(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-503891
(P2021-503891A)
(43)公表日　令和3年2月15日(2021.2.15)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/13	(2006.01)	C12N	15/13		4B064
C07K 16/42	(2006.01)	C07K	16/42		4B065
C12N 15/63	(2006.01)	C12N	15/63	Z	4C085
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4H045
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 138 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2020-528047 (P2020-528047)
(86)(22)出願日　平成30年11月20日 (2018.11.20)
(85)翻訳文提出日　令和2年7月9日 (2020.7.9)
(86)国際出願番号　PCT/IB2018/059143
(87)国際公開番号　WO2019/102353
(87)国際公開日　令和1年5月31日 (2019.5.31)
(31)優先権主張番号　62/589,809
(32)優先日　平成29年11月22日 (2017.11.22)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

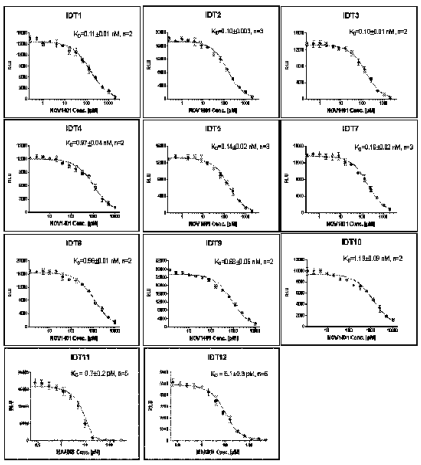
(71)出願人　504389991
ノバルティス　アーゲー
スイス国　バーゼル　リヒトシュトラーセ　３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山　英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100153693
弁理士　岩田　耕一
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】抗第ＸＩ／ＸＩａ因子抗体に対する反転結合剤およびそれらの使用

(57)【要約】
本開示は、抗第ＸＩ因子および／または抗第ＸＩａ因子抗体に特異的に結合し、抗第ＸＩ因子および／または抗第ＸＩａ因子抗体の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させる反転剤のほか、このような抗第ＸＩ因子および／または抗第ＸＩａ因子抗体の抗凝固効果を反転させるための方法など、それらの使用方法、ならびに出血または出血危険性を管理するための、関連する方法に関する。

FIG 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトＦＸＩおよび／またはＦＸＩａの触媒ドメイン内に結合する標的抗体に特異的に結合する結合剤であって、前記標的抗体の抗凝固活性を阻害し、
前記標的抗体が、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；または（ｉｉ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み；
（ａ）配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号５７のアミノ酸配列を含む軽鎖、または（ｂ）配列番号３４９のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号８９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片である、
前記結合剤。
【請求項２】
ヒトＦＸＩおよび／またはＦＸＩａの触媒ドメイン内に結合する標的抗体に特異的に結合する結合剤であって、前記標的抗体の抗凝固活性を反転させ、表２に明示された抗イディオタイプ抗体であるＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２である、前記結合剤。
【請求項３】
ヒトＦＸＩおよび／またはＦＸＩａの触媒ドメイン内に結合する標的抗体に特異的に結合する結合剤であって、前記標的抗体の抗凝固活性を反転させ、重鎖と軽鎖とを含む、抗イディオタイプ抗体であり、
（ｉ）前記重鎖が、配列番号３４７と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号５７と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むか；
（ｉｉ）前記重鎖が、配列番号３４９と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号８９と少なくとも９０％同一であるアミノ酸配列を含むか；
（ｉｉｉ）前記重鎖が、配列番号３４７と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号５７と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか；
（ｉｖ）前記重鎖が、配列番号３４９と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号８９と少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含むか；
（ｖ）前記重鎖が、配列番号３４７と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号５７と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含むか；
（ｖｉ）前記重鎖が、配列番号３４９と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号８９と少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含むか；
（ｖｉｉ）前記重鎖が、活性に実質的に影響を及ぼさない１、２、３、もしくは４カ所のアミノ酸突然変異を有する、配列番号３４７のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、活性に実質的に影響を及ぼさない、１、２、３、もしくは４カ所のアミノ酸突然変異を有する、配列番号５７のアミノ酸配列を含むか；
（ｖｉｉｉ）前記重鎖が、活性に実質的に影響を及ぼさない１、２、３、もしくは４カ所のアミノ酸突然変異を有する、配列番号３４９のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、活性に実質的に影響を及ぼさない１、２、３、もしくは４カ所のアミノ酸突然変異を有する、配列番号８９のアミノ酸配列を含むか；または
（ｉｘ）前記重鎖が、活性に実質的に影響を及ぼさない、配列番号３４９のＳからＱへの突然変異など、３０位における保存的突然変異などの突然変異を有する、配列番号３４９のアミノ酸配列を含み、前記軽鎖が、配列番号８９のアミノ酸配列を含む、
前記結合剤。
【請求項４】
請求項１～３のいずれか一項に記載の結合剤をコードするヌクレオチド配列を含む、ポリヌクレオチド。
【請求項５】
請求項４に記載のポリヌクレオチドを含む、ベクター。
【請求項６】
請求項４に記載のポリヌクレオチドを含む、宿主細胞。

【請求項７】
請求項５に記載のベクターを含む、宿主細胞。
【請求項８】
結合剤を作製する方法であって、請求項６または７に記載の宿主細胞を、前記結合剤またはその一部の発現に適する条件下で培養するステップを含み、任意選択で、前記結合剤を精製するステップを含む、前記方法。
【請求項９】
請求項１～３のいずれか一項に記載の結合剤を含む、医薬組成物。
【請求項１０】
抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、前記抗第ＸＩ因子／第ＸＩａ因子抗体により処置されている患者における抗凝固効果を反転させるための医薬としての使用のための医薬組成物であって、有効量の、請求項１～３のいずれか一項に記載の結合剤を含む、前記医薬組成物。
【請求項１１】
抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片により処置されている患者における抗凝固効果を反転させるための方法であって、それを必要とする患者へと、有効量の、請求項１～３のいずれか一項に記載の結合剤を投与するステップを含む、前記方法。
【請求項１２】
前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片が、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬ；または（ｉｉ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片が、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨの相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬの相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１４】
以下：（ｉ）コロイド、晶質、ヒト血漿、もしくはアルブミンなどの血漿タンパク質を使用する体液の置きかえ；（ｉｉ）濃厚赤血球もしくは全血液による輸血；または（ｉｉｉ）新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）、プロトロンビン複合体濃縮物（ＰＣＣ）、第ＶＩＩＩ因子インヒビターなどの活性化ＰＣＣ（ＡＰＣＣ）、および／もしくは組換え活性化型第ＶＩＩ因子の投与のうちの１つを前記患者に適用するステップをさらに含む、請求項１１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記患者が、血栓症を有するか、またはこれを発症する危険性がある、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記患者が、
ａ．心房細動；
ｂ．発作性、遷延性、または永続性の心房細動または心房粗動など、疑われるか、または確認された心不整脈；
ｃ．慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）；
ｄ．心房細動を伴うか、または伴わない弁膜性心疾患；
ｅ．肺高血圧症；
ｆ．第Ｖ因子ライデン変異、プロトロンビンの突然変異、抗トロンビンＩＩＩ、プロテインＣおよびプロテインＳの欠損、第ＸＩＩＩ因子突然変異、家族性異常フィブリノゲン血症、先天性プラスミノゲン欠損、第ＸＩ因子レベルの上昇、鎌状赤血球病、抗リン脂質症候群、自己免疫疾患、慢性腸疾患、ネフローゼ症候群、溶血性尿毒症、骨髄増殖性疾患

、播種性血管内凝固、発作性夜間ヘモグロビン尿症、およびヘパリン誘導性血小板減少症を含むがこれらに限定されない、先天性または後天性の血栓性素因；または
ｇ．慢性腎疾患
を有する、請求項１１～１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記患者が、非弁膜症性心房細動を有する、請求項１１～１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記患者が、裏付けられた、出血の高危険性を有する、請求項１１～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記患者が、慢性腎疾患を有する、請求項１１～１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記患者が、末期腎疾患（ＥＳＲＤ）を有する、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記患者が、ＥＳＲＤを有し、透析を受けている、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記患者が、非弁膜症性心房細動を有する、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
脳卒中および／または全身性塞栓症の危険性を低減するように、前記患者が、前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片を投与されている、請求項１１～２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片の前記抗凝固効果の反転が、救急手術／緊急手順のために必要とされ、致死性であるか、またはコントロール不能の出血において必要とされる、請求項１１～２３のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、２０１７年１１月２２日に出願された、米国仮出願第６２／５８９，８０９号明細書の利益を主張する。
技術分野
【０００２】
本開示は、抗第ＸＩ因子および／または抗第ＸＩａ因子（「抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ」）抗体に特異的に結合し、抗第ＸＩ因子および／または抗第ＸＩａ因子抗体の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させる結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）のほか、それらの医薬組成物、ならびにこのような抗第ＸＩ因子および／または抗第ＸＩａ因子抗体の抗凝固効果を反転させるための方法など、それらの使用方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
血栓症とは、血栓性素因または凝固亢進状態として公知の遺伝性危険因子と、後天性危険因子との組合せに後続する、血管内部の血栓形成を指す。血管壁の損傷、うっ血、血小板の反応性の増大、および凝血因子の活性化は、血栓症の根源的な特色のうちの一部である。血栓症は、静脈循環および動脈循環のいずれにおいても生じる可能性があり、深部静脈血栓症（ＤＶＴ）、肺塞栓症、および脳卒中の発症を結果としてもたらしうる。動脈系内で血栓が生じると、下流で虚血症が生じることから、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、虚血性脳卒中、および急性下肢虚血症がもたらされうる。静脈系内の血栓形成は、深部静脈血栓症、肺塞栓症、および慢性血栓塞栓性肺高血圧症をもたらすことが典型的である。凝血はまた、心房細動（ＡＦ）を伴う患者の左心耳内でも形成される可能性があり、脱離し

た血栓は、重篤となる可能性のある合併症、すなわち、血栓塞栓性脳卒中および全身性塞栓症を結果としてもたらしうる。低分子量ヘパリン（ＬＭＷＨ）、トロンビンインヒビター、および第Ｘａ因子（ＦＸａ）インヒビターを含む、現在利用可能な抗血栓薬は全て、著明な出血の危険性と関連する（Weitz J.I. (2010) Thromb. Haemost. 103, 62）。止血に影響を及ぼさず、したがって、出血合併症を結果としてもたらさない抗血栓剤、ならびに特異的反転剤の開発が、高度に所望されるであろう。

【０００４】

現行の抗凝固剤は、注射されるか、または経口服用される。注射用の抗凝固性ＬＭＷＨは、広く使用されており、かつて適用された未分画ヘパリンを上回る治療プロファイルの改善をもたらしている。過去数十年間にわたり、最も一般に使用された経口抗凝固剤は、ワルファリンであった。ワルファリンは、治療ウィンドウが狭く、このため、凝固状態についての頻繁なモニタリングを要求し、様々な薬物間相互作用を示す。より近年では、経口で利用可能な直接的ＦＸａおよびトロンビンインヒビターが、抗凝固剤市場に参入し、適用を増大させている。

【０００５】

ＬＭＷＨ、ＦＸａインヒビター、およびトロンビンインヒビターは全て、手術後の静脈血栓塞栓性疾患の防止、自発的なＤＶＴおよび肺塞栓症の処置、ならびに心房細動における脳卒中の防止に効果的である。しかし、これらの抗凝固剤はまた、旧来の薬物であるワルファリンおよび未分画ヘパリンについて観察される出血合併症と一般に同等な出血合併症とも関連する。ＡＤＶＡＮＣＥ－２臨床試験では、ＦＸａインヒビターアピキサバン（Ｅｌｉｑｕｉｓ）が、人工膝関節置換術後の患者において、ＬＭＷＨであるエノキサパリンと比較された。急性アピキサバン療法は、静脈血栓塞栓性疾患を防止するのに、エノキサパリンより効果的であったが、いずれの薬剤も、出血の著明な危険性と関連した。臨床的に関与性の出血は、アピキサバンを施される患者のうちの４％、およびエノキサパリンで処置された患者のうちの５％において生じた（Lassen, M.R., et al (2009) N. Engl. J. Med. 361, 594）。

【０００６】

ＲＥ－ＬＹ試験では、直接的トロンビンインヒビターであるダビガトラン（Ｐｒａｄａｘａ）が、心房細動および脳卒中の危険性を伴う患者において、ワルファリンと比較された（Connolly, S.J., et al. (2009) N. Engl. J. Med. 361, 1139）。慢性ダビガトラン療法は、脳卒中または全身性塞栓症の危険性の著明な低下と関連した。しかし、大量出血の合併症が、毎日１５０ｍｇのダビガトランを施される患者のうちの３．１％、およびワルファリンを施される患者のうちの３．４％において生じた（ｐ＝０．３１）。

【０００７】

心房細動（ＡＦ）は依然として、臨床実践において、最も一般的な心不整脈であり、心調律異常のための入院のうちの約３分の１を占める。現在、ＡＦは、欧州において、６００万を超える患者に、および米国において、約２３０万に影響を及ぼすと推定されており、老化人口の比率の増大のため、この数は、急速に増大し続けている。６５歳を超える人口のうちの約５％、および８０歳を超える人々のうちの１０％が、ＡＦを発症すると推定されているが、ＡＦの有病数は、年齢だけで説明される有病数を超えて増大しつつある。高血圧症、うっ血性心不全、左室肥大、冠動脈疾患、および糖尿病、ならびに閉塞性睡眠時無呼吸症などのＡＦ危険因子もまた、増加しつつある。ＡＦに罹患する個体の数はそれ自体、欧米人において、今後３０年間で、２～３倍に増大することが期待される（Kannel and Benjamin (2008) Med Clin North Am. 2008; 92:17-40; Bunch, et al. (2012) J Innovations of Card Rhythm Manag 2012; 3: 855-63）。

【０００８】

ＡＦの主要な危険性は、塞栓性脳卒中の４～５倍の増大である。ＡＦとの関連に帰着しうる脳卒中の危険性は、年齢と共に急激に増大し、８０～８９歳では、２３．５％へと増大する。ＡＦは、いずれの性別においても、死亡率の倍増と関連する（Kannel and Benjamin 2008）。ＡＦはまた、認知機能の低下および認知症の全ての形態とも非依存的に関連

する（Marzona, et al. (2012) CMAJ 2012; 184: 329-36; Geita et al 2013; Bunch et al 2012）。

【０００９】

ＡＦを伴う大半の患者は、心塞栓性脳卒中および全身性塞栓症を防止するのに、生涯にわたる抗凝固療法を要求する。ＣＨＡ２ＤＳ２－ＶＡＳｃ危険性スコアは、妥当性が確認され、心房細動患者における血栓塞栓性の危険性を予測し、抗凝固療法から利益を得る患者を同定するのに広く使用されている層別化ツールであり（LIP 2011；Camm, et al. (2012) Eur Heart J 2012; 33: 2719-2747）、証拠の蓄積は、ＣＨＡ２ＤＳ２－ＶＡＳｃが、脳卒中および血栓塞栓症を発症する患者を同定するのに、ＣＨＡＤＳ２などのスコアと少なくとも同程度に正確であるか、または、おそらく、これらより優れており、ＡＦを伴う患者であって、「真に危険性の小さな」患者を同定するのには、決定的に優れていることを示す。ＡＦ患者のうちの８５～９０％は、抗凝固療法を要求することが推定される。

【００１０】

脳卒中および全身性塞栓症の低減における、ビタミンＫアンタゴニスト（ＶＫＡ）の効果について査定する、６つの試験を含むメタアナリシスでは、脳卒中発症率の危険性の、高度に有意な低減が観察された（脳卒中の危険性の相対的低減は６７％であった）。全死因死亡率は、用量を調整したＶＫＡにより、対照と対比して有意に低減された（２６％）（Hart, Pearce, and Aguilar (2007) Ann Intern Med 2007; 146:857-867）。２～３の間のＩＮＲ（international normalized ratio）目標値が、最良の利益－危険比と関連し（Hylek et al (2003) N Engl J Med; 349:1019-1026）、国際ガイドラインおよび国内ガイドラインで広く採択されている。

【００１１】

近年では、直接的経口抗凝固剤（ＤＯＡＣ）とも称する、新たな経口抗凝固剤（ＮＯＡＣ）が、承認され、臨床実践へと導入されている。これらの薬物は、血栓塞栓性疾患の低減において、ワルファリンと、少なくとも同程度に効果的であるか、またはなお優れている（Connolly, et al. (2009) N Engl J Med; 361:1139-51; Connolly, et al. (2011) N Engl J Med; 364:806-17; Patel, et al. (2011) N Engl J Med 2011; 365:883-91）。ＮＯＡＣはまた、ワルファリンの最も重篤な合併症、すなわち、出血性脳卒中および頭蓋内出血の大幅な低減とも関連した。大量出血事象は、良好に施されたワルファリン療法と同等であるか、またはわずかに少なかった。加えて、ＮＯＡＣは、ワルファリンより小さな薬物間相互作用の可能性と関連し、ルーチンのモニタリングを伴わずに使用することができ、これは、日常的な医療実践におけるそれらの使用を容易とすることが期待される。

【００１２】

近年の改善にもかかわらず、抗凝固剤の使用に伴う出血の危険性は、依然として高いままである。例えば、大量出血および臨床的に関与性の非大量出血の年間発症率は、１４．９％であり、ＲＯＣＫＥＴ研究で、リバーロキサバンにより処置された患者における、大量出血事象の年間発症率は、３．６％であった（Patel et al 2011）。出血の危険性が高く、ＨＡＳ　Ｂｌｅｄ危険性スコアが≧３であると規定された患者における、大量出血の年間発症率は＞５％であった（Gallego, et al. (2012) Carc Arrhythm Electrophysiol.; 5:312-318）。大量出血は、特に関与性の大きな臨床転帰であり、例えば、ＲＯＣＫＥＴ研究では、大量出血が生じた場合、全死因死亡率は、リバーロキサバン群において２０．４％およびワルファリン群において２６．１％であった。大量出血事象が生じた場合、リバーロキサバン群およびワルファリン群、それぞれの患者のうちの４．７％および５．４％で、脳卒中および全身性塞栓症が生じた（Piccini, et al. (2014) Eur Heart J; 35:1873-80）。入院、血液製剤の輸液、および血液供給源の活用もまた、大量出血の発生から重大な影響を受けた。出血の危険性はまた、適格性患者において抗凝固剤を施さない、主要な理由でもある。３５カ国の１８２の病院ならびに５３３３人の外来ＡＦ患者および入院ＡＦ患者からのデータを含む、Ｅｕｒｏ　Ｈｅａｒｔ　Ｓｕｒｖｅｙ　ｏｎ　Ａｔｒｉａｌ　Ｆｉｂｒｉｌｌａｔｉｏｎでは、適格性患者のうちの６７％が、退院時に経口抗凝固剤を施されるに過ぎなかった（Nieuwlaat, et al (2005) Eur Heart J;26, 2422-243

4）。したがって、既存の治療と同等な有効性を伴うが、易出血性を低下させた、脳卒中、全身性塞栓症、認知機能の低下、および死亡率など、ＡＦの血栓塞栓性合併症を低減しうる、より安全な治療に対する満たされていない大きな医療上の必要が存在する。

【００１３】

第ＸＩ因子（ＦＸＩ）は、内因系凝固経路および外因系凝固経路の両方において、ならびに血漿による止血の開始期および増幅期の橋渡しにおいて重要な役割を果たす（Gailani and Renne (2007) Arterioscler Thromb Vasc Biol; 27(12):2507-13）。第ＸＩＩ因子およびトロンビンのいずれも、ＦＸＩを活性化させる結果として、持続的なトロンビンの生成および線溶の阻害をもたらしうる。ＦＸＩは、「血管損傷後」に、高組織因子環境下にある、正常な止血で果たす役割は小さいが、血栓症では、鍵となる役割を果たすと考えられる。重度のＦＸＩ欠損症は、虚血性脳卒中および静脈の血栓塞栓性事象の発症率の低下と関連する（Salomon et al (2008) Blood;111(8):4113-7; Salomon, et al (2011) Thromb Haemost; 105(2):269-73）。さらに、集団ベースの研究では、血栓塞栓性事象の発症率の低下の結果として、重度のＦＸＩ欠損症の、生存への利点が想起された（Duga and Salomon, (2013) Semin Thromb Hemost; 39(6):621-31）。重度のＦＸＩ欠損症を伴う対象における出血症状は、低頻度であり、通例、軽度で、損傷に関連し、好ましくは、口腔粘膜、鼻腔粘膜、および尿路など、線溶活性が増大した組織に影響する（Bolton-Maggs, (2000) Haemophilia; 6 Suppl 1:100-9）。致命的な臓器における出血は、極めてまれであるか、または認められていない。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１４】

したがって、易出血性を低下させる試みの一部として、例えば、治療の抗凝固効果の反転が、救急手術／緊急手順のために必要とされ、致死性であるか、またはコントロール不能の出血において必要とされる状況における、抗凝固療法に対する特異的反転剤に対する、多大な医学的必要もまた満たされていない。

【課題を解決するための手段】

【００１５】

出血危険性の低下は、ＮＯＡＣと比較して、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を伴う抗凝固療法と関連する。例えば、抗第ＸＩ因子／ＦＸＩａ抗体であるＮＯＶ１４０１は、ＦＸＩの触媒ドメインに結合するヒト抗体である。ＮＯＶ１４０１は、チモーゲン（ＦＸＩ）および活性化型第ＸＩ因子（ＦＸＩａ）の両方を、高効力で阻害する。抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体であるＮＯＶ１４０１は、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ研究およびｉｎ　ｖｉｖｏ研究において、用量依存的に延長した。３ｍｇ／ｋｇの用量における、ＮＯＶ１４０１の単回皮下（ｓ．ｃ．）投与の後で、１カ月間を超えて残存する、持続的な抗凝固活性が、カニクイザルにおいて観察された。さらに、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体であるＮＯＶ１４０１は、ヒトＦＸＩにより再構成されたＦＸＩ－／－マウスにおいて、ＦｅＣｌ３により誘導された、実験による頸動脈血栓症を防止し、ａＰＴＴの延長を誘導した。ＮＯＶ１４０１は、カニクイザルにおいて行われた、１３週間にわたる、優良試験所基準（ＧＬＰ）適合性の毒性研究において、良好に忍容された。

【００１６】

抗体であるＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体による出血危険性の、ＮＯＡＣと比較した低下にもかかわらず、ある特定の状況では、外傷、手術、手順、併用投薬、および高血圧症、心不全、腎機能障害、肝機能障害、老齢、既往の出血事象、転倒の危険性、抗血小板剤または非ステロイド系抗炎症薬の使用など、出血危険性を増大させる併存疾患の高罹患率のために、出血事象は、依然として起こりうる。

【００１７】

したがって、易出血性を低下させる試みの一部として、本開示は、抗第ＸＩ／ＸＩａ因子抗体（例えば、ＦＸＩ／ＦＸＩａの触媒ドメインに特異的に結合する抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）である抗凝固療法に対する、特異的反転剤に対する、多大な医学的必要に取り組

む戦略について記載する。具体的な態様では、出血または出血危険性を管理することは、治療の抗凝固効果の反転が、例えば、救急手術／緊急手順のために必要とされる状況、および致死性であるか、またはコントロール不能の出血の症例において有益である。具体的な態様では、出血または出血危険性を管理することは、高出血危険性（例えば、出血の既往歴）を有すると同定された患者において有益である。

【００１８】

本開示は、第ＸＩ凝固因子および第ＸＩａ凝固因子（活性化型第ＸＩ因子）（本明細書の以下では、場合によって、「ＦＸＩ」、「ＦＸＩａ」、および同様の用語として言及される）に特異的に結合する抗体に、特異的に結合する抗イディオタイプ抗体、例えば、全長ＩｇＧ、およびＦａｂなど、それらの断片であり、このような抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能（例えば、ａＰＴＴまたは出血時間を低減することが可能）であり、かつ／または抗体の、ＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合を阻害することが可能である結合剤に関する。特に、本開示はまた、このような結合剤を含む医薬組成物、および抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体により処置されている患者（例えば、ヒト患者）における、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させる方法であって、結合剤を投与するステップを含む方法にも関する。抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能な、このような結合剤は、救急手術／緊急手順のために必要とされ、致死性であるか、またはコントロール不能の出血において、抗ＦＸＩ／ＸＩａ抗体などの治療の抗凝固効果の反転が必要とされる状況において、満たされていない必要を満たす。

【００１９】

具体的な態様では、このような患者（例えば、ヒト患者）は、血栓症または血栓塞栓性疾患／障害（例えば、血栓性脳卒中、心房細動、心房細動における脳卒中の防止（ＳＰＡＦ）、深部静脈血栓症、静脈血栓塞栓症、肺塞栓症、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、虚血性脳卒中、急性下肢虚血症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、全身性塞栓症）の防止および／または処置のために、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体により処置されている。具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させる、本明細書で提示される結合剤は、抗イディオタイプ抗体であり、さらなる具体的な態様では、このような抗イディオタイプ抗体は、全長ＩｇＧである。さらなる具体的な態様では、このような抗イディオタイプ抗体は、ヒトモノクローナル抗体、例えば、組換えヒトモノクローナル抗体などのモノクローナル抗体である。

【００２０】

特定の態様では、本開示はまた、本明細書で提示される結合剤をコードする配列を含む、単離ポリヌクレオチドおよび単離核酸、本明細書で提示されるポリヌクレオチドまたは核酸のうちの１つまたは複数を含むベクター、このようなベクターまたはポリヌクレオチドまたは核酸を含む宿主細胞にも関する。具体的な態様では、宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞などの非ヒト哺乳動物細胞である。

【００２１】

本開示の非限定的実施形態は、以下の態様において記載される。

１．ヒト第ＸＩ因子（「ＦＸＩ」）および／または第ＸＩａ因子（「ＦＸＩａ」）の、触媒ドメイン内に結合する標的抗体に特異的に結合する結合剤を含み、結合剤が、標的抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、表２から選択され、結合剤が、スクロースおよび／またはヒスチジンを含む液体製剤中にある、医薬組成物。

２．液体製剤が、スクロースおよびヒスチジンを含む、実施形態１に記載の医薬組成物。

３．液体製剤が、少なくとも２００、２１０、２２０、２３０、２４０、または２５０ｍＭのスクロースを含む、実施形態１または２に記載の医薬組成物。

４．液体製剤が、２２０ｍＭのスクロースを含む、実施形態３に記載の医薬組成物。

５．液体製剤が、少なくとも１０ｍＭまたは少なくとも２０ｍＭのヒスチジンを含む、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

６．液体製剤が、２０ｍＭのヒスチジンを含む、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

７．液体製剤が、４．５～７のｐＨである、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

８．液体製剤が、５．５のｐＨである、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

９．結合剤が、５０ｍｇ／ｍＬ～１５０ｍｇ／ｍＬの範囲の濃度で製剤化される、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

１０．結合剤が、少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬの濃度で製剤化される、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

１１．液体製剤が、２２０ｍＭのスクロース、２０ｍＭのヒスチジン、０．０４％のポリソルベート２０、および１５０ｍｇ／ｍＬの濃度の結合剤を、ｐＨ５．５で含む、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

１２．皮下投与または静脈内投与のために製剤化される、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

１３．標的抗体が、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；または（ｉｉ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

１４．結合剤が、重鎖可変領域（ＶＨ）と、軽鎖可変領域（ＶＬ）とを含み、

ａ）ＶＨが、配列番号３９のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号５５のアミノ酸配列を含むか；

ｂ）ＶＨが、配列番号７１のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号８７のアミノ酸配列を含むか；

ｃ）ＶＨが、配列番号１０３のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号１１９のアミノ酸配列を含むか；

ｄ）ＶＨが、配列番号１３５のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号１５１のアミノ酸配列を含むか；

ｅ）ＶＨが、配列番号１６７のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含むか；

ｆ）ＶＨが、配列番号１９９のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号２１５のアミノ酸配列を含むか；

ｇ）ＶＨが、配列番号２３１のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号２４７のアミノ酸配列を含むか；

ｈ）ＶＨが、配列番号２６３のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号２７９のアミノ酸配列を含むか；

ｉ）ＶＨが、配列番号２９５のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号３１１のアミノ酸配列を含むか；または

ｊ）ＶＨが、配列番号３２７のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む、

抗体またはその断片である、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

１５．結合剤が、表２に明示された抗体のＦａｂである、ＩＤＴ１、ＩＤＴ２、ＩＤＴ３、ＩＤＴ４、ＩＤＴ５、ＩＤＴ６、ＩＤＴ７、ＩＤＴ８、ＩＤＴ９、もしくはＩＤＴ１０であるか、または表２に明示された抗体のＩｇＧである、ＩＤＴ１１もしくはＩＤＴ１２である、前出の実施形態のいずれか１つに記載の医薬組成物。

１６．ヒトＦＸＩおよび／またはＦＸＩａの触媒ドメイン内に結合する標的抗体に特異的に結合する結合剤であって、標的抗体の抗凝固活性を阻害し、

標的抗体が、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；または（ｉｉ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み；

（ａ）配列番号３４７のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号５７のアミノ酸配列を含む軽鎖、または（ｂ）配列番号３４９のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号８９のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片である、
結合剤。

１７．ヒトＦＸＩおよび／またはＦＸＩａの触媒ドメイン内に結合する標的抗体に特異的に結合する結合剤であって、標的抗体の抗凝固活性を反転させ、表２に明示された抗イディオタイプ抗体である、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２である結合剤。

１８．前出の実施形態のいずれか１つに記載の結合剤をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド。

１９．実施形態１８に記載のポリヌクレオチドを含むベクター。

２０．実施形態１８に記載のポリヌクレオチドを含む宿主細胞。

２１．実施形態１９に記載のベクターを含む宿主細胞。

２２．結合剤を作製する方法であって、実施形態２０または２１に記載の宿主細胞を、結合剤またはその一部の発現に適する条件下で培養するステップを含み、任意選択で、結合剤を精製するステップを含む方法。

２３．前出の実施形態のいずれか１つに記載の結合剤を含む医薬組成物。

２４．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、抗第ＸＩ因子／第ＸＩａ因子抗体により処置されている患者における抗凝固効果を反転させるための医薬としての使用のための医薬組成物であって、有効量の、前出の実施形態のいずれか１つに記載の結合剤を含む医薬組成物。

２５．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片により処置されている患者における抗凝固効果を反転させるための方法であって、それを必要とする患者へと、有効量の、前出の実施形態のいずれか１つに記載の結合剤を投与するステップを含む方法。

２６．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片が、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨ、および配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬ；または（ｉｉ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、実施形態２５に記載の方法。

２７．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片が、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨの相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（ｉｉ）配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬの相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、実施形態２５に記載の方法。

２８．以下：（ｉ）コロイド、晶質、ヒト血漿、もしくはアルブミンなどの血漿タンパク質を使用する体液の置きかえ；（ｉｉ）濃厚赤血球もしくは全血液による輸血；または（ｉｉｉ）新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）、プロトロンビン複合体濃縮物（ＰＣＣ）、第ＶＩＩＩ因子インヒビターなどの活性化ＰＣＣ（ＡＰＣＣ）、および／もしくは組換え活性化型第ＶＩＩ因子の投与のうちの１つを患者に適用するステップをさらに含む、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法。

２９．患者が、血栓症を有するか、またはこれを発症する危険性がある、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法。

３０．患者が、

ａ．心房細動；

ｂ．発作性、遷延性、または永続性の心房細動または心房粗動など、疑われるか、または確認された心不整脈；

ｃ．慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）；

ｄ．心房細動を伴うか、または伴わない弁膜性心疾患；

ｅ．肺高血圧症；

ｆ．第Ｖ因子ライデン変異、プロトロンビンの突然変異、抗トロンビンＩＩＩ、プロテインＣおよびプロテインＳの欠損、第ＸＩＩＩ因子突然変異、家族性異常フィブリノゲン血症、先天性プラスミノゲン欠損、第ＸＩ因子レベルの上昇、鎌状赤血球病、抗リン脂質

症候群、自己免疫疾患、慢性腸疾患、ネフローゼ症候群、溶血性尿毒症、骨髄増殖性疾患、播種性血管内凝固、発作性夜間ヘモグロビン尿症、およびヘパリン誘導性血小板減少症を含むがこれらに限定されない、先天性または後天性の血栓性素因；または

ｇ．慢性腎疾患

を有する、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法。

３１．患者が、非弁膜症性心房細動を有する、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法。

３２．患者が、裏付けられた、出血の高危険性を有する、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法。

３３．患者が、慢性腎疾患を有する、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法。

３４．患者が、末期腎疾患（ＥＳＲＤ）を有する、実施形態３３に記載の方法。

３５．患者が、ＥＳＲＤを有し、透析を受けている、実施形態３４に記載の方法。

３６．患者が、非弁膜症性心房細動を有する、実施形態３５に記載の方法。

３７．脳卒中および／または全身性塞栓症の危険性を低減するように、患者が、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片を投与されている、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法。

３８．抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片の抗凝固効果の反転が、救急手術／緊急手順のために必要とされ、致死性であるか、またはコントロール不能の出血において必要とされる、前出の実施形態のいずれか１つに記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

【図１】実施例で記載される、１２の抗ＮＯＶ１４０１抗体（ＦａｂおよびＩｇＧ）の各々についてのＳＥＴ実験による、代表的な結合曲線を示す図である。実施例で記載される、ＦａｂおよびＩｇＧについて、K_D値は、実験データを、１：１結合モデルへと当てはめることから決定した。２つ～６つの個別の実験による平均K_D値を示す。

【図２】ＮＯＶ１４０１、および3つのＮＯＶ１４０１／抗ＮＯＶ１４０１混合物の、固定化させたＦＸＩａへの結合についての、代表的なＳＰＲ応答曲線を示す図である。抗ＮＯＶ１４０１の濃度を増大させると、ＮＯＶ１４０１の、ＦＸＩａへの結合を低減し、１０倍モル過剰量は、結合を完全に遮断する。これらのデータは、抗ＮＯＶ１４０１が、ＮＯＶ１４０１に結合し、ＮＯＶ１４０１の、ＦＸＩａとの相互作用を遮断することが可能であることを指し示す。単独の抗ＮＯＶ１４０１は、固定化させたＦＸＩａへの結合を示さなかった（図示しない）。

【図３】ＦＸＩを含有するヒト血漿を添加し、凝固カスケードの内因系経路を誘発する前に、ＮＯＶ１４０１を、抗ＮＯＶ１４０１と共に、１０分間にわたりプレインキュベートした場合の、２つの代表的な抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂについてのａＰＴＴアッセイ結果を示す図である。いずれの抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂも、ＮＯＶ１４０１のａＰＴＴ延長効果を、濃度依存的に遮断する、すなわち、ＮＯＶ１４０１の効果を阻害する。１００％の阻害（点線）は、３倍モルアクセスの抗ＮＯＶ１４０１で達成された。

【図４】抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧを添加し、凝固カスケードの内因系経路を誘発する前に、ＮＯＶ１４０１を、ＦＸＩを含有するヒト血漿と共に、５分間にわたりプレインキュベートした場合の、１０の抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂ、および2つの抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧについてのａＰＴＴアッセイ結果を示す図である。１２の抗ＮＯＶ１４０１の全ては、ＮＯＶ１４０１のａＰＴＴに対する効果の、濃度依存的な部分的反転を示す。

【図５】抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧを添加し、トロンビンフィードバックループを誘発する前に、ＮＯＶ１４０１を、ＦＸＩを含有するヒト血漿と共に、５分間にわたりプレインキュベートした場合の、１０の抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂ、および2つの抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧについてのＴＧＡ結果を示す図である。ＴＧＡは、ＮＯＶ１４０１について、濃度を、別個の実験で決定したIC_{50}値に対応する、０．０５μＭで一定にして行った。１２の抗ＮＯＶ１４０１の全ては、ＮＯＶ１４０１の

トロンビン生成に対する効果の、濃度依存的な部分的反転を示す。　[図６]研究１日目における、ＮＯＶ１４０１の、単回の３ｍｇ／ｋｇの皮下投与に続く、研究４および５日目における、２回にわたる、ＩＤＴ３のｉ．ｖ．投与のそれぞれにより処置されたカニクイザルの血液／血漿試料による、ｅｘ　ｖｉｖｏにおけるａＰＴＴアッセイ結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

用語

別段に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的および科学的用語は、本開示が関する技術分野の当業者により一般的に理解される意味と同じ意味を有する。

【００２４】

本明細書および特許請求の範囲で使用される単数形の「ある（ａ）」、「ある（ａｎ）」、および「その」とは、文脈によりそうでないことが明らかに指示されない限りにおいて、複数の指示対象を含む。例えば、「細胞」という用語は、それらの混合物を含む、複数の細胞を含む。

【００２５】

範囲を含む、全ての数値表示、例えば、ｐＨ、温度、時間、濃度、および分子量は、（＋）または（－）０．１の増分で変動する概数である。常に明示的に言明されているわけではないが、全ての数値表示には、「約」という用語を前置することを理解されたい。また、常に明示的に言明されているわけではないが、本明細書で記載される試薬は、単に例示的なものであり、当技術分野では、このような試薬の同等物が公知であることも理解されたい。

【００２６】

「結合剤」、「反転剤」、および「解毒剤」という用語は、互換的に使用され、第ＸＩ因子および／または第ＸＩａ因子に特異的に結合する抗体（「抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体」）の文脈では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗原結合性領域または可変領域など、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する、抗イディオタイプ抗体、もしくはＦａｂ断片など、その断片、または不活性型ＦＸＩ／ＦＸＩａに由来するポリペプチドもしくはタンパク質断片など、タンパク質、ポリペプチド、またはこれらの複合体を指す。本明細書で提示される具体的な態様では、結合剤は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させること（例えば、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％、部分的に反転させること）が可能である。本明細書で提示されるさらなる具体的な態様では、結合剤は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、その抗原、例えば、ＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合を遮断することが可能である。具体的な態様では、本明細書で使用される、「抗ＮＯＶ１４０１」、「抗ＮＯＶ１４０１抗体」、「抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂ」、「抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧ」、「ＮＯＶ１４０１結合剤」、「ＮＯＶ１４０１解毒剤」などの用語は、互換的に使用され、抗第ＸＩ因子抗体であるＮＯＶ１４０１（表１を参照されたい）に特異的に結合する、抗イディオタイプ抗体またはその断片などの結合剤または反転剤を指す。ＮＯＶ１４０１結合／反転剤の非限定的例は、本明細書の、例えば、表２に記載される。

【００２７】

「抗イディオタイプ抗体」、「抗Ｉｄ抗体」、および「抗イディオタイプ性抗体」という用語は、互換的に使用され、別の抗体の抗原結合性領域に特異的に結合する、抗体およびその断片（例えば、Ｆａｂ断片）を指す。抗イディオタイプ抗体は、典型的に、標的抗体の、抗原結合性領域または相補性決定領域（ＣＤＲ）（イディオタイプ）に対して惹起される。抗イディオタイプ抗体は、既に記載されている多様な方法により作製することができ、例えば、Pan et al., 1995, FASEB J. 9:43-49を参照されたい。

【００２８】

「ＦＸＩタンパク質」、「ＦＸＩ抗原」、および「ＦＸＩ」という用語は、互換的に使

用され、異なる種における第ＸＩ因子タンパク質を指す。第ＸＩ因子とは、限定的なタンパク質分解により、活性のセリンプロテアーゼへと転換されると、血液凝固の内因系経路に参与するチモーゲンとして、ヒト血漿中に、２５～３０ｎＭの濃度で存在する糖タンパク質である、哺乳動物の第ＸＩ血漿凝固因子である。

【００２９】

「ＦＸＩａタンパク質」、「ＦＸＩａ抗原」、および「ＦＸＩａ」という用語は、互換的に使用され、異なる種における活性化型ＦＸＩタンパク質を指す。チモーゲンである第ＸＩ因子は、血液凝固の接触相を介して、または血小板表面上の、トロンビンを媒介する活性化を介して、その活性形態である第Ｘｌａ凝固因子（ＦＸＩａ）へと転換される。第ＸＩ因子のこの活性化時に、内部のペプチド結合は、２つの鎖の各々に切断され、ジスルフィド結合により共に保持された、２つの重鎖および２つの軽鎖から構成されるセリンプロテアーゼである、活性化型第Ｘｌａ因子を結果としてもたらす。このセリンプロテアーゼであるＦＸＩａは、第ＩＸ凝固因子を、ＩＸａへと転換し、続いて、ＩＸａは、第Ｘ凝固因子を活性化させる（Ｘａ）。次いで、Ｘａは、第ｌｌ凝固因子／トロンビンの活性化を媒介しうる。例えば、ヒトＦＸＩは、表１（配列番号１）に示される配列を有し、先行の報告および文献（Mandle RJ Jr, et al. (1979) Blood;54(4):850；ＮＣＢＩ基準配列：ＡＡＡ５１９８５）において記載されている。

【００３０】

本開示の文脈では、「ＦＸＩ」および「ＦＸＩａ」（など）という用語は、天然のＦＸＩタンパク質およびＦＸＩａタンパク質のそれぞれの突然変異体および変異体であって、上述の報告において記載されている、天然の一次構造（アミノ酸配列）のアミノ酸配列と実質的に同じアミノ酸配列を有する突然変異体および変異体を含む。

【００３１】

「触媒ドメイン」、「セリンプロテアーゼ触媒ドメイン」という用語、およびヒトＦＸＩまたはＦＸＩａの文脈において本明細書で使用される同様な用語は、循環中の成熟タンパク質のＮ末端のＧｌｕ１から数えた、アミノ酸Ｉｌｅ３７０～Ｖａｌ６０７を意味する。これはまた、ＦＸＩのＣ末端における残基３８８～６２５としても記載することができる。本明細書で使用される「活性部位」という用語は、アミノ酸であるＨｉｓ４１３、Ａｓｐ４６２、およびＳｅ５５７を含む、触媒性三残基を意味する（例えば、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、Bane and Gailani (2014) Drug Disc. 19(9)を参照されたい）。

【００３２】

本明細書で使用される「抗体」という用語は、全抗体および任意の抗原結合性断片（すなわち、「抗原結合性部分」）またはそれらの単鎖体を意味し、抗原に特異的に結合する、免疫グロブリン（「Ｉｇ」）分子に由来する。全抗体は、ジスルフィド結合により相互接続される少なくとも２つの重（Ｈ）鎖および２つの軽（Ｌ）鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域（本明細書では、ＶＨと略記する）および重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、３つのドメインであるＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域（本明細書では、ＶＬと略記する）および軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、１つのドメインであるＣＬを含む。ＶＨ領域およびＶＬ領域は、フレームワーク領域（ＦＲ）と称するより保存的な領域を散在させた、相補性決定領域（ＣＤＲ）と称する超可変性の領域へとさらに細分することができる。各ＶＨおよび各ＶＬは、アミノ末端からカルボキシ末端へと、以下の順序で配置される３つのＣＤＲおよび４つのＦＲ：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４からなる。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合性ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫グロブリンの、宿主組織または免疫系の多様な細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典的補体系の第１の成分（Ｃｌｑ）を含む因子への結合を媒介しうる。一部の具体的な態様では、抗体は、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、ラクダ化抗体、またはキメラ抗体でありうる。抗体は、任意のアイソタイプ（例えば、免疫グロブリンＧ（ＩｇＧ）、免疫グロブリンＥ（ＩｇＥ）、免疫グロブリンＭ（ＩｇＭ）、免疫グロブリン

Ｄ（ＩｇＤ）、免疫グロブリンＡ（ＩｇＡ）、および免疫グロブリンＹ（ＩｇＹ））、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、およびＩｇＡ２）、またはサブクラスの抗体でありうる。

【００３３】

本明細書で使用される場合における、かつ、そうでないことが指定されない限りにおける「ＩｇＧ」または「ＩｇＧ抗体」という用語は、Ｇ型全抗体またはＩｇを意味する。

【００３４】

本明細書で使用される、抗体の「抗原結合性部分」または「抗原結合性断片」という用語は、所与の抗原（例えば、ＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）に特異的に結合する能力を保持する、インタクトな抗体の１つまたは複数の断片を指す。抗体の抗原結合性機能は、インタクトな抗体の断片により果たされうる。抗体の抗原結合性部分または抗原結合性断片という用語内に包含される結合性断片の例は、Ｆａｂ断片、ＶＬドメイン、ＶＨドメイン、ＣＬドメイン、およびＣＨ１ドメインからなる一価断片；ヒンジ領域においてジスルフィド架橋により連結された２つのＦａｂ断片を含む二価断片であるＦ（ａｂ）$_2$断片；ＶＨドメインおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片；抗体の単一のアームのＶＬドメインおよびＶＨドメインからなるＦｖ断片；ＶＨドメインまたはＶＬドメインからなる単一ドメイン抗体（ｄＡｂ）断片（Wardら、1989 Nature 341:544～546）；ならびに単離相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。

【００３５】

さらに、Ｆｖ断片の２つのドメインであるＶＬドメインおよびＶＨドメインは、個別の遺伝子によりコードされるが、組換え法を使用して、それらを単一のタンパク質鎖として作製することを可能とする人工のペプチドリンカーにより付着することができ、この場合、ＶＬ領域およびＶＨ領域は、対合して一価分子（単鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として公知であり、例えば、Birdら、1988 Science 242:423～426；およびHustonら、1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879～5883を参照されたい）を形成する。このような単鎖抗体は、抗体の１つまたは複数の抗原結合性部分または抗原結合性断片を含む。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来の技法を使用して得られ、断片も、インタクトな抗体と同じ形で有用性についてスクリーニングされる。

【００３６】

抗原結合性断片はまた、単一ドメイン抗体、マキシボディ、ミニボディ、イントラボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ｖ－ＮＡＲ、およびｂｉｓ－ｓｃＦｖ（例えば、HollingerおよびHudson、2005、Nature Biotechnology、23、9、1126～1136を参照されたい）へと組み込むこともできる。抗体の抗原結合性部分は、ＩＩＩ型フィブロネクチン（Ｆｎ３）などのポリペプチド（フィブロネクチンポリペプチドモノボディについて記載する米国特許第６，７０３，１９９号明細書を参照されたい）に基づく足場へとグラフトすることができる。

【００３７】

抗原結合性断片は、相補的な軽鎖ポリペプチドと併せて抗原結合性領域の対を形成する、タンデムＦｖセグメント（ＶＨ－ＣＨ１－ＶＨ－ＣＨ１）の対を含む単鎖分子へと組み込むことができる（Zapataら、1995 Protein Eng. 8（10）:1057～1062；および米国特許第５，６４１，８７０号明細書）。

【００３８】

本明細書で使用される「アフィニティー」という用語は、単一の抗原性部位における抗体と抗原との間の相互作用の強度を指す。各抗原性部位内では、抗体「アーム」の可変領域は、多数の部位において、弱い非共有結合的力を介して抗原と相互作用し、相互作用が大きいほど、アフィニティーは強くなる。抗体またはその抗原結合性断片（例えば、Ｆａｂ断片）について本明細書で使用される「高アフィニティー」という用語は一般に、10^{-9}Ｍ以下のK_D（例えば、10^{-10}Ｍ以下のK_D、10^{-11}Ｍ以下のK_D、10^{-12}Ｍ以下のK_D、10^{-13}Ｍ以下のK_D、10^{-14}Ｍ以下のK_Dなど）を有する抗体または抗原結合性断片を指す。

【００３９】
「アミノ酸」という用語は、自然発生のアミノ酸および合成アミノ酸のほか、自然発生のアミノ酸と同様の形で機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体も指す。自然発生のアミノ酸とは、遺伝子コードによりコードされるアミノ酸のほか、後で修飾されたアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、およびＯ－ホスホセリンでもある。アミノ酸類似体とは、自然発生のアミノ酸と同じ基本的化学構造、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、およびＲ基、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウムに結合したアルファ炭素を有する化合物を指す。このような類似体は、修飾Ｒ基（例えば、ノルロイシン）または修飾ペプチド骨格を有するが、自然発生のアミノ酸と同じ基本的化学構造を保持する。アミノ酸模倣体とは、アミノ酸の一般的な化学構造と異なる構造を有するが、自然発生のアミノ酸と同様の形で機能する化学化合物を指す。
【００４０】
本明細書で使用される「結合特異性」という用語は、１つの抗原決定基だけと反応する個別の抗原結合部位の能力を指す。
【００４１】
本明細書で使用される、「～に免疫特異的に結合する」、「～を免疫特異的に認識する」、「～に特異的に結合する」、および「～を特異的に認識する」という用語は、抗体の文脈では、類義用語であり、そのような結合が、当業者により理解される通りに、抗原（例えば、エピトープまたは免疫複合体）に結合する分子を指す。例えば、抗原に特異的に結合する分子は、他のペプチドまたはポリペプチドに、一般に、例えば、イムノアッセイ、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）、ＫｉｎＥｘＡ　３０００測定器（Ｓａｐｉｄｙｎｅ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ、Ｂｏｉｓｅ、ＩＤ）、または当技術分野で公知の他のアッセイにより決定される通り、低アフィニティーで結合しうる。具体的な実施形態では、抗原に免疫特異的に結合する分子は、抗原に、分子が、別の抗原に結合する場合のＫａの、少なくとも２ｌｏｇ、２．５ｌｏｇ、３ｌｏｇ、４ｌｏｇ、またはこれを超えるＫａで結合する。別の具体的実施形態では、抗原に免疫特異的に結合する分子は、他のタンパク質と交差反応しない。
【００４２】
「ＦＸＩおよび／またはＦＸＩａを媒介する」という用語は、ＦＸＩおよび／またはＦＸＩａが、第ＩＸ因子（また、ＦＩＸとしても公知である）、第Ｘ因子（ＦＸ）、および／もしくはトロンビンを、直接的もしくは間接的に活性化させることにより、かつ／または血小板受容体に結合することにより、内因系凝固経路および／または共通凝固経路を媒介するという事実を指す。
【００４３】
「止血」という用語は、損傷部位における血流を止めるための主要な機構、および創傷治癒時に血管の開存を回復するための主要な機構のそれぞれを表す。正常な止血および病理学的血栓症では、３つの機構：活性化血小板の、血管壁との相互作用を意味する一次止血、フィブリンの形成、および線溶と称する過程が同時に活性化する。
【００４４】
「凝固および凝固カスケード」、「凝固のカスケードモデル」などという用語は、創傷を密封するように形成される凝血を安定化させるのに用いられる、タンパク質ベースの系を指す。凝固経路とは、タンパク質分解性カスケードである。経路の各酵素は、血漿中に、活性化すると、タンパク質分解性切断を受けて、前駆体分子から活性の因子を放出する、チモーゲン（不活性形態にある）として存在する。凝固カスケードは、活性化過程を制御する一連の正および負のフィードバックループとして機能する。経路の最終目標は、次いで、可溶性フィブリノゲンを、凝血を形成するフィブリンへと転換しうる、トロンビンを産生することである。
【００４５】
トロンビンの生成過程は、３つの相：内因系経路、および活性の凝血因子：ＦＸａ（活

性化型第Ｘ因子）を生成させるための代替的な経路である外因系経路、およびトロンビンの形成を結果としてもたらす、最終的な共通経路に分けることができる（Hoffman M.M. and Monroe D.M. (2005) Curr Hematol Rep. 4:391 -396; Johne J, et al. (2006) Biol Chem. 387:173-178）。

【００４６】

本明細書で使用される、「～を管理する」、「～を管理すること」、および「管理」という用語は、対象が、疾患、障害、または状態（例えば、血栓症または血栓塞栓性障害）の治癒を結果としてもたらさない治療（例えば、予防剤または治療剤）から引き出す、有益な効果を指す。ある種の実施形態では、状態または障害の進行または増悪を防止するように、対象に、１つまたは複数の治療（例えば、本明細書で記載される結合剤または抗体）を投与して、血栓症または血栓塞栓性障害、１つまたは複数のそれらの症状「を管理する」。

【００４７】

「血小板の凝集」とは、血管の破断が生じたら、正常では血流と直接接触しない物質が曝露される過程を指す。これらの物質（主に、コラーゲンおよびフォンヴィレブランド因子）は、血小板が、破断した表面に接着することを可能とする。血小板は、表面に付着すると、さらなる血小板を損傷領域へと誘引する化学物質を放出するが、これを血小板の凝集と称する。これらの２つの過程が、出血を止める最初の応答である。

【００４８】

本明細書で使用される「血栓塞栓性障害」という用語または類似の用語は、内因系凝固経路および／または共通凝固経路が、異常に活性化しているか、または自然に不活化しない（例えば、治療手段を伴わずに）、任意の数の状態または疾患を指す。これらの状態は、血栓性脳卒中、心房細動、心房細動における脳卒中の防止（ＳＰＡＦ）、深部静脈血栓症、静脈血栓塞栓症、および肺塞栓症を含むがこれらに限定されない。これらはまた、カテーテルが血栓性となるカテーテル関連状態（例えば、がん患者におけるヒックマンカテーテル）、およびチュービングが凝血を発症させる体外式膜型人工肺（ＥＣＭＯ）も含みうる。

【００４９】

本明細書で使用される「血栓塞栓性」という用語または類似の用語はまた、本開示の抗ＦＸＩ　Ａｂおよび／もしくは抗ＦＸＩａ　Ａｂまたはそれらの抗原結合性断片を使用して以下の危険性を防止もしくは処置し、または低減しうる：

・発作性心房細動もしくは発作性心房粗動、遷延性心房細動もしくは遷延性心房粗動、または永続性心房細動もしくは永続性心房粗動などの心不整脈を疑われるか、または確認されている対象における血栓塞栓症；

・心房細動における脳卒中の防止（ＳＰＡＦ）を伴う対象であって、その亜集団が、経皮冠動脈インターベンション（ＰＣＩ）を受けるＡＦ患者である対象；

・出血の危険性が大きな患者における、急性静脈血栓塞栓性事象（ＶＴＥ）の処置、および長期的な続発性ＶＴＥの防止；

・一過性虚血性発作（ＴＩＡ）または非機能障害誘発性脳卒中の後の二次防止における大脳および心血管事象、ならびに洞調律を伴う心不全における、血栓塞栓性事象の防止における大脳および心血管事象；

・心不整脈のための心除細動を受ける対象における、左心房内の凝血形成および血栓塞栓症；

・心不整脈のためのアブレーション手順の前、その間、およびその後における血栓症；

・静脈血栓症であり、これは、下肢または上肢における、深部静脈血栓症または表在静脈血栓症、腹部静脈および胸部静脈における血栓症、静脈洞血栓症および頸静脈血栓症の処置および二次防止を含むがこれらに限定されない；

・カテーテルまたはペースメーカーの導線など、静脈内の任意の人工表面上の血栓症；

・静脈血栓症を伴うかまたは伴わない患者における肺塞栓症；

・慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）；

・破裂したアテローム性プラーク上の動脈血栓症、動脈内の人工装具上またはカテーテル上の血栓症、および見かけ上正常な動脈内の血栓症であり、これらは、急性冠動脈症候群、ＳＴ上昇型心筋梗塞、非ＳＴ上昇型心筋梗塞、不安定狭心症、ステント血栓症、動脈系内の任意の人工表面の血栓症、および肺高血圧症を伴うかまたは伴わない対象における肺動脈血栓症を含むがこれらに限定されない；
・経皮冠動脈インターベンション（ＰＣＩ）を受ける患者における、血栓症および血栓塞栓症；
・心塞栓性脳卒中および潜因性脳卒中；
・侵襲性および非侵襲性のがん性悪性腫瘍を伴う患者における血栓症；
・留置カテーテルにわたる血栓症；
・重病患者における血栓症および血栓塞栓症；
・心血栓症および血栓塞栓症であり、これらは、心筋梗塞後における心血栓症、心動脈瘤、心筋線維症、心肥大および心機能不全、心筋炎、ならびに心臓内の人工表面などの状態と関連する心血栓症を含むがこれらに限定されない；
・心房細動を伴うかまたは伴わない、心弁性心疾患を伴う患者における血栓塞栓症；
・心弁用の機械的または生物学的人工装具にわたる血栓塞栓症；
・単純型心奇形または複合型心奇形の心臓修復術後において、天然または人工の心パッチ、動脈または静脈の導管を有した患者における血栓塞栓症；
・人工膝関節置換術、人工股関節置換術、および整形外科術、胸部手術または腹部手術の後における、静脈血栓症および血栓塞栓症；
・頭蓋内インターベンションおよび脊髄インターベンションを含む神経外科術の後における、動脈血栓症または静脈血栓症；
・第Ｖ因子　Ｌｅｉｄｅｎ、プロトロンビンの突然変異、抗トロンビンＩＩＩ、プロテインＣ欠損症およびプロテインＳ欠損症、第ＸＩＩＩ因子の突然変異、家族性異常フィブリノゲン血症、先天性プラスミノゲン欠損症、第ＸＩ因子レベルの上昇、鎌状赤血球病、抗リン脂質症候群、自己免疫疾患、慢性腸疾患、ネフローゼ症候群、溶血性尿毒症、骨髄増殖性疾患、播種性血管内凝固、発作性夜間ヘモグロビン尿症、およびヘパリン誘導性血小板減少症を含むがこれらに限定されない、先天性または後天性の血栓性素因；
・慢性腎疾患における血栓症および血栓塞栓症；ならびに
・血液透析を受ける患者、および体外式膜型人工肺を受ける患者における、血栓症および血栓塞栓症
のうちの任意の数も指す場合がある。

【００５０】

「キメラ抗体」という用語は、（ａ）抗原結合性部位（可変領域）を、クラス、エフェクター機能、および／もしくは種が異なるか、またはクラス、エフェクター機能、および／もしくは種を改変された定常領域、あるいはキメラ抗体に新たな特性を付与する全く異なる分子、例えば、酵素、毒素、ホルモン、成長因子、薬物などへと連結するように、定常領域またはその一部を、改変するか、置きかえるか、または交換した抗体分子；あるいは（ｂ）可変領域またはその一部を、抗原特異性が異なるか、または抗原特異性を改変された可変領域により改変するか、置きかえるか、またはこれと交換した抗体分子を指す。例えば、マウス抗体は、その定常領域を、ヒト免疫グロブリンに由来する定常領域で置きかえることにより修飾することができる。ヒト定常領域による置きかえに起因して、キメラ抗体は、ヒトにおける抗原性を、元のマウス抗体と比較して低減しながら、抗原の認識におけるその特異性を保持しうる。

【００５１】

「保存的に修飾された変異体」という用語は、アミノ酸配列および核酸配列のいずれにも適用される。特定の核酸配列に関して、保存的に修飾された変異体とは、同一なアミノ酸配列もしくは本質的に同一なアミノ酸配列をコードする核酸、または核酸がアミノ酸配列をコードしない場合は、本質的に同一な配列を指す。遺伝子コードの縮重性のために、多数の機能的に同一な核酸が、所与の任意のタンパク質をコードする。例えば、コドンで

あるＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧ、およびＧＣＵのいずれも、アミノ酸であるアラニンをコードする。したがって、アラニンがコドンにより指定されるあらゆる位置で、コードされるポリペプチドを改変せずに、コドンを、記載された対応するコドンのうちのいずれかへと改変することができる。このような核酸変異は、保存的に修飾された変異のうちの１種である「サイレント変異」である。ポリペプチドをコードする、本明細書のあらゆる核酸配列はまた、核酸のあらゆる可能なサイレント変異についても記載する。当業者は、核酸内の各コドン（通常メチオニンだけのコドンであるＡＵＧ、および通常トリプトファンだけのコドンであるＴＧＧを除く）を修飾して、機能的に同一な分子をもたらしうることを認識するであろう。したがって、記載される各配列内では、ポリペプチドをコードする核酸の各サイレント変異が含意されている。

【００５２】

ポリペプチド配列では、「保存的に修飾された変異体」は、アミノ酸の、化学的に類似するアミノ酸による置換を結果としてもたらす、ポリペプチド配列への個別の置換、欠失、または付加を含む。当技術分野では、機能的に類似するアミノ酸を提示する保存的置換表が周知である。このような保存的に修飾された変異体は、本開示の多型変異体、種間相同体、および対立遺伝子に追加されるものであり、これらを除外するものではない。以下の８つの群：１）アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）；２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）；４）アルギニン（Ｒ）、リシン（Ｋ）；５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）；６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）；７）セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）；および８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）は、互いに対して保存的置換であるアミノ酸を含有する（例えば、Creighton、Proteins（1984）を参照されたい）。いくつかの実施形態では、「保存的配列修飾」という用語は、アミノ酸配列を含有する抗体の結合特徴にそれほど大きな影響を及ぼしたりこれを改変したりしないアミノ酸修飾を指すのに使用する。

【００５３】

「エピトープ」という用語は、抗体への特異的な結合が可能なタンパク質決定基を意味する。エピトープは通例、アミノ酸または糖側鎖など、化学的に活性な表面分子群からなり、通例、特異的な三次元構造特徴のほか、特異的な電荷特徴も有する。コンフォメーショナルエピトープと非コンフォメーショナルエピトープとは、前者への結合は、変性溶媒の存在下で失われるが、後者への結合は失われないという点で区別される。競合結合アッセイにおいて、当業者に周知の方法のうちのいずれかにより、一方の抗体が、第２の抗体と同じエピトープに結合することが示される場合、２つの抗体は、「競合する」という。

【００５４】

本明細書で使用される「ヒト抗体」という用語は、フレームワーク領域およびＣＤＲ領域のいずれもが、ヒト由来の配列に由来する可変領域を有する抗体を含むことを意図する。さらに、抗体が定常領域を含有する場合、定常領域もまた、このようなヒト配列、例えば、ヒト生殖細胞系列配列またはヒト生殖細胞系列配列の突然変異させたバージョンに由来する。本開示のヒト抗体は、ヒト配列によりコードされないアミノ酸残基（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるランダム突然変異誘発もしくは部位特異的突然変異誘発により導入された突然変異、またはｉｎ　ｖｉｖｏにおける体細胞突然変異により導入された突然変異）を含みうる。

【００５５】

「ヒトモノクローナル抗体」という用語は、単一の結合特異性を提示する抗体であって、フレームワーク領域およびＣＤＲ領域のいずれもが、ヒト配列に由来する可変領域を有する抗体を指す。一実施形態では、ヒトモノクローナル抗体は、ヒト免疫グロブリン遺伝子のライブラリーをスクリーニングするためのファージディスプレイ法を使用して調製する。

【００５６】

「ヒト化」抗体とは、ヒトにおける免疫原性は小さいが、非ヒト抗体の反応性を保持す

る抗体である。これは、例えば、非ヒトＣＤＲ領域を保持し、抗体の残りの部分を、それらのヒト対応物（すなわち、可変領域の定常領域ならびにフレームワーク部分）で置きかえることにより達成することができる。例えば、Morrisonら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、81:6851～6855、1984; MorrisonおよびOi、Adv. Immunol.、44:65～92、1988; Verhoeyenら、Science、239:1534～1536、1988; Padlan、Molec. Immun.、28:489～498、1991；およびPadlan、Molec. Immun.、31:169～217、1994を参照されたい。ヒト操作技術の他の例は、ＵＳ５，７６６，８８６において開示されているＸｏｍａ技術を含むがこれらに限定されない。

【００５７】

２つ以上の核酸配列またはポリペプチド配列の文脈における「同一な」または「同一性」パーセントという用語は、２つ以上の配列または部分配列が同じであることを指す。以下の配列比較アルゴリズムのうちの１つを使用して、または手作業のアライメントおよび目視により測定される比較域または指定領域にわたり、最大の対応性について比較され、配列決定された場合の、２つの配列の、指定された百分率のアミノ酸残基またはヌクレオチドが同じであれば（すなわち、指定される領域にわたる、または、指定されない場合は、配列全体にわたる、６０％の同一性、任意選択で、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、または９９％の同一性を有すれば）、２つの配列は「実質的に同一」である。任意選択で、同一性は、少なくとも約５０ヌクレオチド（または１０アミノ酸）の長さの領域にわたり、またはより好ましくは、１００～５００、または１０００ヌクレオチド以上（または２０、５０、または２００アミノ酸以上）の長さの領域にわたり存在する。

【００５８】

配列比較では、１つの配列が、それに照らして被験配列を比較する基準配列として働くことが典型的である。配列比較アルゴリズムを使用する場合、被験配列および基準配列をコンピュータへと入力し、必要な場合は、部分配列座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。デフォルトのプログラムパラメータを使用することもでき、代替的なパラメータを指定することもできる。次いで、配列比較アルゴリズムにより、プログラムパラメータに基づき、被験配列について、基準配列と比べた配列同一性パーセントを計算する。

【００５９】

本明細書で使用される「比較域」は、２つの配列を最適に配列決定した後で、配列を、同じ数の連続的な位置による基準配列と比較しうる、２０～６００、通例約５０～約２００、より通例では、約１００～約１５０からなる群から選択される連続的な位置の数のうちのいずれか１つによるセグメントに対する言及を含む。当技術分野では、比較のための配列アライメント法が周知である。比較のための最適な配列アライメントは、例えば、SmithおよびWaterman （1970） Adv. Appl. Math. 2:482cによる局所相同性アルゴリズムにより行うこともでき、NeedlemanおよびWunsch、J. Mol. Biol. 48:443、1970による相同性アライメントアルゴリズムにより行うこともでき、PearsonおよびLipman、Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444、1988による類似性検索法により行うこともでき、これらアルゴリズムのコンピュータ化された実装（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｐａｃｋａｇｅ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ Ｃｏｍｐｕｔｅｒ Ｇｒｏｕｐ、５７５ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｄｒ.、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩにおけるＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、およびＴＦＡＳＴＡ）により行うこともでき、手作業のアライメントおよび目視（例えば、Brentら、Current Protocols in Molecular Biology、John Wiley & Sons, Inc.（Ringbou編、2003）を参照されたい）により行うこともできる。

【００６０】

配列同一性パーセントおよび配列類似性パーセントを決定するのに適するアルゴリズムの２つの例は、それぞれ、Altschulら、（1977）Nuc. Acids Res. 25:3389～3402；およびAltschulら、（1990） J. Mol. Biol. 215:403～410において記載されている、ＢＬＡＳＴアルゴリズムおよびＢＬＡＳＴ ２．０アルゴリズムである。ＢＬＡＳＴ解析を実施

するためのソフトウェアは、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｅｎｔｅｒ ｆｏｒ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎにより公表されている。このアルゴリズムは、データベース配列内の同じ長さのワードで配列決定したときに、ある正の値の閾値スコアＴにマッチするかまたはこれを満たす、クエリー配列内の短いワード長Ｗを同定することにより、高スコア配列対（ＨＳＰ）をまず同定することを伴う。Ｔを、隣接ワードスコア閾値（Altschulら、前出）と称する。これらの初期の隣接ワードヒットが、これらを含有するより長いＨＳＰを見出す検索を開始するためのシードとして働く。累積アライメントスコアが増大しうる限りにおいて、ワードヒットを、各配列に沿っていずれの方向にも拡張する。累積スコアは、ヌクレオチド配列では、パラメータＭ（マッチする残基の対についてのリウォードスコア；常に＞０）およびＮ（ミスマッチ残基についてのペナルティースコア；常に＜０）を使用して計算する。アミノ酸配列では、スコアリングマトリックスを使用して、累積スコアを計算する。累積アライメントスコアが、達成されたその最大値から量Ｘだけ低下した場合；１つまたは複数の負スコア残基のアライメントの累積のために、累積スコアが、ゼロ以下に低下した場合；または配列のいずれかの末端に達した場合は、各方向へのワードヒットの拡張を停止させる。ＢＬＡＳＴアルゴリズムパラメータであるＷ、Ｔ、およびＸにより、アライメントの感度および速度が決定される。ＢＬＡＳＴＮプログラム（ヌクレオチド配列の場合）では、１１のワード長（Ｗ）、１０の期待値（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４をデフォルトとして使用し、両方の鎖の比較を行う。アミノ酸配列のためのＢＬＡＳＴＰプログラムでは、３のワード長、および１０の期待値（Ｅ）、および５０のＢＬＯＳＵＭ６２スコアリングマトリックス（HenikoffおよびHenikoff、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915、1989を参照されたい）アライメント（Ｂ）、１０の期待値（Ｅ）、Ｍ＝５、Ｎ＝－４をデフォルトとして使用し、両方の鎖の比較を行う。

【００６１】

ＢＬＡＳＴアルゴリズムはまた、２つの配列の間の類似性についての統計学的解析（例えば、KarlinおよびAltschul、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873～5787、1993を参照されたい）も実施する。ＢＬＡＳＴアルゴリズムにより提供される類似性の１つの尺度は、２つのヌクレオチド配列間またはアミノ酸配列間のマッチングが偶然に生じる確率の指標をもたらす最小合計確率（Ｐ（Ｎ））である。例えば、被験核酸を基準核酸に照らして比較したときの最小合計確率が約０．２未満であり、より好ましくは、約０．０１未満であり、最も好ましくは、約０．００１未満であれば、核酸は基準配列と類似すると考えられる。

【００６２】

２つのアミノ酸配列の間の同一性パーセントはまた、ＰＡＭ１２０重み付け残基表、１２のギャップ長ペナルティー、および４のギャップペナルティーを使用するＡＬＩＧＮプログラム（バージョン２．０）へと組み込まれた、E. MeyersおよびW. Miller（Comput. Appl. Biosci.、4:11～17、1988）によるアルゴリズムを使用しても決定することができる。加えて、２つのアミノ酸配列の間の同一性パーセントは、Ｂｌｏｓｓｏｍ ６２マトリックスまたはＰＡＭ２５０マトリックス、および１６、１４、１２、１０、８、６、または４のギャップ重み付け、および１、２、３、４、５、または６の長さ重み付けを使用する、ＧＣＧソフトウェアパッケージ（インターネット上のgcg.comで入手可能である）内のＧＡＰプログラムへと組み込まれた、NeedlemanおよびWunsch（J. Mol, Biol. 48:444～453、1970）によるアルゴリズムを使用しても決定することができる。

【００６３】

上記で言及した配列同一性百分率以外の、２つの核酸配列またはポリペプチドが実質的に同一であることの別の指標は、下記で記載される通り、第１の核酸によりコードされるポリペプチドが、第２の核酸によりコードされるポリペプチドに対する抗体と免疫学的に交差反応性であることである。したがって、例えば、２つのペプチドが保存的置換だけによって異なる場合、ポリペプチドは、第２のポリペプチドと実質的に同一なことが典型的である。２つの核酸配列が実質的に同一であることの別の指標は、下記で記載される通り、２つの分子またはそれらの相補体が、厳密な条件下で、互いとハイブリダイズすること

である。２つの核酸配列が実質的に同一であることのさらに別の指標は、同じプライマーを使用して配列を増幅しうることである。

【００６４】

「単離抗体」という用語は、異なる抗原特異性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指す（例えば、ＦＸＩおよび／もしくはＦＸＩａに特異的に結合する単離抗体は、ＦＸＩおよび／もしくはＦＸＩａ以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まないか、または抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する、単離抗イディオタイプ抗体は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体以外の抗原に特異的に結合する抗体を実質的に含まない）。しかし、ＦＸＩおよび／もしくはＦＸＩａに特異的に結合する単離抗体は、他の抗原に対する交差反応性を有しうる。さらに、単離抗体は、他の細胞内物質および／または化学物質を実質的に含まない場合もある。

【００６５】

「アイソタイプ」という用語は、重鎖定常領域遺伝子によりもたらされる抗体クラス（例えば、ＩｇＭ、ＩｇＥ、ＩｇＧ１またはＩｇＧ４などのＩｇＧ）を指す。アイソタイプはまた、これらのクラスのうちの１つの修飾バージョンも含み、その修飾は、Ｆｃ機能を改変する、例えば、エフェクター機能またはＦｃ受容体への結合を増強または低減するように施されている。

【００６６】

本明細書で使用される「ｋａｓｓｏｃ」または「ｋａ」という用語が、特定の抗体－抗原間相互作用の会合速度を指すことを意図するのに対し、本明細書で使用される「ｋｄｉｓ」または「ｋｄ」という用語は、特定の抗体－抗原間相互作用の解離速度を指すことを意図する。本明細書で使用される「ＫＤ」という用語は、ｋｄのｋａに対する比（すなわち、ｋｄ／ｋａ）から得られる解離定数を指すことを意図し、モル濃度（Ｍ）として表す。抗体のＫＤ値は、当技術分野で十分に確立された方法を使用して決定することができる。抗体のＫＤを決定するための方法は、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）システムなどのバイオセンサーシステムを使用して表面プラズモン共鳴を測定するか、または溶液平衡滴定（ＳＥＴ）により溶液中のアフィニティーを測定するステップを含む。

【００６７】

本明細書で使用される「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」という用語は、単一の分子組成による抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープに対する単一の結合特異性およびアフィニティーを提示する。

【００６８】

本明細書では、「核酸」という用語が、「ポリヌクレオチド」という用語と互換的に使用され、デオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドおよびそれらの一本鎖形態または二本鎖形態におけるポリマーを指す。「核酸」という用語は、公知のヌクレオチド類似体または修飾骨格残基もしくは修飾連結を含有する核酸であって、合成の核酸、自然発生の核酸、および非自然発生の核酸であり、基準核酸と同様の結合特性を有し、基準ヌクレオチドと同様の形で代謝される核酸を包含する。このような類似体の例は、限定なしに述べると、ホスホロチオエート、ホスホルアミデート、メチルホスホネート、キラルメチルホスホネート、２－Ｏ－メチルリボヌクレオチド、ペプチド核酸（ＰＮＡ）を含む。

【００６９】

別段に指し示されない限りにおいて、特定の核酸配列はまた、保存的に修飾されたその変異体（例えば、縮重コドン置換）および相補的配列も暗示的に包含するほか、明示的に指し示される配列も包含する。とりわけ、下記で詳述される通り、縮重コドン置換は、１つまたは複数の選択された（または全ての）コドンの第３の位置が、混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換された配列を作り出すことにより達成することができる（Batzerら、Nucleic Acid Res. 19:5081、1991; Ohtsukaら、J. Biol. Chem. 260:2605～2608、1985；およびRossoliniら、Mol. Cell. Probes 8:91～98、1994）。

【００７０】

「作動可能に連結された」という用語は、２つ以上のポリヌクレオチド（例えば、ＤＮ

Ａ）セグメントの間の機能的関係を指す。「作動可能に連結された」という用語は、転写調節配列の、転写される配列に対する機能的関係を指すことが典型的である。例えば、プロモーター配列またはエンハンサー配列は、それが、適切な宿主細胞内または他の発現系内のコード配列の転写を刺激またはモジュレートするとき、コード配列に作動可能に連結されている。一般に、転写される配列に作動可能に連結されたプロモーター転写調節配列は、転写される配列と物理的に隣接する、すなわち、シス作用型である。しかし、エンハンサーなど、一部の転写調節配列は、その転写をそれらが増強するコード配列に物理的に隣接する必要も、近接して配置される必要もない。

【００７１】

本明細書で使用される「最適化された」という用語は、ヌクレオチド配列を、産生細胞または産生生物、一般に、真核細胞、例えば、ピキア（Pichia）属細胞、チャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ）、またはヒト細胞において好ましいコドンを使用してアミノ酸配列をコードするように改変していることを意味する。最適化されたヌクレオチド配列は、「親」配列としてもまた公知の出発ヌクレオチド配列により本来コードされるアミノ酸配列を、完全に、または可能な限り多く保持するように操作する。本明細書の最適化された配列は、哺乳動物細胞において好ましいコドンを有するように操作されている。しかし、本明細書ではまた、他の真核細胞または原核細胞におけるこれらの配列の最適化された発現も企図される。最適化されたヌクレオチド配列によりコードされるアミノ酸配列もまた、最適化されていると称する。

【００７２】

本明細書では、「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語が、アミノ酸残基のポリマーを指すように互換的に使用される。「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語は、１つまたは複数のアミノ酸残基が、対応する自然発生のアミノ酸の人工の化学的模倣体であるアミノ酸ポリマーのほか、自然発生のアミノ酸ポリマーおよび非自然発生のアミノ酸ポリマーにも適用される。別段に指し示されない限りにおいて、特定のポリペプチド配列はまた、保存的に修飾されたその変異体も暗示的に包含する。

【００７３】

本明細書で使用される「組換えヒト抗体」という用語は、ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニックまたはトランスクロモソーマルである動物（例えば、マウス）またはこれにより調製されるハイブリドーマから単離される抗体、ヒト抗体を発現させるように形質転換された宿主細胞、例えば、トランスフェクトーマから単離される抗体、組換えのコンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離される抗体、およびヒト免疫グロブリン遺伝子配列の全部または一部の、他のＤＮＡ配列へのスプライシングを伴う、他の任意の手段により調製されるか、発現させるか、創出されるか、または単離される抗体など、組換え手段により調製されるか、発現させるか、創出されるか、または単離される、全てのヒト抗体を含む。このような組換えヒト抗体は、フレームワーク領域およびＣＤＲ領域が、ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する。しかし、ある種の実施形態では、このような組換えヒト抗体は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏの突然変異誘発（または、ヒトＩｇ配列についてトランスジェニックである動物を使用する場合は、ｉｎ　ｖｉｖｏの体細胞突然変異誘発）にかけることができ、したがって、組換え抗体のＶＨ領域およびＶＬ領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖細胞系列のＶＨ配列およびＶＬ配列に由来し、これらに関連するが、ｉｎ　ｖｉｖｏのヒト抗体の生殖細胞系列レパートリー内で天然には存在しない可能性がある配列である。

【００７４】

「組換え宿主細胞」（または、簡単に、「宿主細胞」）という用語は、組換え発現ベクターを導入した細胞を指す。このような用語は、特定の対象細胞だけを指すことを意図するものではなく、このような細胞の子孫細胞も指すことを意図するものであることを理解されたい。後続する世代では、突然変異または環境的影響に起因して、ある種の修飾が生じうるため、このような子孫細胞は、実のところ、親細胞と同一ではない可能性もあるが、やはり本明細書で使用される「宿主細胞」という用語の範囲内に含まれる。

【００７５】
「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含む。非ヒト動物は、非ヒト霊長動物（例えば、カニクイザル）、ヒツジ、ウサギ、イヌ、ウシ、ニワトリ、両生類、および爬虫類など、全ての脊椎動物（例えば、哺乳動物および非哺乳動物）を含む。特記される場合を除き、本明細書では、「患者」または「対象」という用語が互換的に使用される。本明細書で使用される「カニクイザル（cyno）」または「カニクイザル（cynomolgus）」という用語は、カニクイザル（cynomolgus monkey）（カニクイザル（Macaca fascicularis））を指す。本明細書で提示される一部の具体的な態様では、患者または対象は、ヒトである。

【００７６】
一実施形態では、本明細書で使用される、任意の疾患または障害（例えば、血栓塞栓性障害）「～を処置すること」またはこれらの「処置」という用語は、疾患または障害を改善すること（すなわち、疾患またはその臨床症状のうちの少なくとも１つの発症を緩徐化するか、停止させるか、または軽減すること）を指す。別の実施形態では、「～を処置すること」または「処置」とは、患者により識別可能でない可能性があるパラメータを含む少なくとも１つの物理的パラメータを緩和または改善することを指す。さらに別の実施形態では、「～を処置すること」または「処置」とは、疾患または障害を、物理的にモジュレートする（例えば、識別可能な症状の安定化）か、生理学的にモジュレートする（例えば、物理的パラメータの安定化）か、または物理的かつ生理学的にモジュレートすることを指す。さらに別の実施形態では、「～を処置すること」または「処置」とは、疾患または障害の発生または発症または進行を防止するかまたは遅延させることを指す。

【００７７】
例えば、血栓塞栓性障害を含む、本明細書で記載される適応に関する場合の「防止」とは、例えば、下記で記載される、血栓塞栓性疾患パラメータの悪化を、血栓塞栓性障害に罹患する危険性があるか、または前記悪化の危険性がある患者において、防止または緩徐化する、任意の作用を意味する。

【００７８】
「ベクター」という用語は、それが連結された別のポリヌクレオチドを輸送することが可能なポリヌクレオチド分子を指すことを意図する。ベクターのうちの１つの種類は、さらなるＤＮＡセグメントをライゲーションしうる、環状の二本鎖ＤＮＡループを指す「プラスミド」である。ベクターの別の種類は、さらなるＤＮＡセグメントを、ウイルスゲノムへとライゲーションしうる、アデノ随伴ウイルスベクター（ＡＡＶまたはＡＡＶ２）などのウイルスベクターである。ある種のベクター（例えば、細菌の複製起点を有する細菌ベクターおよび哺乳動物のエピソームベクター）は、それらが導入された宿主細胞における自己複製が可能である。他のベクター（例えば、非哺乳動物のエピソームベクター）は、宿主細胞へと導入すると、宿主細胞のゲノムへと組み込むことができ、これにより、宿主ゲノムと共に複製する。さらに、ある種のベクターは、それらが作動的に連結された遺伝子の発現を方向付けることが可能である。本明細書では、このようなベクターを、「組換え発現ベクター」（または簡単に、「発現ベクター」）と称する。一般に、組換えＤＮＡ法において有用な発現ベクターは、プラスミドの形態にあることが多い。プラスミドはベクターの最も一般的に使用される形態であるので、本明細書では、「プラスミド」と「ベクター」とを互換的に使用することができる。しかし、本開示は、同等な機能をもたらすウイルスベクター（例えば、複製欠損レトロウイルス、アデノウイルス、およびアデノ随伴ウイルス）など、発現ベクターの他の形態も含むことを意図する。

【００７９】
第ＸＩ／ＸＩａ因子および抗第ＸＩ因子／ＦＸＩａ抗体
本節は、本明細書で提示される反転結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびその断片）が特異的に結合する、例示的な抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、表１に記載された抗体）について記載するが、この場合、反転結合剤は、このような抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つもしくは複数の抗凝固効果を反転させ、かつ／またはこのような抗ＦＸＩ／

ＦＸＩａ抗体の、ＦＸＩおよび／もしくはＦＸＩａへの結合を阻害することが可能である。

【００８０】

ＦＸＩは、内因系凝固経路および外因系凝固経路の両方において、ならびに血漿による止血の開始期および増幅期の橋渡しにおいて重要な役割を果たす。第ＸＩＩａ因子およびトロンビンのいずれも、ＦＸＩを活性化させる結果として、持続的なトロンビンの生成および線溶の阻害をもたらしうる。ＦＸＩは、「血管損傷後」に、高組織因子環境下にある、正常な止血で果たす役割は小さいが、血栓症では、鍵となる役割を果たすと考えられる。重度の第ＸＩ因子欠損症は、虚血性脳卒中および静脈の血栓塞栓性事象の発症率の低下と関連する（Salomon et al 2008; Salomon, et al. (2011) Thromb Haemost.; 105:269-73）。重度の第ＸＩ因子欠損症を伴う対象における出血症状は、低頻度であり、軽度で、損傷誘導性であることが多く、口腔粘膜、鼻腔粘膜、および尿路など、線溶活性が増大した組織に影響することが好ましい（Salomon et al 2011）。致命的な臓器における出血は、極めてまれであるか、または認められていない。

【００８１】

血漿凝固とは、血中の凝固因子が相互作用し、活性化する、逐次的な過程であり、最終的には、フィブリンの生成および凝血の形成を結果としてもたらす。凝固の古典的カスケードモデルでは、フィブリン生成の過程は、２つの顕著に異なる経路、すなわち、内因系経路および外因系経路のそれぞれにより開始されうる（Mackman, 2008）。

【００８２】

外因系経路では、血管損傷は、血管外組織因子（ＴＦ）を、第ＶＩＩ因子（ＦＶＩＩ）と相互作用させ、これを活性化させ、これにより、第Ｘ因子およびプロトロンビンの活性化を逐次的にもたらす。活性トロンビンは最終的に、可溶性フィブリノゲンを、フィブリンへと転換する。外因系経路は、止血に中心的であり、この経路内の凝固因子に対する干渉は、出血の危険性を結果としてもたらす。

【００８３】

内因系経路では、第ＸＩＩ因子は場合によって、接触活性化と称する過程により活性化しうる。活性化型第ＸＩＩａ因子の生成は、第ＸＩ因子および第ＩＸ因子の逐次的な活性化をもたらす。第ＩＸａ因子は、第Ｘ因子を活性化させるので、外因系経路と、内因系経路とは、この段階で合流する（共通経路）。トロンビン活性は、トロンビンが、第ＸＩ因子を、第ＸＩＩ因子に依存せずに活性化させる、フィードフォワードループを介して、それ自体の生成を増幅することによりブーストされる。このフィードフォワードループは、持続的な血栓成長には寄与するが、凝血の形成には、血管外組織因子による強力な活性化で十分であるので、止血への関与は、最小限に限られる。したがって、内因系経路は、止血には実質的に関与しない（Gailani and Renne (2007) Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2007, 27(12):2507-13, Muller, Gailiani, and Renne 2011）。

【００８４】

様々な手法を使用して、様々な種にわたるＦＸＩまたはＦＸＩａを阻害する前臨床研究が、この標的の検証に寄与している。ＦＸＩ－／－マウスは、実験による静脈血栓症（Wang, et al. (2006) J Thromb Haemost; 4:1982-8）および動脈血栓症（Wang, et al. (2005) J Thromb Haemost; 3:695-702）に対して抵抗性である。ＦＸＩＩａによるＦＸＩの活性化を遮断する抗体（Ａｂ；１４Ｅ１１）によるマウスの処置は、実験による血栓症の阻害を結果としてもたらし（Cheng, et al. (2010) Blood, 116:3981-9）、虚血性脳卒中のマウスモデルにおける脳梗塞サイズを低減した（Leung, et al. (2012) Transl Stroke Res 2012; 3:381-9）。ＦＸＩａによるＦＩＸの結合および活性化を遮断する抗ＦＸＩ抗体を投与されたヒヒでは、コラーゲンでコーティングされた血管グラフト上において、血小板に富む血栓の増殖の低減が観察され（Tucker, et al. (2009) Blood 2009; 113:936-44）、同様の結果は、このモデルにおいて、１４Ｅ１１によっても見出された（Cheng 2010）。これらの研究のうちのいずれにおいても、過剰な出血は認められなかった。

【００８５】

マウス（Zhang, et al. (2010) Blood 2010; 116:4684-92）、カニクイザル（Younis, et al. (2012) Blood 2012; 119:2401-8）、およびヒヒ（Crosby, et al. (2013) Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013; 33:1670-8）において、アンチセンスオリゴヌクレオチドにより、ＦＸＩの合成を遮断することは、過剰な出血を伴わずに、抗血栓効果および抗凝固効果を結果としてもたらした。さらに、ラット（Schumacher, et al. (2007) Eur J Pharmacol 2007; 570:167-74）およびウサギ（Wong, et al. (2011) J Thromb Thrombolysis 2011; 32:129-37）の静脈血栓症モデルおよび動脈血栓症モデルにおいて、低分子量インヒビターでＦＸＩａを遮断することによっても、同様な効果がもたらされている。

【００８６】

重度のＦＸＩ欠損症を伴う患者は、自発的に出血することがまれであり、線溶活性が高度な組織内を除き、軽度の外傷誘導性出血を示すにとどまる。重度のＦＸＩ欠損症の希少性は、これらの患者について、一般集団と比べた血栓プロファイルを明らかにする集団研究の使用を必然化する。とりわけ、このような研究は、これらの患者では、虚血性脳卒中（Salomon 2008）および深部静脈血栓症（ＤＶＴ）（Salomon, et al. (2011) Blood 2008; 111: 4113-17）の発症率が低減されることを報告している。こうして、重度のＦＸＩ欠損症を伴う１１５例の患者において観察される虚血性脳卒中の数（Ｎ＝１）は、イスラエルの一般集団において予測される発症数（Ｎ＝８．６）より少なく（ｐ＜０．００３）、重度のＦＸＩ欠損症を伴う患者におけるＤＶＴの発症数（Ｎ＝０）は、対照集団において予測される発症数（Ｎ＝４．７）より少なかった（ｐ＜０．０１９）。逆に、ＦＸＩレベルが第９０百分位数を上回る個体は、ＤＶＴを発症する危険性が２倍であった（Meijers, et al. (2000) N Engl J Med. 2000; 342:696-701）。

【００８７】

近年、ＤＶＴの素因となる手順である、人工膝関節置換術を受ける患者を、ＦＸＩアンチセンス療法または標準治療（エノキサパリン）で処置した。アンチセンス群（３００ｍｇ）は、標準治療と比較した、静脈血栓症の発症率の７分の１の低下と、出血事象の減少（有意ではない）とを示した（Buller et al, (2014) N Engl J Med. 372(3):232-40. doi: 10.1056/NEJMoa1405760. Epub 2014 Dec 7）。

【００８８】

ＦＸＩおよび／またはＦＸＩａに特異的に結合する抗体について、記載されている。例えば、それらの各々が、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる、ＰＣＴ国際公開第２０１７／０１５６１９号パンフレット、同第ＷＯ２０１６／２０７８５８号パンフレット、同第２０１３／１６７６６９号パンフレット、同第２００９／０６７６６０号パンフレット、同第２００９／１５４４６１号パンフレット、および同第２０１０／０８０６２３号パンフレットを参照されたい。抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の非限定例は、国際公開第２０１３／１６７６６９号パンフレットにおいて記載されている、０７６Ｄ－Ｍ００７－Ｈ０４、０７６Ｄ－Ｍ００７－Ｈ０４－ＣＤＲＬ３－Ｎ１１０Ｄ、および０７６Ｄ－Ｍ０２８－Ｈ１７；国際公開第２００９／０６７６６０号パンフレットにおいて記載されている１Ａ６；ならびに国際公開第２０１０／０８０６２３号パンフレットにおいて記載されている１４Ｅ１１を含む。本明細書の具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体である、０７６Ｄ－Ｍ００７－Ｈ０４、０７６Ｄ－Ｍ００７－Ｈ０４－ＣＤＲＬ３－Ｎ１１０Ｄ、または０７６Ｄ－Ｍ０２８－Ｈ１７に特異的に結合し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、ＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合を阻害することが可能であり、かつ／または抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果を反転させることが可能である抗イディオタイプ抗体などの結合剤が提示される。本明細書の具体的な態様では、ＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合について、０７６Ｄ－Ｍ００７－Ｈ０４、０７６Ｄ－Ｍ００７－Ｈ０４－ＣＤＲＬ３－Ｎ１１０Ｄ、または０７６Ｄ－Ｍ０２８－Ｈ１７と競合する（例えば、用量依存的に）、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、ＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合を阻害することが可能であり、かつ／または抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果を反転させることが可能である抗イディオタイプ抗体などの結合剤が提示される。

【００８９】

表１は、ヒトＦＸＩならびに抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体、例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１およびＮＯＶ１０９０について、例示的なアミノ酸配列、および対応するコードヌクレオチド配列を提示する。特に、表１は、抗体である、ＮＯＶ１４０１、ＮＯＶ１０９０、ＡＭ１、ＡＭ２、ＡＭ３、およびＡＭ４についての、以下のアミノ酸配列、ならびに対応するコードヌクレオチド配列：重鎖可変領域（ＶＨ）、軽鎖可変領域（ＶＬ）、重鎖、軽鎖、ＶＨの相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３、ＶＬの相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を提示する。具体的な態様では、本明細書で提示される反転結合剤は、表１に記載された抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、ヒトＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合を阻害し（例えば、用量依存的に）、かつ／または抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つもしくは複数の抗凝固活性を反転させることが可能である。具体的な態様では、本明細書で提示される反転結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体、またはＦａｂなど、その抗原結合性断片）は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体である、ＮＯＶ１４０１、ＮＯＶ１０９０、ＡＭ１、ＡＭ２、ＡＭ３、および／またはＡＭ４に特異的に結合し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、ヒトＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合を阻害することが可能であり、かつ／または抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果を反転させることが可能である。

【００９０】

本明細書の表１に記載された、他の抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、ＮＯＶ１０９０、ＡＭ１、ＡＭ２、ＡＭ３、およびＡＭ４を含む。抗体であるＮＯＶ１４０１と、ＮＯＶ１０９０とは、同じＣＤＲを共有する。抗体である、ＡＭ１、ＡＭ２、ＡＭ３、およびＡＭ４は、抗体ＮＯＶ１０９０の、例示的なアフィニティー成熟変異体である。

【００９１】

特定の態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、本明細書で提示される反転結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体、またはＦａｂなど、その断片）により反転させられうる（例えば、部分的に反転させられうる）、以下の抗凝固活性：（ｉ）ａＰＴＴアッセイにより決定される、ａＰＴＴの延長、（ｉｉ）ヒト血漿中のトロンビン生成アッセイ（ＴＧＡ）における、トロンビン量の低減、および（ｉｉｉ）第ＸＩ因子活性の阻害のうちの１つまたは複数を有する。これらの活性は、当技術分野で記載され、本明細書で提示されるアッセイにより、たやすく測定されうる。例えば、ＴＧＡおよびａＰＴＴアッセイについては、当技術分野で記載されており、本明細書（例えば、実施例節）でも記載する。さらなる態様では、抗凝固活性を決定するのに、外因系凝固経路の他のバイオマーカーも測定することができ、例えば、プロトロンビン時間（ＰＴ）アッセイおよびトロンビン時間（ＴＴ）アッセイである。抗凝固／凝固活性についてのアッセイの、他の非限定例は、エカリン発色アッセイ（ＥＣＡ）などの発色アッセイ、エカリン凝血時間（ＥＣＴ）アッセイ、および抗第Ｘａ因子活性アッセイを含む。具体的な態様では、本明細書で提示される反転結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、これらの抗凝固活性のうちの１つまたは複数を反転させること（例えば、部分的に反転させること）が可能である。特定の態様では、本明細書で提示される反転結合剤は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を投与された患者における出血時間を短縮することが可能である。

【００９２】

【表１－１】

表 1: FXI/FXIa 抗体、Fab、および FXI/FXIa タンパク質の例

配列についての記載	配列の識別子 (配列番号)	アミノ酸配列またはポリヌクレオチド配列
ヒト FXI 全長タンパク質配列 (NCBI 基準配列: AAA51985)	1	MIFLYQVVHF ILFTSVSGEC VTQLLKDTCF EGGDITTVFT PSAKYCQVVC TYHPRCLLFT FTAESPSEDP TRWFTCVLKD SVTETLPRVN RTAAISGYSF KQCSHQISAC NKDIYVDLDM KGINYNSSVA KSAQECQERC TDDVHCHFFT YATRQFPSLE HRNICLLKHT QTGTPTRITK LDKVVSGFSL KSCALSNLAC IRDIFPNTVF ADSNIDSVMA PDAFVSGRIC THHPGCLFFT FFSQEWPKES QRNLCLLKTS ESGLPSTRIK KSKALSGFSL QSCRHSIPVF CHSSFYHDTD FLGEELDIVA AKSHEACQKL CTNAVRCQFF TYTPAQASCN EGKGKCYLKL SSNGSPTKIL HGRGGISGYT LRLCKMDNEC TTKIKPRIVG GTASVRGEWP WQVTLHTTSP TQRHLCGGSI IGNQWILTAA HCFYGVESPK ILRVYSGILN QSEIKEDTSF FGVQEIIIHD QYKMAESGYD IALLKLETTV NYTDSQRPIC LPSKGDRNVI YTDCWVTGWG YRKLRDKIQN TLQKAKIPLV TNEECQKRYR GHKITHKMIC AGYREGGKDA CKGDSGGPLS CKHNEVWHLV GITSWGEGCA QRERPGVYTN VVEYVDWILE KTQAV
ヒト FXI 全長ヌクレオチド配列 (NCBI 基準配列: NM_000128.3)	2	AGGCACACAG GCAAAATCAA GTTCTACATC TGTCCCTGTG TATGTCACTT GTTTGAATAC GAAATAAAAT TAAAAAAATA AATTCAGTGT ATTGAGAAAG CAAGCAATTC TCTCAAGGTA TATTTCTGAC ATACTAAGAT TTTAACGACT TTCACAAATA TGCTGTACTG AGAGAGAATG TTACATAACA TTGAGAACTA GTACAAGTAA ATATTAAAGT GAAGTGACCA TTTCCTACAC AAGCTCATTC AGAGGAGGAT GAAGACCATT TTGGAGGAAG AAAAGCACCC TTATTAAGAA TTGCAGCAAG TAAGCCAACA AGGTCTTTTC AGGATGATTT TCTTATATCA AGTGGTACAT TTCATTTTAT TTACTTCAGT TTCTGGTGAA TGTGTGACTC AGTTGTTGAA GGACACCTGC TTTGAAGGAG GGGACATTAC TACGGTCTTC ACACCAAGCG CCAAGTACTG CCAGGTAGTC TGCACTTACC ACCCAAGATG TTTACTCTTC ACTTTCACGG CGGAATCACC ATCTGAGGAT CCCACCCGAT GGTTTACTTG TGTCCTGAAA GACAGTGTTA CAGAAACACT GCCAAGAGTG AATAGGACAG CAGCGATTTC TGGGTATTCT TTCAAGCAAT GCTCACACCA AATAAGCGCT TGCAACAAAG ACATTTATGT GGACCTAGAC ATGAAGGGCA TAAACTATAA CAGCTCAGTT GCCAAGAGTG CTCAAGAATG CCAAGAAAGA TGCACGGATG ACGTCCACTG CCACTTTTTC ACGTACGCCA CAAGGCAGTT TCCCAGCCTG GAGCATCGTA ACATTTGTCT ACTGAAGCAC ACCCAAACAG GGACACCAAC CAGAATAACG AAGCTCGATA AAGTGGTGTC TGGATTTTCA CTGAAATCCT GTGCACTTTC TAATCTGGCT TGTATTAGGG ACATTTTCCC TAATACGGTG TTTGCAGACA GCAACATCGA CAGTGTCATG GCTCCCGATG CTTTTGTCTG TGGCCGAATC TGCACTCATC ATCCCGGTTG CTTGTTTTTT ACCTTCTTTT CCCAGGAATG GCCCAAAGAA TCTCAAAGAA ATCTTTGTCT CCTTAAAACA TCTGAGAGTG GATTGCCCAG TACACGCATT AAAAAGAGCA AAGCTCTTTC TGGTTTCAGT CTACAAAGCT GCAGGCACAG CATCCCAGTG TTCTGCCATT CTTCATTTTA CCATGACACT GATTTCTTGG GAGAAGAACT GGATATTGTT GCTGCAAAAA GTCACGAGGC CTGCCAGAAA CTGTGCACCA ATGCCGTCCG CTGCCAGTTT TTTACCTATA CCCCAGCCCA AGCATCCTGC AACGAAGGGA

【００９３】

【表１－２】

		AGGGCAAGTG TTACTTAAAG CTTTCTTCAA ACGGATCTCC AACTAAAATA CTTCACGGGA GAGGAGGCAT CTCTGGATAC ACATTAAGGT TGTGTAAAAT GGATAATGAG TGTACCACCA AAATCAAGCC CAGGATCGTT GGAGGAACTG CGTCTGTTCG TGGTGAGTGG CCGTGGCAGG TGACCCTGCA CACAACCTCA CCCACTCAGA GACACCTGTG TGGAGGCTCC ATCATTGGAA ACCAGTGGAT ATTAACAGCC GCTCACTGTT TCTATGGGGT AGAGTCACCT AAGATTTTGC GTGTCTACAG TGGCATTTTA AATCAATCTG AAATAAAAGA GGACACATCT TTCTTTGGGG TTCAAGAAAT AATAATCCAT GATCAGTATA AAATGGCAGA AAGCGGGTAT GATATTGCCT TGTTGAAACT GGAAACCACA GTGAATTACA CAGATTCTCA ACGACCCATA TGCCTGCCTT CCAAAGGAGA TAGAAATGTA ATATACACTG ATTGCTGGGT GACTGGATGG GGGTACAGAA AACTAAGAGA CAAAATACAA AATACTCTCC AGAAAGCCAA GATACCCTTA GTGACCAACG AAGAGTGCCA GAAGAGATAC AGAGGACATA AAATAACCCA TAAGATGATC TGTGCCGGCT ACAGGGAAGG AGGGAAGGAC GCTTGCAAGG GAGATTCGGG AGGCCCTCTG TCCTGCAAAC ACAATGAGGT CTGGCATCTG GTAGGCATCA CGAGCTGGGG CGAAGGCTGT GCTCAAAGGG AGCGGCCAGG TGTTTACACC AACGTGGTCG AGTACGTGGA CTGGATTCTG GAGAAAACTC AAGCAGTGTG AATGGGTTCC CAGGGGCCAT TGGAGTCCCT GAAGGACCCA GGATTTGCTG GGAGAGGGTG TTGAGTTCAC TGTGCCAGCA TGCTTCCTCC ACAGTAACAC GCTGAAGGGG CTTGGTGTTT GTAAGAAAAT GCTAGAAGAA AACAAACTGT CACAAGTTGT TATGTCCAAA ACTCCCGTTC TATGATCGTT GTAGTTTGTT TGAGCATTCA GTCTCTTTGT TTTTGATCAC GCTTCTATGG AGTCCAAGAA TTACCATAAG GCAATATTTC TGAAGATTAC TATATAGGCA GATATAGCAG AAAATAACCA AGTAGTGGCA GTGGGGATCA GGCAGAAGAA CTGGTAAAAG AAGCCACCAT AAATAGATTT GTTCGATGAA AGATGAAAAC TGGAAGAAAG GAGAACAAAG ACAGTCTTCA CCATTTTGCA GGAATCTACA CTCTGCCTAT GTGAACACAT TTCTTTTGTA AAGAAAGAAA TTGATTGCAT TTAATGGCAG ATTTTCAGAA TAGTCAGGAA TTCTTGTCAT TTCCATTTTA AAATATATAT TAAAAAAAAT CAGTTCGAGT AGACACGAGC TAAGAGTGAA TGTGAAGATA ACAGAATTTC TGTGTGGAAG AGGATTACAA GCAGCAATTT ACCTGGAAGT GATACCTTAG GGGCAATCTT GAAGATACAC TTTCCTGAAA AATGATTTGT GATGGATTGT ATATTTATTT AAAATATCTT GGGAGGGGAG GCTGATGGAG ATAGGGAGCA TGCTCAAACC TCCCTAAGAC AAGCTGCTGC TGTGACTATG GGCTCCCAAA GAGCTAGATC GTATATTTAT TTGACAAAAA TCACCATAGA CTGCATCCAT ACTACAGAGA AAAAACAATT AGGGCGCAAA TGGATAGTTA CAGTAAAGTC TTCAGCAAGC AGCTGCCTGT ATTCTAAGCA CTGGGATTTT CTGTTTCGTG CAAATATTTA TCTCATTATT GTTGTGATCT AGTTCAATAA CCTAGAATTT GAATTGTCAC CACATAGCTT TCAATCTGTG CCAACAACTA TACAATTCAT CAAGTGTG
NOV1401		
HCDR1 (組合せ)	3	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合せ)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (組合せ)	5	ELSYLYSGYYFDY

【００９４】

【表１－３】

HCDR1 (Kabat)	6	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	7	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	8	SGSGSS
HCDR3 (Chothia)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	9	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	10	ISGSGSST
HCDR3 (IMGT)	11	ARELSYLYSGYYFDY
VH	12	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSS
VH をコードする DNA	13	CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTG GCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTTCACCTT TAGCACCGCCGCTATGAGCTGGGTTCGACAGGCCCCAGGGAAA GGCCTCGAGTGGGTCTCAGGGATTAGCGGTAGCGGCTCTAGCA CCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTATCTCTAG GGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTG AGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGAGCTGA GCTACCTGTATAGCGGCTACTACTTCGACTACTGGGGTCAAGG CACCCTGGTCACCGTGTCTAGC
重鎖	14	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
重鎖をコードする DNA	15	CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTG GCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGCGCTGCTAGTGGCTTCACCTT TAGCACCGCCGCTATGAGCTGGGTTCGACAGGCCCCAGGGAAA GGCCTCGAGTGGGTCTCAGGGATTAGCGGTAGCGGCTCTAGCA CCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTCACTATCTCTAG GGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTG AGAGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGAGCTGA GCTACCTGTATAGCGGCTACTACTTCGACTACTGGGGTCAAGG CACCCTGGTCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCTCC GTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCA CAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCC TGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTG CACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCC TGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCA GACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAG GTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACA CCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAACTGCTGGGCGGCCCTTC

【００９５】

【表１－４】

		TGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC TCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGTCCC ACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAACAGTAC AACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACC AGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAA CAAGGCCCTGGCCGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCC AAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCA GCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCT GGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAG TCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGAC CGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGC TCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGT CCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG
LCDR1 (組合せ)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合せ)	17	KNYNRPS
LCDR3 (組合せ)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Kabat)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	17	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	19	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)	20	KNY
LCDR3 (Chothia)	21	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	22	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	20	KNY
LCDR3 (IMGT)	18	SAWDQRQFDVV
VL	23	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGT APKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL
VL をコードするDNA	24	CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGTGGCACCCCTG GTCAAAGAGTGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTCTAATAT CGGCTCTAACGACGTCAGCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACC GCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGAACTATAATAGGCCTAGCG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAATCAGGGACTTCTGC TAGTCTGGCTATTAGCGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGTAGCGCCTGGGATCAGCGTCAGTTCGACGTGGTGT TCGGCGGAGGCACTAAGCTGACCGTGCTG
軽鎖	25	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGT APKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEAD YYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S

【００９６】

【表１－５】

軽鎖をコードするDNA	26	CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGTGGCACCCCTG GTCAAAGAGTGACTATTAGCTGTAGCGGCTCTAGCTCTAATAT CGGCTCTAACGACGTCAGCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACC GCCCCTAAGCTGCTGATCTATAAGAACTATAATAGGCCTAGCG GCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCTAAATCAGGGACTTCTGC TAGTCTGGCTATTAGCGGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGAC TACTACTGTAGCGCCTGGGATCAGCGTCAGTTCGACGTGGTGT TCGGCGGAGGCACTAAGCTGACCGTGCTGGGTCAACCTAAGGC TGCCCCCAGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTG CAGGCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCT ACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCC CGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGC AACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCG AGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCA CGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGC AGC
NOV1090		
HCDR1 (組合せ)	3	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合せ)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (組合せ)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Kabat)	6	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	7	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	8	SGSGSS
HCDR3 (Chothia)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	9	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	10	ISGSGSST
HCDR3 (IMGT)	11	ARELSYLYSGYYFDY
VH	12	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSS
VHをコードするDNA	390	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAGCCGG GTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCGTCCGGATTCACCTT TTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCAAA GGTCTCGAGTGGGTTTCCGGTATCTCTGGTTCTGGTTCTTCTA CCTACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATCAGCCG CGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG CGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACTGT CTTACCTGTACTCTGGTTACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGG CACCCTGGTGACTGTTAGCTCA

【００９７】

【表１－６】

重鎖	360	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGK GLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPS VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
重鎖をコードするDNA	361	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAGCCGG GTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCGTCCGGATTCACCTT TTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCAAA GGTCTCGAGTGGGTTTCCGGTATCTCTGGTTCTGGTTCTTCTA CCTACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATCAGCCG CGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG CGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACTGT CTTACCTGTACTCTGGTTACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGG CACCCTGGTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCG GTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCA CAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACC GGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTG CACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAG GTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTC AGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCC ACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACC AGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAA CAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCC AAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCT GGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCG TGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGC TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA GCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
LCDR1 (組合せ)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合せ)	17	KNYNRPS
LCDR3 (組合せ)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Kabat)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	17	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	18	SAWDQRQFDVV

【００９８】

【表１－７】

LCDR1 (Chothia)	19	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)	20	KNY
LCDR3 (Chothia)	21	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	22	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	20	KNY
LCDR3 (IMGT)	18	SAWDQRQFDVV
VL	362	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGT APKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL
VLをコードするDNA	363	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCACCGG GCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACAT TGGTTCTAACGACGTGTCTTGGTACCAGCAGCTGCCGGGCACG GCGCCGAAACTGCTGATCTACAAAAACTACAACCGCCCGAGCG GCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGC CAGCCTGGCGATTACCGGCCTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGAT TATTACTGCTCTGCTTGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
軽鎖	364	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGT APKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEAD YYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S
軽鎖をコードするDNA	365	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCACCGG GCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGCAGCAACAT TGGTTCTAACGACGTGTCTTGGTACCAGCAGCTGCCGGGCACG GCGCCGAAACTGCTGATCTACAAAAACTACAACCGCCCGAGCG GCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCCAAAAGCGGCACCAGCGC CAGCCTGGCGATTACCGGCCTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGAT TATTACTGCTCTGCTTGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTGTGT TTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGC TGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTT CAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCT ACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCC CGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGC AACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTG AGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCA TGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGT TCA
AM1		
HCDR1 (組合せ)	3	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合せ)	366	TIDSWGDDTDYADSVKG
HCDR3 (組合せ)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Kabat)	6	TAAMS

【００９９】

【表１－８】

HCDR2 (Kabat)	366	TIDSWGDDTDYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	7	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	367	DSWGDD
HCDR3 (Chothia)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	9	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	368	IDSWGDDT
HCDR3 (IMGT)	11	ARELSYLYSGYYFDY
VH	369	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQ APGKGLEWVSTIDSWGDDTDYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTL VTVSS
DNA VH	370	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAG CCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCGTCCGGA TTCACCTTTTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGTGCGCCAG GCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGGTTTCCACTATCGAC TCTTGGGGCGACGACACTGACTATGCGGATAGCGTGAAA GGCCGCTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACACC CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACTGTCTTACCTGTAC TCTGGTTACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTTAGCTCA
重鎖	371	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQ APGKGLEWVSTIDSWGDDTDYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
DNA 重鎖	391	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAG CCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCGTCCGGA TTCACCTTTTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGTGCGCCAG GCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGGTTTCCACTATCGAC TCTTGGGGCGACGACACTGACTATGCGGATAGCGTGAAA GGCCGCTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACACC CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACTGTCTTACCTGTAC TCTGGTTACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTC TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC

【０１００】

【表１－９】

		GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
LCDR1 (組合せ)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合せ)	17	KNYNRPS
LCDR3 (組合せ)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Kabat)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	17	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	19	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)	20	KNY
LCDR3 (Chothia)	21	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	22	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	20	KNY
LCDR3 (IMGT)	18	SAWDQRQFDVV
VL	362	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL
DNA VL	363	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCA CCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGC AGCAACATTGGTTCTAACGACGTGTCTTGGTACCAGCAG CTGCCGGGCACGGCGCCGAAACTGCTGATCTACAAAAAC TACAACCGCCCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGA

【０１０１】

【表１－１０】

		TCCAAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGC CTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCTCTGCT TGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTGTGTTTGGCGGCGGC ACGAAGTTAACCGTCCTA
軽鎖	364	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
DNA軽鎖	365	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCA CCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGC AGCAACATTGGTTCTAACGACGTGTCTTGGTACCAGCAG CTGCCGGGCACGGCGCCGAAACTGCTGATCTACAAAAAC TACAACCGCCCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGA TCCAAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGC CTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCTCTGCT TGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTGTGTTTGGCGGCGGC ACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCC TCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAA GCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTC TACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGC AGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTG AGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTAC AGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
AM2		
HCDR1 (組合せ)	3	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合せ)	372	SIEYYDTDTHYADSVKG
HCDR3 (組合せ)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Kabat)	6	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	372	SIEYYDTDTHYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	7	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	373	EYYDTD
HCDR3 (Chothia)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	9	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	374	IEYYDTDT
HCDR3 (IMGT)	11	ARELSYLYSGYYFDY
VH	375	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQ APGKGLEWVSSIEYYDTDTHYADSVKGRFTISRDNSKNT

【０１０２】

【表１－１１】

		LYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTL VTVSS
DNA VH	376	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAG CCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCGTCCGGA TTCACCTTTTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGTGCGCCAG GCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGGTTTCCTCTATCGAA TACTACGACACTGACACTCATTATGCGGATAGCGTGAAA GGCCGCTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACACC CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACTGTCTTACCTGTAC TCTGGTTACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTTAGCTCA
重鎖	377	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQ APGKGLEWVSSIEYYDTDTHYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
DNA 重鎖	378	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAG CCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCGTCCGGA TTCACCTTTTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGTGCGCCAG GCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGGTTTCCTCTATCGAA TACTACGACACTGACACTCATTATGCGGATAGCGTGAAA GGCCGCTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACACC CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACTGTCTTACCTGTAC TCTGGTTACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTC TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG

【０１０３】

【表１－１２】

		AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
LCDR1 (組合せ)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合せ)	17	KNYNRPS
LCDR3 (組合せ)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Kabat)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	17	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	19	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)	20	KNY
LCDR3 (Chothia)	21	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	22	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	20	KNY
LCDR3 (IMGT)	18	SAWDQRQFDVV
VL	362	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL
DNA VL	363	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCA CCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGC AGCAACATTGGTTCTAACGACGTGTCTTGGTACCAGCAG CTGCCGGGCACGGCGCCGAAACTGCTGATCTACAAAAAC TACAACCGCCCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGA TCCAAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGC CTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCTCTGCT TGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTGTGTTTGGCGGCGGC ACGAAGTTAACCGTCCTA
軽鎖	364	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
DNA軽鎖	365	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCA CCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGC AGCAACATTGGTTCTAACGACGTGTCTTGGTACCAGCAG

【０１０４】

【表１－１３】

		CTGCCGGGCACGGCGCCGAAACTGCTGATCTACAAAAAC TACAACCGCCCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGA TCCAAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGC CTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCTCTGCT TGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTGTGTTTGGCGGCGGC ACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCC TCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAA GCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTC TACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGC AGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTG AGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTAC AGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
AM3		
HCDR1 (組合せ)	3	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合せ)	379	TIEYSSQETYYADSVKG
HCDR3 (組合せ)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Kabat)	6	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	379	TIEYSSQETYYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	7	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	380	EYSSQE
HCDR3 (Chothia)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	9	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	381	IEYSSQET
HCDR3 (IMGT)	11	ARELSYLYSGYYFDY
VH	382	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQ APGKGLEWVSTIEYSSQETYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTL VTVSS
DNA VH	383	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAG CCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCGTCCGGA TTCACCTTTTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGTGCGCCAG GCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGGTTTCCACTATCGAA TACTCTAGCCAGGAAACTTACTATGCGGATAGCGTGAAA GGCCGCTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACACC CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACTGTCTTACCTGTAC TCTGGTTACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTTAGCTCA
重鎖	384	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQ

【０１０５】

【表１－１４】

		APGKGLEWVSTIEYSSQETYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
DNA 重鎖	385	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGTGCAG CCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGGCGTCCGGA TTCACCTTTTCTACTGCTGCTATGTCTTGGGTGCGCCAG GCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTGGGTTTCCACTATCGAA TACTCTAGCCAGGAAACTTACTATGCGGATAGCGTGAAA GGCCGCTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACACC CTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACG GCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACTGTCTTACCTGTAC TCTGGTTACTACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTC TTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACC AGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAAT CACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGC CCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG CAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCCTCACC GTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGG CAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACC GTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACG CAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
LCDR1 (組合せ)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合せ)	17	KNYNRPS

【０１０６】

【表１－１５】

LCDR3 (組合せ)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Kabat)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	17	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	19	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)	20	KNY
LCDR3 (Chothia)	21	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	22	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	20	KNY
LCDR3 (IMGT)	18	SAWDQRQFDVV
VL	362	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL
DNA VL	363	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCA CCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGC AGCAACATTGGTTCTAACGACGTGTCTTGGTACCAGCAG CTGCCGGGCACGGCGCCGAAACTGCTGATCTACAAAAAC TACAACCGCCCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGA TCCAAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGC CTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCTCTGCT TGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTGTGTTTGGCGGCGGC ACGAAGTTAACCGTCCTA
軽鎖	364	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
DNA 軽鎖	365	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGCGGTGCA CCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGTAGCGGCAGCAGC AGCAACATTGGTTCTAACGACGTGTCTTGGTACCAGCAG CTGCCGGGCACGGCGCCGAAACTGCTGATCTACAAAAAC TACAACCGCCCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGA TCCAAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACCGGC CTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTACTGCTCTGCT TGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTGTGTTTGGCGGCGGC ACGAAGTTAACCGTCCTAGGTCAGCCCAAGGCTGCCCCC TCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAA GCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTC TACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGC AGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCC AAACAAAGCAACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTATCTG AGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTAC AGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAG

【０１０７】

【表１－１６】

		ACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA
AM4		
HCDR1 (組合せ)	3	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合せ)	379	TIEYSSQETYYADSVKG
HCDR3 (組合せ)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Kabat)	6	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	379	TIEYSSQETYYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	7	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	380	EYSSQE
HCDR3 (Chothia)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	9	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	381	IEYSSQET
HCDR3 (IMGT)	11	ARELSYLYSGYYFDY
VH	382	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQ APGKGLEWVSTIEYSSQETYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTL VTVSS
DNA VH	392	CAAGTGCAGCTGCTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAG CCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGC TTCACCTTCTCCACCGCCGCTATGTCCTGGGTCCGACAG GCTCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCACCATTGAG TACTCCAGCCAGGAAACCTACTACGCCGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACC CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCTGTCCTACCTGTAC TCCGGCTACTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTG GTCACCGTGTCCTCT
重鎖	384	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQ APGKGLEWVSTIEYSSQETYYADSVKGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPC PAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
DNA重鎖	393	CAAGTGCAGCTGCTTGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAG CCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGC

【０１０８】

【表１－１７】

		TTCACCTTCTCCACCGCCGCTATGTCCTGGGTCCGACAG GCTCCCGGCAAGGGCCTGGAATGGGTGTCCACCATTGAG TACTCCAGCCAGGAAACCTACTACGCCGACTCCGTGAAG GGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACC CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACC GCCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGCTGTCCTACCTGTAC TCCGGCTACTACTTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTG GTCACCGTGTCCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTG TTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGC ACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCT GAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACC TCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCC GGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTTCA AGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAAC CACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAG CCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGC CCTGCTCCTGAAGCTGCTGGCGGCCCTTCTGTGTTCCTG TTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGG ACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCAC GAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGC GTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAA CAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACC GTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAG TGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCCTGCCCCTATCGAA AAGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCC CAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACC AAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTC TACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGC CAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACC GTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCC TGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACC CAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG
LCDR1 (組合せ)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合せ)	17	KNYNRPS
LCDR3 (組合せ)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Kabat)	16	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	17	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	18	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	19	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)	20	KNY
LCDR3 (Chothia)	21	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	22	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	20	KNY

【０１０９】

【表１－１８】

LCDR3 (IMGT)	18	SAWDQRQFDVV
VL	386	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVL
DNA VL	387	CAGAGCGTGCTGACACAGCCTCCCTCCGTGTCTGGCGCC CCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCCGGCTCCTCC TCCAACATCGGCTCCAACGACGTGTCCTGGTATCAGCAG CTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACAAGAAC TACAACCGGCCCTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCTGGC TCCAAGTCTGGCACCTCCGCCTCCCTGGCTATCACCGGC CTGCAGGCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCGCC TGGGACCAGCGGCAGTTCGACGTGGTGTTCGGCGGAGGC ACCAAGCTGACCGTGCTG
軽鎖	388	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQ LPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITG LQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGTKLTVLGQPKAAP SVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADS SPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSY SCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
DNA軽鎖	389	CAGAGCGTGCTGACACAGCCTCCCTCCGTGTCTGGCGCC CCTGGCCAGAGAGTGACCATCTCCTGCTCCGGCTCCTCC TCCAACATCGGCTCCAACGACGTGTCCTGGTATCAGCAG CTGCCCGGCACCGCCCCTAAGCTGCTGATCTACAAGAAC TACAACCGGCCCTCCGGCGTGCCCGACCGGTTCTCTGGC TCCAAGTCTGGCACCTCCGCCTCCCTGGCTATCACCGGC CTGCAGGCTGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCGCC TGGGACCAGCGGCAGTTCGACGTGGTGTTCGGCGGAGGC ACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCC AGCGTGACCCTGTTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAG GCCAACAAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTC TACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGC AGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACCACCACCCCCAGC AAGCAGAGCAACAACAAGTACGCCGCCAGCAGCTACCTG AGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTAC AGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAG ACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

【０１１０】

結合／反転剤

一態様では、本開示は、ヒト第ＸＩ因子（「ＦＸＩ」）および／または第ＸＩａ因子（「ＦＸＩａ」）に結合する標的抗体（「抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体」）、例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１、または抗体である、ＡＭ１、ＡＭ２、ＡＭ３、もしくはＡＭ４など、そのアフィニティー成熟変異体など、表１に記載された抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する全長ＩｇＧおよびその断片（例えば、Ｆａｂ断片）など、抗イディオタイプ抗体である、反転結合剤に関する。

【０１１１】

特定の態様では、本明細書では、ヒト第ＸＩ因子（「ＦＸＩ」）および／または第ＸＩａ因子（「ＦＸＩａ」）の触媒ドメイン内に結合する標的抗体（抗体であるＮＯＶ１４０１などの「抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体」）に特異的に結合する結合剤のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗体の抗凝固活性を阻害するか、またはこれを反転させ、結合剤は、標的抗体に、１ｎＭまたはこれ未満の解離定数（K_D）で結合し、結合剤は、標的抗体が、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａ

ＰＴＴ）を遅延させる能力を、少なくとも３５％阻害することが可能である。さらなる具体的な態様では、結合剤は、標的抗体が、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）を遅延させる能力を、少なくとも４０％阻害することが可能である。さらなる具体的な態様では、結合剤は、標的抗体が、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）を遅延させる能力を、少なくとも５０％阻害することが可能である。さらなる具体的な態様では、結合剤は、標的抗体が、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）を遅延させる能力を、少なくとも６０％阻害することが可能である。さらなる具体的な態様では、結合剤は、標的抗体が、活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）を遅延させる能力を、少なくとも７０％阻害することが可能である。当技術分野では、ａＰＴＴおよびａＰＴＴに対する遅延を決定するための方法が記載されており、本明細書の、例えば、実施例節でもまた記載される。

【０１１２】

本明細書の具体的な態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）の抗凝固活性を阻害するか、または反転させる結合剤のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、ヒトＦａｂなどの抗原結合性ヒト抗体断片である。本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）の抗凝固活性を阻害するか、または反転させる結合剤のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、ヒト抗イディオタイプＦａｂである。本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）の抗凝固活性を阻害するか、または反転させる結合剤が提示されるが、この場合、結合剤は、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、もしくはＩｇＧ４抗体、またはそれらの変異体である。

【０１１３】

本明細書の、さらに具体的な態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体が、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；または（ｉｉ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【０１１４】

特定の態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体により媒介される以下の抗凝固効果：（ｉ）ａＰＴＴアッセイにおけるａＰＴＴの延長、および（ｉｉ）ヒト血漿中のトロンビン生成アッセイ（ＴＧＡ）における、トロンビン量の低減のうちの１つまたは複数を低減するか、阻害するか、または反転させること（例えば、部分的に反転させること）が可能である。これらの抗凝固活性を測定するためのプロトコールおよびアッセイについては記載されており、例示的なアッセイについては、本明細書の、例えば、実施例節で記載されている。

【０１１５】

具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）によるａＰＴＴの延長を、当技術分野または本明細書で記載されるａＰＴＴアッセイにより決定される通り、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％、または少なくとも９０％低減するか、阻害するか、または反転させることにより特徴づけられる通り、標的ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果を反転させることが可能である。

【０１１６】

具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤は、

抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）によるヒト血漿中のトロンビン生成アッセイ（ＴＧＡ）における、トロンビン量の低減を、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％、または少なくとも９０％低減するか、阻害するか、または反転させることにより特徴づけられる通り、標的ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果を反転させることが可能である。

【０１１７】

本明細書の、さらに具体的な態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、（ｉ）配列番号１２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域（ＶＨ）、および配列番号２３のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（ＶＬ）；または（ｉｉ）配列番号１４のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号２５のアミノ酸配列を含む軽鎖を含み、結合剤は、（１）表２に明示されたＶＨから選択される相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（２）表２に明示されたＶＬから選択される相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、抗体またはそれらの抗原結合性断片である。特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、表２に明示された組合せＨＣＤＲ１、組合せＨＣＤＲ２、および組合せＨＣＤＲ３から選択される、組合せＨＣＤＲ１、組合せＨＣＤＲ２、および組合せＨＣＤＲ３と、表２に明示された組合せＬＣＤＲ１、組合せＬＣＤＲ２、および組合せＬＣＤＲ３から選択される、組合せＬＣＤＲ１、組合せＬＣＤＲ２、および組合せＬＣＤＲ３とを含む。特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、表２に明示されたＫａｂａｔ　ＨＣＤＲ１、Ｋａｂａｔ　ＨＣＤＲ２、およびＫａｂａｔ　ＨＣＤＲ３から選択される、Ｋａｂａｔ　ＨＣＤＲ１、Ｋａｂａｔ　ＨＣＤＲ２、およびＫａｂａｔ　ＨＣＤＲ３と、表２に明示されたＫａｂａｔ　ＬＣＤＲ１、Ｋａｂａｔ　ＬＣＤＲ２、およびＫａｂａｔ　ＬＣＤＲ３から選択される、Ｋａｂａｔ　ＬＣＤＲ１、Ｋａｂａｔ　ＬＣＤＲ２、およびＫａｂａｔ　ＬＣＤＲ３とを含む。特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、表２に明示されたＣｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ１、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ２、およびＣｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ３から選択される、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ１、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ２、およびＣｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ３と、表２に明示されたＣｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ１、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ２、およびＣｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ３から選択される、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ１、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ２、およびＣｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ３とを含む。特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、表２に明示されたＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ１、ＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ２、およびＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ３から選択される、ＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ１、ＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ２、およびＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ３と、表２に明示されたＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ１、ＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ２、およびＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ３から選択される、ＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ１、ＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ２、およびＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ３とを含む。

【０１１８】

【表２－１】

表 2:抗 FXI/FXIa 抗体に結合する薬剤(例えば、抗イディオタイプ抗体および Fab 断片)の例

	記載	DNA 配列またはアミノ酸配列
IDT1		
配列番号 27 (組合せ)	HCDR1	GFTFSDYAMS
配列番号 28 (組合せ)	HCDR2	VIDYSSSNTYYADSVKG
配列番号 29 (組合せ)	HCDR3	EGYSYRSIRFDY
配列番号 30 (Kabat)	HCDR1	DYAMS
配列番号 31 (Kabat)	HCDR2	VIDYSSSNTYYADSVKG
配列番号 32 (Kabat)	HCDR3	EGYSYRSIRFDY
配列番号 33 (Chothia)	HCDR1	GFTFSDY
配列番号 34 (Chothia)	HCDR2	DYSSSN
配列番号 35 (Chothia)	HCDR3	EGYSYRSIRFDY
配列番号 36	HCDR1	GFTFSDYA

【０１１９】

【表２－２】

(IMGT)			
配列番号 (IMGT)	37	HCDR2	IDYSSSNT
配列番号 (IMGT)	38	HCDR3	AREGYSYRSIRFDY
配列番号	39	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKG LEWVSVIDYSSSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAREGYSYRSIRFDYWGQGTLVTVSS
配列番号	40	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGG CGGTAGTCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCGACTACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTGTCCGTGATCGACTACTCCTCCTCCAACACCTA CTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGGCTACTCCTA CCGGTCCATCAGATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCA CCGTGTCCTCT
配列番号	41	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKG LEWVSVIDYSSSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAREGYSYRSIRFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSC
配列番号	42	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGG CGGTAGTCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCGACTACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTGTCCGTGATCGACTACTCCTCCTCCAACACCTA CTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGGCTACTCCTA CCGGTCCATCAGATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCA CCGTGTCCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCTGCTCTGGG CTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCT GGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCC GTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGAC AGTGCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACG TGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAG CCTAAGTCATGC
配列番号 (組合せ)	43	LCDR1	RASQSISSNLN
配列番号 (組合せ)	44	LCDR2	AASNLQS
配列番号 (組合せ)	45	LCDR3	LQFDHTPFT
配列番号 (Kabat)	46	LCDR1	RASQSISSNLN
配列番号 (Kabat)	47	LCDR2	AASNLQS

【０１２０】

【表２－３】

配列番号 (Kabat)	48	LCDR3	LQFDHTPFT
配列番号 (Chothia)	49	LCDR1	SQSISSN
配列番号 (Chothia)	50	LCDR2	AAS
配列番号 (Chothia)	51	LCDR3	FDHTPF
配列番号 (IMGT)	52	LCDR1	QSISSN
配列番号 (IMGT)	53	LCDR2	AAS
配列番号 (IMGT)	54	LCDR3	LQFDHTPFT
配列番号	55	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSNLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC LQFDHTPFTFGQGTKVEIK
配列番号	56	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCT CCTCCAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CTGCAGTTCGACCACACCCCTTTCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号	57	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSNLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC LQFDHTPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号	58	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCT CCTCCAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CTGCAGTTCGACCACACCCCTTTCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT2			
配列番号 (組合せ)	59	HCDR1	GFTFSSAAVH

【０１２１】

【表２－４】

配列番号(組合せ)	60	HCDR2	RIKSKADGGTTDYAAPVKG
配列番号(組合せ)	61	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号(Kabat)	62	HCDR1	SAAVH
配列番号(Kabat)	63	HCDR2	RIKSKADGGTTDYAAPVKG
配列番号(Kabat)	64	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号(Chothia)	65	HCDR1	GFTFSSA
配列番号(Chothia)	66	HCDR2	KSKADGGT
配列番号(Chothia)	67	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号(IMGT)	68	HCDR1	GFTFSSAA
配列番号(IMGT)	69	HCDR2	IKSKADGGTT
配列番号(IMGT)	70	HCDR3	ARDSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号	71	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKADGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSS
配列番号	72	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCGACGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCT
配列番号	73	重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKADGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC
配列番号	74	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCGACGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTAGCACC

【０１２２】

【表２－５】

			AAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTAC CTCTGGCGGCACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT TCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCT GTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGTGCCTTCCTCCAGCCTGG GCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAAC ACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCATGC
配列番号 (組合せ)	75	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 (組合せ)	76	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (組合せ)	77	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 (Kabat)	78	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 (Kabat)	79	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (Kabat)	80	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 (Chothia)	81	LCDR1	SQGIRAW
配列番号 (Chothia)	82	LCDR2	AAS
配列番号 (Chothia)	83	LCDR3	YITHPP
配列番号 (IMGT)	84	LCDR1	QGIRAW
配列番号 (IMGT)	85	LCDR2	AAS
配列番号 (IMGT)	86	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号	87	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIK
配列番号	88	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号	89	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号	90	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC

【０１２３】

【表２－６】

		GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT3		
配列番号 91 (組合せ)	HCDR1	GFTFQSAAVH
配列番号 92 (組合せ)	HCDR2	RIKSKADGGTTDYAAPVKG
配列番号 93 (組合せ)	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号 94 (Kabat)	HCDR1	SAAVH
配列番号 95 (Kabat)	HCDR2	RIKSKADGGTTDYAAPVKG
配列番号 96 (Kabat)	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号 97 (Chothia)	HCDR1	GFTFQSA
配列番号 98 (Chothia)	HCDR2	KSKADGGT
配列番号 99 (Chothia)	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号 100 (IMGT)	HCDR1	GFTFQSAA
配列番号 101 (IMGT)	HCDR2	IKSKADGGTT
配列番号 102 (IMGT)	HCDR3	ARDSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号 103	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFQSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKADGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSS
配列番号 104	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCC AGTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCGACGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG

【０１２４】

【表２－７】

		TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCT
配列番号 105	重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFQSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKADGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC
配列番号 106	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCC AGTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCGACGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTAGCACC AAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTAC CTCTGGCGGCACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT TCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCT GTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGTGCCTTCCTCCAGCCTGG GCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAAC ACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCATGC
配列番号 107 (組合せ)	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 108 (組合せ)	LCDR2	AASSLQS
配列番号 109 (組合せ)	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 110 (Kabat)	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 111 (Kabat)	LCDR2	AASSLQS
配列番号 112 (Kabat)	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 113 (Chothia)	LCDR1	SQGIRAW
配列番号 114 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号 115 (Chothia)	LCDR3	YITHPP
配列番号 116 (IMGT)	LCDR1	QGIRAW
配列番号 117 (IMGT)	LCDR2	AAS
配列番号 118 (IMGT)	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 119	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC

【０１２５】

【表２－８】

			HQYITHPPTFGQGTKVEIK
配列番号	120	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号	121	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号	122	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT4			
配列番号 (組合せ)	123	HCDR1	GFTFSSAAVH
配列番号 (組合せ)	124	HCDR2	RIKSKASGGTTDYAAPVKG
配列番号 (組合せ)	125	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号 (Kabat)	126	HCDR1	SAAVH
配列番号 (Kabat)	127	HCDR2	RIKSKASGGTTDYAAPVKG
配列番号 (Kabat)	128	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号 (Chothia)	129	HCDR1	GFTFSSA
配列番号 (Chothia)	130	HCDR2	KSKASGGT
配列番号 (Chothia)	131	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV

【０１２６】

【表２－９】

配列番号 (IMGT)	132	HCDR1	GFTFSSAA
配列番号 (IMGT)	133	HCDR2	IKSKASGGTT
配列番号 (IMGT)	134	HCDR3	ARDSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号	135	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKASGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSS
配列番号	136	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCTCCGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCT
配列番号	137	重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKASGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC
配列番号	138	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCTCCGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTAGCACC AAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTAC CTCTGGCGGCACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT TCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCT GTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGTGCCTTCCTCCAGCCTGG GCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAAC ACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCATGC
配列番号 (組合せ)	139	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 (組合せ)	140	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (組合せ)	141	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 (Kabat)	142	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号	143	LCDR2	AASSLQS

【０１２７】

【表２－１０】

(Kabat)		
配列番号 144 (Kabat)	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 145 (Chothia)	LCDR1	SQGIRAW
配列番号 146 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号 147 (Chothia)	LCDR3	YITHPP
配列番号 148 (IMGT)	LCDR1	QGIRAW
配列番号 149 (IMGT)	LCDR2	AAS
配列番号 150 (IMGT)	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 151	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIK
配列番号 152	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号 153	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 154	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT5		
配列番号 155	HCDR1	GFTFSSAAVH

【０１２８】

【表２－１１】

(組合せ)			
配列番号(組合せ)	156	HCDR2	RIKSKADAGTTDYAAPVKG
配列番号(組合せ)	157	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号(Kabat)	158	HCDR1	SAAVH
配列番号(Kabat)	159	HCDR2	RIKSKADAGTTDYAAPVKG
配列番号(Kabat)	160	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号(Chothia)	161	HCDR1	GFTFSSA
配列番号(Chothia)	162	HCDR2	KSKADAGT
配列番号(Chothia)	163	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号(IMGT)	164	HCDR1	GFTFSSAA
配列番号(IMGT)	165	HCDR2	IKSKADAGTT
配列番号(IMGT)	166	HCDR3	ARDSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号	167	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKADAGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSS
配列番号	168	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCGACGCCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCT
配列番号	169	重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKADAGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSC
配列番号	170	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCGACGCCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG

【０１２９】

【表２－１２】

			TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTAGCACC AAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTAC CTCTGGCGGCACCGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACT TCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACC TCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCT GTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGTGCCTTCCTCCAGCCTGG GCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAAC ACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCATGC
配列番号 (組合せ)	171	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 (組合せ)	172	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (組合せ)	173	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 (Kabat)	174	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 (Kabat)	175	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (Kabat)	176	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 (Chothia)	177	LCDR1	SQGIRAW
配列番号 (Chothia)	178	LCDR2	AAS
配列番号 (Chothia)	179	LCDR3	YITHPP
配列番号 (IMGT)	180	LCDR1	QGIRAW
配列番号 (IMGT)	181	LCDR2	AAS
配列番号 (IMGT)	182	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号	183	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIK
配列番号	184	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号	185	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号	186	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT

【０１３０】

【表２－１３】

		GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT6		
配列番号 187 (組合せ)	HCDR1	GYSFTNYWIG
配列番号 188 (組合せ)	HCDR2	IIFPGVSYTKYSPSFQG
配列番号 189 (組合せ)	HCDR3	GSDQTLRGSRAMDY
配列番号 190 (Kabat)	HCDR1	NYWIG
配列番号 191 (Kabat)	HCDR2	IIFPGVSYTKYSPSFQG
配列番号 192 (Kabat)	HCDR3	GSDQTLRGSRAMDY
配列番号 193 (Chothia)	HCDR1	GYSFTNY
配列番号 194 (Chothia)	HCDR2	FPGVSY
配列番号 195 (Chothia)	HCDR3	GSDQTLRGSRAMDY
配列番号 196 (IMGT)	HCDR1	GYSFTNYW
配列番号 197 (IMGT)	HCDR2	IFPGVSYT
配列番号 198 (IMGT)	HCDR3	ARGSDQTLRGSRAMDY
配列番号 199	VH	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKG LEWMGIIFPGVSYTKYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARGSDQTLRGSRAMDYWGQGTLVTVSS
配列番号 200	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACTCCTTCA CCAACTACTGGATCGGCTGGGTCCGACAGATGCCCGGCAAGGGC CTGGAGTGGATGGGCATCATCTTCCCCGGCGTGTCCTACACCAA GTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAAGTCACAATCTCCGCCGACA AGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCCCTGAAGGCC TCCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGAGGCTCCGACCAGAC CCTGCGGGGCTCCAGAGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCC

【０１３１】

【表２－１４】

			TGGTCACCGTGTCCTCT
配列番号	201	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTNYWIGWVRQMPGKG LEWMGIIFPGVSYTKYSPSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKA SDTAMYYCARGSDQTLRGSRAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF PAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR VEPKSC
配列番号	202	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAAGTGAAGAAGCCCGG CGAGTCCCTGAAGATCTCCTGCAAGGGCTCCGGCTACTCCTTCA CCAACTACTGGATCGGCTGGGTCCGACAGATGCCCGGCAAGGGC CTGGAGTGGATGGGCATCATCTTCCCCGGCGTGTCCTACACCAA GTACAGCCCCAGCTTCCAGGGCCAAGTCACAATCTCCGCCGACA AGTCCATCTCCACCGCCTACCTGCAGTGGTCCTCCCTGAAGGCC TCCGACACCGCCATGTACTACTGCGCCAGAGGCTCCGACCAGAC CCTGCGGGGCTCCAGAGCCATGGATTACTGGGGCCAGGGCACCC TGGTCACCGTGTCCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTC CCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCTGC TCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAG TGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTC CCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGT GGTGACAGTGCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCT GCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGG GTGGAGCCTAAGTCATGC
配列番号 (組合せ)	203	LCDR1	TGTSSDVGISNYVS
配列番号 (組合せ)	204	LCDR2	EVSNRPS
配列番号 (組合せ)	205	LCDR3	QSYTSLNYV
配列番号 (Kabat)	206	LCDR1	TGTSSDVGISNYVS
配列番号 (Kabat)	207	LCDR2	EVSNRPS
配列番号 (Kabat)	208	LCDR3	QSYTSLNYV
配列番号 (Chothia)	209	LCDR1	TSSDVGISNY
配列番号 (Chothia)	210	LCDR2	EVS
配列番号 (Chothia)	211	LCDR3	YTSLNY
配列番号 (IMGT)	212	LCDR1	SSDVGISNY
配列番号 (IMGT)	213	LCDR2	EVS
配列番号 (IMGT)	214	LCDR3	QSYTSLNYV
配列番号	215	VL	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGISNYVSWYQQHPGK APKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY

【０１３２】

【表２－１５】

			YCQSYTSLNYVFGGGTKLTVL
配列番号	216	DNA VL	CAGTCCGCCCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCCCCTGG CCAGTCCATCACCATCAGCTGCACCGGCACCTCCAGCGACGTGG GCATCTCCAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAG GCCCCTAAGCTGATGATCTACGAAGTGTCCAACCGGCCCTCCGG CGTGTCCAACAGATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCT CCCTGACCATCAGCGGCCTGCAGGCTGAGGACGAGGCCGACTAC TACTGCCAGTCCTACACCTCCCTGAACTACGTGTTCGGCGGAGG CACCAAGCTGACCGTGCTG
配列番号	217	軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGISNYVSWYQQHPGK APKLMIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADY YCQSYTSLNYVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYA ASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
配列番号	218	DNA軽鎖	CAGTCCGCCCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCCCCTGG CCAGTCCATCACCATCAGCTGCACCGGCACCTCCAGCGACGTGG GCATCTCCAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCAAG GCCCCTAAGCTGATGATCTACGAAGTGTCCAACCGGCCCTCCGG CGTGTCCAACAGATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCT CCCTGACCATCAGCGGCCTGCAGGCTGAGGACGAGGCCGACTAC TACTGCCAGTCCTACACCTCCCTGAACTACGTGTTCGGCGGAGG CACCAAGCTGACCGTGCTGGGCCAGCCTAAGGCTGCCCCCAGCG TGACCCTGTTCCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAACAAG GCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTCTACCCAGGCGCCGT GACCGTGGCCTGGAAGGCCGACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCG TGGAGACCACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTACGCC GCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAGCAGTGGAAGAGCCA CAGGTCCTACAGCTGCCAGGTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGG AAAAGACCGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
IDT7			
配列番号 (組合せ)	219	HCDR1	GFTFSSNAMH
配列番号 (組合せ)	220	HCDR2	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG
配列番号 (組合せ)	221	HCDR3	DHYYYPFAY
配列番号 (Kabat)	222	HCDR1	SNAMH
配列番号 (Kabat)	223	HCDR2	RIKSKTDGGTTDYAAPVKG
配列番号 (Kabat)	224	HCDR3	DHYYYPFAY
配列番号 (Chothia)	225	HCDR1	GFTFSSN
配列番号 (Chothia)	226	HCDR2	KSKTDGGT
配列番号 (Chothia)	227	HCDR3	DHYYYPFAY

【０１３３】

【表２－１６】

配列番号(IMGT)	228	HCDR1	GFTFSSNA
配列番号(IMGT)	229	HCDR2	IKSKTDGGTT
配列番号(IMGT)	230	HCDR3	ARDHYYYPFAY
配列番号	231	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSNAMHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDHYYYPFAYWGQGTLVTVSS
配列番号	232	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCCAACGCCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGACCGACGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACCACTA CTACTACCCCTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG TGTCCTCT
配列番号	233	重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSNAMHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKTDGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDHYYYPFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSC
配列番号	234	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCCAACGCCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGACCGACGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACCACTA CTACTACCCCTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG TGTCCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCC CCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCTGCTCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTG CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGT GCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCT AAGTCATGC
配列番号(組合せ)	235	LCDR1	RASQSIRYNLA
配列番号(組合せ)	236	LCDR2	AASSLQS
配列番号(組合せ)	237	LCDR3	HQYIAKPIT
配列番号(Kabat)	238	LCDR1	RASQSIRYNLA
配列番号	239	LCDR2	AASSLQS

【０１３４】

【表２－１７】

(Kabat)			
配列番号 (Kabat)	240	LCDR3	HQYIAKPIT
配列番号 (Chothia)	241	LCDR1	SQSIRYN
配列番号 (Chothia)	242	LCDR2	AAS
配列番号 (Chothia)	243	LCDR3	YIAKPI
配列番号 (IMGT)	244	LCDR1	QSIRYN
配列番号 (IMGT)	245	LCDR2	AAS
配列番号 (IMGT)	246	LCDR3	HQYIAKPIT
配列番号	247	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYNLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYIAKPITFGQGTKVEIK
配列番号	248	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCC GGTACAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTATATCGCCAAGCCCATCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号	249	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYNLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYIAKPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号	250	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCC GGTACAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTATATCGCCAAGCCCATCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT8			
配列番号	251	HCDR1	GFTFSSNAMH

【０１３５】

【表２－１８】

(組合せ)			
配列番号 (組合せ)	252	HCDR2	RIKSKTSGGTTDYAAPVKG
配列番号 (組合せ)	253	HCDR3	DHYYYPFAY
配列番号 (Kabat)	254	HCDR1	SNAMH
配列番号 (Kabat)	255	HCDR2	RIKSKTSGGTTDYAAPVKG
配列番号 (Kabat)	256	HCDR3	DHYYYPFAY
配列番号 (Chothia)	257	HCDR1	GFTFSSN
配列番号 (Chothia)	258	HCDR2	KSKTSGGT
配列番号 (Chothia)	259	HCDR3	DHYYYPFAY
配列番号 (IMGT)	260	HCDR1	GFTFSSNA
配列番号 (IMGT)	261	HCDR2	IKSKTSGGTT
配列番号 (IMGT)	262	HCDR3	ARDHYYYPFAY
配列番号	263	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSNAMHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKTSGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDHYYYPFAYWGQGTLVTVSS
配列番号	264	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCCAACGCCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGACCTCCGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACCACTA CTACTACCCCTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG TGTCCTCT
配列番号	265	重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSNAMHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKTSGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDHYYYPFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP KSC
配列番号	266	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCCAACGCCATGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGACCTCCGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGGACCACTA CTACTACCCCTTCGCCTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCG

【０１３６】

【表２－１９】

			TGTCCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCC CCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCTGCTCTGGGCTG CCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGA ACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTG CTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTGACAGT GCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGA ACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCT AAGTCATGC
配列番号 (組合せ)	267	LCDR1	RASQSIRYNLA
配列番号 (組合せ)	268	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (組合せ)	269	LCDR3	HQYIAKPIT
配列番号 (Kabat)	270	LCDR1	RASQSIRYNLA
配列番号 (Kabat)	271	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (Kabat)	272	LCDR3	HQYIAKPIT
配列番号 (Chothia)	273	LCDR1	SQSIRYN
配列番号 (Chothia)	274	LCDR2	AAS
配列番号 (Chothia)	275	LCDR3	YIAKPI
配列番号 (IMGT)	276	LCDR1	QSIRYN
配列番号 (IMGT)	277	LCDR2	AAS
配列番号 (IMGT)	278	LCDR3	HQYIAKPIT
配列番号	279	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYNLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYIAKPITFGQGTKVEIK
配列番号	280	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCC GGTACAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTATATCGCCAAGCCCATCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号	281	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRYNLAWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYIAKPITFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号	282	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT

【０１３７】

【表２－２０】

		GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCC GGTACAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTATATCGCCAAGCCCATCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT9		
配列番号 283 (組合せ)	HCDR1	GYTFTNYYVH
配列番号 284 (組合せ)	HCDR2	WINPYNGNTNYAQKFQG
配列番号 285 (組合せ)	HCDR3	GASSIRMSYYLDV
配列番号 286 (Kabat)	HCDR1	NYYVH
配列番号 287 (Kabat)	HCDR2	WINPYNGNTNYAQKFQG
配列番号 288 (Kabat)	HCDR3	GASSIRMSYYLDV
配列番号 289 (Chothia)	HCDR1	GYTFTNY
配列番号 290 (Chothia)	HCDR2	NPYNGN
配列番号 291 (Chothia)	HCDR3	GASSIRMSYYLDV
配列番号 292 (IMGT)	HCDR1	GYTFTNYY
配列番号 293 (IMGT)	HCDR2	INPYNGNT
配列番号 294 (IMGT)	HCDR3	ARGASSIRMSYYLDV
配列番号 295	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYVHWVRQAPGQG LEWMGWINPYNGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS EDTAVYYCARGASSIRMSYYLDVWGQGTLVTVSS
配列番号 296	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAAGTGAAGAAACCTGG CGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCA CCAACTACTACGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCCAGGGC CTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCTACAACGGCAACACCAA CTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACA CCTCCATCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCCGGCTGCGGAGC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGCCTCCTCCAT CCGGATGTCCTACTACCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGG

【０１３８】

【表２－２１】

		TCACCGTGTCCTCT
配列番号 297	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYVHWVRQAPGQG LEWMGWINPYNGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS EDTAVYYCARGASSIRMSYYLDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
配列番号 298	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAAGTGAAGAAACCTGG CGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCA CCAACTACTACGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCCAGGGC CTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCTACAACGGCAACACCAA CTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACA CCTCCATCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCCGGCTGCGGAGC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGCCTCCTCCAT CCGGATGTCCTACTACCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGG TCACCGTGTCCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCT CTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCTGCTCT GGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGT CCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCT GCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGT GACAGTGCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTG GAGCCTAAGTCATGC
配列番号 299 (組合せ)	LCDR1	RASQSISNYLN
配列番号 300 (組合せ)	LCDR2	AASNLQS
配列番号 301 (組合せ)	LCDR3	FQYTHSPAT
配列番号 302 (Kabat)	LCDR1	RASQSISNYLN
配列番号 303 (Kabat)	LCDR2	AASNLQS
配列番号 304 (Kabat)	LCDR3	FQYTHSPAT
配列番号 305 (Chothia)	LCDR1	SQSISNY
配列番号 306 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号 307 (Chothia)	LCDR3	YTHSPA
配列番号 308 (IMGT)	LCDR1	QSISNY
配列番号 309 (IMGT)	LCDR2	AAS
配列番号 310 (IMGT)	LCDR3	FQYTHSPAT
配列番号 311	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC

【０１３９】

【表２－２２】

			FQYTHSPATFGQGTKVEIK
配列番号	312	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCT CCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCCAACCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC TTCCAGTACACCCACAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号	313	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC FQYTHSPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号	314	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCT CCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCCAACCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC TTCCAGTACACCCACAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT10			
配列番号 (組合せ)	315	HCDR1	GYTFTNYYVH
配列番号 (組合せ)	316	HCDR2	WINPYSGNTNYAQKFQG
配列番号 (組合せ)	317	HCDR3	GASSIRMSYYLDV
配列番号 (Kabat)	318	HCDR1	NYYVH
配列番号 (Kabat)	319	HCDR2	WINPYSGNTNYAQKFQG
配列番号 (Kabat)	320	HCDR3	GASSIRMSYYLDV
配列番号 (Chothia)	321	HCDR1	GYTFTNY
配列番号 (Chothia)	322	HCDR2	NPYSGN
配列番号 (Chothia)	323	HCDR3	GASSIRMSYYLDV

【０１４０】

【表２－２３】

配列番号(IMGT)	324	HCDR1	GYTFTNYY
配列番号(IMGT)	325	HCDR2	INPYSGNT
配列番号(IMGT)	326	HCDR3	ARGASSIRMSYYLDV
配列番号	327	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYVHWVRQAPGQG LEWMGWINPYSGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS EDTAVYYCARGASSIRMSYYLDVWGQGTLVTVSS
配列番号	328	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAAGTGAAGAAACCTGG CGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCA CCAACTACTACGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCCAGGGC CTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCTACTCCGGCAACACCAA CTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACA CCTCCATCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCCGGCTGCGGAGC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGCCTCCTCCAT CCGGATGTCCTACTACCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGG TCACCGTGTCCTCT
配列番号	329	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYVHWVRQAPGQG LEWMGWINPYSGNTNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRS EDTAVYYCARGASSIRMSYYLDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC
配列番号	330	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCTGAAGTGAAGAAACCTGG CGCCTCCGTGAAAGTGTCCTGCAAGGCCTCCGGCTACACCTTCA CCAACTACTACGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCAGGCCAGGGC CTGGAGTGGATGGGCTGGATCAACCCCTACTCCGGCAACACCAA CTACGCCCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATGACCCGGGACA CCTCCATCTCCACCGCCTACATGGAACTGTCCCGGCTGCGGAGC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGCCTCCTCCAT CCGGATGTCCTACTACCTGGACGTGTGGGGCCAGGGCACCCTGG TCACCGTGTCCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCT CTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCTGGCGGCACCGCTGCTCT GGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGT CCTGGAACTCTGGCGCCCTGACCTCCGGCGTGCACACCTTCCCT GCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGT GACAGTGCCTTCCTCCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCA ACGTGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTG GAGCCTAAGTCATGC
配列番号(組合せ)	331	LCDR1	RASQSISNYLN
配列番号(組合せ)	332	LCDR2	AASNLQS
配列番号(組合せ)	333	LCDR3	FQYTHSPAT
配列番号(Kabat)	334	LCDR1	RASQSISNYLN
配列番号	335	LCDR2	AASNLQS

【０１４１】

【表２－２４】

(Kabat)		
配列番号 336 (Kabat)	LCDR3	FQYTHSPAT
配列番号 337 (Chothia)	LCDR1	SQSISNY
配列番号 338 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号 339 (Chothia)	LCDR3	YTHSPA
配列番号 340 (IMGT)	LCDR1	QSISNY
配列番号 341 (IMGT)	LCDR2	AAS
配列番号 342 (IMGT)	LCDR3	FQYTHSPAT
配列番号 343	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC FQYTHSPATFGQGTKVEIK
配列番号 344	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCT CCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCCAACCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC TTCCAGTACACCCACAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号 345	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC FQYTHSPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 346	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCT CCAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCCAACCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC TTCCAGTACACCCACAGCCCCGCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT11		

【０１４２】

【表２－２５】

配列番号(組合せ)	27	HCDR1	GFTFSDYAMS
配列番号(組合せ)	28	HCDR2	VIDYSSSNTYYADSVKG
配列番号(組合せ)	29	HCDR3	EGYSYRSIRFDY
配列番号(Kabat)	30	HCDR1	DYAMS
配列番号(Kabat)	31	HCDR2	VIDYSSSNTYYADSVKG
配列番号(Kabat)	32	HCDR3	EGYSYRSIRFDY
配列番号(Chothia)	33	HCDR1	GFTFSDY
配列番号(Chothia)	34	HCDR2	DYSSSN
配列番号(Chothia)	35	HCDR3	EGYSYRSIRFDY
配列番号(IMGT)	36	HCDR1	GFTFSDYA
配列番号(IMGT)	37	HCDR2	IDYSSSNT
配列番号(IMGT)	38	HCDR3	AREGYSYRSIRFDY
配列番号	39	VH	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKG LEWVSVIDYSSSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAREGYSYRSIRFDYWGQGTLVTVSS
配列番号	40	DNA VH	CAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGG CGGTAGTCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCGACTACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTGTCCGTGATCGACTACTCCTCCTCCAACACCTA CTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGGCTACTCCTA CCGGTCCATCAGATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCA CCGTGTCCTCT
配列番号	347	重鎖	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYAMSWVRQAPGKG LEWVSVIDYSSSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAREGYSYRSIRFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
配列番号	348	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGG CGGTAGTCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT

【０１４３】

【表２－２６】

		CCGACTACGCCATGTCCTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTGTCCGTGATCGACTACTCCTCCTCCAACACCTA CTACGCCGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACA ACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCC GAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGAGGGCTACTCCTA CCGGTCCATCAGATTCGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCA CCGTGTCCTCTGCTAGCACCAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGG CTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCT GGAACTCTGGCGCCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCC GTGCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCAC AGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACCCAGACCTATATCTGCAACG TGAACCACAAGCCTTCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAG CCTAAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGC TCCTGAACTGCTGGGCGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACC TGCGTGGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTT CAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCA AGCCTCGGGAGGAACAGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTA CAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGGCCGCCCCTATCGAAA AGACAATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTG TACACCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGAACCAGGT GTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTTCTACCCTTCCGATATCG CCGTGGAGTGGGAGTCTAACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAG ACCACCCCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTA CTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACG TGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG
配列番号 (組合せ)	43	LCDR1	RASQSISSNLN
配列番号 (組合せ)	44	LCDR2	AASNLQS
配列番号 (組合せ)	45	LCDR3	LQFDHTPFT
配列番号 (Kabat)	46	LCDR1	RASQSISSNLN
配列番号 (Kabat)	47	LCDR2	AASNLQS
配列番号 (Kabat)	48	LCDR3	LQFDHTPFT
配列番号 (Chothia)	49	LCDR1	SQSISSN
配列番号 (Chothia)	50	LCDR2	AAS
配列番号 (Chothia)	51	LCDR3	FDHTPF
配列番号 (IMGT)	52	LCDR1	QSISSN
配列番号	53	LCDR2	AAS

【０１４４】

【表２－２７】

(IMGT)			
配列番号 (IMGT)	54	LCDR3	LQFDHTPFT
配列番号	55	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSNLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC LQFDHTPFTFGQGTKVEIK
配列番号	56	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCT CCTCCAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CTGCAGTTCGACCACACCCCTTTCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号	57	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSNLNWYQQKPGKAP KLLIYAASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC LQFDHTPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号	58	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCCCAGTCCATCT CCTCCAACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCAACCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CTGCAGTTCGACCACACCCCTTTCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
IDT12			
配列番号 (組合せ)	59	HCDR1	GFTFSSAAVH
配列番号 (組合せ)	60	HCDR2	RIKSKADGGTTDYAAPVKG
配列番号 (組合せ)	61	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号 (Kabat)	62	HCDR1	SAAVH
配列番号 (Kabat)	63	HCDR2	RIKSKADGGTTDYAAPVKG
配列番号 (Kabat)	64	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV

【０１４５】

【表２－２８】

配列番号 (Chothia)	65	HCDR1	GFTFSSA
配列番号 (Chothia)	66	HCDR2	KSKADGGT
配列番号 (Chothia)	67	HCDR3	DSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号 (IMGT)	68	HCDR1	GFTFSSAA
配列番号 (IMGT)	69	HCDR2	IKSKADGGTT
配列番号 (IMGT)	70	HCDR3	ARDSPSISSYSIPYFSGMDV
配列番号	71	VH	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKADGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSS
配列番号	72	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCGACGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCT
配列番号	349	重鎖	QVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSAAVHWVRQAPGKG LEWVGRIKSKADGGTTDYAAPVKGRFTISRDDSKNTLYLQMNSL KTEDTAVYYCARDSPSISSYSIPYFSGMDVWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号	350	DNA重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGGAATCTGGCGGCGGACTGGTCAAGCCTGG CGGTAGCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTCCGGCTTCACCTTCT CCTCTGCCGCTGTGCACTGGGTCCGACAGGCCCCTGGCAAGGGC CTGGAGTGGGTCGGACGGATCAAGTCCAAGGCCGACGGCGGCAC CACCGACTACGCTGCCCCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCC GGGACGACTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AAAACCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGAGACTCCCC ATCTATCTCCAGCTACTCCATCCCCTACTTCTCCGGCATGGACG TGTGGGGCCAGGGCACCCTGGTCACCGTGTCCTCTGCTAGCACC AAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTGGCCCCTTCCAGCAAGTCTAC CTCCGGCGGCACAGCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCGCCCTGACC TCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGTGCTGCAGTCCTCCGGCCT GTACTCCCTGTCCTCCGTGGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGG GCACCCAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCTTCCAAC

【０１４６】

【表２－２９】

		ACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCTAAGTCCTGCGACAAGAC CCACACCTGTCCTCCCTGCCCTGCTCCTGAACTGCTGGGCGGCC CTTCTGTGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATG ATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGCCGTGTC CCACGAGGATCCTGAAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCG TGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAACAGTAC AACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACA AGGCCCTGGCCGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGGCCAAG GGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTGTACACCCTGCCACCCAGCCG GGAGGAAATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCA AGGGCTTCTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCTAAC GGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCTGTGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCCTGTACTCCAAACTGACCGTGGACA AGTCCCGGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATG CACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCT GTCTCCCGGCAAG
配列番号 (組合せ)	75	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 (組合せ)	76	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (組合せ)	77	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 (Kabat)	78	LCDR1	RASQGIRAWLN
配列番号 (Kabat)	79	LCDR2	AASSLQS
配列番号 (Kabat)	80	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号 (Chothia)	81	LCDR1	SQGIRAW
配列番号 (Chothia)	82	LCDR2	AAS
配列番号 (Chothia)	83	LCDR3	YITHPP
配列番号 (IMGT)	84	LCDR1	QGIRAW
配列番号 (IMGT)	85	LCDR2	AAS
配列番号 (IMGT)	86	LCDR3	HQYITHPPT
配列番号	87	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIK
配列番号	88	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC

【０１４７】

【表２－３０】

		CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAG
配列番号　89	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRAWLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC HQYITHPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号　90	DNA軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCTCCAGCCTGTCCGCCTCCGT GGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTCGGGCCTCTCAGGGCATCC GGGCCTGGCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTACGCCGCCAGCTCCCTGCAGTCCGGCGTGCC CTCCAGATTCTCCGGCTCTGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGC CACCAGTACATCACCCACCCTCCCACCTTCGGCCAGGGCACCAA AGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCT TCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCA GTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGA GCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGT GTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

【０１４８】

本明細書で使用される「相補性決定領域」および「ＣＤＲ」という用語は、抗原特異性および抗原結合アフィニティーを付与する、抗体可変領域内のアミノ酸の配列を指す。一般に、各重鎖可変領域（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３）内には、３つのＣＤＲがあり、各軽鎖可変領域（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、ＬＣＤＲ３）内には、３つのＣＤＲがある。

【０１４９】

所与のＣＤＲの正確なアミノ酸配列の境界は、Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（「Ｋａｂａｔ」番号付けスキーム）、Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948（「Ｃｈｏｔｈｉａ」番号付けスキーム）、またはLefranc et al., (2003) Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77（「ＩＭＧＴ」番号付けスキーム）により記載されている、周知の多数のスキームのうちのいずれかを使用して、たやすく決定することができる。代替的に、ＣＤＲ領域を画定するための、他の方法も使用することができる。例えば、ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａの両方のＣＤＲ定義を、組み合わせることができる（「組合せ」システム）。

【０１５０】

例えば、Ｋａｂａｔによれば、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）内の抗体のＣＤＲアミノ酸残基は、３１～３５（ＨＣＤＲ１）、５０～６６（ＨＣＤＲ２）、および９９～１１１（ＨＣＤＲ３）と番号付けされており、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）内のＣＤＲアミノ酸残基は、２２～３５（ＬＣＤＲ１）、５１～５７（ＬＣＤＲ２）、および９０～１００（ＬＣＤＲ３）と番号付けされている。Ｃｈｏｔｈｉａによれば、ＶＨ内のＣＤＲアミノ酸は、２６～３２（ＨＣＤＲ１）、５２～５７（ＨＣＤＲ２）、および９９～１１１（ＨＣＤＲ３）と番号付けされており、ＶＬ内のアミノ酸残基は、２５～３３（ＬＣＤＲ１）、５１～５３（ＬＣＤＲ２）、および９２～９９（ＬＣＤＲ３）と番号付けされている。ＫａｂａｔおよびＣｈｏｔｈｉａの両方のＣＤＲ定義を組み合わせることにより、「組合せ」ＣＤＲは、ヒトＶＨ内のアミノ酸残基２６～３５（ＨＣＤＲ１）、５０～６６（ＨＣＤＲ２）、および９９～１０８（ＨＣＤＲ３）、ならびにヒトＶＬ内のアミノ酸残基２４～３８（

ＬＣＤＲ１）、５４～６０（ＬＣＤＲ２）、および９３～１０１（ＬＣＤＲ３）からなる。別の例として、ＩＭＧＴによれば、重鎖可変ドメイン（ＶＨ）内のＣＤＲアミノ酸残基は、２６～３３（ＨＣＤＲ１）、５１～５８（ＨＣＤＲ２）、および９７～１０８（ＨＣＤＲ３）と番号付けされており、軽鎖可変ドメイン（ＶＬ）内のＣＤＲアミノ酸残基は、２７～３６（ＬＣＤＲ１）、５４～５６（ＬＣＤＲ２）、および９３～１０１（ＬＣＤＲ３）と番号付けされている。表２は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、抗体）、例えば、ＩＤＴ１～ＩＤＴ１０について、Ｋａｂａｔ、Ｃｈｏｔｈｉａ、組合せ、およびＩＭＧＴによる、例示的なＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、ＨＣＤＲ３、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を提示する。

【０１５１】

表２に開示された抗体の各々は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体であるＮＯＶ１４０１に結合することが可能であり、抗原結合特異性は、主に、ＣＤＲ１領域、ＣＤＲ２領域、およびＣＤＲ３領域によりもたらされるので、各抗体は、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、およびＶＨ　ＣＤＲ３、ならびにＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３を含有することが好ましいが、ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、およびＶＨ　ＣＤＲ３配列と、ＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列とを「混合し、マッチさせて」（すなわち、異なる抗体に由来するＣＤＲを混合し、マッチさせて）、他の、本明細書で提示される、ＦＸＩおよび／またはＦＸＩａに結合する分子を創出することができる。このような「混合し、マッチさせた」抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤は、当技術分野で公知の結合アッセイおよび実施例で記載される結合アッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ、ＳＥＴアッセイ、ＢＩＡＣＯＲＥ（商標）アッセイ）を使用して調べることができる。ＶＨ　ＣＤＲ配列を混合し、マッチさせる場合は、特定のＶＨ配列に由来するＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、および／またはＣＤＲ３配列を、構造的に類似するＣＤＲ配列で置きかえるものとする。同様に、ＶＬ　ＣＤＲ配列を混合し、マッチさせる場合は、特定のＶＬ配列に由来するＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、および／またはＣＤＲ３配列を、構造的に類似するＣＤＲ配列で置きかえるものとする。当業者には、１つまたは複数のＶＨ　ＣＤＲ領域配列および／またはＶＬ　ＣＤＲ領域配列を、本明細書で提示される抗体のための、本明細書で示されるＣＤＲ配列に由来する、構造的に類似する配列で置換することにより、新規のＶＨ配列およびＶＬ配列を創出しうることがたやすく明らかであろう。前出に加えて、一態様では、本明細書で提示される結合剤は、抗体の抗原結合性断片であることが可能であり、ＶＨ　ＣＤＲ１、ＶＨ　ＣＤＲ２、およびＶＨ　ＣＤＲ３、またはＶＬ　ＣＤＲ１、ＶＬ　ＣＤＲ２、およびＶＬ　ＣＤＲ３を含む場合があり、この場合、断片は、ＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に、単一の可変ドメインとして結合する。

【０１５２】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびその断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、抗体であるＮＯＶ１４０１（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含む）であり、結合剤は、（１）相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（２）相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む抗体（例えば、全長ＩｇＧ）またはその抗原結合性断片であり、ここで、

ａ．ＨＣＤＲ１は、配列番号２７、５９、９１、１２３、１５５、１８７、２１９、２５１、２８３、または３１５のアミノ酸配列を含み；

ｂ．ＨＣＤＲ２は、配列番号２８、６０、９２、１２４、１５６、１８８、２２０、２５２、２８４、または３１６のアミノ酸配列を含み；

ｃ．ＨＣＤＲ３は、配列番号２９、６１、９３、１２５、１５７、１８９、２２１、２５３、２８５、または３１７のアミノ酸配列を含み；

ｄ．ＬＣＤＲ１は、配列番号４３、７５、１０７、１３９、１７１、２０３、２３５、２６７、２９９、または３３１のアミノ酸配列を含み；
ｅ．ＬＣＤＲ２は、配列番号４４、７６、１０８、１４０、１７２、２０４、２３６、２６８、３００、または３３２のアミノ酸配列を含み；
ｆ．ＬＣＤＲ３は、配列番号４５、７７、１０９、１４１、１７３、２０５、２３７、２６９、３０１、または３３３のアミノ酸配列を含む。

【０１５３】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびその断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、抗体であるＮＯＶ１４０１（配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含む）であり、結合剤は、（１）相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（２）相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ここで、
ａ．ＨＣＤＲ１は、配列番号３０、６２、９４、１２６、１５８、１９０、２２２、２５４、２８６、または３１８のアミノ酸配列を含み；
ｂ．ＨＣＤＲ２は、配列番号３１、６３、９５、１２７、１５９、１９１、２２３、２５５、２８７、または３１９のアミノ酸配列を含み；
ｃ．ＨＣＤＲ３は、配列番号３２、６４、９６、１２８、１６０、１９２、２２４、２５６、２８８、または３２０のアミノ酸配列を含み；
ｄ．ＬＣＤＲ１は、配列番号４６、７８、１１０、１４２、１７４、２０６、２３８、２７０、３０２、または３３４のアミノ酸配列を含み；
ｅ．ＬＣＤＲ２は、配列番号４７、７９、１１１、１４３、１７５、２０７、２３９、２７１、３０３、または３３５のアミノ酸配列を含み；
ｆ．ＬＣＤＲ３は、配列番号４８、８０、１１２、１４４、１７６、２０８、２４０、２７２、３０４、または３３６のアミノ酸配列を含む。

【０１５４】

表２に開示された結合剤（例えば、抗体）の各々は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体であるＮＯＶ１４０１に結合することが可能であるので、ＶＨ配列、ＶＬ配列、全長軽鎖配列、および全長重鎖配列（アミノ酸配列と、アミノ酸配列をコードするヌクレオチド配列と）を「混合し、マッチさせて」、他の抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を創出することができる。このような「混合し、マッチさせた」抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤は、当技術分野で公知の結合アッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡおよび実施例節で記載される他のアッセイ）を使用して調べることができる。これらの鎖を混合し、マッチさせる場合、特定のＶＨ／ＶＬ対合に由来するＶＨ配列を、構造的に類似するＶＨ配列で置きかえるものとする。同様に、特定の全長重鎖／全長軽鎖対合に由来する全長重鎖配列を、構造的に類似する全長重鎖配列で置きかえるものとする。同様に、特定のＶＨ／ＶＬ対合に由来するＶＬ配列を、構造的に類似するＶＬ配列で置きかえるものとする。同様に、特定の全長重鎖／全長軽鎖対合に由来する全長軽鎖配列を、構造的に類似する全長軽鎖配列で置きかえるものとする。

【０１５５】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号３９、７１、１０３、１３５、１６７、１９９、２３１、２６３、２９５、または３２７のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号５５、８７、１１９、１５１、１８３、２１５、２４７、２７９、３１１、または３４３のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される

。

【０１５６】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号３９、７１、１０３、１３５、１６７、１９９、２３１、２６３、２９５、または３２７のＶＨアミノ酸配列の、３つのＶＨ　ＣＤＲを含み、ＶＬが、配列番号５５、８７、１１９、１５１、１８３、２１５、２４７、２７９、３１１、または３４３のＶＬアミノ酸配列の、３つのＶＬ　ＣＤＲを含む、医薬組成物が提示される。

【０１５７】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号３９のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号５５のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１５８】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号７１のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号８７のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１５９】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号１０３のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号１１９のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１６０】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号１３５のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号１５１のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１６１】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号１６７のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号１８３のアミノ酸配列を含む、医薬組成物

が提示される。
【０１６２】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号１９９のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号２１５のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。
【０１６３】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号２３１のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号２４７のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。
【０１６４】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号２６３のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号２７９のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。
【０１６５】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号２９５のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号３１１のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。
【０１６６】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨが、配列番号３２７のアミノ酸配列を含み、ＶＬが、配列番号３４３のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。
【０１６７】
本明細書の特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）または標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合するこのような結合剤を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号３４７のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号５７のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。
【０１６８】

本明細書の特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）または標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合するこのような結合剤を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号３４９のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号８９のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１６９】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号４１、７３、１０５、１３７、１６９、２０１、２３３、２６５、２９７、または３２９のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号５７、８９、１２１、１５３、１８５、２１７、２４９、２８１、３１３、または３４５のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７０】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号４１のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号５７のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７１】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号７３のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号８９のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７２】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号１０５のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号１２１のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７３】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号１３７のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号１５３のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７４】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号１６９のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号１８５のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７５】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号２０１のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号２１７のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７６】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号２３３のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号２４９のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７７】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号２６５のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号２８１のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７８】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号２９７のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号３１３のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１７９】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、重鎖および軽鎖を含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、重鎖が、配列番号３２９のアミノ酸配列を含み、軽鎖が、配列番号３４５のアミノ酸配列を含む、医薬組成物が提示される。

【０１８０】

本明細書のある種の態様では、ＮＯＶ１４０１など、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶ

Ｌとを含む）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、例えば、表２に明示された抗体である、ＩＤＴ１、ＩＤＴ２、ＩＤＴ３、ＩＤＴ４、ＩＤＴ５、ＩＤＴ６、ＩＤＴ７、ＩＤＴ８、ＩＤＴ９、またはＩＤＴ１０のＦａｂ断片である抗体である、医薬組成物が提示される。

【０１８１】

本明細書のある種の態様では、ＮＯＶ１４０１など、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含む）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、例えば、表２に明示された抗体である、ＩＤＴ１、ＩＤＴ２、ＩＤＴ３、ＩＤＴ４、ＩＤＴ５、ＩＤＴ６、ＩＤＴ７、ＩＤＴ８、ＩＤＴ９、またはＩＤＴ１０のＦａｂ断片である抗体であり、組換えモノクローナルヒト抗体である、医薬組成物が提示される。

【０１８２】

本明細書のある種の態様では、ＮＯＶ１４０１など、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含む）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、例えば、表２に明示された抗体である、ＩＤＴ１、ＩＤＴ２、ＩＤＴ３、ＩＤＴ４、ＩＤＴ５、ＩＤＴ６、ＩＤＴ７、ＩＤＴ８、ＩＤＴ９、ＩＤＴ１０、ＩＤＴ１１、またはＩＤＴ１２であり、結合剤が、１５０ｍＭ～３００ｍＭの範囲のスクロース（例えば、２２０ｍＭのスクロース）、および５ｍＭ～３５ｍＭの範囲のヒスチジン（例えば、２０ｍＭのヒスチジン）を含む液体製剤であり、製剤が、４．５～６．５の範囲のｐＨ（例えば、５．５のｐＨ）を有する、医薬組成物が提示される。具体的な態様では、医薬組成物は、結合剤（例えば、表２に明示された結合剤）を、１５０ｍｇ／ｍＬの濃度で含む。

【０１８３】

抗体の可変領域または全長鎖が、ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン遺伝子を使用する系から得られる場合、本明細書で使用されるヒト抗体は、特定の生殖細胞系列配列「の産物」であるかまたはこれ「に由来する」、重鎖もしくは軽鎖可変領域または全長重鎖もしくは軽鎖を含む。このような系は、ヒト免疫グロブリン遺伝子を保有するトランスジェニックマウスを、対象の抗原で免疫化するか、または対象の抗原を伴うファージ上で提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ことを含む。ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列「の産物」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を、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリンのアミノ酸配列と比較し、配列がヒト抗体の配列と最も近似する（すなわち、同一性％が最大である）ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列を選択することにより、それ自体として同定することができる。

【０１８４】

特定のヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン配列「の産物」であるかまたはこれ「に由来する」ヒト抗体は、例えば、自然発生の体細胞突然変異または部位特異的突然変異の意図的な導入に起因して、生殖細胞系列配列と比較したアミノ酸の差異を含有しうる。しかし、具体的な態様では、ＶＨフレームワーク領域またはＶＬフレームワーク領域では、選択されたヒト抗体は、アミノ酸配列が、ヒト生殖細胞系列の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少なくとも９０％の同一であり、ヒト抗体を、他の種の生殖細胞系列免疫グロブリンアミノ酸配列（例えば、マウス生殖細胞系列配列）と比較した場合に、ヒトとして同定するアミノ酸残基を含有することが典型的である。ある種の場合には、ヒト抗体は、アミノ酸配列が、生殖細胞系列の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、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、または少なくとも９５

％、なおまたは、少なくとも９６％、９７％、９８％、または９９％同一でありうる。
【０１８５】
具体的な態様では、組換えヒト抗体は、ＶＨフレームワーク領域内またはＶＬフレームワーク領域内のヒト生殖細胞系列の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の、１０アミノ酸以下の差異を提示することが典型的である。ある種の場合には、ヒト抗体は、生殖細胞系列の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の、５アミノ酸以下、なおまたは、４、３、２、または１アミノ酸以下の差異を提示しうる。ヒト生殖細胞系列の免疫グロブリン遺伝子の例は、本明細書で記載される生殖細胞系列の可変ドメイン断片のほか、ＤＰ４７およびＤＰＫ９も含むがこれらに限定されない。
【０１８６】
相同抗体
別の態様では、本開示は、表２に記載された配列と相同であるアミノ酸配列を含む結合剤のほか、このような結合剤を含む医薬組成物を提示するが、この場合、結合剤は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、抗体である、ＩＤＴ１～ＩＤＴ１２のうちのいずれか１つなど、表２に記載された抗体の所望の機能的特性（例えば、１つまたは複数の抗凝固効果の反転）を保持する。具体的な態様では、このような相同な抗体は、表２に記載されたＣＤＲ（例えば、Ｋａｂａｔ　ＣＤＲ、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＣＤＲ、ＩＭＧＴ　ＣＤＲ、または組合せＣＤＲ）アミノ酸配列を保持する。具体的な態様では、このような相同な抗体は、ヒト全長ＩｇＧである。
【０１８７】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）、ならびに結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨおよびＶＬは、表２から選択されたＶＨ配列およびＶＬ配列と少なくとも８０％、少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、または少なくとも９９％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。
【０１８８】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）、ならびに結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号３９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号５５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。
【０１８９】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）、ならびに結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号７１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号８７の

アミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９０】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号１０３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号１１９のアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９１】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号１３５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号１５１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９２】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号１６７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号１８３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９３】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号１９９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号２１５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９４】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合

剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号２３１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号２４７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９５】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号２６３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号２７９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９６】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号２９５のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号３１１のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９７】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、ＶＨとＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ＶＨは、配列番号３２７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含み、ＶＬは、配列番号３４３のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤のＶＬ内および／またはＶＨ内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９８】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、重鎖および軽鎖を含む抗体であり、重鎖は、配列番号３４７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％、または少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号５７のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％、または少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤の重鎖内および／または軽鎖内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。

【０１９９】
本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、重鎖および軽鎖を含む抗体であり、重鎖は、配列番号３４９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％、または少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含み、軽鎖は、配列番号８９のアミノ酸配列と少なくとも９０％、または少なくとも９５％、または少なくとも９８％同一であるアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、結合剤の重鎖内および／または軽鎖内のアミノ酸配列の差違は、相補性決定領域内の差違ではない。
【０２００】
本明細書で使用される、２つの配列の間の同一性パーセントとは、２つの配列の最適なアライメントのために導入される必要があるギャップの数および各ギャップの長さを考慮する配列により共有される、同一な位置の数の関数（すなわち、同一性％＝同一な位置の数／位置の総数×１００）である。２つの配列の間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、下記の非限定的な例で記載されている、数学的アルゴリズムを使用して達成することができる。
【０２０１】
加えて、または代替的に、本発明のタンパク質配列は、公表されたデータベースに照らして検索を実施する、例えば、関連の配列を同定するための「クエリー配列」としてさらに使用することもできる。例えば、このような検索は、Altschulら、1990 J. Mol. Biol. 215:403～10によるＢＬＡＳＴプログラム（バージョン２．０）を使用して実施することができる。
【０２０２】
本開示はまた、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）も提示するが、この場合、結合剤は、表２に列挙されたＶＨアミノ酸配列を含む（または、代替的に、これらからなる）、抗体またはその抗原結合性断片であり、フレームワーク配列（例えば、ＣＤＲではない配列）内の、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０アミノ酸以下は、突然変異させられている（ここで、突然変異は、多様な非限定例として述べると、付加、置換、または欠失である）。
【０２０３】
本開示はまた、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）も提示するが、この場合、結合剤は、表２に列挙されたＶＬアミノ酸配列を含む（または、代替的に、これらからなる）、抗体またはその抗原結合性断片であり、フレームワーク配列（例えば、ＣＤＲではない配列）内の、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０アミノ酸以下は、突然変異させられている（ここで、突然変異は、多様な非限定例として述べると、付加、置換、または欠失である）。
【０２０４】
保存的修飾を伴う抗体
ある種の態様では、本開示は、ＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する、抗体またはその抗原結合性断片（例えば、Ｆａｂ断片）である結合剤のほか、このような結合剤を含む医薬組成物に関するが、この場合、結合剤は、ＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、およびＣＤＲ３配列を含むＶＨと、ＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、およびＣＤＲ３配列を含むＶＬとを含み、これらのＣＤＲ配列のうちの１つまたは複数は、表２に記載された抗体など、本明細書で記載される抗体、またはそれらの保存的修飾に基づき

指定されたアミノ酸配列を有し、結合剤は、本明細書で記載される結合剤、例えば、結合剤である、ＩＤＴ１、ＩＤＴ２、ＩＤＴ３、ＩＤＴ４、ＩＤＴ５、ＩＤＴ６、ＩＤＴ７、ＩＤＴ８、ＩＤＴ９、ＩＤＴ１０、ＩＤＴ１１、またはＩＤＴ１２の、所望の機能的特性（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させること）を保持する。

【０２０５】

具体的な態様では、ＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する抗体（例えば、全長ＩｇＧ）またはその抗原結合性断片（例えば、Ｆａｂ断片）である、本明細書で記載される結合剤は、１つまたは複数のＣＤＲ内に、１、２、３カ所、またはこれを超える保存的修飾を伴う、表２に明示された、ＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、およびＣＤＲ３配列を含むＶＨと、ＣＤＲ１配列、ＣＤＲ２配列、およびＣＤＲ３配列を含むＶＬとを含むが、この場合、結合剤は、本明細書で記載される結合剤、例えば、結合剤である、ＩＤＴ１、ＩＤＴ２、ＩＤＴ３、ＩＤＴ４、ＩＤＴ５、ＩＤＴ６、ＩＤＴ７、ＩＤＴ８、ＩＤＴ９、ＩＤＴ１０、ＩＤＴ１１、またはＩＤＴ１２の、所望の機能的特性（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合すること、および／または抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つもしくは複数の抗凝固効果を反転させること）を保持する。

【０２０６】

本明細書の、さらに具体的な態様では、ＮＯＶ１４０１など、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、（１）表２に明示されたＶＨから選択される相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨ、ならびにそれらの保存的修飾と、（２）表２に明示されたＶＬから選択される相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬ、ならびにそれらの保存的修飾とを含む、抗体またはその抗原結合性断片である。特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、表２に明示された組合せＨＣＤＲ１、組合せＨＣＤＲ２、および組合せＨＣＤＲ３から選択される、組合せＨＣＤＲ１、組合せＨＣＤＲ２、および組合せＨＣＤＲ３、ならびにそれらの保存的修飾と、表２に明示された組合せＬＣＤＲ１、組合せＬＣＤＲ２、および組合せＬＣＤＲ３から選択される、組合せＬＣＤＲ１、組合せＬＣＤＲ２、および組合せＬＣＤＲ３、ならびにそれらの保存的修飾とを含む。特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、表２に明示されたＫａｂａｔ　ＨＣＤＲ１、Ｋａｂａｔ　ＨＣＤＲ２、およびＫａｂａｔ　ＨＣＤＲ３から選択される、Ｋａｂａｔ　ＨＣＤＲ１、Ｋａｂａｔ　ＨＣＤＲ２、およびＫａｂａｔ　ＨＣＤＲ３、ならびにそれらの保存的修飾と、表２に明示されたＫａｂａｔ　ＬＣＤＲ１、Ｋａｂａｔ　ＬＣＤＲ２、およびＫａｂａｔ　ＬＣＤＲ３から選択される、Ｋａｂａｔ　ＬＣＤＲ１、Ｋａｂａｔ　ＬＣＤＲ２、およびＫａｂａｔ　ＬＣＤＲ３、ならびにそれらの保存的修飾とを含む。特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、表２に明示されたＣｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ１、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ２、およびＣｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ３から選択される、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ１、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ２、およびＣｈｏｔｈｉａ　ＨＣＤＲ３、ならびにそれらの保存的修飾と、表２に明示されたＣｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ１、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ２、およびＣｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ３から選択される、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ１、Ｃｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ２、およびＣｈｏｔｈｉａ　ＬＣＤＲ３、ならびにそれらの保存的修飾とを含む。特定の態様では、結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）は、表２に明示されたＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ１、ＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ２、およびＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ３から選択される、ＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ１、ＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ２、およびＩＭＧＴ　ＨＣＤＲ３、ならびにそれらの保存的修飾と、表２に明示されたＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ１、ＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ２、およびＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ３から選択される、ＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ１、ＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ２、およびＩＭＧＴ　ＬＣＤＲ３、ならびにそれらの保存的修飾とを含む。具体的な態様では、結合剤は、全長ＩｇＧである。

【０２０７】
本明細書の特定の態様では、ＮＯＶ１４０１など、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、（１）相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（２）相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ここで、
ａ．ＨＣＤＲ１は、配列番号２７、５９、９１、１２３、１５５、１８７、２１９、２５１、２８３、もしくは３１５のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｂ．ＨＣＤＲ２は、配列番号２８、６０、９２、１２４、１５６、１８８、２２０、２５２、２８４、もしくは３１６のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｃ．ＨＣＤＲ３は、配列番号２９、６１、９３、１２５、１５７、１８９、２２１、２５３、２８５、もしくは３１７のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｄ．ＬＣＤＲ１は、配列番号４３、７５、１０７、１３９、１７１、２０３、２３５、２６７、２９９、もしくは３３１のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｅ．ＬＣＤＲ２は、配列番号４４、７６、１０８、１４０、１７２、２０４、２３６、２６８、３００、もしくは３３２のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｆ．ＬＣＤＲ３は、配列番号４５、７７、１０９、１４１、１７３、２０５、２３７、２６９、３０１、もしくは３３３のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含む。
【０２０８】
本明細書の特定の態様では、ＮＯＶ１４０１など、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、（１）相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（２）相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ここで、
ａ．ＨＣＤＲ１は、配列番号３０、６２、９４、１２６、１５８、１９０、２２２、２５４、２８６、もしくは３１８のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｂ．ＨＣＤＲ２は、配列番号３１、６３、９５、１２７、１５９、１９１、２２３、２５５、２８７、もしくは３１９のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｃ．ＨＣＤＲ３は、配列番号３２、６４、９６、１２８、１６０、１９２、２２４、２５６、２８８、もしくは３２０のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｄ．ＬＣＤＲ１は、配列番号４６、７８、１１０、１４２、１７４、２０６、２３８、２７０、３０２、もしくは３３４のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｅ．ＬＣＤＲ２は、配列番号４７、７９、１１１、１４３、１７５、２０７、２３９、２７１、３０３、もしくは３３５のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含み；
ｆ．ＬＣＤＲ３は、配列番号４８、８０、１１２、１４４、１７６、２０８、２４０、２７２、３０４、もしくは３３６のアミノ酸配列、またはそれらの保存的修飾を含む。
【０２０９】
本開示はまた、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物も提示するが、この場合、結合剤は、表２に列挙されたＶＨアミノ酸配列を含む（または、代替的に、これらからなる）、抗体またはその抗原結合性断片であり、フレームワーク配列（例えば、ＣＤＲではない配列）内の、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０アミノ酸以下は、保存的修飾を有する。
【０２１０】
本開示はまた、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）に特異的に結

合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびＦａｂ断片など、その断片）も提示するが、この場合、結合剤は、表２に列挙されたＶＬアミノ酸配列を含む（または、代替的に、これらからなる）、抗体またはその抗原結合性断片であり、フレームワーク配列（例えば、ＣＤＲではない配列）内の、約１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０アミノ酸以下は、保存的修飾を有する。

【０２１１】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、重鎖および軽鎖を含む抗体であり、重鎖は、活性に実質的に影響を及ぼさない、保存的アミノ酸突然変異など、１、２、３、もしくは４カ所の突然変異を有する、配列番号３４７のアミノ酸配列を含み、かつ／または軽鎖は、活性に実質的に影響を及ぼさない、保存的アミノ酸突然変異など、１、２、３、もしくは４カ所の突然変異を有する、配列番号５７のアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、突然変異は、相補性決定領域内の突然変異ではない。

【０２１２】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含むＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤は、重鎖および軽鎖を含む抗体であり、重鎖は、活性に実質的に影響を及ぼさない、保存的アミノ酸突然変異など、１、２、３、もしくは４カ所の突然変異を有する、配列番号３４９のアミノ酸配列を含み、かつ／または軽鎖は、活性に実質的に影響を及ぼさない、保存的アミノ酸突然変異など、１、２、３、もしくは４カ所の突然変異を有する、配列番号８９のアミノ酸配列を含む。さらなる具体的な態様では、突然変異は、相補性決定領域内の突然変異ではない。

【０２１３】

操作抗体および修飾抗体

出発抗体から特性を改変した修飾抗体を操作する出発材料として、本明細書で示されるＶＨ配列および／またはＶＬ配列のうちの１つまたは複数を有する抗体を使用して、全長ＩｇＧまたはＦａｂ断片などの抗体である、本明細書で提示される結合剤（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤）を調製することができる。抗体は、一方または両方の可変領域（すなわち、ＶＨおよび／またはＶＬ）内、例えば、１つもしくは複数のＣＤＲ領域内、および／または１つもしくは複数のフレームワーク領域内の１つまたは複数の残基を修飾することにより操作することができる。加えて、または代替的に、抗体は、定常領域内の残基を修飾して、例えば、抗体のエフェクター機能を改変することによっても操作することができる。

【０２１４】

実施しうる可変領域操作のうちの１つの種類は、ＣＤＲグラフティングである。抗体は、主に６つの重鎖および軽鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）内に位置するアミノ酸残基を介して、標的抗原と相互作用する。この理由で、ＣＤＲ内のアミノ酸配列は、個別の抗体の間の多様性が、ＣＤＲの外部の配列より大きい。ＣＤＲ配列は、大半の抗体－抗原間相互作用の一因となるため、異なる特性を伴う異なる抗体に由来するフレームワーク配列へとグラフトされた特異的自然発生抗体に由来するＣＤＲ配列を含む発現ベクターを構築することにより、特異的自然発生抗体の特性を模倣する組換え抗体を発現させることが可能である（例えば、Riechmann, L.ら、1998 Nature 332:323～327; Jones, P.ら、1986 Nature 321:522～525; Queen, C.ら、1989 Proc. Natl. Acad. U.S.A. 86:10029～10033；Ｗｉｎｔｅｒによる米国特許第５，２２５，５３９号明細書、ならびにＱｕｅｅｎらによる米国

特許第５，５３０，１０１号明細書；同第５，５８５，０８９号明細書；同第５，６９３，７６２号明細書；および同第６，１８０，３７０号明細書を参照されたい）。

【０２１５】

このようなフレームワーク配列は、生殖細胞系列の抗体遺伝子配列を含む公表されたＤＮＡデータベースまたは公表された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細胞系列ＤＮＡ配列は、ヒト生殖細胞系列の配列データベースである「ＶＢａｓｅ」（インターネットのmrc-cpe.cam.ac.uk/vbaseで入手可能である）のほか、それらの各々の内容が、参照により本明細書に明示的に組み込まれる、Kabat, E. A.ら、1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest、5版、U.S. Department of Health and Human Services、NIH Publication第91-3242号; Tomlinson, I. M.ら、1992 J. Mol. Biol. 227:776～798；およびCox, J. P. L.ら、1994 Eur. J Immunol. 24:827～836においても見出すことができる。

【０２１６】

本開示の抗体における使用のためのフレームワーク配列の例は、本明細書で記載される選択された抗体により使用されるフレームワーク配列、例えば、本発明のモノクローナル抗体により使用されるコンセンサス配列および／またはフレームワーク配列と構造的に類似するフレームワーク配列である。ＶＨ　ＣＤＲ１配列、ＶＨ　ＣＤＲ２配列、およびＶＨ　ＣＤＲ３配列、ならびにＶＬ　ＣＤＲ１配列、ＶＬ　ＣＤＲ２配列、およびＶＬ　ＣＤＲ３配列は、フレームワーク配列が由来する生殖細胞系列の免疫グロブリン遺伝子内で見出される配列と同一の配列を有するフレームワーク領域へとグラフトすることもでき、ＣＤＲ配列は、生殖細胞系列配列と比較して、１つまたは複数の突然変異を含有するフレームワーク領域へとグラフトすることもできる。例えば、ある種の場合には、フレームワーク領域内の残基を突然変異させて、抗体の抗原結合能力を維持または増強することが有益であると見出されている（例えば、Ｑｕｅｅｎらによる米国特許第５，５３０，１０１号明細書；同第５，５８５，０８９号明細書；同第５，６９３，７６２号明細書；および同第６，１８０，３７０号明細書を参照されたい）。本明細書で記載される抗体および抗原結合性断片をその上に構築する足場として用いられうるフレームワークは、ＶＨ１Ａ、ＶＨ１Ｂ、ＶＨ３、Ｖｋ１、Ｖｌ２、およびＶｋ２を含むがこれらに限定されない。当技術分野では、さらなるフレームワークが知られており、例えば、インターネットのvbase.mrc-cpe.cam.ac.uk/index.php?&MMN_position=1:1上のｖＢａｓｅデータベースにおいて見出すことができる。

【０２１７】

したがって、具体的な態様では、本開示は、配列番号３９、７１、１０３、１３５、１６７、１９９、２３１、２６３、２９５、および３２７からなる群から選択されるアミノ酸配列、またはこのような配列のフレームワーク領域内の、１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加をを有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含み、配列番号５５、８７、１１９、１５１、１８３、２１５、２４７、２７９、３１１、および３４３からなる群から選択されるアミノ酸配列、またはこのような配列のフレームワーク領域内の、１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域をさらに含む、ＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する単離抗体などの結合剤のほか、このような結合剤を含む医薬組成物に関する。

【０２１８】

可変領域修飾の別の種類は、「アフィニティー成熟」として公知の、ＶＨ　ＣＤＲ１領域内、ＶＨ　ＣＤＲ２領域内、および／もしくはＶＨ　ＣＤＲ３領域内、ならびに／またはＶＬ　ＣＤＲ１領域内、ＶＬ　ＣＤＲ２領域内、および／もしくはＶＬ　ＣＤＲ３領域内のアミノ酸残基を突然変異させて、これにより、対象の抗体の１つまたは複数の結合特性（例えば、アフィニティー）を改善することである。部位特異的突然変異誘発またはＰＣＲ媒介突然変異誘発を実施して、突然変異を導入することができ、本明細書で記載され、実施例の節でも提示される、ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイまたはｉｎ　ｖｉｖｏアッセイ

において、抗体結合性または他の対象の機能的特性に対する効果を査定することができる。保存的修飾（上記で論じた）を導入することができる。突然変異は、アミノ酸の置換の場合もあり、付加の場合もあり、欠失の場合もある。さらに、ＣＤＲ領域内の、典型的には１つ、２つ、３つ、４つ、または５つ以下の残基も改変する。

【０２１９】

したがって、本明細書の具体的な態様では、抗体であるＩＤＴ１、ＩＤＴ２、ＩＤＴ３、ＩＤＴ４、ＩＤＴ５、ＩＤＴ６、ＩＤＴ７、ＩＤＴ８、ＩＤＴ９、ＩＤＴ１０、ＩＤＴ１１、またはＩＤＴ１２の、アフィニティー成熟変異体である結合剤のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、アフィニティー成熟変異体は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体であるＮＯＶ１４０１に対して、親結合剤より高いアフィニティーを有し、ＮＯＶ１４０１の、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能である。本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびその断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、抗体であるＮＯＶ１４０１（配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含む）であり、結合剤は、（１）相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（２）相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ここで、

ａ．ＨＣＤＲ１は、配列番号２７、５９、９１、１２３、１５５、１８７、２１９、２５１、２８３、もしくは３１５のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；

ｂ．ＨＣＤＲ２は、配列番号２８、６０、９２、１２４、１５６、１８８、２２０、２５２、２８４、もしくは３１６のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；

ｃ．ＨＣＤＲ３は、配列番号２９、６１、９３、１２５、１５７、１８９、２２１、２５３、２８５、もしくは３１７のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；

ｄ．ＬＣＤＲ１は、配列番号４３、７５、１０７、１３９、１７１、２０３、２３５、２６７、２９９、もしくは３３１のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；

ｅ．ＬＣＤＲ２は、配列番号４４、７６、１０８、１４０、１７２、２０４、２３６、２６８、３００、もしくは３３２のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；

ｆ．ＬＣＤＲ３は、配列番号４５、７７、１０９、１４１、１７３、２０５、２３７、２６９、３０１、もしくは３３３のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含む。

【０２２０】

本明細書の特定の態様では、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する結合剤（例えば、抗イディオタイプ抗体およびその断片）のほか、このような結合剤を含む医薬組成物が提示されるが、この場合、結合剤は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、抗体であるＮＯＶ１４０１（配列番号１２のアミノ酸配列を含むＶＨと、配列番号２３のアミノ酸配列を含むＶＬとを含む）であり、結合剤は、（１）相補性決定領域である、ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３を含むＶＨと、（２）相補性決定領域である、ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３を含むＶＬとを含む、抗体またはその抗原結合性断片であり、ここで、

ａ．ＨＣＤＲ１は、配列番号３０、６２、９４、１２６、１５８、１９０、２２２、２５４、２８６、もしくは３１８のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；

ｂ．ＨＣＤＲ２は、配列番号３１、６３、９５、１２７、１５９、１９１、２２３、２

５５、２８７、もしくは３１９のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；
ｃ．ＨＣＤＲ３は、配列番号３２、６４、９６、１２８、１６０、１９２、２２４、２５６、２８８、もしくは３２０のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；
ｄ．ＬＣＤＲ１は、配列番号４６、７８、１１０、１４２、１７４、２０６、２３８、２７０、３０２、もしくは３３４のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；
ｅ．ＬＣＤＲ２は、配列番号４７、７９、１１１、１４３、１７５、２０７、２３９、２７１、３０３、もしくは３３５のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含み；
ｆ．ＬＣＤＲ３は、配列番号４８、８０、１１２、１４４、１７６、２０８、２４０、２７２、３０４、もしくは３３６のアミノ酸配列、または１、２、３、４、もしくは５カ所の、アミノ酸の置換、欠失、もしくは付加を有する、それらのアミノ酸配列を含む。

【０２２１】

抗原結合性ドメインの、代替的なフレームワークまたは足場へのグラフティング

抗体である、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤に関して、結果として得られるポリペプチドが、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する、少なくとも１つの結合性領域を含む限りにおいて、多種多様な抗体／免疫グロブリンのフレームワークまたは足場を利用することができる。このようなフレームワークまたは足場は、ヒト免疫グロブリンまたはそれらの断片の５つの主要なイディオタイプを含み、好ましくはヒト化側面を有する他の動物種の免疫グロブリンを含む。この点で、ラクダ科動物において同定される単一重鎖抗体などの単一重鎖抗体は、特に対象である。

【０２２２】

一態様では、本開示は、表２に記載された抗体などのＣＤＲをグラフトしうる非免疫グロブリン足場を使用して、非免疫グロブリンベースの抗体を作り出すことに関する。それらが、ＮＯＶ１４０１など、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的な結合性領域を含む限りにおいて、公知または将来の非免疫グロブリンフレームワークおよび非免疫グロブリン足場を利用することができる。公知の非免疫グロブリンフレームワークおよび非免疫グロブリン足場は、フィブロネクチン（Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，Ｉｎｃ．、Ｗａｌｔｈａｍ、ＭＡ）、アンキリン（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐａｒｔｎｅｒｓ　ＡＧ、Ｚｕｒｉｃｈ、Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、ドメイン抗体（Ｄｏｍａｎｔｉｓ，Ｌｔｄ．、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＭＡ；およびＡｂｌｙｎｘ　ｎｖ、Ｚｗｉｊｎａａｒｄｅ、Ｂｅｌｇｉｕｍ）、リポカリン（Ｐｉｅｒｉｓ　Ｐｒｏｔｅｏｌａｂ　ＡＧ、Ｆｒｅｉｓｉｎｇ、Ｇｅｒｍａｎｙ）、低分子モジュラー免疫医薬（Ｔｒｕｂｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ　Ｉｎｃ．、Ｓｅａｔｔｌｅ、ＷＡ）、マキシボディ（Ａｖｉｄｉａ，Ｉｎｃ．、Ｍｏｕｎｔａｉｎ　Ｖｉｅｗ、ＣＡ）、プロテインＡ（Ａｆｆｉｂｏｄｙ　ＡＧ、Ｓｗｅｄｅｎ）、およびアフィリン（ガンマ－クリスタリンまたはユビキチン）（Ｓｃｉｌ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ＧｍｂＨ、Ｈａｌｌｅ、Ｇｅｒｍａｎｙ）を含むがこれらに限定されない。

【０２２３】

フィブロネクチン足場は、ＩＩＩ型フィブロネクチンドメイン（例えば、ＩＩＩ型フィブロネクチンの第１０モジュール（１０　Ｆｎ３ドメイン））に基づく。ＩＩＩ型フィブロネクチンドメインは、それら自体が互いに対してパックされてタンパク質のコアを形成し、ベータ鎖を互いへと接続し、溶媒へと露出されるループもさらに含有する（ＣＤＲと類似する）、２つのベータシートの間に分配された、７つまたは８つのベータ鎖を有する。ベータシートサンドイッチの各エッジには、少なくとも３つのこのようなループがあり、エッジは、ベータ鎖の方向に対して垂直なタンパク質の境界である（ＵＳ６，８１８，４１８を参照されたい）。全体的なフォールドは、ラクダおよびラマＩｇＧ内の抗原認識単位全体を含む最小の機能的抗体断片である重鎖可変領域のフォールドと密接に関連する

が、これらのフィブロネクチンベースの足場は、免疫グロブリンではない。この構造のために、非免疫グロブリン抗体は、性質およびアフィニティーが抗体の性質およびアフィニティーと類似する抗原結合特性を模倣する。これらの足場は、ｉｎ　ｖｉｖｏにおける抗体のアフィニティー成熟の工程と類似する、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるループのランダム化戦略およびシャフリング戦略において使用することができる。これらのフィブロネクチンベースの分子は、標準的なクローニング法を使用して、分子のループ領域を本発明開示のＣＤＲで置きかえうる、足場として使用することができる。

【０２２４】

アンキリン技術は、アンキリンに由来するリピートモジュールを伴うタンパク質を、異なる標的への結合に使用しうる可変領域を保有する足場として使用することに基づく。アンキリンリピートモジュールとは、２つのアンチパラレルのα－ヘリックスおよびβ－ターンからなる、３３アミノ酸のポリペプチドである。可変領域の結合は、リボソームディスプレイを使用することにより大部分が最適化される。

【０２２５】

アビマーは、ＬＲＰ－１など、天然のＡドメイン含有タンパク質に由来する。これらのドメインは、本来、タンパク質間相互作用に使用され、ヒトでは、２５０を超えるタンパク質が、構造的にＡドメインに基づく。アビマーは、アミノ酸リンカーを介して連結された多数の（２つ～１０の）異なる「Ａドメイン」単量体からなる。標的抗原に結合しうるアビマーは、例えば、米国特許出願公開第２００４０１７５７５６号明細書；同第２００５００５３９７３号明細書；同第２００５００４８５１２号明細書；および同第２００６０００８８４４号明細書において記載されている方法を使用して創出することができる。

【０２２６】

アフィニティーリガンドであるアフィボディとは、プロテインＡのＩｇＧ結合性ドメインのうちの１つの足場に基づく３ヘリックスバンドルからなる、低分子の単純なタンパク質である。プロテインＡとは、細菌である黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）に由来する表面タンパク質である。この足場ドメインは、それらのうちの１３が、多数のリガンド変異体を伴うアフィボディライブラリーを作り出す、ランダム化されている５８アミノ酸からなる（例えば、ＵＳ５，８３１，０１２を参照されたい）。アフィボディ分子は、抗体を模倣し、１５０ｋＤａである抗体の分子量と比較して、分子量が６ｋＤａである。その小サイズにもかかわらず、アフィボディ分子の結合部位は、抗体の結合部位と同様である。

【０２２７】

アンチカリンとは、Ｐｉｅｒｉｓ　ＰｒｏｔｅｏＬａｂ　ＡＧ社により開発された生成物である。アンチカリンは、通例、化学的に感受性の化合物または不溶性の化合物の生理学的輸送または貯蔵に関与する、広範にわたる低分子の頑健なタンパク質群であるリポカリンに由来する。いくつかの天然リポカリンは、ヒト組織内またはヒト体液中で生じる。タンパク質のアーキテクチャーは、リジッドフレームワークの上部の超可変ループを伴う免疫グロブリンを連想させる。しかし、抗体またはそれらの組換え断片とは対照的に、リポカリンは、単一の免疫グロブリンドメインよりかろうじて大きい、１６０～１８０アミノ酸残基を伴う単一のポリペプチド鎖からなる。結合性ポケットを構成する４つのループのセットは、顕著な構造可塑性を示し、様々な側鎖を許容する。したがって、異なる形状の規定の標的分子を、高度なアフィニティーおよび特異性で認識するために、結合性部位を独自の工程で再形成することができる。４つのループのセットを突然変異誘発することによりアンチカリンを開発するのには、リポカリンファミリーの１つのタンパク質である、オオモンシロチョウ（Pieris Brassicae）のビリン結合性タンパク質（ＢＢＰ）が使用されている。アンチカリンについて記載する特許出願の１つの例は、ＰＣＴ公開国際公開第１９９９１６８７３号パンフレットにある。

【０２２８】

アフィリン分子とは、タンパク質および低分子に対する特異的なアフィニティーのためにデザインされた低分子非免疫グロブリンタンパク質である。新たなアフィリン分子は、

それらの各々が、異なるヒト由来の足場タンパク質に基づく２つのライブラリーから非常に迅速に選択することができる。アフィリン分子は、免疫グロブリンタンパク質に対するいかなる構造相同性も示さない。現在、２つのアフィリン足場が利用されており、それらのうちの一方は、ヒト水晶体の構造タンパク質であるガンマクリスタリンであり、他方は、「ユビキチン」スーパーファミリータンパク質である。いずれのヒト足場も非常に小型で、高度な熱安定性を示し、ｐＨ変化および変性剤に対してほぼ耐性である。この高度な安定性は主に、タンパク質のベータシート構造の展開に起因する。ガンマクリスタリンに由来するタンパク質の例は、ＷＯ２００１０４１４４において記載されており、「ユビキチン様」タンパク質の例は、ＷＯ２００４１０６３６８において記載されている。

【０２２９】

タンパク質エピトープ模倣体（ＰＥＭ）とは、タンパク質間相互作用に関与する主要な二次構造である、タンパク質のベーターヘアピン二次構造を模倣する、中程度のサイズの環状ペプチド様分子（分子量：１～２ｋＤａ）である。

【０２３０】

具体的な態様では、本開示は、ＮＯＶ１４０１など、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する、完全ヒト抗体を提示する。キメラ抗体またはヒト化抗体と比較して、ヒト抗体は、ヒト対象へと投与された場合の抗原性がさらに低減されている。

Ｆｃの操作

【０２３１】

本開示の抗体は、Ｆｃ領域内の修飾を含んで、典型的に、血清半減期、補体の結合、Ｆｃ受容体の結合、および／または抗原依存性細胞性細胞傷害など、抗体の１つまたは複数の機能的特性を改変するように操作することもできる。さらに、本開示の抗体は、化学的に修飾することもでき（例えば、１つまたは複数の化学的部分を抗体に付着することができる）、そのグリコシル化を改変して、ここでもまた、抗体の１つまたは複数の機能的特性を改変するように修飾することもできる。これらの実施形態の各々については、下記でさらに詳細に記載する。Ｆｃ領域内の残基の番号付けは、ＫａｂａｔによるＥＵインデックスである。

【０２３２】

一態様では、ヒンジ領域内のシステイン残基の数を改変する、例えば、増大または減少させるように、ＣＨ１のヒンジ領域を修飾する。この手法は、Ｂｏｄｍｅｒらによる米国特許第５，６７７，４２５号明細書においてさらに記載されている。ＣＨ１のヒンジ領域内のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖および重鎖のアセンブリーを容易とするか、または抗体の安定性を増大もしくは低下させるように改変する。

【０２３３】

別の態様では、抗体のＦｃヒンジ領域を突然変異させて、抗体の生物学的半減期を短縮する。より具体的には、抗体のブドウ球菌属プロテインＡ（ＳｐＡ）への結合が、天然Ｆｃ－ヒンジドメインの ＳｐＡへの結合と比べて損なわれるように、１つまたは複数のアミノ酸突然変異を、Ｆｃ－ヒンジ断片のＣＨ２ドメイン－ＣＨ３ドメイン間界面領域へと導入する。この手法は、Ｗａｒｄらによる米国特許第６，１６５，７４５号明細書においてさらに詳細に記載されている。

【０２３４】

別の態様では、抗体は、その生物学的半減期を延長するように修飾する。多様な手法が可能である。例えば、Ｗａｒｄによる米国特許第６，２７７，３７５号明細書において記載されている突然変異のうちの１つまたは複数を使用することができる。代替的に、生物学的半減期を延長するために、抗体を、Ｐｒｅｓｔａらによる米国特許第５，８６９，０４６号明細書および同第６，１２１，０２２号明細書において記載されている、ＩｇＧのＦｃ領域のＣＨ２ドメインの２つのループから採取されたサルベージ受容体結合性エピトープを含有するように、ＣＨ１領域内またはＣＬ領域内で改変することもできる。

【０２３５】

さらに別の態様では、少なくとも１つのアミノ酸残基を、抗体のエフェクター機能を改

変する異なるアミノ酸残基で置きかえることにより、Ｆｃ領域を改変する。例えば、抗体が、エフェクターリガンドに対するアフィニティーを改変しているが、親抗体の抗原結合能は保持するように、１つまたは複数のアミノ酸を、異なるアミノ酸残基で置きかえることができる。それに対するアフィニティーを改変す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成分でありうる。この手法は、両方ともＷｉｎｔｅｒらによる米国特許第５，６２４，８２１号明細書；および同第５，６４８，２６０号明細書においてさらに詳細に記載されている。

【０２３６】

別の態様では、抗体が、Ｃ１ｑへの結合を改変し、かつ／または補体依存性細胞傷害作用（ＣＤＣ）を低減もしくは消失させるように、アミノ酸残基から選択される１つまたは複数のアミノ酸を、異なるアミノ酸残基で置きかえることができる。この手法は、Ｉｄｕｓｏｇｉｅらによる米国特許第６，１９４，５５１号明細書においてさらに詳細に記載されている。

【０２３７】

別の態様では、１つまたは複数のアミノ酸残基を改変して、これにより、補体に結合する抗体の能力を改変する。この手法は、ＢｏｄｍｅｒらによるＰＣＴ公開国際公開第９４／２９３５１号パンフレットにおいてさらに記載されている。

【０２３８】

具体的な態様では、本明細書で記載される結合剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２など、表２に記載された結合剤）、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（抗体であるＮＯＶ１４０１など）に結合する抗体である結合剤は、任意の表面関連ＦＸＩにより引き起こされる、ＡＤＣＣまたはＣＤＣの可能性を低減するように、アミノ酸置換である、Ｄ２６５Ａおよび／またはＰ３２９Ａを含むヒトＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１）Ｆｃ領域を含む。これらのアラニン置換は、ＡＤＣＣおよびＣＤＣを低減することが示されている（例えば、Idosugie et al., J. Immunol. 164:4178-4184, 2000; Shields et al., J. Biol. Chem. 276:6591-6604, 2001を参照されたい）。

【０２３９】

他の態様では、本明細書で記載される結合剤は、２３４および２３５位における、ロイシン（Ｌ）からアラニン（Ａ）への置換（ＬＡＬＡ）、ならびに／または２９７位における、アラニン（Ａ）からアスパラギン（Ｎ）への置換（Ｎ２９７Ａ）などのＦｃサイレンシング突然変異を有する、ヒトＩｇＧ（例えば、ＩｇＧ１）Ｆｃ領域（例えば、Leabman et al., MAbs. 5:896-903, 2013を参照されたい）を含む。

【０２４０】

さらに別の態様では、１つまたは複数のアミノ酸を修飾することにより、抗体依存性細胞性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を媒介する抗体の能力を増大させ、かつ／またはＦｃγ受容体に対する抗体のアフィニティーを増大させるように、本明細書に記載される抗体のＦｃ領域を修飾する。この手法は、ＰｒｅｓｔａによるＰＣＴ公開国際公開第００／４２０７２号パンフレットにおいてさらに記載されている。さらに、ヒトＩｇＧ１上の、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩ、ＦｃγＲＩＩＩ、およびＦｃＲｎに対する結合性部位もマップされており、結合を改善させた変異体も記載されている（Shields, R.L.ら、2001 J. Biol. Chen. 276:6591～6604を参照されたい）。

【０２４１】

さらに別の態様では、抗体のグリコシル化を修飾する。例えば、脱グリコシル化抗体（すなわち、抗体は、グリコシル化を欠く）を作製することができる。グリコシル化は、例えば、「抗原」に対する抗体のアフィニティーを増大させるように改変することができる。このような炭水化物修飾は、例えば、抗体配列内の１つまたは複数のグリコシル化部位を改変することにより達成することができる。例えば、１つまたは複数の可変領域フレームワークグリコシル化部位の消失を結果としてもたらす、１つまたは複数のアミノ酸置換を作製して、これにより、その部位におけるグリコシル化を消失させることができる。このような脱グリコシル化により、抗原に対する抗体のアフィニティーを増大させることが

できる。このような手法は、Ｃｏらによる米国特許第５，７１４，３５０号明細書；および同第６，３５０，８６１号明細書においてさらに詳細に記載されている。

【０２４２】

加えて、または代替的に、フコシル残基の量を低減した低フコシル化抗体または二分枝型ＧｌｃＮａｃ構造を増大させた抗体など、グリコシル化の種類を改変した抗体を作製することもできる。このようなグリコシル化パターンの改変は、抗体のＡＤＣＣ能を増大させることが裏付けられている。このような炭水化物修飾は、例えば、グリコシル化機構を改変した宿主細胞内で抗体を発現させることにより達成することができる。当技術分野では、グリコシル化機構を改変した細胞が記載されており、本開示の組換え抗体を発現させ、これにより、グリコシル化を改変した抗体を産生するための宿主細胞として使用することができる。例えば、ＨａｎｇらによるＥＰ１，１７６，１９５は、このような細胞系内で発現させた抗体が、低フコシル化を呈するように、フコシルトランスフェラーゼをコードするＦＵＴ８遺伝子を機能的に破壊した細胞系について記載している。ＰｒｅｓｔａによるＰＣＴ公開国際公開第０３／０３５８３５号パンフレットは、フコースをＡｓｎ（２９７）連結された炭水化物へと付着する能力を低減し、また、その宿主細胞内で発現させた抗体の低フコシル化も結果としてもたらす、変異体のＣＨＯ細胞系である、Ｌｅｃｌ３細胞について記載している（また、Shields, R.L.ら、2002 J. Biol. Chem. 277:26733～26740も参照されたい）。ＵｍａｎａらによるＰＣＴ公開国際公開第９９／５４３４２号パンフレットは、操作細胞系内で発現させた抗体が、抗体のＡＤＣＣ活性の増大を結果としてもたらす二分枝型ＧｌｃＮａｃ構造の増大を呈するように、糖タンパク質を修飾する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））を発現させるように操作された細胞系について記載している（また、Umanaら、1999 Nat. Biotech. 17:176～180も参照されたい）。

【０２４３】

抗体を作製する方法

本明細書では、表２に明示されたＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２など、本明細書で記載される結合剤のポリペプチドをコードする核酸分子（例えば、実質的に精製された核酸分子）、これらを含むベクター（例えば、発現ベクター）、このようなベクターまたは核酸分子を含む宿主細胞、および本明細書で記載される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体、例えば、ＮＯＶ１４０１に特異的に結合する、抗体またはそれらの抗原結合性断片を作製する方法が提示される。

【０２４４】

本明細書の具体的な態様では、本明細書（例えば、表２）で記載されたポリヌクレオチド、例えば、ＩＤＴ１１もしくはＩＤＴ１２の重鎖および／またはＩＤＴ１１もしくはＩＤＴ１２の軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含むベクター（例えば、発現ベクター）が提示される。

【０２４５】

本明細書のある種の態様では、本明細書で記載されたベクター、あるいは本明細書で記載されたポリヌクレオチド、例えば、ＩＤＴ１１もしくはＩＤＴ１２の重鎖および／またはＩＤＴ１１もしくはＩＤＴ１２の軽鎖をコードするポリヌクレオチドを含む宿主細胞が提示される。具体的な態様では、宿主細胞は、真核細胞である。ある種の態様では、宿主細胞は、哺乳動物細胞（例えば、ＣＨＯ細胞などの非ヒト哺乳動物細胞）である。特定の態様では、宿主細胞は、（ｉ）ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２のＶＨまたは重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、ベクターまたはポリヌクレオチドと、（ｉｉ）ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２のＶＬまたは軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、ベクターまたはポリヌクレオチドとを含む。具体的な態様では、第１の宿主細胞は、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２のＶＨまたは重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、ベクターまたはポリヌクレオチドを含み、第２の宿主細胞は、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２のＶＬまたは軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、ベクターまたはポリヌクレオチドを含む。

【０２４６】
本明細書の特定の態様では、結合剤、例えば、ＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する、抗体または抗原結合性断片を作製する方法であって、本明細書で記載される宿主細胞を、結合剤の発現に適する条件下で培養するステップを含む方法が提示される。
【０２４７】
ある種の態様では、本明細書で提示される結合剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）またはそれらの断片を作製する方法は、結合剤またはそれらの断片を精製するステップをさらに含む。
【０２４８】
結合剤をコードする核酸
本開示は、本明細書で記載される結合剤をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドを提示する。具体的な態様では、本開示は、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に特異的に結合する、本明細書で記載される抗体、例えば、抗体であるＩＤＴ１１およびＩＤＴ１２の、ＶＨ、ＶＬ、全長重鎖、および／または全長軽鎖をコードする核酸配列を含むポリヌクレオチドを提示する。このような核酸配列は、哺乳動物細胞内の発現に最適化されうる（例えば、表２を参照されたい）。
【０２４９】
結合剤が、抗体またはそれらの抗原結合性断片である、本明細書の具体的な態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤、例えば、抗体である、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２の重鎖、軽鎖、または重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドが提示される。一態様では、本明細書で提示されるポリヌクレオチドは、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤、例えば、抗体である、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２の重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む。一態様では、本明細書で提示されるポリヌクレオチドは、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤、例えば、抗体である、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２の軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む。一態様では、本明細書で提示されるポリヌクレオチドは、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤、例えば、抗体である、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２の重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む。
【０２５０】
本明細書の特定の態様では、表２に明示された、１つまたは複数のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチド、例えば、重鎖をコードする、配列番号４２、７４、１０６、１３８、１７０、２０２、２３４、２６６、２９８、３３０、３４８、または３５０のヌクレオチド配列を含み、軽鎖をコードする、配列番号５８、９０、１２２、１５４、１８６、２１８、２５０、２８２、３１４、または３４６のヌクレオチド配列を含むポリヌクレオチドが提示される。
【０２５１】
ある種の態様では、本明細書で提示されるポリヌクレオチドは、表２で同定されたポリヌクレオチド、例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２の重鎖をコードする、配列番号３４８または３５０；およびＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２の軽鎖をコードする、配列番号５８または９０のヌクレオチド配列と実質的に同一（例えば、少なくとも６５％、８０％、９０％、９５％、９８％、または９９％）であるヌクレオチド配列を含む。適切な発現ベクターから発現させられる場合、これらのポリヌクレオチドによりコードされるポリペプチドは、抗体であるＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合することが可能である。
【０２５２】
コードの縮重性のために、様々な核酸配列は、免疫グロブリンアミノ酸配列の各々をコードするであろう。
【０２５３】

ポリヌクレオチド配列は、デノボの固相ＤＮＡ合成により作製することもでき、結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する、抗体またはその抗原結合性断片（例えば、Ｆａｂ断片）である結合剤をコードする、既存の配列（例えば、本明細書で記載される配列）のＰＣＲ突然変異誘発により作製することもできる。核酸の直接的な化学合成は、Narangら、1979、Meth. Enzymol. 68:90によるホスホトリエステル法；Brownら、Meth. Enzymol. 68:109、1979によるホスホジエステル法；Beaucageら、Tetra. Lett., 22:1859、1981によるジエチルホスホルアミダイト法；および米国特許第４，４５８，０６６号明細書による固体支持体法など、当技術分野で公知の方法により達成することができる。ＰＣＲによる、突然変異の、ポリヌクレオチド配列への導入は、例えば、PCR Technology: Principles and Applications for DNA Amplification、H.A. Erlich（編）、Freeman Press、NY、NY、1992；PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications、Innisら（編）、Academic Press、San Diego、CA、1990; Mattilaら、Nucleic Acids Res. 19:967、1991；およびEckertら、PCR Methods and Applications 1:17、1991において記載されている通りに実施することができる。

【０２５４】

本開示ではまた、本明細書で記載される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する、抗体である結合剤を作製するための発現ベクターおよび宿主細胞も提示される。多様な発現ベクターを、利用して、ＦＸＩａ結合性抗体鎖または結合性断片をコードするポリヌクレオチドを発現させることができる。ウイルスベースの発現ベクターおよび非ウイルス発現ベクターのいずれを使用しても、哺乳動物宿主細胞内で抗体を作製することができる。非ウイルスベクターおよび非ウイルス系は、プラスミド、典型的に、タンパク質またはＲＮＡを発現させるための発現カセットを伴うエピソームベクター、およびヒト人工染色体を含む（例えば、Harringtonら、Nat Genet 15:345、1997を参照されたい）。例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）細胞内のポリヌクレオチドおよびポリペプチドの発現に有用な非ウイルスベクターは、ｐＴｈｉｏＨｉｓ Ａ、ｐＴｈｉｏＨｉｓ Ｂ、およびｐＴｈｉｏＨｉｓ Ｃ、ｐｃＤＮＡ３．１／Ｈｉｓ、ｐＥＢＶＨｉｓ Ａ、ｐＥＢＶＨｉｓ Ｂ、およびｐＥＢＶＨｉｓ Ｃ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、ＣＡ）、ＭＰＳＶベクター、ならびに他のタンパク質を発現させるための、当技術分野で公知の他の多数のベクターを含む。有用なウイルスベクターは、レトロウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルスに基づくベクター、ＳＶ４０に基づくベクター、パピローマウイルス、ＨＢＰ エプスタインバーウイルス、ワクシニアウイルスベクター、およびセムリキ森林熱ウイルス（ＳＦＶ）を含む。Brentら、前出; Smith、Annu. Rev. Microbiol. 49:807、1995；およびRosenfeldら、Cell 68:143、1992を参照されたい。

【０２５５】

発現ベクターの選択は、その中でベクターを発現させる、意図される宿主細胞に依存する。典型的に、発現ベクターは、本明細書で記載される結合剤、例えば、ＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する抗体である結合剤をコードするポリヌクレオチドに作動可能に連結された、プロモーター、および他の調節配列（例えば、エンハンサー）を含有する。いくつかの実施形態では、誘導条件下を除き、挿入された配列の発現を防止するのに、誘導的プロモーターを利用する。誘導的プロモーターは、例えば、アラビノース、ｌａｃＺ、メタロチオネインプロモーター、または熱ショックプロモーターを含む。形質転換された生物の培養物は、それらの発現産物が宿主細胞により良好に許容されるコード配列の集団にバイアスをかけずに、非誘導条件下で増殖させることができる。プロモーターに加えて、他の調節エレメントもまた、結合剤、例えば、ＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する抗体である結合剤の効率的な発現に要請または所望されうる。これらのエレメントは、ＡＴＧ開始コドンおよび隣接のリボソーム結合性部位または他の配列を典型的に含む。加えて、発現の効率は、使用される細胞系に適するエンハンサーを組み入れることにより増強することもできる（例えば、Scharfら、Results Probl. Cell Differ. 20:125、1994；およびBittnerら、Meth. Enzymol., 153:516、1987を参

照されたい）。例えば、ＳＶ４０エンハンサーまたはＣＭＶエンハンサーを使用して、哺乳動物宿主細胞内の発現を増大させることができる。

【０２５６】

発現ベクターはまた、挿入された抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤配列によりコードされるポリペプチドとの融合タンパク質を形成するように、分泌シグナル配列の位置ももたらしうる。具体的な態様では、挿入された抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤配列は、ベクター内に組み入れる前に、シグナル配列へと連結される。ある種の態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１の結合剤）の軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインをコードする配列を受容するのに使用されるベクターはまた、定常領域またはそれらの一部もコードする。このようなベクターは、定常領域との融合タンパク質としての可変領域の発現を可能とし、これにより、インタクトな抗体またはそれらの断片の作製をもたらす。このような定常領域は、ヒト定常領域であることが典型的である。

【０２５７】

抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１の結合剤）を保有し、これを発現させるための宿主細胞は、原核細胞の場合もあり、真核細胞の場合もある。大腸菌（E. coli）は、本開示のポリヌクレオチドをクローニングし、発現させるのに有用な１つの原核生物宿主である。使用に適する他の微生物宿主は、枯草菌（Bacillus subtilis）などの桿菌、およびサルモネラ（Salmonella）属種、セラチア（Serratia）属種、および多様なシュードモナス（Pseudomonas）属種など、他の腸内細菌科を含む。これらの原核生物宿主内ではまた、典型的に、宿主細胞と適合性の発現制御配列（例えば、複製起点）を含有する発現ベクターも作製することができる。加えて、ラクトースプロモーター系、トリプトファン（ｔｒｐ）プロモーター系、ベーターラクタマーゼプロモーター系、またはファージラムダに由来するプロモーター系など、任意の数の、様々な周知のプロモーターも存在する。プロモーターは、任意選択で、オペレーター配列により発現を制御することが典型的であるが、転写および翻訳を開始して終結させるためのリボソーム結合性部位配列なども有する。本開示のＦＸＩａ結合性ポリペプチドを発現させるのに、酵母など、他の微生物もまた利用することができる。また、バキュロウイルスベクターと組み合わせた昆虫細胞も使用することができる。

【０２５８】

一部の具体的な実施形態では、哺乳動物の宿主細胞を使用して、本開示の、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１の結合剤）ポリペプチドを発現させ、これを作製する。哺乳動物宿主細胞は、任意の正常非不死化動物細胞または正常不死化動物細胞もしくは非正常不死化動物細胞またはヒト細胞を含む。例えば、ＣＨＯ細胞系、多様なＣｏｓ細胞系、ＨｅＬａ細胞、骨髄腫細胞系、および形質転換Ｂ細胞を含む、インタクトな免疫グロブリンを分泌することが可能な多数の適切な宿主細胞系が開発されている。ポリペプチドを発現させるための、哺乳動物組織細胞培養物の使用については、例えば、Winnacker、FROM GENES TO CLONES、VCH Publishers、N.Y.、N.Y.、1987において一般に論じられている。哺乳動物宿主細胞のための発現ベクターは、複製起点、プロモーター、およびエンハンサーなどの発現制御配列（例えば、Queenら、Immunol. Rev. 89:49～68、1986を参照されたい）、ならびにリボソーム結合性部位、ＲＮＡスプライス部位、ポリアデニル化部位、および転写ターミネーター配列などの、必要なプロセシング情報部位を含みうる。

【０２５９】

これらの発現ベクターは通例、哺乳動物遺伝子に由来するプロモーターまたは哺乳動物ウイルスに由来するプロモーターを含有する。適切なプロモーターは、構成的プロモーター、細胞型特異的プロモーター、段階特異的プロモーター、および／またはモジュレート可能プロモーターもしくは調節可能プロモーターでありうる。有用なプロモーターは、メタロチオネインプロモーター、構成的アデノウイルス主要後期プロモーター、デキサメタゾン誘導性ＭＭＴＶプロモーター、ＳＶ４０プロモーター、ＭＲＰ　ｐｏｌＩＩＩプロモ

ーター、構成的ＭＰＳＶプロモーター、テトラサイクリン誘導性ＣＭＶプロモーター（ヒト即初期ＣＭＶプロモーターなど）、構成的ＣＭＶプロモーター、および当技術分野で公知のプロモーターエンハンサーの組合せを含むがこれらに限定されない。

【０２６０】

対象のポリヌクレオチド配列を含有する発現ベクターを導入する方法は、細胞宿主の種類に応じて変化する。例えば、塩化カルシウムトランスフェクションが一般に原核細胞に用いられるのに対し、リン酸カルシウム処理または電気穿孔は、他の細胞宿主に使用することができる（一般に、Sambrookら、前出を参照されたい）。他の方法は、例えば、電気穿孔、リン酸カルシウム処理、リポソーム媒介型形質転換、注射およびマイクロインジェクション、遺伝子銃法、ウィロソーム、イムノリポソーム、ポリカチオン：核酸コンジュゲート、ネイキッドＤＮＡ、人工ビリオン、ヘルペスウイルス構造タンパク質であるＶＰ２２との融合体（ElliotおよびO'Hare、Cell 88:223、1997）、ＤＮＡの薬剤増強型取込み、およびｅｘ　ｖｉｖｏにおける形質導入を含む。組換えタンパク質の長期にわたる高収率作製のためには、安定的発現が所望されることが多い。例えば、ＦＸＩａ結合性抗体鎖または結合性断片を安定的に発現させる細胞系は、ウイルス複製起点または内因性発現エレメント、および選択マーカー遺伝子を含有する、本開示の発現ベクターを使用して調製することができる。ベクターを導入した後、細胞は、強化培地中で１～２日間にわたり成長させてから、選択培地へと切り替えることができる。選択マーカーの目的は、選択に対する耐性を付与し、その存在により細胞の成長を可能とし、これにより、導入された配列を選択培地中で発現させることに成功することである。耐性で安定的にトランスフェクトされた細胞は、細胞型に適する組織培養法を使用して増殖させることができる。

【０２６１】

したがって、別の態様では、本開示は、表２に提示された配列から選択される配列を有する、全長抗体の重鎖配列と；表２に提示された配列から選択される配列を有する、全長抗体の軽鎖配列とからなる、哺乳動物細胞内の発現に最適化された抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１の結合剤）を調製し；全長抗体の重鎖配列内および／または全長抗体の軽鎖配列内の、少なくとも１つのアミノ酸残基を改変して、少なくとも１つの、改変された抗体配列を創出し；改変された抗体配列を、タンパク質として発現させるための方法を提示する。一実施形態では、重鎖または軽鎖の改変は、重鎖または軽鎖のフレームワーク領域内である。

【０２６２】

改変抗体配列はまた、ＣＤＲ３配列、またはＵＳ２００５／０２５５５２において記載されている、最小限の不可欠な結合決定基を固定し、ＣＤＲ１配列およびＣＤＲ２配列には多様性を持たせた抗体ライブラリーをスクリーニングすることによっても調製することができる。スクリーニングは、ファージディスプレイ技術など、抗体を、抗体ライブラリーからスクリーニングするのに適切な任意のスクリーニング技術に従い実施することができる。

【０２６３】

標準的な分子生物学の技法を使用して、改変抗体配列を調製し、発現させることができる。改変された抗体配列によりコードされる抗体は、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１の結合剤）の機能的特性であって、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）に特異的に結合し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａの、１つまたは複数のＣＤＲアミノ酸残基に接触することと；標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）の、ヒトＦＸＩおよび／またはＦＸＩａへの結合を阻害することと；標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）が、ＦＸＩａの活性を遮断する能力を阻害することと；標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）の、１つまたは複数の抗凝固効果を阻害するか、または反転させることとを含むがこれらに限定されない機能的特性のうちの１つ、一部、または全部を保持する抗体である。

【０２６４】

本開示の抗体を操作する方法のある種の実施形態では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤のコード配列の全部または一部に沿って、ランダムに、または選択的に、突然変異を導入することができ、結果として得られる、修飾された抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を、本明細書で記載される結合活性および／または他の機能的特性についてスクリーニングすることができる。当技術分野では、突然変異法が記載されている。例えば、ＳｈｏｒｔによるＰＣＴ公開国際公開第０２／０９２７８０号パンフレットは、飽和突然変異誘発、合成ライゲーションアセンブリー、またはこれらの組合せを使用して、抗体の突然変異を創出し、スクリーニングするための方法について記載している。代替的に、ＬａｚａｒらによるＰＣＴ公開国際公開第０３／０７４６７９号パンフレットは、コンピュータによるスクリーニング法を使用して、抗体の生理化学的特性を最適化する方法について記載している。

【０２６５】

本開示のある種の態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１の結合剤）は、脱アミド化部位を除去するように操作されている。脱アミド化は、ペプチド内またはタンパク質内の構造的変化および機能的変化を引き起こすことが公知である。脱アミドは、生物学的活性の低下のほか、タンパク質医薬品の薬物動態および抗原性の改変も結果としてもたらしうる（Anal Chem. 2005年3月1日;77（5）:1432～9）。

【０２６６】

本開示のある種の態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１の結合剤）は、ｐＩを増大させ、それらの薬物様特性を改善するように操作されている。タンパク質のｐＩは、分子の全体的な生物物理的特性の鍵となる決定因子である。ｐＩが小さな抗体およびポリペプチドは、可溶性が小さく、安定性が小さく、凝集しやすいことが公知である。さらに、ｐＩが小さな抗体およびポリペプチドの精製は、とりわけ、臨床における使用のためのスケールアップにおいて、困難であり、問題を生じる可能性がある。本開示の抗体などの結合剤またはＦａｂのｐＩを増大させることにより、それらの可溶性が改善され、抗体を高濃度（＞１００ｍｇ／ｍｌ）で製剤化することが可能となった。抗体を高濃度（例えば、＞１００ｍｇ／ｍｌ）で製剤化することにより、高用量の抗体を投与することが可能であるという利点がもたらされ、これにより、血栓性障害および／または血栓塞栓性障害を含む慢性疾患を処置するための著明な利点である、投与頻度の低減を可能とすることができる。ｐＩの増大はまた、抗体のＩｇＧバージョンのＦｃＲｎを媒介するリサイクリングも増大させ、これにより、薬物が長時間にわたり体内にとどまり、要求される注射の回数を少なくすることも可能としうる。最後に、ｐＩの増大に起因して、抗体の全体的な安定性が著明に改善され、その結果として、保管寿命およびｉｎ　ｖｉｖｏにおける生物学的活性の延長がもたらされる。具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤のｐＩは、８．２以上である。

【０２６７】

改変抗体の機能的特性は、実施例において示されるアッセイ（例えば、ＥＬＩＳＡ、ａＰＴＴアッセイ、ＴＧＡアッセイ）など、当技術分野において利用可能であり、かつ／または本明細書で記載される標準的なアッセイを使用して評価することができる。

【０２６８】

予防的使用および治療的使用

本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片により処置されている患者における、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）の抗凝固効果を反転させる（例えば、部分的に反転させる）か、またはこれを低減するための方法であって、有効量の、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能である結合剤（例えば、抗体である、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）を投与するステップを含む方法に関する。ある種の態様では、本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片により処置さ

れている患者における、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）の抗凝固効果を反転させる（例えば、部分的に反転させる）か、またはこれを低減するための方法であって、有効量の、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能である結合剤（例えば、表２に明示された抗体またはその抗原結合性断片）を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関する。

【０２６９】

具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果の反転は、患者により、救急手術／緊急手順のために必要とされる場合があり、致死性であるか、またはコントロール不能の出血において必要とされうる。ある種の態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果の反転（例えば、部分的な反転）は、患者により、消化管（ＧＩ）出血、頭蓋内（ＩＣ）出血、または出血性脳卒中など、コントロール不能の出血において必要とされうる。特定の態様では、患者は、血栓塞栓性疾患または血栓塞栓性障害の危険性を管理、処置、防止、または低減する、例えば、心房細動（例えば、非弁膜症性心房細動）、末期腎不全（ＥＳＲＤ）などの慢性腎疾患を伴い、血液透析を受ける患者における、脳卒中または血栓症（例えば、全身性塞栓症）の危険性を低減するように、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体により処置されている。さらなる具体的な態様では、患者は、裏付けられた、出血の高危険性を有する。具体的な態様では、これらの方法における使用のための、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤の非限定例は、本明細書、例えば、表２で記載される抗体（例えば、抗イディオタイプ抗体）および抗原結合性断片、例えば、抗体であるＩＤＴ１１およびＩＤＴ１２を含む。

【０２７０】

ある種の態様では、本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）を投与された対象における凝血時間を短縮するための方法であって、有効量の、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、ヒトＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合を阻害することが可能である結合剤（例えば、表２に明示された抗イディオタイプ抗体、またはそれらの抗原結合性断片）を投与するステップを含む方法に関する。ある種の態様では、本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）を投与された対象における凝血時間を短縮するための方法であって、有効量の、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、ヒトＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合を阻害することが可能である結合剤（例えば、表２に明示された抗イディオタイプ抗体、またはそれらの抗原結合性断片）を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関する。

【０２７１】

具体的な態様では、本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されている患者における、出血もしくは出血危険性を管理するか、または出血もしくは出血危険性を低減するための方法であって、有効量の、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能である結合剤（例えば、表２に記載された抗体またはその抗原結合性断片）を投与するか、または有効量の、本明細書で提示される、このような結合剤を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関する。具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果の反転は、患者により、救急手術／緊急手順のために必要とされる場合があり、致死性であるか、またはコントロール不能の出血（例えば、ＧＩ出血、ＩＣ出血、または出血性脳卒中）において必要とされうる。特定の態様では、患者は、血栓塞栓性疾患または血栓塞栓性障害の危険性を管理、処置、防止、または低減する、例えば、心房細動（例えば、非弁膜症性心房細動）、末期腎不全（ＥＳＲＤ）などの慢性腎疾患を伴い、血液透析を受ける患者における、脳卒中または血栓症（例えば、全身性塞栓症）の危険性を低減するように、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体により処置されている。さらなる具体的な態様では、患者は、裏付けられた、出血の高危険性

を有する。具体的な態様では、これらの方法における使用のための、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤の非限定例は、本明細書、例えば、表２で記載される抗体（例えば、抗イディオタイプ抗体、およびＦａｂなど、その断片）、および抗原結合性断片、例えば、抗体であるＩＤＴ１１およびＩＤＴ１２；このような抗体のＶＨ　ＣＤＲおよびＶＬ　ＣＤＲを含む抗体；標的抗体であるＮＯＶ１４０１内の、このような抗体と同じエピトープに結合する抗体を含む。

【０２７２】

本明細書の特定の態様では、本明細書で記載される抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１またはＮＯＶ１４０１のＨＣＤＲおよびＬＣＤＲを含む抗ＦＸＩ抗体など、表１に記載された抗体）により処置されるか、またはこれを投与される患者における、出血または出血危険性を管理する方法であって、それを必要とする患者へと、抗ＦＸＩ抗体の、抗イディオタイプ抗体、またはその抗原結合性断片（例えば、Ｆａｂ）を投与するステップを含み、抗イディオタイプ、またはその抗原結合性断片（例えば、Ｆａｂ）が、抗ＦＸＩ抗体に特異的に結合し、抗ＦＸＩ抗体が、ＦＸＩに結合することを遮断する、方法が提示される。具体的な実施形態では、抗イディオタイプ抗体（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）またはこれらの抗原結合性断片は、例えば、緊急の大手術時または外傷時において、本明細書で記載される抗ＦＸＩ抗体の効果を反転させて、出血危険性を緩和する。

【０２７３】

具体的な態様では、抗イディオタイプ抗体またはその抗原結合性断片は、抗ＦＸＩ抗体の抗凝固効果を反転させる（例えば、部分的に反転させる）か、またはこれを阻害する。特定の態様では、それを必要とする患者へと、抗イディオタイプ抗体またはその抗原結合性断片を投与して、本明細書で記載される抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１またはＮＯＶ１４０１のＨＣＤＲおよびＬＣＤＲを含む抗ＦＸＩ抗体など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果を一時的に反転させる。

【０２７４】

本明細書の特定の態様では、ＮＯＶ１４０１（例えば、配列番号１４および２５）などの抗ＦＸＩ抗体により処置されるか、またはこれを投与される患者における、出血または出血危険性を管理する方法であって、それを必要とする患者へと、ＮＯＶ１４０１（例えば、配列番号１４および２５）などの抗ＦＸＩ抗体の、抗イディオタイプ抗体（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはそれらの抗原結合性断片を投与するステップを含み、抗イディオタイプ、またはその抗原結合性断片（例えば、Ｆａｂ）が、ＮＯＶ１４０１（例えば、配列番号１４および２５）などの抗ＦＸＩ抗体の抗原結合性領域に特異的に結合し、抗ＦＸＩ抗体が、ＦＸＩおよび／またはＦＸＩａに結合することを遮断する、方法が提示される。具体的な実施形態では、ＮＯＶ１４０１（例えば、配列番号１４および２５）などの抗ＦＸＩ抗体の、抗イディオタイプ抗体（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはそれらの抗原結合性断片は、抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）の抗凝固効果のうちの１つまたは複数を反転させるか、またはこれを阻害する。ある種の実施形態では、抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）の抗凝固効果のうちの１つまたは複数の、一時的な反転または阻害を達成する。具体的な実施形態では、抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）の、一時的な反転または阻害の後、抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）を、再度、患者へと投与する。

【０２７５】

本明細書で使用される、「有効量」または「治療有効量」という用語は、所与の状態、障害、もしくは疾患、および／またはこれらと関連する症状の重症度および／または持続期間を軽減および／または改善するのに十分な量の治療（例えば、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）に結合する抗イディオタイプ抗体など、本明細書で提示される結合剤または医薬組成物）を指す。これらの用語はまた、所与の状態、障害、もしくは疾患の進行（advancementまたはprogression）の軽減、緩徐化、もしくは改善、所与の状態、障害、もしくは疾患の、再発、発症、もしくは発生の軽減、緩徐化、もしくは改善に必要な量、および／または別の治療（例えば、本明細書で提示さ

れる抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤以外の治療）の予防効果もしくは治療効果を、改善もしくは増強するのに必要な量も包摂する。一部の態様では、本明細書で使用される「有効量」はまた、指定された結果、例えば、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、１つまたは複数の抗凝固効果（例えば、ａＰＴＴの延長、およびヒト血漿中のトロンビン生成アッセイ（ＴＧＡ）における、トロンビン量の低減）の低減または反転；および標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の、ＦＸＩ／ＦＸＩａへの結合の低減または遮断を達成する、本明細書で記載される抗体の量も指す。

【０２７６】

具体的な態様では、本明細書で記載される方法（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤により、抗凝固効果を反転させるための方法）を必要としうるか、またはこれから利益を得うる患者は、血栓塞栓性疾患または血栓塞栓性障害、例えば、血栓性脳卒中、心房細動、心房細動における脳卒中の防止（ＳＰＡＦ）、深部静脈血栓症、静脈血栓塞栓症、肺塞栓症、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、虚血性脳卒中、急性下肢虚血症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、全身性塞栓症の危険性を管理、処置、防止、または低減するように、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されている。さらなる具体的な態様では、患者は、裏付けられた、出血の高危険性を有する。

【０２７７】

他の態様では、本明細書で記載される方法（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤により、抗凝固効果を反転させるための方法）を必要としうるか、またはこれから利益を得うる患者は、急性ＶＴＥの処置、ＶＴＥの一次予防および長期二次予防、透析を受ける患者（ＡＦを伴うか、または伴わない）における、主要血栓塞栓性有害事象の予防、ＰＣＩを受け、単剤または二剤の抗血小板療法を施される、ＣＡＤを伴う患者における、主要心血管／脳事象（ＭＡＣＣＥ）の予防、急性冠症候群（ＡＣＳ）後患者、ヘパリン誘導性血小板減少症（ＨＩＴ）、心不全患者における、血栓塞栓性事象の予防、および脳卒中の二次予防のために、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されている。

【０２７８】

具体的な態様では、以下の対象群のうちの１つは、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されており、本明細書で記載される方法（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤により、抗凝固効果を反転させるための方法）を必要としうるか、またはこれから利益を得うる。

・慢性の抗凝固療法の適応（例えば、ＡＦ、左室性血栓、既往の心塞栓性脳卒中）を伴う対象；

・大量出血の危険性が中等度～高度である対象；

・ステント血栓症を防止するように、二重の抗血小板療法（アスピリンおよびＰ２Ｙ１２受容体アンタゴニスト）を施すことを要求しうるステント留置を伴う、待機的経皮冠動脈インターベンション（ＰＣＩ）または直接的ＰＣＩを受ける対象。

【０２７９】

具体的な態様では、本明細書で記載される方法（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤により、抗凝固効果を反転させるための方法）を必要としうるか、またはこれから利益を得うる対象は、以下の状態のうちの１つの危険性を管理、処置、防止、または低減するように、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されている。

・発作性心房細動もしくは発作性心房粗動、遷延性心房細動もしくは遷延性心房粗動、または永続性心房細動もしくは永続性心房粗動などの心不整脈を疑われるか、または確認されている対象における血栓塞栓症；

・心房細動における脳卒中の防止（ＳＰＡＦ）を伴う対象であって、その亜集団が、経皮冠動脈インターベンション（ＰＣＩ）を受けるＡＦ患者である対象；

・出血の危険性が大きな患者における、急性静脈血栓塞栓性事象（ＶＴＥ）の処置、お

よび長期的な続発性ＶＴＥの防止；
・一過性虚血性発作（ＴＩＡ）または非機能障害誘発性脳卒中の後の二次防止における大脳および心血管事象、ならびに洞調律を伴う心不全における血栓塞栓性事象の防止における大脳および心血管事象；
・心不整脈のための心除細動を受ける対象における、左心房内の凝血形成および血栓塞栓症；
・心不整脈のためのアブレーション手順の前、その間、およびその後における血栓症；
・静脈血栓症であり、これは、下肢または上肢における、深部静脈血栓症または表在静脈血栓症、腹部静脈および胸部静脈における血栓症、静脈洞血栓症および頸静脈血栓症の処置および二次防止を含むがこれらに限定されない；
・カテーテルまたはペースメーカーの導線など、静脈内の任意の人工表面上の血栓症；
・静脈血栓症を伴うかまたは伴わない患者における肺塞栓症；
・慢性血栓塞栓性肺高血圧症（ＣＴＥＰＨ）；
・破裂したアテローム性プラーク上の動脈血栓症、動脈内の人工装具上またはカテーテル上の血栓症、および見かけ上正常な動脈内の血栓症であり、これらは、急性冠動脈症候群、ＳＴ上昇型心筋梗塞、非ＳＴ上昇型心筋梗塞、不安定狭心症、ステント血栓症、動脈系内の任意の人工表面の血栓症、および肺高血圧症を伴うかまたは伴わない対象における肺動脈血栓症を含むがこれらに限定されない；
・経皮冠動脈インターベンション（ＰＣＩ）を受ける患者における、血栓症および血栓塞栓症；
・心塞栓性脳卒中および潜因性脳卒中；
・侵襲性および非侵襲性のがん性悪性腫瘍を伴う患者における血栓症；
・留置カテーテルにわたる血栓症；
・重病患者における血栓症および血栓塞栓症；
・心血栓症および血栓塞栓症であり、これらは、心筋梗塞後における心血栓症、心動脈瘤、心筋線維症、心肥大および心機能不全、心筋炎、ならびに心臓内の人工表面などの状態と関連する心血栓症を含むがこれらに限定されない；
・心房細動を伴うかまたは伴わない、心弁性心疾患を伴う患者における血栓塞栓症；
・心弁用の機械的または生物学的人工装具にわたる血栓塞栓症；
・単純型心奇形または複合型心奇形の心臓修復術後において、天然または人工の心パッチ、動脈または静脈の導管を有した患者における傷害または外傷；
・人工膝関節置換術、人工股関節置換術、および整形外科術、胸部手術または腹部手術の後における、静脈血栓症および血栓塞栓症；
・頭蓋内インターベンションおよび脊髄インターベンションを含む神経外科術の後における、動脈血栓症または静脈血栓症；
・第Ｖ因子　Ｌｅｉｄｅｎ、プロトロンビンの突然変異、抗トロンビンＩＩＩ、プロテインＣ欠損症およびプロテインＳ欠損症、第ＸＩＩＩ因子の突然変異、家族性異常フィブリノゲン血症、先天性プラスミノゲン欠損症、第ＸＩ因子レベルの上昇、鎌状赤血球病、抗リン脂質症候群、自己免疫疾患、慢性腸疾患、ネフローゼ症候群、溶血性尿毒症、骨髄増殖性疾患、播種性血管内凝固、発作性夜間ヘモグロビン尿症、およびヘパリン誘導性血小板減少症を含むがこれらに限定されない、先天性または後天性の血栓性素因；
・慢性腎疾患における血栓症および血栓塞栓症；
・末期腎疾患（ＥＳＲＤ）における血栓症および血栓塞栓症；
・慢性腎疾患またはＥＳＲＤを伴い、血液透析を受ける患者における血栓症および血栓塞栓症；ならびに
・血液透析を受ける患者、および／または体外式膜型人工肺を受ける患者における、血栓症および血栓塞栓症

【０２８０】

具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはこのような結合剤を含む医薬組成物は、脳卒中および／または全

身性塞栓症の危険性を低減するように、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されているか、またはこれを投与されている患者であって、非弁膜症性心房細動を有する患者における、出血もしくは出血危険性を低減するか、または出血もしくは出血危険性を管理する方法における使用のためのものである。

【０２８１】

具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはこのような結合剤を含む医薬組成物は、脳卒中および／または全身性塞栓症の危険性を低減するように、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されているか、またはこれを投与されている患者であって、裏付けられた、出血の高危険性を伴う、非弁膜症性心房細動を有する患者における、出血もしくは出血危険性を低減するか、または出血もしくは出血危険性を管理する方法における使用のためのものである。

【０２８２】

具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはこのような結合剤を含む医薬組成物は、脳卒中および／または全身性塞栓症の危険性を低減するように、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されているか、またはこれを投与されている患者であって、ＥＳＲＤを有し、透析を受けている患者における、出血もしくは出血危険性を低減するか、または出血もしくは出血危険性を管理する方法における使用のためのものである。

【０２８３】

具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはこのような結合剤を含む医薬組成物は、脳卒中および／または全身性塞栓症の危険性を低減するように、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されているか、またはこれを投与されている患者であって、非弁膜症性心房細動およびＥＳＲＤを有し、透析を受けている患者における、出血もしくは出血危険性を低減するか、または出血もしくは出血危険性を管理する方法における使用のためのものである。

【０２８４】

具体的な態様では、本明細書で記載される方法（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤により、抗凝固効果を反転させるための方法）を必要としうるか、またはこれから利益を得うる対象は、血栓塞栓性障害を、防止、処置、または改善するための他の薬剤と組み合わせた、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されている。例えば、スタチン療法は、血栓性障害および／または血栓塞栓性障害を伴う患者を処置するために、本開示のＦＸＩａ抗体および抗原結合性断片と組み合わせて使用することができる。組合せ療法を受ける、このような対象は、本明細書で記載される方法（例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤により、抗凝固効果を反転させるための方法）を必要としうるか、またはこれから利益を得うる。

【０２８５】

本明細書の具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されているか、またはこれを投与されている患者における、出血もしくは出血危険性を低減するか、または出血もしくは出血危険性を管理する方法であって、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）に特異的に結合し、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果を反転させる結合剤を投与するステップを含む方法が提示される。特定の態様では、出血または出血危険性は、外傷、手術、または産後と関連する。別の特定の態様では、出血または出血危険性は、救急手術または緊急手順と関連する。他の特定の態様では、出血は、ＧＩ出血またはＩＣ出血など、致死性であるか、またはコントロール不能である。具体的な態様では、結合剤は、抗

ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する、抗イディオタイプ抗体（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）などの抗体である。さらなる具体的な態様では、結合剤は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）の可変領域内の、１つまたは複数のエピトープに特異的に結合する、抗イディオタイプ抗体である。より具体的な態様では、結合剤は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１）に特異的に結合する全長ＩｇＧである、抗イディオタイプ抗体である。特定の態様では、結合剤は、表２から選択されるアミノ酸配列を含む、抗イディオタイプ抗体またはその抗原結合性断片である。特定の態様では、結合剤は、表２に明示された抗体である、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２などの、抗イディオタイプ抗体またはその抗原結合性断片である。特定の態様では、結合剤は、表２に明示されたＩＤＴ１１などの、抗イディオタイプ抗体またはその抗原結合性断片である。特定の態様では、結合剤は、表２に明示されたＩＤＴ１２などの、抗イディオタイプ抗体またはその抗原結合性断片である。

【０２８６】

具体的な態様では、出血は、外傷、手術、月経、または産後と関連することが典型的であるがこれらに限定されない。したがって、これらの状況下では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置されている対象は、出血を低減するか、または出血危険性を低減するように、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤など、迅速かつ効果的な治療を必要としうる。具体的な態様では、出血の遷延は、大きな外傷の後、または口腔粘膜、鼻腔粘膜、生殖器粘膜、もしくは泌尿器粘膜などの高線溶領域を伴う臓器に関与する手術などの手術の後で生じうる。抜歯、扁桃摘出術、および子宮または前立腺のアブレーションは、出血の大きな危険性を伴う手術の非限定例である。具体的な態様では、抗血小板剤、他の抗凝固剤、および線溶剤の併用は、出血の危険性を増大させうる。

【０２８７】

ある種の態様では、抗ＦＸＩ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の、抗凝固効果のうちの１つまたは複数の、一時的な反転または阻害が所望される。本明細書の特定の態様では、抗体であるＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体により処置されるか、またはこれを投与される患者における、出血または出血危険性を低減または管理する方法であって、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を投与した後、それを必要とする患者へと、抗体である、ＩＤＴ１、ＩＤＴ２、ＩＤＴ３、ＩＤＴ４、ＩＤＴ５、ＩＤＴ６、ＩＤＴ７、ＩＤＴ８、ＩＤＴ９、またはＩＤＴ１０など、本明細書で記載される結合剤を含む医薬組成物を、ある時間経過（例えば、１時間～２４時間、または１時間～４８時間）にわたり、１回または２回投与するステップを含み、抗ＦＸＩ抗体の、抗凝固効果のうちの１つまたは複数の、一時的な反転または阻害が達成される、方法が提示される。本明細書の特定の態様では、抗体であるＮＯＶ１４０１などの抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体により処置されるか、またはこれを投与される患者における、出血または出血危険性を低減または管理する方法であって、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体を投与した後、それを必要とする患者へと、ＩＤＴ１１もしくはＩＤＴ１２、またはＩＤＴ１１もしくはＩＤＴ１２を含む医薬組成物を、ある時間経過（例えば、１時間～２４時間、または１時間～４８時間）にわたり、１回もしくは２回、またはこれを超えて投与するステップを含み、抗ＦＸＩ抗体の、抗凝固効果のうちの１つまたは複数の、一時的な反転または阻害が達成される、方法が提示される。

【０２８８】

ある種の態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）は、別の抗凝固反転治療と組み合わせて投与することができる。抗凝固効果を反転させるための、従来の戦略の非限定的例は、（ｉ）コロイド、晶質、ヒト血漿、もしくはアルブミンなどの血漿タンパク質を使用する体液の置きかえ；または（ｉｉ）濃厚赤血球もしくは全血液による輸血を含む。例えば、重度の救急症例における、抗凝固剤の効果の反転のための治療剤の例は、新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）、プロトロンビン複合体濃縮物（ＰＣＣ）、および活性化ＰＣＣ［（ＡＰＣＣ）；例えば、

第ＶＩＩＩ因子インヒビターバイパス活性（ＦＥＩＢＡ）］、ならびに組換え活性化型第ＶＩＩ因子（ｒＦＶＩＩａ）など、止血促進性の血液成分を含むがこれらに限定されない。

【０２８９】

具体的な態様では、本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片により処置されている患者における、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果を反転させるための方法であって、（ｉ）患者へと、有効量の、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能である結合剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）を投与するステップ；および（ｉｉ）患者へと、新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）、プロトロンビン複合体濃縮物（ＰＣＣ）、活性化ＰＣＣ、または組換え活性化型第ＶＩＩ因子（ｒＦＶＩＩａ）など、別の抗凝固反転療法を投与するステップを含む方法に関する。具体的な態様では、本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片により処置されている患者における、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）の抗凝固効果を反転させるための方法であって、（ｉ）患者へと、有効量の、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能である結合剤（例えば、抗体、または、Ｆａｂ断片など、その抗原結合性断片）を投与するステップ；および（ｉｉ）患者へと、新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）を投与するステップを含む方法に関する。具体的な態様では、このような方法は、止血を達成する。

【０２９０】

本明細書のある種の態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１のＶＬ　ＣＤＲおよびＶＨ　ＣＤＲを含む抗ＦＸＩ抗体など、表１に記載された抗体）により処置されている患者における、出血を管理する方法であって、出血を管理するのに十分な時間にわたり、抗凝固効果を、一時的に反転させるステップを含む方法が提示される。具体的な実施形態では、抗凝固効果を反転するステップは、（ｉ）コロイド、晶質、ヒト血漿、もしくはアルブミンなどの血漿タンパク質を使用する体液の置きかえ；または（ｉｉ）濃厚赤血球もしくは全血液による輸血を含む。具体的な態様では、例えば、重度の救急症例における、抗凝固剤の効果の反転のための治療剤は、新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）、プロトロンビン複合体濃縮物（ＰＣＣ）、および活性化ＰＣＣ（ＡＰＣＣ）［例えば、第ＶＩＩＩ因子インヒビターバイパス活性（ＦＥＩＢＡ）］ならびに組換え活性化型第ＶＩＩ因子（ｒＦＶＩＩａ）など、止血促進性の血液成分を含むがこれらに限定されない。特定の一態様では、レジメンは、３０μｇ／ｋｇの用量におけるｒＦＶＩＩａの投与に続き、６時間ごと、５～７日間にわたる、１ｇのトラネキサム酸に加えて、２～４時間ごとに１５～３０μｇ／ｋｇの用量で、２４～４８時間にわたるｒＦＶＩＩａの投与を含むことが可能であり、抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１、またはＮＯＶ１４０１のＶＬ　ＣＤＲおよびＶＨ　ＣＤＲを含む抗体）により処置される対象であって、大手術を受ける対象、および活動性の接近不可能な出血部位を伴う患者における止血を回復させ、出血を止める可能性を有しうる。例えば、Ｒｉｄｄｅｌｌｅらは、インヒビターを伴わない重度のＦＸＩ欠損症を伴う、手術を受ける患者４例における経験について報告したが（Riddell et al., 2011, Thromb. Haemost.; 106: 521-527）、患者は、３０μｇ／ｋｇのｒＦＶＩＩａおよび１ｇのトラネキサム酸を、麻酔導入時にｉ．ｖ．投与された。後続の、１５～３０μｇ／ｋｇのｒＦＶＩＩａのボーラス投与は、Ｒｏｔａｔｉｏｎａｌ　Ｔｈｒｏｍｂｏｅｌａｓｔｏｍｅｔｒｙ（ＲＯＴＥＭ）結果により示される指針の通り、２～４時間間隔で投与された。具体例では、患者は、上述の用量のｒＦＶＩＩａで、２４～４８時間にわたり処置された。特定の例では、６時間ごとに１ｇのトラネキサム酸は、５日間にわたり継続された。この少量シリーズでは、トラネキサム酸と組み合わせた、１５～３０μｇ／ｋｇという低用量のｒＦＶＩＩａは、この研究の重度のＦＸＩ欠損症における止血異常の矯正において、安全かつ有効であった。インヒビター（通例、重度のＦＸＩ欠損症を伴う患者への輸血または血液製剤の投与の後で獲得される、自家ＦＸＩ中和抗体）

を伴う重度のＦＸＩ欠損症を伴う、５件の手術を経た患者４例を含む別の研究では、著者ら（Livnat et al., 2009, Thromb. Haemost.; 102: 487-492）は、以下のプロトコールを適用した：手術の２時間前における、経口トラネキサム酸１ｇ、次いで、インターベンションの直前に、患者に、別のｉ．ｖ．トラネキサム酸１ｇを施した。用量を１５～３０μｇ／ｋｇの範囲とする組換えＦＶＩＩａを、手術の完了時に注入した。その後、経口トラネキサム酸１ｇを、６時間ごとに、少なくとも７日間にわたり施した。フィブリン接着剤を、患者１例における、摘出された胆嚢床に噴霧した。このプロトコールは、インヒビターを伴う重度のＦＸＩ欠損症を伴う患者における、正常な止血を確保した。一態様では、フィブリン接着剤を使用して、ＦＸＩ欠損症を伴う患者における、歯科手術時の局所止血を回復させることができる（Bolton-Maggs (2000) Haemophilia; 6 (S1):100-9）。本明細書で提示される抗ＦＸＩ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）により処置される患者における出血を管理する方法に関する、ある種の実施形態では、フィブリン接着剤の使用と関連する、例えば、６時間ごと、５～７日間にわたるトラネキサム酸１ｇからなるレジメンは、小さな手術を受ける対象、および口腔および鼻腔における出血事象を含む、出血している部位が接近可能な対象において、局所的な止血を確立するのに使用されうる。

【０２９１】

本明細書のある種の態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１、またはＮＯＶ１４０１のＶＬ　ＣＤＲおよびＶＨ　ＣＤＲを含む抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体など、表１に記載された抗体）により処置されている患者における、出血または出血危険性を管理する方法であって、患者へと、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果を反転させること（例えば、部分的に反転させること）が可能な、抗凝固反転療法を投与するステップを含む方法が提示される。具体的な態様では、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固効果を反転させることが可能な、抗凝固反転療法は、ｒＦＶＩＩａ（組換え第ＶＩＩａ因子）、エミシズマブ（ＡＣＥ９１０）、トラネキサム酸、新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）、Ｈｅｍｏｅｌｅｖｅｎ、プロトロンビン複合体濃縮物（ＰＣＣ）、活性化ＰＣＣ、またはＦＥＩＢＡ（ＦＶＩＩＩインヒビター複合体）である。具体的な態様では、抗凝固反転療法を、単独で、または本明細書で提示される結合剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２など、表２に記載された結合剤）、もしくはこのような結合剤を含む医薬組成物と組み合わせて投与する。

【０２９２】

具体的な態様では、本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片により処置されている患者における、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１、またはＮＯＶ１４０１のＶＨ　ＣＤＲおよびＶＬ　ＣＤＲを含む抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体など、表１に記載された抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）の抗凝固効果を反転させる（例えば、部分的に反転させる）ための方法であって、患者へと、ｒＦＶＩＩａ（組換え第ＶＩＩａ因子）、エミシズマブ（ＡＣＥ９１０）、トラネキサム酸、新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）、Ｈｅｍｏｅｌｅｖｅｎ、プロトロンビン複合体濃縮物（ＰＣＣ）、活性化ＰＣＣ、またはＦＥＩＢＡ（ＦＶＩＩＩインヒビター複合体）などの抗凝固反転療法を投与するステップを含む方法に関する。

【０２９３】

具体的な態様では、本開示は、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体またはその抗原結合性断片により処置されている患者における、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１、またはＮＯＶ１４０１のＶＨ　ＣＤＲおよびＶＬ　ＣＤＲを含む抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体など、表１に記載された抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体）の抗凝固効果を反転させるための方法であって、（ｉ）患者へと、有効量の、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合し、１つまたは複数の抗凝固効果を反転させることが可能である結合剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２など、表２に明示された抗体またはその抗原結合性断片）、またはこのような結合剤を含む医薬組成物を投与するステップ；および（ｉｉ）患者へと、ｒＦＶＩＩａ（組換え第ＶＩＩａ因子）、エミシズマブ（ＡＣ

Ｅ９１０）、トラネキサム酸、新鮮凍結血漿（ＦＦＰ）、Ｈｅｍｏｅｌｅｖｅｎ、プロトロンビン複合体濃縮物（ＰＣＣ）、活性化ＰＣＣ、またはＦＥＩＢＡ（ＦＶＩＩＩインヒビター複合体）など、別の抗凝固反転療法を投与するステップを含む方法に関する。

【０２９４】

具体的な態様では、脳卒中、全身性塞栓症、冠動脈血栓症または末梢動脈血栓症、静脈血栓症、および肺塞栓症を含む血栓塞栓性事象の危険性は、血栓形成傾向、血管壁の損傷、およびうっ血など、素因となる因子の存在と共に増大する。医学的既往歴、家族的先行例、および関連する併存疾患についての査定は、患者を、それらの血栓塞栓性の危険性に従い層別化する一助となる。心房細動を伴う患者では、いくつかの評定システム、例えば、ＣＨＡＤＳ２およびＣＨＡ２ＤＳ２－ＶＡＳｃが、脳卒中の危険性を評価するために開発されている。各評定システムは、無作為化試験、ならびに臨床研究および病因論的コホート研究、ならびに簡略化され、使いやすく覚えやすいデバイス、アルゴリズム、計算機、またはオンラインツールへと、変換され、重み付けされた、脳卒中危険性因子についての多変量公式によるデータに基づき開発された。ＣＨＡＤＳ２危険性スコアは、心房細動患者における血栓塞栓性危険性を予測する層別化ツールとして使用された（LIP (2011) AmJ Med;124(2):111-4; Camm et al (2012) Eur Heart J; 33: 2719-2747）が、蓄積された証拠は、ＣＨＡ２ＤＳ２－ＶＡＳｃは、脳卒中および血栓塞栓症を発症する患者の同定において、ＣＨＡＤＳ２などのスコアと、少なくとも同程度に良好であるか、または、おそらく、これより良好であり、「真に低危険性の」、心房細動を伴う患者の同定では、決定的に良好であることを示す。ＣＨＡ２ＤＳ２－ＶＡＳｃスコアは、現在、ガイドラインにより、抗凝固治療から利益を得るはずの患者に関する決定を導き、また、抗凝固治療が正当ではない、低危険性の患者を同定するのにも、推奨されている（Camm et al (2012) Eur Heart J 33, 2719-2747; January et al, AHA/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline; J Am Coll Cardiol 2014;64:2246-80）。

【０２９５】

心房細動患者に特異的な、出血危険性の評価ツール、例えば、ＨＡＳ－ＢＬＥＤ、ＡＴＲＩＡ、ＨＥＭＯＲＲ２ＨＡＧＥＳ、ＯＲＢＩＴ、およびＡＢＣ危険性スコアは、心房細動を伴う患者における出血危険性を予測するために開発された。残念ながら、出血危険性は、脳卒中の危険性と緊密に相関するので、ワルファリンまたはＮＯＡＣＳなどのビタミンＫアンタゴニストを使用するように治療的決定を導く、これらの危険性スコアの価値は、限定されたものであった。しかし、出血危険性スコアは、出血危険性を低減した新たな治療、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１）から利益を得る患者を同定するのに、大いに役立ちうる。

【０２９６】

ある種の態様では、例えば、出血の高危険性が裏付けられた、出血危険性を伴う対象は、出血、例えば、手術中の出血もしくは手術後における出血、または抗凝固剤（例えば、ワルファリン）により処置された場合の出血の医学的既往歴により同定することができる。加えて、例えば、出血の高危険性が裏付けられた、出血危険性を伴う対象は、当技術分野で公知のｉｎ　ｖｉｔｒｏ／ｅｘ　ｖｉｖｏアッセイ、例えば、対象の血漿に関するアッセイであって、ａＰＴＴ、ならびにプロトロンビン時間（ＰＴ）およびトロンビン時間（ＴＴ）など、外因系凝固経路についての、他のバイオマーカーを測定するアッセイにより同定することができる。

【０２９７】

特定の態様では、脳卒中および全身性塞栓症についての危険性が中等度～高度である対象は、≧２のＣＨＡ２ＤＳ２ＶＡＳｃ危険性スコアを有する。さらなる特定の態様では、ＨＡＳ　ＢＬＥＤ危険性スコアが≧３である対象は、出血の高危険性を有するものとして特徴づけられる（Gallego, et al., (2012) Carc Arrhythm Electrophysiol.; 5:312-318, and Friberg et al., (2012) Circulation.; 125:2298-2307を参照されたい）。特定の態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、≧２のＣＨＡ２ＤＳ２ＶＡＳｃ危険性スコアを有する。

【０２９８】
具体的な態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、少なくとも１８歳のヒト対象である。別の態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、少なくとも５０歳のヒト対象である。別の態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、少なくとも５５歳のヒト対象である。別の態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、少なくとも６０歳のヒト対象である。別の態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、少なくとも６５歳のヒト対象である。
【０２９９】
特定の態様では、本明細書で提示される方法（例えば、ＶＴＥを処置するための方法、またはＶＴＥの二次予防のための方法）により処置されている対象は、２～１８歳の間である。特定の態様では、本明細書で提示される方法（例えば、ＶＴＥを処置するための方法、またはＶＴＥの二次予防のための方法）により処置されている対象は、１２～１８歳の間である。特定の態様では、本明細書で提示される方法（例えば、ＶＴＥを処置するための方法、またはＶＴＥの二次予防のための方法）により処置されている対象は、少なくとも２歳であり、かつ、１８歳未満である小児である。特定の態様では、本明細書で提示される方法（例えば、ＶＴＥを処置するための方法、またはＶＴＥの二次予防のための方法）により処置されている対象は、少なくとも１２歳であり、かつ、１８歳未満である小児である。
【０３００】
具体的な態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象（例えば、ヒト対象）は、１８ｋｇ／ｍ^{2}以上のボディマス指数（ＢＭＩ）を有する。別の態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、３０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩを有する。別の態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、３５ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩを有する。別の態様では、本明細書で提示される方法により処置されている対象は、４０ｋｇ／ｍ^{2}以上のＢＭＩを有する。
【０３０１】
ある種の態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはこのような抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を含む医薬組成物により、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果を反転させるための方法は、（ｉ）ヒト血漿によるａＰＴＴアッセイにより決定される、ａＰＴＴの延長の低減もしくは反転；（ｉｉ）ヒト血漿中のトロンビン生成アッセイ（ＴＧＡ）におけるトロンビン量の低減；および／または（ｉｉｉ）出血または出血危険性の低減もしくは反転を結果としてもたらす。具体的な態様では、抗凝固効果の反転は、１００％未満であるが、臨床的に有益な転帰、例えば、出血の低減または停止を達成するのに十分である。
【０３０２】
ある種の態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはこのような抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を含む医薬組成物により、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果を反転させるための方法は、ヒト血漿によるａＰＴＴアッセイにより決定される、ａＰＴＴの延長の、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％、または少なくとも９０％の低減または反転を結果としてもたらす。ある種の態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２）、またはこのような抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を含む医薬組成物により、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果を反転させるための方法は、ヒト血漿によるａＰＴＴアッセイにより決定される、ａＰＴＴの延長の、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、または少なくとも７０

％の低減または反転を結果としてもたらす。

【０３０３】

ある種の態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２など、表２に明示された抗体）、またはこのような抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を含む医薬組成物により、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果を反転させるための方法は、遊離ＦＸＩ／ＦＸＩａの血清レベルの、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を投与する前におけるレベルと比べた上昇を結果としてもたらす。ある種の態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２など、表２に明示された抗体）、またはこのような抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を含む医薬組成物により、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果を反転させるための方法は、遊離ＦＸＩ／ＦＸＩａの血清レベルの、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を投与する前におけるレベルと比べた、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％、または少なくとも９０％の上昇を結果としてもたらす。ある種の態様では、本明細書で記載される、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２など、表２に明示された抗体）、またはこのような抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を含む医薬組成物により、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、抗体であるＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果を反転させるための方法は、遊離ＦＸＩ／ＦＸＩａの血清レベルの、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤を投与する前におけるレベルと比べた、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、または少なくとも７０％の上昇を結果としてもたらす。遊離ＦＸＩ／ＦＸＩａの血清レベルは、既に記載された任意の方法、例えば、ＥＬＩＳＡにより決定することができる。

【０３０４】

医薬組成物

本開示は、薬学的に許容される担体と併せて製剤化された、本明細書で記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に記載された抗体およびそれらのＦａｂ断片）を含む医薬組成物を提供する。組成物は加えて、例えば、血栓塞栓性障害（例えば、血栓性障害）の処置または防止に適する１つまたは複数の他の治療剤も含有しうる。薬学的に許容される担体は、組成物を増強するかもしくは安定化させるか、または、組成物の調製を容易とするのに使用することもできる。薬学的に許容される担体は、生理学的に適合性の溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。

【０３０５】

本開示の医薬組成物は、当技術分野で公知の様々な方法により投与することができる。投与経路および／または投与方式は、所望される結果に応じて変化する。投与は、静脈内投与、筋内投与、腹腔内投与、もしくは皮下投与であるか、または標的部位に近接して投与することが好ましい。薬学的に許容される担体は、静脈内投与、筋内投与、皮下投与、非経口投与、脊髄投与、または表皮投与（例えば、注射または注入による）に適するものとする。投与経路に応じて、活性化合物、すなわち、二特異性分子および多特異性分子である抗体は、化合物を、化合物を不活化しうる酸および他の天然の状態の作用から保護する材料でコーティングすることができる。

【０３０６】

具体的な態様では、組成物は、滅菌であり、かつ、流体であるものとする。適正な流体性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより維持することができ、分散液の場合には、要求される粒子サイズを維持し、界面活性剤を使用することにより維持することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、マンニトールまたはソルビトールなどの多価アルコール、および塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射

用組成物の長時間吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組み入れることによりもたらすことができる。

【０３０７】

本明細書の特定の態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に明示された抗体）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ヒスチジンおよび／またはスクロースなどの糖を含む液体製剤中にある、医薬組成物が提示される。

【０３０８】

本明細書の具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に明示された抗体）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、スクロースを含む液体製剤中にある、医薬組成物が提示される。特定の態様では、液体製剤中のスクロース濃度は、１５０ｍＭ～３００ｍＭまたは２００ｍＭ～２５０ｍＭの範囲である。特定の態様では、液体製剤は、少なくとも２００、２１０、２２０、２３０、２４０、または２５０ｍＭのスクロースを含む。特定の態様では、液体製剤中のスクロース濃度は、２２０ｍＭである。

【０３０９】

本明細書の具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に明示された抗体のＦａｂまたはＩｇＧ）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ヒスチジンを含む液体製剤中にある、医薬組成物が提示される。具体的な態様では、液体製剤中のヒスチジン濃度は、５ｍＭ～３５ｍＭまたは１０ｍＭ～３０ｍＭの範囲である。具体的な態様では、液体製剤中のヒスチジン濃度は、１５ｍＭ～２５ｍＭの範囲である。具体的な態様では、液体製剤は、少なくとも１０ｍＭのヒスチジン、または少なくとも１５ｍＭのヒスチジン、または少なくとも２０ｍＭのヒスチジンを含む。具体的な態様では、液体製剤は、少なくとも２０ｍＭのヒスチジンを含む。

【０３１０】

本明細書の具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に明示された抗体）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ヒスチジンと、スクロースとを含む液体製剤中にある、医薬組成物が提示される。特定の態様では、液体製剤中のスクロース濃度は、１５０ｍＭ～３００ｍＭまたは２００ｍＭ～２５０ｍＭの範囲であり；液体製剤中のヒスチジン濃度は、５ｍＭ～３５ｍＭまたは１０ｍＭ～３０ｍＭまたは１５ｍＭ～２５ｍＭの範囲である。特定の態様では、液体製剤は、少なくとも２００、２１０、２２０、２３０、２４０、または２５０ｍＭのスクロースと；少なくとも１０ｍＭのヒスチジン、または少なくとも１５ｍＭのヒスチジン、または少なくとも２０ｍＭのヒスチジンとを含む。特定の態様では、液体製剤は、２２０ｍＭのスクロースおよび２０ｍＭのヒスチジンを含む。

【０３１１】

本明細書の特定の態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に明示された抗体）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、４～６．５、または４．５～７、または４．５～６の範囲のｐＨを伴う液体製剤中にある、医薬組成物が提示される。ある種の態様では、液体製剤は、５～６の範囲のｐＨを有する。特定の態様では、液体製剤は、少なくとも４．０のｐＨを有する。特定の態様では、液体製剤は、少なくとも４．５のｐＨを有する。特定の態様では、液体製剤は、少なくとも５．０のｐＨを有する。特定の態様では、液体製剤は、少なくとも５．５のｐＨを有する。特定の態様では、液体製剤は、少なくとも６．６のｐＨを有する。特定の態様では、液体製剤は、５のｐＨを有する。特定の態様では、液体製剤は、５．５のｐＨを有する。特定の態様では、液体製剤は、６．０のｐＨを有する。

【０３１２】

本明細書の具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合す

る薬剤（例えば、表２に明示された抗体）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、液体製剤中に、約５０ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬ、または約１００ｍｇ／ｍＬ～２００ｍｇ／ｍＬの濃度である、医薬組成物が提示される。特定の態様では、結合剤は、液体製剤中に、少なくとも５０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１００ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１１０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１２０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１３０ｍｇ／ｍＬ、少なくとも１４０ｍｇ／ｍＬ、または少なくとも１５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。特定の態様では、結合剤は、液体製剤中に、１５０ｍｇ／ｍＬの濃度である。特定の態様では、結合剤は、液体製剤中に、１４０ｍｇ／ｍＬの濃度である。特定の態様では、結合剤は、液体製剤中に、１３０ｍｇ／ｍＬの濃度である。

【０３１３】

本明細書の具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に明示された抗体）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、ポリソルベート２０、例えば、０．０１％～０．０８％のポリソルベート２０を含む液体製剤中にある、医薬組成物が提示される。特定の態様では、液体製剤は、０．０２％～０．０６％のポリソルベート２０を含む。特定の態様では、液体製剤は、約０．０３％のポリソルベート２０、０．０４％のポリソルベート２０、または０．０５％のポリソルベート２０を含む。特定の態様では、液体製剤は、約０．０４％のポリソルベート２０を含む。

【０３１４】

本明細書の具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に明示された抗体）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、液体製剤中に、１５０ｍｇ／ｍＬの濃度であり、液体製剤が、２２０ｍＭのスクロースおよび２０ｍＭのヒスチジンを、ｐＨ５．５で含む、医薬組成物が提示される。具体的な態様では、本明細書で提示される医薬組成物は、皮下投与のためのものである。ある種の態様では、本明細書で提示される医薬組成物は、静脈内投与のためのものである。

【０３１５】

本明細書の具体的な態様では、本明細書で提示される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、表２に明示された抗体）を含み、結合剤が、標的抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体の抗凝固活性を阻害し、結合剤が、液体製剤中に、１５０ｍｇ／ｍＬの濃度であり、液体製剤が、２２０ｍＭのスクロース、２０ｍＭのヒスチジン、および０．０４％のポリソルベート２０を、ｐＨ５．５で含む、医薬組成物が提示される。具体的な態様では、本明細書で提示される医薬組成物は、皮下投与のためのものである。ある種の態様では、本明細書で提示される医薬組成物は、静脈内投与のためのものである。

【０３１６】

本開示の医薬組成物は、当技術分野において周知であり、日常的に実施されている方法に従い調製することができる。例えば、Remington：The Science and Practice of Pharmacy、Mack Publishing Co.、20版、2000；およびSustained and Controlled Release Drug Delivery Systems、J.R. Robinson編、Marcel Dekker, Inc.、New York、1978を参照されたい。医薬組成物は、ＧＭＰ条件下で製造することが好ましい。本開示の医薬組成物中では、ＦＸＩａ結合性抗体の治療的に有効な用量または治療的に効果的な用量を利用することが典型的である。ＦＸＩａ結合性抗体は、当業者に公知の従来の方法により、薬学的に許容される剤形へと製剤化する。投与レジメンは、所望される最適応答（例えば、治療的応答）をもたらすように調整する。例えば、単一のボーラスを投与することもでき、複数に分割された用量をある期間にわたり投与することもでき、治療状況の要件により指し示されるのに応じて、用量を比例的に低減するかまたは増大させることもできる。投与の容易さおよび投与量の均一性のために、非経口組成物を、投与量単位形態で製剤化することがとりわけ有利である。本明細書で使用される投与量単位形態とは、処置される対象のための単位投与量として適する、物理的に個別の単位を指す。各単位は、要求される医薬担体との関連で、所望の治療効果をもたらすように計算された、所定量の活性化合物を含

有する。
【０３１７】
本開示の医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性とならずに、特定の患者、組成物、および投与方式に所望される治療的応答を達成するのに有効な量の有効成分を得るように変化させることができる。選択される投与量レベルは、利用される本開示の特定の組成物、それらの活性、投与経路、投与時期、利用される特定の化合物の排出速度、処置の持続期間、利用される特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物、および／または材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的健康、および医療既往歴などの因子を含む様々な薬物動態因子に依存する。
【０３１８】
医師は、医薬組成物中で利用される本開示の抗体の投与を、所望の治療効果を達成するのに要求されるレベル未満のレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで、投与量を漸増させることができる。一般に、本明細書で記載される血栓性および／または血栓塞栓性障害を処置するのに有効な、本開示の組成物の用量は、投与手段、標的部位、患者の生理学的状態、投与される他の薬物、および処置が予防的であるのか治療的であるのかを含む、多くの異なる因子に応じて変化する。処置投与量は、安全性および有効性を最適化するように滴定することが必要である。抗体の全身投与では、ある種の態様では、投与量は、宿主の体重１ｋｇ当たり約０．０１～１５ｍｇの範囲でありうる。抗体の投与では、投与量は、０．１ｍｇ～５００ｍｇの範囲でありうる。
【０３１９】
ある種の態様では、本明細書で記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、例えば、ｉ．ｖ．またはｓ．ｃ．経路により、５ｍｇ～６００ｍｇの範囲の用量で投与される。
【０３２０】
ある種の態様では、本明細書で記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体は、例えば、ｉ．ｖ．またはｓ．ｃ．経路により、約５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２０ｍｇ、１５０ｍｇ、１８０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２７０ｍｇ、３００ｍｇ、３３０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３９０ｍｇ、４００ｍｇ、４２０ｍｇ、４５０ｍｇ、４８０ｍｇ、５００ｍｇ、５１０ｍｇ、５４０ｍｇ、５５０ｍｇ、５７０ｍｇ、または６００ｍｇの用量で投与される。
【０３２１】
特定の態様では、抗体は通例、複数回投与する。間隔はまた、患者における抗体の血中レベルを測定することにより指し示される通り、不規則でもありうる。加えて、医師が代替的な投与間隔を決定する場合もあり、毎月または効果的であるのに必要な間隔で投与する。全身投与のいくつかの方法では、投与量は、抗体の血漿中濃度１～１０００μｇ／ｍＬを達成するように調整し、いくつかの方法では、２５～５００μｇ／ｍｌを達成するように調整する。投与量および頻度は、患者における抗体の半減期に応じて変化する。一般に、ヒト化抗体は、キメラ抗体および非ヒト抗体の半減期より長い半減期を示す。投与量および投与頻度は、処置が予防的であるのか治療的であるのかに応じて変化しうる。予防的適用のための、ある種の態様では、比較的低投与量を、比較的低頻度の間隔で、長期にわたり投与する。一部の患者には、彼らの余生にわたり処置を施し続ける。治療的適用のための、ある種の態様では、比較的高投与量が、出血または出血危険性の進行が軽減されるか、または終結するまで、比較的短い間隔で要請され、ある種の場合には、患者が、出血または出血危険性の部分的または完全な改善を示すまで要請される。
【０３２２】
具体的な態様では、本明細書で記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ１２など、表２に明示された抗体）を、一時的な持続期間、または抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果の反転が所望される期間にわたり投与する。具体的な態様では、本明細書で記載される抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体に結合する薬剤（例えば、ＩＤＴ１１またはＩＤＴ

１２など、表２に明示された抗体）を、一時的な持続期間、または止血を達成するのに、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体（例えば、ＮＯＶ１４０１など、表１に記載された抗体）の抗凝固効果の反転が所望される期間（例えば、１時間～２４時間、または１時間～４８時間であるが、一般的に７日間は超えない）にわたり、１回または数回投与する。

【実施例】

【０３２３】

以下の実施例は、本開示をさらに例示するために提示されるものであり、その範囲を限定するために提示されるものではない。当業者には、本開示の他の変形がたやすく明らかであろうし、添付の特許請求の範囲によっても包含される。

【０３２４】

[実施例１]

ヒトＦａｂファージライブラリーによるパニング

ファージディスプレイによるパニング

ＮＯＶ１４０１に対する抗体は、抗体の供給源として、市販のファージディスプレイライブラリーである、Ｍｏｒｐｈｏｓｙｓ　ＨｕＣＡＬ　ＰＬＡＴＩＮＵＭ（登録商標）ライブラリーを使用して、ＮＯＶ１４０１に結合したクローンを選択することにより作り出した。ファージミドライブラリーは、ファージ表面上にＦａｂを提示するために、ＨｕＣＡＬ（登録商標）概念（Knappik et al., 2000, J Mol Biol 296: 57-86）に基づき、ＣｙｓＤｉｓｐｌａｙ（商標）技術を援用する（国際公開第０１／０５９５０号パンフレット）。抗ＮＯＶ１４０１抗体を単離するために、ＮＯＶ１４０１による、Ｍａｘｉｓｏｒｐ（商標）（Ｎｕｎｃ）９６ウェルプレートの直接的コーティングに続く、洗浄厳密性を増大させる、３ラウンドのパニングを伴う、固相パニング戦略を援用した。

【０３２５】

選択されたＦａｂ断片のサブクローニングおよびマイクロ発現

可溶性Ｆａｂの迅速な発現を容易とするため、選択されたＨｕＣＡＬ　ＰＬＡＴＩＮＵＭ（登録商標）ファージのインサートをコードするＦａｂを、ｐＭＯＲＰＨ（登録商標）３０ディスプレイベクターから、ｐＭＯＲＰＨ（登録商標）×１１発現ベクターである、ｐＭＯＲＰＨ（登録商標）×１１＿ＦＨへとサブクローニングした。

【０３２６】

一晩にわたる、初期のスクリーニングおよび特徴付けのために、２．５ｍｇ／ｍＬのリゾチームを補充した、２倍濃度のＢＢＳ溶液（４００ｍＭのホウ酸、３００ｍＭの塩化ナトリウム、５ｍＭのＥＤＴＡ）を使用して、個々の、Ｆａｂを発現させる大腸菌（E. coli）クローンの培養物を溶解させた。Ｆａｂを含有する大腸菌（E.coli）溶解物を、ＥＬＩＳＡスクリーニングのために使用した。

【０３２７】

ＥＬＩＳＡスクリーニング

ＥＬＩＳＡスクリーニングを使用して、単一のＦａｂクローンを、ＮＯＶ１４０１への結合について、パニングアウトプットから同定した。Ｆａｂを含有する粗大腸菌（E. coli）溶解物を使用して、Ｆａｂについて調べた。

【０３２８】

ＮＯＶ１４０１に結合するＦａｂ断片を同定するために、Ｍａｘｉｓｏｒｐ（商標）（Ｎｕｎｃ）３８４ウェルプレートを、５ｕｇ／ｍｌのＮＯＶ１４０１で、直接コーティングした。プレートを、Ｓｕｐｅｒｂｌｏｃｋ（登録商標）でブロッキングした後、Ｆａｂを含有する大腸菌（E. coli）溶解物を添加した。Ｆａｂの結合は、Ａｔｔｏｐｈｏｓ蛍光基質（Ｒｏｃｈｅ、型番：１１６８１９８２００１）を使用して、アルカリホスファターゼとコンジュゲートさせたＦ（ａｂ）２特異的ヤギ抗ヒトＩｇＧ（１：５０００に希釈した）により検出した。５３５ｎｍにおける蛍光の発光を、４３０ｎｍにおける励起により記録した。

【０３２９】

潜在的な脱アミド化部位を除去する操作

長期保管における、潜在的な変性可能性を除去するために、アスパラギンを、セリンまたはグルタミンへと置きかえることにより、潜在的な脱アミド化部位（例えば、Ａｓｎ－ＧｌｙまたはＡｓｎ－Ｓｅｒ）を除去した。改変アミノ酸を含む遺伝子は、遺伝子合成を介して作り出した。

【０３３０】

ＨｕＣＡＬ（登録商標）Ｆａｂ断片の発現および精製

Ｆａｂ断片の発現は、大腸菌（Ｅ．ｃｏｌｉ）ＴＧ１　Ｆ細胞内で実施した。ＯＤ６００が、０．５の値に達するまで、培養物を、３７℃でインキュベートした。Ｆａｂの発現は、ＩＰＴＧを、０．７５ｍＭの最終濃度まで添加することにより誘導し、培養物を、３０℃および１８０ｒｐｍで、一晩にわたり、さらにインキュベートした。細胞を採取し、破砕した。ＩＭＡＣおよびゲル濾過を介して、Ｈｉｓ６タグ付けされたＦａｂ断片を単離し、２８０ｎｍにおけるＵＶ分光光度法により、タンパク質濃度を決定した。

【０３３１】

Ｆａｂ断片のための、哺乳動物用発現ベクターを作り出した。Ｆａｂ（例えば、表２に記載されたＩＤＴ１～ＩＤＴ１０）の全長ＩｇＧフォーマットもまた、作り出した。ＩＤＴ１およびＩＤＴ２のための、例示的な全長ＩｇＧフォーマットを作り出した。特に、ＩＤＴ１１は、ＩＤＴ１のための、例示的な全長ＩｇＧフォーマットであり、ＩＤＴ１２は、ＩＤＴ２のための、例示的な全長ＩｇＧフォーマットである。

【０３３２】

ＩＤＴ３は、ＶＨ内の３０位における突然変異、特に、ＶＨ（配列番号７１）または重鎖（配列番号７３）の３０位における、ＳからＱへの突然変異を有する、ＩＤＴ２の変異体である。したがって、ＩＤＴ３のための、例示的な全長ＩｇＧフォーマット（ＩＤＴ３－ＩｇＧ）は、（ｉ）ＳからＱへの突然変異など、３０位における突然変異を有する、配列番号３４９のアミノ酸配列を含む重鎖と、（ｉｉ）配列番号８９のアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

【０３３３】

具体的な態様では、表２に記載された、Ｆａｂ、例えば、ＩＤＴ１～ＩＤＴ１０のうちのいずれか１つの、例示的な全長ＩｇＧフォーマットは、以下のＦｃ領域：

【０３３４】

【化１】

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号 351)

を、Ｆａｂ重鎖のＣ末端へとクローニングすることにより作り出すことができる。

【０３３５】

ある種の態様では、ＩＤＴ１のための、他の例示的な全長ＩｇＧフォーマットは、ＩＤＴ１１との、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％、または少なくとも９９％の配列同一性を有することが可能であり、同等な活性を伴う。ある種の態様では、ＩＤＴ２のための、他の例示的な全長ＩｇＧフォーマットは、ＩＤＴ１２との、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％、または少なくとも９９％の配列同一性を有することが可能であり、同等な活性を伴う。

【０３３６】

[実施例２]

結合データ

ＮＯＶ１４０１に結合する抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂについての表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）による結合解析

ＳＰＲ結合実験は、ＰｒｏｔｅＯｎ　ＸＰＲ３６測定器（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）上のＰＢＳ／Ｔ緩衝液（５０ｍＭのリン酸塩、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．４、０．００５％ｖ／ｖのＴｗｅｅｎ－２０）中、２５℃で実施した。製造元により記載される、標準的なアミンカップリング手順を使用して、ＮＯＶ１４０１（「リガンド」）を、活性化ＰｒｏｔｅＯｎ　ＧＬＣセンサーチップ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）へと固定化させた。略述すると、ＮＯＶ１４０１を、２０ｍＭの酢酸ナトリウム、ｐＨ５．０中に、１０μｇ／ｍｌの濃度、および３０μｌ／分の流量で、１０分間にわたり注入した。非反応基は、１Ｍのエタノールアミンを注入することによりブロッキングした。

【０３３７】

動態研究のために、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂ（「解析物」）を、ＰＢＳ／Ｔ緩衝液中で希釈して、濃度を０．１２５～４ｎＭの範囲とする希釈系列を作り出した。Ｆａｂを、ＮＯＶ１４０１を固定化させた表面へと、１００μＬ／分の流量で注入し、それぞれ、２２０秒間および１８００秒間の会合時間および解離時間にわたり、センサーグラムを記録した。バックグラウンド補正のために、ブランク表面を使用した。ＰｒｏｔｅＯｎタンパク質相互作用アレイシステムは、同一の表面上で、並列的に、最大で６回の結合実験を可能とするので、表面を再生する必要は生じなかった。

【０３３８】

ｋｏｎ、ｋｏｆｆ、およびK_Dの決定を含む、データの加工および解析は、ＰｒｏｔｅＯｎ　Ｍａｎａｇｅｒ（商標）ソフトウェア　バージョン３．１．０．６により実施した。センサーグラムは、ラングミュア１：１結合モデル（Ｒｍａｘをグローバルに設定した）を適用することにより当てはめ、解離定数は、ｋｏｎおよびｋｏｆｆから計算した。表３は、ＳＰＲにより決定された、１０の抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂについての解離定数を示す。

【０３３９】

【表３】

表 3:SPR 結合データの概要

抗 NOV1401	平均 K_D [nM]	標準偏差 [nM]	n
IDT1	0.44	0.02	2
IDT2	0.23	NA	1
IDT3	0.24	0.02	2
IDT4	0.31	0.02	2
IDT5	0.35	0.04	2
IDT6	10.08	0.13	2
IDT7	0.33	0.01	2
IDT8	2.15	0.15	2
IDT9	1.92	0.00	2
IDT10	5.97	0.03	2

【０３４０】

ＮＯＶ１４０１に結合する抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂおよび抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧについての溶液中平衡滴定（ＳＥＴ）による結合解析

ＮＯＶ１４０１についての、１４の（２倍）希釈系列を、試料緩衝液（０．５％（ｗ／ｖ）のＢＳＡおよび０．０２％のＴｗｅｅｎ　２０を含有する、ｐＨ７．４のＰＢＳ）中で調製し、一定濃度の抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧを、４０ｐＭ～２４０ｐＭの範囲の、各ＮＯＶ１４０１濃度へと添加した。最適の抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧの一定濃度、およびＮＯＶ１４０１希釈系

列に最適の出発濃度は、パイロット実験において決定した。１０ｎＭ　ＮＯＶ１４０１の出発濃度を、弱い結合剤（K_D　１ｎＭまたはこれを超える）に使用し、２ｎＭの出発濃度を、強い結合剤（K_D＜０．２ｎＭ）に使用した。抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧ（K_D＜０．０１ｎＭ）には、０．５または０．２５ｎＭの出発濃度を使用した。

【０３４１】

ウェル１つ当たり３０μｌずつの各希釈ミックスを、二連で、３８４ウェルのポリプロピレン製Ｅｐｐｅｎｄｏｒｆマイクロプレート（ＭＴＰ）へと分配した。試料緩衝液を、陰性対照として用い、抗原を含有しない試料を、陽性対照（Ｂｍａｘ）として用いた。プレートを、プレートシェーカー上、室温で一晩にわたり、シーリングおよびインキュベートした。ＰＢＳ中で希釈された、０．５μｇ／ｍｌのビオチニル化ＮＯＶ１４０１、ウェル１つ当たり３０μｌを添加することにより、Ｐｉｅｒｃｅ（登録商標）製のストレプトアビジン（ＳＡ）プレート（プレブロッキング型Ｓｔｒｅｐｔａｖｉｄｉｎ　Ｈｉｇｈ　Ｂｉｎｄｉｎｇ　Ｃａｐａｃｉｔｙ　３８４－Ｗｅｌｌ　Ｐｌａｔｅ、型番：１５５０５）をコーティングし、ＭＴＰシェーカー上、室温で２時間にわたり、シーリングおよびインキュベートした。

【０３４２】

インキュベーションおよびＰＢＳＴ（０．０５％のＴｗｅｅｎ　２０を含有するＰＢＳ）による３回にわたる洗浄の後、ウェル１つ当たり３０μｌの、ＮＯＶ１４０１／抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂ調製物または抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧ調製物を、ポリプロピレン製のＭＴＰから、ＮＯＶ１４０１でコーティングしたＳＡプレートへと移し、ＭＴＰシェーカー上、室温で３０分間にわたりインキュベートした。３回にわたる、さらなる洗浄ステップの後、試料緩衝液中で希釈された、０．５μｇ／ｍｌの検出抗体（ヤギ抗ヒトカッパＬＣ－ＨＲＰ、ＢＥＴＨＹＬ型番：Ａ８０－１１５Ｐ）３０μｌを、各ウェルへと添加し、振とうしながら、室温で１時間にわたりインキュベートした。再度、プレートを３回にわたり洗浄した後で、３０μｌの検出試薬（ＬｕｍｉＧＬＯペルオキシダーゼ化学発光基質、ＫＰＬ型番：５４－６１－０１）を、各ウェルへと添加した。電気化学発光（ＥＣＬ）シグナルを発生させ、発光撮像装置（ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ５、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ、ＬＬＣ）で、速やかに検出した。

【０３４３】

平均ＥＣＬシグナルを、各アッセイ内の二連の測定から計算した。データは、全てのデータ点から最低値を控除することにより、ベースライン補正し、対応する抗原濃度に対してプロットした。K_D値は、プロットを、Haenel et al 2005に従う、１：１結合の、非線形曲線当てはめモデル：

【０３４４】

【数１】

$$y = B_{max} - \left(\frac{B_{max}}{2[Fab]} \left([Fab] + x + K_D - \sqrt{([Fab] + x + K_D)^2 - 4x[Fab]} \right) \right)$$

［式中、ｙは、ブランクを控除したＥＣＬシグナルであり、［Ｆａｂ］は、適用されたＦａｂ濃度であり、ｘは、適用された全可溶性抗原（この場合、ＮＯＶ１４０１）であり、Ｂｍａｘは、ｘ＝０のときの、ブランクを控除したＥＣＬシグナルであり、K_Dは、解離定数である］

で当てはめることにより決定した。

【０３４５】

９つの抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂおよび２つのＩｇＧについてのＳＥＴ結果を、表４にまとめ、代表的な結合応答曲線を、図１に示す。ＩＤＴ６については、ＳＥＴデータを当てはめることができなかったので、組み入れなかった。

【０３４６】

【表４】

表 4:抗 NOV1401 抗体についての SET 結果の概要

解毒剤	平均 K_D (nM)	標準偏差	n
IDT1	0.11	0.01	2
IDT2	0.10	0.003	3
IDT3	0.10	0.01	2
IDT4	0.97	0.04	2
IDT5	0.14	0.02	3
IDT7	0.96	0.01	2
IDT8	0.16	0.02	3
IDT9	0.68	0.05	2
IDT10	1.19	0.09	2
IDT11	0.0007	0.0002	5
IDT12	0.0051	0.0008	6

【０３４７】

[実施例３]

ＳＰＲによる結合の競合

ＳＰＲ実験は、実施例２で記載した原理により、以下の変化を伴い実施した。ヒト血漿に由来するＦＸＩａを、リガンドとして使用し、記載される通りに、標準的なアミンカップリング手順を使用し、２０ｍＭの酢酸ナトリウム、ｐＨ５．０中に、１０μｇ／ｍｌの濃度、および３０μｌ／分の流量で、１０分間にわたり注入することにより、活性化ＰｒｏｔｅＯｎ　ＧＬＣセンサーチップ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）上に固定化させた。

【０３４８】

結合競合研究のために、ＮＯＶ１４０１と、ＮＯＶ１４０１の、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂとの、１：１、１：２、および１：１０のモル比における、３つの混合物とを、ＰＢＳ／Ｔ緩衝液中で調製し、ＦＸＩを固定化させた表面へと、１００μＬ／分の流量で、同時に注入した。センサーグラムは、それぞれ、２２０秒間および１８００秒間の会合時間および解離時間にわたり記録した。バックグラウンド補正のために、ブランク表面を使用した。

【０３４９】

ＮＯＶ１４０１／抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂ混合物は、固定化させたＦＸＩａに対する、ＮＯＶ１４０１単独より著明に低度の結合応答をもたらし、１／１０混合物（ＮＯＶ１４０１／抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂ）は、ＦＸＩａへの結合を示さなかった。ＳＰＲにおける応答単位（ＲＵ）は、チップに結合した質量に正比例するので、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂの濃度を増大させることにより、ＮＯＶ１４０１の、ＦＸＩａへの結合が防止されることから、抗ＮＯＶ１４０１は、ＮＯＶ１４０１に結合し、ＮＯＶ１４０１の、ＦＸＩａへの結合を遮断することが指し示される。

【０３５０】

図２は、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂについての、２つの代表例（ＩＤＴ１、ＩＤＴ３）を示す。抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂは、ＮＯＶ１４０１の、その抗原であるＦＸＩａへの結合を、明らかに低減し、したがって、ＦＸＩａと、ＮＯＶ１４０１への結合について競合する。１０倍モル過剰量（ＮＯＶ１４０１への結合部位１つ当たり、５倍モル過剰量）で、ＮＯＶ１４０１溶液へと添加したところ、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂは、ＮＯＶ１４０１の、ＦＸＩａへの結合を、完全に防止したことから、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂは、溶液中の遊離ＮＯＶ１４０１を中和することが可能であることが指し示される。

【０３５１】

[実施例４]

ヒト血漿中の、ＮＯＶ１４０１の抗凝固活性の反転

活性化部分トロンボプラスチン時間（ａＰＴＴ）アッセイおよびトロンビン生成アッセイ（ＴＧＡ）を使用することにより、抗ＮＯＶ１４０１抗体の、ＮＯＶ１４０１の抗凝固活性に対する効果を調べた。

【０３５２】

ａＰＴＴアッセイ

凍結乾燥正常ヒト血漿「凝固対照Ｎ」（Ｃａｔ＃５０２００５０）は、Ｔｅｃｈｎｏｃｌｏｎｅ　ＧｍｂＨ（Ｖｉｅｎｎａ、Ａｕｓｔｒｉａ）から購入した。凝固対照Ｎは、選択された健常ドナーのクエン酸血漿からプールされた。この正常血漿に関して得られる凝血時間は、凝血に関与する凝固因子の正常濃度を反映する。凍結乾燥血漿は、４℃で保管した。その使用前に、バイアルを注意深く回転させ、次いで、室温で１０分間にわたり保つことにより、血漿を、１ｍＬの蒸留水中に再懸濁させた。

【０３５３】

内因性経路誘発性のＤａｐｔｔｉｎ　ＴＣ（Ｃａｔ＃５０３５０９０）は、Ｔｅｃｈｎｏｃｌｏｎｅ　ＧｍｂＨ（Ｖｉｅｎｎａ、Ａｕｓｔｒｉａ）から購入され、リン脂質、スルファチド、およびケイ酸塩を含有した。凍結乾燥された誘発剤は、バイアル上に表示の容量により、蒸留水中で復元した。

【０３５４】

塩化カルシウム（Ｆｌｕｋａ；Ｃａｔ＃２１１１５）は、蒸留水中に２５ｍＭの原液濃度で調製した。リン酸緩衝生理食塩液（ＰＢＳ；Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ；Ｃａｔ＃１００１０－０２３）を、抗体の希釈緩衝液として使用した。

【０３５５】

凝血時間の測定は、半自動式の機械的凝血検出システムである、ｂａｌｌ　ｃｏａｇｕｌｏｍｅｔｅｒ　ｍｏｄｅｌ　ＭＣ１０（Ｍｅｒｌｉｎ　ｍｅｄｉｃａｌ、Ｇｅｒｍａｎｙ）により実施した。システムは、ステンレス鋼製のボールを分配した特製のキュベット（Ｍｅｒｌｉｎ　ｍｅｄｉｃａｌ；Ｃａｔ＃Ｚ０５１００）を用いる。

【０３５６】

キュベットを、ｂａｌｌ　ｃｏａｇｕｌｏｍｅｔｅｒの測定ウェルに入れる。試料、血漿、および誘発剤を、キュベットへと添加した後、測定ウェルは、ゆっくりと回転し、キュベットにその長軸の周りを回転させる。キュベットは、やや傾いて置かれるため、重力および慣性力は、ボールを、常にキュベットの最も低い位置に置く。ボール位置の正反対の位置に、磁気センサーがある。適切なインキュベーション時間の後、塩化カルシウム溶液を添加して、タイマーを始動する。凝固が生じると、反応混合物中に、フィブリン鎖が形成される。フィブリン鎖は、ボールを、その慣性位置から引き離し、これにより、磁気センサー内に、インパルスを誘発する。このインパルスは、タイマーを電気的に停止させる。

【０３５７】

ＮＯＶ１４０１の希釈系列を、ＰＢＳ中で調製した。復元されたヒト血液血漿、誘発試薬（Ｄａｐｔｔｉｎ）、塩化カルシウムを、水浴中、３７℃で、１０分間にわたり暖めた。

【０３５８】

アッセイは、もっぱら、ステンレス鋼製のボールを含有する、専用のキュベット内で実施した。ピペッティングスキームを、表５に概括する。

【０３５９】

【表５】

表 5: aPTT アッセイにおいて NOV1401 活性を測定するためのピペッティングスキーム

アッセイステップ	溶液	aPTT アッセイ容量 [μL]
1	抗体希釈液または希釈剤	50
2	ヒト血液血漿	50
3	Dapttin	50
4		回転下、37℃で３分間にわたりインキュベートする
5	25mM の塩化カルシウム	50
6	速やかにタイマーを始動する	
7	凝血が形成されたら、タイマーを停止させる	

【０３６０】

試料は、上記で記載したＭｅｒｌｉｎ　ｂａｌｌ　ｃｏａｇｕｌｏｍｅｔｅｒ内、３７℃の温度、二連で測定した。

【０３６１】

凝血形成時間を、ＮＯＶ１４０１の各濃度について測定し、対応する抗体濃度と対比してプロットした。非線形回帰プログラムであるＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｉｎｃ．、Ｌａ　Ｊｏｌｌａ、ＣＡ、ＵＳＡ）を使用して、結果として得られる用量応答曲線を当てはめた。用量応答曲線を当てはめることから、「２×ａＰＴＴ」としてもまた記載される、初期の凝血時間を倍加させるためのＮＯＶ１４０１濃度（抗体を伴わない血漿を含有する試料）を決定した。

【０３６２】

抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂは、ＮＯＶ１４０１の抗凝固活性を遮断する：

抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂが、ａＰＴＴアッセイにおける凝血時間を延長するＮＯＶ１４０１の能力を遮断しうるのかどうかを決定するために、いくつかの、ＮＯＶ１４０１／抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂのＰＢＳ中混合物を作り出したが、ここで、ＮＯＶ１４０１の濃度は、上記で記載した、別個の実験で決定した２×ａＰＴＴに要請される値で、一定に保った。抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂは、等モル量（１／１）で、またはモル過剰量、典型的に、１／３または１／５、および１／１０（ｎ／ｎ）で添加した。ピペッティングスキームを、表６に示す。

【０３６３】

【表６】

表 6: aPTT アッセイにおける、抗 NOV1401 Fab の、NOV1401 活性に対する効果を測定するためのピペッティングスキーム

アッセイステップ	溶液	aPTT アッセイ 容量 [μL]
1	NOV1401 または希釈剤	25
2	抗 NOV1401 Fab または対照 Ig	25
3		10 分間にわたりインキュベートする
4	ヒト血漿	50
5	Dapttin	50
6		回転下、37℃で 3 分間にわたりインキュベートする
7	25mM の塩化カルシウム	50
8	速やかにタイマーを始動させる	
9	凝血が形成されたら、タイマーは停止する	

【０３６４】

試料は、上記で記載したＭｅｒｌｉｎ製のボール型凝固計内、３７℃の温度、二連で測定した。

【０３６５】

２つの抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂ（ＩＤＴ１およびＩＤＴ３）についての結果を、図３に示す。ＮＯＶ１４０１濃度を、０．０９６μＭで一定にしたところ、量を増大させるＮＯＶ１４０１　Ｆａｂは、ａＰＴＴアッセイにおいて測定される通り、ＮＯＶ１４０１の、凝固に対する効果を遮断する。３倍モル過剰量（結合部位１つ当たり、１．５倍モル過剰量）のＩＤＴ１またはＩＤＴ３で、ＮＯＶ１４０１の、ａＰＴＴに対する効果を、完全に阻害するのに十分であった。

【０３６６】

これらのデータは、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂが、ＮＯＶ１４０１とあらかじめ混合されると、ＮＯＶ１４０１の機能を遮断することを示唆するので、ＳＰＲ競合実験からの結果を確認し、拡張する。まとめると、これらの結果は、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂが、遊離ＮＯＶ１４０１の、ＦＸＩへの結合を防止し、ＦＸＩの効果を遮断することを示唆する。

【０３６７】

抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂおよびＮＯＶ１４０１　ＩｇＧは、ＮＯＶ１４０１の抗凝固活性を、部分的に反転させる：

抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂおよびＮＯＶ１４０１　ＩｇＧが、ａＰＴＴにおける凝血時間を延長するＮＯＶ１４０１の能力を反転させうるのかどうかを決定するために、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧを添加する前に、ＮＯＶ１４０１を、ＦＸＩを含有するヒト血漿と共に、５分間にわたりプレインキュベートした。ＮＯＶ１４０１の濃度は、遮断実験の場合と同様に、上記で記載した用量応答実験で、別個に決定した２×ａＰＴＴに要請される値で、一定に保った。

【０３６８】

抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧは、等モル量（１／１）で、またはモル過剰量、典型的に、１／３および１／１０（ｎ／ｎ）で添加した。ピペッティングスキームを、表７に示す。

【０３６９】

【表７】

表 7: NOV1401 の、aPTT に対する効果の、抗 NOV1401 Fab および抗 NOV1401 IgG による反転を測定するためのピペッティングスキーム

アッセイステップ	溶液	aPTT アッセイ 容量 [μL]
1	ヒト血漿	50
2	NOV1401 または希釈剤	25
3		5 分間にわたりインキュベートする
4	抗 NOV1401 抗体(Fab、IgG)または対照 Ig	25
5		10 分間にわたりインキュベートする
6	Dapttin	50
7		回転下、37℃で 3 分間にわたりインキュベートする
8	25mM の塩化カルシウム	50
9	速やかにタイマーを始動させる	
10	凝血が形成されたら、タイマーは停止する	

【０３７０】

試料は、上記で記載したＭｅｒｌｉｎ製のボール型凝固計内、３７℃の温度、二連で測定した。ＮＯＶ１４０１による凝血時間の反転百分率は、各抗ＮＯＶ１４０１抗体について、以下の式：

反転百分率＝（ＮＯＶ１４０１による凝血時間－解毒剤による凝血時間）／（ＮＯＶ１４０１による凝血時間－初期の凝血時間）×１００

を使用して決定した。

【０３７１】

１０の抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂである、ＩＤＴ１～ＩＤＴ１０、ならびに２つの抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧである、ＩＤＴ１１およびＩＤＴ１２についての結果を、図４に示す。ＮＯＶ１４０１濃度を、０．０９６μＭで一定にしたところ、ＮＯＶ１４０１を、ＦＸＩを含有するヒト血漿と共にインキュベートした後で添加した、量を増大させる抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂは、ａＰＴＴアッセイにおいて測定される通り、ＮＯＶ１４０１の、凝固に対する効果を、部分的に反転させる。全ての抗ＮＯＶ１４０１は、ある程度の反転を示すが、反転の程度は、所与の濃度において変動し、５５～６５％の最大反転は、１０倍モル過剰量で観察された。全ての抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂおよび抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧについての反転百分率を、表８にまとめる。これらの結果は、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂおよび抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧが、ａＰＴＴアッセイで測定されるＮＯＶ１４０１の抗凝固効果を反転させる、少なくとも部分的に反転させることが可能であることを示唆する。

【０３７２】

これらのａＰＴＴアッセイでは、抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧである、ＩＤＴ１１およびＩＤＴ１２は、ＩＤＴ３と比較して、同様の最大反転効果に達した（約５０～６０％の最大の反転が観察された）。しかし、最大効果に近い値は、約３倍モル過剰量、ならびに１０倍モル過剰量でも、既に達せられた。このデータは、全長ＩｇＧフォーマット（例えば、表２に記載されたＦａｂである、ＩＤＴ１～ＩＤＴ１０のうちのいずれか１つについての全長ＩｇＧフォーマット）が、低濃度で効果的でありうることを指し示す。

【０３７３】

【表８】

表 8:抗 NOV1401 抗体についての、aPTT 反転データの概要

抗 NOV1401 Fab	NOV1401/抗 NOV1401 の比 (n/n)		
	1/10	1/3	1/1
IDT1	64%	45%	12%
IDT2	55%	42%	21%
IDT3	58%	35%	9%
IDT4	39%	27%	10%
IDT5	56%	42%	17%
IDT6	38%	22%	9%
IDT7	54%	37%	16%
IDT8	42%	25%	8%
IDT9	46%	25%	10%
IDT10	40%	25%	12%
IDT11	57%	55%	19%
IDT12	61%	51%	9%

【０３７４】

トロンビン生成アッセイ：

ａＰＴＴアッセイで観察した、ＮＯＶ１４０１の抗凝固活性の反転を、別の機能的アッセイで確認するために、ＴＧＡを援用して、ＦＸＩａの活性に依存する、トロンビンフィードバックループを介して生成するトロンビンを測定した。

【０３７５】

ＴＧＡ凍結乾燥正常ヒト血漿（凝固対照Ｎ）は、Ｔｅｃｈｎｏｃｌｏｎｅ　ＧｍｂＨ（Ｃａｔ＃５０２００４０）から購入し、製造元により示唆される容量中の蒸留水中で再構成する。

【０３７６】

Ｔｅｃｈｎｏｃｌｏｎｅ　ＧｍｂＨ（Ｃａｔ＃５００６２３０）製の蛍光性基質であるＺ－Ｇｌｙ－Ｇｌｙ－Ａｒｇ－ＡＭＣを使用して、基質溶液を調製した。凍結乾燥基質のアリコートを、４℃に保った。アッセイにおけるその使用の２０分前に、バイアル上に表示の容量の蒸留水中に新たに基質を溶解させた。再構成された基質溶液は、１ｍＭの濃度の蛍光性ペプチドと、１５ｍＭの濃度の$CaCl_2$とを含有する。

【０３７７】

誘発試薬である「ＰＰＰ（乏血小板血漿）－Ｒｅａｇｅｎｔ　Ｌｏｗ」は、Ｔｈｒｏｍｂｉｎｏｓｃｏｐｅ（Ｃａｔ＃ＴＳ３１．００）から購入し、バイアル上に表示の蒸留水中で再構成した。「ＰＰＰ－Ｒｅａｇｅｎｔ　Ｌｏｗ」は、リン脂質と組織因子との混合物を、非常に低濃度で含有する。試薬は、使用の直前に、ｐＨ７．４の８０ｍＭトリス／ＨＣｌ、０．０５％（ｗ／ｖ）のＣＨＡＰＳ中で８倍希釈した。

【０３７８】

試料は、Ｃｏｓｔａｒ（製品番号：３６０３）から購入した９６ウェル黒透明底プレートにアリコート分割し、この中で測定した。自動化移入のために、試料を、Ｖ字底９６ウェルプレート（Ｃｏｓｔａｒ、３８９４）に入れ、ＣｙＢｉｏ自動化システム（Ａｎａｌｙｔｉｋ　Ｊｅｎａ　ＵＳ、Ｗｏｂｕｒｎ、ＭＡ、ＵＳＡ）を使用して移した。

【０３７９】

再構成されたヒト血漿、誘発試薬である「ＰＰＰ－Ｒｅａｇｅｎｔ　Ｌｏｗ」、および基質を、水浴中３７℃で１０分間にわたり、あらかじめ加熱した。ＰＢＳ中に１：３の抗体希釈系列を、９６ウェルプレート内、５μＭ（１μＭの最終最高濃度の５倍の濃度）の

ＮＯＶ１４０１濃度で始めて、合計８つの希釈率にわたり調製した。２２２μｌの誘発試薬を、１１０８μｌの基質溶液と混合して、１０＋５０誘発試薬基質ミックスを作り出した。自動化システムを使用する後続の移入のために、ウェル１つ当たり８０μｌを、Ｖ字底９６ウェルプレートへと添加した。プレートは、３７℃に保った。試薬は、表９に示すスキームに従い添加した。

【０３８０】

【表９】

表 9: NOV1401 を用いた TGA のためのピペッティングスキーム

アッセイステップ	溶液	容量 [ul]
1	抗体溶液(8 つの希釈液)	20
2	血漿原液	20
	サーモミキサー内、300rpm、37℃で、5 分間にわたるインキュベーション	
3	試薬/基質混合物を誘発する	10 + 50

【０３８１】

自動化を使用して、誘発剤／基質混合物を移した。混合物を添加した後で、Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｎｅｏ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ（ＢｉｏＴｅｋ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ Ｉｎｃ.、Ｗｉｎｏｏｓｋｉ、ＶＴ、ＵＳＡ）を使用して、それぞれ３６０ｎｍおよび４６０ｎｍでの励起および発光を、速やかに記録した。試料は、プレートリーダー内、３７℃の温度で、５５秒間隔の二連で、９０分間にわたり測定した。

【０３８２】

ピークを生成するために、Ｔｅｃｈｎｏｃｌｏｎｅから提供されるＴＧＡ査定ソフトウェアファイルを使用して、トロンビン濃度値データを加工した。ピークについてのプロットを作り出すために、ＧｒａｐｈＰａｄソフトウェアを使用して、トロンビン濃度対抗体濃度のデータを当てはめた。これらのデータを、ＧｒａｐｈＰａｄ Ｐｒｉｓｍ５ソフトウェア（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ Ｉｎｃ.、Ｌａ Ｊｏｌｌａ、ＣＡ、ＵＳＡ）内の非線形回帰モデルへと当てはめた。ＩＣ５０値は、ビルトイン型の４パラメータ用量応答曲線式（傾き可変型）：ｙ＝Ｂｏｔｔｏｍ＋（Ｔｏｐ－Ｂｏｔｔｏｍ）／（１＋１０（Ｌｏｇ ＩＣ５０－ｘ）×Ｈｉｌｌｓｌｏｐｅ）［式中、ｙは、インヒビター濃度をｘとするときに形成される最大トロンビン濃度であり、ＴｏｐおよびＢｏｔｔｏｍは、それぞれ、インヒビターを伴わない場合のトロンビン濃度およびインヒビターの最大濃度におけるトロンビン濃度を表す］を使用して決定した。

【０３８３】

ＮＯＶ１４０１は、ＴＧＡにおいて、トロンビンを、用量依存的に低減し、この方法により決定されたＩＣ$_{50}$値を、抗ＮＯＶ１４０１ Ｆａｂおよび抗ＮＯＶ１４０１ ＩｇＧによる反転実験における、ＮＯＶ１４０１の濃度として使用した。

【０３８４】

抗ＮＯＶ１４０１ Ｆａｂおよび抗ＮＯＶ１４０１ ＩｇＧは、ＴＧＡにおける、ＮＯＶ１４０１の、トロンビン生成に対する効果を、部分的に反転させる：

抗ＮＯＶ１４０１抗体（ＦａｂおよびＩｇＧ）が、ＴＧＡにおけるトロンビン生成を低減するＮＯＶ１４０１の能力を反転させうるのかどうかを決定するために、抗ＮＯＶ１４０１ Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１ ＩｇＧを添加する前に、ＮＯＶ１４０１を、ＦＸＩを含有するヒト血漿と共に、５分間にわたりプレインキュベートした。ＮＯＶ１４０１の濃度は、上記で記載した用量応答実験で、別個に決定したＩＣ$_{50}$値で、一定に保った。抗ＮＯＶ１４０１ Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１ ＩｇＧは、等モル量（１／１）で、またはモル過剰量、典型的に、１／３および１／１０（ｎ／ｎ）で添加した。ピペッテ

ィングスキームを、表１０に示す。
【０３８５】
【表１０】

表 10: NOV1401 の、TGA に対する効果の、抗 NOV1401 Fab および抗 NOV1401 IgG による反転を測定するためのピペッティングスキーム

アッセイステップ	溶液	容量 [uL]
1	NOV1401 溶液または PBS	10
2	抗 NOV1401 抗体(Fab または IgG)または対照 IgG	10
	37℃で 10 分間にわたるインキュベーション	
3	血漿原液	20
	サーモミキサー内、300rpm、37℃で、5 分間にわたるインキュベーション	
4	試薬/基質混合物を誘発する	10　50

【０３８６】
各アッセイ条件に対して生成したトロンビンの最大濃度をプロットし、反転百分率は、以下の式：
ｙ＝（Ａ－Ｂ）／（Ｃ－Ｂ）×１００
［式中、ｙは、反転百分率であり、Ａは、抗ＮＯＶ１４０１を伴うアッセイ条件に対するトロンビン濃度であり、Ｂは、抗ＮＯＶ１４０１を伴わないアッセイ条件に対するトロンビン濃度であり、Ｃは、初期のトロンビン濃度である］
を使用して決定した。
【０３８７】
１０の抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂである、ＩＤＴ１～ＩＤＴ１０、ならびに２つの抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧである、ＩＤＴ１１およびＩＤＴ１２についての結果を、図５に示す。ＮＯＶ１４０１濃度を、０．０５μＭで一定にしたところ、ＮＯＶ１４０１を、ＦＸＩを含有するヒト血漿と共にインキュベートした後で添加した、量を増大させる抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂまたは抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧは、トロンビン濃度の上昇をもたらし、よって、ＴＧＡにおける、ＮＯＶ１４０１の、トロンビン生成に対する効果を反転させた（例えば、少なくとも部分的に反転させた）。全ての抗ＮＯＶ１４０１は、ある程度の反転を示すが、反転の程度は、所与の濃度において変動し、３７～７２％の最大反転は、１０倍モル過剰量で観察された。全ての抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂおよび抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧについての反転百分率を、表１１にまとめる。これらの結果は、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂおよび抗ＮＯＶ１４０１　ＩｇＧが、ＴＧＡにおける、ＮＯＶ１４０１によるトロンビンの低減を反転させうる（例えば、少なくとも部分的に反転させうる）ことを示唆する。
【０３８８】

【表１１】

表 11:抗 NOV1401 抗体についての、TGA 反転データの概要

抗 NOV1401 Fab	NOV1401/抗 NOV1401 の比 (n/n)		
	1/10	1/3	1/1
IDT1	55%	55%	49%
IDT2	61%	57%	55%
IDT3	67%	47%	31%
IDT4	60%	53%	33%
IDT5	72%	56%	55%
IDT6	37%	41%	18%
IDT7	71%	66%	50%
IDT8	69%	56%	41%
IDT9	72%	61%	41%
IDT10	57%	45%	37%
IDT11	67%	59%	50%
IDT12	62%	64%	60%

【０３８９】

抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂは、カニクイザルにおけるＮＯＶ１４０１の抗凝固効果を、急速に反転させる：

抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂが、ｉｎ　ｖｉｖｏにおける凝血時間を延長するＮＯＶ１４０１の能力を反転させうるのかどうかを調べるために、カニクイザルへの、研究１日目における、ＮＯＶ１４０１の、３ｍｇ／ｋｇの単回皮下投与に続き、研究４および５日目における、ＩＤＴ３の、２回にわたるｉ．ｖ．投与を、それぞれ、実施した。３ｍｇ／ｋｇのｓ．ｃ．投与は、この用量が、カニクイザルにおいて、持続的なａＰＴＴの延長をもたらすことを裏付けたので、ＮＯＶ１４０１のために選択した。本発明者らによる、ヒト血漿を伴うｉｎ　ｖｉｔｒｏ実験に基づき、抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂを、モル過剰量で投与した、例えば、１匹の動物では、ＩＤＴ３を、１０ｍｇ／ｋｇに続き、３０ｍｇ／ｋｇでｉ．ｖ．投与し、第２の動物では、３０ｍｇ／ｋｇに続き、９０ｍｇ／ｋｇでｉ．ｖ．投与した。また、さらなる動物（Ｎ＝２）にも、ＮＯＶ１４０１だけ（研究１日目における、３ｍｇ／ｋｇの、単回ｓ．ｃ．投与）、またはＩＤＴ３だけ（それぞれ、研究４および５日目における、３０ｍｇ／ｋｇおよび９０ｍｇ／ｋｇの、２回にわたるｉ．ｖ．投与）を投与した。

【０３９０】

ｅｘ　ｖｉｖｏにおけるａＰＴＴ解析のために、血液試料を、研究３日目、ならびに研究４および５日目におけるＩＤＴ３投与の、３０分間、２時間、８時間、および１２時間後において、クエン酸ナトリウムによる凝固チューブへと回収した。さらなる試料を、研究６、７、８、および９日目に回収した。全ての血液試料を遠心分離し、血漿試料を得、約－７０℃またはこれ未満で凍結させた。

【０３９１】

ＮＯＶ１４０１単独により処置された動物では、３ｍｇ／ｋｇの単回皮下投与は、ａＰＴＴを、研究の終了時までに、１．７～１．８倍に延長したことから、ＮＯＶ１４０１が、カニクイザルにおいて、強力な抗凝固効果を及ぼしたことが裏付けられ、早期の研究が確認される。

【０３９２】

ＮＯＶ１４０１の３日後に、ＩＤＴ３を、１０ｍｇ／ｋｇで、ｉ．ｖ．投与された動物では、ａＰＴＴは、速やかに正常化され、投与後３０分間の最も早期の時点において、ベ

ースラインレベルに達した（図６）。８～１２時間後、ＮＯＶ１４０１のａＰＴＴ延長効果は、最高レベル近くに戻ったが、３０ｍｇ／ｋｇの２回目の投与を実施した後で、再度、ベースラインへと低減された。ＩＤＴ３を、３０ｍｇ／ｋｇおよび９０ｍｇ／ｋｇで投与した場合にも、極めて類似の効果を観察した。高用量は、反転効果を拡大すると考えられる。３０ｍｇ／ｋｇおよび９０ｍｇ／ｋｇのＩＤＴ３だけを投与された動物では、ａＰＴＴに対する効果を観察しなかった（図６）。

【０３９３】

これらのデータは、ＩＤＴ３などの抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂが、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、ＮＯＶ１４０１の、ａＰＴＴに対する効果を、急速に反転させることが可能であり、例えば、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体であるＮＯＶ１４０１に対する、迅速な中和が必要とされる場合に、ＩＤＴ３など、本明細書で提示される抗ＮＯＶ１４０１　Ｆａｂが、抗ＦＸＩ／ＦＸＩａ抗体であるＮＯＶ１４０１に対する、効果的な反転剤として用いられうることを示唆する。これらのデータはまた、このサル研究のｉｎ　ｖｉｖｏにおいて観察される急速な反転が、本明細書で記載されるａＰＴＴアッセイなど、ヒト血漿を伴うｉｎ　ｖｉｔｒｏ実験で観察される、部分的な反転と相関することも指し示す。

【０３９４】

[実施例５]

開発可能性および製剤の評価

抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂおよびＮＯＶ１４０１　ＩｇＧの重鎖および軽鎖を、哺乳動物細胞内の分泌に適する発現ベクター系へとクローニングした。

【０３９５】

抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂおよびＮＯＶ１４０１　ＩｇＧのための、作製工程および製剤研究を実行して、溶液中の凝集についての指標としての、高分子量分子種（ＨＭＷ）の形成、可溶性、およびクリッピングなどの特徴を評価した。

【０３９６】

抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂおよびＮＯＶ１４０１　ＩｇＧ、特にＩＤＴ１～ＩＤＴ１２は、ＣＨＯ細胞から、組換えにより発現させ、精製した。製剤研究のために、抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂおよびＮＯＶ１４０１　ＩｇＧ、特にＩＤＴ１～ＩＤＴ１２を、２２０ｍＭのスクロース、２０ｍＭのヒスチジン、０．０４％のポリソルベート２０を伴う、ｐＨ５．５の液体製剤中、１５０ｍｇ／ｍＬの濃度で評価したところ、低凝集傾向、低クリッピング、および高可溶性など、挙動良好であることが見出された。例えば、ＨＭＷの形成、可溶性、およびクリッピングなどのパラメータは、液体製剤中の、典型的なＦａｂおよびＩｇＧに許容可能な範囲内にあることが見出された。わずかに異なるｐＨで調べた場合にも、同様な結果が達成された。これらの結果は、被験液体製剤およびこれらのある特定の変異体が、抗ＮＯＶ１４０１　ＦａｂおよびＮＯＶ１４０１　ＩｇＧに適することを指し示す。

【０３９７】

参照による組込み

特許、特許出願、論文、刊行物、教科書などを含む、本明細書で引用される全ての参考文献、およびこれらにおいて引用された参考文献は、それらがいまだ組み込まれていない範囲まで、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。

【図１】

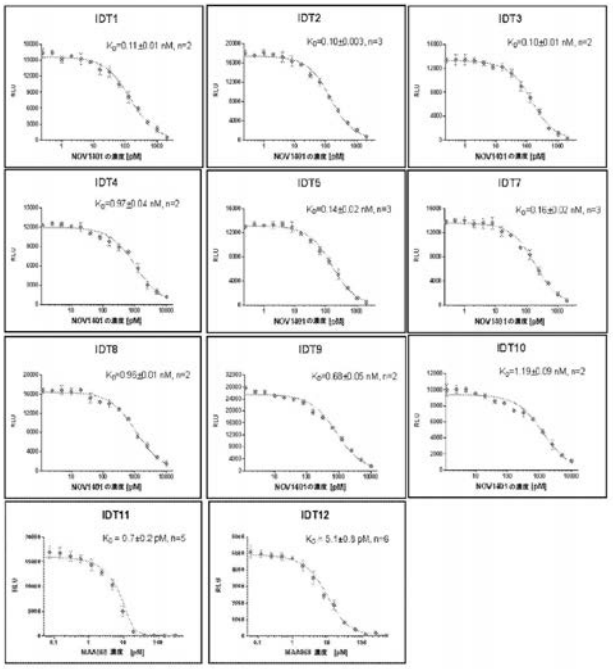


図 1

【図２】

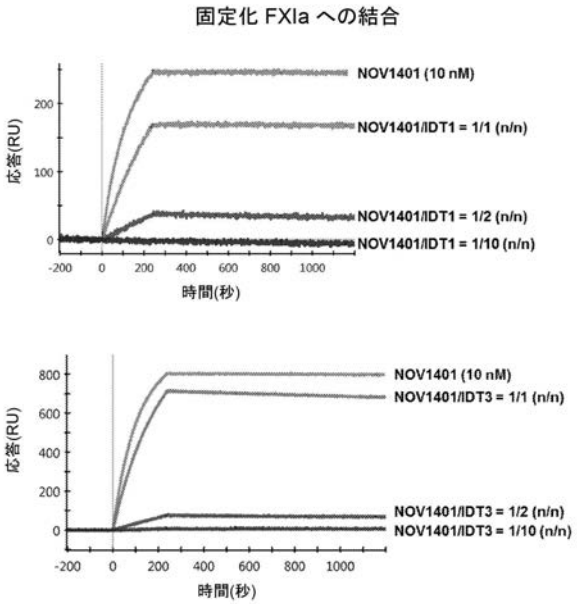


図 2

【図３】

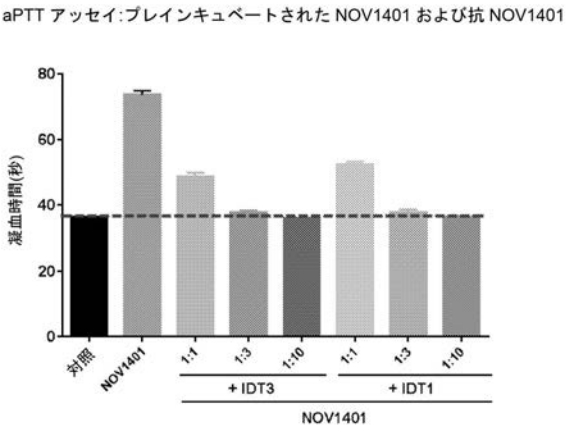


図 3

【図４】

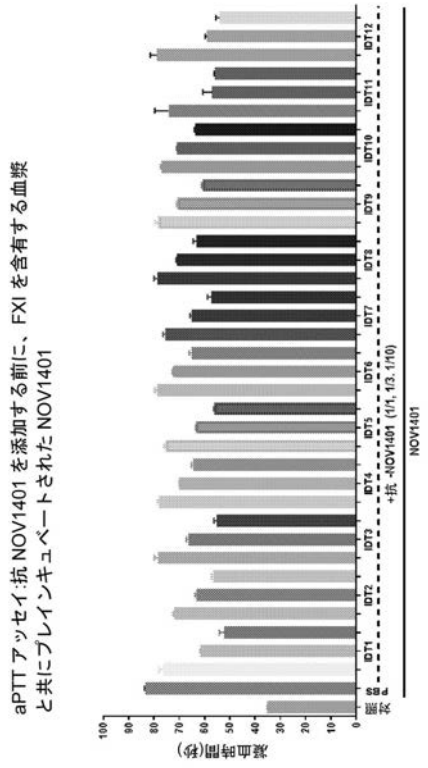


図 4

【図５】

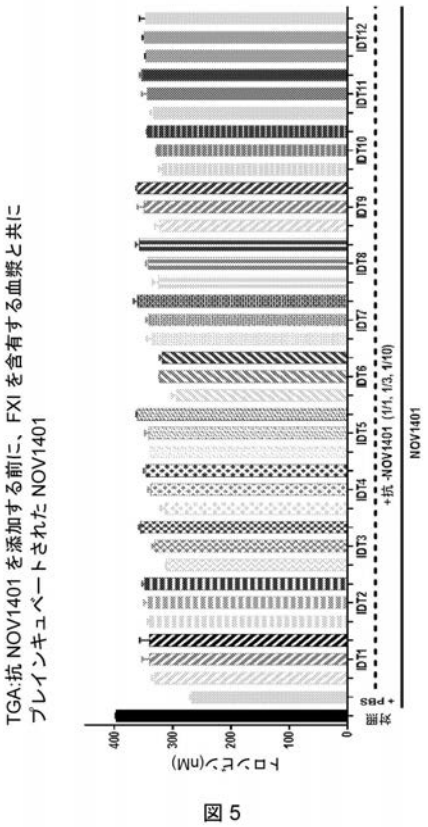

TGA:抗 NOV1401 を添加する前に、FXI を含有する血漿と共にプレインキュベートされた NOV1401
トロンビン(nM)
400
300
200
100
0
対照
+ PBS
IDT1
IDT2
IDT3
IDT4
IDT5
IDT6
IDT7
IDT8
IDT9
IDT10
IDT11
IDT12
+抗 -NOV1401 (1/1, 1/3, 1/10)
NOV1401

図 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2018/059143

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/42 A61P39/02
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TORNETTA ET AL: "Isolation of human anti-idiotypic antibodies by phage display for clinical immune response assays", JOURNAL OF IMMUNOLOGICAL METHODS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V.,AMSTERDAM, NL, vol. 328, no. 1-2, 30 October 2007 (2007-10-30), pages 34-44, XP022322495, ISSN: 0022-1759, DOI: 10.1016/J.JIM.2007.08.008 The whole documemnt, in particular, the methods. ----- -/--	1,3-24

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 March 2019	27/03/2019

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2018/059143

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/207858 A1 (NOVARTIS AG [CH]; EDER JORG [CH]; EWERT STEFAN [CH]; HASSIEPEN ULRICH) 29 December 2016 (2016-12-29) cited in the application The whole document, in particular, antibodies described and their sequences; sequences 29, 39, 31, 41 -----	1,3-24

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2018/059143

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 2(completely); 3-24(partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2018/059143

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 2(completely); 3-24(partially)

According to Rule 6.2(a) PCT claims shall not, except where absolutely necessary, rely, in respect of the technical features of the invention, on references to the description or drawings. In particular, they shall not rely on such references as: "as described in part ... of the description," or "as illustrated in figure ... of the drawings.".
Claim 2 was thus not searched.
Present claim 3 relates to an extremely large number of possible compounds. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found however for only a very small proportion of the compounds (see Examples).
In view of the importance of the role played by each single amino acid in the binding of an antibody to its target, especially at the level of its CDRs (see Rudikoff et.al., PNAS 1982, Vol.79, pp. 1979-1983), a claim to an antibody which is structurally characterised by less than the full sequence of all the CDRs, and their specific order, cannot be seen to sufficiently disclose an antibody with any particular properties. Thus, it is apparent that a search of all possible combinations of claimed sequences would not be useful, since only an antibody defined by at least 6 CDRs (HCDR1-3, LCDR1-3) has any defined technical properties of binding. In the present case, options i) - viii) allow for multiple mutations at any position, including the CDRs. The number of possible sequence variants claimed, and their properties thus cannot be searched without an undue burden.
The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claim 3 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).
The search of claim 3 was thus restricted to those claimed compounds which appear to be supported, i.e. SEQ ID NO:347 and SEQ ID NO:57, or SEQ ID NO:349 and SEQ ID NO:89, and defined variant of part ix).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2018/059143

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016207858 A1	29-12-2016	AU 2016281957 A1	18-01-2018
		BR 112017027778 A2	09-10-2018
		CA 2990764 A1	29-12-2016
		CL 2017003261 A1	20-04-2018
		CN 107922505 A	17-04-2018
		CR 20170600 A	28-02-2018
		CU 20170169 A7	05-07-2018
		EA 201890145 A1	31-07-2018
		EP 3313891 A1	02-05-2018
		JP 2018526976 A	20-09-2018
		KR 20180019733 A	26-02-2018
		PE 4802018 A1	07-03-2018
		PH 12017502358 A1	25-06-2018
		TW 201722993 A	01-07-2017
		US 2017022292 A1	26-01-2017
		US 2018355056 A1	13-12-2018
		UY 36751 A	31-01-2017
		WO 2016207858 A1	29-12-2016

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

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
C12N	***1/21***	***(2006.01)***	C12N	1/21		
C12N	***5/10***	***(2006.01)***	C12N	5/10		
C12P	***21/08***	***(2006.01)***	C12P	21/08		
A61P	***7/04***	***(2006.01)***	A61P	7/04		
A61K	***39/395***	***(2006.01)***	A61K	39/395	D	
C07K	*16/36*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
			C07K	16/36		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者　エウェルト，ステファン
スイス国　バーゼル　４００２　ポストファッハ　ノバルティス　ファーマ　アーゲー
(72)発明者　コッホ，アレキサンダー　ウォルフガング
アメリカ合衆国　マサチューセッツ州　０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ　アベニュー　２５０，ノバルティス　インスティチューツ　フォー　バイオメディカル　リサーチ，インコーポレイテッド

Ｆターム(参考)　4B064 AG27 CA01 CA19 CC24 CE12 DA01
4B065 AA01X AA57X AA72X AA88X AA90X AA90Y AB01 AC14 BA02 CA25
CA44
4C085 AA13 BB31 CC22 DD61 EE01 GG01
4H045 AA11 CA40 DA76 EA20 EA24 FA74 GA26