

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-540480

(P2024-540480A)

(43)公表日 令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	4 C 0 8 5
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	Z N A
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全159頁)	

(21)出願番号	特願2024-529330(P2024-529330)	(71)出願人	522120473
(86)(22)出願日	令和4年11月16日(2022.11.16)		ディスク・メディシン・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日	令和6年6月25日(2024.6.25)		Disc Medicine, Inc.
(86)国際出願番号	PCT/US2022/079987		アメリカ合衆国02472マサチューセッツ州 ウォータータウン、アーセナル・ストリート321、スウィート101
(87)国際公開番号	WO2023/091968		
(87)国際公開日	令和5年5月25日(2023.5.25)	(71)出願人	522442021
(31)優先権主張番号	63/280,594		アビー・ドイチュラント・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・コマンディットゲゼルシャフト
(32)優先日	令和3年11月17日(2021.11.17)		ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		ドイツ65189ヴィースバーデン、マ
(31)優先権主張番号	63/419,648		
(32)優先日	令和4年10月26日(2022.10.26)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		
	最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 腎臓疾患の貧血を処置する方法

(57)【要約】

本出願の態様は、ヘモジュベリンアンタゴニストならびに腎臓疾患の貧血およびこれらの貧血と関連する状態の処置においてそれを使用する方法を提供する。本出願において提供される方法は、慢性腎臓疾患と関連する貧血を有する対象、および／または1つもしくはそれ以上の閾値よりも低い糸球体濾過量のレベルを有する対象における腎臓疾患の処置に関する。

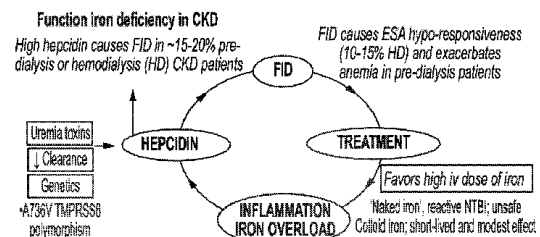


FIG. 21A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

貧血を有する対象を処置する方法であって、対象が、 1.73 m^2 当たり $90\text{ mL} / \text{分}$ 未満の糸球体濾過量 (GFR) のレベルを有するとして同定され、方法が、対象に有効量のヘモジュベリンアンタゴニストを投与することを含む、方法。

【請求項 2】

貧血が、少なくとも部分的に、栄養性鉄欠乏症、血液喪失に起因する鉄欠乏症、内因性赤血球障害、溶血、炎症、機能性鉄欠乏症、または以上の任意の組合せにより引き起こされる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

対象が、 1.73 m^2 当たり $15\text{ mL} / \text{分}$ から $90\text{ mL} / \text{分}$ 未満までの範囲内の GFR のレベルを有するとして同定される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

対象が、 1.73 m^2 当たり $15\text{ mL} / \text{分}$ から $60\text{ mL} / \text{分}$ 未満までの範囲内の GFR のレベルを有するとして同定される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

対象が、 1.73 m^2 当たり $15\text{ mL} / \text{分}$ から $30\text{ mL} / \text{分}$ 未満までの範囲内の GFR のレベルを有するとして同定される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

対象が、 1.73 m^2 当たり $30\text{ mL} / \text{分}$ 未満の範囲内の GFR のレベルを有するとして同定される、請求項 1 ～ 3 および 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

対象が、 1.73 m^2 当たり $15\text{ mL} / \text{分}$ 未満の GFR のレベルを有するとして同定される、請求項 1 ～ 3 および 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

対象が、 1.73 m^2 当たり $7\text{ mL} / \text{分}$ 未満の GFR のレベルを有するとして同定される、請求項 1 ～ 3、6、および 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

糸球体濾過量のレベルが少なくとも 3 ヶ月間持続している、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

貧血が、対象の腎損傷と関連する、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

腎損傷が、少なくとも 3 ヶ月間存在している、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

腎損傷が、多発性嚢胞腎疾患または糸球体疾患、例えば急性糸球体腎炎と関連する、請求項 10 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】

対象が、慢性腎臓疾患を有するとして同定されている、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

慢性腎臓疾患が、非透析依存性の慢性腎臓疾患である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

対象が、透析療法を受けていない、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

慢性腎臓疾患が、以下の併存症：糖尿病、高血圧、自己免疫疾患、例えばループスまたは他の自己免疫状態、先天性心不全、1 つまたはそれ以上の非ステロイド性抗炎症性薬物の投与に関する合併症、希少疾患、および先天性欠損のうちの 1 つまたはそれ以上と関連する、請求項 13 ～ 15 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 17】

慢性腎臓疾患が、ステージ 1～4 の範囲内のステージにあるとしてクラス分類される、請求項 13～16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

慢性腎臓疾患が、ステージ 2～4 の範囲内のステージにあるとしてクラス分類される、請求項 13～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

慢性腎臓疾患が、ステージ 4 にあるとしてクラス分類される、請求項 13～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

対象が、腎摘除術も腎臓移植も受けていない、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

投与する工程が、皮下、静脈内、または筋肉内注射によるものである、請求項 1～20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

投与する工程が、皮下注射によるものである、請求項 1～21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

皮下注射が、自己投与として行われる、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

ヘモジュベリンアンタゴニストが、抗ヘモジュベリン抗体である、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 25】

抗ヘモジュベリン抗体が、RGMa および RGMb と比べて RGMc に優先的に結合する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

抗ヘモジュベリン抗体が、100 nM 未満の平衡解離定数 (K_D) で RGMc に結合する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

抗ヘモジュベリン抗体が、表 1 に列挙される抗ヘモジュベリン抗体である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

抗体が、配列番号 1 の HC CDR1、配列番号 2 の HC CDR2、配列番号 3 の HC CDR3；配列番号 17 の LC CDR1、配列番号 5 の LC CDR2、および配列番号 27 の LC CDR3 を含む、請求項 24～27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

抗体が、配列番号 38 のアミノ酸配列を含む VH、および配列番号 39 のアミノ酸配列を含む VL を含む、請求項 24～28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

抗体が、全長 IgG、Fab 断片、F(ab') 断片、F(ab')₂ 断片、scFv、および Fv からなる群から選択される、請求項 24～29 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

抗体が、アイソタイプ IgG1、IgG2、IgG3、または IgG4 の重鎖定常領域を含む全長 IgG である、請求項 24～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

抗体が、配列番号 61 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 62 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 24～31 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

抗体が、配列番号 63 のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号 62 のアミノ酸配列

10

20

30

40

50

を含む軽鎖を含む、請求項 24～32 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

配列番号 38 のアミノ酸配列を含む V_H、および配列番号 39 のアミノ酸配列を含む V_L を含む抗ヘモジュベリン抗体を投与することにより、慢性腎臓疾患と関連する貧血を有する対象を処置する方法。

【請求項 35】

慢性腎臓疾患が、静脈内鉄または輸血を用いた処置に対して難治性である、請求項 1～34 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

慢性腎臓疾患が、経口鉄を用いた処置に対して難治性である、請求項 1～35 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 37】

対象が、機能性鉄欠乏症を有するとして同定される、請求項 1～36 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

対象が、炎症および／または鉄制限性赤血球生成を呈するとして同定される、請求項 1～37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

対象が、二次的な原因と関連する貧血を有する、請求項 1～38 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 40】

対象が、哺乳動物である、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

対象が、ヒトである、請求項 1～40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

貧血が、栄養性鉄欠乏症、血液喪失に起因する鉄欠乏症、内因性赤血球障害、溶血、炎症、または機能性鉄欠乏症によって引き起こされない、請求項 1～41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

対象が、静脈内鉄または赤血球輸血を用いる処置を以前に受けている、請求項 1～42 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 44】

対象が、静脈内鉄または赤血球輸血を用いる処置を以前に受けていない、請求項 1～43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

対象が、100 μg / L を上回る血清フェリチンレベルを有する、請求項 1～44 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

対象が、26 pg / 細胞未満の網状赤血球ヘモグロビン含有量を有する、請求項 1～45 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 47】

対象が、30 %、40 %、または 50 % 未満のトランスフェリン飽和度 (T S A T) レベルを有する、請求項 1～46 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

対象が、乾燥重量 1 g 当たり 2000 μg より高い肝臓鉄レベルを有する、請求項 1～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

対象が、50 μg / d L 未満の範囲内の血清鉄レベルを有する、請求項 1～48 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

50

対象が、 $400\text{ }\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の範囲内の総鉄結合能力を有する、請求項1～49のいずれか一項に記載の方法。

【請求項51】

対象が、貧血を有しない対象と比べて上昇しているヘプシジンレベルを有する、請求項1～50のいずれか一項に記載の方法。

【請求項52】

対象が、 $55\text{ ng}/\text{mL}$ より高い範囲内のヘプシジンレベルを有する、請求項1～51のいずれか一項に記載の方法。

【請求項53】

対象が、適切な対照対象と比べて減少している内因性エリスロポエチン（EPO）レベルを有する、請求項1～52のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項54】

適切な対照対象が、貧血を有しないおよび／または腎損傷を有しない健常対象である、請求項53に記載の方法。

【請求項55】

抗体が、配列番号61のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号62のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項34に記載の方法。

【請求項56】

抗体が、配列番号63のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号62のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項34に記載の方法。 20

【請求項57】

慢性腎臓疾患が、非透析依存性の慢性腎臓疾患である、請求項34～56のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

慢性腎臓疾患が、以下の併存症：糖尿病、高血圧、自己免疫疾患、例えばループスまたは他の自己免疫状態、先天性心不全、1つまたはそれ以上の非ステロイド性抗炎症性薬物の投与に関する合併症、希少疾患、および先天性欠損のうちの1つまたはそれ以上と関連する、請求項34～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

慢性腎臓疾患が、ステージ1～4の範囲内のステージにあるとしてクラス分類される、請求項34～58のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項60】

慢性腎臓疾患が、ステージ2～4の範囲内のステージにあるとしてクラス分類される、請求項34～59のいずれか一項に記載の方法。

【請求項61】

投与する工程が、皮下、静脈内、または筋肉内注射によるものである、請求項34～60のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

投与する工程が、皮下注射によるものである、請求項34～61のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項63】

皮下注射が、自己投与として行われる、請求項62に記載の方法。

【請求項64】

抗ヘモジュベリン抗体が、約 $1\sim10\text{ mg}$ 、 $10\sim20\text{ mg}$ 、 $20\sim30\text{ mg}$ 、 $30\sim45\text{ mg}$ 、 $45\sim60\text{ mg}$ 、 $60\sim75\text{ mg}$ 、または $75\sim100\text{ mg}$ の平均用量で1日毎に投与される、請求項24～63のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

抗ヘモジュベリン抗体が、対象 1 kg 当たり $0.1\sim10.0\text{ mg}$ の量で投与される、請求項24～64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項66】

抗ヘモジュベリン抗体が、対象 1 k g 当たり 0 . 1 ~ 0 . 6 m g の量で投与される、請求項 2 4 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

抗ヘモジュベリン抗体が、対象に、月毎に 1 回または 3 ヶ月毎に 1 回投与される、請求項 2 4 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

対象に、1 つまたはそれ以上の追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 1 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

追加の治療剤が、増殖分化因子 (G D F) トラップ、赤血球生成刺激剤 (E S A) 、経口鉄、静脈内鉄、低酸素誘導因子プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤 (H I F - P H I) 、または赤血球輸血から選択される、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

G D F トラップが、ソタテルセプトまたはラスパテルセプトである、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

E S A が、エリスロポエチン (E P O) である、請求項 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 2】

追加の治療剤が、経口鉄である、請求項 6 8 または 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 3】

追加の治療剤が、H I F - P H I である、請求項 6 8 または 6 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、それぞれの全内容が参照によって組み込まれる、2021年11月17日に
出願された、米国仮出願第 63 / 280, 594 号、および 2022 年 10 月 26 日に
出願された、米国仮出願第 63 / 419, 648 号の出願日の利益を主張する。

【0002】

電子的な配列表の参照

電子的な配列表 (D084270006WO00-SEQ-EPG. xml ; サイズ :
204, 621 バイト ; および作成日 : 2022 年 11 月 16 日) の内容は、参照によっ
て全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

腎臓疾患は、腎臓構造または機能の異常により特徴付けられる状態である。腎臓疾患の
アウトカムは、腎不全の他に、腎臓機能の減少の合併症および心臓血管疾患を含み得る。
腎臓異常が長期化された時間的期間にわたり持続する場合、腎臓疾患は慢性腎臓疾患 (C
K D) としてクラス分類され得る。心臓血管による死は、C K D 患者における死の主な原
因である。2017 年現在、世界中での C K D の概算される有病率は世界の集団の 9 . 1
% であり、この有病率は上昇している。C K D は、最も一般的に典型的には、65 歳また
はより高齢の人々に現れる。C K D のステージは、糸球体濾過量 (G F R) のレベルに従
って定義される。

【0004】

多くの腎臓疾患患者は、貧血を有するかまたは発症する。処置されないままだと、貧血
は、心臓機能に負に影響し、輸血のリスクを増加させ、生活の質を重大に損なわせる。一
部の場合には、処置されない貧血は、特に C K D の文脈において、致死性であり得る。低
酸素誘導因子プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤 (H I F - P H I) 薬物として参照される
、新たなクラスの薬物が C K D の貧血の処置のために出現している。これらの薬物は、身
体が赤血球を作ることを促すのを助けるように設計される。現在までに F D A により承認

10

20

30

40

50

されたHIF-PHIはない。そのため、現在までに米国臨床試験においてCKDの貧血に対して安全および有効であると実証されたHIF-PHIはない。HIF-PHI薬物に関する大きな有効性の懸念は、血清中のヘモグロビン(Hb)レベルの過剰矯正であり、これは有害な心臓血管アウトカムに繋がり得る。そのため、腎臓疾患(例えば、CKD)と関連する貧血の安全なおよび有効な処置が必要とされている。

【発明の概要】

【0005】

本開示の態様は、ヘプシジンアンタゴニスト(例えば、ヘモジュベリンアンタゴニスト)の使用を伴う貧血を有する対象を処置する方法に関する。例えば、一部の実施形態では、腎臓疾患を有する対象において貧血を処置するためのヘモジュベリンアンタゴニストの投与を伴う方法が本明細書で提供される。本開示のさらなる態様は、慢性腎臓疾患(CKD)を有する対象において貧血を処置する方法を提供する。一部の実施形態では、開示される方法は、医師により測定または概算された場合に、ある特定のレベルの糸球体濾過量(GFR)を有する(または呈する)対象へのヘモジュベリンアンタゴニストの投与を提供する。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、貧血を処置するためのヘモジュベリンアンタゴニスト(例えば、抗ヘモジュベリンアンタゴニスト抗体)の皮下投与を伴い、そのため、病院の外側での投与または静脈内および類似した投与もしくは手順が典型的には行われる類似したヘルスケア状況のために有利である。例えば、一部の実施形態では、本明細書で提供される皮下投与に基づく方法は、診療所においてまたは対象もしくは患者による自己投与として行われてもよい。よって、本開示の態様は、腎臓疾患を有する対象における貧血の処置であって、対象が、病院への1もしくはそれ以上の来院または静脈内療法が容易に投与され得る類似したヘルスケア状況を伴う療法(例えば透析療法、IV鉄療法、および他の類似した療法)を受けていない、処置のために有用である。

【0006】

本開示のさらなる態様は、対象に有効量のヘモジュベリンアンタゴニストを投与することによる、 1.73 m^2 当たり $90\text{ mL}/\text{分}$ 未満の糸球体濾過量(GFR)のレベルを有するとして同定される、貧血を有する対象の処置に関する。本開示のある特定の態様は、少なくとも部分的に、栄養性鉄欠乏症、血液喪失に起因する鉄欠乏症、内因性赤血球障害、溶血、炎症、機能性鉄欠乏症、または以上の任意の組合せにより引き起こされる貧血の処置に関する。一部の実施形態では、対象は慢性腎臓疾患を有してもよい。よって、一部の実施形態では、対象における糸球体濾過量のレベルは、少なくとも3ヶ月間持続している。一部の実施形態では、貧血は対象の腎損傷と関連する。腎損傷は、対象において少なくとも3ヶ月間存在していてもよい。一部の実施形態では、対象は、非透析依存性の慢性腎臓疾患である慢性腎臓疾患を有する。同様に、一部の実施形態では、対象は透析療法を受けていない。

【0007】

貧血は、CKDを有する患者における一般的な合併症であり、この集団における複数の有害なアウトカムと関連付けられている。クリアランスの減少およびヘプシジンの合成の増加の両方を理由として、ヘプシジンの増加は、貧血の発症の中心的な寄与因子であると考えられている。ヘプシジン低下薬物を用いた処置は、全身鉄貯蔵からの鉄利用可能性を増加させることおよびヘモグロビンを増加させることが実証されている(参照によって本明細書に組み込まれる、Sheetz et al, Br J Clin Pharmacol. 2019;85:935-948)。ヘプシジンを下方調節することにより、抗ヘモジュベリン抗体(抗HJV Ab)は、向上された赤血球生成のために利用可能な鉄を作るのでCKD患者における貧血の処置において有益な効果を有するという仮説が立てられる。

【0008】

よって、一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、ヘプシジンレベルまたは活性を減少させるように腎臓疾患と関連する貧血を有する対象を処置するために有用である。一部の実施形態では、対象は、胃腸系からの(すなわち、食事からの)鉄摂取における向上を経験してもよい。一部の実施形態では、対象は、鉄レベルの、部分的なまたは完

全な、回復を経験してもよい。

【0009】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、低いTSATレベル（例えば、20%未満、30%未満、40%未満、もしくは50%未満）および／または低いフェリチンレベル（例えば、 $\leq 50 \text{ ng/mL}$ 、 $\leq 100 \text{ ng/mL}$ 、もしくは $\leq 300 \text{ ng/mL}$ のフェリチン）を有する対象を処置するために有用である。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、低いヘモグロビンレベル（例えば、 11 g/dL 、 10 g/dL 、または 9 g/dL 未満のHbレベル）を呈する対象を処置するために有用である。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、正常なヘプシジンレベルから相対的に高いヘプシジンレベルまでを呈する対象を処置するために有用である。一部の実施形態では、対象は、 1.73 m^2 当たり 15 mL/分 から 60 を少しだけ下回る（例えば、 59 ） mL/分 までの範囲内の糸球体濾過量を有する、慢性であってもよい、腎臓障害をさらに呈する。

10

【0010】

一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは抗ヘモジュベリン抗体である。一部の実施形態では、抗ヘモジュベリン抗体は、RGMaおよびRGMbと比べてRGMcに優先的に結合する。一部の実施形態では、抗ヘモジュベリン抗体は、 100 nM 未満の平衡解離定数（ K_D ）でRGMcに結合する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、表1中の抗HJV抗体である。

【0011】

一部の実施形態では、抗ヘモジュベリン抗体は、（a）配列番号1のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号2のアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を含むCDR3を含む重鎖可変領域；ならびに／または（b）配列番号17のアミノ酸配列を含むCDR1、配列番号5のアミノ酸配列を含むCDR2、および配列番号27のアミノ酸配列を含むCDR3を含む軽鎖可変領域を含む。例示的な実施形態では、抗体は、配列番号1のHC CDR1、配列番号2のHC CDR2、配列番号3のHC CDR3；配列番号17のLC CDR1、配列番号5のLC CDR2、および配列番号27のLC CDR3を含む。一部の実施形態では、抗ヘモジュベリン抗体はhHA-008である。一部の実施形態では、抗ヘモジュベリン抗体はhHA-008-QLである。

20

【0012】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号38のアミノ酸配列を含むVH、および配列番号39のアミノ酸配列を含むVLを含む。抗体は、全長IgG、Fab断片、F(ab')断片、F(ab')₂断片、scFv、およびFvからなる群から選択されてもよい。一部の実施形態では、抗体は、アイソタイプIgG1、IgG2、IgG3、またはIgG4の重鎖定常領域を含む全長IgGである。

30

【0013】

よって、一部の実施形態では、配列番号38のアミノ酸配列を含むVH、および配列番号39のアミノ酸配列を含むVLを含む抗ヘモジュベリン抗体を投与することにより、慢性腎臓疾患と関連する貧血を有する対象を処置する方法が提供される。

【0014】

一部の実施形態では、抗体は、配列番号61のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号62のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。他の実施形態では、抗体は、配列番号63のアミノ酸配列を含む重鎖、および配列番号62のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

40

【0015】

一部の実施形態では、抗ヘモジュベリン抗体は、それを必要とする対象に対象 1 kg 当たり $0.1 \sim 0.8 \text{ mg}$ の量で投与される。一部の実施形態では、抗体は、約 $7 \text{ mg} \sim 56 \text{ mg}$ 、例えば 56 mg の用量で投与される。これらの用量のいずれも、月毎または2ヶ月毎に投与されてもよい。

【0016】

一部の実施形態では、対象は、高いヘプシジンレベルを有するとして処置に先立って同

50

定される。一部の実施形態では、対象は、機能性鉄欠乏症を有するとして同定される。一部の実施形態では、対象は、炎症および／または鉄制限性赤血球生成 (iron-restricted erythropoiesis) を呈するとして同定される。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、対象は栄養性鉄欠乏症を有する。一部の実施形態では、対象は栄養性鉄欠乏症を有しない。

【0017】

一部の実施形態では、対象は、 $100\mu\text{g}/\text{L}$ ($100\text{ng}/\text{mL}$) を上回る血清フェリチンレベルを有する。他の実施形態では、対象は、 $100\mu\text{g}/\text{L}$ より低い血清フェリチンレベルを有する。一部の実施形態では、対象は、 $26\text{pg}/\text{細胞未満}$ の網状赤血球ヘモグロビン含有量を有する。一部の実施形態では、対象は、 50% 、 30% 、または 25% 未満のトランスフェリン飽和度レベルを有する。一部の実施形態では、対象は、乾燥重量 1g 当たり $2000\mu\text{g}$ より高い肝臓鉄レベルを有する。一部の実施形態では、対象は、 $50\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の範囲内の血清鉄レベルを有する。一部の実施形態では、対象は、 $400\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満の範囲内の総鉄結合能力を有する。一部の実施形態では、対象は、 $55\text{ng}/\text{mL}$ より高い範囲内のヘプシジンレベルを有する。一部の実施形態では、対象は、 $1.8\text{pg}/\text{mL}$ より高いIL-6レベルを有する。一部の実施形態では、対象は、 $2\text{mg}/\text{dL}$ より高い血清クレアチニン値を有する。

10

【0018】

一部の実施形態では、対象は、正常ヘモグロビンレベルを $1.5\sim 2.0\text{g}/\text{dL}$ または $2.0\sim 4.0\text{g}/\text{dL}$ またはより大きく下回る範囲内のヘモグロビンレベルを有するとして同定されている。一部の実施形態では、対象は、 $10\text{g}/\text{dL}$ よりも低い血清ヘモグロビンレベルを示す。一部の実施形態では、対象は、 $8\text{g}/\text{dL}$ よりも低い血清ヘモグロビンレベルを示す。一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニストの投与は、ヘモグロビンレベルをベースラインから少なくとも $1\text{g}/\text{dL}$ 増加させる。

20

【0019】

一部の実施形態では、対象を処置する方法は、対象に1つまたはそれ以上の追加の治療剤、例えば増殖分化因子 (GDF) トラップ、赤血球生成刺激剤 (ESA)、経口鉄、静脈内鉄 (IV鉄)、低酸素誘導因子プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤 (HIF-PHI)、または赤血球輸血を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、GDFトラップ、例えばソタテルセプトまたはラスパテルセプトが投与される。一部の実施形態では、ESA、例えばエリスロポエチン (EPO) が投与される。一部の実施形態では、追加の治療剤は経口鉄である。特定の実施形態では、追加の治療剤は、週2回、約 30mg の用量の経口鉄である。一部の実施形態では、追加の治療剤はHIF-PHIである。

30

【0020】

一部の実施形態では、ヘプシジンレベルまたは活性を減少させる本明細書で提供される方法は、鉄レベルの回復を促すために経口鉄療法と組み合わせられてもよい。そのため、一部の実施形態では、本明細書で提供されるそのような方法は、経口鉄に対する不耐性または経口鉄に対する不十分な応答を経験している貧血対象を処置するために有用である。

【0021】

よって、開示されるヘモジュベリンアンタゴニストのいずれかならびに増殖分化因子 (GDF) トラップ、赤血球生成刺激剤 (ESA)、経口鉄、IV鉄 [例えばMonoFerric (登録商標)]、低酸素誘導因子プロリルヒドロキシラーゼ阻害剤 (HIF-PHI)、および赤血球輸血のうちの1つまたはそれ以上を含む併用療法が提供される。

40

【0022】

一部の実施形態では、開示される抗ヘモジュベリン抗体のいずれかの投与は、処置されていない対象と比べて少なくとも2、4、6、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または $20\text{g}/\text{dL}$ より大きい対象におけるヘモグロビンレベルにおける増加をもたらすか、または提供する。一部の実施形態では、投与は、約 $17\text{g}/\text{dL}$ の対象におけるヘモグロビンレベルにおける増加をもたらす。投与は、処置されていない対象と比べて少なくとも0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.

50

7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、または1.0 pg より大きい対象における網状赤血球ヘモグロビン (Ret-HGB) レベルにおける増加をもたらしてもよい。一部の実施形態では、投与は、処置されていない対象と比べて、約25、27.5、30、32.5、35、38.5、40、または45 $\mu\text{mol/L}$ の、対象における血清鉄レベルにおける増加をもたらす。投与は、処置されていない対象と比べて、約1、2、2.5、3、4、5、6、7、7.5、8、9、または 10×10^5 細胞/ μL の、対象における赤血球 (RBC) カウントにおける増加をもたらしてもよい。投与は、処置されていない対象と比べて、約90、100、100、120または 125×10^9 細胞/ L の、対象における網状赤血球 (Ret) カウントにおける減少をもたらしてもよい。

10

【0023】

開示される方法は、ヘモジュベリンアンタゴニスト (例えば、抗ヘモジュベリン抗体) の皮下、静脈内、または筋肉内投与のために特に有用であり得る。よって、開示される方法は、皮下、静脈内、または筋肉内注射によるアンタゴニストの投与の工程を含んでもよい。例示的な実施形態では、投与する工程は皮下注射によるものである。一部の実施形態では、皮下注射は自己投与として行われる。

【0024】

前述のおよび他の態様、実施、作用、機能性、特徴、および本教示の実施形態は、添付の図面と併せて、以下の説明からより完全に理解され得る。

【0025】

本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を構成する添付の図面は、ある特定の実施形態を示し、記載した説明と共に、本明細書に開示される組成物および方法のある特定の態様の非限定的な例を提供する。

20

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】図1A~1Gは、抗HJV抗体の生成および特徴付けを示すグラフである。図1Aは、抗ヘモジュベリン抗体の生成、ヒト化、および親和性成熟の概略的なプロセスを示す。図1B~1Gは、抗体HA、hHA-004、hHA-008、hHA-009およびhHA-011のBIACore分析によるセンサーグラムを示す。

【図2】図2A~2Cは、抗HJV抗体のためのBMPレポーター遺伝子アッセイを示すグラフである。図2Aは、HJV BMPレポーターアッセイの一般的原理を示す。図2Bは、RGMc BMPシグナル伝達の阻害における抗HJV抗体の効果を示す。図2Cは、RGMa BMPシグナル伝達の阻害における抗HJV抗体の効果を示す。

30

【図3】図3は、抗HJV抗体のHEK293細胞に対する非特異的結合を示すグラフである。バーは左から右に各群において $100 \mu\text{g/mL}$ 、 $10 \mu\text{g/mL}$ 、および $1 \mu\text{g/mL}$ 。

【図4】図4A~4Cは、hHA-008およびhHA-008-QLの構造および設計を示す概略図である。図4Aは、hHA-008の構造を示す。図4Bは、hHA-008-QLの構造を示す。図4Cは、hHA-008とhHA-008-QLとの間の抗体構造における比較を示す。

40

【図5】図5A~5Bは、hHA-008またはhHA-008-QLを負荷された末梢血単核細胞 (PBMC) のCD4+ T細胞応答を示すグラフである。

【図6】図6A~6Cは、ラットにおけるhHA-008のPK/PD分析を示すグラフである。図6Aは、処置後4~8日の間に起こったTSAT%により測定されたhHA-008の最大効果を示す。図6Bは、hHA-008は、雌カニクイザルにおける注射の約1~4日後にTSAT%により測定された場合の最大効果に達したことを示す。図6Cは、hHA-008は、雄カニクイザルにおける注射の約1~4日後にTSAT%により測定された場合の最大効果に達したが、雄のうちの1匹はhHA-008処置に応答しなかったことを示す。

【図7】図7A~7Fは、6 mpkの単回IV用量を用いたカニクイザルにおけるPK/

50

P D 相関を示す。図 7 A は、最大 T S A T % 増加は注射の 1 ~ 4 日後に起こり ($T_{max} = 1 \sim 4$ 日)、試験された動物のうちの 1 匹は 3 4 日目の辺りで T S A T の劇的な低下を有したことを示す。図 7 B は、血漿ヘプシジン-25 濃度は h H A - 0 0 8 注射後に経時的に変化することを示す。図 7 C は、血漿 h H A - 0 0 8 濃度は h H A - 0 0 8 注射後に経時的に変化することを示す。図 7 D ~ 7 F は、h H A - 0 0 8 は、T S A T % および血漿ヘプシジン-25 濃度に対する P K (血漿抗体濃度) の堅牢な P K / P D 相関を有したことを示す。各試験されたカニクイザルの結果を図 7 D (カニクイザル 1)、図 7 E (カニクイザル 2)、および図 7 F (カニクイザル 3) に示す。

【図 8】図 8 A ~ 8 C は、h H A - 0 0 8 抗体は、用量依存的な方式で T S A T % をモジュレートすることを示す。図 8 A は、動物が 0 (媒体対照) または 0.6 m p k の h H A - 0 0 8 を用いて処置された後の T S A T % および h H A 0 0 8 濃度を示す。図 8 B は、動物が 0 (媒体対照) または 3 m p k の h H A - 0 0 8 を用いて処置された後の T S A T % および h H A - 0 0 8 濃度を示す。図 8 C は、動物が 0 (媒体対照) または 6 0 m p k の h H A - 0 0 8 を用いて処置された後の T S A T % および h H A - 0 0 8 濃度を示す。

【図 9】図 9 A ~ 9 C は、h H A - 0 0 8 と h H A - 0 0 8 - Q L との間の P K / P D の比較を示すグラフである。図 9 A は、h H A - 0 0 8 または h H A - 0 0 8 - Q L の処置後のカニクイザルにおける経時的な T S A T % 変化を示す。図 9 A は、h H A - 0 0 8 または h H A - 0 0 8 - Q L の処置後のカニクイザルにおける経時的な T S A T % 変化を示す。図 9 B は、h H A - 0 0 8 または h H A - 0 0 8 - Q L の処置後のカニクイザルにおける経時的な抗体の血漿濃度を示す。図 9 C は、h H A - 0 0 8 および h H A - 0 0 8 - Q L の血漿濃度の低下の時間経過を示す。

【図 10】図 10 A ~ 10 D は、p H 6.0 または 7.4 における h H A - 0 0 8 および h H A - 0 0 8 - Q L の F c R n の結合を示すグラフである。図 10 A ~ 10 B は、p H 6.0 における h H A - 0 0 8 および h H A - 0 0 8 - Q L の F c R n の結合を示す。図 10 C ~ 10 D は、p H 7.4 における h H A - 0 0 8 および h H A - 0 0 8 - Q L の F c R n の結合を示す。X 軸：時間。Y 軸：応答。

【図 11】図 11 は、ある特定の高ヘプシジン障害特有の骨髄増殖サイクルを示す。

【図 12】図 12 は、ヘプシジン刺激経路およびヘプシジンによる鉄ホメオスタシスの生理学的制御を示す。

【図 13】図 13 は、I L - 6 は、カニクイザルにおいてヘプシジン発現を誘導し、h H A - 0 0 8 処置は、用量依存的な方式で炎症誘導 (I L 6) ヘプシジン-25 増加を予防することを示すグラフである。

【図 14】図 14 は、h H A - 0 0 8 は、3 7 2 0 - R G - 0 5 0 上のアミノ酸 1 7 0 ~ 1 8 3 [S S P M A L G A N A T A T R (配列番号 1 2 1)] と相互作用することを示す。相互作用は、3 7 2 0 - R G - 0 5 0 上のアミノ酸 1 7 0、1 7 1、1 8 0、1 8 2、1 8 3 において起こる。

【図 15】図 15 A ~ 15 J は、3 7 2 0 - R G - 0 5 0 および h H A - 0 0 8 の相互作用を示す。3 7 2 0 - R G - 0 5 0 P D B 構造は、S w i s s M o d e l ソフトウェアを使用して相同性により生成された。3 7 2 0 - R G - 0 5 0 アミノ酸 1 7 0 ~ 1 8 3 [S S P M A L G A N A T A T R (配列番号 1 2 1)] を図 15 A、15 B、15 C、15 D、15 E に示す：前面図 (図 15 A)；背面図 (図 15 B)、側面図 1 (図 15 C)、側面図 2 (図 15 D) および上面図 (図 15 E) のリボン／表面表現。図 15 F、図 15 G、図 15 H、図 15 I、図 15 J：前面図 (図 15 F)；背面図 (図 15 G)、側面図 1 (図 15 H)、側面図 2 (図 15 I) および上面図 (図 15 J) のリボン表現。

【図 16】図 16 は、h H A - 0 0 8 - Q L は 3 7 2 0 - R G - 0 5 0 のアミノ酸 1 6 9 ~ 1 8 2 [T S S P M A L G A N A T A T (配列番号 1 2 2)] および 2 8 9 ~ 3 0 0 [S Q R L S R S E R N R R (配列番号 1 2 7)] と相互作用することを示す。相互作用は、3 7 2 0 - R G - 0 5 0 上のアミノ酸 1 6 9、1 7 1、1 8 0、1 8 2；2 8 9、2 9 3、2 9 4、2 9 5、2 9 7、3 0 0 において起こる。

【図 17】図 17 A ~ 17 J は、相互作用 3 7 2 0 - R G - 0 5 0 / h H A - 0 0 8 - Q

Lを示す。3720-RG-050 PDB構造は、Swiss Modelソフトウェアを使用して相同性により生成された。3720-RG-050アミノ酸169～182 [TSSPMALGANATAT (配列番号122)] および289～291 (SQR) を図17A、17B、17C、17D、17Eに示す：前面図 (図17A)；背面図 (図17B)、側面図1 (図17C)、側面図2 (図17D) および上面図 (図17E) のリボン／表面表現。図17F、17G、17H、17I、17J：前面図 (図17F)；背面図 (図17G)、側面図1 (図17H)、側面図2 (図17I) および上面図 (図17J) のリボン表現。

【図18】図18は、hHA-008は、カニクイザルにおいて用量依存的な方式でのIL-6誘導血清鉄抑制の予防において有効であったことを示す。

10

【図19】図19は、PD応答 (例えば、ヘプシジン-25濃度およびTSAT%) における低下は、スプラグドローラットへのhHA-008の皮下投与後のhHA-008血清濃度の減少と合致したことを示す (図19)。

【図20】図20A～20Dは、hHA-008の皮下投与後のカニクイザルにおけるPK/PD分析を示す。図20Aは、血清濃度-時間プロファイルは投与の4日後にSC注射とIV注射との間で区別不可能となったことを示す。図20B～20Dは、ベースラインレベルへの血清鉄の復帰は、皮下注射または静脈内注射のいずれかによるhHA-008の0.3mpk、0.6mpkおよび1mpkの注射後のhHA-008血清濃度における低下と合致したことを示す。

【図21】図21Aおよび図21Bは、慢性腎臓疾患 (CKD) における機能性鉄欠乏症を示す。図21Aは、CKDの文脈における機能性鉄欠乏症を描写する。図21Bは、貧血に繋がるCKDおよび炎症の経路を示す。

20

【図22】図22は、ヘプシジン刺激経路およびヘプシジンによる鉄ホメオスタシスの生理学的調節を描写する。

【図23】図23A～23Gは、機能性鉄欠乏症 (FID) におけるヘプシジンの役割およびヘプシジンアンタゴニストによりヘプシジンレベルを調節する例を示す。図23Aは機能性鉄欠乏症の機序を描写する。図23Bは、機能性鉄欠乏症は、炎症性貧血および慢性腎臓疾患 (CKD) を含む慢性疾患の一般的な特色であることを示す。図23Cは、機能性鉄欠乏症は高い鉄レベルおよび高いヘプシジンレベルと関連することを示す。図23Dは、鉄制限疾患の処置のためにヘプシジンアンタゴニストを使用することによりヘプシジンレベルを正常まで減少させる概略的なイラストである。図23Eは、HJV誘導性BMPシグナル伝達経路を阻害してヘプシジンを正常レベルまで減少させる1つの例としての抗HJV抗体の使用を描写する。図23Fは、マトリプターゼ-2は、膜結合型HJVを切断することによりヘプシジンに負に調節することを示す。図23Gは、ヘプシジンレベルの調節のための可能なヘプシジンアンタゴニストの例を描写する。

30

【図24】図24は、単回の6mg/kgまたは30mg/kg用量としての雄および雌ラットへの皮下 (SC) hHA-008投与後の血清Fe濃度を示す。

【図25】図25は、6mg/kgまたは30mg/kgのいずれかをラットに静脈内 (IV) または皮下 (SC) 用量として与えた後に測定された血清Feを示す。

【図26】図26は、0.3、0.6、1.0、および6.0mg/kgの用量レベルでのカニクイザルへのIVおよびSC投与後のhHA-008薬物動態を示す。

40

【図27】図27A～27Dは、0.3、0.6、1.0、および6.0mg/kgの用量レベルでのIVおよびSC hHA-008投与後の血清ヘプシジン-25濃度を示す。

【図28】図28は、0.3、0.6、1.0、および6.0mg/kgの用量レベルでのカニクイザルへのIVおよびSC投与後のhHA-008薬物動態を示す。

【図29】図29A～29Dは、0.3、0.6、1.0、および6.0mg/kgの用量レベルでのIVおよびSC hHA-008投与後の血清Fe濃度を示す。

【図30】図30A～30Dは、0.3、0.6、1.0、および6.0mg/kgの用量レベルでのIVおよびSC hHA-008投与後のトランスフェリン飽和度% (TSAT%) を示す。

50

【図 3 1】図 3 1 は、C K D の貧血のラットモデルにおいてリード抗ヘモジュベリン抗体（抗 H J V A b）を用いた処置の効果を評価するためのインビボ（i n v i v o）研究の設計を示す概略図である。

【図 3 2】図 3 2 は、エンブティー媒体の投与後の、C K D ラットモデルにおけるアデニン食誘導性腎臓傷害および貧血の代謝効果を示す。

【図 3 3】図 3 3 は、抗 H J V A b 投与後のラットモデルの血清中の H A M P（ヘプシジン遺伝子） m R N A 発現、ヘプシジン-25 および鉄のレベルにおける変動を示す線プロットのシリーズである。この図は、抗 H J V A b は、処置の経過にかけて C K D ラットにおいてヘプシジンを減少させ、血清鉄レベルを増加させたことを示す。

【図 3 4】図 3 4 は、処置の経過にかけての網状赤血球ヘモグロビン、平均血球ヘモグロビン（M C H）、ヘモグロビン（H G B）、網状赤血球カウント、赤血球（R B C）カウント、および平均血球容量（M C V）に対する抗 H J V A b の効果を示す線プロットのシリーズである。

【発明を実施するための形態】

【0027】

一部の態様によれば、本開示は、ヘプシジン機能の阻害および／またはヘプシジン発現の減少のために有効な有効量のヘモジュベリンアンタゴニストを投与する方法を提供する。一部の実施形態では、これらの方法はまた、 1.73 m^2 当たり 90 mL / 分未満の糸球体濾過量（G F R）のレベルを有するとして同定される対象における貧血の処置のために特に有用である。一部の実施形態では、これらの方法は、腎臓疾患（例えば C K D）および／または1つもしくはそれ以上のその症状もしくは合併症の貧血の処置のために特に有用である。よって、一部の実施形態では、これらの方法は、腎臓疾患を有する対象を処置するために使用されてもよく、疾患は慢性であるかまたは慢性ではない。よって、関連する態様において、本開示は、慢性腎臓疾患と関連し得る貧血を処置するための組成物および方法を提供する。

【0028】

C K D の頻繁な合併症は、損傷した腎臓による不十分なエリスロポエチン（E P O）産生により引き起こされる貧血である。E P O 産生が減少するにつれて、骨髓は R B C カウントを減少させることにより応答する。貧血に繋がる C K D 患者における他の要因は、鉄欠乏症、血液喪失、および短縮された赤血球（R B C）生存である。一部の実施形態では、重症 C K D 患者を貧血性または非貧血性としてクラス分類するために以下の基準が一般的に適用される：非貧血性〔女性／男性において $\geq 12 / \geq 13\text{ g} / \text{dL}$ のヘモグロビン（H b）〕；貧血グレード 1（女性／男性において $10 \sim 12 / 13\text{ g} / \text{dL}$ の H b）；グレード 2（ $8 \sim 10\text{ g} / \text{dL}$ の H b）；およびグレード 3+（ $< 8\text{ g} / \text{dL}$ の H b）。参照によって本明細書に組み込まれる、Toft et al., J Nephrol. 2020 Feb; 33(1): 147-156 を参照。

【0029】

C K D と関連する貧血の病因は多因子性であり、以下の原因のいずれか1つから生じる：E P O の欠乏、鉄吸収不全（機能性鉄欠乏症）、貯蔵された鉄を利用できないこと、または短縮された赤血球生存。C K D と関連する貧血を患う対象は、内因性 E P O レベルの減少および／または機能性鉄欠乏症を典型的には示す。低いトランスフェリン飽和度（T S A T）レベルで現れる、機能性鉄欠乏症は多くの場合に E P O 耐性に繋がる。これらの対象はまた、ヘプシジンレベルの減少を典型的には示す。ヘプシジン（-25）は、腎臓を通じて血液から濾過される 25 アミノ酸のタンパク質である。

【0030】

透析を処方されない C K D 患者は典型的には保存的に管理される。C K D と関連する貧血の処置における現行の標準治療は、赤血球生成刺激剤（E S A）、鉄補充、および R B C 輸血を含む。E S A は、有効であり、少しの有害な副作用しか一般に示さない。E S A の使用は、患者の大部分において標的 H b レベルを維持し、輸血の必要性を減少させる。F D A 承認済みの E S A は、組換え糖タンパク質、例えばエポエチンアルファ（E p o g

en／Procrit）、ダルベポエチンアルファ（Aranesp）、メトキシポリエチレングリコール-エポエチンベータ（Mircera）、エポエチンアルファ-epb x（Retacrit）；およびEpogen／Procritのバイオシミラーを含む。ESAは典型的には静脈内に投与されるが；皮下に投与されることもある。鉄補充は、静脈内（IV）鉄または経口鉄の形態であり得る。一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、赤血球生成刺激剤（ESA）、鉄補充、および／またはRBC輸血と組み合わせたヘプシジンアンタゴニスト（例えば、ヘモジュベリンアンタゴニスト）の使用を伴う。

【0031】

一部の実施形態では、透析を処方されていないCKD患者は、多くの場合に、頻繁に来院する習慣はない。一部の実施形態では、ESAは多くの場合に静脈内に投与されるので、非透析依存性であるCKD（CKD-NDD）を有する患者のためのESAの処方、患者はESAを与えられるために頻繁に来院しなければならないという点において重大な負担を多くの場合に示す。さらには、患者は、ESAの皮下投与の間に疼痛を経験することを報告している。追加的に、ESAの安全性についての最近の懸念、特に、より高い心臓血管リスク、がんの進行および死亡率の増加は、世界中でESAの使用を減少させている。また、HIF-PHI薬物と同様に、ESAの大きな有効性の懸念は、有害な心臓血管アウトカムに繋がり得る、血清中のヘモグロビンレベルの過剰矯正である。

【0032】

透析を処方するための医師の決定に影響を及ぼすいくつかの生理学的因子および診断基準がある。例示的な生理学的因子は、GFR（および次いでCKDのステージ）、ACR、カルシウムレベル、ならびにBMIを含む。15ml／分を上回るGFR値を有する患者は透析のための候補ではない。対照的に、15ml／分を下回るGFR値を有する患者のために、透析は推奨される。5または6を下回るGFRレベルを有する患者は直ちに透析を受けなければならない。参照によって本明細書に組み込まれる、Tattersal et al., Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 2082-2086を参照。GFRが15を上回る場合、他のマーカー、例えばACR、血清カルシウムレベル、BMI、ならびに尿毒症性症状、例えば吐き気、食欲不振、不眠、および疲労の存在が、透析を推奨するための決定において考慮される。ACRが300を下回る場合に透析は推奨され得ない。反対に、透析は、尿毒症性症状、例えば吐き気および食欲不振を示す患者において典型的には推奨される。参照によって本明細書に組み込まれる、Wang et al., Renal Failure 2021 43(31): 216-222を参照。

【0033】

追加の非生理学的因子が、透析を推奨するための医師の決定に影響を及ぼす。予後、予期される生活の質（透析ありまたはなし）、処置負担（透析が行われる場合）、家族員によるサポート（入院または外来施設との移動における援助を含む）、および患者選好性の全てが、決定において役割を果たす。透析に対する決定は、医師と患者との間で共同して、両者の選好性ならびにこれらの因子および上記の生理学的因子の最良の評価に照らして、通常は為される。参照によって本明細書に組み込まれる、Murtagh et al., Nephrol Dial Transplant (2007) 22: 1955-1962を参照。

【0034】

2つのタイプの透析：血液透析および腹膜透析がある。腹膜透析において、クレンジング液がチューブ（カテーテル）を通じて腹部の中に流される。腹部の内壁（腹膜）はフィルターとして作用し、血液から廃棄物を除去する。設定された時間的期間後に、濾過された廃棄物を含む流体は腹部の外に流され、廃棄される。腹膜透析は、外来施設において、さもなければ家庭において有資格の専門家により施され得る。血液透析において、血液が身体から除去され、人工腎臓機械を通じて濾過され、次に身体に戻される。血液透析は病院において典型的には行われる。CKDの貧血を患う透析を受けているCKD患者は、高用量のIV EPOおよびIV鉄補充を典型的には与えられる。

【0035】

10

20

30

40

50

一般に、透析を受けていない貧血性CKD患者の約15パーセントは、経口鉄補充を用いて処置される。（この鉄補充処置は、透析が指示された場合に医師により停止されてもよい。）経口鉄は、家庭または外来施設において投与されてもよい。外来施設には静脈内抗体デリバリーのための備えが多くの場合にないので、これらの患者のために、IV処置（例えば、静脈内抗体）による処置は負担になる。

【0036】

本開示は、ヘプシジンアンタゴニスト、例えばヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗ヘモジュベリン抗体）を用いて腎臓疾患の貧血を処置する方法を提供する。本開示は、実証された安全性プロファイルを有する抗ヘモジュベリン抗体を提供する。例えば、一部の実施形態では、対象への開示される抗体のいずれかの投与を伴い、および対象の血清においてヘモグロビンレベルの過剰矯正を引き起こさない方法が提供される。一部の実施形態では、これらの抗体は、皮下デリバリーのために製剤化されてもよい。さらに、一部の実施形態では、本開示は、CKDの貧血を処置するための抗ヘモジュベリン抗体の皮下デリバリー方法を対象とする。本開示は、CKDの貧血を処置するための家庭または外来施設または診療所などにおけるヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗ヘモジュベリン抗体）の皮下デリバリー方法をさらに対象とする。皮下投与が家庭において行われ得るので、ヘモジュベリンアンタゴニストの皮下投与の本開示の方法は、透析を受けていないCKD患者のために特に好適であり得る。

【0037】

一部の実施形態では、本開示の方法は、透析を受けていない対象、例えば透析を受けていないCKD患者のために特に好適であり得る。これらの方法は、CKD-NDD患者のために好適であり得る。これらの方法は、透析を受けているCKD患者のために好適であり得る。これらの方法は、透析を受けていない、および経口鉄補充を用いる処置のための候補である貧血性CKD患者の集団のために特に好適であり得る。

【0038】

本開示の方法は、経口鉄に対する応答を欠いている（非応答性）（または経口鉄に対して難治性のCKDを有する）として同定される透析を受けていないCKD患者において貧血を処置するために特に好適であり得る。本開示の方法は、IV鉄に対して非応答性であるとして同定される透析を受けていないCKD患者において貧血を処置するために特に好適であり得る。これらの方法は、腎摘除術（腎臓除去）を受けていないCKD患者において貧血を処置するために特に好適であり得る。これらの方法は、IV鉄のための候補ではないCKD患者（20%未満のTSATおよび20ng/mL未満の血清鉄レベルを有する）において貧血を処置するために特に好適であり得る。

【0039】

これらの方法は、i) 上昇したヘプシジンレベル、ii) 減少した内因性EPOレベル、iii) 機能性鉄欠乏症、iv) 栄養性鉄欠乏症（食事からの鉄の摂取の欠陥）、および/またはv) 減少したヘモグロビンレベルを有するCKD患者のために特に好適であり得る。CKDにおいて、腎臓が不全を始めるときに、ヘプシジンレベルが上昇し、随伴的な栄養性鉄欠乏症およびEPO耐性が観察される。そのため、本開示は、低い鉄レベルまたは低いTSATレベルを呈する透析を受けていないCKD患者に開示されるヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗ヘモジュベリン抗体）のいずれかを投与する方法を提供する。開示される抗体は、以下のいずれか1つが観察される患者に投与されてもよい：a) 正常（非貧血性）対象よりも上昇したヘプシジンレベル；b) 栄養性鉄欠乏症（100ng/mL未満の血清鉄）；またはc) EPO耐性。

【0040】

一部の実施形態では、開示される方法は、15mL/分を上回るGFRを呈するCKD患者における貧血の処置を対象とする。一部の実施形態では、開示される方法は、15mL/分を上回るが90mL/分を下回るGFRを呈するCKD患者における貧血の処置を対象とする。

【0041】

10

20

30

40

50

開示される方法の一部の実施形態において、ヘモジュベリンアンタゴニストが投与される対象は、 1.73 m^2 当たり $15\text{ mL}/\text{分}$ から $90\text{ mL}/\text{分}$ 未満までの範囲内の GFR のレベルを有するとして同定される。対象は、 1.73 m^2 当たり $15\text{ mL}/\text{分}$ から $60\text{ mL}/\text{分}$ 未満までの範囲内の GFR のレベルを有するとして同定されてもよい。対象は、 1.73 m^2 当たり $15\text{ mL}/\text{分}$ から $30\text{ mL}/\text{分}$ 未満までの範囲内の GFR のレベルを有してもよい。対象は、 1.73 m^2 当たり $30\text{ mL}/\text{分}$ 未満、 1.73 m^2 当たり $15\text{ mL}/\text{分}$ 未満、または 1.73 m^2 当たり $7\text{ mL}/\text{分}$ 未満の範囲内の GFR のレベルを有してもよい。

【0042】

よって、下記の表 13 において提供されるように、ステージ 1～5 のステージの CKD を患う対象を処置する方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、慢性腎臓疾患は、ステージ 1～4 の範囲内のステージにあるとしてクラス分類される。一部の実施形態では、CKD は、ステージ 2～4 の範囲内のステージにあるとしてクラス分類される。特定の実施形態では、CKD は、ステージ 4 にあるとしてクラス分類される。

【0043】

一部の実施形態では、開示される方法は、アルブミン尿症を呈する CKD 患者における貧血の処置を対象とする。アルブミン尿症（またはタンパク尿）は、尿中のアルブミンの存在を指し、アルブミン対クレアチニン（ACR）比に基づいて決定される。 30 未満の ACR は A1 アルブミン尿症としてカテゴライズされ、 $30\sim300$ の範囲内の ACR は A2 としてカテゴライズされ、 300 を上回る ACR は A3 としてカテゴライズされる。一部の実施形態では、開示される方法は、 300 を下回る ACR を呈する CKD 患者における貧血の処置を対象とする。一部の実施形態では、開示される方法は、 $30\sim300$ の ACR を呈する CKD 患者における貧血の処置を対象とする。

【0044】

一部の実施形態では、開示される方法は、内因性 EPO のレベルの減少を呈する CKD 患者における貧血の処置を対象とする。一部の実施形態では、開示される方法は、機能性鉄欠乏症、または栄養性鉄欠乏症を呈する CKD 患者における貧血の処置を対象とする。一部の実施形態では、開示される方法は、短縮された赤血球生存を呈する CKD 患者における貧血の処置を対象とする。CKD と関連する貧血を患う対象は、内因性 EPO レベルの減少および／または機能性鉄欠乏症を典型的には示す。一部の実施形態では、開示される方法は、ヘプシジンレベルの減少を呈する CKD 患者における貧血の処置を対象とする。一部の実施形態では、開示される方法は、経口鉄または IV 鉄 [例えば Mono Ferric（登録商標）] に対する非応答性を呈する CKD 患者における貧血の処置を対象とする。

【0045】

定義される用語の記載を含む、本開示のさらなる態様は、下記において提供される。

【0046】

I. 定義

投与：本明細書で使用される場合、用語「投与すること」または「投与」は、生理学のおよび／または薬理学的に有用である方法で対象に複合体を提供することを意味する（例えば対象において状態を処置する）。

【0047】

慢性疾患の貧血：本明細書で使用される場合、用語「慢性疾患の貧血」（ACD）は、酸素を輸送する血液の能力の欠乏をもたらす能動免疫／炎症応答を誘発する病気または状態の文脈において生じる血液学的障害を指す。慢性状態（例えば、3 ヶ月またはより長く続く）は、マクロファージおよび肝細胞中の鉄貯蔵の正常なまたはさらには増加したレベルにも関わらず、血液中の鉄の低いレベルを生じさせ得る。この文脈において、炎症は、十分な健全な赤血球を産生するための貯蔵された鉄の使用を予防して、貧血に繋がり得る。一部の実施形態では、ACD は、赤血球の欠乏、ヘモグロビンの欠乏、および／または全血液量の欠乏の結果である。一部の実施形態では、ACD は、鉄代謝の変化および身体

10

20

30

40

50

鉄の転換（例えば、マクロファージ隔離を介する）、血球貪食、赤血球生成における減少、ならびに／またはエリスロポエチン刺激に対する応答の減少と関連する。一部の実施形態では、A C Dは、以下：エリスロポエチン（E P O）の産生の不全、E P Oに対する鈍麻した骨髄赤血球応答、鉄制限性の赤血球生成、および炎症と関連する慢性状態と組み合わせたE P O応答性細胞のプールの減少のうちの1つまたはそれ以上と関連するかまたはそれにより特徴付けられるものであってもよい。よって、一部の実施形態では、低い血清鉄レベルは、基礎となる慢性状態または疾患の存在下で観察される場合に対象におけるA C Dの存在の診断的徴候を提供することができる。一部の実施形態では、A C Dは鉄制限性貧血であり、これは、組織マクロファージ中の鉄蓄積の結果として対象において存在し得る機能性鉄欠乏症により特徴付けられ得る。A C Dと関連する状態は、免疫活性化の特色を共有する疾患を含む。A C Dと関連する状態の例は、慢性腎臓疾患および腎疾患（例えば、慢性腎不全）を含むがこれらに限定されない。

10

【0048】

抗体：本明細書で使用される場合、用語「抗体」は、少なくとも1つの免疫グロブリン可変ドメインまたは少なくとも1つの抗原決定基、例えば抗原に特異的に結合するパラトープを含むポリペプチドを指す。一部の実施形態では、抗体は全長抗体である。一部の実施形態では、抗体はキメラ抗体である。一部の実施形態では、抗体はヒト化抗体である。しかしながら、一部の実施形態では、抗体は、F a b断片、F（a b'）2断片、F v断片またはs c F v断片である。一部の実施形態では、抗体はラクダ抗体由来のナノボディまたはサメ抗体由来のナノボディである。一部の実施形態では、抗体は二重特異性抗体である。一部の実施形態では、抗体はヒト生殖系列配列を有するフレームワークを含む。別の実施形態では、抗体は、I g G、I g G 1、I g G 2、I g G 2 A、I g G 2 B、I g G 2 C、I g G 3、I g G 4、I g A 1、I g A 2、I g D、I g M、およびI g E定常ドメインからなる群から選択される重鎖定常ドメインを含む。一部の実施形態では、抗体は重（H）鎖可変領域（本明細書ではV_Hと略す）、および／または軽（L）鎖可変領域（本明細書ではV_Lと略す）を含む。一部の実施形態では、抗体は、定常ドメイン、例えばF c領域を含む。免疫グロブリン定常ドメインは、重または軽鎖定常ドメインを指す。ヒトI g G重鎖および軽鎖定常ドメインアミノ酸配列およびそれらの機能的バリエーションが公知である。重鎖に関して、一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体の重鎖は、アルファ（α）、デルタ（Δ）、イプシロン（ε）、ガンマ（γ）、またはミュー（μ）重鎖であり得る。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体の重鎖は、ヒトアルファ（α）、デルタ（Δ）、イプシロン（ε）、ガンマ（γ）、またはミュー（μ）重鎖を含み得る。特定の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、ヒトガンマ1 C H 1、C H 2、および／またはC H 3ドメインを含む。一部の実施形態では、V_Hドメインのアミノ酸配列は、ヒトガンマ（γ）重鎖定常領域のアミノ酸配列、例えば当技術分野で公知のいずれかを含む。ヒト定常領域配列の非限定的な例は、当技術分野で記載されており、例えば、米国特許第5693780号および上記のKabat E A et al., (1991)を参照されたい。一部の実施形態では、V_Hドメインは、本明細書に提供される可変鎖定常領域のいずれかと少なくとも70%、75%、80%、85%、90%、95%、98%、または少なくとも99%同一であるアミノ酸配列を含む。一部の実施形態では、抗体は修飾され、例えばグリコシル化、リン酸化、SUMO化、および／またはメチル化により修飾される。一部の実施形態では、抗体は、1つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子にコンジュゲートされるグリコシル化抗体である。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子は、N-グリコシル化、O-グリコシル化、C-グリコシル化、グリピエーション（GP Iアンカー結合）、および／またはホスホグリコシル化により抗体にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子は、単糖、二糖、オリゴ糖、またはグリカンである。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子は、分岐オリゴ糖または分岐グリカンである。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子は、マンノース単位、グルコース単位、N-アセチルグルコサミン単位、またはリン脂質単位を含む。一部の実

20

30

40

50

施形態では、抗体は、リンカーポリペプチドまたは免疫グロブリン定常ドメインに連結した本開示の1つまたはそれ以上の抗原結合断片を含むポリペプチドを含むコンストラクトである。リンカーポリペプチドは、ペプチド結合によって接合された2つまたはそれ以上のアミノ酸残基を含み、1つまたはそれ以上の抗原結合部分を連結するために使用される。リンカーポリペプチドの例が報告されている[例えば、Holliger, P., et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak, R. J., et al. (1994) Structure 2:1121-1123参照]。さらに、抗体は、1つまたはそれ以上の他のタンパク質もしくはペプチドとの抗体もしくは抗体部分の共有または非共有結合によって形成された大きな免疫接着分子の一部であってもよい。そのような免疫接着分子の例としては、四量体 s c F v 分子を作成するストレプトアビジンコア領域の使用 [Kipriyanov, S. M., et al. (1995) Human Antibodies and Hybridomas 6:93-101] および二価およびバイオチン化 s c F v 分子を作成するシステイン残基、マーカーペプチドおよび C 末端ポリヒスチジンタグの使用 [Kipriyanov, S. M., et al. (1994) Mol. Immunol. 31:1047-1058] が挙げられる。

10

20

30

【0049】

親和性成熟抗体：「親和性成熟抗体」は、本明細書で使用され、1つまたはそれ以上の C D R に1つまたはそれ以上の変更を有する抗体を指し、それは変更（複数可）を持たない親抗体と比較して、標的抗原への抗体の親和性（すなわち、K D、k d または k a）の改善をもたらす。例示的な親和性成熟抗体は、標的抗原へのナノモルまたはピコモルさえもの親和性を有するであろう。バイオディスプレイを使用して調製されたコンビナトリー抗体ライブラリーのスクリーニングを含む、親和性成熟抗体を産生するための様々な手順が当技術分野で公知である。例えば、Marks et al., BioTechnology, 10: 779-783 (1992) は、V H および V L ドメインシャッフリングによる親和性成熟を記載する。C D R および／またはフレームワーク残基のランダム突然変異生成は、Barbas et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 91: 3809-3813 (1994); Schier et al., Gene, 169: 147-155 (1995); Yelton et al., J. Immunol., 155: 1994-2004 (1995); Jackson et al., J. Immunol., 154(7): 3310-3319 (1995); および Hawkins et al., J. Mol. Biol., 226: 889-896 (1992) によって記載される。活性増強アミノ酸残基による、選択的突然変異生成位置および定常または超突然変異位置での選択的突然変異は、米国特許第 6, 914, 128 B 1 号に記載される。

【0050】

およそ：本明細書で使用される場合、用語「およそ」または「約」は、目的の1つまたはそれ以上の値に適用される場合、記載した参照値と類似している値を指す。ある特定の実施形態では、用語「およそ」または「約」は、他に記載されない限り、または他に文脈から明らかでない限り、記載した参照値のいずれの方向でも（より高いかまたは低い）15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1% またはそれ以下内にある値の範囲を指す（そのような数が可能値の100%を超えるであろう場合を除く）。

【0051】

慢性腎臓疾患（CKD）は、3ヶ月より長く患者において存在する腎臓構造または機能の異常により定義される。米国単独で、約560万人の患者が45 mL／分を下回る糸球体濾過量（GFR）を有する。60 mL／分／1.73 m² またはより高い GFR は正常な範囲内である。GFR を概算する標準的な仕方は、血液試料中のクレアチニンレベルのアッセイである。クレアチニンは、食物性タンパク質の消化および筋肉組織の正常な破壊からの廃棄物である。1週間よりも長い持続期間にかけての GFR の実質的な減少は何らかの腎損傷を示唆する。3ヶ月よりも長い GFR の実質的な減少は、CKD として通常診断される。GFR は、mL／分の単位において表される。身体表面積について調整されて、GFR は、mL／分／1.73 m² の単位において表される。概算される GFR（eGFR）は、GFR の通常の評価のために臨床プラクティスガイドラインにより推奨される一方、測定される GFR は、より正確な評価が要求される場合の確認試験として推奨され

40

50

る。

【0052】

CKDは、腎臓構造への損傷からもたらされる腎臓機能に影響する病態の群を含む。医師が患者をCKDを有するとして同定する少なくとも3つのクラスの基準がある。第1はCKDの原因を同定することであり；第2はGFRカテゴリーを割り当てることであり；第3はアルブミン尿症カテゴリーを割り当てることである。CKDの原因の決定は、いずれの腎臓構造が損傷しているのかを同定することに基づき、患者が全身性の状態または局在化された状態のいずれを有するのかを確立するために重要である。CKDの3つの原因がある：i) 糸球体、ii) 尿細管間質およびiii) 血管疾患。糸球体、尿細管間質および血管のカテゴリーへのクラス分類は、腎臓生検またはイメージングからの病理学的－解剖学的所見の分析に基づく。糸球体または細管に影響するネフロン喪失または線維症は、糸球体疾患または尿細管間質疾患のいずれかとしてクラス分類される。最後に、腎臓血管系に対する変化を明らかにする腎臓生検またはイメージングからの所見は、血管疾患としてクラス分類される。

10

【0053】

CKDの5つのステージ：G1、G2、G3、G4およびG5（ステージ1、ステージ2、ステージ3、ステージ4、およびステージ5としても参照される）がある。G3ステージは、サブステージ3aおよび3bにさらに分割され得る。各々のステージに対応するGFR率が、下記の表13において提供される：

20

【0054】

【表1】

表13

CDKステージ	説明	GFR (1.73m ² 当たりのmL／分)
1	正常な腎臓機能であるが疾患の証拠がある	≥ 90
2	腎臓機能の軽度の減少	60－89
3a	腎臓機能の減少	45－59
3b	腎臓機能の減少	30－44
4	腎臓機能の重度の減少	15－29
5	腎臓機能の重度の減少；透析	< 15

30

KDOQI 疾患定義に基づく

【0055】

参照によって本明細書に組み込まれる、National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification, Am. J. Kidney Dis. 2002: 39 (Suppl 1): S1-S266を参照。

40

【0056】

CKD－NDD：透析を処方されないCKD患者は、「非透析依存性」、またはCKD－NDD（もしくはNDD－CKD）であるとしてクラス分類され得る。これらの患者は、透析（または透析的）療法を受けていない。

【0057】

併存症：本明細書で使用される場合、「併存症」は、個体において一次的状态（例えばCKD）と共に起こる（または同時に起こる）1つまたはそれ以上の状態または障害を指す。

【0058】

アルブミン尿症（またはタンパク尿）は、尿中のアルブミンの存在を指す。アルブミン

50

尿症カテゴリーは、アルブミン対クレアチニン（ACR）比に基づいて決定される。30未満のACRはA1アルブミン尿症としてカテゴライズされ、30～300の範囲内のACRはA2としてカテゴライズされ、300を上回るACRはA3としてカテゴライズされる。

【0059】

CDR：本明細書で使用される場合、用語「CDR」は、抗体可変配列内の相補性決定領域を指す。典型的な抗体分子は、通常抗原結合に関与する重鎖可変領域（VH）および軽鎖可変領域（VL）を含む。VHおよびVL領域は、「フレームワーク領域」（「FR」）として公知のより保存されている領域が散在している、「相補性決定領域」（「CDR」）としても公知の超可変領域へとさらに細分類され得る。各VHおよびVLは、典型的には3個のCDRおよび4個のFRから構成され、以下の順でアミノ末端からカルボキシ末端へと配置される：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。フレームワーク領域およびCDRの範囲は、当技術分野で公知の方法を使用して、例えば、その全てが当技術分野で周知であるKabat定義、IMGT定義、Chothia定義、AbM定義、および／または接触定義により、正確に同定され得る。例えば、Kabat, E.A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242; IMGT (登録商標), the international Immunogenetics information system (登録商標) (imgt.org), Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 27:209-212 (1999); Ruiz, M. et al., Nucleic Acids Res., 28:219-221 (2000); Lefranc, M.-P., Nucleic Acids Res., 29:207-209 (2001); Lefranc, M.-P., Nucleic Acids Res., 31:307-310 (2003); Lefranc, M.-P. et al., In Silico Biol., 5, 0006 (2004) [Epub], 5:45-60 (2005); Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 33:D593-597 (2005); Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 37:D1006-1012 (2009); Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 43:D413-422 (2015); Chothia et al., (1989) Nature 342:877; Chothia, C. et al. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917, Al-lazikani et al (1997) J. Molec. Biol. 273:927-948; およびAlmagro, J. Mol. Recognit. 17:132-143 (2004)参照。また、hgmp.mrc.ac.ukおよびbioinf.org.uk/absも参照。本明細書で使用される場合、CDRは当技術分野で公知の任意の方法によって定義されたCDRを指し得る。同じCDRを有する2つの抗体は、2つの抗体が、同じ方法、例えばIMGT定義によって決定される場合、CDRの同じアミノ酸配列を有することを意味する。

【0060】

通常、重鎖および軽鎖のそれぞれの可変領域に3個のCDRがあり、それぞれの可変領域についてCDR1、CDR2およびCDR3と示される。本明細書で使用される場合、用語「CDRセット」は、抗原に結合することができる単一の可変領域に生じる3個のCDRの群を指す。これらのCDRの正確な境界は、異なるシステムによって異なって定義されている。Kabat [Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991))] によって記載されたシステムは、抗体の任意の可変領域に適用可能である明確な残基の番号付システムを提供するだけでなく、3個のCDRを定義する正確な残基の境界も提供する。これらのCDRは、Kabat CDRと呼ばれてもよい。CDRの下位部分は、L1、L2およびL3またはH1、H2およびH3と示されてもよく、「L」および「H」は、それぞれ軽鎖および重鎖領域を示す。これらの領域は、Chothia CDRと呼ばれてもよく、Kabat CDRと重複する境界を有する。Kabat CDRと重複するCDRを定義する他の境界は、Padlan [FASEB J. 9:133-139 (1995)] およびMacCallum [J Mol Biol 262(5):732-45 (1996)] によって記載されている。さらに他のCDR境界定義は、上記のシステムの1つに厳密に従わなくてもよいが、Kabat CDRと重複するにも関わらず、それらは特定の残基もしくは

は残基の群もしくはCDR全体でさえも、抗原結合に著しく影響しない予測または実験的発見を考慮して短縮または延長されてもよい。本明細書で使用方法は、これらのシステムのいずれかに従って定義されるCDRを利用してもよいが、例示的な実施形態は、KabatまたはChothiaにより定義されるCDRを使用する。

【0061】

CDR移植抗体：用語「CDR移植抗体」は、1つの種から重鎖および軽鎖可変領域配列を含むが、V_Hおよび／またはV_Lの1つまたはそれ以上のCDR領域の配列が別の種のCDR配列と置き換えられている抗体、例えば1つまたはそれ以上のマウスCDR（例えばCDR3）がヒトCDR配列と置き換えられたマウス重鎖および軽鎖可変領域を有する抗体を指す。

10

【0062】

キメラ抗体：用語「キメラ抗体」は、1つの種からの重鎖および軽鎖可変領域配列ならびに別の種からの定常領域配列を含む抗体、例えばヒト定常領域に連結したマウス重鎖および軽鎖可変領域を有する抗体を指す。

【0063】

相補性：本明細書で使用される場合、用語「相補性」は、2つのヌクレオチドまたはヌクレオチドの2つのセット間で正確に対合する能力を指す。特に、相補性は、2つのヌクレオチドまたはヌクレオチドの2つのセット間の結合をもたらす水素結合対の程度を特徴付ける用語である。例えば、オリゴヌクレオチドの1つの位置の塩基が、標的核酸（例えばmRNA）の相当する位置の塩基と水素結合することができる場合、塩基は、その位置で互いに相補性であると考えられる。塩基対は、古典的なワトソン-クリック塩基対と非ワトソン-クリック塩基対（例えば、ゆらぎ塩基対およびフーグスティーン塩基対）の両方を含み得る。例えば、一部の実施形態では、相補性塩基対のため、アデノシン型塩基（A）はチミジン型塩基（T）またはウラシル型塩基（U）と相補性であり、シトシン型塩基（C）はグアノシン型塩基（G）と相補性であり、ユニバーサル塩基、例えば3-ニトロピロールまたは5-ニトロインドールは、A、C、U、またはTのいずれかとハイブリダイズし、相補性であると考えられる。イノシン（I）もまた、当技術分野でユニバーサル塩基であると考えられており、A、C、UまたはTのいずれかと相補性であると考えられる。

20

【0064】

保存的アミノ酸置換：本明細書で使用される場合、「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸置換が行われたタンパク質の相対的電荷またはサイズ特徴を変えないアミノ酸置換を指す。変異体は、当業者に公知のポリペプチド配列を変更する方法に従って調製することができ、例えばそのような方法を集める参照、例えばMolecular Cloning: A Laboratory Manual, J. Sambrook, et al., eds., Fourth Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York, 2012、またはCurrent Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel, et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., New Yorkに見出される。アミノ酸の保存的置換は、以下の群：（a）M、I、L、V；（b）F、Y、W；（c）K、R、H；（d）A、G；（e）S、T；（f）Q、N；および（g）E、D内のアミノ酸中で行われる置換を含む。

30

40

【0065】

公差反応性：本明細書で使用される場合、および標的化剤（例えば抗体）の文脈で、用語「公差反応性」は、類似の親和性または結合活性により類似の型またはクラスの1つ以上の抗原（例えば、多様なホモログ、パラログ、またはオルソログの抗原）に特異的に結合することができる薬剤の特性を指す。例えば、一部の実施形態では、類似の型またはクラスのヒトおよび非ヒト霊長類抗原（例えばヒトヘモジュベリンおよび非ヒト霊長類ヘモジュベリン）に対して公差反応性である抗体は、類似の親和性または結合活性でヒト抗原および非ヒト霊長類抗原に結合することができる。一部の実施形態では、抗体は、類似の型またはクラスのヒト抗原および齧歯類抗原に対して交差反応性である。一部の実施形態では、抗体は、類似の型またはクラスの齧歯類抗原および非ヒト霊長類抗原に対して交差

50

反応性である。一部の実施形態では、抗体は、類似の型またはクラスのヒト抗原、非ヒト霊長類抗原、および齧歯類抗原に対して交差反応性である。

【0066】

有効量：本明細書で使用される場合、「有効量」は、単独かまたは1つもしくはそれ以上の他の活性剤と組み合わせてのいずれかで、対象に治療効果（例えば、CKDと関連する貧血、またはある特定のレベルのGFRを有する対象における貧血の処置におけるもの）を与えるのに必要な各活性剤（例えば、ヘプシジンアンタゴニスト、抗HJV抗体）の量を指す。一部の実施形態では、治療効果は、ヘプシジンレベルもしくは活性の減少、トランスフェリン飽和のレベル（TSAT%）の増加、循環トランスフェリンレベルの減少したレベル、および／または疾患状態の軽減（例えば、貧血の減少）である。

10

【0067】

フレームワーク：本明細書で使用される場合、用語「フレームワーク」または「フレームワーク配列」は、CDRを除いた可変領域の残りの配列を指す。CDR配列の正確な定義は、異なるシステムによって決定され得るため、フレームワーク配列の意味は対応して異なる解釈を仮定される。6個のCDR（軽鎖のCDR-L1、CDR-L2、およびCDR-L3ならびに重鎖のCDR-H1、CDR-H2、およびCDR-H3）はまた、軽鎖および重鎖のフレームワーク領域を、各鎖の4個の下位領域（FR1、FR2、FR3およびFR4）へと分け、CDR1はFR1とFR2の間、CDR2はFR2とFR3の間、およびCDR3はFR3とFR4の間に位置する。FR1、FR2、FR3またはFR4として特定の下位領域を特定することなく、他に言及されるように、フレームワーク領域は、単一の、自然発生の免疫グロブリン鎖の可変領域内の組み合わせたFRsを表す。本明細書で使用される場合、FRは、4個の下位領域の1個を表し、FRsはフレームワーク領域を構成する4個の下位領域の2個またはそれ以上を表す。ヒト重鎖および軽鎖アクセプター配列が当技術分野で公知である。一実施形態では、当技術分野で公知のアクセプター配列は、本明細書に開示される抗体で使用され得る。

20

【0068】

糸球体濾過量：本明細書で使用される場合、「糸球体濾過量」（GFR）は、腎臓を通る濾過された流体の流速を記載する腎臓機能の尺度である。GFRは、各分当たり糸球体を通る血液の容量の測定値である（糸球体は、血液から廃物を濾過するネフロン中の毛細血管のクラスターである）。測定されるGFRを算出するための標準は、対象における外因性濾過マーカー（例えば、イヌリンまたはイオヘキソール）の血漿または尿クリアランスを直接的に測定することである。他の実施形態では、患者における概算されるGFR（eGFR）を算出する例示的な方法は、24時間の尿収集物から算出され、 1.73 m^2 のヒト身体表面積に対して正規化された、尿素およびクレアチニンクリアランス（CC）の平均値である。参照によって本明細書に組み込まれる、Tattersall et al., Nephrol Dial Transplant (2011) 26: 2082-2086を参照。一部の実施形態では、「糸球体濾過量」は、概算されるGFR（eGFR）を指す。一部の実施形態では、「糸球体濾過量」は、測定されるGFRを指す。

30

【0069】

ヘモジュベリン（HJV）：本明細書で使用される場合、用語「ヘモジュベリン（HJV）」（反発性ガイド分子C（RGMc）または2型ヘモクロマトーシスタンパク質（HFE2）としても公知）は、BMP／SMADシグナル伝達経路によりヘプシジン産生を制御する膜結合可溶性形態タンパク質を指す。HFE2遺伝子は、GPIアンカーおよびグリコシル化HJV分子の2つの公知のクラスをコードし、それは膜へと標的化され、異なる運命を受ける。HJVは、2つの可溶性アイソフォームおよび2つの膜結合性アイソフォームを含む、多様なアイソフォームで存在する。一部の実施形態では、優勢な膜結合性アイソフォームは、N末端断片およびC末端断片から構成されるジスルフィド結合した2つの鎖形態である。一部の実施形態では、全長の一本鎖アイソフォームは膜と結合するが、細胞表面から放出され、細胞外液中に蓄積する。一部の実施形態では、HJVはヒト（NCBI Gene ID148738）、非ヒト霊長類（例えばNCBI Ge

40

50

ne ID 698805)、または齧歯類(例えばNCBI Gene ID 69585またはNCBI Gene ID 310681)起源であり得る。HJV(RGMc)に加えて、反発性ガイダンス分子ファミリーは、反発性ガイダンス分子A(RGMa)および反発性ガイダンス分子B(RGMb)を含む。RGMaおよびRGMbは、発生の間、中枢神経系で発現され、軸索パターン形成および神経生存の調節に関与すると考えられるが、HJVは肝臓ならびに心筋および骨格筋で産生される。

【0070】

ヘプシジン：本明細書で使用される場合、「ヘプシジン」は、HAMP遺伝子によりコードされる主に肝臓において産生される鉄調節性ペプチドホルモンを指す。一部の実施形態では、ヘプシジンは、鉄を吸収する腸細胞から、赤血球を再利用するマクロファージから、および鉄を貯蔵する肝細胞から血漿への鉄のデリバリーを制御する。一部の実施形態では、ヘプシジンは、腸細胞の基底外側表面上および網内皮系細胞(マクロファージ)の形質膜上に位置する鉄エクスポートチャネルフェロポーチンに結合することにより鉄輸送を阻害する。一部の実施形態では、フェロポーチンの阻害は、鉄がエクスポートされることを予防し、鉄は細胞中に隔離される。一部の実施形態では、フェロポーチンを阻害することにより、ヘプシジンは、腸細胞が鉄を肝門脈系中に入れることを予防し、それにより食物性鉄吸収を減少させる。ヘプシジン発現は、例えば、HAMP遺伝子の転写、転写されたmRNAの翻訳、および生物活性ヘプシジン-25ペプチド[DTHFPICIFCCGCCHRSKCGMCCCKT(配列番号129)]へのヘプシジン前駆体の翻訳後プロセッシングを含む、複数の態様を伴う。一部の実施形態では、ヘプシジン発現は、ヘモジュベリン誘導BMPシグナル伝達経路を介してモジュレートされる。一部の実施形態では、ヘプシジン発現は、IL-6-JAK-STATシグナル伝達経路を介してモジュレートされる。

【0071】

ヘプシジンアンタゴニスト：本明細書で使用される場合、「ヘプシジンアンタゴニスト」は、ヘプシジン発現および/またはヘプシジン活性を減少させる(直接的にまたは間接的に)剤を指す。一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニストは、ヘプシジン誘導フェロポーチン分解を阻害する。したがって、一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニストは、ヘプシジン刺激経路を通して間接的にヘプシジン機能を標的化し、ヘプシジン発現を減少させる。一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニストは、例えばヘプシジンペプチドに結合してフリーのヘプシジンを捕捉することにより、またはフェロポーチンに結合してヘプシジン-フェロポーチン結合相互作用を阻害することにより、直接ヘプシジン機能を標的化し、それによりヘプシジン誘導フェロポーチン分解を減少させる。一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニストは、例えば、そのそれぞれの関連する内容が参照によって本明細書に組み込まれる、Ross SL, et al., Identification of Antibody and Small Molecule Antagonists of Ferroportin-Hepcidin Interaction. Front Pharmacol. 2017 Nov 21;8:838; Fung E., et al., High-Throughput Screening of Small Molecules Identifies Hepcidin Antagonists. Molecular Pharmacology March 2013, 83 (3) 681-690; および Angeliki Katsarou and Kostas Pantopoulos, Hepcidin Therapeutics. Pharmaceuticals (Basel). 2018 Dec; 11(4): 127に開示されるように、フェロポーチン-ヘプシジン相互作用を破壊する、フェロポーチン阻害剤である。

【0072】

ヘモジュベリンアンタゴニスト：本明細書で使用される場合、用語「ヘモジュベリンアンタゴニスト」は、ヘモジュベリンの発現を減少させるか、または、例えば、ヘモジュベリンに結合することにより、ヘモジュベリンを阻害する分子を指す。一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストはアンチセンスオリゴヌクレオチドである(例えば、参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第7,534,764号;米国特許出願公開第2014/127325号;および国際公開第2016/180784号を参照)。一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは抗体である。他の実施形態では、

ヘモジュベリンアンタゴニストは、例えば、競合的な結合および／またはヘモジュベリンの化学修飾により、ヘモジュベリンを阻害する小分子化合物である。

【0073】

HJV誘導性BMPシグナル伝達：本明細書で使用される場合、用語「HJV誘導BMPシグナル伝達」は、骨形成タンパク質（BMP）シグナル伝達の膜結合共受容体である、ヘモジュベリン（HJV）によって誘導されるBMP受容体を介するシグナル伝達を指す。Xia Y, et al., Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin, *Blood*. 2008 May 15; 111(10): 5195-5204に記載されるように、肝細胞において、HJV誘導BMPシグナル伝達はヘプシジンmRNA発現を正に制御する。一部の実施形態では、HJVはBMP2、BMP4、BMP5、またはBMP6に結合し、BMPシグナル伝達を誘導する、例えば肝細胞におけるヘプシジンレベルを正に制御する。一部の実施形態では、マトリプターゼ-2によるHJVの切断は、BMPシグナル伝達に参加するために利用できる細胞表面HJVの量を減らす。一部の実施形態では、HJVによるBMPシグナル伝達の誘導は、ネオゲニンに依存しない。しかしながら、一部の実施形態では、Zhao et al, Neogenin Facilitates the Induction of Hepcidin Expression by Hemojuvelin in the Liver, *J Biol Chem*. 2016 Jun 3; 291(23): 12322-12335に記載されるように、ネオゲニンはHJVによるBMPシグナル伝達の誘導を促進する。一部の実施形態では、BMP6は、Smadシグナル伝達の鉄依存的活性化を担う。一部の実施形態では、BMP6は肝臓の類洞内皮細胞から分泌され、肝細胞のBMP受容体（BMPR）に結合し、それによりSMADシグナル伝達カスケードを活性化する。そのような実施形態では、HJVはそのようなBMP6の共受容体として寄与し、例えば肝細胞のヘプシジンレベルを正に制御する。一部の実施形態では、BMPは、I型およびII型セリン／スレオニンキナーゼ受容体の1つまたは組合せに結合することによりシグナルを伝達する。BMP I型受容体は、BMPRII、ActRIIA、およびActRIIBを含む。BMP II型受容体は、ALK3、ALK6、およびALK2を含む。一部の実施形態では、リガンドが結合すると、構成的に活性なII型受容体はI型受容体をリン酸化し、次いでI型受容体は細胞内受容体活性化Smad（R-Smad）、主にSmad1、Smad5および／またはSmad8をリン酸化する。そのような実施形態では、活性化されたR-Smadは共通のパートナーSmad4と複合体を形成し、遺伝子の転写、例えば、ヘプシジン発現の誘導を制御するために核に移行する。

【0074】

ヒト抗体：用語「ヒト抗体」は、本明細書で使用される場合、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変および定常領域を有する抗体を含むことが意図される。本開示のヒト抗体は、例えばCDR、特にCDR3において、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基〔例えばインビトロ（*in vitro*）で無作為もしくは部位特異的突然変異導入によるかまたはインビボでの体細胞突然変異によって導入される突然変異〕を含み得る。しかしながら、本明細書で使用される場合、用語「ヒト抗体」は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖系列由来のCDR配列がヒトフレームワーク配列に移植された（例えば、異種フレームワーク中に移植されたCDR）抗体を含むことを意図しない。

【0075】

ヒト化抗体：用語「ヒト化抗体」は、非ヒト種（例えばマウス）からの重鎖および軽鎖可変領域配列を含むが、V_Hおよび／またはV_L配列の少なくとも一部がより「ヒト様」に、すなわちヒト生殖系列可変配列により類似するように変更された抗体を指す。ヒト化抗体の1つの型は、CDR移植抗体であり、ヒトCDR配列が非ヒトV_HおよびV_L配列に導入され、相当する非ヒトCDR配列を置き換える。一実施形態では、ヒト化抗ヘモジュベリン抗体および抗原結合部分が提供される。そのような抗体は、古典的なハイブリドーマ技術の後、例えばKasaian et alの国際出願PCT2005/123126A2に開示されるものなどインビトロでの遺伝子工学を使用するヒト化を使用してマウス抗ヘモ

ジュベリンモノクローナル抗体を得ることによって生成され得る。

【0076】

単離抗体：本明細書で使用される場合、「単離抗体」は、異なる抗原特性を有する他の抗体を実質的に含まない抗体を指すことを意図する（例えば、ヘモジュベリンに特異的に結合する単離抗体は、ヘモジュベリン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）。ヘモジュベリンに特異的に結合する単離抗体は、しかしながら、他の反発性ガイダンス分子（RGM）タンパク質（例えばRGMaおよび／またはRGMb）などの他の抗原に交差反応性を有し得る。さらに、単離抗体は他の細胞性物質および／または化学物質を実質的に含まなくてもよい。

【0077】

Kabatの番号付け：用語「Kabatの番号付け」、「Kabat定義」および「Kabat標識化」は、本明細書で交換可能に使用される。当技術分野で認識されるこれらの用語は、抗体の重鎖および軽鎖可変領域、またはその抗原結合部分の他のアミノ酸残基よりも可変（すなわち超可変）であるアミノ酸残基を番号付けるシステムを指す[Kabat et al. (1971) Ann. NY Acad. Sci. 190:382-391 and, Kabat, E. A., et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]。重鎖可変領域については、超可変領域は、CDR1のアミノ酸31位から35位、CDR2のアミノ酸50位から65位、およびCDR3のアミノ酸95位から102位の範囲である。軽鎖可変領域については、超可変領域は、CDR1のアミノ酸24位から34位、CDR2のアミノ酸50位から56位、およびCDR3のアミノ酸89位から97位の範囲である。

【0078】

腎損傷：本明細書で使用される場合、用語「腎損傷」は、血液もしくは尿の組成における異常またはイメージング試験における異常を含む、病理学的な異常または腎臓疾患のマーカーとして現れる、概算されるまたは測定される糸球体濾過量（GFR）の減少を伴うかまたは伴わない、腎臓の構造的なまたは機能的な異常を指す。

【0079】

腎損傷と関連する貧血は、本明細書で使用される場合、腎損傷と同時に起こるか、または直接的にもしくは間接的に腎損傷により引き起こされる貧血である。

【0080】

オリゴヌクレオチド：本明細書で使用される場合、用語「オリゴヌクレオチド」は、200ヌクレオチド長までのオリゴマー核酸化合物を指す。オリゴヌクレオチドの例としては、限定はされないが、RNAiオリゴヌクレオチド（例えばsiRNA、shRNA）、マイクロRNA、ギャップマー、ミックスマー、ホスホロジアミデートモルホリノ、ペプチド核酸、アプタマー、ガイド核酸（例えばCas9ガイドRNA）等が挙げられる。オリゴヌクレオチドは、一本鎖または二本鎖であり得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは1つまたはそれ以上の修飾ヌクレオチド（例えば2'-O-メチル糖修飾、プリンまたはピリミジン修飾）を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、1つまたはそれ以上の修飾されたヌクレオチド間結合を含み得る。一部の実施形態では、オリゴヌクレオチドは、RpまたはSp立体化学構造であり得る、1つまたはそれ以上のホスホロチオエート結合を含み得る。

【0081】

腎摘除術：本明細書で使用される場合、用語「腎摘除術」は、1つまたはそれ以上の腎臓の部分または全体の除去を指す。

【0082】

組換え抗体：本明細書で使用される場合、用語「組換えヒト抗体」は、宿主細胞へとトランスフェクトされた組換え発現ベクターを使用して発現された抗体などの組換え手段によって調製、発現、作成もしくは単離される全てのヒト抗体（本開示により詳細に記載される）、組換え、コンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体[Hoogen

10

20

30

40

50

boom H. R., (1997) TIB Tech. 15:62-70 ; Azzazy H., and Highsmith W. E., (2002) Clin. Biochem. 35:425-445 ; Gavilondo J. V., and Larrick J. W. (2002) BioTechniques 29:128-145 ; Hoogenboom H., and Chames P. (2000) Immunology Today 21:371-378]、ヒト免疫グロブリン遺伝子のトランスジェニックである動物（例えばマウス）から単離された抗体 [例えば Taylor, L. D., et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295 ; Kellermann S-A., and Green L. L. (2002) Current Opinion in Biotechnology 13:593-597 ; Little M. et al (2000) Immunology Today 21:364-370 参照]、またはヒト免疫グロブリン遺伝子配列の他の DNA 配列へのスプライシングを含む任意の他の手段によって調製、発現、作成もしくは単離された抗体を含むことを意図する。そのような組換えヒト抗体は、ヒト生殖系列免疫グロブリン配列由来の変領域および定常領域を有する。しかしながら、ある特定の実施形態では、そのような組換えヒト抗体はインビトロ突然変異導入にかけられ（またはヒト Ig 配列のトランスジェニック動物が使用される場合、インビボ体細胞突然変異導入）、したがって、組換え抗体の V_H および V_L 領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列 V_H および V_L 配列由来であるかまたは関連するが、インビボでヒト抗体生殖系列レパートリー内に天然に存在しなくてもよい配列である。本開示の一実施形態は、限定はされないが、例えば Jermutus et al. の国際出願 PCT 2005 / 007699 A 2 に開示されるものなどのヒト Ig ファージライブラリーを使用する、当技術分野で周知の技術を使用して生成され得る、ヒトヘモジュベリンに結合することができる完全なヒト抗体を提供する。

10

20

【0083】

選択的：本明細書で使用される場合、用語「選択的 (selective)」または「選択的に (selectively)」は、参照分子と比較してその標的分子と関連する効果を産生する分子の能力を指す。例えば、その標的分子を選択的に阻害する分子は、この分子が、阻害アッセイまたは他の阻害環境において参照分子から区別できる程度でその標的分子を阻害することができることを意味する。例えば、阻害剤に関して、用語「選択的に阻害する」は、阻害アッセイにおいて実質的に阻害しない参照分子と区別できる程度で、例えば本明細書に記載されるように、標的分子の選択的阻害を可能にする程度まで、その標的分子を阻害する阻害剤の能力を指す。例えば、標的分子および／または参照分子の半数阻害濃度 (IC₅₀) は、Asshoff, M. et al., Momelotinib inhibits ACV R1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. Blood. 2017 Mar 30; 129(13): 1823-1830 に記載されるように、キナーゼ抗力アッセイで試験され得る（例えば Carna Biosciences によるキナーゼ効力アッセイ）。このアッセイでは、阻害剤溶液（例えば試験される選択的阻害剤を含有する溶液）／キナーゼ基質が標的分子溶液（例えば ALK2）または参照分子溶液（例えば JAK1 または JAK2）と混合され、1 時間室温下でインキュベートされる。反応が終わると、基質への酵素活性によって産生されたシグナルが測定され得る。標的分子および参照分子の半数阻害濃度が算出され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載される分子は、標的分子に選択的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される分子は、標的分子を選択的に阻害する。一部の実施形態では、本明細書に記載される分子は、標的分子を選択的にアンタゴナイズする。一部の実施形態では、本明細書に記載される分子は、標的分子を選択的に中和する。

30

40

【0084】

特異的に結合する：本明細書で使用される場合、用語「特異的に結合する」は、分子を結合アッセイまたは他の結合環境において適当な対照から結合パートナーを区別するために使用されるようにするある程度の親和性または結合力で結合パートナーに結合する分子の能力を指す。抗体に関して、用語、「特異的に結合する」は、適当な参照抗原（複数可）と比較して、例えば本明細書に記載されるように、抗原への結合を介して、ある特定の細胞、例えば筋肉細胞の選択的標的化を可能にする程度まで、抗体が他から特定の抗原を区別するために使用されるようにする、ある程度の親和性または結合力で特定の抗原に結

50

合する抗体の能力を指す。一部の実施形態では、抗体が少なくとも約 10^{-4} M 、 10^{-5} M 、 10^{-6} M 、 10^{-7} M 、 10^{-8} M 、 10^{-9} M 、 10^{-10} M 、 10^{-11} M 、 10^{-12} M 、 10^{-13} M 、またはそれ以下の標的を結合するための K_D を有する場合、抗体は標的に特異的に結合する。一部の実施形態では、抗体はヘモジュベリンに特異的に結合する。

【0085】

対象：本明細書で使用される場合、用語「対象」は、哺乳動物を指す。一部の実施形態では、対象は非ヒト霊長類、または齧歯類である。一部の実施形態では、対象はヒトである。一部の実施形態では、対象は患者、例えば疾患を有するかまたは有する疑いがあるヒト患者である。一部の実施形態では、対象は、腎臓疾患と関連する貧血、ならびに／または腎臓疾患と関連する貧血および／もしくは機能性鉄欠乏症と関連するか、もしくはそれを生じさせ得る1つもしくはそれ以上の状態を有するかまたは有することが疑われるヒト患者である。

【0086】

処置：本明細書で使用される場合、用語「処置する (treating)」または「処置 (treatment)」は、障害、疾患の症状、または疾患もしくは障害に対する素因を治療、治癒、緩和、軽減、変化、療法、寛解、改善、または影響する目的で、標的疾患または障害（例えばCKDの貧血）、疾患／障害の症状、または疾患／障害に対する素因を有する対象への、1つまたはそれ以上の活性剤を含む組成物の適用または投与を指す。標的疾患／障害を緩和することは、疾患の発症もしくは進行を遅延または防止させること、または疾患の重症度を減少させることを含む。

【0087】

II. 抗ヘモジュベリン (HJV) 抗体

一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは、RGMa、RGMb、およびRGMc (HJV) を含む、反発性ガイダンス分子 (RGM) ファミリーの1つまたはそれ以上のタンパク質に結合する。一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは、RGMaおよびRGMbよりもヘモジュベリン (RGMc) に選択的に結合する。一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは、ヘモジュベリンの発現を減少させるアンチセンスオリゴヌクレオチドである（例えば、米国特許第7,534,764号；米国特許出願公開第2014/127325号；および国際公開第2016/180784号を参照；これらは参照によって本明細書に組み込まれる）。一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは、例えばヘモジュベリンの競合的結合および／または化学修飾によって、ヘモジュベリンを阻害する小分子化合物である。

【0088】

一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは、ヘモジュベリンおよび／またはRGMタンパク質ファミリーの1つもしくはそれ以上のタンパク質（例えば、RGMa、RGMb）に対して特異的な抗体（例えば、HA001-HA012）である。本明細書に提供されるある特定の方法において有用であり得るヘモジュベリンおよび／または1つもしくはそれ以上のRGMタンパク質に対して特異的な適切な抗体は、例えば、参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第10,118,958号；および同第8,507,435号；米国特許出願公開第2013/330343号；米国特許出願公開第2015/166672号；および米国特許出願公開第2017/029499号；および国際公開第2015/171691号；および国際公開第2018/009624号に提供される。

【0089】

一部の態様では、高い特異性および親和性と共にヒトヘモジュベリン (HJV) に結合する抗体が本明細書に提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、HJVの任意の細胞外エピトープまたは抗体に露出されるエピトープに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明細書に提供される抗HJV抗体は、ヒト、非ヒト霊長類、マウス、ラットなどからのHJVに特異的に結合する。一部の実施形態では、本明

細書に提供される抗HJV抗体は、ヒトHJVに結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、ヒトまたは非ヒト霊長類HJVのアミノ酸セグメントに結合する。

【0090】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、ヒトHJV上のエピトープに特異的に結合する。ヒトHJVは、31アミノ酸の予測されるN末端シグナルペプチドおよび45アミノ酸のC末端GPI取付けシグナルを有する426アミノ酸のタンパク質である。例示的なヒトHJVアミノ酸配列は、配列番号128：

MGE PGQSPSPRSSHGSPPTLSTLTLLLLLCGHAHSQCKILRCNAEYVSSTLSLRGGGS
SGALRGGGGGGGRGGGVGSGGLCRALRSYALCTRR TARTCRGDLAFHSAVHGIEDLMI
QHNC SRQGPTAPPPPRGPALPGAGSGLPAPDPCDYEGRFSRLHGRPPGFLHCASF GD
PHVRSFHHHFHTCRVQGA WPLLDNDFLFVQATSSPMALGANATATRKLTIIFKNMQ
ECIDQKVYQAEVDNLPVAFEDGSINGGDRPGGSSLSIQTANPGNHVEIQAAYIGTTII
RQTAGQLSFSIKVAEDVAMAFSAEQDLQLCVGGCPPSQRLSRSENRNRGAITIDTAR
RLCKEGLPVEDAYFHSCVFDVLISGDPNFTVAAQA ALEDARAFLPDLEKLHLFPSDA
GVPLSSATLLAPLLSGLFVLWLCIQ (配列番号128) に記載される。

10

【0091】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、ヒトHJVの断片に結合してもよい。HJVの断片は、約5～約425アミノ酸、約10～約400アミノ酸、約50～約350アミノ酸、約100～約300アミノ酸、約150～約250アミノ酸、約200～約300アミノ酸、または約75～約150アミノ酸の長さであってもよい。断片は、RGMcからの連続する数のアミノ酸を含んでもよい。HJV断片の例示的なアミノ酸は、配列番号123：

20

QCKILRCNAEYVSSTLSLRGGGGSGALRGGGGGGGRGGGVGSGGLCRALRSYALCTRR
TARTCRGDLAFHSAVHGIEDLMIQHNC SRQGPTAPPPPRGPALPGAGSGLPAPDPCD
YEGRFSRLHGRPPGFLHCASF GDPHVRSFHHHFHTCRVQGA WPLLDNDFLFVQATS
SPMALGANATATRKLTIIFKNMQECIDQKVYQAEVDNLPVAFEDGSINGGDRPGGSS
LSIQTANPGNHVEIQAAYIGTTIIIRQTAGQLSFSIKVAEDVAMAFSAEQDLQLCVGG
CPPSQRLSRSENRNRGAITIDTARRLCKEGLPVEDAYFHSCVFDVLISGDPNFTVAAQ
AALEDARAFLPDLEKLHLFPSD (配列番号123) に記載される。

30

【0092】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、ヒトHJVまたはヒトHJV断片内の異なるエピトープに結合する。

【0093】

一部の実施形態では、抗HJV抗体は、配列番号123のアミノ酸160～190内のエピトープと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、配列番号123のアミノ酸170～183のアミノ酸配列を有するエピトープと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、SSPMALGANATATR (配列番号121) のアミノ酸配列を有するエピトープと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、SSPMALGANATATR (配列番号121) 内の異なるセグメントと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、配列番号123のアミノ酸170～171、アミノ酸171～180、アミノ酸180～182、およびアミノ酸182～183と相互作用する。一部の実施形態では、抗体は、配列番号123のアミノ酸170 (S)、171 (S)、180 (T)、182 (T) および183 Iと相互作用する。一部の実施形態では、hHA-008は、エピトープSSPMALGANATATR (配列番号121) と相互作用する。一部の実施形態では、hHA-008は、配列番号123のアミノ酸170 (S)、171 (S)、180 (T)、182 (T) および183 (R) と相互作用する。

40

【0094】

一部の実施形態では、抗HJV抗体は、配列番号123のアミノ酸160～190およ

50

び／または配列番号123のアミノ酸280～310内のエピトープと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、配列番号123のアミノ酸169～182および／または配列番号123のアミノ酸289～300内のエピトープと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、配列番号123のアミノ酸169～182および配列番号123のアミノ酸289～300内のエピトープと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、TSSPMALGANATAT（配列番号122）のアミノ酸配列およびアミノ酸配列SQRLSRSENRNR（配列番号127）を有するエピトープと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、TSSPMALGANATAT（配列番号122）およびSQRLSRSENRNR（配列番号127）内の異なるセグメントと相互作用する。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、配列番号123のアミノ酸169～171、アミノ酸171～180、およびアミノ酸180～182、ならびに配列番号123のアミノ酸289～293、アミノ酸293～294、アミノ酸294～295、アミノ酸295～297およびアミノ酸297～300と相互作用する。一部の実施形態では、抗体は、配列番号123のアミノ酸169（T）、170（S）、171（S）、180（T）、182（T）、289（S）、293（S）、294（R）、295（S）、297（R）、および300（R）と相互作用する。一部の実施形態では、hHA-008-QLは、TSSPMALGANATAT（配列番号122）およびSQRLSRSENRNR（配列番号127）内の異なるセグメントと相互作用する。一部の実施形態では、hHA-008-QLは、配列番号123のアミノ酸169（T）、170（S）、171（S）、180（T）、182（T）、289（S）、293（S）、294（R）、295（S）、297（R）、および300（R）と相互作用する。

10

20

【0095】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、親和性成熟したクローンである。一部の実施形態では、抗HJV抗体は、少なくとも約 10^{-4} M、 10^{-5} M、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M、 10^{-12} M、 10^{-13} M、またはそれより低い結合親和性（例えば、 K_D により指し示される）と共にHJV（例えば、ヒトまたは非ヒト霊長類HJV）に特異的に結合する。例えば、本開示の抗HJV抗体は、5 pM～500 nM、例えば、50 pM～100 nM、例えば、500 pM～50 nMの親和性と共にヘモジュベリンタンパク質（例えば、ヒトヘモジュベリン）に結合することができる。本開示はまた、ヘモジュベリンタンパク質（例えば、ヒトヘモジュベリン）への結合について本明細書に記載される抗体のいずれかと競合し、100 nMまたはより低い（例えば、80 nMもしくはより低い、50 nMもしくはより低い、20 nMもしくはより低い、10 nMもしくはより低い、500 pMもしくはより低い、50 pMもしくはより低い、または5 pMもしくはより低い）親和性を有する抗体を含む。抗HJV抗体の親和性および結合動態は、バイオセンサー技術（例えば、OCTETまたはBIACORE）を含むがそれに限定されない、任意の好適な方法を使用して試験することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、ナノモル濃度未満の範囲の K_D と共にHJVに結合する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、RGMcに選択的に結合するが、RGMaまたはRGMbには選択的に結合しない。

30

40

【0096】

結合親和性（または結合特異性）は、平衡透析、平衡結合、ゲル濾過、ELISA、表面プラズモン共鳴（SPR）、蛍光活性化細胞選別（FACS）または分光法（例えば、蛍光アッセイを使用する）を含む様々な方法により決定することができる。結合親和性を評価するための例示的な条件は、HBS-P緩衝液[10 mMのHEPES pH 7.4、150 mMのNaCl、0.005%（v/v）の界面活性剤P20]およびPBS緩衝液（10 mMのPO4-3、137 mMのNaCl、および2.7 mMのKCl）中のものである。これらの技術は、標的タンパク質濃度の関数として結合したタンパク質の濃度を測定するために使用することができる。結合したタンパク質（[結合]）の濃度は、一般に、以下の式：

50

$$[\text{結合}] = [\text{遊離}] / (K_d + [\text{遊離}])$$

により遊離標的タンパク質（〔遊離〕）の濃度に関する。

【0097】

K_A の正確な決定を行うことは必ずしも必要ではなく、場合によっては、例えば、ELISA または FACS 分析などの方法を使用して決定される、親和性の定量的な指標を得ることで十分であり、それは K_A に比例しているため比較、例えばより高い親和性、例えば2倍高い親和性であるかどうかの決定のために使用することができ、例えば機能アッセイ、例えば、インビトロまたはインビボアッセイにおける活性により、親和性の定性的な指標が得られ、または親和性の推測が得られる。

【0098】

抗HJV抗体の非限定的な例の重鎖（HC）および軽鎖（LC）配列、重鎖可変ドメイン（VH）および軽鎖可変ドメイン（VL）、CDR配列、ならびに重鎖および軽鎖定常領域配列は表1に提供される。

【0099】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 1. 抗 HIV 抗体の例(Kabat 定義による CDR)

ヒト化ヘモジュベリン アンタゴニスト(HA)抗 体	配列	配列 番号
hHA-001	HC CDR1	NYGMN
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG
	HC CDR3	GTTPTY
	LC CDR1	RSSQSLETS DGDTFLE
	LC CDR2	EVSTRFS
	LC CDR3	FQVTHDPMT
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL ENIG MIYYDSSEKHYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAED TAVYYCAK GTTPTY WGQGTMTVTVSS
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLETS DGDTFLE WFQQR GQSPRLLI YEVSTRFS GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQVTHDPMT FGQGTKEIK
	HC 定常 領域 (重鎖定 常領域の C 末端に おいてリ ジン残基 ありまた はなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGG PSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCV M HEAL HNHYTQKSLSLSPGK
		112
	LC 定常 領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
	重鎖 (重鎖の C 末端にお いてリジ ン残基あ りまたは なし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL ENIG MIYYDSSEKHYADSVKG RFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAED TAVYYCAK GTTPTY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AAGG PSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSCV M HEALHNHYTQKSLSLSPGK
		51
		114
	軽鎖	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLETS DGDTFLE WFQQR GQSPRLLI YEVSTRFS GVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQVTHDPMT FGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
		52

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

hHA-002	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTPDY	3
	LC CDR1	RSSQSLETSDDGDTFLE	4
	LC CDR2	EVSSRFS	49
	LC CDR3	MQVTHDPLT	24
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGMVTVSS	7
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLETSDDGDTFLE WFQQR GQSPRLLIY EVSSRFS GVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC MQVTHDPLT FGQGTKLEIK	30
	HC 定常領域 (重鎖定常領域の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	51
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPG	114
	軽鎖	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLETSDDGDTFLE WFQQR GQSPRLLIY EVSSRFS GVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC MQVTHDPLT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	53

10

20

30

40

【表 2 - 3】

hHA-003	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTPDY	3
	LC CDR1	RSSQSLETS DGDTFLE	4
	LC CDR2	EVS NRFS	18
	LC CDR3	FQVTHDPVT	25
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVTVSS	7
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLETS DGDTFLE WFQQR GQSPRLLIY EVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQVTHDPVT FGQGTMTVTVSS	31
	HC 定常領域 (重鎖定常領域の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV M HEAL HNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV M HEAL HNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSV M HEALHNHYTQKSLSLSPGK	51
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMN SLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSEFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSV M HEALHNHYTQKSLSLSPG	114
	軽鎖	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLETS DGDTFLE WFQQR GQSPRLLIY EVS NRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQVTHDPVT FGQGTMTVTVSS	54

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

hHA-004	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTFDY	3
	LC CDR1	RSSQSLESSDGDTFLE	14
	LC CDR2	DVSTRFS	19
	LC CDR3	FQVTHDPVT	25
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTFDY WGQGMVTVSS	7
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLESSDGDTFLE WFQQR GQSPRLLIY DVSTRFS GVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQVTHDPVT FGQGTKLEIK	32
	HC 定常領域 (重鎖定常領域のC末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV M HEALHNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV M HEALHNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常領域	RTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖のC末端においてリジン残基ありまたはなし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTFDY WGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV M HEALHNHYTQKSLSLSPGK	51
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTFDY WGQGMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV M HEALHNHYTQKSLSLSPG	114
	軽鎖	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLESSDGDTFLE WFQQR GQSPRLLIY DVSTRFS GVPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQVTHDPVT FGQGTKLEIKRTVAAPSVEIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	55

【0100】

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

hHA-005	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTTPDY	3
	LC CDR1	RSSQSLEESDGYTFLE	15
	LC CDR2	DVSEFES	20
	LC CDR3	FQATYDPLT	26
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTTPDY WGQGTMTVTVSS	7
	VL	DVVLTSQSPLSLPTLTGQPASIS CRSSQSLEESDGYTFLE WFQQR GQSPRLLIY DVSEFES GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATYDPLT FGQGTKEIK	33
	HC 定常領域 (重鎖定常領域のC末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV M HEAL HNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV M HEAL HNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖のC末端においてリジン残基ありまたはなし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTTPDY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV M HEALHNHYTQKSLSLSPGK	51
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTTPDY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSGFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV M HEALHNHYTQKSLSLSPG	114
	軽鎖	DVVLTSQSPLSLPTLTGQPASIS CRSSQSLEESDGYTFLE WFQQR GQSPRLLIY DVSEFES GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATYDPLT FGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	56

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

hHA-006	HC CDR1	YYGMN	9
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTPDY	3
	LC CDR1	RSSQSLESDSGGTFL	16
	LC CDR2	DVSSRFS	21
	LC CDR3	FQATHDPLT	27
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS YYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVTVSS	34
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLESDSGGTFL EWFPQRP GQSPRLLIY DVSSRFS GVDPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATHDPLT FGQGTKLEIK	35
	HC 定常領域 (重鎖定常領域の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS YYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	57
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS YYGMN WIRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPCPAP EAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPG	115
	軽鎖	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLESDSGGTFL EWFPQRP GQSPRLLIY DVSSRFS GVDPDRFSGSGGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATHDPLT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	58

10

20

30

40

50

【表 2 - 7】

hHA-007	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSDKHYADSVKG	10
	HC CDR3	GTTPDV	11
	LC CDR1	RSSQSLEESDGYTFLH	17
	LC CDR2	EVSNRFS	18
	LC CDR3	FQATHDPVT	28
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWIRQAPGKGL EWIGMIYYDSSDKHYADSVKGRTTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGTTPDVWGQGTMTVTVSS	36
	VL	DVVLTSQPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLEESDGYTFLHWFQQR GQSPRLLIYEVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCFQATHDPVTFGQGTKEIK	37
	HC 定常 領域 (重鎖定 常領域の C 末端に おいてリ ジン残基 ありまた はなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEAL HNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEAL HNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常 領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCILNNFYFREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖の C 末端にお いてリジ ン残基あ りまたは なし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWIRQAPGKGL EWIGMIYYDSSDKHYADSVKGRTTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGTTPDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	59
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWIRQAPGKGL EWIGMIYYDSSDKHYADSVKGRTTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAKGTTPDVWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG	116
	軽鎖	DVVLTSQPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLEESDGYTFLHWFQQR GQSPRLLIYEVSNRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYCFQATHDPVTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLNNFYFREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	60

10

20

30

40

50

【表 2 - 8】

hHA-008	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTTPDY	3
	LC CDR1	RSSQSLEESDGYTFLH	17
	LC CDR2	EVSTRFS	5
	LC CDR3	FQATHDPLT	27
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WVRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTTPDY WGQGTMTVTVSS	38
	VL	DVVLTSQSPLSLPVTLGQPASISCR SSQSLEESDGYTFLH WFQQR GQSPRLLIY EVSTRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATHDPLT FGQGTKEIK	39
	HC 定常 領域 (重鎖定 常領域の C 末端に おいてリ ジン残基 ありまた はなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGG PSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGG PSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常 領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖の C 末端にお いてリジ ン残基あ りまたは なし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WVRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTTPDY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AAGG PSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	61
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WVRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTTPDY WGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCP PCPAPE AAGG PSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEAL HNHYTQKSLSLSPG	117
	軽鎖	DVVLTSQSPLSLPVTLGQPASISCR SSQSLEESDGYTFLH WFQQR GQSPRLLIY EVSTRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATHDPLT FGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	62

10

20

30

40

50

【表 2 - 9】

hHA-008-QL	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTPDY	3
	LC CDR1	RSSQSLEESDGYTFLH	17
	LC CDR2	EVSTRFS	5
	LC CDR3	FQATHDPLT	27
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WVRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVSS	38
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLCQPASIS CRSSQSLEESDGYTFLH WFQQR GQSPRLLIY EVSTRFS GVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATHDPLT FGQGTKLEIK	39
	HC 定常領域 (重鎖定常領域のC末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD QLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV L HEALHNHYTQKSLSLSPGK	48
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD QLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV L HEALHNHYTQKSLSLSPG	113
	LC 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖のC末端においてリジン残基ありまたはなし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WVRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD QLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV L HEALHNHYTQKSLSLSPGK	63
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WVRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTPDY WGQGTMTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD QLM ISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCSV L HEALHNHYTQKSLSLSPG	118
	軽鎖	DVVLTSQSPSLPVTLCQPASIS CRSSQSLEESDGYTFLH WFQQR GQSPRLLIY EVSTRFS GVPDFRSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATHDPLT FGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	62

10

20

30

40

【0101】

【表 2 - 1 0】

hHA-009	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTTPDY	3
	LC CDR1	RSSQSLADSDGDTFLH	50
	LC CDR2	AVSHRFS	22
	LC CDR3	FQATHDPVT	28
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS NYGMN WVRQAPGKGL EWIG MIYYDSSEKHYADSVKGR FTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCAK GTTPDY WGQGTMTVTVSS	38
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASIS CRSSQSLADSDGDTFLH WFQORP GQSPRLLIY AVSHRFS GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV YYC FQATHDPVT FGQGTKEIK	41
	HC 定常領域 (重鎖定常領域の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTCTCPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV M HEAL HNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKHTCTCPCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSV M HEAL HNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	<u>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWVRQAPGKGL</u> <u>EWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED</u> <u>TAVYYCAKGTTPDYWGQGTMTVTVSS</u> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTCP PCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSV M HEALHNHYTQKSLSLSPGK	61
		<u>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWVRQAPGKGL</u> <u>EWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAED</u> <u>TAVYYCAKGTTPDYWGQGTMTVTVSS</u> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKHTCTCP PCPAPE AA GGPSVFLFPPKPKD TLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCFSV M HEALHNHYTQKSLSLSPG	117
	軽鎖	<u>DVVLTSQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSLADSDGDTFLHWFQORP</u> <u>GQSPRLLIYAVSHRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGV</u> <u>YYCFQATHDPVTFGQGTKEIK</u> RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTA SVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	65

10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

bHA-010	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GTTPDK	12
	LC CDR1	RSSQSLEESDGYTFLE	15
	LC CDR2	EVSHRFS	23
	LC CDR3	FQATHDPLT	27
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWVRQAPGKG LEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKGTTPDKWGQGTMTVTVSS	42
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLGQFPASISCRSSQSLEESDGYTFLEWFQQR PGQSPRLLIYEVSHRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQATHDPLTFGQGTKEIK	43
	HC 定常領域 (重鎖定常領域の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC SVMEALHNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNREGC	47
	重鎖 (重鎖の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWVRQAPGKG LEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKGTTPDKWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPFAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC	66
		SVMEALHNHYTQKSLSLSPGK	119
	軽鎖	DVVLTSQSPSLPVTLGQFPASISCRSSQSLEESDGYTFLEWFQQR PGQSPRLLIYEVSHRFSGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQATHDPLTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC	67

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

bHA-011	HC CDR1	NYGMN	1
	HC CDR2	MIYYDSSEKHYADSVKG	2
	HC CDR3	GSTPDY	13
	LC CDR1	RSSQSLESDGGTFLE	16
	LC CDR2	DVSSRFS	21
	LC CDR3	FQATHDPLS	29
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWVRQAPGKG LEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKGSTPDYWGQGTMTVTVSS	44
	VL	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSLESDGGTFLEWFQQR PGQSPRLIYDVSSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQATHDPLSFGQGTKEIK	45
	HC 定常領域 (重鎖定常領域の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	46
		ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	112
	LC 定常領域	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC	47
	重鎖 (重鎖の C 末端においてリジン残基ありまたはなし)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWVRQAPGKG LEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKGSTPDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPFAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK	68
		EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMNWVRQAPGKG LEWIGMIYYDSSEKHYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCAKGSTPDYWGQGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKS TSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPFAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPG	120
	軽鎖	DVVLTSQSPSLPVTLGQPASISCRSSQSLESDGGTFLEWFQQR PGQSPRLIYDVSSRFSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDV GVYYCFQATHDPLSFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	69

10

20

30

40

【0102】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体の重鎖の N 末端は、グルタミン酸（E）である。一部の実施形態では、グルタミン酸は、翻訳後修飾により自発的にピログルタミン酸に環化することができる。グルタミン酸のピログルタミン酸への自発的な環化は、例えば、Chelius et al., Formation of Pyroglutamic Acid From N-terminal Glutamic Acid in Immunoglobulin Gamma Antibodies, Anal Chem. 2006;78(7):2370-2376において以前に記載されている。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体の重鎖の N 末端は、ピログルタミン酸である。一部の実施形態では、N 末端ピログルタミン酸を有する抗 H J V 抗体は、抗 H J V 抗体の集団中の抗

50

H J V 抗体の集団中の不純物（例えば、5 % 未満、4 % 未満、3 % 未満、2 % 未満、1 % 未満、0.5 % 未満、0.1 % 未満、0.05 % 未満、または0.01 % 未満）である。一部の実施形態では、抗H J V 抗体の集団は、重鎖のN末端においてグルタミン酸またはピログルタミン酸を有する抗H J V 抗体の混合物を含む。

【0103】

一部の実施形態では、本開示の抗H J V 抗体は、表1から選択される抗H J V 抗体のいずれか1つからのHC CDR（例えば、HC CDR 1、HC CDR 2、またはHC CDR 3）アミノ酸配列のうちの1つまたはそれ以上を含む。一部の実施形態では、本開示の抗H J V 抗体は、表1から選択される抗体のいずれか1つについて提供されているHC CDR 1、HC CDR 2、およびHC CDR 3を含む。一部の実施形態では、本開示の抗H J V 抗体は、表1から選択される抗H J V 抗体のいずれか1つからのLC CDR（例えば、LC CDR 1、LC CDR 2、またはLC CDR 3）アミノ酸配列のうちの1つまたはそれ以上を含む。一部の実施形態では、本開示の抗H J V 抗体は、表1から選択される抗H J V 抗体のいずれか1つについて提供されているLC CDR 1、LC CDR 2、およびLC CDR 3を含む。

10

【0104】

一部の実施形態では、本開示の抗H J V 抗体は、表1から選択される抗H J V 抗体のいずれか1つに従ってHC CDR 1、HC CDR 2、HC CDR 3、LC CDR 1、LC CDR 2、およびLC CDR 3を含む。一部の実施形態では、抗体重鎖および軽鎖CDR 3ドメインは抗原に対する抗体の結合特異性／親和性に特に重要な役割を果たし得る。したがって、本開示の抗H J V 抗体は、表1から選択される抗H J V 抗体のいずれか1つの少なくとも重鎖および／または軽鎖CDR 3を含み得る。

20

【0105】

一部の実施形態では、単離抗H J V 抗体は、重鎖CDR 1（HC CDR 1）、重鎖CDR 2（HC CDR 2）、および重鎖CDR 3（HC CDR 3）を含む重鎖可変領域を含む。

【0106】

一部の実施形態では、Kabat定義により、HC CDR 1は、X₁YGMN（配列番号105）（ここで、X₁はNまたはYであり得る）のアミノ酸配列を含んでもよい。代替的または追加的に、HC CDR 2は、MIYYDSSX₂KHYADSVKG（配列番号106）（ここで、X₂はEまたはDであり得る）のアミノ酸配列を含んでもよい。代替的または追加的に、HC CDR 3は、GX₃TPDX₄（配列番号107）（ここで、X₃はTまたはSであり得、X₄はY、V、またはKであり得る）のアミノ酸配列を含んでもよい。

30

【0107】

一部の実施形態では、Kabat定義により、抗H J V 抗体は、軽鎖CDR 1（LC CDR 1）、軽鎖CDR 2（LC CDR 2）、および軽鎖CDR 3（LC CDR 3）を含む軽鎖可変領域を含んでもよい。一部の実施形態では、LC CDR 1は、RSSQSIX₅X₆SDGX₇TFLX₈（配列番号108）（ここで、X₅はAまたはEであり得、X₆はT、S、E、またはDであり得、X₇はD、Y、またはGであり得、X₈はEまたはHであり得る）のアミノ酸配列を含んでもよい。代替的または追加的に、LC CDR 2は、X₉V SX₁₀RFS（配列番号109）（ここで、X₉はE、DまたはAであり得、X₁₀はN、S、T、EまたはHであり得る）のアミノ酸配列を含んでもよい。代替的または追加的に、LC CDR 3は、X₁₁QX₁₂TX₁₃DPX₁₄X₁₅（配列番号110）（ここで、X₁₁はFまたはMであり得、X₁₂はVまたはAであり得、X₁₃はHまたはYであり得、X₁₄はM、LまたはVであり得、X₁₅はTまたはSであり得る）のアミノ酸配列を含んでもよい。

40

【0108】

また本開示の範囲内にあるのは、本明細書に開示される任意の例示的な抗H J V 抗体の機能的変異体である。機能的な変異体は、参照抗体と実質的に類似した結合および生物学

50

的活性（例えば、実質的に類似した結合親和性、結合特異性、阻害活性、抗炎症活性、またはこれらの組合せ）を保持しながら、参照抗体と比べてV_Hおよび／もしくはV_L中、またはHC CDRのうちの1つもしくはそれ以上および／もしくはLC CDRのうちの1つもしくはそれ以上中の1つまたはそれ以上のアミノ酸残基バリエーションを含有してもよい。

【0109】

一部の実施形態では、本開示の任意の抗HJV抗体は、表1から選択される抗HJV抗体の1つからのHC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、および／またはLC CDR3配列のいずれかに実質的に類似の1つまたはそれ以上のCDR（例えばHC CDRまたはLC CDR）配列を有する。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体のV_H（例えばHC CDR1、HC CDR2、またはHC CDR3）および／またはV_L（例えばLC CDR1、LC CDR2、またはLC CDR3）領域の1つまたはそれ以上のCDRの位置は、ヘモジュベリン（例えばヒトヘモジュベリン）への免疫特異的結合が維持される限り（例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される）、1個、2個、3個、4個、5個、または6個のアミノ酸位置が変わり得る。例えば、一部の実施形態では、本明細書に記載される任意の抗体のCDRを定義する位置は、ヘモジュベリン（例えばヒトヘモジュベリン）への免疫特異的結合が維持される限り（例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される）、本明細書に記載される抗体のいずれか1つのCDR位置と比較して1個、2個、3個、4個、5個、または6個のアミノ酸がCDRのN末端および／またはC末端境界をシフトすることにより変わり得る。別の実施形態では、本明細書に記載される抗体のV_H（例えばHC CDR1、HC CDR2、またはHC CDR3）および／またはV_L（例えばLC CDR1、LC CDR2、またはLC CDR3）領域の1つまたはそれ以上のCDRの長さは、ヘモジュベリン（例えばヒトヘモジュベリン）への免疫特異的結合が維持される限り（例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合の少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される）、1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上のアミノ酸によって変わり得る（例えば短いまたは長い）。

【0110】

したがって、一部の実施形態では、本明細書に記載されるHC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、および／またはLC CDR3は、ヘモジュベリン（例えばヒトヘモジュベリン）への免疫特異的結合が維持される限り（例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合と比較して少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される）、本明細書に記載される1つまたはそれ以上のCDR（例えば表1から選択される抗HJV抗体のいずれかからのCDR）より1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上のアミノ酸が短くてもよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されるHC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、および／またはLC CDR3は、ヘモジュベリン（例えばヒトヘモジュベリン）への免疫特異的結合が維持される限り（例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合と比較して少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される）、本明細書に記載される1つまたはそれ以上のCDR（例えば表1から選択される抗HJV抗体のいずれかからのCDR）より1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上のアミノ酸が長くてもよい。一部の実施形態では、本明細書に記載されるHC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、および／またはLC CDR3のアミノ部分は、ヘモジュベリン（例えばヒトヘモジュベリン）への免疫特異的結合が維持される限り（

例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合と比較して少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される)、本明細書に記載される1つまたはそれ以上のCDR(例えば表1から選択される抗HJV抗体のいずれかからのCDR)と比較して1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上のアミノ酸が伸長され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載されるHC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、および/またはLC CDR3のカルボキシ部分は、ヘモジュベリン(例えばヒトヘモジュベリン)への免疫特異的結合が維持される限り(例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合と比較して少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される)、本明細書に記載される1つまたはそれ以上のCDR(例えば表1から選択される抗HJV抗体のいずれかからのCDR)と比較して1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上のアミノ酸が伸長され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載されるHC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、および/またはLC CDR3のアミノ部分は、ヘモジュベリン(例えばヒトヘモジュベリン)への免疫特異的結合が維持される限り(例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合と比較して少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される)、本明細書に記載される1つまたはそれ以上のCDR(例えば表1から選択される抗HJV抗体のいずれかからのCDR)と比較して1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上のアミノ酸が短縮され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載されるHC CDR1、HC CDR2、HC CDR3、LC CDR1、LC CDR2、および/またはLC CDR3のカルボキシ部分は、ヘモジュベリン(例えばヒトヘモジュベリン)への免疫特異的結合が維持される限り(例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合と比較して少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される)、本明細書に記載される1つまたはそれ以上のCDR(例えば表1から選択される抗HJV抗体のいずれかからのCDR)と比較して1個、2個、3個、4個、5個、またはそれ以上のアミノ酸が短縮され得る。任意の方法が使用され、例えば、当技術分野に記載される結合アッセイおよび条件を使用して、ヘモジュベリン(例えばヒトヘモジュベリン)への免疫特異的結合が維持されるかどうか確かめることができる。

10

20

30

【0111】

一部の例では、本開示の任意の抗HJV抗体は、表1から選択される抗HJV抗体のいずれか1つと実質的に類似の1つまたはそれ以上のCDR(例えばHC CDRまたはLC CDR)配列を有する。例えば、抗体は、ヘモジュベリン(例えばヒトヘモジュベリン)への免疫特異的結合が維持される限り(例えばそれが由来するオリジナル抗体の結合と比較して少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%が実質的に維持される)、本明細書に提供されるCDRのいずれか1つ(例えば表1から選択される抗HJV抗体のいずれかからのCDR)の相当するCDR領域と比較して、最大5個、4個、3個、2個、または1個のアミノ酸残基バリエーションを含有する、表1から選択される任意の抗HJV抗体からの1つまたはそれ以上のCDR配列(複数可)を含み得る。一部の実施形態では、本明細書に提供される任意のCDRにおける任意のアミノ酸バリエーションは、保存バリエーションであり得る。保存バリエーションは、例えば結晶構造に基づいて決定された場合、残基がヘモジュベリントタンパク質(例えばヒトヘモジュベリントタンパク質)との相互作用に関与しないであろう位置でCDRに導入され得る。本開示の一部の態様は、本明細書に提供される1つまたはそれ以上の重鎖可変(VH)および/または軽鎖可変(VL)ドメインを含む抗HJV抗体を提供する。一部の実施形態では、本明細書に提供される任意のVHドメインは、本明細書に提供される1つまたはそれ以上のHC CDR配列(例えばHC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3)、例えば表1から選択される抗HJV抗体のいずれか1つに提供される任意のCDR-H配列を含む。一部の実施形態では、本明

40

50

細書に提供される任意の V L ドメインは、本明細書に提供される 1 つまたはそれ以上の C D R - L 配列（例えば L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3）、例えば表 1 から選択される抗 H J V 抗体のいずれか 1 つに提供される任意の L C C D R 配列を含む。

【0112】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、表 1 から選択される抗 H J V 抗体のいずれか 1 つの重鎖可変ドメインおよび／または軽鎖可変ドメイン、ならびにそれらの変異体を含む任意の抗体を含む。一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、表 1 から選択される任意の抗 H J V 抗体の重鎖可変および軽鎖可変対を含む任意の抗体を含む。

【0113】

本開示の態様は、本明細書に記載される任意のものと相同な重鎖可変（V H）および／または軽鎖可変（V L）ドメインアミノ酸配列を有する抗 H J V 抗体を提供する。一部の実施形態では、抗 H J V 抗体は、表 1 から選択される抗 H J V 抗体のいずれか 1 つの重鎖可変配列および／または軽鎖可変配列と少なくとも 75 %（例えば 80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一である重鎖可変配列または軽鎖可変配列を含む。一部の実施形態では、相同な重鎖可変および／または軽鎖可変アミノ酸配列は、本明細書に提供される任意の C D R 配列内で変わらない。例えば、一部の実施形態では、配列バリエーションの程度（例えば 75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）は、本明細書に提供される任意の C D R 配列を除く重鎖可変および／または軽鎖可変配列内で起こり得る。一部の実施形態では、本明細書に提供される任意の抗 H J V 抗体は、表 1 から選択される任意の抗 H J V 抗体のフレームワーク配列と少なくとも 75 %、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 % 同一であるフレームワーク配列を含む重鎖可変配列および軽鎖可変配列を含む。

【0114】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、ヒト化抗体（例えば、表 1 の 1 つまたはそれ以上の C D R を含有するヒト化変異体）である。一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、表 1 に示される H C C D R 1、H C C D R 2、H C C D R 3、L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3 と同じ H C C D R 1、H C C D R 2、H C C D R 3、L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3 を含み、ならびにヒト化重鎖可変領域および／またはヒト化軽鎖可変領域を含む。

【0115】

ヒト化抗体は、レシピエントの相補性決定領域（C D R）からの残基が、所望される特異性、親和性、および能力を有する非ヒト種（ドナー抗体）、例えばマウス、ラット、またはウサギの C D R からの残基により置き換えられたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。一部の実施形態では、ヒト免疫グロブリンの F v フレームワーク領域（F R）残基は、相当する非ヒト残基により置き換えられる。さらには、ヒト化抗体は、レシピエント抗体中にも移入される C D R またはフレームワーク配列中にも見出されないが、抗体性能をさらに精密化および最適化するために含まれる残基を含んでもよい。一般に、ヒト化抗体は、C D R 領域の全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、F R 領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである、少なくとも 1 つの、および典型的には 2 つの、可変ドメインの実質的に全てを含む。ヒト化抗体は、最適にはまた、典型的にはヒト免疫グロブリンの、免疫グロブリン定常領域またはドメイン（F c）の少なくとも部分を含む。抗体は、国際公開第 99 / 58572 号に記載されるように改変された F c 領域を有してもよい。ヒト化抗体の他の形態は、オリジナル抗体に関して変更された 1 つまたはそれ以上の C D R（1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個）を有し、これはまた、オリジナル抗体からの 1 つまたはそれ以上の C D R に由来する 1 つまたはそれ以上の C D R と称される。ヒト化抗体はまた、親和性成熟を伴ってもよい。

【0116】

一部の実施形態では、ヒト化は、C D R（例えば、表 1 に示されるもの）をヒト可変ド

メイン（例えば、IGHV1-NL1*01およびIGHV1-3*01ヒト可変ドメイン）中に移植することにより達成される。一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、表1に列挙されるVHのいずれか1つと比較して1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換（例えば、VHフレームワーク領域中）、および／または表1に列挙されるVLのいずれか1つと比較して1つもしくはそれ以上のアミノ酸置換（例えば、VLフレームワーク領域中）を含む、ヒト化変異体である。

【0117】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、表1に列挙される抗HJV抗体のいずれかのVHと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVHを含むヒト化抗体である。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、表1に列挙される抗HJV抗体のいずれか1つのVLと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVLを含むヒト化抗体である。

【0118】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2およびHC CDR3を含む。あるいは、またはさらに、本開示の抗HJV抗体は、配列番号8のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0119】

一部の実施形態では、Kabatt定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号5のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号6のアミノ酸配列を有するLC CDR3を含む。

【0120】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3つの重鎖CDRの全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号5のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号6のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0121】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号5のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号6のアミノ酸配列を有するLC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0122】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR1；配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR2；および／または配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR1；配列番号5のアミノ酸配列を有するLC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR2；および／または配列番号6のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR3を含む。

10

【0123】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号8のアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0124】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7に記載のVHと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVHを含む。あるいは、またはさらに、本開示の抗HJV抗体は、配列番号8に記載のVLと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVLを含む。

30

【0125】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7に記載のVHと少なくとも80%（例えば80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一であるアミノ酸配列を含むVHを含む。あるいは、またはさらに、本開示の抗HJV抗体は、配列番号8に記載のVLと少なくとも80%（例えば80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0126】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。あるいは、またはさらに、本開示の抗HJV抗体は、配列番号30のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

40

【0127】

一部の実施形態では、Kabat定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号49のアミノ酸配列を有するLC CDR2、配列番号24のアミノ酸配列を有するLC CDR3を含む。

【0128】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション

50

ョン（例えば、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3つの重鎖CDRの全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号49のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号24のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0129】

10

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号49のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号24のアミノ酸配列を有するLC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0130】

20

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR1；配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR2；および／または配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR1；配列番号49のアミノ酸配列を有するLC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR2；および／または配列番号24のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR3を含む。

30

【0131】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号30のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0132】

40

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7に記載のVHと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVHを含む。あるいは、またはさらに、本開示の抗HJV抗体は、配列番号30に記載のVLと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVLを含む。

【0133】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7に記載のVHと少なくとも

50

80%（例えば80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一であるアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号30に記載のVLと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0134】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。あるいは、またはさらに、本開示の抗HJV抗体は、配列番号31のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0135】

一部の実施形態では、Kabat定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号18のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号25のアミノ酸配列を有するLC CDR3を含む。

【0136】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3つの重鎖CDRの全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号18のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号25のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0137】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号18のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号25のアミノ酸配列を有するLC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0138】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR1；配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR2；および／または配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号4のアミノ酸配列を有するLC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR1；配列番号18のアミノ酸配列を有するLC CDR2と比較して3個以

下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR2；および／または配列番号25のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR3を含む。

【0139】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号31のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0140】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7に記載のVHと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVHを含む。あるいは、またはさらに、本開示の抗HJV抗体は、配列番号31に記載のVLと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVLを含む。

【0141】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7に記載のVHと少なくとも80%（例えば80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一であるアミノ酸配列を含むVHを含む。あるいは、またはさらに、本開示の抗HJV抗体は、配列番号31に記載のVLと少なくとも80%（例えば80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一であるアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0142】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号32のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2およびLC CDR3を含む。

【0143】

一部の実施形態では、Kabatt定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3、配列番号14のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号19のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号25のアミノ酸配列を有するLC CDR3を含む。

【0144】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3つの重鎖CDRの全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号14のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号19のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号25のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0145】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3の

アミノ酸配列を有するHC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号14のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号19のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号25のアミノ酸配列を有するLC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0146】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR1；配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR2；および／または配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号14のアミノ酸配列を有するLC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR1；配列番号19のアミノ酸配列を有するLC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR2；および／または配列番号25のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR3を含む。

【0147】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号32のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0148】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7に記載のVHと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号32に記載のVLと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVLを含む。

【0149】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7に記載のVHと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号32に記載のVLと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0150】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号7のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号33のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2およびLC CDR3を含む。

【0151】

一部の実施形態では、Kabatt定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC

C D R 2、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 を含む。

【 0 1 5 2 】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2、および配列番号 3 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と比較して合わせて 5 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、H C C D R 1、H C C D R 2、および H C C D R 3 を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3 つの重鎖 C D R の全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と比較して合わせて 5 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5 個、4 個、3 個、2 個または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3 を含む。

10

【 0 1 5 3 】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2、および配列番号 3 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と合わせて少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一の、H C C D R 1、H C C D R 2、および H C C D R 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1、配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と合わせて少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一の、L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3 を含む。

20

【 0 1 5 4 】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C C D R 1；配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C C D R 2；および／または配列番号 3 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C C D R 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C C D R 1；配列番号 2 0 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C C D R 2；および／または配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C C D R 3 を含む。

30

40

【 0 1 5 5 】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 7 のアミノ酸配列を含む V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 3 のアミノ酸配列を含む V L を含む。

【 0 1 5 6 】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 7 に記載の V H と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、

50

4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を含有する V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 33 に記載の V L と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を含有する V L を含む。

【0157】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 7 に記載の V H と少なくとも 80 % (例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %) 同一のアミノ酸配列を含む V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 33 に記載の V L と少なくとも 80 % (例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %) 同一のアミノ酸配列を含む V L を含む。

10

【0158】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 34 のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインの H C C D R 1、H C C D R 2 および H C C D R 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 35 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインの L C C D R 1、L C C D R 2 および L C C D R 3 を含む。

【0159】

一部の実施形態では、K a b a t 定義システムにより、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 9 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3、配列番号 16 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1、配列番号 21 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 27 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 を含む。

20

【0160】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 9 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2、および配列番号 3 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と比較して合わせて 5 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を含有する、H C C D R 1、H C C D R 2、および H C C D R 3 を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3 つの重鎖 C D R の全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 16 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1、配列番号 21 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 27 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と比較して合わせて 5 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、5 個、4 個、3 個、2 個または 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を含有する、L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3 を含む。

30

【0161】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 9 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2、および配列番号 3 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と合わせて少なくとも 80 % (例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %) 同一の、H C C D R 1、H C C D R 2、および H C C D R 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 16 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1、配列番号 21 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 27 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と合わせて少なくとも 80 % (例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %) 同一の、L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3 を含む。

40

【0162】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 9 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を有する H C C D R 1；配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、

50

3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を有する H C C D R 2 ; および／または配列番号 3 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を有する H C C D R 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 6 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を有する L C C D R 1 ; 配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を有する L C C D R 2 ; および／または配列番号 2 7 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を有する L C C D R 3 を含む。

10

【0163】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 4 のアミノ酸配列を含む V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 5 のアミノ酸配列を含む V L を含む。

【0164】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 4 に記載の V H と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を含有する V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 5 に記載の V L と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を含有する V L を含む。

20

【0165】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 4 に記載の V H と少なくとも 8 0 % (例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %) 同一のアミノ酸配列を含む V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 5 に記載の V L と少なくとも 8 0 % (例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %) 同一のアミノ酸配列を含む V L を含む。

30

【0166】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 6 のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインの H C C D R 1、H C C D R 2 および H C C D R 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 3 7 のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインの L C C D R 1、L C C D R 2 および L C C D R 3 を含む。

【0167】

一部の実施形態では、K a b a t 定義システムにより、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2、配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1、配列番号 1 8 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 2 8 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 を含む。

40

【0168】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1、配列番号 1 0 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2、および配列番号 1 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と比較して合わせて 5 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を含有する、H C C D R 1、H C C D R 2、および H C C D R 3 を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3 つの重鎖 C D R の全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 7 のアミノ酸配列を有する L C

50

C D R 1、配列番号 18 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と比較して合わせて 5 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5 個、4 個、3 個、2 個または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3 を含む。

【0169】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1、配列番号 10 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2、および配列番号 11 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と合わせて少なくとも 80 %（例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一の、H C C D R 1、H C C D R 2、および H C C D R 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 17 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1、配列番号 18 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2、および配列番号 28 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と合わせて少なくとも 80 %（例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一の、L C C D R 1、L C C D R 2、および L C C D R 3 を含む。

10

【0170】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C C D R 1 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C C D R 1；配列番号 10 のアミノ酸配列を有する H C C D R 2 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C C D R 2；および／または配列番号 11 のアミノ酸配列を有する H C C D R 3 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C C D R 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 17 のアミノ酸配列を有する L C C D R 1 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C C D R 1；配列番号 18 のアミノ酸配列を有する L C C D R 2 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C C D R 2；および／または配列番号 28 のアミノ酸配列を有する L C C D R 3 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C C D R 3 を含む。

20

30

【0171】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 36 のアミノ酸配列を含む V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 37 のアミノ酸配列を含む V L を含む。

【0172】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 36 に記載の V H と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 37 に記載の V L と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する V L を含む。

40

【0173】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 36 に記載の V H と少なくとも 80 %（例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一のアミノ酸配列を含む V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 37 に記載の V L と少なくとも 80 %（例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一のアミノ酸配列を含む V L を含む。

【0174】

50

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号38のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号39のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2およびLC CDR3を含む。

【0175】

一部の実施形態では、Kabat定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3、配列番号17のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号5のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号27のアミノ酸配列を有するLC CDR3を含む。

10

【0176】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3つの重鎖CDRの全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号17のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号5のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号27のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

20

【0177】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号17のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号5のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号27のアミノ酸配列を有するLC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

30

【0178】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR1；配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR2；および／または配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号17のアミノ酸配列を有するLC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR1；配列番号5のアミノ酸配列を有するLC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR2；および／または配列番号27のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR3を含む。

40

【0179】

50

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号38のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号39のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0180】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号38に記載のVHと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号39に記載のVLと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVLを含む。

10

【0181】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号38に記載のVHと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号39に記載のVLと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0182】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号38のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号41のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2およびLC CDR3を含む。

20

【0183】

一部の実施形態では、Kabatt定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3、配列番号50のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号22のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号28のアミノ酸配列を有するLC CDR3を含む。

【0184】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3つの重鎖CDRの全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号50のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号22のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号28のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

30

40

【0185】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号50のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号22のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号28のアミノ酸配列を有するLC CDR3と合わせ

50

て少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

【0186】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR1；配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR2；および／または配列番号3のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号50のアミノ酸配列を有するLC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR1；配列番号22のアミノ酸配列を有するLC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR2；および／または配列番号28のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR3を含む。

10

【0187】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号38のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号41のアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0188】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号38に記載のVHと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号41に記載のVLと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVLを含む。

30

【0189】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号38に記載のVHと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号41に記載のVLと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0190】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号42のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号43のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2およびLC CDR3を含む。

40

【0191】

一部の実施形態では、Kabat定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、配列番号12のアミノ酸配列を有するHC CDR3、配列番号15のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号23のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号27のアミノ酸配列を有するLC CDR3を含む。

【0192】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するH

50

C CDR 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C CDR 2、および配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する H C CDR 3 と比較して合わせて 5 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、H C CDR 1、H C CDR 2、および H C CDR 3 を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3 つの重鎖 CDR の全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する L C CDR 1、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する L C CDR 2、および配列番号 2 7 のアミノ酸配列を有する L C CDR 3 と比較して合わせて 5 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5 個、4 個、3 個、2 個または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、L C CDR 1、L C CDR 2、および L C CDR 3 を含む。

10

【0193】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C CDR 1、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C CDR 2、および配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する H C CDR 3 と合わせて少なくとも 80 %（例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一の、H C CDR 1、H C CDR 2、および H C CDR 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する L C CDR 1、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する L C CDR 2、および配列番号 2 7 のアミノ酸配列を有する L C CDR 3 と合わせて少なくとも 80 %（例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一の、L C CDR 1、L C CDR 2、および L C CDR 3 を含む。

20

【0194】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する H C CDR 1 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C CDR 1；配列番号 2 のアミノ酸配列を有する H C CDR 2 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C CDR 2；および／または配列番号 1 2 のアミノ酸配列を有する H C CDR 3 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する H C CDR 3 を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 1 5 のアミノ酸配列を有する L C CDR 1 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C CDR 1；配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する L C CDR 2 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C CDR 2；および／または配列番号 2 7 のアミノ酸配列を有する L C CDR 3 と比較して 3 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3 個、2 個、もしくは 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を有する L C CDR 3 を含む。

30

【0195】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 4 2 のアミノ酸配列を含む V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 4 3 のアミノ酸配列を含む V L を含む。

40

【0196】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 4 2 に記載の V H と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する V H を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 4 3 に記載の V L と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する V L を含む。

50

【0197】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号42に記載のVHと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号43に記載のVLと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0198】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号44のアミノ酸配列を有する重鎖可変ドメインのHC CDR1、HC CDR2およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号45のアミノ酸配列を有する軽鎖可変ドメインのLC CDR1、LC CDR2およびLC CDR3を含む。

10

【0199】

一部の実施形態では、Kabat定義システムにより、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、配列番号13のアミノ酸配列を有するHC CDR3、配列番号16のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号21のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号29のアミノ酸配列を有するLC CDR3を含む。

【0200】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号13のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。「合わせて」は、本開示のいずれかの箇所において使用される場合、3つの重鎖CDRの全てにおけるアミノ酸バリエーションの総数が定義された範囲内にあることを意味する。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号16のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号21のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号29のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して合わせて5個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、5個、4個、3個、2個または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

20

30

【0201】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1、配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2、および配列番号13のアミノ酸配列を有するHC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、HC CDR1、HC CDR2、およびHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号16のアミノ酸配列を有するLC CDR1、配列番号21のアミノ酸配列を有するLC CDR2、および配列番号29のアミノ酸配列を有するLC CDR3と合わせて少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一の、LC CDR1、LC CDR2、およびLC CDR3を含む。

40

【0202】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号1のアミノ酸配列を有するHC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR1；配列番号2のアミノ酸配列を有するHC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR2；および／または配列番号13のアミノ酸配列を有するHC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するHC CDR3を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号16のアミノ酸配列を有するLC CDR1と比較して3個以下のアミノ酸バ

50

リエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR1；配列番号21のアミノ酸配列を有するLC CDR2と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR2；および／または配列番号29のアミノ酸配列を有するLC CDR3と比較して3個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、3個、2個、もしくは1個以下のアミノ酸バリエーション）を有するLC CDR3を含む。

【0203】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号44のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号45のアミノ酸配列を含むVLを含む。

10

【0204】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号44に記載のVHと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号45に記載のVLと比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有するVLを含む。

【0205】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号44に記載のVHと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVHを含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号45に記載のVLと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含むVLを含む。

20

【0206】

抗体のCDRは、異なる定義システムが使用される場合（例えば、IMGT定義、Kabat定義、またはChothia定義）、異なるアミノ酸配列を有し得る。定義システムは、番号により所与の抗体配列（例えばVHまたはVL配列）の各アミノ酸に注釈をつけ、重鎖および軽鎖CDRに相当する番号は表2に提供する。表1に列挙されるCDRは、Kabat定義により定義される。当業者は、異なる番号付けシステムを使用して表2に提供した抗HJV抗体のCDR配列を得ることができる。

30

【0207】

40

50

【表 3】

表2. CDR定義

	IMGT ¹	Kabat ²	Chothia ³
HC CDR1	27-38	31-35	26-32
HC CDR2	56-65	50-65	53-55
HC CDR3	105-116/117	95-102	96-101
LC CDR1	27-38	24-34	26-32
LC CDR2	56-65	50-56	50-52
LC CDR3	105-116/117	89-97	91-96

¹ IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®, imgt.org, Lefranc, M.-P. et al., Nucleic Acids Res., 27:209-212 (1999)

² Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242

³ Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))

10

【0208】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、ヒト抗体からの重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含み得るキメラ抗体である。キメラ抗体は、第1の種からの可変領域または可変領域の部分および第2の種からの定常領域を有する抗体を指す。典型的には、これらのキメラ抗体において、軽鎖および重鎖の両方の可変領域は、哺乳動物の1つの種（例えば、非ヒト哺乳動物、例えばマウス、ウサギ、およびラット）に由来する抗体の可変領域を模倣し、定常部分は、別の哺乳動物、例えばヒトに由来する抗体中の配列に相同的である。一部の実施形態では、アミノ酸改変は可変領域および／または定常領域中で為され得る。

20

【0209】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、ヒト抗体からの重鎖定常領域および軽鎖定常領域を含み得るキメラ抗体である。キメラ抗体は、第1の種からの可変領域または可変領域の部分および第2の種からの定常領域を有する抗体を指す。典型的には、これらのキメラ抗体において、軽鎖および重鎖の両方の可変領域は、哺乳動物の1つの種（例えば、非ヒト哺乳動物、例えばマウス、ウサギ、およびラット）に由来する抗体の可変領域を模倣し、定常部分は、別の哺乳動物、例えばヒトに由来する抗体中の配列に相同的である。一部の実施形態では、アミノ酸改変は可変領域および／または定常領域中で為され得る。

30

【0210】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、表1から選択される抗HJV抗体のいずれか1つのVLドメインおよび／またはVHドメインを含み、ならびにIgG、IgE、IgM、IgD、IgAもしくはIgY免疫グロブリン分子、免疫グロブリン分子の任意のクラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1およびIgA2）、または任意のサブクラス（例えば、IgG2aおよびIgG2b）の定常領域のアミノ酸配列を含む定常領域を含む。ヒト定常領域の非限定的な例は、当技術分野において記載されており、例えば、上掲のKabat EA et al., (1991)を参照。下記のヒトIgG1定常領域配列（例えば、配列番号48、配列番号112、配列番号113、および配列番号130）は、配列番号46に記載される重鎖定常領域配列の変異型（例えば、配列番号46に記載される重鎖定常領域配列から異なる1～5個のアミノ酸を有する）である。ヒトIgG1定常領域の例は以下に与えられる：

40

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA

50

PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 1 0
3)

【0211】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体のいずれかの重鎖は、突然変異体ヒトIgG1定常領域を含む。例えば、ヒトIgG1のCH2ドメイン中のLALA突然変異（下ヒンジ残基Leu234 Leu235をAla234およびAla235で置き換えるように突然変異させたmAb b12に由来する突然変異体）の導入は、Fcγ受容体結合を減少させることが公知である [Bruhns, P., et al. (2009)およびXu, D. et al. (2000)]。突然変異体ヒトIgG1定常領域は以下に提供される（突然変異を太字 (bonded) とし、下線を引いている）：

10

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 1 3 0)

20

【0212】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体のいずれかの重鎖は、ヒトIgG1定常領域中の突然変異をさらに含む。例えば、T250QおよびM248L置換の導入。一部の実施形態では、そのような置換は、FcRn結合および血清半減期に影響してもよい（国際公開第2005047307号および国際公開第2013063110号）。LALA突然変異およびQL突然変異を含む例示的なIgG1定常領域は以下に提供される（突然変異を太字とし、下線を引いている）：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHTFPFAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDQLLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
CSVLHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 4 8)

30

【0213】

一部の実施形態では、特にチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）を用いる、抗体の産生の間に、重鎖のC末端におけるリジンが切断されることが理解され得る。よって、分泌される抗体内のヒトIgG1定常領域は以下であり得る：

40

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSKVHTFPFAVL
QSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA
PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYITLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 1 1 1
)

【0214】

一部の実施形態では、分泌される抗体中のLALA突然変異を含む突然変異体ヒトIgG1は以下であり得る：

50

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 1 1 2)

【 0 2 1 5 】

一部の実施形態では、L A L A 突然変異および Q L 突然変異を含む突然変異体ヒト I g G 1 は以下であり得る：

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLG
TQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDQLMISRTPEVTCVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC
SVLHEALHNHYTQKSLSLSPG (配列番号 1 1 3)

【 0 2 1 6 】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体のいずれかの軽鎖は、当技術分野において公知の任意の軽鎖定常領域 (C L) であり得る C L をさらに含んでもよい。一部の例では、C L は、カップ軽鎖である。他の例では、C L は、ラムダ軽鎖である。一部の実施形態では、C L はカップ軽鎖であり、その配列は以下に提供される：

RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT
EQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 4 7)

【 0 2 1 7 】

他の抗体重鎖および軽鎖定常領域は当技術分野において周知であり、例えば、両方とも参照によって本明細書に組み込まれる、I M G T データベース (imgt.org) または v b a s e 2 . o r g / v b s t a t) において提供されるものがある。

【 0 2 1 8 】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V H のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3、または配列番号 1 3 0 と少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 9 % 同一の重鎖定常領域を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V H のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 4 6、配列番号 4 8、配列番号 1 1 2、配列番号 1 1 3、または配列番号 1 3 0 と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション (例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション) を含有する重鎖定常領域を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V H のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 4 6 に記載の重鎖定常領域を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V H のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 4 8 に記載の重鎖定常領域を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V H のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 1 1 2 に記載の重鎖定常領域を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V H のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 1 1 3 に

記載の重鎖定常領域を含む重鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V H のいずれか 1 つまたはその任意の変異型および配列番号 1 3 0 に記載される重鎖定常領域を含む重鎖を含む。

【0219】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V L のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 4 7 と少なくとも 8 0 %、少なくとも 8 5 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 %、または少なくとも 9 9 % 同一の軽鎖定常領域を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V L のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 4 7 と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖定常領域を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、表 1 に列挙される V L のいずれか 1 つまたはその任意の変異体および配列番号 4 7 に記載の軽鎖定常領域を含む軽鎖を含む。

【0220】

記載される抗 H J V 抗体の I g G 重鎖および軽鎖アミノ酸配列の例は、上記の表 1 に提供される。

【0221】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1、5 7、5 9、6 1、6 3、6 6、6 8、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9 または 1 2 0 のいずれか 1 つに記載の重鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 8、6 0、6 2、6 5、6 7 または 6 9 のいずれか 1 つに記載の軽鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1、5 7、5 9、6 1、6 3、6 6、6 8、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9 または 1 2 0 のいずれか 1 つと少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 8、6 0、6 2、6 5、6 7 または 6 9 のいずれか 1 つと少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1、5 7、5 9、6 1、6 3、6 6、6 8、1 1 4、1 1 5、1 1 6、1 1 7、1 1 8、1 1 9 または 1 2 0 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 2、5 3、5 4、5 5、5 6、5 8、6 0、6 2、6 5、6 7 または 6 9 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0222】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の重鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 2 のいずれか 1 つに記載の軽鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1

1 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つと少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 2 のいずれか 1 つと少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 2 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

【0223】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の重鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 3 のいずれか 1 つに記載の軽鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つと少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 3 のいずれか 1 つと少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 3 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

【0224】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の重鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 4 のいずれか 1 つに記載の軽鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つと少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 4 のいずれか 1 つと少なくとも 8 0 %（例えば、8 0 %、8 5 %、9 0 %、9 5 %、9 8 %、または 9 9 %）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 5 4 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

30

40

【0225】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 5 1 または 1 1 4 のいずれか 1 つに記載の重鎖と比較して 2 0 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、2 0 個、1 9 個、1 8 個、1 7 個、1 6 個、1 5 個、1 4 個、1 3 個、1 2 個、1 1 個、1 0 個、9

50

個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号55のいずれか1つに記載の軽鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号51または114のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号55のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号51または114のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号55のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

【0226】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号51または114のいずれか1つに記載の重鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号56のいずれか1つに記載の軽鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号51または114のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号56のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号51または114のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号56のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

30

【0227】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号57または115のいずれか1つに記載の重鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号58のいずれか1つに記載の軽鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号57または115のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号58のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号57または115のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号58のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

40

50

【0228】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号59または116のいずれか1つに記載の重鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号60のいずれか1つに記載の軽鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号59または116のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号60のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号59または116のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号60のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

【0229】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号61または117のいずれか1つに記載の重鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号62のいずれか1つに記載の軽鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号61または117のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号62のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号61または117のいずれか1つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号62のいずれか1つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

30

【0230】

一部の実施形態では、本開示の抗HJV抗体は、配列番号63または118のいずれか1つに記載の重鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、10個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗HJV抗体は、配列番号62のいずれか1つに記載の軽鎖と比較して20個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20個、19個、18個、17個、16個、15個、14個、13個、12個、11個、9個、8個、7個、6個、5個、4個、3個、2個、または1個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号63または118のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または99%）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗HJV抗体は、配列番号62のいずれか1つと少なくとも80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、

40

50

または 99%) 同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 63 または 118 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 62 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0231】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 61 または 117 のいずれか 1 つに記載の重鎖と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 65 のいずれか 1 つに記載の軽鎖と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 61 または 117 のいずれか 1 つと少なくとも 80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または 99%）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 65 のいずれか 1 つと少なくとも 80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または 99%）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 61 または 117 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 65 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

10

20

【0232】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 66 または 119 のいずれか 1 つに記載の重鎖と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 67 のいずれか 1 つに記載の軽鎖と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 66 または 119 のいずれか 1 つと少なくとも 80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または 99%）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 67 のいずれか 1 つと少なくとも 80%（例えば、80%、85%、90%、95%、98%、または 99%）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 66 または 119 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 67 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

30

40

【0233】

一部の実施形態では、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 68 または 120 のいずれか 1 つに記載の重鎖と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、10 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する重鎖を含む。代替的または追加的に、本開示の抗 H J V 抗体は、配列番号 69 のいずれか 1 つに記載の軽鎖と比較して 20 個以下のアミノ酸バリエーション（例えば、20 個、19 個、18 個、17 個、16 個、15 個、14 個、13 個、12 個、11 個、9 個、8 個、7 個、6 個、5 個、4 個、3 個、2 個、または 1 個以下のアミノ酸バリエーション）を含有する軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H

50

J V 抗体は、配列番号 68 または 120 のいずれか 1 つと少なくとも 80 %（例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一のアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 69 のいずれか 1 つと少なくとも 80 %（例えば、80 %、85 %、90 %、95 %、98 %、または 99 %）同一のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 68 または 120 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む重鎖を含む。代替的または追加的に、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、配列番号 69 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0234】

本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、インタクトな（すなわち、全長）抗体、その抗原結合断片（例えば F a b、F' a b'）、F' a b'）2、F v）、単鎖抗体、二特異性抗体、またはナノボディを含むがこれらに限定されない、任意の抗体形態であり得る。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、s c F v である。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗 H J V 抗体は、s c F v - F a b（例えば、定常領域の部分に融合した s c F v）である。

【0235】

一部の実施形態では、保存的突然変異は、例えば、結晶構造に基づいて決定される場合に、標的抗原（例えば、ヘモジュベリン）との相互作用に残基が関与している可能性が低い位置において抗体配列（例えば、C D R または フレームワーク配列）中に導入され得る。一部の実施形態では、1 つ、2 つまたはより多くの突然変異（例えば、アミノ酸置換）は、抗体の 1 つまたはそれ以上の機能的特性、例えば血清半減期、補体固定、F c 受容体結合および／または抗原依存性細胞傷害性を変更するために、本明細書に記載される抗 H J V 抗体の F c 領域中〔例えば、K a b a t の番号付けシステム（例えば、K a b a t における E U インデックス）による番号付けを用いて、C H 2 ドメイン（ヒト I g G 1 の残基 231 ~ 340）および／または C H 3 ドメイン（ヒト I g G 1 の残基 341 ~ 447）および／またはヒンジ領域中〕に導入される。

【0236】

一部の実施形態では、例えば、米国特許第 5,677,425 号に記載されるように、1 つ、2 つまたはより多くの突然変異（例えば、アミノ酸置換）は、F c 領域（C H 1 ドメイン）のヒンジ領域中に導入され、その結果、ヒンジ領域中のシステイン残基の数は変更（例えば、増加または減少）される。C H 1 ドメインのヒンジ領域中のシステイン残基の数は、例えば、軽鎖および重鎖のアセンブリーを促すため、または抗体の安定性を変更（例えば、増加もしくは減少）するためまたはリンカーコンジュゲーションを促すために変更され得る。

【0237】

一部の実施形態では、1 つ、2 つまたはより多くの突然変異（例えば、アミノ酸置換）は、エフェクター細胞の表面上の F c 受容体（例えば、活性化された F c 受容体）に対する抗体の親和性を増加または減少させるために、本明細書に記載される抗 H J V 抗体（m uscle-targeting antibody）の F c 領域中〔例えば、K a b a t の番号付けシステム（例えば、K a b a t における E U インデックス）による番号付けを用いて、C H 2 ドメイン（ヒト I g G 1 の残基 231 ~ 340）および／または C H 3 ドメイン（ヒト I g G 1 の残基 341 ~ 447）および／またはヒンジ領域中〕に導入される。F c 受容体に対する抗体の親和性を減少または増加させる抗体の F c 領域中の突然変異およびそのような突然変異を F c 受容体またはその断片中に導入するための技術は当業者に公知である。F c 受容体に対する抗体の親和性を変更するために為され得る抗体の F c 受容体中の突然変異の例は、例えば、参照によって本明細書に組み込まれる、Smith P et al., (2012) PNAS 109: 6181-6186、米国特許第 6,737,056 号、および国際公開第 02/060919 号；国際公開第 98/23289 号；および国際公開第 97/34631 号に記載される。

【0238】

一部の実施形態では、1つ、2つまたはより多くのアミノ酸突然変異（すなわち、置換、挿入または欠失）は、インビボで抗体の半減期を変更（例えば、減少または増加）するために、IgG定常ドメイン、またはそのFcRn結合断片（例えば、Fcもしくはヒンジ-Fcドメイン断片）中に導入される。例えば、インビボで抗体の半減期を変更（例えば、減少または増加）する突然変異の例について、国際公開第02/060919号；国際公開第98/23289号；および国際公開第97/34631号；および米国特許第5,869,046号、同第6,121,022号、同第6,277,375号および同第6,165,745号を参照。

【0239】

一部の実施形態では、1つ、2つまたはより多くのアミノ酸突然変異（すなわち、置換、挿入または欠失）は、インビボで抗HJV抗体の半減期を減少させるために、IgG定常ドメイン、またはそのFcRn結合断片（例えば、Fcもしくはヒンジ-Fcドメイン断片）中に導入される。一部の実施形態では、1つ、2つまたはより多くのアミノ酸突然変異（すなわち、置換、挿入または欠失）は、インビボで抗体の半減期を増加させるために、IgG定常ドメイン、またはそのFcRn結合断片（例えば、Fcもしくはヒンジ-Fcドメイン断片）中に導入される。一部の実施形態では、抗体は、KababにおけるEUインデックス [上掲のKabab et al., (1991)] による番号付けを用いて、第2の定常(CH2)ドメイン（ヒトIgG1の残基231~340）および／または第3の定常(CH3)ドメイン（ヒトIgG1の残基341~447）中に1つまたはそれ以上のアミノ酸突然変異（例えば、置換）を有することができる。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体のIgG1の定常領域は、KababにおけるEUインデックスによる番号付けで、252位におけるメチオニン(M)からチロシン(Y)への置換、254位におけるセリン(S)からスレオニン(T)への置換、および256位におけるスレオニン(T)からグルタミン酸(E)への置換を含む。参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第7,658,921号を参照。「YTE突然変異体」として参照される、この種類の突然変異体IgGは、同じ抗体の野生型バージョンと比較して半減期の4倍の増加を示すことが示されている [D'Il'Acqua W F et al., (2006) J Biol Chem 281: 23514-24を参照]。一部の実施形態では、抗体は、KababにおけるEUインデックスによる番号付けで、位置251~257、285~290、308~314、385~389、および428~436におけるアミノ酸残基の1つ、2つ、3つまたはより多くのアミノ酸置換を含むIgG定常ドメインを含む。

【0240】

一部の実施形態では、1つ、2つまたはより多くのアミノ酸置換は、抗HJV抗体のエフェクター機能を変更するためにIgG定常ドメインFc領域中に導入される。それに対する親和性を変更されるエフェクターリガンドは、例えば、Fc受容体または補体のC1成分であり得る。このアプローチは、米国特許第5,624,821号および同第5,648,260号にさらに詳細に記載される。一部の実施形態では、定常領域ドメインの欠失または不活性化（点突然変異または他の手段を通じて）は、循環抗体のFc受容体結合を減少させ、それにより腫瘍局在化を増加させることができる。例えば、定常ドメインを欠失させるかまたは不活性化し、それにより腫瘍局在化を増加させる突然変異の記載について米国特許第5,585,097号および同第8,591,886号を参照。一部の実施形態では、1つまたはそれ以上のアミノ酸置換は、Fc受容体結合を減少させ得るFc領域上の潜在的なグリコシル化部位を除去するために、本明細書に記載される抗体のFc領域中に導入されてもよい [例えば、Shields R L et al., (2001) J Biol Chem 276: 6591-604を参照]。

【0241】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体の定常領域中の1つまたはそれ以上のアミノ酸は、抗体が、変更されたClq結合および／または減少もしくは消失された補体依存性細胞傷害性(CDC)を有するように異なるアミノ酸残基で置き換えられ得る。このアプローチは、米国特許第6,194,551号 (Idusogie et

a l) にさらに詳細に記載される。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体の C H 2 ドメインの N 末端領域中の 1 つまたはそれ以上のアミノ酸残基は、それにより補体を固定する抗体の能力を変更するために変更される。このアプローチは、国際公開第 9 4 / 2 9 3 5 1 号にさらに記載される。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体の F c 領域は、抗体依存性細胞傷害性 (A D C C) を媒介するおよび／または F c γ 受容体に対する抗体の親和性を増加させる抗体の能力を増加させるために改変される。このアプローチは、国際公開第 0 0 / 4 2 0 7 2 号にさらに記載される。

【0242】

一部の実施形態では、本明細書に提供される抗体の重鎖および／または軽鎖可変ドメイン配列は、例えば、本明細書の他の箇所において記載されている C D R 移植、キメラ、ヒト化、または複合ヒト抗体または抗原結合断片を生成するために使用され得る。当業者により理解されるように、本明細書に提供される任意の抗体に由来する任意の変異体、C D R 移植、キメラ、ヒト化、または複合抗体は、本明細書に記載される組成物および方法において有用なことがあり、ヘモジュベリンに特異的に結合する能力を維持し、その結果、変異体、C D R 移植、キメラ、ヒト化、または複合抗体は、その由来となるオリジナル抗体と比べてヘモジュベリンに対する少なくとも 5 0 %、少なくとも 6 0 %、少なくとも 7 0 %、少なくとも 8 0 %、少なくとも 9 0 %、少なくとも 9 5 % またはより高い結合を有する。

【0243】

一部の実施形態では、本明細書に提供される抗体は、望ましい特性を抗体に付与する突然変異を含む。例えば、ネイティブな I g G 4 m A b を用いて起こることが公知である、F a b -アーム交換に起因する潜在的な合併症を回避するために、本明細書に提供される抗体は、安定化「A d a i r」突然変異を含んでもよく [Angal S., et al., "A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody," Mol Immunol 30, 105-108; 1993]、セリン 2 2 8 (E U 番号付け; 残基 2 4 1、K a b a t の番号付け) はプロリンに変換されて I g G 1 様ヒンジ配列をもたらす。よって、抗体のいずれも、安定化「A d a i r」突然変異を含み得る。

【0244】

一部の実施形態では、抗体は修飾され、例えばグリコシル化、リン酸化、S U M O 化、および／またはメチル化により修飾される。一部の実施形態では、抗体は、1 つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子にコンジュゲートされるグリコシル化抗体である。一部の実施形態では、1 つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子は、N -グリコシル化、O -グリコシル化、C -グリコシル化、グリビエーション (G P I アンカー結合)、および／またはホスホグリコシル化により抗体にコンジュゲートされる。一部の実施形態では、1 つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子は、単糖、二糖、オリゴ糖、またはグリカンである。一部の実施形態では、1 つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子は、分岐オリゴ糖または分岐グリカンである。一部の実施形態では、1 つまたはそれ以上の糖または炭水化物分子は、マンノース単位、グルコース単位、N -アセチルグルコサミン単位、N -アセチルガラクトサミン単位、ガラクトース単位、フコース単位、またはリン脂質単位を含む。一部の実施形態では、約 1 ~ 1 0、約 1 ~ 5 個、約 5 ~ 1 0 個、約 1 ~ 4 個、約 1 ~ 3 個、または約 2 個の糖分子が存在する。一部の実施形態では、グリコシル化抗体は、完全にまたは部分的にグリコシル化されている。一部の実施形態では、抗体は、化学反応によりまたは酵素的手段によりグリコシル化される。一部の実施形態では、抗体は、インビトロまたは細胞の内側でグリコシル化され、該細胞は、N -または O -グリコシル化経路中の酵素、例えばグリコシルトランスフェラーゼを欠損していてもよい。一部の実施形態では、2 0 1 4 年 5 月 1 日に公開された、表題「修飾された抗体、抗体-コンジュゲートおよびその調製方法」の国際特許出願公開第 2 0 1 4 0 6 5 6 6 1 号に記載されるように、抗体は、糖または炭水化物分子で機能化される。

【0245】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体のいずれか1つは、重鎖および／または軽鎖配列中のシグナルペプチド（例えば、N末端シグナルペプチド）を含んでもよい。一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、本明細書に記載されるVHおよびVL配列のいずれか1つ、IgG重鎖および軽鎖配列のいずれか1つ、またはF'ab'）重鎖および軽鎖配列のいずれか1つを含み、ならびにシグナルペプチド（例えば、N末端シグナルペプチド）をさらに含む。一部の実施形態では、シグナルペプチドは、MEFGLSWLFLVAILKGVQC（配列番号104）のアミノ酸配列を含む。

【0246】

III. 抗HJV抗体の調製

本明細書に記載されているヘモジュベリンに結合する能力を有する抗体は、当技術分野において公知の任意の方法により作製され得る。例えば、Harlow and Lane, (1998) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, New Yorkを参照。

【0247】

一部の実施形態では、標的抗原（例えば、HJV）に特異的な抗体は、従来のハイブリドーマ技術により作製され得る。キャリアタンパク質、例えばKLHに連結していてもよい、全長標的抗原またはその断片は、その抗原に結合する抗体を生成するために宿主動物を免疫化するために使用され得る。宿主動物の免疫化の経路およびスケジュールは、本明細書にさらに記載されるように、抗体刺激および産生のための確立された従来技術に従って一般に行われる。マウス、ヒト化、およびヒト抗体の産生のための一般的技術は当技術分野において公知であり、本明細書に記載される。ヒトを含む任意の哺乳動物対象またはそれからの抗体産生細胞は、ヒトハイブリドーマ細胞系を含む、哺乳動物ハイブリドーマ細胞系の産生のための基礎として役立つように操作され得ることが想定される。典型的には、宿主動物は、腹腔内に、筋肉内に、経口的に、皮下に、足底内に、および／または皮内に、本明細書に記載されるものを含む、免疫原の量を接種される。

【0248】

所望される場合、関心対象の抗体（モノクローナルまたはポリクローナル）（例えば、ハイブリドーマにより産生される）は、シーケンシングされてもよく、ポリヌクレオチド配列は次に、発現または繁殖のためにベクター中にクローニングされてもよい。関心対象の抗体をコードする配列は、宿主細胞中でベクター中に維持されてもよく、宿主細胞は次に、拡大増殖され、将来的な使用のために凍結され得る。代替的に、ポリヌクレオチド配列は、抗体を「ヒト化する」ためまたは抗体の親和性（親和性成熟）、もしくは他の特徴を向上させるための遺伝子操作のために使用されてもよい。例えば、定常領域は、抗体がヒトにおける臨床試験および処置において使用される場合に免疫応答を回避するようにヒト定常領域により似たものとなるように操作されてもよい。抗体配列を遺伝学的に操作して、標的抗原に対するより高い親和性およびより高い有効性を得ることが望ましいことがある。1つまたはそれ以上のポリヌクレオチド変化を抗体に対して行い、依然として標的抗原に対するその結合特異性を維持できることは当業者に明らかである。

【0249】

他の実施形態では、完全ヒト抗体は、特有のヒト免疫グロブリンタンパク質を発現するように操作された商業的に入手可能なマウスを使用することにより得られ得る。より望ましい（例えば、完全ヒト抗体）またはより堅牢な免疫応答を生成するように設計されたトランスジェニック動物もまた、ヒト化またはヒト抗体の生成のために使用され得る。そのような技術の例は、Amgen, Inc. (Fremont, CA) からのXenomouse RTMおよびMedarex, Inc. (Princeton, NJ) からのHuMAb-Mouse RTMおよびTC Mouse TMまたはHarbour Antibodies BV (Holland) からのH2L2マウスである。別の代替として、抗体は、ファージディスプレイまたは酵母技術により組換えにより作製されてもよい。例えば、米国特許第5,565,332号；同第5,580,717号；同第5,73

10

20

30

40

50

3, 743号; および同第6, 265, 150号; ならびにWinter et al., (1994) *Ann. Rev. Immunol.* 12:433-455を参照。代替的に、ファージディスプレイ技術 [McCafferty et al., (1990) *Nature* 348:552-553] を使用して、非免疫化ドナーからの免疫グロブリン可変 (V) ドメイン遺伝子レパートリーから、インビトロでヒト抗体および抗体断片を産生することができる。

【0250】

インタクトな抗体 (全長抗体) の抗原結合断片は、日常的な方法を介して調製され得る。例えば、F (ab')₂断片は、抗体分子のペプシン消化により産生することができ、Fab断片は、F (ab')₂断片のジスルフィド架橋を還元することにより生成することができる。遺伝子操作された抗体、例えばヒト化抗体、キメラ抗体、単鎖抗体、および二特異性抗体は、例えば、従来の組換え技術を介して、産生され得る。1つの例において、標的抗原に特異的なモノクローナル抗体をコードするDNAは、従来の手順 (例えば、モノクローナル抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合する能力を有するオリゴヌクレオチドプローブを使用することによる) を使用して容易に単離し、シーケンシングすることができる。ハイブリドーマ細胞は、そのようなDNAの例示的な供給源として役立つ。一旦単離されたら、DNAは1つまたはそれ以上の発現ベクター中に置かれてもよく、該発現ベクターは次に、組換え宿主細胞中でのモノクローナル抗体の合成を得るために、宿主細胞、例えば大腸菌 (*E. coli*) 細胞、シミアンCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、ヒトHEK293細胞、またはさもない限り免疫グロブリンタンパク質を産生しない骨髓腫細胞中にトランスフェクトされる。例えば、PCT国際公開第87/04462号を参照。DNAは次に、例えば、相同マウス配列の場所にヒト重鎖および軽鎖定常ドメインのコーディング配列を置換することにより [Morrison et al., (1984) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 81:6851]、または免疫グロブリンコーディング配列に非免疫グロブリンポリペプチドのコーディング配列の全体もしくは部分を共有結合的に接合することにより改変され得る。その方式において、標的抗原の結合特異性を有する遺伝子操作された抗体、例えば「キメラ」または「ハイブリッド」抗体が調製され得る。

【0251】

単鎖抗体は、重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列および軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を連結することにより組換え技術を介して調製され得る。好ましくは、柔軟性リンカーが2つの可変領域の間に組み込まれる。

【0252】

代替的に、単鎖抗体の産生のために記載された技術 (米国特許第4, 946, 778号および同第4, 704, 692号) を応用して、ファージまたは酵母scFvライブラリーを産生し、HJVに特異的なscFvクローンを、日常的な手順に従ってライブラリーから同定することができる。陽性クローンをさらなるスクリーニングに供して、高いHJV結合親和性を有するクローンを同定することができる。

【0253】

当技術分野において公知のおよび本明細書に記載される方法に従って得られた抗体は、当技術分野において周知の方法を使用して特徴付けることができる。例えば、1つの方法は、抗原が結合するエピトープを同定する、または「エピトープマッピング」である。タンパク質上のエピトープの位置をマッピングするためおよび特徴付けるために当技術分野において公知の多くの方法があり、例えば、Chapter 11 of Harlow and Lane, *Using Antibodies, a Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999に記載されるように、抗体-抗原複合体の結晶構造の解明、競合アッセイ、遺伝子断片発現アッセイ、および合成ペプチドベースアッセイが含まれる。1つの例では、エピトープマッピングは、タンパク質加水分解および質量分析と連結されたH/D-E_x (水素重水素交換) を使用して達成され得る。追加の例において、エピトープマッピングは、抗体が結合する配列を決定するために使用され得る。エピトープは、リニアエピトープ、すなわち、アミノ酸の単一のストレッチ中に含有さ

れるもの、または単一のストレッチ（一次構造直鎖状配列）中に必ずしも含有されなくてもよいアミノ酸の3次元相互作用により形成されるコンホメーションエピトープであり得る。変動的な長さ（例えば、少なくとも4～6アミノ酸の長さ）のペプチドが単離または合成（例えば、組換えによる）され、抗体を用いた結合アッセイのために使用され得る。別の例では、抗体が結合するエピトープは、標的抗原配列に由来するオーバーラップペプチドを使用することおよび抗体による結合を決定することにより体系的スクリーニングにおいて決定され得る。遺伝子断片発現アッセイに従って、標的抗原をコードするオープンリーディングフレームは、無作為にまたは特有の遺伝子構成により断片化され、試験されるべき抗体との抗原の発現された断片の反応性が決定される。遺伝子断片は、例えば、PCRにより産生され、次にインビトロで転写され、放射性アミノ酸の存在下でタンパク質に翻訳されてもよい。放射性標識された抗原断片への抗体の結合は次に、免疫沈降およびゲル電気泳動により決定される。ある特定のエピトープはまた、ファージ粒子の表面上に提示されたランダムペプチド配列の大きいライブラリー（ファージライブラリー）を使用することにより同定され得る。代替的に、オーバーラップペプチド断片の定義されたライブラリーは、単純な結合アッセイにおいて試験抗体への結合について試験され得る。追加の例では、抗原結合性ドメインの突然変異誘発、ドメインスワッピング実験およびアラニンスキャニング突然変異誘発が、エピトープ結合のために要求される、十分な、および／または必要な残基を同定するために行われ得る。代替的に、競合アッセイは、抗体が他の抗体と同じエピトープに結合するかどうかを決定するために同じ抗原に結合することが既知である他の抗体を使用して行われ得る。競合アッセイは当業者に周知である。

10

20

【0254】

一部の例では、抗HJV抗体は、以下に例示されるように組換え技術により調製される。本明細書に記載されている抗HJV抗体の重鎖および軽鎖をコードする核酸は、1つの発現ベクター中にクローニングすることができ、各ヌクレオチド配列は、好適なプロモーターに作動可能に連結されている。1つの例では、重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列の各々は、別個のプロモーターに作動可能に連結されている。代替的に、重鎖および軽鎖をコードするヌクレオチド配列は、単一のプロモーターと作動可能な連結状態にあることができ、その結果、重鎖および軽鎖の両方は同じプロモーターから発現される。必要な場合、内部リボソーム進入部位（IRES）が、重鎖をコードする配列と軽鎖をコードする配列との間に挿入され得る。

30

【0255】

一部の例では、抗体の2つの鎖をコードするヌクレオチド配列は、2つのベクター中にクローニングされ、2つのベクターは同じまたは異なる細胞中に導入され得る。2つの鎖が異なる細胞中で発現される場合、それらの各々は、それを発現する宿主細胞から単離することができ、単離された重鎖および軽鎖は混合され、抗体の形成を可能とする好適な条件下でインキュベートされ得る。

【0256】

一般に、抗体の1つまたは全ての鎖をコードする核酸配列は、当技術分野において公知の方法を使用して好適なプロモーターと作動可能に連結された好適な発現ベクター中にクローニングされ得る。例えば、ヌクレオチド配列およびベクターは、好適な条件下で制限酵素と接触させることができ、それにより、互いに対合し、リガーゼと共に接合され得る各分子上の相補的な末端が作出される。代替的に、合成核酸リンカーは、遺伝子の末端にライゲートされ得る。これらの合成リンカーは、ベクター中の特定の制限部位に相当する核酸配列を含有する。発現ベクター／プロモーターの選択は、抗体の産生における使用のための宿主細胞の種類に依存する。

40

【0257】

様々なプロモーターが、本明細書に記載される抗体の発現のために使用可能であり、これには、サイトメガロウイルス（CMV）中初期プロモーター、ウイルスLTR、例えばラウス肉腫ウイルスLTR、HIV-LTR、HTLV-1 LTR、シミアンウイルス40（SV40）初期プロモーター、大腸菌lac UVプロモーター、および単純ヘル

50

ペストウイルスプロモーターが含まれるがこれらに限定されない。

【0258】

調節可能なプロモーターもまた使用され得る。そのような調節可能なプロモーターとしては、大腸菌からの *lac* リプレッサーを転写モジュレーターとして使用して *lac* オペレーター保有哺乳動物細胞プロモーターからの転写を調節するもの [Brown, M. et al., Cell, 49:603-612 (1987)]、テトラサイクリンリプレッサー (*tetR*) を使用するもの [Gossen, M., and Bujard, H., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:5547-5551 (1992); Yao, F. et al., Human Gene Therapy, 9:1939-1950 (1998); Shockelt, P., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995)] を含む。他のシステムは、エストラジオール (*astradiol*)、RU486、ジフェノールムリスレロン (*diphenol murislerone*)、またはラパマイシンを使用する FK506 二量体、VP16 または p65 を含む。誘導性システムは、数ある中でも、Invitrogen、Clontech および Ariad から入手可能である。

【0259】

オペロンと共にリプレッサーを含む調節可能なプロモーターが使用され得る。1つの実施形態では、大腸菌からの *lac* リプレッサーは、*lac* オペレーター保有哺乳動物細胞プロモーターからの転写を調節するための転写モジュレーターとして機能することができ [M. Brown et al., Cell, 49:603-612 (1987)] ; Gossen and Bujard (1992); [M. Gossen et al., Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992)]、テトラサイクリンリプレッサー (*tetR*) を転写活性化因子 (VP 16) と組み合わせて *tetR* - 哺乳動物細胞転写活性化因子融合タンパク質、*tTa* (*tetR* - VP 16) が作出され、*tetO* は、哺乳動物細胞中での遺伝子発現を制御するための *tetR* - *tetO* オペレーターシステムを作出するためのヒトサイトメガロウイルス (*hCMV*) プロモーターに由来する最小プロモーターを有する。1つの実施形態では、テトラサイクリン誘導性スイッチが使用される。*tetR* - 哺乳動物細胞転写因子融合誘導体ではなく、テトラサイクリンリプレッサー (*tetR*) は単独で、テトラサイクリンオペレーターが *CMV IE* プロモーターの *TATA* エLEMENT の下流に適切に配置された場合に哺乳動物細胞中で遺伝子発現を調節するための強力なトランスモジュレーターとして機能することができる (Yao et al., Human Gene Therapy)。このテトラサイクリン誘導性スイッチの1つの特定の利点は、その調節可能な効果を達成するために、一部の事例では細胞に対して毒性であり得る [Gossen et al., Natl. Acad. Sci. USA, 89:5547-5551 (1992); Shockett et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 92:6522-6526 (1995)]、テトラサイクリンリプレッサー - 哺乳動物細胞トランスアクチベーターまたはリプレッサー融合タンパク質の使用を要求しないことである。

【0260】

追加的に、ベクターは、例えば、以下の一部または全てを含有することができる：選択マーカー遺伝子、例えば哺乳動物細胞中の安定なまたは一過性のトランスフェクタントの選択のためのネオマイシン遺伝子；高いレベルの転写のためのヒト *CMV* の最初期遺伝子からのエンハンサー／プロモーター配列；*mRNA* 安定性のための *SV40* からの転写終結および *RNA* プロセシングシグナル；適切なエピソーム複製のための *SV40* ポリオマ複製起点および *ColE1*；内部リボソーム結合部位 (*IRES*)、汎用性マルチプルクローニングサイト；ならびにセンスおよびアンチセンス *RNA* のインビトロ転写のための *T7* および *SP6* *RNA* プロモーター。導入遺伝子を含有するベクターを産生するための好適なベクターおよび方法は、当技術分野において周知および利用可能である。本明細書に記載される方法を実施するために有用なポリアデニル化シグナルの例は、ヒトコラーゲン *I* ポリアデニル化シグナル、ヒトコラーゲン *II* ポリアデニル化シグナル、および *SV40* ポリアデニル化シグナルを含むがこれらに限定されない。

【0261】

抗体のいずれかをコードする核酸（例えば、表3に列挙される核酸コーディング配列）

を含む1つまたはそれ以上のベクター（例えば、発現ベクター）は、抗体を産生するために好適な宿主細胞中に導入されてもよい。宿主細胞の非限定的な例は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、dhfr-CHO細胞、ヒト胚性腎臓（HEK）-293細胞、verdadero（VERO）細胞、非分泌性ヌル（NSO）細胞、ヒト胚性網膜（PER.C6）細胞、Sp2/O細胞、ベビーハムスター腎臓（BHK）細胞、Madin-Darbyイヌ腎臓（MDCK）細胞、Madin-Darbyウシ腎臓（MDBK）細胞、およびSV40形質転換サル腎臓CV1系（COS）細胞を含む。一部の実施形態では、抗HJV抗体を発現する宿主細胞は、CHO細胞である。宿主細胞は、抗体またはその任意のポリペプチド鎖の発現のために好適な条件下で培養され得る。そのような抗体またはそのポリペプチド鎖は、培養された細胞により（例えば、細胞または培養上清から）従来の方法、例えば、アフィニティー精製を介して回収され得る。必要な場合、抗体のポリペプチド鎖は、抗体の産生を可能とする好適な時間的期間にわたり好適な条件下でインキュベートされ得る。一部の実施形態では、宿主細胞は、抗HJV抗体の重鎖をコードする核酸を含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、抗HJV抗体の軽鎖をコードする核酸を含む。一部の実施形態では、宿主細胞は、重鎖をコードする核酸および軽鎖をコードする核酸を含む。

10

【0262】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体を調製する方法は、これも本明細書に記載されるように、抗HJV抗体の重鎖および軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターを伴う。組換え発現ベクターは、従来の方法、例えば、リン酸カルシウム媒介性トランスフェクションにより好適な宿主細胞（例えば、dhfr-CHO細胞）中に導入され得る。陽性形質転換体宿主細胞が選択され、抗体を形成する2つのポリペプチド鎖の発現を可能とする好適な条件下で培養可能であり、2つの鎖は細胞または培養培地から回収され得る。必要な場合、宿主細胞から回収された2つの鎖は、抗体の形成を可能とする好適な条件下でインキュベートされ得る。

20

【0263】

1つの例では、2つの組換え発現ベクターが提供され、1つは抗HJV抗体の重鎖をコードし、他方は抗HJV抗体の軽鎖をコードする。2つの組換え発現ベクターの両方は、従来の方法、例えば、リン酸カルシウム媒介性トランスフェクションにより好適な宿主細胞（例えば、dhfr-CHO細胞）中に導入され得る。

30

【0264】

代替的に、発現ベクターの各々は、好適な宿主細胞中に導入され得る。陽性形質転換体を選択され、抗体のポリペプチド鎖の発現を可能とする好適な条件下で培養され得る。2つの発現ベクターが同じ宿主細胞中に導入される場合、該細胞中で産生された抗体は、宿主細胞または培養培地から回収され得る。必要な場合、ポリペプチド鎖は、宿主細胞または培養培地から回収され、次に抗体の形成を可能とする好適な条件下でインキュベートされ得る。2つの発現ベクターが異なる宿主細胞中に導入される場合、それらの各々は、相当する宿主細胞または相当する培養培地から回収され得る。2つのポリペプチド鎖は次に、抗体の形成のための好適な条件下でインキュベートされ得る。

40

【0265】

組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞をトランスフェクトし、形質転換体を選択し、宿主細胞を培養し、培養培地から抗体を回収するために標準的な分子生物学技術が使用される。例えば、一部の抗体は、プロテインAまたはプロテインG連結マトリックスを用いるアフィニティークロマトグラフィーにより単離され得る。

【0266】

本明細書に記載されている（例えば、表3に提供されている）抗HJV抗体の重鎖、軽鎖、または両方をコードする核酸、それを含有するベクター（例えば、発現ベクター）；ベクターを含む宿主細胞のいずれも本開示の範囲内である。

【0267】

50

【表 4 - 1】

表 3: 表 1 に列挙される抗 HIV 抗体の VH/VL をコードする核酸配列

ヒト化 HA 抗体		核酸配列	配列番号
hHA-001	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGATCTCTCAGACTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACTATGGAATGAATTGGATTAGACAAGCGCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGAATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAGGAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTATCTTCAATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTTGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	70
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGACAACAGCCCTCAATTTTCATGCAGATCATCAATCACTTGAGACGAGCGACGGAGACACTTTTCTTGAGTGGTCCAAACAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTACGAGGTATCAACGAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCCTTAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTTCAAGTCACCCAC GACCCCATGACGTTCCGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAA	72
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGATCTCTCAGACTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACTATGGAATGAATTGGATTAGACAAGCGCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGAATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAGGAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTATCTTCAATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTTGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGACACACTTCCCCGCTGTCTTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCC AGCCCCCATCGAAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACCTACAGACCAGC CCTCCGCTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	71
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGACAACAGCCCTCAATTTTCATGCAGATCATCAATCACTTGAGACGAGCGACGGAGACACTTTTCTTGAGTGGTCCAAACAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTACGAGGTATCAACGAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCCTTAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTTCAAGTCACCCAC GACCCCATGACGTTCCGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAAAGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAAC TCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	73

10

20

30

40

【表 4 - 2】

hHA-002	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAATTGGATTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCACTGCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	70
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGACGAGCGA CGGAGACACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAAGCAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTATGCAAGTCACCCAC GACCCCTGACCTTCGGACAAGGAACATAAGCTCGAAATCAAA	74
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAATTGGATTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCACTGCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGCGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTIAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCCGTGCCAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCC AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCTTGCCCCCATCCCGCAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAGCAACTACAAGACCACG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCTGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	71
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGACGAGCGA CGGAGACACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAAGCAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTATGCAAGTCACCCAC GACCCCTGACCTTCGGACAAGGAACATAAGCTCGAAATCAAAAGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	75

10

20

30

40

50

【表 4 - 3】

hHA-003	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACTATGG AATGAATTGGATTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTCCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	70
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGACCAGCGA CGGAGATACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAAACAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTTCCAAGTCACCCAC GACCCCGTCACGTTCCGACAAGGAACTAAGCTCGAAATCAAA	76
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACTATGG AATGAATTGGATTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTCCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCGACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTCAAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACAGCAGAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	71
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGACCAGCGA CGGAGATACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAAACAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTTCCAAGTCACCCAC GACCCCGTCACGTTCCGACAAGGAACTAAGCTCGAAATCAAAAGAACGG TGGTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGTA	77

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

hHA-004	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAATTGGATTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCGCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	70
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGTCCAGCGA CGGAGACACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGATGTATCAACTAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTTCAAGTCACCCAT GACCCCGTGACCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAA	78
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAATTGGATTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCGCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	71
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGTCCAGCGA CGGAGACACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGATGTATCAACTAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTTCAAGTCACCCAT GACCCCGTGACCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAAGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCGAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGTA	79

10

20

30

40

50

【表 4 - 5】

hHA-005	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAATTGGATTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	70
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGGAAAAGCGA CGGATACACTTTTTCTTGAATGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGATGTATCAGAAAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCGACCTAC GACCCCTCACCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAA	80
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAATTGGATTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGATAGCTCAGAAAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGAACAACACCAGATTATTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGACACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCGAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCAATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCAGTACCSTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGCAGGAGATGACCAAGAACCC AGGTCAAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	71
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGGAAAAGCGA CGGATACACTTTTTCTTGAATGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGATGTATCAGAAAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCGACCTAC GACCCCTCACCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAAAGAACCG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACCCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	81

【 0 2 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

hHA-006	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTTACTATGG AATGAACCTGGATTAGACAAGCGCCCCGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATACTACGACAGCTCGGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGGACGACGCCCGATTACTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	82
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCCAGTAACCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGGACAGCGA CGGAGGAACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGACGTATCAAGCAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTTCAAGCGACCCAC GACCCCTGACGTTCCGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAA	83
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTTACTATGG AATGAACCTGGATTAGACAAGCGCCCCGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATACTACGACAGCTCGGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGGACGACGCCCGATTACTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTGCCAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCCTCAAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTCACCCTCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCAAG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	84
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCCAGTAACCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGGACAGCGA CGGAGGAACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGACGTATCAAGCAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTTCAAGCGACCCAC GACCCCTGACGTTCCGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAAAGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	85

10

20

30

40

50

【表 4 - 7】

hHA-007	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAACTGGATAAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATACTACGACAGCTCGGACAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCACTGCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGGACGACGCCGGATGTATGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	86
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTCTCTCCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAAGAGAGCGA CGGATACACTTTTCTTCATTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAAACAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCCTTAAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCAC GACCCCGTGACGTTCCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAA	87
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAACTGGATAAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATACTACGACAGCTCGGACAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCACTGCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGGACGACGCCGGATGTATGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAGAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCAG CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	88
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTCTCTCCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAAGAGAGCGA CGGATACACTTTTCTTCATTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAAACAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCCTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCAC GACCCCGTGACGTTCCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAAAGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCGAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAAACACAAAGTC TACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGTA	89

10

20

30

40

50

【表 4 - 8】

hHA-008	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAACCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAACTGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATATTACGACAGCTCGGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGGACCACCCCGATTACTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	90
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAAGAAAGCGA CGGATACACTTTTCTTCACTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAACCAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCAC GACCCCTGACCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAA	91
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAACCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAACTGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATATTACGACAGCTCGGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGGACCACCCCGATTACTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACG CCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	92
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAAGAAAGCGA CGGATACACTTTTCTTCACTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAACCAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCAC GACCCCTGACCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAAAGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCGAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	93

10

20

30

40

50

【表 4 - 9】

hHA-008-QL	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAACCAGGTGGATCTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGGAATGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGCATGATATATTACGACAGCTCGGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAGGAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCAATGAATTCACTGCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA	90
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCCAGTAACCCCTCGGACAACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAAGAAAGCGACGGATACACTTTTCTTCACTGGTTCCACAAAGACCCGGACAAAGCCCA	91
	重鎖	CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCAACCAGATTCTCAGGAGTTCAGACA	94
	軽鎖	GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAAAATTAGCAGAGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCACGACCCCTGACCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAA	93

10

20

30

40

【表 4 - 1 0】

hHA-009	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAACCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAACTGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATATTACGACAGCTCGGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGGACCACCCCGATTACTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	90
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGCGGACAGCGA CGGAGATACTTTTCTTCACTGGTTCCAACAAAGACCCGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGCGGTATCACACAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCAT GACCCCGTCACGTTCCGACAAGGAATAAGCTCGAAATCAAA	95
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAACCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAACTGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATATTACGACAGCTCGGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGGACCACCCCGATTACTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAATCAGCGCCCTGACACAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAATCAGACATGCCACCGTGCCAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACCC AGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGC CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	92
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGCGGACAGCGA CGGAGATACTTTTCTTCACTGGTTCCAACAAAGACCCGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGCGGTATCACACAGATTCTCAGGAGTTCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCAT GACCCCGTCACGTTCCGACAAGGAATAAGCTCGAAATCAAAAGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCAGAA GAGGCCAAAGTACAGTGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	96

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 1】

hHA-010	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACTATGG AATGAACTGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATACTACGACAGCTCCGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTCCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGCAGGACGCCCCGATAAATGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	97
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGGAGAGCGA CGGATACACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCACATAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCGACCCAC GACCCCTGACGTTCCGACAAGGAATAAGCTCGAAATCAAA	98
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACTATGG AATGAACTGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGC ATGATATACTACGACAGCTCCGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTCCGAGCCGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGCAGGACGCCCCGATAAATGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCTGCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAATCAGGCGCCCTGACCGAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCCCTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCCTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTACGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAG CCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	99
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGGAGAGCGA CGGATACACTTTTCTTGAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGAGGTATCACATAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCTTAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCGACCCAC GACCCCTGACGTTCCGACAAGGAATAAGCTCGAAATCAAAAGAACGG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACCTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	100

10

20

30

40

50

【表 4 - 1 2】

hHA-011	VH	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAACTGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGACAGCTCCGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCGGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGCTCGACCCCGATTACTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GC	101
	VL	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGGACAGCGA CGGAGGCACTTTTCTTGTAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGACGTATCAAGCAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCCTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCAC GACCCCTCAGCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAA	102
	重鎖	GAAGTACAGTTGGTAGAAAGCGGCGGAGGACTTGTGCAGCCAGGTGGAT CTCTCAGACTTTTCATGTGCCGCAAGCGGTTTTACTTTTAGTAACATATGG AATGAACTGGGTTAGACAAGCGCCCGGAAAAGGATTGGAATGGATAGGA ATGATATACTACGACAGCTCCGAGAAACATTATGCCGACTCAGTTAAAG GAAGATTTACAATATCAAGAGACAATAGCAAAAACACACTTTATCTTCA AATGAATTCAGTGCAGCGGAGGATACAGCAGTCTATTATTGCGCAAAA GGCTCGACCCCGATTACTGGGGTCAAGGAACAATGGTAACCGTGTCAA GCGCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAA GAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTAC TTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCCAGACCTAC ATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCACGC ACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGA CGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTAC AACAGCAGTACCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACT GGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCACAAAGGCCCTCCC AGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACCC AGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGC CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGAGAACAACTACAAGACCAGC CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCA CCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGT GATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAATGA	40
	軽鎖	GACGTAGTACTGACCCAAAGCCCCCTTTCTCTCCCAGTAACCCCTCGGAC AACCAGCCTCAATTTTCATGCAGATCATCACAATCACTTGAGGACAGCGA CGGAGGCACTTTTCTTGTAGTGGTTCCAACAAAGACCCGGACAAAGCCCA CGCCTGCTTATTTACGACGTATCAAGCAGATTCTCAGGAGTTCCAGACA GATTTTCAGGCAGCGGATCCGGCACAGACTTCACCCCTAAAATTAGCAG AGTAGAAGCAGAAGATGTAGGAGTGTATTATTGTTTCCAAGCCACCCAC GACCCCTCAGCTTCGGACAAGGAACCTAAGCTCGAAATCAAAAGAACCG TGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGTGAATAACTTCTATCCCAGA GAGGCCAAAGTACAGTGGAAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACT CCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCT CAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTC TACGCTGCGAAGTACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGA GCTTCAACAGGGGAGAGTGTGA	64

10

20

30

40

【0269】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i) 配列番号71と少なくとも60% (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%) 同一の核酸、および/または(ii) 配列番号73と少なくとも60% (例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%) 同一の核酸を発現させることにより産生される。

【0270】

50

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号71と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸、および／または(ii)配列番号75と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸を発現させることにより産生される。

【0271】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号71と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸、および／または(ii)配列番号77と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸を発現させることにより産生される。

10

【0272】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号71と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸、および／または(ii)配列番号79と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸を発現させることにより製造される。

20

【0273】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号71と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸、および／または(ii)配列番号81と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸を発現させることにより産生される。

30

【0274】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号84と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸、および／または(ii)配列番号85と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸を発現させることにより産生される。

【0275】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号88と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸、および／または(ii)配列番号89と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%）同一の核酸を発現させることにより産生される。

40

【0276】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号92と少なくとも60%（例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、

50

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸、および／または(ii)配列番号93と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸を発現させることにより産生される。

【0277】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号94と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸、および／または(ii)配列番号93と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸を発現させることにより産生される。

10

【0278】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号92と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸、および／または(ii)配列番号96と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸を発現させることにより産生される。

20

【0279】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号99と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸、および／または(ii)配列番号100と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸を発現させることにより産生される。

【0280】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、(i)配列番号40と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸、および／または(ii)配列番号64と少なくとも60%(例えば、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、もしくは100%)同一の核酸を発現させることにより産生される。

30

【0281】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗HJV抗体は、標的細胞または標的組織(例えば、HJVを発現する細胞または組織)に分子ペイロードをデリバリーするために使用され得る。よって、本明細書に記載される抗HJV抗体は、分子ペイロードに連結され得る。本明細書に記載される複合体は、様々な応用、例えば、診断または治療応用において使用されてもよい。

40

【0282】

一部の実施形態では、本明細書に記載される複合体は、少なくとも1つの遺伝子、タンパク質、および／または核酸の活性または機能をモジュレートするために使用される。一部の実施形態では、分子ペイロードは、遺伝子、タンパク質、および／または核酸のモジュレーションの原因となる。分子ペイロードは、細胞中での遺伝子、タンパク質、および／または核酸の活性または機能をモジュレートする能力を有する小分子、タンパク質、核酸、オリゴヌクレオチド、または任意の分子実体であってもよい。一部の実施形態では、

50

分子ペイロードは、筋肉細胞中の疾患関連リピートを標的化するオリゴヌクレオチドである。

【0283】

IV. 医薬組成物

本明細書に記載されている抗体の他に、コードする核酸もしくは核酸セット、それを含むベクター、またはベクターを含む宿主細胞は、標的疾患の処置における使用のための医薬組成物を形成するために医薬的に許容される担体（賦形剤）と混合され得る。「許容される」は、担体が、組成物の活性成分と適合性（および好ましくは、活性成分を安定化させる能力を有する）でなければならず、処置される対象に対して有害であってはならないことを意味する。医薬的に許容される賦形剤（担体）は、当技術分野において周知の緩衝剤を含む。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hooverを参照。

10

【0284】

本明細書に開示される抗HJV抗体含有医薬組成物は、好適な緩衝剤をさらに含んでもよい。緩衝剤は、別の酸または塩基の添加の後に選択された値の近くに溶液のpHを維持するために使用される弱酸または塩基である。一部の例では、本明細書に開示される緩衝剤は、二酸化炭素濃度における変化（細胞呼吸により生成される）に関わらず生理的pHを維持する能力を有する緩衝剤であり得る。例示的な緩衝剤は、HEPES [4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸] 緩衝剤、ダルベッコリン酸緩衝化食塩水（DPBS）緩衝剤、またはリン酸緩衝化食塩水（PBS）緩衝剤を含むがこれらに限定されない。そのような緩衝剤は、リン酸水素二ナトリウムおよび塩化ナトリウム、またはリン酸二水素カリウムおよび塩化カリウムを含んでもよい。

20

【0285】

一部の実施形態では、本明細書に記載される医薬組成物中の緩衝剤は、約5～8のpH値を維持してもよい。例えば、医薬組成物のpHは、約7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、または8.0であり得る。他の例では、医薬組成物は、7より低いpH値、例えば、約7.6、6.8、6.5、6.3、6.5、5.8、5.5、5.3、または5を有してもよい。

【0286】

本明細書に記載される医薬組成物は、1つまたはそれ以上の好適な塩を含む。塩は、酸および塩基の中和反応により形成され得るイオン性化合物である [Skoog, D.A; West, D.M.; Holler, J.F.; Crouch, S.R. (2004). "chapters 14-16". Fundamentals of Analytical Chemistry (8th ed.)]。塩は、関連する数の陽イオン（正に荷電したイオン）および陰イオン（負イオン）から構成されるため、生成物は電氣的に中性（正味電荷を有しない）である。

30

【0287】

一部の実施形態では、医薬組成物は、凍結乾燥製剤または水性溶液の形態において医薬的に許容される担体、賦形剤、または安定化剤を含むことができる。 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (2000) Lippincott Williams and Wilkins, Ed. K. E. Hoover]。一部の実施形態では、医薬組成物は、静脈内注射のために製剤化され得る。一部の実施形態では、医薬組成物は、皮下注射のために製剤化され得る。

40

【0288】

インビボ投与のために使用される医薬組成物は無菌でなければならない。これは、例えば、無菌濾過膜を通じた濾過により、容易に達成される。治療抗体組成物は、無菌アクセスポートを有する容器、例えば、皮下注射針により貫通可能なストッパーを有する静脈内または皮下溶液バッグまたはバイアル中に一般に入れられる。

【0289】

V. 併用療法

一部の実施形態では、例えば、慢性腎臓疾患と関連する、貧血の処置のための免疫調節

50

剤またはエリスロポエチン刺激剤が本明細書で提供される。そのような剤はエリスロポエチン刺激剤（ESA）を含む。よって、一部の実施形態では、エリスロポエチン（EPO）は、本明細書に記載される方法において追加の治療剤として投与される。一部の実施形態では、EPOは、エポエチンアルファ（Epogen／Procrit）、ダルベポエチンアルファ（Aranesp）、メトキシポリエチレングリコール－エポエチンベータ（Mircera）、エポエチンアルファ－epbx（Retacrit）；およびEpogen／Procritのバイオシミラーから選択される。

【0290】

一部の実施形態では、開示されるヘモジュベリンアンタゴニストのいずれも、増殖分化因子（GDF）トラップ、経口鉄、IV鉄、HIF－PHI、および赤血球輸血から選択される治療剤との併用療法において投与されてもよい。例示的なGDFトラップはソタテルセプトおよびラスパテルセプトを含む。

【0291】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、IV鉄療法、例えば鉄イソマルトシド [MonoFerric（登録商標）] である。追加の例示的なIV鉄療法は、スクロース鉄 [Venofer（登録商標）]、カルボキシマルトース第二鉄 [Ferrinject（登録商標）またはInjectofer（登録商標）]、フェルモキシトール [Ferraheme（登録商標）]、デキストラン鉄 [Imferon（登録商標）]、およびスクロース鉄溶液中のグルコン酸ナトリウム第二鉄 [Ferrlecit（登録商標）] を含むがこれらに限定されない。

【0292】

一部の実施形態では、追加の治療剤は経口鉄療法である。一部の実施形態では、本明細書で提供されるヘモジュベリンアンタゴニストは、鉄レベルの回復を促すためおよび／または経口鉄に対する不耐性もしくは経口鉄に対する不十分な応答を経験している貧血対象を処置するために経口鉄療法と組み合わせられてもよい。一部の実施形態では、抗ヘモジュベリン抗体および経口鉄の併用療法は、100ng／mlより低い血清フェリチンレベルおよび30%より低いTSATを示す対象に投与される。経口鉄療法の例は、硫酸第一鉄、マルトール第二鉄 [Accrufer（登録商標）]、グルコン酸第一鉄、コハク酸第一鉄、ポリマルトース鉄（iron polymaltose）、多糖－鉄錯体、および硫酸第一鉄を含むがこれらに限定されない。他の場合には、鉄は、筋肉内に投与されてもよい（例えば、クエン酸鉄ソルビトールとして）。

【0293】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、HIF－PHI、例えばダプロデュスタット、ロキサデュスタットおよびバダデュスタットである。一部の実施形態では、追加の治療剤はロキサデュスタットである。

【0294】

本開示の併用療法において使用されてもよい他の免疫調節剤は、例えば、コルチコステロイドを含む。一部の実施形態では、免疫調節剤は、炎症の減少および赤血球生成の促進において有益な効果を有するという点で有利である。例えば、ダナゾールは、造血刺激および免疫調節効果を有するステロイド化合物である。例えば、一部の実施形態では、ダナゾールは、グルココルチコイド受容体に対するアンタゴニスト効果を有して、赤血球生成に対する上方調節効果をもたらす（例えば、Chai KY, et al., Danazol: An Effective and Underutilized Treatment Option in Diamond-Blackfan Anaemia. Case Reports in Hematology. Volume 2019, Article ID 4684156.を参照）。他の有用な免疫調節剤は、サリドマイドならびにその誘導体またはアナログ、例えばレナリドミド、およびボマリドミドを含む。

【0295】

VI. 処置方法

本開示の態様は、対象において腎臓疾患の貧血および／または腎臓疾患の貧血の結果として生じる1つもしくはそれ以上の状態を処置する方法に関する。本開示の特定の態様は

、CKDの貧血を処置する方法に関する。本開示の追加の態様は、 1.73 m^2 当たり 90 mL / 分未満、 1.73 m^2 当たり 60 mL / 分未満、 1.73 m^2 当たり 30 mL / 分未満、 1.73 m^2 当たり 15 mL / 分未満、または 1.73 m^2 当たり 7 mL / 分未満の糸球体濾過量 (GFR) のレベルを有するとして同定される対象において貧血を処置する方法に関する。一部の実施形態では、対象は、 $15\sim 59\text{ mL}$ / 分の GFR レベルを有する。追加の態様は、CKDと関連するか、または CKD と同時に起こる鉄欠乏症からの貧血を処置する方法に関する。

【0296】

一部の実施形態では、本明細書で提供される方法は、ヘプシジンレベルまたは活性を減少させるように腎臓疾患と関連する貧血を有する対象を処置するために有用である。一部の実施形態では、対象は、胃腸系からの（すなわち、食事からの）鉄摂取における向上を経験してもよい。一部の実施形態では、対象は、鉄レベルの、部分的なまたは完全な、回復を経験してもよい。一部の実施形態では、対象は、経口鉄処置に対する不十分な応答を有していてもよい。一部の実施形態では、対象は、非透析依存性の CKD (CKD-ND) を有していてもよい。一部の実施形態では、対象は、非血液透析依存性の慢性腎臓疾患を有する。

10

【0297】

例示的な実施形態では、対象は、50%未満、40%未満、30%未満、または20%未満のトランスフェリン飽和度 (TSAT) レベルを有する。一部の実施形態では、対象は、正常ヘモグロビンレベルを $1.5\sim 2.0\text{ g/dL}$ または $2.0\sim 4.0\text{ g/dL}$ またはより大きく下回る範囲内のヘモグロビンレベルを有するとして同定されている。一部の実施形態では、対象は、 11 g/dL 、 10 g/dL 、 9 g/dL 、または 8 g/dL 未満の血清ヘモグロビンレベルを示す。一部の実施形態では、対象は、 300 ng/mL 、 200 ng/mL または 100 ng/mL より低い血清フェリチンレベルを有する。一部の実施形態では、対象は、 100 ng/mL より低い血清フェリチンレベルおよび30%より低い TSAT を示す。

20

【0298】

一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニスト（例えば、抗 HJV 抗体）の投与は、ヘモグロビン (HGB) レベルをベースラインから少なくとも 1 g/dL 増加させる。一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニストの投与は、対象におけるヘモグロビンレベルを、処置されていない対象と比べて少なくとも 1 g/dL 増加させる。一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニストの投与の開示される方法のいずれかは、処置されていない対象と比べて少なくとも2、4、6、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または 20 g/dL より大きい、対象におけるヘモグロビンレベルにおける増加をもたらす。特定の実施形態では、開示される方法のいずれかは、約 17 g/dL （または 170 g/L ）のヘモグロビンレベルの増加をもたらす。一部の実施形態では、開示される方法のいずれかは、処置されていない対象と比べて約10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%のヘモグロビンレベルの増加をもたらす。これらの増加した HGB レベルは、処置の10、20、30、40、または40日より多くの日数以内に観察されてもよい。特に、これらの増加した HGB レベルは、処置の約42日後に観察されてもよい。

30

40

【0299】

一部の実施形態では、ヘプシジンアンタゴニスト（例えば、抗 HJV 抗体）の投与は、対象における網状赤血球ヘモグロビン (Ret-HGB) レベルを、処置されていない対象と比べて少なくとも0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.75、0.8、0.85、0.9、0.95、1.0、または 1.0 pg より大きく増加させる。Ret-HGB は細胞ヘモグロビン化の尺度である。特定の実施形態では、開示される方法のいずれかは、約 0.85 pg の Ret-HGB レベルの増加をもたらす。一部の実施形態では、開示される方法のいずれかは、処置されていない対象と比べて約1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、または5%より大きいヘ

50

モグロビンレベルの増加をもたらす。これらの増加した R e t - H G B レベルは、処置の 10、20、30、40、または 40 日より多くの日数以内に観察されてもよい。特に、これらの増加した R e t - H G B レベルは、処置の約 42 日後に観察されてもよい。

【0300】

一部の態様において、本開示は、対象において C K D を処置するための組成物および方法に関する。一部の実施形態では、本開示に従って処置される対象は、例えば、各々の内容が参照によって本明細書に組み込まれる、National Kidney Foundation, K/D O Q I clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification, Am. J. Kidney Dis. 2002: 39 (Suppl 1): S1-S266; Cullis, JO, Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status British Journal of Haematology, Volume 154, Issue 3, August 2011 pages 289-300; および Madua AJ and Ughasoro MD, Anaemia of Chronic Disease: An In-Depth Review Med Princ Pract. 2017 Jan; 26(1): 1-9 に記載されるような、適切な診断方法論に基づいて同定されてもよい。典型的には、貧血の診断は、例えば、全血球計算 (C B C)、血清鉄、フェリチン、トランスフェリン、網状赤血球カウント、および他のマーカーの分析を通じたものを含む、貧血の徴候および／または鉄代謝における欠陥の評価と組み合わせた基礎となる慢性状態の徴候および症状の評価を伴う。

10

【0301】

一部の実施形態では、本開示に従って処置を必要とする対象は、E P O 産生の減少に基づいて同定されてもよい。例えば、正常な生理学的条件下で、E P O のレベルは、ヘモグロビンレベルおよび組織酸素化と逆相関しているが、慢性炎症状態において E P O 応答は鈍麻しており、貧血の程度のために不十分なレベルの E P O に繋がり、これは、炎症性サイトカイン、例えば I L - 1 および腫瘍壊死因子 - α (T N F - α) を介して媒介されると考えられている。よって、一部の実施形態では、鈍麻した E P O 応答は、対象における慢性疾患の貧血 (A C D)、例えば慢性腎臓疾患の貧血の診断に役立ち得る。

20

【0302】

一部の実施形態では、本開示に従って処置を必要とする対象は、赤血球応答性の減少に基づいて同定されてもよい。例えば、貧血は、赤血球前駆細胞の増殖および分化の減少により特徴付けられてもよい。貧血を有する患者からのマクロファージは、赤血球バースト形成単位 (B F U - E) および赤血球コロニー形成単位 (C F U - E) の増殖に対する炎症性サイトカイン (例えば、インターフェロン - γ) の阻害効果に起因してインビトロ (i n v i t r o) でコロニー形成を抑制すること、ならびにこの効果は培養システムへの高濃度の E P O の添加により克服できたことが示されている。活動性関節リウマチを有する患者からの骨髓培養物は、正常対照と比較した場合に欠陥性の成長を示したこと、およびコロニー増殖と培養上清中の T N F - α のレベルとの間に逆相関があったこともまた示されている。さらに、これらの効果は、インビトロおよびインビボの両方で、T N F - α に対する抗体であるインフリキシマブを用いた処理 (処置) 後に逆転された。よって、一部の実施形態では、対象における赤血球応答性の減少は、赤血球応答性を評価するためのこれらのまたは類似したそのようなアッセイを使用して同定され得る。

30

40

【0303】

一部の実施形態では、本開示に従って処置を必要とする対象は、軽度から中等度までのならびに／または正色素性のおよび正球性の貧血性状態に基づいて同定されてもよい (但し、疾患が進行するにつれて貧血は小球性となり得る)。一部の実施形態では、対象は、低い網状赤血球カウントに基づいて同定される。対象における炎症は、血球算定の他の特色、例えば好中球増加症、単球増加症または血小板増加症から、および非特異的炎症性マーカー、例えば C 反応性タンパク質 (C R P) または赤血球沈降速度 (E S R) の測定を通じて推測されてもよい。

【0304】

一部の実施形態では、対象は、血清トランスフェリン受容体 (s T F R) とフェリチン

50

との比を決定することにより同定される。s T F R、膜受容体の切断された断片の測定は、対象において貧血とI D Aとを区別するための指標として記載されている。トランスフェリン受容体は、身体中の実質的に全ての細胞上に見出されるが、赤血球前駆細胞上に高いレベルで存在する。赤血球生成のための鉄の利用可能性が減少するのでI D Aにおいてs T F Rレベルは増加する一方、貧血において、トランスフェリン受容体発現が炎症性サイトカインにより負に影響されるのでレベルは定常状態から異ならないことがある。s T F Rと血清フェリチンの対数との比が、対象における貧血の診断において使用されてもよく、一部の場合には、I D Aから貧血を区別するために使用されてもよい。1未満の比では貧血の可能性が考えられる一方、2より高い比は、貧血を伴うかまたは伴わずに、鉄貯蔵が欠損していることを示唆する。

10

【0305】

一部の実施形態では、本開示に従って処置を必要とする対象は、赤血球指数を使用して同定されてもよい。例えば、網状赤血球ヘモグロビン含有量（C H r）および低色素性赤血球パーセンテージ（% H Y P O）は、赤血球系への鉄供給についての情報を提供することができ、貧血〔例えば、A C D（例えば、慢性腎臓疾患の貧血）〕の管理のガイドにおいて有用であり得る。C H rは、最も最近に形成された赤血球中のヘモグロビンの尺度であり、% H Y P Oは、 $< 280 \text{ g/l}$ のヘモグロビン含有量を有する細胞のパーセンテージを示す。前者は最近の骨髓活動性の相対的に急性の評価を与える一方（例えば、48時間）、後者は時間平均された像を与える（例えば、20～120日）。類似した指数は、R E T - Y（C H rと同等）およびR B C - Y（H Y P O%と同等）を導出するS y s m e x X E - 2100分析装置（S y s m e x、M u n d e l e i n、I L、U S A）により報告され得る。C H rは、早期鉄欠乏症の検出の他に、鉄療法に対する早期応答のモニタリングにおいて有用なツールであることが示されている。

20

【0306】

一部の実施形態では、対象は、エリスロポエチン刺激剤を以前に与えられている。一部の実施形態では、エリスロポエチン刺激剤は、ダナゾール、プレドニゾン、サリドマイド、レナリドミド、およびボマリドミドからなる群から選択される。

【0307】

H J Vアンタゴニストの量が治療効果を達成したかどうかの決定は、本明細書に提供される教示に基づいて当業者に明らかである。有効量は、当業者によって認識されるように、処置される特定の状態、状態の重症度、年齢、健康状態、サイズ、性別および体重を含む個々の患者のパラメーター、処置の期間、併用療法の性質（もしあれば）、投与の特定の経路ならびに医療関係者の知識および専門知識内の因子によって変わる。これらの因子は、当業者に周知であり、単に日常の実験によって対処され得る。本明細書に記載される方法で使用される特定の投与レジメン、すなわち用量、タイミングおよび頻度は、本明細書に記載されるように、特定の対象およびその対象の病歴によるであろう。

30

【0308】

経験的考察、例えば最大効果までの時間、半減期、および／または特定の濃度を超える時間は、通常投与量の決定に寄与するであろう。

【0309】

一部の実施形態では、本明細書に記載されるH J Vアンタゴニストの投与量は、抗体の1回またはそれ以上の投与を与えられた個体において経験的に決定され得る。個体は、漸増投与量のアンタゴニストが与えられる。アンタゴニストの有効性を評価するため、疾患／障害の指標がフォローされ得る。

40

【0310】

投与頻度は、特許請求される方法に従って変わり得る。一部の実施形態では、組成物は1回投与される。一部の実施形態では、処置は複数の機会に投与される。一部の実施形態では、投与頻度は、毎週、2週間毎、3週間毎、4週間毎、5週間毎、6週間毎、7週間毎、8週間毎、9週間毎、もしくは10週間毎；または毎月1回、2ヶ月毎、もしくは3ヶ月毎、またはそれ以上である。一部の実施形態では、組成物は、1日毎に、週2回、週

50

毎に、月2回、月毎に、2ヶ月毎 (semi-monthly) に、4ヶ月毎 (quarterly) に、または対象に対する安全性リスクを最小化しながら好適な (例えば、最大の) 有効性を提供する任意の時間間隔において投与される。一部の実施形態では、投薬頻度は、約45日、50日、55日、60日、または65日の期間にわたる。一部の実施形態では、投薬期間は、40～60日、40～55日、50～60日、または50～55日である。一部の実施形態では、投薬期間は50～55日である。一般に、有効性ならびに処置および安全性リスクは、処置の過程の全体を通じてモニターされてもよい。一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは月1回投与される。一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニストは3ヶ月毎に1回投与される。

【0311】

一部の実施形態では、HJVアンタゴニストの投与は、血清ヘプシジン-25濃度における減少をもたらすおよび／または血清TSAT%を増加させ、一部の実施形態では、これらの効果は、時間的期間 (例えば、1ヶ月またはより長く) にわたり持続する。よって、一部の実施形態では、HJVアンタゴニストの投与のタイミングおよび頻度は、1つまたはそれ以上のバイオマーカー、例えば、鉄利用能を評価するためまたは起こり得る鉄過負荷を判定するための基準をモニターすることにより決定され得る。例えば、一部の実施形態では、HJVアンタゴニストは、間欠的にまたは特定のバイオマーカーのレベル、例えば血清ヘプシジン-25レベル、もしくはトランスフェリン飽和パーセンテージ (TSAT%) に従って投与される。一部の実施形態では、本明細書に記載されるバイオマーカーレベルは、対象が処置の候補であるかどうか決定するために使用され得る。しかしながら、一部の実施形態では、バイオマーカーは、例えば、HJVアンタゴニストを用いる処置を継続するべきかどうか、または処置を再開するべきかどうか、または処置を停止するべきかどうかを決定するために使用されてもよい。

【0312】

一部の実施形態では、HJVアンタゴニストの投与は、尿ヘプシジン濃度の減少および／または血清TSAT%の増加をもたらす。

【0313】

例えば、一部の実施形態では、対象のTSAT%が70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上である場合、対象は処置の候補ではないと考えられ得る。一部の場合では、対象のTSAT%が70%以上、75%以上、80%以上、85%以上、90%以上、または95%以上である場合、HJVアンタゴニストによる進行中の処置は、例えば鉄過剰症を防止するため、停止されるかまたは一時的に停止され得る。他の実施形態では、抗HJV抗体の投与は、対象のTSAT%が95%以下、90%以下、80%以下、70%以下、65%以下、60%以下、55%以下、50%以下、45%以下、40%以下、35%以下、または30%以下である場合、実施され得る。したがって、一部の実施形態では、対象のTSAT%が、例えば継続的または定期的にモニターされ得るが、患者は、例えば貧血のための処置を受けるかまたは処置する医師にかかり、鉄過剰症を防ぐか、あるいはさらなる処置が適切であるか評価する。しかしながら、当然のことながら、他の好適なマーカー (例えばフェリチンレベル、血清鉄レベル、クレアチニンレベル等を含む) が、本明細書に提供される方法に従って、投与量および投与頻度を決定するためにモニターされ得る。

【0314】

一部の実施形態では、対象は、一定期間、1またはそれ以上の間隔で、本明細書に提供される組成物 (例えばHJVアンタゴニスト) を投与され得る。一部の場合では、1またはそれ以上の間隔で、対象が組成物を投与される期間は、対象が組成物を投与されない期間によって分けられ得る。一部の実施形態では、それぞれの期間の相対的な継続期間は、処置または疾患の重症度または両方への対象の応答に依存し、および／または処置する医師の判断に基づいて決定され得る。例えば、一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、2ヶ月間、週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に組成物を投与され得、次いで投与は10ヶ月間停止されてもよい。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は

、3ヶ月間、週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に組成物を投与され得、次いで投与は9ヶ月間停止されてもよい。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、4ヶ月間、週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に組成物を投与され得、次いで投与は8ヶ月間停止されてもよい。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、5ヶ月間、週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に組成物を投与され得、次いで投与は7ヶ月間停止されてもよい。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、6ヶ月間、週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に組成物を投与され得、次いで投与は6ヶ月間停止される。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、7ヶ月間、週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に組成物を投与され得、次いで投与は5ヶ月間停止される。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、8ヶ月間、週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に組成物を投与され得、次いで投与は4ヶ月間停止される。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、9ヶ月間、週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に組成物を投与され得、次いで投与は3ヶ月間停止される。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、組成物を週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に10ヶ月間投与されてもよく、次に投与は2ヶ月間中止される。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、組成物を週毎に、2週毎に、月毎にまたは2ヶ月毎に2ヶ月間投与され、2ヶ月間中止されるか；または3ヶ月間投与され、3ヶ月間中止されるか；または4ヶ月間投与され、4ヶ月間中止されてもよい。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、組成物を3ヶ月毎に年の全期間にわたり（すなわち、4回）投与されてもよい。一部の実施形態では、一年の経過の間に、対象は、組成物を3ヶ月毎に2回、または3回投与されてもよいが、4回は投与されない。

10

20

【0315】

一般に、本明細書に記載される抗体のいずれかの投与のために、用量は、約0.01mg/kg、0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.4mg/kg、0.5mg/kg、0.6mg/kg、0.8mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、20mg/kg、30mg/kg、40mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kgまたは100mg/kgであってもよい。

【0316】

一部の実施形態では、抗HJV抗体の投薬量は、最大0.01mg/kg、最大0.05mg/kg、最大0.1mg/kg、最大0.2mg/kg、最大0.3mg/kg、最大0.4mg/kg、最大0.5mg/kg、最大0.6mg/kg、最大0.8mg/kg、最大1mg/kg、最大2mg/kg、最大3mg/kg、最大4mg/kg、最大5mg/kg、最大6mg/kg、最大7mg/kg、最大8mg/kg、最大9mg/kg、最大10mg/kg、最大20mg/kg、最大30mg/kg、最大40mg/kg、最大50mg/kg、最大60mg/kg、最大70mg/kg、80mg/kg、最大90mg/kg、最大100mg/kgまたはより多い。

30

【0317】

しかしながら、一部の実施形態では、抗HJV抗体の用量は、0.01mg/kg～100mg/kg、0.01mg/kg～10mg/kg、0.5mg/kg～15mg/kg、0.6mg/kg～15mg/kg、0.8mg/kg～15mg/kg、1mg/kg～15mg/kg、5mg/kg～25mg/kg、10mg/kg～30mg/kg、20mg/kg～40mg/kg、30mg/kg～50mg/kg、40mg/kg～60mg/kg、50mg/kg～75mg/kg、または50mg/kg～100mg/kgの範囲内であり得る。

40

【0318】

一部の実施形態では、本明細書に記載される抗体は、処置を必要とする対象に、標的抗原の活性をインビボで少なくとも20%（例えば、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはより大きく）阻害するために十分な量（例えば、HJV誘導

50

BMPシグナル伝達を阻害するために十分な量)で投与される。他の実施形態では、抗体は、標的抗原の活性レベルを少なくとも20% (例えば、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%またはより大きく) 減少させるために有効な量で投与される。

【0319】

一部の実施形態では、抗体は、非経口的に投与され得る。例えば、非経口投与される組成物は、皮下、皮内、静脈内、腹腔内、腫瘍内、筋肉内、関節内、動脈内、または点滴技術によって投与され得る。さらに、それは、1、3、または6ヶ月の蓄積注射可能または生分解性の物質および方法を使用するなど、投与の注射可能な蓄積経路を介して対象に投与され得る。

10

【0320】

一部の実施形態では、抗体 (例えば、抗HJV抗体) は、静脈内に投与される。一部の実施形態では、抗体 (例えば、抗HJV抗体) は、皮下に投与される。一部の実施形態では、抗HJV抗体の皮下投与は、同じ用量での同じ抗体の静脈内投与と比較して類似したバイオアベイラビリティをもたらす。

【0321】

一部の実施形態では、抗HJV抗体の皮下投与は、同じ抗体の静脈内投与と比較して抗HJV抗体のより低い最大濃度 (C_{max}) において同等の薬力学効果 (例えば、循環ヘプシジン-25レベルの減少、TSAT%の増加、および/または血清鉄レベルの増加) をもたらす。 C_{max} は、薬物が投与された後および第2の用量の投与の前の薬物 (例えば、抗HJV抗体) の最大 (またはピーク) 血清濃度である。一部の実施形態では、抗HJV抗体の投与後の短い時間的期間内 (例えば、12時間以内、24時間以内など) の低い C_{max} の達成は、血清鉄応答における望ましくない増加を最小化し、および/または抗体のオフターゲット効果 (例えば、RGMaへの結合) の可能性を最小化する。一部の実施形態では、抗HJV抗体の皮下投与による鈍化性 C_{max} は、血清鉄応答における望ましくなく鋭い増加を回避する。一部の実施形態では、抗HJV抗体の皮下投与による鈍化性 C_{max} は抗体のオフターゲット効果を減少させる。一部の実施形態では、皮下投与により達成される C_{max} は、抗HJV抗体の静脈内投与により達成される C_{max} より少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、または少なくとも95%低い。

20

30

【0322】

一部の実施形態では、開示される方法のいずれか (例えば皮下投与の開示される方法のいずれか) は、処置されていない対象と比べて、約25、27.5、30、32.5、35、38.5、40、または45 $\mu\text{mol/L}$ の対象における血清鉄レベルの増加をもたらす。特定の実施形態では、開示される方法のいずれかは、約35 $\mu\text{mol/L}$ の血清鉄レベルの増加をもたらす。一部の実施形態では、開示される方法のいずれかは、処置されていない対象と比べて約95%、97.5%、100%、102.5%、105%、110%、115%、または120%の血清鉄レベルの増加をもたらす。特定の実施形態では、開示される方法のいずれかは、約100~110%、特に平均で約109%または119%の血清鉄レベルの増加をもたらす。これらの増加した血清レベルは、処置の10、20、30、40、または40日より多くの日数以内に観察されてもよい。特に、これらの増加した血清レベルは、処置の約42日後に観察されてもよい。

40

【0323】

一部の実施形態では、開示される方法のいずれか (例えば皮下投与の開示される方法のいずれか) は、処置されていない対象と比べて、約1、2、2.5、3、4、5、6、7、7.5、8、9、または 10×10^5 細胞/ μL の、対象における赤血球 (RBC) カウント (例えば、成熟RBCのカウント) の増加をもたらす。特定の実施形態では、開示

50

される方法のいずれかは、約4または 5×10^5 細胞/ μL のRBCカウントの増加をもたらす。一部の実施形態では、開示される方法のいずれかは、処置されていない対象と比べて約5%、6%、6.5%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.5%、9%、9.25%、9.5%、10%、または10%より大きいRBCカウントの増加をもたらす。特定の実施形態では、開示される方法のいずれかは、約7%より大きい（例えば7.25%）のRBCカウントの増加をもたらす。一部の実施形態では、RBCカウントは7%~9.5%上昇される。これらの増加したRBCカウントは、処置の10、20、30、40、または40日より多くの日数以内に観察されてもよい。特に、これらのRBCカウントは、処置の約42日後に観察されてもよい。

【0324】

一部の実施形態では、開示される方法のいずれか（例えば皮下投与の開示される方法のいずれか）は、処置されていない対象と比べて、約90、100、100、120、または 125×10^9 細胞/Lの、対象における網状赤血球（Ret）カウントの減少をもたらす。特定の実施形態では、開示される方法のいずれかは、約 100×10^9 細胞/ μL のRetカウントの減少をもたらす。一部の実施形態では、開示される方法のいずれかは、処置されていない対象と比べて約45%、50%、または55%のRetカウントの減少をもたらす。これらの減少したRetカウントは、処置の10、20、30、40、または40日より多くの日数以内に観察されてもよい。特に、これらのRetカウントは、処置の約42日後に観察されてもよい。

【0325】

静脈内注射のために、水溶性の抗体は、点滴法により投与可能であり、抗体および生理学的に許容される賦形剤を含有する薬学的製剤が注入される。生理学的に許容される賦形剤は、例えば、5%のデキストロース、0.9%の食塩水、リンゲル溶液または他の好適な賦形剤を含んでもよい。他の注射可能な組成物は、様々な担体、例えば植物油、ジメチルアセトアミド（dimethyl lactamide）、ジメチルホルムアミド（dimethyl formamide）、乳酸エチル、炭酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、エタノール、ならびにポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）を含有してもよい。一部の場合には、好適な可溶性塩形態の抗体の調製物、例えば、無菌製剤は、薬学的賦形剤、例えば注射用水、0.9%食塩水、または5%グルコース溶液中に溶解して投与することができる。

【0326】

1つの実施形態では、抗体は、部位特異的または標的化局所デリバリー技術を介して投与される。部位特異的または標的化局所デリバリー技術の例は、抗体の様々なインプラント挿入可能なデポ供給源または局所デリバリーカテーテル、例えば注入カテーテル、留置カテーテル、もしくは針カテーテル、合成グラフト、外膜ラップ、シャントおよびステントまたは他のインプラント挿入可能なデバイス、部位特異的キャリア、直接的な注射、または直接的な適用を含む。例えば、PCT国際公開第2000/53211号および米国特許第5,981,568号を参照。

【0327】

一部の実施形態では、1つより多くの抗体、または抗体および別の好適な治療剤の組合せが、処置を必要とする対象に投与されてもよい。抗体はまた、薬剤の有効性を増強しおよび／または補完するために役立つ他の薬剤と組み合わせて使用され得る。標的疾患／障害に対する処置有効性は、当技術分野において周知の方法により評価され得る。

【0328】

本開示に記載されている抗HJV抗体およびそれを伴う処置方法は、本明細書に開示される標的疾患または障害に対する他の種類の療法と組み合わせて利用されてもよい。この文脈において、抗体組成物および治療剤は、同時または逐次的のいずれかで与えられてもよい。例は、化学療法、免疫療法（例えば他のHJVアンタゴニストを伴う療法）、手術、放射線、遺伝子療法など、または抗感染症療法を含む。そのような療法は、本開示による処置と同時にまたは逐次的（任意の順序で）に投与され得る。

10

20

30

40

50

【0329】

例えば、併用療法は、本明細書に記載される少なくとも1つの追加の治療剤と共に製剤化されたおよび／または併用投与される、本明細書に記載される抗HJV抗体および医薬組成物を含むことができる。そのような併用療法は、有利には、投与される治療剤のより低い投薬量を利用してよく、そのため様々な単剤療法と関連する起こり得る毒性または合併症を予防し得る。さらに、本明細書に開示される追加の治療剤は、ヘプシジン／BMP経路に加えたまたはそれとは別個の経路において作用してもよく、そのため抗HJV抗体の効果を増強しおよび／またはそれと協同し得る。

【0330】

一部の実施形態では、対象は、エリスロポエチン刺激剤を以前に与えられている。一部の実施形態では、エリスロポエチン刺激剤は、ダナゾール、プレドニゾン、サリドマイド、レナリドミド、およびボマリドミドからなる群から選択される。

【0331】

一部の実施形態では、対象は、JAK-STAT経路阻害剤を以前に与えられている。一部の実施形態では、JAK-STAT経路阻害剤は、JAK阻害剤またはSTAT阻害剤である。一部の実施形態では、JAK阻害剤は、サブタイプJAK1およびJAK2の1つまたは両方に選択的である（例えばJAK1／2阻害剤）。一部の実施形態では、STAT阻害剤は、STAT3阻害剤である。一部の実施形態では、JAK1／2またはSTAT3阻害剤は、ルキシロチニブ、フェドラチニブ、モメロチニブ、パクリチニブ、INCBO39110、AG490、およびPpYLKTK [ここで、「pY」はリン酸化されたチロシン（Y）残基を表す（PY*LKTK）；配列番号131] からなる群から選択される。

【0332】

一部の実施形態では、対象は、増殖因子リガンドトラップを以前に受けている。一部の実施形態では、増殖因子リガンドトラップは形質転換増殖因子ベータ（TGF- β ）リガンドトラップである。一部の実施形態では、TGF- β リガンドトラップは、GDFトラップ、例えばソタテルセプトまたはラスパテルセプトである。それぞれの内容が参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第8,216,997号を参照。一部の実施形態では、対象は、抗線維化剤を以前に受けている。一部の実施形態では、抗線維化剤はPRM-151である。

【0333】

一部の実施形態では、本開示による処置を必要とする対象は、血液障害に対する治療的処置を受けることを継続する。本開示は、したがって、一部の態様において、それを必要とする対象に血液障害のための1つまたはそれ以上の治療的処置と組み合わせて抗HJV抗体を投与することにより、貧血 [例えば、ACD（例えば、慢性腎臓疾患の貧血）] および／または貧血の結果として生じる1つもしくはそれ以上の状態を処置するための組成物および方法を提供する。

【0334】

一部の実施形態では、貧血は、網状赤血球ヘモグロビン含有量（RET-H_eまたはCH_r）に基づいて特徴付けられる。網状赤血球ヘモグロビン含有量は、網状赤血球中のヘモグロビンの量の尺度である。CH_rの正常な範囲は約28～36pg／細胞である。一部の実施形態では、対象は、正常な範囲よりも低いCH_rを有する。一部の実施形態では、対象は、36pg／細胞未満、35pg／細胞未満、34pg／細胞未満、33pg／細胞未満、32pg／細胞未満、31pg／細胞、30pg／細胞、29pg／細胞、28pg／細胞未満、27pg／細胞未満、26pg／細胞未満、25pg／細胞未満、24pg／細胞未満、23pg／細胞未満、21pg／細胞未満、または20pg／細胞未満のCH_rを有する。しかしながら、対象が本明細書に記載される処置方法のために好適であるかどうかを決定するために、他の好適なマーカー（例えば、TSAT%、血清鉄レベル、総鉄結合能力（TIBC）、フェリチンレベル、ヘモグロビンレベル、肝臓鉄含有量、ヘプシジンレベル、IL-6レベル、クレアチニンレベルなど）が評価されてもよい

ことが理解されるべきである。

【0335】

一部の実施形態では、貧血は肝臓鉄レベルにより特徴付けられる。一部の実施形態では、肝臓鉄レベルの正常な範囲は、男性において乾燥重量1g当たり200~2,400μgおよび女性において乾燥重量1g当たり400~1,600μgである。一部の実施形態では、対象は、正常よりも高い肝臓鉄レベルを有する。一部の実施形態では、患者は、乾燥重量1g当たり1000μgより高い（例えば、乾燥重量1g当たり約1000μg~1200μg、乾燥重量1g当たり約1000μg~1500μg、もしくは乾燥重量1g当たり約1200μg~1500μg）、乾燥重量1g当たり1500μgより高い（例えば、乾燥重量1g当たり約1500μg~1800μg、乾燥重量1g当たり約1500μg~2000μg、もしくは乾燥重量1g当たり約1800μg~2000μg）、乾燥重量1g当たり2000μgより高い（例えば、乾燥重量1g当たり約2000μg~2200μg、乾燥重量1g当たり約2000μg~2500μg、もしくは乾燥重量1g当たり約2200μg~2500μg）、乾燥重量1g当たり2500μgより高い（例えば、乾燥重量1g当たり約2500μg~2800μg、乾燥重量1g当たり約2500μg~3000μg、もしくは乾燥重量1g当たり約2800μg~3000μg）、または乾燥重量1g当たり3000μgより高い肝臓鉄レベルを有する。

10

【0336】

一部の実施形態では、貧血は低い総鉄結合能力（TIBC）により特徴付けられる。一部の実施形態では、TIBCの正常な範囲は250~400μg/dLである。一部の実施形態では、対象は、正常よりも低いTIBCを有する。一部の実施形態では、対象は、400μg/dL未満、350μg/dL未満、300μg/dL未満、250μg/dL未満、200μg/dL未満、150μg/dL未満、100μg/dL未満、90μg/dL未満、80μg/dL未満、70μg/dL未満、60μg/dL未満、50μg/dL未満、40μg/dL未満、30μg/dL未満、20μg/dL未満、または10μg/dL未満のTIBCを有する。

20

【0337】

一部の実施形態では、対象は、エリスロポエチン刺激剤と組み合わせてヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）を投与される。一部の実施形態では、エリスロポエチン刺激剤は、EPOである。一部の実施形態では、エリスロポエチン刺激剤は、ダナゾール、プレドニゾン、サリドマイド、レナリドミド、およびボマリドミドからなる群から選択される免疫調節剤から選択される。

30

【0338】

一部の実施形態では、対象は、JAK-STAT経路阻害剤と組み合わせてヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）を投与される。一部の実施形態では、JAK-STAT経路阻害剤は、JAK阻害剤またはSTAT阻害剤である。一部の実施形態では、JAK阻害剤は、サブタイプJAK1およびJAK2の1つまたは両方に選択的である（例えばJAK1/2阻害剤）。一部の実施形態では、STAT阻害剤は、STAT3阻害剤である。一部の実施形態では、JAK1/2またはSTAT3阻害剤は、ルキシソリチニブ、フェドラチニブ、モメロチニブ、パクリチニブ、INCBO39110、AG490、およびPpYLKTK（配列番号131）からなる群から選択される。一部の実施形態では、対象は、ルキシソリチニブと組み合わせてヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）を投与される。

40

【0339】

一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）は、対象がJAK-STAT経路阻害剤に対して貧血性応答を呈する程度を減少させる。例えば、一部の実施形態では、単剤療法としてJAK-STAT経路阻害剤によって処置された対象は、対象の処置前の状態と比較して酸素を輸送する血液の能力の欠乏、対象の処置前の状態と比較して赤血球の欠乏、対象の処置前の状態と比較してヘモグロビンの欠乏、および／または対象の処置前の状態と比較して総血液量の欠乏を有するこ

50

とを特徴とされ得る。よって、一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体）は、対象が、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、モメロチニブ、パクリチニブ、INCBO39110、AG490、およびPpYLKTK（配列番号131）からなる群から選択されるJAK-STAT経路阻害剤に対して貧血性応答を呈する程度を減少させる。一部の実施形態では、ヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）は、対象がルキソリチニブ投与に対して貧血性応答を呈する程度を減少させる。

【0340】

一部の実施形態では、対象は、増殖因子リガンドトラップと組み合わせてヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）を投与される。一部の実施形態では、増殖因子リガンドトラップは、トランスフォーミング増殖因子ベータ（TGF- β ）リガンドトラップである。一部の実施形態では、TGF- β リガンドトラップは、ソタテルセプトまたはラスパテルセプトである。一部の実施形態では、対象は、抗線維化剤と組み合わせてヘモジュベリンアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）を投与される。一部の実施形態では、抗線維化剤は、PRM-151である。

10

【0341】

本開示による対象の処置の成功は、当技術分野において公知の方法によりまたは当業者により決定されてもよい。一部の実施形態では、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）処置は、対象におけるヘプシジン（例えば、循環ヘプシジン-25レベル）レベルに基づいて評価される。例えば、一部の実施形態では、対象におけるベースラインヘプシジン（例えば、循環ヘプシジン-25レベル）レベルが決定され〔例えば、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）を用いた処置の前にまたはそれ以外に決定の時点においてHJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）処置の非存在下で〕、対象における処置後のヘプシジン（例えば、循環ヘプシジン-25レベル）レベルと比較される。一部の実施形態では、対象は成功裏に処置され、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）は、対象におけるヘプシジン（例えば、循環ヘプシジン-25レベル）レベルを約1 ng/mL～約300 ng/mL減少させる。一部の実施形態では、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）は、対象におけるヘプシジン（例えば、循環ヘプシジン-25レベル）レベルを約1 ng/mL～約200 ng/mL、約1 ng/mL～約100 ng/mL、約1 ng/mL～約50 ng/mL、約1 ng/mL～約10 ng/mL、約10 ng/mL～約100 ng/mL、または約10 ng/mL～約50 ng/mL減少させる。

20

30

【0342】

一部の実施形態では、本開示は、貧血〔例えば、ACD（例えば、慢性腎臓疾患の貧血）〕を有する対象においてヘプシジン（例えば、循環ヘプシジン-25レベル）を減少させる方法を提供する。一部の実施形態では、開示される投与方法は、投与の4時間、6時間、8時間、12時間、28時間、24時間、2日、3日、4日、5日、6日、1週、または2週以内にヘプシジン-25を減少させる。一部の実施形態では、開示される投与方法は、ヘプシジン（例えば、循環ヘプシジン-25レベル）を、投与に先立つ対象におけるヘプシジン（例えば、循環ヘプシジン-25レベル）レベルと比較してヘプシジンの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも99%、または100%だけ減少させる。一部の実施形態では、開示される投与方法はヘプシジンレベルを約96%減少させる。

40

【0343】

一部の実施形態では、本開示は、貧血〔例えば、ACD（例えば、慢性腎臓疾患の貧血

50

）]を有する対象の肝臓におけるヘプシジン発現（例えば、Hamp遺伝子発現）を減少させる方法を提供する。一部の実施形態では、開示される投与方法は、投与の4時間、6時間、8時間、12時間、28時間、24時間、2日、3日、4日、5日、6日、1週、または2週以内にHamp mRNA発現を減少させる。一部の実施形態では、開示される投与方法は、投与の7、10、14、20～21、24、28、30、35、40、または42日以内にHamp mRNA発現を減少させる。一部の実施形態では、開示される投与方法は、Hamp mRNA発現を、投与に先立つ対象における発現レベルと比較してヘプシジンの少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも20%、少なくとも25%、少なくとも30%、少なくとも35%、少なくとも40%、少なくとも45%、少なくとも50%、少なくとも55%、少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも99%、または100%だけ減少させる。一部の実施形態では、開示される投与方法は、対象の肝臓におけるHamp発現レベルを約96%減少させる。

10

【0344】

一部の実施形態では、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）処置は、対象における血清フェリチンレベルに基づいて評価される。例えば、一部の実施形態では、対象におけるベースライン血清フェリチンレベルが決定され[例えば、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）を用いた処置の前にまたはそれ以外に決定の時点においてHJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）処置の非存在下で]、対象における処置後の血清フェリチンレベルと比較される。

20

【0345】

一部の実施形態では、対象は、成功裏に処置され、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）は、対象における血清フェリチンレベルを約1 ng/mL～約200 ng/mL減少させる。一部の実施形態では、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）は、対象における血清フェリチンレベルを約1 ng/mL～約100 ng/mL、約1 ng/mL～約50 ng/mL、約1 ng/mL～約25 ng/mL、約1 ng/mL～約10 ng/mL、約10 ng/mL～約100 ng/mL、または約10 ng/mL～約50 ng/mL減少させる。

30

【0346】

一部の実施形態では、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）処置は、対象における血清ヘモグロビンレベルに基づいて評価される。例えば、一部の実施形態では、対象におけるベースライン血清ヘモグロビンレベルが決定され[例えば、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）を用いた処置の前にまたはそれ以外に決定の時点においてHJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）処置の非存在下で]、対象における処置後の血清ヘモグロビンレベルと比較される。

【0347】

一部の実施形態では、対象は、成功裏に処置され、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）は、対象における血清ヘモグロビンレベルを約0.01 g/dL～約5 g/dL増加させる。

40

【0348】

一部の実施形態では、HJVアンタゴニスト（例えば、抗HJV抗体およびその組成物）は、対象における血清フェリチンレベルを約0.01 g/dL～約1 g/dL、約0.1 g/dL～約5 g/dL、約1 g/dL～約5 g/dL、約0.01 g/dL～約0.1 g/dL、約0.5 g/dL～約2.5 g/dL、または約0.1 g/dL～約1 g/dL減少させる。

【0349】

VII. 併存症およびリスク因子

50

開示される方法は、CKDの併存症を呈するCKD患者のために特に好適であり得る。特に、これらの方法は、以下の併存症：糖尿病、高血圧、自己免疫疾患（例えばループスもしくは別の自己免疫状態）、ある特定の医薬品、例えば非ステロイド性抗炎症性薬物（NSAID）に起因する合併症、または先天性心不全のいずれかを有する対象においてCKDの貧血を処置するために有用であり得る。これらおよび他の併存症は、透析の是非について患者に助言する場合に医師にとっての主要な考慮であり得る。

【0350】

これらの方法は、ある特定の他の併存症もしくはリスク因子、例えば先天性欠損、疲労、吐き気、不眠、食欲不振、もしくは高BMIを有するか；または腎損傷が多発性嚢胞腎疾患もしくは糸球体疾患、例えば急性糸球体腎炎と関連する場合の対象においてCKDの貧血を処置するために有用であり得る。いくつかの希少疾患および先天性欠損はCKDと同時に起こり、これには、糖尿病（例えばII型糖尿病）、細菌性心内膜炎、多発血管炎を伴う肉芽腫症、B型およびC型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症、高カリウム血症、軽鎖沈着症、混合性結合組織疾患、混合クリオグロブリン血症、異常増殖、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、寄生生物感染症、逆流性腎症、関節リウマチ、強皮症、志賀毒素または肺炎球菌（*Streptococcus pneumoniae*）関連HUS、一部のがん、全身性ループスエリテマトーデス、梅毒、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）が含まれる。さらに、処方薬カプトプリルおよびペニシラミン（キレート剤）の使用はCKDのリスク因子として同定されている。ヘロインの娯楽的使用はCKDの別のリスク因子である。それぞれが参照によって本明細書に組み込まれる、Zipfel PF, et al. Front Immunol. 2019; 10:2166; および Alwahaibi NY, et al. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2018 Nov-Dec; 29(6):1256-1266を参照。

【0351】

よって、以下の併存症：糖尿病、高血圧、自己免疫疾患、例えばループス、先天性心不全、1つまたはそれ以上のNSAID（例えばAleve、Tylenol、AdvilまたはMotrin）の投与に関する合併症、希少疾患、および先天性欠損の1つまたはそれ以上と関連する慢性腎臓疾患の貧血を処置する方法が本明細書で提供される。

【0352】

多発性嚢胞腎疾患と関連する慢性腎臓疾患の貧血を処置する方法が本明細書でさらに提供される。一次または二次ヒト糸球体疾患、例えば急性糸球体腎炎、アルポート症候群、アミロイドーシス（遺伝性Amyl）、抗GBM（グッドパスチャー）疾患、抗好中球細胞質抗体媒介性血管炎（ANCA）、非定型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、C3糸球体症、慢性移植片媒介性糸球体症、糖尿病性腎症（DN）、巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）、糸球体硬化症、ヘノッホーシェンライン紫斑病（HSP）、高血圧（HTN）、IgA腎症（IgAN）、免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎、腎虚血性再灌流傷害、ループス腎炎（LN）、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）、メサンギウム増殖性糸球体腎炎（MesGN）、膜性糸球体症（MG）、微小変化型疾患（MCD）、溶連菌感染後糸球体腎炎（PSGN）、急速進行性（半月体形成性）糸球体腎炎（RPGN）と関連する慢性腎臓疾患の貧血を処置する方法が本明細書でさらに提供される。

【0353】

これらの方法は、ある特定の状態、例えば糖尿病を処置するための医薬品を以前に投与された対象のために有用であり得る。一部の実施形態では、II型糖尿病療法を以前に投与されたか、または現在投与されているCKDを有する対象において貧血を処置する方法が本明細書で提供される。高血圧用医薬品、例えばACE阻害剤を以前に投与されたか、または現在投与されているCKDを有する対象において貧血を処置する方法がさらに提供される。

【0354】

開示される方法の一部の実施形態において、対象は、腎摘除術も腎臓移植も以前に受けていない。

【実施例】

【 0 3 5 5 】

【実施例 1】

抗 H J V 抗体の生成および特徴付け

ヒトヘモジュベリンを用いて免疫化されたラットから、ヒトヘモジュベリンに結合する能力を有するハイブリドーマクローンを同定した。抗ヘモジュベリンモノクローナル抗体（ラット I g G 1 / κ を有する m A b）を C D R 移植によりヒト化した（L 2 3 4 A、L 2 3 5 A 突然変異を有する h I g G 1 定常領域を有する h H A 抗体）。親和性成熟抗 H J V（例えば、H A - 0 0 1 ~ H A - 0 1 1）インビトロ酵母ディスプレイアッセイ。ヒト化親和性成熟抗 H J V 抗体の生成のための一般的方法を図 1 A に示す。

【 0 3 5 6 】

可溶性ヒト R G M a、ラット R G M a およびヒト R G M c に対する抗 H J V 抗体の結合親和性を B I A c o r e 分析により測定した。表 1 4 は、ヒト R G M a に対する抗ヘモジュベリン抗体の親和性を示す。表 1 5 は、ラット R G M a に対する抗ヘモジュベリン抗体の親和性を示す。表 1 6 は、ヒト R G M c に対する抗ヘモジュベリン抗体の親和性を示す。

【 0 3 5 7 】

【表 5】

表14:ヒトRGMaに対する抗HJV抗体の結合親和性(BIAcoreによる)

Abの名称	K_d (1/MS)	K_d (1/s)	KD (M)
hHA-001	1.8E+06	6.7E-05	3.8E-11
hHA-002	1.4E+06	5.0E-05	3.7E-11
hHA-003	1.1E+06	1.4E-04	1.2E-10
hHA-004	1.4E+06	2.2E-05	1.5E-11
hHA-005	1.9E+06	2.5E-04	1.3E-10
hHA-006	1.2E+06	1.4E-04	1.2E-10
hHA-007	5.9E+05	8.9E-05	1.5E-10
hHA-008	8.7E+05	2.7E-05	3.1E-11
hHA-009	8.6E+05	4.0E-04	4.7E-10
hHA-010	8.5E+05	1.0E-04	1.2E-10
hHA-011	9.3E+05	9.9E-05	1.1E-10
hHA	6.0E+06	2.2E-03	3.7E-09
HA	1.2E+06	2.9E-03	2.4E-09

【 0 3 5 8 】

【表 6】

表15:ラットRGMaに対する抗HJV抗体の結合親和性(BIAcoreによる)

Abの名称	K_a (1/MS)	K_d (1/s)	KD (M)
hHA-001	1.2E+06	3.6E-05	3.1E-11
hHA-002	1.0E+06	5.5E-05	5.3E-11
hHA-003	8.7E+05	3.1E-05	3.6E-11
hHA-004	1.1E+06	<1e-6	<9.4e-13
hHA-005	1.4E+06	2.1E-04	1.5E-10
hHA-006	9.4E+05	3.0E-05	3.2E-11
hHA-007	5.1E+05	<1e-6	<2.0e-12
hHA-008	6.6E+05	<1e-6	<1.5e-12
hHA-009	6.8E+05	2.1E-04	3.1E-10
hHA-010	6.6E+05	2.6E-05	3.9E-11
hHA-011	7.0E+05	5.2E-05	7.4E-11
hHA	8.3E+05	1.7E-03	2.1E-09
HA	8.3E+05	2.5E-03	3.0E-09

10

20

【 0 3 5 9 】

【表 7】

表16:ヒトRGMcに対する抗HJV抗体の結合親和性(BIAcoreによる)

Abの名称	K_a (1/MS)	K_d (1/s)	KD (M)
hHA-001	1.08E+07	1.65E-03	1.6E-10
hHA-002	7.65E+06	1.70E-03	2.25E-10
hHA-003	8.10E+06	2.40E-03	3E-10
hHA-004	7.85E+06	1.04E-03	1.3E-10
hHA-005	4.15E+07	1.36E-02	3.2E-10
hHA-006	6.65E+06	2.55E-03	3.85E-10
hHA-007	5.05E+06	2.15E-03	4.25E-10
hHA-008	3.95E+06	3.90E-04	1.05E-10
hHA-009	1.55E+07	1.07E-02	7.1E-10
hHA-010	9.90E+06	4.40E-03	4.45E-10
hHA-011	5.05E+06	1.40E-03	2.85E-10
hHA	8.3E+05		2.1E-08

30

40

【 0 3 6 0 】

これらの抗体中で、少なくともhHA-004、hHA-008、hHA-009およびhHA-011は、ヒトRGMcに対する強い結合を示し、さらなる試験のために選択された。抗体HA、hHA-004、hHA-008、hHA-009およびhHA-011のBIAcore分析によるセンサーグラムを図1B～1Gに示す。hHA-008をヒトRGMa、カニクイザルRGMa、ラットRGMa、ヒトRGMc、カニクイザルRGMc、ラットRGMc、およびヒトRGMbに対するその結合親和性についてさらに試験を、それぞれの結合親和性を表7に示す。hHA-008は、カニクイザルおよび齧歯動物種に対する強い交差反応性と共にヒトRGMaおよびRGMcに対する高親和性結合を示した。

50

【 0 3 6 1 】

【 表 8 】

表17:ヒトRGMa、カニクイザルRGMa、ラットRGMa、ヒトRGMc、カニクイザルRGMc、ラットRGMc、およびヒトRGMbに対するhHA-008の結合親和性。

溶液中のRGM 抗原	hHA-008			hHA		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
ヒトRGMa	4.9E+05	3.6E-05	7.4E-11	2.7E+05	2.3E-03	8.3E-09
カニクイザルR GMa	5.5E+05	3.5E-04	6.4E-10	2.1E+05	6.6E-04	3.1E-09
ラットRGMa	3.1E+05	3.6E-05	1.2E-10	2.3E+05	2.1E-03	9.1E-09
ヒトRGMc	2.5E+06	2.9E-04	1.2E-10	1.4E+06	n/a	4.0E-08*
カニクイザルR GMc	2.6E+06	3.1E-04	1.2E-10	1.8E+06	n/a	3.2E-08*
ラットRGMc	1.4E+06	3.2E-04	2.3E-10			6.6E-08**
ヒトRGMb	有意な結合なし			有意な結合なし		

*ヒトおよびカニクイザルRGMcとのhHAについてのデータを2状態モデルにフィッティングさせた。kaは2状態結合モデルにおけるAb Ag 会合を表す。

**ラットRGMcとのhHAについてのデータを定常状態親和性モデルにフィッティングさせた。

【 0 3 6 2 】

RGMc (HJV) BMPレポーター遺伝子アッセイを、抗HJV抗体のスクリーニングおよび膜結合型RGMc誘導BMP/Smad1/5/8シグナル伝達の遮断におけるその効力の特徴付けのために使用した。アッセイは、鉄ホルモンヘプシジン遺伝子発現の誘導の原因となるRGMc/BMP/Smad1/5/8シグナル伝達経路の阻害における抗HJV mAbの作用の機序に直接的に関与する。HJV BMPレポーターアッセイの原理を図2Aに示す。

【 0 3 6 3 】

Korchynskyi and Dijke (J. Biol. Chem. 2002; 277:4883c)により最初に記載されたBRE-Lucレポーター遺伝子ベクターを使用して、Babbitt et al (J. Biol. Chem. 2005; 280:29820)によるRGMa発現ベクターの共トランスフェクションありまたはなしでブタ腎臓上皮細胞系LLC-PK1に一過的にトランスフェクトし、RGMa発現がBMPシグナル伝達をモジュレートするかどうかを決定した。BRE-Luc一過性トランスフェクト細胞において、RGMaは、Smad1/5/8シグナル伝達経路を通じてBMPシグナル伝達を増強することが実証され、BMP補助受容体としてのRGMaの役割と合致した。全てのRGMメンバー(RGMa、RGMb、およびRGMc)はBMP補助受容体として作用し、BMPシグナル伝達を増強する。BRE-Lucレポーターベクターを構築し、HEK293細胞におけるRGM BMPレポーター遺伝子アッセイで確立した。アッセイにおいて使用されたヒトRGMc発現ベクターはpcDNA-hRGMcであった。

【 0 3 6 4 】

HEK293細胞を増殖培地[10%のウシ胎仔血清(Gibco #10438-026)および1%のビルビン酸ナトリウム(Invitrogen、カタログ#11360-070)を含有する基礎培地DMEM(Invitrogen カタログ#11965-092)]中で培養した。トランスフェクションのための細胞を調製するために、 9×10^6 個のHEK293細胞を10cmのディッシュ中にプレーティングし、37℃

、5%のCO₂で6時間インキュベートした。細胞を次に、2:1のPolyJet (μL):DNA (μg)比、特に5 μgのpGL[luc2P/BRE/Hygro]DNA (Abbvie)および5 μgのpcDNA-hRGMc (Abbvie)と共に20 μLのPolyJet (SigmaGen、カタログ# SL100688)を使用して37℃、5%のCO₂で16時間トランスフェクトした。培地を新鮮なHEK293増殖培地を用いて6時間で置き換えられた。細胞を次にTrpLE (ThermoFisher、カタログ# 12605010)を用いてトリプシン処理し、カウントし、96ウェル白色アッセイプレート (Thermo Scientific Nunc lon delta F96、カタログ# 136102)中に1×10⁵細胞/ウェルでプレーティングした。細胞を抗RGMc mAb、抗BMP2/4 mAb (R&D Systems、カタログ# MAB3552) (陽性対照として)、またはアイソタイプ対照mAbを用いて37℃、5%のCO₂で16時間処置した。One-Glo Luciferase kit (Promega、カタログ# E6120)およびTopCount発光カウンターでの測定を使用してルシフェラーゼ活性を検出した。結果は、抗HJV抗体は、RGMc増強BMPシグナル伝達を用量依存的に阻害することを示した (図2B)。BMPレポーターアッセイにおけるRGMcシグナル伝達の阻害において試験された抗体の各々のIC₅₀ (nM)を表18に示す。

10

【0365】

【表9】

表18: RGMcについてのBMPレポーターアッセイにおける抗HJV抗体のIC₅₀

20

	HA	hHA	hHA-004	hHA-008	hHA-009	hHA-011
IC ₅₀ (nM)	5.713	17.08	0.3124	0.3772	1.362	0.0554

【0366】

さらに、抗HJV抗体を、BMPレポーターアッセイにおいてRGMaシグナル伝達を阻害するそれらの能力について試験した。hHA-004およびhHA-011は、RGMa BMPレポーター遺伝子アッセイにおいて膜結合型ヒトRGMaに対する強力な阻害を示した一方、hHA-008およびhHA-009は、RGMa活性に対する阻害を示さなかったか、または最小の阻害を示した。hHA抗体は、膜結合型RGMaに対する阻害を示さなかった。ラットmAb HAは、RGMaに対する阻害を示したが、hHA-004およびhHA-011と比較してはるかに低い程度であった。図2C。BMPレポーターアッセイにおけるRGMaシグナル伝達の阻害において試験された抗体の各々のIC₅₀ (nM)を表9に示す。

30

【0367】

【表10】

表19: RGMaについてのBMPレポーターアッセイにおける抗HJV抗体のIC₅₀

	HA	hHA-004	hHA-008	hHA-009	hHA-011
IC ₅₀ (nM)	47.63	2.014	~56.54	N/A	1.657

40

【0368】

上記のデータは、BMPレポーターアッセイにおける膜RGMcの中和における抗HJV抗体の効力は、可溶性RGMcに対する結合親和性と相関することを示した。抗HJV抗体の可溶性ヒトRGMcに対する結合親和性、ならびに膜結合型RGMcおよびRGMaシグナル伝達を阻害するそれらの能力の要約を表20に示す。

50

【 0 3 6 9 】

【表 1 1】

表20:抗HJV抗体の可溶性ヒトRGMcに対する結合親和性、ならびに膜結合型RGMcおよびRGMaシグナル伝達を阻害するそれらの能力

IgG	可溶性hRGMcに対する結合親和性(BI Acore)			膜hRGMcに対する効 力(RGMc/BMPレポー ターアッセイ) IC ₅₀ (nM)	膜hRGMaに対する効力(RG Ma/BMPレポーターアッセ イ) IC ₅₀ (nM)
	K _a (1/MS)	K _d (1/s)	K _D (M)		
hHA-004	7.85E+06	1.04E-03	1.30E-10	0.31	2
hHA-008	3.95E+06	3.90E-04	1.05E-10	0.37	最小の阻害
hHA-009	1.55E+07	1.07E-02	7.10E-10	1.36	阻害なし
hHA-011	5.05E+06	1.40E-03	2.85E-10	0.52	1.7
hHA	8.3E+05 (k _a j)*	n/a	2.9E-08	17	阻害なし
HA	3.40E+06	5.00E-03	1.60E-10	5.7	48

10

【 0 3 7 0 】

20

hHA、hHA-004、hHA-008、hHA-008-QL、hHA-009、およびhHA-011を含む抗体を、HEK293細胞に対する非特異的な細胞結合についてFACS分析により試験した。データは、hHAならびにそのhHA-008、hHA-008-QLおよびhHA-011は、最大100ug/mlの濃度においてHEK293細胞に対する非特異的細胞結合を示さないか、または最小の非特異的細胞結合を示すことを示した。hHA-004およびhHA-009は、より高い濃度においてある程度の非特異的細胞結合を示したが、陽性対照IgGと比較してはるかに低い程度であった(図3)。

【 0 3 7 1 】

【実施例 2】

30

hHA-008-QLの生成

IgG血清半減期(IgG serum half-line)(t_{1/2})を長期化させるためにhHA-008-QLを開発した。先行する研究は、新生児Fc受容体(FcRn)はIgGを異化から保護し、それによりIgG血清半減期を増加させることを示している。よって、hHA-008-QLのFc部分を、T250QおよびM428L突然変異(QL突然変異)を有するように操作して、FcRnに対する増強した結合を有するようにした。図4Aおよび図4Bは、それぞれhHA-008およびhHA-008-QLの構造を図示する。hHA-008およびhHA-008-QLのさらなる実例を図4Cに示す。

【 0 3 7 2 】

40

最初に、hHA-008-QLをそのRGMaおよびRGMc結合能力について試験したところ、データは、hHA-008-QLは、hHA-008と同等のRGMaおよびRGMcに対する結合親和性を有することを示した(表21)。

【 0 3 7 3 】

50

【表 1 2】

表21: RGMa およびRGMcに対するhHA-008-QLおよびhHA-008の結合親和性

IgG	huRGMa			huRGMc		
	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (M)
hHA-008-QL (hlgG1mut(LALA)/QL/k)	4.3E+05	3.3E-05	7.7E-11	2.7E+06	3.3E-04	1.2E-10
hHA-008 (hlgG1mut(LALA)/k)	5.4E+05	4.2E-05	7.8E-11	3.0E+06	3.2E-04	1.1E-10

10

【0374】

【実施例3】

hHA-008およびhHA-008-QLの免疫原性研究

CD4+ T細胞応答アッセイにおいてhHA-008またはhHA-008-QLを負荷された50ドナー（全ての主要なHLA-DRおよびHLA-DQハプロタイプを表す）からの末梢血単核細胞（PBMC）を使用してhHA-008およびhHA-008-QLをそれらの免疫原性について試験した。結果は、50ドナーのうちの4%のみ（2/50）がT細胞応答を示すことを示し、両方の抗体は免疫原性の低いリスクを有することを示唆した。このアッセイにおいて、ハーセプチンを陰性対照として使用し、それに対してドナーの8%がT細胞応答を有した。ビデュリオンおよびキーホールリンペットヘモシアニン（KLH）を陽性対照として使用した。ドナーの32%はビデュリオンに対してT細胞応答を示し、100%のドナーはKLHに対してT細胞応答を有した。図5は、hHA-008およびhHA-008-QLについての50ドナーにおけるT細胞応答を示した。

20

【0375】

さらに、FcγR結合を、免疫原性の別のパラメーターとしてhHA-008およびhHA-008-QLについて試験した。対照群、野生型無関連IgG1は、高親和性FcγR受容体および低親和性FcγR受容体の両方に対して有意な結合を有した。予想されたように、野生型無関連IgG4の結合は、野生型無関連IgG1のそれよりも有意に低い。高親和性および低親和性受容体に対する結合は、野生型IgG1と比較してhHA-008およびhHA-008-QLの両方について有意に減少しており、両方の抗体についての低い免疫原性を示唆する。

30

【0376】

【実施例4】

hHA-008およびhHA-008-QLの薬物動態／薬力学（PK／PD）モデリング

hHA-008のPK／PDについての初期研究において、雄ラットを単回用量のhHA-008を用いて5mg／キログラム体重（mpk）において静脈内注射により処置した。トランスフェリン飽和度（TSAT%；血清総鉄結合能力に対する血清鉄のパーセンテージとして決定される）を経時的に試験した。データは、増加したTSATの最大効果は処置後4～8日の間に起こることを示した（図6A）。

40

【0377】

さらに、類似した研究を非ヒト霊長類カニクイザルにおいて実行した。雌（n=2）および雄（n=2）カニクイザルの両方に単回用量のhHA-008を5mg／キログラム体重（mpk）において静脈内注射により与えた。トランスフェリン飽和度（TSAT%）を経時的に試験した。両方の雌カニクイザルは、増加したTSAT%の最大効果を注射の約1～4日後に示した（図6B）。雄の1頭は同じ効果を示したが、他方はhHA-008処置に応答しなかった（図6C）。この雄の血液学的プロファイルを調べることであり、応答の欠如は、このカニクイザルが検出限度未満（2ng／mL未満）の血漿ヘプシ

50

ジン-25レベルを有することの結果であることがその後に決定された。さらに、注射の前に、この雄カニクイザルは、群中の他のカニクイザルよりも低いベースラインTSAT%および血清鉄レベルを有し、注射の2日前に、18%のベースラインTSAT%レベルおよび $77\mu\text{g}/\text{dL}$ の血清鉄レベルを有し；注射の1日前に、14%のベースラインTSAT%レベルおよび $61\mu\text{g}/\text{dL}$ の血清鉄レベルを有した。低いベースラインTSAT%および血清鉄レベルは、低いヘプシジン-25レベルと組み合わせて、この雄カニクイザルは、機能性鉄欠乏症ではなく絶対性鉄欠乏症を有することの指標となった。

【0378】

70頭より多くのカニクイザルにおけるhHA-008投与の効果を調べたさらなる研究は、正常なベースライン血清鉄レベル（例えば、 $80\mu\text{g}/\text{dL}\sim 180\mu\text{g}/\text{dL}$ の範囲内）および $2\text{ng}/\text{mL}$ より高いヘプシジン-25レベルを有する動物は、ヘプシジン-25発現の減少に应答して注射の直後（例えば、処置後1～2日以内）にTSAT%レベルにおける著しい増加を呈したという点においてhHA-008処置に対して应答性であることを明らかにした。

【0379】

追加の実験をカニクイザルにおいて実行した。6mpkの単回用量のhHA-008を3頭のカニクイザルに静脈内注射を介して投与し、TSAT%（総鉄結合能力に対する血清鉄として決定される）、血漿ヘプシジン-25濃度、および血漿hHA-008濃度を各々の動物および時点について試験した。同様に、データは、増加したTSAT%の最大効果は注射の1～4日後に起こることを示し（ $T_{\text{max}} = 1\sim 4$ 日）、これはhHA-008濃度の増加と合致した。動物のうちの1頭は34日目頃にTSAT%の劇的な低下を有し（図7A）、これはその時点頃の血漿hHA-008濃度の低下と合致した。血漿ヘプシジン-25濃度はhHA-008の濃度と逆相関し、ヘプシジン-25は抗体注射後に検出不可能であり、TSAT%の劇的な低下を有した動物について、ヘプシジン-25レベルは同じ時点頃に増加した（図7B）。このカニクイザルにおいて、hHA-008は、約5日の血漿 $t_{1/2}$ を有した。該動物は、約34日目においてTSAT%の低下およびヘプシジン-25レベルの増加を示し、血漿からのhHA-008の減少と良好に相関した（図7C）。カニクイザルにおける約7日の $T_{1/2}$ はヒトにおける月当たり少なくとも1回の投薬頻度をサポートする。

【0380】

さらに、hHA-008は、TSAT%および血漿ヘプシジン-25濃度に対するPK（血漿抗体濃度）の堅牢なPK/PD相関を示した。各試験されたカニクイザルの結果を図7D（カニクイザル1）、図7E（カニクイザル2）、および図7F（カニクイザル3）に示す。hHA-008は、カニクイザル1において10.3日の $t_{1/2}$ 、カニクイザル2において8.8日の $t_{1/2}$ 、およびカニクイザル3において5.1日の $t_{1/2}$ を示した。ヘプシジン-25レベルはhHA-008処置後に検出不可能（ $< 2\text{ng}/\text{mL}$ ）まで低下する。興味深いことに、循環へのヘプシジン-25レベルの復帰は、カニクイザル3においてhHA-008の $t_{1/2}$ と良好に相関した（図7F）。

【0381】

hHA-008抗体は、用量依存的な方式でTSAT%をモジュレートする。複数用量研究をカニクイザルにおいて実行した。カニクイザル（用量レベル当たり $n=4$ 、2頭の雄および2頭の雌）を0（媒体対照）、0.6mpkのhHA-008、3mpkのhHA-008、または60mpkのhHA-008のいずれかをを用いて処置した。hHA-008の結果的な濃度および相当するTSAT%応答を0.6、3および60mpkでの処置についてそれぞれ図8A、図8Bおよび図8Cにおいて提示しており、全ては媒体対照に対してプロットしている。カニクイザルに14日毎に投薬した。点線は投薬日を表す。TSAT%は投薬後に増加し、モジュレーションパーセントは用量レベルと合致し、0.6mpkにおいて、TSATは約60%に達し、3mpkおよび60mpkにおいて、TSAT%は飽和し、hHA-008は用量依存性の方式でTSAT%をモジュレートすることを指し示した。さらに、0.6mpkでの第1の投薬後に、TSAT%レベルは約

10

20

30

40

50

60%において維持され、より高い用量レベルにおいて、TSAT%は100%に達し、TSATは、適切な用量レベル／レジメンの選択によりモジュレートされ得ることを示唆した（図8A～8C）。

【0382】

【実施例5】

hHA-008-QLはhHA-008と比較してより長い血清半減期を付与し、最大効果に達するまでにより長い時間を要する

この研究は、hHA-008またはhHA-008-QLを6mpkにおいてカニクイザルの静脈内に投与するために設計された（n=3）。試料を各動物から処置の48および24時間前、ならびに処置の0、0.04、0.08、0.167、0.333、0.5、1、2、4、8、14、21、28、35および42日後に収集した。TSAT%および血漿ヘプシジン-25レベルを各試料において測定した。データは、hHA-008はhHA-008-QLと比較して増加したTSAT%の最大効果（ T_{max} ）に達するまでにより短い時間を要することを示した（図9A）。hHA-008-QLを用いて処置された動物においてノンレスポnderがいたことが留意される。上記で議論したように、ノンレスポnderは、抗体処置の前のベースラインにおいて低いヘプシジン-25レベルおよび低い血清鉄を有した。他方、hHA-008-QLは、hHA-008（ $T_{1/2}=6.76$ 日）と比較してより長い血清半減期（ $T_{1/2}=12.1$ 日）を有した（図9B）。図9Cに示されるように、両方の抗体の血漿濃度を経時的に測定した。ピーク血漿濃度を決定した。hHA-008とhHA-008-QLとの間のデータの要約を表22に示す。

【0383】

【表13】

表22: hHA-008対hHA-008-QL

パラメーター	単位	hHA-008	hHA-008-QL
C_{max}	$\mu g/mL$	211.15	168.4
T_{max}	日	0.083	2
$T_{1/2}$	日	6.76	12.1

【0384】

hHA-008-QLについてのより長い血清寿命はFcRnに対するより高い親和性に帰せられるかどうかを調べるために、両方の抗体をpH 6.0およびpH 7.4におけるFcRnへの結合についてBIAcoreを使用して分析した。非特異的なIgG1およびIgG4を対照として使用した。pH 6.0および7.4におけるFcRnに対する抗体および対照の各々の解離定数（KD）を表23に示し、応答曲線を図10A～10Bに示した。pH 7.4においていずれの抗体についても結合は観察されなかった（図10B）。

【0385】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

表23: pH 6.0 およびpH 7.4 におけるFcRnに対するKD

	pH 6.0 におけるKD (M)	pH 7.4 におけるKD (M)
IgG1	1.64E-06	結合なし
IgG4	3.64E-06	結合なし
hHA-008	2.95E-06	結合なし
hHA-008	2.96E-06	結合なし
hHA-008-QL	9.00E-07	結合なし
hHA-008-QL	8.82E-07	結合なし

10

【0386】

突然変異 L 2 4 7 A および L 2 4 8 A (K a b a t) (L 2 3 4 A および L 2 3 5 A、E U 番号付け) は、F c R n 結合に有意に影響しないようである。p H 6 . 0 における F c R n の結合についての全体的な親和性および応答 (R M a x) は h H A - 0 0 8 と比較して h H A - 0 0 8 - Q L について増加しており、Q L 突然変異は受容体への結合を介してより長い t 1 / 2 を付与することを示唆する。

【0387】

【実施例 6】

20

非ヒト霊長類において h H A - 0 0 8 は I L - 6 誘導ヘプシジン-25 発現を減少させる
 図 1 1 において描写されるように、鉄隔離貧血において、ヘプシジン合成を誘導する炎症促進性サイトカイン、例えば I L - 6 およびオンスタチン-M は、典型的には増加し、鉄隔離、マクロファージ鉄ローディングの他に、骨髄増殖およびマクロファージ活性化と関連する。I L - 6 が確かにヘプシジン発現を増加させるかどうかおよび抗 H J V 抗体が非ヒト霊長類において I L - 6 によって誘導されるヘプシジン発現を阻害することができるかどうか試験するため、1 日目にサイナスは I L - 6 を負荷され、3 つの群に分けられた。4 日目に、群 1 のサイナスは媒体対照を受け、群 2 のサイナスは 0 . 6 m g / k g で h H A - 0 0 8 抗体を受け、群 3 のサイナスは h H A - 0 0 8 抗体を 6 . 0 m g / k g で受けた。1 1 日目に、3 つの群全てのサイナスは、再び I L - 6 を負荷され、全てのサイナスにおける血漿ヘプシジン-25 が測定された。図 1 3 に示すように、I L - 6 負荷は、3 つの群全てのサイナスにおける負荷前ベースライン (B L) と比較して、1 日目に血漿ヘプシジン-25 濃度を増加させた。1 1 日目の第 2 の I L - 6 負荷後、群 1 のサイナスは、1 日目に観察されたのと類似した血漿ヘプシジン-25 の増加を示した。しかしながら、群 2 (0 . 6 m g / k g の h H A - 0 0 8) および群 3 (6 m g / k g の h H A - 0 0 8) のサイナスについては、h H A - 0 0 8 の存在が、用量依存的な様式で 1 1 日目に血漿ヘプシジン-25 の I L - 6 誘導性増加を防止した。すなわち、h H A - 0 0 8 は、サイナスにおいて用量依存的な様式で炎症誘導性 (I L 6) ヘプシジン増加の防止に有効であった。これらの結果は、抗 H J V 抗体が、I L - 6 シグナル伝達経路によって誘導されるヘプシジン発現を阻害することができることを示す。

30

40

【0388】

【実施例 7】

エピトープマッピング

3 7 2 0 - R G - 0 5 0 [ヘモジュベリン (H J V) 断片、配列番号 1 2 3] を使用して、h H A - 0 0 8 および h H A - 0 0 8 - Q L に対してエピトープマッピングを行った。

【0389】

エピトープマッピングの前に、高質量 M A L D I 質量分析および化学架橋を使用して、h H A - 0 0 8 および h H A - 0 0 8 - Q L の非共有結合性凝集物がないことを確認し、3 7 2 0 - R G - 0 5 0 のマルチマーが試料調製物中に検出された。

50

【0390】

高分解能と共に3720-RG-050上のhHA-008およびhHA-008-QLのエピトープを決定するために、3720-RG-050/hHA-008および3720-RG-050/hHA-008-QL複合体を重水素化クロスリンカーと共にインキュベートし、多重酵素切断に供した。架橋されたペプチドの濃縮後に、試料を高分解能質量分析(nLC-LTQ-Orbitrap MS)により分析し、生成されたデータをXQuestおよびStavroxソフトウェアを使用して分析した。

【0391】

3720-RG-050/hHA-008(HJV断片/hHA-008)

重水素化d0d12を有するタンパク質複合体3720-RG-050/hHA-008のトリプシン、キモトリプシン、ASP-N、エラスターゼおよびサーモリシンタンパク質加水分解後に、nLC-orbitrap MS/MS分析により3720-RG-050とhHA008との間に8つの架橋されたペプチドが検出された。

【0392】

架橋の配列および位置を以下の表8に提示する。

【0393】

【表15】

表8: 3720-RG-050とhHA-008との間に検出された架橋されたペプチド

hHA-008 -キモトリプシンおよびサーモリシンはhHA-008相補性決定領域と3720-RG-050との間の連結をもたらし							
酵素	hHA-008 HC/hHA-008 LC	3720-RG-050	hHA-008 HC/hHA-008 LCのアミノ酸残基	3720-RG-050のアミノ酸残基	nAA1	nAA2	StavroX上での同定
キモトリプシン	hHA-008_HC (配列番号38)	配列番号123	48-53	166-189	52	170	あり
キモトリプシン	hHA-008_LC (配列番号39)	配列番号123	95-101	165-185	97	170	あり
キモトリプシン	hHA-008_LC (配列番号39)	配列番号123	95-101	165-185	98	171	あり
キモトリプシン	hHA-008_LC (配列番号39)	配列番号123	95-101	165-185	98	180	あり
キモトリプシン	hHA-008_LC (配列番号39)	配列番号123	95-101	165-185	98	182	あり
サーモリシン	hHA-008_HC (配列番号38)	配列番号123	50-60	177-184	53	182	あり
キモトリプシン	hHA-008_LC (配列番号39)	配列番号123	95-101	165-185	98	183	あり
サーモリシン	hHA-008_HC (配列番号38)	配列番号123	51-63	181-186	58	183	あり

【0394】

化学架橋、高質量MALDI質量分析およびnLC-Orbitrap質量分析を使用して、3720-RG-050とhHA-008との間の分子インターフェースを特徴付けた。図14は、hHA-008は、3720-RG-050上のアミノ酸170~183[SSPMALGANATATR(配列番号121)]と相互作用することを示す。相互作用は、3720-RG-050上のアミノ酸170、171、180、182、183において起こる。図15は、3720-RG-050およびhHA-008の相互作用を示す。3720-RG-050 PDB構造は、Swiss Modelソフトウェアを使用して相同性により生成された。3720-RG-050配列の3720-RG-050アミノ酸170~183[SSPMALGANATATR(配列番号121)]を図15に示す：前面図(A)；背面図(B)、側面図1(C)、側面図2(D)および上面図(E)のリボン/表面表現。F、G、H、I、J：前面図(F)；背面図(G)、側面図1(H)、側面図2(I)および上面図(J)のリボン表現。

【0395】

3720-RG-050/hHA-008-QL(HJV断片/hHA-008-QL)

重水素化d0d12を有するタンパク質複合体3720-RG-050/hHA-00

8-Q Lのトリプシン、キモトリプシン、ASP-N、エラスターゼおよびサーモリシントタンパク質加水分解後に、nLC-orbitrap MS/MS分析により3720-RG-050とhHA-008-Q Lとの間に16個の架橋されたペプチドが検出された。

【0396】

架橋の配列および位置を以下の表24に提示する。

【0397】

【表16】

表 24: 3720-RG-050 と HA-008-QL との間に検出された架橋されたペプチド。

hHA-008-QL-トリプシン、キモトリプシン、AspN、エラスターゼおよびサーモリシンは hHA-008-QL 相補性決定領域と 3720-RG-050 との間の連結をもたらす							
酵素	hHA-008-QL HC/ hHA-008-QL LC	3720-RG-050	hHA-008-QL HC/hHA-008-QL LC のアミノ酸 残基	3720-RG-050 のアミノ酸 残基	nAA1	nAA2	StavroX 上 での同定
キモトリプ シン	hHA-008-QL_LC (配列番号 39)	配列番号 123	95-101	165-185	97	169	あり
キモトリプ シン	hHA-008-QL_LC (配列番号 39)	配列番号 123	95-101	165-185	98	169	あり
キモトリプ シン	hHA-008-QL_LC (配列番号 39)	配列番号 123	95-101	165-185	98	171	あり
キモトリプ シン	hHA-008-QL_LC (配列番号 39)	配列番号 123	95-101	165-185	98	180	あり
キモトリプ シン	hHA-008-QL_LC (配列番号 39)	配列番号 123	53-67	176-185	59	180	あり
キモトリプ シン	hHA-008-QL_LC (配列番号 39)	配列番号 123	53-67	176-185	61	180	あり
キモトリプ シン	hHA-008-QL_LC (配列番号 39)	配列番号 123	95-101	165-185	98	182	あり
キモトリプ シン	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	96-104	280-292	100	289	あり
サーモリシ ン	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	29-44	283-302	32	293	あり
エラスター ゼ	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	31-42	290-295	32	294	あり
サーモリシ ン	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	29-44	283-302	32	295	あり
トリプシン	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	39-58	292-299	52	295	あり
トリプシン	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	20-43	295-300	32	297	あり
サーモリシ ン	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	29-44	283-302	30	300	あり
エラスター ゼ	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	31-42	294-302	32	300	あり
エラスター ゼ	hHA-008-QL_HC (配列番号 38)	配列番号 123	31-42	294-302	38	300	あり

【0398】

化学架橋、高質量MALDI質量分析およびnLC-Orbitrap質量分析を使用して、3720-RG-050とhHA-008-Q Lとの間の分子インターフェースを特徴付けた。図16は、hHA-008-Q Lは3720-RG-050のアミノ酸169～182 [TSSPMALGANATAT (配列番号122)] および289～300 [SQRLSRSENRNR (配列番号127)] と相互作用することを示す。相互作用

は、3720-RG-050上のアミノ酸169、171、180、182；289、293、294、295、297、300において起こる。図17は、相互作用3720-RG-050/hHA-008-QLを示す。3720-RG-050 PDB構造は、Swiss Modelソフトウェアを使用して相同性により生成された。3720-RG-050アミノ酸169～182 (TSSPMALGANATAT (配列番号122) および289～291 (SQR) を図17として示す：前面図 (A)；背面図 (B)、側面図1 (C)、側面図2 (D) および上面図 (E) のリボン/表面表現。F、G、H、I、J：前面図 (F)；背面図 (G)、側面図1 (H)、側面図2 (I) および上面図 (J) のリボン表現。

【0399】

10

【実施例8】

hHA-008-QLは循環トランスフェリンレベルを減少させる

循環トランスフェリンレベルは、他のマーカー（例えば、総鉄結合能力、血清フェリチンレベルなど）と共に身体中の鉄レベルの指標として使用することができる。循環トランスフェリンは、タンパク質および鉄の両方の状態を反映する鉄輸送タンパク質である。トランスフェリンは、鉄欠乏と共に増加し、鉄状態が改善する場合に減少する [例えば、Litchford et al., NUTRITIONAL ISSUES IN THE PATIENT WITH DIABETES AND FOOT ULCERS, Levin and O'Neal's The Diabetic Foot (Seventh Edition), 2008; Ogun et al., Biochemistry, Transferrin, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Janを参照]。

20

【0400】

循環トランスフェリンレベルがhHA-008-QL処置の後に減少するかどうかを試験するために、ベースライントランスフェリンレベルを、1日目におけるhHA-008-QLの投薬の11日前に実験における各々の健常カニクイザルについて確立した。カニクイザルに0mg/kg、3mg/kg、30mg/kgまたは160mg/kgのhHA-008-QLを1日目、15日目および29日目に投薬した（各群中にn=5）。各カニクイザルからの血液を1日目の投薬の96時間、192時間、および336時間後；15日目の投薬の48時間、96時間、192時間、および336時間後；ならびに29日目の投薬の48時間後に収集した。1日目の投薬後336時間の時点の血液は15日目の投薬の2時間前に収集され、15日目の投薬後336時間の時点の血液は29日目の投薬の2時間前に収集されたことが留意される。トランスフェリンレベルを各カニクイザルについての全ての試料において測定し、それ自体のベースラインと比較して各時点におけるパーセント変化を算出した。表25におけるデータは、hHA-008-QLの処置はベースラインレベルと比較して循環トランスフェリンレベルを減少させたことを示す。

30

【0401】

40

50

【表 17-1】

表25: hHA-008-QLを用いて処置されたカニクイザルにおける循環トランスフェリンレベルおよびベースラインに対する変化

	雄				雌			
開始日を基準とした日	0 mg/kg/ 用量	3 mg/kg/ 用量	30 mg/kg/ 用量	160 mg/kg/ 用量	0 mg/kg/ 用量	3 mg/kg/ 用量	30 mg/kg/ 用量	160 mg/kg/ 用量
トランスフェリン -11日目(mg/dL; ベースライン)	241.96± 14.74	227.82± 22.69	239.14± 18.75	227.58± 10.21	241.96± 14.74	227.82± 22.69	239.14± 18.75	227.58± 10.21
トランスフェリン 1日目, 96時間(mg/dL)	259.28± 10.46	223.74± 20.49 **	226.74± 13.64 * *	217.74± 9.88 **	259.28± 10.46	223.74± 20.49 * *	226.74± 13.64 **	217.74± 9.88 **
1日目, 96時間 tCtrl	-	0.86	0.87	0.84	-	0.86	0.87	0.84
トランスフェリン 1日目, 192時 間 (mg/dL)	263.06± 19.77	224.92± 21.07 **	226.62± 11.34 * *	221.64± 10.96 * *	263.06± 19.77	224.92± 21.70 * *	226.62± 11.34 * *	221.64± 10.96 * *
1日目, 192時 間 tCtrl	-	0.86	0.86	0.84	-	0.86	0.86	0.84
トランスフェリン 1日目, 336時 間 (mg/dL)	260.68± 20.70	223.36± 24.75 * *	228.82± 8.80	225.72± 8.08 *	260.68± 20.70	223.36± 24.75 * *	228.82± 8.80	225.72± 8.08 *
1日目, 336時 間 tCtrl	-	0.86	0.88	0.87	-	0.86	0.88	0.87
トランスフェリン 15日目, 48時 間 (mg/dL)	259.76± 18.52	218.06± 28.28 * *	225.86± 10.73	221.78± 9.85 *	259.76± 18.52	218.06± 28.28 * *	225.86± 10.73	221.78± 9.85 *
15日目, 48時 間 tCtrl	-	0.84	0.87	0.85	-	0.84	0.87	0.85

10

20

30

40

50

【表 17-2】

トランスフェリン 15日目, 96時間 (mg/dL)	253.88± 19.14	211.48± 22.48 **	219.52± 11.17 *	209.26± 10.27 * *	253.88± 19.14	211.48± 22.48 * *	219.52± 11.17 *	209.26± 10.27 * *
15日目, 96時間 tCtrl	-	0.83	0.86	0.82	-	0.83	0.86	0.82
トランスフェリン 15日目, 192時間 (mg/dL)	254.78± 24.23	215.88± 27.37	219.92± 10.13	211.30± 8.73 *	254.78± 24.23	215.88± 27.37	219.92± 10.13	211.30± 8.73 *
15日目, 192時間 tCtrl	-	0.85	0.86	0.83	-	0.85	0.86	0.83
トランスフェリン 15日目, 336時間 (mg/dL)	268.04± 24.56	222.58± 26.20 **	235.52± 16.40	231.42± 11.07 *	268.04± 24.56	222.58± 26.20 * *	235.52±1 6.40	231.42± 11.07 *
15日目, 336時間 tCtrl	-	0.83	0.88	0.86	-	0.83	0.88	0.86
トランスフェリン 29日目, 48時間 (mg/dL)	236.04± 14.11	198.48± 19.87 **	209.30± 14.41 *	198.12±1 0.25 **	236.04±1 4.11	198.48±1 9.87 **	209.30±1 4.41 *	198.12±1 0.25 **
29日目, 48時間 tCtrl	-	0.84	0.89	0.84	-	0.84	0.89	0.84
トランスフェリン 29日目, 96時間 (mg/dL)	252.24± 12.39	209.24± 24.21 **	225.80± 225.80	209.90± 8.04 **	252.24± 12.39	209.24± 24.21 * *	225.80± 15.43	209.90± 8.04 **
29日目, 96時間 tCtrl	-	0.83	0.90	0.83	-	0.83	0.90	0.83
Anova & Dunnett: * = $p \leq 0.05$; ** = $p \leq 0.01$								

【0402】

【実施例9】

hHA-008はカニクイザルにおいて炎症誘導（IL-6）鉄抑制を予防する

IL-6 負荷後の hHA-008 による鉄抑制の予防をこの研究において調べた。0 日目に、カニクイザルの 3 つの群（N=3 / 群）に 6×10^4 国際単位（IU）の IL-6 / kg を皮下に負荷した。3 日目に、3 頭の動物の各群にそれぞれ 0（媒体）、0.6 または 6 mg / kg の hHA-008 を静脈内に与えた。10 日目に全ての群に 6×10^4 IU の IL-6 / kg の第 2 の負荷を皮下に与えた。血液を全てのカニクイザルから収集し、各 IL-6 負荷の 48 時間および 24 時間前、ならびに各 IL-6 投薬の 2、4、8 および 24 時間後に血清鉄レベルを評価した。各 IL-6 投薬の 48 および 24 時間前に採取された試料の平均ベースライン値を D0 値として使用した。結果は、hHA-008 は、カニクイザルにおいて用量依存的な方式での IL-6 誘導血清鉄抑制の予防において有効であることを示した（図 18）。

【0403】

10

20

30

40

50

【実施例 10】

スプラーグドーリーラットにおける h H A - 0 0 8 の皮下注射

スプラーグドーリーラット（6匹の雌および6匹の雄）に h H A - 0 0 8 を皮下に 6 m g / k g (m p k) において注射した。薬物動態 (S C P K) および薬力学 (S C P D) を投薬の 3 5 日後に評価した。血清平均薬物動態パラメーター（例えば、C m a x 、T m a x 、t ₁ / 2、および A U C _{0 - i n f}）を表 2 6 に示す：

【0404】

【表 18】

表26:スプラーグドーリーラットにおける単回SC投与後のHHA-008の血清平均薬物動態(PK)パラメーター

用量 (MG/KG)	C _{MAX} (MG/ML) (平均±SD)	T _{MAX} (日) (平均±SD)	T _{1/2} (日) (平均±SD)	AUC _{0-INF} (HR*MG/ML) (平均±SD)
6	37.6±6.02	3.8±0.6	4.3±1.4	13,357±1,437.4

10

【0405】

h H A - 0 0 8 の皮下注射バイオアベイラビリティ (S C バイオアベイラビリティ) は h H A - 0 0 8 の静脈内注射バイオアベイラビリティ (I V バイオアベイラビリティ) の約 8 4 . 7 % であったこと (S C バイオアベイラビリティ = S C D N _ A U C _{0 - i n f} / I V D N _ A U C _{0 - i n f} × 1 0 0 ; D N : 正規化された用量) により立証されるように、皮下投与後の h H A - 0 0 8 のバイオアベイラビリティは、6 m g / k g における静脈内投与後の h H A - 0 0 8 のバイオアベイラビリティに類似していた。さらに、最大濃度 (C m a x) に達するまでの時間は S C 投与後に 3 . 6 ~ 4 日であり、I V 投与後の C m a x と比較してはるかにより低い C m a x であった。

20

【0406】

類似した用量レベルにおいて、I V または S C の間の P D 応答は区別不可能であり、血清 h H A - 0 0 8 濃度は投薬の 1 ~ 2 日後に飽和し、少なくとも 2 1 日を通じて上昇したままであり、P D 応答（例えば、ヘプシジン - 2 5 濃度および T S A T %）における低下は、h H A - 0 0 8 血清濃度の減少と合致した（図 1 9）。

30

【0407】

【実施例 11】

カニクイザルにおける皮下用量投与

皮下 h H A - 0 0 8 処置の P K / P D もまたカニクイザルにおいて評価した。カニクイザルに h H A - 0 0 8 を皮下に 0 . 3 m p k 、0 . 6 m p k 、1 m p k および 6 m p k において注射した。

【0408】

6 m p k 投薬群において、2頭の雄および1頭の雌カニクイザルに h H A - 0 0 8 の単回皮下注射を与え、血液試料を 6 1 日間収集した。6 m p k において h H A - 0 0 8 の I V 注射を与えたカニクイザルを比較のために使用した。

40

【0409】

0 . 3 m p k 、0 . 6 m p k 、および 1 . 0 m p k 群において、各群は、h H A - 0 0 8 の単回皮下注射を与えられた 3 頭の雄カニクイザルを含んだ。血液試料を 2 7 日間収集した。I V により同じ用量の h H A - 0 0 8 を与えたカニクイザルを各群について比較のために使用した。

【0410】

カニクイザルにおける h H A - 0 0 8 の S C 投与後に、同じ用量において I V を介して注射された動物と比較した場合に、バイオアベイラビリティは高く、用量レベルと共に増加した（0 . 3 m p k において 5 5 . 0 % 、0 . 6 m p k において 8 1 . 9 % 、1 m p k

50

において89.5%および6mg/kgにおいて100%)。Tmaxは、用量依存性の方式で投薬後に迅速に達成された(1.33~2.67日)。表27は、カニクイザルにおける単回SC投与後のhHA-008の血清平均薬物動態(PK)パラメーターを示す。hHA-008血清濃度-時間プロファイルは投与の4日後にSC注射とIV注射との間で区別不可能となった(図20A)。

【0411】

【表19】

表27:カニクイザルにおける単回SC投与後のhHA-008の血清平均薬物動態(PK)パラメーター

用量 (mg/kg)	C _{max} (μg/mL) (平均±SD)	T _{max} (日) (平均±SD)	t _{1/2} (日) (平均±SD)	AUC _{0-inf} * (hr* μg/mL) (平均±SD)	IVと比較した バイオアベイ ラビリティ
0.3	3.21±0.72	1.33±0.58	1.69±0.18	496.5±81.29	55%
0.6	7.2±0.48	1.33±0.58	2.82±0.2	1417±234	81.9%
1	10.5±1.76	2±0	3.3±1.43	2942±300	89.5%
6	102±15.4	2.67±1.15	7.95±1.68	34439±2,528	100%

*AUC_{0-last}からの外挿は3%未満であった。

10

20

【0412】

SC投薬後のPD応答は動物の間で変動的であり、相対的に用量レベルに比例しており、0.1mpk、0.6mpk、および1.0mpkにおけるIV投薬後に観察されたPD応答に類似していた。全ての動物について、PD応答は投薬の1~2日後に機能的に最大であった(TSAT>80%およびヘプシジン-25<LOQ)。ベースラインレベルへのPDマーカー(例えば、血清鉄)の復帰はhHA-008血清濃度における低下と合致した(図20B~20D)。6mpkにおいて、SC注射群およびIV注射群の両方における血清鉄濃度は、変化を反映するには飽和しすぎていた(データ示さず)。

【0413】

【実施例12】

静脈内および皮下投与の薬物動態および薬力学の比較:

背景

健常ボランティアにおけるhHA-008を用いた初期静脈内(IV)臨床研究をサポートするための毒物学研究は、ラットおよびサルにおける1ヶ月の反復用量IV研究を含んだ。健常ボランティアにおける皮下(SC)の投与経路もまた研究した。それゆえ、SC忍容性および薬物動態/薬力学研究(PKPD)は、臨床試験におけるこの投薬経路の評価をサポートするためにラットにおいて研究する。hHA-008は、配列番号38のアミノ酸配列を含むVH領域、および配列番号39のアミノ酸配列を含むVL領域を有する抗体により定義される。

【0414】

研究基準の観点において、健常ボランティア(または健常対照)の適格性は性別により分けられてもよい(平均で、健常女性は健常男性よりも1g/dL低いヘモグロビンレベルを呈する;それぞれ<10.5g/dLおよび<11.5g/dL)。対象は、血清ヘプシジンまたは尿ヘプシジンレベルが健常ボランティアのメジアンよりも高い場合に適格であり得る。

【0415】

初期臨床試験におけるIV投薬をサポートするために推奨およびガイダンスに従って非臨床的IV安全性プログラムを完了した。ヒトにおけるSC投与の評価をサポートするために、単回用量忍容性およびPKPD研究をラットにおいて完了した。IV投与後のhHA-008の毒物学的プロファイルは良好に定義されており、全身性SC曝露は、先行す

30

40

50

るPKPD研究（上記の実施例10および11のものを含む）に基づいてIV投薬に類似することが既知であったので、SC投与後の局所忍容性は、hHA-008-101研究における健常ボランティアにおける皮下投薬の実行に先立って要求される唯一の追加のデータであることが決定された。

【0416】

ラットにおけるSC忍容性およびPKPD研究は、局所忍容性フェーズおよびPKPDフェーズを含んだ（表4）。

【0417】

【表20】

表4. hHA-008の単回皮下用量を投与されたラットにおける局所忍容性および薬物動態/薬力学フェーズの設計

用量レベル (mg/kg)	用量体積 (mL/kg)	容量濃度 (mg/mL)	動物の数	
			雄	雌
局所忍容性フェーズ				
0 ^a	5	0	10	10
400 ^a	5	80 ^b	10	10
400 ^c	5	80 ^b	10	10
薬物動態/薬力学フェーズ				
0	5	0	5	5
6	5	1.2	9	9
30	5	6	9	9

^a 検死は投与の48時間後にスケジュールされた。

^b hHA-008は79.6 mg/mLのニートストック溶液として投与した。

^c 検死は28日目にスケジュールされる。

【0418】

局所忍容性フェーズにおいて、雄および雌CD（登録商標）[CRL：CD（登録商標）（SD）]ラットに媒体（緩衝剤）または400 mg/kgのhHA-008の単回SC用量を投与した。利用されたhHA-008用量は、先行する1ヶ月のIV研究において高用量（最大の実行可能な用量）であり、これはまた、その研究において無毒性量（NOAEL）であった。対照およびhHA-008処置群からの性別当たり10匹の動物を投与の48時間後に安楽死させ、10匹のhHA-008で処置された動物を投与の28日後に安楽死させた。

【0419】

PKPDフェーズにおいて、雄および雌ラットに媒体またはhHA-008（6もしくは30 mg/kg）の単回SC用量を投与し、28日間評価した。用量レベルは、有意な、長期化されたhHA-008の薬力学的効果を実証した先行するPKPD研究および1ヶ月の反復用量IV研究に基づいて選択した。

【0420】

以下のエンドポイントおよびパラメーターを評価した：死亡、臨床徴候、体重、体重増加、食物消費、眼科学、臨床化学、PDパラメーター（血清鉄、トランスフェリン、トランスフェリン飽和度[TSAT]、不飽和鉄結合能力[UIBC]、および総鉄結合能力[TIBC]）、ならびに血清hHA-008濃度（局所忍容性フェーズに限定されたサンプリング）。臓器重量、巨視的な病態、ならびに注射部位ならびに肝臓、脾臓、および心臓のPrussian Blue染色された切片の顕微鏡検査は、局所忍容性フェーズにおいてのみ評価した。抗薬物抗体の潜在的な分析用の試料を終末期に先立ってPKPD動物から収集した。

【0421】

全ての動物は、スケジュールされた終末期まで生存した。薬物関連の体重、体重増加、

食物消費、または眼科的な変化はなかった。サルにおける先行する1ヶ月のIV研究において、 $\geq 30 \text{ mg/kg}$ での肝臓変化（肝細胞の細胞質変化および／または肝細胞壊死）に伴うALTの増加は有害であると考えられたので、本研究において 30 mg/kg での5匹の雌における臨床試験室パラメーターにおける変化（表5）を慎重に精査した。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST；最大3倍）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT；最大2倍）、および／またはアルカリホスファターゼ（ALP；最大40%）における軽度の増加が、28日目において同時的対照の範囲の上端と比較して 30 mg/kg での少数の雌において見られた（表5）。これらの変化は、有害ともhHA-008関連とも考えられず、類似した変化は 400 mg/kg において投与の48時間または28日後に観察されなかった（表6）。追加的に、最大 400 mg/kg の用量レベルでのラットにおける先行する1ヶ月のIV研究においてこれらのパラメーターにおける薬物関連の変化はなかった。

10

【0422】

【表21】

表5. 30 mg/kg においてhHA-008の単回皮下用量を投与された雌ラットにおける28日目における臨床試験室パラメーター

動物 (性別)	用量 (mg/kg)	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)
1 (F)	30	88	59	139
3 (F)	30	134	34	58
6 (F)	30	117	32	116
7 (F)	30	315	81	155
9 (F)	30	104	33	88
同時的対照の値				
平均 ± 標準偏差		86.8 ± 13.4	34.2 ± 4.7	94.8 ± 10.9
範囲-65 - 100-28 - 41-86 - 111				

20

太字の値は同時的対照の範囲を上回る。

30

ALP = アルカリホスファターゼ; ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

【0423】

40

50

【表 2 2】

表6. 400 mg/kgでのhHA-008の単回皮下用量の48時間または28日後の雌ラットにおける臨床試験室パラメーター

用量 (mg/kg)		AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)
0 (48時間)	平均 ± 標準偏差	71.8 ± 11.1	26.7 ± 4.2	141.3 ± 33.0
	範囲	61-87-25 - 3 8	-11 - 198	
400 (48時間)	平均 ± 標準偏差	70.8 ± 7.0	27.6 ± 1.03	122.3 ± 19.3
	範囲-67 - 84 -26 - 42	-35 - 242		
400 (28日目)	平均 ± 標準偏差	73.0 ± 7.1	38.6 ± 8.3	114.5 ± 34.0
	範囲-57 - 96 -30 - 40-78 - 197			

ALP = アルカリホスファターゼ; ALT = アラニンアミノトランスフェラーゼ; AST = アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

10

20

【0 4 2 4】

血清鉄レベルは、PKPDフェーズにおいて6および30 mg/kgで投与の24時間後に最大レベル近くまで増加しており、28日間それらのレベルで上昇したままであった。局所忍容性フェーズにおいて、血清鉄は、400 mg/kgで投与の24時間後に最大レベル近くまで増加しており；28日目に、血清鉄は雌において最大レベルの近くのままであったが、雄において最大レベルよりもわずかに低かった（図27A～27D）。

【0 4 2 5】

血清TSATは、両方の性別におけるPKPDフェーズにおいて6および30 mg/kgで投与の24時間後に増加しており、TSATが投与の24時間後に対照に類似していた30 mg/kgでの雌を除いて28日を通じてこれらのレベルで上昇したままであった。局所忍容性フェーズにおいて、TSATは、400 mg/kgでの両方の性別において投与の24時間後におよび雌において28日目に増加していた。部分的なまたは完全な回復が400 mg/kgでのほとんどの雄において28日目に見られた。

30

【0 4 2 6】

有意な変化は、TIBCまたはトランスフェリン濃度において用量レベルまたは時間の間で見られなかった。

【0 4 2 7】

色素（Prussian Blue染色に基づく鉄）を伴うhHA-008関連の顕微鏡的所見が、400 mg/kgを与えられた雄および雌の肝臓および脾臓において投与の48時間後および28日目に存在した（表7）。

40

【0 4 2 8】

50

【表 2 3】

表7. HHA-008の単回皮下用量を投与されたラットの脾臓および肝臓における鉄色素

	雄			雌		
用量 (mg/kg):	0	400	400	0	400	400
安楽死の時間 (投与後)	48時間	48時間	28日目	48時間	48時間	28日目
調べた動物の数:	10	10	10	10	10	10
脾臓						
色素の減少						
著明	0	4	2	0	2	6
肝臓						
色素、肝細胞の増加						
最小	0	1	2	0	8	1
軽度	0	0	4	0	0	2
中等度	0	0	4	0	0	6
著明	0	0	0	0	0	1

10

【0 4 2 9】

肝臓色素（Prussian Blue切片に基づく鉄）は、対照と比較して、影響された動物において最小から著明まで増加した。色素は主に門脈周囲にあり、染色強度は、評価した2つの肝葉の間および2つの肝葉内で変動した。肝臓色素の全体的な発生率および平均重症度グレードは、投与の48時間後の動物におけるよりも28日目の動物において大きかった。脾臓色素（Prussian Blue切片に基づく鉄）の規模（強度）は、対照と比較して、影響された動物において著明に減少した。心臓のPrussian Blue染色切片においてhHA-008関連の変化は観察されなかった。

20

【0 4 3 0】

この研究の条件下で、脾臓および肝臓における色素関連の変化は、有害であるとは考えられなかった。脾臓（色素の減少）および肝臓（色素の増加）におけるPrussian Blue染色（鉄）における顕微鏡的变化は、血清鉄濃度およびTSATにおける増加ならびにUIBCにおける減少と相関した。この研究におけるこれらのパラメーターにおける変化は、先行する1ヶ月のラット研究において観察されたものと類似していた。これらの発見に基づいて、この研究におけるNOAELは400mg/kgであった。

30

【0 4 3 1】

HHA-008毒物動態パラメーターは、雄および雌において類似しており、6および30mg/kgにおける用量の増加と共に増加した（表9）。400mg/kgにおける限定されたサンプリングは、毒物動態パラメーターの算出を不可能にしたが、この研究に含まれたサンプリング時点における濃度は、先行する1ヶ月のIV研究における同等の時点に類似していた。

【0 4 3 2】

40

50

【表 2 4】

表9. 単回皮下用量を投与されたラットにおけるhHA-008毒物動態パラメーター

用量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (時間)	AUC _{0-648h} (時間・µg/mL)	AUC _{0-∞} (時間・µg/mL)	T _{1/2} (日)
6	40.4	72	10,900	11,800	7.2
30	182	96	70,200	76,400	6.8

AUC_{0-648h} = 投与後の時点0～648時間の濃度時間曲線下面積; AUC_{0-∞} = 時点0から無限大までの濃度時間曲線下面積; C_{max} = 最大の観察された濃度; T_{1/2} = 半減期; T_{max} = 最大の観察された濃度の時間。

10

【0 4 3 3】

全体的な結論：

単回SC用量を投与されたラットにおける毒物学的、薬力学的、および毒物動態プロファイルは、先行する1ヶ月のIV研究においてIV投薬後に観察されたものとほぼ同一であり、hHA-008注射部位の変化はなかった。これらのデータは、先行するIV研究と共に、ヒトにおけるSC投与をサポートする。これらの発見に基づいて、この研究におけるNOAELは400mg/kgであった。

【0 4 3 4】

【実施例13】

20

ラットおよびサルにおけるIVおよびSC投与のPKPD比較

臨床開発プログラムをサポートするために、hHA-008のPKおよびPDをIVおよびSC投与後のスプラグドローラットおよびカニクイザルにおいて特徴付けた。

【0 4 3 5】

ラット

ラットにおいて直接的なSCおよびIVの比較を提供した単一の研究はなかった。しかしながら、同一のSCおよびIV用量を研究の間で与えた。表10は、異なる研究において与えた6mg/kgおよび30mg/kg用量についてのPDパラメーターの比較を提供する。比較の結果は、hHA-008曝露および半減期は、これらの2つの用量レベルの各々についてのIVおよびSC投与後に類似していることを示す。

30

【0 4 3 6】

40

50

【表 2 5】

表10. 静脈内(IV)用量または皮下(SC)用量のいずれかとしてラットに与えた6mg/kgまたは30mg/kg用量後のhHA-008の薬物動態比較

経路	用量レベル, mg/kg	C_{max} , ug/ mL	T_{max} , h	AUC_{7d} , ug *h/mL	AUC_{inf} , ug *h/mL	半減期, d
IV	6	148	2	-	15600	5.9
SC	6	37.6	96	-	13400	4.3
SC	6	40.3	72	-	11700	7.2
IV	30	778	0.083	42000	65600	9.9
IV	30	468	2	39100	-	-
SC	30	195	96	-	95800	10.5
SC	30	193	48	-	72700	8.3

薬物動態パラメーター: C_{max} = 最大濃度; T_{max} = C_{max} 発生の投与後の時間; AUC_{7d} = 投薬の時点から7日後までの曲線下面積; AUC_{inf} = 投薬の時点から無限大までの曲線下面積; 半減期(Half-life) = 半減期。参照される C_{max} 、 AUC 、および半減期の値は、雄および雌ラットを組み合わせた平均値を表すが、雌ラットにのみ投薬した1つの研究の例外を伴う。 T_{max} 値はメジアンである。全ての値は、1小数位まで正確である半減期を除いて3桁の有効数字を表す。

【0 4 3 7】

上記の表中に要約される研究の各々はまた、PDマーカーとして血清鉄 (Fe) 濃度をモニターした。図 2 9 A ~ 2 9 D は、SC 用量または IV 用量のいずれかとして与えた 6 mg / kg および 3 0 mg / kg の両方の用量についての血清 Fe 応答を示す。PK と同様に、血清 Fe 応答は、各々の用量レベルについて SC 投与と IV 投与との間でほぼ同一であるようであった。

【0 4 3 8】

サル

同一の SC および IV 用量をいくつかの研究の間で単回用量投与としてカニクイザルに与えた (表 1 1 を参照)。

【0 4 3 9】

【表 2 6】

表11. 薬物動態および薬力学的データのIVおよびSC比較のために使用された単回用量HHA-008サル研究

投与経路	用量, mg/kg
IV	6
SC	6
IV	0.1, 0.3, 0.6
IV	0.6, 1.0
SC	0.3, 0.6, 1.0

【0 4 4 0】

薬物動態比較

図 3 0 A ~ 3 0 D は、線形軸および対数線形軸の両方における全ての用量にわたる SC と IV との間の薬物動態の比較を示す。SC 投与からの吸収が完了した後に血清 h H A - 0 0 8 濃度は全ての用量レベルにおいて IV 投与と SC 投与との間で同等であることが留意される。

【0441】

表12は、IV用量投与とSC用量投与との間の関連するPKパラメーターの比較を提供する。 C_{max} および T_{max} を除いて、結果は、0.6、1.0、および6.0mg/kgの用量レベルについて同等の AUC_{0-last} および AUC_{0-inf} 値を示唆する。

【0442】

【表27】

表12. カニクイザルへの0.3、0.6、1.0または6.0mg/kgでの単回皮下または静脈内用量後の平均(±SD) hHA-008薬物動態

用量 (mg/kg)	経路	C_{max} (μ g/mL)	T_{max} (日)	$t_{1/2}$ (日)	AUC_{0-last} (時間* μ g/mL)	AUC_{0-inf} (時間* μ g/mL)
0.3	IV	12.2 (1.39)	0.13 ¹	2.9 (0.6)	895 (330)	908 (81.29)
	SC	3.21 (0.72)	1.33 (0.58)	1.69 (0.18)	492.2 (79.7)	496.5 (81.29)
0.6	IV	15.0 (3.34)	0.13 ¹	3.2 (0.3)	1488 (210)	1493 (209)
	IV	16.6 (1.59)	0.14	2.43 (0.35)	1943 (384)	1951 (378)
	SC	7.2 (0.48)	1.33 (0.58)	2.82 (0.2)	1405 (234)	1417 (234)
1.0	IV	26.9 (3.45)	0.14	2.99 (1.44)	3223 (676)	3298 (791)
	SC	10.5 (1.76)	2 (0)	3.3 (1.43)	2884 (226)	2942 (300)
6.0	IV	179 (10.8)	0.25	3.0 (0.51)	34887 (3770)	34900 (3763)
	SC	102 (15.4)	2.67 (1.15)	7.95 (1.68)	34420 (2518)	34439 (2528)

¹サンプリングスケジュールは動物の間で異なり、各々の動物における血液収集容量を減少させた。 T_{max} 値は動物の間での平均を表す。

【0443】

薬力学的比較

PD応答もまた、全てのサル研究の間でモニターされて、SC投薬とIV投薬との間の比較を可能とした。3つのPD測定——ヘプシジン—25濃度、血清Fe濃度、およびトランスフェリン飽和度% (TSAT%) が各々についてのSC対IVプロファイルと共にそれぞれ図27A～27D、図28、および図29A～29Dにある。

【0444】

これらの比較は、全ての用量レベルについてのSC投与とIV投与との間の類似したPD応答プロファイルを示す。追加的に、各々のPDパラメーターについてのピーク応答（すなわち、 E_{max} ）は投与経路から独立している。さらには、PDプロファイルは薬物動態挙動に密接に従い、hHA-008濃度が1～2 μ g/mL未満に低下した場合に最大応答からの減少を伴った。これはhHA-008の既知の薬理学と合致する。

【0445】

要約すると、ラットおよびサルの両方におけるIVおよびSC投与後のPKPDプロファイルはほぼ重ね合わせ可能であり、ヒトにおけるSCおよびIV用量への応答は同等であるはずであることを示唆した。SC用量についての C_{max} および t_{max} 値は、IV

と比較して、それぞれ減少および長期化されるはずであるが、 C_{max} を越えたhHA-008濃度は、2つの経路の間で異なることが予想される。そのため、SCおよびIV hHA-008投与についての用量選択および投薬頻度の間で差異は予想されないはずである。この進行中の臨床研究において、健常ボランティアは第1のコホートにおいて7mg IV用量を与えられた。この研究における7mg IV用量コホートからの安全性プロファイルが継続された用量漸増をサポートする限り、HVにおけるhHA-008単回SC用量は14mgの次の計画された用量で開始される。

【0446】

【実施例14】

臨床プロトコール：

背景

ヘプシジン誘導性鉄制限は、様々な炎症性刺激からもたらされ、炎症性貧血を引き起こし得る。ヘモジュベリン(HJV)は、ヘプシジン発現の中心的な調節因子としての骨形態形成タンパク質(BMP)ファミリー受容体に結合する鉄ローディング組織(肝臓、心臓、筋肉)中に発現されるグリコシルホスファチジルイノシトールアンカー膜タンパク質である。hHA-008は、ヘプシジン産生を減少させ、および炎症性貧血を処置するために、HJVを標的化し、およびBMP受容体とのHJVの結合を遮断するために開発されたmAbである。hHA-008は、熱殺傷性ウシ流産菌(*Brucella abortus*)誘引性炎症のマウスモデルにおいてHamp mRNAを減少させ、ペプチドグリカン-多糖10誘導性炎症性貧血のラットモデルにおいてヘモグロビンを向上させた。hHA-008はまた、IL-6誘導性低鉄血症の非ヒト霊長動物モデルにおいて循環ヘプシジン-25における用量比例的な減少および血清鉄における増加を示した。

【0447】

研究の設計および方法

適格対象は、既知のヘモクロマトーシスリスク因子がなく、正常なベースライン赤血球パラメーター、正常な血清鉄、正常な総鉄結合能力(TIBC)、 $<30\%$ (または $<25\%$)の朝のトランスフェリン飽和度(TSAT)、および $\geq 30\text{ ng/mL}$ の血清フェリチンを有する、18~65歳の生殖能のない健常女性、および男性である。

【0448】

対象を盲検の様式において6:2のhHA-008:プラセボで各々のコホートに無作為に割り当てた。処置割当ての盲検解除は、次の用量レベルの開始に先立って、各々のコホートの評価後に行った。開始用量レベルは7mgの総用量(0.1 mg/kg)であり、2倍の増加に従うように漸増が計画された。漸増は、42mgの総用量(0.6 mg/kg)までであってもよい。漸増は、56mgの総用量(0.8 mg/kg)までであってもよい。漸増は、60mgまたは90mgの総用量までであってもよい。これらの用量のいずれも、月毎または2ヶ月毎に投与されてもよい。対象を最低28日間、および循環hHA-008がもはや検出可能でなくなるかまたは10週のうちのいずれか早い方まで評価した。

【0449】

一次エンドポイントは、有害事象、バイタルサイン、身体検査、ECG、および臨床試験室検査を通じて評価される、安全性および忍容性であった。二次および探索的エンドポイントは、薬物動態、血清鉄、ヘプシジン-25、トランスフェリン、TIBC、TSAT、赤血球指数、およびフェリチンを含んだ。エンドポイントは、記述統計を使用して要約した。

【0450】

【実施例15】

慢性腎臓疾患のラットモデルにおけるヘプシジンの減少および貧血の改善：

背景

抗HJV Abとして同定されたリード抗ヘモジュベリン抗体は、現在フェーズI臨床研究をされているヒト化モノクローナル抗体である。HJVは、HFE2遺伝子によりコ

10

20

30

40

50

ードされるヘプシジン発現および鉄代謝を調節する骨形態形成タンパク質（BMP）シグナル伝達のための経路特異的補助受容体である。ヒトにおいてHFE2における機能喪失突然変異は、ヘプシジン合成における重大な減少および重度の鉄過剰負荷を引き起こす。結果的に、HJV活性の薬理的な減少は、ヘプシジン合成の減少および鉄利用可能性の増加に繋がるという仮説が立てられる。この仮説は、齧歯動物、非ヒト霊長動物および健康ヒトボランティアにおける抗HJV Abの研究において確認されている。追加的に、貧血は、CKDを有する患者における一般的な合併症であり、この集団における複数の有害なアウトカムと関連付けられている。CKDにおいて、ヘプシジンは、腎臓クリアランスの減少および合成の増加の両方を理由として増加している。この増加は、全身鉄貯蔵からの鉄の利用可能性を減少させることおよび食物性鉄吸収を減少させることにより貧血の発症の中心的な寄与因子であると考えられている。CKD貧血の動物モデルにおいて抗HJV Abの効果を評価するために以下の研究を実行した。

10

【0451】

研究の設計および方法：

貧血の改善に対する抗HJV Abの効果をアデニン誘導性CKDラットモデルにおいて評価した。この研究において、および先行する報告（Sun et al, Nephrol Dial Transplant. 2013;28:1733-1743）と合致して、腎臓障害は、スプラーグドローラットに0.75%のアデニンを含有する食事を3週間与えて腎臓傷害を誘導することにより誘導し、研究の残りの部分にわたり対照食に切り替えた。抗HJV Ab（20mg/kg）または媒体（n=5/群）を、7日目に開始して35日目まで継続して週1回で静脈内に投与した。追加の群のラット（n=5/群）に研究の持続期間全体にわたり対照食を与え、媒体を静脈内に投与した。ラットを42日目に安楽死させた。血液学パラメーターの他に、血清鉄、ヘプシジンおよび全血球計算（CBC）の評価のために0、7、21、35、および42日目に血液を収集した。クレアチニン、尿窒素、TIBC、およびエリスロポエチン（EPO）レベルについて血清をさらに分析した。ヘプシジン遺伝子（HAMP）mRNA発現レベルの評価のために肝臓組織も43日目に収集した。この研究設計の概略図を図31に示す。

20

【0452】

結果

図32に示されるように、0.75%のアデニン食を与えたラットは、血清クレアチニンおよび尿窒素における著明な増加により立証されるように、腎臓機能障害を発症した。これらのラットはまた、ヘプシジンの増加ならびに貧血（例えば、血清鉄およびヘモグロビンにおける減少）を発症し、鉄利用可能性の減少の帰結としての低色素性小球プロファイルを示した。これらのラットは、抗HJV Ab処置を良好に忍容するようであり、20mg/kgの用量での抗HJV Abは体重に影響しなかった。

30

【0453】

BMP/BMPR/HJV複合体の形成を遮断する作用の提唱される機序と合致して、抗HJV Abは、研究の終わりに測定される肝臓中のHAMP遺伝子発現を減少させ、これは血清ヘプシジン-25の減少および血清鉄濃度の増加に繋がった（図33）。図34に示されるように、抗HJV Ab処置は、CKDラットにおいて貧血を改善した。網状赤血球ヘモグロビン（RET-He）として測定される細胞ヘモグロビン化は増加した。媒体群と比較した、抗HJV Ab処置後のヘモグロビン濃度における最大改善は、ラットCKDモデルにおいて17g/Lであった。

40

【0454】

結論

ヘプシジン遺伝子発現を減少させる用量での抗HJV Abを用いた処置は、鉄利用可能性を増加させること、およびアデニン誘導性腎臓障害を発症する動物において見られるヘモグロビンにおける減少を実質的に予防することができる。結果は、CKD貧血を有する患者の処置のための抗HJV Abの開発をサポートする。

【0455】

50

均等物および範囲

特許請求の範囲では、「1つの(a)」、「1つの(an)」および「その(the)」などの冠詞は、反対に示されないかまたは文脈から明らかでない限り、1つおよび1つより多くを意味し得る。群の1つまたはそれ以上のメンバーの間に「or」を含む請求項または説明は、1つ、1つより多く、または全ての群のメンバーが、反対に示されないかまたは文脈から明らかでない限り、所与の産物または方法に存在する、用いられるかまたは関連する場合、満たされると考えられる。本発明は、正確に群の1つのメンバーが所与の産物または方法に存在する、用いられるかまたは関連する実施形態を含む。本発明は、1つより多くの、または全ての群のメンバーが所与の産物または方法に存在する、用いられるかまたは関連する実施形態を含む。

10

【0456】

さらに、本発明は、1つまたはそれ以上の列挙した請求項からの1つまたはそれ以上の制限、要素、項目、および説明的用語が別の請求項に導入される、全てのバリエーション、組合せ、および並び替えを包含する。例えば、別の請求項に依存する任意の請求項は、同じベースの請求項に依存する任意の他の請求項に見出される1つまたはそれ以上の制限を含むように改変され得る。要素が、例えばマーカッシュ形式でリストとして示される場合、要素の各下位群も開示され、任意の要素（複数可）が群から除かれ得る。一般に、本発明、または本発明の態様が、特定の要素および／または特徴を含むと言われる場合、本発明のある特定の実施形態または本発明の態様は、そのような要素および／または特徴からなる、またはから基本的になることが理解されるはずである。簡素化のため、これらの実施形態は本明細書にこれらの言葉で特に記載されていない。

20

【0457】

語句「および／または」は、本明細書および特許請求の範囲において、本明細書で 사용되는場合、結合される要素の「いずれかまたは両方」、すなわち一部の 경우에는 結合的に存在し、別の場合には非結合的に存在する要素を意味すると理解されるべきである。「および／または」を用いて列挙された複数の要素は、同じ様式、すなわち結合される要素の「1つまたはそれ以上」で解釈されるべきである。他の要素は、「および／または」節によって特に同定される要素以外を表し、特に同定されたそれらの要素に関連しても関連しなくてもよい。したがって、非限定的な例としては、「Aおよび／またはB」との言及は、「含む(comprising)」などの制限のない言葉と合わせて使用される場合、一実施形態では、Aのみ(B以外の要素を含んでもよい)；別の実施形態では、Bのみ(A以外の要素を含んでもよい)；さらに別の実施形態では、AとBの両方(他の要素を含んでもよい)；等を指すことができる。

30

【0458】

本明細書および特許請求の範囲において、本明細書で 사용되는場合、「または」は、上記のように「および／または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト中の項目を分ける場合、「または」または「および／または」は、包括的である、すなわち少なくとも1つの包括であるが、要素の1つより多く、多くまたはリストも含み、さらなるリストされていない項目も含んでもよいと解釈されるものとする。「の1つのみ(only one of)」もしくは「の確実に1つ(exactly one of)」または特許請求の範囲において使用される場合、「からなる(consisting of)」など、明確に反対に示す用語だけが、多くの要素またはリストの要素の確実に1つの要素の包括を指すであろう。一般に、本明細書で 사용되는用語「または」は、「いずれか(either)」、「の1つ(one of)」、「の1つのみ(only one of)」または「の確実に1つ(exactly one of)」などの、排他性の用語によって先行される場合、排他的な代替(すなわち、「1つまたはその他であるが両方ではない」)を示すと解釈されるものとする。特許請求の範囲で使用される場合、「から基本的になる(consisting essentially of)」は、特許法の分野で使用されるその通常の意味を有するものとする。

40

【0459】

50

本明細書および特許請求の範囲において、本明細書で使用される場合、語句「少なくとも1つ」は、1つまたはそれ以上の要素のリストを参照して、要素のリストの任意の1つまたはそれ以上の要素から選択される少なくとも1つの要素を意味するが、要素のリスト内に特に列挙された各および全ての要素の少なくとも1つを必ずしも含まず、要素のリストの要素の任意の組合せを除外しないと理解されるべきである。この定義は、要素が、語句「少なくとも1つ」が指す要素のリスト内で特に同定された要素以外に、特に同定されたこれらの要素に関連するかまたは関連しない要素を表してもよいことも可能にする。したがって、非限定的な例として、「AおよびBの少なくとも1つ」（または言い換えると「AまたはBの少なくとも1つ」、または言い換えると「Aおよび／またはBの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、Bが存在しない、1つより多くを含んでもよい少なくとも1つのA（およびB以外の要素を含んでもよい）；別の実施形態では、Aが存在しない、1つより多くを含んでもよい少なくとも1つのB（およびA以外の要素を含んでもよい）；さらに別の実施形態では、1つより多くを含んでもよい少なくとも1つのA、および1つより多くを含んでもよい少なくとも1つのB（および他の要素を含んでもよい）；等を指すことができる。

10

【0460】

反対に明確に示さない限り、1つより多くの工程または作用を含む本明細書で請求される任意の方法において、方法の工程または作用の順番は、方法の工程または作用が列挙される順番に必ずしも限定されないことも理解されるはずである。

【0461】

特許請求の範囲において、ならびに上記の明細書において、「含む (comprising)」、「含む (including)」、「持つ (carrying)」、「有する (having)」、「含有する (containing)」、「含む (involving)」、「持つ (holding)」、「から構成される (composed of)」などの全ての移行句は、制限がないと理解され、すなわち含むが限定されないことを意味する。移行句「からなる (consisting of)」および「から基本的になる (consisting essentially of)」だけは、米国特許局特許審査便覧2111.03項に記載されるように、それぞれ制限されたまたは一部制限された移行句であるものとする。制限のない移行句（例えば「含む (comprising)」）を使用してこの文書に記載される実施形態も、代替の実施形態では、制限のない移行句によって記載される特徴「からなる (consisting of)」および「から基本的になる (consisting essentially of)」と考えられることが理解されるべきである。例えば、本出願が「AおよびBを含む組成物」を記載する場合、本出願は代替の実施形態「AおよびBからなる組成物」および「AおよびBから基本的になる組成物」も考える。

20

30

【0462】

範囲が与えられる場合、終点が含まれる。さらに、他に示されないかまたは文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表される値は、本発明の異なる実施形態に記載した範囲内の任意の特定の値または部分範囲を、文脈が明確に他に示さない限り、範囲の下限の単位の10分の1まで仮定することができる。

40

【0463】

本出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、刊行物、および他の論文を参照し、その全てが参照によって本明細書に組み込まれる。任意の組み込まれた参照と本明細書の間に矛盾がある場合、本明細書が優先する。さらに、先行技術内にある、本発明の任意の特定の実施形態は、任意の1つまたはそれ以上の請求項からはっきりと除外され得る。そのような実施形態は、当業者に公知であると思われるため、それらは除外が本明細書にはっきりと記載されない場合でさえも除外され得る。本発明の任意の特定の実施形態は、任意の理由のため、先行技術の存在と関連するかどうかに関わらず、任意の請求項から除外され得る。

【0464】

50

当業者は、通常の実験だけを使用して、本明細書に記載される特定の実施形態の多くの等価物を認識するかまたは確かめることができるであろう。本明細書に記載される本実施形態の範囲は、上記の説明に限定されることを意図せず、むしろ添付の特許請求の範囲に記載される。当業者は、この説明への様々な変更および改変が、以下の特許請求の範囲に定義されるように、本発明の精神または範囲から逸脱することなく行われ得ることを認識するであろう。

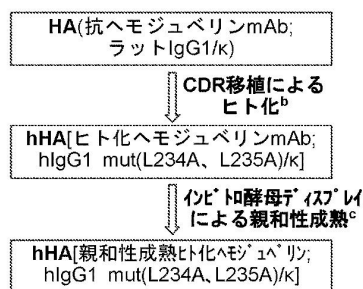
【0465】

本明細書の任意の変数の定義における化学基の列举の詳述は、任意の単一の基または列举した基の組合せとして変数の定義を含む。本明細書の変数のための実施形態の詳述は、任意の単一の実施形態または任意の他の実施形態との組合せまたはその部分としてその実施形態を含む。本明細書の実施形態の詳述は、任意の単一の実施形態または任意の他の実施形態との組合せまたはその部分としてその実施形態を含む。

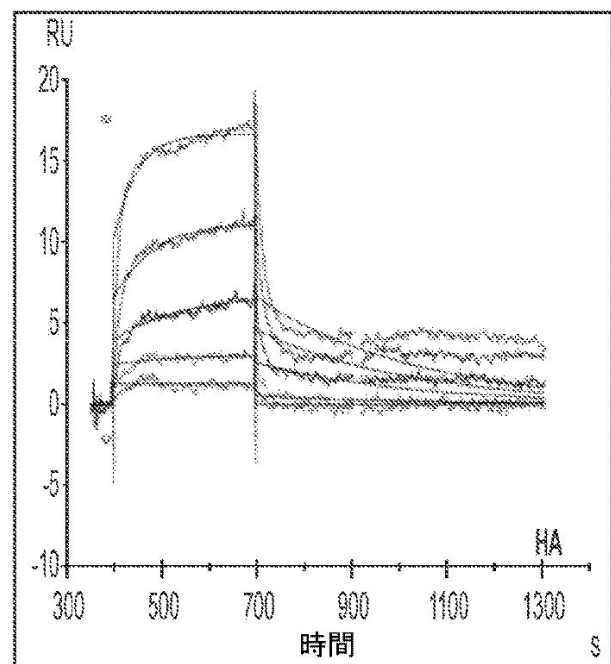
【図面】

【図1A】

ラットにおける
インビボ免疫化
およびハイブリ
ドマスキリー
ニング&選択^a



【図1B】



10

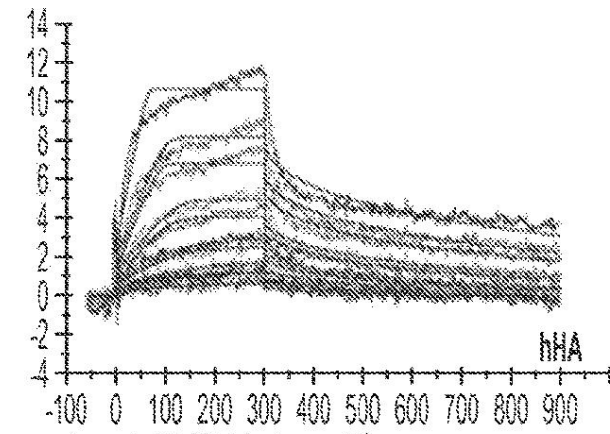
20

30

40

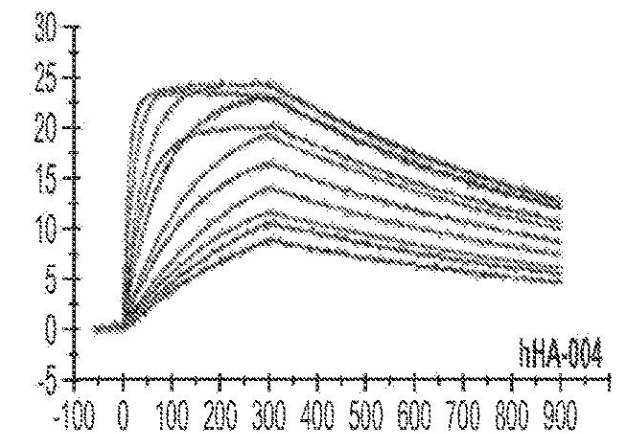
50

【図 1 C】



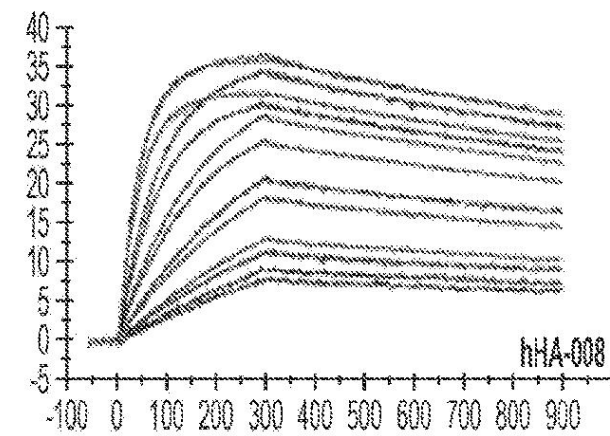
フィット: 2状態結合モデル

【図 1 D】



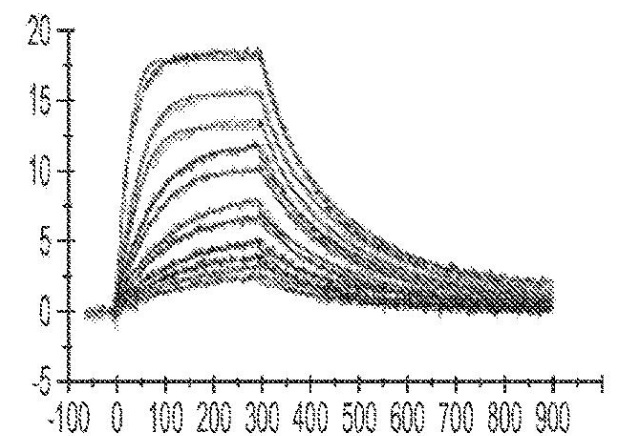
フィット: 1:1結合

【図 1 E】



フィット: 1:1結合

【図 1 F】



フィット: 1:1結合

10

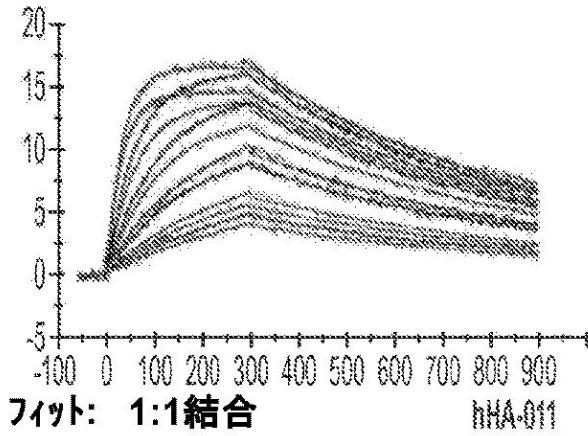
20

30

40

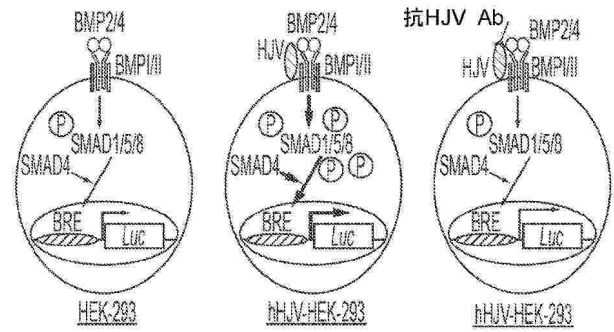
50

【図 1 G】



【図 2 A】

HJV BMPレポーターアッセイの原理



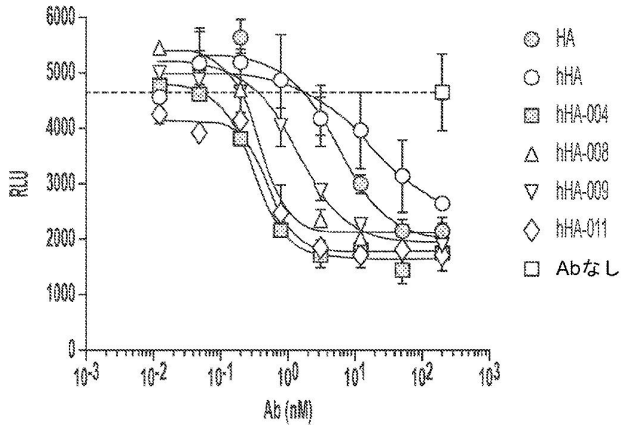
HEK-293細胞からの低いレベルの内因性BMP2/4はベースラインLuc活性を駆動する

HJVはHJVトランスフェクトHEK-293細胞においてBMPシグナル伝達を増強する

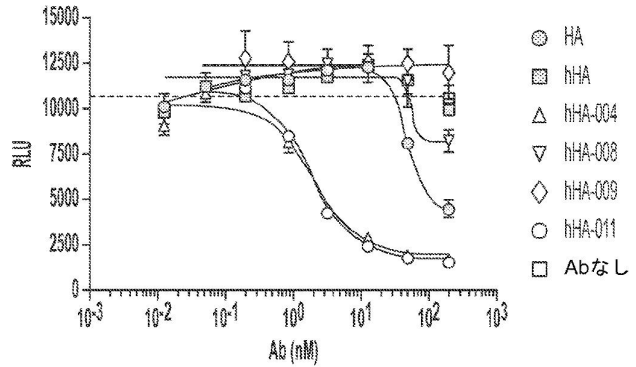
mAbによるHJVの中和はHJV増強BMPシグナル伝達を遮断する

10

【図 2 B】



【図 2 C】



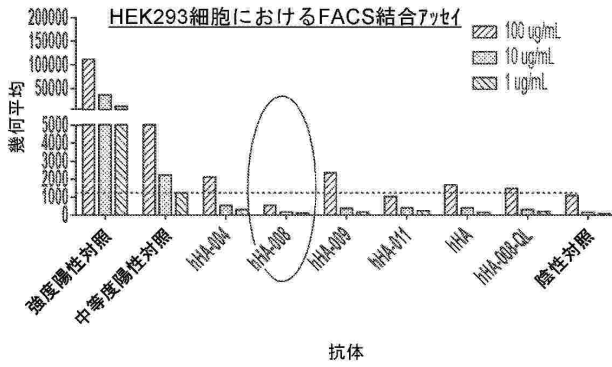
20

30

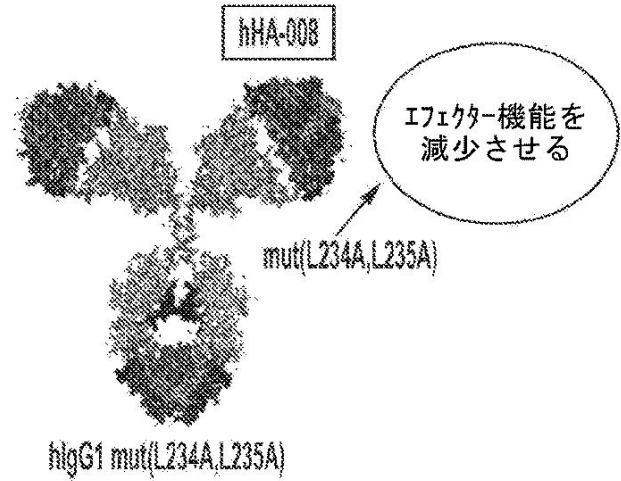
40

50

【図 3】

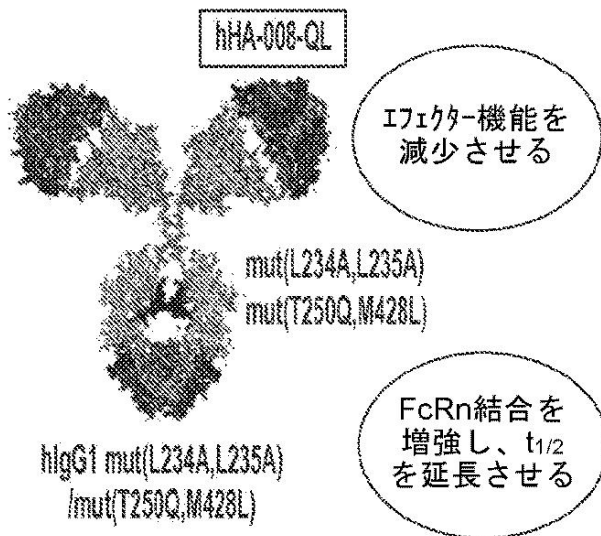


【図 4 A】

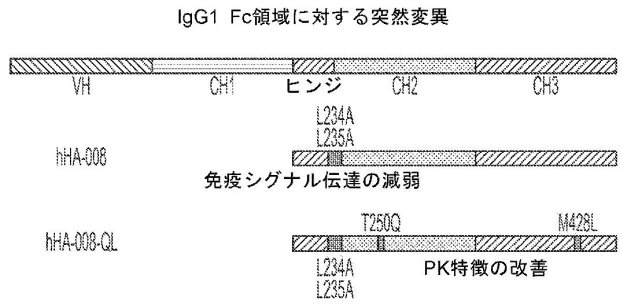


10

【図 4 B】



【図 4 C】



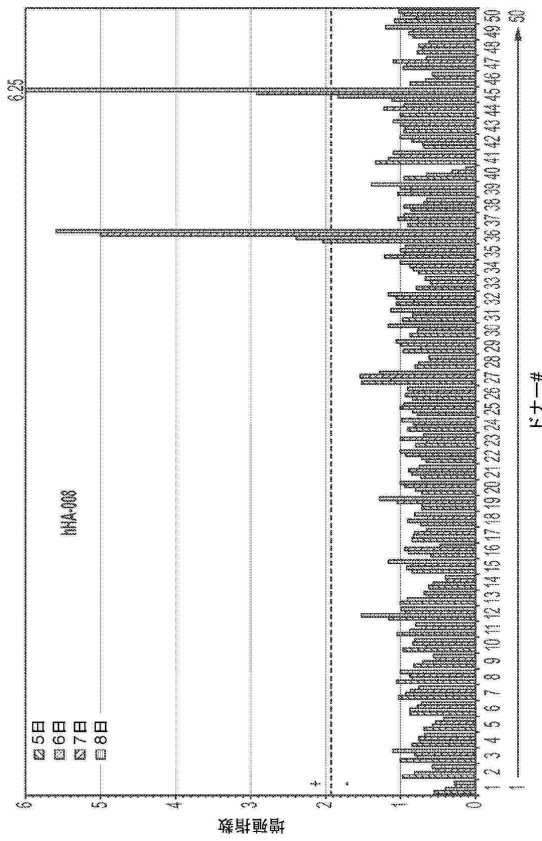
20

30

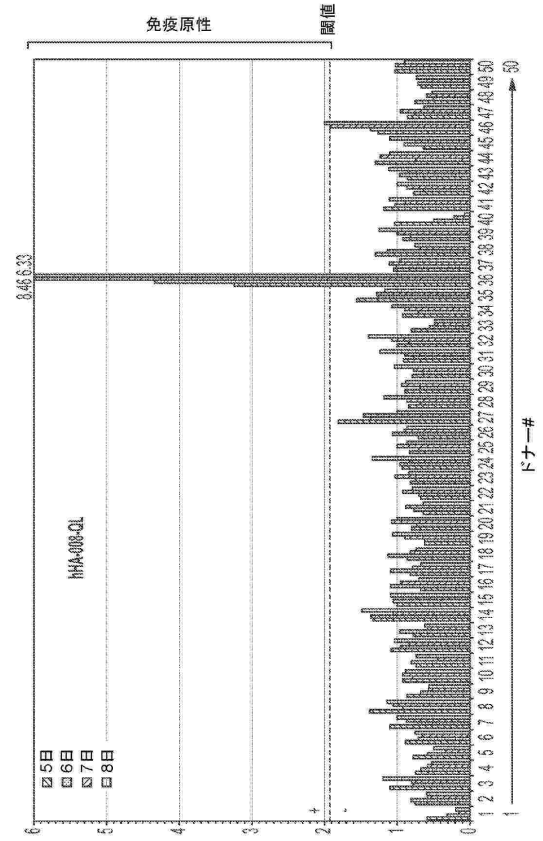
40

50

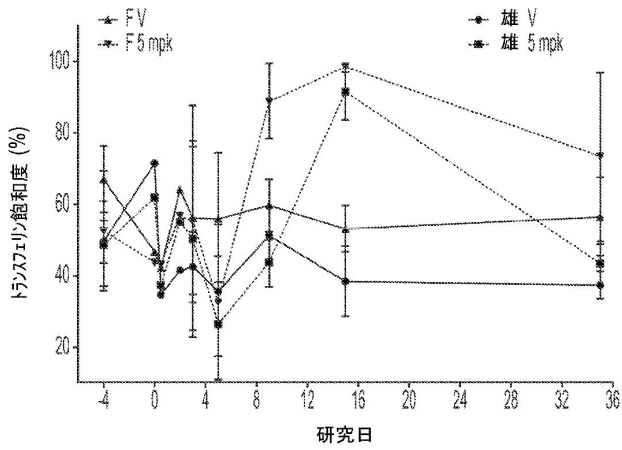
【図 5 A】



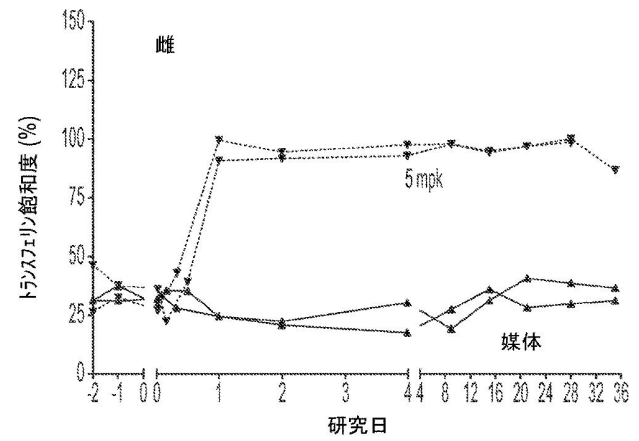
【図 5 B】



【図 6 A】



【図 6 B】



10

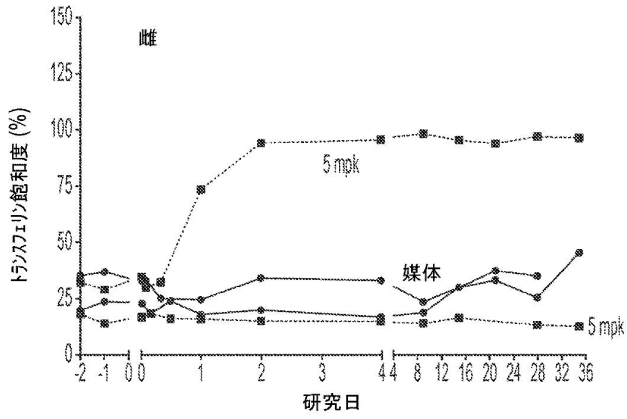
20

30

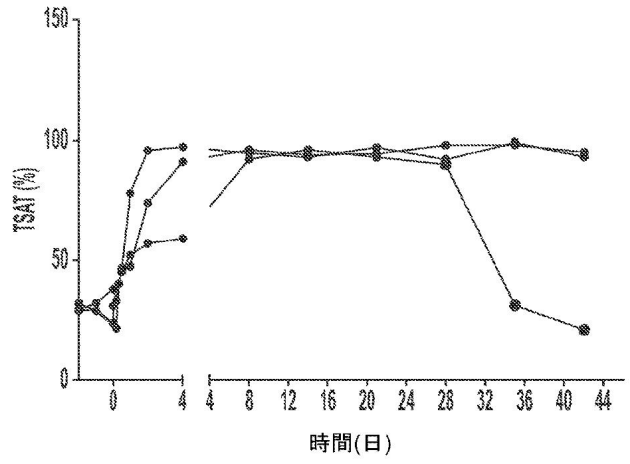
40

50

【図 6 C】

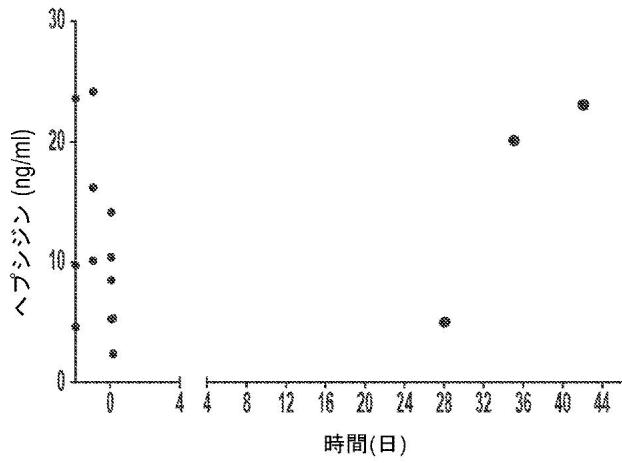


【図 7 A】

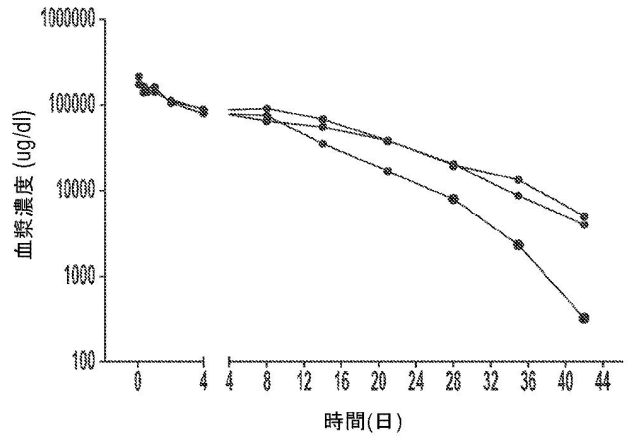


10

【図 7 B】



【図 7 C】



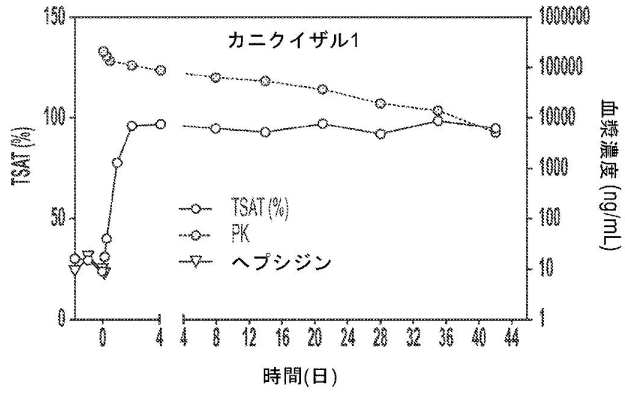
20

30

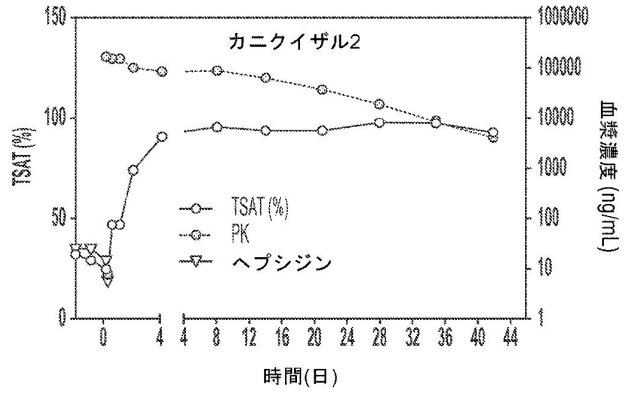
40

50

【図 7 D】

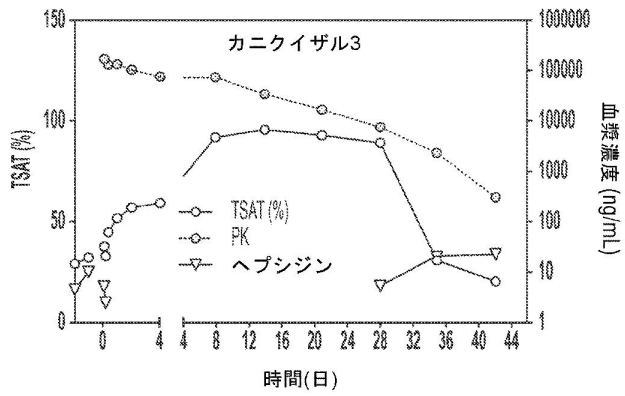


【図 7 E】

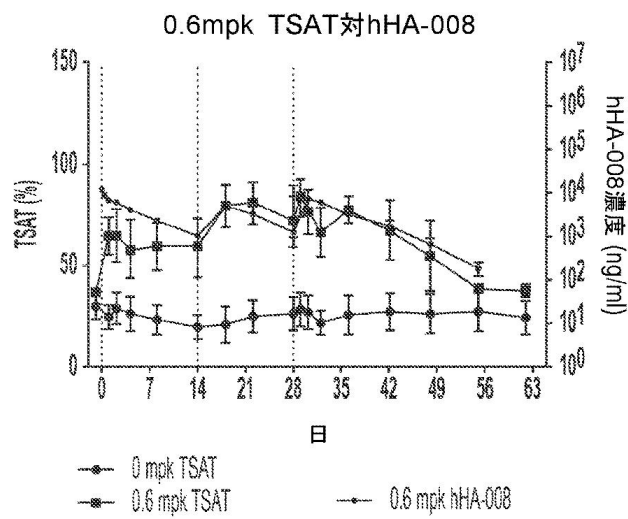


10

【図 7 F】



【図 8 A】



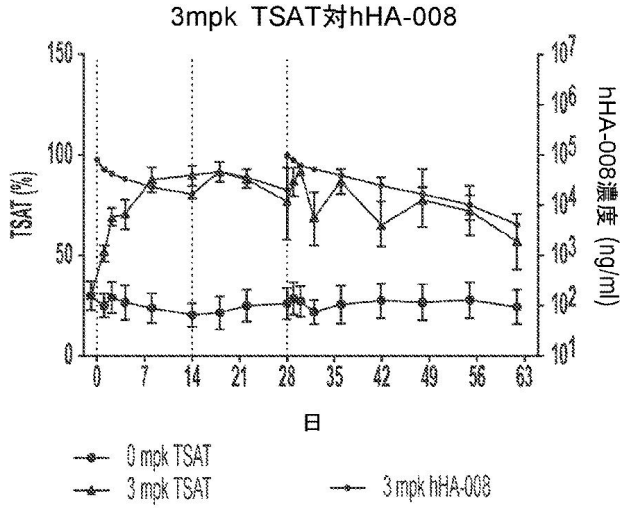
20

30

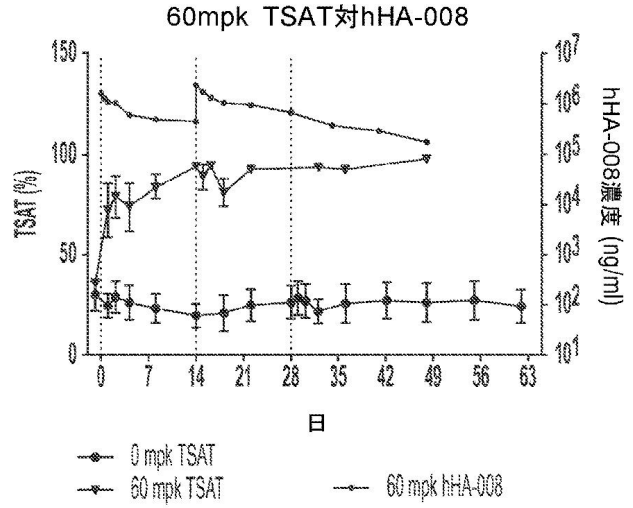
40

50

【図 8 B】

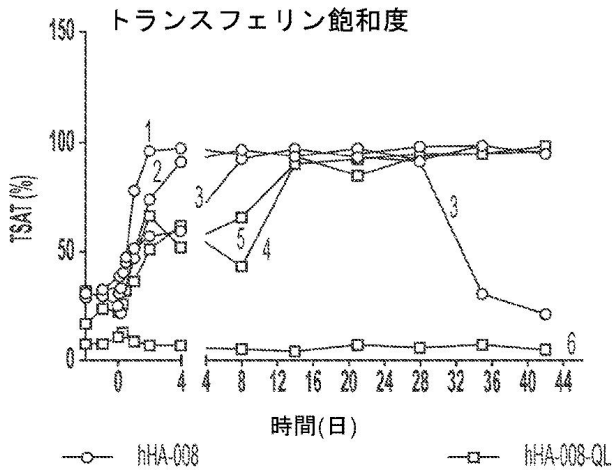


【図 8 C】

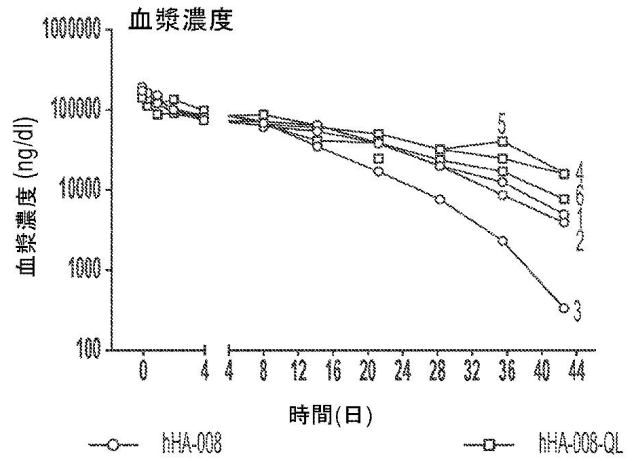


10

【図 9 A】



【図 9 B】



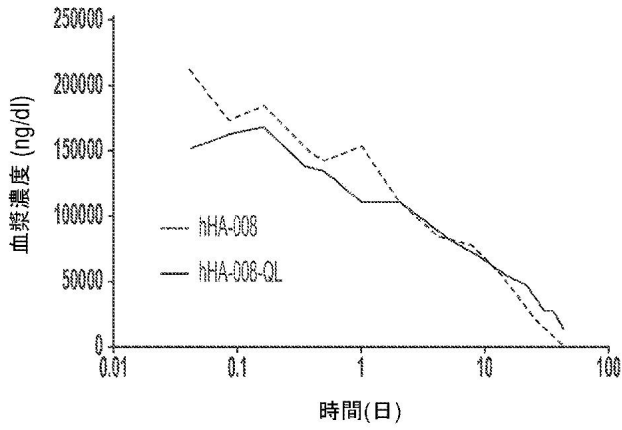
20

30

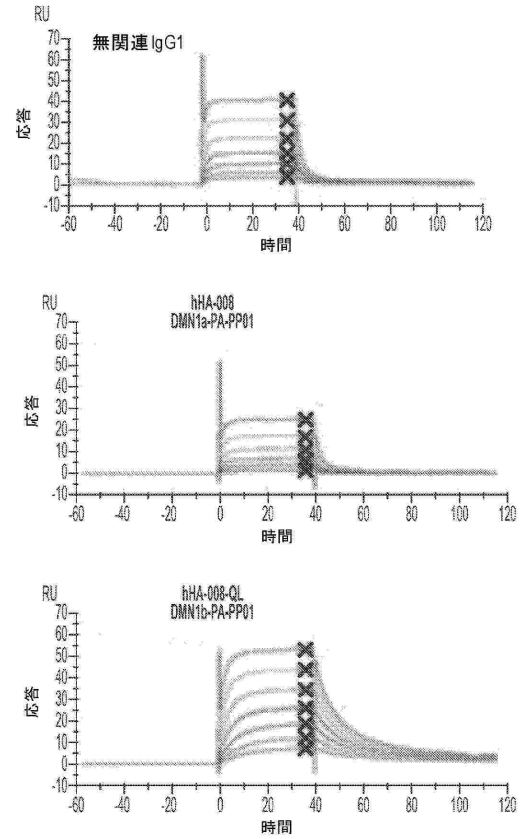
40

50

【図 9 C】



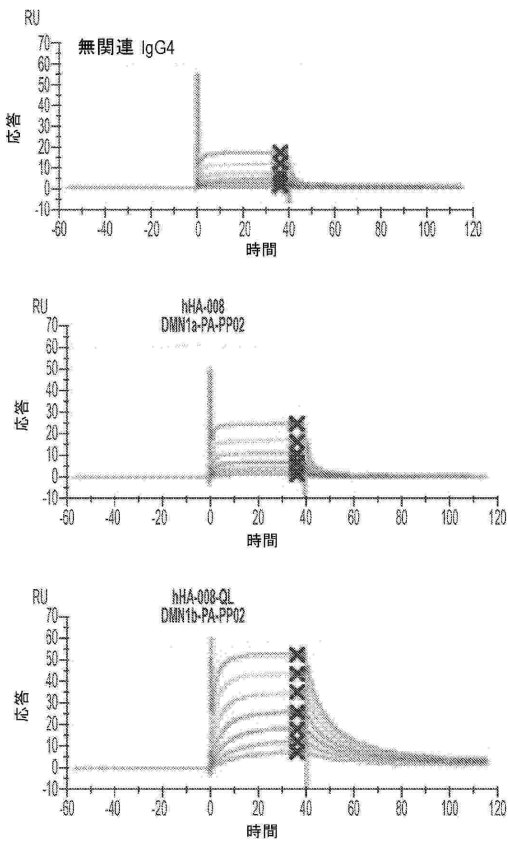
【図 10 A】



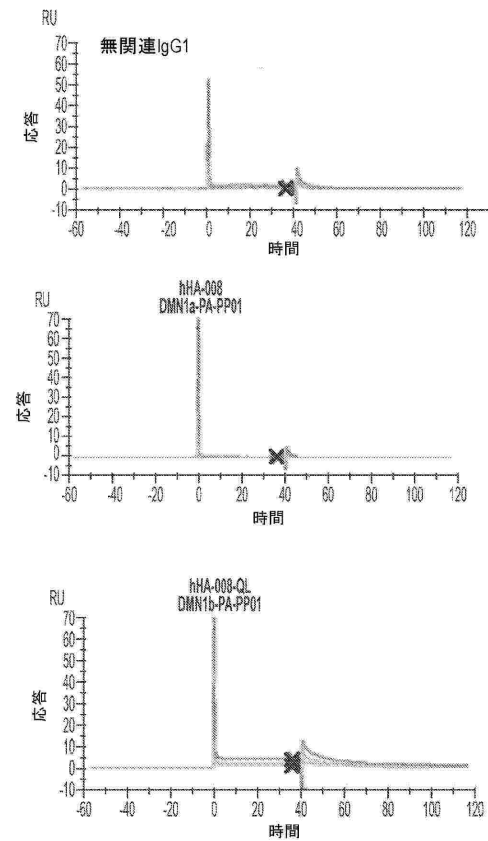
10

20

【図 10 B】



【図 10 C】

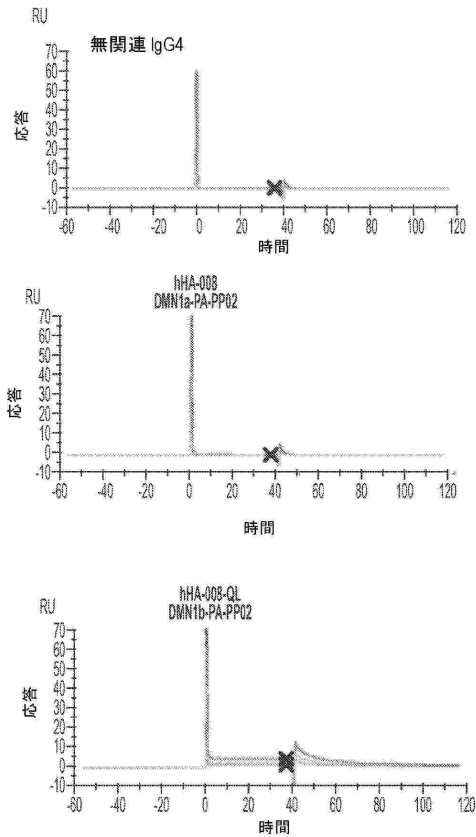


30

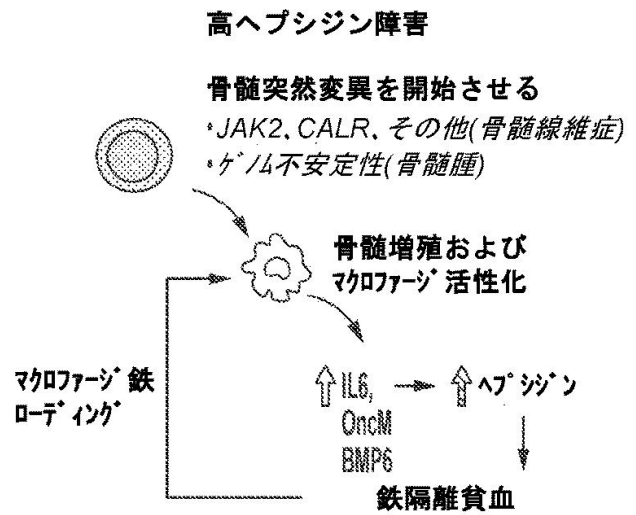
40

50

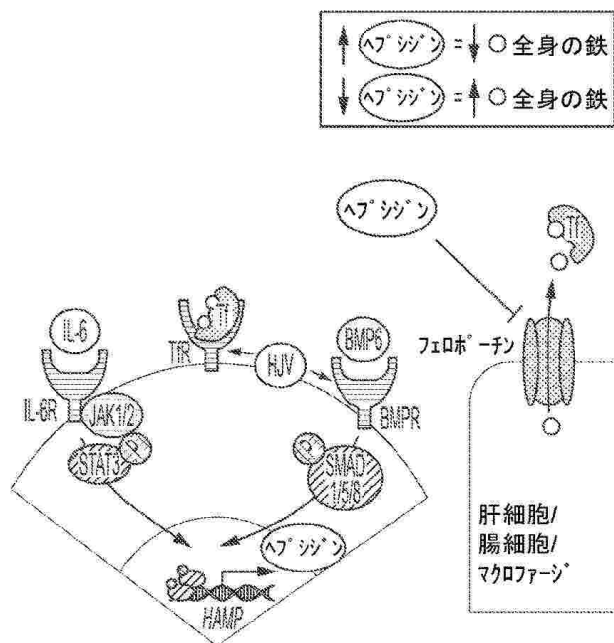
【図 10 D】



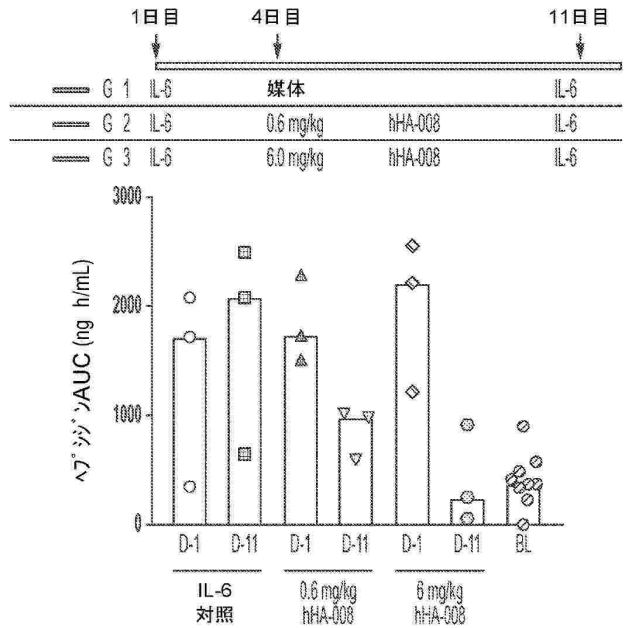
【図 11】



【図 12】



【図 13】



10

20

30

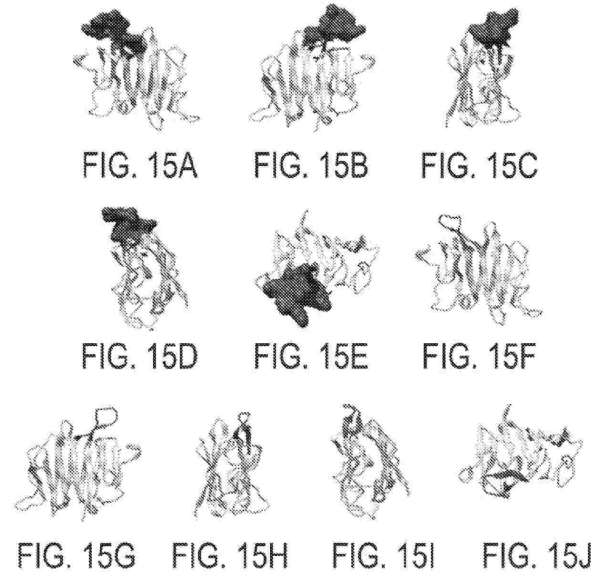
40

50

【図 1 4】



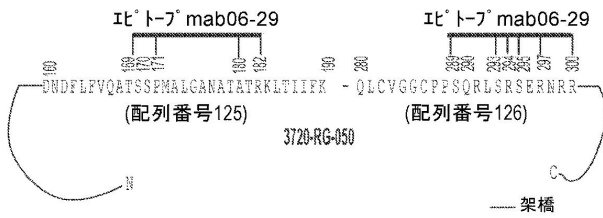
【図 1 5】



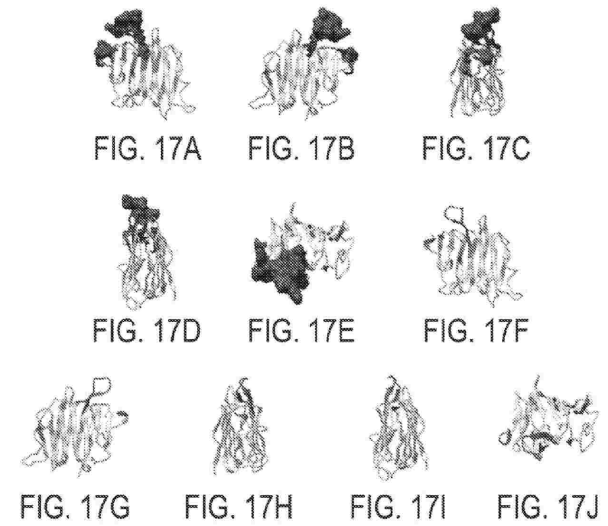
10

20

【図 1 6】



【図 1 7】

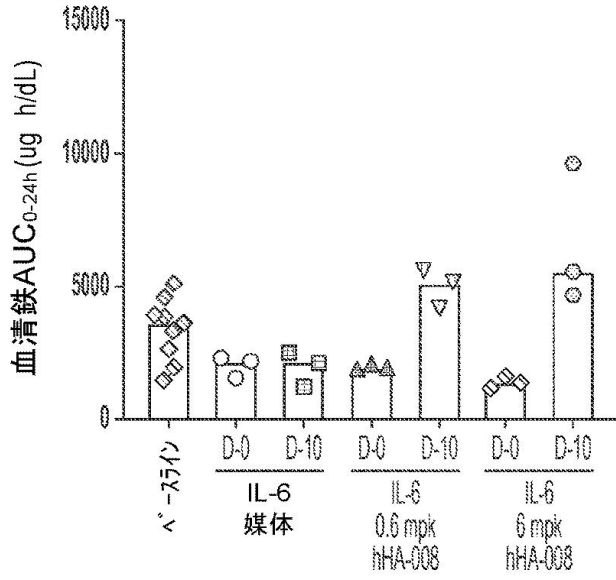


30

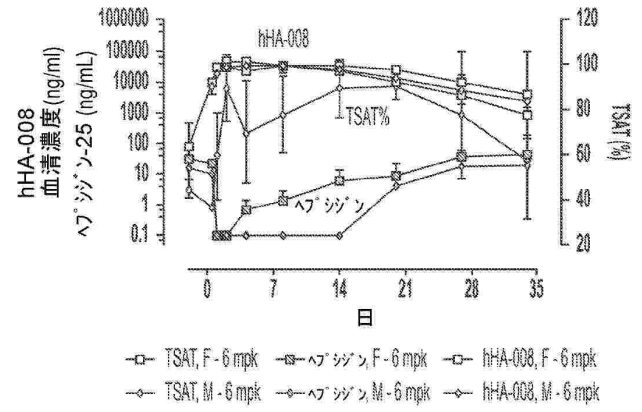
40

50

【図 18】

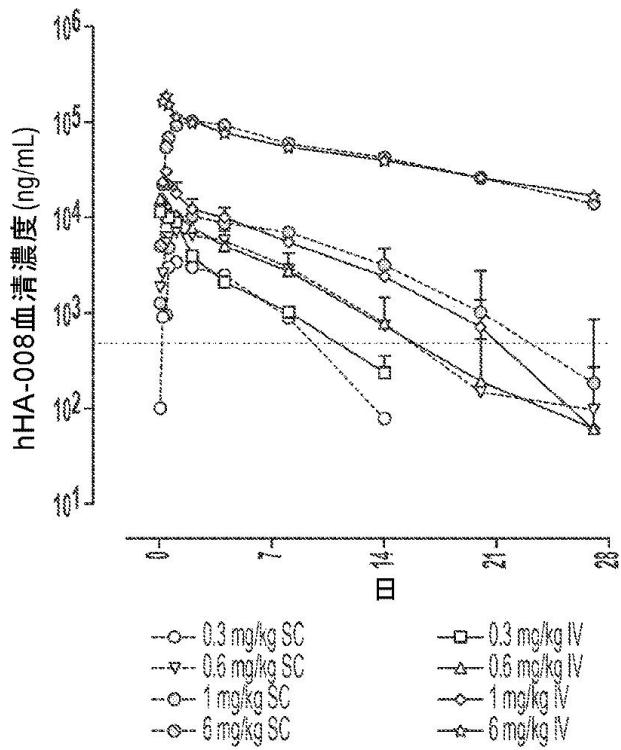


【図 19】

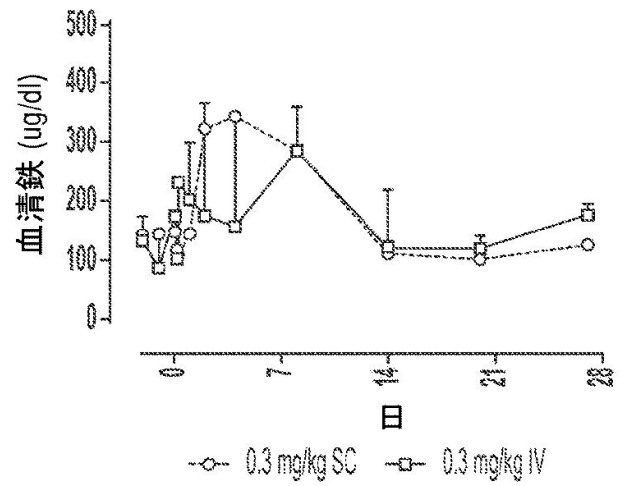


10

【図 20 A】



【図 20 B】



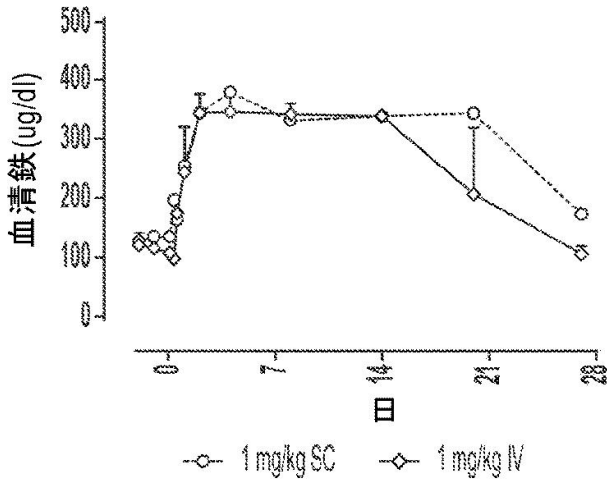
20

30

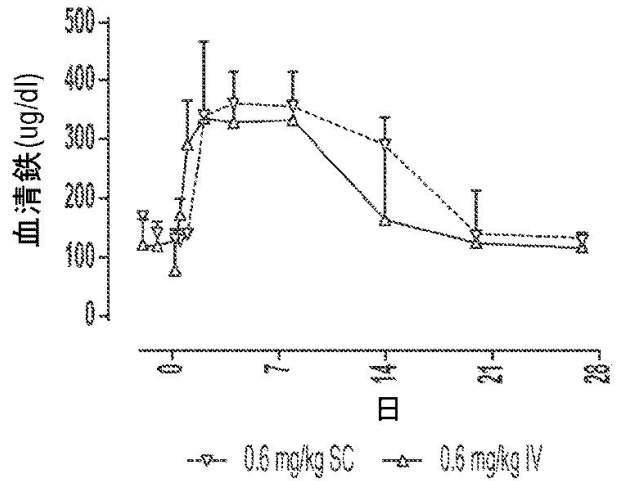
40

50

【図 20 C】



【図 20 D】

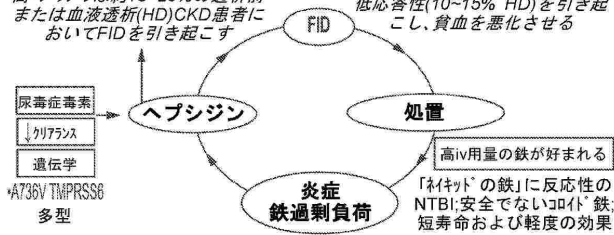


【図 21 A】

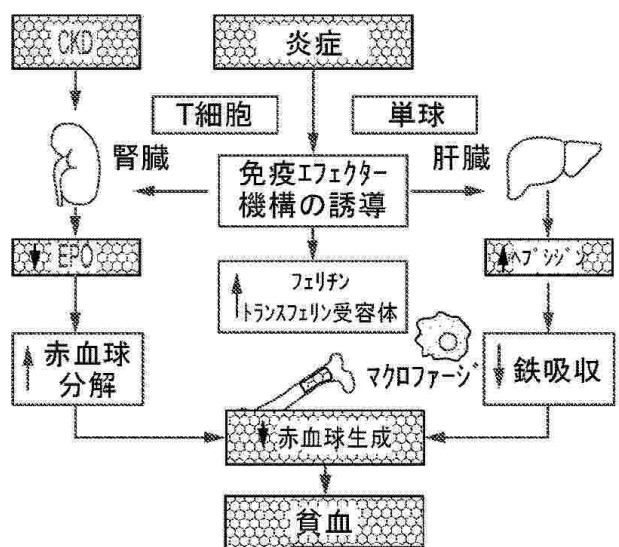
CKDにおける機能性鉄欠乏症

高ヘプシジンとは約15~20%の透析前または血液透析(HD)CKD患者においてFIDを引き起こす

FIDは透析前の患者においてESA低応答性(10~15% HD)を引き起こし、貧血を悪化させる



【図 21 B】



10

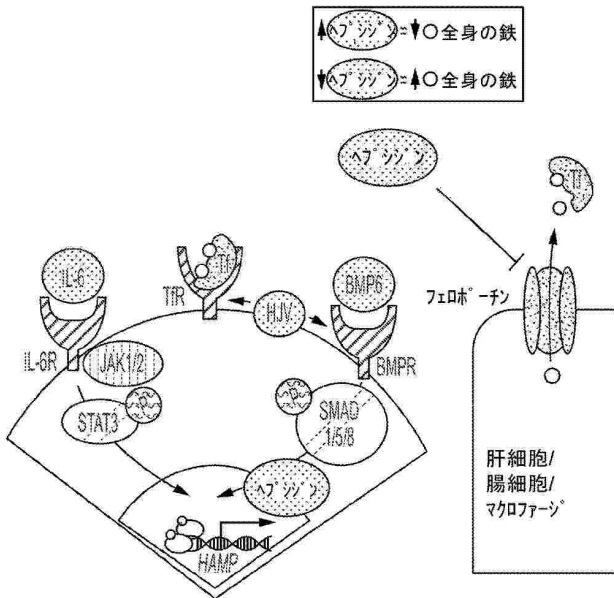
20

30

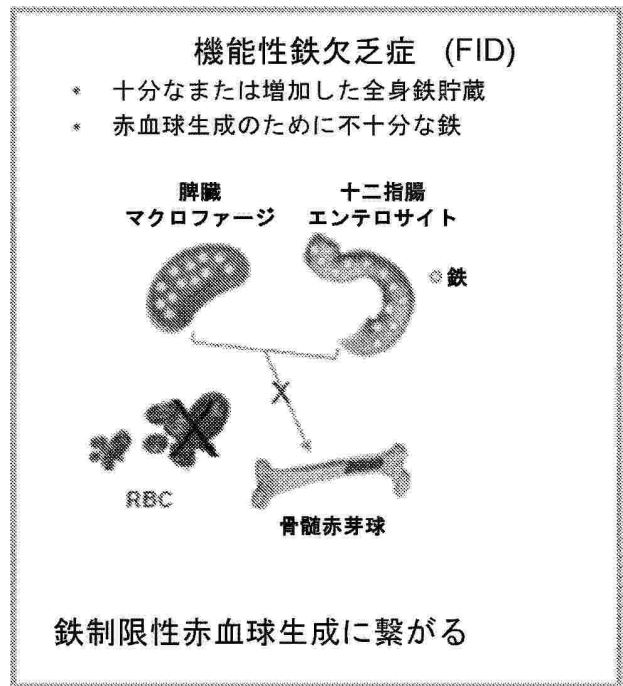
40

50

【図 2 2】



【図 2 3 A】

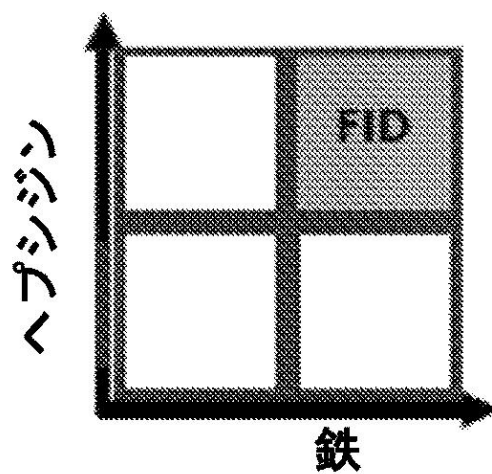


【図 2 3 B】

病因	MF	CKD	がん	CF
機能性鉄欠乏症	Y	Y	Y	Y
赤血球生成の抑制	Y	Y	Y	Y
骨髄線維症	Y			
脾腫	Y			
EPOの減少		Y		
絶対ID		Y	Y	
栄養			Y	Y
血液希釈				Y

MF, 骨髄線維症
CF, 心臓不全

【図 2 3 C】



10

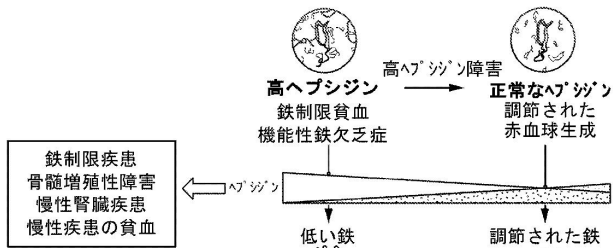
20

30

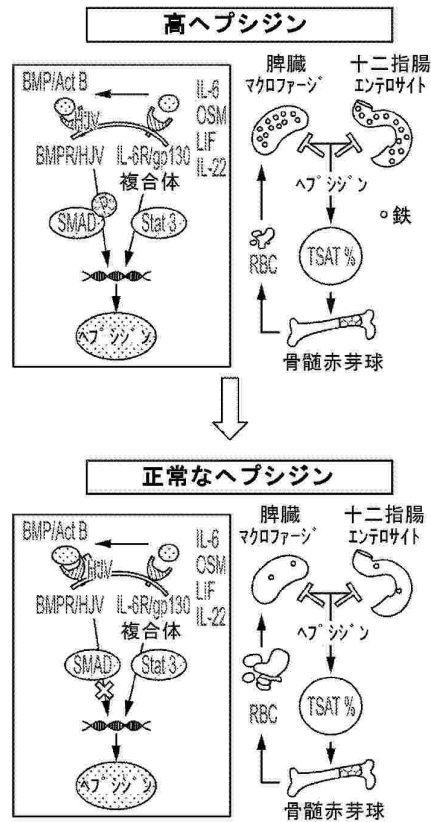
40

50

【図 2 3 D】



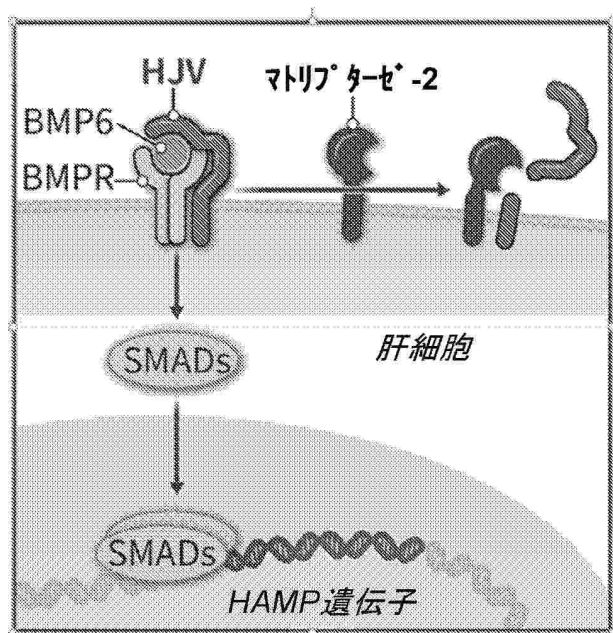
【図 2 3 E】



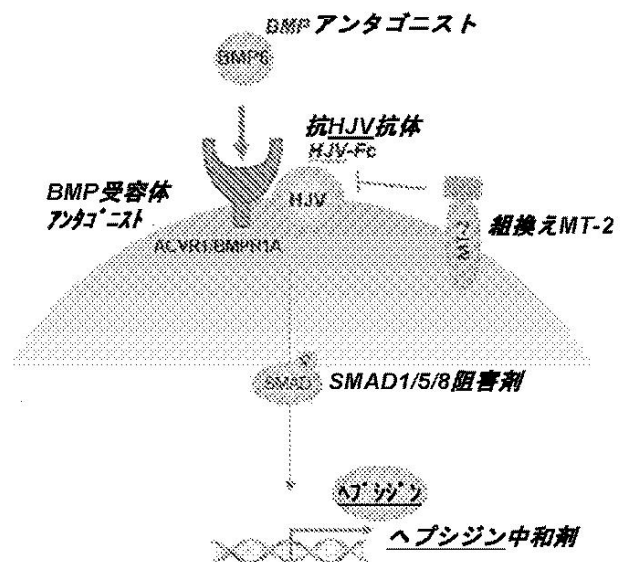
10

20

【図 2 3 F】



【図 2 3 G】

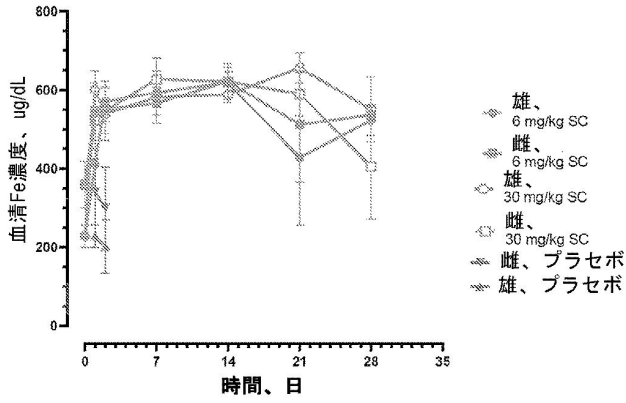


30

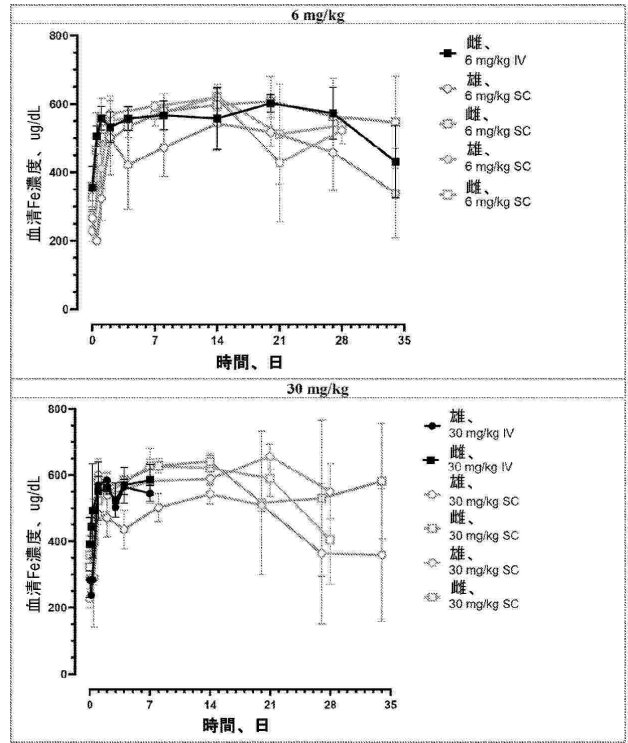
40

50

【図 2 4】



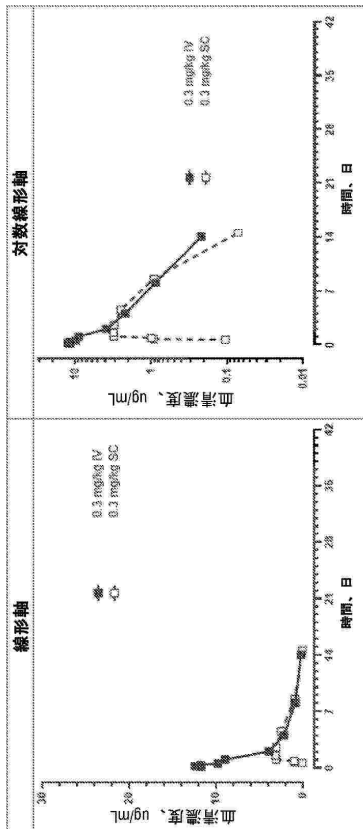
【図 2 5】



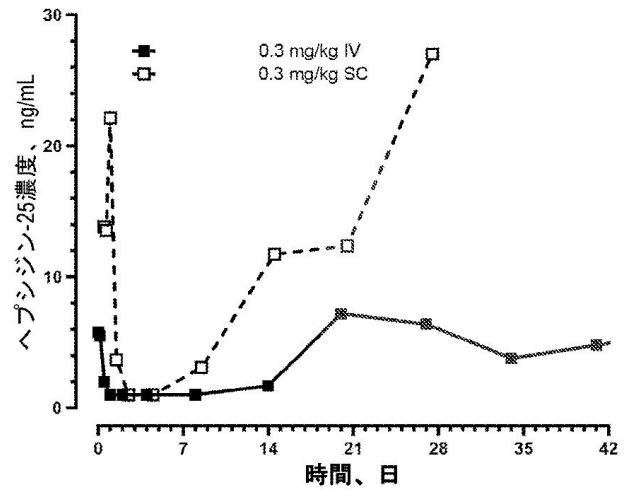
10

20

【図 2 6】



【図 2 7 A】

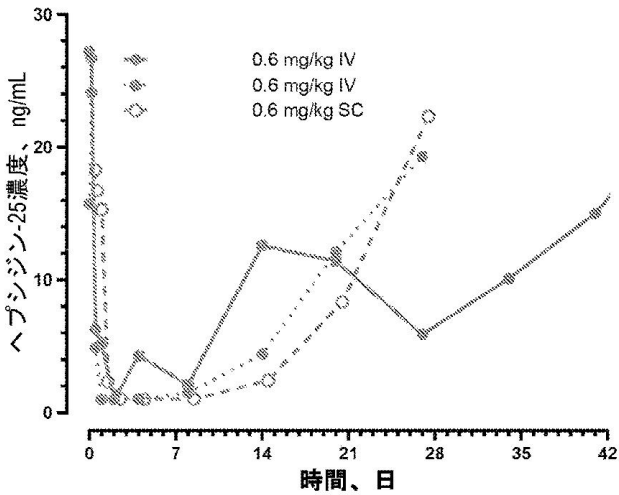


30

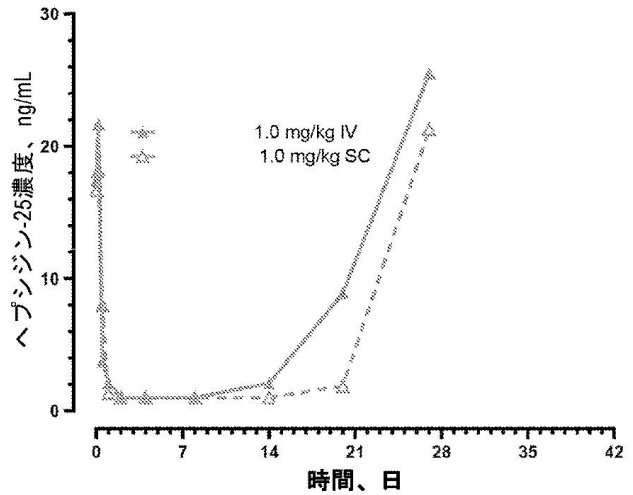
40

50

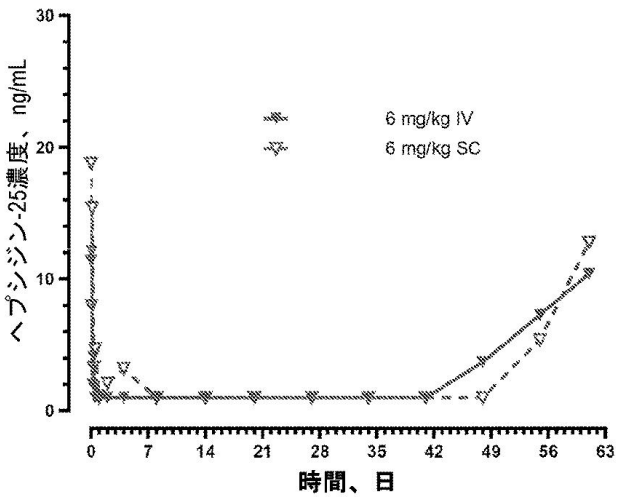
【図 2 7 B】



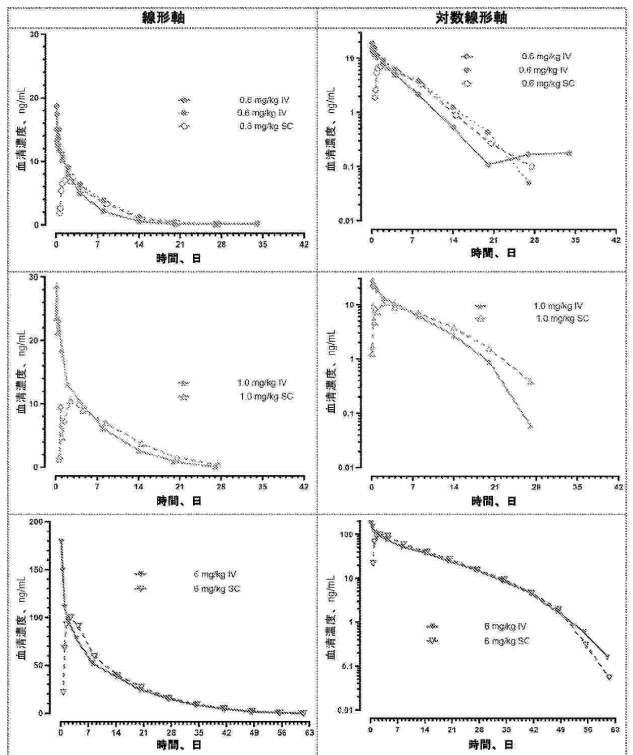
【図 2 7 C】



【図 2 7 D】



【図 2 8】



10

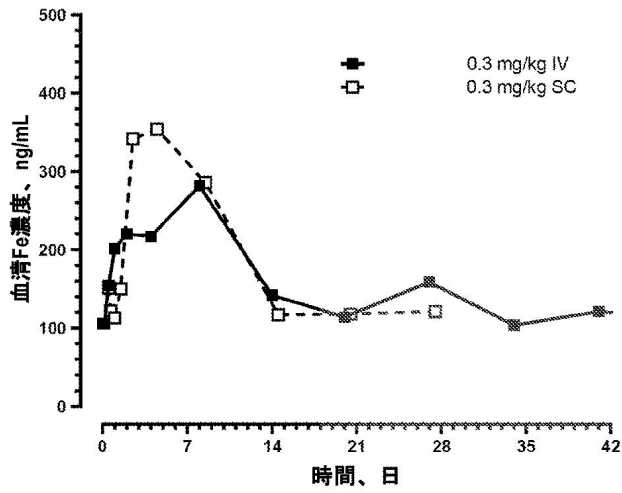
20

30

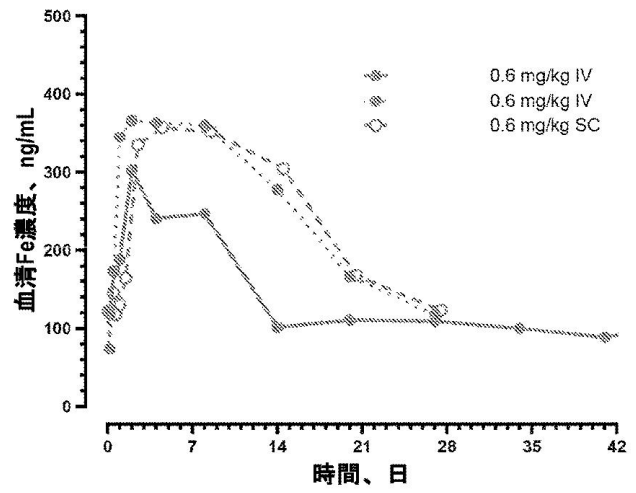
40

50

【図 2 9 A】

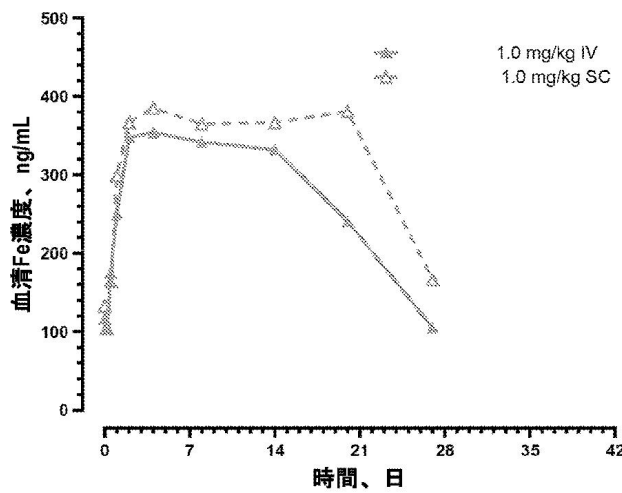


【図 2 9 B】

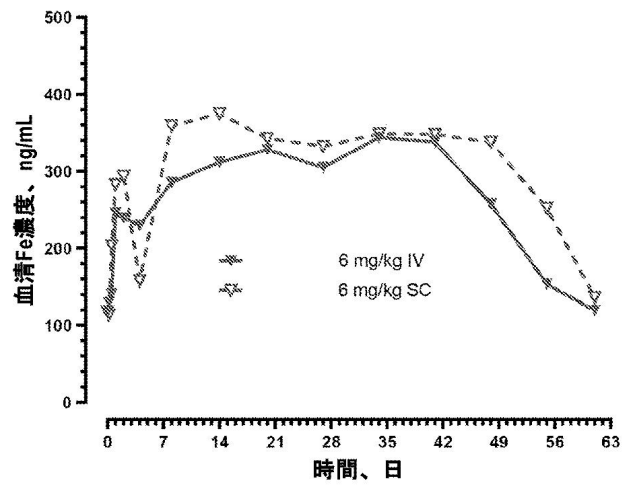


10

【図 2 9 C】



【図 2 9 D】



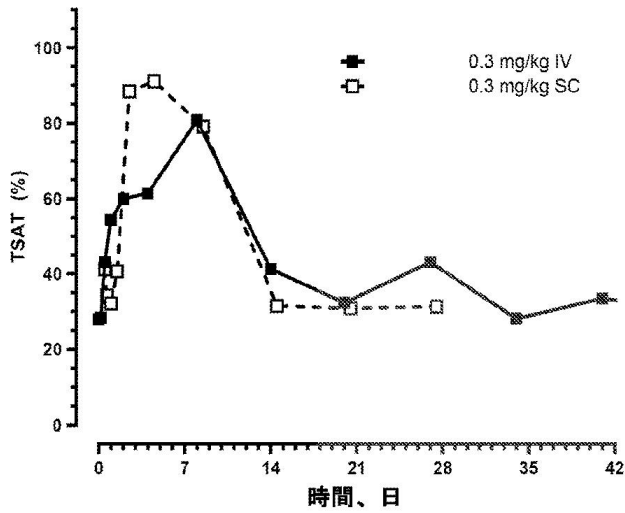
20

30

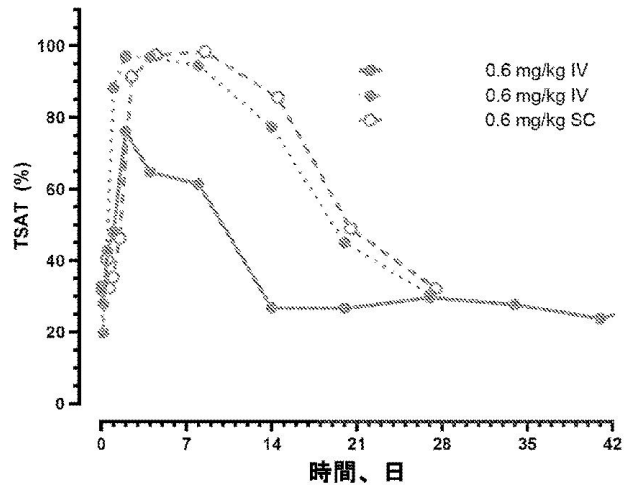
40

50

【図 30 A】

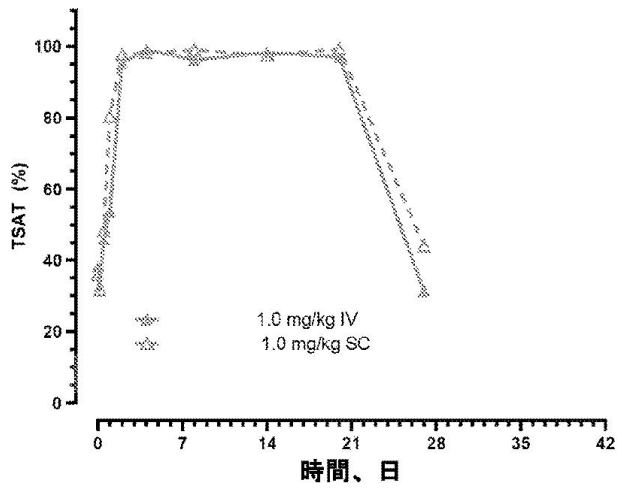


【図 30 B】

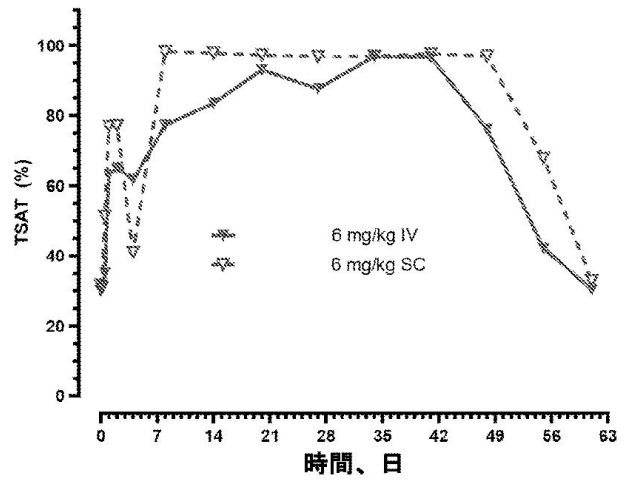


10

【図 30 C】



【図 30 D】



20

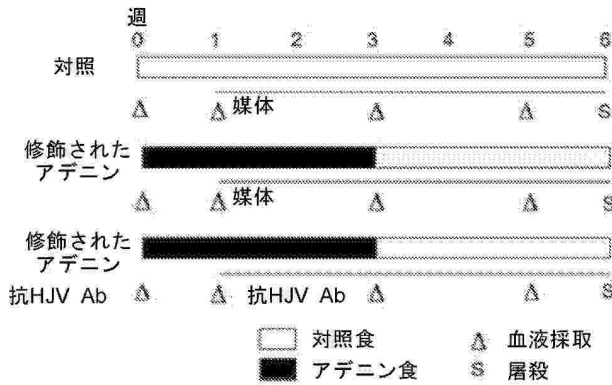
30

40

50

【図 3 1】

研究の設計

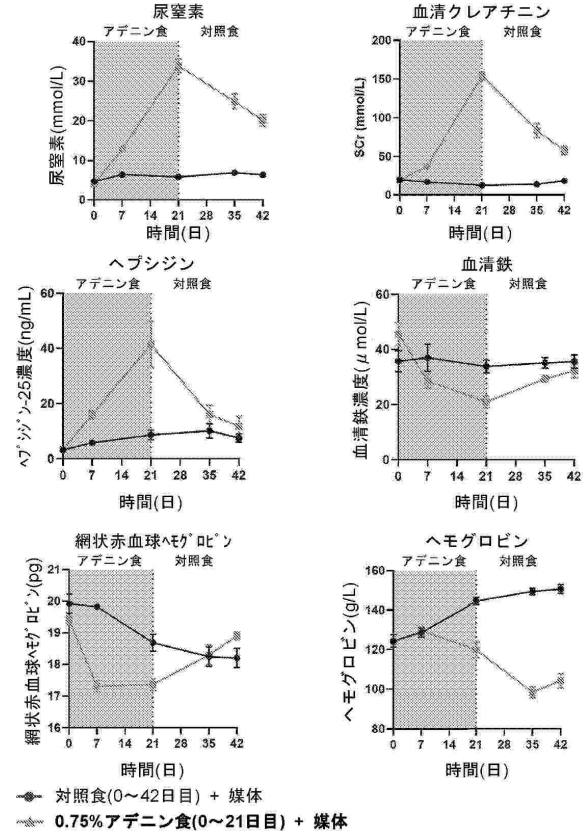


群1:対照食 + 媒体

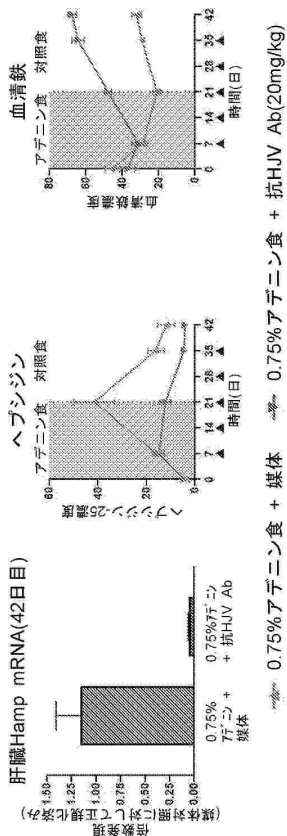
群2:0.75%アデニン食 + 媒体

群3:0.75%アデニン食 + 抗HJV Ab @ 20mg/kg

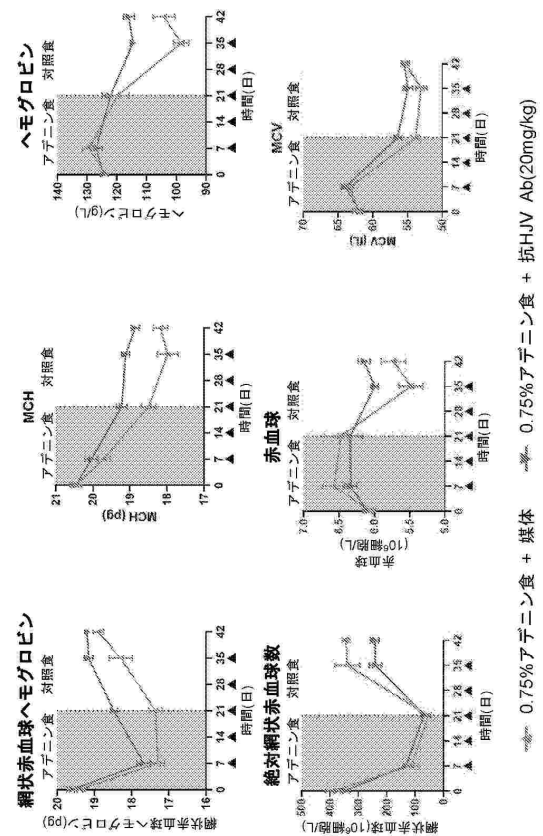
【図 3 2】



【図 3 3】



【図 3 4】



10

20

30

40

50

【配列表】

2024540480000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/079987

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61P7/06 C07K16/22 C07K16/28 A61K39/395
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)

A61P A61K C07K

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, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/090635 A2 (ABBVIE DEUTSCHLAND [DE]; ABBVIE INC [US] ET AL.) 20 June 2013 (2013-06-20) table 1 paragraph [0015] paragraph [0016] paragraph [0019] paragraph [0023] paragraph [0199] paragraph [0216] claims 30, 54, 67, 79, 89, 115, 130 ----- -/--	1-73

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

22 February 2023

Date of mailing of the international search report

06/03/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Irion, Andrea

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/079987

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/090633 A2 (ABBVIE DEUTSCHLAND [DE]; ABBVIE INC [US] ET AL.) 20 June 2013 (2013-06-20) paragraph [0011] paragraph [0012] paragraph [0017] paragraph [0178] paragraph [0195] claims 38, 48, 61, 72, 87 -----	1-73
X	WO 2020/086736 A1 (SCHOLAR ROCK INC [US]) 30 April 2020 (2020-04-30) paragraph [0027] paragraph [0053] paragraph [0062] paragraph [0132] paragraph [0330] - paragraph [0335] paragraph [0432] claim 11 paragraph [0002] -----	1-73
A	PREETHNE BÖSER ET AL: "Anti-repulsive Guidance Molecule C (RGMc) Antibodies Increases Serum Iron in Rats and Cynomolgus Monkeys by Hepcidin Downregulation", THE AAPS JOURNAL, vol. 17, no. 4, 22 April 2015 (2015-04-22) , pages 930-938, XP055210634, DOI: 10.1208/s12248-015-9770-4 abstract -----	1-73
A	WEBSTER ANGELA C ET AL: "Chronic Kidney Disease", THE LANCET, vol. 389, no. 10075, 1 March 2017 (2017-03-01), pages 1238-1252, XP93024700, AMSTERDAM, NL ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32064-5 table 1 -----	1-73
X,P	WO 2021/231800 A2 (DISC MEDICINE INC [US]; ABBVIE DEUTSCHLAND [DE]; ABBVIE INC [US]) 18 November 2021 (2021-11-18) the whole document -----	1-73

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/079987

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/079987

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013090635 A2	20-06-2013	AU 2012352168 A1	01-05-2014
		AU 2017235976 A1	19-10-2017
		AU 2019261820 A1	05-12-2019
		AU 2022200452 A1	17-02-2022
		BR 112014013656 A2	27-10-2020
		CA 2855840 A1	20-06-2013
		CN 104144947 A	12-11-2014
		CN 107459576 A	12-12-2017
		EP 2791173 A2	22-10-2014
		EP 3800200 A1	07-04-2021
		JP 6342812 B2	13-06-2018
		JP 6926176 B2	25-08-2021
		JP 2015502753 A	29-01-2015
		JP 2018148908 A	27-09-2018
		JP 2020058359 A	16-04-2020
		JP 2021191267 A	16-12-2021
		MX 357708 B	20-07-2018
		US 2013330343 A1	12-12-2013
		US 2019292244 A1	26-09-2019
		US 2021155681 A1	27-05-2021
		WO 2013090635 A2	20-06-2013
WO 2013090633 A2	20-06-2013	CA 2855570 A1	20-06-2013
		CN 104136462 A	05-11-2014
		EP 2791175 A2	22-10-2014
		JP 6336397 B2	06-06-2018
		JP 2015502752 A	29-01-2015
		JP 2018058835 A	12-04-2018
		MX 356933 B	20-06-2018
		US 2013330359 A1	12-12-2013
		WO 2013090633 A2	20-06-2013
WO 2020086736 A1	30-04-2020	AU 2019368287 A1	10-06-2021
		BR 112021007765 A2	03-08-2021
		CA 3117561 A1	30-04-2020
		CL 2021001027 A1	24-09-2021
		CN 113164766 A	23-07-2021
		CO 2021005146 A2	30-07-2021
		EA 202191122 A1	19-07-2021
		EP 3870286 A1	01-09-2021
		IL 282350 A	31-05-2021
		JP 2022512756 A	07-02-2022
		KR 20210080465 A	30-06-2021
		SG 11202104010P A	28-05-2021
		US 2021380669 A1	09-12-2021
		WO 2020086736 A1	30-04-2020
WO 2021231800 A2	18-11-2021	AU 2021273014 A1	17-11-2022
		CA 3177888 A1	18-11-2021
		EP 4149973 A2	22-03-2023
		IL 297494 A	01-12-2022
		KR 20230012538 A	26-01-2023
		WO 2021231800 A2	18-11-2021

フロントページの続き

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI
,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,
LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,
PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

インツァー・シュトラッセ 8 1

(71)出願人 516101248

アビー・インコーポレイテッド

Abbvie Inc.

アメリカ合衆国 6 0 0 6 4 イリノイ州 ノース・シカゴ、ノース・ワウキゲン・ロード 1 番

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100138911

弁理士 櫻井 陽子

(72)発明者 マクドナルド、ブライアン

アメリカ合衆国 9 7 7 0 3 オレゴン州 ベンド、ノースウエスト・タープ・アベニュー 3 0 2 2

(72)発明者 クイゼル、ジョン

アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ州 ウォータータウン、アーセナル・ストリート 3 2 1
、スウィート 1 0 1

(72)発明者 サベッジ、ウィル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ニュートン・ハイランズ、リンカーン・ストリート 1 2 6、ア
パートメント 1

(72)発明者 ヤン、ホア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 アクトン、コナント・ストリート 4 8

(72)発明者 ユー、ジョナサン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州 ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 3 0 0、テ
ンス・フロア

(72)発明者 ウー、ミン

アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ州 ウォータータウン、アーセナル・ストリート 3 2 1
、スウィート 1 0 1

(72)発明者 ベコーニ、マリア

アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ州 ウォータータウン、アーセナル・ストリート 3 2 1
、スウィート 1 0 1

(72)発明者 ペレス、ジェニファー エム

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州 ケンブリッジ、テクノロジー・スクエア 4 0 0、テ
ンス・フロア

(72)発明者 ミュラー、ベルンハルト

ドイツ 3 0 6 5 7 ハノーファー、イム・アイヒホルツ 2 4 アー

(72)発明者 ポップ、アンドレアス

ドイツ 6 7 0 6 1 ルートヴィヒスハーフェン、クノールシュトラッセ 5 0、アビー・ドイチュラン
ト・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・コマンディ
ットゲゼルシャフト内

F ターム (参考) 4C084 AA17 MA66 NA14 ZA551 ZA811 ZC412

4C085 AA14 BB11 BB36 BB41 BB43 EE01 GG02 GG03 GG04