小胞体のルーメンに成長ポリペプチドを輸送するそのアミノ末端において、プレペプチド（疎水性シグナルペプチド）を含有する。このシグナルペプチドは、ERの内側で一度、シグナルペプチダーゼにより切断される。プロペプチドは、12のグルタミン酸残基をガンマーカルボキシグルタミル（Gla）残基に修飾する、ビタミンK依存性カルボキシラーゼ（ γ -グルタミルカルボキシラーゼ）の認識要素として機能する。これらの残基は、 Ca^{2+} 依存性結合による陰イオン性リン脂質表面との結合に必要である。

【0377】

プレプロⅠⅩチモーゲンのアミノ酸配列は、以下に提示されている（シグナル配列は、下線が引かれている（1～28）；プロペプチド配列（29～46）は、太字で記載されている）：

【化1】

MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTER
TTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSCCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNRCEQFCCKNSADNKVVCSTEGYRLAEN
QKSCEPAVPFPFCGRVSVSQTSLKTRAETVFPDQVYVNSTEAEITLDNITQSTQSFNDFTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVD
AFCGGSIVNEKWIIVTAAHCVEITGVKITVVAGEHNIETEHTQKRNIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLEDEPLVLSYVT
PICIAADKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQGDSSGGPH
VTEVEGTSFLTGLISWGEACAMKGKGIYTKVSRVYVNWIKETKLT（配列番号764）

【0378】

シグナルペプチドおよびプロペプチドの切断後、ⅠⅩはチモーゲン形態となる。ⅠⅩチモーゲンは、このように、415のアミノ酸の一本鎖ポリペプチドとして循環する。Vysotchinら、J. Biol. Chem. 268巻：8436頁（1993年）を参照されたい。一実施形態では、ⅠⅩチモーゲンは、配列番号764のアミノ酸47～461である。別の実施形態では、ⅠⅩチモーゲンは、配列番号764のアミノ酸47～461であり、この場合、アミノ酸残基180は、アルギニンの代わりにアラニンである（すなわち、活性化不能型ⅠⅩ）。

【0379】

ⅠⅩのチモーゲンは、ⅠⅩaによって、または組織因子／ⅠⅩa複合体によって活性化される。第1の切断は、Arg191（成熟ⅠⅩ配列中のArg145）に存在し、不活性なⅠⅩ-アルファを生成する。Arg226における第2の切断（成熟ⅠⅩ配列中のArg180）により、ⅠⅩ活性化ペプチドの35アミノ酸が取り除かれ、触媒的に活性な分子ⅠⅩa-ベータとなる。ⅠⅩaに結合しない、この触媒的に活性なⅠⅩaは、本明細書において遊離ⅠⅩaとも呼ばれる。この生じたヘテロ二量体は、Cys178-Cys335のジスルフィド架橋によって保持されている。セリンプロテアーゼは、His267、Asp315およびSer411である触媒三残基を含有する。Arg226の切断に際して、Val227は、Asp410との塩架橋を形成することができ、これは、活性なセリンプロテアーゼの特徴である。一実施形態では、遊離ⅠⅩaは、配列番号764のアミノ酸47～191、および配列番号764のアミノ酸227～461からなり、この場合、配列番号764のアミノ酸178およびアミノ酸335が、ジスルフィド結合を形成する。

【0380】

しかし、遊離ⅠⅩaの活性は、ⅠⅩチモーゲンの活性に類似していることが知られている。補因子ⅠⅩaとの複合体形成は、活性化の重要な第2期となり、この後、潜在性ⅠⅩa複合体は、生理学的基質ⅠⅩに対して厳密に特異的であり、活性化血小板の表面に限定される、約200、000倍の活性増強に到達する（van Dieijenら、J. Biol. Chem. 1981年4月10日；256巻（7号）：3433～42頁）。この巨大分子の活性化は、 Ca^{2+} を含めた、低分子量アゴニストによって支援

される (Mathurら、*Biol. Chem.*、272巻 (1997年)、23418～23426頁)。いくつかの一連の証拠により、 Ca^{2+} 結合は、立体構造の再配列を伴うことが示されている (Bajajら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*、89巻 (1992年)、152～156頁、EnfieldおよびThompson、*Blood*、64巻 (1984年)、821～831頁)。テナーゼ複合体におけるこの非常に活性なFIXaは、擬似基質 (例えば、Glu-Gly-Arg-クロロメチルケトン (EGR-CMK)) をFIXaの活性部位への共有結合によって擬似される (FIXa+EGR-CMK、FIXa-SMとも呼ばれる)。したがって、FIXa-SMは、遊離FIXaと比べて、非常に活性なFIXa (テナーゼ複合体中) に優先的に結合する、抗体またはその抗体結合部分を区別するための重要な手段として使用することができる。

10

【0381】

トリペプチドクロロメチルケトン は、一般に、擬似基質として、この分野で許容され、トリペプチド配列は、特定の酵素により切断される天然基質配列となり、CMK部分により、このトリペプチドを、活性部位のセリンと反応するので活性部位に非可逆的に封じ込めることができる。結果として、酵素が、擬似基質に結合している場合、これは、基質の結合形態、すなわち真の活性な立体構造となるはずである。Brandsteterら (1995年) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92巻 (21号) : 9796～80頁、およびHopfnerら (1999年) *Structure* 7巻 (8号) : 989～96頁を参照されたい。

20

【0382】

用語「FIXチモーゲン」は、本明細書において、「FIXz」、「FIX前駆体」、「不活性化FIX」、「非活性化FIX」または「非活性化FIX前駆体」と互換的に使用することができる。一実施形態では、FIXチモーゲン (FIXz) は、非活性化FIX前駆体であって、活性化ペプチド (例えば、配列番号764のアミノ酸146～180として表される35活性化ペプチド) (成熟番号付け) が、前駆体から切断されない、上記の非活性化FIX前駆体を含む。FIXチモーゲンは、任意の天然または操作されたバリエーションを含むことができる。FIXチモーゲンの非限定例は、配列番号764で示されている。別の実施形態では、FIXチモーゲンは、活性化不能型FIX (FIXn) であり、これは、活性な血漿トロンボプラスチン前駆体である第XIa因子の存在下で、非活性となるよう操作されている。活性化不能型FIXの一例は、その活性化を阻止し、チモーゲン形態 (FIXz) 中の第IX因子を維持する180位 (成熟番号付け) において、アルギニンにアラニン変異もたらすFIXとすることができる。FIXチモーゲンは、シグナルペプチドおよび／またはプロペプチドを場合により含有することができる。

30

【0383】

用語「活性化FIX」は、「FIXa」と本明細書において互換的に使用することができる。一実施形態では、活性化FIXは、野生型の天然FIXa (本明細書において、「野生型FIXa」とも称される) である。別の実施形態では、FIXaは、非天然FIXa、例えばFIXa立体構造バリエーションを含む。例えば、FIXaは、その基質であるFXに結合した野生型の天然FIXaとして、同じ立体構造を有するよう設計されている、FIXa-SMとすることができる。特定の実施形態では、FIXa-SMは、活性化FIXの最も活性な立体構造を擬似することが意図されている、活性部位に共有結合している擬似基質を有する活性化FIXである。

40

【0384】

FIXチモーゲンおよびFIXaは、FIXバリエーションを含むことができる。一実施形態では、FIXバリエーションは、米国特許第4,770,999号および同第7,700,734号に記載される通りクローニングされ、ヒト第IX因子をコードするcDNAが、単離されて、特徴付けられて、発現ベクターにクローニングされる (例えば、Chooら、*Nature* 299巻 : 178～180頁 (1982年) ; Fairら、*Blood* 64巻 : 194～204頁 (1984年) ; およびKurachiら、*Proc. Na*

50

tl. Acad. Sci., U. S. A. 79巻: 6461~6464頁(1982年)を参照されたい)。Simioniらによって2009年に特徴付けられたR338L FIX (Padua) バリエントである、FIXの1つの具体的なバリエントは、機能獲得型変異を含んでおり、これは、天然FIXと比べて、Paduaバリエントの活性がほぼ8倍、向上していることに相関している。FIXバリエントはまた、FIXポリペプチドのFIX活性に影響を及ぼさない、1つまたはそれ以上の保存的アミノ酸置換を有する、いかなるFIXポリペプチドを含むことができる。

【0385】

したがって、本開示は、活性化第IX因子(FIXa) (例えば、遊離FIXaまたはFIXa-SM) に特異的に結合する、抗体(例えば、単離された抗体) またはその抗原結合部分であって、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分が、FIXaおよびFIXチモージェンの存在下で、FIXaに優先的に結合する、抗体またはその抗原結合部分(「抗FIXa抗体またはその抗原結合部分」)を提供する。

【0386】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分のFIXzに対する結合親和性よりも高い結合親和性でFIXaに結合する。一実施形態では、結合親和性は K_D として表される。

【0387】

本開示はまた、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分のFIXzに対する結合親和性よりも高い結合親和性でFIXaに結合する、単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分を提供する。一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、バイオレイヤー干渉法(BLI) アッセイによって決定すると、約100 nM以下、(例えば、1 nM~100 nMまたは0.1 nM~100 nM)、約95 nM以下、約90 nM以下、約85 nM以下、約80 nM以下、約75 nM以下、約70 nM以下、約65 nM以下、約60 nM以下、約55 nM以下、約50 nM以下、約45 nM以下、約40 nM以下、約35 nM以下、約30 nM以下、約25 nM以下、約20 nM以下、約15 nM以下、約10 nM以下、約5 nM以下、または約1 nM以下の K_D で、FIXaに結合する。他の実施形態では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、約10 nM以下、約9 nM以下、約8 nM以下、約7 nM以下、約6 nM以下、約5 nM以下、約4 nM以下、約3 nM以下、約2 nM以下、約1 nM以下、約0.5 nM以下、約0.2 nM以下、約0.1 nM以下、または約0.05 nM以下の K_D で、FIXaに結合する。さらに他の実施形態では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、1 nM~100 nM、1 nM~90 nM、1 nM~80 nM、1 nM~70 nM、1 nM~60 nM、1 nM~50 nM、1 nM~40 nM、1 nM~30 nM、1 nM~20 nM、1 nM~10 nM、0.1 nM~100 nM、0.1 nM~90 nM、0.1 nM~80 nM、0.1 nM~70 nM、0.1 nM~60 nM、0.1 nM~50 nM、0.1 nM~40 nM、0.1 nM~30 nM、0.1 nM~20 nM、0.1 nM~10 nMまたは0.1 nM~1 nMの K_D で、FIXaに結合する。

【0388】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、図3A、3Bおよび/または3C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、図3A、3Bおよび/または3C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエпитープに結合する。一部の態様では、参照抗体は、BII B-9-484、BII B-9-440、BII B-9-882、BII B-9-460、BII B-9-433およびそれらの任意の組合せから選択される。

【0389】

さらなる態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、以下の3つのクラスにさらに分類することができる：

クラスI：遊離FIXaまたはFIXzよりもFIXa-SMに優先的に結合する、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分(図3Aの抗体)；

クラスII：FIXa-SMまたはFIXzよりも遊離FIXaに優先的に結合する、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分（図3Bの抗体）；および

クラスIII：ほぼ等価に遊離FIXaおよびFIXa-SMに結合するが、FIXzに顕著なほどに結合しない、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分（図3Cの抗体）。

【0390】

一部の実施形態では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、図3A中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。他の実施形態では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、図3A中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、図3B中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。他の実施形態では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、図3B中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、図3C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。他の実施形態では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、図3C中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。

10

【0391】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3は、

(i) 図3A中のVH CDR3配列からなる群から選択されるVH CDR3配列と同一のVH CDR3配列、または

20

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3A中のVH CDR3配列からなる群から選択されるVH CDR3配列と同一のVH CDR3配列を含む。

【0392】

他の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3は、

(i) 図3B中のVH CDR3配列からなる群から選択されるVH CDR3配列と同一のVH CDR3配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3B中のVH CDR3配列からなる群から選択されるVH CDR3配列と同一のVH CDR3配列を含む。

30

【0393】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3は、

(i) 図3C中のVH CDR3配列からなる群から選択されるVH CDR3配列と同一のVH CDR3配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3C中のVH CDR3配列からなる群から選択されるVH CDR3配列と同一のVH CDR3配列を含む。

【0394】

一部の態様では、アミノ酸置換は保存的アミノ酸置換である。他の態様では、アミノ酸置換は復帰変異である。

40

【0395】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3配列は、ARDX₁X₂X₃X₄X₅X₆YYX₇MDV（配列番号753）を含み、X₁は、VまたはGであり、X₂は、GまたはVであり、X₃は、GまたはRであり、X₄は、YまたはVであり、X₅は、AまたはSであり、X₆は、GまたはDであり、X₇は、Gであるかまたは存在しない。

【0396】

当業者は、位置が、コンセンサス配列において、「ない」または「存在しない」として

50

記載される場合、このような存在のないことは、ポリペプチド鎖に切断があることを示すわけではないことを理解している。これらの用語は、単に、多重配列アライメントにおいて観察されるアミノ酸鎖中の挿入および欠失の発生を反映しているに過ぎない。したがって、2つの配列であって、このうちの1つがアミノ酸挿入を含有する、2つの配列が整列されて、コンセンサス配列が生成される場合、挿入のない配列は、その位置において、「存在しない」（「なし」）アミノ酸を有すると予想される。

【0397】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3配列は、ARDVGGYAGYYGMDV（配列番号905；BII B-9-484；BII B-9-1335；およびBII B-9-1336の場合、VH CDR3）、ARDISTDGE S SLYYYMDV（配列番号901；BII B-9-460）、ARGPTDSSGYLDMDV（配列番号1186；BII B-9-882）、ARSPRHKVRGPNWFDP（配列番号899；BII B-9-440）またはARDGPRVSDYYMDV（配列番号912；BII B-9-619）から選択されるアミノ酸配列を含む。一部の態様では、本明細書に開示されるVH CDR3配列は、1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を含むことができる。

10

【0398】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR1配列は、

20

(i) 図3A中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3A中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列を含む。

【0399】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR1配列は、

(i) 図3B中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列、または

30

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3B中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列を含む。

【0400】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR1配列は、

(i) 図3C中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3C中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列を含む。

40

【0401】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR2配列は、

(i) 図3A中で開示されているVH CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR2配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3A中で開示されているVH CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR2配列を含む。

【0402】

50

一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含み、V H C D R 2 配列は、

(i) 図 3 B 中で開示されている V H C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 2 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、図 3 B 中で開示されている V H C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 2 配列を含む。

【 0 4 0 3 】

一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含み、V H C D R 2 配列は、

(i) 図 3 C 中で開示されている V H C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 2 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、図 3 C 中で開示されている V H C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 2 配列を含む。

【 0 4 0 4 】

一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 を含み、V L C D R 1 配列は、

(i) 図 3 A 中で開示されている V L C D R 1 配列からなる群から選択される配列と同一の V L C D R 1 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、図 3 A 中で開示されている V L C D R 1 配列からなる群から選択される配列と同一の V L C D R 1 配列を含む。

【 0 4 0 5 】

一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 を含み、V L C D R 1 配列は、

(i) 図 3 B 中で開示されている V L C D R 1 配列からなる群から選択される配列と同一の V L C D R 1 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、図 3 B 中で開示されている V L C D R 1 配列からなる群から選択される配列と同一の V L C D R 1 配列を含む。

【 0 4 0 6 】

一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 を含み、V L C D R 1 配列は、

(i) 図 3 C 中で開示されている V L C D R 1 配列からなる群から選択される配列と同一の V L C D R 1 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、図 3 C 中で開示されている V L C D R 1 配列からなる群から選択される配列と同一の V L C D R 1 配列を含む。

【 0 4 0 7 】

一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 を含み、V L C D R 2 配列は、

(i) 図 3 A 中の V L C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一の V L C D R 2 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、図 3 A 中の V L C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一の V L C D R 2 配列を含む。

【 0 4 0 8 】

一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 を含み、V L C D R 2 配列は、

10

20

30

40

50

(i) 図3B中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR2配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3B中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR2配列を含む。

【0409】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR2配列は、

(i) 図3C中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR2配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3C中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR2配列を含む。

【0410】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR3配列は、

(i) 図3A中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3A中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列を含む。

【0411】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR3配列は、

(i) 図3B中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3B中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列を含む。

【0412】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR3配列は、

(i) 図3C中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3C中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列を含む。

【0413】

本開示はまた、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含む、FIXaに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を提供し、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3は、図3A中の抗体：BIIB-9-605、BIIB-9-475、BIIB-9-477、BIIB-9-479、BIIB-9-480、BIIB-9-558、BIIB-9-414、BIIB-9-415、BIIB-9-425、BIIB-9-440、BIIB-9-452、BIIB-9-460、BIIB-9-461、BIIB-9-465、BIIB-9-564、BIIB-9-484、BIIB-9-469、BIIB-9-566、BIIB-9-567、BIIB-9-569、BIIB-9-588、BIIB-9-611、BIIB-9-619、BIIB-9-626、BIIB-9-883、BIIB-9-419、BIIB-9-451、BIIB-9-473、BIIB-9-

10

20

30

40

50

－565、B I I B－9－573、B I I B－9－579、B I I B－9－581、B I I B－9－582、B I I B－9－585、B I I B－9－587、B I I B－9－590、B I I B－9－592、B I I B－9－606、B I I B－9－608 B I I B－9－616、B I I B－9－621、B I I B－9－622、B I I B－9－627、B I I B－9－1335、およびB I I B－9－1336からなる群から選択される抗F I X a抗体のV H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む。

【0414】

一部の実施形態では、本開示は、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む、F I X aに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を含み、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3は、図3B中の抗体：B I I B－9－408、B I I B－9－416、B I I B－9－629またはB I I B－9－885からなる群から選択される抗F I X a抗体のV H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む。

【0415】

他の実施形態では、本開示は、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む、F I X aに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を提供し、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3は、図3C中の抗体：B I I B－9－607、B I I B－9－471、B I I B－9－472、B I I B－9－439、B I I B－9－446、B I I B－9－568、B I I B－9－615、B I I B－9－628、B I I B－9－882、B I I B－9－884、B I I B－9－886、B I I B－9－887、B I I B－9－888、B I I B－9－889、B I I B－9－433、B I I B－9－445、B I I B－9－470、B I I B－9－625、B I I B－9－1264、B I I B－9－1265、B I I B－9－1266、B I I B－9－1267、B I I B－9－1268、B I I B－9－1269、B I I B－9－1270、B I I B－9－1271、B I I B－9－1272、B I I B－9－1273、B I I B－9－1274、B I I B－9－1275、B I I B－9－1276、B I I B－9－1277、B I I B－9－1278、B I I B－9－1279、B I I B－9－1280、B I I B－9－1281、B I I B－9－1282、B I I B－9－1283、B I I B－9－1284、B I I B－9－1285、B I I B－9－1286、およびB I I B－9－1287からなる群から選択される抗F I X a抗体のV H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む。

【0416】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号800～844、配列番号845～889および配列番号890～934を含む、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3配列（クラスI抗体のV H C D R）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号935～979、配列番号980～1024および配列番号1025～1069を含むV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3配列を含む（クラスI抗体のV L C D R）。

【0417】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1070～1073、配列番号1074～1077および配列番号1078～1081を含む、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3配列（クラスII抗体のV H C D R）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1082～1085、配列番号1086～1089および配列番号1090～1093を含むV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3配列を含む（クラスII抗体のV L C D R）。

【0418】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1094～1135、配列番号1136～1177および配列番号1178～1219を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列（クラスIII抗体のVH CDR）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1220～1261、配列番号1262～1303および配列番号1304～1345を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列を含む（クラスIII抗体のVL CDR）。

【0419】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号815、配列番号860および配列番号905を含むVH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列（BIIB-9-484抗体のVH CDR）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列を含む（BIIB-9-484抗体のVL CDR）。

10

【0420】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号843、配列番号888および配列番号933を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列（BIIB-9-1335抗体のVH CDR）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列を含む（BIIB-9-1335抗体のVL CDR）。

20

【0421】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号844、配列番号889および配列番号934を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列（BIIB-9-1336抗体のVH CDR）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列を含む（BIIB-9-1336抗体のVL CDR）。

【0422】

他の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、抗体BIIB-9-484、BIIB-9-1335およびBIIB-9-1336と交差競合する、および／または抗体BIIB-9-484、BIIB-9-1335およびBIIB-9-1336と同じエピトープに結合する。ある種の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VH CDR3は、ARDVGGYAGYYGMDV（配列番号905、BIIB-9-484 VH CDR3）を含み、VH CDR2は、SISSX₁X₂SYIYYAX₃SVK_G（配列番号754）を含み、X₁は、S、Gまたは任意の保存性置換を含み、X₂は、S、Eまたは任意の保存性置換を含み、X₃は、D、Eまたは任意の保存性置換を含み、VH CDR1は、FTFX₄SYX₅MX₆（配列番号755）を含み、X₄は、S、Gまたは任意の保存性置換を含み、X₅は、D、Sまたは任意の保存性置換を含み、X₆は、H、Nまたは任意の保存性置換を含む。抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1の場合、配列番号815、VH CDR2の場合、配列番号860、およびVH CDR3の場合、配列番号905を含むことができる（BIIB-9-484 VH CDR）。

30

40

【0423】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、

（a1）それぞれ、配列番号809、配列番号854および配列番号899を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列（BIIB-9-440抗体のVH CDR）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号944、配列番号989および配列番号1034を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列（BIIB-9-440抗体のVL CDR）；

50

(a2) それぞれ、配列番号1102、配列番号1144および配列番号1186を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列(BIIB-9-882抗体のVH CDR)、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1228、配列番号1270および配列番号1312を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-882抗体のVL CDR)；

(a3) それぞれ、配列番号811、配列番号856および配列番号901を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列(BIIB-9-460抗体のVH CDR)、ならびに／またはそれぞれ、配列番号946、配列番号991および配列番号1036を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-460抗体のVL CDR)；または

(a4) それぞれ、配列番号1108、配列番号1150および配列番号1192を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列(BIIB-9-433抗体のVH CDR)、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1234、配列番号1276および配列番号1318を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-433抗体のVL CDR)；

を含む。

【0424】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号822、配列番号867および配列番号912を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列(BIIB-9-619抗体のVH CDR)、ならびに／またはそれぞれ、配列番号957、配列番号1002および配列番号1047を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-619抗体のVL CDR)を含む。

【0425】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、

(i) それぞれ、配列番号843、配列番号888および配列番号933を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列(BIIB-9-1335抗体のVH CDR)、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-1335抗体のVL CDR)；または

(ii) それぞれ、配列番号844、配列番号889および配列番号934を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列(BIIB-9-1336抗体のVH CDR)、ならびに／またはそれぞれ、配列番号950、配列番号995および配列番号1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列(BIIB-9-1336抗体のVL CDR)を含む。

【0426】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分はVHを含み、VHは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、および181(クラスI抗体の場合、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、および89；クラスII抗体の場合、配列番号91、9

3、95および97；ならびにクラスIII抗体の場合、配列番号99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、および181)からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0427】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分はVLを含み、VLは、配列番号191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、および367 (クラスI抗体の場合、配列番号191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、および275；クラスII抗体の場合、配列番号277、279、281および283；クラスIII抗体の場合、配列番号285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、および367)からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0428】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、(i) VHは、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、89、91、93、95、97、99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、および181 (クラスI抗体の場合、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27、29、31、33、35、37、39、41、43、45、47、49、51、53、55、57、59、61、63、65、67、69、71、73、75、77、79、81、83、85、87、および89；クラスII抗体の場合、配列番号91、93、95および97；ならびにクラスIII抗体の場合、配列番号99、101、103、105、107、109、111、113、115、117、11

9、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、143、145、147、149、151、153、155、157、159、161、163、165、167、169、171、173、175、177、179、および181) からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含み；

(ii) VLは、配列番号191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、275、277、279、281、283、285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、および367 (クラスI抗体の場合、配列番号191、193、195、197、199、201、203、205、207、209、211、213、215、217、219、221、223、225、227、229、231、233、235、237、239、241、243、245、247、249、251、253、255、257、259、261、263、265、267、269、271、273、および275；クラスII抗体の場合、配列番号277、279、281および283；クラスIII抗体の場合、配列番号285、287、289、291、293、295、297、299、301、303、305、307、309、311、313、315、317、319、321、323、325、327、329、331、333、335、337、339、341、343、345、347、349、351、353、355、357、359、361、363、365、および367) からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0429】

ある種の態様では、抗FIXa抗体は、特定の生殖系重鎖免疫グロブリン遺伝子からの重鎖可変領域、および／または特定の生殖系軽鎖免疫グロブリン遺伝子からの軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗FIXa抗体のVH配列は、V、DまたはJ生殖系配列のいずれか1つに由来することができ、かつ／または抗FIXa抗体のVL配列は、Cまたはラムダ生殖系配列のいずれか1つに由来することができる。

【0430】

本明細書において実証される通り、ヒト生殖系遺伝子の産生物であるか、またはこれに由来する重鎖可変領域を含む、FIXaに特異的なヒト抗体が製造される。したがって、VH1-18、VH1-46、VH3-21、VH3-30、VH4-31、VH4-39、VH4-0B、VH5-51およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ヒトVH生殖系遺伝子の産生物であるか、またはこれに由来する重鎖可変領域を含む、単離されたFIXa抗体またはその抗原結合部分が、本明細書において提供される。特定の実施形態では、VH生殖系遺伝子は、VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4、VH5-51.1、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0431】

他の態様では、VK1-05、VK1-12、VK1-39、VK2-28、VK3-11、VK3-15、VK3-20、VK4-01およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ヒトVL生殖系遺伝子の産生物であるか、またはこれに由来する重鎖可変領域を含む、単離されたFIXa抗体またはその抗原結合部分が、本明細書において提供される。特定の実施形態では、VL生殖系遺伝子は、VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0432】

本明細書に記載される抗体は、図に示されている通り、上で列挙したヒト生殖系VH遺伝子のうちの1つの産生物であるか、またはそれに由来する重鎖可変領域を含むもの、および上で列挙したヒト生殖系VK遺伝子のうちの1つの産生物であるか、またはそれに由来する軽鎖可変領域をやはり含むものを含む。

【0433】

本明細書で使用する場合、ヒト抗体は、抗体の可変領域が、ヒト生殖系免疫グロブリン遺伝子を使用する系から得られる場合、特定の生殖系配列「の産生物であるか、またはこれに由来する」重鎖および軽鎖可変領域を含む。このような系は、目的の抗原を有するヒト免疫グロブリン遺伝子を有するトランスジェニックマウスを免役する工程、または目的の抗原を有するファージ上で示されるヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリーをスクリーニングする工程を含む。ヒト生殖系免疫グロブリン配列「の産生物であるか、またはこれに由来する」ヒト抗体は、ヒト抗体のアミノ酸配列とヒト生殖系免疫グロブリンのアミノ酸配列とを比較して、ヒト抗体の配列に配列が最も近い（すなわち、最大の同一%）ヒト生殖系免疫グロブリン配列を選択するなどによって、特定することができる。ヒト生殖系免疫グロブリン配列「の産生物であるか、またはこれに由来する」ヒト抗体は、例えば、天然の体細胞変異または部位指向性変異の意図的導入により、生殖系配列と比べたアミノ酸の差異を含有することができる。しかし、選択されたヒト抗体は、通常、アミノ酸配列が、ヒト生殖系免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であり、他の種（例えば、マウス生殖系配列）の生殖系免疫グロブリンアミノ酸配列に比べると、ヒト抗体をヒトと特定するアミノ酸残基を含有する。ある種の場合、ヒト抗体は、アミノ酸配列が、生殖系免疫グロブリン遺伝子によりコードされるアミノ酸配列に少なくとも95%同一とすることができるか、または少なくとも96%、97%、98%もしくは99%をも同一とすることができる。通常、特定のヒト生殖系配列に由来するヒト抗体は、ヒト生殖系免疫グロブリン遺伝子によりコードされるアミノ酸配列と10以下のアミノ酸しか差異を示さないであろう。ある種の場合、ヒト抗体は、ヒト生殖系免疫グロブリン遺伝子によりコードされるアミノ酸配列と5以下のアミノ酸しか差異を示すことができず、または4、3、2もしくは1以下のアミノ酸しか差異が示さないことさえあり得る。

【0434】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、
(a1) VHは、配列番号31と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号221と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、BIIb-9-484のVHおよびVL）；

(a2) VHは、配列番号19と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90

%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号209と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、B I I B-9-440のVHおよびVL）；

（a3）VHは、配列番号115と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号301と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、B I I B-9-882のVHおよびVL）；

10

（a4）VHは、配列番号23と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号213と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、B I I B-9-460のVHおよびVL）；

（a5）VHは、配列番号127と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号313と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、B I I B-9-433のVHおよびVL）；

20

（a6）VHは、配列番号45と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号235と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、B I I B-9-619のVHおよびVL）；

（a7）VHは、配列番号87と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号221と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、B I I B-9-1335のVHおよびVL）；または

30

（a8）VHは、配列番号89と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号221と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、B I I B-9-1336のVHおよびVL）。

40

【0435】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、B I I B-9-1336と同じエピトープに結合する。他の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、B I I B-9-1336のエピトープに重なるエピトープに結合する。一部の実施形態では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X aの重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによる位置91および101、125および128、165および179、または232および241（配列番号758では、それぞれ、位置76～88、112～115、153～167および222～231に対応する）の間に位置する、少なくとも1つのアミノ酸を含む、エピトープ領域に結合する。

50

【0436】

本明細書で使用する場合、言い回し「キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基」およびその文法上の変化形とは、セリンプロテアーゼキモトリプシノーゲンへの相同性によってF I X中のある種のアミノ酸の説明を指す。本開示では、セリンプロテアーゼドメイン内のキモトリプシノーゲン番号付けは、H o p f n e r ら（E M B O J. 1997年；16巻：6626～35頁）に従って使用した。本開示の場合、キモトリプシノーゲン番号付けは、本明細書において明示的に示されている場合しか使用されない。開示されているキモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基とアミノ酸の位置との間の一致は、配列番号758であり、以下の表に提示されている：

【0437】

10

20

30

40

50

【表 2】

FIXa キモトリプシノーゲン番号付けと配列番号 758 位との間の一致	
FIXa キモトリプシノーゲン番号付け アミノ酸残基	配列番号 758 アミノ酸残基
H91	H76
H92	H77
N93	N78
H101	H88
D125	D112
K126	K113
E127	E114
Y128	Y115
R165	R153
Y177	Y165
N178	N166
N179	N167
S232	S222
R233	R223
Y234	Y224
V235	V225
N236	N226
W237	W227
E240	E230
K241	K231
N100	N87
K132	K121
Y137	Y126
R170	R158
T172	T160
F174	F162
T175	T163
H185	H174
E202	E192
G205	G195

【0438】

一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、F I X a の重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基 H 9 1、H 9 2、N 9 3、H 1 0 1、D 1 2 5、K 1 2 6、E 1 2 7、Y 1 2 8、R 1 6 5、Y 1 7 7、N 1 7 8、N 1 7 9、S 2 3 2、R 2 3 3、Y 2 3 4、V 2 3 5、N 2 3 6、W 2 3 7、E 2 4 0 および K 2 4 1（配列番号 7 5 8 において、それぞれ、位置 H 7 6、H 7 7、N 7 8、H 8 8、D 1 1 2、K 1 1 3、E 1 1 4、Y 1 1 5、R 1 5 3、Y 1 6 5、N 1 6 6、N 1 6 7、S 2 2 2、R 2 2 3、Y 2 2 4、V 2 2 5、N 2 2 6、W 2 2 7、E 2 3 0 および K 2 3 1 に対応する）のうちの少なくとも 1 つを含むエピトープに結合する。一部の態様では

、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X aの重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基H 9 1、H 9 2、N 9 3、H 1 0 1、D 1 2 5、K 1 2 6、E 1 2 7、Y 1 2 8、R 1 6 5、Y 1 7 7、N 1 7 8、N 1 7 9、S 2 3 2、R 2 3 3、Y 2 3 4、V 2 3 5、N 2 3 6、W 2 3 7、E 2 4 0およびK 2 4 1（配列番号7 5 8において、それぞれ、位置H 7 6、H 7 7、N 7 8、H 8 8、D 1 1 2、K 1 1 3、E 1 1 4、Y 1 1 5、R 1 5 3、Y 1 6 5、N 1 6 6、N 1 6 7、S 2 2 2、R 2 2 3、Y 2 2 4、V 2 2 5、N 2 2 6、W 2 2 7、E 2 3 0およびK 2 3 1に対応する）からなる群から選択される、少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18または19のアミノ酸残基を含むエピトープに結合する。

10

【0 4 3 9】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X aの重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基H 9 1、H 9 2、N 9 3、H 1 0 1、D 1 2 5、K 1 2 6、E 1 2 7、Y 1 2 8、R 1 6 5、Y 1 7 7、N 1 7 8、N 1 7 9、S 2 3 2、R 2 3 3、Y 2 3 4、V 2 3 5、N 2 3 6、W 2 3 7、E 2 4 0およびK 2 4 1（配列番号7 5 8において、それぞれ、位置H 7 6、H 7 7、N 7 8、H 8 8、D 1 1 2、K 1 1 3、E 1 1 4、Y 1 1 5、R 1 5 3、Y 1 6 5、N 1 6 6、N 1 6 7、S 2 2 2、R 2 2 3、Y 2 2 4、V 2 2 5、N 2 2 6、W 2 2 7、E 2 3 0およびK 2 3 1に対応する）を含むエピトープに結合する。

20

【0 4 4 0】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X aの重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基H 9 1、H 9 2、N 9 3、H 1 0 1、D 1 2 5、K 1 2 6、E 1 2 7、Y 1 2 8、R 1 6 5、Y 1 7 7、N 1 7 8、N 1 7 9、S 2 3 2、R 2 3 3、Y 2 3 4、V 2 3 5、N 2 3 6、W 2 3 7、E 2 4 0およびK 2 4 1（配列番号7 5 8において、それぞれ、位置H 7 6、H 7 7、N 7 8、H 8 8、D 1 1 2、K 1 1 3、E 1 1 4、Y 1 1 5、R 1 5 3、Y 1 6 5、N 1 6 6、N 1 6 7、S 2 2 2、R 2 2 3、Y 2 2 4、V 2 2 5、N 2 2 6、W 2 2 7、E 2 3 0およびK 2 3 1に対応する）からなるエピトープに結合する。

【0 4 4 1】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X aの重鎖の配列中にキモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基N 9 3、R 1 6 5、N 1 7 8およびR 2 3 3（配列番号7 5 8において、それぞれ、位置N 7 8、R 1 5 3、N 1 6 6およびR 2 2 3に対応する）を含むエピトープに結合する。

30

【0 4 4 2】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X aの重鎖の配列中にキモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基N 1 0 0、K 1 3 2、Y 1 3 7、R 1 7 0、T 1 7 2、F 1 7 4、T 1 7 5、H 1 8 5、E 2 0 2およびG 2 0 5（配列番号7 5 8において、それぞれ、位置N 8 7、K 1 2 1、Y 1 2 6、R 1 5 8、T 1 6 0、F 1 6 2、T 1 6 3、H 1 7 4、E 1 9 2およびG 1 9 5に対応する）のうちの少なくとも1つを含まない、エピトープに結合する。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X aの重鎖の配列中にキモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基N 1 0 0、K 1 3 2、Y 1 3 7、R 1 7 0、T 1 7 2、F 1 7 4、T 1 7 5、H 1 8 5、E 2 0 2およびG 2 0 5（配列番号7 5 8において、それぞれ、位置N 8 7、K 1 2 1、Y 1 2 6、R 1 5 8、T 1 6 0、F 1 6 2、T 1 6 3、H 1 7 4、E 1 9 2およびG 1 9 5に対応する）を含まない、エピトープに結合する。

40

【0 4 4 3】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、F I X aの軽鎖中の少なくとも1つのアミノ酸残基（配列番号7 5 6）を含むエピトープに結合する。一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分が結合するF I X a（配列番号7 5 6）の軽鎖中のエピトープは、K 1 0 0である。

50

【0444】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、FIXaの重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240およびK241（配列番号758において、それぞれ、位置H76、H77、N78、H88、D112、K113、E114、Y115、R153、Y165、N166、N167、S222、R223、Y224、V225、N226、W227、E230およびK231に対応する）およびFIXaの軽鎖の配列のアミノ酸残基K100（配列番号756）を含むエピトープに結合する。一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、FIXaの重鎖の配列における、キモトリプシノーゲン番号付けによるアミノ酸残基H91、H92、N93、H101、D125、K126、E127、Y128、R165、Y177、N178、N179、S232、R233、Y234、V235、N236、W237、E240およびK241（配列番号758において、それぞれ、位置H76、H77、N78、H88、D112、K113、E114、Y115、R153、Y165、N166、N167、S222、R223、Y224、V225、N226、W227、E230およびK231に対応する）およびFIXaの軽鎖の配列のアミノ酸残基K100（配列番号756）からなるエピトープに結合する。

10

【0445】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、FIXaに対するFVIIaの結合部位と重なるエピトープに結合する。一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、FIXaへの結合について、FVIIaと交差競合する。一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、FIXaに対するFVIIaの結合を遮断する。

20

【0446】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含み、VH CDR1配列は、表7中に開示されているVH CDR1配列からなる群から選択されるVH CDR1配列を含む。

【0447】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含み、VH CDR2配列は、表7中に開示されているVH CDR2配列、または1つもしくは2つの変異を有する表7に開示されているVH CDR2配列からなる群から選択されるVH CDR2配列を含む。

30

【0448】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3配列を含み、VH CDR3配列は、表7中に開示されているVH CDR3配列、または1つもしくは2つの変異を有する表7に開示されているVH CDR3配列からなる群から選択されるVH CDR3配列を含む。

【0449】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含み、VL CDR1配列は、表7中に開示されているVL CDR1配列、または1つもしくは2つの変異を有する表7に開示されているVL CDR1配列からなる群から選択されるVL CDR1配列を含む。

40

【0450】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含み、VL CDR2配列は、表7中に開示されているVL CDR2配列、または1つもしくは2つの変異を有する表7に開示されているVL CDR2配列からなる群から選択されるVL CDR2配列を含む。

【0451】

一部の態様では、FIXaに特異的に結合する抗FIXa抗体またはその抗原結合部分

50

は、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列を含み、V L C D R 3配列は、表 7 中に開示されているV L C D R 3配列、または1つもしくは2つの変異を有する表 7 に開示されているV L C D R 3配列からなる群から選択されるV L C D R 3配列を含む。

【0452】

一部の態様では、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列ならびにV L C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列を含み、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列ならびにV L C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列は、それぞれ、表 7 に開示されている、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列ならびにV L C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列を含む。

【0453】

一部の態様では、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含み、

(i) V H C D R 1は、アミノ酸配列F T F X₁ S X₂ X₃ M X₄ (配列番号2194)を含み、X₁は、S、GまたはEであり、X₂は、YまたはFであり、X₃は、S、E、GまたはDであり、X₄は、N、V、AまたはTである；および／または

(i i) V H C D R 2は、アミノ酸配列X₅ I S X₆ X₇ X₈ X₉ X₁₀ I Y Y A D S V K G (配列番号2195)を含み、X₅は、S、A、YまたはGであり、X₆は、SまたはAであり、X₇は、S、AまたはGであり、X₈は、S、GまたはDであり、X₉は、S、TまたはGであり、X₁₀は、YまたはTである；および／または

(i i i) V H C D R 3は、アミノ酸配列A R D X₁₁ G G Y A G Y Y G M D V (配列番号2196)を含み、X₁₁は、LまたはVである。

【0454】

一部の態様では、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含み、

(i) V L C D R 1は、アミノ酸配列Q A S Q D I A N Y L N (配列番号2116)を含み；および／または

(i i) V L C D R 2は、アミノ酸配列D A S N L E T (配列番号2142)を含み；および／または

(i i i) V L C D R 3は、アミノ酸配列Q Q Y A N F P Y T (配列番号2168)を含む。

【0455】

一部の態様では、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含み、

(i) V H C D R 1は、アミノ酸配列F T F X₁ S X₂ X₃ M X₄ (配列番号2194)を含み、X₁は、S、GまたはEであり、X₂は、YまたはFであり、X₃は、S、E、GまたはDであり、X₄は、N、V、AまたはTである；および／または

(i i) V H C D R 2は、アミノ酸配列X₅ I S X₆ X₇ X₈ X₉ X₁₀ I Y Y A D S V K G (配列番号2195)を含み、X₅は、S、A、YまたはGであり、X₆は、SまたはAであり、X₇は、S、AまたはGであり、X₈は、S、GまたはDであり、X₉は、S、TまたはGであり、X₁₀は、YまたはTである；および／または

(i i i) V H C D R 3は、アミノ酸配列A R D X₁₁ G G Y A G Y Y G M D V (配列番号2196)を含み、X₁₁は、LまたはVである；および

単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3をさらに含み、V L C D R 1は、アミノ酸配列Q A S Q D I A N Y L N (配列番号2116)を含み；および／またはV L C D R 2は、アミノ酸配列D A S N L E T (配列番号2142)を含み；および／またはV L C D R 3は、アミノ酸配列Q Q Y A N F P Y T (配列番号2168)を含む。

【0456】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、配列番号2038～2047から選択されるV H C D R 1、配列番号2064～2073から選択されるV H C

10

20

30

40

50

DR2および配列番号2090～2099から選択されるVH CDR3を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／または配列番号2116～2125から選択されるVL CDR1、配列番号2142～2151から選択されるVL CDR2、および配列番号2168～2177から選択されるVL CDR3を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む。

【0457】

一部の態様では、単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VH CDR1は、アミノ酸配列FTFGSYDMN（配列番号2048）を含み；および／または

(ii) VH CDR2は、アミノ酸配列SISX₁X₂X₃SYIX₄YAX₅SVKG（配列番号2197）を含み、X₁は、SまたはDであり、X₂は、GまたはSであり、X₃は、EまたはAであり、X₄は、YまたはAであり、X₅は、EまたはDである；および／または

(iii) VH CDR3は、アミノ酸配列X₆RDVX₇GYAGX₈YGMDV（配列番号2198）を含み、X₆は、AまたはVであり、X₇は、GまたはSであり、X₈は、YまたはFである。

【0458】

一部の態様では、単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VL CDR1は、アミノ酸配列X₁AX₂X₃X₄IX₅X₆YLN（配列番号2199）を含み、X₁は、Q、GまたはEであり、X₂は、SまたはNであり、X₃は、QまたはEであり、X₄は、DまたはYであり、X₅は、AまたはSであり、X₆は、NまたはDである；および／または

(ii) VL CDR2は、アミノ酸配列DAX₇NLX₈X₉（配列番号2200）であり、X₇は、SまたはAであり、X₈は、E、HまたはQであり、X₉は、TまたはYである；および／または

(iii) VL CDR3は、アミノ酸配列X₁₀QYAX₁₁FPYT（配列番号2201）を含み、X₁₀は、QまたはSであり、X₁₁は、NまたはRである。

【0459】

一部の態様では、単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VH CDR1は、アミノ酸配列FTFGSYDMN（配列番号2048）を含み；および／または

(ii) VH CDR2は、アミノ酸配列SISX₁X₂X₃SYIX₄YAX₅SVKG（配列番号2197）を含み、X₁は、SまたはDであり、X₂は、GまたはSであり、X₃は、EまたはAであり、X₄は、YまたはAであり、X₅は、EまたはDである；および／または

(iii) VH CDR3は、アミノ酸配列X₆RDVX₇GYAGX₈YGMDV（配列番号2198）を含み、X₆は、AまたはVであり、X₇は、GまたはSであり、X₈は、YまたはFである；および、

単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3をさらに含み、

(iv) VL CDR1は、アミノ酸配列X₁AX₂X₃X₄IX₅X₆YLN（配列番号2199）を含み、X₁は、Q、GまたはEであり、X₂は、SまたはNであり、X₃は、QまたはEであり、X₄は、DまたはYであり、X₅は、AまたはSであり、X₆は、NまたはDである；および／または

(v) VL CDR2が、アミノ酸配列DAX₇NLX₈X₉（配列番号2200）であり、X₇は、SまたはAであり、X₈は、E、HまたはQであり、X₉は、TまたはYである；および／または

10

20

30

40

50

(v i) V L C D R 3は、アミノ酸配列X₁₀QYAX₁₁FPYT (配列番号2201)を含み、X₁₀は、QまたはSであり、X₁₁は、NまたはRである。

【0460】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、配列番号2048～2052から選択されるV H C D R 1、配列番号2074～2078から選択されるV H C D R 2および配列番号2100～2104から選択されるV H C D R 3を含むV H C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列、ならびに／または配列番号2126～2130から選択されるV L C D R 1、配列番号2152～2156から選択されるV L C D R 2および配列番号2178～2182から選択されるV L C D R 3を含むV L C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列を含む。

10

【0461】

一部の態様では、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含み、

(i) V H C D R 1は、アミノ酸配列Y T F X₁X₂YX₃MH (配列番号2202)を含み、X₁は、TまたはHであり、X₂は、S、GまたはHであり、X₃は、YまたはPである；および／または

(i i) V H C D R 2は、アミノ酸配列X₄I N P S X₅G X₆T X₇Y A Q K F Q G (配列番号2203)を含み、X₄は、IまたはSであり、X₅は、GまたはRであり、X₆は、SまたはRであり、X₇は、SまたはEである；および／または

(i i i) V H C D R 3は、アミノ酸配列A R D G P X₈X₉X₁₀D Y Y M D V (配列番号2204)を含み、X₈は、RまたはQであり、X₉は、V、D、LまたはEであり、X₁₀は、SまたはVである。

20

【0462】

一部の態様では、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含み、V L C D R 1は、アミノ酸配列R A S Q S V S S Y L A (配列番号2116)を含み；および／またはV L C D R 2は、アミノ酸配列D A S N R A T (配列番号2116)を含み；および／または(i i i) V L C D R 3は、アミノ酸配列Q Q R D N W P F T (配列番号2116)を含む。

【0463】

一部の態様では、単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、C D R 2およびC D R 3を含み、

30

(i) V H C D R 1は、アミノ酸配列Y T F X₁X₂YX₃MH (配列番号2202)を含み、X₁は、TまたはHであり、X₂は、S、GまたはHであり、X₃は、YまたはPである；および／または

(i i) V H C D R 2は、アミノ酸配列X₄I N P S X₅G X₆T X₇Y A Q K F Q G (配列番号2203)を含み、X₄は、IまたはSであり、X₅は、GまたはRであり、X₆は、SまたはRであり、X₇は、SまたはEである；および／または

(i i i) V H C D R 3は、アミノ酸配列A R D G P X₈X₉X₁₀D Y Y M D V (配列番号2204)を含み、X₈は、RまたはQであり、X₉は、V、D、LまたはEであり、X₁₀は、SまたはVである；および、

40

単離された抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、C D R 2およびC D R 3をさらに含み、V L C D R 1は、アミノ酸配列R A S Q S V S S Y L A (配列番号2116)を含み；および／またはV L C D R 2は、アミノ酸配列D A S N R A T (配列番号2116)を含み；および／または(i i i) V L C D R 3は、アミノ酸配列Q Q R D N W P F T (配列番号2116)を含む。

【0464】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、配列番号2053～2057から選択されるV H C D R 1、配列番号2079～2083から選択されるV H C D R 2および配列番号2105～2109から選択されるV H C D R 3を含むV H C D R 1、C D R 2およびC D R 3配列、ならびに／または配列番号2131～2135から

50

選択されるVL CDR1、配列番号2157～2161から選択されるVL CDR2および配列番号2183～2187から選択されるVL CDR3を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む。

【0465】

一部の態様では、単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VH CDR1は、アミノ酸配列GSIX₁SX₂X₃YX₄WX₅（配列番号2205）を含み、X₁は、SまたはAであり、X₂は、S、T、GまたはVであり、X₃は、SまたはAであり、X₄は、YまたはAであり、X₅は、G、V、NまたはSである；および／または

(ii) VH CDR2は、アミノ酸配列X₆IX₇X₈X₉GX₁₀TX₁₁YNPSLKS（配列番号2206）を含み、X₆は、SまたはYであり、X₇は、S、Y、R、TまたはQであり、X₈は、Y、G、PまたはAであり、X₉は、SまたはQであり、X₁₀は、SまたはKであり、X₁₁は、YまたはQである；および／または

(iii) VH CDR3は、アミノ酸配列ARDKYQDY SX₁₂DI（配列番号2207）を含み、X₁₂は、FまたはVである。

【0466】

一部の態様では、単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3を含み、VL CDR1は、アミノ酸配列RASQGIDSWLA（配列番号2136）を含み；および／またはVL CDR2は、アミノ酸配列AASSLQS（配列番号2162）を含み；および／またはVL CDR3は、アミノ酸配列QQANFLPFT（配列番号2188）を含む。

【0467】

一部の態様では、単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、CDR2およびCDR3を含み、

(i) VH CDR1は、アミノ酸配列GSIX₁SX₂X₃YX₄WX₅（配列番号2205）を含み、X₁は、SまたはAであり、X₂は、S、T、GまたはVであり、X₃は、SまたはAであり、X₄は、YまたはAであり、X₅は、G、V、NまたはSである；および／または

(ii) VH CDR2は、アミノ酸配列X₆IX₇X₈X₉GX₁₀TX₁₁YNPSLKS（配列番号2206）を含み、X₆は、SまたはYであり、X₇は、S、Y、R、TまたはQであり、X₈は、Y、G、PまたはAであり、X₉は、SまたはQであり、X₁₀は、SまたはKであり、X₁₁は、YまたはQである、および／または

(iii) VH CDR3は、アミノ酸配列ARDKYQDY SX₁₂DI（配列番号2207）を含み、X₁₂は、FまたはVである；および

単離された抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、CDR2およびCDR3をさらに含み、VL CDR1は、アミノ酸配列RASQGIDSWLA（配列番号2136）を含み；および／またはVL CDR2は、アミノ酸配列AASSLQS（配列番号2162）を含み；および／またはVL CDR3は、アミノ酸配列QQANFLPFT（配列番号2188）を含む。

【0468】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、配列番号2058～2063から選択されるVH CDR1、配列番号2084～2089から選択されるVH CDR2および配列番号2110～2115から選択されるVH CDR3を含むVH CDR1、CDR2およびCDR3配列、ならびに／または配列番号2136～2141から選択されるVL CDR1、配列番号2162～2167から選択されるVL CDR2および配列番号2188～2193から選択されるVL CDR3を含むVL CDR1、CDR2およびCDR3配列を含む。

【0469】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、

10

20

30

40

50

VHは、配列番号1935、1939、1943、1947、1951、1955、1959、1963、1967、1971、1975、1979、1983、1987、1991、1995、1999、2003、2007、2011、2015、2019、2023、2027、2031および2035からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0470】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VLは、配列番号1937、1941、1945、1949、1953、1957、1961、1965、1969、1973、1977、1981、1985、1989、1993、1997、2001、2005、2009、2013、2017、2021、2025、2029、2033および2037からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0471】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、(i) VHは、配列番号1935、1939、1943、1947、1951、1955、1959、1963、1967、1971、1975、1979、1983、1987、1991、1995、1999、2003、2007、2011、2015、2019、2023、2027、2031および2035からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含み；および／または

(ii) VLは、配列番号1937、1941、1945、1949、1953、1957、1961、1965、1969、1973、1977、1981、1985、1989、1993、1997、2001、2005、2009、2013、2017、2021、2025、2029、2033および2037からなる群から選択されるアミノ酸配列と少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む、

【0472】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHは、配列番号89と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号221と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む（それぞれ、BII B-9-1336のVHおよびVL）。

【0473】

一部の態様では、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、(a1) VHは、配列番号1935と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号1937と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み；

(a2) VHは、配列番号1939と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%

(a18) VHは、配列番号2003と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号2005と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み；

50

10

20

30

40

【0474】

50

- (a 1) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1935および1937 (B I I B-9-3595) を含み；
- (a 2) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1939および1941 (B I I B-9-3601) を含み；
- (a 3) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1943および1945 (B I I B-9-3604) を含み；
- (a 4) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1947および1949 (B I I B-9-3617) を含み；
- (a 5) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1951および1953 (B I I B-9-3618) を含み；
- (a 6) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1955および1957 (B I I B-9-3621) を含み；
- (a 7) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1959および1961 (B I I B-9-3647) を含み；
- (a 8) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1963および1965 (B I I B-9-3649) を含み；
- (a 9) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1967および1969 (B I I B-9-3650) を含み；
- (a 10) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1971および1973 (B I I B-9-3654) を含み；
- (a 11) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1975および1977 (B I I B-9-3753) を含み；
- (a 12) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1979および1981 (B I I B-9-3754) を含み；
- (a 13) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1983および1985 (B I I B-9-3756) を含み；
- (a 14) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1987および1989 (B I I B-9-3764) を含み；
- (a 15) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1991および1993 (B I I B-9-3766) を含み；
- (a 16) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1995および1997 (B I I B-9-3707) を含み；
- (a 17) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号1999および2001 (B I I B-9-3709) を含み；
- (a 18) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号2003および2005 (B I I B-9-3720) を含み；
- (a 19) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号2007および2009 (B I I B-9-3727) を含み；
- (a 20) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号2011および2013 (B I I B-9-3745) を含み；
- (a 21) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号2015および2017 (B I I B-9-3780) を含み；
- (a 22) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号2019および2021 (B I I B-9-3675) を含み；
- (a 23) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号2023および2025 (B I I B-9-3681) を含み；
- (a 24) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号2027および2029 (B I I B-9-3684) を含み；
- (a 25) VHおよびVLは、それぞれ、配列番号2031および2033 (B I I B-9-3698) を含み；または

10

20

30

40

50

(a 2 6) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号2 0 3 5および2 0 3 7 (B I I B - 9 - 3 7 0 4)を含む。

【0 4 7 5】

一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X a抗体（例えば、B I I B - 9 - 4 8 4）のF I X aへの結合は、カルシウム依存性である。他の態様では、F I X aへの本明細書に開示される抗F I X a抗体の結合は、カルシウムに無関係である。さらに他の態様では、抗F I X a抗体（例えば、B I I B - 9 - 1 3 3 6）のF I X aへの結合は、部分的にカルシウム依存性である。

【0 4 7 6】

一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X a抗体、例えば、B I I B - 9 - 1 3 3 6は、F I X aのアミド分解活性を向上させることができる。一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X a抗体（例えば、B I I B - 9 - 1 3 3 6またはB I I B - 9 - 1 3 3 6を含む二重特異性抗体）は、F I X aによる基質切断（例えば、A D G 2 9 9）の速度を向上させることができる。一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X a抗体、例えばB I I B - 9 - 1 3 3 6のF I X aへの結合は、少なくとも2倍、少なくとも3倍または少なくとも4倍、F I X aのアミド分解活性を向上させることができる。一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X a抗体、例えばB I I B - 9 - 1 3 3 6のF I X aへの結合は、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも120%、少なくとも140%、少なくとも160%、少なくとも180%、少なくとも200%、少なくとも220%、少なくとも240%、少なくとも260%、少なくとも280%、少なくとも300%、少なくとも320%、少なくとも340%、少なくとも360%、少なくとも380%、少なくとも400%、少なくとも420%、少なくとも440%、少なくとも460%、少なくとも480%または少なくとも500%、F I X aのアミド分解活性を向上させることができる。

【0 4 7 7】

本開示は、F I X aのアミド分解活性を向上させる方法であって、それを必要とする対象に、ここで開示されている抗F I X a抗体、例えば、B I I B - 9 - 1 3 3 6、またはB I I B - 9 - 1 3 3 6を含む二重特異性抗体を投与する工程を含む方法を提供する。

【0 4 7 8】

一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X a抗体は、抗トロンビンI I I (A T I I I)により、F I X a阻害の速度を向上させることができる。一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X a抗体（例えば、B I I B - 9 - 1 3 3 6、またはB I I B - 9 - 1 3 3 6を含む二重特異性抗体）は、A T I I IによってF I X a阻害の速度を向上させることができる。一部の態様では、A T I I IによるF I X a阻害の速度は、少なくとも2倍、少なくとも3倍、または少なくとも4倍、向上する。他の態様では、本明細書に開示される抗F I X a抗体、例えば、B I I B - 9 - 1 3 3 6のF I X aへの結合は、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも120%、少なくとも140%、少なくとも160%、少なくとも180%、少なくとも200%、少なくとも220%、少なくとも240%、少なくとも260%、少なくとも280%、少なくとも300%、少なくとも320%、少なくとも340%、少なくとも360%、少なくとも380%、または少なくとも400%、A T I I IによるF I X a阻害の速度を向上させることができる。

【0 4 7 9】

本開示は、A T I I IによるF I X a阻害の速度を向上させる方法であって、それを必要とする対象に、ここで開示されている抗F I X a抗体、例えば、B I I B - 9 - 1 3 3 6、またはB I I B - 9 - 1 3 3 6を含む二重特異性抗体を投与する工程を含む方法を提供する。

【0480】

(b) 抗F I X z 結合性分子

したがって、本開示は、F I X チモーゲン (F I X z) に特異的に結合する抗体 (例えば、単離された抗体) またはその抗原結合部分であって、F I X a および F I X z の存在下で F I X z に優先的に結合する、抗体またはその抗原結合部分 (「抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分」) を提供する。

【0481】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、F I X a (例えば、遊離 F I X a または F I X a - S M) への抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分の結合親和性よりも高い結合親和性で、F I X z に結合する。

【0482】

本開示はまた、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分の F I X a への結合親和性よりも高い結合親和性で F I X z に結合する、単離された抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分を提供する。一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、バイオレイヤー干渉法 (B L I) アッセイによって決定すると、約 100 nM 以下、約 95 nM 以下、約 90 nM 以下、約 85 nM 以下、約 80 nM 以下、約 75 nM 以下、約 70 nM 以下、約 65 nM 以下、約 60 nM 以下、約 55 nM 以下、約 50 nM 以下、約 45 nM 以下、約 40 nM 以下、約 35 nM 以下、約 30 nM 以下、約 25 nM 以下、約 20 nM 以下、約 15 nM 以下、約 10 nM 以下、約 5 nM 以下、または約 1 nM 以下の K_D で、F I X z に結合する。他の実施形態では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、約 10 nM 以下、約 9 nM 以下、約 8 nM 以下、約 7 nM 以下、約 6 nM 以下、約 5 nM 以下、約 4 nM 以下、約 3 nM 以下、約 2 nM 以下、約 1 nM 以下、約 0.5 nM 以下、約 0.2 nM 以下、約 0.1 nM 以下、または約 0.05 nM 以下の K_D で、F I X z に結合する。

【0483】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、図 3 D 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、図 3 D 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、参照抗体は B I I B - 9 - 578 である。

【0484】

さらなる態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分はまた、遊離 F I X a または F I X a - S M (図 3 D の抗体) よりも F I X z に優先的に結合する、クラス I V : 抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分とも称される。

【0485】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含み、V H C D R 3 は、

(i) 図 3 D 中の V H C D R 3 配列からなる群から選択される V H C D R 3 配列と同一の V H C D R 3 配列、または

(i i) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図 3 D 中の V H C D R 3 配列からなる群から選択される V H C D R 3 配列と同一の V H C D R 3 配列を含む。

【0486】

一部の態様では、アミノ酸置換は保存的アミノ酸置換である。他の態様では、アミノ酸置換は復帰変異である。

【0487】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含み、V H C D R 3 配列は、A R D K Y Q D Y S F D I (配列番号 1355; B I I B - 9 - 578) から選択されるアミノ酸配列を含む。一部の態様では、本明細書に開示される V H C D R 3 配列は、1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を含むことができる。

【0488】

一部の態様では、抗FIX α 抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3は、配列番号1355（BIIB-9-578）を含み、VH CDR1配列は、

（i）図3D中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列、または

（ii）1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3D中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列を含む。

【0489】

一部の態様では、抗FIX α 抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3は、配列番号1355（BIIB-9-578）を含み、VH CDR2配列は、

（i）図3D中で開示されているVH CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR2配列、または

（ii）1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3D中で開示されているVH CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR2配列を含む。

【0490】

一部の態様では、抗FIX α 抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3をさらに含み、VL CDR1配列は、

（i）図3D中で開示されているVL CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR1配列、または

（ii）1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3D中で開示されているVL CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR1配列を含む。

【0491】

一部の態様では、抗FIX α 抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3をさらに含み、VL CDR2配列は、

（i）図3D中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR2配列、または

（ii）1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3D中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR2配列を含む。

【0492】

一部の態様では、抗FIX α 抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3をさらに含み、VL CDR3配列は、

（i）図3D中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列、または

（ii）1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図3D中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列を含む。

【0493】

本開示はまた、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含む、FIX α に優先的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を提供し、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3は、図3D：BIIB-9-397、BIIB-9-578、BIIB-9-631およびBIIB-9-612の抗体からなる群から選択される抗FIX α 抗体のVH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL C

10

20

30

40

50

D R 3を含む。

【0494】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 1 3 4 6 ~ 1 3 4 9、配列番号 1 3 5 0 ~ 1 3 5 3 および配列番号 1 3 5 4 ~ 1 3 5 7 を含む、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 配列（クラス I V 抗体の V H C D R）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号 1 3 5 8 ~ 1 3 6 1、配列番号 1 3 6 2 ~ 1 3 6 5 および配列番号 1 3 6 6 ~ 1 3 6 9 を含む V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 配列（クラス I V 抗体の V L C D R）を含む。

【0495】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 1 3 4 7、配列番号 1 3 5 1 および配列番号 1 3 5 5 を含む、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 配列（B I I B - 9 - 5 7 8 抗体の V H C D R）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号 1 3 5 9、配列番号 1 3 6 3 および配列番号 1 3 6 7 を含む V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 配列（B I I B - 9 - 5 7 8 抗体の V L C D R）を含む。

【0496】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は V H を含み、V H は、配列番号 1 8 3、1 8 5、1 8 7 および 1 8 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 % または約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。

【0497】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は V L を含み、V L は、配列番号 3 6 9、3 7 1、3 7 3 および 3 7 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 % または約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。

【0498】

一部の態様では、抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、V H および V L を含み、
(i) V H は、配列番号 1 8 3、1 8 5、1 8 7 および 1 8 9 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 % または約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含み；

(i i) V L は、配列番号 3 6 9、3 7 1、3 7 3 および 3 7 5 からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 7 5 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 8 5 %、少なくとも約 9 0 %、少なくとも約 9 5 %、少なくとも約 9 6 %、少なくとも約 9 7 %、少なくとも約 9 8 %、少なくとも約 9 9 % または約 1 0 0 % 同一のアミノ酸配列を含む。

【0499】

ある種の実施形態では、抗 F I X z 抗体は、特定の生殖系重鎖免疫グロブリン遺伝子からの重鎖可変領域、および／または特定の生殖系軽鎖免疫グロブリン遺伝子からの軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗 F I X z 抗体の V H 配列は、V、D または J 生殖系配列のいずれか 1 つに由来することができ、かつ／または抗 F I X z 抗体の V L 配列は、カッパまたはラムダ生殖系配列のいずれか 1 つに由来することができる。

【0500】

本明細書において実証される通り、ヒト生殖系遺伝子の産生物である、またはこれに由来する重鎖可変領域を含む、F I X z に特異的なヒト抗体が製造される。したがって、V H 1 - 1 8、V H 1 - 4 6、V H 3 - 2 1、V H 3 - 3 0、V H 4 - 3 1、V H 4 - 3 9、V H 4 - 0 B、V H 5 - 5 1 およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、

10

20

30

40

50

ヒトVH生殖系遺伝子の産生物であるか、またはこれに由来する重鎖可変領域を含む、単離されたFIX α 抗体またはその抗原結合部分が、本明細書において提供される。特定の実施形態では、VH生殖系遺伝子は、VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4、VH5-51.1およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0501】

他の実施形態では、VK1-05、VK1-12、VK1-39、VK2-28、VK3-11、VK3-15、VK3-20、VK4-01およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される、ヒトVL生殖系遺伝子の産生物であるか、またはこれに由来する重鎖可変領域を含む、単離されたFIX α 抗体またはその抗原結合部分が本明細書において提供される。特定の実施形態では、VL生殖系遺伝子は、VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される。

【0502】

一部の態様では、抗FIX α 抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHは、配列番号185と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号371と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列（それぞれ、BIB-9-578抗体のVHおよびVL）を含む。

【0503】

(c) 抗FX α 結合性分子

本開示はまた、FXに特異的に結合する、抗FX結合性分子、例えば、抗FX抗体、またはそのFX結合性断片を含む分子を提供する。本開示の一部の態様では、開示されている抗FX結合性分子、例えば、抗FX抗体、またはそのFX結合性断片を含む分子は、FXチモーゲン（FX α ）（本開示全体を通して、「抗FX α 抗体」と称される）に優先的に結合する。

【0504】

第X因子は、肝臓細胞からチモーゲンとして血漿に分泌される、58.5 kDaの分子量を有するビタミンK依存性グリコタンパク質である。最初に、第X因子は、合計が488のアミノ酸にあるシグナルペプチドを含むプレプロペプチドとして製造される。FXチモーゲン（FX α ）のアミノ酸配列は、以下に提示されている（シグナル配列（1～23）は、下線が引かれており、プロペプチド（24～40）は、太字で記載されている）：

10

20

30

40

50

【化 2】

MGRPLHLVLLSASLAGLLLLGESLFIRREQANNILARVTRANSFLEEMKKGHLERECMEETCSYEEAREVFEDSDKTNEFWNK
YKGDQDCETSPCQNQGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELFTRKLCSLDNGDCDQFCHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIP
TGPYPGCKQTLERRKRSVAQATSSSGEAPDSITWKPYDAADLDPTENPFDLLDFNQTPERGDNNLTRIVGGQECKDGECPWQ
ALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAAHCLYQAKRFKVRVGDNRTEQEEGGEAVHEVEVVIKHNRFTEKTYDFDI AVLRLKTP
TFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKTGIVSGFGRTHEKGRQSTRCLKMLEVPYVDRNSCKLSSSFIITQNMFCAGYDTKQEDAC
QGDSGGPHVTRFKDITYFVTGIVSWGEGCARKGKYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKAKSHAPEVITSSPLK
(配列番号 765)

10

【0505】

シグナルペプチドは、小胞体への輸送中にシグナルペプチダーゼによって切断される。プロペプチド配列は、成熟 N 末端鎖の N 末端部の第 1 の 11 グルタミン酸残基においてガンマカルボキシル化が起こった後に切断される。さらなるプロセッシング工程が、Arg 182 と Ser 183 との間の切断によって起こる。このプロセッシングステップはまた、同時に、トリペプチド Arg 180-Lys 181-Arg 182 の欠失に至る。生じた分泌された第 X 因子チモーゲンは、139 のアミノ酸 (M、16, 200) の N 末端軽鎖 (すなわち、配列番号 765 のアミノ酸 41~179) および 306 アミノ酸 (M、42, 000) の C 末端重鎖 (すなわち、配列番号 765 のアミノ酸 183~488) からなり、これらは、Cys 172 と Cys 342 との間のジスルフィド架橋により共有結合により連結されている。さらなる翻訳後プロセッシング工程は、Asp 103 の β -ヒドロキシル化、ならびに N-および O-型グリコシル化を含む。

20

【0506】

FX チモーゲンは、第 IX a 因子によって Arg 234 と Ile 235 との間のその重鎖 (配列番号 765 に対応する) で切断され、その後、活性化ペプチドの放出後に活性化されるようになる。

【0507】

用語「FX チモーゲン」は、本明細書において、「FX z」、「FX 前駆体」、「未活性化 FX」、「非活性化 FX」または「非活性化 FX 前駆体」と互換的に使用することができる。一実施形態では、FX チモーゲン (FX z) は、非活性化 FX 前駆体であって、活性化ペプチド (例えば、配列番号 765 のアミノ酸 183~234 として表される 52 のアミノ酸の活性化ペプチド) (成熟番号付け) が前駆体から切断されない、非活性化 FX 前駆体を含む。FX チモーゲンは、任意の天然のまたは操作されたバリエーションを含むことができる。FX チモーゲンの非限定例は、配列番号 765 で示されている。別の実施形態では、FX チモーゲンは、活性化不能型 FX (FX n) であり、これは、第 IX a 因子の存在下で、非活性となるよう操作されている。活性化不能型 FX の一例は、その活性化を阻止し、チモーゲン形態 (FX z) の第 X 因子を維持する 194 位 (成熟番号付け) において、アルギニンにアラニン変異もたらす FX とすることができる。FX チモーゲンは、シグナルペプチドおよび/またはプロペプチドの場合により含有することができる。

30

40

【0508】

用語「活性化 FX」は、「FX a」と本明細書において互換的に使用することができる。一実施形態では、活性化 FX は、野生型の天然 FX a (本明細書において、「野生型 FX a」とも称される) である。別の実施形態では、FX a は、非天然 FX a、例えば FX a 立体構造バリエーションを含む。例えば、FX a は、FX a-SM とすることができ、これは、FX a に結合した基質と類似の立体構造を有するよう設計されている。特定の実施形態では、FX a-SM は、活性部位に共有結合している擬似基質を有する活性化 FX である。

【0509】

本開示は、FX z に特異的に結合する抗体 (例えば、単離された抗体) またはその抗原

50

結合部分であって、抗 F X 抗体またはその抗原結合部分が、F X z および F X a の存在下で、F X z に優先的に結合する、抗体またはその抗原結合部分を提供する。一実施形態では、F X a は、擬似基質（すなわち、G l u - G l y - A r g - クロロメチルケトン（E G R - C M K））に共有結合している F X a である。

【0510】

一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、抗体またはその抗原結合部分の F X a への結合親和性よりも高い結合親和性で F X z に結合する。本開示はまた、抗体またはその抗原結合部分の F X a への結合親和性よりも高い結合親和性で F X z に結合する、単離された抗 F X 抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【0511】

一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、B L I アッセイによって決定すると、約 100 nM 以下、約 95 nM 以下、約 90 nM 以下、約 85 nM 以下、約 80 nM 以下、約 75 nM 以下、約 70 nM 以下、約 65 nM 以下、約 60 nM 以下、約 55 nM 以下、約 50 nM 以下、約 45 nM 以下、約 40 nM 以下、約 35 nM 以下、約 30 nM 以下、約 25 nM 以下、約 20 nM 以下、約 15 nM 以下、約 10 nM 以下、約 5 nM 以下、または約 1 nM 以下の K_D で、F X z に結合する。

【0512】

他の実施形態では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、約 10 nM 以下、約 9 nM 以下、約 8 nM 以下、約 7 nM 以下、約 6 nM 以下、約 5 nM 以下、約 4 nM 以下、約 3 nM 以下、約 2 nM 以下、約 1 nM 以下、約 0.5 nM 以下、約 0.2 nM 以下、約 0.1 nM 以下、または約 0.05 nM 以下の K_D で、F X z に結合する。さらに他の実施形態では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、1 nM ~ 100 nM、1 nM ~ 90 nM、1 nM ~ 80 nM、1 nM ~ 70 nM、1 nM ~ 60 nM、1 nM ~ 50 nM、1 nM ~ 40 nM、1 nM ~ 30 nM、1 nM ~ 20 nM、1 nM ~ 10 nM、0.1 nM ~ 100 nM、0.1 nM ~ 90 nM、0.1 nM ~ 80 nM、0.1 nM ~ 70 nM、0.1 nM ~ 60 nM、0.1 nM ~ 50 nM、0.1 nM ~ 40 nM、0.1 nM ~ 30 nM、0.1 nM ~ 20 nM、0.1 nM ~ 10 nM または 0.1 nM ~ 1 nM の K_D で、F X z に結合する。

【0513】

一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、図 12 A および図 12 B 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、図 12 A および図 12 B 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、B I I B - 12 - 915、B I I B - 12 - 917、B I I B - 12 - 932、およびそれらの任意の組合せからなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。

【0514】

一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、本明細書に開示される任意の抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分の抗原結合部分と実質的に同じ抗原結合部位（例えば、エピトープ）に結合する。一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、本明細書に開示される抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分の抗原結合部位（例えば、エピトープ）と重なる抗原結合部位（例えば、エピトープ）に結合する。

【0515】

一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含み、V H C D R 3 配列は、

(i) 図 12 A または図 12 B 中の V H C D R 3 配列からなる群から選択される V H C D R 3 配列と同一の V H C D R 3 配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図 12 A または図 12 B 中の V H C D R 3 配列からなる群から選択される V H C D R 3 配列と同一の V H C D R 3 配列を含む。

10

20

30

40

50

【0516】

一部の態様では、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換または復帰変異である。

【0517】

一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3配列は、アミノ酸配列ARX₁X₂X₃RX₄X₅X₆X₇FDX₈（配列番号766）を含み、X₁は、GまたはLであり、X₂は、RまたはGであり、X₃は、FまたはYであり、X₄は、PまたはGであり、X₅は、RまたはAであり、X₆は、GまたはSであり、X₇は、RまたはAであり、X₈は、YまたはIである。

【0518】

一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3配列は、アミノ酸配列ARX₁X₂X₃RX₄X₅X₆X₇FDX₈（配列番号766）からなるかまたはこれらから実質的になり、X₁は、GまたはLであり、X₂は、RまたはGであり、X₃は、FまたはYであり、X₄は、PまたはGであり、X₅は、RまたはAであり、X₆は、GまたはSであり、X₇は、RまたはAであり、X₈は、YまたはIである。

【0519】

一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR3配列は、ARGRFPRGRFDY（配列番号1575、BIIB-12-917）、ARLG YRGASAFDI（配列番号1589、BIIB-12-932）またはARVGGGYANP（配列番号1573、BIIB-12-915）から選択されるアミノ酸配列を含む。

【0520】

一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR1配列は、

(i) 図12Aまたは図12B中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12Aまたは図12B中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列を含む。

【0521】

一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR2配列は、

(i) 図12Aまたは図12B中で開示されているVH CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR2配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12Aまたは図12B中で開示されているVH CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR2配列を含む。

【0522】

一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR1配列は、

(i) 図12Aまたは図12B中で開示されているVL CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR1配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12Aまたは図12B中で開示されているVL CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR1配列を含む。

【0523】

一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR2配列は、

(i) 図12Aまたは図12B中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列

10

20

30

40

50

と同一のV L C D R 2 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは3 つのアミノ酸置換を除く、図 1 2 A または図 1 2 B 中の V L C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 2 配列を含む。

【 0 5 2 4 】

一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 を含み、V L C D R 3 配列は、

(i) 図 1 2 A または図 1 2 B 中で開示されているV L C D R 3 配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 3 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは3 つのアミノ酸置換を除く、図 1 2 A または図 1 2 B 中で開示されているV L C D R 3 配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 3 配列を含む。

【 0 5 2 5 】

一部の態様では、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 を含み、V L C D R 3 配列は、

(i) 図 1 2 A または図 1 2 B 中で開示されているV L C D R 3 配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 3 配列、または

(i i) 1 つ、2 つまたは3 つのアミノ酸置換を除く、図 1 2 A または図 1 2 B 中で開示されているV L C D R 3 配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 3 配列からなるか、または実質的になる。

【 0 5 2 6 】

本開示はまた、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 ならびに V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 を含む、F X z に特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を提供し、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 ならびに V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D R 3 は、B I I B - 1 2 - 8 9 1、B I I B - 1 2 - 8 9 2、B I I B - 1 2 - 8 9 3、B I I B - 1 2 - 8 9 5、B I I B - 1 2 - 8 9 6、B I I B - 1 2 - 8 9 7、B I I B - 1 2 - 8 9 8、B I I B - 1 2 - 8 9 9、B I I B - 1 2 - 9 0 0、B I I B - 1 2 - 9 0 1、B I I B - 1 2 - 9 0 2、B I I B - 1 2 - 9 0 3、B I I B - 1 2 - 9 0 4、B I I B - 1 2 - 9 0 5、B I I B - 1 2 - 9 0 6、B I I B - 1 2 - 9 0 7、B I I B - 1 2 - 9 0 8、B I I B - 1 2 - 9 0 9、B I I B - 1 2 - 9 1 0、B I I B - 1 2 - 9 1 1、B I I B - 1 2 - 9 1 2、B I I B - 1 2 - 9 1 3、B I I B - 1 2 - 9 1 4、B I I B - 1 2 - 9 1 5、B I I B - 1 2 - 9 1 6、B I I B - 1 2 - 9 1 7、B I I B - 1 2 - 9 1 8、B I I B - 1 2 - 9 1 9、B I I B - 1 2 - 9 2 0、B I I B - 1 2 - 9 2 1、B I I B - 1 2 - 9 2 2、B I I B - 1 2 - 9 2 3、B I I B - 1 2 - 9 2 4、B I I B - 1 2 - 9 2 6、B I I B - 1 2 - 9 2 7、B I I B - 1 2 - 9 2 8、B I I B - 1 2 - 9 2 9、B I I B - 1 2 - 9 3 0、B I I B - 1 2 - 9 3 1、B I I B - 1 2 - 9 3 2、B I I B - 1 2 - 9 3 3、B I I B - 1 2 - 9 3 4、B I I B - 1 2 - 9 3 5、B I I B - 1 2 - 9 3 6、B I I B - 1 2 - 9 3 7、B I I B - 1 2 - 1 2 8 8、B I I B - 1 2 - 1 2 8 9、B I I B - 1 2 - 1 2 9 0、B I I B - 1 2 - 1 2 9 1、B I I B - 1 2 - 1 2 9 2、B I I B - 1 2 - 1 2 9 3、B I I B - 1 2 - 1 2 9 4、B I I B - 1 2 - 1 2 9 5、B I I B - 1 2 - 1 2 9 6、B I I B - 1 2 - 1 2 9 7、B I I B - 1 2 - 1 2 9 8、B I I B - 1 2 - 1 2 9 9、B I I B - 1 2 - 1 3 0 0、B I I B - 1 2 - 1 3 0 1、B I I B - 1 2 - 1 3 0 2、B I I B - 1 2 - 1 3 0 3、B I I B - 1 2 - 1 3 0 4、B I I B - 1 2 - 1 3 0 5、B I I B - 1 2 - 1 3 0 6、B I I B - 1 2 - 1 3 0 7、B I I B - 1 2 - 1 3 0 8、B I I B - 1 2 - 1 3 0 9、B I I B - 1 2 - 1 3 1 0、B I I B - 1 2 - 1 3 1 1、B I I B - 1 2 - 1 3 1 2、B I I B - 1 2 - 1 3 1 3、B I I B - 1 2 - 1 3 1 4、B I I B - 1 2 - 1 3 1 5、B I I B - 1 2 - 1 3 1 6、B I I B - 1 2 - 1 3 1 7、B I I B - 1 2 - 1 3 1 8、B I I B - 1 2 - 1 3 1 9、B I I B - 1 2 - 1 3 2 2、B I I B - 1 2 - 1 3 2 3、B I I B - 1 2 - 1 3 2 4、B I I B - 1 2 -

1325、B I I B-12-1326、B I I B-12-1327、B I I B-12-1328、B I I B-12-1329、B I I B-12-1330、B I I B-12-1331、B I I B-12-1332、B I I B-12-1333、またはB I I B-12-1334からなる群から選択される抗F X z抗体のV H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む。

【0527】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1393、配列番号1483および配列番号1573を含む、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3配列（B I I B-12-915抗体のV H C D R）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1663、配列番号1753および配列番号1843を含むV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3配列（B I I B-12-915抗体のV L C D R）を含む。

【0528】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1395、配列番号1485および配列番号1575を含む、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3配列（B I I B-12-917抗体のV H C D R）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1665、配列番号1755および配列番号1845を含むV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3配列（B I I B-12-917抗体のV L C D R）を含む。

【0529】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1409、配列番号1499および配列番号1589を含む、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3配列（B I I B-12-932抗体のV H C D R）、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1679、配列番号1769および配列番号1859を含むV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3配列（B I I B-12-932抗体のV L C D R）を含む。

【0530】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、V HおよびV Lを含み、V Hは、配列番号377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、および555からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0531】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、V HおよびV Lを含み、V Lは、配列番号565、567、569、571、573、575、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、7

03、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741、および743からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0532】

一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、

(i) VHは、配列番号377、379、381、383、385、387、389、391、393、395、397、399、401、403、405、407、409、411、413、415、417、419、421、423、425、427、429、431、433、435、437、439、441、443、445、447、449、451、453、455、457、459、461、463、465、467、469、471、473、475、477、479、481、483、485、487、489、491、493、495、497、499、501、503、505、507、509、511、513、515、517、519、521、523、525、527、529、531、533、535、537、539、541、543、545、547、549、551、553、および555からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含み；

(ii) VLは、565、567、569、571、573、575、579、581、583、585、587、589、591、593、595、597、599、601、603、605、607、609、611、613、615、617、619、621、623、625、627、629、631、633、635、637、639、641、643、645、647、649、651、653、655、657、659、661、663、665、667、669、671、673、675、677、679、681、683、685、687、689、691、693、695、697、699、701、703、705、707、709、711、713、715、717、719、721、723、725、727、729、731、733、735、737、739、741、および743からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0533】

ある種の実施形態では、抗FIXa抗体は、特定の生殖系重鎖免疫グロブリン遺伝子からの重鎖可変領域、および／または特定の生殖系軽鎖免疫グロブリン遺伝子からの軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗FIXa抗体のVH配列は、V、DまたはJ生殖系配列のいずれか1つに由来することができ、かつ／または抗FIXa抗体のVL配列は、カッパまたはラムダ生殖系配列のいずれか1つに由来することができる。

【0534】

本明細書において実証される通り、ヒト生殖系遺伝子の産生物である、またはこれに由来する重鎖可変領域を含む、FIXaに特異的なヒト抗体が製造される。したがって、VHおよびVLを含む、抗FXz抗体またはその抗原結合部分であって、VHが、VH1-18、VH1-46、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH4-31、VH4-39、VH4-0BまたはVH5-51の生殖系配列に由来する、抗FXz抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VLは、VK1-05、VK1-12、VK1-39、VK2-28、VK3-11、VK3-15、VK3-20またはVK4-01の生殖系配列に由来する。一部の態様では、抗FXz抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびV

Lを含み、VHは、VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4、またはVH5-51.1の生殖系配列に由来し、VLは、VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20の生殖系配列に由来する。一部の態様では、VHおよび／またはVLは、親和性最適化による、それらのそれぞれの生殖系列に由来する。

10

【0535】

本明細書に記載される抗体は、図に示されている通り、上で列挙したヒト生殖系VH遺伝子のうちの1つの産生物またはそれに由来する重鎖可変領域を含むもの、および上で列挙したヒト生殖系VK遺伝子のうちの1つの産生物またはそれに由来する軽鎖可変領域をやはり含むものを含む。

【0536】

本明細書で使用する場合、ヒト抗体は、抗体の可変領域が、ヒト生殖系免疫グロブリン遺伝子を使用する系から得られる場合、特定の生殖系配列「の産生物であるか、またはこれに由来する」重鎖および軽鎖可変領域を含む。このような系は、目的の抗原を有するヒト免疫グロブリン遺伝子を有するトランスジェニックマウスを免疫する工程、または目的の抗原を有するファージ上で示されるヒト免疫グロブリン遺伝子ライブラリーをスクリーニングする工程を含む。ヒト生殖系免疫グロブリン配列「の産生物であるか、またはこれに由来する」ヒト抗体は、ヒト抗体のアミノ酸配列とヒト生殖系免疫グロブリンのアミノ酸配列とを比較して、ヒト抗体の配列に配列が最も近い（すなわち、最大の同一%）ヒト生殖系免疫グロブリン配列を選択するなどによって特定することができる。特定のヒト生殖系免疫グロブリン配列「の産生物であるか、またはこれに由来する」ヒト抗体は、例えば、天然の体細胞変異または部位指向性変異の意図的導入により、生殖系配列と比べたアミノ酸の差異を含有することができる。しかし、選択されたヒト抗体は、通常、アミノ酸配列が、ヒト生殖系免疫グロブリン遺伝子によってコードされるアミノ酸配列と少なくとも90%同一であり、他の種（例えば、マウス生殖系配列）の生殖系免疫グロブリンアミノ酸配列に比べると、ヒト抗体をヒトと特定するアミノ酸残基を含有する。ある種の場合、ヒト抗体は、アミノ酸配列が、生殖系免疫グロブリン遺伝子によりコードされるアミノ酸配列に少なくとも95%同一とすることができるか、または少なくとも96%、97%、98%もしくは99%をも同一とすることができる。通常、特定のヒト生殖系配列に由来するヒト抗体は、ヒト生殖系免疫グロブリン遺伝子によりコードされるアミノ酸配列と10以下のアミノ酸しか差異を示さないであろう。ある種の場合、ヒト抗体は、生殖系免疫グロブリン遺伝子によりコードされるアミノ酸配列と5以下のアミノ酸しか差異を示すことができず、または4、3、2もしくは1以下のアミノ酸しか差異を示さないことさえあり得る。

20

30

40

【0537】

一部の態様では、抗FX₂抗体またはその抗原結合部分は、少なくとも1つのVHを含み、VHは、配列番号423、427または455から選択される配列からなるか、またはこれらから実質的になる。

【0538】

一部の態様では、抗FX₂抗体またはその抗原結合部分は、少なくとも1つのVLを含み、VLは、配列番号611、615または643から選択される配列からなるか、またはこれらから実質的になる。

50

【0539】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、少なくとも1つのV Hおよび少なくとも1つのV Lを含み、

(i) 少なくとも1つのV Hは、配列番号423、427または455から選択される配列からなるか、またはこれらから実質的になる；および、

(ii) 少なくとも1つのV Lは、配列番号611、615または643から選択される配列からなるか、またはこれらから実質的になる。

【0540】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、V HおよびV Lを含み、

(b1) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号423および611を含む、これらからなる、またはこれらから実質的になる；

(b2) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号427および615を含む、これらからなる、またはこれらから実質的になる；または

(b3) V HおよびV Lは、それぞれ、配列番号455および643を含む、これらからなる、またはこれらから実質的になる。

【0541】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、V HおよびV Lを含み、V Hは、配列番号423と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号611と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む。

【0542】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、V HおよびV Lを含み、V Hは、配列番号427と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号615と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む。

【0543】

一部の態様では、抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、V HおよびV Lを含み、V Hは、配列番号455と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、V Lは、配列番号643と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む。

【0544】

ある種の態様では、本発明の抗F X z抗体またはその抗原結合部分は、F X aに対する検出可能な結合を有していない。他の態様では、本開示の二重特異性分子は、F X zに特異的に結合し、F X aへの検出可能な結合を有していない、抗F X z抗体またはその抗原結合部分、およびF I X zとF I X aの両方に特異的に結合する抗F I X抗体を含む。

【0545】

(d) 抗F X a結合性分子

本開示は、活性化第X因子(F X a)に特異的に結合する抗体(例えば、単離された抗体)またはその抗原結合部分であって、抗F X抗体またはその抗原結合部分が、F X zおよびF X aの存在下で、F X aに優先的に結合する、抗体またはその抗原結合部分を提供する。一実施形態では、F X aは、擬似基質(すなわち、E G R-C M K)に共有結合し

10

20

30

40

50

ている F X a である。

【0546】

一部の態様では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、抗体またはその抗原結合部分の F X z への結合親和性よりも高い結合親和性で F X a に結合する。本開示はまた、抗体またはその抗原結合部分の F X z への結合親和性よりも高い結合親和性で F X a に結合する、単離された抗 F X 抗体またはその抗原結合部分を提供する。

【0547】

一部の態様では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、B L I アッセイによって決定すると、約 100 nM 以下、約 95 nM 以下、約 90 nM 以下、約 85 nM 以下、約 80 nM 以下、約 75 nM 以下、約 70 nM 以下、約 65 nM 以下、約 60 nM 以下、約 55 nM 以下、約 50 nM 以下、約 45 nM 以下、約 40 nM 以下、約 35 nM 以下、約 30 nM 以下、約 25 nM 以下、約 20 nM 以下、約 15 nM 以下、約 10 nM 以下、約 5 nM 以下、または約 1 nM 以下の K_D で、F X a に結合する。

【0548】

他の実施形態では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、約 10 nM 以下、約 9 nM 以下、約 8 nM 以下、約 7 nM 以下、約 6 nM 以下、約 5 nM 以下、約 4 nM 以下、約 3 nM 以下、約 2 nM 以下、約 1 nM 以下、約 0.5 nM 以下、約 0.2 nM 以下、約 0.1 nM 以下、または約 0.05 nM 以下の K_D で、F X a に結合する。さらに他の実施形態では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、1 nM ~ 100 nM、1 nM ~ 90 nM、1 nM ~ 80 nM、1 nM ~ 70 nM、1 nM ~ 60 nM、1 nM ~ 50 nM、1 nM ~ 40 nM、1 nM ~ 30 nM、1 nM ~ 20 nM、1 nM ~ 10 nM、0.1 nM ~ 100 nM、0.1 nM ~ 90 nM、0.1 nM ~ 80 nM、0.1 nM ~ 70 nM、0.1 nM ~ 60 nM、0.1 nM ~ 50 nM、0.1 nM ~ 40 nM、0.1 nM ~ 30 nM、0.1 nM ~ 20 nM、0.1 nM ~ 10 nM または 0.1 nM ~ 1 nM の K_D で、F X a に結合する。

【0549】

一部の態様では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、図 12 C 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と交差競合する。一部の態様では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、図 12 C 中の抗体からなる群から選択される参照抗体と同じエピトープに結合する。一部の態様では、抗 F X a またはその抗原結合部分は、B I I B - 12 - 925 である参照抗体と同じエピトープに結合する。

【0550】

一部の態様では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、本明細書に開示される抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分の抗原結合部位と実質的に同じ抗原結合部位（例えば、エピトープ）に結合する。一部の態様では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、本明細書に開示される抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分の抗原結合部位（例えば、エピトープ）と重なる抗原結合部位（例えば、エピトープ）に結合する。

【0551】

一部の態様では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含み、V H C D R 3 配列は、

(i) 図 12 C 中の V H C D R 3 配列からなる群から選択される V H C D R 3 配列と同一の V H C D R 3 配列；または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図 12 C 中の V H C D R 3 配列からなる群から選択される V H C D R 3 配列と同一の V H C D R 3 配列を含む。

【0552】

一部の態様では、アミノ酸置換は、保存的アミノ酸置換または復帰変異である。

【0553】

一部の態様では、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含み、V H C D R 3 配列は、配列番号 1919、B I I B -

12-925として記載されるアミノ酸配列を含む。

【0554】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR1配列は、

(i) 図12C中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12C中で開示されているVH CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR1配列を含む。

【0555】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3を含み、VH CDR2配列は、

(i) 図12C中で開示されているVH CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR2配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12C中で開示されているVH CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVH CDR2配列を含む。

【0556】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR1配列は、

(i) 図12C中で開示されているVL CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR1配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12C中で開示されているVL CDR1配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR1配列を含む。

【0557】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR2配列は、

(i) 図12C中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR2配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12C中のVL CDR2配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR2配列を含む。

【0558】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR3配列は、

(i) 図12C中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12C中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列を含む。

【0559】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含み、VL CDR3配列は、

(i) 図12C中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列、または

(ii) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、図12C中で開示されているVL CDR3配列からなる群から選択される配列と同一のVL CDR3配列からなるか、またはこれらから実質的になる。

【0560】

本開示はまた、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含む、FXaに特異的に結合する単離された抗体またはその抗原結合部分を提供し、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3は、B I I B-12-894、B I I B-12-925、B I I B-12-1320またはB I I B-12-1321からなる群から選択される抗FXa抗体のVH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含む。

【0561】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号1911、配列番号1915および配列番号1919を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、ならびに／またはそれぞれ、配列番号1923、配列番号1927および配列番号1931を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列を含む。

【0562】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分はVHおよびVLを含み、VHは、配列番号557、559、561および563からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0563】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分はVHおよびVLを含み、VLは、配列番号745、747、749および751からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0564】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、
(i) VHは、配列番号557、559、561および563からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含み；
(ii) VLは、配列番号745、747、749および751からなる群から選択されるアミノ酸配列と、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約96%、少なくとも約97%、少なくとも約98%、少なくとも約99%または約100%同一のアミノ酸配列を含む。

【0565】

ある種の実施形態では、抗F I X a抗体は、特定の生殖系重鎖免疫グロブリン遺伝子からの重鎖可変領域、および／または特定の生殖系軽鎖免疫グロブリン遺伝子からの軽鎖可変領域を含む。一部の実施形態では、抗FXa抗体のVH配列は、V、DまたはJ生殖系配列のいずれか1つに由来することができ、かつ／または抗FXa抗体のVL配列は、Cまたはラムダ生殖系配列のいずれか1つに由来することができる。

【0566】

本明細書において実証される通り、ヒト生殖系遺伝子の産生物であるか、またはこれに由来する重鎖可変領域を含む、FXaに特異的なヒト抗体が製造される。したがって、VHおよびVLを含む、抗FXa抗体またはその抗原結合部分であって、VHが、VH1-18、VH1-46、VH3-21、VH3-23、VH3-30、VH4-31、VH

10

20

30

40

50

4-39、VH4-0BまたはVH5-51の生殖系配列に由来する、抗FXa抗体またはその抗原結合部分が提供される。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VLは、VK1-05、VK1-12、VK1-39、VK2-28、VK3-11、VK3-15、VK3-20またはVK4-01の生殖系配列に由来する。一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHは、VH1-18.0、VH1-18.1、VH1-18.8、VH1-46.0、VH1-46.4、VH1-46.5、VH1-46.6、VH1-46.7、VH1-46.8、VH1-46.9、VH3-21.0、VH3-23.0、VH3-23.2、VH3-23.6、VH3-30.0、VH4-31.5、VH4-39.0、VH4-39.5、VH4-0B.4、またはVH5-51.1、の生殖系配列に由来し、VLは、VK1-05.6、VK1-05.12、VK1-12.0、VK1-12.4、VK1-12.7、VK1-12.10、VK1-12.15、VK1-39.0、VK1-39.3、VK1-39.15、VK2-28.0、VK2-28.1、VK2-28.5、VK3-11.0、VK3-11.2、VK3-11.6、VK3-11.14、VK3-15.0、VK3-15.8、VK3-15.10、VK3-20.0、VK3-20.1、VK3-20.4、VK3-20.5、VK4-01.0、VK4-01.4、VK4-01.20の生殖系配列に由来する。一部の態様では、VHおよび／またはVLは、親和性最適化による、それらのそれぞれの生殖系列に由来する。

【0567】

一部の態様では、抗FXa抗体またはその抗原結合部分は、VHおよびVLを含み、VHは、配列番号559と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含み、VLは、配列番号747と少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%または100%が同一のアミノ酸配列を含む。

【0568】

(e) 共通態様

本開示のある種の態様は、本明細書に開示されるVHおよびVL CDR配列を含み、さらに本明細書に開示される抗体とは異なるフレームワーク配列を含有する、本明細書に開示される抗FIX抗体（例えば、抗FIXa抗体または抗FIXz抗体）および抗FX抗体（例えば、抗FXa抗体または抗FXz抗体）に関する。このようなフレームワーク配列は、公のDNAデータベース、または生殖系抗体遺伝子配列を含む公表されている参考文献から得ることができる。例えば、ヒト重鎖および軽鎖可変領域遺伝子の生殖系DNA配列は、「VBase」ヒト生殖系配列データベース（www.mrc-cpe.cam.ac.uk/vbaseにてインターネットで入手可能である）、およびKabat, E. A. ら（1991年）*Sequences of Proteins of Immunological Interest*、第5版、U. S. Department of Health and Human Services、NIH Publication 91-3242頁；Tomlinson, I. M. ら（1992年）「The Repertoire of Human Germline VH Sequences Reveals about Fifty Groups of VH Segments with Different Hypervariable Loops」、*Mol. Biol.* 227巻：776～798頁；およびCox, J. P. L. ら（1994年）、「A Directory of Human Germ-line VH Segments Reveals a Strong Bias in their Usage」、*Eur. J. Immunol.* 24巻：827～836頁において見出すことができる；これらの各々の内容は、参照により本明細書に明示的に組み入れられる。

【0569】

本明細書に記載される抗体において使用するための例示的なフレームワーク配列は、本

10

20

30

40

50

明細書に記載される抗体によって使用されるフレームワーク配列に構造的に類似している。VH CDR1、2および3配列、ならびにVL CDR1、2および3配列は、フレームワーク配列に誘導される生殖系免疫グロブリン遺伝子に見出されたものと同一の配列を有するフレームワーク領域にグラフトすることができるか、またはCDR配列は、生殖系配列と比べて、1つまたはそれ以上の変異を含有するフレームワーク領域にグラフトすることができる。例えば、ある種の場合、フレームワーク領域内の残基を変異させて、抗体の抗原結合能力を維持または増強させることが有益となることを見出されている（例えば、Queenらへの米国特許第5,530,101号；同第5,585,089号；同第5,693,762号および同第6,180,370号）。

【0570】

本明細書に記載される操作された抗体は、例えば、抗体の特性を改善するため、VHおよび／またはVLの内のフレームワーク残基に修飾がなされたものを含む。通常、このようなフレームワーク修飾は、抗体の免疫原性を低下させるために行われる。例えば、手法の1つは、1つまたはそれ以上のフレームワーク残基を対応する生殖系配列に「復帰突然変異」させることである。より詳細には、体細胞変異を受けた抗体は、抗体が導かれる生殖系配列とは異なるフレームワーク残基を含有することができる。このような残基は、抗体フレームワーク配列を、抗体が導かれる生殖系配列と比較することにより特定することができる。フレームワーク領域配列をそれらの生殖系構成に戻すため、体細胞変異は、例えば部位特異的変異誘発またはPCR媒介性突然変異誘発によって、生殖系配列に「復帰突然変異」させることができる。このような「復帰突然変異された」抗体も、包含されることが意図されている。別のタイプのフレームワーク修飾は、フレームワーク領域内の1つまたはそれ以上の残基、または1つもしくはそれ以上のCDR領域内の1つまたはそれ以上の残基をも変異させることを含み、これにより、T細胞エピトープを除去し、この抗体の潜在的な免疫原性を低下させることができる。この手法はまた、「脱免疫化」とも称され、Carrらによる米国特許公開第20030153043号にさらに詳細に記載される。

【0571】

別のタイプの可変領域修飾は、VHおよび／またはVL CDR1、CDR2および／またはCDR3領域内のアミノ酸残基を変異させて、これにより、目的とする抗体の1つまたはそれ以上の結合特性（例えば、親和性）を改善することである。部位特異的変異誘発またはPCR媒介性突然変異誘発は、変異および抗体結合に及ぼす作用を導入するために行うことができるかまたは目的とする他の機能的特性は、本明細書に記載されるインビトロまたはインビボアッセイにおいて評価され、本実施例において提示されている。一部の実施形態では、保存的修飾（上で議論されている）が導入される。この変異は、アミノ酸置換、付加または欠失とすることができる。さらに、通常、CDR領域の内の1つ、2つ、3つ、4つまたは5つ以下の残基が、改変される。

【0572】

一部の態様では、抗体のCDR中のメチオニン残基は酸化され、抗体の潜在的な化学的分解、およびその後の効能の低下をもたらすことができる。したがって、同様に、酸化的分解を受けないアミノ酸残基により置き換えられた重鎖および／または軽鎖CDR中の1つまたはそれ以上のメチオニン残基を有する抗FIX／FX抗体も提供される。一実施形態では、本明細書に開示される抗体のCDRにおけるメチオニン残基は、酸化的分解を受けないアミノ酸残基により置き換えられる。同様に、脱アミド部位は、抗体のいずれかから、特にCRDにおいて除去することができる。

【0573】

ある種の態様では、本明細書に開示される抗FIX抗体（例えば、抗FIX α 抗体または抗FIX γ 抗体）および抗FX抗体（例えば、抗FX α 抗体または抗FX γ 抗体）のいずれか1つは、IgGとすることができる。一部の態様では、IgGは、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4またはそれらのバリエーションである。一部の態様では、本明細書に開示される抗FIX抗体（例えば、抗FIX α 抗体または抗FIX γ 抗体）および抗F

10

20

30

40

50

X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）のいずれか1つは、I g G 4である。一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）および抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、エフェクターのないI g G 4 F cを含む。

【0574】

一部の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）の重鎖定常領域またはその断片は、I g G定常領域である。一部の態様では、I g G定常領域またはその断片は、I g G 1、I g G 2、I g G 3またはI g G 4定常領域である。一部の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、軽鎖定常領域（L C）を含むV Lを含み、L C定常領域は、カップ定常領域である。一部の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、軽鎖定常領域（L C）を含むV Lを含み、L C定常領域は、ラムダ定常領域である。

10

【0575】

一部の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、重鎖定常領域（C H）を含む。一部の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、C H 1ドメイン、C H 2ドメインまたはC H 3ドメインを含む。

20

【0576】

一部の態様では、F I XまたはそのF X抗原結合部分は、F a b、F a b'、F (a b')₂、F vまたは一本鎖F v (s c F v)を含む。他の態様では、F I XまたはそのF X抗原結合部分は、F d、s c F v、ジスルフィド安定化s c F v、ジスルフィド架橋F v、V-N A Rドメイン、I g N a r、イントラボディ、I g G C H 2、ミニボディ、F (a b')₃、テトラボディ、トライアボディ、ダイアボディ、単ドメイン抗体、D V D-I g、F c a b、m A b²、(s c F v)₂またはs c F v-F cを含む。

【0577】

一部の態様では、本明細書に開示される抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、一特異性である。他の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、二重特異性、三重特異性、四重特異性などである。他の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、多重特異性である。一部の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、一価、二価、三価、四価などである。さらに他の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、多価である。特定の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、二価の、例えば、いくつかの特異的抗原結合部位を含む抗体である。特定の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、二重特異性である、すなわち、この分子は、2つの異なる抗原（例えば、同一または異なる分子の2つの異なるエピトープ）に特異的に結合することができる。いくつかの特定の態様では、抗F I X抗体（例えば、抗F I X a抗体または抗F I X z抗体）または抗F X抗体（例えば、抗F X a抗体または抗F X z抗体）は、二価および二重特異性である、例えば、2つの異なる抗原（例えば、同一または異なる分子の2つの異なるエピトープ）に結合することができる4つの二結合部位を含む抗体である。

30

40

【0578】

50

一部の態様では、本明細書に開示される抗 F I X 抗体（例えば、抗 F I X a 抗体または抗 F I X z 抗体）または抗 F X 抗体（例えば、抗 F X a 抗体または抗 F X z 抗体）は、ヒト抗体、操作された抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体または最適化抗体である。一部の態様では、最適化抗体は、親和性最適化抗体である。一部の態様では、抗体は、所望の生物物理的特性または機能的特性、例えば、血漿中半減期の延長、凝集の低さ、熱的安定性などに最適化されている。

【0579】

I I I . 二重特異性抗 F I X a / 抗 F X z 結合性分子

本開示はまた、第2の結合特異性を有する分子に連結されている、抗 F I X 特異性（例えば、本明細書に開示される抗 F I X a 抗体もしくは抗原結合部分、または本明細書に開示される抗 F I X z 抗体もしくはその抗原結合部分）を含む二重特異性分子を提供する。同様に、第2の結合特異性を有する分子に連結されている、抗 F X 特異性（例えば、本明細書に開示される抗 F X z 抗体もしくはその抗原結合部分、または本明細書に開示される抗 F X a 抗体もしくはその抗原結合部分）を含む二重特異性分子を提供する。同様に、（i i）抗 F X z 特異性（例えば、本明細書に開示される抗 F X z 抗体もしくはその抗原結合部分または本明細書に開示される抗 F X a 抗体もしくはその抗原結合部分）に連結している、（i）抗 F I X 特異性（例えば、本明細書に開示される抗 F I X a 抗体もしくは抗原結合部分または抗 F I X z 抗体もしくはその抗原結合部分）を含む二重特異性分子が提供される。本明細書に開示される二重特異性分子は、免疫グロブリン構造、または例えば、ドメインを再配列することにより抗体から誘導される構造を有する二重特異性分子に限定されない。本明細書に開示される二重特異性分子は、本明細書に開示される C D R またはその組合せが、グラフトされている分子足場（例えば、フィブロネクチン I I I または テネシニン-C 足場）も含む。

【0580】

一部の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体は、図3A中の抗 F I X a 抗体からなる群から選択される抗 F I X a 抗体の V H および V L、ならびに図12Aおよび図12B中の抗 F X 抗体からなる群から選択される抗 F X z 抗体の V H および V L を含む。他の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体は、図3B中の抗 F I X a 抗体からなる群から選択される抗 F I X a 抗体の V H および V L、ならびに図12Aおよび図12B中の抗 F X z 抗体からなる群から選択される抗 F X z 抗体の V H および V L を含む。一部の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体は、図3C中の抗 F I X a 抗体からなる群から選択される抗 F I X a 抗体の V H および V L、ならびに図12Aおよび図12B中の抗 F X z 抗体からなる群から選択される抗 F X z 抗体の V H および V L を含む。

【0581】

ある種の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体は、図3D中の抗 F I X z 抗体からなる群から選択される抗 F I X z 抗体の V H および V L、ならびに図12Aおよび図12B中の抗 F X z 抗体からなる群から選択される抗 F X z 抗体の V H および V L を含む。

【0582】

本開示の他の態様はまた、参照二重特異性抗体と交差競合する二重特異性分子であって、参照二重特異性抗体が、図3A中の抗 F I X a 抗体からなる群から選択される抗 F I X a 抗体の V H および V L、ならびに図12C中の抗 F X a 抗体からなる群から選択される抗 F X a 抗体の V H および V L を含む、二重特異性分子を提供する。一部の実施形態では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体は、図3B中の抗 F I X a 抗体からなる群から選択される抗 F I X a 抗体の V H および V L、ならびに図12C中の抗 F X a 抗体からなる群から選択される抗 F X a 抗体の V H および V L を含む。他の実施形態では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体は、図3C中の抗 F I X a 抗体からなる群から選択される抗 F I X a 抗体の

VHおよびVL、ならびに図12C中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVLを含む。さらに他の実施形態では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と交差競合し、参照二重特異性抗体は、図3D中の抗FIXz抗体からなる群から選択される抗FIXz抗体のVHおよびVL、ならびに図12C中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVLを含む。

【0583】

一部の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3A中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVL、ならびに図12Aおよび図12B中の抗FIXz抗体からなる群から選択される抗FIXz抗体のVHおよびVLを含む。他の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3B中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVL、ならびに図12Aおよび図12B中の抗FIXz抗体からなる群から選択される抗FIXz抗体のVHおよびVLを含む。さらに他の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3C中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVL、ならびに図12Aおよび図12B中の抗FIXz抗体からなる群から選択される抗FIXz抗体のVHおよびVLを含む。

【0584】

一部の他の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3D中の抗FIXz抗体からなる群から選択される抗FIXz抗体のVHおよびVL、ならびに図12Aおよび図12B中の抗FIXz抗体からなる群から選択される抗FIXz抗体のVHおよびVLを含む。さらに他の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3D中の抗FIXz抗体からなる群から選択される抗FIXz抗体のVHおよびVL、ならびに図12C中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVLを含む。

【0585】

一部の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3A中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVL、ならびに図12C中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVLを含む。一部の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3B中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVL、ならびに図12C中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVLを含む。他の態様において、一部の態様では、二重特異性分子は、参照二重特異性抗体と同じエピトープに結合し、参照二重特異性抗体は、図3C中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVL、ならびに図12C中の抗FIXa抗体からなる群から選択される抗FIXa抗体のVHおよびVLを含む。

【0586】

一部の態様では、二重特異性分子は、
(i) VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含む抗FIXa抗体またはその抗原結合部分であって、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3が、図3A、3B、3Cおよび3D中の抗FIXa (BIIB-9) 抗体の、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3 (例えば、図15A、15B、15Cおよび15DのCDR) からなる群から選択される、抗FIXa抗体またはその抗原結合部分；および

(ii) VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3を含む抗FX抗体またはその抗原結合部分であって、

10

20

30

40

50

VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3が、図12Aおよび12B中の抗FX (BII B-12) 抗体の、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3ならびにVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3 (例えば、図15A、15B、15Cおよび15DのCDR) からなる群から選択される、抗FX抗体またはその抗原結合部分を含む。

【0587】

一部の態様では、二重特異性分子は、

(a) 抗F I X抗体またはその抗原結合部分であって：

(a1) それぞれ、配列番号815、860または905を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号950、995または1040を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-9-484)

10

(a2) それぞれ、配列番号822、867または912を含む、VH CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号957、1002または1047を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-9-619)

(a3) それぞれ、配列番号1347、1351または1355を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号1359、1363または1367を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-9-578)

20

(a4) それぞれ、配列番号843、888または933を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号978、1023または1068を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-9-1335)、または

(a5) それぞれ、配列番号844、889または934を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号979、1024または1069を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-9-1336)

を含む、抗F I X抗体またはその抗原結合部分ならびに

30

(b) 抗F X抗体またはその抗原結合部分であって：

(b1) それぞれ、配列番号1393、1483または1573を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号1663、1753または1843を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-12-915)

(b2) それぞれ、配列番号1395、1485または1575を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号1665、1755または1845を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-12-917)

(b3) それぞれ、配列番号1911、1915または1919を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号1923、1927または1931を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-12-925)

40

(b4) それぞれ、配列番号1409、1499または1589を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号1679、1769または1859を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3配列 (BII B-12-932)

(b5) それぞれ、配列番号1433、1523または1613を含む、VH CDR1、VH CDR2およびVH CDR3配列、および／またはそれぞれ、配列番号1703、1793または1883を含むVL CDR1、VL CDR2およびVL CDR3

50

配列 (B I I B - 1 2 - 1 3 0 6)

を含む、抗 F X 抗体またはその抗原結合部分を含む。

【0588】

一部の態様では、二重特異性分子は、

(a) 抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分であって：

(a 1) それぞれ、配列番号 3 1 および 2 2 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 4 8 4)

(a 2) それぞれ、配列番号 4 5 および 2 3 5 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 6 1 9)

(a 3) それぞれ、配列番号 1 8 5 および 3 7 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 5 7 8)

(a 4) それぞれ、配列番号 8 7 および 2 2 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 1 3 3 5)

(a 5) それぞれ、配列番号 8 9 および 2 2 1 を含む V H および V L (B I I B - 9 - 1 3 3 6)

を含む、抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分、

(b) 抗 F X 抗体またはその抗原結合部分であって：

(b 1) それぞれ、配列番号 4 2 3 および 6 1 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 1 5)

(b 2) それぞれ、配列番号 4 2 7 および 6 1 5 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 1 7)

(b 3) それぞれ、配列番号 5 5 9 および 7 4 7 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 2 5)

(b 4) それぞれ、配列番号 4 5 5 および 6 4 3 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 3 2) または

(b 5) それぞれ、配列番号 5 0 3 および 6 9 1 を含む V H および V L (B I I B - 1 2 - 1 3 0 6)

を含む、抗 F X 抗体またはその抗原結合部分

を含む。

【0589】

一部の態様では、二重特異性分子は、抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分（すなわち、抗 F I X a もしくは抗 F I X z 抗体、またはそれらの抗原結合部分）および抗 F X 抗体またはその抗原結合部分（すなわち、抗 F X z もしくは抗 F I X a 抗体、またはその抗原結合部分）を含み、

(i) 抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 3 1 および 2 2 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 4 8 4) を含み、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 4 2 3 および 6 1 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 1 5) を含み；

(i i) 抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 3 1 および 2 2 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 4 8 4) を含み、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 4 2 7 および 6 1 5 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 1 7) を含み；

(i i i) 抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 3 1 および 2 2 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 4 8 4) を含み、抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 5 5 9 および 7 4 7 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 2 5) を含み；

(i v) 抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 3 1 および 2 2 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 4 8 4) を含み、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 4 5 5 および 6 4 3 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 3 2) を含み；

10

20

30

40

50

(v) 抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 1 8 5 および 3 7 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 5 7 8) を含み、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 4 2 3 および 6 1 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 1 5) を含み;

(v i) 抗 F I X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 1 8 5 および 3 7 1 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 5 7 8) を含み、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 4 2 7 および 6 1 5 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 1 7) を含み;

(v i i) 抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 4 5 および 2 3 5 を含む V H および V L ; (B I I B - 9 - 6 1 9) を含み、抗 F X z 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 4 2 7 および 6 1 5 を含む V H および V L ; (B I I B - 1 2 - 9 1 7) を含み; または

(v i i i) 抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 4 5 および 2 3 5 を含む V H および V L (B I I B - 9 - 6 1 9) を含み; 抗 F X a 抗体またはその抗原結合部分は、それぞれ、配列番号 5 5 9 および 7 4 7 を含む V H および V L (B I I B - 1 2 - 9 2 5) を含む。

【0590】

一部の態様では、二重特異性分子は、V H および V L を含む抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分を含み、V H は、表 6 中に開示されている V H 配列と少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 % または 1 0 0 % が同一のアミノ酸配列を含み、V L は、表 6 中に開示されている V L 配列と少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、少なくとも 9 6 %、少なくとも 9 7 %、少なくとも 9 8 %、少なくとも 9 9 % または 1 0 0 % が同一のアミノ酸配列を含む。

【0591】

一部の態様では、二重特異性分子は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含む抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分を含み、V H C D R 1 配列は、

(i i i) 表 7 中に開示されている V H C D R 1 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 1 配列、または

(i v) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、表 7 中に開示されている V H C D R 1 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 1 配列を含む。

【0592】

一部の態様では、二重特異性分子は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含む抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分を含み、V H C D R 2 配列は、

(i i i) 表 7 中の V H C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 2 配列、または

(i v) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、表 7 中の V H C D R 2 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 2 配列を含む。

【0593】

一部の態様では、二重特異性分子は、V H C D R 1、V H C D R 2 および V H C D R 3 を含む抗 F I X a 抗体またはその抗原結合部分を含み、V H C D R 3 配列は、

(i i i) 表 7 中に開示されている V H C D R 3 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 3 配列、または

(i v) 1 つ、2 つまたは 3 つのアミノ酸置換を除く、表 7 中に開示されている V H C D R 3 配列からなる群から選択される配列と同一の V H C D R 3 配列を含む。

【0594】

一部の態様では、二重特異性分子は、V L C D R 1、V L C D R 2 および V L C D

R 3を含む抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を含み、V L C D R 1配列は、

(v) 表7中に開示されているV L C D R 1配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 1配列、または

(v i) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、表7中に開示されているV L C D R 1配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 1配列を含む。

【0595】

一部の態様では、二重特異性分子は、V L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を含み、V L C D R 2配列は、

(v) 表7中のV L C D R 2配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 2配列、または

(v i) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、表7中のV L C D R 2配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 2配列を含む。

【0596】

一部の態様では、二重特異性分子は、V L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を含み、V L C D R 3配列は、

(v) 表7中に開示されているV L C D R 3配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 3配列、または

(v i) 1つ、2つまたは3つのアミノ酸置換を除く、表7中に開示されているV L C D R 3配列からなる群から選択される配列と同一のV L C D R 3配列を含む。

【0597】

一部の態様では、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分は、表7に開示されている、

V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3、ならびにV L C D R 1、V L

C D R 2およびV L C D R 3配列から選択される、V H C D R 1、V H C D R 2およびV H C D R 3ならびにV L C D R 1、V L C D R 2およびV L C D R 3を含む。

【0598】

本開示の一部の態様は、少なくとも1つのF V I I I a活性アッセイにおいて、F I X およびF Xに特異的に結合し、次に、活性化第V I I I因子(F V I I I a)補因子に機能的に擬似する、二重特異性分子に関する。一部の態様では、F V I I I a活性アッセイは、発色F X a生成アッセイ、一段階凝固アッセイまたはそれらの組合せから選択される。本開示の特定の態様には、遊離F I X aよりもF I X a(例えば、テナーゼ複合体におけるF I X a、例えば、F I X a-SM)に、またはF X a(例えば、F X a-SM)よりもF I X チモーゲンおよびF X チモーゲンに優先的に結合する二重特異性分子であって、活性化第V I I I因子補因子活性を擬似する、二重特異性分子を含む。

【0599】

一部の実施形態では、F V I I I a活性は、同一のアッセイにおいて、普通なら、F V I I Iにより実現される活性の少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約100%、少なくとも約105%、少なくとも約110%、少なくとも約115%、少なくとも約120%、少なくとも約125%、少なくとも約130%、少なくとも約135%、少なくとも約140%、少なくとも約145%、少なくとも約150%、少なくとも約155%、少なくとも約160%、少なくとも約165%、少なくとも約170%、少なくとも約175%、少なくとも約180%、少なくとも約185%、少なくとも約190%、少なくとも約195%または少なくとも約200%を実現する。

10

20

30

40

50

【0600】

さらなる実施形態では、二重特異性分子は、インビトロまたはインビボで、プロトロンビンからトロンピンを、フィブリノゲンからフィブリンを、および／またはフィブリン凝塊を生成することができる。一部の実施形態では、二重特異性分子は、B L Iによって決定すると、F I X aとF Xの両方に同時に結合する。

【0601】

一部の態様では、二重特異性分子は、抗F I X抗体またはその抗原結合部分（すなわち、抗F I X aもしくは抗F I X z抗体、またはそれらの抗原結合部分）および抗F X抗体またはその抗原結合部分（すなわち、抗F X zもしくは抗F I X a抗体、またはその抗原結合部分）を含み、二重特異性分子は、F X a生成アッセイで測定すると、リン脂質の非存在下で活性の顕著な損失を示す。一部の態様では、二重特異性分子は、抗F I X a抗体またはその抗原結合部分（すなわち、抗F I X aもしくは抗F I X z抗体、またはそれらの抗原結合部分）および抗F X抗体またはその抗原結合部分（すなわち、抗F X zもしくは抗F I X a抗体、またはその抗原結合部分）を含む。一部の態様では、F X a生成アッセイにおいてリン脂質が存在しないことにより、リン脂質の存在下で測定した活性に対して、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約55%、少なくとも約60%、少なくとも約65%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、少なくとも約80%、少なくとも約85%、少なくとも約90%、少なくとも約95%または約100%の活性の喪失をもたらす。一部の態様では、二重特異性分子は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第8,062,635号に開示されている参照二重特異性抗体（例えば、エミシズマブ、ACE910）のリン脂質に依存しない活性と比べると、最小限のリン脂質依存性活性を示す。一部の態様では、本明細書に開示される二重特異性分子は、リン脂質の非存在下で、F X a生成アッセイにおいて、米国特許第8,062,635号に開示されている参照二重特異性抗体（例えば、エミシズマブ、ACE910）に関して観察された活性の、約20%未満、約15%未満、約10%または約5%未満しか示さない。

【0602】

一部の態様では、本明細書に開示される二重特異性分子は、第X I a因子により誘発されるトロンビン生成アッセイにおいて、試験した合成リン脂質のベシクルがP S / P C（20% / 80%）からなる場合よりも、試験した合成リン脂質のベシクルがP S（ホスファチジルセリン） / P E（ホスファチジルエタノールアミン） / P C（ホスファチジルコリン）（20% / 40% / 40%）からなる場合のほうが、高い活性を有する。一部の態様では、P E含有リン脂質ベシクル（例えば、P S / P E / P C 20% / 40% / 40%）の存在下での、本明細書に開示される二重特異性分子の活性は、第X I a因子により誘発されるトロンビン生成アッセイにおいて、P Eのないベシクル（例えば、P S / P C 20% / 80%）の存在下での同一実験条件下で観察される活性よりも、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%、少なくとも約110%、少なくとも約120%、少なくとも約130%、少なくとも約140%、少なくとも約150%、少なくとも約160%、少なくとも約170%、少なくとも約180%、少なくとも約190%、少なくとも約200%、少なくとも約210%、少なくとも約220%、少なくとも約230%、少なくとも約240%、少なくとも約250%、少なくとも約260%、少なくとも約270%、少なくとも約280%、少なくとも約290%または少なくとも約300%高い。

【0603】

一部の態様では、本開示の二重特異性分子のピーク活性を支持するリン脂質濃度は、r F V I I Iのピーク活性を支持するリン脂質濃度よりも高い。

【0604】

一部の態様では、二重特異性分子は、I g Gアイソタイプのものである。一部の態様では、I g Gアイソタイプは、I g G 1部分クラスのものである。一部の態様では、I g G

アイソタイプは、IgG 4 部分クラスのものである。

【0605】

一部の態様では、二重特異性分子は、二重特異性IgGフォーマットのものであり、表2中の二重特異性抗体からなる群から選択される。一部の態様では、二重特異性分子は、二重特異性ヘテロ二量体フォーマットのものである。

【0606】

一部の態様では、二重特異性分子は、2つの異なる重鎖および2つの異なる軽鎖を含む。一部の態様では、二重特異性分子は、2つの同一の軽鎖および2つの異なる重鎖を含む。

【0607】

一部の態様では、二重特異性分子は、血友病を有する対象における、出血エピソードの出現率を制御または低減することが可能である。一部の態様では、二重特異性分子は、血友病を有する対象における、ホメオスタシスを維持することができる。

【0608】

一部の態様では、二重特異性分子は、血友病を有する対象における、決まった手順の予防を実現することができる。一部の態様では、対象は、第VII因子に対して中和抗体を発達させる、または発達させることが予想される。

【0609】

一部の態様では、本明細書に開示される二重特異性分子（例えば、抗体）は、少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有する（モノクローナル）二重特異性抗体であり、任意のフォーマットとすることができる。幅広い組換え抗体フォーマット、例えば二価、三価または四価の二重特異性抗体が、最近に開発された。例には、IgG抗体フォーマットおよび一本鎖ドメインの融合を含む（異なるフォーマットの場合、例えば、Coloma, M. J. ら、Nature Biotech 15 巻（1997 年）、159～163 頁；WO2001/077342；Morrison, S. L.、Nature Biotech 25 巻（2007 年）、1233～1234 頁；Holliger, P. ら、Nature Biotech. 23 巻（2005 年）、1126～1136 頁；Fischer, N. および Leger, O.、Pathobiology 74 巻（2007 年）、3～14 頁；Shen, J. ら、J. Immunol. Methods 318 巻（2007 年）、65～74 頁；Wu, C ら、Nature Biotech. 25 巻（2007 年）、1290～1297 頁を参照されたい）。

【0610】

本明細書における二重特異性抗体または断片はまた、WO2009/080251；WO2009/080252；WO2009/080253；WO2009/080254；WO2010/112193；WO2010/115589；WO2010/136172；WO2010/145792；WO2010/145793 および WO2011/117330 に開示されている方法に従って生成される二価、三価または四価の二重特異性抗体を含み、それらはすべて、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる。

【0611】

一部の態様では、本明細書に開示される二重特異性分子、例えば抗体は、Fd、scFv、ジスルフィド安定化 scFv、ジスルフィド架橋 Fv、VNARD 領域、IgNar、イントラボディ、IgG CH2、ミニボディ、F(ab')₃、テトラボディ、トライアボディ、ダイアボディ、単ドメイン抗体、DVD-Ig、Fcab、mAb²、(scFv)₂ または scFv-Fc を含む。

【0612】

本明細書に開示される二重特異性抗体は、2 超の結合ドメイン（すなわち、この抗体は、三価または多価である）が存在する場合でさえも、二重特異性となることがある。二重特異性抗体には、例えば、多価一本鎖抗体、ダイアボディおよびトライアボディ、ならびにさらなる抗原結合ドメインが、1 つまたはそれ以上のペプチドリンカーにより連結されている完全長抗体の定常領域構造を有する抗体（例えば、一本鎖 Fv、VH ドメインおよび／または VL ドメイン、Fab または (Fab)₂）が含まれる。抗体は、単一種に

由来する完全長とすることができるか、またはキメラ化もしくはヒト化されている。2超の抗原結合ドメインを有する抗体の場合、タンパク質が2つの異なる抗原に対する結合ドメインを有する限り、いくつかの結合ドメインは同一であってもよい。

【0613】

本出願内で使用されている用語「価数」は、抗体分子中に結合ドメインが指定数、存在していることを意味する。したがって、用語「二価」、「四価」および「六価」は、抗体分子中に、2つの結合ドメイン、4つの結合ドメインおよび6つの結合ドメインがそれぞれ存在していることを意味する。本明細書に開示される二重特異性抗体は、少なくとも「二価」であり、「三価」または「多価」（例えば、「四価」または「六価」）であってもよい。一部の態様では、本発明による二重特異性抗体は、二価、三価または四価である。

10

【0614】

多重特異性抗体を作製するための技法には、以下に限定されないが、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖-軽鎖の対の組換え共発現 (MilsteinおよびCuello, Nature 305巻: 537頁 (1983年))、WO93/08829およびTraunckerら、EMBO J. 10巻: 3655頁 (1991年))、および「ノブインホール」操作 (例えば、米国特許第5,731,168号; 米国特許出願第2011/0287009号を参照されたい) が含まれる。多重特異性抗体はまた、抗体Fc-ヘテロ二量体分子を作製するために静電的ステアリング効果 (electrostatic steering effect) を操作すること (WO2009/089004 (A1)) ; 2つ以上の抗体または断片を架橋すること (例えば、米国特許第4,676,980号、およびBrennanら、Science 229巻: 81頁 (1985年) を参照されたい) ; 二重特異性抗体を生成するためにロイシンジッパーまたは多重コイルを使用すること (例えば、Kostelnyら、J. Immunol. 148巻 (5号) : 1547~1553頁 (1992年) およびWO2011/034605を参照されたい) ; 二重特異性抗体断片を作製するために「ダイアボディ」技術を使用すること (例えば、Hollingerら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、90巻: 6444~6448頁 (1993年) を参照されたい) ; 二重特異性抗体を作製するために免疫グロブリンドメインクロスオーバーを使用すること (例えば、WO2009/080251を参照されたい) ; および一本鎖Fv (sFv) 二量体を使用すること (例えば、Gruberら、J. Immunol.、152巻: 5368頁 (1994年) を参照されたい) ; および例えば、Tuttlら、J. Immunol. 147巻: 60頁 (1991年) に記載される三重特異性抗体を製造することによって作製することもできる。

20

30

【0615】

本開示に関する二重特異性結合性分子は、2つの抗体に由来する結合ドメインを含む抗体分子にすることができ、1つの結合ドメインは、scFvとすることができる。結合ドメインの1つは、第1の標的分子 (例えば、FIXa) に特異的に結合する/これと相互作用することが可能な抗体の可変領域 (またはその部分)、その抗体断片または誘導体からなる。第2の結合ドメインは、第2の標的分子 (例えば、FXz) に特異的に結合する/これと相互作用することが可能な抗体の可変領域 (またはその部分)、その抗体断片または誘導体からなる。

40

【0616】

二重特異性抗体分子中の2つのドメイン/領域は、好ましくは、相互に共有結合により連結されている。この連結は、例えば、ドメイン1 [第1の (ヒト) 標的分子、例えば、FIXaに特異的] - ドメイン2 [第2の (ヒト) 標的分子、例えば、FXzに特異的] またはその逆で直接、行うことができる。他の態様では、この連結は、追加のポリペプチドリンカー配列 [ドメイン1] - [リンカー配列] - [ドメイン2] により行うことができる。

【0617】

リンカーが使用される事象では、このリンカーは、本開示の文脈では、第1および第2

50

のドメインの各々が、その異なる結合特異性を互いに独立して維持することができるのを
確実とするのに十分な長さおよび配列となる。本開示の文脈では、追加のポリペプチドリ
ンカー配列はまた、例えば、抗体のFc部分または1つもしくはそれ以上の定常ドメイン
とすることができる、抗体これ自体の断片とすることができる。

【0618】

本開示の文脈では、結合ドメイン1はまた、抗体アーム1の一部とすることができ、結
合ドメイン2はまた、抗体アーム2の一部とすることができるか、またはその逆であり、
これらの2つの抗体アームは、界面により連結されている。抗体アーム1は、(ヒト)標
的分子1に特異的に結合する／これと相互作用することが可能な抗体の可変領域(または
その部分)、その抗体断片または誘導体からなる。抗体アーム2は、(ヒト)標的分子2
に特異的に結合する／これと相互作用することが可能な抗体の可変領域(またはその部分
)、その抗体断片または誘導体からなる。

【0619】

「界面」は、第2の抗体アームの界面において、1つまたはそれ以上の「接触」アミノ
酸残基(または他の非アミノ酸基)と相互作用する第1の抗体アーム中のそのような接触
アミノ酸残基(または例えば炭水化物基などの他の非アミノ酸基)を含む。好ましい界面
は、抗体の重鎖の定常ドメイン(またはその領域)などの免疫グロブリンのドメインであ
り、界面を介する結合／相互作用により、2つの抗体アームのヘテロ二量体をもたらす。
例えば、それらのすべての全体が参照によって本明細書に組み入れられる、Ridgwa
yら(1996年)Protein Eng. 9巻:617~621頁;国際特許出願番
号WO96/027011;Merchantら(1998年)Nature Biotech.
16巻:677~681頁;Atwellら(1997年)J. Mol. Biol.
270巻:26~35頁;欧州特許出願EP1870459(A1);および国際出
願番号WO2007/147901、WO2009/089004およびWO2010/
129304を参照されたい。

【0620】

本開示に従い使用される二重特異性抗体分子は、例えば、単独または組合せのどちらか
で、当分野で公知のアミノ酸の欠失、挿入、置換、付加および／または再結合、および／
または任意の他の修飾により、当分野で公知の従来の技法を使用してさらに修飾すること
ができる。免疫グロブリン鎖のアミノ酸配列の基礎をなすDNA配列におけるこのような
修飾を導入する方法は、当業者に周知である;例えば、Sambrook(1989年)
、同所。列挙されているIg由来ドメインの断片または誘導体は、上記の抗体分子の部分
であり、かつ／または化学的／生物化学的もしくは分子生物学的方法によって修飾された
(ポリ)ペプチドを規定する。対応する方法は、当分野で公知であり、とりわけ実験マ
ニュアルに記載される(Sambrookら、Molecular Cloning: A
Laboratory Manual: Cold Spring Harbor La
boratory Press、第2版(1989年)および第3版(2001年);G
erhardtら、Methods for General and Molecula
r Bacteriology ASM Press(1994年);Lefkovits
、Immunology Methods Manual: The Comprehen
sive Sourcebook of Techniques; Academic
Press(1997年);Golemis、Protein-Protein In
teractions: A Molecular Cloning Manual Col
d Spring Harbor Laboratory Press(2002年)を参
照されたい)。

【0621】

本明細書に開示される二重特異性抗体は、例えば、以下の構成成分の1つまたはそれ以
上を含むことができる。:

(i)「一本鎖Fv」または「scFv」:抗体のVHおよびVLドメインを有する抗体
断片であり、これらのドメインは、一本鎖ポリペプチド中に存在する。一般に、scFv

ポリペプチドは、s c F v が抗原結合にとって所望の構造の形成を可能にする、V H と V L ドメインとの間のポリペプチドリンカーをさらに含む。一本鎖抗体の生成に関して記載されている技法は、例えば、Pluckhun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies、Rosenburg and Moore (編)、Springer-Verlag、N. Y. 113 巻 (1994 年)、269～315 頁に記載される。

(i i) 「F a b 断片」：1つの軽鎖、ならびに1つの重鎖の C H 1 および可変領域からなる。F a b 分子の重鎖は、別の重鎖分子とジスルフィド結合を形成することができない。

(i i i) 「F a b 断片」：1つの軽鎖、および V H ドメインおよび C H 1 ドメインを含む 1つの重鎖の部分、およびやはりまた C H 1 と C H 2 ドメインとの間の領域を含み、こうして、鎖間ジスルフィド結合が、2つの F a b ' 断片の2つの重鎖の間に形成されて、F (a b ')₂ 分子を形成することができる。

(i v) 「F (a b ')₂ 断片」：C H 1 ドメインと C H 2 ドメインとの間の定常領域の一部を含む 2つの軽鎖および 2つの重鎖を含み、こうして鎖間ジスルフィド結合は、2つの重鎖の間に形成される。したがって、F (a b ')₂ 断片は、2つの重鎖間のジスルフィド結合により一緒に保持される 2つの F a b ' 断片からなる。「F v 領域」は、重鎖および軽鎖の両方からの可変領域を含むが、定常領域を欠いている。

【0622】

本明細書に開示される二重特異性抗体は、例えば、組換えにより生成した構築物の単離および／または製造のために、本明細書において定義されている第1の (I g 由来の) ドメインおよび (I g 由来の) 第2のドメインに加えて、追加のドメインを含むことができることに留意されたい。

【0623】

I V . 抗体の定常領域

一重特異性、二重特異性または多重特異性分子として、本明細書に記載される抗 F I X 可変領域 (例えば、抗 F I X a 可変領域または抗 F I X z 可変領域) および／または抗 F X 可変領域 (例えば、抗 F X a 可変領域または抗 F X z 可変領域) は、F c、例えば、I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 F c に連結されており (例えば、共有結合により連結されているかまたは融合されている)、これらは、任意のアロタイプまたはイソアロタイプ、例えば、I g G 1 の場合：G l m、G l m 1 (a)、G l m 2 (x)、G l m 3 (f)、G l m l 7 (z) ; I g G 2 の場合：G 2 m、G 2 m 2 3 (n) ; I g G 3 の場合：G 3 m、G 3 m 2 1 (g 1)、G 3 m 2 8 (g 5)、G 3 m 1 1 (b 0)、G 3 m 5 (b 1)、G 3 m l 3 (b 3)、G 3 m l 4 (b 4)、G 3 m 1 0 (b 5)、G 3 m 1 5 (s)、G 3 m 1 6 (t)、G 3 m 6 (c 3)、G 3 m 2 4 (c 5)、G 3 m 2 6 (u)、G 3 m 2 7 (v) ; および K の場合：K m、K m 1、K m 2、K m 3 (例えば、J e f f e r i e s ら (2009 年) m A b s 1 : 1 を参照されたい) のいずれかとすることができる。

【0624】

ある種の実施形態では、本明細書に記載される抗 F I X または抗 F X 可変領域は、1つまたはそれ以上の活性化している F c 受容体 (F c y l、F c y l l a または F c y l l l a) に結合する、F c に連結されており、こうして、A D C C を刺激する。ある種の実施形態では、本明細書に記載される抗 F I X または抗 F X 可変領域は、エフェクターのない、またはほとんどエフェクターのない F c、例えば、I g G 2 または I g G 4 に連結されている。

【0625】

本明細書に記載される抗 F I X または抗 F X 可変領域は、非天然 F c 領域、例えば、1つまたはそれ以上の活性化している F c 受容体 (F c y l、F c y l l a または F c y l l l a) への結合の増強したエフェクターのない F c または F c に連結される。

【0626】

一般に、本明細書に記載される可変領域は、1つまたはそれ以上の修飾を含む F c に連

結されて、血清半減期、補体結合、F c 受容体結合および／または抗原依存性細胞毒性などの、抗体の1つまたはそれ以上の機能的特性を改変することができる。さらに、本明細書に記載される抗体は、化学的に修飾（例えば、1つまたはそれ以上の化学部分が、抗体に結合することができる）または修飾されて、そのグリコシル化を改変する、抗体の1つまたはそれ以上の機能的特性を改変することができる。これらの実施形態はそれぞれ、以下にさらに詳細に記載される。F c 領域中の残基の番号付けは、K a b a t の E U 指標の番号付けである。

【0627】

F c 領域は、免疫グロブリン、好ましくは、定常領域の断片、アナログ、バリエーション、変異体または誘導体を含めた、ヒト免疫グロブリンの定常領域から誘導されるドメインを包含する。好適な免疫グロブリンは、I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、ならびに I g A、I g D、I g E および I g M などの他のクラスを含む。免疫グロブリンの定常領域は、免疫グロブリンの C 末端領域と相溶性の、天然によりまたは合成的により生じるポリペプチドとして定義され、C H 1 ドメイン、ヒンジ、C H 2 ドメイン、C H 3 ドメインまたは C H 4 ドメインを、個別にまたは組み合わせて含むことができる。

【0628】

免疫グロブリンの定常領域は、F c 受容体（F c R）結合および補体結合を含めた、多数の重要な抗体機能を担う。各々が、アイソタイプにより設計された特徴的なエフェクター機能を有する、I g A、I g G、I g D、I g E、I g M として分類される、重鎖定常領域の5つの主要なクラスが存在する。例えば、I g G は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 として知られている、4つの部分クラスに分けられる。I g 分子は、細胞受容体の多重クラスと相互作用する。例えば I g G 分子は、I g G クラスの抗体、すなわち F c γ R I、F c γ R I I および F c γ R I I I に特異的な F c γ 受容体（F c γ R）の3つのクラスと相互作用する。F c γ R 受容体への I g G の結合に関する重要な配列は、C H 2 ドメインおよび C H 3 ドメインに位置することが報告されている。抗体の血清半減期は、その抗体が F c 受容体（F c R）に結合する能力によって影響を受ける。

【0629】

ある種の実施形態では、F c 領域は、バリエーション F c 領域、例えば、所望の構造的特徴および／または生物活性をもたらすよう、親 F c 配列（例えば、後に修飾されてバリエーションを生成する未修飾 F c ポリペプチド）に対して修飾されている（例えば、アミノ酸置換、欠失および／または挿入による）F c 配列である。

【0630】

例えば、（a）抗体依存性細胞により媒介される細胞毒性（A D C C）の向上している、または低下している、（b）補体媒介性の細胞毒性（C D C）の向上している、または低下している、（c）C l q に対する親和性が増大している、または低下している、および／または（d）親 F c に比べて F c 受容体に対する親和性が増大している、または低下している、F c バリエーションを生成するため、F c 領域に修飾を行うことができる。このような F c 領域バリエーションは、一般に、F c 領域中に少なくとも1つのアミノ酸修飾を含むであろう。アミノ酸修飾を組み合わせることは、特に望ましいことと考えられる。例えば、バリエーション F c 領域は、その中に、例えば、本明細書において特定されている指定 F c 領域の位置の、2つ、3つ、4つ、5つなどの置換を含むことができる。

【0631】

バリエーション F c 領域はまた、ジスルフィド結合形成に含まれるアミノ酸が、除去されるか、または他のアミノ酸により置き換えられた、配列の変質を含むことができる。このような除去は、本明細書に記載される抗体を生成するために使用される宿主細胞中に存在する、他のシステイン含有タンパク質との反応を回避することができる。システイン残基が除去される場合でさえも、一本鎖 F c ドメインが、非供給結合により一緒に保持されている二量体 F c ドメインを依然として形成することができる。他の実施形態では、F c 領域を修飾して、選択した宿主細胞に一層適合可能にすることができる。例えば、プロリンイミノペプチダーゼなどの大腸菌（E . c o l i）中の消化性酵素により認識される、典型

10

20

30

40

50

的な天然のFc領域のN末端近辺のPA配列を除去することができる。他の実施形態では、Fcドメイン内の1つまたはそれ以上のグリコシル化部位を除去することができる。通常、グリコシル化されている残基（例えば、アスパラギン）は、細胞溶解応答をもたらすことができる。このような残基は、取り除くか、または非グリコシル化残基（例えば、アラニン）により置換することができる。他の実施形態では、Clq結合部位などの補体との相互作用に関与する部位は、Fc領域から除去することができる。例えば、ヒトIgG1のEKK配列を取り除くか、または置換することができる。ある種の実施形態では、Fc受容体への結合に影響を及ぼす部位、好ましくはサルベージ受容体結合部位以外の部位を除去することができる。他の実施形態では、Fc領域は、修飾されてADCC部位を除去することができる。ADCC部位は、当分野で公知である；例えば、IgG1におけるADCC部位に関して、Molec. Immunol. 29巻（5号）：633～9頁（1992年）を参照されたい。バリエーションFcドメインの具体例は、例えば、WO97/34631およびWO96/32478に開示されている。

【0632】

一実施形態では、Fcのヒンジ領域は、ヒンジ領域中のシステイン残基の数を変更されるように、例えば増加するまたは減少するように、修飾される。この手法は、Bodmerらによる米国特許第5,677,425号にさらに記載される。Fcのヒンジ領域中のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖および重鎖の組み立てを容易にするため、または抗体の安定性を増大または低下させるために変更される。一実施形態では、抗体のFcヒンジ領域は、抗体の生物学的半減期を低下させるために変異させる。より詳細には、1つまたはそれ以上のアミノ酸変異は、Fcヒンジ断片のCH2-CH3ドメイン界面領域に導入されて、こうして抗体は、天然のFcヒンジドメインブドウ球菌プロテインA（SpA）結合に対する、不對SpA結合を有する。この手法は、Wardらによる米国特許第6,165,745号にさらに詳細に記載される。

【0633】

さらに他の実施形態では、Fc領域は、少なくとも1つのアミノ酸残基を異なるアミノ酸残基により置き換えることにより改変されて、抗体のエフェクター機能が改変される。例えば、アミノ酸残基234、235、236、237、297、318、320および322から選択される1つまたはそれ以上のアミノ酸が、異なるアミノ酸残基により置き換えられ、こうして、抗体は、エフェクターリガンドに対して改変された親和性をするが、親抗体の抗原結合能は維持したままとなる。親和性が改変されるエフェクターリガンドは、例えば、Fc受容体または補体のC1構成成分とすることができる。この手法は、どちらもWinterらによる米国特許第5,624,821号および同第5,648,260号にさらに詳細に記載される。

【0634】

別の例では、アミノ酸残基329、331および322から選択される1つまたはそれ以上のアミノ酸は、異なるアミノ酸残基により置き換えられ、こうして、抗体は、Clq結合を改変する、および／または補体依存性細胞毒性（CDC）を低下させるもしくは無効にすることができる。この手法は、Idusogieらによる米国特許第6,194,551号にさらに詳細に記載される。

【0635】

別の例では、アミノ酸の位置231および239内の1つまたはそれ以上のアミノ酸残基が改変され、これにより、補体を固定する抗体の能力が改変される。この手法は、BodmerらによるPCT公開WO94/29351にさらに記載される。

【0636】

さらに別の例では、Fc領域が修飾されて、抗体依存性細胞毒性（ADCC）を向上させる、および／または以下の位置：234、235、236、238、239、240、241、243、244、245、247、248、249、252、254、255、256、258、262、263、264、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、

293、294、295、296、298、299、301、303、305、307、309、312、313、315、320、322、324、325、326、327、329、330、331、332、333、334、335、337、338、340、360、373、376、378、382、388、389、398、414、416、419、430、433、434、435、436、437、438または439における1つまたはそれ以上のアミノ酸を修飾することにより、Fcγ受容体の対する親和性を向上させることができる。例示的な置換には、236A、239D、239E、268D、267E、268E、268F、324T、332Dおよび332Eが含まれる。例示的なバリエーションには、239D/332E、236A/332E、236A/239D/332E、268F/324T、267E/268F、267E/324Tおよび267E/268F/324Tが含まれる。FcγRおよび補体相互作用を増強するための他の修飾には、以下に限定されないが、置換298A、333A、334A、326A、2471、339D、339Q、280H、290S、298D、298V、243L、292P、300L、396L、3051および396Lが含まれる。これら修飾および他の修飾は、Strohl、2009年、Current Opinion in Biotechnology 20巻：685～691頁に概説されている。

【0637】

Fcγ受容体への結合を増大させるFc修飾には、Fc領域のいずれか1つまたはそれ以上のアミノ酸の位置238、239、248、249、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、279、280、283、285、298、289、290、292、293、294、295、296、298、301、303、305、307、312、315、324、327、329、330、335、337、338、340、360、373、376、379、382、388、389、398、414、416、419、430、434、435、437、438または439におけるアミノ酸修飾が含まれ、Fc領域における残基の番号付けは、Kabattと同様のEU指標の番号付け(WO00/42072)である。

【0638】

Fcsに行われる他のFc修飾は、FcγRおよび/または補体タンパク質への結合の低下または除去のためのものであり、これにより、ADCC、ADCPおよびCDCなどのFc媒介性のエフェクター機能を低下または除去することができる。例示的な修飾には、以下に限定されないが、位置234、235、236、237、267、269、325および328における置換、挿入および欠失が含まれ、番号付けは、EU指標による。例示的な置換には、以下に限定されないが、234G、235G、236R、237K、267R、269R、325Lおよび328Rが含まれ、番号付けは、EU指標による。Fcバリエーションは、236R/328Rを含むことができる。FcγRおよび補体相互作用を低下させるための他の修飾には、置換297A、234A、235A、237A、318A、228P、236E、268Q、309L、330S、331S、220S、226S、229S、238S、233Pおよび234V、ならびに変異手段もしくは酵素手段による、またはタンパク質をグリコシル化しない細菌などの生物中での産生による、位置297におけるグリコシル化の除去が含まれる。これら修飾および他の修飾は、Strohl、2009年、Current Opinion in Biotechnology 20巻：685～691頁に概説されている。

【0639】

場合により、Fc領域は、当業者に公知の追加のおよび/または代替的な位置に非天然アミノ酸残基を含むことができる(例えば、米国特許第5,624,821号;同第6,277,375号;同第6,737,056号;同第6,194,551号;同第7,317,091号;同第8,101,720号;PCT特許公開WO00/42072;WO01/58957;WO02/06919;WO04/016750;WO04/029207;WO04/035752;WO04/074455;WO04/099249;WO04/063351;WO05/070963;WO05/040217、WO0

10

20

30

40

50

5 / 0 9 2 9 2 5 および W O 0 6 / 0 2 0 1 1 4 を参照されたい)。

【0640】

阻害性受容体 F c γ R L L b に対する親和性を増強する F c バリエーションもまた使用することができる。このようなバリエーションは、例えば、B細胞および単球を含めた、F c γ R L L b + 細胞に関連した免疫モジュレーター活性を F c 融合タンパク質にもたらすことができる。一実施形態では、F c バリエーションは、1つまたはそれ以上の活性受容体に関連する F c γ R L L b への親和性の選択的増大をもたらす。F c γ R L L b に対する結合を改変するための修飾は、EU指標による、234、235、236、237、239、266、267、268、325、326、327、328および332からなる群から選択される位置における、1つまたはそれ以上の修飾を含む。F c γ R L L b 親和性を増強するための例示的な置換は、以下に限定されないが、234D、234E、234F、234W、235D、235F、235R、235Y、236D、236N、237D、237N、239D、239E、266M、267D、267E、268D、268E、327D、327E、328F、328W、328Yおよび332Eを含む。例示的な置換には、235Y、236D、239D、266M、267E、268D、268E、328F、328Wおよび328Yが含まれる。F c γ R L L b への結合を増強するための他の F c バリエーションには、235Y / 267E、236D / 267E、239D / 268D、239D / 267E、267E / 268D、267E / 268Eおよび267E / 328Fが含まれる。

【0641】

そのリガンドに対する F c 領域の親和性および結合特性は、以下に限定されないが、平衡方法（例えば、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）または放射免疫アッセイ（RIA））または動力学（例えば、BIACORE解析）、および直接結合アッセイ、競合的阻害アッセイ、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）、ゲル電気泳動およびクロマトグラフィー（例えば、ゲルろ過）などの他の方法を含めた、当分野で公知の様々なインビトロアッセイ法（生化学的または免疫学的なものをベースとするアッセイ）により決定することができる。これらの方法および他の方法は、試験される1つまたはそれ以上の構成成分への標識を利用する、および／または以下に限定されないが、発色、蛍光、発光または同位体標識を含めた様々な検出方法を使用することができる。結合親和性および動力学の詳細説明は、抗体-免疫抗原相互作用に着目したPaul, W. E. (編)、Fundamental immunology、第4版、Lippincott-Raven、Philadelphia (1999年)に見出される。

【0642】

ある種の実施形態では、抗体が修飾されて、その生物学的半減期を向上させる。様々な手法が可能である。例えば、これは、F c R n に対する F c 領域の結合親和性を向上させることにより行うことができる。例えば、米国特許第6,277,375号に記載される通り、以下の残基：252、254、256、433、435、436のうちの多くの1つまたはそれ以上を変異させることができる。特定の例示的な置換は、以下：T252L、T254Sおよび／またはT256Fのうちの1つまたはそれ以上を含む。代替的に、生物学的半減期を増加させるため、抗体は、Prestaらによる米国特許第5,869,046号および同第6,121,022号に記載される通り、CH1またはCL領域内で改変されて、IgGのF c 領域のCH2ドメインの2つのループから採取されるサルベージ受容体結合エピトープを含有することができる。F c R n への結合を高める、および／または薬物動態特性を改善する他の例示的なバリエーションには、例えば、2591、308F、428L、428M、434S、434L、434F、434Yおよび434Xを含む。位置259、308、428および434における置換を含む。F c R n への F c 結合を増大する他のバリエーションには、250E、250Q、428L、428F、250Q / 428L (Hintonら、2004年、J. Biol. Chem. 279巻(8号)：6213～6216頁、Hintonら、2006年、Journal of Immunology 176巻：346～356頁)、256A、272A、286A

、305A、307A、307Q、311A、312A、376A、378Q、380A、382A、434A (Shieldsら、Journal of Biological Chemistry、2001年、276巻(9号):6591~6604頁)、252F、252T、252Y、252W、254T、256S、256R、256Q、256E、256D、256T、309P、311S、433R、433S、433L、433P、433Q、434H、434F、434Y、252Y/254T/256E、433K/434F/436H、308T/309P/311S (Dall'Acquaら Journal of Immunology、2002年、169巻:5171~5180頁、Dall'Acquaら、2006年、Journal of Biological Chemistry 281巻:23514~23524頁)が含まれる。FcRn結合をモジュレートするための他の修飾は、Yeungら、2010年、J Immunol、182巻:7663~7671頁に記載される。ある種の実施形態では、特定の生物学的特徴を有するハイブリッド型IgGアイソタイプを使用することができる。例えば、IgG1/IgG3ハイブリッド型バリエーションは、CH2および/またはCH3領域におけるIgG1の位置を2つのアイソタイプが異なる位置のIgG3からのアミノ酸と置き換えることにより構築することができる。したがって、1つまたはそれ以上の置換、例えば、274Q、276K、300F、339T、356E、358M、384S、392N、397M、422L、435Rおよび436Fを含むハイブリッド型バリエーションIgG抗体を構築することができる。本明細書に記載される他の実施形態では、IgG1/IgG2ハイブリッド型バリエーションは、CH2および/またはCH3領域におけるIgG2の位置を2つのアイソタイプが異なる位置のIgG1からのアミノ酸と置き換えることにより構築することができる。したがって、1つまたはそれ以上の置換、例えば、以下のアミノ酸置換:233E、234L、235L、-236G(位置236におけるグリシンの挿入を指す)および321hのうちの1つまたはそれ以上を含むハイブリッド型バリエーションIgG抗体を構築することができる。

【0643】

さらに、FcγRI、FcγRII、FcγRIIIおよびFcRnに対するヒトIgG1における結合部位がマッピングされて、結合の改善されたバリエーションが記載されている(Shields, R. L.ら(2001年)J. Biol. Chem. 276巻:6591~6604頁を参照されたい)。位置256、290、298、333、334および339における特定の変異は、FcγRIIIへの結合を改善することが示されている。さらに、以下の組合せ変異体は、FcγRIII結合を改善することが示された:T256A/S298A、S298A/E333A、S298A/K224AおよびS298A/E333A/K334Aであり、後者はFcγRIIIa結合およびADCC活性の増大を示すことが示された(Shieldsら、2001年)。カニクイザルにおけるFcγRIIIaに対する親和性の最も大きな増大、FcγRIIb結合の低下および強力な毒性活性を示した、S239D/I332EおよびS239D/I332E/A330L変異を有するバリエーションを含めた、FcγRIIIaへの結合を強力に増強させた他のIgG1バリエーションが特定されている(Lazarら、2006年)。ADCC活性がインビトロでかなり増大するよう翻訳された、アレムツズマブ(CD52特異的、トラスツズマブ(HER2/neu特異的)、リツキシマブ(CD20特異的)およびセツキシマブ(EGFR特異的)などの抗体への三重変異の導入、およびS239D/I332Eバリエーションが、サルにおいてB細胞を枯渇させる能力の増大を示した(Lazarら、2006年)。さらに、B細胞悪性腫瘍および乳がんのモデルにおいて、FcγRIIIaへの結合の増大、およびヒトFcγRIIIaを発現するトランスジェニックマウスにおけるADCC活性の同時増大を示した、L235V、F243L、R292P、Y300LおよびP396L変異を含有するIgG1変異体が特定されている(Stavengaら、2007年;Nordstromら、2011年)。使用することができる他のFc変異体は以下:S298A/E333A/L334A、S239D/I332E、S239D/I332E/A330L、L235V/F243L/R292P/Y300

10

20

30

40

50

L / P 3 9 6 L および M 4 2 8 L / N 4 3 4 S を含む。

【0644】

ある種の実施形態では、FcγRへの結合が減少したFcが選択される。例示的なFc、例えば、FcγR結合の減少したIgG1 Fcは、以下の3つのアミノ酸置換：L 2 3 4 A、L 2 3 5 E および G 2 3 7 Aを含む。

【0645】

ある種の実施形態では、補体結合の低下したFcが選択される。例示的なFc、例えば、補体結合の低下したIgG1 Fcは、以下の2つのアミノ酸置換：A 3 3 0 S および P 3 3 1 Sを有する。

【0646】

ある種の実施形態では、エフェクター機能を実質的に有していないFcが選択される。すなわち、FcγRへの結合の低下および補体結合が低下する。例示的なFc、例えば、エフェクターのないIgG1 Fcは、以下の5つの変異：L 2 3 4 A、L 2 3 5 E、G 2 3 7 A、A 3 3 0 S および P 3 3 1 Sを含む。

【0647】

IgG4定常ドメインを使用する場合、IgG1におけるヒンジ配列を擬似する置換S 2 2 8 Pを含ませて、これによりIgG4分子を安定化させることが、通常、好ましい。

【0648】

ある種の態様では、本明細書に開示される結合性分子は、それぞれの修飾された抗体またはその断片のヒンジ領域に、直接、CH3ドメインを融合するよう操作される。他の構築物では、ペプチドスペーサーは、ヒンジ領域と修飾されたCH2および／またはCH3ドメインとの間に挿入される。例えば、CH2ドメインが欠失されて、残りのCH3ドメイン（修飾済みまたは未修飾）が、5～20のアミノ酸スペーサーを有するヒンジ領域に結合された、適合性構築物が発現される。このようなスペーサーを付加させて、例えば、定常ドメインの調節要素が遊離して接近可能の状態のままである、またはヒンジ領域が可撓性を維持したままであることを確実にすることができる。しかし、アミノ酸スペーサーは、一部の場合、免疫原性となることが証明され得、構築物に対する望まれない免疫応答を誘発することに留意すべきである。したがって、ある種の態様では、構築物に付加されたいずれのスペーサーも、修飾抗体の所望の生化学的質を維持するよう、比較的、非免疫原性となるか、または完全に省略されることさえある。

【0649】

全定常領域ドメインの欠失に加えて、本明細書に開示される結合性分子は、数個のまたはたった1個のアミノ酸の部分的欠失または置換によって提供されることが理解されよう。例えば、CH2ドメインの選択された領域における単一アミノ酸の変異は、Fc結合を実質的に低減させるのに十分となり得、これにより、腫瘍の局在化が向上する。さらに、上で言及したように、開示されている結合性分子の定常領域は、生じた構築物のプロファイルを増強する1つまたはそれ以上のアミノ酸の変異または置換によって修飾することができる。この点で、修飾された抗体またはその抗原結合断片の構造および免疫原性プロファイルを実質的に維持しながら、保存された結合部位（例えば、Fc結合）によってもたらされる活性を混乱させることが可能である。ある種の態様は、定常領域への1つまたはそれ以上のアミノ酸の付加を含んで、エフェクター機能の低下などの所望の特徴を向上させる、またはより多くの治療剤または診断剤の結合を実現することができる。このような態様では、選択された定常領域ドメインに由来する特定の配列が挿入または複製される。

【0650】

さらに別の実施形態では、抗体のグリコシル化が修飾される。例えば、非グリコシル化抗体を作製することができる（すなわち、この抗体はグリコシル化を欠いている）。グリコシル化は、例えば、抗原に対する抗体の親和性を増大するために改変することができる。このような炭水化物の修飾は、例えば、抗体配列内のグリコシル化の1つまたはそれ以上の部位を改変することによって行うことができる。例えば、1つまたはそれ以上の可変領域フレームワークのグリコシル化部位を除去し、それによりその部位でのグリコシル化

10

20

30

40

50

を取り除いた1つまたはそれ以上のアミノ酸置換を行うことができる。このような非グリコシル化は、抗原に対する抗体の親和性を増大することができる。このような手法は、C oらによる米国特許第5, 714, 350号および同第6, 350, 861号にさらに詳細に記載される。

【0651】

N297における定常領域のグリコシル化は、1つまたはそれ以上のアミノ酸残基（例えば、グリコシル化アミノ酸残基または隣接アミノ酸残基）を別の残基、例えばN297A、S298G、T299Aまたはそれらの任意の組合せに変異させることにより防止することができる。

【0652】

さらにまたは代替的に、フコシル残基の量が低減した低フコシル化抗体、または二分するGlcNac構造の増大した抗体などの改変されたタイプのグリコシル化を有する抗体を作製することができる。このような改変されたグリコシル化のパターンは、抗体のADCC能力を増大することが実証されている。このような炭水化物の修飾は、例えば、宿主細胞において、抗体を改変されたグリコシル化機構により発現させることによって行うことができる。改変されたグリコシル化の機構を有する細胞は、当分野において記載されており、宿主細胞として使用することができ、この宿主細胞において、本明細書に記載される組換え抗体を発現させて、それによって改変されたグリコシル化を有する抗体を生成する。例えば、Hana iらによるEP1, 176, 195は、フコシル化トランスフェラーゼをコードする機能的に攪乱されたFUT8遺伝子を有する細胞株を記載しており、こうして、このような細胞株で発現した抗体は、低フコシル化を示す。PrestaによるPCT公開WO03/035835は、Asn(297)が連結した炭水化物へのフルコースの結合能が低下しているバリエーションCHO細胞株であるLed3細胞を記載しており、やはり、その宿主細胞において発現した抗体の低フコシル化をもたらす(Shields, R. L.ら(2002年) J. Biol. Chem. 277巻: 26733~26740頁)。UmanaらによるPCT公開WO99/54342は、グリコタンパク質を修飾したグリコシルトランスフェラーゼ（例えば、ベータ(1, 4)-N-アセチルグルコサミニルトランスフェラーゼIII(GnTIII))を発現するよう操作された細胞株であって、こうして、操作された細胞株で発現された抗体が増大する二分するGlcNac構造を示し、これにより抗体のADCC活性が増大した細胞株を記載している(同様に、Umanaら(1999年) Nat. Biotech. 17巻: 176~180頁を参照されたい)。

【0653】

本明細書に記載される抗体の別の修飾は、PEG化である。抗体は、例えば、抗体の生物学的(例えば、血清)半減期を延長するためPEG化することができる。抗体をPEG化するため、抗体またはその断片を、通常、1つまたはそれ以上のPEG基を抗体または抗体断片に結合する条件下で、PEGの反応性エステル誘導体またはアルデヒド誘導体などのポリエチレングリコール(PEG)と反応させる。好ましくは、PEG化は、反応性PEG分子(または反応性水溶性ポリマーの類似体)とのアシル化反応またはアルキル化反応により行われる。本明細書で使用する場合、用語「ポリエチレングリコール」は、モノ(C1-C10)アルコキシーまたはアリールオキシーポリエチレングリコールまたはポリエチレングリコール-マレイミドなどの、他のタンパク質を誘導するために使用されるPEGの任意の形態を包含することが意図されている。ある種の実施形態では、PEG化されている抗体は、非グリコシル化抗体である。タンパク質をPEG化する方法は、当分野で公知であり、本明細書に記載される抗体に適用することができる。例えば、NishimuraらによるEP0154316、およびIshikawaらによるEP0401384を参照されたい。

【0654】

V. イムノコンジュゲートおよび融合タンパク質

本開示はまた、本明細書に開示される結合性分子(例えば、抗体)のいずれかを含むイ

10

20

30

40

50

ムノコンジュゲートを提供する（例えば、本明細書に開示される抗 F I X、抗 F X または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）。一態様では、イムノコンジュゲートは、薬剤に連結されている、本明細書に開示される抗体または抗原結合部分を含む。特定の一態様では、イムノコンジュゲートは、薬剤（例えば、治療剤として、または診断剤として）に連結している本明細書に開示される二重特異性分子を含む。

【0655】

したがって、本開示は、本明細書に開示される抗 F I X に基づく、本明細書に開示される抗 F X に基づく、または本明細書に開示される二重特異性抗体、例えば抗 F I X 特異性および抗 F X 特異性を含む二重特異性抗体に基づくイムノコンジュゲートを提供する。

【0656】

一部の態様では、イムノコンジュゲートは、少なくとも1つの治療剤または診断剤にコンジュゲートされている本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗 F I X、抗 F X または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）のいずれかを含む。一部の態様では、イムノコンジュゲートは、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗 F I X、抗 F X または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）のポリペプチド鎖中の側鎖またはアミノ酸と治療部分または診断部分との間に介在されている少なくとも1つの任意選択のスペーサーをさらに含む。一部の態様では、少なくとも1つのスペーサーは、ペプチドスペーサーである。他の態様では、1つのスペーサーは非ペプチドスペーサーである。一部の態様では、スペーサーは、酸に不安定なスペーサー（例えば、ヒドラジン）など、不安定である。他の態様では、スペーサーは、酵素により切断可能なペプチド、例えば、切断可能なジペプチドである。一部の態様では、スペーサーは、切断不能（加水分解に安定である）であり、例えば、チオエーテルスペーサーまたは立体障害ジスルフィドスペーサーである。

【0657】

一部の態様では、イムノコンジュゲートは、2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 の治療部分または診断部分を含む。一部の態様では、治療部分または診断部分はすべて同じである。一部の態様では、少なくとも1つの治療部分または診断部分は他と異なる。一部の態様では、治療部分または診断部分はすべて異なる。一部の態様では、スペーサー（例えば、ペプチドおよび／または非ペプチドスペーサー）は、すべて同じである。一部の態様では、少なくとも1つのスペーサーはその他と異なる。さらに別の態様では、スペーサーはすべて異なる。

【0658】

一部の態様では、治療部分または診断部分はそれぞれ、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗 F I X、抗 F X または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）の F c 領域における特定の位置のアミノ酸の側鎖に化学的にコンジュゲートされている。

【0659】

一部の態様では、F c 領域中の特定の位置は、239、248、254、258、273、279、282、284、286、287、289、297、298、312、324、326、330、335、337、339、350、355、356、359、360、361、375、383、384、389、398、400、413、415、418、422、435、440、441、442、443、446、位置239と240との間の挿入、およびそれらの組合せからなる群から選択され、アミノ酸の位置の番号付けは、Kabat に説明されている EU 指標に従う。

【0660】

一部の態様では、治療部分または診断部分がコンジュゲートされている、アミノ酸側鎖は、スルフヒドリル側鎖、例えばシステインアミノ酸のスルフヒドリル基である。一部の態様では、少なくとも1つの治療部分または診断部分は、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗 F I X、抗 F X または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）の F c 領域の外側の位置に位置するアミノ酸の側鎖に化学的にコンジュゲートされ

10

20

30

40

50

ている。

【0661】

一部の態様では、治療部分または診断部分はすべて、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗FⅠX、抗FⅡまたは二重特異性抗FⅠX／抗FⅡ抗体）のFc領域の外側の位置に位置するアミノ酸の側鎖に化学的にコンジュゲートされている。一部の態様では、少なくとも1つの治療部分または診断部分は、当分野で公知の組換え技法を使用して、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗FⅠX、抗FⅡまたは二重特異性抗FⅠX／抗FⅡ抗体）のポリペプチド鎖に遺伝的に組み入れられる。

【0662】

一部の実施形態では、本明細書に開示されるイムノコンジュゲートは、損傷の部位への抗体または本明細書に開示される結合性分子を標的とする部分を含むことができる。特定の実施形態では、損傷の部位への抗体または結合性分子を標的とする部分は、血小板標的的部分、例えば血小板標的部分を含む。

【0663】

本明細書に開示されるイムノコンジュゲートは、別の分子（例えば、ペプチド、低分子薬物、検出可能な分子など）に誘導化または連結された（例えば、化学的または組換えによる）本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗FⅠX、抗FⅡまたは二重特異性抗FⅠX／抗FⅡ抗体）の少なくとも1つを含む。一般に、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗FⅠX、抗FⅡまたは二重特異性抗FⅠX／抗FⅡ抗体）は、特定抗原結合部位（例えば、FⅠXaのエピトープおよび／またはFⅡのエピトープ）へのその結合が、例えば、化学的誘導もしくは酵素誘導、遺伝的融合または標識によって悪影響を及ぼさないよう、誘導化される。

【0664】

したがって、本開示の結合性分子は、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗FⅠX、抗FⅡまたは二重特異性抗FⅠX／抗FⅡ抗体）の無傷形態および修飾形態のどちらも含むことが意図されている。例えば、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗FⅠX、抗FⅡまたは二重特異性抗FⅠX／抗FⅡ抗体）またはその抗原結合部分は、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗FⅠX、抗FⅡまたは二重特異性抗FⅠX／抗FⅡ抗体）と別の分子（ストレプトアビジンコア領域またはポリヒスチンタグなど）との結合を媒介することができる、医薬剤、検出剤、および／またはタンパク質もしくはペプチドなどの、1つまたはそれ以上の他の分子実体に機能的に連結する（化学的カップリング、遺伝子融合、非共有結合またはその他）ことができる。

【0665】

誘導分子の1つのタイプは、2つ以上の分子実体、例えば、本明細書に開示される結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗FⅠX、抗FⅡまたは二重特異性抗FⅠX／抗FⅡ抗体）および治療部分を架橋することにより生成することができる。好適な架橋剤は、ヘテロ二官能性のもの、すなわち、適切なスペーサー（例えば、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミジルエステル）；またはホモ二官能性（例えば、スベリン酸ジスクシンイミジル）によって分離された個別の反応性基を2つ有するものを含む。このような架橋剤は、例えば、Pierce Chemical Company、Rockford、IIから入手可能である。さらなる二官能性カップリング剤には、N-スクシンイミジル-3-（2-ピリジルジチオール）プロピオネート（SPDP）、スクシンイミジル-4-（N-マレイミドメチル）シクロヘキサン-1-カルボキシレート、イミノチオラン（IT）、イミドエステルの二官能性誘導体（アジブイミド酸ジメチルHClなど）、活性エステル（スベリン酸ジスクシンイミジルなど）、アルデヒド（グルタルアルデヒドなど）、ビス-アジド化合物（ビス（p-アジドベンゾイル）ヘキサジアミンなど）、ビス-ジアゾニウム誘導体（ビス（p-ジアゾニウムベンゾイル）-エチレンジアミンなど）、ジイソシアネート（トリエン2，6-ジイソシアネートなど）および

10

20

30

40

50

ビスー活性フッ素化合物（１，５－ジフルオロ－２，４－ジニトロベンゼンなど）が含まれる。

【０６６６】

別のタイプの誘導分子は、検出可能な標識を取り込ませることにより生成することができる。有用な検出剤は、蛍光化合物（例えば、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、塩化５－ジメチルアミン－１－ナフタレンスルホニル、フィコエリスリン、ランタニド蛍光体など）、検出に有用な酵素（例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、β－ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、グルコースオキシダーゼなど）、二次レポータにより認識されるエピトープ（例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体の結合部位、金属結合性ドメイン、エピトープタグなど）を含む。一部の態様では、検出可能な標識は、少なくとも１つのスパーサーアームによって結合することができる。スパーサーアームは、潜在的な立体障害を低下させるため、様々な長さとすることができる。

【０６６７】

本明細書に開示される結合性分子（例えば、抗ＦＩＸ、抗ＦＸまたは二重特異性抗ＦＩＸ／抗ＦＸ抗体）はまた、例えば、診断目的のために、放射標識により標識することができる。本明細書に開示される結合性分子はまた、化学基、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、メチル基、エチル基、または炭水化物基などのポリマーにより誘導体化される。これらの基は、血清半減期の延長または組織結合の向上などの、結合性分子（例えば、本明細書に開示される抗ＦＩＸ、抗ＦＸまたは二重特異性抗ＦＩＸ／抗ＦＸ抗体）の生物学的特徴を改善するために有用となり得る。

【０６６８】

V I . 核酸、発現ベクターおよび細胞

本開示はまた、本明細書に開示される結合性分子、例えば、本明細書に開示される抗体または結合性分子のいずれかをコードする核酸を提供する。一部の態様では、核酸は、本明細書に開示される抗体またはその抗原結合部分の重鎖および／または軽鎖可変領域、または本明細書に開示される二重特異性分子もしくは多重特異性分子（例えば、抗体）をコードする。本開示のポリヌクレオチドは、ＲＮＡの形態、またはＤＮＡの形態をとることができる。ＤＮＡには、ｃＤＮＡ、ゲノムＤＮＡおよび合成ＤＮＡが含まれる；および一本鎖がコード鎖または非コード（アンチセンス）鎖とすることができる場合、二本鎖または一本鎖とすることができる。ある種の態様では、ＤＮＡは、非天然組換え抗体を生成するために使用されるｃＤＮＡである。一部の態様では、ＲＮＡは、それを必要とする対象に投与した後、ここで開示されている結合性分子を発現することができるｍＲＮＡである。一部の態様では、ｍＲＮＡの発現は、インビボとすることができる。ｍＲＮＡ発現はまた、インビトロまたはエクスピボとすることができる。一部の態様では、本明細書に開示される結合性分子（例えば、抗ＦＩＸ抗体、抗ＦＸ抗体または二重特異性抗ＦＩＸ／抗ＦＸ抗体）をコードするｍＲＮＡは、化学的に修飾されて、例えば、修飾ヌクレオシド間連結基（例えば、ホスホロチオエート）、または修飾塩基（例えば、シュードウリジン、チオウリジンなど）を含むことができる。

【０６６９】

ある種の態様では、ポリヌクレオチドが単離される。ある種の態様では、ポリヌクレオチドは、実質的に純粋である。ある種の態様では、ポリヌクレオチドは、例えば、宿主細胞からのポリペプチドの発現および分泌を補助する、ポリヌクレオチド（天然または非相同性のどちらか）への同一リーディングフレームにおいて融合された成熟ポリペプチドのコード配列を含む（例えば、細胞からのポリペプチドの輸送を制御するための分泌配列として機能するリーダー配列）。リーダー配列を有するポリペプチドは、プレプロテインであり、ポリペプチドの成熟形態を形成するための宿主細胞により切断されたリーダー配列を有することができる。ポリヌクレオチドはまた、成熟タンパク質、および追加のアミノ酸残基、例えば、５’アミノ酸残基である、結合性分子の前駆タンパク質をコードすることができる。ある種の態様では、ポリヌクレオチドは、ある種の宿主細胞のためにコドン使

10

20

30

40

50

用を最適化するために改変される。

【0670】

ある種の態様では、ポリヌクレオチドは、例えば、コードされたポリペプチドの精製を可能にする、非相同性マーカー配列と同一のリーディングフレームに融合された、成熟結合性分子、例えば、本明細書に開示される、結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）、またはその抗原結合断片のコード配列を含む。

【0671】

例えば、マーカー配列は、細菌宿主の場合、マーカーに融合される成熟ポリペプチドを精製するための、例えば、p Q E - 9ベクターによって供給されるヘキサヒスチジン（H i s 6）タグとすることができる。他の態様では、マーカー配列は、哺乳動物宿主（例えば、C O S - 7細胞）が使用される場合、例えば、インフルエンザヘマグルチニンタンパク質から誘導されるヘマグルチニン（H A）タグとすることができる。

【0672】

本開示は、例えば、本明細書に開示される結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）の断片、アナログおよび誘導体をコードする記載されているポリヌクレオチドのバリエーションにさらに関する。ポリヌクレオチドバリエーションは、コード領域、非コード領域またはそれらの両方に変質を含むことができる。一部の態様では、ポリヌクレオチドバリエーションは、サイレント置換、付加または欠失を生じるが、コードされたポリペプチドの特性または活性を改変しない変質を含む。一部の態様では、ヌクレオチドバリエーションは、遺伝コードの退化によるサイレント置換によって生じる。ポリヌクレオチドバリエーションは、様々な理由のため、例えば、特定の宿主のコドン発現を最適化するために生成することができる（ヒトmRNA中のコドンが大腸菌などの細菌宿主によって好ましいものに変える）。

【0673】

一部の態様では、本明細書に開示される結合性分子またはその抗原結合断片をコードするDNA配列は、例えば、オリゴヌクレオチド合成装置を使用する化学合成によって構築することができる。このようなオリゴヌクレオチドは、所望のポリペプチドのアミノ酸配列、および目的の組換えポリペプチドが産生される宿主細胞に好都合のコドンを選択することに基づいて設計される。標準法は、目的の単離されたポリペプチドをコードする、単離されたポリヌクレオチド配列を合成するために適用することができる。例えば、完全アミノ酸配列を使用して、逆翻訳された遺伝子を構築することができる。さらに、特定の単離されたポリペプチドをコードするヌクレオチド配列を含有するDNAオリゴマーを合成することができる。例えば、所望のポリペプチドの一部をコードするいくつかの小さなオリゴヌクレオチドを合成して、次に、ライゲーションすることができる。それぞれのオリゴヌクレオチドは、一般的に、相補的集合体（c o m p l e m e n t a r y a s s e m b l y）のための5'または3'突出部を含む。

【0674】

同様に、発現ベクター、または本明細書に開示される1つまたはそれ以上の核酸分子を含む発現ベクターの組合せ物が提供される。一旦、集合すると（合成、部位特異的変異誘発または別の方法による）、目的の単離された特定のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド配列は、発現ベクターに挿入され、所望の宿主においてタンパク質の発現にとって適切な、発現調節配列に操作可能に連結される。適切な集合体は、例えば、好適な宿主における、ヌクレオチドの配列決定、制限マッピング、および生物活性なポリペプチドの発現により確認することができる。当分野において周知の通り、宿主において、トランスフェクトされた遺伝子の高い発現レベルを得るために、遺伝子は、選択された発現宿主において機能的な転写および翻訳発現調節配列に操作可能に連結されていなければならない。

【0675】

ある種の態様では、組換え発現ベクターは、本明細書に開示される結合性分子をコードするDNAを増幅してこれを発現するために使用される。組換えの発現ベクターは、例え

10

20

30

40

50

ば、哺乳動物、微生物、ウイルスまたは昆虫遺伝子に由来する、好適な転写または翻訳調節要素に操作可能に連結されている、本明細書に開示される結合性分子またはその抗原結合断片のポリペプチド鎖をコードする、合成のまたはcDNA由来のDNA断片を有する、複製可能なDNA構築物である。

【0676】

転写単位は、一般に、以下に詳述されている通り、(1) 遺伝子発現における調節役割、例えば転写プロモータまたはエンハンサーを有する、遺伝要素(単数または複数)、(2) mRNAに転写されてタンパク質に翻訳される、構造配列またはコード配列、および(3) 適切な転写および翻訳開始配列ならびに終止配列からなる集合体を含む。このような調節要素は、転写を制御するオペレータ配列を含むことができる。

10

【0677】

宿主における複製能力は、通常、複製の起源および選択遺伝子により与えられ、さらに組み込まれ得る形質転換の認識を容易にする。DNA領域は、これらの領域が互いに機能的に関連している場合、操作可能に連結されている。例えば、ポリペプチドの分泌に関連する前駆体として発現される場合、シグナルペプチド(分泌性リーダー)のDNAが、ポリペプチドのDNAに操作可能に連結されている。プロモータは、コード配列の転写を制御する場合、この配列に操作可能に連結されている。またはリボソーム結合部位が、翻訳を可能にするよう位置されている場合、コード配列に操作可能に連結されている。酵母発現系に使用しよう意図されている構造要素には、宿主細胞により翻訳されたタンパク質の細胞外分泌を可能にするリーダー配列が含まれる。代替的に、組換えタンパク質が、リーダーまたはトランスポート配列なしに発現される場合、この組換えタンパク質は、N末端メチオニン残基を含むことができる。この残基は、続いて、場合により、発現した組換えタンパク質から切断されて、最終生成物をもたらすことができる。

20

【0678】

発現調節配列および発現ベクターの選択は、宿主の選択に依存すると予想される。幅広い発現宿主/ベクターの組合せを使用することができる。真核生物の宿主に有用な発現ベクターには、例えば、SV40、ウシヘルペスウイルス、アデノウイルスおよびサイトメガウイルスに由来する、発現調節配列を含むベクターが含まれる。細菌宿主に有用な発現ベクターには、pCR1、pBR322、pMB9およびこれらの誘導体、M13などの広宿主域プラスミド、および繊維状一本鎖DNAファージを含めた、大腸菌に由来するプラスミドなどの既知の細菌プラスミドが含まれる。

30

【0679】

本開示はまた、本明細書に開示される核酸(単数または複数)、または本明細書に開示される発現ベクター(単数または複数)を含む細胞を提供する。一部の態様では、細胞は、本明細書に開示される発現ベクター(単数または複数)で形質転換される。一部の態様では、細胞は、組換え発現のための宿主細胞である。例えば、一部の態様では、宿主細胞は、原核細胞、真核細胞、原生生物細胞、動物細胞、植物細胞、真菌細胞、酵母細胞、Sf9細胞、哺乳動物細胞、鳥類細胞、昆虫細胞、CHO細胞、HEK細胞またはCOS細胞である。原核生物には、グラム陰性またはグラム陽性生物、例えば、大腸菌または桿菌が含まれる。高等真核細胞には、哺乳動物起源の確立された細胞株が含まれる。細胞不含の翻訳系も使用することができる。細菌、真菌、酵母および哺乳動物細胞の宿主と使用するのに好適なクローニングおよび発現ベクターは、Pouwelsら(Cloning Vectors: A Laboratory Manual, Elsevier, N. Y., 1985年)により記載されており、この関連開示は、参照により本明細書に組み入れられる。抗体生成を含むタンパク質生成の方法に関する追加情報は、例えば、米国特許出願第2008/0187954号、米国特許第6,413,746号および同第6,660,501号、および国際特許出願WO04009823に見出すことができ、その各々の全体が参照により明細書に組み入れられる。

40

【0680】

哺乳動物細胞における組換えタンパク質の発現を行うことができるが、これは、このよ

50

うなタンパク質は全体的に正確にフォールディングされており、適切に修飾されており、十分に機能的であるためである。好適な哺乳動物の宿主細胞株の例には、HEK-293 およびHEK-293T、Gluzman (Cell 23巻: 175頁、1981年) により記載されている、サル腎細胞のCOS-7系、および例えば、L細胞、C127、3T3、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)、NSO、HeLaおよびBHK細胞株を含めた他の細胞株が含まれる。哺乳動物発現ベクターは、複製起源などの非転写要素、発現される遺伝子に連結されている好適なプロモーターおよびエンハンサー、他の5'または3'フランキング非転写配列、ならびに必要なリボソーム結合部位、ポリアデニル化部位、スプライスドナー部位およびアクセプター部位などの5'または3'非転写配列、および転写終止配列を含むことができる。昆虫細胞における非相同性タンパク質の生成用のバキュロウイルス系が、LuckowおよびSummers、BioTechnology 6巻: 47頁(1988年)によって概説されている。

10

【0681】

形質転換宿主によって生成された本明細書に開示される結合性分子またはその抗原結合断片は、任意の好適な方法によって精製することができる。このような標準法には、例えば、クロマトグラフィー(例えば、イオン交換、アフィニティーカラムクロマトグラフィーおよびサイジングカラムクロマトグラフィー)、遠心分離、溶解度差、またはタンパク質精製の他の標準技法が含まれる。ヘキサヒスチジン、マルトース結合ドメイン、インフルエンザコート配列、グルタチオン-S-トランスフェラーゼなどの親和性タグなどをタンパク質に結合させて、適切な親和性カラムに通すことにより、容易な精製が可能となり得る。単離したタンパク質はまた、例えば、タンパク質加水分解、核磁気共鳴またはX線結晶学を使用して、物理的に特徴付けることができる。

20

【0682】

例えば、培養培地に組換えタンパク質を分泌する系に由来する上澄み液は、市販のタンパク質濃縮フィルター、例えば、AMICON(登録商標)またはMillipore PELICON(登録商標)の限外ろ過ユニットを使用して、まず濃縮することができる。濃縮工程の後に、濃縮物を好適な精製マトリックスに適用することができる。代替的に、陰イオン交換樹脂、例えば、ペンダントジエチルアミノエチル(DEAE)基を有するマトリックスまたは基質を使用することができる。マトリックスは、アクリルアミド、アガロース、デキストラン、セルロース、タンパク質精製に一般に使用される他のタイプのもので行うことができる。代替的に、陽イオン交換工程を使用することができる。

30

【0683】

好適な陽イオン交換体は、スルホプロピル基またはカルボキシメチル基を含む様々な不溶性マトリックスを含む。最後に、疎水性RP-HPLC媒体、例えば、ペンダントメチルまたは他の脂肪族基を有するシリカゲルを使用する、1つまたはそれ以上の逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)工程を使用して、本明細書に開示される結合性分子またはその抗原結合部分をさらに精製することができる。上述の精製工程の一部またはすべてが、様々な組み合わせられてさらに使用され、均一な組換えタンパク質を得ることができる。

【0684】

細菌培養物中で生成された本明細書に開示される組換え結合性分子またはその抗原結合部分は、例えば、細胞ペレットから最初に抽出し、次いで、濃縮、塩析出、水性イオン交換またはサイズ排除クロマトグラフィー工程のうちの1つまたはそれ以上により単離することができる。高速液体クロマトグラフィー(HPLC)は、最終精製工程に使用することができる。組換えタンパク質の発現に使用された微生物細胞は、凍結-解凍サイクル、音波照射、機械的破壊、または細胞溶解剤の使用を含めた、任意の従来的な方法により、破壊することができる。

40

【0685】

抗体および他のタンパク質を精製するための当分野において公知の方法はまた、例えば、そのそれぞれの全体が参照により本明細書に組み入れられる、米国特許出願番号US2

50

0080312425、US20080177048およびUS20090187005に記載されるものを含む。

【0686】

VII. 作製方法および特徴付け

本開示はまた、本明細書に開示される結合性分子、例えば抗体を製造する方法を提供する。一部の態様では、(i)抗FIX抗体またはその抗原結合部分、(ii)抗FX抗体またはその抗原結合部分、または(iii)本明細書に開示される二重特異性分子を生成する方法は、細胞において(例えば、宿主細胞において)、その抗体、その抗原結合部分または二重特異性分子を発現させる工程、および細胞からの抗体、その抗体結合部分または二重特異性分子を単離する工程を含む。

10

【0687】

本開示は、二重特異性分子を生成する方法であって、二重特異性分子の発現を可能にする条件下で、本明細書に開示される宿主細胞を培養する工程を含む方法を提供する。同様に、本明細書に開示される二重特異性分子を生成する方法は、ヘテロ二量化を増強する条件をさらに含む。

【0688】

本明細書に開示される結合性分子(例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体、または二重特異性抗FIX／抗FX抗体)は、当分野において公知の方法によって製造することができる。例えば、本明細書に開示される結合性分子(例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体、または二重特異性抗FIX／抗FX抗体)は、KohlerおよびMilstein(1975年)Nature 256巻:495頁によって記載されているものなどのハイブリドーマ法を使用して生成することができる。

20

【0689】

ハイブリドーマ法を使用して、上記の通り、マウス、ハムスター、または他の適切な宿主動物が免疫付与されて、免疫抗原に特異的に結合する抗体のリンパ球による産生を誘発させる。リンパ球はまた、インビトロで免疫付与することができる。免疫付与後、リンパ球を単離して、例えば、ポリエチレングリコールを使用して、好適な骨髓腫細胞株と融合し、ハイブリドーマ細胞を形成させ、この細胞を次に、未融合リンパ球および骨髓腫細胞から選別して取り出すことができる。免疫沈降、イムノプロットティングにより、またはインビトロ結合アッセイ(例えば、放射免疫アッセイ(RIA); 酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA))により決定される、選別した抗原を特異的に指向するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを、標準法(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, 1986年)を使用するインビトロ培養物中、または動物における腹水腫瘍としてインビボでのどちらかで増殖させることができる。次に、モノクローナル抗体は、上記のポリクローナル抗体に関して記載されている培養培地または腹水から精製することができる。

30

【0690】

本明細書に開示される結合性分子(例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体、または二重特異性抗FIX／抗FX抗体)は、米国特許第4,816,567号に記載される組換えDNA法を使用して作製することもできる。モノクローナル抗体をコードするポリヌクレオチドは、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子を特異的に増幅するオリゴヌクレオチドプライマーを使用する、RT-PCRによるなど、成熟B細胞またはハイブリドーマ細胞から単離され、それらの配列は、慣用的な手順を使用して決定される。次に、重鎖および軽鎖をコードする、単離されたポリヌクレオチドは、好適な発現ベクターにクローニングされ、この発現ベクターは、これがなければ、免疫グロブリンタンパク質を生成しない大腸菌細胞、サルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞または骨髓腫細胞などの宿主細胞にトランスフェクトされると、モノクローナル抗体が、宿主細胞によって生成される。

40

【0691】

50

同様に、所望の種の組換えモノクローナル抗体またはその抗原結合断片を含む分子は、記載されている所望の種のCDRを発現する、ファージディスプレイライブラリーから単離することができる（McCaffertyら、Nature 348巻：552～554頁（1990年）；Clarksonら、Nature 352巻：624～628頁（1991年）；およびMarksら、J. Mol. Biol. 222巻：581～597頁（1991年））。

【0692】

本明細書に開示される結合性分子（例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体、または二重特異性抗FIX／抗FX抗体）をコードするポリヌクレオチドは、組換えDNA技法を使用して、いくつかの異なる方法でさらに修飾されて、代替的な結合性分子を生成することができる。一部の態様では、例えば、マウスモノクローナル抗体の軽鎖および重鎖の定常ドメインを、（1）例えば、ヒト抗体の領域の代わりにして、キメラ抗体を生成することができる、または（2）非免疫グロブリンポリペプチドの代わりにして、融合抗体を生成することができる。一部の態様では、定常領域は摘み取られ、または除去されて、モノクローナル抗体の所望の抗体断片を生成する。可変領域の部位特異的または高密度突然変異誘発を使用して、モノクローナル抗体の特異性、親和性などを最適化することができる。

【0693】

ある種の態様では、本明細書に開示される結合性分子（例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体、または二重特異性抗FIX／抗FX抗体）は、ヒト抗体またはその抗原結合断片である。ヒト抗体は、当分野において公知の様々な技法を使用して、直接、製造することができる。インビトロで免疫付与された、または標的抗原を対象とする抗体を生成する免疫付与された個体から単離された、不死化ヒトBリンパ球を生成することができる（例えば、Coleら、Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, 77頁（1985年）；Boemerら、J. Immunol. 147巻：86～95頁（1991年）；および米国特許第5,750,373号を参照されたい）。次に、不死化Bリンパ球中で抗体をコードする1つまたはそれ以上のcDNAを製造して、抗体の非天然組換え型を発現させるための発現ベクターおよび／または非相同性宿主細胞に挿入することができる。

【0694】

同様に、本明細書に開示される結合性分子（例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体、または二重特異性抗FIX／抗FX抗体）は、ファージライブラリーから選択することができる、この場合、このファージライブラリーは、例えば、Vaughanら、Nat. Biotech. 14巻：309～314頁（1996年）；Sheetsら、Proc. Natl. Acad. Sci. 95巻：6157～6162頁（1998年）；HoogenboomおよびWinter、J. Mol. Biol. 227巻：381号（1991年）およびMarksら、J. Mol. Biol. 222巻：581頁（1991年）に記載される、非相同性ファージタンパク質との融合タンパク質として、ヒト抗体またはその断片を発現する。抗体ファージライブラリーの生成および使用に関する技法はまた、そのそれぞれの全体が参照により組み入れられる、米国特許第5,969,108号、同第6,172,197、同第5,885,793号、同第6,521,404号；同第6,544,731号；同第6,555,313号；同第6,582,915号；同第6,593,081号；同第6,300,064号；同第6,653,068号；同第6,706,484号；および同第7,264,963号に記載される。

【0695】

親和性成熟戦略および鎖シャッフリング戦略（その全体が組み入れられる、Marksら、BioTechnology 10巻：779～783頁（1992年））は、当分野において公知であり、高い親和性ヒト抗体またはその抗原結合断片を生成するために使用することができる。

【0696】

一部の態様では、本明細書に開示される結合性分子（例えば、抗FIX抗体、抗FX抗

体、または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体) は、ヒト化抗体とすることができる。ヒト化抗体、または再表面化非ヒト抗体またはヒト抗体を操作する方法もまた、使用することができる、当分野において周知である。ヒト化、再表面化または同様に操作された抗体は、非ヒト、例えば、以下に限定されないが、マウス、ラット、ウサギ、非ヒト霊長類または他の哺乳動物の供給源に由来する、1つまたはそれ以上のアミノ酸残基を有することができる。これらの非ヒトアミノ酸残基は、多くの場合、「移入」残基と称される残基により置き換えられ、この移入残基は、既知のヒト配列の、「移入」可変ドメイン、定常ドメインまたは他のドメインから、通常、採取される。このような移入配列を使用して、免疫原性を低下させるか、または結合性、親和性、会合速度、解離速度、アビディティ、特異性、半減期、もしくは当分野において公知の任意の他の好適な特徴を低下、向上または改変することができる。一般に、C D R 残基は、直接的かつほとんど実質的に、特定の抗結合部位 (例えば、エピトープ) への結合に影響を及ぼすことに関与する。したがって、非ヒトまたはヒト C D R 配列の一部またはすべてが維持される一方、可変領域および定常領域の非ヒト配列は、ヒトアミノ酸または他のアミノ酸により置き換えられる。ある種の態様では、ヒト C D R は、動物モデル系、例えば「マウス化」抗体において、免疫原性を低下させた抗体を作製するための非ヒト抗体足場に挿入される。

【0697】

一部の態様では、本明細書に開示される結合性分子 (例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体、または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体) は、抗原結合部位 (例えば、エピトープ) に対して高い親和性、および他の好都合な生物学的特性を維持して、ヒト化、再表面化または操作することができる。この目的を達成するため、ヒト化された (またはヒト)、操作された、または再表面化された結合性分子は、親配列、操作配列およびヒト化配列の三次元モデルを使用する、親配列、ならびに様々な概念上のヒト化および操作生成物の解析過程によって、場合により製造することができる。三次元免疫グロブリンモデルは、一般に入手可能であり、当業者によく知られている。

【0698】

選択された候補免疫グロブリン配列の可能性の高い三次元立体構造を例示および表示する、コンピュータプログラムが利用可能である。これらのディスプレイの精査により、候補免疫グロブリン配列の機能化における残基の可能性が高い役割の分析、すなわち候補免疫グロブリンがその抗原に結合する能力に影響を及ぼす残基の分析が可能となる。このように、フレームワーク残基を選択して、コンセンサス配列および移入配列から組み合わせることができ、この結果、標的抗原に対する親和性の向上などの所望の抗体特徴が実現する。

【0699】

本明細書に開示される結合性分子 (例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体、または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体) のヒト化、再表面化または操作は、以下に限定されないが、それらに引用されている参考文献を含めた、そのそれぞれが、参照により本明細書に組み入れられる、Jonesら、Nature 321巻:522頁(1986年); Reichmannら、Nature 332巻:323頁(1988年); Verhoevenら、Science 239巻:1534頁(1988年)、Simsら、J. Immunol. 151巻:2296頁(1993年); ChothiaおよびLesk、J. Mol. Biol. 196巻:901頁(1987年)、Carterら、Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89巻:4285頁(1992年); Prestaら、J. Immunol. 151巻:2623頁(1993年)、米国特許第5,639,641号、5,723,323号;同第5,976,862号;同第5,824,514号;同第5,817,483号;同第5,814,476号;同第5,763,192号;同第5,723,323号;同第5,766,886号;同第5,714,352号;同第6,204,023号;同第6,180,370号;同第5,693,762号;同第5,530,101号;同第5,585,089号;同第5,225,539号;同第4,816,567、同第7,557,189号;同第7,538,195号;

および同第7, 342, 110号; WO90/14443; WO90/14424; WO90/14430; およびEP229246に記載される方法などの任意の公知の方法を使用して行うことができる。

【0700】

ある種では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体、または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）から得られる抗体断片が提供される。様々な技法が、抗体断片の生成に公知である。伝統的に、これらの断片は、無傷抗体のタンパク質分解消化によって誘導される（例えば、Morimotoら、J. Biochem. Biophys. Methods 24巻：107～117頁（1993年）；Brennanら、Science、229巻：81頁（1985年））。

10

【0701】

ある種の態様では、抗体断片は、組換えにより生成される。F a b、F vおよびs c F v抗体断片は、すべて、大腸菌または他の宿主細胞において発現され、ここから分泌され、こうして、多量のこれらの断片の生成が可能となる。このような抗体断片はまた、上で議論した抗体ファージライブラリーから単離することもできる。これらの抗体断片はまた、米国特許第5, 641, 870号に記載されている、線状抗体とすることもできる。抗体断片を生成するための他の技法は、当業者に明白である。

【0702】

技法は、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）と同じエピトープに特異的な一本鎖抗体の生成のために適合することができる。さらに、方法は、F a b発現ライブラリー（例えば、Huseら、Science 246巻：1275～1281頁（1989年））の構築のために適合されて、F I Xおよび／もしくはF X、またはそれらの誘導體、断片、アナログもしくはホモログに対する所望の特異性を有する、モノクローナルF a b断片の迅速かつ効果的な特定を可能にすることができる。以下に限定されないが：（a）抗体分子のペプシン消化により生成するF（a b'）₂断片；（b）F（a b'）₂断片のジスルフィド架橋を減少することにより生成するF a b断片、（c）パパインおよび還元剤による抗体分子の処置によって生成するF a b断片、および（d）F v断片を含めた抗体断片を、当分野における技法により生成することができる。

20

【0703】

本明細書において開示されている結合性分子およびその抗原結合部分、バリエーション、またはその誘導體は、当分野において公知の任意の方法により免疫特異的結合をアッセイすることができる。使用することができる免疫アッセイは、以下に限定されないが、数例を挙げると、ウエスタンブロット、放射免疫アッセイ、E L I S A（酵素結合免疫吸着アッセイ）、「サンドイッチ」免疫アッセイ、免疫沈降アッセイ、沈降素反応、ゲル拡散沈降素反応、イムノ拡散アッセイ、凝集アッセイ、補体結合アッセイ、免疫放射定量アッセイ、蛍光免疫アッセイ、プロテインA免疫アッセイを含む。このようなアッセイは、決まった手順であり、当分野で周知である（例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられる、Ausubelら（編）、（1994年）Current Protocols in Molecular Biology（John Wiley & Sons, Inc.、NY）、第1巻を参照されたい）。

30

【0704】

本明細書において開示されている結合性分子、その抗原結合部分、バリエーションまたはその誘導體の所与の多くの結合活性は、周知の方法により決定することができる。当業者は、型通りの実験の使用によって、各決定の操作条件および最適アッセイ条件を決定することができる。

【0705】

本明細書において開示されている結合性分子またはその抗原結合部分の結合特徴の決定に好適な方法および試薬は、当分野で公知である、および／または市販されている。このような速度論的解析のために設計されている装置およびソフトウェアは、市販されている

40

50

(例えば、BIACORE (登録商標)、BIAevaluationソフトウェア、GE Healthcare; KinExa Software、Sapidyne Instruments)。

【0706】

本発明の実施は、特に示さない限り、細胞生物学、細胞培養、分子生物学、トランスジェニック生物学、微生物学、組換えDNAおよび免疫学の従来技法を使用し、これらは、当分野の範囲内にある。このような技法は、文献中に十分に説明されている。例えば、Sambrookら、(編) (1989年) Molecular Cloning A Laboratory Manual (第2版; Cold Spring Harbor Laboratory Press); Sambrookら、(編) (1992年) Molecular Cloning: A Laboratory Manual、(Cold Springs Harbor Laboratory, NY); D. N. Glover (編) (1985年) DNA Cloning、I巻およびII巻; Gait (編) (1984年) Oligonucleotide Synthesis; Mullisら、米国特許第4,683,195号; HamesおよびHiggins (編) (1984年) Nucleic Acid Hybridization; HamesおよびHiggins (編) (1984) Transcription And Translation; Freshney (1987年) Culture Of Animal Cells (Alan R. Liss, Inc.); Immobilized Cells And Enzymes (IRL Press) (1986年); Perbal (1984年) A Practical Guide To Molecular Cloning; the treatise, Methods In Enzymology (Academic Press, Inc., N. Y.); MillerおよびCalos (編) (1987) Gene Transfer Vectors For Mammalian Cells (Cold Spring Harbor Laboratory); Wuら (編)、Methods In Enzymology、154巻および155巻; MayerおよびWalker (編) (1987年) Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Academic Press, London); WeirおよびBlackwell (編) (1986年) Handbook Of Experimental Immunology、I~IV巻; Manipulating the Mouse Embryo, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., (1986年); および Ausubelら (1989年) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley and Sons, Baltimore, Md.) を参照されたい。

【0707】

抗体操作の一般原理は、Borrebaeck (編) (1995年) Antibody Engineering (第2版; Oxford Univ. Press) に説明されている。タンパク質操作の一般原理は、Rickwoodら (編) (1995年) Protein Engineering, A Practical Approach (IRL Press at Oxford Univ. Press, Oxford, Eng.) に説明されている。抗体および抗体-ハプテン結合の一般原理は、Nisonoff (1984年) Molecular Immunology (第2版; Sinauer Associates, Sunderland, Mass.); および Steward (1984年) Antibodies, Their Structure and Function (Chapman and Hall, New York, N. Y.) に説明されている。さらに、当分野で公知であり、具体的に記載されていない免疫学における標準法は、一般に、Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, New York; Stitesら (編) (1994年) Basic a

10

20

30

40

50

nd Clinical Immunology (第8版; Appleton & Lange、Norwalk、Conn.) および Mishell および Shiigi (編) (1980年) Selected Methods in Cellular Immunology (W. H. Freeman and Co.、NY) に従う。

【0708】

免疫学の一般原理を説明する標準的な参照研究には、Current Protocols in Immunology、John Wiley & Sons、New York; Klein (1982年) J. Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination (John Wiley & Sons、NY); Kennettら (編) (1980年) Monoclonal Antibodies、Hybridoma: A New Dimension in Biological Analyses (Plenum Press、NY); Campbell (1984年)、「Monoclonal Antibody Technology」 in Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology (編)、Burdenら、(Elsevier、Amsterdam); Goldsbyら (編) (2000年) Kuby Immunology (第4版; H. Freeman & Co.); Roittら (2001年) Immunology (第6版; London: Mosby); Abbasら (2005年) Cellular and Molecular Immunology (第5版; Elsevier Health Sciences Division); Kontermann および Dubel (2001年) Antibody Engineering (Springer Verlag); Sambrook および Russell (2001年) Molecular Cloning: A Laboratory

Manual (Cold Spring Harbor Press); Lewin (2003年) Genes VIII (Prentice Hall 2003年); Harlow および Lane (1988年) Antibodies: A Laboratory Manual (Cold Spring Harbor Press); Dieffenbach および Dveksler (2003年) PCR Primer (Cold Spring Harbor Press) が含まれる。

【0709】

VIII. 医薬組成物

本開示はまた、例えば、(i) 本明細書において開示されている抗体もしくはその抗原結合部分、本明細書において開示されている二重特異性分子 (例えば、二重特異性抗体)、または本明細書において開示されているイムノコンジュゲート、および (ii) 担体を含む医薬組成物を提供する。

【0710】

特に、本開示は、以下、

(1) 以下からなる群から選択される、少なくとも1つの治療活性構成成分または診断活性構成成分、

(i) 本明細書において開示されている結合性分子、例えば抗 F I X 抗体またはその抗原結合部分、抗 F X 抗体またはその抗原結合部分、抗 F I X 特異性および／または抗 F X 特異性を含む二重特異性分子;

(ii) それらの誘導体、例えば本明細書において開示されている結合性分子に所望の特性 (例えば、血漿中半減期の延長) をもたらす、非相同性部分を有するイムノコンジュゲート、融合タンパク質または誘導体;

(iii) (i) の結合性分子をコードするポリヌクレオチドおよび／または (ii) の誘導体;

(iv) (iii) のポリヌクレオチドを含むベクター;

(v) (iii) のポリヌクレオチドまたは (iv) のベクターを含む細胞; または

(vi) それらの組合せ、および

10

20

30

40

50

(2) 1つまたはそれ以上の担体、添加剤および／または賦形剤を含む、医薬組成物（例えば、治療用または診断用組成物）を提供する。

【0711】

本明細書において開示されている医薬組成物は、獣医学的使用に、またはヒトにおける医薬品用途に好適となり得る。本明細書において開示されている医薬組成物は、通常、本明細書に記載されている1つまたはそれ以上の治療的または診断的に活性な構成成分、ならびに1種もしくはそれ以上の担体、添加剤および／または賦形剤を含む。使用される医薬組成物（例えば、乾燥粉末、液状製剤など）、ならびに添加剤、賦形剤および／または担体の形態は、該組成物の所期の使用、治療的又は診断的用途、および投与形式に依存する。

10

【0712】

本明細書に記載されている治療的または診断的に活性な構成成分を含む医薬組成物は、以下に限定されないが、障害を診断する、検出するまたはモニタリングする際に、障害または1つもしくはそれ以上のその症状を予防する、処置する、管理するまたは改善する際に、ならびに／または研究に使用するためのものである。

【0713】

治療的用途の場合、本医薬組成物は、薬学的に許容される担体を含む滅菌医薬組成物の一部として供給される。この医薬組成物は、任意の好適な形態（患者にそれを投与する所望の方法に応じる）にあることができる。投与を行う方法は、当業者に公知である。本医薬組成物は、経口、経皮、皮下、経鼻、静脈内、経筋肉、腫瘍内、鞘内、局所的または局部的などの様々な経路によって患者に投与することができる。任意の所与の場合において投与するための最も好適な経路は、特定の治療的または診断的に活性な構成成分、対象、ならびに疾患の性質および重症度、ならびに対象の身体状態に依存する。通常、医薬組成物は皮下に投与されるであろう。

20

【0714】

医薬組成物は、用量あたり本明細書に記載されている所定量の治療的または診断的に活性な構成成分を含有する単位剤形で、好都合に供給される。単位用量に含まれる治療的または診断的に活性な構成成分の量は、処置または診断されている疾患、および当分野で周知の他の因子に依存すると予想される。このような単位投与量は、単回投与に好適な治療的または診断的に活性な構成成分をある量で含有する凍結乾燥粉末の形態、または液体の形態とすることができる。乾燥粉末の単位剤形は、シリンジ、好適な量の賦形剤および／または投与に有用な他の構成成分を備えたキット中に包装することができる。液状形態の単位投与量は、単回投与に好適な治療的または診断的に活性なある量の構成成分を事前に充填したシリンジの形態で好都合に供給することができる。

30

【0715】

本医薬組成物はまた、多回投与に好適な治療的または診断的に活性な構成成分の量を含有するバルク形態で供給することもできる。

【0716】

本医薬組成物はまた、投与用の指示書と共に、容器、パックまたはディスペンサー中に含まれる。

40

【0717】

医薬組成物は、所望の純度を有する本明細書に記載されている治療的または診断的に活性な構成成分を、通常、当分野において使用される任意選択の薬学的に許容される担体、添加剤または安定剤（これらはすべて、本明細書において「担体」と称される）、すなわち緩衝化剤、安定化剤、保存剤、等張化剤、非イオン性界面活性剤、抗酸化剤および他の様々な添加物と混合することにより、凍結乾燥製剤または水溶液剤として保管するために製造することができる。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版（Osol（編）1980年）およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy、第22版（Allen、Lloyd V. Jr.により編集、2012年）を参照されたい。このような添加

50

物は、使用される投与量および濃度でレシピエントに対して無毒であるべきである。

【0718】

皮内または皮下施用に使用される溶液剤または懸濁液剤には、通常、以下の構成成分の1つまたはそれ以上：注射のための水などの滅菌賦形剤、生理食塩水溶液、不揮発油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩などの緩衝液；および塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度を調節するための作用剤が含まれる。pHは、塩酸または水酸化ナトリウムなどの酸または塩基を用いて調節することができる。このような製造は、ガラス製またはプラスチック製の、アンプル、使い捨てシリンジまたは多回用量用バイアルに入れられている。

10

【0719】

注射に好適な医薬組成物は、注射用滅菌溶液または分散液の即時製造用の滅菌水溶液剤または分散液剤および滅菌散剤を含む。静脈内投与の場合、好適な担体は、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL (BASF, Parsippany, NJ) またはリン酸緩衝生理食塩水を含む。すべての場合において、組成物は滅菌であるべきであり、容易なシリンジ注入性がある程度に流体であるべきである。組成物は、製造および保管の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の混入作用から保護されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）および好適なそれらの混合物を含有する溶媒または分散媒体とすることができる。適切な流動性は、分散液の場合、必要な粒子サイズを維持することにより、例えばレシチンなどのコーティング剤の使用により、および界面活性剤の使用により維持することができる。

20

【0720】

保存剤は、微生物の成長を遅延させるために加えることができ、約0.2%~1% (w/v) の範囲の量で加えることができる。本開示による使用のための好適な保存剤には、フェノール、ベンジルアルコール、メタクレゾール、メチルパラベン、プロピルパラベン、塩化オクタデシルジメチルベンジルアンモニウム、ハロゲン化ベンザルコニウム（例えば、塩化物、臭化物およびヨウ化物）、塩化ヘキサメトニウム、およびメチルパラベンまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン、カテコール、レゾルシノール、シクロヘキサノールおよび3-ペンタノールが含まれる。時に「安定剤」として知られている等張化剤は、本開示の液体組成物の等張性を確保するために添加することができ、グリセリン、エリスリトール、アラビトール、キシリトール、ソルビトールおよびマンニトールなどの多価糖アルコール、例えば三価またはそれより多価の糖アルコールを含む。

30

【0721】

安定剤は、バルク剤から治療剤を溶解する、または変性もしくは容器の壁への付着を防止する一助となる添加剤までの機能範囲とすることができる。添加剤の幅広い分類を指す。典型的な安定剤は、多価糖アルコール（上記で列挙）；アルギニン、リシン、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アラニン、オルニチン、L-ロイシン、2-フェニルアラニン、グルタミン酸、トレオニンなどのアミノ酸、イノシトールなどのシクリトールを含めた、ラクトース、トレハロース、スタキオース、マンニトール、ソルビトール、キシリトール、リビトール、ミオイノシトール、ガラクトトール、グリセロールなどの有機糖または糖アルコール；ポリエチレングリコール；アミノ酸ポリマー；ウレア、グルタチオン、チオクト酸、チオグリコール酸ナトリウム、チオグリセリン、 α -モノチオグリセリンおよびチオ硫酸ナトリウムなどの硫黄含有還元剤；低分子量ポリペプチド（例えば、10以下の残基からなるペプチド）；ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、ゼラチンまたは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー、キシロース、マンノース、フルクトース、グルコースなどのモノサッカライド；ラクトース、マルトース、スクロースおよびトレハロースなどのジサッカライド；およびラフィノーゼなどのトリサッカライド；およびデキストランなどのポリサッカライドと

40

50

することができる。

【0722】

緩衝化剤は、タンパク質を安定させる範囲のpHを維持する一助となる。緩衝化剤は、幅広い濃度で存在してもよく、通常、約2mM～約50mMの範囲の濃度で存在する。

【0723】

本開示により使用するための好適な緩衝化剤には、クエン酸緩衝液（例えば、クエン酸一ナトリウム－クエン酸二ナトリウム混合物、クエン酸－クエン酸三ナトリウム混合物、クエン酸－クエン酸一ナトリウム混合物など）、コハク酸緩衝液（例えば、コハク酸－コハク酸一ナトリウム混合物、コハク酸－水酸化ナトリウム混合物、コハク酸－コハク酸二ナトリウム混合物など）、酒石酸緩衝液（例えば、酒石酸－酒石酸ナトリウム混合物、酒石酸－酒石酸カリウム混合物、酒石酸－水酸化ナトリウム混合物など）、フマル酸緩衝液（例えば、フマル酸－フマル酸一ナトリウム混合物、フマル酸－フマル酸二ナトリウム混合物、フマル酸－ナトリウム－フマル酸二ナトリウム混合物など）、グルコン酸緩衝液（例えば、グルコン酸－グルコン酸ナトリウム混合物、グルコン酸－水酸化ナトリウム混合物、グルコン酸－グルコン酸カリウム混合物など）、シュウ酸緩衝液（例えば、シュウ酸－シュウ酸ナトリウム混合物、シュウ酸－水酸化ナトリウム混合物、シュウ酸－シュウ酸カリウム混合物など）、乳酸緩衝液（例えば、乳酸－乳酸ナトリウム混合物、乳酸－水酸化ナトリウム混合物、乳酸－乳酸カリウム混合物など）および酢酸緩衝液（例えば、酢酸－酢酸ナトリウム混合物、酢酸－水酸化ナトリウム混合物など）などの有機酸および無機酸とそれらの塩のどちらも含む。さらに、リン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、およびTrisなどのトリメチルアミン塩を使用することができる。

【0724】

さらなる様々な添加剤は、バルク剤（例えば、デンプン）、キレート剤（例えば、EDTA）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、メチオニン、ビタミンE）および共溶媒を含む。

【0725】

IX. 処置および診断方法

本開示はまた、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体または二重特異性抗FIX／抗FX抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）の使用を含む処置方法および診断方法を提供する。

【0726】

(a) 治療的用途

一態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体または二重特異性抗FIX／抗FX抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）を使用して、凝固障害または出血性障害を予防、処置または反転させることができる。別の態様では、本方法は、それを必要とする対象に、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗FIX抗体、抗FX抗体または二重特異性抗FIX／抗FX抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）を投与する工程を含む。対象は、以下に限定されないが、ヒト、マウス、ラット、モルモット、以下に限定されないが、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ネコ、イヌ、ハムスター、ロバなどの飼育動物などの哺乳動物とすることができる。一態様では、対象はヒトである。

【0727】

様々な態様では、凝固障害または出血性障害は、凝固因子が存在しないことにより引き起こされる。当業者は、凝固因子が存在しないことに関連した凝固障害または出血性障害のタイプであることを認識している。一部の態様では、凝固障害または出血性障害は、血友病またはフォンウィルブラント病とすることができる。別の態様では、凝固障害または出血性障害は、血友病Aまたは後天性血友病である。特定の態様では、凝固障害または出血性障害は、血友病Aである。別の態様では、凝固障害または出血性障害は、対象が、もはやFVIIIIを生成しない後天性血友病である。

【0728】

様々な態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、軽度の血友病 A、中度の血友病 A または重度の血友病 A を有する対象に投与することができる。別の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、因子が 6 % ~ 3 0 %、2 % ~ 5 % または 1 % 以下の血漿中レベルを有する対象に投与することができる。

【0729】

一部の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、対象に外部創傷がある場合に、血友病 A を有するまたは血友病 A を有することが疑われる対象に投与することができる。別の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、対象に既存の外部創傷がある場合に、血友病 A を有するまたは血友病 A を有することが疑われる対象に投与することができる。別の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、創傷が治癒するまで、外部創傷を有する対象に投与することができる。一部の態様では、創傷は、以下に限定されないが、擦り傷、裂傷、刺し傷または剥離を含むことができる。

【0730】

一部の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、手術、重症な損傷または歯科作業の前、それらの最中またはそれらの後に、血友病 A を有する、または血友病 A を有することが疑われる対象に投与することができる。

【0731】

一部の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、血友病 A を有する、または血友病 A を有することが疑われ、自発的な出血を経験した対象に投与することができる。別の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、血友病 A を有する、または血友病 A を有することが疑われ、1 週間に 1 回、2 回またはそれ超で、出血を経験した対象に投与することができる。

【0732】

様々な態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、血友病 A に罹患している、またはそれを有することが疑われる、任意の年齢群の対象に投与することができる。一部の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、血友病 A に罹患している、またはそれを有することが疑われる、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 または 17 歳の児童に投与することができる。別の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X / 抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、血友病 A に罹患している、またはそれを有することが疑われる、乳児に投与することができる。

【0733】

さらに別の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X

抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X／抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、血友病 A に罹患している、またはそれを有することが疑われる、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 または 12 か月の年齢の幼児である対象に投与することができる。

【0734】

一部の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X／抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）は、出血の第 1 のエピソードの前に、早期年齢の対象に投与される。

【0735】

他の態様では、第 1 の出血のエピソードの前に、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X／抗 F X 抗体）または本開示の他の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）を投与することにより、将来のさらなる出血および関節損傷の発症を保護する。

【0736】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗 F I X 抗体、抗 F X 抗体または二重特異性抗 F I X／抗 F X 抗体）または本開示の別の組成物（例えば、核酸、ベクター、細胞）の対象への投与は、以下の効果、以下に限定されないが、止血、疼痛の軽減および可動性の改善を有することができる。

【0737】

同様に、それを必要とする対象における F X 活性化を促進する方法であって、対象に、治療有効量の本明細書において開示されている抗体、二重特異性分子、イムノコンジュゲート、医薬組成物、核酸（例えば、DNA または mRNA）、ベクターまたは細胞（例えば、宿主細胞）またはそれらの組合せを投与する工程を含む方法が提供される。

【0738】

同様に、それを必要とする対象における出血エピソードの頻度または程度を低減する方法であって、対象に、有効量の本明細書において開示されている抗体、二重特異性分子、イムノコンジュゲート、医薬組成物、核酸（例えば、DNA または mRNA）、ベクターまたは細胞（例えば、宿主細胞）またはそれらの組合せを投与する工程を含む方法が提供される。

【0739】

一部の態様では、対象は、第 V I I I 因子（「F V I I I」）に対して阻害剤を生じる、生じる傾向を有する、および生じるリスクにある。一部の態様では、F V I I I に対する阻害剤は、F V I I I に対する中和抗体である。一部の態様では、対象は、F V I I I による処置を受けているか、または F V I I I、例えば F V I I I 補充療法による処置の候補である。

【0740】

一部の態様では、出血エピソードは、関節血症、筋肉の出血、口腔内出血、出血、筋肉への出血、口内出血、外傷、頭部外傷、胃腸管の出血、頭蓋内出血、腹部内出血、胸郭内出血、骨折、中枢神経系出血、咽頭後隙における出血、腹膜後腔における出血、腸腰筋鞘における出血、またはそれらの任意の組合せの結果である。

【0741】

本開示はまた、それを必要とする対象における血液凝固障害を処置する方法であって、対象に、有効量の本明細書において開示されている二重特異性分子、イムノコンジュゲート、医薬組成物、核酸（例えば、DNA または mRNA）、ベクターまたは細胞（例えば、宿主細胞）またはそれらの組合せを投与する工程を含む方法を提供する。

【0742】

一部の態様では、血液凝固障害は、血友病 A または血友病 B である。一部の態様では、対象はヒト対象である。

【0743】

10

20

30

40

50

一部の態様では、対象は、F V I I I 補充療法を受けている最中か、またはこれを受けている。一部の態様では、二重特異性分子は、血友病治療法と組み合わせて投与される。一部の態様では、血友病治療法は、F V I I I 補充療法である。一部の態様では、二重特異性分子は、血友病治療の投与の前、その間またはその後に投与される。一部の態様では、二重特異性分子は静脈内または皮下に投与される。

【0744】

一部の態様では、二重特異性分子の投与により、出血エピソードの出現、自発的出血エピソードまたは急性出血の頻度が低下する。一部の態様では、二重特異性分子の投与により、年間出血回率が5%、10%、20%、30%または50%低下する。

【0745】

本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体、または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）は、処置される状態に適切な任意の経路によって投与することができる。本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体、または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）は、通常、非経口的、すなわち注入、皮下、筋肉内、静脈内または皮内に投与される。一部の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体、または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）は、皮下に投与される。

【0746】

ある種の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体、または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）は、断続的にまたは不連続的に投与される。様々な態様では、例えば、皮下注射などの注射により投与される本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体または二重特異性抗F I X a／抗F X抗体）の用量レベルは、約0.0001mg／kg～約100mg／kgの身体重量の範囲となる。

【0747】

一部の態様では、本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体、または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）は、疾患が進行するまでまたは許容できない毒性となるまで投与される。

【0748】

(b) 診断的用途

本開示は、F I XおよびF Xなどの、凝固因子の発現異常または欠陥を特徴とする疾患の診断に有用な診断的方法をさらに提供する。一部の態様では、診断は、個体からの組織または体液中の、F I X（例えば、F I X a）および／またはF X（例えば、F X z）の発現レベルの測定、および測定された発現レベルと、正常組織または体液中のF I X（例えば、F I X a）および／またはF X（例えば、F X z）の標準発現レベルとを比較することを含み、それにより、標準品と比較した発現レベルの向上または低下が、障害の指標となる。

【0749】

本開示の結合性分子、ならびにその抗原結合断片、バリエーションおよび誘導体は、当業者に公知の従来的な免疫組織学的方法を使用して、生物サンプル中のF I X（例えば、F I X a）および／またはF X（例えば、F X z）タンパク質レベルをアッセイすることができる（例えば、Jalkanenら、J. Cell. Biol. 101巻：976～985頁（1985年）；Jalkanenら、J. Cell Biol. 105巻：3087～3096頁（1987年））。

【0750】

F I X（例えば、F I X a）および／またはF X（例えば、F X z）タンパク質発現を検出するのに有用な他の抗体をベースとする方法は、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、免疫沈降またはウェスタンブロッティング法などの免疫アッセイを含む。好適なアッセイは、本明細書のどこかに一層詳細に記載されている。

【0751】

10

20

30

40

50

F I X（例えば、F I X a）またはF X（例えば、F X z）ポリペプチドの発現レベルをアッセイするという言い回しは、第1の生物サンプルにおける、F I X（例えば、F I X a）またはF X（例えば、F X z）ポリペプチドのレベルを、直接（例えば、絶対的なタンパク質レベルを決定または推定することによる）、または相対的（例えば、第2の生物サンプル中の疾患関連ポリペプチドと比較することによる）のどちらかで、定性的または定量的に、測定または推定することの両方を指す。

【0752】

第1の生物サンプル中のF I X（例えば、F I X a）またはF X（例えば、F X z）ポリペプチド発現レベルが測定または推定されて、標準F I X（例えば、F I X a）またはF X（例えば、F X z）ポリペプチドレベルと比較され、標準は、障害を有していないか
10
個体から得た第2の生物サンプルから採取されるか、または障害を有していない個体の集団からのレベルの平均値により決定される。当分野において認識されている通り、一旦、「標準」F I X（例えば、F I X a）またはF X（例えば、F X z）のポリペプチドレベルが既知となると、比較のための標準として繰り返し使用することができる。

【0753】

本開示は、それを必要とする対象における活性化F I Xのレベルを測定する方法であって、本明細書において開示されている抗F I X a抗体またはその抗原結合部を、好適な条件下、対象から得たサンプルに接触させる工程、およびサンプル中の抗F I X a抗体またはその抗原結合部分のF I X aへの結合を測定する工程を含む、方法を提供する。

【0754】

一実施形態では、クラスIにおける抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を使用して、遊離F I X aまたはF I Xチモーゲンと比較した、テナーゼ複合体中の活性化F I Xのレベルを測定することができる。別の実施形態では、クラスIVにおける抗F I X z抗体またはその抗原結合部分を使用して、テナーゼ複合体中の遊離F I X aまたはF I X aと比較した、F I Xチモーゲンのレベルを測定することができる。他の実施形態では、クラスIIにおける抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を使用して、テナーゼ複合体またはF I XチモーゲンにおけるF I X aと比較した、遊離F I Xのレベルを測定することができる。一部の実施形態では、クラスIIIにおける抗F I X a抗体またはその抗原結合部分を使用して、F I Xチモーゲンと比較した、テナーゼ複合体中の活性化F I X（すなわち、遊離F I X aおよびF I X a）のレベルを測定することができる。
20
30

【0755】

同様に、それを必要とする対象における、チモーゲンF X（F X z）を測定する方法であって、クラスVにおける、抗F X z抗体またはその抗原結合部分を、好適な条件下、対象から得たサンプルに接触させる工程、およびこのサンプル中の抗F X抗体またはその抗原結合部分のF X zへの結合を測定する工程を含む、方法が提供される。他の実施形態では、クラスVIにおける抗F X a抗体またはその抗原結合部分を使用して、F I Xチモーゲンと比較した、活性化F Xのレベルを測定することができる。一部の態様では、サンプルは、血液または血清である。

【0756】

X．組合せ処置

本明細書において開示されている結合性分子（例えば、抗F I X抗体、抗F X抗体または二重特異性抗F I X／抗F X抗体）は、単独の活性剤として投与することができるか、または例えば、併用療法として様々な疾患の処置において有用な1つもしくはそれ以上の追加医薬または治療剤と組み合わせて投与することもできる。例えば、追加剤は、本明細書において提供される二重特異性抗体によって処置される、疾患または状態を処置するのに有用なものとして、当分野で認識されている治療剤とすることができる。この組合せ物はまた、1種超の追加剤、例えば、2種または3種の追加剤を含むことができる。
40

【0757】

ある種の実施形態では、追加医薬または治療剤は、凝固障害または出血性障害の処置において決まった手順で使用される薬剤である。当業者は、決まった手順の治療剤を認識す
50

ると予想される。一部の実施形態では、追加の治療剤は、血友病治療法の薬剤である。例示的な血友病の治療剤には、以下に限定されないが、因子濃縮製剤補充療法 (factor concentrate replacement therapy) を含む。特定の実施形態では、補因子補充療法は、FV III 補充療法である。当業者は、補充療法が、血漿由来および／または組換え FV III 置換であってもよいことを認識していると思われる。一部の実施形態では、FV III 補充療法は、組換え FV III である。別の実施形態では、FV III 補充療法は、血漿由来の FV III である。様々な実施形態では、追加医薬または治療剤は、例えば、デスモプレシン酢酸塩、凝固保護薬 (例えば、抗線維素溶解薬) またはフィブリンシーラントを含むことができる。

【0758】

ある種の実施形態では、追加医薬または治療剤は、本明細書に記載されている抗体の投与前、その最中またはその後、対象に投与することができる。様々な実施形態では、追加医薬または治療剤、および本明細書において提供される抗体は、同じ投与スケジュールで投与することができる。一部の実施形態では、追加医薬または治療剤は、本明細書に記載されている抗体と同時に投与される。

【0759】

様々な実施形態では、追加医薬または治療剤は、予防的に、または必要に応じて投与される。別の実施形態では、追加医薬または治療剤は、一次処置として投与される。他の実施形態では、追加医薬または治療剤は、二次処置として投与される。

【0760】

一部の実施形態では、本明細書において開示されている結合性分子 (例えば、抗 F IX 抗体および抗 F X 抗体、二重特異性抗 F IX / 抗 F X 抗体またはイムノコンジュゲート) が標準治療と共にまたはこれに補助して投与した場合、本明細書において開示されている結合性分子による処置は、標準的治療の開始前に、例えば、標準的治療の開始の 1 日前、数日前、1 週間前、数週間前、1 か月前、または数か月前も前に開始することができる。

【0761】

X I . キット

本開示はまた、本明細書に記載されている方法を行うために使用することができる、本明細書において開示されている結合性分子またはその抗原結合部分を含むキットを提供する。ある種の態様では、キットは、(i) 本明細書において開示されている抗体、二重特異性分子、イムノコンジュゲート、医薬組成物、核酸 (例えば、DNA または mRNA) 、ベクターまたは細胞 (例えば、宿主細胞) またはそれらの組合せ、および (i i) 使用のための指示書を含む。一部の態様では、キットは、1 つまたはそれ以上の容器中に、本明細書において開示されている抗体、二重特異性分子、イムノコンジュゲート、医薬組成物、核酸 (例えば、DNA または mRNA) 、ベクターまたは細胞 (例えば、宿主細胞) またはそれらの組合せを含む。

【0762】

一部の態様では、キットは、すべての対照を含む検出アッセイを行うのに必要な、および／または十分なすべての構成成分、アッセイを行うための指示書、ならびに解析および結果を発表するための任意の必要なソフトウェアを含む。

【0763】

当業者は、本明細書において開示されている抗体、二重特異性分子 (例えば、二重特異性抗体) 、イムノコンジュゲート、医薬組成物、核酸 (例えば、DNA または mRNA) 、ベクターまたは細胞 (例えば、宿主細胞) 、またはそれらの組合せ物は、当分野で周知の確立されたキットフォーマットの 1 つに容易に組み込むことができることを容易に認識しているであろう。

【実施例 1】

【0764】

F IX よりも F IX a に優先的に結合する抗体の生成

抗体選択および抗体生成の設計：ヒト活性化 F IX に対する一連のヒト抗体は、ヒト抗

10

20

30

40

50

体 A d i m a b 酵母ライブラリー (A D I M A B、7 L u c e n t D r i v e、L e b a n o n、N H 0 3 7 6 6) から選択した。抗体選択は、3 種の異なる第 I X 因子バリエーションを使用して行った：

- (i) その活性化を阻止し、チモーゲン形態 (F I X z) 中の第 I X 因子を維持する 1 8 0 位 (成熟番号付け) において、アルギニンにアラニン変異もたらす第 I X 因子である、「活性化不能型 F I X」(F I X n としても略される)；
- (i i) 活性化 F I X の形態にあり、テナーゼ複合体中で F V I I I a に結合されていない場合、活性化 F I X の立体構造にあると考えられる「遊離 F I X a」；および
- (i i i) 活性化 F I X の最も活性な立体構造に擬似するよう意図されている、活性部位に共有結合している擬似基質 (例えば、L - G l u - G l y - A r g クロロメチルケトン、すなわち、E G R - C M K) との活性化 F I X の形態にある「F I X a - S M」。

【0765】

F I X チモーゲン (例えば、活性化不能型 F I X)、遊離活性化 F I X および F I X a - S M (例えば、第 I X a 因子 + E G R - C M K) の模式図が、図 1 A に示されている。

【0766】

各場合において、F I X 配列の後に、分子の C 末端における、G S リンカーおよびビオチン化が続く。ビオチンの存在下で、ビオチンリガーゼ B i r A と共発現させると、得られた F I X 分子は、A d i m a b ディスプレイライブラリーによる選択を可能にする単一ビオチン標識を有することになる。

【0767】

活性化不能型 F I X は、当分野において公知の方法によって、ビオチンの存在下で、B i r A と組換え発現して精製した。ビオチンの存在下で B i r A と共にやはり共発現した遊離 F I X a は、活性化不能型 F I X と同じ方法で精製した非活性化前駆体 (F I X チモーゲン) の発現から生成した。次に、カルシウムの存在下で、1 : 5 0 0 のモル比で組換え凝固第 X I a 因子の添加により、非活性化 F I X 前駆体を活性化し、続いて、当分野において公知の方法に従い、サイズ排除クロマトグラフィーにより精製した。

【0768】

遊離 F I X a へのトリペプチドクロロメチルケトン (すなわち、E G R - C M K) の添加により、ペプチドまたは擬似基質と F I X a の活性部位との共有結合による連結がもたらされる。ペプチドによる非可逆性連結が、F I X a 活性を中和している間、この複合体は、結合基質、または F I X a の最も活性な立体構造を擬似すると考えられる。活性部位に共有結合している擬似基質を有する活性化第 I X 因子 (すなわち、F I X a - S M) を生成するため、カルシウムおよび 3 0 % エチレングリコールの存在下で、6 時間、5 倍モル濃度過剰のペプチドと共に遊離 F I X a をインキュベートした。過剰ペプチドをサイズ排除クロマトグラフィーまたは透析のどちらか一方によって除去し、質量分析法により活性部位の飽和を確認した。

【0769】

上記の実施例中で使用した F I X タンパク質は、当分野において公知の方法に従って組換えにより生成した。凝固因子の配列は以下：活性化不能型 F I X (配列番号 7 7 3)、遊離 F I X a (配列番号 7 6 4 の 4 7 ~ 1 9 1 および配列番号 7 6 4 のアミノ酸 2 2 7 ~ 4 6 1) であり、F I X a - S M (活性部位に共有結合している E G R - C M K を含む、配列番号 7 6 4 の 4 7 ~ 1 9 1 および配列番号 7 6 4 のアミノ酸 2 2 7 ~ 4 6 1) は、表 4 に示されている。

【0770】

F I X タンパク質はすべて、当分野において公知の方法に従い、添加物として 5 m M の C a C l ₂ を含む T r i s - 緩衝生理食塩水に緩衝液交換した。

【0771】

F V I I I a のそれと同様に、F I X よりも、F I X a と優先的に結合することが可能な、F I X a に対する一組の抗体を生成し、記載する。抗体のこれらのクラスを生成するために、A d i m a b 発現ライブラリーは、それらの全体が参照によって本明細書に組み

10

20

30

40

50

入れられる、米国特許出願第2010/0056386号および同第2009/0181855号に開示されている方法に従いスクリーニングした。それらのすべての全体が参照により本明細書に組み入れられる、例えば、Van DeventerおよびWitttrup (2014年) *Methods Mol. Biol.* 1319巻: 3~36頁; Chaoら (2006年)、*Nature Protocols* 1巻 (2号): 755~768頁; Feldhausら (2003年) *Nature Biotechnology* 21巻 (2号): 163~170頁; BoderおよびWitttrup (1997年) *Nature Biotechnology* 15巻 (6号): 553~557頁を参照されたい。

【0772】

標的抗原遊離FIXaおよび／またはFIXa-SMに対する正の選択的圧力ならびに活性化不能型FIXに対する負の選択的圧力のいくつかの反復ラウンド後に、当分野で公知の技法を使用して、コロニーを配列させて固有のクローンを特定した。抗体選択に続いて、標準的方法に従い、これらの選択的抗体の658の抗体を発現させて、酵母由来のプロテインA樹脂上で精製した。続いて、658の抗体を、この場合、バイオレイヤー干渉法(BLI)により、活性化不能型FIXに対する、遊離FIXaおよび／または擬似結合FIXaへの優先的な結合について再度、スクリーニングした。

【0773】

特に明記されていない限り、本明細書において開示されているBLI実験における抗原はすべて、Haematologic Technologies, Inc. (HTI、57 River Road, Essex Junction, VT、米国): FIXz (カタログ番号HCIX-0040)、遊離FIXa (カタログ番号HCIXA-0050) およびFIXa-SM (カタログ番号HCIXA-EGR) から購入した。Octet Red 94、Octet QK384またはOctet HTX系をすべてのBLI実験に使用した。様々な工程に対する抗体および抗原濃度、ならびにインキュベーション時間に関して、すべての方法は製造業者の推奨に基づく。ベースライン工程は、60秒とした。抗体は、100~200 nMまたは10~15 µg/mLの範囲の濃度の抗ヒトIgG定量プローブに180秒間、ロードした。抗原濃度は、10~250 nMの範囲とし、抗体をロードしたプローブへの抗原の結合は、90~180秒の範囲とする。解離工程は、90~180秒間、緩衝液単独で行った。BLI実験はすべて、100~200 nM NaCl、25~50 mM Tris pH 7.4~8.0または25~50 mM HEPES pH 7.4~8.0含み、0.1% BSAを含むまたは含まない、2.5~5 mM CaCl₂を含むまたは含まない緩衝液を用いて行った。特定の実験に関するさらなる詳細は、以下の実施例に示されている。特定の抗原に対する様々な抗体の相対的結合は、「応答」、または開始から結合期の終わりまでのナノメートルのシフト変化として一般に報告される。抗原結合応答は、ロード期の間にプローブにロードされた抗体の量に依存する。したがって、プローブにロードされた抗体の量が同じである場合、ならびに抗原の濃度および結合期の長さが同じである場合、これらの応答が比較可能となる。他の例では、FortéBioデータ解析ソフトウェアを使用して、K_Dを算出することができる。すべての場合において、抗ヒトIgG AHQプローブへの抗原の非特異的な結合の欠如が確認された。

【0774】

遊離FIXaおよびFIXa-SMに優先的に結合した抗体を特定するための実験優先順位付けの概略を図2に示している。優先順位付けスキームの詳細は、以下の「標的抗原に対する抗体結合の特徴付け」および「生物物理学挙動に関する抗体のスクリーニング」に提示している。

【0775】

このさらなる抗体の優先順位付けにより、遊離FIXaおよび／またはFIXa-SMに優先的に結合することができる93の一組の抗体が得られた。可変領域のアミノ酸および核酸配列を以下に提示する。これらの93の抗体のVHおよびVLの生殖系およびCD

10

20

30

40

50

R配列が、図3A、3B、3Cおよび図3D（以下の実施例5に示されている方法により得られた、B I I B-9-1335およびB I I B-9-1336を除く）に示されている。

【0776】

標的抗原F I X aに結合する抗体の特徴付け：活性化不能型F I Xと比較した、遊離F I X aへの優先的な結合を実証した本発明者らの予備選別において発見された抗体を特定するため、酵母A d i m a bライブラリーから精製した658の抗体を、抗ヒトI g G定量（A H Q）ディップアンドリード（d i p a n d r e a d）バイオセンサー（P a l l F o r t e B i o：カタログ番号18-5005）を使用して、150 nMの抗体を使用する一価アッセイフォーマットにおいて、B L Iを使用してスクリーニングした。B L Iは、標準の手順により、O c t e t R e d 94またはO c t e t H T X系で行った。手短に言えば、バイオセンサーは、5 mM C a C l₂および0.1%ウシ血清アルブミン（T B S F C a）を補給したT r i s緩衝化生理食塩水中で平衡にした。次に、プレートを機器に移した。浸漬工程を機器で行い、T B S F C a中、60秒間、バイオセンサーをインキュベートした。次に、このバイオセンサーを、180秒間、代表的なI g G（T B S F C a中の150 nM）を含有するウェルに移した。この後、バイオセンサーは、T B S F C a中で60秒間、インキュベートし、ベースラインを確立した。次に、このバイオセンサーを所望の抗原（T B S F C a中の100 nM）を含有するウェルに移して、90秒間、インキュベートした。最後に、90秒間のインキュベートを行うため、このセンサーをT B S F C a単独に移した。

【0777】

遊離F I X a特異性を指向した最初の酵母ライブラリー選別で特定した658の抗体のほとんどすべてが、活性化不能型F I Xに対してよりも、遊離F I X aに対して大きな結合親和性の概数を示した。4つの抗体（すなわち、B I I B-9-397、B I I B-9-578、B I I B-9-612およびB I I B-9-631）は、B L Iアッセイにおいて、遊離F I X aに対するよりも活性化不能型F I Xに対して大きな結合親和性を有した。

【0778】

100 nMの遊離F I X aまたは活性化不能型F I Xのどちらかに対する、抗原結合期後の極大応答値（nM）を、選別で特定した93の抗体の各々に関してプロットした（図4Aおよび図4B）。

【0779】

抗体であって、B L Iによって測定される、その遊離F I X aに対する結合親和性が、活性化不能型F I Xに対するものよりも高い、上記の抗体は、例えば、F I X aに固有のヒトF I X a上のエピトープへの、またはF I Xチモーゲン上の対応するエピトープとは大きく異なるF I X a上のエピトープへの選択的な結合により、遊離F I X aに優先的に結合する可能性が高い。言い換えると、F I X aへの抗体の優先的な結合が、例えば、F I Xチモーゲン中に存在しないエピトープへの結合により、または同じエピトープまたはそのバリエーション（例えば、重なりエピトープまたは立体構造が異なるエピトープ）へのより高い結合親和性により推進される。

【0780】

図5は、F o r t e B i oデータ解析9.0ソフトウェアに提供されている1:1当てはめアルゴリズムによって決定した、列挙されている抗体の各々に関する遊離F I X aへの見かけの一価親和性（K_D）の表を示している。

【0781】

解析した抗体の選別サブセットに関するB L I結合プロファイルが、図6A~6Eに提示されている。B L Iにより決定された、選択した一連の抗体試験に対する遊離F I X aまたは活性化不能型F I Xへの一価親和性の概数が図6Fに一覧表示されている。

【0782】

F I X aのより活性な立体構造を優先的に認識する二重特異性抗体（すなわち、F X a

10

20

30

40

50

－SM)は、遊離FIXaに優先的に結合するものよりも高い活性を有することが予想される。

【0783】

図7に実証されている通り、活性化不能型FIXに対するよりも遊離FIXaに対してより大きな結合親和性を示した93の抗体のサブセットを、製造業者の手順に従い、OctetRed94またはOctet HTX系に関して150nMの抗体を用いるBLI一価結合アッセイで、100nMの遊離FIXaおよび100nMのFIXa－SMに対する結合についてさらに評価した。手短に言えば、抗ヒトIgG定量(AHQ)ディップアンドリードバイオセンサー(Pall ForteBio:カタログ番号18-5005)をTBSCa中で平衡にした。次に、プレートを機器に移した。浸漬工程を機器で行い、TBSCa中、60秒間、バイオセンサーをインキュベートした。次に、このバイオセンサーを、180秒間、代表的なIgG(TBSCa中の150nM)を含有するウェルに移した。この後、バイオセンサーは、TBSCa中で60秒間、インキュベートし、ベースラインを確立した。次に、このバイオセンサーを所望の抗原(TBSCa中の100nM)を含有するウェルに移して、90秒間、インキュベートした。最後に、90秒間のインキュベートを行うため、このセンサーをTBSCa単独に移した。

【0784】

いくつかの抗体について、遊離FIXaに対するよりもFIXa－SMに対する結合がより大きいことが観察された。各標的抗原に対する結合に関する、BLI結合プロファイルの代表例が、図8A～8Eに提示されている。図8Fの表は、ForteBioデータ解析9.0ソフトウェアにおいて提供されている当てはめアルゴリズムにより、各標的抗原に対する試験抗体の見かけ親和性を一覧表示している。

【0785】

選別において発見された抗体の特異性に取り組むことを意図したBLI実験から、抗体の4つのクラスを特定した：

クラスI：抗体は、遊離FIXaまたは活性化不能型FIXのどちらかと比べて、FIXa－SMに優先的に結合する。図9Aに示される通り、BIIB-9-460およびBIIB-9-484が、このクラスの例となる；

クラスII：抗体は、BIIB-9-885およびBIIB-9-416によって示される通り、FIXa－SMまたは活性化不能型FIXに対するよりも遊離FIXaに優先的に結合する(図9B)；

クラスIII：抗体は、ほぼ等しくFIXa－SMまたは遊離FIXaのどちらかと結合するが、活性化不能型FIXとほとんど結合しない。BIIB-9-1287は、このクラスの例として働く(図9C)；および、

クラスIV：抗体は、遊離FIXaまたはFIXa－SMに比べて、活性化不能型FIXに優先的に結合する(図9D)。BIIB-9-397は、このクラスの例として働く。

【0786】

本明細書において開示されている抗FIX抗体(例えば、抗FIXa抗体または抗FIXz抗体)のすべてに関するクラス帰属を一覧表示した表を図10に提示する。

【0787】

生物物理学挙動に関する抗体のスクリーニング：93の抗FIX抗体を、自己会合を評価するためのナノ粒子の表面の標的抗体をマイクロ濃縮するアッセイである、親和性捕捉自己相互作用ナノ粒子分光法(affinity capture self-interaction nanoparticle spectroscopy)(AC-SINS)により試験した。その同等物に関連して、生物物理特性、例えば自己凝集に乏しい抗体を特定するためのAC-SINSのスクリーニングを文献に記載されている方法に準拠して行った。例えば、それらのどちらも、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる、Liuら(2014年)MAbs. 6巻(2号)：483～92頁；およびWuら(2015年)Protein Engineering, Design and Selection 28巻：403～414頁を参照されたい。100μlの量で、40μg／

10

20

30

40

50

mlの開始濃度で、金ナノ粒子の表面に各抗体を捕捉し、室温で2時間、インキュベートした。インキュベート後、波長の全域の吸光度を決定した。抗体が自己会合する場合、粒子間距離が低下し、極大吸光度の波長が高くなる。生物物理学挙動の内部標準との比較では、540nm超の極大波長は、自己相互作用する傾向を有する抗体であることを示す。AC-SINSによって決定される、93の抗FIX抗体の計算された極大波長を一覧表示する表が図11に示されている。

【実施例2】

【0788】

FXaよりもFXに優先的に結合する抗体の生成

抗体選別および抗体生成の設計：活性化第X因子（FXa）よりもFXチモーゲン（例えば、活性化不能型第X因子（FX））に選択的に結合する抗体を得る目的で、酵母Adima b ヒト抗体ライブラリーからの抗体選別は、3つの異なる第X因子バリエーションを使用して行った：

（i）その活性化を阻止し、チモーゲン形態にあるFXを維持する194位（成熟番号付け）において、アルギニンからアラニンへの変異を有するFXである、「活性化不能型第X因子」（「FXn」）。これは、BLI実験に使用したFXz（チモーゲンFX）であった。FXnを生成し、以下に記載されている通り、自家でビオチン化した。

（ii）いかなる擬似基質も含まない活性化FXの形態にあり、野生型の活性化FX立体構造（HTI、カタログ番号HCXA-0060）にあると考えられている「遊離FX」（「FXa」）；

（iii）活性部位に共有結合した擬似基質（例えば、EGR-CMK）を有する活性化第X因子の形態にある「FXa-SM」（HTI、カタログHCXA-EGR）。一部の場合、擬似基質をビオチン化（BEGR-CMK）し、活性部位に共有結合させた（HTI、カタログ番号HCXA-BEGR）。

【0789】

FXチモーゲン、遊離FXaおよびFXa-SM（第Xa因子+EGR-CMK）の模式図を図1Bに示す。

【0790】

活性化不能型FX配列の後に、分子のC末端における、GSリンカーおよびビオチン化を続けた。ビオチンの存在下で、ビオチンリガーゼBirAと共発現させると、得られたFX分子は、Adima b ディスプレイライブラリーによる選別を可能にする単一ビオチン標識を有する。

【0791】

活性化不能型FXは、当分野において公知の方法によって、ビオチンの存在下で、BirAと組換え発現し、精製した。

【0792】

FIXaの場合と同様に、配列EGRのトリペプチドクロロメチルケトン（すなわち、EGR-CMK）は、FXaの活性部位を共有結合により修飾し、FXaの基質が結合した立体構造を擬似することができる。

【0793】

陰性選別の目的の場合、遊離FXa（HTI、カタログ番号HCXA-0060）およびヒトFXa-SM（HTI、カタログ番号HCXA-EGRおよびHCXA-BEGR）をHaematologic Technologies Incorporated（HTI）から購入した。

【0794】

FXタンパク質はすべて、自家で生成したか購入したかにかかわらず、当分野において公知の方法に従い、添加物として5mMのCaCl₂を含むTris-緩衝生理食塩水に緩衝液交換した。本発明の開示では、FXa（例えば、遊離FXaまたはFXa擬似）に対してよりも活性化不能型FXに対して強い結合となることを実証した活性化不能型FXに対して生成した一連の抗体（FVIIIIaと同様の方法）を記載する。

10

20

30

40

50

【0795】

上で開示された抗F I X抗体の場合のように、A d i m a b発現ライブラリーは、米国特許出願第20100056386号および同第20090181855号に開示されている方法に従い、スクリーニングした。標的抗原遊離F X、すなわち活性化不能型F Xに対する正の選択的圧力、ならびに遊離F X aまたはF X a－S Mに対する負の選択圧力からなるいくつかの反復ラウンド後に、当分野で公知の技法を使用して、コロニーを配列させて固有のクローンを特定した。抗体選別に続いて、標準的方法に従い、800を超える抗体を発現させて、酵母由来のプロテインA樹脂上で精製した。活性化不能型F Xに選択的に結合する抗体を同定する実験の優先順位付けを、図2に概説する。

【0796】

優先順位付けスキームの第2の工程の詳細は、「標的抗原第X因子（F X）への抗体の結合の特徴付け」および「生物物理学挙動に関する抗体のスクリーニング」と題する項目で提示しており、以下を参照されたい。抗体の優先順位付けの第2の工程により、活性F X a（例えば、野生型F X aまたはF X a－S M）と比べて、F X nに優先的に結合することができる、F X nに対する一連の抗体が94種、得られた。可変領域のアミノ酸および核酸配列は、上に提示されている。94種の抗体の各々の生殖系およびC D Rの表が、図12A、12Bおよび12Cに図示されている。

【0797】

標的抗原第X因子（F X）への抗体の結合の特徴付け：発見した抗体のどれが、F X a－S Mに対するよりもF Xチモーゲンへの結合が大きくなることを実証するのかをさらに決定するため、酵母から精製した800を超える抗体を、200nMの抗体を使用する一価アッセイフォーマット中、バイオレイヤー干渉法（B L I）を使用してスクリーニングした。活性化不能型F XおよびF X a－S Mは、H T Iから得られた。遊離F X aおよびF X a－S Mは、結合実験において同じ挙動をし、互換的に使用することができる；したがって、遊離F X aの結果は示されていない。遊離F X aに対して示されたデータはF X a－S Mに相当するので、F X a－S Mを使用する観察は、遊離F X aに等しく適用可能である。

【0798】

B L Iは、標準的手順により、O c t e t R e d 94またはO c t e t H T X系で行った。手短に言えば、抗ヒトI g G定量（A H Q）ディップアンドリードバイオセンサー（P a l l F o r t e b i o：カタログ番号18-5005）をT B S F C a中で平衡にした。次に、プレートを機器に移した。浸漬工程を機器で行い、T B S F C a中、60秒間、バイオセンサーをインキュベートした。次に、このバイオセンサーを、180秒間、代表的なI g G（T B S F C a中の200nM）を含有するウェルに移した。この後、バイオセンサーは、T B S F C a中で60秒間、インキュベートし、ベースラインを確立した。次に、このバイオセンサーを所望の抗原（T B S F C a中の200nM）を含有するウェルに移して、90秒間、結合を行った。最後に、90秒間のインキュベートを行うため、このセンサーをT B S F C a単独に移した。200nMのF X nまたはF X a－S Mのどちらかに対する、結合期後の極大応答値（n m）を、選別で特定した94種の抗体の各々に関してプロットした。F X n特異性を指向する選別において特定された抗体はほとんどすべて、共有結合により修飾されたF X aに対してよりも、F Xへの結合親和性が大きくなることを実証した（図13）。

【0799】

B I I B－12-894、B I I B－12-925、B I I B－12-1320およびB I I B－12-1321しか、F X a－S Mに対してより大きな結合を示さなかった。活性化F X（例えば、遊離F X aまたはF X a－S M）と比べて、F X nに優先的に結合する抗体は、F X aと比べて、F Xチモーゲンに優先的に結合することが予想される。したがって、抗F I X n抗体はまた、抗F X z抗体と呼ぶことができる。図14は、F o r t e B i oデータ解析9.0ソフトウェアにおいて提供されている当てはめアルゴリズムにより、F X nに対する試験抗体に対する見かけ親和性を一覧表示した表を含む。

10

20

30

40

50

【0800】

生物物理学挙動に関する抗体のスクリーニング：上記の開示抗F I X a抗体について記載されている通り、94種の抗F X z抗体を、親和性捕捉自己相互作用ナノ粒子分光法（A C - S I N S）によって試験した。その同等物に関連して、生物物理特性（例えば自己会合する傾向）に乏しい抗体を特定するためのA C - S I N Sスクリーニングを、文献に記載されている方法に準拠して行った。例えば、L i uら（2014年）M A b s 6巻（2号）：483～92頁を参照されたい。100 μ lの量で、40 μ g / m lの開始濃度で、金ナノ粒子の表面に抗体を捕捉し、室温で2時間、インキュベートした。インキュベート後、波長の全域の吸光度を決定した。抗体が自己会合する場合、粒子間距離が低下し、極大吸光度の波長が高くなる。生物物理学挙動の内部標準との比較では、540 nm超の極大波長は、自己相互作用する傾向を有する抗体であることを示す。図15は、A C - S I N Sによって決定した、94種の抗F X z抗体の計算された極大波長を一覧表示する表を含む。

10

【実施例3】

【0801】

発色アッセイにおける二重特異性抗体の構築およびF V I I I a様活性の評価

2つの異なるF a bのアームからなる二重特異性抗体であって、そのアームの1つが、F I Xチモーゲンよりも活性化F I X（「F X a」）に優先的に結合し（クラスI、IIおよびIII抗体）、第2のアームは、F X a（クラスV抗体）よりもF Xチモーゲンに優先的に結合している、上記の二重特異性抗体を実施例1および2に記載されている個々の抗体から生成した。F I X aよりもF I Xチモーゲンに優先的に結合する第1のF a bアーム（クラスIVの抗体）およびF X aよりもF X zに優先的に結合する（クラスVの抗体）、またはF X zよりもF X aに優先的に結合する（クラスVIの抗体）第2のF a bからなる、さらなる二重特異性抗体を生成した。F I X zよりもF I X aに優先的に結合する（クラスI、IIおよびIIIの抗体）第1のF a bアームおよびF X zよりもF X aに優先的に結合する（クラスVIの抗体）第2のF a bアームからなる他の二重特異性抗体も生成した。

20

【0802】

開示されている二重特異性抗体は、過度の実験なしに当分野において公知の方法を使用して生成することができる。例えば、K o n t e r m a n nおよびB r i n k m a n n（2015年）D r u g D i s c o v e r y T o d a y 20巻：838～847頁およびその中に引用されている参考文献；S p i e sら（2015年）M o l e c u l a r I m m u n o l o g y 67巻：95～106頁およびその中に引用されている参考文献；B y r n eら（2013年）T r e n d s i n B i o t e c h n o l o g y 31巻：621～632頁およびその中に引用されている参考文献；S t r o p r a（2012年）J . M o l . B i o l . 420巻：204～219頁およびその中に引用されている参考文献を参照されたい；それらはすべて、その全体が参照によって本明細書に組み入れられる。同様に、上記は、その全体が参照によって本明細書に組み入れられることをやはり参照されたい。

30

【0803】

二重特異性抗体は、I g G 1様フォーマットにおける、2つの異なる重鎖および2つの異なる軽鎖、または2つの異なる重鎖および共通の軽鎖のどちらか一方からなる。さらなるサブセットでは、二重特異性抗体は、I g G 4部分クラスであった。これらの二重特異性抗体を、発色アッセイで最初に、血漿をベースとする凝固アッセイで2番目に、F V I I I aの活性を置き換える能力（すなわち、F V I I I aを擬似する能力）についてスクリーニングした。

40

【0804】

アッセイ用緩衝液、リン脂質、C a C l ₂およびF X a発色性基質S - 2765は、C h o m o g e n i x C o a t e s t S P第V I I I I因子キット（カタログ番号K 824086）の一部としてD i a p h a r m aから購入した。タンパク質はすべて、アッセイ

50

用緩衝液の1×調製物を使用して希釈した。各二重特異性抗体(25 μL)を、750 nMに希釈したFX(HTI、カタログ番号HCX-0050)20 μL、75 nMに希釈したFIXa(HTI、カタログ番号、HCIXA-0050)20 μLおよびリン脂質10 μLと共に室温で混合した。5分後、CaCl₂ 25 μLを加えた。

【0805】

さらに10分後、基質S-2765 50 μLを加え、405 nmにおける吸光度を、1時間、15秒毎にBiotek Synergy 2プレートリーダーで読み取った。初期速度は、各吸光度曲線の線形部分からの経時的なOD 405 nmの変化によって決定した。FVIIaの非存在下で、hFIXaは、少量のFXaしか生成しない不十分な酵素であり、経時的な405 nmにおけるODの変化によって測定される、FXa基質切断の基底レベルとなった(mOD/分)。二重特異性抗体の添加時のFXa基質切断の速度の向上は、FXa生成アッセイにおける、FIXaによるFXの活性化を促進する能力を示す(それにより、FVIIa様機能を置き換える)。この方法を使用して、FVIIa活性を擬似する、すなわち、添加した二重特異性抗体の非存在下で、FXa基質切断の速度が平均基底速度よりも少なくとも3標準偏差超となる、202種の抗体を特定した(5.88 mOD/分)。

【0806】

FVIIa様機能を置き換えることができる、3つの異なる二重特性抗体：BIIB-9-484/BIIB-12-915、BIIB-9-619/BIIB-12-925およびBIIB-9-578/BIIB-12-917について、二重特異性抗体の非存在下(ベースライン)での経時的なODの変化および経時的なOD変化を図16A~16Dに示す。

【0807】

FVIIa様機能を置き換えることができる202種のIgG1二重特異性抗体のすべての速度を図16A~16Dに示す。IgG4ヒンジフォーマットにおけるこれらの抗体のサブセットの速度が、図17に示されている。

【0808】

10

20

30

40

50

【表 3】

表2. 例示的な二重特異性抗体

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
1	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1288	467	655
2	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1288	467	655
3	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1289	469	657
4	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1290	471	659
5	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1290	471	659
6	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1291	473	661
7	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1292	475	663
8	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1293	477	665
9	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1294	479	667
10	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1294	479	667
11	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1295	481	669
12	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1295	481	669
13	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1296	483	671
14	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1296	483	671
15	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-1296	483	671
16	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1297	485	673
17	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1297	485	673
18	BIIB-9-484	31	221

	BIIB-12-1298	487	675
19	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1298	487	675
20	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1299	489	677
21	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1299	489	677
22	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1300	491	679
23	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1301	493	681
24	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1302	495	683
25	BIIB-9-425	17	207
	BIIB-12-1303	497	685
26	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1303	497	685
27	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1303	497	685
28	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1304	499	687
29	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1304	499	687
30	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1305	501	689
31	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1305	501	689
32	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1306	503	691
33	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1306	503	691
34	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1307	505	693
35	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1307	505	693

【0809】

10

20

30

40

50

【表 4】

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
36	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1308	507	695
37	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1308	507	695
38	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1309	509	697
39	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1309	509	697
40	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1310	511	699
41	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1310	511	699
42	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1311	513	701
43	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1311	513	701
44	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1312	515	703
45	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1312	515	703
46	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1313	517	705
47	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1314	519	707
48	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1314	519	707
49	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1315	521	709
50	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1315	521	709
51	BIIB-9-480	9	199
	BIIB-12-1316	523	711
52	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1316	523	711
53	BIIB-9-469	33	223
	BIIB-12-1316	523	711
54	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1316	523	711
55	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1318	527	715
56	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1318	527	715

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
	BIIB-12-1319	529	717
57	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1319	529	717
58	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1320	561	749
59	BIIB-9-425	17	207
	BIIB-12-1321	563	751
60	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1321	563	751
61	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1322	531	719
62	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1323	533	721
63	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1325	537	725
64	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1325	537	725
65	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1326	539	727
66	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1326	539	727
67	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1327	541	729
68	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1327	543	731
69	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1329	545	733
70	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1330	547	735
71	BIIB-9-631	187	373
	BIIB-12-1330	547	735
72	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1331	549	737
73	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1332	551	739
74	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1333	553	741
75	BIIB-9-416	93	279
	BIIB-12-1334	555	743
76	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-1334	555	743

10

20

30

40

【0810】

50

【表 5】

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
77	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-1334	555	743
78	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-891	377	565
79	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-892	379	567
80	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-893	381	569
81	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-894	557	745
82	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-894	557	745
83	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-895	383	571
84	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-896	385	573
85	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-897	387	575
86	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-897	387	575
87	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-897	387	575
88	BIIB-9-628	113	299
	BIIB-12-897	387	575
89	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-898	389	577
90	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-899	391	579
91	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-900	393	581
92	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-901	395	583
93	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-902	397	585
94	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-903	399	587
95	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-903	399	587
96	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-903	399	587
97	BIIB-9-484	31	221

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
	BIIB-12-904	401	589
98	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-905	403	591
99	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-905	403	591
100	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-906	405	593
101	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-906	405	593
102	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-906	405	593
103	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-907	407	595
104	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-908	409	597
105	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-909	411	599
106	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-910	413	601
107	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-911	415	603
108	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-912	417	605
109	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-913	419	607
110	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-914	421	609
111	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-915	423	611
112	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-915	423	611
113	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-915	423	611
114	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-916	425	613
115	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-916	425	613
116	BIIB-9-607	99	285
	BIIB-12-917	427	615
117	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-917	427	615

【 0 8 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 6】

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
118	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-917	427	615
119	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-917	427	615
120	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-918	429	617
121	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-918	429	617
122	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-920	433	621
123	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-921	435	623
124	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-922	437	625
125	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-923	439	627
126	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-923	439	627
127	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-924	441	629
128	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-924	441	629
129	BIIB-9-607	99	285
	BIIB-12-925	559	747
130	BIIB-9-439	105	291
	BIIB-12-925	559	747
131	BIIB-9-564	29	219
	BIIB-12-925	559	747
132	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-925	559	747
133	BIIB-9-578	185	371
	BIIB-12-925	559	747
134	BIIB-9-615	111	297
	BIIB-12-925	559	747
135	BIIB-9-619	45	235
	BIIB-12-925	559	747
136	BIIB-9-628	113	299
	BIIB-12-925	559	747
137	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-926	443	631
138	BIIB-9-484	31	221

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
	BIIB-12-927	445	633
139	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-927	445	633
140	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-929	449	637
141	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-930	451	639
142	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-931	453	641
143	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-933	457	645
144	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-936	463	651
145	BIIB-9-484	31	221
	BIIB-12-937	465	653
146	BIIB-9-1284	175	361
	BIIB-12-892	379	567
147	BIIB-9-451	53	243
	BIIB-12-907	407	595
148	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-908	409	597
149	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-908	409	597
150	BIIB-9-419	51	241
	BIIB-12-910	413	601
151	BIIB-9-473	55	245
	BIIB-12-910	413	601
152	BIIB-9-573	59	249
	BIIB-12-910	413	601
153	BIIB-9-581	63	253
	BIIB-12-910	413	601
154	BIIB-9-582	65	255
	BIIB-12-910	413	601
155	BIIB-9-592	73	263
	BIIB-12-910	413	601
156	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-910	413	601
157	BIIB-9-612	189	375
	BIIB-12-910	413	601
158	BIIB-9-616	79	269
	BIIB-12-910	413	601

10

20

30

40

【0 8 1 2】

50

【表 7】

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
159	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-910	413	601
160	BIIB-9-1268	143	329
	BIIB-12-910	413	601
161	BIIB-9-1269	145	331
	BIIB-12-910	413	601
162	BIIB-9-1272	151	337
	BIIB-12-910	413	601
163	BIIB-9-1273	153	339
	BIIB-12-910	413	601
164	BIIB-9-1274	155	341
	BIIB-12-910	413	601
165	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-910	413	601
166	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-910	413	601
167	BIIB-9-1279	165	351
	BIIB-12-910	413	601
168	BIIB-9-1282	171	357
	BIIB-12-910	413	601
169	BIIB-9-1284	175	361
	BIIB-12-910	413	601
170	BIIB-9-1285	177	363
	BIIB-12-910	413	601
171	BIIB-9-1278	163	349
	BIIB-12-913	419	607
172	BIIB-9-1285	177	363
	BIIB-12-913	419	607
173	BIIB-9-590	71	261
	BIIB-12-914	421	609
174	BIIB-9-612	189	375
	BIIB-12-921	435	623
175	BIIB-9-621	81	271
	BIIB-12-925	559	747
176	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-925	559	747
177	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-925	559	747
178	BIIB-9-1279	165	351
	BIIB-12-925	559	747
179	BIIB-9-1265	137	323

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
	BIIB-12-1288	467	655
180	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-1288	467	655
181	BIIB-9-451	53	243
	BIIB-12-1292	475	663
182	BIIB-9-573	59	249
	BIIB-12-1292	475	663
183	BIIB-9-581	63	253
	BIIB-12-1292	475	663
184	BIIB-9-582	65	255
	BIIB-12-1292	475	663
185	BIIB-9-585	67	257
	BIIB-12-1292	475	663
186	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1294	479	667
187	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1294	479	667
188	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1297	485	673
189	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1300	491	679
190	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1300	491	679
191	BIIB-9-608	77	267
	BIIB-12-1301	493	681
192	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1301	493	681
193	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1312	515	703
194	BIIB-9-433	127	313
	BIIB-12-1314	519	707
195	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1314	519	707
196	BIIB-9-1275	157	343
	BIIB-12-1314	519	707
197	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-1314	519	707
198	BIIB-9-1276	159	345
	BIIB-12-1315	521	709
199	BIIB-9-1268	143	329
	BIIB-12-1318	527	715

10

20

30

40

【 0 8 1 3 】

50

【表 8】

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
200	BIIB-9-1265	137	323
	BIIB-12-1319	529	717
201	BIIB-9-1284	175	361

二重 特異性Ab の番号	説明	VH 配列 番号	VL 配列 番号
	BIIB-12-1327	541	729
202	BIIB-9-1273	153	339
	BIIB-12-1334	555	743

【実施例 4】

【0814】

血漿をベースとする凝固アッセイにおける二重特異性抗体の評価

発色アッセイにおける、FVIIa活性を置き換えるおよび／または擬似することが可能な二重特異性抗体を、血漿中の一段階凝固アッセイにおけるFVIIa様活性を置き換えるその能力についてさらに試験した。上に記載されている発色アッセイにおける最高の活性を示す二重特異性抗体のみをこの検討に選択した。

【0815】

様々な濃度の二重特異性抗体（5 μL）を、60秒間、FVII欠乏血漿（Siemens）50 μLと混合した。反応を活性化するため、アクチンFSLエラグ酸50 μLをこの反応混合物に240秒間、加え、次いでCaCl₂ 50 μLを加えた。凝固するまでの時間は、Sysmex CA-1500システム（Siemens）を使用する光学的検出により300秒間、測定した。二重特異性抗体の存在下での凝固時間の増大は、凝固時間がベースラインを超えて約126秒まで特異的に短縮され、凝固時間の短縮を示す用量応答は、FVIIa機能を置き換える、および凝固形成を促進する抗体の能力の指標となると考えられる。

【0816】

図19は、3つのこのような二重特異性抗体：BIIB-9-484／BIIB-12-917、BIIB-9-484／BIIB-12-915およびBIIB-9-484／BIIB-12-1306の一例を示す。FIIa様活性の結果は抗体の二重特異性フォーマットに起因することを示すため、二重特異性抗体と比べた、抗FIXaおよび抗FXホモ二量体の単独によるか、またはホモ二量体の混合集団として同一実験を行った。BIIB-9-484とBIIB-12-917の対の結果を図20に示す。

【0817】

FXa生成アッセイおよび血漿をベースとする凝固アッセイにおいて観察される二重特異性活性が、標的抗原の各々の同時結合を含むことを確かなものとするため、ストレプトアビジンディップアンドリードバイオセンサー（Pall ForteBio；カタログ番号18-5021）を使用するForteBio HTX系でBLIをベースとする実験を行った。次に、0.1%のウシ血清アルブミンおよび5mMのCaCl₂を補給したTris緩衝化生理食塩水（図21の緩衝液と呼ぶ）中でのインキュベート後、バイオセンサーを自家で生成したビオチン化FIXa-SMと共にインキュベートした。続いて、バイオセンサーを、100nMのBIIB-9-484／BIIB-12-917を含有するウェルに移した。最後に、同じバイオセンサーを非ビオチン化FX（非活性化第X因子）200nMと共にインキュベートした。本明細書における開示において実証される通り、二重特異性BIIB-9-484／BIIB-12-917は、図21中の例として提示されている、標的抗原の各々と結合することができた。これは、その観察された機能活性を支持するものであり、これと一致する。

【実施例 5】

【0818】

二重特異性活性の操作および最適化

二重特異性活性が、抗体：抗原相互作用の操作により改善されるかどうかを決定するた

10

20

30

40

50

め、B I I B-9-484 V HのC D R 1およびC D R 2領域を修飾して、生殖系配列にアミノ酸の多様性を導入した。次に、B I I B-9-484の 10^6 の配列誘導体のライブラリーを、A d i m a bプラットフォームに導入した。

【0819】

活性化不能型F I Xと比較した、F I X a（すなわち、遊離F X a）およびF I X a-S Mに対する親和性の改善した誘導体を特定するため、発現ライブラリーを、それらの全体が参照によって本明細書に組み入れられる、米国特許出願第20100056386号および同第20090181855号に開示されている方法に従って、一層高い親和性クローンに適用した選択的圧力による選別のいくつかの反復ラウンドに施した。それらがすべての全体が参照によって本明細書に組み入れられる、V a n D e v e n t e rおよびW i t t r u p（2014年）M e t h o d s M o l . B i o l . 1319巻：3～36頁；C h a oら（2006年）、N a t u r e P r o t o c o l s 1巻（2号）：755～768頁；F e l d h a u sら（2003年）N a t u r e B i o t e c h n o l o g y 21巻（2号）：163～170頁；B o d e rおよびW i t t r u p（1997年）N a t u r e B i o t e c h n o l o g y 15巻（6号）：553～557頁をやはり参照されたい。

【0820】

続いて、当分野において公知の方法に従い、コロニーの配列を決定して固有の誘導体を特定した。この手順により、少なくとも76の固有のV H配列が特定された。当分野における標準的手順に従い、76種の抗体を発現して、プロテインA精製により酵母から精製した。

【0821】

次に、親B I I B-9-484に由来する76種の固有の誘導体抗体を、標的抗原、遊離F I X a（H T I）またはF I X a-S M（H T I）への結合が改善されたかについて再度スクリーニングし、この場合、200 nMの抗体を用いる一価アッセイフォーマットにおいて、B L Iを使用した。B L Iは、製造業者の手順に従い、O c t e t H T X系に関して行った。手短に言えば、抗ヒトI g G定量（A H Q）ディップアンドリードバイオセンサー（P a l l F o r t e b i o：カタログ番号18-5005）をT B S F C a中で平衡にした。次に、プレートを機器に移した。浸漬工程を機器で行い、T B S F C a中、60秒間、バイオセンサーをインキュベートした。次に、このバイオセンサーを、180秒間、代表的なI g G（T B S F C a中の100 nM）を含有するウェルに移した。この後、バイオセンサーは、T B S F C a中で60秒間、インキュベートし、ベースラインを確立した。次に、このバイオセンサーを所望の抗原（T B S F C a中の10 nM）を含有するウェルに移して、90～180秒間、結合を行った。最後に、180秒間のインキュベートを行うため、このセンサーをT B S F C a単独に移した。

【0822】

それぞれ、B I I B-9-1335およびB I I B-9-1336と称される、B I I B-9-484の少なくとも2つの誘導体は、10 nMの抗体濃度において、親と比べて、標的抗原への結合の顕著な改善が実証された。重鎖のB I I B-9-484 C D R 1およびC D R 2領域からの偏差を図22 Aに明記している。2つの誘導体のB L I結合プロファイルが開示されており、標的抗原（すなわち、遊離F I X a）への一層強力な結合が観察されることが示される（図22 B～22 D）。B I I B-9-484、B I I B-9-1335およびB I I B-9-1336の修飾V H領域のアミノ酸および核酸配列が、以下に提示されている。

【0823】

一段階凝固アッセイにおいて、各二重特異性（親抗F I X aアームまたは一定の抗F Xアームを含む親和性成熟した抗F I X aアームのどちらか一方を含む）が、F V I I I a活性を置き換えることができる能力を比較することにより、二重特異性の抗F I X aのアームの親和性の増大効果を試験した。実験は、実施例4に説明した通り行った。二重特異性（B I I B-12-917）の抗F Xのアームが、B I I B-9-484抗F I X aの

アーム、または抗FIXaのアーム（B I I B-9-1335およびB I I B-9-1336）の親和成熟娘のどちらかと対を形成した、1つのこのような実施例を図23に示す（図23）。親抗FIXaのアームと比べて、親和性成熟抗FIXaのアームを含有する二重特異性抗体の凝固時間のさらなる低下は、抗FIXaのアームの親和性増大により、生じる二重特異性抗体の活性の増大がもたらされることを示す。

【実施例6】

【0824】

血友病Aの処置のための、F V I I Iに対するF V I I I a擬似二重特異性抗体の基準試験

いくつかの活性アッセイを使用して、参照二重特異性抗体（bsAb）および本開示であるBS-027125の二重特異性抗体を組換えF V I I I（rF V I I I）と比較した。bsAb BS-027125はB I I B-9-1336およびB I I B-12-917を含む。参照二重特異性抗体は、ACE910／エミシズマブ（「エミシズマブバイオシミラー」）と同一の配列を有する；ACE910は、活性化第IX因子および第X因子に結合して、第V I I I因子（F V I I I）の補因子機能を擬似する組換えヒト化二重特異性抗体である。ACE910は、参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第8,062,635号に開示されている。エミシズマブバイオシミラーおよびBS-027125は、図24Aおよび図24Bにそれぞれ図示されている。エミシズマブバイオシミラーは、第IX因子チモーゲン、第IXa因子、第X因子チモーゲンおよび第Xa因子の各々に、約1 μ Mとなる K_D で結合する（図24A）。BS-027125はまた、第IX因子チモーゲン（ $K_D=8$ nM）、第IXa因子（ $K_D=2$ nM）および第X因子チモーゲン（ $K_D=20$ nM）に結合するが、第Xa因子には結合しない（図24B）。したがって、BS-027125は、エミシズマブバイオシミラーよりも、活性化第IX因子および／または第X因子チモーゲンに対して高い親和性および高い特異性を有する。

【0825】

BS-027125は、FACSをベースとする選別、次いで親和性成熟によるAdi m a bインビトロ酵母提示プラットフォームを使用して上で開示した通り設計した。bsAbのこの最初のプールは、FIXaに特異的な>200種の固有の抗体、およびAdi m a bを使用してbsAbに特定された、FXaに特異的な>250種の固有の抗体をフォーマットすることにより生成した。BS-027125の親抗体であるBS-027025は、一段階凝固アッセイにおいて、顕著な活性を維持するbsAbの最初のプールの間の最高のF V I I I a様活性を有した。図25に図示されている通り、BS-027025は、同一アッセイにおいて、凝固時間をかなり短縮し、組換え第V I I I因子の活性に近づいた。表3に示されている通り、BS-027025は、第XI因子チモーゲン（ $K_D=370$ nM）、第IXa因子（ $K_D=67$ nM）、第IXa因子-LTR（ $K_D=10.5$ nM）および第X因子チモーゲン（ $K_D=20$ nM）に結合したが、第IXa因子に結合しなかった。

【0826】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 3

因子	BS-025
第IX因子チモーゲン	370 nM
第IXa因子	67 nM
第IXa因子-LTR	10.5 nM
	BS-027
第X因子チモーゲン	20 nM
第Xa因子	未検知

10

【0827】

BS-027025の抗FIXaのアームの親和性成熟によりbsAb BS-027125となった。特に、二重特異性抗体において、BS-027またはBS-007構成成分と対になると、抗FIXaのアーム（BS-025～BS-125）の親和性の増大により、生じた二重特異性抗体のFXa生成速度が増大した（データは示されていない）。さらなる試験により、BS-027125は、一段階凝固アッセイにより決定すると、約90%のFVIIa様活性を実現することが示された（図26）。

20

【0828】

BS-027125、その個々の二価ホモ二量体およびrFVIIaの活性は、発色第Xa因子（FXa）生成アッセイ（図27）、第XIa因子により誘発されるトロンビン生成アッセイ（図28Aおよび28B）、およびアクチンFSLにより誘発される活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）（図26）により測定した。

【0829】

参照bsAbは、すべてのアッセイにわたり高活性である一方、ピーク活性を実現した濃度は、アッセイ間で完全に異なった。BS-027125もまた、すべてのアッセイにおいて活性があることを示し、aPTTにおいて高活性であった。両方のbsAbに関して、トロンビン生成アッセイにおける時間のずれおよびピーク高さは、rFVIIa活性の様々なレベルと相関した。参照bsAb二価ホモ二量体のどちらも、いくつかのアッセイにおいて顕著な活性を示した一方、BS-027125FIXaの二価ホモ二量体のみ、FXa生成アッセイにおいて中程度の活性を保持した。予想される通り、rFVIIaは、FXa生成アッセイにおいて、リン脂質の非存在下で、すべての活性を失った。BS-027125はまた、最小限のリン脂質に無関係な活性を示した。対照的に、参照bsAbは、リン脂質の非存在下で、非常に顕著な活性を有した。

30

【実施例7】

【0830】

二重特異性FVIIaの擬似抗体の活性に及ぼすリン脂質の組成の影響

40

テナーゼ複合体の一部として、活性化第VIIa因子（FVIIa）は、細胞膜上の露出しているホスファチジルセリン（PS）に結合して、活性化第IXa因子および第X因子と集合する。FVIIaは、PS（ホスファチジルセリン）およびホスファチジルエタノールアミン（PE）の両方を含有するリン脂質に優先的に結合することが示されている。ホスファチジルコリン（PC）リン脂質ベシクル中にホスファチジルエタノールアミン（PE）が存在すると、最適凝固因子活性に必要なPSの量が低下することを示す一方、PSおよびPCのみで構成されているベシクルは、最適活性化に一層高いレベルのPSを必要とする。最近、FVIIaの擬似二重特異性抗体（エミシズマブ）は、阻害剤を有するおよびこれを有さない血友病A患者に対する潜在的処置として開発されたものである。FVIIa擬似二重特異性抗体BS-027125は、エミシズマブよりも標的

50

異性が改善している。リン脂質の組成がテンナーゼ活性に影響を及ぼすこと、および抗体が、リン脂質に直接、結合しないことを考慮すると、F V I I I a 擬似抗体は、類似したリン脂質優先性を示すかどうか明確ではない。

【0831】

実施例6において示されている参照 b s A b、すなわち本開示の二重特異性抗体である B S - 0 2 7 1 2 5 および組換え F V I I I (r F V I I I) の活性に及ぼす様々なリン脂質の組成および濃度の影響を比較した。

【0832】

参照 b s A b、B S - 0 2 7 1 2 5 および r F V I I I の凝固活性を、第 X I a 因子により誘発されるトロンビン生成アッセイにより評価した。M u i B r a、M e t h o d s E n z y m o l、2003年に記載されている通り、単層リン脂質ベシクルを押し出しにより製造した。試験した合成リン脂質のベシクルは、P S (ホスファチジルセリン) / P E (ホスファチジルエタノールアミン) / P C (ホスファチジルコリン) (20% / 40% / 40%) または P S / P C (20% / 80%) のいずれかからなった。

【0833】

予想される通り、r F V I I I 活性は、P E 含有リン脂質に対して約2.5倍高く、活性は、限定時または大過剰の場合、両方のリン脂質の場合で失われた。留意すべきことに、参照 b s A b 活性は、両方のリン脂質に関して類似した一方、B S - 0 2 7 1 2 5 は、P E 含有リン脂質の場合、約3倍高い活性であった。ピーク活性を担ったリン脂質濃度は、r F V I I I の場合よりも、参照 b s A b および B S - 0 2 7 1 2 5 の場合の方が高かった。これらの結果は、参照 b s A b および B S - 0 2 7 1 2 5 は、異なる機構により機能することを示唆している。

【0834】

r F V I I I および B S - 0 2 7 1 2 5 の場合、P E 含有リン脂質に関して活性が向上する傾向は、F X a 生成アッセイとトロンビン生成アッセイとの間で維持されている。図29を参照されたい。しかし、E m i - b s i m は、F X a 生成において活性が向上したが、トロンビン生成ではそうではなかった。図30を参照されたい。異なるリン脂質表面において、r F V I I I および F V I I I a 擬似二重特異性抗体に異なる相対活性があると、r F V I I I に基準を設けて F V I I I a 擬似二重特異性抗体の活性を評価した場合、これらの分子間の直接比較が複雑になり、アッセイ設計の影響が顕著になる。これらのデータは、E m i - b s i m と B S - 0 2 7 1 2 5 との間の作用機序に差異があることをさらに示唆している。

【実施例8】

【0835】

抗 F I X a 抗体のエピトープマッピング

様々な対の抗 F I X a 抗体が固有の部位に結合しているかどうかを決定するため、本発明者らは、製造業者の指示書に従い、O c t e t H T X 系におけるバイオレイヤー干渉法を使用して、マッピング実験を行った。手短に言えば、抗ヒト I g G 定量 (A H Q) ディップアンドリードバイオセンサー (P a l l F o r t e b i o : カタログ番号 18-5005) を T B S F C a 中で60秒間、平衡にした。続いて、第1の抗体 (T B S F C a 中で200 nM) を180秒にわたり、バイオセンサーの先端にロードし、次いで、緩衝液単独中で60秒間、ベースライン工程を行った。

【0836】

プローブに残留する任意の遊離結合部位を180秒間、非特異的な I g G により遮断し、次いで、緩衝液単独中で60秒間、別のベースライン工程を行った。次に、F I X a + S M (T B S F C a 中で100 nM) を90秒間、抗 F I X a 抗体をロードしたプローブに結合させた。最後に、第1の抗体と F I X a + S M との間の複合体を、第2の抗 F I X a 抗体に曝露させた (T B S F C a 中、200 nM)。

【0837】

シグナルのさらなる向上は、抗体1および抗体2が、同時に抗原に結合することができ

ること、およびそれらの抗体は、非競合的であることを示しており、これらの抗体は、同じビンに収まらなかったことを意味する（図31A）。しかし、シグナルのさらなる向上が観察されなかった場合、このことは、抗体1および抗体2が、同時に抗原に結合することができないことを示しており、したがってそれらの抗体は、競合的であると言われ、これらの抗体は、同じビンに収まったことを意味する（図31B）。

【0838】

抗体1および2の同時結合が、1つの方向でしか観察されない場合（すなわち、抗体1－抗原－抗体2対抗体2－抗原－抗体1）、これは、単方向不一致と見なした。

【0839】

この解析に48種の抗体のサブセットを選択して、それらの結果を図31Cにまとめている。数種の抗体は、データ補正におけるエラーのため、または所与の抗体がFIXa＋SM（例えば、FIXaに特異的であったため）に結合しなかったため、この解析から除外した。

【0840】

ビニングネットワークにノード解析を施し、FIXa抗体のそれぞれが、そのビニングプロファイルに関して、どのように密接に関連するかを目視により表示した（図31D）。抗体の大多数は、互いに非常に密接にクラスター形成する一方、別のグループが数種存在する。BII B－9－484は、固有のビンに収まるように見えた。

【実施例9】

【0841】

BII B－9－484およびBII B－9－1336のカルシウム依存性結合

BII B－9－484の固有のビニングプロファイルのために、本発明者らは、この抗体および親和性の成熟した娘BII B－9－1336のさらなる特性を検討した。FIXaの場合を含む、多数の凝固因子の活性および結合特性が、カルシウム依存性であるので、本発明者らは、バイオレイヤー干渉法（BLI）を使用して、これらの2つの抗体が、カルシウムの存在または非存在によって影響を受けるかどうかを最初に試験した。

【0842】

Octet QK384系を使用して、抗ヒトIgG定量（AHQ）ディップアンドリードバイオセンサー（Pall ForteBio：カタログ番号18-5005）をHBS中で60秒間、平衡にし、次いで、プローブに10ug/mLの抗体を180秒間、ロードする工程を行った。HBS中での60秒間のベースライン工程の後、抗体をロードしたプローブをHBS中、または5mMのCaCl₂を含むHBS中、200nMのFIXaに180秒間、曝露させて、次いで、HBS中、または5mMのCaCl₂を単独で含むHBS中で、180秒間、解離工程を行った。

【0843】

図32Aおよび32Bに示されている結合データにより、BII B－9－484およびBII B－9－1336のどちらもFIXaに対する結合は、カルシウム依存性であることが示される。BII B－9－484は、カルシウムの存在に完全に依存する一方、BII B－9－1336のFIXaへの結合は著しく低下するが、カルシウムの非存在でも依然として測定可能である。

【実施例10】

【0844】

FIXaのタンパク質分解活性に及ぼすBII B－9－1336の影響

BII B－9－1336が、FIXaの酵素機能に及ぼす効果を有するかどうか決定するため、本発明者らは、TBSCa中で5分間、250nMのFIXaと共に、様々な量の抗体をインキュベートした。続いて、ペプチド基質であるADG299を加えて、最終濃度を0.8mMにし、FIXaによる基質切断の速度を経時的なODの変化により測定した（図33A）。

【0845】

比較のため、別の抗FIXa抗体であるBII B－9－579もまた、FIXaの、お

10

20

30

40

50

よびネガティブ対照として抗FⅩ抗体であるBⅡB-9-1336のアミド分解活性に影響を及ぼす能力があるかを試験した。BⅡB-9-1336は、FⅩaによる基質切断の速度を3倍、向上させることができた一方、BⅡB-9-579およびBⅡB-12-917は、影響を及ぼさなかった。

【0846】

この活性は、1つのアームとしてBⅡB-9-1336のホモ二量体性質、およびBⅡB-9-1336のたった1つのアームしか含んでいない二重特異性抗体に依存せず、同じ3倍、速度の向上を示す。BⅡB-9-1336は、BⅡB-9-484の娘であり、同じ固有のピンに収まるので、FⅩaのアミド分解活性を向上させる能力について、このピンにおける他の抗体の試験を継続した。500nM FⅩaを使用することによる、上記の同一アッセイ設定を使用して、本発明者らは、BⅡB-9-484／1336のピンからの15種の抗体、および異なるピンに収まるBⅡB-9-619およびBⅡB-9-578からのさらなる11種の娘抗体を試験した。

【0847】

これらの抗体の存在下で、FⅩaのアミド分解活性の変化倍率が、図33Bに示されており、FⅩaがアミド分解活性を向上させる能力は、BⅡB-9-484／BⅡB-9-1336のピンに由来する抗体に固有であり、試験した条件下で、最大で5倍の増加まで到達することを示している。本発明者らは、次に、BⅡB-9-1336の存在下または非存在下での、ADG299に対するFⅩaの速度パラメータであるKMおよびVmaxを決定した。ここで、500nMのFⅩaを、TBSCaおよび33%エチレングリコール中、1000nMのBⅡB-9-1336と共にインキュベートした。基質ADG299の濃度は、10mM～0.078mMで変えた。BⅡB-9-1336の添加により、KMは、4.4mMから3.4mMまで低下し、Vmaxは、500mOD／分から588mOD／分まで向上した（図33Cおよび33D）。

【0848】

BⅡB-9-1336／BⅡB-12-917およびアームが1つのBⅡB-9-1336がアミド分解活性をホモ二量体の二価BⅡB-9-1336と同じレベルにまで向上させた能力により、この活性が、BⅡB-9-1336の1つのアームとFⅩaとの間の一価相互作用に起因することが示される。

【実施例11】

【0849】

FⅩaのATⅡⅡⅡ阻害に及ぼすBⅡB-9-1336の影響

抗トロンビンⅡⅡⅡは、セリンプロテアーゼ阻害剤であり、ATⅡⅡⅡとFⅩaの活性部位のセリンとの間の非可逆的結合の形成をもたらす。したがって、阻害の機構は、FⅩa活性部位の反応性に依存する。BⅡB-9-1336は、FⅩaのアミド分解活性を増大することができるので、BⅡB-9-1336はまた、ATⅡⅡⅡによってFⅩa阻害の速度を向上させるはずであることは理にかなっている。これを試験するため、本発明者らは、1500nMのBⅡB-9-1336、もしくはBⅡB-9-484の親和性成熟の間に特定された別の抗FⅩa抗体であるBⅡB-9-1335の存在下または非存在下で、TBSCa中、5000nMのATⅡⅡⅡと共に500nMのFⅩaをインキュベートした。サンプルは、1、30、60および120分間時に抜き取り、非還元性SDSローディング用緩衝液と混合し、4～20%のBioRad stain-freeゲル上で泳動させた（図34A）。

【0850】

75kDaの分子量マーカーの近辺を泳動するバンドの外観は、ATⅡⅡⅡ-FⅩa複合体の形成を示す。バンドの相対強度を定量化して経時的にプロットし（図34B）、BⅡB-9-1335およびBⅡB-9-1336は、FⅩaのATⅡⅡⅡ阻害の速度を約3倍、向上させることができることが示される。

【実施例12】

【0851】

10

20

30

40

50

FIX aに関するB I I B-9-1336エピトープの特徴付け

B I I B-9-484およびB I I B-9-1336とFIX aとの相互作用のさらなる本発明者らの理解のために、本発明者らは、これらの抗体の正確なエピトープを決定しようとした。これを行うため、本発明者らは、標準法を使用して、これらの抗体の各々のFab部分のみを最初に、クローニングして発現させて、精製した。続いて、本発明者らは、緩衝液を含有するカルシウム中で、各FabをFIX aと1.5:1のモル比で混合し、サイズ排除クロマトグラフィーを使用して、過剰のFabから得られた複合体を精製した。

【0852】

得られた1:1の複合体を、蒸気拡散法を使用して、市販の結晶化ふるいでふるいにかけた。両方の複合体とも結晶になった一方、B I I B-9-1336複合体の結晶だけ、高品質の回折データが生じた。B I I B-9-1336 FabとFIX aとの間の得られた構造は、標準法を使用して分子置換により解明し、図35に示している。

【0853】

B I I B-9-1336エピトープを構成するFIX a上の残基が、図36に黒色で示されており、比較のため、FIX aのF V I I I a結合部位を構成する残基も示している。これらの同じ残基が、図37の表中に一覧表示されている。

【0854】

これらのデータにより、B I I B-9-1336およびF V I I I aは、FIX aで重なりエピトープを共有することが明らかである。共有される残基は、図36中、白色で輪郭を描き、図37に下線を引き、太字で記載している。

【実施例13】**【0855】****FXに関するB I I B-12-917エピトープの特徴付け**

本発明者らは、FX上のB I I B-12-917のエピトープは、B I I B-9-484またはB I I B-9-1336と対を形成すると、高いF V I I I a様活性で、生産性のある二重特異性抗体を形成するので、上記のB I I B-12-917のエピトープを特徴付けようとした。B L Iを使用して、本発明者らは、野生型チモーゲンFX (FXz)、野生型活性化FX (FXa)、活性化ペプチドを維持する活性化FX (FXa+AP)、活性化ペプチドを欠如するチモーゲンFX (FX-AP)、およびFXに由来する活性化ペプチドを含むチモーゲンFIX (FIX+FX AP)を含めた、異なる組換えFXバリエーションのパネルへのB I I B-12-917の結合を試験した。バリエーションの概略図は、図38B中に示されている。

【0856】

O c t e t Q K 3 8 4を使用して、抗ヒトIgG定量(AHQ)ディップアンドリードを、HBSCa中で60秒間、平衡にし、次いで、プローブに15ug/mLの抗体を180秒間、ロードする工程を行った。HBSCa中での60秒間のベースライン工程の後、抗体をロードしたプローブをHBSCa中、300秒間、250nMの各FXバリエーションに曝露させて、次いで、HBSCa中、180秒間、解離工程を行った。図38A中の結合データにより、B I I B-12-917は、FXの活性化ペプチドを含有するすべての構築物に結合するが、活性化ペプチドのないものには結合しないことが示される。したがって、B I I B-12-917のエピトープは、FXの活性化ペプチド内にある。

【実施例14】**【0857】****新しい抗FIX a抗体**

B I I B-9-484、B I I B-9-1336、B I I B-9-578またはB I I B-9-619から誘導される一連の抗体は、CDR H1およびCDR H2;またはCDR H3;またはCDR L1、CDR L2およびCDR L3;またはこれらの組合せにアミノ酸多様性を導入することにより生成した。FIX a特異性および/または親和性の向上した抗体は、実施例1および5に記載されている方法を使用して、これらの

10

20

30

40

50

ライブラリーから特定した。これらの抗体のVHおよびVLドメインの配列およびそれらのCDRの配列は、以下の表6および7に提示されている。

【実施例15】

【0858】

血友病Aのヒト化マウスモデルにおける二重特異性抗体の薬物動態および薬力学

二重特異性抗体の前臨床薬物動態評価を、血友病Aのヒト化マウスモデルで行う。ヒトFIXおよびヒトFX遺伝子を、胚性幹細胞遺伝子標的を使用して、非相同性再結合により、個々のマウス遺伝子座位の各々に、個別にノックインする。続いて、ヒトFIXのノックインマウスのFVIIII遺伝子を、CRISPR/Cas9技術により編集して、FVIIII遺伝子ノックアウトを生成した。ヒトFIXノックインとヒトFXノックインとの間の品種交雑により、ヒトFIXとヒトFXの両方に対する同型接合マウス(FIX-X-KI)となるであろう。このマウスモデルは、下大静脈閉塞モデルまたは頸動脈塩化第二鉄損傷モデルなどの、血栓モデルを行うのに有用である。マウスFVIIII遺伝子を欠如するヒトFIXノックインとヒトFXノックインとの間の品種交雑により、ヒトFIX、ヒトFXおよびFVIIII欠乏の同型接合マウス(FIX-X-KI/FVIIII-def)となるであろう。このマウスモデルは、尾部クリップモデルおよび尾静脈切断モデルなどの止血モデルを行うのに有用である。

【0859】

これらの実験では、FIX-X-KI/FVIIII-defマウスに、ある範囲の量の二重特異性抗体、対照抗体、rFVIIII、および/またはrFVIIIIaもしくは活性化プロトロンビン複合体濃縮物(aPCC)などのバイパス治療を投与する。マウスの群に1分子あたり、および時間点あたりに投与する。投与後の各時間点に、マウスを安楽死させて、血液を採集する。回転トロノボエストロメトリー(ROTEM)に血液の一部を使用するか、または他の活性をベースとするアッセイおよび残留血液を血漿に処理して、ELISAにより二重特異性抗体の循環レベルを決定する。

【実施例16】

【0860】

血友病Aのヒト化マウスモデルにおける二重特異性抗体の効能

二重特異性抗体の急性効能は、尾部クリップ出血モデルを用いて決定し、ここでは、尾部先端を切断し、ある範囲の量の二重特異性抗体、対照抗体、rFVIIII、および/またはrFVIIIIaもしくはaPCCなどのバイパス治療を投与したFIX-X-KI/FVIIII-defマウスからの全血液損失分を、既に記載されている通り測定する(Dumontら、2012年、Blood、119巻(13号):3024~3030頁)。二重特異性抗体の延長された効能は、既に記載した尾静脈切断モデルを用いて決定する(Panら、2009年、Blood、114巻(13号):2802~2811頁)で決定する。手短に言えば、FIX-FX-KI/FVIIII-defマウスに、ある範囲の量の二重特異性抗体、対照抗体、rFVIIII、および/またはrFVIIIIaまたはaPCCなどのバイパス治療を投与し、投与の24時間後に安楽死させて、尾部静脈の切開を施す。出血時間を記録し、マウスを最大24時間、ケージに戻し、この時点で、これらのマウスの再出血、総合的な応答、活性および生存率を評価する。

【実施例17】

【0861】

ヒト化マウスモデルにおける二重特異性抗体の安全性評価

血栓症モデルを使用して、潜在的な血栓形成促進特性について二重特異性抗体を評価する。下大静脈閉塞モデル(Alemanら、2014年、J Clin Invest、124巻(8号):3590~3600頁)または頸動脈塩化第二鉄損傷モデル(Machlusら、2011年、Blood、117巻(18号):4953~4963頁)を行う。手短に言えば、下大静脈モデルの場合、FIX-FX-KIマウスを安楽死させ、これにrFVIIIIaまたはaPCCなどのある範囲の量の二重特異性抗体、対照抗体、rFVIIIIおよび/またはバイパス治療を投与し、無菌開腹術を施し、下大静脈を完全に

10

20

30

40

50

ライゲーションする。24時間後、マウスを安楽死させて、血栓重量を測定する。頸動脈塩化第二鉄損傷モデルの場合、FIX-FX-KIマウスを安楽死させ、これにある範囲の量の二重特異性抗体、対照抗体、rFVIIII、および／またはrFVIIIIaまたはaPCCなどのバイパス治療を投与する。頸動脈を10%の塩化第二鉄溶液で損傷させる。血流の変化をドップラー超音波法によりモニタリングし、頸動脈の閉塞時間を記録する。

【実施例18】

【0862】

カニクイザルにおける二重特異性抗体の薬物動態および薬力学

カニクイザルにおける二重特異性抗体の薬物動態および薬力学評価も、記載されている通り行う（Dumontら、2015年、Thromb Res、136巻（6号）：1266～1272頁）。手短に言えば、Mutoら、2014年、Blood、124巻（20号）：3165～3171頁に記載されているように、後天性血友病Aモデルを開発する。血友病のサルに、ある範囲の量の二重特異性抗体、対照抗体、rFVIIII、および／またはrFVIIIIaもしくはaPCCなどのバイパス治療を投与する。投与後のある範囲の時間点に、血液サンプルを採集する。ROTEM解析に血液の一部を使用するか、または他の活性をベースとするアッセイおよび残留血液を血漿に処理して、ELISAにより二重特異性抗体の循環レベルを決定する。

【0863】

概要および要約の項目ではなく発明を実施するための形態の項目は、特許請求の範囲を解釈するために使用することが意図されていることを理解すべきである。概要および要約の項目は、すべてではないが、1つまたはそれ以上の、本発明者により企図される例示的な本発明の実施形態を示し、こうして、本発明および添付の特許請求の範囲を限定することを決して意図するものではない。

【0864】

本発明は、特定の機能の実施およびその関係を例示する、機能的基礎的構成要素を活用して上に記載されている。これらの機能的基礎的構成要素の境界は、本説明の便宜上、本明細書において任意に定義されている。特定の機能およびその関係が適切に行われる限り、代替的な境界が定義される。

【0865】

具体的な実施形態の上述の説明は、本発明の一般的性質を十分に明らかにしているので、当分野の範囲内の知識を適用することにより、本発明の一般的な概念から逸脱することなく、過度の実験なしに、このような具体的な実施形態の様々な用途を容易に修正することができる、および／または適合することができる。したがって、このような適合および修正は、本明細書において提示されている教示および指針に基づいて、開示されている実施形態の意味およびこの均等物の範囲内に意図されている。本明細書における表現または専門用語は、説明を目的とするものであって、制限を目的とするものではなく、こうして、本明細書の専門用語または表現は、教示および指針に照らし合わせて、当業者により解釈されるものとすることを理解されたい。

【0866】

本開示の広がりおよび範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても限定されるべきではなく、以下の特許請求の範囲およびそれらの均等物によってしか定義されるべきでない。

【0867】

本出願全体にわたり引用されている、すべての引用参考文献（参考文献、特許、特許出願およびウェブサイトを含む）の内容は、それらに引用されている参考文献にあるように、いずれの目的のためにも、それらの全体が参照により本明細書に明示的に組み入れられる。

【0868】

10

20

30

40

50

【表 10】

表 4. 配列

配列番号	説明	配列
クラス I 抗体 - VH 配列		
1	BIIB-9-605_VH アミノ酸配列	EVQLLESQGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGGSTYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRRKYYGSHNPWGQGLVTVSS
2	BIIB-9-605_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGCAGGCTTGTTACAGCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGACGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCTAAAAAGAGAAAGTACTACGGTTCACATAACCCATGGGGACAGGTACAT TGGTCACCGTCTCTCTCA
3	BIIB-9-475_VH アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGSIYYSGSTNYNPSLKSRT ISVDTSKNQFSLKLSVTAAADTAVYYCARDVGGYDYGAFDIWGQGLMTVTVSS
4	BIIB-9-475_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGATTGGGTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGACGGC GGTGTAATCTGCGCCAGAGATGTGGCGGATACGACTACGAGTGGGAGCCTTCGACATATGGGGTC AGGTACAATGGTCACCGTCTCTCTCA
5	BIIB-9-477_VH アミノ酸配列	EVQLLESQGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGGSTYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGVYSSWMRFWGQGLVTVSS
6	BIIB-9-477_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGCAGGCTTGTTACAGCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTTAGCAATTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGCGGTGTACAGCAGCTCTGTGATGAGATTCTGGGACAGGGTA CATTGGTCACCGTCTCTCTCA
7	BIIB-9-479_VH アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQPPGKLEWIGSIYYSGSTNYNPSLKSRT ISVDTSKNQFSLKLSVTAAADTAVYYCAREHYGDPYLFDIWGQGLMTVTVSS
8	BIIB-9-479_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGATTGGGTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACC ATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGACGGC GGTGTAATCTGCGCCAGAGACTACGAGACTACCCACTATTTCGACATATGGGGTCAGGGTACAA TGGTCACCGTCTCTCTCA
9	BIIB-9-480_VH アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSYYWGWIQPPGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRT ISVDTSKNQFSLKLSVTAAADTAVYYCARDQDYGAFDIWGQGLMTVTVSS
10	BIIB-9-480_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGC TGTCTCTGGTACTCCATCAGCAGTGGTTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGCTGG TGGAGTGGATTGGGAGTCTTATCATAGTGGGAGCACTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGAGCAGCAAGACTACGGGCTCTCGACATATGGGGTCAGGGTACAA TGGTCACCGTCTCTCTCA
11	BIIB-9-558_VH アミノ酸配列	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGGRV TISRDNARNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSYGYHDFDLWGRGLTVTVSS
12	BIIB-9-558_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGGTCTCATCATTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCTTACGGATACGGATACCAGACTTCGACCTATGGGGAGAGGTA CCTTGGTCACCGTCTCTCTCA
13	BIIB-9-414_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGGRV TMRDTSSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARDPYSYGMYYFDYWGQGLTVTVSS
14	BIIB-9-414_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTCTCTGCAA GGCATCTCGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATTGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCTTACTCTACGGAATGTATTACTTTGATTACTGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCTCTCA
15	BIIB-9-415_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGGRV TMRDTSSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARDGLSSGYWDNWGQGLTVTVSS
16	BIIB-9-415_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATTGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCTTACTCTACGGAATGTATTACTTTGATTACTGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCTCTCA
17	BIIB-9-425_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGGRV TMRDTSSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCAREPTWDVAYDYWGQGLTVTVSS

【0869】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

18	BIIB-9-425_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGGACAGATC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCCTACCTGGGACGTGCGCTACGATTAATGGGGACAGGGTACAT TGGTCACCGTCTCCTCA
19	BIIB-9-440_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSDYWCMIRQPPGKLEWIGSIYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSPRHKVRGPNWFDWQGTTLTVSS
20	BIIB-9-440_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGCTCCCTCAAGAGTCGA GTCACCATATCCGTAGACAGCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAG CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACCAGGCACAAAGTGCCTGGGCCCAATTGGTTGATACCAT GGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
21	BIIB-9-452_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTDRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGRLSYTWRWQGTTLTVSS
22	BIIB-9-452_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGGACAGATC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGCAGACTAAGCTACACCTGGGACAGATGGGGACAGGGTACAT TGGTCACCGTCTCCTCA
23	BIIB-9-460_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTDRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDISTDGESSLYYMDVWVGKTTTVTVSS
24	BIIB-9-460_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGGACAGATC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCAAGGGATATTCTACCGACGGGAATCATCTTACTACTACATGGAGC TATGGGGCAAGGGTACAACCTGTACCGTCTCCTCA
25	BIIB-9-461_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTDRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGPTDSSGYLDMDVWVGKTTTVTVSS
26	BIIB-9-461_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGGACAGATC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCCACTGACAGCAGCGGATCTTGGACATGGACGTATGGGGCA AGGGTACAACCTGTACCGTCTCCTCA
27	BIIB-9-465_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTDRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARSPDGYFDLWGRGTLTVTVSS
28	BIIB-9-465_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGGACAGATC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCCACTGACAGCAGCGGATCTTGGACATGGACGTATGGGGCA TGGTCACCGTCTCCTCA
29	BIB-4-564_VH アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCAVSGYSISSGYWAWIRQPPGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRV TISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPGYSWEYFDYWGQGTTLTVTVSS
30	BIIB-9-564_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCGC TGTCTCTGGTACTCCATCAGCAGTGGTACTACTGGGCTTGGATCCGCCAGGCCCCAGGGGAAGGGC TGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGCTCCCTCAAGAGTCAGATC ACCATATCAGTAGACAGCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGATACAGCTGGGAGTACTTTGACTACTGGGGACAGGGTA CATTTGGTCACCGTCTCCTCA
31	BIIB-9-484_VH アミノ酸配列	EVQLVSGGGLVKPGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEWVSSISSSSSIYYADSVKGRF TISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWQGTTLTVTVSS
32	BIIB-9-484_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACCTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTTACATATACGACAGCTCAGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCTGAGAGCCGAGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCC AGGGAACAACCTGTACCGTCTCCTCA
33	BIIB-9-469_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTDRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDLGYGRSYDFDLWGRGTLTVTVSS
34	BIIB-9-469_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGGACAGATC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGGATACGGCAGAAGTTATGACTTCGACCTATGGGGGAGAG GTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
35	BIIB-9-566_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTDRDTSSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVPTRYSYLAFDIWQGTMTVTVSS

【0870】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

36	BIIB-9-566_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCATACATACAGATACAGCTACTAGCCTTCGATATCTGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
37	BIIB-9-567_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARLGRYYADGMDVWGQGLTVTVSS
38	BIIB-9-567_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGAAGAAGGTACTACGCCTATGATGGGATGATGTTTGGGGCC AGGGAACAACCTGTACCGTCTCCTCA
39	BIIB-9-569_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDGSGSPYSFDPWGQGLTVTVSS
40	BIIB-9-569_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCTGGATACAGTCCATACAGTTCGACCCATGGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
41	BIIB-9-588_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDGGSDYDWSGYDVGQGLTVTVSS
42	BIIB-9-588_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTTGGCGGATCCTACGACTACTGGAGCGGATCTGTTACGAGC TATGGGGTCAGGGTACAACGTCTCCTCA
43	BIIB-9-611_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDGERSVYFDLWGRGLTVTVSS
44	BIIB-9-611_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGTATCCAGGGTGTAGCTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTA CCTTGGTCACCGTCTCCTCA
45	BIIB-9-619_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDGERSVDYMDVWGKGLTVTVSS
46	BIIB-9-619_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGACCAAGAGTCACTGACTACTACATGGACGATAGGGGCAAGG GTACAACCTGTACCGTCTCCTCA
47	BIIB-9-626_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDLQYSMTYFDYWGQGLTVTVSS
48	BIIB-9-626_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGCAGTATAGCATGACATCTTCGACTACTGGGGACAGGGTA CATTGGTCACCGTCTCCTCA
49	BIIB-9-883_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDGRLSYTWDRWGQGLTVTVSS
50	BIIB-9-883_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGCGCAGACTAAGCTACACCTGGGACAGATGGGGACAGGGTACAT TGGTCACCGTCTCCTCA
51	BIIB-9-419_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCAREPTFYASYFDLWGRGLTVTVS
52	BIIB-9-419_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCTACCTTACGCCAGCTACTTCGACCTATGGGGAGAGGTA CCTTGGTCACCGTCTCCTCA
53	BIIB-9-451_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPIVKPSETLSLTCTVSGGISSSSYWGIWIRQPPGKLEWIGSISYSGSTYYNPSLKR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADAVYYCARDGSGYYYQGFYDVGQGLTVTVSS

【0 8 7 1】

10

20

30

40

50

【表 13】

54	BIIB-9-451_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCCACATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCCGCCGAGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAGGATCTACTACCAGGATTCGATTACTGGGGAC AGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
55	BIIB-9-473_VH アミノ酸配列	VQLLESGGLVQPGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRADTAIVYYCAKDLRLYSRWYDGMVWGQGTITVTVSS
56	BIIB-9-473_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGG AGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGCACAATACGACAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACAGCTGTATCTGCAATGAACAGCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCAAAAGACAGGTGAGATACAGCAGATGCTACGATGGGATGGATGTTGGG GCCAGGGAACAATGTACCGTCTCCTCA
57	BIIB-9-565_VH アミノ酸配列	QLQLQESGGLVQPGSETLSLCTVSGGSISSSYWGWIRQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLRSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAIVYYCARAGMYSSANWFDPMWGQGTITVTVSS
58	BIIB-9-565_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCCACATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCCGCCGAGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTGGAATGTACTCCAGTTATGCTAACTGGTTTGACCATGGG GACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
59	BIIB-9-573_VH アミノ酸配列	QLQLQESGGLVQPGSETLSLCTVSGGSISSSYWGWIRQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLRSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAIVYYCARESKTKGYLDLWGRGTLTVTVSS
60	BIIB-9-573_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCCACATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCCGCCGAGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCTAAGACCAAGGGTACTTAGACCTATGGGGAGAGGTA CCTTGGTCACCGTCTCCTCA
61	BIIB-9-579_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAIVYYCARGPWYSYYMDVWGKGTITVTVSS
62	BIIB-9-579_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACACAGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCTTGGTACAGTTATTACTACATGAGCGTATGGGGCAGGGTA CAACTGTACCCGTCTCCTCA
63	BIIB-9-581_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAIVYYCARDPLYREGYVFDYWGQGTITVTVSS
64	BIIB-9-581_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACACAGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCTTTGTACTACAGAGAAGGATACGTTTTCGATTACTGGGGAC AGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
65	BIIB-9-582_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAIVYYCARAPTYFYISYGMVWGQGTITVTVSS
66	BIIB-9-582_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACACAGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCCTACATCTTCTACAGCTACGGAATGAGCTATGGGGCAGG GAACAATGTACCGTCTCCTCA
67	BIIB-9-585_VH アミノ酸配列	QLQLQESGGLVQPGSETLSLCTVSGGSISSDYWGWIRQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLRSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAIVYYCAREVGTYYGLDFWFDPMWGQGTITVTVSS
68	BIIB-9-585_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTACTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCCACATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCCGCCGAGA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCGGAACATACTACTACGCTACGGAATGAGCTATGGGGCAGG CCTGGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
69	BIIB-9-587_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAIVYYCARGPGEYMDVWGKGTITVTVSS
70	BIIB-9-587_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACACAGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCGCTGGATACGAGTACTACATGGAGCTATGGGGCAGGGAA CAACTGTACCGTCTCCTCA
71	BIIB-9-590_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAIVYYCARDQEWAYYGMVWGQGTITVTVSS

【0872】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

72	BIIB-9-590_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTCTCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTACACAGCTACGACAGAACTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGACACGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCAGGAGTGGGCTACTACGGCATGGACGTATGGGCCAGGGAA CAACTGTCAACGCTCTCTCA
73	BIIB-9-592_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSNSYYWGWIROPKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDSDNYSSGYALYYGMDVWQGTITVTVSS
74	BIIB-9-592_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAACAGTTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCCACATATCCGTAGACAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGCA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCTAATACGACAGCAGCGGATACGGCTTATACTACTATG GGATGGATGTATGGGCCAGGGAACACTGTCACCGTCTCTCA
75	BIIB-9-606_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARTKWSPPYGMVWQGTITVTVSS
76	BIIB-9-606_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTCTCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGACAGAACTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGACACGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTAATGGTCACTCAAGCCCATACGGAATGGACGTATGGGCCAGG GAACAACGTCAACGCTCTCTCA
77	BIIB-9-608_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIROPKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDLETSEAGMDVWQGTITVTVSS
78	BIIB-9-608_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCCACATATCCGTAGACAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGCA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCAGGTTGGAACAAGCAGGAGGAATGGACGTATGGGGCC AGGGAACAACGTCAACGCTCTCTCA
79	BIIB-9-616_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGGSKYFFDLWGRGLTVTVSS
80	BIIB-9-616_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTCTCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGACAGAACTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGACACGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCGGTTCTAATACTTCTTCTGACCTATGGGGAGAGGTACCTTGG TCACCGTCTCTCA
81	BIIB-9-621_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIROPKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGSISSGRFDYWGQGLTVTVSS
82	BIIB-9-621_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCCACATATCCGTAGACAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGCA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCAGGATCTATATCCGATCTAGATTGCACTACTGGGAGCAGG GTACATTGGTCACCGTCTCTCA
83	BIIB-9-622_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGATVSYLSFDIHWQGTITVTVSS
84	BIIB-9-622_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTCTCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGACAGAACTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGACACGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTGGCGCTACCACAGTAAGCTATTGTCTATTCAGATATGGGGTC AGGTACAATGGTCACCGTCTCTCA
85	BIIB-9-627_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDYDYWSGYGGLGMDVWQGTITVTVSS
86	BIIB-9-627_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTCTCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGACAGAACTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGACACGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTGGCGCTACCACAGTAAGCTATTGTCTATTCAGATATGGGGTC TATGGGGCCAGGGAACAACGTGTCACCGTCTCTCA
87	BIIB-9-1335_VH アミノ酸配列	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSYDMHWVRQAPGKLEWSSISSGSSYIYYASVKGRI TISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWQGTITVTVSS
88	BIIB-9-1335_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGGTGAAGCCTGGGGGTCCTCTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGATATGCATTGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTTG AGTGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTAGTATACATATACATACGACAGCTCAGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACACGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTGGCGTACTACGACTACTGGAGCGGATACGAGGTCTCGGAATGACG TATGGGGCCAGGGAACAACGTGTCACCGTCTCTCA
89	BIIB-9-1336_VH アミノ酸配列	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSCAASGFTFSYDMHWVRQAPGKLEWSSISSGSSYIYYASVKGRI TISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWQGTITVTVSS

【0 8 7 3】

10

20

30

40

50

【表 15】

90	BIIB-9-1336_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACACCTTCGGGAGCTATGATATGAAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGGAGGTACATATACACGACAGTCAAGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCCCCAGAGATGTAGGAGGATACGACGGGTACTACGGCATGGATGTATGGGGCC AGGGAACAACCTGTACCCTCTCTCA
クラス II 抗体 - VH 配列		
91	BIIB-9-408_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDPGAYDWSGYDDYGMDVWGQTTVTVS
92	BIIB-9-408_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACAGCTCCACAGCAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCCCCAGAGATCCAGGAGCCTACGACGACTGGAGCGGATATGATGATATGAGAA TGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTACCCTCTCTCA
93	BIIB-9-416_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREGPMLDYPTYSNWFDPWGQTLVTVS
94	BIIB-9-416_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACAGCTCCACAGCAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCCCCAGAGAAGGTCTATGCTAGACTACCAACCTACAGCAACTGGTTCGACAC CATGGGACAGGTCATATGGTCACCGTCTCTCTCA
95	BIIB-9-629_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDPSQDYATGTGWFDPWGQTLVTVS
96	BIIB-9-629_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAGTCATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACAGCTCCACAGCAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCCCCAGAGATCCCTCTCAAGACTACGCAACCGGAACCGGTTGGTTCGATCCCT GGGACAGGTCATATGGTCACCGTCTCTCTCA
97	BIIB-9-885_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREGPMLDYPTYSNWFDPWGQTLVTVS
98	BIIB-9-885_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACAGCTCCACAGCAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCCCCAGAGAAGGTCTATGCTAGACTACCAACCTACAGCAACTGGTTCGATCCCT CATGGGACAGGTCATATGGTCACCGTCTCTCTCA
クラス III 抗体 - VH 配列		
99	BIIB-9-607_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSSSYYWGWIRQPPGKLEWIGISISYSGSTYYNPSLRSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDRGYSYEDFDLWGRGTLVTVS
100	BIIB-9-607_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGAGAGCCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCCTCCTCAAGAGTCGA GTACCATATCCGTAGACAGCTCCAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCCGCCGAGA CACGGCGGTGTACTACTGCCCCAGAGATCGTGGATACAGCTACGAGGACTTCGACCTATGGGGGAGAG GTACCTTGGTCACCGTCTCTCTCA
101	BIIB-9-471_VH アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGIYYSGSTYYNPSLRSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSGVSGSGSDNWFDPWGQTTVTVS
102	BIIB-9-471_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCTGTCCCTCACCTGTAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTACTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCAGGGAAGG GCCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCCTCCTCAAGAGTCGA GTTACCATATCAGTAGACAGCTTAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCCGCCGAGA CACGGCGGTGTACTACTGCCCCAGATCAGGAGTGAGCGGATCGGGATCTGATAATTGGTTCGATCCAT GGGACAGGGTCAACTGTACCGTCTCTCTCA
103	BIIB-9-472_VH アミノ酸配列	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEWVSSISSSSYIYYADSVKGRF TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGRYSGSWSNIWGQTMVTVS
104	BIIB-9-472_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTACATATACACGACAGTCAAGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCCCCAGAGGATAGATACAGCGGCTCGTGAGCTGGAACATATGGGGTCAGG GTACAATGGTCACCGTCTCTCTCA
105	BIIB-9-439_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTTYAQKFQGRV TMTTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREATESYIYMDVWGKTTVTVS
106	BIIB-9-439_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAACTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACAGCTCCACAGCAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCCCCAGAGGCTACAGAAGCTACTACTACATGGACGTATGGGGCAGGGTA CAACTGTACCGTCTCTCTCA

【0874】

10

20

30

40

50

【表 16】

107	BIIB-9-446_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSYAI SWVRQAPGQGLEWMGGIIPIFGTASYAQKFQGRV TTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLEVGYYGYFDYWGQGLTVTVSS
108	BIIB-9-446_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCCTCGGTGAAGGTCTCTGCAA GGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGATGGGAGGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGTTGGAAGTGGGATATTATGATACCTTTGATTACTGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCTCTCA
109	BIIB-9-568_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWI RQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDLGYAATYFDLWGRGLTVTVSS
110	BIIB-9-568_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAG CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTGGGATACGCAGCTACCTACTTGCACCTATGGGGAGAG GTACCTTGGTCACCGTCTCTCTCA
111	BIIB-9-615_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDSPSSSSYWSLDLWGRGLTVTVSS
112	BIIB-9-615_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCTCTACGAGCAGCTCGTACTGGAGTTAGACCTATGGGGAGA GAGGTACCTTGGTCACCGTCTCTCTCA
113	BIIB-9-628_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCAREPIAYGATLDLWGRGLTVTVSS
114	BIIB-9-628_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTTATAGCTACGGTGCTACCTTAGACCTATGGGGAGAGGTA CCTTGGTCACCGTCTCTCTCA
115	BIIB-9-882_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGYLDMVWVGKTTTVTVSS
116	BIIB-9-882_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCCACTGACAGCAGCGGATCTTGGACATGGAGCTATGGGGCA AGGGTACAACCTGTACCGTCTCTCTCA
117	BIIB-9-884_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSDYYWGWI RQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSPRHKVRGPNWFDPWGQGLTVTVSS
118	BIIB-9-884_VH アミノ酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTGACTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCACCATATCCGTAGACACAGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAG CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCACTAGGCACAAAGTGGTGCCCAATTGGTTTATGTCAT GGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCTCTCA
119	BIIB-9-886_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDPAHSYLDLDAFDIWDGQTMVTVSS
120	BIIB-9-886_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCCGTCACTCTACCTAGACGCCTTTGATATTTGGGGTCAGG GTACAATGGTCACCGTCTCTCTCA
121	BIIB-9-887_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARDAAHWIPGMVWVGQTTTVTVSS
122	BIIB-9-887_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGCTGAAGCACACTGGATCCCGGAATGGACGTATGGGGCCAGG GAACAACCTGTACCGTCTCTCTCA
123	BIIB-9-888_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARGPTDSSGYLDMVWVGKTTTVTVSS
124	BIIB-9-888_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCCACTGACAGCAGCGGATCTTGGACATGGACGTATGGGGCA AGGGTACAACCTGTACCGTCTCTCTCA
125	BIIB-9-889_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWI RQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVGMWYEFDLWGRGLTVTVSS

10

20

30

40

【0875】

50

【表 17】

126	BIIB-9-889_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCTGA GTCACCATATCCGTAGACACGTCACGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGAG CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGATGGTACACCGAATACTTCGACCTATGGGGGACAG GTACCTTGGTCACCGTCTCTCA
127	BIIB-9-433_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSYRWGWIQPPKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKS VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDAGYSALFDYWGQGLTVTVSS
128	BIIB-9-433_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTCTGCTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCTGA GTCACCATATCCGTAGACACGTCACGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGAG CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGAGGATACAGCGCAGAGTTGTTGACTACTGGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCTCA
129	BIIB-9-445_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARDVGQDYWFDLWGRGLTVTVSS
130	BIIB-9-445_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGACAAAGCTACTGGTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT TGGTCAACCGTCTCTCA
131	BIIB-9-470_VH アミノ酸配列	EVQLVSGGGLVQPQGSRLSCAASGFTFSSYWMWVRQAPGKLEWVANIKQDSEKYYVDSVKGFR TISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDAGIAWALDYWGQGLTVTVSS
132	BIIB-9-470_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCCTCTGGATTCACCTTTAGTAGCTATTGGATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGTGGCAACATAAAGCAAGATGGAAGTGAGAAATACTATGTGGACTCTGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAGCTCCAGCAAGAACTCACTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTGGCATAGCCTGGGCCCTAGATTACTGGGGACAGGGTACAT TGGTCAACCGTCTCTCA
133	BIIB-9-625_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSYAWGWIQPPKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKS VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGWYEVFLDIWGQGLTVTVSS
134	BIIB-9-625_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACGCATGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCTGA GTCACCATATCCGTAGACACGTCACGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGAG CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGATGGTACACCGAAGTGTAGACATATGGGGTCAAG GTACATGGTCAACCGTCTCTCA
135	BIIB-9-1264_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARDGSSVYAFDYWGQGLTVTVSS
136	BIIB-9-1264_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGAGACAGCAGCTGTACGCCCTTCGATTATTGGGGACAGGGTA CATTGGTCAACCGTCTCTCA
137	BIIB-9-1265_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSYRWGWIQPPKGLEWIGSIYSGSTYYNPSLKS VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDGRHYELFDYWGQGLTVTVSS
138	BIIB-9-1265_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCTGA GTCACCATATCCGTAGACACGTCACGAAGAACAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGAG CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGCGACAGACTACTACGAGTTGTTGACTACTGGGGACAGG GTACATTGGTCAACCGTCTCTCA
139	BIIB-9-1266_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARDHGWAIYGMDFVWGQGLTVTVSS
140	BIIB-9-1266_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCAAGAGACACGAGTGGGCCATCTACGGAATGACGTATGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCTCA
141	BIIB-9-1267_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARDHGWAIYGMDFVWGQGLTVTVSS
142	BIIB-9-1267_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCAAGAGACACGAGTGGGCCATCTACGGAATGACGTATGGGCCAGGGAA CAACTGTCACCGTCTCTCA
143	BIIB-9-1268_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARDPPSWYVFDIWGQGLTVTVSS

【0876】

10

20

30

40

50

【表 18】

144	BIIB-9-1268_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGACAATACTACCCTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT TGCTCACCGTCTCCTCA
145	BIIB-9-1269_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDRGQYHFDLWGRGTLTVTVSS
146	BIIB-9-1269_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCGTGGACAATACTACCCTTCGACCTATGGGGGAGAGGTACCT TGCTCACCGTCTCCTCA
147	BIIB-9-1270_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDTGYYAFDIWGQGLTVTVSS
148	BIIB-9-1270_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCCTTGTATATTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
149	BIIB-9-1271_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDTGYYAFDIWGQGLTVTVSS
150	BIIB-9-1271_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCCTTGTATATTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
151	BIIB-9-1272_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDTGYYAFDIWGQGLTVTVSS
152	BIIB-9-1272_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCCTTGTATATTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
153	BIIB-9-1273_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDTGYYAFDIWGQGLTVTVSS
154	BIIB-9-1273_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCCTTGTATATTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
155	BIIB-9-1274_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARDTGYYAFDIWGQGLTVTVSS
156	BIIB-9-1274_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACACGGGAGGATACGCCCTTGTATATTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
157	BIIB-9-1275_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIROPKGLWIGSIYYSGSTYINPSLKS RTISVDTSKNQFSLKSSVTAADAVYYCARDVGRTYELFDIWGQGMVTVSS
158	BIIB-9-1275_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTACTACTTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCAACATATCCGTAGACAGCTCCAAGAACCAGTTCCTCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGCA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAAGAACCCTACGAGCTATTGACATATGGGGTCAGG GTACAAATGGTCACCGTCTCCTCA
159	BIIB-9-1276_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIROPKGLWIGSIYYSGSTYINPSLKS RTISVDTSKNQFSLKSSVTAADAVYYCARDVGRTYELFDIWGQGMVTVSS
160	BIIB-9-1276_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTACTACTTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCAACATATCCGTAGACAGCTCCAAGAACCAGTTCCTCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGCA CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAAGAACCCTACGAGCTATTGACATATGGGGTCAGG GTACAAATGGTCACCGTCTCCTCA
161	BIIB-9-1277_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDAVYYCARGGTGYYGSGSRDGYHYHGMVDWGQGTITVTVSS

【0877】

10

20

30

40

50

【表 19】

162	BIIB-9-1277_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCTGCGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGAAGTGGTACTACTACGGAAGCGGAAGCAGAGACGGCTACC ACTATTACTACGGCATGGACGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
163	BIIB-9-1278_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARGPGLGYLAFDIWGQGTMTVSS
164	BIIB-9-1278_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCTGCGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCTGGAGAAATGGGATATTATTAGCCTTCGATATCTGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
165	BIIB-9-1279_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARGPTDSSGLYDMDVWKGKTTVTSS
166	BIIB-9-1279_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCTGCGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCTGACAGCAGCGGATACTTGGACATGGACGTATGGGGCA AGGGTACAACGTGTCACCGTCTCCTCA
167	BIIB-9-1280_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARGPWYSYYMDVWKGKTTVTSS
168	BIIB-9-1280_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCTGCGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCCTTGGTACAGTTATTACTACATGGACGTATGGGGCAAGGGTA CAACTGTACCGTCTCCTCA
169	BIIB-9-1281_VH アミノ酸配列	QVQLQWGAAGLLKPSSETLSLTCAVYGGFSFGYYSWIRPPGKLEWIGIEDHSGSTNYNPSLKSRT ISVDTSKNQFSLKSSVTAADTAVYYCARTRSKYGMVWVGQGTMTVSS
170	BIIB-9-1281_VH 核酸配列	CAAGTACAATTACAACAGTGGGGAGCTGGTTTATTAAAGCCTTCAGAACTTTAAGTTTGACCTGTGC TGTTTACCGTGGATCATTTTCTGGTTATTACTGGAGTTGGATTTCGTAACACCAGGCCAAGGATTTGG AGTGGATCGGTGAGATAGACCATTCAGGCTCCACTAATACAACTCCAACTTAAATCCAGGGTTACT ATCTCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGACACGGC GGTGTACTACTGCGCCAGAACTACAAGATCCAAATACACGGCATGGATGTATGGGGCCAGGGTACAA TGGTACCGTCTCCTCA
171	BIIB-9-1282_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMTVSS
172	BIIB-9-1282_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCTGCGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
173	BIIB-9-1283_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMTVSS
174	BIIB-9-1283_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCTGCGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
175	BIIB-9-1284_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMTVSS
176	BIIB-9-1284_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCAGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCTGCGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
177	BIIB-9-1285_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMMVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMTVSS
178	BIIB-9-1285_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCTGCGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCCCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
179	BIIB-9-1286_VH アミノ酸配列	KPGASVKVSKASGYTFTSYMMVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRVTMDRTSTSTVY MELSSLRSEDAVYYCARVPTYRYSYLAFDIWGQGTMTVSS

10

20

30

40

【0878】

50

【表 20】

180	BIIB-9-1286_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACACAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTACATACAGATACAGCTACTTAGCCTTCGATATCTGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
181	BIIB-9-1287_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSDYWGWIROPKGLWIGSIYYSGSTYYNPSLRSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARSPRHKVRGNWDFWQGGTLTVTVSS
182	BIIB-9-1287_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAGAGG GGCTGGAGTGGATGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCACCATATCCGTAGACACGTCGAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCCGCCGACAG CAGCGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGCTAGGCACAAAGTGCCTGGCCCCAATTGGTTTATCCAT GGGACAGGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
クラス IV 抗体 - VH 配列		
183	BIIB-9-397_VH アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSGYWGWIRQPPKGLWIGSIYHSGSTYYNPSLRSRV TISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDVWYVGGDFWQGGTLTVTVSS
184	BIIB-9-397_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAGAGG TGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCAGTAGACACGTCGAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCCGCCGACAGAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTGTGGTACGTGCGCGGTTTCGATCCCTGGGGACAGGGTACAT TGGTCACCGTCTCCTCA
185	BIIB-9-578_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSSYWGWIRQPPKGLWIGSISYSGSTYYNPSLRSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDKYQDYSDIWWQGTMTVTVSS
186	BIIB-9-578_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCTCACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAGAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCTATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCGA GTCACCATATCCGTAGACACGTCGAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCCGCCGACAG CAGCGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGCATTTTCATTCACATATGGGGTACAGGTA CAATGGTCACCGTCTCCTCA
187	BIIB-9-631_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGQGRV TMTTRDTSTVYMELSLRSEDYAVYYCARAENRGDYEAWGQGTTLTVTVSS
188	BIIB-9-631_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCT ACCATGACAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCGAGAACAGAGGAGACTACGAGGCATGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
189	BIIB-9-612_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGQGRV TMTTRDTSTVYMELSLRSEDYAVYYCARDAGYHWYGMDFWQGGTTLTVTVSS
190	BIIB-9-612_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTCT ACCATGACAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCCGAGAACAGAGGAGACTACGAGGCATGGGGACAGGGTACATTGG CAACTGTCCACCGTCTCCTCA
クラス I 抗体 - VL 配列		
191	BIIB-9-605_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISWLAHWYQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQADVPFTFGGGTKVEIK
192	BIIB-9-605_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGGATTAGCAGCTGGTACCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTATTACTGTACGC AGGCAGACCTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
193	BIIB-9-475_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQDITNLYNHWYQKPKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSSNFPITFGGGTKVEIK
194	BIIB-9-475_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTACCACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTCAACATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTACGC AGTCTCTCAATTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
195	BIIB-9-477_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSSLAWYQKPGQAPRLIFGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQDDVNPITFGGGTKVEIK
196	BIIB-9-477_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGCGCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACGACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTTTGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGCTCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAGATTTTGAGGTTTATTACTGTACGC AGGACGTCATTTGGCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
197	BIIB-9-479_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAHWYQKPKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGS GTEFTLTISLQPDFFATYYCQYRILSPTFGGGTKVEIK

【0879】

10

20

30

40

50

【表 2 1】

198	BIIB-9-479_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCT GGGACAGAAATTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGC AGTACCGCATCCTCTCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
199	BIIB-9-480_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSLPLPVTPGEPAISCRSSQSLLYSNGYNYLDWYLQKPKQSPQLLIYLGNSRNASGVPRDF SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVVYCMQARQPPWTFGGGTKVEIK
200	BIIB-9-480_VL 核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCT GCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGTATAGTAATGGATACAACCTATTGGATTGGTACCTGCAGAGCC AGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGGGTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTT AGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGG TTTATTACTGCATGCAGGCACGACAGCCCCCTTGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA A
201	BIIB-9-558_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGDVRVITCRASQSIGSWLAWYQKPKAPKLLIYKASSLESQSVSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPDFFATYYCQAGSYSTFFGGGTKVEIK
202	BIIB-9-558_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCCAGTCAGAGTATTGGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCT GGGACAGAAATTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGC AGGCCGGAAGCTACTCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
203	BIIB-9-414_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDVRVITCRASQGISWLAQYQKPKAPKLLIYAASSLQSGVSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGDVFPFTFGGGTKVEIK
204	BIIB-9-414_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACTCTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTATGTCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGGGAGACGCTCTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
205	BIIB-9-415_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDVRVITCRASQGISWLAQYQKPKAPKLLIYAASSLQSGVSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGDVFPFTFGGGTKVEIK
206	BIIB-9-415_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACTCTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCCAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTATGTCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGGGAGACGCTCTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
207	BIIB-9-425_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAQYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDSHPYTFGGGTKVEIK
208	BIIB-9-425_VL 核酸配列	GAAATTTGTGTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCACTTACTGCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGTGTCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCACAGCAGGTTCACTGGCAGTGGG TCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGCAGTACGACAGTCACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
209	BIIB-9-440_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAQYQKPGQPKLLIYWASTRESGVPRDF FSGSGSGTDFTLTISSLQEDVAVYYCQYALDPPTFGGGTKVEIK
210	BIIB-9-440_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCGGGGAGAGGGCCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTATTATACAGCTCAACAATAAGAACTACTTACTGTTGGTACAGCAGAA ACGAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGATCTACCCGGGAATCCGGGTCCCTGACCGA TTCACTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTACGCCCTCGACCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA AAA
211	BIIB-9-452_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQANNFPPTFGGGTKVEIK
212	BIIB-9-452_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGTGTGATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTCAGC AGGCCAATAATTTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
213	BIIB-9-460_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHDNFPPTFGGGTKVEIK
214	BIIB-9-460_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGTGTGATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTCAGC AGCAGCAATAATTTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
215	BIIB-9-461_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHHHPPTFGGGTKVEIK
216	BIIB-9-461_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGTGTGATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTCAGC AGCACCACCTGGCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
217	BIIB-9-465_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGDVRVITCRASQISWLAQYQKPKAPKLLISDASSLESQSVSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPDFFATYYCQYEIFPPTFGGGTKVEIK

【0880】

10

20

30

40

50

【表 2 2】

218	BIIB-9-465_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCCAGTCAGAGTATTAAATAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTCCGATGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGTCCTCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCT GGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGACGCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGC AGTACGAAATCTTCCCTTTCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
219	BIIB-4-564_VL ア ミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQSVAVPPTFGGGTKVEIK
220	BIIB-9-564_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGTCCTCATCAAGGTTACAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AAAGCGTGCCCTCCCTTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
221	BIIB-9-484_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDIATYYCQYANFPYTFGGGKVEIK
222	BIIB-9-484_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAAATTTGGAAACAGGGTCCTCATCAAGGTTACAGTGGAAAGTGGATCT GGGACAGATTTCACCTTCCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAATTCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
223	BIIB-9-469_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQSNFPPTFGGGTKVEIK
224	BIIB-9-469_VL 核酸配列	GAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTTGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGC AGTCCAAATATTCCTTTCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
225	BIIB-9-566_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQHDNWPPTFGGGTKVEIK
226	BIIB-9-566_VL 核酸配列	GAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGC AGCAGACAAATGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
227	BIIB-9-567_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQKPGKAPKLLIYDASSLESVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPDFAFYYCQYRIYSPFTFGGGTKVEIK
228	BIIB-9-567_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGATGCCCTCAGTTTGGAAAGTGGGTCCTCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCT GGGACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGC AGTACAGAATCTACTCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
229	BIIB-9-569_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDIATYYCQADDFPPTFGGGTKVEIK
230	BIIB-9-569_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAAATTTGGCAACAGGGTCCTCATCAAGGTTACAGTGGAAAGTGGATCT GGGACAGATTTCACCTTCCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGGCCGATGACTTCCCTTTCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
231	BIIB-9-588_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQAYNWPPTFGGGTKVEIK
232	BIIB-9-588_VL 核酸配列	GAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGC AGGCCACAAATGGCCTTTCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
233	BIIB-9-611_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQDNHPYTFGGGKVEIK
234	BIIB-9-611_VL 核酸配列	GAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGC AGGACAATATCCACCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
235	BIIB-9-619_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRTATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLEPEDFAVYYCQQRDNWPPTFGGGTKVEIK
236	BIIB-9-619_VL 核酸配列	GAATAGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTCAGC AGAGAGACAATGGCCTTTCACTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
237	BIIB-9-626_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQKPGKAPKLLIYKASSLESVPSRFSGSGS GTEFTLTISSLQPDFAFYYCQDGSYPPTFGGGTKVEIK

【0881】

10

20

30

40

50

【表 2 3】

238	BIIB-9-626_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATAAGCCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGCGGCAGTGGATCT GGGACAGAAATTCATCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGATGATTGCAACTTATTACTGCCAGC AGGACGGAAGTTACCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
239	BIIB-9-883_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDITNYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDIAITYYCCQADHPFTFGGGTKVEIK
240	BIIB-9-883_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCCAGTCAGGACATTACCAACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAAACAGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGAAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGGCCGATCACTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
241	BIIB-9-419_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQVSTHPYTFGGGTKVEIK
242	BIIB-9-419_VL 核酸配列	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCTGCTTTGTCTCCAGGGGAAAGGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATTCATCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCGATTTATTACTGTCAGC AGGTCAGTACCCACCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
243	BIIB-9-451_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDR FSGSGSGTDFTLTISLQAEDEVAVYYCQYYFPFTFGGGTKVEIK
244	BIIB-9-451_VL 核酸配列	GACATCGTATGACCCAGTCTCCAGACTCCTCGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTATTACAGCTCCACAAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAAGAGAA ACCAGGACAGCTCTTAAGCTGCTCATTACTGGCATCTACCCGGGAATCCGGGTCCTTGACCGA TTTCACTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGGCTGAAGTGTGG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTACTACTCCCCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGAT CAA
245	BIIB-9-473_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRSLPYTFGGGTKVEIK
246	BIIB-9-473_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCTTTGTCTCCAGGGGAAAGGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCGATTTATTACTGTCAGC AGAGAAGTTTCTCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
247	BIIB-9-565_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQDQSNLPTTFGGGTKVEIK
248	BIIB-9-565_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGCTTTGTCTCCAGGGGAAAGGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCGATTTATTACTGTCAGC AGCAGATACTCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
249	BIIB-9-573_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSG SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQSHSPPYTFGGGTKVEIK
250	BIIB-9-573_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACGAGTCTCCAGGCACCTGCTTTGTCTCCAGGGGAAAGGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCC CAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGCAGGTTAGTGGCAGTGGG TCTGGGACAGCTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCGATTTATTACTGTC AGCAGTCCACAGTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
251	BIIB-9-579_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLWYQKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQAFSPFTFGGGTKVEIK
252	BIIB-9-579_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGGTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAGCATTCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
253	BIIB-9-581_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQSDLPFTFGGGTKVEIK
254	BIIB-9-581_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC AAAGCGACCTCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
255	BIIB-9-582_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDITNYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPFRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDIAITYYCCQADILPFTFGGGTKVEIK
256	BIIB-9-582_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGCTGTCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCCAGTCAGGACATTAGCAACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAAACAGGGTCCCATCAAGGTTAGTGGAAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGGCCGATATCTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
257	BIIB-9-585_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISSYLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQANSYPTFGGGTKVEIK

【0882】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

258	BIIB-9-585_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCCATA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACCTTATTACTGTCAGC AGGCAAAATAGTTACCTTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
259	BIIB-9-587_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISWLAHYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQADSFPFTFGGGTKVEIK
260	BIIB-9-587_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCCATA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACCTTATTACTGTCAGC AGGACAGACAGTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
261	BIIB-9-590_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQVDNFPFTFGGGTKVEIK
262	BIIB-9-590_VL 核酸配列	GAAATTTGTTTGCACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTGTCTCCAGGGAAAGGCCACCTCTCCT GCAGGCGAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGGTCGACAATTTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
263	BIIB-9-592_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQPDYPTFTFGGGTKVEIK
264	BIIB-9-592_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTAAATTGCTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCCATA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGTGGCAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACCTTACTACTGTCAGC AACCATACGACACTCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
265	BIIB-9-606_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCQASQDSNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQSDLPFTFGGGTKVEIK
266	BIIB-9-606_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTAAATTGCTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCCATA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTACAGTGGAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACATATATTACTGTCAGC AGTCCGATCTCTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
267	BIIB-9-608_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNKNYLAHYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDR FSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQFLYPTFTFGGGTKVEIK
268	BIIB-9-608_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTATATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACACAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTCTCTCACTACTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
269	BIIB-9-616_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQADNFPFTFGGGTKVEIK
270	BIIB-9-616_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTCTCTCCAGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGCGAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGTTGCATCCAGCGGGCACTGGTATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGGCCGACAATTTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
271	BIIB-9-621_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSNNKNYLAHYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDR FSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQFLYLPPTFTFGGGTKVEIK
272	BIIB-9-621_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACT GCAAGTCCAGCCAGAGTGTATATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAA ACCAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGA TTCAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGG CAGTTTATTACTGTCAGCAGTCTACCTCCCCCTTGAGCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGAT CAAA
273	BIIB-9-622_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLIYGASTRATGIPARFSGSGS GTEFTLTISLQSEDFAVYYCQHSWPTFTFGGGTKVEIK
274	BIIB-9-622_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTCTCTCCAGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGCGAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGTTGCATCCAGCGGGCACTGGTATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGCACTCCACTGGCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
275	BIIB-9-627_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLHSNGYLNWYQQKPGQSPQLLIYLGSNRAGVDPDR SGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYCMQAREPWTFTFGGGTKVEIK
276	BIIB-9-627_VL 核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGCTCACCCCTGGAGAGCCGCGCTCCATCTCCT CAGGCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGATACAACCTATTGGATTGGTACCTGCAGAAGCC AGGGCAGTCTCCAGAGCTCCTGATCTATTGGGTTCTAATCGGGCTCCGGGCTCCCTGACAGGTTCC AGTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTCACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGG TTTATTACTGCATGACGACGACGAGAACGCCCTTGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
クラス II 抗体_VL 配列		

【0883】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

277	BIIB-9-408_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQAFVWPPTFGGGTKVEIK
278	BIIB-9-408_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGGC CTTCGTCTGGCCTCTCATCTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
279	BIIB-9-416_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRVWPPTFGGGTKVEIK
280	BIIB-9-416_VL 核酸配列	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGAG AGTCGTCTGGCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
281	BIIB-9-629_VL アミノ酸配列	DIQLTQSPSSLASVGDRTVITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDIAITYCQQLDSLPTFGGGTKVEIK
282	BIIB-9-629_VL 核酸配列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCAGGCAGTCAGGACATAGCACTATTTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGC TCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTGACGAGCT CGATTCCCTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
283	BIIB-9-885_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRVWPPTFGGGTKVEIK
284	BIIB-9-885_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTGACGAGAG AGTCATCTGGCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
クラス III 抗体_VL 配列		
285	BIIB-9-607_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVITCRASQSISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSG TEFTLTISLQPDFAITYCQAGRYPLTFGGGTKVEIK
286	BIIB-9-607_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTCCACCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGC TCCTGATCTATAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAAITCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAGTTTATTACTGCCAGCAGGC CGGACGCTACCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
287	BIIB-9-471_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQDYNPPTFGGGTKVEIK
288	BIIB-9-471_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGGA CTACAATTACCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
289	BIIB-9-472_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSDWPTFGGGTKVEIK
290	BIIB-9-472_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGAG ATCCGACTGGCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
291	BIIB-9-439_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRDNWPTFGGGTKVEIK
292	BIIB-9-439_VL 核酸配列	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGAG AGACAACCTGGCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
293	BIIB-9-446_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASRRATGIPDRFSGSGSG GTDFLTISRLEPEDFAVYYCQYGNPLTFGGGTKVEIK
294	BIIB-9-446_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGAAGGGCCACTGGCATCCCAGCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAG GTACGGAACAGTCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
295	BIIB-9-568_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLASVGDRTVITCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDIAITYCQYDDYLTFGGGTKVEIK
296	BIIB-9-568_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCAGCCAGTCAGGACATAGCACTATTTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGC TCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGGAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTGACGAGTA CGATGACTACCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
297	BIIB-9-615_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSCHWPPTFGGGTKVEIK

【0884】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

298	BIIB-9-615_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTC CTGTCACTGGCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
299	BIIB-9-628_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSDYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYVFPPTFGGGTKVEIK
300	BIIB-9-628_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACGCACTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTACGTCGCTCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
301	BIIB-9-882_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYFGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISRLEPEDFAVYYCQYHDFPPTFGGGTKVEIK
302	BIIB-9-882_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCACTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTTTGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCA CGACAATTCCCTCTTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
303	BIIB-9-884_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLTSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYHLLPPTFGGGTKVEIK
304	BIIB-9-884_VL アミノ酸配列	GAAATTGTGTTGACGCACTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GTACCACTCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
305	BIIB-9-886_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYASSFPPTFGGGTKVEIK
306	BIIB-9-886_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGC ATCCAGTTTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
307	BIIB-9-887_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYASSFPPTFGGGTKVEIK
308	BIIB-9-887_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGC ATCCAGTTTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
309	BIIB-9-888_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISRLEPEDFAVYYCQYAFNWPPTFGGGTKVEIK
310	BIIB-9-888_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCACTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGC CTTCAACTGGCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
311	BIIB-9-889_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISRLEPEDFAVYYCQYAFNWPPTFGGGTKVEIK
312	BIIB-9-889_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCACTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGC CTTCAACTGGCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
313	BIIB-9-433_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYSSAYPPTFGGGTKVEIK
314	BIIB-9-433_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTC CAGTGCCTACCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
315	BIIB-9-445_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISRLEPEDFAVYYCQYDNFPPTFGGGTKVEIK
316	BIIB-9-445_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCACTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATAGCGCATCCAGCAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTA CGACAATTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
317	BIIB-9-470_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGRVITTCRASQGISWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASLESGVPSRFSGSGSG TEFTLTISRLEPEDFAVYYCQYHPSWTFGGGTKVEIK

【0885】

10

20

30

40

50

【表 27】

318	BIIB-9-470_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATAAGCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAAATTCACCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCACCTTATTACTGCCAGCATCC CCACTCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
319	BIIB-9-625_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFATYYCQQSDTDPPTFGGGTKVEIK
320	BIIB-9-625_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCACACCTGAAGATTTTGCACCTTACTACTGTACAGAAAG CGACACCGACCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
321	BIIB-9-1264_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQDITNYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFATYYCQVDDYPTFGGGTKVEIK
322	BIIB-9-1264_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCAGGCGAGTCAGGACATTACCAACTATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGC TCCTGATCTACGATGCATCCAAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGAGTGGATCTGGG ACAGATTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACATATTACTGTACAGCAGGT CGATGACTACCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
323	BIIB-9-1265_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISWLAHYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFATYYCQQNSFPITFGGGTKVEIK
324	BIIB-9-1265_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACCTTATTACTGTACAGAGG AAATAGTTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
325	BIIB-9-1266_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG TDFLTLTISLEPEDFAVYYCQQLNFPITFGGGTKVEIK
326	BIIB-9-1266_VL 核酸配列	GAAATTTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGAG ACTCAATTTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
327	BIIB-9-1267_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQVLYSSNNKNYLAHYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGPVDFR SGSGSGTDFLTLTISLQAEADVAVYYCQHYVFPITFGGGTKVEIK
328	BIIB-9-1267_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGCTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTG CAAGTCCAGCCAGAGTGTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCT AGTGCAGCGGCTTGGGACAGATTTCATCTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGT TTATTACTGTACAGCAGCACTACGCTCTTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
329	BIIB-9-1268_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFLTLTISLEPEDFAVYYCQATVWPFITFGGGTKVEIK
330	BIIB-9-1268_VL 核酸配列	GAAATTTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGGC CACCCTCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
331	BIIB-9-1269_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVAITCRASQGISWLAHYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFATYYCQASFPITFGGGTKVEIK
332	BIIB-9-1269_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCGCCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACCTTATTACTGTACAGCAGGC ATCCAGTTTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
333	BIIB-9-1270_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFLTLTISLEPEDFAVYYCQASDFPITFGGGTKVEIK
334	BIIB-9-1270_VL 核酸配列	GAAATTTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGTC GCCTGATTTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
335	BIIB-9-1271_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSNLAHYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFATYYCQGFSPITFGGGTKVEIK
336	BIIB-9-1271_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACCTTATTACTGTACAGCAGG ATTGAGTTTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
337	BIIB-9-1272_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISWLAHYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFATYYCQASFPITFGGGTKVEIK

【0886】

10

20

30

40

50

【表 28】

338	BIIB-9-1272_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTGCAGCAGGC ATCCAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
339	BIIB-9-1273_VL アミノ酸配列	EIVLTQYPATLSLSPGERATLSRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDFAVYYCQSANFPPTFGGGTKVEIK
340	BIIB-9-1273_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTATCCAGCCACCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGCAGCAGTC CGCCAATTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
341	BIIB-9-1274_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLPEDFATYYCQANSFPPTFGGGTKVEIK
342	BIIB-9-1274_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTGCAGCAGGC AAATTCCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
343	BIIB-9-1275_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLPEDFATYYCQANSFPPTFGGGTKVEIK
344	BIIB-9-1275_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTGCAGCAGGC AAATTCCTTCCCTTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
345	BIIB-9-1276_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLPEDFATYYCQANSFPPTFGGGTKVEIK
346	BIIB-9-1276_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTGCAGCAGGC AAATAGTTTCCCTTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
347	BIIB-9-1277_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISSLEPEDLAVYYCQSANWPTFGGGTKVEIK
348	BIIB-9-1277_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTAGAGCCTGAAGATCTTGCAGTTTATTACTGTGCAGCAGTC CGCCAATTTGGCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
349	BIIB-9-1278_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQAHNFPPTFGGGTKVEIK
350	BIIB-9-1278_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACCGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCACAGAAACCTGGCCAGGCTCCACAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGCAGCAGCA CGCCAATTTCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
351	BIIB-9-1279_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQGISSSLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLPEDFATYYCQASSFPPTFGGGTKVEIK
352	BIIB-9-1279_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCGGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTGCAGCAGGC ATCCAGTTTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
353	BIIB-9-1280_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLPEDFATYYCQAYSLPITFGGGTKVEIK
354	BIIB-9-1280_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTGCAGCAAGC ATACAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
355	BIIB-9-1281_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGDRTITCRASQISSYLAWYQKPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLPEDFATYYCQQAISLPITFGGGTKVEIK
356	BIIB-9-1281_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCGAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGC TCCTGATCTATAAGCCTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTATTACTGTGCAGCAGGC AATCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
357	BIIB-9-1282_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHNLPIITFGGGTKVEIK

【0887】

10

20

30

40

50

【表 29】

358	BIIB-9-1282_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTAGTGGCAGTGGGCTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCAGCA CAATCACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
359	BIIB-9-1283_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISSSLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLISSLQPEDFATYYCQQAASSFPPTFGGGTKVEIK
360	BIIB-9-1283_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGATATTAGCAGCTGGTATGCTGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCAGGC ATCCAGTTTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
361	BIIB-9-1284_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVGSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTLISSLQSEDFAVYYCQHNHLPITFGGGTKVEIK
362	BIIB-9-1284_VL 核酸配列	GAAATAGTGTGACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTGGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTAGTGGCAGTGGGCTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCAGCA CAATCACCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
363	BIIB-9-1285_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTLISSLQSEDFAVYYCQQAASSFPPTFGGGTKVEIK
364	BIIB-9-1285_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTAGTGGCAGTGGGCTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCAGGC CTCCAATTTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
365	BIIB-9-1286_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISSSLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLISSLQPEDFATYYCQQAASSFPPTFGGGTKVEIK
366	BIIB-9-1286_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGATATTAGCAGCTGGTATGCTGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGTAACCTTATTACTGTGCAGCAGGC ATCCAGTTTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
367	BIIB-9-1287_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPDRFSGSGSG GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYHLHPTFGGGTKVEIK
368	BIIB-9-1287_VL 核酸配列	GAAATGTGTGTGACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCAGCAGAGGTTAGTGGCAGTGGGCTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCA GTACCACCTCCACCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
クラス IV 抗体_VL 配列		
369	BIIB-9-397_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSG TDFLTLISSLQPEDFATYYCQSDHDPPTFGGGTKVEIK
370	BIIB-9-397_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCAGGCGAGTCAGGATATTAGCACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACTATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCAGTC CGATGACCACCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
371	BIIB-9-578_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISLWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLISSLQPEDFATYYCQANFLPPTFGGGTKVEIK
372	BIIB-9-578_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGATATTGACAGCTGGTATGCTGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCAGGC AAATTTCCCTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
373	BIIB-9-631_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISRWLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLISSLQPEDFATYYCQQRSTFPLTFGGGTKVEIK
374	BIIB-9-631_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGATATTAGCAGTGGTATGCTGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCAGAG AACCAGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
375	BIIB-9-612_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFLTLISSLEPEDFAVYYCQSSLFPLTFGGGTKVEIK
376	BIIB-9-612_VL 核酸配列	GAAATGTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTACAGTGGCAGTGGGCTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGCAGCAGTC CAGTCTCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
クラス V 抗体 - VH 配列		
377	BIIB-12-891_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSTSYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKPGQGRV TMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDAVYYCARASIRGLGAFDIWGQGTMTVTVSS

【0888】

10

20

30

40

50

【表 30】

378	BIIB-12-891_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATCCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCTAGGGCATCTATATACGAGGTCTCGGAGCCTTCGCACATATGGGGTCAGG GTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
379	BIIB-12-892_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARGLGRRTPTAFDIWGQGTMTVSS
380	BIIB-12-892_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACTAGGAAGAAGAACTCCAACCGCCTTGATATTGGGGTCAGG GTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
381	BIIB-12-893_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARDPGRQYSFYGMVDVWGQGTMTVSS
382	BIIB-12-893_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAAGAAGCAATCTCTTTCTACGGTATGATGTCCTGGG GCCAGGGAACAAGTGTACCGTCTCCTCA
383	BIIB-12-895_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARGGGYKSRGIDYWGQGTMTVSS
384	BIIB-12-895_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCAGGAGTACAAATCTAGAGCATGACTACTGGGACAGGGTA CATTTGGTCACCGTCTCCTCA
385	BIIB-12-896_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARGLQQRGFDIWDGQGTMTVSS
386	BIIB-12-896_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACTAGGACAGCAGCGGCGTGGCTTCGACATATGGGGTCAGGGTA CATTTGGTCACCGTCTCCTCA
387	BIIB-12-897_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGPLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSYWGWIRPPKGLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKS VTSVDSKQFSLKLSVTAADTAVYYCAREGRYYGGWFDVWGQGTMTVSS
388	BIIB-12-897_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGAGAACATACATACGGCGGTGGTTCGATCCCTGGGGAC AGGGTACATTTGGTCACCGTCTCCTCA
389	BIIB-12-898_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARGDRMLRAFDVWGQGTMTVSS
390	BIIB-12-898_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAACTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGACAGGATGTTAAGAGCATTCGACCCATGGGGACAGGGTACAT TGGTCACCGTCTCCTCA
391	BIIB-12-899_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARGPRTSSPLYFDLWGRGTLTVSS
392	BIIB-12-899_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAACTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGGCCTAGAACATCATCACTCTATATTCGACCTATGGGGAGAG GTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
393	BIIB-12-900_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARSGMYDRELGMVDVWGQGTMTVSS
394	BIIB-12-900_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAAGTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGGCGGAATGTACGACGAGAGCTCGGAATGGAGCTATGGGGCC AGGGAACAAGTGTACCGTCTCCTCA
395	BIIB-12-901_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMSVVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDYAVYYCARSRPRRPSYGMVDVWGQGTMTVSS

【0889】

10

20

30

40

50

【表 3 1】

396	BIIB-12-901_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTATATGTCATGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGACCAAGACGACCAAGCCATACGGAATGACGTATGGGGCC AGGGAACAACCTGTCACCGTCTCTCTCA
397	BIIB-12-902_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPGGSGTSYAQKQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYCARGGPRRAYSWYFDYWGQGLTVTVSS
398	BIIB-12-902_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTATATGTCATGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGGGCCCTAGAAGGGCCTACAGCTGGTACTTTGACTACTGGGAC AGGTCACATTGGTCACCGTCTCTCTCA
399	BIIB-12-903_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVWRQAPGQGLEWMGIINPGGSGTSYAQKQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYCARDLGYTAGAFYWGQGLTVTVSS
400	BIIB-12-903_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTATATGTCATGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACCTGGGATACACCGCAGGGGCTTTGGCTACTGGGGACAGGGTA CATTGGTCACCGTCTCTCTCA
401	BIIB-12-904_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCARGSGRSGYHYWGQGLTVTVSS
402	BIIB-12-904_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGCGCTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCGCTCGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCTCTGGAAGATCCGGGTACCATTTACTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCTCTCA
403	BIIB-12-905_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGGTYLDTWGQGLTVTVSS
404	BIIB-12-905_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCGCTCGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGCGGAACATATTAGACACTTGGGACAGGGTACATTGGTCACCG TCTCTCTCA
405	BIIB-12-906_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKSSRHFDYWGRLTVTVSS
406	BIIB-12-906_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCGCTCGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAAGTCTAGTAGACATTTCGATTACTGGGACAGGGGTACATTGGTCACCG TCTCTCTCA
407	BIIB-12-907_VH アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSQETLSLTCAVSGYSISSGYWAWIRQPPGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSLRSRV TISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARESGMSGAAAYWGQGLTVTVSS
408	BIIB-12-907_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGC TGCTCTGGTTACTCCATCAGCAGTGGTACTACTGGGCTTGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGGGC TGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTC ACCATATCAGTAGACAGCTCCAAGAACCAGTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCCGCCAGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGTCTGGAATGAGCGGAGCGGCTTACTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCTCTCA
409	BIIB-12-908_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGRGMDVWGQGLTVTVSS
410	BIIB-12-908_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCGCTCGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAAGGGCCCCAGGGAATGACGTATGGGGCAGGGAACAACGTGTCACCG TCTCTCTCA
411	BIIB-12-909_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNLSRAEDTAVYYCAKGRHRRSFIDYWGQGLTVTVSS
412	BIIB-12-909_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCTGTGC AGCGCTCGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCAAAGGGCAAGCACAGAAGGAGGTATTTCGACATATGGGGTACAGGGTACAA TGGTCACCGTCTCTCTCA
413	BIIB-12-910_VH アミノ酸配列	QVQLQESGPGLVKPSQETLSLTCTVSGGSISSGGYWSWIRQHPGKLEWIGSIYSGSTYYNPSLRSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGPLQRQVRYFDLWGRGLTVTVSS

【0890】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

414	BIIB-12-910_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGAGATCGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTACACAGACCTGTCCCTCACTGTACTGTCCTTGGTGGCTCCATCAGCAGCTGGTGGTTACTACTCGAGCTGGATCCGCCAGCACCACCCAGGGAAGGCCCTGGAGTGGATTGGGTCAATCTATTACAGCTGGGAGCAGCTACTACAACCGCTCCCTCAAGAGTCGAGTTACCATATCAGTAGACAGCTTCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAAGCTGAGATCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCGGTGTACTACTCGCTCGCCAGAGGTCCTTGCAAAAGAGTAGTACGATACTTGCACCTATYDGGGGA GAGGTACCTTGGTCAACCGTCTCTCTCA
415	BIIB-12-911_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRLSLRSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRADETAVYYCAKSGRGMDVWQGQTLTVTVSS
416	BIIB-12-911_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGCTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTTGAGACTTCTCTGTGC AGGCTCTGGATTCACTTCACTAGCTATGGCATGCATCGGCTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAGAGGCGCTG GAGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GCGCGTGTACTACTCGCTCGCCAGAGGGAATGGATGTATGGCGCCAGGGAACAACACTGTACCCGCTCT CCTCA
417	BIIB-12-912_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRLSLRSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRADETAVYYCAKSGRGMDVWQGQTLTVTVSS
418	BIIB-12-912_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGCTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTTGAGACTTCTCTGTGC AGGCTCTGGATTCACTTCACTAGCTATGGCATGCATCGGCTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAGGCGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GCGCGTGTACTACTCGCTCGCCAGAGCTCCGGTGGAAATACGCGTAGCATATGGGTACAGGTACAAATGG TCACCGTCTCTCTCA
419	BIIB-12-913_VH アミノ酸配列	QVQLVQSAGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPQGQLEWMGIWISAYNGNTNYAQKLQGRVTMTTRDTSSTVYMEKLSLRSDTAVYYCARGGVSRFWQGQTLTVTVSS
420	BIIB-12-913_VH 核酸配列	CAGGTTCAGCTGGTGAGCTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTCTCTCTGCAA GGCTCTGGATTCACTTCTTACCAGCTATGGTATGAGCTGGGTCGCCAGGCTCCGTGGAACAAGGCGCTTG AGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCCACAGACACATCCAGCAGCAGCCTACATGGAGCTGAGGAGGCTGAGATCTGAGCAGAC GCGCGTGTACTACTCGCCAGCAGCTGGCGTGAAGTATCTGGGACAGGGTACATTTGGTCAACCGTCT CCTCA
421	BIIB-12-914_VH アミノ酸配列	QVQLVQSAGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYGMHWVRQAPQGQLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGQGRVTMTTRDTSSTVYMEKLSLRSDTAVYYCARAFRYRGTMVWQGQTLTVTVSS
422	BIIB-12-914_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGAGCTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTCCTGCAA GGCACTCTGGATACACCTTACCAGCTACTATATGCATCGGTCGCAGAGGCCCTCGGACAAGGCGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAGTTCACAGGCGAGAGTC ACCATGACCCAGGACAGCTCCAGCAGCAGCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACAC GCGCGTGTACTACTCGCCAGCAGGCCCTAGATACCGAGGTACCATGTGATGTGTGGGCCAGGGAACAA CTGTCACTGCTCTCTCA
423	BIIB-12-915_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSRYWGWIRQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSRTTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARVGGYANPWGQTLTVTVSS
424	BIIB-12-915_VH 核酸配列	CAGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACTGCAC TGTCCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTCGTACTACTTGGGCTGGATCCGCCAGCCGCCACAGGGAAG GCGTGGAGTGGATTCGAGTACTATATAGTGGGAGCAGCTACTACAACCGCTCCCTCAAGAGTTCGA GTCCACATATCCGTAGACACGCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTCTCTGTGACCGCCGCAGA CACGGCGGTGTACTACTCGCCAGCAGAGGTGAGAGGAGTACGCCAACCATGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCTCTCA
425	BIIB-12-916_VH アミノ酸配列	QVQLVQSAGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYGMHWVRQAPQGQLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGQGRVTMTTRDTSSTVYMEKLSLRSDTAVYYCARGGRGATRRVDVWQGQTLTVTVSS
426	BIIB-12-916_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGAGCTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTCCTGCAA GGCACTCTGGATACACCTTACCAGCTACTATATGCATCGGTCGCAGAGCCGCTGGACAAGGCGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAGTTCACAGGCGAGAGTC ACCATGACCCAGGACAGCTCCAGCAGCAGCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACAC GCGCGTGTACTACTCGCCAGCAGAGGTAGACAAAAGGCAACAAGGAGGCTAGACGTATGGGTCAAG GTACAGTGGTCACCGTCTCTCTCA
427	BIIB-12-917_VH アミノ酸配列	EVQLVQSAGAEVVKPGESLISCKSGSYFTTYWIGWVRQMPGKLEWMGIIPGSDSTRYSFQQGRVTISADKSIISTAYKLQWSSLKASDTATYYCARGRFRPRGRFDVWQGQTLTVTVSS
428	BIIB-12-917_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGAGCTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGCCCGGGGAGTCTCTGAAGTATCTCTGTAA GGGCTCTGGATACAGCTTACCACCTACTGGATCGGCTGGGTGGCGGACGTCGCCGGAAGGCGCTGG AGTGGATGGGATCACTATCTCTGGTACTCTGATACAGATACAGCCGCTCTTCTCAAGGCGAGATC ACCATCTCAGCCGACAGATPCATCAGCAGCCGCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCTCTCGGACAC GCGGATGTACTACTCGCCAGCAGGAGGTAGACAAAAGGCAACAAGGAGGCTAGACGTATGGGTCAAG CATTTGGTCACCGTCTCTCTCA
429	BIIB-12-918_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRLSLRSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAIVSYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRADETAVYYCAKSLGGRSFDIWQGTMTVTVSS
430	BIIB-12-918_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGCTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTTGAGACTTCTCTGTGC AGGCTCTGGATTCACTTCACTAGCTATGGCATGCATCGGCTGGGTCGCCAGGCTCCAGGCAGAGGCGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GCGCGTGTACTACTCGCCAAAGAGCTTGGGAGGTAGATACTTCGACATATGGGTACAGGTAACAATGG TCACCGTCTCTCTCA
431	BIIB-12-919_VH アミノ酸配列	QVQLVQSAGAEVVKPGASVKVSKASGYTFTSYGMHWVRQAPQGQLEWMGIINPSGGSTSYAQKFGQGRVTMTTRDTSSTVYMEKLSLRSDTAVYYCARFANAVGRVADYWGQGLTVTVSS

【 0 8 9 1 】

10

20

30

40

【表 3 3】

432	BIIB-12-919_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTATATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAGTCAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGCTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCTAACATAGCAGTGGCAGACGCTACGCAGACTACTGGGGAC AGGGTACATTGGTCAACCGTCTCCTCA
433	BIIB-12-920_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWSIPYNGNTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARGSGHTTFWQGQTLVTVSS
434	BIIB-12-920_VH 核酸配列	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTCTCTGCAA GGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGATGGATCAGCCCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCACAGACATCCACGAGCAGAGCTTACATGGAGCTGAGGAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCTGGACACACACCATGTTCTGGGGACAGGGTACATTGGTCA CCGTCTCCTCA
435	BIIB-12-921_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGDRGTRAFDPWGQTLVTVSS
436	BIIB-12-921_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCACAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGTAGGAGACAGAGGTACCCGTGCAATTCGACCATGGGACAGGGTA CATTTGGTCACCGTCTCCTCA
437	BIIB-12-922_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARRGRIAGMWGQTLVTVSS
438	BIIB-12-922_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTATATGCATGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACGATAGCAGGCTACCCGTGCAATTCGACCATGGGACAGGGTA CATTTGGTCACCGTCTCCTCA
439	BIIB-12-923_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGAGYLQRAFDIWGQTLVTVSS
440	BIIB-12-923_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTATATGCATGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCCGATATCTACAGAGGCTTCGATATATGGGGTCAGGGTA CAATGGTCACCGTCTCCTCA
441	BIIB-12-924_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSKSERGLNPWGQTLVTVSS
442	BIIB-12-924_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCACAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAAGAGCTCGGAACGAGGTCTCAACCCATGGGACAGGGTACAT TGGTCACCGTCTCCTCA
443	BIIB-12-926_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGRMARGASPDYWGQTLVTVSS
444	BIIB-12-926_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTATATGCATGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCGGACAGTGGCAAGAGGTGCTAGCCAGATTACTGGGACAGG GTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
445	BIIB-12-927_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMSWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGSRKRYIMDVWGQTLVTVSS
446	BIIB-12-927_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAAGCTACTATATGTCATGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGTCCACGAGCAGCTTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCAGGAAGGAAAAGATACTACTACATGGACGTATGGGCAAGG GTACAACTGTACCGTCTCCTCA
447	BIIB-12-928_VH アミノ酸配列	QVQLVEFGVGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGTYLDTWGQTLVTVSS
448	BIIB-12-928_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTTTGGGGTAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCACAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCGGAACATCTTAGACACTTGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCG TCTCCTCA {
449	BIIB-12-929_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYMHWRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTTDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDGQYSRSPDYWGQTLVTVSS

【0892】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

450	BIIB-12-929_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACACAGGACACGTCACGAGCAGCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGACAGGGATCTCAAGGTCAATCGACATATGGGGTCAGGGTACAA TGGTCACCGTCTCCTCA
451	BIIB-12-930_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFPQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVRQKATLLFQHWGGTLVTVSS
452	BIIB-12-930_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACACAGGACACGTCACGAGCAGCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGTACAGAAAAGGCAACATTGTGTTCACACTGGGGACAGGGTA CATTTGGTCACCGTCTCCTCA
453	BIIB-12-931_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIMSWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFPQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDPVQYEGPYYYMDVWVGKGTITVTVSS
454	BIIB-12-931_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACACAGGACACGTCACGAGCAGCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCGGTGCAGGATACGGGCCCTACTACTACTACATGAGCTAT GGGGCAAGGGTACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
455	BIIB-12-932_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGYRGASAFDIWGQGTMTVTVSS
456	BIIB-12-932_VH アミノ酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTCAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGATACAGAGGGGCCCTCAGCTTTCGACATATGGGGTCAGGGTA CAATGGTCACCGTCTCCTCA
457	BIIB-12-933_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPRFTGTAYWGQGTITVTVSS
458	BIIB-12-933_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTCAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCTGGAGTACAGCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTACCGTCTCCTCA
459	BIIB-12-934_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESGHSYGMQVWGQGTITVTVSS
460	BIIB-12-934_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTCAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCTGGAGTACAGCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTACCGTCTCCTCA
461	BIIB-12-935_VH アミノ酸配列	QVQLVESGGGVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELEIGHYGMQVWGQGTITVTVSS
462	BIIB-12-935_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCTCAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCTGGAATATGGGCATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTACCGTCTCCTCA
463	BIIB-12-936_VH アミノ酸配列	EVQLLESQGGVLPQGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSQRVAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGWYEAYGMDVWGQGTITVTVSS
464	BIIB-12-936_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGAAGGGCTGG AGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGCTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCGAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGACGCTGGATGATACGAGGATACGGAATGGACGTATGGGGCCAGG GAACAACTGTACCGTCTCCTCA
465	BIIB-12-937_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFPQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARPTRLRSYGMQVWGQGTITVTVSS
466	BIIB-12-937_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACACAGGACACGTCACGAGCAGCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGACCTACTAGGATGTTAAGGAGCTACGGAATGGACGTATGGGGCCAGG GAACAACTGTACCGTCTCCTCA
467	BIIB-12- 1288_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIMHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFPQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGGANDYGSSRWYFDLWGRGLTVTVSS

【0893】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

468	BIIB-12- 1288_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTGCTAACGACTACGGCAGCAGCCGATGGTGTACTTCG ACTTATGGGGGAGAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
469	BIIB-12- 1289_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSSGGSTSYAQKFGQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGPPRTYATGSHNWFDFWGQGLTVTVSS
470	BIIB-12- 1289_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCGCTAGAACCTACGCAACCGGAAGCCACAATGGTTCGACC CCTGGGGACAGGTACATTGGTCACCGTCTCCTCA
471	BIIB-12- 1290_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSSGGSTSYAQKFGQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCAREGGRYVRGMDVWGQGTITVTVSS
472	BIIB-12- 1290_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTGGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGAGGAAGATACGTGAGAGGAATGGACGTATGGGGCCAGGGAA CAACTGTACCGTCTCCTCA
473	BIIB-12- 1291_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSSGGSTSYAQKFGQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARSRMNVGYFDLWGRGTLTVTVSS
474	BIIB-12- 1291_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGAAGATGTGGGTAGGCTACTTCGACCTATGGGGGAGAGGTA CCTTGGTCACCGTCTCCTCA
475	BIIB-12- 1292_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHVVRQAPGQGLEWMGIINPSSGGSTSYAQKFGQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARDPERRQSSGFYDWGQGLTVTVSS
476	BIIB-12- 1292_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCAGGAAGAAGGCAAGTTCGATTTCGATTATGGGGGACAGG GTACATTTGGTCACCGTCTCCTCA
477	BIIB-12- 1293_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSSGGSTSYAQKFGQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGSGGKHRGLDVWGQGTMTVTVSS
478	BIIB-12- 1293_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCTCTGGAGGCAACACAGAGGTCTAGACGTATGGGGTCAGGGTA CAATGGTCACCGTCTCCTCA
479	BIIB-12- 1294_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSSGGSTSYAQKFGQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGTRSSRDMVWGQGTITVTVSS
480	BIIB-12- 1294_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCACTAGATCCAGCAGAGACATGGATGTGTGGGGCCAGGGAACAA CTGTACCGTCTCCTCA
481	BIIB-12- 1295_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYMHVVRQAPGQGLEWMGIINPSSGGSTSYAQKFGQGRV TMDRTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARVGATTKIGIYGMVDVWGQGTITVTVSS
482	BIIB-12- 1295_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACACGTCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTTGGAGGAGCCACCACAGGAAATCGGATACGGAATGACGTAT GGGGCCAGGGAACAACGTGTACCGTCTCCTCA
483	BIIB-12- 1296_VH アミノ酸 配列	EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYAMSVMVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPPIHYLYWYFDLWGRGTLTVTVSS

【0894】

10

20

30

40

50

【表 3 6】

484	BIIB-12- 1296_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACACCTTTAGCACCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGTGG AGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCCTCCTACTACTACTATCTCTGGTACTTCGACCTATGGGGGA GAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
485	BIIB-12- 1297_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCLASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARSGGQTHRRSMDVWGQGTITVTVSS
486	BIIB-12- 1297_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGATCAGGCGGACAAACACAGGAGGTCAATGGACGTATGGGGCCAGG GAACAACGTCTACCGTCTCCTCA
487	BIIB-12- 1298_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCLASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKGGSDRRVGSWGQGTITVTVSS
488	BIIB-12- 1298_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGAGGTTCAGCCGAGAGTGGGAGTGGGACAGGATACATTTGG TCACCGTCTCCTCA
489	BIIB-12- 1299_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCLASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGGSRRAVYVWGQGTITVTVSS
490	BIIB-12- 1299_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGCGGTTCTAGAGGGGCTACGTTTATGGGACAGGATACATTTGG TCACCGTCTCCTCA
491	BIIB-12- 1300_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCLASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGSKYLHAWGQGTITVTVSS
492	BIIB-12- 1300_VH 核酸配列	AGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA GCGTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGTGG GTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC CCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGTTCTAAATACCTCCAGCATGGGACAGGATACATTGGTCAACCT CTCCTCA
493	BIIB-12- 1301_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCLASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARTGNVGRGMPYWGQGTITVTVSS
494	BIIB-12- 1301_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA AGCGTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTGAAACTACGGAAGGGGAATGCCATATGGGACAGGATACAT TGGTCACCGTCTCCTCA
495	BIIB-12- 1302_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKSCASGYTFITNYGISWVRQAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQKLQGRV TMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARARSDWRAFDIWGQGTIMVTVSS
496	BIIB-12- 1302_VH 核酸配列	CAGGTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAA GGCTCTGGTTACACCTTTACCAACTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTG AGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGTTC ACCATGACCCAGACACATCCAGGACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCTGAGATCTGACGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCAAGGGCTAGAAGTACTGGAGAGCCTTCGATATATGGGGTCAAGGTACAA TGGTCACCGTCTCCTCA
497	BIIB-12- 1303_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCLASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARGPTSLFQHWGQGTITVTVSS
498	BIIB-12- 1303_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCA AGCGTCTGGATTACACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAAGAACACGCTGTATCTGCAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCCACTAGTAGTATTTCCAACTACGGGACAGGATACATTTGG TCACCGTCTCCTCA
499	BIIB-12- 1304_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCLASGFTSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCAKGFGRFRFDIWGQGTIMVTVSS

【0895】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

500	BIIB-12- 1304_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGCCTGGAAGTAGGAGTTCGACATATGGGGTCAGGTTACAATGG TCACCGTCTCCTCA
501	BIIB-12- 1305_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGGRWSSDFQHWGQGLTVTVSS
502	BIIB-12- 1305_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGCTAGGCGGAAGATGGAGTTCTGACTTCCAACACTGGGGACAGGGTA CATTTGTCACCGTCTCCTCA
503	BIIB-12- 1306_VH アミノ酸 配列	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFLKLSSVTAADTAVYYCARGAGGSAFWGQGLTVTVSS
504	BIIB-12- 1306_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCCTGTCCCTCACCTGTAC TGCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCACCAGGGAAGG GCCGAGTGGATTGGGTCAATCTATTACAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCCGA GTTACCATATCAGTAGACACGCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCCGCCGAGA CACCAGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGTGCCGAGGATCTGCCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCA CCGCTCTCCTCA
505	BIIB-12- 1307_VH アミノ酸 配列	QVQLQESGPGLVKPSLTSLTCAVSGYSISSGGYYWAWIRQPPGKLEWIGSIYHSGSTYYNPSLKSRV TISVDTSKNQFLKLSSVTAADTAVYYCARGPLPRSRGLAFDIWGQGMVTVSS
506	BIIB-12- 1307_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCGC TGCTCTGGTACTTCCATCAGCAGTGGTGGTACTACTGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGGGC TGGAGTGGATTGGGAGTATCTATCATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCCGAGTC ACCATATCAGTAGACACGCTCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCCGCCGAGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGTCCCTTGCCAAGATCTAGAGGCTTAGCCTTCGATATCTGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
507	BIIB-12- 1308_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSRAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGPRALGTAFDIWGQGMVTVSS
508	BIIB-12- 1308_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTATCCAGAGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACCAAGAGCATTTGGGAACCGCATTCGACATATGGGGTCAGGGTA CAATGGTCACCGTCTCCTCA
509	BIIB-12- 1309_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSRAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGRYTSRYFQHWGQGLTVTVSS
510	BIIB-12- 1309_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGACAGACAGAGCATTTGGGAACCGCATTCGACATATGGGGTCAGGGTA TGCTACCGTCTCCTCA
511	BIIB-12- 1310_VH アミノ酸 配列	EVQLVESGGGLVPPGSLRLSRAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEWVSSISSSSYIYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGGYSSQRYFDLWGRGLTVTVSS
512	BIIB-12- 1310_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGACAGCTAGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGATTGGGCGGATACGGAAGCTCGCAGCGATATTCGACCTATGGGGGA GAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
513	BIIB-12- 1311_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPRSLRLSRAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGRHYWAVWGQGLTVTVSS
514	BIIB-12- 1311_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGACAGACTACTGGGCGTCTGGGGACAGGGTACATTGGTCACCG TCTCCTCA

10

20

30

40

【0896】

50

【表 3 8】

515	BIIB-12- 1312_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGMGHWDYWGQGLTVTVSS
516	BIIB-12- 1312_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGAATGGGACACTGGATTGACTACTGGGACAGGGTACATTGGTCA CCGTCTCCTCA
517	BIIB-12- 1313_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTGWWRVWGQGLTVTVSS
518	BIIB-12- 1313_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGAACCGGCTGGTGGGATACTGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCG TCTCCTCA
519	BIIB-12- 1314_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGTWAGNMGQGLTVTVSS
520	BIIB-12- 1314_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGAAC TAGATGGGACAGGAATGGGGACAGGGTACATTGGTCAACCG TCTCCTCA
521	BIIB-12- 1315_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYVMWVRQAPGQGLEWMGIINPSSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMELSLRSED TAVYYCARGRPSSKRVTYFDYWGQGLTVTVSS
522	BIIB-12- 1315_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGCTGAGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTCTCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCACTACTATATGGTCTGGTCCGACAGGCCCCGGCAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCCAGAGTC ACCATGACCAAGGACACGCTCCACGACACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGGGAAGGCTAGCAGCAAAAGGGTTACATCTTCGACTACTGGGGAC AGGGTACATTGGTACCGTCTCCTCA
523	BIIB-12- 1316_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGQYRAFDIWGQGLMTVTVSS
524	BIIB-12- 1316_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGTCTGGACAGTATAGAGCCTTTGATATTGGGGTACAGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
525	BIIB-12- 1317_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGVGGHDTRWGQGLTVTVSS
526	BIIB-12- 1317_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGCGTAGGAGGACACGACACAGATGGGGACAGGGTACATTGGTCA CCGTCTCCTCA
527	BIIB-12- 1318_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARKGDYRSGYSGRAFGIWGQGLMTVTVSS
528	BIIB-12- 1318_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAAAGGAGACTACAGGAGCGGAAGCTACTCCGGAAGAGCCTTCGGTA TATGGGGTACGGGTACAATGGTCAACGCTCTCCTCA
529	BIIB-12- 1319_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTGYHRSVYYWGQGLTVTVSS
530	BIIB-12- 1319_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAACTGGATACACAGAAGTGTACTATTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

【0897】

【表 3 9】

531	BIIB-12- 1322_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARSRQRHRGDWYFDLWGRGLTVTVSS
532	BIIB-12- 1322_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACTGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCTAGATCAAGACAAAGACACAGAGGTGATTGGTACTTCGATTTATGGGGGA GAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
533	BIIB-12- 1323_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGRRFRGLDYWGQGLTVTVSS
534	BIIB-12- 1323_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATCCACTGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGCAGAAGATTCCCTAGAGGCTTAGATTACTGGGACAGGGTACAT TGGTCACCGTCTCCTCA
535	BIIB-12- 1324_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARLPRYSKRGLDVGQGTMTVTVSS
536	BIIB-12- 1324_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGACTTCTTAGATACAGCAAAAGAGGCTAGACGTATGGGTGAGGGTA CAATGGTCACCGTCTCCTCA
537	BIIB-12- 1325_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIHWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYMESSLRSEDVAVYYCARGGRYMLDPWGQGLTVTVSS
538	BIIB-12- 1325_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTATATGGTCTGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGGACAGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGGTAGATATATGTTAGACCCATGGGGACAGGGTACATTGGTCA CCGTCTCCTCA
539	BIIB-12- 1326_VH アミノ酸 配列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGSTYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGPLYRRYGYGMDVWGQGTTVTVSS
540	BIIB-12- 1326_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGTCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCTGG AGTGGGTCTCAACCATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCGGTTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGGGGCGGTGTGACCGCAGATACGGCTACGGTATGGACGTTTGGGGCC AGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
541	BIIB-12- 1327_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGRLARGGGYGMVWGQGTTVTVSS
542	BIIB-12- 1327_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAAGTTAGGATTGGCAAGAGGAGTGCATACGGAATGGAGTATGGGGCC AGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
543	BIIB-12- 1328_VH アミノ酸 配列	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWIROPKGLIEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDPAYYSGHDIYYGYMDVWGQGTTVTVSS
544	BIIB-12- 1328_VH 核酸配列	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTACCTGCAC TGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTAGTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTCA GTACCATATCCGTAGACAGCTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAGAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGAGAC CACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATCCCGCTTACTACTCAGGTACAGACTATTACTATTATGGAA TGGATGTATGGGGCCAGGGAACAACCTGTCACCGTCTCCTCA
545	BIIB-12- 1329_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGAGSRFQHWGQGLTVTVSS
546	BIIB-12- 1329_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGGAGTGTGGATCAAGGTACTTCCAACACTGGGACAGGGTACAT TGGTCACCGTCTCCTCA

【0898】

10

20

30

40

50

【表 40】

547	BIIB-12- 1330_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGSARWINIWGQGTITVTVSS
548	BIIB-12- 1330_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCGTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACAACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTAATACTGCGCCAAGGAGGTCTGCAAGATGGATCAACATATGGGGTCAGGGGAACAACCTG TCACCGTCTCCTCA
549	BIIB-12- 1331_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKVP HRRGHDYWGQGTITVTVSS
550	BIIB-12- 1331_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCGTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACAACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTAATACTGCGCCAAGGTACCTCACCACAGAGTCAAGATTACTGGGGACAGGGTACATTGG TCACCGTCTCCTCA
551	BIIB-12-1332 VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIMSWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARLGRKSRVFDIWGQGTMTVTVSS
552	BIIB-12- 1332_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGTCATGGGTGCCAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGACACGTCACGAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGACTCTGAGGACAC GGCGGTGTAATACTGCGCCAGATTGGGAAGGAATCAAGGCTATTCGACATATGGGGTCAGGGTACAA TGGTCACCGTCTCCTCA
553	BIIB-12- 1333_VH アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYIMSWVRQAPGQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGRV TMTRDTSTSTVYME LSSLRSED TAVYYCARVSRRDYPLAFDIWGQGTMTVTVSS
554	BIIB-12- 1333_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAA GGCATCTGGATACACCTTCACAGCTACTATATGTCATGGGTGCCAGGCCCTGGACAAGGGCTTG AGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAGTC ACCATGACCAGGACACGTCACGAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGACTCTGAGGACAC GGCGGTGTAATACTGCGCTAGAGTATCTAGAAGGAGTACCCATAGCCTTCGATATCTGGGGTCAGG GTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
555	BIIB-12- 1334_VH アミノ酸 配列	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKLEWVAVISYDGSNKYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARVPRKQTHVDYWGQGTITVTVSS
556	BIIB-12- 1334_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCGTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGCGTGG AGTGGGTGGCAGTTATATCGTATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACAACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTAATACTGCGCCAGAGTCCCTAGAAAGCAAACTGGTCACGTGGACTACTGGGACAGGGTA CATTGGTCACCGTCTCCTCA
クラス VI 抗体 - VH 配列		
557	BIIB-12-894_VH アミノ酸配列	QLQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWRQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAREGAHSMAGLDVWGQGTMTVTVSS
558	BIIB-12-894_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCCTGGTGGTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGA GTACCATATCCGTAGACAGTCCAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGA CACGGCGGTGTAATACTGCGCCAGAGAGGAGCTCACAGCAGTATGGCAGGGCTAGACGTATGGGGTC AGGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
559	BIIB-12-925_VH アミノ酸配列	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRF TISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGP RYYWYSWYFDLWGRGTLTVTVSS
560	BIIB-12-925_VH 核酸配列	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGC AGCCTCTGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGCGTGG AGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGTTTC ACCATCTCCAGAGACAATCCAGAACAACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACAC GGCGGTGTAATACTGCGCCAGGGCCAGATATACTGGTACAGCTGGTACTTCGACCTATGGGGGA GAGGTACCTTGGTCACCGTCTCCTCA
561	BIIB-12- 1320_VH アミノ酸 配列	QLQLQESGPGLVKPKSETLSLTCTVSGGSISSSSYYWGWRQPPGKLEWIGSIYYSGSTYYNPSLKSR VTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGSLLVREHYYYMDVWGKGTITVTVS
562	BIIB-12- 1320_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCTGGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCAC TGTCCTGGTGGTCCATCAGCAGTAGTAGTTACTACTGGGGCTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAAGG GGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGA GTACCATATCCGTAGACAGTCCAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCGACAGA CACGGCGGTGTAATACTGCGCCAGAGGCTCTGGATTGCTAGTCCGAGAGCACTACTACTACATGG ACGTATGGGCAAGGTTACAATGTCACCGTCTCCTCA

【0899】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

563	BIIB-12-1321_VH アミノ酸配列	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTSSSYAISWVRQAPGGLEWMGGIIPFIFTANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARTPDTSATDWGQGLTVTVSS
564	BIIB-12-1321_VH 核酸配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCTCGGTGAAGGTCTCTCGCAAGGCTTCTGGAGGACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGATCATCCCTATCTTTGGTACAGCAAACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCAAGATTACCGCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCTGAGATCTGAGGACACGGCGGTGTACTACTGCCGAGAACTCTGACACAAGCTCTGCTACCGATTGGGACAGGGTACATTTGTCACCGTCTCCTCA
クラス V 抗体 - VL 配列		
565	BIIB-12-891_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQYFNPFTFGGGTKVEIK
566	BIIB-12-891_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCTAGTGGCAGCGGTCTGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGACAGTACTTCAACCCCTTCACTTTTGGCGGAGGACCAAGTTGAGATCAAA
567	BIIB-12-892_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRNLNPLTFGGGTKEIK
568	BIIB-12-892_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATTTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAGACTCAACCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
569	BIIB-12-893_VL アミノ酸配列	DIQLTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAAPFTFGGGTKVEIK
570	BIIB-12-893_VL 核酸配列	GACATCCAGTGCAGCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTCAGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCGCCGCTTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
571	BIIB-12-895_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAASSFTFGGGTKVEIK
572	BIIB-12-895_VL 核酸配列	GACATCCAGTGCAGCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTCAGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCAATCCAGTTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
573	BIIB-12-896_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISSWLAWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQAANSFTFGGGTKVEIK
574	BIIB-12-896_VL 核酸配列	GACATCCAGTGCAGCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTCAGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGCAATTCCTTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
575	BIIB-12-897_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLSPGERATLSRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQDGNYPYTFGGGTKEIK
576	BIIB-12-897_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAAGCTCCTCATCTATGTTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTGCAAGTTTATTACTGTCAGCAGGACGCGAAACTACCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
577	BIIB-12-898_VL アミノ酸配列	DIQLTQSPSTLSASVGRVTITCRASQAISSWLAWYQKPGKAPKLLIYDASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQVNRFPFTFGGGTKVEIK
578	BIIB-12-898_VL 核酸配列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGGGTATTAGTAGCTGGTGGGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGCCCTCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAACTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGATGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGTCATCGCTTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
579	BIIB-12-899_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVYYCQSYTLPTFGGGTKVEIK
580	BIIB-12-899_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCTCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCTAGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTACTGTGACAGTCTTACACCTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA
581	BIIB-12-900_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSWLAWYQKPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDFFATYYCQYRSYPTFGGGTKVEIK
582	BIIB-12-900_VL 核酸配列	GACATCCAGTGCAGCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCCGGCGAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTGGGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGCCTCCAGTTTGGAAGTGGGGTCCCATCAAGTTTCAGCGGAGTGGATCTGGGACAGAACTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGATGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGTACCGAGCTACCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGTTGAGATCAAA

【 0 9 0 0 】

10

20

30

40

50

【表 4 2】

583	BIIB-12-901_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSANFPFTFGGGTKVEIK
584	BIIB-12-901_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGTC CGCAATTTCCCTTTCACCTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
585	BIIB-12-902_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPDLSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVDPDRF SGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQSFSTPFTFGGGTKVEIK
586	BIIB-12-902_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCACTG CAAGTCCAGCCAGAGTGTATTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGTCCTGACCGATTTC AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGAGGCTGAAGATGTGGCAGT TTATTACTGTACAGCAGTCTTCCACTCTTTCACCTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
587	BIIB-12-903_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRANWPTFGGGTKVEIK
588	BIIB-12-903_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGAG AGCCAACCTGGCTCCTACTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
589	BIIB-12-904_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQAFNWPPTFGGGTKVEIK
590	BIIB-12-904_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGTTGTCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGGC CTTCACTGGCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
591	BIIB-12-905_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGRFPPTFGGGTKVEIK
592	BIIB-12-905_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACGCGAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGGAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGTTGTCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCA GTACGGACGCTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
593	BIIB-12-906_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQSDWPPTFGGGTKVEIK
594	BIIB-12-906_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGTTGTCATCCACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGTC CTCCGACTGGCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
595	BIIB-12-907_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPSLPVTGEPASISCRSSQSLSYNGYLDWYQKPGQSPQLLIYLSNRASGVDPDRFS SGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVYYCMQRLGLPPTFGGGTKVEIK
596	BIIB-12-907_VL 核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCTGACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTG CAGGCTAGTCAGAGCTCCTGTATAGTAATGGATACAACTATTGGATTGGTACCTGACAGAGCCAG GGCAGTCTCCAGCTCCTGATCTATTGGGTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACT GGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGGTTTA TTACTGCATGCAGAGACTCGGCTCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
597	BIIB-12-908_VL アミノ酸配列	DIQLTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISSYLAWYQQKPGKAPKLLIYGAASSLQSGVPSRFS TDFTLTISLQPEDFATYYCQGSLLPFTFGGGTKVEIK
598	BIIB-12-908_VL 核酸配列	GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGCTATTAGCAGCTGGTGGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGTTGTCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGGGCGAGTGGATCTGGG ACAGATTTCATCTCACCATCAGCAGCTGACGCTGAAGATTTTGAACCTTATTACTGTACAGCAGGG ATCCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
599	BIIB-12-909_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQLSDWPPTFGGGTKVEIK
600	BIIB-12-909_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGCT CAGTGACTGGCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
601	BIIB-12-910_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVITTCRASQISSLNLYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFS TDFTLTISLQPEDFATYYCQQLSHTPFTFGGGTKVEIK
602	BIIB-12-910_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCAAGTCAGAGCTTAGCAGCTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGTTGTCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGGGCGAGTGGATCTGGG ACAGATTTCATCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGAACCTTACTACTGTACAGAACT ATCCACACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
603	BIIB-12-911_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNFPITFGGGTKVEIK

【0901】

10

20

30

40

50

【表 4 3】

604	BIIB-12-911_VL 核酸配列	GAAATGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGAG AAGTAACCTCCCTATCATTCTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
605	BIIB-12-912_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFHNFPPTFGGGTKVEIK
606	BIIB-12-912_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGTT CCACAATTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
607	BIIB-12-913_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQYAPYPLTFGGGTKEIK
608	BIIB-12-913_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGTA CGCCCCCTACCTCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
609	BIIB-12-914_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGYNPLTFGGGTKEIK
610	BIIB-12-914_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGATCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAAGG ATACAACACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
611	BIIB-12-915_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNSNGYNLDWYLQKPGQSPQLLIYASNRASGVPRDRFS SGSGCTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQARQRPWTFGGGTKVEIK
612	BIIB-12-915_VL 核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCATCTCCTGCCGTACCCCTGGAGAGCCGCGCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAGAGCTCCTGCATAGTAATGATACAACTATTGTGATTGGTACCTGCAGAACCCAG GGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGGCTTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGCAGAGTTCACT GGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTCACTGAAATCAGCAGTGGAGGCTGAGGATGTGGGGTTTA TTACTGCATGCAGGCAAGACAGCCCTTGCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
613	BIIB-12-916_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIFPPTFGGGTKVEIK
614	BIIB-12-916_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGATCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAACT AGCCATCACTCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
615	BIIB-12-917_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFHNFPPTFGGGTKVEIK
616	BIIB-12-917_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGCT CTTCAATCACCTCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
617	BIIB-12-918_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQIFSLPITFGGGTKVEIK
618	BIIB-12-918_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGATCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGATATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAACT ATTCACTCTCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
619	BIIB-12-919_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQVSSYPTFGGGTKVEIK
620	BIIB-12-919_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGATCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTGGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATAAAGCCTCCAGTTTGAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGG ACAGAAATCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGATGATTTTGCAGTTTATTACTGTCCAGCAGGT CAGCAGTTACCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
621	BIIB-12-920_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQANAYPPTFGGGTKVEI
622	BIIB-12-920_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATAGCGCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTACAGCAGC CAATGCCTACCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
623	BIIB-12-921_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISRWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNVFLTFGGGTKEIK

【0902】

10

20

30

40

50

【表 4 4】

624	BIIB-12-921_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGGTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGCAGGG AAATGTCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
625	BIIB-12-922_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLHNSNGVNYLDWYLPKPGQSPLLIIYLGSNRASGVPDRFS SGSGGTDFTLTKISRVEAEDVGVYCMQALQTPITFGGGTKVEIK
626	BIIB-12-922_VL 核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAGAGCCTCCCTGCATAGTAATGGATACAACATATTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAG GGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTGGGTCTTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACT GGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTA TTACTGCATGCAGGCATACAGACTCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
627	BIIB-12-923_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVITCRASQSISSNLAWYQQKPKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSG TEFTLTISSLQPDDEFATYYCQQFKSLSTFTFGGGTKVEIK
628	BIIB-12-923_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATAAGCCCTCCAGTTTGGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGAAATCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAACTTATTACTGCCAGCAGTT CAAAAGTCTCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
629	BIIB-12-924_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQSISSNLAWYQQKPKAPKLLIYAASLSQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNSFPLTFGGGTKEIK
630	BIIB-12-924_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACTCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGCAGGG AAATTCCTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
631	BIIB-12-926_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQHSFWPPTFGGGTKVEIK
632	BIIB-12-926_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTCAGCAGCA CTCCTTCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
633	BIIB-12-927_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQFNLWPTFGGGTKVEIK
634	BIIB-12-927_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTCAGCAGTT CAATCTCTGGCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
635	BIIB-12-928_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLSSPGERATLSRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASSRATGIPDRFSGSGSG GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYVRFPLTFGGGTKEIK
636	BIIB-12-928_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACGAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGGAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGCAGAGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCACTGTATTACTGTCAGCA GTACGTACGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
637	BIIB-12-929_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKYNLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYFSLPPTFGGGTKVEIK
638	BIIB-12-929_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTG CAAGTCCAGCCAGAGTGTATTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCCTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGT TTATTACTGTCAGCAGTACTTCACTCTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
639	BIIB-12-930_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKYNLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQYFSLPPTFGGGTKVEIK
640	BIIB-12-930_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTG CAAGTCCAGCCAGAGTGTATTATCAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGT TTATTACTGTCAGCAGTACTTCTCTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
641	BIIB-12-931_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLIIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQAAYWPTFGGGTKVEIK
642	BIIB-12-931_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTCAGCAGGC CGCTACTGGCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
643	BIIB-12-932_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSNLAWYQQKPKAPKLLIYAASLSQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSHSAPTFTFGGGTKVEIK

【0903】

10

20

30

40

50

【表 4 5】

644	BIIB-12-932_VL アミノ酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGCATAGCAGCTATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCACTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTGAGCAAG CCACAGTGCCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
645	BIIB-12-933_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLNLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYRSRPITFGGGTKVEIK
646	BIIB-12-933_VL 核酸配列	GAAATTTGTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAAGTATTACTGTGAGCA GTACTCCCGCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
647	BIIB-12-934_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQFNDHPITFGGGTKVEIK
648	BIIB-12-934_VL 核酸配列	GAAATAGTGTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTGAGCAGTT CAATGACCACCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
649	BIIB-12-935_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLNLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYSSSPITFGGGTKVEIK
650	BIIB-12-935_VL 核酸配列	GAAATTTGTGTTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGCTTCTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAAGTATTACTGTGAGCA GTACTCCAGTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
651	BIIB-12-936_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQSHNLPPTFGGGTKVEIK
652	BIIB-12-936_VL 核酸配列	GAAATAGTGTGACGCGAGTCTCCAGGCACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAAGTTTATTACTGTGAGCAGTC CCACAATCTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
653	BIIB-12-937_VL アミノ酸配列	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISICRASSQLLHSGNYLYLDWYLOKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRF SGSGSGTDFTLTKISRVEAEDVGVIYCMQERQPLTPTFGGGTKVEIK
654	BIIB-12-937_VL 核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTG CAGGTCTAGTCAGAGCTCCTGCATAGTAATGATACAACATATTGGATTGGTACCTCAGAGCCAG GGCAGTCTCCAGCTCCTGATCTATTGGGTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACT GGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGTTTA TTACTGCATGCAGGAAAGACAACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
655	BIIB-12- 1288_VL アミノ酸 配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRF SGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQSFNTPTFGGGTKVEIK
656	BIIB-12- 1288_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGCGAGAGGGCCACCATCAACTG CAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAATACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGTCCCTGACCGATTTC AGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGT TTATTACTGTGAGCAGTCTTCAACACTCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
657	BIIB-12- 1289_VL アミノ酸 配列	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVDPDRF SGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQYASPTFGGGTKVEIK
658	BIIB-12- 1289_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGCGAGAGGGCCACCATCAACTG CAAGTCCAGCCAGAGTGTTTATACAGCTCCAACAATAAGAATACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCTCCTAAGCTGCTCATTTACTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGTCCCTGACCGATTTC AGTGGCAGCGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGT TTATTACTGTGAGCAGTACTACGCTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
659	BIIB-12- 1290_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITTCRASQGISWLAHYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQGFSPTFGGGTKVEIK
660	BIIB-12- 1290_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGATATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTCCCATCAAGGTTACGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTGAGCAGGG ATTAGTTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
661	BIIB-12- 1291_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQLNLPITFGGGTKVEIK

【0904】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

662	BIIB-12- 1291_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAG ACTCAATCTCCCTCTCCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
663	BIIB-12- 1292_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQLNFPFTFGGGTKVEIK
664	BIIB-12- 1292_VL 核酸配列	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGATTCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAG ACTCAATTTCCCTTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
665	BIIB-12- 1293_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQANI FPF TFGGGTKVEIK
666	BIIB-12- 1293_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTCAGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAG AAATATCTTCCCTTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
667	BIIB-12- 1294_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESQVPSRFSGSGSG TEFTLTISLQPDFAVYYCQQVNTFPFTFGGGTKVEIK
668	BIIB-12- 1294_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTCAGCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATAAGCCTCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCAGTCTCACCATCAGCAGCCTGAGCCTGATGATTTTGCAGTTTATTACTGCCAGCAGGT CAATACCTTCCCTTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
669	BIIB-12- 1295_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQAISLPITFGGGTKVEIK
670	BIIB-12- 1295_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAATTTCCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGGC AATCAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
671	BIIB-12- 1296_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSNRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGGGTKVEIK
672	BIIB-12- 1296_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACGAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCA GTACCGCAGACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
673	BIIB-12- 1297_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQGNWPF TFGGGTKVEIK
674	BIIB-12- 1297_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGG CAACAATTGGCTCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
675	BIIB-12- 1298_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFATYYCQQTNSLPITFGGGTKVEIK
676	BIIB-12- 1298_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGAG AAATAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAA
677	BIIB-12- 1299_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQLNFPITFGGGTKVEIK

【0905】

10

20

30

40

50

【表 47】

678	BIIB-12- 1299_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGCT CAATAATTTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
679	BIIB-12- 1300_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTVITCRASQGISWLAHYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTITISLQPEDFATYYCQQAASSFPPTFGGGTKVEIK
680	BIIB-12- 1300_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGCCAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTATAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGGTTCAAGGTCAGCGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGC ATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
681	BIIB-12- 1301_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSG TDFLTITISLQPEDFAVYYCQSSWPPTFGGGTKVEIK
682	BIIB-12- 1301_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGCTGCATCCAAAGGGCCACTGGCATCCAGCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGTC CAGTTCCTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
683	BIIB-12- 1302_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTITISLQSEDFAVYYCQVNNPLTFGGGTKEIK
684	BIIB-12- 1302_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGCT CAATAATCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
685	BIIB-12- 1303_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLAHYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTITISLQPEDFATYYCQQAAYSLPITFGGGTKVEIK
686	BIIB-12- 1303_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGC ATACAGTCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
687	BIIB-12- 1304_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TEFTLTITISLQSEDFAVYYCQQAANVPLTFGGGTKEIK
688	BIIB-12- 1304_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGC CAATGTCTTCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
689	BIIB-12- 1305_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFLTITISLQPEDFAVYYCQQAANVPLTFGGGTKEIK
690	BIIB-12- 1305_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAGCT CCCCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
691	BIIB-12- 1306_VL アミノ酸 配列	DIVMTQSPDLSAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAHYQQKPGQAPKLLIYNASTRESGVPRDF SGSGSGTDFLTITISLQAEADVYYCQSVNPLTFGGGTKEIK
692	BIIB-12- 1306_VL 核酸配列	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTG CAAGTCCAGCCAGAGTGTATTATACAGCTCCAACAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAAC CAGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTACTTGGGATCTACCCGGGAATCCGGGTCCCTGACCGATTC AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGGCTGAAGATGTGGCAGT TTATTACTGTGACGAGTCCGTCAACACTCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
693	BIIB-12- 1307_VL アミノ酸 配列	DIQLTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSFLNHYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTITISLQPEDFATYYCQQTYSYPLTFGGGTKEIK
694	BIIB-12- 1307_VL 核酸配列	GACATCCAGTGACCCAGTCTCCATCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGCATTAGCAGCTTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTGACGAAAC ATACAGTACTCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
695	BIIB-12- 1308_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPGTLSSLPGERATLSCRASQSVSSDYLAHYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GIDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQAAGSFPTFGGGTKVEIK

【0906】

10

20

30

40

50

【表 48】

696	BIIB-12- 1308_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCGACTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCCTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCA GGCCGGAAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
697	BIIB-12- 1309_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITITCRASQGISWLAHYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQANSLPITFGGGTKVEIK
698	BIIB-12- 1309_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGSTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTCAGCAGGC AAATTCCCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
699	BIIB-12- 1310_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSRVLAHYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFAVYYCEQASNPPTFGGGTKVEIK
700	BIIB-12- 1310_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTCAGCAGGC CAGTAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
701	BIIB-12- 1311_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSVLAHYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFAVYYCQASNPPTFGGGTKVEIK
702	BIIB-12- 1311_VL 核酸配列	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGGTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTCAGCAGGC CTCCAATTCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
703	BIIB-12- 1312_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITITCRASQGISWLAHYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQASSFPPTFGGGTKVEIK
704	BIIB-12- 1312_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTCATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGSTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTCAGCAGGC ATCCAGTTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
705	BIIB-12- 1313_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQHNHLPITFGGGTKVEIK
706	BIIB-12- 1313_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTCAGCAGCA CAATCACTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
707	BIIB-12- 1314_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITITCRASQGISWLAHYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQANFPITFGGGTKVEIK
708	BIIB-12- 1314_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGSTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTCAGCAGGC AAATTTCCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
709	BIIB-12- 1315_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQVFNWPPPTFGGGTKVEIK
710	BIIB-12- 1315_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTCAGCAGGT CTTCAATTGGCCTCCTTGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
711	BIIB-12- 1316_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITITCRASQGISWLAHYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQINNFPPTFGGGTKVEIK
712	BIIB-12- 1316_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGTGCCATCAAGSTTCAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCTGAAGATTTTGCAGTTATTACTGTCAGCAGGT AAATAACTTCCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
713	BIIB-12- 1317_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVITITCRASQGISWLAHYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRHSLPPTFGGGTKVEIK

10

20

30

40

【0907】

50

【表 49】

714	BIIB-12- 1317_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTACGACAG ACACAGTCTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
715	BIIB-12- 1318_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRTGI PARFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFAVYYCQQLNWPPTFGGGTKVEIK
716	BIIB-12- 1318_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAAAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTACGACAGCT CAACAATTGGCTCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
717	BIIB-12- 1319_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGI PARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQASNPPTFGGGTKVEIK
718	BIIB-12- 1319_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGAGCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTACGACAGGC CTCCAATTTCCCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
719	BIIB-12- 1322_VL アミノ酸 配列	DIVMTQSPDLSLVGERATINCKSSQSVLYSSNNKYLAWYQQKPGQPPKLLISWASTRESGVPRDF SGSGSGTDFLTLTISLQAEADVAYYCQQSYFTPTFGGGTKVEIK
720	BIIB-12- 1322_VL 核酸配列	ACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAGAGGGCCACCATCAACTGC AAGTCCAGCCAGAGTGTATTATACAGCTCCAACTAAGAATACTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACC AGGACAGCCTCCTAAGCTGCTCATTTCTGGGCATCTACCCGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATTCA GTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTCTACTCTCACCATCAGCAGCCTCAGGCTGAAGATGTGGCAGTT TATTACTGTACGAGTCTCTACTTCACTCTCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
721	BIIB-12- 1323_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSVSASVGRVTITCRASQGISWLAHYQQKPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFATYYCQANIFPTFGGGTKVEIK
722	BIIB-12- 1323_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTACGACAGGC AAATATCTTCCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
723	BIIB-12- 1324_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDSSNRTGI PARFSGSGSG TDFLTLTISLQPEDFAVYYCQQLVSWPTFGGGTKVEIK
724	BIIB-12- 1324_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGATTATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTACGACAGCT CGTCTCTGGCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
725	BIIB-12- 1325_VL アミノ酸 配列	DIQMTQSPSTLSASVGRVTITCRASQISSWLAHYQQKPGKAPKLLIYKASSLESVPSRFSGSGSG TEFTLTISLQPDFAVYYCQSNRYPTFGGGTKVEIK
726	BIIB-12- 1325_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGCCAGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGCCCTAAGC TCCTGATCTATAAAGCCTCAGTTTGAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACAGGGCAGTGGATCTGGG ACAGAATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCACTTTATTACTGCCAGCAGTC CAATCGCTACCTTAGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
727	BIIB-12- 1326_VL アミノ酸 配列	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGI PARFSGSGSG GTDFLTLTISRLEPEDFAVYYCQQAYSSPLTFGGGTKEIK
728	BIIB-12- 1326_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACGAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCACTGTATTACTGTACGCA GGCTACAGTTCCCTTTGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
729	BIIB-12- 1327_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATQYVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGI PARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQYHNFPPTFGGGTKVEIK
730	BIIB-12- 1327_VL 核酸配列 737	GAAATAGTGATGACGAGTCTCCAGCCACCAGTATGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGC TCCTCATCTATGGTGCATCCACAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGAGCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTACGACAGTA CCACAATTTCCCTCTCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
731	BIIB-12- 1328_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGI PARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQQPNYPLTFGGGTKEIK

【0908】

10

20

30

40

50

【表 50】

732	BIIB-12-1328_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGTCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTGTCAGAGCC CAATTCCTACCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
733	BIIB-12-1329_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATKSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYASSTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQVFNWPTFGGGTKVKK
734	BIIB-12-1329_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCAAGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGTCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTGTCAGAGGT CTTCAATTGGCCTCCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTAAGATCAAA
735	BIIB-12-1330_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFAVYYCQQAYSVPTFGGGTKVEI
736	BIIB-12-1330_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGTCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTGTCAGCAAGC ATACAGTGTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
737	BIIB-12-1331_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPAKKSLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFAVYYCQQRVNLPTFGGGTKVVF
738	BIIB-12-1331_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACACAGTCTCCAGCCAAAAAGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTTAGAGCCTGAAGATTTTGCACTTTATTACTGTGTCAGCAGAG AGTCAATCTCCCTATCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGTGTCAAA
739	BIIB-12-1332_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSVSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFAVYYCQVNSFPLTFGGGTKEVF
740	BIIB-12-1332_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTATCAGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG TCGGGCGAGTCAGGTTATAGCAGCTGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGTCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTGTCAGCAGGT AAACAGTTTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGTCAAA
741	BIIB-12-1333_VL アミノ酸配列	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQKPGQAPRLLIYGASSTRATGIPARFSGSGSG TEFTLTISLQSEDFAVYYCQVNTWPTFGGGTKVEIK
742	BIIB-12-1333_VL 核酸配列	GAAATAGTGATGACGCGAGTCTCCAGCCACCCCTGTCTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGTCATCCACCAGGGCCACTGGTATCCAGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGCTGCAGTCTGAAGATTTTGAGTTTATTACTGTGTCAGAGGT CAATACCTGGCTACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
743	BIIB-12-1334_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLHNGYNYLDWYQKPGQSPQLLIYLASNRASGVPDRFS GSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQRIGTPWTFGGGTKEIK
744	BIIB-12-1334_VL 核酸配列	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGCCGGCTCCATCTCCTG CAGGTCAGTCAGAGCTCCTGCATAGTAAATGGATACAATAATTGGATTGGTACCTGCAGAGCCAG GGCAGTCTCCAGCTCCTGATCTATTGGCTTCTAATCGGGCTCCGGGGTCCCTGCAGAGTTCACT GGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTA TTACTGCATGCAGAGAATAGGACTCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
クラス VI 抗体 - VL 配列		
745	BIIB-12-894_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCQASQDISNYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDIAVYYCQDDALPFTFGGGTKVEI
746	BIIB-12-894_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTG CCAGGCGAGTCAGGACATTAGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAAGTGGATCTGGG ACAGATTTTACTTTCACTCAGCAGCTGCAGCTGAAGATTTGCAACATATTACTGTGTCAGCAGGA CGATGCCCTCCCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
747	BIIB-12-925_VL アミノ酸配列	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSYLNWYQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQSGGSPLTFGGGTKEIK
748	BIIB-12-925_VL 核酸配列	GAAATTGTGTGACGCGAGTCTCCAGGCACCCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCAGTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCA GGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGAGTGTATTACTGTGTCAGCA GTCCGGAGGCTCCCTCTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
749	BIIB-12-1320_VL アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISLQPEDFAVYYCQADDTPWTFGGGTKEIK

【0909】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

750	BIIB-12- 1321_VL 核酸配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGCTGCATCTGTAGGAGACAGACTCACCATCCTTG CCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTTAAGC TCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTGAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTCTACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTGCAACTTACTACTGTACAGCAAGC AGACGACACTCCTTGGACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
751	BIIB-12- 1321_VL アミノ酸 配列	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDSSNRATGIPARFSGSGSG TDFLTLTISSELEPEDFAVYYCQQFTNLPYTFGGGTKVEIK
752	BIIB-12- 1321_VL 核酸配列	GAAATTGTGATGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCTG CAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGC TCCTCATCTATGATTTCATCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTGAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCTAGAGCCTGAAGATTTGCAAGTTTATTACTGTACAGAGTT CACCATCTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
756	BIIB-FIX-147a- LC アミノ酸配列 (活性化第 IX 因子 の軽鎖)	YNSGKLEEFVQGNLERECMEKCSFEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSKDDINS YECWCPFGFEGKNCLELDVTCNINKGRCEQFCRNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCPEAVPFCGRVSV SQTSKLTR
757	BIIB-FIX-147a- LC 核酸配列	TATAATTCAGGTAATTTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAATCTAGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTG TAGTTTTGAAGAAGCAGCAGAGTTTGTGAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTGGAAGCAGTATG TTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGAGTTGCAAGGATGACATTAATTC TATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAA GAATGGCAGATGCGAGCAGTTTGTAAAAATAGTGTGATACAAAGTGGTTTGTCTCTGACTGAGG GATATCGACTTGCAGAAAACAGAGTCTGTGAACAGCAGTGCATTTCCATGTGGAAGAGTTTCT GTTTCACAACTCTCAAGCTCACCCGT
758	BIIB-FIX-147a- HC アミノ酸配列 (活性化 FIX の重 鎖) C 末端 (G ₃ S) ₂ リン カー (下線部) およ び BioTag (二重 下線部)	VVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIIVNEKIWVTAACHVETGVKIVVAGEHNIIEETEHEQKR NVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLSYVTPICIDKEYTNIFLKFGSGYVSGWGRVFK GRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQDSSGPHVTEVEGTSFLTGIIS WGEECAMKKGKGIYTKVSRVYNWIKETKLTGGSGGGS ~~LN~~ DI ~~FEA~~ QKIEWH
759	BIIB-FIX-147a- HC 核酸配列 (活性化 FIX の重 鎖) C 末端 (G ₃ S) ₂ リン カー (下線部) およ び BioTag (二重 下線部)	GTGTTGGTGGAGAAGATGCCAAACAGGTCAATTCCTTGGCAGGTTGTTTGAATGGTAAAGTTGA TGCATTTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAACCTGCTGCCACTGTGTTGAACTG GTGTTAAATTTACAGTTTGTGCGAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGA AATGTGATTCGAATTAATTCCTCACCACAACCTACAATGCAGCTATTAAATAGTACAACCATGACATTGC CCTTCTGGAACCTGGAGCAACCCCTAGTGTCTAAACAGCTACGTTACACCTATTGCAATTGCTGACAAG AATACAGCAACATCTCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAAGAGTCTTCCACAAA GGGAGATCAGCTTTAGTTCTTCAGTACCTTAGAGTTCACCTTGTGACCGAGCCACATGCTCTCCGATC TACAAAGTTCAACATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTTCCATGAAGGAGGTAGAGATTCTATGTC AAGGAGATAGTGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGAAGGAGGACGATTCTTAACTGGAATTAATAGC TGGGGTGAAGAGTGTGCAATGAAAGGCAATATGGAATATATACCAAGGTGTCCCGGTATGTCAACTG GATTAAAGAAAAACAAAGCTCACTGGAGGAGGATCCGAGGAGGATCCTTGAACGCATTTTGAAG <u>CGCAAAAAATGAATGGCAT</u>
760	BIIB-FIX-148 アミノ酸配列 FIX の活性化を防 止する Arg から Ala 変異 (囲んだ部 分)、および C 末端 (G ₃ S) ₂ リンカー (下線部) および BioTag (二重下 線部) を含む活性化 不能型第 IX 因子構 築物	MQRVNMMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHNANKILNRPKRYNSGKLEEFVQGNLERECMEK CSFEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNGGSKDDINSYECWCPFGFEGKNCLELDVTCN INKGRCEQFCRNSADNKVVCSCTEGYRLAENQKSCPEAVPFCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVEDVYNS TEAETILDNITQSTQSFNDFTA ~~V~~ VVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIIVNEKIWVTAACHVETG VKITVVAGEHNIIEETEHEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLSYVTPICIDKE YTNIFLKFGSGYVSGWGRVFKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNMFCAGFHEGGRDSCQ GDSGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKKGKGIYTKVSRVYNWIKETKLTGGSGGGS ~~LN~~ DI ~~FEA~~ <u>QKIEWH</u>
761	BIIB-FIX-148 核酸配列 FX の活性化を防 止する Arg から Ala 変異 (囲んだ部 分)、および C 末端 (G ₃ S) ₂ リンカー (下線部) および	TATAATTCAGGTAATTTGGAAGAGTTTGTTCAGGGAATCTAGAGAGAGAATGTATGGAAGAAAAGTG TAGTTTTGAAGAAGCAGCAGAGTTTGTGAAACACTGAAAGAACAACTGAATTTGGAAGCAGTATG TTGATGGAGATCAGTGTGAGTCCAATCCATGTTTAAATGGCGGAGTTGCAAGGATGACATTAATTC TATGAATGTTGGTGTCCCTTTGGATTGAAGGAAAGAACTGTGAATTAGATGTAACATGTAACATTAA GAATGGCAGATGCGAGCAGTTTGTAAAAATAGTGTGATAACAAGTGGTTTGTCTCTGACTGAGG GATATCGACTTGCAGAAAACAGAGTCTGTGAACAGCAGTGCATTTCCATGTGGAAGAGTTTCT GTTTCACAACTCTAAGCTCACCCGTGCTGAGACTGTTTTCCTGATGTGGACTATGTAATTTCTAC TGAAGCTGAAACCATTTTGGATAACATCACTCAAAGCACCAATCATTAACTGACTTCACT ~~GC~~ AGTTG TTGGTGGAGAAGATGCCAAACAGGTCAATTCCTTGGCAGGTTGTTTGAATGGTAAAGTTGATGCA TTCTGTGGAGGCTCTATCGTTAATGAAAAATGGATTGTAACCTGCTGCCACTGTGTTGAAACTGGTGT TAAATTCAGTTTGTGCGAGGTGAACATAATATTGAGGAGACAGAACATACAGAGCAAAAGCGAAATG

【0910】

10

20

30

40

50

【表 5 2】

	BioTag (二重下線部)を含む活性化不能型第 x 因子構築物	TGATTCTGAATTATTCTCTCACCACAACTACAATGCAGCTATTAATAAGTACAACCATGACATTGCCCTTCTGGAACCTGGACGAAACCTTAGTGCTAAACAGCTACGTTACACCTATTTCGATTGCTGACAAGGAATACAGAACATCTTCTCAAATTTGGATCTGGCTATGTAAGTGGCTGGGGAGAGTCTTCCACAAAGGGAATCAGCTTTAGTTCTTCTAGTACCTTAGAGTTCCACTTGTGACCGAGCCACATGCTTCGATCTACAAGTTCCACCATCTATAACAACATGTTCTGTGCTGGCTCCATGAAGGAGGTAGAGATTGATGTCGAAGGAGATAGTGGGGGACCCCATGTTACTGAAGTGAAGGGACCACTTCTTAAGTGAATATTAGCTGGGTGAAGAGTGTCAATGAAAGGCAAATATGGAATATATACCAAGGTGTCCCGGTATGTCAACTGGATTAAAGAAAAACAAAGCTCACTGGAGGAGGATCCGGAGGAGGATCCTTCAACCACATTTTGAAGCGCAAAAAATTGAATGGCAT
762	BIIB-FX-015 アミノ酸配列	ANSFLEEMKKGHLERECMEETCSYEEAREVFEDSDKTNEFWNKYKDGQDQETSPCQNGKCKDGLGEYTCTCLEGFEGKNCELEFTRKLCSLDNGDCDQFCHEEQNSVVCSCARGYTLADNGKACIPTGPYPCGKQTLERRRRSVAQATSSSGEAPDSITWKPYDAADLDPTENPFDDLDFNGTQPERGDNNTAIVGGQECKDGECPWQALLINEENEGFCGGTILSEFYILTAACHLYQAKRFKVRVGRNTEQEEGGEAVHEVEVVIKHNRFKETYDFDIAVLRLKTPITFRMNVAPACLPERDWAESTLMTQKQTPGVSGFGRTHEKGRQSTRKMLVVPYVDRNSCKLSSSFIITQNMFCAGYDTKQEDACQDGGPHVTRFKDTYFVTGIVSWGEGCARCKGYGIYTKVTAFLKWIDRSMKTRGLPKAKSHAPEVITSSPLKGGSGGSLNDIFEAOKIEWH FXの活性化を防止する Arg から Ala 変異(囲んだ部分)、および C 末端(G₃S)₂ リンカー(下線部)および BioTag (二重下線部)を含む活性化不能型第 x 因子構築物
763	BIIB-FX-015 核酸配列	GCCAATTCCTTTCTTGAAGAGATGAAGAAAGGACACCTCGAAAGAGAGTGCATGGAAGAGACCTGCTCATACGAAGAGGCGCGAGGTCTTTGAGGACAGCGACAAGACGAATGAATCTGGAATAAATACAAAGATGGCGACCAAGTGTAGACCACTCTTGCAGAACAGGGCAAATGTAAAGACAGCCCTCGGGGAATACACCTGCACCTGTTTAGAAGGATTCGAAGGCAAAACTGTGAATTATTCACACGGAAGCTCTGCAGCCTGGACAACGGGACTGTGACCACTTCTGCCACGAGGAACAGAACTCTGTGTGTGCTCCTGCGCCCGGGGTACACCCTGGCTGACAACGGCAAGGCTGCATTCCACAGGGCCCTACCCCTGTGGGAAACAGACCTGGAACGCAGGAAGAGGTCACTGGCCCAAGGCCACAGCAGCAGCGGGGAGGCCCTGACAGCATCACATGGAAGCCATATGATGCAGCCGACCTGGACCCACCGAGAACCCTTCGACCTGCTTGACTTCAACCAGACGCAGCCTGAGAGGGGCGACAACAACCTCACCCGCTATCGTGGGAGGCCAGGAATGAAGGACGGGAGTGTCCTGGCAGGCCCTGCTCATCAATGAGGAAAACGAGGGTTCTGTGGTGGAACCATCTGAGCGAGTTCTACATCCTAACCGCAGCCCACTGTCTCTACCAAGCCAAGAGATTCAAGGCTGAGGGTAGGGACCGGAACACGGAGCAGGAGGAGGGCGGTGAGGCGGTGCACGAGGTGGAGGTGGTCATCAAGCACAAACCGTTTCAAAAGGAGACCTATGACTTCGACATCGCCGTGCTCCGGCTCAAGACCCCCATCACCTTCCGCATGAACGTGGCGCCTGCCTGCCTCCCCGAGCGTGACTGGGCCGAGTCCACGCTGATGACGCAAGAACGGGATGTGAGCGGCTTCGGGCGCACCCACGAGAAGGGCCGGCAGTCCACAGGCTCAAGATGCTGGAGGTGCCCTACGTGGACCGCAACAGCTGCAAGCTGTCCAGCAGCTTCATCATCACCCAGAACATGTTCTGTGCCGCTACGACACCAAGCAGGAGGATGCCTGCCAGGGGGACAGCGGGGGCCCGCACGTCAACCCGCTTCAAGGACACCTACTTCGTGACAGGCATCGTCAGCTGGGGAGAGGGCTGTGCCCGTAAGGGGAAGTACGGGATCTACACCAAGGTCACCGCCTTCCTCAAGTGGATCGACAGGTCCATGAAACCAGGGGCTGCCCAAGGCCAAGAGCCATGCCCGGAGGTACATAACGTCTCTCCATTAAGGGAGGAGGATCCGGAGGAGGATCCTTGAACGACATTTTGAAGCGCAAAAAATTGAATGGCAT
764	プレ-プロ-FIX チモージェン	MQRVNMIMAESPLITICLLGYLLSAECTVFLDHENANKIINRPKRYNSKLEEFVQGNLERECMEEEKCSFEEAREVFENTERTEFWKQYVDGQCESNPCLNGGSKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNINKGRCEQFCNKNSADNKVVCSTEGYRLAENQKSCEPAVFPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDQVYVNSTEAEITLDNITQSTQSFNDFTRVVGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDFAFCGGSIVNEKWIIVTAAHCVETGVKITVVGAEHNIETEHTEQKRNVIIRIIPHHYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIAOKEYTNIIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFHEGGRDSQGDSSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGECEAMKGKGIYTKVSRVYVNWIKETKLT

【0911】

10

20

30

40

50

【表 5 3】

表5. CDRに関する配列番号の表示

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
クラス I 抗体						
BIIB-9-605	800	845	890	935	980	1025
BIIB-9-475	801	846	891	936	981	1026
BIIB-9-477	802	847	892	937	982	1027
BIIB-9-479	803	848	893	938	983	1028
BIIB-9-480	804	849	894	939	984	1029
BIIB-9-558	805	850	895	940	985	1030
BIIB-9-414	806	851	896	941	986	1031
BIIB-9-415	807	852	897	942	987	1032
BIIB-9-425	808	853	898	943	988	1033
BIIB-9-440	809	854	899	944	989	1034
BIIB-9-452	810	855	900	945	990	1035
BIIB-9-460	811	856	901	946	991	1036
BIIB-9-461	812	857	902	947	992	1037
BIIB-9-465	813	858	903	948	993	1038
BIIB-9-564	814	859	904	949	994	1039
BIIB-9-484	815	860	905	950	995	1040
BIIB-9-469	816	861	906	951	996	1041
BIIB-9-566	817	862	907	952	997	1042
BIIB-9-567	818	863	908	953	998	1043
BIIB-9-569	819	864	909	954	999	1044
BIIB-9-588	820	865	910	955	1000	1045
BIIB-9-611	821	866	911	956	1001	1046
BIIB-9-619	822	867	912	957	1002	1047
BIIB-9-626	823	868	913	958	1003	1048
BIIB-9-883	824	869	914	959	1004	1049
BIIB-9-419	825	870	915	960	1005	1050
BIIB-9-451	826	871	916	961	1006	1051
BIIB-9-473	827	872	917	962	1007	1052
BIIB-9-565	828	873	918	963	1008	1053
BIIB-9-573	829	874	919	964	1009	1054
BIIB-9-579	830	875	920	965	1010	1055
BIIB-9-581	831	876	921	966	1011	1056
BIIB-9-582	832	877	922	967	1012	1057
BIIB-9-585	833	878	923	968	1013	1058
BIIB-9-587	834	879	924	969	1014	1059
BIIB-9-590	835	880	925	970	1015	1060
BIIB-9-592	836	881	926	971	1016	1061

【0 9 1 2】

10

20

30

40

50

【表 5 4】

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-9-606	837	882	927	972	1017	1062
BIIB-9-608	838	883	928	973	1018	1063
BIIB-9-616	839	884	929	974	1019	1064
BIIB-9-621	840	885	930	975	1020	1065
BIIB-9-622	841	886	931	976	1021	1066
BIIB-9-627	842	887	932	977	1022	1067
BIIB-9-1335	843	888	933	978	1023	1068
BIIB-9-1336	844	889	934	979	1024	1069
クラス II 抗体						
BIIB-9-408	1070	1074	1078	1082	1086	1090
BIIB-9-416	1071	1075	1079	1083	1087	1091
BIIB-9-629	1072	1076	1080	1084	1088	1092
BIIB-9-885	1073	1077	1081	1085	1089	1093
クラス III 抗体						
BIIB-9-607	1094	1136	1178	1220	1262	1304
BIIB-9-471	1095	1137	1179	1221	1263	1305
BIIB-9-472	1096	1138	1180	1222	1264	1306
BIIB-9-439	1097	1139	1181	1223	1265	1307
BIIB-9-446	1098	1140	1182	1224	1266	1308
BIIB-9-568	1099	1141	1183	1225	1267	1309
BIIB-9-615	1100	1142	1184	1226	1268	1310
BIIB-9-628	1101	1143	1185	1227	1269	1311
BIIB-9-882	1102	1144	1186	1228	1270	1312
BIIB-9-884	1103	1145	1187	1229	1271	1313
BIIB-9-886	1104	1146	1188	1230	1272	1314
BIIB-9-887	1105	1147	1189	1231	1273	1315
BIIB-9-888	1106	1148	1190	1232	1274	1316
BIIB-9-889	1107	1149	1191	1233	1275	1317
BIIB-9-433	1108	1150	1192	1234	1276	1318
BIIB-9-445	1109	1151	1193	1235	1277	1319
BIIB-9-470	1110	1152	1194	1236	1278	1320
BIIB-9-625	1111	1153	1195	1237	1279	1321
BIIB-9-1264	1112	1154	1196	1238	1280	1322
BIIB-9-1265	1113	1155	1197	1239	1281	1323
BIIB-9-1266	1114	1156	1198	1240	1282	1324
BIIB-9-1267	1115	1157	1199	1241	1283	1325
BIIB-9-1268	1116	1158	1200	1242	1284	1326
BIIB-9-1269	1117	1159	1201	1243	1285	1327
BIIB-9-1270	1118	1160	1202	1244	1286	1328
BIIB-9-1271	1119	1161	1203	1245	1287	1329
BIIB-9-1272	1120	1162	1204	1246	1288	1330
BIIB-9-1273	1121	1163	1205	1247	1289	1331

【0 9 1 3】

10

20

30

40

50

【表 5 5】

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-9-1274	1122	1164	1206	1248	1290	1332
BIIB-9-1275	1123	1165	1207	1249	1291	1333
BIIB-9-1276	1124	1166	1208	1250	1292	1334
BIIB-9-1277	1125	1167	1209	1251	1293	1335
BIIB-9-1278	1126	1168	1210	1252	1294	1336
BIIB-9-1279	1127	1169	1211	1253	1295	1337
BIIB-9-1280	1128	1170	1212	1254	1296	1338
BIIB-9-1281	1129	1171	1213	1255	1297	1339
BIIB-9-1282	1130	1172	1214	1256	1298	1340
BIIB-9-1283	1131	1173	1215	1257	1299	1341
BIIB-9-1284	1132	1174	1216	1258	1300	1342
BIIB-9-1285	1133	1175	1217	1259	1301	1343
BIIB-9-1286	1134	1176	1218	1260	1302	1344
BIIB-9-1287	1135	1177	1219	1261	1303	1345
クラス IV 抗体						
BIIB-9-397	1346	1350	1354	1358	1362	1366
BIIB-9-578	1347	1351	1355	1359	1363	1367
BIIB-9-631	1348	1352	1356	1360	1364	1368
BIIB-9-612	1349	1353	1357	1361	1365	1369
クラス V 抗体						
BIIB-12-891	1370	1460	1550	1640	1730	1820
BIIB-12-892	1371	1461	1551	1641	1731	1821
BIIB-12-893	1372	1462	1552	1642	1732	1822
BIIB-12-895	1373	1463	1553	1643	1733	1823
BIIB-12-896	1374	1464	1554	1644	1734	1824
BIIB-12-897	1375	1465	1555	1645	1735	1825
BIIB-12-898	1376	1466	1556	1646	1736	1826
BIIB-12-899	1377	1467	1557	1647	1737	1827
BIIB-12-900	1378	1468	1558	1648	1738	1828
BIIB-12-901	1379	1469	1559	1649	1739	1829
BIIB-12-902	1380	1470	1560	1650	1740	1830
BIIB-12-903	1381	1471	1561	1651	1741	1831
BIIB-12-904	1382	1472	1562	1652	1742	1832
BIIB-12-905	1383	1473	1563	1653	1743	1833
BIIB-12-906	1384	1474	1564	1654	1744	1834
BIIB-12-907	1385	1475	1565	1655	1745	1835
BIIB-12-908	1386	1476	1566	1656	1746	1836
BIIB-12-909	1387	1477	1567	1657	1747	1837
BIIB-12-910	1388	1478	1568	1658	1748	1838
BIIB-12-911	1389	1479	1569	1659	1749	1839
BIIB-12-912	1390	1480	1570	1660	1750	1840
BIIB-12-913	1391	1481	1571	1661	1751	1841

【 0 9 1 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-12-914	1392	1482	1572	1662	1752	1842
BIIB-12-915	1393	1483	1573	1663	1753	1843
BIIB-12-916	1394	1484	1574	1664	1754	1844
BIIB-12-917	1395	1485	1575	1665	1755	1845
BIIB-12-918	1396	1486	1576	1666	1756	1846
BIIB-12-919	1397	1487	1577	1667	1757	1847
BIIB-12-920	1398	1488	1578	1668	1758	1848
BIIB-12-921	1399	1489	1579	1669	1759	1849
BIIB-12-922	1400	1490	1580	1670	1760	1850
BIIB-12-923	1401	1491	1581	1671	1761	1851
BIIB-12-924	1402	1492	1582	1672	1762	1852
BIIB-12-926	1403	1493	1583	1673	1763	1853
BIIB-12-927	1404	1494	1584	1674	1764	1854
BIIB-12-928	1405	1495	1585	1675	1765	1855
BIIB-12-929	1406	1496	1586	1676	1766	1856
BIIB-12-930	1407	1497	1587	1677	1767	1857
BIIB-12-931	1408	1498	1588	1678	1768	1858
BIIB-12-932	1409	1499	1589	1679	1769	1859
BIIB-12-933	1410	1500	1590	1680	1770	1860
BIIB-12-934	1411	1501	1591	1681	1771	1861
BIIB-12-935	1412	1502	1592	1682	1772	1862
BIIB-12-936	1413	1503	1593	1683	1773	1863
BIIB-12-937	1414	1504	1594	1684	1774	1864
BIIB-12-1288	1415	1505	1595	1685	1775	1865
BIIB-12-1289	1416	1506	1596	1686	1776	1866
BIIB-12-1290	1417	1507	1597	1687	1777	1867
BIIB-12-1291	1418	1508	1598	1688	1778	1868
BIIB-12-1292	1419	1509	1599	1689	1779	1869
BIIB-12-1293	1420	1510	1600	1690	1780	1870
BIIB-12-1294	1421	1511	1601	1691	1781	1871
BIIB-12-1295	1422	1512	1602	1692	1782	1872
BIIB-12-1296	1423	1513	1603	1693	1783	1873
BIIB-12-1297	1424	1514	1604	1694	1784	1874
BIIB-12-1298	1425	1515	1605	1695	1785	1875
BIIB-12-1299	1426	1516	1606	1696	1786	1876
BIIB-12-1300	1427	1517	1607	1697	1787	1877
BIIB-12-1301	1428	1518	1608	1698	1788	1878
BIIB-12-1302	1429	1519	1609	1699	1789	1879
BIIB-12-1303	1430	1520	1610	1700	1790	1880
BIIB-12-1304	1431	1521	1611	1701	1791	1881
BIIB-12-1305	1432	1522	1612	1702	1792	1882
BIIB-12-1306	1433	1523	1613	1703	1793	1883

【0 9 1 5】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
BIIB-12-1307	1434	1524	1614	1704	1794	1884
BIIB-12-1308	1435	1525	1615	1705	1795	1885
BIIB-12-1309	1436	1526	1616	1706	1796	1886
BIIB-12-1310	1437	1527	1617	1707	1797	1887
BIIB-12-1311	1438	1528	1618	1708	1798	1888
BIIB-12-1312	1439	1529	1619	1709	1799	1889
BIIB-12-1313	1440	1530	1620	1710	1800	1890
BIIB-12-1314	1441	1531	1621	1711	1801	1891
BIIB-12-1315	1442	1532	1622	1712	1802	1892
BIIB-12-1316	1443	1533	1623	1713	1803	1893
BIIB-12-1317	1444	1534	1624	1714	1804	1894
BIIB-12-1318	1445	1535	1625	1715	1805	1895
BIIB-12-1319	1446	1536	1626	1716	1806	1896
BIIB-12-1322	1447	1537	1627	1717	1807	1897
BIIB-12-1323	1448	1538	1628	1718	1808	1898
BIIB-12-1324	1449	1539	1629	1719	1809	1899
BIIB-12-1325	1450	1540	1630	1720	1810	1900
BIIB-12-1326	1451	1541	1631	1721	1811	1901
BIIB-12-1327	1452	1542	1632	1722	1812	1902
BIIB-12-1328	1453	1543	1633	1723	1813	1903
BIIB-12-1329	1454	1544	1634	1724	1814	1904
BIIB-12-1330	1455	1545	1635	1725	1815	1905
BIIB-12-1331	1456	1546	1636	1726	1816	1906
BIIB-12-1332	1457	1547	1637	1727	1817	1907
BIIB-12-1333	1458	1548	1638	1728	1818	1908
BIIB-12-1334	1459	1549	1639	1729	1819	1909
クラス VI 抗体						
BIIB-12-894	1910	1914	1918	1922	1926	1930
BIIB-12-925	1911	1915	1919	1923	1927	1931
BIIB-12-1320	1912	1916	1920	1924	1928	1932
BIIB-12-1321	1913	1917	1921	1925	1929	1933

【0 9 1 6】

【表 58】

表6: 実施例14の娘抗体の配列

配列番号	記載 (抗体、ドメイン、 配列タイプ)	配列
親抗体: BIIB-9-484		
1934	BIIB-9-3595 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATTGGGTGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCAAGGGACCACCGTCACCGTCTCCTCA
1935	BIIB-9-3595 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEWVSSISSSSSIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLGGYAGYYGMDVWGQTTVTVSS
1936	BIIB-9-3595 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1937	BIIB-9-3595 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGS GTDFTFTISSLPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTKEIK
1938	BIIB-9-3601 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTACGATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGTGGAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCGTCTCCTCA
1939	BIIB-9-3601 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKLEWVSSISSAGSIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQTTVTVSS
1940	BIIB-9-3601 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1941	BIIB-9-3601 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGS GTDFTFTISSLPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTKEIK
1942	BIIB-9-3604 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGATATGGTGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGGATAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCGTCTCCTCA
1943	BIIB-9-3604 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMWVRQAPGKLEWVSSISSGDSIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQTTVTVSS
1944	BIIB-9-3604 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1945	BIIB-9-3604 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGS GTDFTFTISSLPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTKEIK
1946	BIIB-9-3617 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATTCTATGACTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTAGTGGTACGTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCGTCTCCTCA
1947	BIIB-9-3617 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMTWVRQAPGKLEWVSSISSGSIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQTTVTVSS
1948	BIIB-9-3617 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACTATTAAATTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAGGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTGGAAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1949	BIIB-9-3617 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFGSGSGS GTDFTFTISSLPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTKEIK
1950	BIIB-9-3618 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCATGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGAGATGGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATATATTAGTAGTGGTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCGTCTCCTCA
1951	BIIB-9-3618 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYEMWVRQAPGKLEWVSISSGSIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYYGMDVWGQTTVTVSS

【0917】

10

20

30

40

50

【表 59】

1952	BIIB-9-3618 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACAATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1953	BIIB-9-3618 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTVKEIK
1954	BIIB-9-3621 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCGGGAGCTATAGCATGGCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTAGTGGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCCTCTCCTCA
1955	BIIB-9-3621 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYMAWVRQAPGKLEWVSGISSSSGYIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWGQTTVTVSS
1956	BIIB-9-3621 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACAATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1957	BIIB-9-3621 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTVKEIK
1958	BIIB-9-3647 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGTATGGTGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTGGAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCCTCTCCTCA
1959	BIIB-9-3647 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYGMWVRQAPGKLEWVSGISSSSYIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWGQTTVTVSS
1960	BIIB-9-3647 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACAATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1961	BIIB-9-3647 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTVKEIK
1962	BIIB-9-3649 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTATGGTATGGCTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGTATTAGTAGTAGTTCGAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCCTCTCCTCA
1963	BIIB-9-3649 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYGMWVRQAPGKLEWVSGISSSSYIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWGQTTVTVSS
1964	BIIB-9-3649 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACAATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1965	BIIB-9-3649 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTVKEIK
1966	BIIB-9-3650 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCGGGAGCTATGAGATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGCGATTAGTGTAGTAGTAGTACATATACTACGCAGACTCTGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCCTCTCCTCA
1967	BIIB-9-3650 VH (aa)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYEMNWVRQAPGKLEWVSAISASSSTIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWGQTTVTVSS
1968	BIIB-9-3650 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTGCCAACAATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1969	BIIB-9-3650 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYCQYANFPYTFGGGTVKEIK
1970	BIIB-9-3654 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCGAGAGCTATAGCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCAGGATTTAGTAGTCTAGTAGTTACATATACTACGCAGACTCAGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGGTACTACGGCATGGATGTATG GGGCCAGGGAACAACCTGTACCCTCTCCTCA
1971	BIIB-9-3654 VH (aa)	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFGSYSMNWVRQAPGKLEWVSGISSASSYIYYADSVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWGQTTVTVSS

10

20

30

40

【0918】

【表 60】

1972	BIIB-9-3654 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTCGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1973	BIIB-9-3654 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYYCCQYANFPYTFGGGTKVEIK
親抗体: BIIB-9-1336		
1974	BIIB-9-3753 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCGGGAGCTATGATATGAACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGCAGTCAAGTTACATAGCCTACGACAGTCACTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTTTCGGGATACGCAGGCTACTACGGCATGGATGTATG GGGGCAAGGGACACGGTCACCGTCTCCTCA
1975	BIIB-9-3753 VH (aa)	EVQLVESGGGLVLPKPGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKLEWVSSISDSASYIAYDSVRGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVSGYAGYGMVWGQTTVTVSS
1976	BIIB-9-3753 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTCGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1977	BIIB-9-3753 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYYCCQYANFPYTFGGGTKVEIK
1978	BIIB-9-3754 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCGGGAGCTATGATATGAACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCACTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGCTTTATGGCATGGATGTATG GGGGCAAGGGACACGGTCACCGTCTCCTCA
1979	BIIB-9-3754 VH (aa)	EVQLVESGGGLVLPKPGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKLEWVSSISSGESIYYAESVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWGQTTVTVSS
1980	BIIB-9-3754 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTCGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1981	BIIB-9-3754 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYYCCQYANFPYTFGGGTKVEIK
1982	BIIB-9-3756 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCGGGAGCTATGATATGAACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCACTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGTCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGCTACTACGGCATGGATGTATG GGGGCAAGGGACACGGTCACCGTCTCCTCA
1983	BIIB-9-3756 VH (aa)	EVQLVESGGGLVLPKPGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKLEWVSSISSGESIYYAESVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWGQTTVTVSS
1984	BIIB-9-3756 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCCAGGCGAGTCAGGACATTCGCAACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAATTTGGAACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1985	BIIB-9-3756 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCQASQDIANYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYYCCQYANFPYTFGGGTKVEIK
1986	BIIB-9-3764 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCGGGAGCTATGATATGAACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCACTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGCTACTACGGCATGGATGTATG GGGGCAAGGGAACACTGTACCGTCTCCTCA
1987	BIIB-9-3764 VH (aa)	EVQLVESGGGLVLPKPGSLRLSCAASGFTFGSYDMNWVRQAPGKLEWVSSISSGESIYYAESVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVWGQTTVTVSS
1988	BIIB-9-3764 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTACCATCACTT GCGGAGCGAATCAGTACATTAGCGACTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCTTAA GCTCCTGATCTACGATGCAGCCAATTTGCACACAGGGGTCCCATCAAGGTTCACTGGAAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTTACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTCAGC AGTACGCCAGGTTCCCTTACACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1989	BIIB-9-3764 VL (aa)	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCGANQYISDYLNWYQKPGKAPKLLIYDASNLETGVPSPRFSGSGS GTDFTFTISSLQPEDIAITYYCCQYARFPYTFGGGTKVEIK
1990	BIIB-9-3766 VH (na)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTGGTCAAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTG CAGCCTCTGGATTACCTTCGGGAGCTATGATATGAACCTGGGTCGCGCAGGCTCCAGGGAAGGGGCT GGAGTGGGTCTCATCCATTAGTAGTGGTGAGAGTTACATATACTACGCAGAGTCACTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATGTAGGAGGATACGCAGGCTACTACGGCATGGATGTATG GGGGCAAGGGAACACTGTACCGTCTCCTCA

10

20

30

40

【0919】

【表 6 1】

1991	BIIB-9-3766 VH (aa)	EVQLVESGGGLVPGGSLRLSAAAGFTFGSYDMNWVRQAPGKLEWVSSISSGESYIYYAESVKGR FTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDVGGYAGYGMVDVWGQSTTVTVSS
1992	BIIB-9-3766 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GCGAAGCGAGTGAAGACATATAGCAACTATTAAATTTGGTATCAGCAGAAACCGAGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTACGATGCATCCAAATTTGCAATACGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGTGGAGTGGATCT GGGACAGATTTTACTTTCCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATATTGCAACATATTACTGTAGTC AGTACGCCAACTTCCCTTACACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1993	BIIB-9-3766 VL (aa)	DIQMTQSPFSSLSASVGRVITTCASEDISNYLNWYQQKPKAPKLLIYDASNLQYGVPSRFSGSGS GTDFTFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFYFGGGTKVEIK
親抗体: BIIB-9-619		
1994	BIIB-9-3707 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCA AGGCATCTGGATACACCTTACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGCT TGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGA GTCACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCAGCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGAGTCCGACTACTACATGGACGTATGGGG CAAAGGGACCAACGGTCACCGTCTCTCTCA
1995	BIIB-9-3707 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDFAVYYCARDGPRSDYMDVWGKSTTVTVSS
1996	BIIB-9-3707 VL (na)	GAAATTTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCAAGTGGAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTTCAGTTTATTACTGTACG AGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
1997	BIIB-9-3707 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFYFGGGTKVEIK
1998	BIIB-9-3709 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCA AGGCATCTGGATACACCTTACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGCT TGAGTGGGTGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGA GTCACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCAGCTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGATGTGGACTACTACATGGACGTATGGGG CAAAGGGACCAACGGTCACCGTCTCTCTCA
1999	BIIB-9-3709 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDFAVYYCARDGPRVDYMDVWGKSTTVTVSS
2000	BIIB-9-3709 VL (na)	GAAATTTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTTCAGTTTATTACTGTACG AGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2001	BIIB-9-3709 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFYFGGGTKVEIK
2002	BIIB-9-3720 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAGGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCA AGGCATCTGGATACACCTTACCAGCTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGCT TGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTAGCACAAGCTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGA GTCACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCAGCTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGTGTAGTACTACTACATGGACGTATGGGG CAAAGGGACCAACGGTCACCGTCTCTCTCA
2003	BIIB-9-3720 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYTFTSYMHVVRQAPQGLEWMGIINPSGGSTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDFAVYYCARDGPRVDYMDVWGKSTTVTVSS
2004	BIIB-9-3720 VL (na)	GAAATTTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTTCAGTTTATTACTGTACG AGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2005	BIIB-9-3720 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFYFGGGTKVEIK
2006	BIIB-9-3727 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCA AGGCATCTGGATACACCTTCCATCTATTACTATATGCACCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGCT TGAGTGGATGGGAATAATCAACCTAGTGGTGGTGGACAGAGTACGCACAGAAGTTCAGGGCAGA GTCACCATGACCAAGGACACGTCCACGAGCAGCTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGGACCAAGAGTGTAGTACTACTACATGGACGTATGGGG CAAGGGTACAACGTCTACCGTCTCTCTCA
2007	BIIB-9-3727 VH (aa)	QVQLVQSGAEVRKPGASVKVSKASGYTFHYYMHVVRQAPQGLEWMGIINPSGGRTSYAQKFQGR VTMTRDTSTSTVYMESSLRSEDFAVYYCARDGPRVDYMDVWGKSTTVTVSS
2008	BIIB-9-3727 VL (na)	GAAATTTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCCTCATCTATGATGCATCCAAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTTCAGTTTATTACTGTACG AGAGAGACAACCTGGCCTTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2009	BIIB-9-3727 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGI PARFSGSGS GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRDNWPFYFGGGTKVEIK

【0 9 2 0】

10

20

30

40

50

【表 6 2】

2010	BIIB-9-3745 VH (na)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTTTCTCGCA AGGCATCTGGATACACCTTCACCGTTACCCCTATGCAGTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAAGGGCT TGAGTGGATGGGATCGATCAACCCCTAGTCTGGTGGACACAAGCTACGCACAGAAGTCCAGGGCAGAA GTCACCATGACCAGGGACACGTCACAGCAGCAGTCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGG ACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGACGACCAAGAGTCACTGACTACTACATGGACGATGGGG CAAGGGTACAACCTGTACCCTCTCTCTCA
2011	BIIB-9-3745 VH (aa)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYFTFTGYPMHVVRQAPGQGLEWMGSIINPSRGSTSYAQKFGQR VTMTTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARDGPRVSDYYMDVWGKGTITVTVSS
2012	BIIB-9-3745 VL (na)	GAAATTTGTGTGACACAGTCTCCAGCCACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCCTCTCCT GCAGGGCCAGTCAGAGTGTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCCAGGCTCCAG GCTCTCATCTATGATGCATCCACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTTCACTGGCAGTGGGCTCT GGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC AGAGAGACAACCTGGCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2013	BIIB-9-3745 VL (aa)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGS GTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQRDNWPFTHGGGKVEIK
親抗体: BIIB-9-578		
2014	BIIB-9-3780 VH (na)	CAGCTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTAGTACTACTGGGGTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCTCCTATAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGT CGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCGAAGAACAGTCTTCCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTATAGTTTGCACATATGGGGCA AGGGACAATGGTCACCGTCTCTCTCA
2015	BIIB-9-3780 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSSYWGWIRQPPGKLEWIGSISYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMTVTVSS
2016	BIIB-9-3780 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCT GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTTATTACTGTCAAG AGGCAAAATTTCTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2017	BIIB-9-3780 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGRVITITCRASQIDSWLAWYQKPGKAPKLLIYAASLSQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQANFLPFTFGGGTKVEIK
2018	BIIB-9-3675 VH (na)	CAGCTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTACGAGTTACTACTGGGTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCACTGCGAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGT CGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCGAAGAACAGTTCTCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCCAGAGATAAGTACCAAGACTATTCAATTCGACATATGGGGTCA GGGTACAATGGTCACCGTCTCTCTCA
2019	BIIB-9-3675 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSSYWVWIRQPPGKLEWIGSITASGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMTVTVSS
2020	BIIB-9-3675 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCT GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTTATTACTGTCAAG AGGCAAAATTTCTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2021	BIIB-9-3675 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGRVITITCRASQIDSWLAWYQKPGKAPKLLIYAASLSQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQANFLPFTFGGGTKVEIK
2022	BIIB-9-3681 VH (na)	CAGCTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGGAGTTACTACTGGAATTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCAGCCTAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGT CGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCGAAGAACAGTTCTCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTATTCAATTCGACATATGGGGTCA GGGTACAATGGTCACCGTCTCTCTCA
2023	BIIB-9-3681 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSGSYYWVWIRQPPGKLEWIGSIQPSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMTVTVSS
2024	BIIB-9-3681 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCT GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTCAACTTATTACTGTCAAG AGGCAAAATTTCTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2025	BIIB-9-3681 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGRVITITCRASQIDSWLAWYQKPGKAPKLLIYAASLSQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQANFLPFTFGGGTKVEIK
2026	BIIB-9-3684 VH (na)	CAGCTGCAGTCGAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGTACTTACTACTGGAATTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCACTTATAGTGGGAGCACCCAGTACAACCCGTCCTCAAGAGT CGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCGAAGAACAGTTCTCCTGAAGCTGAGTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTATTCAATTCGACATATGGGGTCA GGGTACAATGGTCACCGTCTCTCTCA
2027	BIIB-9-3684 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSVSYYWVWIRQPPGKLEWIGSITYSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMTVTVSS
2028	BIIB-9-3684 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGGTATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTCAAGCGCAGTGGATCT GGGACAGATTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTGCAACTTATTACTGTCAAG AGGCAAAATTTCTCCCTTTCACCTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA

10

20

30

40

【0 9 2 1】

【表 6 3】

2029	BIIB-9-3684 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISWLAHYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANFLPFTFGGGTKVEIK
2030	BIIB-9-3698 VH (na)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCTGTCCCTCACCTGCA CTGTCTCTGGTGGCTCCATCGCTAGTAGTAGTTACTACTGGTCGTGGATCCGCCAGCCCCAGGGAA GGGGCTGGAGTGGATTGGGAGTATCCGGGCTAGTGGGAGCACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT CGAGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTATTCAATTCGACATATGGGGTCA GGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
2031	BIIB-9-3698 VH (aa)	QLQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSIASSSYWWSWIRQPPGKLEWIGSIRSGSTYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMTVTVSS
2032	BIIB-9-3698 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGATATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGGCAAAATTTCTCCTCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2033	BIIB-9-3698 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISWLAHYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANFLPFTFGGGTKVEIK
2034	BIIB-9-3704 VH (na)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGACCTGTCCCTCACCTGTA CTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGCCTACGCGTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAA GGGCTGGAGTGGATTGGGTACATCTATTACCAGGGGAAGACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGT CGAGTTACCATATCAGTAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGTTCTGTGACCGCCG CAGACACGGCGGTGTACTACTGCGCTAGAGATAAGTACCAAGACTATTCAATTCGACATATGGGGTCA GGGTACAATGGTCACCGTCTCCTCA
2035	BIIB-9-3704 VH (aa)	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSTSSGAYAWSWIRQHPGKLEWIGYIYYQGKTYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSTVAADTAVYYCARDKYQDYSFDIWGQGTMTVTVSS
2036	BIIB-9-3704 VL (na)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTT GTCGGGCGAGTCAGGATATTGACAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCTAA GCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTACGCGGAGTGGATCT GGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTACTGTCAGC AGGCAAAATTTCTCCTCTTCACTTTTGGCGGAGGGACCAAGGTTGAGATCAAA
2037	BIIB-9-3704 VL (aa)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISWLAHYQQKPKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQANFLPFTFGGGTKVEIK

(aa) = アミノ酸配列; (nt) = スクレオチド配列

【0 9 2 2】

10

20

30

40

50

【表 6 4】

表7: 実施例14の娘抗体のCDR

抗体	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
親抗体: BIIB-9-484						
BIIB-9-3595	2038	2064	2090	2116	2142	2168
BIIB-9-3601	2039	2065	2091	2117	2143	2169
BIIB-9-3604	2040	2066	2092	2118	2144	2170
BIIB-9-3617	2041	2067	2093	2119	2145	2171
BIIB-9-3618	2042	2068	2094	2120	2146	2172
BIIB-9-3621	2043	2069	2095	2121	2147	2173
BIIB-9-3647	2044	2070	2096	2122	2148	2174
BIIB-9-3649	2045	2071	2097	2123	2149	2175
BIIB-9-3650	2046	2072	2098	2124	2150	2176
BIIB-9-3654	2047	2073	2099	2125	2151	2177
親抗体: BIIB-9-1336						
BIIB-9-3753	2048	2074	2100	2126	2152	2178
BIIB-9-3754	2049	2075	2101	2127	2153	2179
BIIB-9-3756	2050	2076	2102	2128	2154	2180
BIIB-9-3764	2051	2077	2103	2129	2155	2181
BIIB-9-3766	2052	2078	2104	2130	2156	2182
親抗体: BIIB-9-619						
BIIB-9-3707	2053	2079	2105	2131	2157	2183
BIIB-9-3709	2054	2080	2106	2132	2158	2184
BIIB-9-3720	2055	2081	2107	2133	2159	2185
BIIB-9-3727	2056	2082	2108	2134	2160	2185
BIIB-9-3745	2057	2083	2109	2135	2161	2187
親抗体: BIIB-9-578						
BIIB-9-3780	2058	2084	2110	2136	2162	2188
BIIB-9-3675	2059	2085	2111	2137	2163	2189
BIIB-9-3681	2060	2086	2112	2138	2164	2190
BIIB-9-3684	2061	2087	2113	2139	2164	2191
BIIB-9-3698	2062	2088	2114	2140	2166	2192
BIIB-9-3704	2063	2089	2115	2141	2167	2193

10

20

30

40

50

【図 3 - 2】

抗体	HC 生標本	HCDR3 長さ	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LC 生標本	LCDR3 長さ	LCDR1	LCDR2	LCDR3
BIB-9-408	VH1-46.0	20	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	ARDGATDWSYDYGMDV	VK3-11.0	10	RASGVSSSLA	DASNAT	QQAFVWPTT
BIB-9-416	VH1-46.0	18	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.14	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-429	VH1-46.0	17	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-461	VH1-46.0	18	VTFSTYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT

3B

【図 3 - 3】

抗体	HC 生標本	HCDR3 長さ	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LC 生標本	LCDR3 長さ	LCDR1	LCDR2	LCDR3
BIB-9-427	VH4-39.8	9	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	ARDGATDWSYDYGMDV	VK3-11.0	8	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-428	VH4-39.8	13	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-472	VH1-46.0	14	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	8	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-489	VH1-46.0	13	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.14	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-498	VH4-39.0	13	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	8	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-615	VH1-46.0	15	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-628	VH1-46.0	13	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-631	VH1-46.0	13	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-684	VH4-39.3	16	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-886	VH1-46.0	14	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-889	VH4-39.0	13	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-913	VH4-39.5	13	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-919	VH4-39.6	12	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-925	VH4-39.6	13	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1267	VH1-46.0	13	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1268	VH1-46.0	12	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1269	VH1-46.0	12	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1270	VH1-46.0	11	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1271	VH1-46.0	11	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1272	VH1-46.0	11	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1273	VH1-46.0	11	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1274	VH1-46.0	11	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1275	VH4-39.0	13	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1276	VH4-39.0	13	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1277	VH1-46.0	25	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1278	VH1-46.5	15	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1280	VH1-46.5	13	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1281	VH4-39.0	13	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1282	VH1-46.5	15	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1283	VH1-46.5	15	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1284	VH1-46.5	15	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1285	VH1-46.5	15	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1286	VH1-46.5	15	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT
BIB-9-1287	VH4-39.3	16	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-12.0	8	RASGVSSSLA	DASNAT	QQFVWPTT

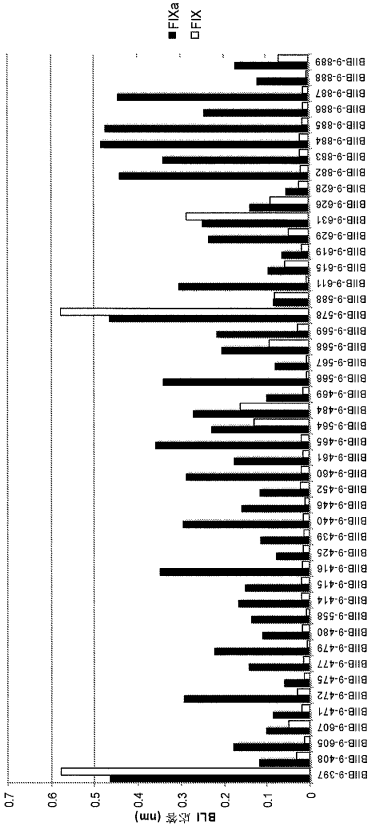
3C

【図 3 - 4】

抗体	HC 生標本	HCDR3 長さ	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LC 生標本	LCDR3 長さ	LCDR1	LCDR2	LCDR3
BIB-9-427	VH4-39.8	9	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	ARDGATDWSYDYGMDV	VK3-11.0	8	RASGVSSSLA	DASNAT	QQAFVWPTT
BIB-9-428	VH4-39.8	13	GSSSSYWAG	STYSSSTYMPALSS	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQAFVWPTT
BIB-9-472	VH1-46.0	14	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.0	8	RASGVSSSLA	DASNAT	QQAFVWPTT
BIB-9-489	VH1-46.0	13	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.14	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQAFVWPTT
BIB-9-631	VH1-46.0	11	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.2	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQAFVWPTT
BIB-9-612	VH1-46.0	13	VTFTSYMH	INPSSGISTYADKFG	AREGFMIDYFTSNWEP	VK3-11.2	9	RASGVSSSLA	DASNAT	QQAFVWPTT

3D

【図 4 A】



10

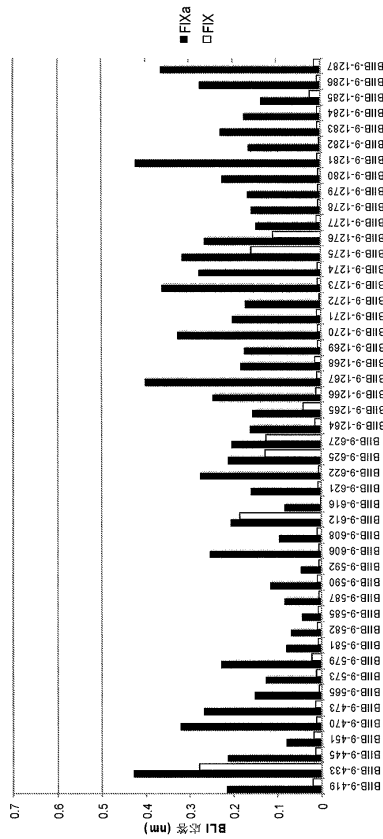
20

30

40

50

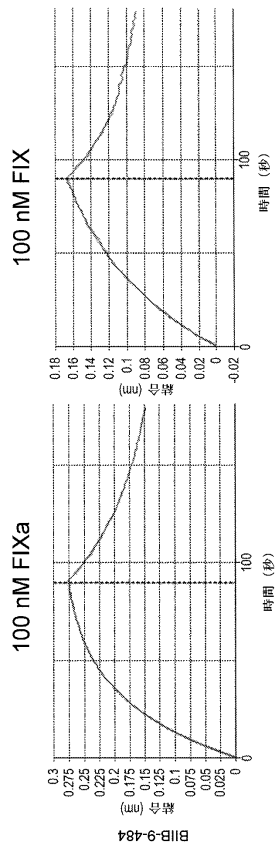
【図 4 B】



【図 5】

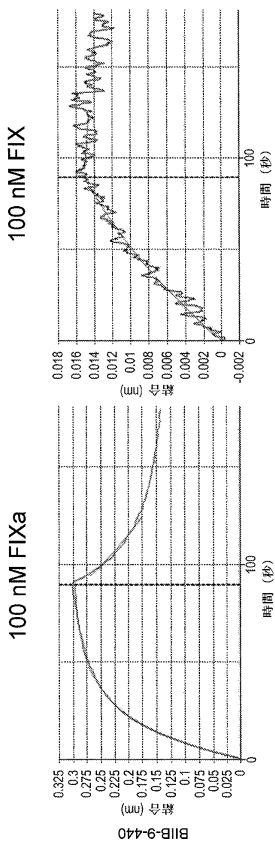
抗体	FIXa KD (M)	抗体	FIXa KD (M)
BIIB-9-397	4.888E-09	BIIB-9-419	2.108E-08
BIIB-9-408	1.35962E-09	BIIB-9-433	1.641E-08
BIIB-9-602	2.566E-09	BIIB-9-445	2.02E-08
BIIB-9-605	8.63E-09	BIIB-9-461	8.76E-09
BIIB-9-607	6.57E-09	BIIB-9-470	1.964E-08
BIIB-9-471	9.114E-09	BIIB-9-473	1.725E-08
BIIB-9-472	8.99E-09	BIIB-9-565	1.58E-08
BIIB-9-475	5.927E-09	BIIB-9-573	8.58E-09
BIIB-9-477	8.635E-09	BIIB-9-579	1.13E-08
BIIB-9-479	5.83E-08	BIIB-9-581	1.29E-08
BIIB-9-480	7.508E-09	BIIB-9-582	1.42E-08
BIIB-9-558	1.10E-09	BIIB-9-585	1.24E-08
BIIB-9-414	1.665E-08	BIIB-9-587	1.18E-08
BIIB-9-415	1.44E-08	BIIB-9-590	1.13E-08
BIIB-9-416	2.985E-09	BIIB-9-592	2.17E-08
BIIB-9-425	5.458E-08	BIIB-9-606	1.60E-08
BIIB-9-439	1.557E-08	BIIB-9-608	1.14E-08
BIIB-9-440	3.986E-08	BIIB-9-612	1.40E-08
BIIB-9-446	1.751E-08	BIIB-9-616	1.68E-08
BIIB-9-452	1.168E-08	BIIB-9-621	1.67E-08
BIIB-9-460	2.015E-08	BIIB-9-622	1.80E-08
BIIB-9-461	4.308E-08	BIIB-9-625	1.13E-08
BIIB-9-465	1.978E-08	BIIB-9-627	2.33E-07
BIIB-9-564	1.74E-08	BIIB-9-1264	1.494E-08
BIIB-9-484	3.77E-08	BIIB-9-1265	5.977E-08
BIIB-9-469	1.328E-08	BIIB-9-1266	4.26E-08
BIIB-9-566	2.14E-08	BIIB-9-1267	1.555E-08
BIIB-9-567	2.06E-08	BIIB-9-1268	5.153E-08
BIIB-9-568	5.50E-09	BIIB-9-1269	4.508E-08
BIIB-9-569	7.05E-09	BIIB-9-1270	2.42E-08
BIIB-9-578	4.91E-09	BIIB-9-1271	4.448E-08
BIIB-9-588	1.65E-08	BIIB-9-1272	4.562E-08
BIIB-9-611	1.86E-08	BIIB-9-1273	2.087E-08
BIIB-9-615	2.32E-08	BIIB-9-1274	2.845E-08
BIIB-9-619	1.19E-08	BIIB-9-1275	2.22E-08
BIIB-9-629	2.56E-08	BIIB-9-1276	3.242E-08
BIIB-9-631	6.12E-08	BIIB-9-1277	5.881E-08
BIIB-9-626	1.66E-07	BIIB-9-1278	6.625E-08
BIIB-9-628	1.06E-07	BIIB-9-1279	4.088E-08
BIIB-9-882	2.312E-09	BIIB-9-1280	5.168E-08
BIIB-9-883	1.751E-08	BIIB-9-1281	1.679E-08
BIIB-9-884	1.789E-09	BIIB-9-1282	4.391E-08
BIIB-9-885	8.037E-10	BIIB-9-1283	3.705E-08
BIIB-9-886	3.076E-08	BIIB-9-1284	4.12E-08
BIIB-9-887	6.096E-09	BIIB-9-1285	6.017E-08
BIIB-9-888	6.568E-08	BIIB-9-1286	3.185E-08
BIIB-9-889	4.074E-08	BIIB-9-1287	6.687E-10

【図 6 - 1】



6A

【図 6 - 2】



6B

10

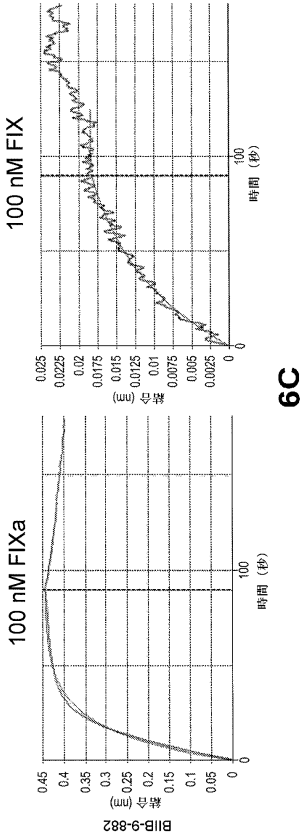
20

30

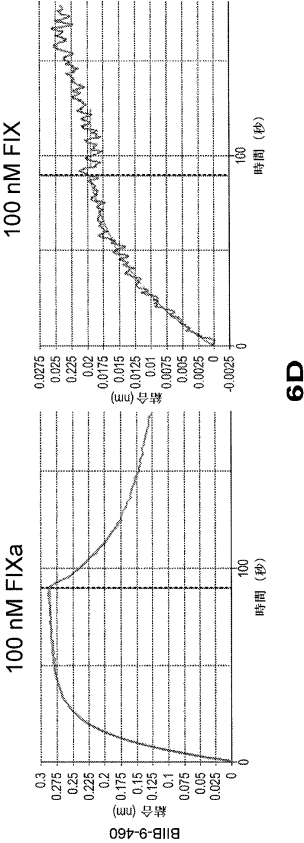
40

50

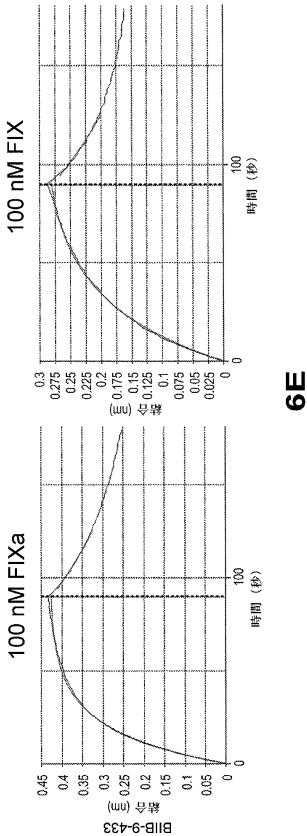
【図 6 - 3】



【図 6 - 4】



【図 6 - 5】



【図 6 - 6】

抗体	FIX	FIXa
BIIB-9-484	1.3E-07	3.8E-08
BIIB-9-440	n.d.	4.0E-08
BIIB-9-882	n.d.	2.3E-09
BIIB-9-460	n.d.	2.0E-08
BIIB-9-433	4.1E-08	1.6E-08

6F

10

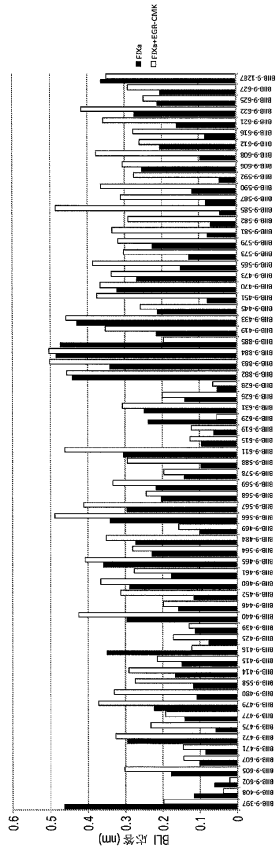
20

30

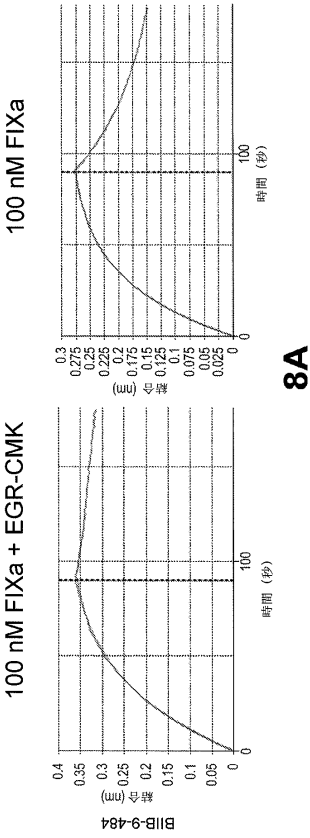
40

50

【図 7】

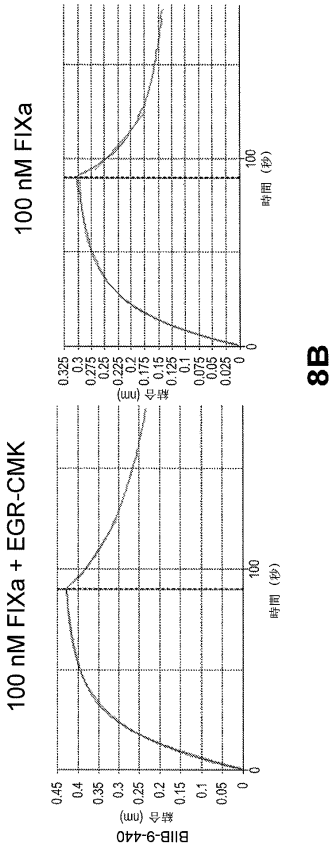


【図 8 - 1】



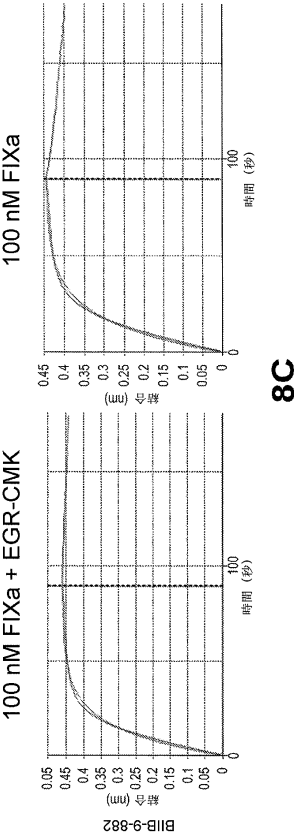
8A

【図 8 - 2】



8B

【図 8 - 3】



8C

10

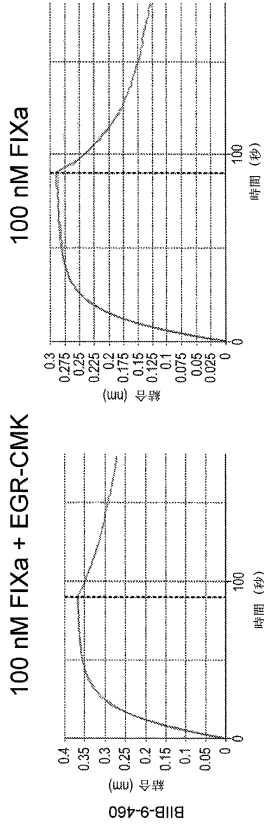
20

30

40

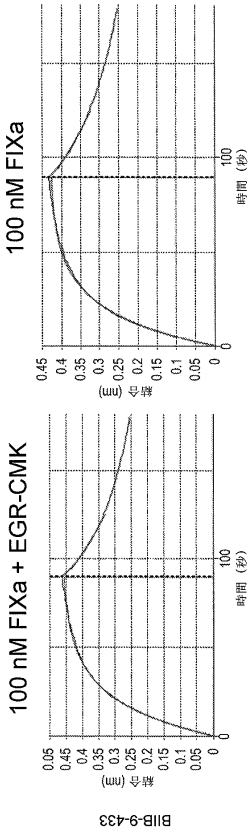
50

【図 8 - 4】



8D

【図 8 - 5】



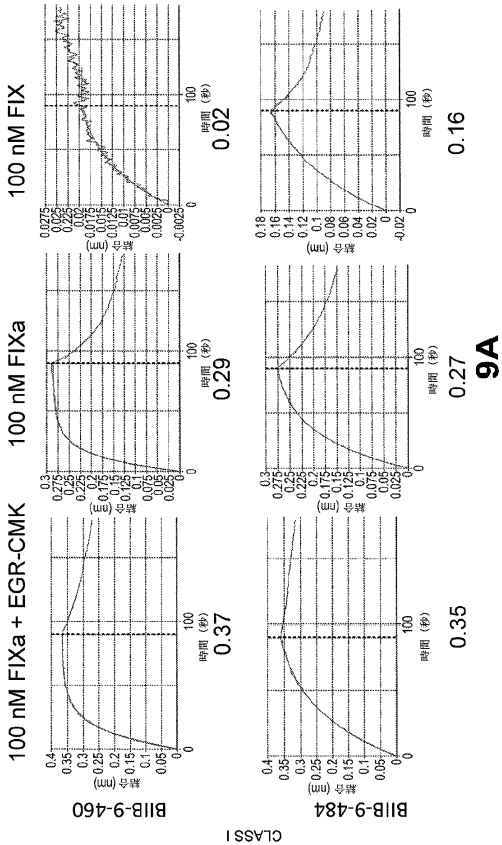
8E

【図 8 - 6】

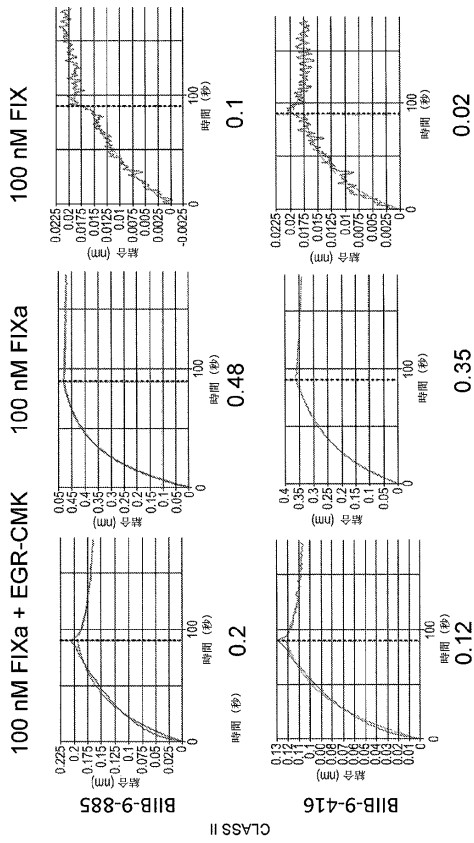
抗体	FIXa	FIXa + EGR-CMK
BIIB-9-484	3.8E-08	7.8E-09
BIIB-9-440	4.0E-08	2.3E-08
BIIB-9-882	2.3E-09	6.2E-10
BIIB-9-460	2.0E-08	6.8E-09
BIIB-9-433	1.64E-08	1.11E-08

8F

【図 9 - 1】

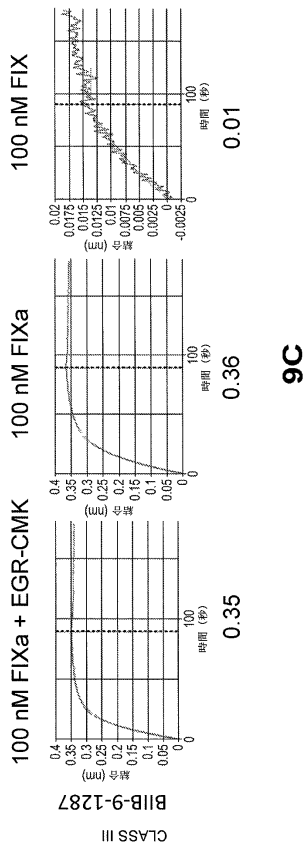


【図 9 - 2】



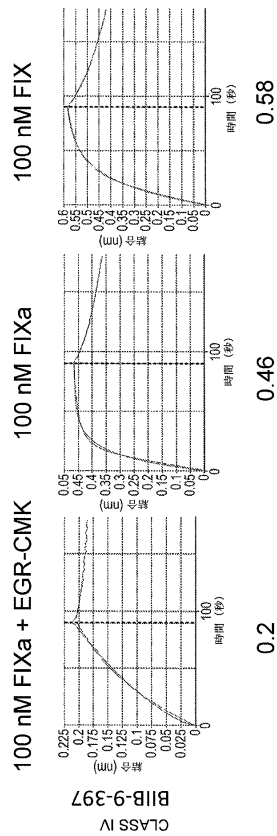
9B

【図 9 - 3】



9C

【図 9 - 4】



9D

【表 10】

クラス I	クラス II	クラス III	クラス IV
BIIB-9-605	BIIB-9-408	BIIB-9-607	BIIB-9-397
BIIB-9-475	BIIB-9-416	BIIB-9-471	BIIB-9-578
BIIB-9-477	BIIB-9-629	BIIB-9-472	BIIB-9-631
BIIB-9-479	BIIB-9-885	BIIB-9-439	BIIB-9-612
BIIB-9-480		BIIB-9-446	
BIIB-9-558		BIIB-9-568	
BIIB-9-414		BIIB-9-615	
BIIB-9-415		BIIB-9-628	
BIIB-9-425		BIIB-9-882	
BIIB-9-440		BIIB-9-884	
BIIB-9-452		BIIB-9-886	
BIIB-9-460		BIIB-9-887	
BIIB-9-461		BIIB-9-888	
BIIB-9-465		BIIB-9-889	
BIIB-9-564		BIIB-9-433	
BIIB-9-484		BIIB-9-445	
BIIB-9-469		BIIB-9-470	
BIIB-9-566		BIIB-9-625	
BIIB-9-567		BIIB-9-1264	
BIIB-9-569		BIIB-9-1265	
BIIB-9-588		BIIB-9-1266	
BIIB-9-611		BIIB-9-1267	
BIIB-9-619		BIIB-9-1268	
BIIB-9-626		BIIB-9-1269	
BIIB-9-883		BIIB-9-1270	
BIIB-9-419		BIIB-9-1271	
BIIB-9-451		BIIB-9-1272	
BIIB-9-473		BIIB-9-1273	
BIIB-9-565		BIIB-9-1274	
BIIB-9-573		BIIB-9-1275	
BIIB-9-579		BIIB-9-1276	
BIIB-9-581		BIIB-9-1277	
BIIB-9-582		BIIB-9-1278	
BIIB-9-585		BIIB-9-1279	
BIIB-9-587		BIIB-9-1280	
BIIB-9-590		BIIB-9-1281	
BIIB-9-592		BIIB-9-1282	
BIIB-9-606		BIIB-9-1283	
BIIB-9-608		BIIB-9-1284	
BIIB-9-616		BIIB-9-1285	
BIIB-9-621		BIIB-9-1286	
BIIB-9-622		BIIB-9-1287	
BIIB-9-627			
BIIB-9-1335			
BIIB-9-1396			

10

20

30

40

50

【図 1 1】

抗体	最大波長 (nm)	抗体	最大波長 (nm)
BIIB-9-397	535.35	BIIB-9-419	529.42
BIIB-9-408	529.98	BIIB-9-433	547.09
BIIB-9-605	530.23	BIIB-9-445	529.71
BIIB-9-607	527.53	BIIB-9-451	528.87
BIIB-9-471	528.56	BIIB-9-470	529.13
BIIB-9-472	527.22	BIIB-9-473	529.45
BIIB-9-475	529.98	BIIB-9-565	526.56
BIIB-9-477	529.54	BIIB-9-573	528.68
BIIB-9-479	527.16	BIIB-9-579	528.65
BIIB-9-480	528.55	BIIB-9-581	529.58
BIIB-9-558	530.68	BIIB-9-582	530.31
BIIB-9-414	529.34	BIIB-9-585	529.30
BIIB-9-415	528.47	BIIB-9-587	530.10
BIIB-9-416	528.61	BIIB-9-590	527.64
BIIB-9-425	529.81	BIIB-9-592	527.74
BIIB-9-439	530.13	BIIB-9-606	529.53
BIIB-9-440	529.96	BIIB-9-608	528.48
BIIB-9-446	528.74	BIIB-9-612	528.48
BIIB-9-452	527.77	BIIB-9-616	529.50
BIIB-9-460	529.05	BIIB-9-621	529.01
BIIB-9-461	529.90	BIIB-9-622	528.39
BIIB-9-465	530.09	BIIB-9-625	528.86
BIIB-9-564	529.70	BIIB-9-627	526.83
BIIB-9-484	529.29	BIIB-9-1264	528.16
BIIB-9-469	529.31	BIIB-9-1265	527.57
BIIB-9-566	536.21	BIIB-9-1266	530.96
BIIB-9-567	535.09	BIIB-9-1267	528.97
BIIB-9-568	527.97	BIIB-9-1268	528.52
BIIB-9-569	528.49	BIIB-9-1269	528.45
BIIB-9-578	529.38	BIIB-9-1270	529.30
BIIB-9-588	528.46	BIIB-9-1271	529.21
BIIB-9-611	530.05	BIIB-9-1272	529.29
BIIB-9-615	530.08	BIIB-9-1273	529.39
BIIB-9-619	528.84	BIIB-9-1274	528.93
BIIB-9-629	529.53	BIIB-9-1275	532.92
BIIB-9-631	529.97	BIIB-9-1276	528.25
BIIB-9-626	529.94	BIIB-9-1277	528.84
BIIB-9-628	529.24	BIIB-9-1278	516.04
BIIB-9-882	530.24	BIIB-9-1279	529.61
BIIB-9-883	529.37	BIIB-9-1280	528.38
BIIB-9-884	529.79	BIIB-9-1281	532.96
BIIB-9-885	528.66	BIIB-9-1282	529.96
BIIB-9-886	529.80	BIIB-9-1283	530.83
BIIB-9-887	529.42	BIIB-9-1284	529.95
BIIB-9-888	529.73	BIIB-9-1285	533.96
BIIB-9-889	527.79	BIIB-9-1286	530.97
		BIIB-9-1287	529.92

【図 1 2 - 1】

[illegible]

12A

10

20

【図 12-2】

[illegible]

12B

【図 12-3】

抗体	HC 生産系統	H-QDR3 置き	H-QDR1	H-QDR2	H-QDR3	LC 生産系統	L-QDR3 置き	L-QDR1	L-QDR2	L-QDR3
抗H2A-H2B-12-894	VH4-39.0	14	GIS55SYVYWG	SYV55SYVYMPYLS	AREGAKSSMAGLDV	W3-33.0	9	QASQSDVYWG	DASNET	QDDQDAHFT
抗H2A-H2B-12-894	VH4-39.0	15	HTF259S	AREGAKSSMAGLDV	AGKRRYVYVYVSVKIG	W3-20.0	9	GASRRAT	QAGSGSLR	QAGSGSLR
抗H2A-H2B-12-340	VH4-39.0	18	G1555SYVYWG	SYV55SYVYMPYLS	AREGAKSSMAGLDV	W3-39.0	9	QASQSDVYWG	ASQSSQ	QDDQDAHFT
抗H2A-H2B-12-321	VH4-49.0	11	GTF55VYWG	QIPEETANVADQFG	ARTPQSTVYVYVSVKIG	W3-11.4	9	RASQSDVYWG	DSNNRAT	QQTFTNPT

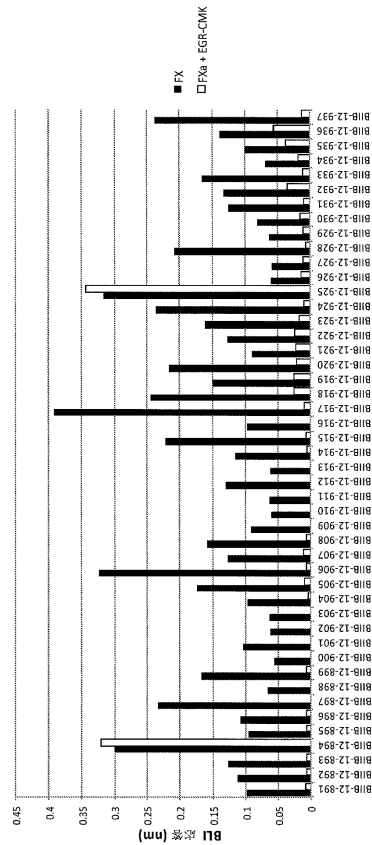
12C

30

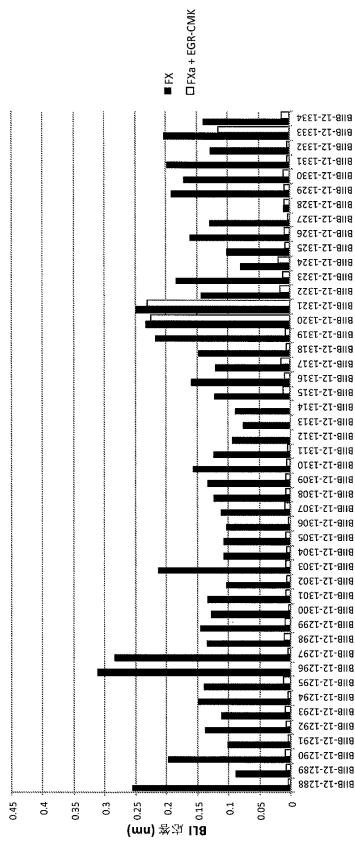
40

50

【図 1 3 A】



【図 1 3 B】



10

20

【図 1 4】

抗体	FX KD (M)	抗体	FX KD (M)
BIIB-12-891	6.52E-08	BIIB-12-1288	8.56E-08
BIIB-12-892	3.32E-08	BIIB-12-1289	4.80E-08
BIIB-12-893	5.22E-08	BIIB-12-1290	1.61E-08
BIIB-12-894	3.80E-08	BIIB-12-1291	4.26E-08
BIIB-12-895	2.63E-08	BIIB-12-1292	6.55E-08
BIIB-12-896	6.34E-08	BIIB-12-1293	2.60E-08
BIIB-12-897	6.80E-08	BIIB-12-1294	3.73E-08
BIIB-12-898	1.85E-08	BIIB-12-1295	4.26E-08
BIIB-12-899	3.42E-08	BIIB-12-1296	8.39E-09
BIIB-12-900	2.58E-08	BIIB-12-1297	2.68E-08
BIIB-12-901	n.d.	BIIB-12-1298	3.35E-08
BIIB-12-902	n.d.	BIIB-12-1299	5.08E-08
BIIB-12-903	n.d.	BIIB-12-1300	4.86E-08
BIIB-12-904	4.23E-08	BIIB-12-1301	6.50E-08
BIIB-12-905	4.84E-08	BIIB-12-1302	6.41E-08
BIIB-12-906	3.96E-08	BIIB-12-1303	2.59E-08
BIIB-12-907	5.20E-08	BIIB-12-1304	5.05E-08
BIIB-12-908	3.40E-08	BIIB-12-1305	3.88E-08
BIIB-12-909	6.97E-08	BIIB-12-1306	4.70E-08
BIIB-12-910	n.d.	BIIB-12-1307	1.98E-08
BIIB-12-911	n.d.	BIIB-12-1308	4.15E-08
BIIB-12-912	3.11E-08	BIIB-12-1309	4.99E-08
BIIB-12-913	7.85E-08	BIIB-12-1310	4.61E-08
BIIB-12-914	4.81E-08	BIIB-12-1311	2.90E-08
BIIB-12-915	3.44E-08	BIIB-12-1312	1.47E-08
BIIB-12-916	1.56E-08	BIIB-12-1313	n.d.
BIIB-12-917	3.15E-08	BIIB-12-1314	1.04E-08
BIIB-12-918	2.77E-08	BIIB-12-1315	5.32E-08
BIIB-12-919	2.31E-08	BIIB-12-1316	4.50E-08
BIIB-12-920	2.77E-08	BIIB-12-1317	2.71E-08
BIIB-12-921	2.31E-08	BIIB-12-1318	5.61E-08
BIIB-12-922	3.86E-08	BIIB-12-1319	3.10E-08
BIIB-12-923	3.38E-08	BIIB-12-1320	8.27E-09
BIIB-12-924	2.23E-08	BIIB-12-1321	1.06E-08
BIIB-12-925	1.09E-08	BIIB-12-1322	3.61E-08
BIIB-12-926	2.40E-08	BIIB-12-1323	3.86E-08
BIIB-12-927	2.66E-08	BIIB-12-1324	6.77E-08
BIIB-12-928	2.31E-08	BIIB-12-1325	1.78E-08
BIIB-12-929	1.52E-08	BIIB-12-1326	2.41E-08
BIIB-12-930	5.60E-08	BIIB-12-1327	3.83E-08
BIIB-12-931	1.35E-08	BIIB-12-1328	n.d.
BIIB-12-932	2.93E-08	BIIB-12-1329	4.85E-08
BIIB-12-933	5.03E-08	BIIB-12-1330	5.68E-08
BIIB-12-934	6.02E-08	BIIB-12-1331	3.85E-08
BIIB-12-935	3.88E-08	BIIB-12-1332	5.35E-08
BIIB-12-936	6.60E-08	BIIB-12-1333	1.60E-08
BIIB-12-937	2.37E-08	BIIB-12-1334	1.88E-08

【図 1 5】

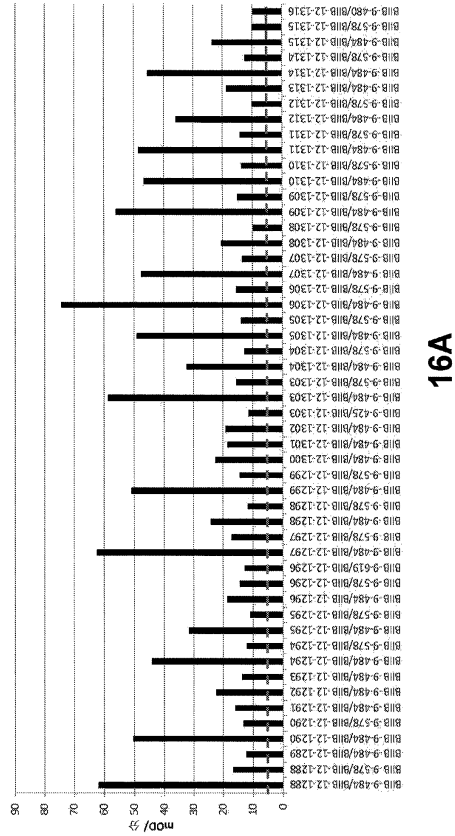
抗体	極大波長 (nm)	抗体	極大波長 (nm)
BIIB-12-891	529.88	BIIB-12-1288	529.68
BIIB-12-892	529.53	BIIB-12-1289	530.86
BIIB-12-893	530.40	BIIB-12-1290	531.49
BIIB-12-894	530.59	BIIB-12-1291	533.17
BIIB-12-895	529.99	BIIB-12-1292	528.68
BIIB-12-896	529.68	BIIB-12-1293	528.81
BIIB-12-897	529.14	BIIB-12-1294	530.51
BIIB-12-898	529.91	BIIB-12-1295	529.75
BIIB-12-899	533.54	BIIB-12-1296	529.47
BIIB-12-900	529.13	BIIB-12-1297	530.22
BIIB-12-901	535.43	BIIB-12-1298	530.52
BIIB-12-902	531.77	BIIB-12-1299	529.90
BIIB-12-903	528.73	BIIB-12-1300	530.07
BIIB-12-904	529.93	BIIB-12-1301	530.19
BIIB-12-905	530.62	BIIB-12-1302	528.21
BIIB-12-906	528.81	BIIB-12-1303	530.05
BIIB-12-907	541.42	BIIB-12-1304	529.72
BIIB-12-908	530.11	BIIB-12-1305	529.84
BIIB-12-909	529.40	BIIB-12-1306	529.48
BIIB-12-910	530.16	BIIB-12-1307	532.34
BIIB-12-911	530.50	BIIB-12-1308	529.67
BIIB-12-912	529.80	BIIB-12-1309	529.75
BIIB-12-913	540.29	BIIB-12-1310	528.99
BIIB-12-914	529.20	BIIB-12-1311	528.39
BIIB-12-915	529.96	BIIB-12-1312	529.90
BIIB-12-916	530.17	BIIB-12-1313	528.58
BIIB-12-917	529.80	BIIB-12-1314	530.47
BIIB-12-918	530.28	BIIB-12-1315	542.27
BIIB-12-919	530.18	BIIB-12-1316	529.49
BIIB-12-920	529.94	BIIB-12-1317	530.25
BIIB-12-921	529.94	BIIB-12-1318	528.88
BIIB-12-922	531.83	BIIB-12-1319	529.54
BIIB-12-923	529.89	BIIB-12-1320	527.06
BIIB-12-924	529.57	BIIB-12-1321	529.74
BIIB-12-925	531.20	BIIB-12-1322	530.38
BIIB-12-926	530.28	BIIB-12-1323	532.29
BIIB-12-927	531.04	BIIB-12-1324	532.29
BIIB-12-928	530.05	BIIB-12-1325	530.76
BIIB-12-929	530.19	BIIB-12-1326	539.37
BIIB-12-930	528.85	BIIB-12-1327	530.08
BIIB-12-931	532.72	BIIB-12-1328	526.12
BIIB-12-932	527.83	BIIB-12-1329	529.03
BIIB-12-933	529.39	BIIB-12-1330	529.23
BIIB-12-934	529.85	BIIB-12-1331	528.88
BIIB-12-935	529.67	BIIB-12-1332	531.90
BIIB-12-936	529.23	BIIB-12-1333	528.75
BIIB-12-937	533.24	BIIB-12-1334	529.60

30

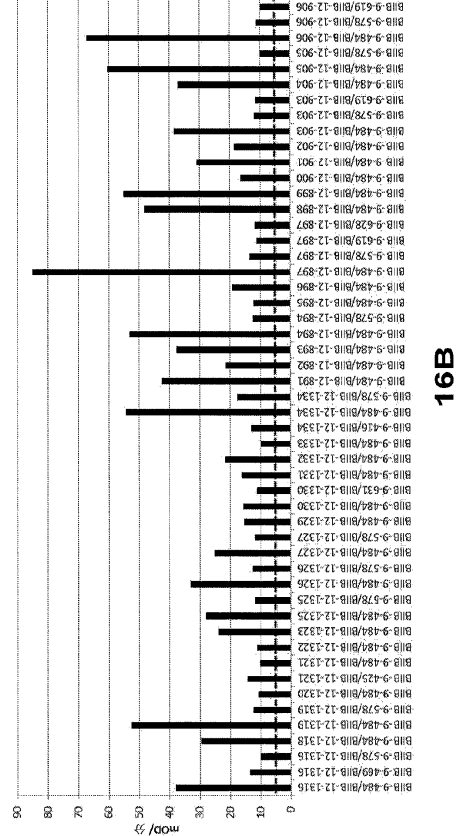
40

50

【図 16 - 1】



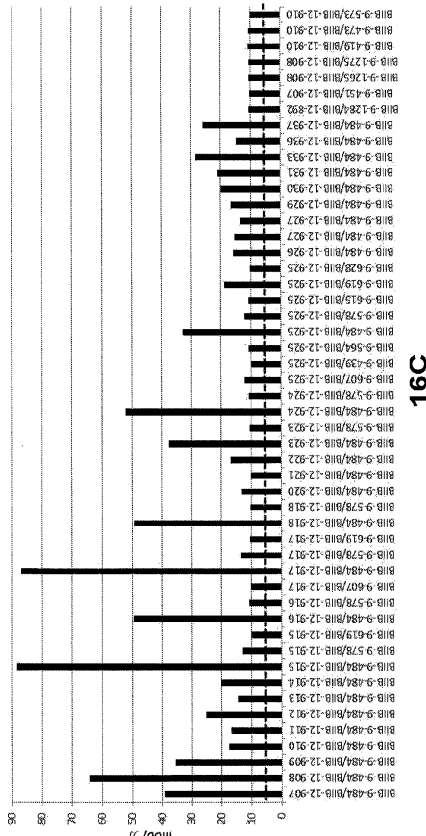
【図 16 - 2】



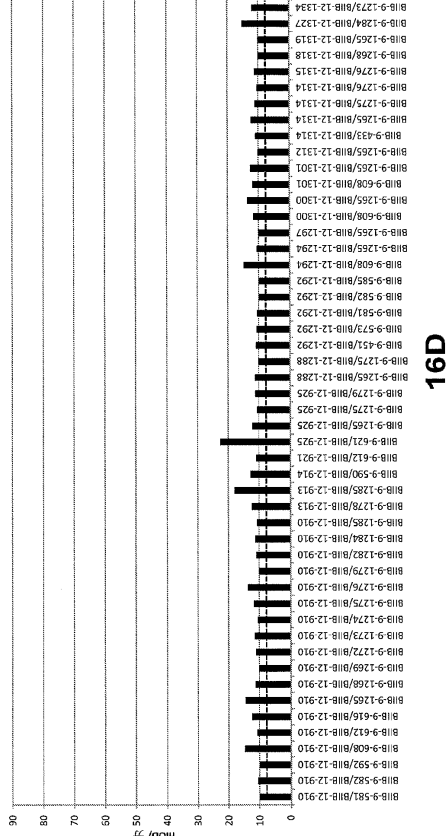
10

20

【図 16 - 3】



【図 16 - 4】

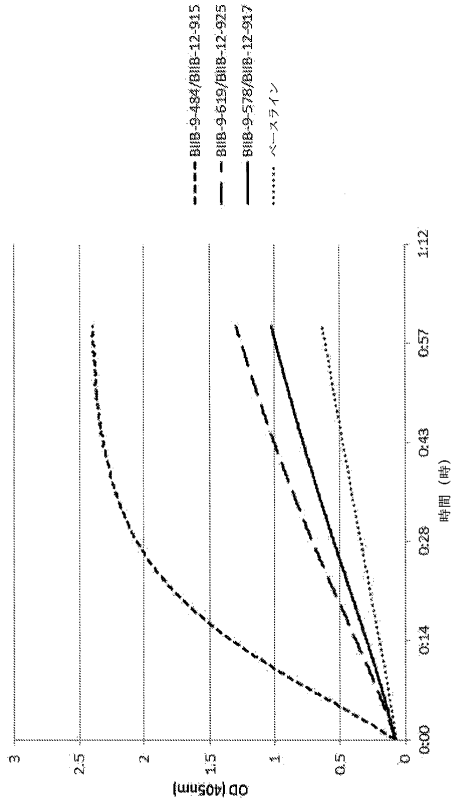


30

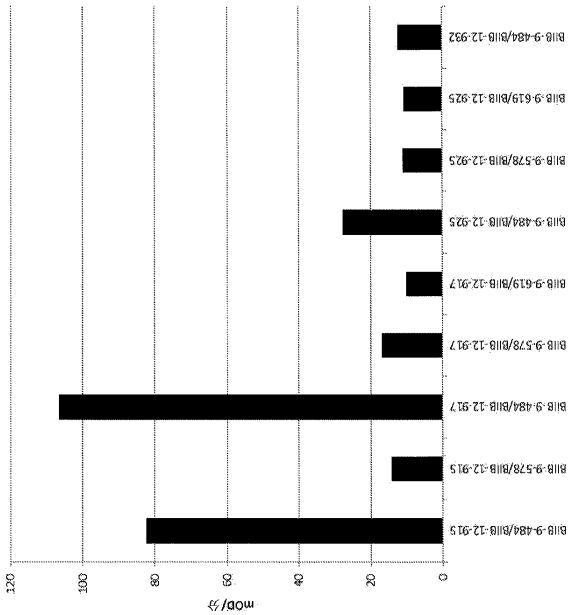
40

50

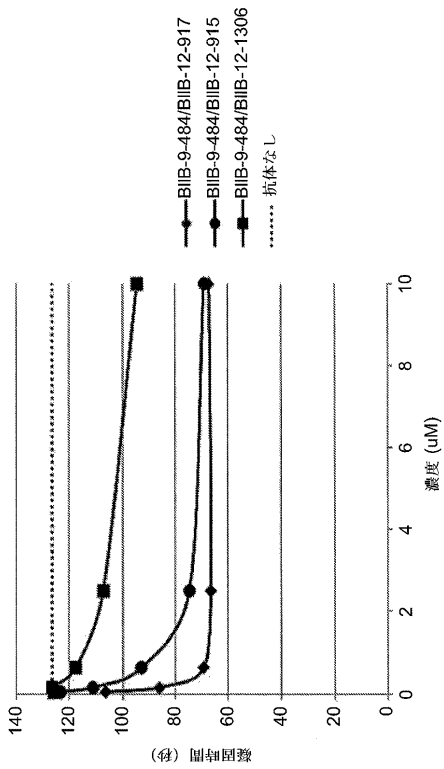
【図 17】



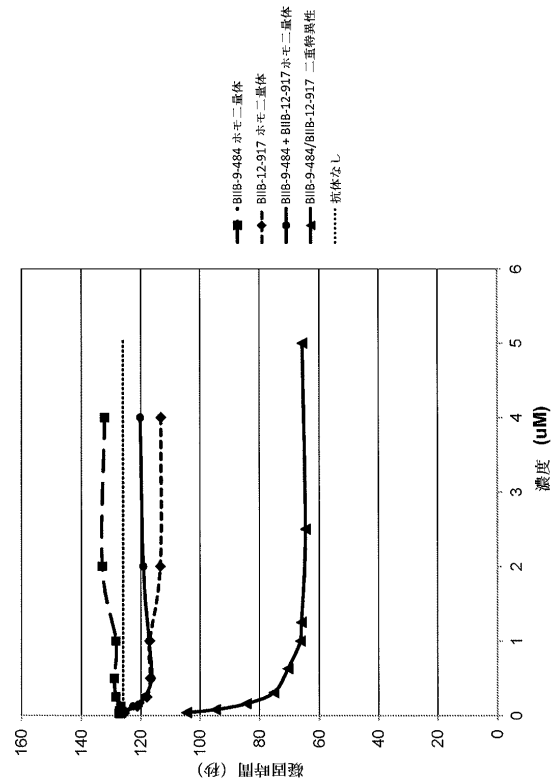
【図 18】



【図 19】



【図 20】



10

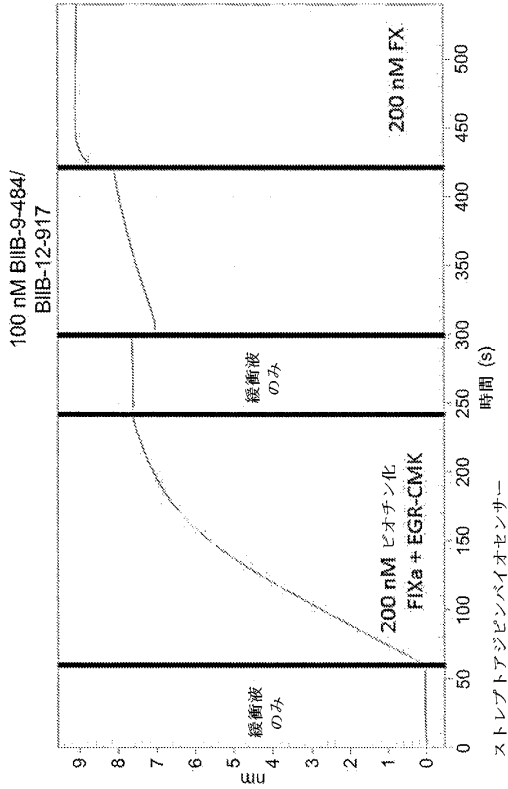
20

30

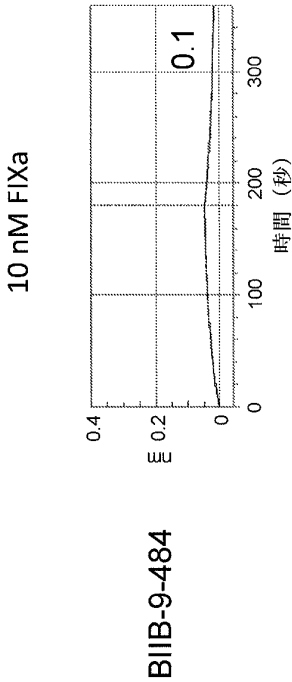
40

50

【図 2 1】



【図 2 2 B】

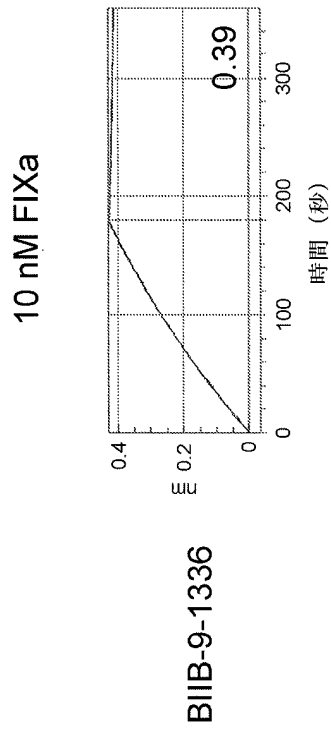


BIIB-9-484

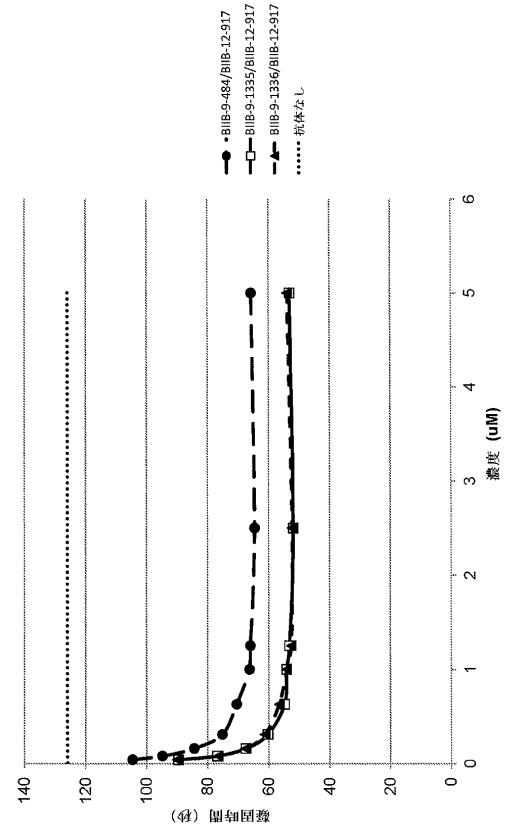
【図 2 2 A】

抗体	HC 生薬	CDR1	CDR2	CDR3	CDR4	CDR5	CDR6	CDR7	CDR8	CDR9	CDR10	CDR11	CDR12	CDR13	CDR14	CDR15	CDR16	CDR17	CDR18	CDR19	CDR20	CDR21	CDR22	CDR23	CDR24	CDR25	CDR26	CDR27	CDR28	CDR29	CDR30	CDR31	CDR32	CDR33	CDR34	CDR35	CDR36	CDR37	CDR38	CDR39	CDR40	CDR41	CDR42	CDR43	CDR44	CDR45	CDR46	CDR47	CDR48	CDR49	CDR50	CDR51	CDR52	CDR53	CDR54	CDR55	CDR56	CDR57	CDR58	CDR59	CDR60	CDR61	CDR62	CDR63	CDR64	CDR65	CDR66	CDR67	CDR68	CDR69	CDR70	CDR71	CDR72	CDR73	CDR74	CDR75	CDR76	CDR77	CDR78	CDR79	CDR80	CDR81	CDR82	CDR83	CDR84	CDR85	CDR86	CDR87	CDR88	CDR89	CDR90	CDR91	CDR92	CDR93	CDR94	CDR95	CDR96	CDR97	CDR98	CDR99	CDR100	CDR101	CDR102	CDR103	CDR104	CDR105	CDR106	CDR107	CDR108	CDR109	CDR110	CDR111	CDR112	CDR113	CDR114	CDR115	CDR116	CDR117	CDR118	CDR119	CDR120	CDR121	CDR122	CDR123	CDR124	CDR125	CDR126	CDR127	CDR128	CDR129	CDR130	CDR131	CDR132	CDR133	CDR134	CDR135	CDR136	CDR137	CDR138	CDR139	CDR140	CDR141	CDR142	CDR143	CDR144	CDR145	CDR146	CDR147	CDR148	CDR149	CDR150	CDR151	CDR152	CDR153	CDR154	CDR155	CDR156	CDR157	CDR158	CDR159	CDR160	CDR161	CDR162	CDR163	CDR164	CDR165	CDR166	CDR167	CDR168	CDR169	CDR170	CDR171	CDR172	CDR173	CDR174	CDR175	CDR176	CDR177	CDR178	CDR179	CDR180	CDR181	CDR182	CDR183	CDR184	CDR185	CDR186	CDR187	CDR188	CDR189	CDR190	CDR191	CDR192	CDR193	CDR194	CDR195	CDR196	CDR197	CDR198	CDR199	CDR200	CDR201	CDR202	CDR203	CDR204	CDR205	CDR206	CDR207	CDR208	CDR209	CDR210	CDR211	CDR212	CDR213	CDR214	CDR215	CDR216	CDR217	CDR218	CDR219	CDR220	CDR221	CDR222	CDR223	CDR224	CDR225	CDR226	CDR227	CDR228	CDR229	CDR230	CDR231	CDR232	CDR233	CDR234	CDR235	CDR236	CDR237	CDR238	CDR239	CDR240	CDR241	CDR242	CDR243	CDR244	CDR245	CDR246	CDR247	CDR248	CDR249	CDR250	CDR251	CDR252	CDR253	CDR254	CDR255	CDR256	CDR257	CDR258	CDR259	CDR260	CDR261	CDR262	CDR263	CDR264	CDR265	CDR266	CDR267	CDR268	CDR269	CDR270	CDR271	CDR272	CDR273	CDR274	CDR275	CDR276	CDR277	CDR278	CDR279	CDR280	CDR281	CDR282	CDR283	CDR284	CDR285	CDR286	CDR287	CDR288	CDR289	CDR290	CDR291	CDR292	CDR293	CDR294	CDR295	CDR296	CDR297	CDR298	CDR299	CDR300	CDR301	CDR302	CDR303	CDR304	CDR305	CDR306	CDR307	CDR308	CDR309	CDR310	CDR311	CDR312	CDR313	CDR314	CDR315	CDR316	CDR317	CDR318	CDR319	CDR320	CDR321	CDR322	CDR323	CDR324	CDR325	CDR326	CDR327	CDR328	CDR329	CDR330	CDR331	CDR332	CDR333	CDR334	CDR335	CDR336	CDR337	CDR338	CDR339	CDR340	CDR341	CDR342	CDR343	CDR344	CDR345	CDR346	CDR347	CDR348	CDR349	CDR350	CDR351	CDR352	CDR353	CDR354	CDR355	CDR356	CDR357	CDR358	CDR359	CDR360	CDR361	CDR362	CDR363	CDR364	CDR365	CDR366	CDR367	CDR368	CDR369	CDR370	CDR371	CDR372	CDR373	CDR374	CDR375	CDR376	CDR377	CDR378	CDR379	CDR380	CDR381	CDR382	CDR383	CDR384	CDR385	CDR386	CDR387	CDR388	CDR389	CDR390	CDR391	CDR392	CDR393	CDR394	CDR395	CDR396	CDR397	CDR398	CDR399	CDR400	CDR401	CDR402	CDR403	CDR404	CDR405	CDR406	CDR407	CDR408	CDR409	CDR410	CDR411	CDR412	CDR413	CDR414	CDR415	CDR416	CDR417	CDR418	CDR419	CDR420	CDR421	CDR422	CDR423	CDR424	CDR425	CDR426	CDR427	CDR428	CDR429	CDR430	CDR431	CDR432	CDR433	CDR434	CDR435	CDR436	CDR437	CDR438	CDR439	CDR440	CDR441	CDR442	CDR443	CDR444	CDR445	CDR446	CDR447	CDR448	CDR449	CDR450	CDR451	CDR452	CDR453	CDR454	CDR455	CDR456	CDR457	CDR458	CDR459	CDR460	CDR461	CDR462	CDR463	CDR464	CDR465	CDR466	CDR467	CDR468	CDR469	CDR470	CDR471	CDR472	CDR473	CDR474	CDR475	CDR476	CDR477	CDR478	CDR479	CDR480	CDR481	CDR482	CDR483	CDR484	CDR485	CDR486	CDR487	CDR488	CDR489	CDR490	CDR491	CDR492	CDR493	CDR494	CDR495	CDR496	CDR497	CDR498	CDR499	CDR500	CDR501	CDR502	CDR503	CDR504	CDR505	CDR506	CDR507	CDR508	CDR509	CDR510	CDR511	CDR512	CDR513	CDR514	CDR515	CDR516	CDR517	CDR518	CDR519	CDR520	CDR521	CDR522	CDR523	CDR524	CDR525	CDR526	CDR527	CDR528	CDR529	CDR530	CDR531	CDR532	CDR533	CDR534	CDR535	CDR536	CDR537	CDR538	CDR539	CDR540	CDR541	CDR542	CDR543	CDR544	CDR545	CDR546	CDR547	CDR548	CDR549	CDR550	CDR551	CDR552	CDR553	CDR554	CDR555	CDR556	CDR557	CDR558	CDR559	CDR560	CDR561	CDR562	CDR563	CDR564	CDR565	CDR566	CDR567	CDR568	CDR569	CDR570	CDR571	CDR572	CDR573	CDR574	CDR575	CDR576	CDR577	CDR578	CDR579	CDR580	CDR581	CDR582	CDR583	CDR584	CDR585	CDR586	CDR587	CDR588	CDR589	CDR590	CDR591	CDR592	CDR593	CDR594	CDR595	CDR596	CDR597	CDR598	CDR599	CDR600	CDR601	CDR602	CDR603	CDR604	CDR605	CDR606	CDR607	CDR608	CDR609	CDR610	CDR611	CDR612	CDR613	CDR614	CDR615	CDR616	CDR617	CDR618	CDR619	CDR620	CDR621	CDR622	CDR623	CDR624	CDR625	CDR626	CDR627	CDR628	CDR629	CDR630	CDR631	CDR632	CDR633	CDR634	CDR635	CDR636	CDR637	CDR638	CDR639	CDR640	CDR641	CDR642	CDR643	CDR644	CDR645	CDR646	CDR647	CDR648	CDR649	CDR650	CDR651	CDR652	CDR653	CDR654	CDR655	CDR656	CDR657	CDR658	CDR659	CDR660	CDR661	CDR662	CDR663	CDR664	CDR665	CDR666	CDR667	CDR668	CDR669	CDR670	CDR671	CDR672	CDR673	CDR674	CDR675	CDR676	CDR677	CDR678	CDR679	CDR680	CDR681	CDR682	CDR683	CDR684	CDR685	CDR686	CDR687	CDR688	CDR689	CDR690	CDR691	CDR692	CDR693	CDR694	CDR695	CDR696	CDR697	CDR698	CDR699	CDR700	CDR701	CDR702	CDR703	CDR704	CDR705	CDR706	CDR707	CDR708	CDR709	CDR710	CDR711	CDR712	CDR713	CDR714	CDR715	CDR716	CDR717	CDR718	CDR719	CDR720	CDR721	CDR722	CDR723	CDR724	CDR725	CDR726	CDR727	CDR728	CDR729	CDR730	CDR731	CDR732	CDR733	CDR734	CDR735	CDR736	CDR737	CDR738	CDR739	CDR740	CDR741	CDR742	CDR743	CDR744	CDR745	CDR746	CDR747	CDR748	CDR749	CDR750	CDR751	CDR752	CDR753	CDR754	CDR755	CDR756	CDR757	CDR758	CDR759	CDR760	CDR761	CDR762	CDR763	CDR764	CDR765	CDR766	CDR767	CDR768	CDR769	CDR770	CDR771	CDR772	CDR773	CDR774	CDR775	CDR776	CDR777	CDR778	CDR779	CDR780	CDR781	CDR782	CDR783	CDR784	CDR785	CDR786	CDR787	CDR788	CDR789	CDR790	CDR791	CDR792	CDR793	CDR794	CDR795	CDR796	CDR797	CDR798	CDR799	CDR800	CDR801	CDR802	CDR803	CDR804	CDR805	CDR806	CDR807	CDR808	CDR809	CDR810	CDR811	CDR812	CDR813	CDR814	CDR815	CDR816	CDR817	CDR818	CDR819	CDR820	CDR821	CDR822	CDR823	CDR824	CDR825	CDR826	CDR827	CDR828	CDR829	CDR830	CDR831	CDR832	CDR833	CDR834	CDR835	CDR836	CDR837	CDR838	CDR839	CDR840	CDR841	CDR842	CDR843	CDR844	CDR845	CDR846	CDR847	CDR848	CDR849	CDR850	CDR851	CDR852	CDR853	CDR854	CDR855	CDR856	CDR857	CDR858	CDR859	CDR860	CDR861	CDR862	CDR863	CDR864	CDR865	CDR866	CDR867	CDR868	CDR869	CDR870	CDR871	CDR872	CDR873	CDR874	CDR875	CDR876	CDR877	CDR878	CDR879	CDR880	CDR881	CDR882	CDR883	CDR884	CDR885	CDR886	CDR887	CDR888	CDR889	CDR890	CDR891	CDR892	CDR893	CDR894	CDR895	CDR896	CDR897	CDR898	CDR899	CDR900	CDR901	CDR902	CDR903	CDR904	CDR905	CDR906	CDR907	CDR908	CDR909	CDR910	CDR911	CDR912	CDR913	CDR914	CDR915	CDR916	CDR917	CDR918	CDR919	CDR920	CDR921	CDR922	CDR923	CDR924	CDR925	CDR926	CDR927	CDR928	CDR929	CDR930	CDR931	CDR932	CDR933	CDR934	CDR935	CDR936	CDR937	CDR938	CDR939	CDR940	CDR941	CDR942	CDR943	CDR944	CDR945	CDR946	CDR947	CDR948	CDR949	CDR950	CDR951	CDR952	CDR953	CDR954	CDR955	CDR956	CDR957	CDR958	CDR959	CDR960	CDR961	CDR962	CDR963	CDR964	CDR965	CDR966	CDR967	CDR968	CDR969	CDR970	CDR971	CDR972	CDR973	CDR974	CDR975	CDR976	CDR977	CDR978	CDR979	CDR980	CDR981	CDR982	CDR983	CDR984	CDR985	CDR986	CDR987	CDR988	CDR989	CDR990	CDR991	CDR992	CDR993	CDR994	CDR995	CDR996	CDR997	CDR998	CDR999	CDR1000	CDR1001	CDR1002	CDR1003	CDR1004	CDR1005	CDR1006	CDR1007	CDR1008	CDR1009	CDR1010	CDR1011	CDR1012	CDR1013	CDR1014	CDR1015	CDR1016	CDR1017	CDR1018	CDR1019	CDR1020	CDR1021	CDR1022	CDR1023	CDR1024	CDR1025	CDR1026	CDR1027	CDR1028	CDR1029	CDR1030	CDR1031	CDR1032	CDR1033	CDR1034	CDR1035	CDR1036	CDR1037	CDR1038	CDR1039	CDR1040	CDR1041	CDR1042	CDR1043	CDR1044	CDR1045	CDR1046	CDR1047	CDR1048	CDR1049	CDR1050	CDR1051	CDR1052	CDR1053	CDR1054	CDR1055	CDR1056	CDR1057	CDR1058	CDR1059	CDR1060	CDR1061	CDR1062	CDR1063	CDR1064	CDR1065	CDR1066	CDR1067	CDR1068	CDR1069	CDR1070	CDR1071	CDR1072	CDR1073	CDR1074	CDR1075	CDR1076	CDR1077	CDR1078	CDR1079	CDR1080	CDR1081	CDR1082	CDR1083	CDR1084	CDR1085	CDR1086	CDR1087	CDR1088	CDR1089	CDR1090	CDR1091	CDR1092	CDR1093	CDR1094	CDR1095	CDR1096	CDR1097	CDR1098	CDR1099	CDR1100	CDR1101	CDR1102	CDR1103	CDR1104	CDR1105	CDR1106	CDR1107	CDR1108	CDR1109	CDR1110	CDR1111	CDR1112	CDR1113	CDR1114	CDR1115	CDR1116	CDR1117	CDR1118	CDR1119	CDR1120	CDR1121	CDR1122	CDR1123	CDR1124	CDR1125	CDR1126	CDR1127	CDR1128	CDR1129	CDR1130	CDR1131	CDR1132	CDR1133	CDR1134	CDR1135	CDR1136	CDR1137	CDR1138	CDR1139	CDR1140	CDR1141	CDR1142	CDR1143	CDR1144	CDR1145	CDR1146	CDR1147	CDR1148	CDR1149	CDR1150	CDR1151	CDR1152	CDR1153	CDR1154	CDR1155	CDR1156	CDR1157	CDR1158	CDR1159	CDR1160	CDR1161	CDR1162	CDR1163	CDR1164	CDR1165	CDR1166	CDR1167	CDR1168	CDR1169	CDR1170	CDR1171	CDR1172	CDR1173	CDR1174	CDR1175	CDR1176	CDR1177	CDR1178	CDR1179	CDR1180	CDR1181	CDR1182	CDR1183	CDR1184	CDR1185	CDR1186	CDR1187	CDR1188	CDR1189	CDR1190	CDR1191	CDR1192	CDR1193	CDR1194	CDR1195	CDR1196	CDR1197	CDR1198	CDR1199	CDR1200	CDR1201	CDR1202	CDR1203	CDR1204	CDR1205	CDR1206	CDR1207	CDR1208	CDR1209	CDR1210	CDR1211	CDR1212	CDR1213	CDR1214	CDR1215	CDR1216	CDR1217	CDR1218	CDR1219	CDR1220	CDR1221	CDR1222	CDR1223	CDR1224	CDR1225
----	-------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

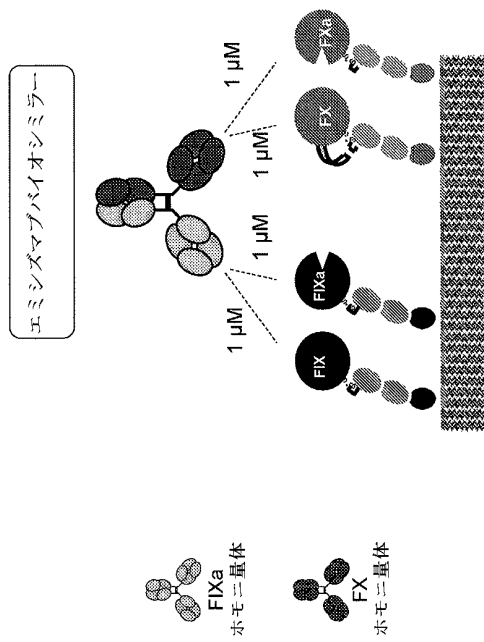
【図 2 2 D】



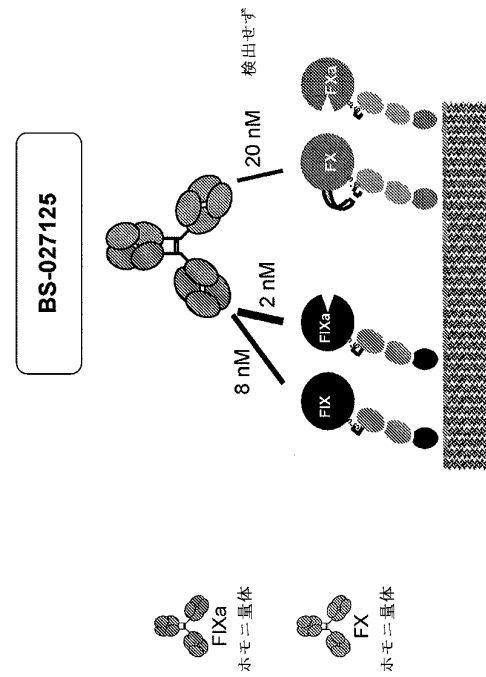
【図 2 3】



【図 2 4 A】



【図 2 4 B】



10

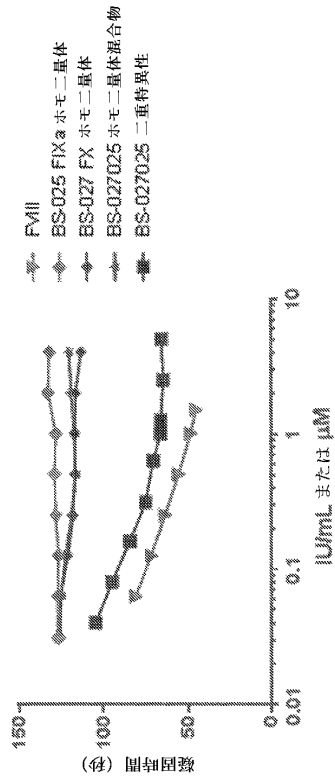
20

30

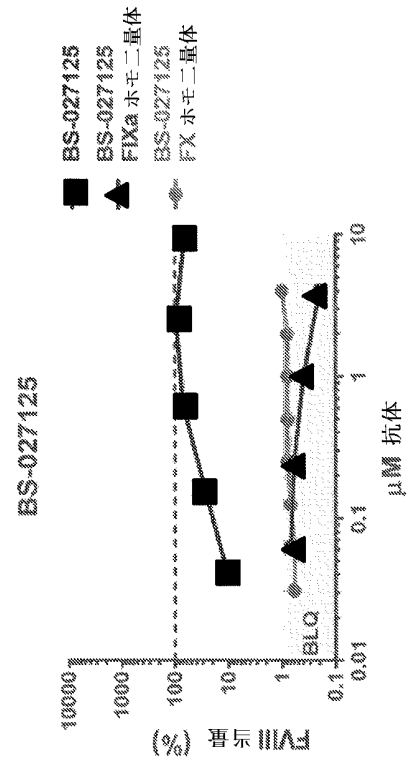
40

50

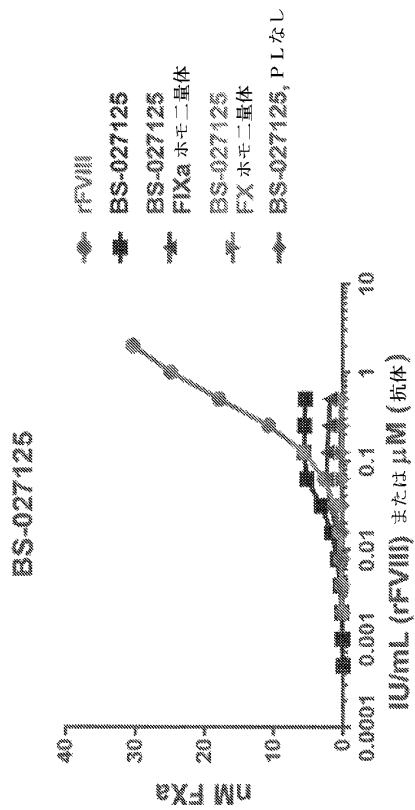
【図 2 5】



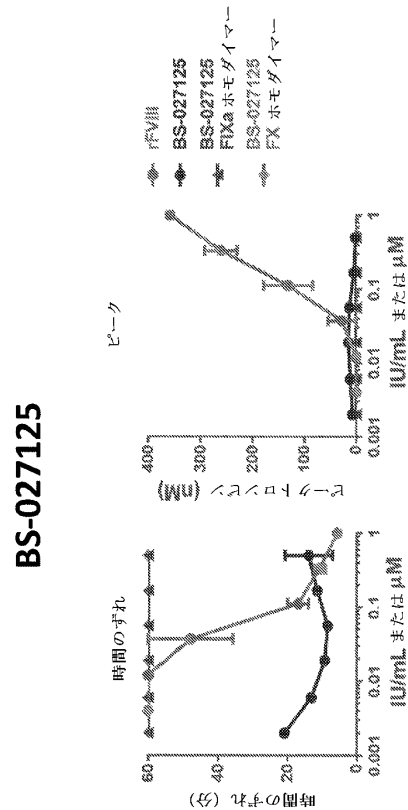
【図 2 6】



【図 2 7】



【図 2 8 A】



10

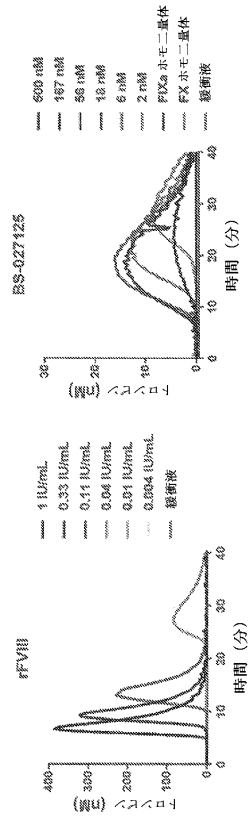
20

30

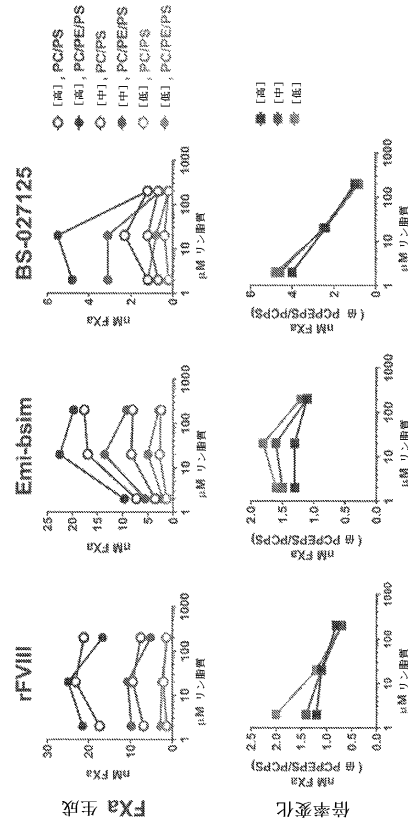
40

50

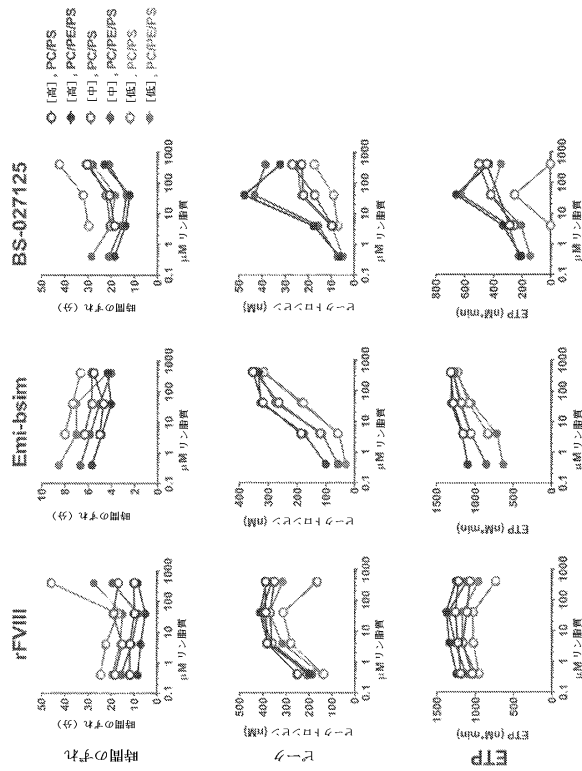
【図 28 B】



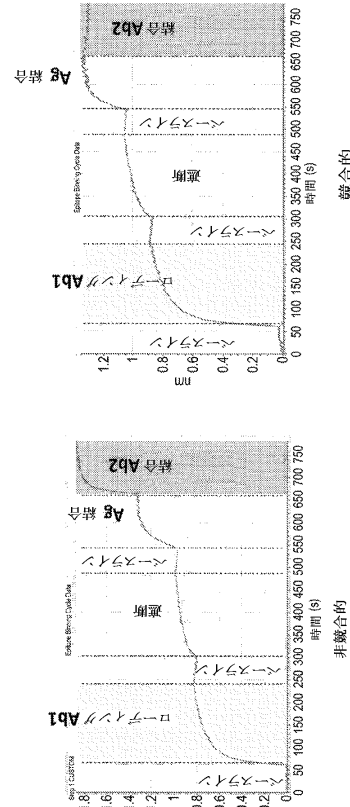
【図 29】



【図 30】



【図 31-1】



31B

31A

10

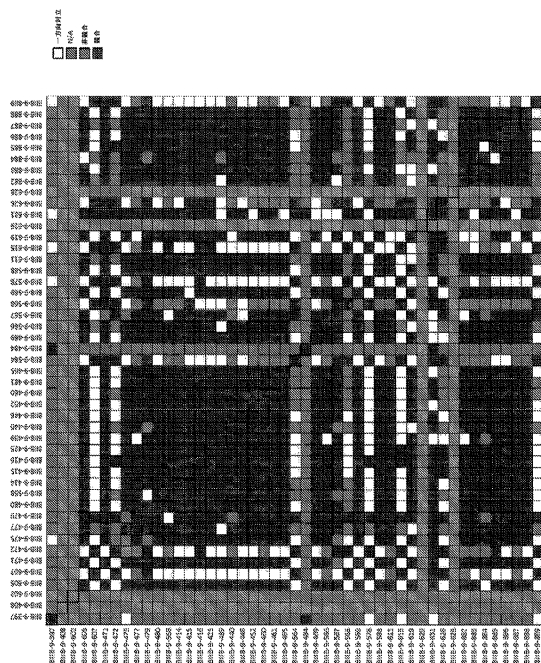
20

30

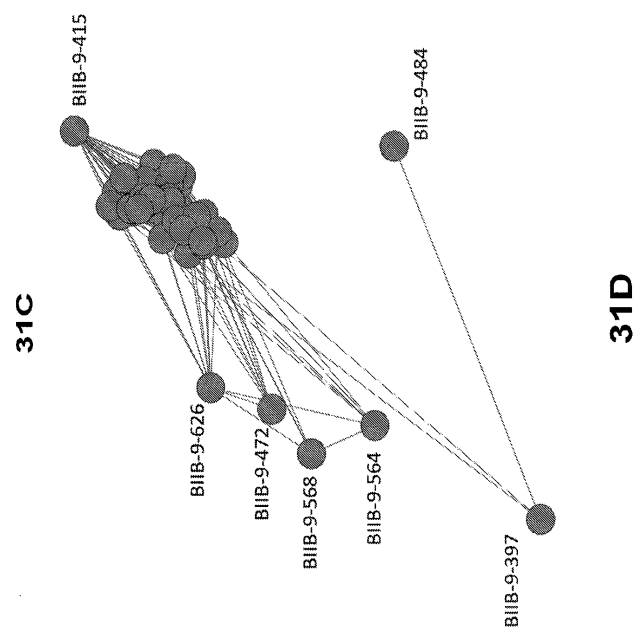
40

50

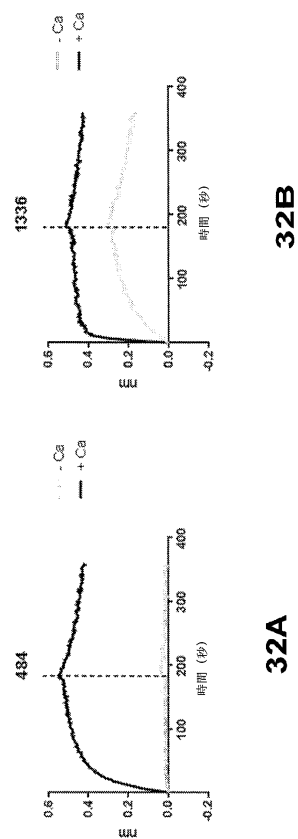
【図 3 1 - 2】



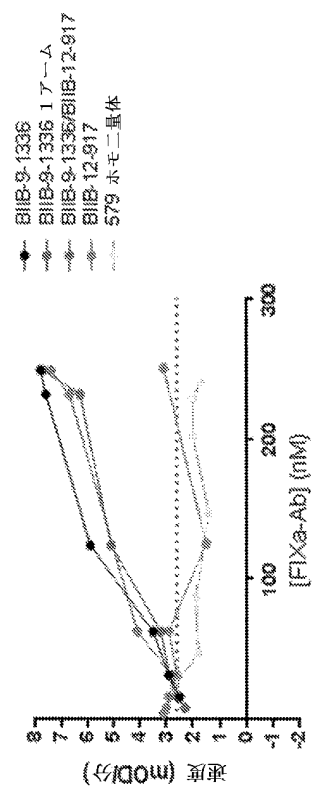
【図 3 1 - 3】



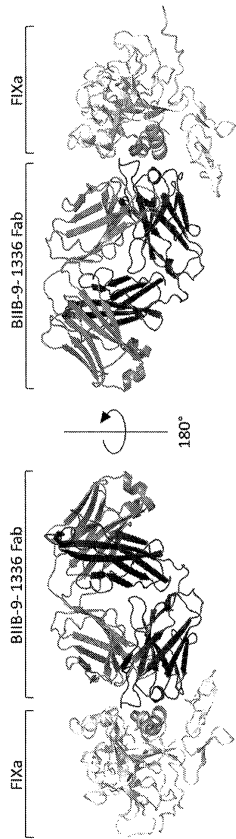
【図 3 2】



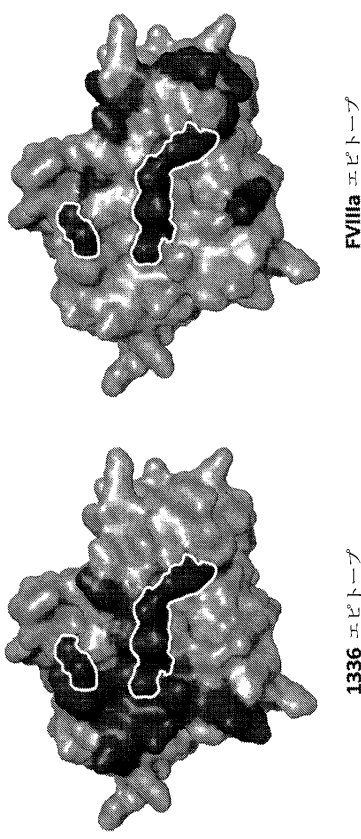
【図 3 3 A】



【図 3 5】



【図 3 6】

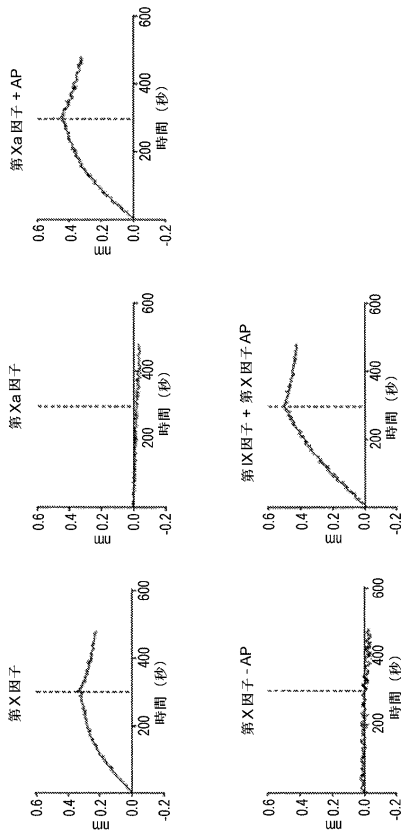


【図 3 7】

1336	FVIIIa
H91	N93
H92	N100
N93	K132
H101	R165
D125	R170
K126	F174
E127	T175
Y128	N178
R165	H185
Y177	R233
N178	(Y137)
N179	(T172)
S232	(E202)
R233	(G205)
Y234	
V235	
N236	
W237	
E240	
K241	
K100*	

*FIXa 軽鎖
キモトリプシノーゲン番号付け

【図 3 8 A】



10

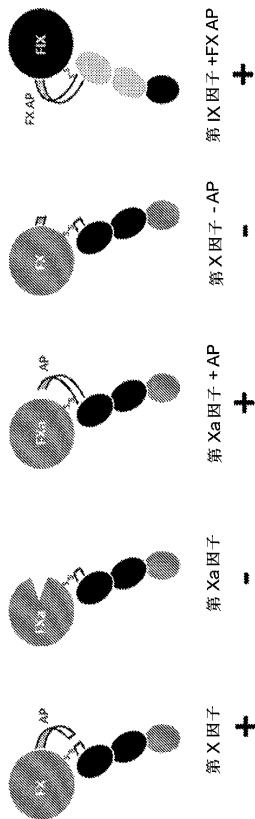
20

30

40

50

【図 3 8 B】



10

20

【配列表】

0007637166000001.app

30

40

50

フロントページの続き

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/529,805

(32)優先日 平成29年7月7日(2017.7.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/587,284

(32)優先日 平成29年11月16日(2017.11.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451. ウォルサム. セカンド・アヴェニュー225. バイオセラティブ・セラピューティクス・インコーポレイテッド

(72)発明者 ブラッドリー・アール・ピアース

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02472. ウォータータウン. プリースト・ロード18

(72)発明者 ジョン・カルマン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02478. ベルモント. クリーリー・ロード88

(72)発明者 マリア・アレマン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451. ウォルサム. セカンド・アヴェニュー225. バイオセラティブ・セラピューティクス・インコーポレイテッド

(72)発明者 アリソン・グッドマン

アメリカ合衆国マサチューセッツ州02451. ウォルサム. セカンド・アヴェニュー225. バイオセラティブ・セラピューティクス・インコーポレイテッド

審査官 長谷川 強

(56)参考文献 特開2011-137000 (JP, A)

NATURE MEDICINE, 2012, Vol.18, No.10, p.1570-1574

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07K 16/36

A61K 39/395

A61P 7/04

C07K 16/46

C12N 15/13

CAPLUS/REGISTRY (STN)