(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0037482
(43) 공개일자 2025년03월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 16/36 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01) *A61K 39/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 16/36 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7003002
(22) 출원일자(국제) 2023년06월23일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년01월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/068956
(87) 국제공개번호 WO 2023/250463
국제공개일자 2023년12월28일
(30) 우선권주장
63/355,319 2022년06월24일 미국(US)

(71) 출원인
안토스 테라퓨틱스, 인크.
미국 02110 메사추세츠 보스턴 하이 스트리트 99 플로어 17
(72) 발명자
프레드홀름, 데브라 에이.
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 캠브릿지 파크웨이 55 내
블룸필드, 다니엘 엠.
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 캠브릿지 파크웨이 55 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

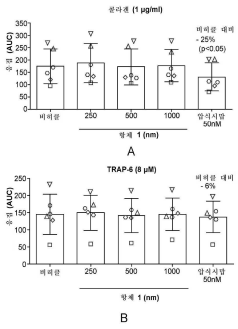
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **항-인자 XI/인자 XIA 항체와의 조합 요법**

(57) 요 약

본 개시내용은, 예를 들어, 혈전색전성 장애 또는 관련 병태의 치료에 사용하기 위한, 항-인자 XI 및/또는 활성화된 인자 XI(인자 XIa) 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조합 요법을 위한 투여 요법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/616 (2013.01)
A61K 39/3955 (2013.01)
A61P 7/02 (2018.01)
C12Y 304/21021 (2013.01)
A61K 2039/505 (2013.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
글래스풀, 로이스턴 제이.
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 캠브릿지 파크웨이 55 내
프리만, 조나단 이.
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 캠브릿지 파크웨이 55 내
크더, 야세르
프랑스 68128 로제노 뤼 데 파케레트 3

명 세 서

청구범위

청구항 1

단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 항응고 효과(anticoagulant effect)를, 약 150mg의 용량의 상기 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여되는 대상체에서 역전시키는 방법으로서, 상기 대상체에게 치료적 유효량의 재조합 활성화된 인자 VII(rFVIIa)을 투여하여 상기 항응고 효과를 역전시키는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 rFVIIa의 치료적 유효량은 낮은 용량인, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 rFVIIa의 치료적 유효량은 0.5 내지 1 μg/mL인, 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rFVIIa의 치료적 유효량은 1회 투여되는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 rFVIIa의 치료적 유효량은 필요 시에 투여되는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 rFVIIa의 투여는 상기 치료적 유효량의 투여 전 응고 시간(clotting time: CT)에 비해서 CT를 연장시키는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료적 유효량의 rFVIIa의 투여는 상기 치료적 유효량의 투여 전 혈병 형성 시간(clot formation time: CFT)에 비해서 CFT를 연장시키는, 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 상기 CT 또는 CFT는 전혈 검정에서 회전 혈전탄성측정법(rotational thromboelastometry: ROTEM)에 의해 결정되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 전혈 검정은 생체외 또는 시험관내에서 이루어지는, 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체에게 다음 중 하나를 적용하는 단계를 추가로 포함하는, 방법: (i) 교질(colloid), 정질(crystalloid), 인간 혈장 또는 혈장 단백질, 예컨대, 알부민을 사용한 유체 대체; (ii) 농축 적혈구 또는 전혈을 통한 수혈; (iii) 신선한 동결된 혈장(FFP), 프로트롬빈 복합 농축액(PCC), 활성화된 PCC(APCC), 예컨대, 인자 VIII 저해제의 투여 또는 (iv) 상기 단리된 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 항-이디오타입 항체.

청구항 11

질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 대상체에게 약 150mg 용량의 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계 및 (a) 약 1mg/mL의 아스피린 또는 (b) 약 3 μM의 티카그렐로(ticagrelor)를 투여하는 단계를 포함

하는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 아스피린 또는 티카그렐로는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 전에 투여되는, 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 아스피린 또는 티카그렐로는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여와 동시에 투여되는, 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 아스피린 또는 티카그렐로는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후에 투여되는, 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 아스피린 또는 티카그렐로 단독으로 치료된 대상체와 비교할 때 상기 대상체에서 혈소판 응집에 영향을 미치지 않는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 혈소판 응집은 임피던스 혈소판 응집법(impedance platelet aggregometry)에 의해서 측정되는, 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 혈소판 응집은 콜라겐, 아데노신 5'-다이포스페이트(ADP) 또는 트롬빈 수용체 활성화 펩타이드-6(TRAP-6)에 의해서 유도되는, 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 혈소판 응집은 생체외 또는 시험관내에서 결정되는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9 또는 29의 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 19 또는 39의 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함하는, 방법:

i. 서열번호 23의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 24의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 25의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 33의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 34의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 35의 경쇄 가변 영역 CDR3;

ii. 서열번호 26의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 27의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 28의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 36의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 37(또는 KNY의 아미노산 서열)의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 38의 경쇄 가변 영역 CDR3;

iii. 서열번호 43의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 44의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 45의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 47의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 37(또는 KNY의 아미노산 서열)의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 15의 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는

iv. 서열번호 46의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호4의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 5의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 33의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 14의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 15의 경쇄 가변 영역 CDR3.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9, 29로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역(VH) 및 이와 90% 동일성을 갖는 VH; 및 서열번호 19, 39로 이루어진 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역(VL) 및 이와 90% 동일성을 갖는 VL을 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9 및 29로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 19 및 39로 이루어진 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 31, 11로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 이와 90% 동일성을 갖는 중쇄; 및 서열번호 41, 21로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 이와 90% 동일성을 갖는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체는 인간 단클론성 항체인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 항체는 인간 IgG1 아이소타입인, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 항체는 Fc 도메인에 D265A 및 P329A 치환을 포함하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 정맥내로 투여되는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 피하로 투여되는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 20mM의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하는 약물 전달 제형으로 투여되는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 220mM의 농도의 수크로스를 포함하는 약물 전달 제형으로 투여되는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 0.04%의 농도의 폴리솔베이트 20을 포함하는 약물 전달 제형으로 투여되는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 pH 5.5의 약물 전달 제형으

로 투여되는, 방법.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥내 약물 전달 제형으로 투여되는 경우, 상기 정맥내 약물 전달 제형은 약 5%의 글루코스를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 혈전색전성 장애를 앓고 있거나 이의 발병 위험이 있는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 혈전색전성 장애는 심방 세동 또는 심방 조동, 일과성 허혈성 발작, 허혈성 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 정맥 혈전색전증(venous thromboembolism: VTE), 소아 VTE, 전신 색전증, 비중추 신경계 색전증, 심근 경색, 심부 정맥 혈전증, 중증 단백질 S 결핍, 뇌혈관 사고 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 용량의 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 정맥내로 투여되고, 제2 용량의 상기 항체 또는 항원 결합 단편은 피하로 투여되는, 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 제2 용량의 투여 후 피하로 투여되는 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 1회 이상의 추가 용량을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 1개월에 1회 투여되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 6월 24일자로 출원된 미국 가출원 제63/355,319호에 대한 이익 및 우선권을 주장하며, 상기 기초출원은 모든 목적을 위해서 이의 전문이 참조에 의해 포함된다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 개시내용은, 예를 들어, 혈전색전성 장애 또는 관련 병태의 치료에 사용하기 위한, 항-인자 XI 및/또는 활성화된 인자 XI(인자 XIa) 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 조합 요법에 대한 투여량 치료법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 혈전색전성 합병증, 예컨대, 뇌졸중, 전신 색전증, 인지 저하 및 사망률을 감소시키고, 기존 요법에 의해 나타난 효능과 대등하거나 개선된 효능을 가지며, 출혈 위험이 보다 낮은, 보다 안전한 요법에 대한 높은 미충족 의료 필요가 존재한다.

[0006] 인자 XI(FXI)은 내인성 및 외인성 응고 경로 둘 다에서 기능하는 세린 프로테아제이다. 인자 XI은 동종이량체로서 지모겐 형태로 존재하며; R369-I370에서의 펩타이드 결합의 절단 시에, 인자 XI가 활성화된다(인자 XIa, FXIa). FXI은 높은 조직 인자 환경에서는 정상 지혈에 대해 경미한 역할을 하지만, 혈전증에서는 중요한 역할을 한다. 유전 인자 XI 결핍은 허혈성 뇌졸중 및 정맥 혈전색전성 사건의 발생률 감소와 연관된다(Salomon *et al.* (2008); Salomon, *et al.* (2011) Thromb Haemost.; 105:269-73). 인자 XI 결핍을 갖는 대상체에서의 출혈 징후

는 드물고, 종종 경증이며, 손상 또는 외상으로부터의 결과이고, 중대 기관에 거의 영향을 미치지 않는다(Salomon *et al.* (2011)).

[0007] 인자 XI 및/또는 인자 XIa에 결합하는 항체가 연구되어 왔다. 예를 들어, WO 2016/207858에는 항체 1로서 본 명세서의 표 1에 개시된 하나의 이러한 항-인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체가 기재되어 있다. 본 개시내용은 이들 개발에 추가되고, 목적하는 안전성 및 효능을 갖는 특정 혈전색전성 장애 환자를 치료하기 위한 조합 투여량 치료법을 포함한 추가 임상 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 항-인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 이를 포함하는 약제학적 제형을 사용한 조합 요법을 제공한다.

[0009] 따라서, 일 양상에서, 본 명세서에는 약 150mg의 용량의 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 투여될 대상체에서 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 항응고 효과를 역전시키는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 재조합 활성화 VII(rFVIIa)을 투여하여, 항응고 효과를 역전시키는 단계를 포함한다.

[0010] 일부 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 낮은 용량이다. 특정 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 0.5 내지 1 μg/mL이다. 일부 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 1회 초과로 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 필요 시에 투여된다.

[0011] 일부 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량의 투여는 치료적 유효량의 투여 전 응고 시간(clotting time: CT)에 비해서 CT를 연장시킨다. 일부 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량의 투여는 치료적 유효량의 투여 전 혈병 형성 시간(clot formation time: CFT)에 비해서 CFT를 연장시킨다. 특정 실시형태에서, CT 또는 CFT는 전혈 검정에서 회전 혈전탄성측정법(rotational thromboelastometry: ROTEM)에 의해 결정된다. 특정 실시형태에서, 전혈 검정은 생체외 또는 시험관내에서 이루어진다.

[0012] 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에게 다음 중 하나를 적용하는 단계를 추가로 포함한다: (i) 교질(colloid), 정질(crystalloid), 인간 혈장 또는 혈장 단백질, 예컨대, 알부민을 사용한 유체 대체; (ii) 농축 적혈구 또는 전혈을 통한 수혈; (iii) 신선한 동결된 혈장(FFP), 프로트롬빈 복합 농축액(PCC), 활성화된 PCC(APCC), 예컨대, 인자 VIII 저해제의 투여 또는 (iv) 단리된 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 항-이디오타입 항체.

[0013] 또 다른 양상에서, 본 명세서에는 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 대상체에게 약 150mg 용량의 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 투여하는 단계 및 (a) 약 1mg/mL의 아스피린 또는 (b) 약 3 μM의 티카그렐로(ticagrelor)를 투여하는 단계를 포함한다.

[0014] 일부 실시형태에서, 아스피린 또는 티카그렐로는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 전에 투여된다.

[0015] 일부 실시형태에서, 아스피린 또는 티카그렐로는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여와 동시에 투여된다.

[0016] 일부 실시형태에서, 아스피린 또는 티카그렐로는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여 후에 투여된다.

[0017] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 투여는 아스피린 또는 티카그렐로 단독으로 치료된 대상체와 비교할 때 대상체에서 혈소판 응집에 영향을 미치지 않는다. 특정 실시형태에서, 혈소판 응집은 임피던스 혈소판 응집법(impedance platelet aggregometry)에 의해서 측정된다. 특정 실시형태에서, 혈소판 응집은 콜라겐, 아데노신 5'-다이포스페이트(ADP) 또는 트롬빈 수용체 활성화 펩타이드-6(TRAP-6)에 의해서 유도된다. 특정 실시형태에서, 혈소판 응집은 생체외 또는 시험관내에서 결정된다.

[0018] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9 또는 29의 상보성 결정 영역 HCDR1, HCDR2 및 HCDR3을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 19 또는 39의 상보성 결정 영역 LCDR1, LCDR2, LCDR3을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[0019] 상기 양상의 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 다음을 포함한다:

[0020] i. 서열번호 23의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 24의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 25의 중쇄 가변 영역

CDR3; 서열번호 33의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 34의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 35의 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0021] ii. 서열번호 26의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 27의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 28의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 36의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 37(또는 KNY의 아미노산 서열)의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 38의 경쇄 가변 영역 CDR3;

[0022] iii. 서열번호 43의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 44의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 45의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 47의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 37(또는 KNY의 아미노산 서열)의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 15의 경쇄 가변 영역 CDR3; 또는

[0023] iv. 서열번호 46의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호4의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 5의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 33의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 14의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 15의 경쇄 가변 영역 CDR3.

[0024] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9, 29로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역(VH) 및 이와 90% 동일성을 갖는 VH; 및 서열번호 19, 39로 이루어진 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역(VL) 및 이와 90% 동일성을 갖는 VL을 포함한다.

[0025] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9 및 29로 이루어진 군으로부터 선택된 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열번호 19 및 39로 이루어진 군으로부터 선택된 경쇄 가변 영역(VL)을 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에서, 항체는 서열번호 31, 11로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 이와 90% 동일성을 갖는 중쇄; 및 서열번호 41, 21로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 및 이와 90% 동일성을 갖는 경쇄를 포함한다. 특정 실시형태에서, 항체는 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0027] 일부 실시형태에서, 항체는 인간 단클론성 항체이다.

[0028] 일부 실시형태에서, 항체는 인간 IgG1 아이소타입이다.

[0029] 일부 실시형태에서, 항체는 Fc 도메인에 D265A 및 P329A 치환을 포함한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 정맥내로 투여된다.

[0031] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 피하로 투여된다.

[0032] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 20mM의 농도의 히스티딘 완충제를 포함하는 약물 전달 제형으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 220mM의 농도의 수크로스를 포함하는 약물 전달 제형으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 0.04%의 농도의 폴리솔베이트 20을 포함하는 약물 전달 제형으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 pH 5.5의 약물 전달 제형으로 투여된다.

[0033] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 정맥내 약물 전달 제형으로 투여되는 경우, 정맥내 약물 전달 제형은 약 5%의 글루코스를 추가로 포함한다.

[0034] 일부 실시형태에서, 대상체는 혈전색전성 장애를 앓고 있거나 이의 발병 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 혈전색전성 장애는 심방 세동 또는 심방 조동, 일과성 허혈성 발작, 허혈성 뇌졸중, 혈전색전성 뇌졸중, 출혈성 뇌졸중, 정맥 혈전색전증(venous thromboembolism: VTE), 소아 VTE, 전신 색전증, 비중추 신경계 색전증, 심근경색, 심부 정맥 혈전증, 중증 단백질 S 결핍, 뇌혈관 사고 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0035] 일부 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 제1 용량은 정맥내로 투여되고, 항체 또는 항원 결합 단편의 제2 용량은 피하로 투여된다. 특정 실시형태에서, 방법은 제2 용량의 투여 후 피하로 투여되는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 1회 이상의 추가 용량을 추가로 포함한다.

[0036] 일부 실시형태에서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 약 1개월에 1회 투여된다.

[0037] 본 개시내용의 다른 실시형태는 하기 본 명세서에 제시된다.

도면의 간단한 설명

[0038] **도 1A 및 도 1B**는 콜라겐(**도 1A**) 또는 TRAP-6(**도 1B**)으로의 유도 후 비히클, 항체 1 또는 압식시맙이 보충된 공여자 전혈에서의 시험관내 혈소판 응집을 도시한다.

도 2A 및 **도 2B**는 3.2㎍/mL의 콜라겐(**도 2A**) 또는 0.5mM의 아라키돈산(**도 2B**)으로의 유도된 전혈 혈소판 응집법에 대한 아스피린(ASA)과 조합된 항체 1의 시험관내 효과를 도시한다. 오차 막대는 1표준편차를 나타낸다.

도 3A 및 도 **3B**는 6.4㎛M의 ADP(**도 3A**) 또는 32㎛M의 TRAP6(**도 3B**)으로 유도된 전혈 혈소판 응집법에 대한 티카그렐로와 조합된 항체 1의 시험관내 효과를 도시한다. 오차 막대는 1표준편차를 나타낸다.

도 4A 및 도 **4B**는 인간 혈액의 회전 혈전탄성측정법(ROTEM) 파라미터인 응고 시간(CT, 초 단위로 제공)(**도 4A**) 및 혈병 형성 시간(CFT, 초 단위로 제공)(**도 4B**)에 대한 항체 1 및 rFVIIa의 비교 시험관내 효과를 도시한다. 값은 평균 및 표준 편차 백분율 값으로 비히클 단독(기준선)과 비교한 차이를 표현한다. 점선은 정상 참조 구간을 구분한다. *는 비히클 단독(기준선)에 대한 $p<0.05$를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] **정의**

[0040] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구가 하기에 정의된다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 단수 용어는 "하나 이상"을 의미하고, 문맥상 부적절하지 않는 한 복수형을 포함한다.

[0042] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "FXI 단백질", "FXI 항원" 및 "FXI"은 상호 교환 가능하게 사용되고, 상이한 종에서의 인자 XI 단백질을 지칭한다. 인자 XI은 제한된 단백질분해에 의해 활성 세린 프로테아제로 전환될 때 혈액 응고의 내인성 경로에 참여하는 지모겐으로서 25 내지 30nM의 농도로 인간 혈장에 존재하는 당단백질인 포유동물 혈장 응고 인자 XI이다.

[0043] 용어 "FXIa 단백질", "FXIa 항원" 및 "FXIa"는 상호 교환 가능하게 사용되고, 상이한 종에서의 활성화 FXI 단백질을 지칭한다. 지모겐 인자 XI은 혈액 응고의 접촉 단계를 통해 또는 혈소판 표면 상의 트롬빈-매개 활성화를 통해 이의 활성 형태인 응고 인자 XIa(FXIa)로 전환된다. 인자 XI의 이러한 활성화 동안, 각각의 2개의 쇄에서 내부 펩타이드 결합이 절단되어, 이황화 결합에 의해 함께 유지되는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄로 구성된 세린 프로테아제인 활성화 인자 XIa를 생성한다. 이러한 세린 프로테아제 FXIa는 응고 인자 IX를 IXa로 전환시키고, 이는 후속적으로 응고 인자 X(Xa)을 활성화시킨다. 이어서, Xa는 응고 인자 II/트롬빈 활성화를 매개할 수 있다. 예를 들어, 인간 FXI은 표 1에 제시된 바와 같은 서열(서열번호 1)을 갖고, 이전 보고서 및 문헌에 기재되어 있다(Mandle RJ Jr, *et al*. (1979) Blood; 54(4):850; NCBI 참조 서열: AAA51985).

[0044] 이러한 본 개시내용과 관련하여, 용어 "FXI" 및 "FXIa"(등)는 각각 상기 언급된 보고서에 기재된 천연 1차 구조의 것(아미노산 서열)과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 갖는 자연 FXI 및 FXIa 단백질의 돌연변이체 및 변이체를 포함한다.

[0045] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "촉매 도메인", "세린 프로테아제 촉매 도메인" 및 유사한 용어는 순환 중인 성숙 단백질의 N-말단에서의 Glu1로부터 계수할 때 아미노산 Ile370 내지 Val607을 의미한다. 이는 또한 FXI의 C-말단에서의 잔기 388 내지 625로서 기재될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "활성 부위"는 아미노산 His413, Asp462 및 Ser557로 구성된 촉매 삼잔기(catalytic triad)를 의미한다(Bane and Gailani (2014) Drug Disc. 19(9)).

[0046] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 전체 항체 및 이의 임의의 항원 결합 단편(예를 들어, "항원-결합 부분") 또는 단일 쇄를 의미한다. 전체 항체는 이황화 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)를 포함하는 당단백질이다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 구성된다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인, CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 불리는 보다 보존된 영역이 산재되어 있는, 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카복시-말단으로 하기 순서로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 항원과 상호작용하는 결합 도메인을 함유한다. 항체의 불변 영역은 면역계의 다양한 세포(예를 들어, 효과기 세포) 및 전형적인 보체계의 제1 성분(C1q)을 포함한 숙주 조직 또는 인자에 대한 면역

글로불린의 결합을 매개할 수 있다. 일부 구체적인 양상에서, 항체는 단클론성 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 낙타류 항체 또는 키메라 항체일 수 있다. 항체는 임의의 아이소타입(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류의 것일 수 있다.

[0047] 항원-결합 부위의 CDR은 문헌[Kabat *et al.*, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) 및 Kabat *et al.*, Sequences of protein of immunological interest. (1991), Chothia *et al.*, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) 및 MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)]에 기재된 방법에 의해 결정될 수 있다. 이들 정의하에 결정된 CDR은 전형적으로 서로에 대해 비교하였을 때 아미노산 잔기의 중첩 또는 하위세트를 포함한다. 특정 실시형태에서, 용어 "CDR"은 문헌[MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996) 및 Martin A., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, in Antibody Engineering, Kontermann and Dubel, eds., Chapter 31, pp. 422-439, Springer-Verlag, Berlin (2001)]에 정의된 바와 같은 CDR이다. 특정 실시형태에서, 용어 "CDR"은 문헌[Kabat *et al.*, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977) 및 Kabat *et al.*, Sequences of protein of immunological interest. (1991)]에 정의된 바와 같은 CDR이다. 특정 실시형태에서, 항체의 중쇄 CDR 및 경쇄 CDR은 상이한 규정을 사용하여 정의된다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 중쇄 CDR은 상기 문헌[MacCallum]에 따라 정의되고, 경쇄 CDR은 상기 문헌[Kabat]에 따라 정의된다. CDRH1, CDRH2 및 CDRH3은 중쇄 CDR을 나타내고, CDRL1, CDRL2 및 CDRL3은 경쇄 CDR을 나타낸다.

[0048] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약물 전달 제형" 또는 "정맥내 약물 전달 제형"은 조성물을 생체내 또는 생체외 진단 또는 치료 용도에 특히 적합하게 하는 불활성 또는 활성 담체와 활성제의 조합을 포함하는 약제학적 제형을 지칭한다.

[0049] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체" 및 "환자"는 본 명세서에 기재된 방법 및 조성물에 의해 치료될 유기체를 지칭한다. 이러한 유기체는 바람직하게는 포유동물(예를 들어, 뮤린, 원숭이, 말, 소, 돼지, 영장류, 개, 고양이 등)을 포함하지만 이들로 제한되지 않고, 보다 바람직하게는 인간을 포함한다. 특정 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "영장류 대상체"는 인간 및 비-인간 영장류 둘 다를 포함한다. 특정 실시형태에서, 대상체는, 예를 들어, 문헌[Gruber *et al*. Blood, 1989 Feb 15;73(3):639-42 및 Crosby *et al*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013 Jul;33(7):1670-8]에 기재된 혈전증의 개코원숭이 모델이다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "혈전색전성 장애" 또는 유사한 용어는 내인성 및/또는 공통 응고 경로가 비정상적으로 활성화되거나 또는 자연적으로는(예를 들어, 치료 수단 없이는) 비활성화되지 않는 임의의 수의 병태 또는 질환을 지칭한다. 이들 병태는 혈전색전성 뇌졸중 및 허혈성 기원의 다른 유형의 뇌졸중, 심방 세동, 심방 세동에서의 뇌졸중 예방(SPAF), 심부 정맥 혈전증, 정맥 혈전색전증 및 폐 색전증을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 이들은 또한 카테터로 인해 혈전증에 걸리게 되는 카테터-관련 혈전증(예를 들어, 종양학 환자에서의 히크만 카테터(Hickman catheter)) 및 튜빙 및 산소화 막으로 인해 혈병이 발생하는 체외 막 산소화(ECMO)의 예방 및 치료를 포함할 수 있다.

[0051] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "혈전색전성 장애" 또는 유사한 용어는 또한 본 개시내용의 항-FXI 및/또는 FXIa 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 예방 또는 치료할 수 있는 하기 중 임의의 수의 장애를 지칭할 수 있다:

[0052] - 의심되거나 확인된 심장 부정맥, 예컨대, 발작성, 지속성 또는 영속성 심방 세동 또는 심방 조동을 갖는 대상체에서의 혈전색전증;

[0053] - 심방 세동에서의 뇌졸중 예방(SPAF), 이의 하위집단은 경피 관상동맥 개입(PCI)을 받고 있는 AF 환자임;

[0054] - 출혈 위험이 높은 환자에서의 급성 정맥 혈전색전성 사건(VTE) 치료 및 연장된 2차 VTE 예방;

[0055] - 대상체가 소아 대상체인 정맥 혈전색전증(소아 VTE);

[0056] - 일과성 허혈 발작(TIA) 또는 비-장애초래 뇌졸중 후 2차 예방에 있어서 및 동성 리듬을 갖는 심부전에서의 혈전색전성 사건의 예방에 있어서의 뇌 및 심혈관 사건;

[0057] - 출혈성 뇌졸중;

[0058] - 좌심방에서의 혈병 형성 및 심장 부정맥에 대한 심장율동전환을 받고 있는 대상체에서의 혈전색전증;

[0059] - 심장 부정맥에 대한 절제 수술 전, 그 동안 및 그 후 혈전증;

[0060] - 정맥 혈전증, 이는 전적으로는 아니지만 하위 구성원 또는 상위 구성원에서의 심부 또는 표재 정맥 혈전증, 복부 및 흉부 정맥에서의 혈전증, 부비동 혈전증 및 경정맥의 혈전증의 치료 및 2차 예방을 포함함;

[0061] - 카테터, 박동조율기 와이어, 합성 동맥 이식편; 기계적 또는 생물학적 심장 판막 또는 좌심실 보조 장치와 같은 정맥 또는 동맥 내의 임의의 인공 표면상의 혈전증;

[0062] - 정맥 혈전증을 갖거나 갖지 않는 환자에서의 폐 색전증;

[0063] - 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH);

[0064] - 파열된 아테롬성동맥경화판상의 동맥 혈전증, 동맥내 인공삽입물 또는 카테터상의 혈전증 및 외관상 정상인 동맥에서의 혈전증, 이는 급성 관상동맥 증후군, ST 상승 심근경색, 비 ST 상승 심근경색, 불안정형 협심증, 스텐트 혈전증, 동맥계내 임의의 인공 표면의 혈전증 및 폐고혈압을 갖거나 갖지 않는 대상체에서의 폐동맥의 혈전증을 포함하지만 이들로 제한되지 않음;

[0065] - 경피 관상동맥 개입(PCI)을 받고 있는 환자에서의 혈전증 및 혈전색전증;

[0066] - 심장색전성 및 잠재성 뇌졸중;

[0067] - 비-중추 신경계 전신 색전증(비-CNS 전신 색전증);

[0068] - 침습성 및 비-침습성 암 악성종양(예를 들어, CAT)을 갖는 환자에서의 혈전증;

[0069] - 유치 카테터상의 혈전증;

[0070] - 중증 질병 환자에서의 혈전증 및 혈전색전증;

[0071] - 심근경색 후 심장 혈전증, 심장 동맥류, 심근 섬유증, 심장 비대 및 기능부전, 심근염 및 심장 내의 인공 표면과 같은 상태와 관련된 심장 혈전증을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 심장 혈전증 및 혈전색전증;

[0072] - 심방 세동의 존재 또는 부재하에 심장 판막 질환을 갖는 환자에서의 혈전색전증;

[0073] - 판막 기계적 또는 생물학적 인공삽입물 상의 혈전색전증;

[0074] - 단순 또는 복합 심장 기형의 심장 복구 후 천연 또는 인공 심장 패치, 동맥 또는 정맥 도관 튜브를 가진 환자에서의 혈전색전증;

[0075] - 슬관절 치환 수술, 고관절 치환 수술 및 정형외과 수술, 흉부 또는 복부 수술 후 정맥 혈전증 및 혈전색전증;

[0076] - 두개내 및 척수 개입을 포함한 신경수술 후 동맥 또는 정맥 혈전증;

[0077] - 선천성 또는 후천성 혈전성향증, 예컨대, 전적으로는 아니지만 인자 V 라이덴, 프로트롬빈 돌연변이, 항트롬빈 III, 단백질 C 및 단백질 S 결핍, 인자 XIII 돌연변이, 가족성 이상피브리노겐혈증, 선천성 플라스미노겐 결핍, 증가된 수준의 인자 XI, 겸상 적혈구 질환, 항인지질 증후군, 자가면역 질환, 만성 장 질환, 신증후군, 용혈성 요독증, 골수증식성 질환, 파종성 혈관내 응고, 발작성 야간 혈색소뇨 및 헤파린 유발된 혈소판감소증;

[0078] - 만성 신장 질환에서의 혈전증 및 혈전색전증; 및

[0079] - 혈액투석을 받고 있는 환자 및 체외 막 산소화를 받고 있는 환자에서의 혈전증 및 혈전색전증.

[0080] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "최저점" 또는 "최저 수준"은 약물의 다음 용량이 투여되기 전에 약물에 의해 도달되는 최저 농도를 지칭한다. 특정 실시형태에서, 최저점에서의 인자 XI/인자 XIa의 저해는 약 50% 초과(예를 들어, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과 또는 약 90% 초과)이다. 특정 실시형태에서, 최저점에서의 인자 XI/인자 XIa의 저해는 약 80% 초과이다. 특정 실시형태에서, 최저점에서의 인자 XI/인자 XIa의 저해는 약 90% 초과이다.

[0081] 본 개시내용에 사용되는 바와 같은 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 및 다른 문법적 등가물은 질환, 상태 또는 증상을 완화, 약화, 호전시키거나 또는 예방하는 것, 추가의 증상을 예방하는 것, 증상의 기저 대사 원인을 호전시키거나 또는 예방하는 것, 질환 또는 병태를 저해하는 것, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발생을 정지시키는 것, 질환 또는 병태를 경감시키는 것, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발하는 것, 질환 또는 병태에 의해 유발된 상태를 경감시키는 것 또는 질환 또는 병태의 증상을 정지시키는 것을 포함하고, 예방을 포함하는 것으로 의도된다. 이 용어는 치료 이익 및/또는 예방 이익을 달성하는 것을 추가로 포함한다. "치료 이익"은 치료될 기저 장애의 근절 또는 호전을 의미한다. 또한, 치료 이익은 환자가 여전히 기저 장애를 앓을 수 있음에도

불구하고, 환자에서 개선이 관찰되도록 기저 장애와 연관된 생리학적 증상 중 1종 이상의 근절 또는 호전에 의해 달성된다.

[0082] 본 명세서에 기재된 방법의 특정 실시형태에서, 대상체는 치료 미경험이며, 즉, 본 명세서에 기재된 항-인자 XI/XIa 항체, 예를 들어, 항체 1을 사용한 치료 전에 임의의 형태의 항응고 요법을 받지 않았다. 본 명세서에 기재된 방법의 특정 실시형태에서, 대상체는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-인자 XI/XIa 항체, 예를 들어, 항체 1을 사용한 치료 전에 권장 용량의 새로운 경구 항응고제(NOAC)의 안정한 치료를 받았다. 특정 실시형태에서, 대상체는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-인자 XI/XIa 항체, 예를 들어, 항체 1을 사용한 치료 전에 직접적 경구 항응고제(DOAC)를 제공받았다. 특정 실시형태에서, 대상체는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-인자 XI/XIa 항체, 예를 들어, 항체 1을 사용한 치료 전에 비타민 K 길항제(VKA)를 제공받았다.

[0083] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "바이알"은 약물 제품을 보유하는 용기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 바이알은 바이알, 백, 펜 또는 시린지일 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이알은 바이알, 예를 들어, 유리 바이알일 수 있다.

[0084] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약물 제품"은 본 명세서에 기재된 항-인자 XI/XIa 항체, 예를 들어, 표 1에 개시된 바와 같은 항체 1 및 부형제, 예를 들어, 히스티딘 완충제, 당 및 폴리솔베이트를 지칭한다.

[0085] 용어 "약"은 제형의 제조 및 질환 또는 장애의 치료에서 작용제의 효능을 변화시키지 않는 작용제의 농도 또는 양의 임의의 최소 변경을 지칭한다. 특정 실시형태에서, 용어 "약"은 명시된 수치 또는 데이터 포인트의 ±5%, ±10% 또는 ±15%를 포함할 수 있다.

[0086] 범위는 본 개시내용에서 "약" 하나의 특정한 값으로부터 그리고/또는 "약" 또 다른 특정한 값까지로서 표현될 수 있 다. 이러한 범위가 표현되는 경우에, 또 다른 양상은 하나의 특정한 값으로부터 및/또는 다른 특정한 값까지 포함한다. 유사하게, 값이 선행 "약"의 사용에 의해 근사치로서 표현되는 경우에, 특정한 값은 또 다른 양상을 형성하는 것으로 이해된다. 추가로, 각각의 범위의 종점은 다른 종점과 관련하여 및 다른 종점과 독립적으로 둘 다 유의한 것으로 이해된다. 또한, 본 개시내용에 다수의 값이 개시되어 있고, 각각의 값은 또한 값 그 자체에 추가로 "약" 그 특정한 값으로서 개시되는 것으로 이해된다. 또한, 출원 전반에 걸쳐, 데이터는 다수의 상이한 형식으로 제공되고, 이 데이터는 종점 및 출발점 및 데이터 포인트의 임의의 조합에 대한 범위를 나타내는 것으로 이해된다. 예를 들어, 특정한 데이터 포인트 "10" 및 특정한 데이터 포인트 "15"가 개시된 경우에, 10 및 15 초과, 이상, 미만, 이하 및 동일한 수뿐만 아니라 10 내지 15가 개시된 것으로 간주되는 것으로 이해된다. 또한, 2개의 특정한 유닛 사이의 각각의 유닛이 또한 개시된 것으로 이해된다. 예를 들어, 10 및 15가 개시되면, 11, 12, 13 및 14가 또한 개시된다.

[0087] 설명 전반에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 함유하거나 또는 포함하는 것으로 기재된 경우 또는 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나, 함유하거나 또는 포함하는 것으로 기재된 경우, 추가적으로, 언급된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진 본 발명의 조성물이 존재하고, 언급된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나 또는 그로 이루어진 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재하는 것으로 고려된다.

[0088] 일반적으로, 백분율을 명시하는 조성물은 달리 명시되지 않는 한 중량 기준이다. 추가로, 변수에 정의가 수반되지 않는다면, 변수의 이전 정의를 따른다.

[0089] **항-인자 XI 및/또는 활성화 XI(인자 XIa) 항체**

[0090] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체를 포함하는 약제학적 제형을 제공하되, 항체는 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH)을 포함하고, 제형은 히스티딘 완충제; 당 또는 당 알코올; 및 폴리솔베이트를 포함하고, 제형의 pH는 pH 5.0 내지 6.0이다. 특정 실시형태에서, 항체는 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 VH를 포함한다.

[0091] 실시형태에서, 본 개시내용은 바이알에 함유된 FXI 및/또는 FXIa 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형을 제공하되, 제형은 치료적 유효량의 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 완전한 회수를 위한 과충전 부피를 포함한다. 특정 실시형태에서, 바이알은 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 약 150mg; 약 20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 220mM의 농도의 수크로스; 및 약 0.04%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20을 포함하며; pH 가 약 pH 5.5인

약제학적 제형을 함유한다.

[0092] 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 1.5mg; 약 0.20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 2.20mM의 농도의 수크로스; 약 0.0004%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20 및 희석제(예를 들어, 물 중 덱스트로스 5%(D5W))를 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 정맥내 전달 약제학적 제형을 제공한다.

[0093] 본 개시내용은 또한 FXI 및/또는 FXIa 단백질에 특이적으로 결합하는 항체의 약제학적 제형을 제공하되, 항체는 하기 표 1에 열거된 VH CDR 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VH CDR을 포함하고, 제형은 히스티딘 완충제; 당 또는 당 알코올; 및 폴리솔베이트를 포함하고; 제형의 pH는 pH 5.0 내지 6.0이다. 특히, 본 개시내용은 FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 특이적으로 결합하는 항체의 약제학적 제형을 제공하되, 항체는 하기 표 1에 열거된 VH CDR 중 어느 것의 아미노산 서열을 갖는 1, 2, 3개 또는 그 초과의 VH CDR을 포함하고(또는 대안적으로 그로 이루어지고), 제형은 히스티딘 완충제; 당 또는 당 알코올; 및 폴리솔베이트를 포함하고; 제형의 pH는 pH 5.0 내지 6.0인 약제학적 제형을 제공한다(WO2016/207858(출원일: 2016년 6월 24일)로서 공개된 PCT 국제 특허 출원 번호 PCT/IB2016/053790 참조, 이는 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨).

[0094] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험 이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한, FXI/FXIa 단백질에 특이적으로 결합하는 항체의 약제학적 제형을 제공하되, 상기 항체는 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하고, 제형은 히스티딘 완충제; 당 또는 당 알코올; 및 폴리솔베이트를 포함하고; 제형의 pH는 pH 5.0 내지 6.0이다. 특정 실시형태에서, 항체는 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 VL을 포함한다.

[0095] 실시형태에서, 본 개시내용은 바이알에 함유된 FXI 및/또는 FXIa 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형을 제공하되, 제형은 치료적 유효량의 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 완전한 회수를 위한 과충전 부피를 포함한다. 특정 실시형태에서, 바이알은 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 약 150mg; 약 20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 220mM의 농도의 수크로스; 및 약 0.04%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20을 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 약제학적 제형을 함유한다.

[0096] 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 1.5mg; 약 0.20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 2.20mM의 농도의 수크로스; 약 0.0004%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20 및 희석제(예를 들어, 물 중 덱스트로스 5%(D5W))를 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 정맥내 전달 약제학적 제형을 제공한다.

[0097] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 특이적으로 결합하는 항체의 약제학적 제형을 제공하되; 항체는 하기 표 1에 열거된 VL CDR 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR을 포함하고; 제형은 히스티딘 완충제; 당 또는 당 알코올; 및 폴리솔베이트를 포함하고; 제형의 pH는 pH 5.0 내지 6.0이다. FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 특이적으로 결합하는 항체는 하기 표 1에 열거된 VL CDR 중 어느 것의 아미노산 서열을 갖는 1, 2, 3개 또는 그 초과의 VL CDR을 포함할 수 있다(또는 대안적으로 그로 이루어질 수 있음).

[0098] 실시형태에서, 본 개시내용은 바이알에 함유된 FXI 및/또는 FXIa 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형을 제공하되, 제형은 치료적 유효량의 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 완전한 회수를 위한 과충전 부피를 포함한다. 특정 실시형태에서, 바이알은 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 약 150mg; 약 20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 220mM의 농도의 수크로스; 및 약 0.04%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20을 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 약제학적 제형을 함유한다.

[0099] 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 1.5mg; 약 0.20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 2.20mM의 농도의 수크로스; 약 0.0004%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20 및 희석제(예를 들어, 물 중 덱스트로스 5%(D5W))를 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 정맥내 전달 약제학적 제형을 제공한다.

[0100] 실시형태에서, 본 개시내용은 바이알에 함유된 FXI 및/또는 FXIa 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형을 제공하되, 제형은 치료적 유효량의 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 완전한 회수를 위한 과충전 부피를 포함한다. 특정 실시형태에서, 바이알은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및 /또는 FXIa)에 결합하는 항체 약 150mg; 약 20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 220mM의 농도의 수크로스; 및 약 0.04%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20을 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 약제학적 제형을 함유한다.

[0101] 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 1.5 mg; 약 0.20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 2.20mM의 농도의 수크로스; 약 0.0004%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20 및 희석제(예를 들어, 물 중 덱스트로스 5%(D5W))를 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 정맥내 전달 약제학적 제형을 제공한다.

[0102] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한 다른 항체는 CDR 영역에서 돌연변이되었지만 표 1에 기재된 서열에 도시된 CDR 영역과 적어도 60, 70, 80, 85, 90 또는 95 퍼센트 동일성을 갖는 아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 표 1에 기재된 서열에 도시된 CDR 영역과 비교하였을 때 CDR 영역에서 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산이 돌연변이된 돌연변이 아미노산 서열을 포함한다.

표 1

FXI/FXIa 항체, Fab 및 FXI/FXIa 단백질의 예

서열 설명	서열 식별자 (서열 번호)	아미노산 또는 폴리뉴클레오타이드 서열
인간 FXIa 전장 단백질 서열 (NCBI 참조 서열: AAA51985)	1	MIFLYQVVHFILFTSVSGECVTQLLKDTCFEGGDIT TVFTPSAKYCQVVCTYHPRCLLFTFTAESPSEDPTR WFTCVLKDSVTETLPRVNRTAAISGYSFKQCSHQI SACNKDIYVDLDMKGINYNSSVAKSAQECQERCT DDVHCHFFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPT RITKLDKVVSGFSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFAD SNIDSVMAPDAFVSGRICTHHPGCLFFTFFSQEWP KESQRNLCLLKTSESGLPSTRIKKSKALSGFSLQSC RHSIPVFCHSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHEACQ KLCTNAVRCQFFTYTPAQASCNEGKGKCYLKLSS NGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDNECTTKIKPRI VGGTASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRHLCGGSIIG NQWILTAAHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEIKEDT SFFGVQEIIIHDQYKMAESGYDIALLKLETTVNYTD SQRPICLPSKGDRNVIYTDCWVTGWGYRKLRDKI QNTLQKAKIPLVTNEECQKRYRGHKITHKMICAG YREGGKDACKGDSGGPLSCKHNEVWHLVGITSW GEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQAV
인간 FXIa 전장 뉴클레오타이드 서열 (NCBI 참조 서열: NM_000128.3)	2	AGGCACACAGGCAAAATCAAGTTCTACATCTGT CCCTGTGTATGTCACTTGTTTGAATACGAAATAA AATTAAAAAAATAAATTCAGTGTATTGAGAAAG CAAGCAATTCTCTCAAGGTATATTTCTGACATAC TAAGATTTTAACGACTTTCACAAATATGCTGTAC TGAGAGAGAATGTTACATAACATTGAGAACTAG TACAAGTAAATATTAAAGTGAAGTGACCATTTC CTACACAAGCTCATTCAGAGGAGGATGAAGACC ATTTTGGAGGAAGAAAAGCACCCTTATTAAGAA TTGCAGCAAGTAAGCCAACAAGGTCTTTTCAGG ATGATTTTCTTATATCAAGTGGTACATTTCATTT TATTTACTTCAGTTTCTGGTGAATGTGTGACTCA GTTGTTGAAGGACACCTGCTTTGAAGGAGGGGA CATTACTACGGTCTTCACACCAAGCGCCAAGTA CTGCCAGGTAGTCTGCACTTACCACCCAAGATG TTTACTCTTCACTTTCACGGCGGAATCACCATCT GAGGATCCCACCCGATGGTTTACTTGTGTCCTGA AAGACAGTGTTACAGAAACACTGCCAAGAGTGA ATAGGACAGCAGCGATTTCTGGGTATTCTTTCAA GCAATGCTCACACCAAATAAGCGCTTGCAACAA AGACATTTATGTGGACCTAGACATGAAGGGCAT

[0103]

		AAACTATAACAGCTCAGTTGCCAAGAGTGCTCA AGAATGCCAAGAAAGATGCACGGATGACGTCCA CTGCCACTTTTTCACGTACGCCACAAGGCAGTTT CCCAGCCTGGAGCATCGTAACATTTGTCTACTGA AGCACACCCAAACAGGGACACCAACCAGAATA ACGAAGCTCGATAAAGTGGTGTCTGGATTTTCA CTGAAATCCTGTGCACTTTCTAATCTGGCTTGTA TTAGGGACATTTTCCCTAATACGGTGTTTGCAGA CAGCAACATCGACAGTGTCATGGCTCCCGATGC TTTTGTCTGTGGCCGAATCTGCACTCATCATCCC GGTTGCTTGTTTTTTACCTTCTTTTCCCAGGAATG GCCCAAAGAATCTCAAAGAAATCTTTGTCTCCTT AAAACATCTGAGAGTGGATTGCCCAGTACACGC ATTAAAAAAGAGCAAAGCTCTTTCTGGTTTCAGTC TACAAAGCTGCAGGCACAGCATCCCAGTGTTCT GCCATTCTTCATTTTACCATGACACTGATTTCTT GGGAGAAGAACTGGATATTGTTGCTGCAAAAAG TCACGAGGCCTGCCAGAAACTGTGCACCAATGC CGTCCGCTGCCAGTTTTTTACCTATACCCCAGCC CAAGCATCCTGCAACGAAGGGAAGGGCAAGTGT TACTTAAAGCTTTCTTCAAACGGATCTCCAACTA AAATACTTCACGGGAGAGGAGGCATCTCTGGAT ACACATTAAGGTTGTGTAAAATGGATAATGAGT GTACCACCAAAATCAAGCCCAGGATCGTTGGAG GAACTGCGTCTGTTCGTGGTGAGTGGCCGTGGC AGGTGACCCTGCACACAACCTCACCCACTCAGA GACACCTGTGTGGAGGCTCCATCATTGGAAACC AGTGGATATTAACAGCCGCTCACTGTTTCTATGG GGTAGAGTCACCTAAGATTTTGCGTGTCTACAGT GGCATTTTAAATCAATCTGAAATAAAAGAGGAC ACATCTTTCTTTGGGGTTCAAGAAATAATAATCC ATGATCAGTATAAAATGGCAGAAAGCGGGTATG ATATTGCCTTGTTGAAACTGGAAACCACAGTGA ATTACACAGATTCTCAACGACCCATATGCCTGCC TTCCAAAGGAGATAGAAATGTAATATACACTGA TTGCTGGGTGACTGGATGGGGGTACAGAAAACT AAGAGACAAAATACAAAATACTCTCCAGAAAGC CAAGATACCCTTAGTGACCAACGAAGAGTGCCA GAAGAGATACAGAGGACATAAAATAACCCATA AGATGATCTGTGCCGGCTACAGGGAAGGAGGGA AGGACGCTTGCAAGGGAGATTCGGGAGGCCCTC TGTCCTGCAAACACAATGAGGTCTGGCATCTGG TAGGCATCACGAGCTGGGGCGAAGGCTGTGCTC AAAGGGAGCGGCCAGGTGTTTACACCAACGTGG TCGAGTACGTGGACTGGATTCTGGAGAAAACTC AAGCAGTGTGAATGGGTTCCCAGGGGCCATTGG AGTCCCTGAAGGACCCAGGATTTGCTGGGAGAG GGTGTTGAGTTCACTGTGCCAGCATGCTTCCTCC ACAGTAACACGCTGAAGGGGCTTGGTGTTTGTA AGAAAATGCTAGAAGAAAACAAACTGTCACAA

[0104]

		GTTGTTATGTCCAAAACTCCCGTTCTATGATCGT TGTAGTTTGTTTGAGCATTCAGTCTCTTTGTTTTT GATCACGCTTCTATGGAGTCCAAGAATTACCAT AAGGCAATATTTCTGAAGATTACTATATAGGCA GATATAGCAGAAAATAACCAAGTAGTGGCAGTG GGGATCAGGCAGAAGAACTGGTAAAAGAAGCC ACCATAAATAGATTTGTTCGATGAAAGATGAAA ACTGGAAGAAAGGAGAACAAAGACAGTCTTCA CCATTTTGCAGGAATCTACACTCTGCCTATGTGA ACACATTTCTTTTGTAAAGAAAGAAATTGATTGC ATTTAATGGCAGATTTTCAGAATAGTCAGGAAT TCTTGTCATTTCCATTTTAAAATATATATTAAAA AAAATCAGTTCGAGTAGACACGAGCTAAGAGTG AATGTGAAGATAACAGAATTTCTGTGTGGAAGA GGATTACAAGCAGCAATTTACCTGGAAGTGATA CCTTAGGGGCAATCTTGAAGATACACTTTCCTGA AAAATGATTTGTGATGGATTGTATATTTATTTAA AATATCTTGGGAGGGGAGGCTGATGGAGATAGG GAGCATGCTCAAACCTCCCTAAGACAAGCTGCT GCTGTGACTATGGGCTCCCAAAGAGCTAGATCG TATATTTATTTGACAAAAATCACCATAGACTGCA TCCATACTACAGAGAAAAAACAATTAGGGCGCA AATGGATAGTTACAGTAAAGTCTTCAGCAAGCA GCTGCCTGTATTCTAAGCACTGGGATTTTCTGTT TCGTGCAAATATTTATCTCATTATTGTTGTGATC TAGTTCAATAACCTAGAATTTGAATTGTCACCAC ATAGCTTTCAATCTGTGCCAACAACTATACAATT CATCAAGTGTG
항체 2		
HCDR1 (카바트)	3	TAAMS
HCDR2 (카바트)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (카바트)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (코티아)	6	GFTFSTA
HCDR2 (코티아)	7	SGSGSS
HCDR3 (코티아)	8	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	43	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	44	ISGSGSST
HCDR3 (IMGT)	45	ARELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (조합)	46	GFTFSTAAMS
HCDR2 (조합)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (조합)	5	ELSYLYSGYYFDY
VH	9	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMS WVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYL YSGYYFDYWGQGTLVTVSS

[0105]

VH 를 암호화하는 DNA	10	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTG GTGCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGC GCGGCGTCCGGATTCACCTTTTCTACTGCTGCTA TGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGTC TCGAGTGGGTTTCCGGTATCTCTGGTTCTGGTTC TTCTACCTACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCG CTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACT GTCTTACCTGTACTCTGGTTACTACTTCGATTAC TGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
중쇄	11	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMS WVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYL YSGYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
중쇄를 암호화하는 DNA	12	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTG GTGCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGC GCGGCGTCCGGATTCACCTTTTCTACTGCTGCTA TGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGTC TCGAGTGGGTTTCCGGTATCTCTGGTTCTGGTTC TTCTACCTACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCG CTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAACT GTCTTACCTGTACTCTGGTTACTACTTCGATTAC TGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA GCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCCTGG CACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTG TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCAC CGTGCCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG

[0106]

		GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA GCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
LCDR1 (카바트)	13	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (카바트)	14	KNYNRPS
LCDR3 (카바트)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (코티아)	16	SSSNIGSND
LCDR2 (코티아)	17	KNY
LCDR3 (코티아)	18	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	47	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	37	KNY
LCDR3 (IMGT)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (조합)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (조합)	14	KNYNRPS
LCDR3 (조합)	15	SAWDQRQFDVV
VL	19	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSW YQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAITGLQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGT KLTVL
VL 을 암호화하는 DNA	20	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGC GGTGCACCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGT AGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAACGAC GTGTCTTGGTACCAGCAGCTGCCGGGCACGGCG CCGAAACTGCTGATCTACAAAAACTACAACCGC CCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCC AAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACC GGCCTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTAC TGCTCTGCTTGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
경쇄	21	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSW YQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAITGLQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNK

[0107]

[0108]

		YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
경쇄를 암호화하는 DNA	22	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGC GGTGCACCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGT AGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAACGAC GTGTCTTGGTACCAGCAGCTGCCGGGCACGGCG CCGAAACTGCTGATCTACAAAAACTACAACCGC CCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCC AAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACC GGCCTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTAC TGCTCTGCTTGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAG GTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTT CCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAA GGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTAC CCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGAT AGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACC ACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCG GCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAG TGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGT GGCCCCTACAGAATGTTCA
항체 1		
HCDR1 (카바트)	23	TAAMS
HCDR2 (카바트)	24	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (카바트)	25	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (코티아)	26	GFTFSTA
HCDR2 (코티아)	27	SGSGSS
HCDR3 (코티아)	28	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	43	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	44	ISGSGSST
HCDR3 (IMGT)	45	ARELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (조합)	46	GFTFSTAAMS
HCDR2 (조합)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (조합)	5	ELSYLYSGYYFDY
VH	29	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMS WVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYL YSGYYFDYWGQGTLVTVSS

VH 를 암호화하는 DNA	30	CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGC GCTGCTAGTGGCTTCACCTTTAGCACCGCCGCTA TGAGCTGGGTTCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCC TCGAGTGGGTCTCAGGGATTAGCGGTAGCGGCT CTAGCACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCC GGTTCACTATCTCTAGGGATAACTCTAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCG AGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGAGC TGAGCTACCTGTATAGCGGCTACTACTTCGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAG C
중쇄	31	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMS WVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYL YSGYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVAVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
중쇄를 암호화하는 DNA	32	CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGC GCTGCTAGTGGCTTCACCTTTAGCACCGCCGCTA TGAGCTGGGTTCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCC TCGAGTGGGTCTCAGGGATTAGCGGTAGCGGCT CTAGCACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCC GGTTCACTATCTCTAGGGATAACTCTAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCG AGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGAGC TGAGCTACCTGTATAGCGGCTACTACTTCGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAG CGCTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCACA GCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CTGAGCCTGTGACAGTGTCCTGGAACTCTGGCG CCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGT GCTGCAGTCCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCCTCC GTGGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACC CAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCT TCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCT AAGTCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCCTCCC TGCCCTGCTCCTGAACTGCTGGGCGGCCCTTCTG TGTTCCTGTTCCCTCCAAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT

[0109]

		GGTGGTGGCCGTGTCCCACGAGGATCCTGAAGT GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAAC AGTACAACTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCC TGGCCGCCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGG CCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCCAGGTGTACA CCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTT CTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCT AACGGCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACCACC CCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TGTACTCCAAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG
LCDR1 (카바트)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (카바트)	34	KNYNRPS
LCDR3 (카바트)	35	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (코티아)	36	SSSNIGSND
LCDR2 (코티아)	37	KNY
LCDR3 (코티아)	38	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	47	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)	37	KNY
LCDR3 (IMGT)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (조합)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (조합)	14	KNYNRPS
LCDR3 (조합)	15	SAWDQRQFDVV
VL	39	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSW YQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAISGLQSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGT KLTVL
VL 을 암호화하는 DNA	40	CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGT GGCACCCCTGGTCAAAGAGTGACTATTAGCTGT AGCGGCTCTAGCTCTAATATCGGCTCTAACGAC GTCAGCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCC CCTAAGCTGCTGATCTATAAGAACTATAATAGG CCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCT AAATCAGGGACTTCTGCTAGTCTGGCTATTAGC GGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACTAC TGTAGCGCCTGGGATCAGCGTCAGTTCGACGTG GTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCTGACCGTGCTG
결실	41	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSW YQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAISGLQSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNK

[0110]

		YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
경쇄를 암호화하는 DNA	42	CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGT GGCACCCCTGGTCAAAGAGTGACTATTAGCTGT AGCGGCTCTAGCTCTAATATCGGCTCTAACGAC GTCAGCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCC CCTAAGCTGCTGATCTATAAGAACTATAATAGG CCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCT AAATCAGGGACTTCTGCTAGTCTGGCTATTAGC GGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACTAC TGTAGCGCCTGGGATCAGCGTCAGTTCGACGTG GTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCTGACCGTGCTG GGTCAACCTAAGGCTGCCCCCAGCGTGACCCTG TTCCCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAAC AAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTC TACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCC GACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACC ACCACCCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTAC GCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCCGAG CAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAG GTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGAC CGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC

[0111]

[0112] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법 또는 제형(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한 다른 항체는 아미노산 또는 아미노산을 암호화하는 핵산이 돌연변이 되었지만 표 1에 기재된 서열과 적어도 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 또는 95 퍼센트 동일성을 갖는 것을 포함한다. 일부 실시형태는 표 1에 기재된 서열에 도시된 가변 영역과 비교하였을 때 가변 영역에서 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산이 돌연변이되었지만 실질적으로 동일한 항원 결합 활성을 보유하는 돌연변이 아미노산 서열을 포함한다.

[0113] 각각의 이들 항체가 FXI 및/또는 FXIa에 결합할 수 있기 때문에, VH, VL, 전장 경쇄 및 전장 중쇄 서열(아미노산 서열 및 아미노산 서열을 암호화하는 뉴클레오타이드 서열)은 "혼합 및 매칭"되어 본 개시내용의 다른 FXI 및/또는 FXIa-결합 항체를 생성할 수 있다. 이러한 "혼합 및 매칭"된 FXI 및/또는 FXIa-결합 항체는 관련 기술 분야에 공지된 결합 검정(예를 들어, ELISA 및 실시예 섹션에 기재된 다른 검정)을 사용하여 시험될 수 있다. 이들 쇄가 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정한 VH/VL 쌍으로부터의 VH 서열은 구조적으로 유사한 VH 서열로 대체되어야 한다. 마찬가지로, 특정한 전장 중쇄/전장 경쇄 쌍으로부터의 전장 중쇄 서열은 구조적으로 유사한 전장 중쇄 서열로 대체되어야 한다. 마찬가지로, 특정한 VH/VL 쌍으로부터의 VL 서열은 구조적으로 유사한 VL 서열로 대체되어야 한다. 마찬가지로, 특정한 전장 중쇄/전장 경쇄 쌍으로부터의 전장 경쇄 서열은 구조적으로 유사한 전장 경쇄 서열로 대체되어야 한다.

[0114] 따라서, 일 양상에서, 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상 체를 치료하는 방법)에 사용하기 위해, 본 개시내용은 서열번호 9 및 29로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 19 및 39로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 가지며, FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 영역을 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 명세서에 기재된 제형(예를 들어, 바이알 내의 제형, 정맥내 약물 전달 제형)에 사용하기 위해, 본 개시내용은 서열번호 9 및 29로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열번호 19 및 39로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 가지며, FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 영역을 제공한다.

[0115] 보다 구체적으로, 특정 양상에서, 본 개시내용은 각각 서열번호 9 및 29; 또는 19 및 39로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 갖는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0116] 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 인간 FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제

공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 명세서에 기재된 제형(예를 들어, 바이알 내의 제형, 정맥내 약물 전달 제형)에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 인간 FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0117] 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 인간 FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 명세서에 기재된 제형(예를 들어, 바이알 내의 제형, 정맥내 약물 전달 제형)에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 인간 FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0118] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 (i) 서열번호 11 또는 31로 이루어진 군으로부터 선택된, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 최적화된 아미노산 서열을 포함하는 전장 중쇄 및 서열번호 21 또는 41로 이루어진 군으로부터 선택된, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 최적화된 아미노산 서열을 포함하는 전장 경쇄를 갖는 단리된 항체; 또는 (ii) 이의 항원 결합 부분을 포함하는 기능적 단백질을 제공한다. 보다 구체적으로, 특정 양상에서, 본 개시내용은 각각 서열번호 11 및 31; 또는 21 및 41로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 영역을 제공한다. 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 (i) 서열번호 11 또는 31로 이루어진 군으로부터 선택된, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 최적화된 아미노산 서열을 포함하는 전장 중쇄 및 서열번호 21 또는 41로 이루어진 군으로부터 선택된, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 최적화된 아미노산 서열을 포함하는 전장 경쇄를 갖는 단리된 항체; 또는 (ii) 이의 항원 결합 부분을 포함하는 기능적 단백질을 제공한다. 보다 구체적으로, 특정 양상에서, 본 개시내용은 각각 서열번호 11 및 31; 또는 21 및 41로부터 선택된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄를 갖는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 영역을 제공한다.

[0119] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 인간 FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 인간 FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0120] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 인간 FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 인간 FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 본 명세서에 제공된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 서열번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0121] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화도를 부여하는 항체 가변 영역내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역에 3개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3) 및 각각의 경쇄 가변 영역에 3개의 CDR(LCDR1, LCDR2, LCDR3)이 존재한다

[0122] 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌[Kabat *et al.* (1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD("카바트(Kabat)" 넘버링 체계), Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273, 927-948("코티아(Chothia)" 넘버링 체계), Lefranc *et al.*, (2003) Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77("IMGT" 넘버링 체계) 또는 "조합(Combined)" 시스템에 의해 기재된 것을 포함한 임의의 다수의 널리 공지된 체계를 사용하여 용이하게 결정될 수 있다.

[0123] 예를 들어, 카바트하에, 항체 2의 중쇄 가변 도메인(VH)에서의 CDR 아미노산 잔기는 31 내지 35(HCDR1), 50 내지 66(HCDR2) 및 99 내지 111(HCDR3)로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인(VL)에서의 CDR 아미노산 잔기는 22 내지 35(LCDR1), 51 내지 57(LCDR2) 및 90 내지 100(LCDR3)으로 넘버링된다. 코티아하에, VH에서의 CDR 아미노산은 26 내지 32(HCDR1), 52 내지 57(HCDR2) 및 99 내지 111(HCDR3)로 넘버링되고; VL에서의 아미노산 잔기는 25 내

지 33(LCDR1), 51 내지 53(LCDR2) 및 92 내지 99(LCDR3)로 넘버링된다. 카바트 및 코티아 둘 다의 CDR 정의를 조합함으로써, CDR은 인간 VH에서의 아미노산 잔기 26 내지 35(HCDR1), 50 내지 66(HCDR2) 및 99 내지 111(HCDR3) 및 인간 VL에서의 아미노산 잔기 22 내지 35(LCDR1), 51 내지 57(LCDR2) 및 90 내지 100(LCDR3)으로 이루어진다. 카바트 및 코티아 둘 다의 CDR 정의를 조합함으로써, "조합" CDR은 인간 VH에서의 아미노산 잔기 26 내지 35(HCDR1), 50 내지 66(HCDR2) 및 99 내지 108(HCDR3) 및 인간 VL에서의 아미노산 잔기 24 내지 38(LCDR1), 54 내지 60(LCDR2) 및 93 내지 101(LCDR3)로 이루어진다. 또 다른 예로서, IMGT하에, 중쇄 가변 도메인(VH)에서의 CDR 아미노산 잔기는 26 내지 33(HCDR1), 51 내지 58(HCDR2) 및 97 내지 108(HCDR3)로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인(VL)에서의 CDR 아미노산 잔기는 27 내지 36(LCDR1), 54 내지 56(LCDR2) 및 93 내지 101(LCDR3)로 넘버링된다. 표 1은 항-FXI/FXIa 항체, 예를 들어, 항체 2 및 항체 1에 대한 예시적인 카바트, 코티아, 조합 및 IMGT HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3을 제공한다. 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 표 1에 기재된 바와 같은 중쇄 및 경쇄 CDR1, CDR2 및 CDR3 또는 이의 조합을 포함하는 FXIa 결합 항체를 제공한다. 항체의 VH CDR1의 아미노산 서열은 서열번호 3 및 23에 제시된다. 항체의 VH CDR2의 아미노산 서열은 서열번호 4 및 24에 제시된다. 항체의 VH CDR3의 아미노산 서열은 서열번호 5 및 25에 제시된다. 항체의 VL CDR1의 아미노산 서열은 서열번호 13 및 33에 제시된다. 항체의 VL CDR2의 아미노산 서열은 서열번호 14 및 34에 제시된다. 항체의 VL CDR3의 아미노산 서열은 서열번호 15 및 35에 제시된다. 이들 CDR 영역은 카바트 시스템을 사용하여 서술된다.

[0124] 대안적으로, 코티아 시스템(Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273, 927-948)을 사용하여 정의된 바와 같이, 항체의 VH CDR1의 아미노산 서열은 서열번호 6 및 26에 제시된다. 항체의 VH CDR2의 아미노산 서열은 서열번호 7 및 27에 제시된다. 항체의 VH CDR3의 아미노산 서열은 서열번호 8 및 28에 제시된다. 항체의 VL CDR1의 아미노산 서열은 서열번호 16 및 36에 제시된다. 항체의 VL CDR2의 아미노산 서열은 서열번호 17 및 37에 제시되거나 KNY의 아미노산 서열을 갖는다. 항체의 VL CDR3의 아미노산 서열은 서열번호 18 및 38에 제시된다.

[0125] 대안적으로, 조합 시스템을 사용하여 정의된 바와 같이, 항체의 VH CDR1의 아미노산 서열은 서열번호 46에 제시된다. 항체의 VH CDR2의 아미노산 서열은 서열번호 4에 제시된다. 항체의 VH CDR3의 아미노산 서열은 서열번호 5에 제시된다. 항체의 VL CDR1의 아미노산 서열은 서열번호 33에 제시된다. 항체의 VL CDR2의 아미노산 서열은 서열번호 14에 제시된다. 항체의 VL CDR3의 아미노산 서열은 서열번호 15에 제시된다.

[0126] 대안적으로, IMGT 넘버링 체계를 사용하여 정의된 바와 같이, 항체의 VH CDR1의 아미노산 서열은 서열번호 43에 제시된다. 항체의 VH CDR2의 아미노산 서열은 서열번호 44에 제시된다. 항체의 VH CDR3의 아미노산 서열은 서열번호 45에 제시된다. 항체의 VL CDR1의 아미노산 서열은 서열번호 47에 제시된다. 항체의 VL CDR2의 아미노산 서열은 서열번호 37(또는 KNY의 아미노산 서열)에 제시된다. 항체의 VL CDR3의 아미노산 서열은 서열번호 15에 제시된다.

[0127] 각각의 이들 항체가 FXI 및/또는 FXIa에 결합할 수 있고 항원-결합 특이성이 주로 CDR1, 2 및 3 영역에 의해 제공된다는 것을 고려하면, VH CDR1, 2 및 3 서열 및 VL CDR1, 2 및 3 서열은 "혼합 및 매칭"될 수 있다(예를 들어, 각각의 항체가 바람직하게는 VH CDR1, 2 및 3 및 VL CDR1, 2 및 3을 함유하여 본 개시내용의 다른 FXI 및/또는 FXIa 결합 분자를 생성하지만, 상이한 항체로부터의 CDR이 혼합 및 매칭될 수 있음). 이러한 "혼합 및 매칭"된 FXI 및/또는 FXIa 결합 항체는 관련 기술분야에 공지된 결합 검정 및 실시예에 기재된 것(예를 들어, ELISA, SET, BIACORE™ 검정)을 사용하여 시험될 수 있다. VH CDR 서열이 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정 VH 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체되어야 한다. 마찬가지로, VL CDR 서열이 혼합 및 매칭되는 경우에, 특정 VL 서열로부터의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 서열은 구조적으로 유사한 CDR 서열(들)로 대체되어야 한다. 하나 이상의 VH 및/또는 VL CDR 영역 서열을 본 개시내용의 단클론성 항체에 대해 본 명세서에 제시된 CDR 서열로부터의 구조적으로 유사한 서열로 치환함으로써 신규 VH 및 VL 서열이 생성될 수 있다는 것이 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 상기에 추가로, 일 실시형태에서, 본명세서에 기재된 항체의 항원 결합 단편은 VH CDR1, 2 및 3 또는 VL CDR 1, 2 및 3을 포함할 수 있으며, 여기서 단편은 단일 가변 도메인으로서 FXI 및/또는 FXIa에 결합한다. 항체 1 및 항체 2의 CDR 서열은 동일하다는 것을 주목한다.

[0128] 본 개시내용의 특정 실시형태에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 표 1에 기재된 Fab의 중쇄 및 경쇄 서열을 가질 수 있다. 보다 구체적으로, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 항체 2 및 항체 1의 중쇄 및 경쇄 서열을 가질 수 있다.

[0129] 본 개시내용의 다른 실시형태에서, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 카바트에 의해 정의되고 표 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 영역 CDR1, 중쇄 가변 영역 CDR2, 중쇄 가변 영역

CDR3, 경쇄 가변 영역 CDR1, 경쇄 가변 영역 CDR2 및 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 본 개시내용의 또 다른 실시형태에서, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 코티아에 의해 정의되고 표 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 영역 CDR1, 중쇄 가변 영역 CDR2, 중쇄 가변 영역 CDR3, 경쇄 가변 영역 CDR1, 경쇄 가변 영역 CDR2 및 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 다른 실시형태에서, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 조합 시스템에 의해 정의되고 표 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 영역 CDR1, 중쇄 가변 영역 CDR2, 중쇄 가변 영역 CDR3, 경쇄 가변 영역 CDR1, 경쇄 가변 영역 CDR2 및 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다. 본 개시내용의 또 다른 실시형태에서, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 IMGT에 의해 정의되고 표 1에 기재된 바와 같은 중쇄 가변 영역 CDR1, 중쇄 가변 영역 CDR2, 중쇄 가변 영역 CDR3, 경쇄 가변 영역 CDR1, 경쇄 가변 영역 CDR2 및 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함한다.

[0130] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 3의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 4의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 5의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 13의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 14의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 15의 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0131] 구체적인 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 23의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 24의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 25의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 33의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 34의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 35의 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0132] 구체적인 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 6의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 7의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 8의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 16의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 17의 경쇄 가변 영역 CDR2 (또는 KNY의 아미노산 서열); 및 서열번호 18의 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0133] 구체적인 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 26의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 27의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 28의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 36의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 37의 경쇄 가변 영역 CDR2(또는 KNY의 아미노산 서열); 및 서열번호 38의 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0134] 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에는 서열번호 43의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 44의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 45의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 47의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 37의 경쇄 가변 영역 CDR2(또는 KNY의 아미노산 서열); 및 서열번호 15의 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체가 제공된다.

[0135] 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에는 서열번호 46의 중쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 4의 중쇄 가변 영역 CDR2; 서열번호 5의 중쇄 가변 영역 CDR3; 서열번호 33의 경쇄 가변 영역 CDR1; 서열번호 14의 경쇄 가변 영역 CDR2; 및 서열번호 15의 경쇄 가변 영역 CDR3을 포함하는, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체가 제공된다.

[0136] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 표 1에 기재된 바와 같은, FXI 및/또는 FXIa에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함한다. 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 구체적인 실시형태에서, FXI 및/또는 FXIa에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편은 항체 2 및 항체 1이다.

[0137] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 인간 항체는 항체의 가변 영역 또는 전장 쇄가 인간 생식세포 면역글로불린 유전자를 사용하는 시스템으로부터 수득되는 경우에 특정한 생식세포 서열"의 생성물"이거나 "이로부터 유래된" 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 또는 전장 중쇄 또는 경쇄를 포함한다. 이러한 시스템은 인간 면역글로불린 유전자를 보유하는 트랜스제닉 마우스를 관심 항원으로 면역화시키거나 또는 파지상에 디스플레이된 인간 면역글로불린 유전자 라이브러리를 관심 항원으로 스크리닝하는 것을 포함한다. 인간 생식세포 면역글로불린 서열"의 생성물"이거나 "이로부터 유래된" 인간 항체는 인간 항체의 아미노산 서열을 인간 생식세포 면역글로불린의 아미노산 서열과 비교하고, 인간 항체의 서열에 가장 근접한 서열(즉, 최대 % 동일성)인 인간 생식세포 면역글로불린 서열을 선택함으로써 확인될 수 있다.

[0138] 특정 인간 생식세포 면역글로불린 서열"의 생성물"이거나 "그로부터 유래된" 인간 항체는, 예를 들어, 자연 발생 체세포 돌연변이 또는 부위-지정 돌연변이의 의도적 도입으로 인해 생식세포 서열과 비교하여 아미노산 차이를 함유할 수 있다. 그러나, VH 또는 VL 프레임워크 영역에서, 선택된 인간 항체는 전형적으로 인간 생식세포

면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 아미노산 서열이 적어도 90% 동일하고, 다른 종의 생식세포 면역글로불린 아미노산 서열(예를 들어, 뮤린 생식세포 서열)과 비교하였을 때 인간 항체를 인간의 것으로 확인시켜 주는 아미노산 잔기를 함유한다. 특정 경우에, 인간 항체는 아미노산 서열이 생식세포 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 적어도 60%, 70%, 80%, 90% 또는 적어도 95% 또는 심지어 적어도 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다.

[0139] 전형적으로, 재조합 인간 항체는 VH 또는 VL 프레임워크 영역에서 인간 생식세포 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 10개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 것이다. 특정 경우에, 인간 항체는 생식세포 면역글로불린 유전자에 의해 암호화되는 아미노산 서열과 5개 이하 또는 심지어 4, 3, 2 또는 1개 이하의 아미노산 차이를 나타낼 수 있다. 인간 생식세포 면역글로불린 유전자의 예는 하기 기재된 가변 도메인 생식세포 단편뿐만 아니라 DP47 및 DPK9를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0140] **상동 항체**

[0141] 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 표 1에 기재된 서열(예를 들어, 서열번호 29, 31, 39 또는 41)에 상동인 아미노산 서열을 포함하고, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 결합하며, 표 1에 기재된 항체, 예컨대, 항체 2 및 항체 1의 목적하는 기능적 특성을 보유하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다. 구체적인 양상에서, 이러한 상동 항체는 표 1에 기재된 CDR 아미노산 서열(예를 들어, 카바트 CDR, 코티아 CDR, IMGT CDR 또는 조합 CDR)을 보유한다.

[0142] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 서열번호 9 및 29로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 도메인은 서열번호 19 및 39로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 기능적 항원 결합 단편을 제공한다. 한 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 기능적 항원 결합 단편은 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 서열번호 9의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 도메인은 서열번호 19의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 항체는 FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합한다. 한 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 기능적 항원 결합 단편은 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함하며, 여기서 중쇄 가변 도메인은 서열번호 29의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄 가변 도메인은 서열번호 39의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 항체는 FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용의 특정 양상에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 추가로 카바트에 의해 정의된 바와 같은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 예를 들어, 각각 서열번호 3, 4, 5, 13, 14 및 15를 포함한다. 본 개시내용의 특정의 다른 양상에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 추가로 코티아에 의해 정의된 바와 같은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 예를 들어, 각각 서열번호 6, 7, 8, 16, 17(또는 KNY의 아미노산 서열) 및 18을 포함한다. 특정의 다른 양상에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 추가로 조합 시스템에 의해 정의된 바와 같은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 예를 들어, 각각 서열번호 46, 4, 5, 33, 14 및 15를 포함한다. 특정의 다른 양상에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 추가로 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 예를 들어, 각각 서열번호 43, 44, 45, 47, 37(또는 KNY의 아미노산 서열) 및 15를 포함한다.

[0143] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, VH 및/또는 VL 아미노산 서열은 표 1에 제시된 서열과 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, VH 및/또는 VL 아미노산 서열은 표 1에 제시된 서열과 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 다른 실시형태에서, VH 및/또는 VL 아미노산 서열은 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 아미노산 위치에서의 아미노산 치환을 제외하고는 동일할 수 있다. 표 1에 기재된 항체의 VH 및 VL 영역에 대해 높은(즉, 80% 이상) 동일성을 갖는 VH 및 VL 영역을 갖는 항체는 각각 서열번호 10 또는 30 및 서열번호 20 및 40을 암호화하는 핵산 분자의 돌연변이유발(예를 들어, 부위-지정 또는 PCR-매개 돌연변이유발)에 이어서 암호화된 변경된 항체를 본 명세서에 기재된 기능적 검정을 사용하여 보유 기능에 대해 시험

함으로써 수득될 수 있다.

[0144] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, 전장 중쇄 및/또는 전장 경쇄 아미노산 서열은 표 1에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 11 및/또는 21 또는 31 및/또는 41)과 50% 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, 전장 중쇄 및/또는 전장 경쇄 아미노산 서열은 표 1에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 11 및/또는 21 또는 31 및/또는 41)과 50% 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 서열번호 11 또는 31 중 어느 것의 전장 중쇄 및 서열번호 21 또는 41 중 어느 것의 전장 경쇄와 높은(예를 들어, 80% 이상) 동일성을 갖는 전장 중쇄 및 전장 경쇄를 갖는 항체는 이러한 폴리펩타이드를 암호화하는 핵산 분자의 돌연변이유발(예를 들어, 부위-지정 또는 PCR-매개 돌연변이유발)에 이어서 암호화된 변경된 항체를 본 명세서에 기재된 기능적 검정을 사용하여 보유 기능에 대해 시험함으로써 수득될 수 있다.

[0145] 일 양상에서, 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 11 및 31로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 21 및 41로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합하는 단리된 항체 또는 이의 기능적 항원 결합 단편이 본 명세서에 제공된다. 일 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 기능적 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 11의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 21의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 항체는 FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합한다. 한 실시형태에서, 단리된 항체 또는 이의 기능적 항원 결합 단편은 중쇄 및 경쇄를 포함하며, 여기서 중쇄는 서열번호 31의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 경쇄는 서열번호 41의 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한 아미노산 서열을 포함하고; 항체는 FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합한다. 본 개시내용의 특정 양상에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 추가로 카바트에 의해 정의된 바와 같은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 예를 들어, 각각 서열번호 3, 4, 5, 13, 14 및 15를 포함한다. 본 개시내용의 특정의 다른 양상에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 추가로 코티아에 의해 정의된 바와 같은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 예를 들어, 각각 서열번호 6, 7, 8, 16, 17(또는 KNY의 아미노산 서열) 및 18을 포함한다. 특정의 다른 양상에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 추가로 조합 시스템에 의해 정의된 바와 같은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 예를 들어, 각각 서열번호 46, 4, 5, 33, 14 및 15를 포함한다. 특정의 다른 양상에서, 중쇄 및 경쇄 서열은 추가로 IMGT에 의해 정의된 바와 같은 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 및 LCDR3 서열, 예를 들어, 각각 서열번호 43, 44, 45, 47, 37(또는 KNY의 아미노산 서열) 및 15를 포함한다.

[0146] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, 전장 중쇄 및/또는 전장 경쇄 뉴클레오타이드 서열은 표 1에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 12 및/또는 22 또는 32 및/또는 42)과 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다.

[0147] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, 중쇄의 가변 영역 및/또는 경쇄 뉴클레오타이드 서열의 가변 영역은 표 1에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 10 및/또는 20 또는 30 및/또는 40)과 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다. 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, 중쇄의 가변 영역 및/또는 경쇄 뉴클레오타이드 서열의 가변 영역은 표 1에 제시된 서열(예를 들어, 서열번호 10 및/또는 20 또는 30 및/또는 40)과 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 동일할 수 있다.

[0148] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 2개의 서열 사이의 퍼센트 동일성은 2개의 서열의 최적 정렬을 위해 도입될 필요가 있는 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려한, 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수이다(즉, % 동일성은 동일한 위치의 수/위치의 총수 × 100과 동일함). 2개의 서열 사이의 서열의 비교 및 퍼센트 동일성의 결정은 하기 비제한적 예에 기재된 바와 같은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다.

[0149] 본 명세서에 기재된 바와 같은 단리된 항-FXI 및/또는 FXIa 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 단클론성 항체, 인간 또는 인간화 항체, 키메라 항체, 단일 쇄 항체, Fab 단편, Fv 단편, F(ab')2 단편 또는 scFv 단편 및/또는 IgG 아이소타입(예를 들어, IgG1, 예컨대, 인간 IgG1)일 수 있다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된

항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체는 재조합 인간 항체이다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체는 인간 IgG1 /람다(λ) 항체이다. 구체적인 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체는 효과기 기능(예를 들어, ADCC 및/또는 CDC)에 대한 잠재력을 감소시키도록 조작된 Fc 도메인, 예를 들어, D265A 및/또는 P329A 치환을 포함하는 인간 Fc 도메인을 포함하는 인간 IgG1/람다(λ) 항체이다.

[0150] 추가적으로 또는 대안적으로, 본 개시내용의 단백질 서열은, 예를 들어, 관련 서열을 확인하기 위해 공중 데이터 베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "질의 서열"로서 추가로 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 검색은 문헌[Altschul, *et al*., 1990 J. Mol. Biol. 215:403-10]의 BLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용하여 수행될 수 있다.

[0151] **보존적 변형을 갖는 항체**

[0152] 특정의 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한 본 개시내용의 항체는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가 변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가지며, 여기서 이들 CDR 서열 중 하나 이상은 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 보존적 변형에 기초한 명시된 아미노산 서열을 갖고, 여기서 항체는 본 개시 내용의 FXIa-결합 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다. 특정의 다른 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제형(예를 들어, 바이알 내의 제형, 정맥내 약물 전달 제형)에 사용하기 위한 본 개시내용의 항체는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 가지며, 이들 CDR 서열 중 하나 이상은 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 보존적 변형에 기초한 명시된 아미노산 서열을 갖고, 항체는 본 개시내용의 FXIa-결합 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다.

[0153] 따라서, 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위해, 일부 실시형태에서 본 개시내용은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로 이루어진 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하되, 중쇄 가변 영역 CDR1 아미노산 서열은 서열번호 3 및 23 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 중쇄 가변 영역 CDR2 아미노산 서열은 서열번호 4 및 24 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 중쇄 가변 영역 CDR3 아미노산 서열은 서열번호 5 및 25 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR1 아미노산 서열은 서열번호 13 및 33 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR2 아미노산 서열은 서열번호 14 및 34 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR3 아미노산 서열은 서열번호 15 및 35 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 FXIa에 특이적으로 결합한다.

[0154] 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위해, 일부 실시형태에서 본 개시내용은 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로 이루어진 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공하되, 중쇄 가변 영역 CDR1 아미노산 서열은 서열번호 3 및 23 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 중쇄 가변 영역 CDR2 아미노산 서열은 서열번호 4 및 24 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 중쇄 가변 영역 CDR3 아미노산 서열은 서열번호 5 및 25 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR1 아미노산 서열은 서열번호 13 및 33 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR2 아미노산 서열은 서열번호 14 및 34 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR3 아미노산 서열은 서열번호 15 및 35 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 FXIa에 특이적으로 결합한다.

[0155] 일 양상에서, 본 명세서에는 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 CDR1, CDR2 및 CDR3 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로 이루어진 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 제공되되, 중쇄 가변 영역 CDR1 아미노산 서열은 표 1에 기재된 것 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 중쇄 가변 영역 CDR2 아미노산 서열은 표 1에 기재된 것 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 중쇄 가변 영역 CDR3 아미노산 서열은 표 1에 기재된 것 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR1 아미노산 서열은 표 1에 기재된 것 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영 역 CDR2 아미노산 서열은 표 1에 기재된 것 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 경쇄 가변 영역 CDR3 아미노산 서열은 표 1에 기재된 것 및 이의 보존적 변형으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 FXIa에 특이적으로 결합한다.

[0156] 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 포유동물 세포에서의 발현을 위해 최적화되고, 전장 중쇄 서열 및 전장 경쇄 서열을 가지며, 여기서 이들 서열 중 하나 이상은 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 보존적 변형에 기초한 명시된 아미노산 서열을 갖고, 항체는 본 개시내용의 FXIa 결합 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다. 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 항체는 포유동물 세포에서의 발현을 위해 최적화되고, 전장 중쇄 서열 및 전장 경쇄 서열을 가지며, 여기서 이들 서열 중 하나 이상은 본 명세서에 기재된 항체 또는 이의 보존적 변형에 기초한 명시된 아미노산 서열을 갖고, 항체는 본 개시내용의 FXIa 결합 항체의 목적하는 기능적 특성을 보유한다. 따라서, 본 개시내용은 전장 중쇄 및 전장 경쇄로 이루어진, 포유동물 세포에서의 발현을 위해 최적화된 단리된 항체를 제공하되, 전장 중쇄는 서열번호 11 또는 31 및 이의 보존적 변형의 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖고; 전장 경쇄는 서열번호 21 또는 41 및 이의 보존적 변형의 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖고, 단리된 항체는 FXI 및/또는 FXIa(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXIa)에 특이적으로 결합한다.

[0157] **동일한 에피토프에 결합하는 항체**

[0158] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 방법(예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법)에 사용하기 위한, 표 1에 기재된 FXI 및/또는 FXIa 결합 항체와 동일한 에피토프에 대해 경쟁하는 항체를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 제형(예를 들어, 바이알 내의 제형, 정맥내 약물 전달 제형)에 사용하기 위한, 표 1에 기재된 FXI 및/또는 FXIa 결합 항체와 동일한 에피토프에 대해 경쟁하는 항체를 제공한다. 따라서, 추가의 항체는 FXI 및/또는 FXIa 결합 검정(예컨대, 실시예 섹션에 기재된 것)에서 본 개시내용의 다른 항체와 경쟁하는(예를 들어, 동일하거나 중첩되는 에피토프에 결합함으로써 통계적으로 유의한 방식으로 결합을 경쟁적으로 저해하는) 이의 능력에 기초하여 확인될 수 있다. FXI 및/또는 FXIa 단백질에 대한 본 개시내용의 항체의 결합을 저해하는 시험 항체의 능력은 시험 항체가 FXI 및/또는 FXIa에 대한 결합에 대해 본 개시내용의 항체와 경쟁할 수 있다는 것을 입증하고; 이러한 항체는, 비제한적 이론에 따라, 경쟁하는 항체와 동일하거나 관련된(예를 들어, 구조적으로 유사하거나 공간적으로 근위인) FXI 및/또는 FXIa 단백질상의 에피토프에 결합할 수 있다. 특정 실시형태에서, 본 개시내용의 항체와 FXI 및/또는 FXIa 상의 동일한 에피토프에 결합하는 항체는 인간 단클론성 항체이다. 이러한 인간 단클론성 항체는 본 명세서에 기재된 바와 같이 제조 및 단리될 수 있다.

[0159] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 항체는, 경쟁 항체가 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1 또는 항체 2)과 동일한 FXI 및/또는 FXIa 에피토프에 결합하고 등몰 농도의 경쟁 항체의 존재하에 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편의 FXI 및/또는 FXIa 결합을 50% 초과(예를 들어, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99%)만큼 저해하는 경우에, 결합에 대해 "경쟁한다". 이는, 예를 들어, 경쟁적 결합 검정에서 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 임의의 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0160] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 상기 경쟁 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편과 동일한 FXI 및/또는 FXIa 에피토프 또는 중첩 FXI 및/또는 FXIa 에피토프에 결합하지 않는 한, 본 개시내용의 FXI 및/또는 FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1 또는 항체 2)과 "경쟁"하지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 경쟁 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 (i) 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편이 이의 표적에 결합하는 것을 입체적으로 차단하는 것(예를 들어, 상기 경쟁 항체가 근처의 비-중첩 FXI 및/또는 FXIa 에피토프에 결합하고 본 개시내용의 항체 또는 항원 결합 단편이 이의 표적에 결합하는 것을 물리적으로 방지하는 경우); 및/또는 (ii) 상이한 비-중첩 FXI 및/또는 FXIa 에피토프에 결합하고 FXI 및/또는 FXIa 단백질에 대한 입체형태적 변화를 유도하여 상기 단백질이 상기 입체형태적 변화 없이 발생하는 방식으로 본 개시내용의 FXI 및/또는 FXIa 항체 또는 항원 결합 단편에 의해 더 이상 결합될 수 없도록 하는 것은 포함하지 않는다.

[0161] **조작 및 변형된 항체**

[0162] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 본 개시내용의 항체는 변형된 항체를 조작하기 위해 출발 물질로서 본 명세서에 제시된 VH 및/또는 VL 서열 중 하나 이상을 갖는 항체를 사용하여 추가로 제조될 수 있으며, 변형된 항체는 출발 항체로부터 변경된 특성을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 본 개시내용의 항체는 변형된 항체를 조작하기 위해 출발 물질로서 본 명세서에 제시된 VH 및/또는 VL 서열 중 하나 이상을 갖는 항체를 사용하여 추가로 제조될 수 있으며, 변형된 항체는 출발 항체로부터 변경된 특성을 가질 수 있다. 항체는 하나 또는 둘 다의 가변 영역(즉, VH 및/또는 VL)내, 예를 들어, 하나 이상의 CDR 영역내 및/또는 하나 이상의 프레임워크 영역내의 하나 이상의 잔기를 변형시킴으로써

조작될 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 항체는, 예를 들어, 항체의 효과기 기능(들)을 변경시키기 위해 불변 영역(들)내의 잔기를 변형시킴으로써 조작될 수 있다.

[0163] 수행될 수 있는 가변 영역 조작의 한 유형은 CDR 그래프팅이다. 항체는 주로 6개의 중쇄 및 경쇄 상보성 결정 영역(CDR)에 위치하는 아미노산 잔기를 통해 표적 항원과 상호작용한다. 이러한 이유로, CDR내의 아미노산 서열은 CDR 외부의 서열보다 개별 항체 사이에서 더 다양하다. CDR 서열이 대부분의 항체-항원 상호작용을 담당하기 때문에, 특이적 자연 발생 항체로부터의 CDR 서열이 상이한 특성을 갖는 상이한 항체로부터의 프레임워크 서열 상에 그래프팅된 것을 포함하는 발현 벡터를 작제함으로써 특이적 자연 발생 항체의 특성을 모방하는 재조합 항체를 발현시키는 것이 가능하다(예를 들어, 문헌[Riechmann, L. *et al.*, 1998 Nature 332:323-327; Jones, P. *et al.*, 1986 Nature 321:522-525; Queen, C. *et al.*, 1989 Proc. Natl. Acad., U.S.A. 86:10029-10033]; Winter의 미국 특허 제5,225,539호 및 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제5,693,762호 및 제6,180,370호(Queen 등) 참조).

[0164] 따라서, 본 개시내용의 또 다른 실시형태는 각각 서열번호 3 및 23으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR1 서열; 서열번호 4 및 24로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 서열; 서열번호 5 및 25로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR3 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 각각 서열번호 13 및 33으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR1 서열; 서열번호 14 및 34로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 CDR2 서열; 및 서열번호 15 및 35로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열로 이루어진 CDR3 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이다. 따라서, 이러한 항체는 단클론성 항체의 VH 및 VL CDR 서열을 함유하지만, 이들 항체와 상이한 프레임워크 서열을 함유할 수 있다.

[0165] 이러한 프레임워크 서열은 생식세포 항체 유전자 서열을 포함하는 공중 DNA 데이터베이스 또는 공개된 참조문헌으로부터 수득될 수 있다. 예를 들어, 인간 중쇄 및 경쇄 가변 영역 유전자에 대한 생식세포 DNA 서열은 "VBase" 인간 생식세포 서열 데이터베이스, 뿐만 아니라 문헌[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; Tomlinson, I. M., *et al.*, 1992 J. Mol. Biol. 227:776-798; 및 Cox, J. P. L. *et al.*, 1994 Eur. J Immunol. 24:827-836]에서 찾아볼 수 있으며; 이들 각각의 내용은 명백하게 본 명세서에 참조에 의해 포함된다.

[0166] 본 개시내용의 항체에 사용하기 위한 프레임워크 서열의 예는 본 개시내용의 선택된 항체에 의해 사용되는 프레임워크 서열, 예를 들어, 본 개시내용의 단클론성 항체에 의해 사용되는 공통 서열 및/또는 프레임워크 서열과 구조적으로 유사한 것이다. VH CDR1, 2 및 3 서열 및 VL CDR1, 2 및 3 서열은 프레임워크 서열이 유래된 생식세포 면역글로불린 유전자에서 발견되는 것과 동일한 서열을 갖는 프레임워크 영역 상에 그래프팅될 수 있거나, CDR 서열은 생식세포 서열과 비교하여 하나 이상의 돌연변이를 함유하는 프레임워크 영역상에 그래프팅될 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에 프레임워크 영역내의 잔기를 돌연변이시켜 항체의 항원 결합 능력을 유지 또는 증진시키는 것이 유익한 것으로 밝혀졌다(예를 들어, 미국 특허 제5,530,101호; 제5,585,089호; 제5,693,762호 및 제6,180,370호(Queen 등) 참조). 본 명세서에 기재된 항체 및 항원 결합 단편을 구축하기 위한 스캐폴드로서 이용될 수 있는 프레임워크는 VH1A, VH1B, VH3, Vk1, V12 및 Vk2를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0167] 따라서, 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위해, 본 개시내용의 또 다른 실시형태는 서열번호 9 및 29로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이러한 서열의 프레임워크 영역에 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 추가로 서열번호 19 및 39로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이러한 서열의 프레임워크 영역에 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 FXIa 결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이다.

[0168] 따라서, 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위해, 본 개시내용의 또 다른 실시형태는 서열번호 9 및 29로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이러한 서열의 프레임워크 영역에 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하고, 추가로 서열번호 19 및 39로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 이러한 서열의 프레임워크 영역에 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 영역을 포함하는 단리된 FXIa 결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 관한 것이다.

[0169] 또 다른 유형의 가변 영역 변형은 VH 및/또는 VL CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 영역 내의 아미노산 잔기의 돌연변이

이고, 이에 의해 관심 항체의 1종 이상의 결합 특성(예를 들어, 친화도)을 개선시키며, 이는 "친화도 성숙"으로 공지되어 있다. 부위-지정 돌연변이유발 또는 PCR-매개 돌연변이유발이 돌연변이(들)를 도입하기 위해 수행될 수 있으며, 항체 결합에 대한 효과 또는 다른 관심 기능적 특성은 본 명세서에 기재되고 실시예 섹션에 제공된 바와 같은 시험관내 또는 생체내 검정에서 평가될 수 있다. 보존적 변형(상기 논의된 바와 같음)이 도입될 수 있다. 돌연변이는 아미노산 치환, 부가 또는 결실일 수 있다. 더욱이, 전형적으로 CDR 영역 내의 1, 2, 3, 4 또는 5개 이하의 잔기가 변경된다.

[0170] 따라서, 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 3 및 23을 갖는 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 3 및 23과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열로 이루어진 VH CDR1 영역; 서열번호 4 및 24로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 4 및 24와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 영역; 서열번호 5 및 25로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 5 및 25와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 영역을 갖는 중쇄 가변 영역; 서열번호 13 및 33으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 13 및 33과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1 영역; 서열번호 14 및 34로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 14 및 34와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 영역; 및 서열번호 15 및 35로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 15 및 35와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3 영역으로 이루어진 단리된 FXIa-결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0171] 따라서, 본 명세서에 기재된 방법에 사용하기 위한 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 6 및 26을 갖는 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 6 및 26과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열로 이루어진 VH CDR1 영역; 서열번호 7 및 27로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 7 및 27과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 영역; 서열번호 8 및 28로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 8 및 28과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 영역을 갖는 중쇄 가변 영역; 서열번호 16 및 36으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 16 및 36과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1 영역; 서열번호 17 및 37로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 또는 KNY의 아미노산 서열 또는 서열번호 17 및 34와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 또는 KNY의 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 영역; 및 서열번호 18 및 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 18 및 38과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3 영역으로 이루어진 단리된 FXIa-결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0172] 따라서, 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 3 및 23을 갖는 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 3 및 23과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열로 이루어진 VH CDR1 영역; 서열번호 4 및 24로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 4 및 24와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 영역; 서열번호 5 및 25로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 5 및 25와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 영역을 갖는 중쇄 가변 영역; 서열번호 13 및 33으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 13 및 33과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1 영역; 서열번호 14 및 34로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 14 및 34와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR2 영역; 및 서열번호 15 및 35로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 15 및 35와 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3 영역으로 이루어진 단리된 FXIa-결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0173] 따라서, 본 명세서에 기재된 제형에 사용하기 위한 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 6 및 26을 갖는 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 6 및 26과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열로 이루어진 VH CDR1 영역; 서열번호 7 및 27로 이루어진 군으로부터

선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 7 및 27과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR2 영역; 서열번호 8 및 28로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 8 및 28과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VH CDR3 영역을 갖는 중쇄 가변 영역; 서열번호 16 및 36으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 16 및 36과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR1 영역; 서열번호 17 및 37로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열을 갖는 또는 KNY의 아미노산 서열 또는 서열번호 17 및 37과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열(또는 KNY의 아미노산 서열)을 갖는 VL CDR2 영역; 및 서열번호 18 및 38로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산 서열 또는 서열번호 18 및 38과 비교하여 1, 2, 3, 4 또는 5개의 아미노산 치환, 결실 또는 부가를 갖는 아미노산 서열을 갖는 VL CDR3 영역으로 이루어진 단리된 FXIa-결합 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 제공한다.

[0174] **연장된 반감기를 갖는 항체**

[0175] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 방법 또는 제형에 사용하기 위한, 연장된 생체내 반감기를 갖는 FXIa 단백질에 특이적으로 결합하는 항체를 제공한다.

[0176] 많은 인자가 단백질의 생체내 반감기에 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 신장 여과, 간에서의 대사, 단백질분해 효소(프로테아제)에 의한 분해 및 면역원성 반응(예를 들어, 항체에 의한 단백질 중화 및 대식세포 및 수지상 세포에 의한 흡수). 다양한 전략을 사용하여 본 개시내용의 항체의 반감기를 연장시킬 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌글리콜(PEG), reCODE PEG, 항체 스캐폴드, 폴리시알산(PSA), 하이드록시에틸 전분HES), 알부민-결합 리간드 및 탄수화물 쉴드에 대한 화학적 연결에 의해; 혈청 단백질, 예컨대, 알부민, IgG, FcRn 및 트랜스페린에 결합하는 단백질에 대한 유전적 융합에 의해; 혈청 단백질, 예컨대, 나노바디, Fab, DARPin, 아비머, 아피바디 및 안티칼린에 결합하는 다른 결합 모이어티에 대한 (유전적 또는 화학적) 커플링에 의해; rPEG, 알부민, 알부민의 도메인, 알부민-결합 단백질 및 Fc에 대한 유전적 융합에 의해; 또는 나노담체, 느린 방출 제형 또는 의료 장치 내로의 혼입에 의해

[0177] 항체의 생체내 혈청 순환을 연장시키기 위해, 불활성 중합체 분자, 예컨대, 고분자량 PEG를, 다작용성 링커를 사용하거나 사용하지 않고, 항체 또는 이의 단편에 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 PEG의 부위-특이적 접합을 통해 또는 리신 잔기에 존재하는 엡실론-아미노기를 통해 부착시킬 수 있다. 항체를 PEG화하기 위해, 전형적으로 항체 또는 이의 단편을, 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜(PEG)기가 항체 또는 항체 단편에 부착되는 조건하에 PEG, 예컨대, PEG의 반응성 에스터 또는 알데하이드 유도체와 반응시킨다. PEG화는 반응성 PEG 분자(또는 유사한 반응성 수용성 중합체)와의 아실화 반응 또는 알킬화 반응에 의해 수행될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 다른 단백질을 유도체화하기 위해 사용되는 임의의 형태의 PEG, 예컨대, 모노 (C1-C10) 알콕시- 또는 아릴옥시-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜-말레이미드를 포괄하는 것으로 의도된다. 특정 실시형태에서, PEG화될 항체는 비-글리코실화 항체이다. 생물학적 활성의 손실을 최소화하는 선형 또는 분지형 중합체 유도체화가 사용될 것이다. 접합의 정도는 항체에 대한 PEG 분자의 적절한 접합을 보장하기 위해 SDSPAGE 및 질량 분광측정법에 의해 면밀히 모니터링될 수 있다. 미반응 PEG는 크기-배제 또는 이온-교환 크로마토그래피에 의해 항체-PEG 접합체로부터 분리될 수 있다. PEG-유도체화된 항체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 방법, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 면역검정을 사용하여 결합 활성뿐만 아니라 생체내 효능에 대해 시험될 수 있다. 단백질을 PEG화하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있고, 본 개시내용의 항체에 적용될 수 있다. 예를 들어, Nishimura 등의 EP 0 154 316 및 Ishikawa 등의 EP 0 401 384를 참조한다.

[0178] 다른 변형된 PEG화 기술은 화학적으로 특정된 측쇄를 tRNA 신테타제 및 tRNA를 포함하는 재구성된 시스템을 통해 생합성 단백질 내로 혼입시키는 화학적으로 직교 지시된 조작 기술의 재구성(ReCODE PEG)을 포함한다. 이러한 기술은 이.콜라이(*E.coli*), 효모 및 포유동물 세포에서 30개 초과의 새로운 아미노산을 생합성 단백질내로 혼입시킬 수 있다. tRNA는 앰버 코돈이 위치한 임의의 부위에 비천연 아미노산을 혼입시켜, 정지 코돈으로부터의 앰버를 화학적으로 특정된 아미노산의 혼입을 신호하는 것으로 전환시킨다.

[0179] 재조합 PEG화 기술(rPEG)이 또한 혈청 반감기 연장에 사용될 수 있다. 이러한 기술은 300 내지 600개 아미노산의 비구조화 단백질 꼬리를 기존의 약제학적 단백질에 유전적으로 융합시키는 것을 수반한다. 이러한 비구조화 단백질 쇄의 겉보기 분자량은 이의 실제 분자량보다 약 15배 더 크기 때문에, 단백질의 혈청 반감기는 크게 증가된다. 화학적 접합 및 재정제가 요구되는 전통적인 PEG화와 대조적으로, 제조 방법은 크게 단순화되고 생성물

은 균질하다.

[0180] 폴리시알화는 활성 수명을 연장시키고 치료 펩타이드 및 단백질의 안정성을 개선시키기 위해 천연 중합체 폴리시알산(PSA)을 사용하는 또 다른 기술이다. PSA는 시알산 중합체(당)이다. 단백질 및 치료 펩타이드 약물 전달을 위해 사용되는 경우에, 폴리시알산은 접합체에 보호 미세환경을 제공한다. 이는 순환 중인 치료 단백질의 활성 수명을 증가시키고, 치료 단백질이 면역계에 의해 인식되는 것을 방지한다. PSA 중합체는 인간 신체에서 자연적으로 발견된다. 이는 특정 박테리아에 의해 채택되어 수백만년에 걸쳐 이의 벽을 이것으로 코팅하도록 진화되었다. 이들 천연 폴리시알릴화 박테리아는 이어서 분자 모방에 의해 신체의 방어 시스템을 이겨낼 수 있었다. 자연의 궁극적인 스텔스 기술인 PSA는 이러한 박테리아로부터 대량으로 미리 결정된 물리적 특징을 갖는 것으로 용이하게 생산될 수 있다. 박테리아 PSA는 인간 신체 내의 PSA와 화학적으로 동일하기 때문에 심지어 단백질에 커플링된 경우에도 완전히 비-면역원성이다.

[0181] 또 다른 기술은 항체에 연결된 하이드록시에틸 전분("HES") 유도체의 사용을 포함한다. HES는 찰옥수수 전분으로부터 유래된 변형된 천연 중합체이고 신체의 효소에 의해 대사될 수 있다. HES 용액은 통상적으로 투여되어 결핍된 혈액량을 대체하고 혈액의 레올로지 특성을 개선시킨다. 항체의 HES화는 분자의 안정성을 증가시킬 뿐만 아니라 신장 클리어런스를 감소시킴으로써 순환 반감기의 연장을 가능하게 하여, 생물학적 활성을 증가시킨다. 상이한 파라미터, 예컨대, HES의 분자량을 변화시킴으로써, 광범위한 HES 항체 접합체가 맞춤화될 수 있다.

[0182] 증가된 생체내 반감기를 갖는 항체는 또한 IgG 불변 도메인 또는 이의 FcRn 결합 단편 (바람직하게는 Fc 또는 힌지 Fc 도메인 단편) 내로 하나 이상의 아미노산 변형(즉, 치환, 삽입 또는 결실)을 도입하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 국제 공보 WO 98/23289; 국제 공보 WO 97/34631; 및 미국 특허 제6,277,375호를 참조한다.

[0183] 추가로, 항체는 항체 또는 항체 단편을 생체내에서 보다 안정하게 만들거나 보다 긴 생체내 반감기를 갖도록 알부민(예를 들어, 인간 혈청 알부민; HSA)에 접합될 수 있다. 상기 기술은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 예를 들어, 국제 공보 WO 93/15199, WO 93/15200 및 WO 01/77137; 및 유럽 특허 EP 413,622를 참조한다. 추가로, 상기 기재된 바와 같은 이중특이적 항체와 관련하여, 항체의 특이성은 항체의 하나의 결합 도메인이 FXIa에 결합하는 한편 항체의 제2 결합 도메인이 혈청 알부민, 바람직하게는 HSA에 결합하도록 설계될 수 있다.

[0184] 반감기를 증가시키는 전략은 나노바디, 피브로넥틴-기반 결합제 및 증가된 생체내 반감기가 요구되는 다른 항체 또는 단백질에 특히 유용하다.

[0185] **항체 접합체**

[0186] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 이종 단백질 또는 폴리펩타이드(또는 이의 단편, 바람직하게는 적어도 10개, 적어도 20개, 적어도 30개, 적어도 40개, 적어도 50개, 적어도 60개, 적어도 70개, 적어도 80개, 적어도 90개 또는 적어도 100개의 아미노산의 폴리펩타이드)에 재조합적으로 융합되거나 또는 화학적으로 접합(공유 및 비-공유 접합 둘 다 포함)되어 융합 단백질을 생성하는, FXIa 단백질에 특이적으로 결합하는, 본 명세서에 기재된 방법 또는 제형에 사용하기 위한 항체 또는 이의 단편을 제공한다. 특히, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 항체의 항원-결합 단편(예를 들어, Fab 단편, Fd 단편, Fv 단편, F(ab)2 단편, VH 도메인, VH CDR, VL 도메인 또는 VL CDR) 및 이종 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 항체 또는 항체 단편에 융합 또는 접합시키는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,336,603호, 제5,622,929호, 제5,359,046호, 제5,349,053호, 제5,447,851호 및 제5,112,946; 유럽 특허 EP 307,434 및 EP 367,166; 국제 공보 WO 96/04388 및 WO 91/06570; 문헌[Ashkenazi *et al.*, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539; Zheng *et al.*, 1995, J. Immunol. 154:5590-5600; 및 Vil *et al.*, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337- 11341]을 참조한다.

[0187] 추가의 융합 단백질은 유전자-셔플링, 모티프-셔플링, 엑손-셔플링 및/또는 코돈-셔플링(집합적으로 "DNA 셔플링"으로 지칭됨)의 기술을 통해 생성될 수 있다. DNA 셔플링은 본 개시내용의 항체 또는 이의 단편의 활성을 변경시키는 데(예를 들어, 항체 또는 이의 단편이 보다 높은 친화도 및 보다 낮은 해리율을 갖도록 하는 데) 사용될 수 있다. 일반 적으로 미국 특허 제5,605,793호, 제5,811,238호, 제5,830,721호, 제5,834,252호 및 제5,837,458; 문헌[Patten *et al.*, 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33; Harayama, 1998, Trends Biotechnol. 16(2):76-82; Hansson, *et al.*, 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76; 및 Lorenzo and Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308- 313](이들 특허 및 간행물 각각은 이들의 전문이 본 명세서에 참조에 의해 포함됨). 항체 또는 이의 단편 또는 암호화된 항체 또는 이의 단편은 재조합 전에 오류-유발 PCR, 무작위 뉴클레오타이드 삽입 또는 다른 방법에 의한 무작위 돌연변이유발에 적용됨으로써 변경될 수 있다. FXIa 단백질에 특이적으로

결합하는 항체 또는 이의 단편을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 1종 이상의 이종 분자의 1종 이상의 성분, 모티프, 절편, 부분, 도메인, 단편 등에 의해 재조합될 수 있다.

[0188] 더욱이, 항체 또는 이의 단편은 마커 서열, 예컨대, 정제를 용이하게 하는 펩타이드에 융합될 수 있다. 특정 실시형태에서, 마커 아미노산 서열은 헥사-히스티딘 펩타이드(아미노산 서열: HHHHHH; 서열번호 48), 예컨대, 특히 pQE 벡터(QIAGEN, Inc., 91311 캘리포니아주 채츠워스 에톤 애비뉴 9259 소재)에 제공된 태그이며, 다수가 상업적으로 입수 가능하다. 문헌[Gentz *et al.*, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824]에 기재된 바와 같이, 예를 들어, 헥사-히스티딘(서열번호 48)은 융합 단백질의 편리한 정제를 제공한다. 정제에 유용한 다른 펩타이드 태그는 인플루엔자 헤마글루티닌 단백질로부터 유래된 에피토프에 상응하는 헤마글루티닌("HA") 태그(Wilson *et al.*, 1984, Cell 37:767) 및 "플래그" 태그를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0189] 다른 실시형태에서, 본 개시내용의 항체 또는 이의 단편은 진단제 또는 검출가능한 작용제에 접합된다. 이러한 항체는 특정한 요법의 효능을 결정하는 것과 같은 임상 시험 절차의 일부로서 질환 또는 장애의 발병, 발생, 진행 및/또는 중증도를 모니터링 또는 예측하는 데 유용할 수 있다. 이러한 진단 및 검출은 항체를 검출가능한 물질, 예컨대, 비제한적으로 다양한 효소, 예컨대, 비제한적으로 양고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제 또는 아세틸콜린에스테라제; 보결분자단, 예컨대, 비제한적으로 스트렙타비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴; 형광 물질, 예컨대, 비제한적으로 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 아이소티오사이아네이트, 로다민, 다이클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린; 발광 물질, 예컨대, 비제한적으로 루미놀; 생물발광 물질, 예컨대, 비제한적으로 루시페라제, 루시페린 및 에쿼린; 방사성 물질, 예컨대, 비제한적으로 아이오딘(131I, 125I, 123I 및 121I), 탄소(14C), 황(35S), 삼중수소(3H), 인듐(115In, 113In, 112In 및 111In), 테크네튬(99Tc), 탈륨(201Ti), 갈륨(68Ga, 67Ga), 팔라듐(103Pd), 몰리브데넘(99Mo), 제논(133Xe), 플루오린(18F), 153Sm, 177Lu, 159Gd, 149Pm, 140La, 175Yb, 166Ho, 90Y, 47Sc, 186Re, 188Re,142 Pr, 105Rh, 97Ru, 68Ge, 57Co, 65Zn, 85Sr, 32P, 153Gd, 169Yb, 51Cr, 54Mn, 75Se, 113Sn 및 117Tin; 및 다양한 양전자 방출 단층촬영 사용 시 양전자 방출 금속 및 비방사성 상자성 금속 이온에 커플링시킴으로써 달성될 수 있다.

[0190] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 치료용 모이어티에 접합된 항체 또는 이의 단편의 용도를 추가로 포괄한다. 항체 또는 이의 단편은 치료용 모이어티, 예컨대, 세포독소, 예를 들어, 세포증식저해형 또는 세포파괴제, 치료제 또는 방사성 금속 이온, 예를 들어, 알파-방출체에 접합될 수 있다. 세포독소 또는 세포독성제는 세포에 유해한 임의의 작용제를 포함한다.

[0191] 추가로, 항체 또는 이의 단편은 주어진 생물학적 반응을 변형시키는 치료용 모이어티 또는 약물 모이어티에 접합될 수 있다. 치료용 모이어티 또는 약물 모이어티는 전형적인 화학적 치료제로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다. 예를 들어, 약물 모이어티는 목적하는 생물학적 활성을 보유하는 단백질, 펩타이드 또는 폴리펩타이드일 수 있다. 이러한 단백질은, 예를 들어, 독소, 예컨대, 아브린, 리신 A, 슈도모나스 외독소, 콜레라 독소 또는 디프테리아 독소; 단백질, 예컨대, 종양 괴사 인자, α-인터페론, β-인터페론, 신경 성장 인자, 혈소판 유래 성장 인자, 조직 플라스미노겐 활성화제, 아폽토시스제, 항혈관신생제; 또는 생물학적 반응 조절제, 예컨대, 예를 들어, 림포카인을 포함할 수 있다.

[0192] 더욱이, 항체는 치료용 모이어티, 예컨대, 방사성 금속 이온, 예컨대, 알파-방출체, 예컨대, 213Bi 또는 131In, 131LU, 131Y, 131Ho, 131Sm을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 방사성금속 이온을 폴리펩타이드에 접합시키는 데 유용한 마크로사이클릭 킬레이트화제에 접합될 수 있다. 특정 실시형태에서, 마크로사이클릭 킬레이트화제는 링커 분자를 통해 항체에 부착될 수 있는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N",N"'-테트라아세트산(DOTA)이다. 이러한 링커 분자는 관련 기술분야에 통상적으로 공지되어 있고, 문헌[Denardo *et al.*, 1998, Clin Cancer Res. 4(10):2483-90; Peterson *et al.*, 1999, Bioconjug. Chem. 10(4):553-7; 및 Zimmerman *et al.*, 1999, Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50](각각 그 전문이 참조에 의해 포함됨)에 기재되어 있다.

[0193] 치료용 모이어티를 항체에 접합시키는 기술은 널리 알려져 있으며, 예를 들어, 문헌[Arnon *et al.*, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld *et al.* (eds.), pp. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom *et al.*, "Antibodies For Drug Delivery", in Controlled Drug Delivery (2nd Ed.), Robinson *et al.* (eds.), pp. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", in Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera *et al.* (eds.), pp. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In

Cancer Therapy", in Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin *et al.* (eds.), pp. 303-16 (Academic Press 1985) 및 Thorpe *et al.*, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58]을 참조한다.

[0194] 항체는 또한 면역검정 또는 표적 항원의 정제에 특히 유용한 고체 지지체에 부착될 수 있다. 이러한 고체 지지체는 유리, 셀룰로스, 폴리아크릴아마이드, 나일론, 폴리스타이렌, 폴리바이닐 클로라이드 또는 폴리프로필렌을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0195] **약제학적 제형**

[0196] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 또한 치료적 유효량의 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)를 함유하는 약제학적 제형을 제공한다. 약제학적 제형은 1종 이상의 부형제를 포함하고, 특정 pH에서 유지된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "부형제"의 비제한적 예는 목적하는 물리적 또는 화학적 특성, 예를 들어, pH, 오스몰농도, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 제공하기 위해 제형에 첨가되는 임의의 비-치료제를 포함한다. 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)를 포함하는 예시적인 약제학적 제형은 국제 출원 공보 WO2021/127525에 제공되어 있다.

[0197] *약물 물질*

[0198] 항체 1은 고친화도 항-인간 인자 XI 단클론성 항체이다. 이는 중국 햄스터 난소 세포주(CHO-C8TD)에서 발현된다. 일부 실시형태에서, 항체 1 약물 물질은 피하 투여를 위해 전부 제형화되고(즉, 추가의 부형제가 첨가되지 않음), 따라서 조성이 항체 1 약물 제품과 동일하다. 일부 실시형태에서, 정맥내 투여를 위해, 항체 1 약물 제품은 적절한 담체 중에 추가로 희석된다. 일부 실시형태에서, 항체 1 약물 제품은 덱스트로스, 예를 들어, 물 중 덱스트로스 5%(D5W)를 포함하는 용액 중에 희석된다.

[0199] *부형제 및 pH*

[0200] 일부 실시형태에서, 항체 1 약물 제품에 함유된 부형제는 약전 등급 부형제이다. 일부 실시형태에서, 항체 1 약물 제품내의 부형제는 히스티딘, 히스티딘염, 당 및 폴리솔베이트를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 1 약물 제품 내의 부형제는 L-히스티딘 및 L-히스티딘 히드로클로라이드 1수화물(히스티딘 완충제), 수크로스 및 폴리솔베이트 20을 포함한다. 부형제는 필요한 안정화, 완충 능력 및 장성을 제공하는 정맥내 및 피하 투여에 대한 이의 적합성을 기준으로 선택될 수 있다. 제형은 단클론성 항체 생성물의 안정성을 최대화하고, 피하 또는 정맥내 투여에 적합한 멸균 용액을 제공할 수 있다. 일부 실시형태에서, 당(예를 들어, 수크로스)은 안정화제로서 작용한다. 일부 실시형태에서, 히스티딘(예를 들어, L-히스티딘, L-히스티딘 HCl 1수화물)은 완충제로서 작용한다. 일부 실시형태에서, 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)는 안정화제로서 작용한다. 일부 실시형태에서, 제형은 주사용수(WFI) 중 최종 부피로 조정된다.

[0201] 본 발명의 약제학적 제형 중 1종 이상의 부형제는 완충제를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "완충제"는 수용액에 첨가되는 경우에 산 또는 알칼리 첨가 시 또는 용매로 희석 시 pH의 변동에 대해 용액을 보호할 수 있는 1종 이상의 성분을 지칭한다. 포스페이트 완충제에 추가로, 글리시네이트, 카보네이트, 시트레이트, 히스티딘 완충제 등이 사용될 수 있으며, 이 경우에, 나트륨, 칼륨 또는 암모늄 이온이 반대이온으로서의 역할을 할 수 있다.

[0202] 특정 실시형태에서, 완충제 또는 완충제 시스템은 pH 5.0 내지 7.4의 범위와 완전히 또는 부분적으로 중첩되는 완충 범위를 갖는 적어도 1종의 완충제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 완충제는 약 5.5 ± 0.5의 pH를 갖는다. 특정 실시형태에서, 완충제는 히스티딘 완충제를 포함한다. 특정 실시형태에서, 히스티딘 완충제는 0.05 내지 10mM, 0.1 내지 10mM, 0.2 내지 10mM, 0.5 내지 10mM, 1 내지 10mM, 5 내지 10mM, 5 내지 100mM, 10 내지 100mM, 15 내지 100mM, 20 내지 100mM, 30 내지 100mM, 40 내지 100mM, 50 내지 100mM, 60 내지 100mM, 70 내지 100mM, 80 내지 100mM, 90 내지 100mM, 5 내지 90mM, 5 내지 80mM, 5 내지 70mM, 5 내지 60mM, 5 내지 50mM, 5 내지 40mM, 5 내지 30mM, 5 내지 20mM, 10 내지 50mM, 10 내지 40mM, 10 내지 30mM, 10 내지 20mM, 5 내지 25mM, 10 내지 25mM, 15 내지 25mM, 20 내지 25mM, 5 내지 20mM, 10 내지 20mM 또는 15 내지 20mM의 농도로 존재한다. 특정 실시형태에서, 히스티딘은 약 0.1mM, 0.2mM, 0.5mM, 1mM, 5mM, 약 10mM, 약 15mM, 약 20mM, 약 25mM 또는 약 50mM의 농도로 존재한다. 특정 실시형태에서, 히스티딘 완충제는 약 20mM의 농도로 존재한다. 특정 실시형태에서, 히스티딘 완충제는 약 0.20mM의 농도로 존재한다. 특정 실시형태에서, 히스티딘 완충제는 약 5.0, 약 5.5, 약 6.0, 약 6.5 또는 약 7.0의 pH를 갖는다. 특별한 실시형태에서, 히스티딘 완충제는 약 5.5의 pH를 갖는다.

[0203] 본 발명의 약제학적 제형은 5.0 내지 6.0의 pH를 가질 수 있다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 5.0 내지 6.0(즉, 5.5 ± 0.5), 5.1 내지 5.9(즉, 5.5 ± 0.4), 5.2 내지 5.8(즉, 5.5 ± 0.3), 5.3 내지 5.7(즉, 5.5 ± 0.2), 5.4 내지 5.6(즉, 5.5 ± 0.1) 또는 5.45 내지 5.55(즉, 5.5 ± 0.05)의 pH를 갖는다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4 또는 약 6.5의 pH를 갖는다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 5.5의 pH를 갖는다. 과학적 반올림의 규칙 하에, 5.45 이상 및 5.55 이하의 pH는 5.5로 반올림된다.

[0204] 특정 실시형태에서, 약제학적 제형의 완충제 시스템은 5.5 ± 0.2의 pH에서 10 내지 30mM의 히스티딘을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형의 완충제 시스템은 5.5±0.2의 pH에서 약 20mM의 히스티딘을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형의 완충제 시스템은 5.5 ± 0.05의 pH에서 10 내지 30mM의 히스티딘을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형의 완충제 시스템은 5.5±0.05의 pH에서 약 20mM의 히스티딘을 포함한다.

[0205] 특정 실시형태에서, 약제학적 제형의 완충제 시스템은 5.5±0.2의 pH에서 0.10 내지 0.30mM의 히스티딘을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형의 완충제 시스템은 5.5±0.2의 pH에서 약 0.20mM의 히스티딘을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형의 완충제 시스템은 5.5±0.05의 pH에서 0.10 내지 0.30mM의 히스티딘을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형의 완충제 시스템은 5.5±0.05의 pH에서 약 0.20mM의 히스티딘을 포함한다.

[0206] 본 발명의 약제학적 제형 중 1종 이상의 부형제는 당 또는 당 알코올을 추가로 포함한다. 당 및 당 알코올은 약제학적 제형에서 열 안정화제로서 유용하다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 당, 예를 들어, 단당류(글루코스, 자일로스 또는 에리트리톨), 이당류(예를 들어, 수크로스, 트레할로스, 말토스 또는 갈락토스) 또는 올리고당류(예를 들어, 스타키오스)를 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 약제학적 제형은 수크로스를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 조성물은 당 알코올, 예를 들어, 단당류로부터 유래된 당 알코올(예를 들어, 만니톨, 소르비톨 또는 자일리톨), 이당류로부터 유래된 당 알코올(예를 들어, 락티톨 또는 말티톨) 또는 올리고당류로부터 유래된 당 알코올을 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 약제학적 제형은 수크로스를 포함한다.

[0207] 제형내에 함유된 당 또는 당 알코올의 양은 제형이 사용되는 특정 상황 및 의도된 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 50 내지 300mM, 50 내지 250mM, 100 내지 300mM, 100 내지 250mM, 150 내지 300mM, 150 내지 250mM, 200 내지 300mM, 200 내지 250mM 또는 250 내지 300mM의 당 또는 당 알코올을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 50mM, 약 75mM, 약 100mM, 약 125mM, 약 150mM, 약 200 mM, 약 220mM, 약 250mM 또는 약 300mM의 당 또는 당 알코올을 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 220mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스)을 포함한다.

[0208] 제형 내에 함유된 당 또는 당 알코올의 양은 제형이 사용되는 특정 상황 및 의도된 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 0.50 내지 3.00mM, 0.50 내지 2.50mM, 1.00 내지 3.00mM, 1.00 내지 2.50 mM, 1.50 내지 3.00mM, 1.50 내지 2.50mM, 2.00 내지 3.00mM, 2.00 내지 2.50mM 또는 2.50 내지 3.00mM의 당 또는 당 알코올을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 0.50mM, 약 0.75mM, 약 1.00mM, 약 1.25 mM, 약 1.50mM, 약 2.00mM, 약 2.20mM, 약 2.50mM 또는 약 3.00mM의 당 또는 당 알코올을 포함한다. 구체적인 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 2.20mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스)을 포함한다.

[0209] 본 명세서에 개시된 약제학적 제형 중 1종 이상의 부형제는 계면활성제를 추가로 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "계면활성제"는 소수성 부분(예를 들어, 알킬쇄) 및 친수성 부분(예를 들어, 카복실 및 카복실레이트기) 둘 다를 함유하는 표면 활성 분자를 지칭한다. 계면활성제는 치료용 단백질의 응집을 감소시키기 위한 약제학적 제형에 유용하다. 약제학적 제형에 사용하기에 적합한 계면활성제는 일반적으로 비이온성 계면활성제이고, 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20 또는 80); 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 188); 솔비탄 에스터 및 유도체; 트리톤; 소듐 라우렐 설페이트; 소듐 옥틸 글리코시드; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-설포베타딘; 라우릴-, 미리스틸-, 리놀레일- 또는 스테아릴-사르코신; 리놀레일-, 미리스틸- 또는 세틸-베타인; 라우르아미도프로필-코카미도프로필-, 리놀레아미도프로필-, 미리스트아미도프로필-, 팔미도프로필- 또는 아이소스테아르아미도프로필베타인(예를 들어, 라우로아미도프로필); 미리스트아미도프로필-, 팔미도프로필- 또는 아이소스테아르아미도프로필-다이메틸아민; 소듐 메틸 코코일- 또는 다이소듐 메틸 올레일-타우레이트; 및 MONAQUAT™ 시리즈(Mona Industries, Inc., 뉴저지주 패터슨 소재), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필 글리콜 및 에틸렌 및 프로필렌 글리콜의 공중합체(예를 들어, Pluronics, PF68 등)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 계면활성제는 폴리솔베이트이다. 특정 실시형태에서, 계면활성제는 폴리솔베이

트 20이다.

[0210] 본 발명의 약제학적 제형 내에 함유된 비이온성 계면활성제의 양은 제형의 목적하는 특정 특성, 뿐만 아니라 제형이 사용되도록 의도되는 특정한 상황 및 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 0.02% 내지 0.06%, 0.03% 내지 0.05% 또는 0.035% 내지 0.045%의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 0.005%, 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.03%, 약 0.04%, 약 0.05%, 약 0.06%, 약 0.07%, 약 0.08%, 약 0.09% 또는 약 0.1%의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다.

[0211] 본 발명의 약제학적 제형 내에 함유된 비이온성 계면활성제의 양은 제형의 목적하는 특정 특성, 뿐만 아니라 제형이 사용되도록 의도되는 특정한 상황 및 목적에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 0.0002% 내지 0.0006%, 0.0003% 내지 0.0005% 또는 0.00035% 내지 0.00045%의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 0.00005%, 약 0.0001%, 약 0.0002%, 약 0.0003%, 약 0.0004%, 약 0.0005%, 약 0.0006%, 약 0.0007%, 약 0.0008%, 약 0.0009% 또는 약 0.001%의 비이온성 계면활성제(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다.

[0212] 특정 실시형태에서, 약물 제품은 투여 경로, 예를 들어, 정맥내 투여에 적합한 수성 담체 중에 희석된다. 예시적인 담체는 멸균 주사용수(SWFI), 주사용 정균수(BWFI), pH 완충 용액(예를 들어, 포스페이트-완충 염수), 멸균 염수 용액, 링거액 또는 덱스트로스 용액을 포함한다. 일 실시형태에서, 약제학적 제형이 정맥내 투여를 위해 제조되는 경우에, 약제학적 제형은 5% 덱스트로스 용액(D5W) 중에 희석될 수 있다.

[0213] *예시적인 제형*

[0214] 특정 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 제형은 pH 5.5 내지 6.5에서 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 히스티딘 완충제, 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 폴리솔베이트 (예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다.

[0215] 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.0 내지 6.0에서 100 내지 200mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 10 내지 30mM의 히스티딘 완충제, 200 내지 300mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 0.02% 내지 0.06%의 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.0 내지 6.0에서 100 내지 200mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 20mM의 히스티딘 완충제, 약 220mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 약 0.04%의 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.2 내지 5.8에서 100 내지 200mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체, 약 20mM의 히스티딘 완충제, 약 220mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 약 0.04%의 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.45 내지 5.55에서 100 내지 200mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 20mM의 히스티딘 완충제, 약 220mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 약 0.04%의 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다.

[0216] 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.0 내지 6.0에서 1.00 내지 2.00mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 0.10 내지 0.30mM의 히스티딘 완충제, 2.00 내지 3.00mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 0.0002% 내지 0.0006%의 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.0 내지 6.0에서 1.00 내지 2.00mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 0.20mM의 히스티딘 완충제, 약 2.20mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 약 0.0004%의 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.2 내지 5.8에서 1.00 내지 2.00mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 0.20mM의 히스티딘 완충제, 약

2.20mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 약 0.0004%의 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.45 내지 5.55에서 1.00 내지 2.00mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 0.20mM의 히스티딘 완충제, 약 2.20mM의 당 또는 당 알코올(예를 들어, 수크로스) 및 약 0.0004%의 폴리솔베이트(예를 들어, 폴리솔베이트 20)를 포함한다.

[0217] 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.0 내지 6.0에서 100 내지 200mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 10 내지 30mM의 히스티딘 완충제, 200 내지 300mM의 수크로스 및 0.02% 내지 0.06%의 폴리솔베이트 20)을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.0 내지 6.0에서 100 내지 200mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체, 약 20mM의 히스티딘 완충제, 약 220mM의 수크로스 및 약 0.04%의 폴리솔베이트 20을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.3 내지 5.7에서 100 내지 200mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 20mM의 히스티딘 완충제, 약 220mM의 수크로스 및 약 0.04%의 폴리솔베이트 20을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.45 내지 5.55에서 100 내지 200mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 20mM의 히스티딘 완충제, 약 220mM의 수크로스 및 약 0.04%의 폴리솔베이트 20을 포함한다.

[0218] 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.0 내지 6.0에서 1.00 내지 2.00mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 0.10 내지 0.30 mM의 히스티딘 완충제, 2.00 내지 3.00mM의 수크로스 및 0.0002% 내지 0.0006%의 폴리솔베이트 20)을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.0 내지 6.0에서 1.00 내지 2.00mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 0.20 mM의 히스티딘 완충제, 약 2.20mM의 수크로스 및 약 0.0004%의 폴리솔베이트 20을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.3 내지 5.7에서 1.00 내지 2.00mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체, 20mM의 히스티딘 완충제, 약 2.20mM의 수크로스 및 약 0.0004%의 폴리솔베이트 20을 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 pH 5.45 내지 5.55에서 1.00 내지 2.00mg/mL의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는 항체), 약 0.20 mM의 히스티딘 완충제, 약 2.20mM의 수크로스 및 약 0.0004%의 폴리솔베이트 20을 포함한다.

[0219] 실시형태에서, 본 개시내용은 바이알에 함유된 FXI 및/또는 FXIa 단백질에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 약제학적 제형을 제공하되, 제형은 치료적 유효량의 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 완전한 회수를 위한 과충전 부피를 포함한다. 특정 실시형태에서, 바이알은 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 약 150mg; 약 20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 220mM의 농도의 수크로스; 및 약 0.04%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20을 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 약제학적 제형을 함유한다.

[0220] 실시형태에서, 본 개시내용은 서열번호 9 또는 29의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 가변 도메인(VH) 및 서열번호 19 또는 39의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 가변 도메인(VL)을 갖는, FXI 및/또는 FXIa 단백질(예를 들어, 인간, 토끼, 시노몰거스 원숭이 및 개코원숭이 FXI 및/또는 FXIa)에 결합하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 약 1.5mg; 약 0.20mM의 농도의 히스티딘 완충제; 약 2.20mM의 농도의 수크로스; 약 0.0004%(v/v)의 농도의 폴리솔베이트-20 및 희석제(예를 들어, 물 중 덱스트로스 5%(D5W))를 포함하며; pH가 약 pH 5.5인 정맥내 전달 약제학적 제형을 제공한다.

[0221] *인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체의 안정성*

[0222] 본 발명의 약제학적 제형은 높은 수준의 안정성을 나타낸다. 약제학적 제형은 제형 내의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체가 규정된 조건 하에 저장된 후 허용되는 정도의 물리적 특성, 화학 구조 및/또는 생물학적 기능을 보

유하는 경우에 안정하다.

[0223] 약제학적 제형 중 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체의 안정성을 결정하는 예시적인 방법은 본 개시내용의 실시예 1에 기재되어 있다. 추가적으로, 단백질의 안정성은 특정 시험관내 검정, 예컨대, WO 2016/207858에 기재된 aPTT 및 FXI 활성 검정에서 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체의 이의 표적에 대한 결합 친화도 또는 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체의 생물학적 활성을 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0224] 약제학적 제형은 액체 제형으로서 제조 및 저장될 수 있다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 2 내지 8℃, 예를 들어, 4℃에서의 저장을 위한 액체 제형이다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 4℃에서의 저장을 위한 액체 제형이고, 광으로부터 보호된다.

[0225] 안정성 연구는 주사용 용액을 위한 항체 1 150mg/mL 농축물이 이의 부형제 및 주요 포장 재료와 상용성인 것을 발견하였다. 주사용 항체 1 150mg/mL 농축물은 담체 완충제, 예를 들어, 5% 덱스트로스(D5W) 중에의 희석 없이 또는 희석하에, 일회용 시린지를 사용한 피하 투여에 적합하다. 상업적으로 입수가능한 일회용 시린지를 사용한 주사를 위한 농축물은 0.5mg/대상체 내지 600mg/대상체의 용량 범위에 대해 입증되었다. 항체 1과 상용성인 것으로 밝혀진 물질은 폴리프로필렌 또는 폴리카보네이트로 구성된 주사 시린지 및 스테인리스강으로 구성된 주사용 바늘을 포함한다. 주사용 용액에 대한 항체 1 농축물의 상용성은 0.5mg/mL 내지 150mg/mL의 항체 1 농도에 대해 1mL 시린지로 입증되었다. 주사용 용액에 대한 항체 1 농축물의 상용성은 150mg/mL의 항체 1 농도에 대해 대략 2mL까지 충전된 3mL 시린지로 입증되었으며, 이는 주사당 1mL 시린지에 대해 0.5mg 내지 150mg까지의 용량 범위 및 3mL 시린지(대략 2mL로 충전됨)에 대해 약 300mg의 용량을 전부 포괄한다.

[0226] *투여 형태*

[0227] 약제학적 사용 전에, 약제학적 제형은 투여 경로에 적합한 경우 수성 담체 중에 희석될 수 있다. 정맥내 투여를 위해, 적합한 담체는 멸균 주사용수 (SWFI), 주사용 정균수(BWFI), pH 완충 용액(예를 들어, 포스페이트-완충 염수), 멸균 염수 용액, 링거액 또는 덱스트로스 용액을 포함한다. 예를 들어, 약제학적 제형이 정맥내 투여를 위해 제조되는 경우에, 약제학적 제형은 5% 덱스트로스 용액(D5W)을 포함한다. 특정 실시형태에서, 희석된 약제학적 제형은 등장성이고, 정맥내 주입, 예를 들어, D5W에 의한 투여에 적합하다. 특정 실시형태에서, 제형은 약 50mL의 D5W, 100mL의 D5W, 150mL의 D5W, 200mL의 D5W, 250mL의 D5W, 300mL의 D5W, 350mL의 D5W, 400mL의 D5W, 450mL의 D5W, 500mL의 D5W 또는 1 L의 D5W에 희석된다.

[0228] 약제학적 제형은 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 저장에 적합한 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 100 내지 200mg/mL, 100 내지 190mg/mL, 100 내지 180mg/mL, 100 내지 170mg/mL, 100 내지 160mg/mL, 110 내지 150mg/mL, 120 내지 150mg/mL, 130 내지 150mg/mL, 140 내지 150mg/mL, 140 내지 160mg/mL, 140 내지 170mg/mL, 140 내지 180mg/mL, 140 내지 190mg/mL, 150 내지 190mg/mL, 150 내지 180mg/mL, 150 내지 170mg/mL 또는 150 내지 160mg/mL 농도의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 10mg/mL, 약 15mg/mL, 약 25mg/mL, 약 50mg/mL, 약 75mg/mL, 약 100mg/mL, 약 120mg/mL, 약 125mg/mL, 약 130mg/mL, 약 135mg/mL, 약 140mg/mL, 약 145mg/mL, 약 150mg/mL, 약 155mg/mL, 약 160mg/mL, 약 165mg/mL, 약 170mg/mL, 약 175mg/mL, 약 180mg/mL, 약 185mg/mL, 약 190mg/mL, 약 195mg/mL 또는 약 200mg/mL 농도의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 포함한다.

[0229] 약제학적 제형은 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 저장에 적합한 농도로 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 1.00 내지 2.00mg/mL, 1.00 내지 1.90mg/mL, 1.00 내지 1.80mg/mL, 1.00 내지 1.70mg/mL, 1.00 내지 1.60mg/mL, 1.10 내지 1.50mg/mL, 1.20 내지 1.50mg/mL, 1.30 내지 1.50mg/mL, 1.40 내지 1.50mg/mL, 1.40 내지 1.60mg/mL, 1.40 내지 1.70mg/mL, 1.40 내지 1.80mg/mL, 1.40 내지 1.90mg/mL, 1.50 내지 1.90mg/mL, 1.50 내지 1.80mg/mL, 1.50 내지 1.70mg/mL 또는 1.50 내지 1.60mg/mL 농도의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 약 0.10mg/mL, 약 0.15mg/mL, 약 0.25mg/mL, 약 0.50mg/mL, 약 0.75mg/mL, 약 1.00mg/mL, 약 1.20mg/mL, 약 1.25mg/mL, 약 1.30mg/mL, 약 1.35mg/mL, 약 1.40mg/mL, 약 1.45mg/mL, 약 1.50mg/mL, 약 1.55mg/mL, 약 1.60mg/mL, 약 1.65mg/mL, 약 1.70mg/mL, 약 1.75mg/mL, 약 1.80mg/mL, 약 1.85mg/mL, 약 1.90mg/mL, 약 1.95mg/mL 또는 약 2.00mg/mL 농도의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 포함한다.

[0230] 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 바이알(예를 들어, 바이알, 백, 펜 또는 시린지)에 포장된다. 특정 실시형태에서, 바이알은 의도된 용량의 완전한 제거를 가능하게 하는 과충전량을 포함한다. 특정 실시형태에서, 바이알은 5 내지 35%, 10 내지 30%, 15 내지 25% 또는 10 내지 20%의 과충전량을 포함한다. 특정한 실시형태에서,

바이알은 약 20%의 과충전량을 포함한다.

[0231] 특정 실시형태에서, 제형은 액체 제형일 수 있다. 특정 실시형태에서, 용기내의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체의 양은 단일 용량으로서 투여하기에 적합하다. 특정 실시형태에서, 용기 내의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체의 양은 다중 용량으로의 투여에 적합하다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 0.1 내지 200mg의 양으로 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 1 내지 200mg, 10 내지 200mg, 20 내지 200mg, 50 내지 200mg, 100 내지 200mg, 200 내지 200mg, 500 내지 2000mg, 1000 내지 2000mg, 0.1 내지 1000mg, 1 내지 1000mg, 10 내지 1000mg, 20 내지 1000mg, 50 내지 1000mg, 100 내지 1000mg, 200 내지 1000mg, 500 내지 1000mg, 0.1 내지 500mg, 1 내지 500mg, 10 내지 500mg, 20 내지 500mg, 50 내지 500mg, 100 내지 500mg, 200 내지 500mg, 0.1 내지 200mg, 1 내지 200 mg, 10 내지 200mg, 20 내지 200mg, 50 내지 200mg, 100 내지 200mg, 0.1 내지 100mg, 1 내지 100mg, 10 내지 100mg, 20 내지 100mg, 50 내지 100mg, 0.1 내지 50mg, 1 내지 50mg, 10 내지 50mg, 20 내지 50 mg, 0.1 내지 20mg, 1 내지 20mg, 10 내지 20mg, 0.1 내지 10mg, 1 내지 10mg 또는 0.1 내지 1mg의 양으로 포함한다. 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 약 0.1mg, 약 0.5mg, 약 1mg, 약 1.5mg, 약 2mg, 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 20mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 70mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 150mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 300mg, 약 400mg, 약 450mg, 약 500mg, 약 600mg, 약 700mg, 약 800mg, 약 900mg, 약 1000mg, 약 1500mg 또는 약 2000mg의 치료적 유효량으로 포함한다.

[0232] **투여 요법 및 치료 용도**

[0233] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 혈전색전성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)를 1개월 1회 투여하는 것을 포함하는, 혈전색전성 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0234] 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에게 초기 치료 주기 후에 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 1회 이상의 매월 치료 주기로, 예를 들어, 3개월의 기간 동안 투여하는 것을 추가로 포함하며, 여기서 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 제1일, 제31일 및 제61일에 투여된다. 대상체가 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체의 투여를 1개월 1회 제공받는 후속 치료 주기는 대상체에서 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체의 특정 수준을 유지하도록 설계된다. 특정 실시형태에서, 대상체는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15회의 후속 치료 주기를 제공받는다. 일부 실시형태에서, 대상체는 생애 동안 치료를 계속 제공받는다.

[0235] 일부 실시형태에서, 방법은 항-FXI/FXIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항체 1)의 제1 용량을 투여하며, 여기서 제1 용량은 정맥내로 투여되고, 항-FXI/FXIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항체 1)의 제2 용량을 투여하며, 여기서 제2 용량은 피하로 투여되는 것을 포함하는, 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 질환 또는 장애, 예를 들어, 혈전색전성 질환을 치료하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제3 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제4 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제5 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제6 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제7 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제8 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제9 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제10 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 방법은 제11 용량을 피하로 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시형태에서, 방법은 제1 용량을 정맥내로 및 5회의 후속 용량을 피하로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, 치료 지속기간은 약 6개월이다. 특정 실시형태에서, 방법은 제1 용량을 정맥내로 및 11회의 후속 용량을 피하로 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, 치료 지속기간은 약 1년이다. 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에서 질환 또는 장애가 해소될 때까지 또는 대상체의 일생 동안 제1 용량을 정맥내로 투여하고, 후속적으로 매월 피하 용량을 투여하는 것을 포함한다.

[0236] 일부 실시형태에서, 혈전색전성 장애를 앓거나 이의 발생 위험이 있고 수술 절차를 받고 있는 대상체는 수술 절차와 동일한 날에 정맥내 약물 전달 제형을 투여받는다. 일부 실시형태에서, 정맥내 약물 전달 제형은 수술 2 내지 10시간 후에 투여된다. 일부 실시형태에서, 정맥내 약물 전달 제형은 수술 4 내지 8시간 후에 투여된다. 일부 실시형태에서, 정맥내 약물 전달 제형은 수술 약 1시간, 약 2시간, 약 3시간, 약 4시간, 약 5시간, 약 6시간, 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간 또는 약 10시간 후에 투여된다.

[0237] 특정 실시형태에서, 초기 및 후속 치료 주기에서의 1회 이상의 용량은 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.9mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약

1.1mg/kg, 약 1.2mg/kg, 약 1.3mg/kg, 약 1.4mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.6mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8mg/kg, 약 1.9mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 2.1mg/kg, 약 2.2mg/kg, 약 2.3mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 2.6mg/kg, 약 2.7mg/kg, 약 2.8mg/kg, 약 2.9mg/kg, 약 3.0mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2mg/kg, 약 3.3mg/kg, 약 3.4mg/kg, 약 3.5mg/kg, 약 3.6mg/kg, 약 3.7mg/kg, 약 3.8 mg/kg, 약 3.9mg/kg, 약 4.0mg/kg, 약 4.1mg/kg, 약 4.2mg/kg, 약 4.3mg/kg, 약 4.4mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 4.6mg/kg, 약 4.7mg/kg, 약 4.8mg/kg, 약 4.9mg/kg 또는 약 5.0mg/kg의 용량으로 피하로 투여되는 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체를 포함한다.

[0238] 특정 실시형태에서, 초기 및 후속 치료 주기에서의 1회 이상의 용량은 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 185mg, 약 190mg, 약 195mg 또는 약 200mg의 용량으로 피하로 투여되는 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 약 90mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 약 120mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 약 150mg의 용량으로 피하로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 약 180mg의 용량으로 피하로 투여된다. 임의의 상기 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 매월 피하로 투여된다.

[0239] 일부 실시형태에서, 피하 투여 후 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)에 대한 치료적 유효 용량 범위는 약 75mg 내지 약 165mg, 약 80mg 내지 약 160mg, 약 85mg 내지 약 155mg 또는 약 90mg 내지 약 160mg이다. 특정 실시형태에서, 피하 투여 후 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)에 대한 치료적 유효 용량 범위는 약 90mg 내지 약 160mg이다.

[0240] 특정 실시형태에서, 초기 및 후속 치료 주기에서의 1회 이상의 용량은 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.9mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1mg/kg, 약 1.2mg/kg, 약 1.3mg/kg, 약 1.4mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.6mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8mg/kg, 약 1.9mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 2.1mg/kg, 약 2.2mg/kg, 약 2.3mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 2.6mg/kg, 약 2.7mg/kg, 약 2.8mg/kg, 약 2.9mg/kg, 약 3.0mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2mg/kg, 약 3.3mg/kg, 약 3.4mg/kg, 약 3.5mg/kg, 약 3.6mg/kg, 약 3.7mg/kg, 약 3.8 mg/kg, 약 3.9mg/kg, 약 4.0mg/kg, 약 4.1mg/kg, 약 4.2mg/kg, 약 4.3mg/kg, 약 4.4mg/kg, 약 4.5 mg/kg, 약 4.6mg/kg, 약 4.7mg/kg, 약 4.8mg/kg, 약 4.9mg/kg 또는 약 5.0mg/kg의 용량으로 정맥내로 투여되는 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)를 포함한다.

[0241] 특정 실시형태에서, 초기 및 후속 치료 주기에서 1회 이상의 용량은 약 5mg, 약 10mg, 약 15mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 35mg, 약 40mg, 약 45mg, 약 50mg, 약 55mg, 약 60mg, 약 65mg, 약 70mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 85mg, 약 90mg, 약 100mg, 약 110mg, 약 120mg, 약 130mg, 약 140mg, 약 150mg, 약 160mg, 약 170mg, 약 180mg, 약 185mg, 약 190mg, 약 195mg, 약 200mg, 약 250mg, 약 500mg, 약 750mg, 약 1000mg, 약 1250mg, 약 1500mg 또는 약 2000mg의 용량으로 정맥내로 투여되는 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 약 30 mg의 용량으로 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 약 60mg의 용량으로 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 약 75mg의 용량으로 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 약 150mg의 용량으로 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 단일 용량으로 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)는 약 150mg의 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, FXI/FXIa 항 체(예를 들어, 항체 1)는 약 1000mg의 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)는 약 1500mg의 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)는 약 2000mg의 단일 용량으로 투여된다.

[0242] 일부 실시형태에서, FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)의 제1 용량은 1회 용량으로 투여되고, FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)의 제2 용량은 제2 용량으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 제1 및 제2 용량은 동일하다(예를 들어, 150mg). 특정 실시형태에서, 제1 용량은 제2 용량보다 더 높다(예를 들어, 제1 용량은 약 1000 mg이고, 제2 용량은 150mg임). 특정 실시형태에서, 방법은 후속 용량을 제2 용량과 동일한 투여량으로 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0243] 특정 실시형태에서, FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)의 단일 용량을 투여하는 것은 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)을 400시간 이상, 예를 들어, 400시간 이상, 500시간 이상 또는 600시간 이상만큼 연장시킨다. 특

정 실시형태에서, FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)의 단일 용량을 투여하는 것은 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)을 약 600시간만큼 연장시킨다.

[0244] 의사는 약제학적 조성물에 사용되는 본 개시내용의 항체(예를 들어, 항체 1)의 용량을 목적하는 치료 효과를 달성하는 데 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 시작하고, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점차 증가시킬 수 있다. 일반적으로, 본 명세서에 기재된 혈전색전성 장애의 치료를 위한 본 개시내용의 조성물의 유효 용량은 투여 수단, 표적 부위, 환자의 생리학적 상태, 투여되는 다른 의약 및 치료가 예방적인지 또는 치료적인지의 여부를 포함한 많은 상이한 인자에 따라 달라진다. 치료 투여량은 안전성 및 효능을 최적화하기 위해 적정될 수 있다. 항체를 사용한 전신 투여의 경우, 투여량은 약 0.01 내지 15mg/kg 숙주 체중의 범위이다. 항체를 사용한 투여(예를 들어, 피하 또는 정맥내 투여)의 경우, 투여량은 0.1mg 내지 5mg 또는 1mg 내지 600mg의 범위일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)는 약 0.1mg/kg, 약 0.2mg/kg, 약 0.3mg/kg, 약 0.4mg/kg, 약 0.5mg/kg, 약 0.6mg/kg, 약 0.7mg/kg, 약 0.8mg/kg, 약 0.9mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 1.1mg/kg, 약 1.2mg/kg, 약 1.3mg/kg, 약 1.4mg/kg, 약 1.5mg/kg, 약 1.6mg/kg, 약 1.7mg/kg, 약 1.8mg/kg, 약 1.9mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 2.1mg/kg, 약 2.2mg/kg, 약 2.3mg/kg, 약 2.4mg/kg, 약 2.5mg/kg, 약 2.6mg/kg, 약 2.7mg/kg, 약 2.8mg/kg, 약 2.9mg/kg, 약 3.0mg/kg, 약 3.1mg/kg, 약 3.2mg/kg, 약 3.3mg/kg, 약 3.4mg/kg, 약 3.5mg/kg, 약 3.6mg/kg, 약 3.7mg/kg, 약 3.8mg/kg, 약 3.9mg/kg, 약 4.0mg/kg, 약 4.1mg/kg, 약 4.2mg/kg, 약 4.3mg/kg, 약 4.4mg/kg, 약 4.5mg/kg, 약 4.6mg/kg, 약 4.7mg/kg, 약 4.8mg/kg, 약 4.9mg/kg 또는 약 5.0mg/kg의 용량으로 투여될 수 있다.

[0245] 특정 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 정맥내로 투여된다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 정맥내 주입에 의해, 예를 들어, 사전충전된 백, 사전충전된 펜 또는 사전충전된 시린지를 사용하여 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 약제학적 제형 중 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 투여 전에 희석된다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 약제학적 제형은 물 중 덱스트로스 5%(D5W)로 희석되고, 백으로부터 정맥내로 투여된다. 정맥내 주입은 약 1시간(예를 들어, 50 내지 80분) 동안일 수 있다. 특정 실 시양태에서, 백은 튜브 및/또는 바늘을 포함하는 채널에 연결된다

[0246] 특정 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 비경구로 투여된다. 특정 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 1회 이상의 용량으로 비경구로 투여된다.

[0247] 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체 또는 약제학적 제형으로 치료될 수 있는 혈전색전성 장애의 유형은 하기를 포함하지만 이들로 제한되지 않으며, 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "혈전색전성 장애" 또는 유사한 용어는 또한 본 개시내용의 항-FXI 및/또는 FXIa 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 사용하여 예방 또는 치료할 수 있는 하기 중 임의의 수의 장애를 지칭할 수 있다: 의심되거나 확인된 심장 부정맥, 예컨대, 발작성, 지속성 또는 영속성 심방 세동 또는 심방 조동을 갖는 대상체에서의 혈전색전증; 심방 세동에서의 뇌졸중 예방(SPAF), 이의 하위집단은 경피 관상동맥 개입(PCI)을 받고 있는 AF 환자임; 출혈 위험이 높은 환자에서의 급성 정맥 혈전색전성 사건(VTE) 치료 및 연장된 2차 VTE 예방; 일과성 허혈 발작(TIA) 또는 비-장애초래 뇌졸중 후 2차 예방에 있어서 및 동성 리듬을 갖는 심부전에서의 혈전색전성 사건의 예방에 있어서의 뇌 및 심혈관 사건; 소아 대상체에서의 정맥 혈전색전증(소아 VTE); 좌심방에서의 혈병 형성 및 심장 부정맥에 대한 심장율동 전환을 받고 있는 대상체에서의 혈전색전증; 심장 부정맥에 대한 절제 수술 전, 그 동안 및 그 후 혈전증; 정맥 혈전증, 이는 전적으로는 아니지만 하위 구성원 또는 상위 구성원에서의 심부 또는 표재 정맥 혈전증, 복부 및 흉부 정맥에서의 혈전증, 부비동 혈전증 및 경정맥의 혈전증의 치료 및 2차 예방을 포함함; 카테터, 박동조율기 와이어, 합성 동맥 이식편; 동정맥(AV) 션트; 기계적 또는 생물학적 심장 판막 또는 좌심실 보조 장치와 같은 정맥 또는 동맥 내의 임의의 인공 표면 상의 혈전증; 정맥 혈전증을 갖거나 갖지 않는 환자에서의 폐 색전증; 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH); 파열된 아테롬성동맥경화판상의 동맥 혈전증, 동맥내 인공삽입물 또는 카테터상의 혈전증 및 외관상 정상인 동맥에서의 혈전증, 이는 급성 관상동맥 증후군, ST 상승 심근경색, 비 ST 상승 심근경색, 불안정형 협심증, 스텐트 혈전증, 동맥계내 임의의 인공 표면의 혈전증 및 폐고혈압을 갖거나 갖지 않는 대상체에서의 폐 동맥의 혈전증을 포함하지만 이들로 제한되지 않음; 경피 관상동맥 개입(PCI)을 받고 있는 환자에서의 혈전증 및 혈전색전증; 심장색전성 및 잠재성 뇌졸중; 비-중추 신경계 전신 색전증(비-CNS 전신 색전증); 출혈성 뇌졸중; 침습성 및 비-침습성 암 악성종양(예를 들어, 위장암 및 비뇨생식기암)을 갖는 환자에서의 혈전증; 유치 카테터상의 혈전증; 중증 질병 환자에서의 혈전증 및 혈전색전증; 심장 혈전증 및 혈전색전증, 이는 전적으로는 아니지만 심근경색 후 심장 혈전증, 심장 동맥류, 심근 섬유증, 심장 비대 및 기능부전, 심근염 및 심장 내의 인공 표면과 같은 상태와 관련된 심장 혈전증을 포함함; 심방 세동의 존재 또는 부재하에 심장 판막 질환을 갖는 환자에서의 혈전색전증; 판막 기계적 또는 생물학적 인공삽입물상의 혈전색전증;

단순 또는 복합 심장 기형의 심장 복구 후 천연 또는 인공 심장 패치, 동맥 또는 정맥 도관 튜브를 가진 환자에서의 혈전색전증; 슬관절 치환 수술, 고관절 치환 수술 및 정형외과 수술, 흉부 또는 복부 수술 후 정맥 혈전증 및 혈전색전증; 두개내 및 척수 개입을 포함한 신경수술 후 동맥 또는 정맥 혈전증; 선천성 또는 후천성 혈전성향증, 예컨대, 전적으로는 아니지만 인자 V 라이덴, 프로트롬빈 돌연변이, 항트롬빈 III, 단백질 C 및 단백질 S 결핍, 인자 XIII 돌연변이, 가족성 이상피브리노겐혈증, 선천성 플라스미노겐 결핍, 증가된 수준의 인자 XI, 겸상 적혈구 질환, 항인지질 증후군, 자가면역 질환, 만성 장 질환, 신증후군, 용혈성 요독증, 골수증식성 질환, 파종성 혈관내 응고, 발작성 야간 혈색소뇨 및 헤파린 유발된 혈소판감소증; 만성 신장 질환에서의 혈전증 및 혈전색전증; 및 혈액투석을 받고 있는 환자 및 체외 막 산소화를 받고 있는 환자에서의 혈전증 및 혈전색전증. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체 또는 약제학적 제형으로 치료되는 대상체는 비만이다(예를 들어, 중증 비만, 예를 들어, 35kg/m^2 이상의 체질량 지수(BMI)를 가짐). 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체 또는 약제학적 제형으로 치료되는 대상체는 비만이 아니다. 특정 실시형태에서, 비만 대상체는 비만이 아닌 대상체와 동일한 용량의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)의 투여 후 보다 낮은 노출과 연관된다. 특정 실시형태에서, 비만 대상체에 대한 노출은 비만이 아닌 대상체와 동일한 용량의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)의 투여 후 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 더 적다. 특정 실시형태에서, 비만 대상체는 비만이 아닌 대상체와 동일한 용량의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)의 투여 후 aPTT 연장의 보다 짧은 지속기간과 연관된다. 특정 실시 양태에서, 비만 대상체에 대한 aPTT 연장은 비만이 아닌 대상체와 동일한 용량의 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)의 투여 후 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80% 또는 약 90% 더 짧다.

[0248] 특정 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)는 암을 갖는 대상체에게 투여된다. 정맥 혈전색전증 (VTE)은 모든 암 환자의 1% 내지 8%에 영향을 미치고, 추가로, 화학요법을 받고 있는 외래환자에서 두 번째 주요 사망 원인인 것으로 추정된다. 암 환자에서의 이러한 VTE의 치료는 화학요법을 받고 있는 암 환자에서 널리 퍼져 있는 혈소판감소증에 의해 복잡해진다(Bannow *et al.* (2019). *Res. Pract. Throm. Haemost.*, 2:664-669).

[0249] 특정 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 특정의 다른 실시형태에서, 암은 뇌암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 결장직장암, 자궁내막암, 식도암, 백혈병, 폐암, 간암, 흑색종, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 신암, 위암, 고환암 또는 자궁암이다. 또 다른 실시형태에서, 암은 혈관화 종양, 편평 세포 암종, 선암종, 소세포 암종, 흑색종, 신경교종, 신경모세포종, 육종(예를 들어, 혈관육종 또는 연골육종), 후두암, 이하선암, 담도암, 갑상선암, 말단 흑자 흑색종, 광선 각화증, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 선양 낭성 암종, 선종, 선육종, 선편평상피 암종, 항문관암, 항문암, 항문직장암, 성상세포 종양, 바르톨린선 암종, 기저 세포 암종, 담도암, 골암, 골수암, 기관지암, 기관지선 암종, 카시노이드, 담관암종, 연골육종, 맥락총 유두종/암종, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 투명 세포 암종, 결합 조직암, 낭선종, 소화기계암, 십이지장암, 내분비계암, 내배엽동 종양, 자궁내막 증식증, 자궁내막 기질 육종, 자궁내막양 선암종, 내피 세포암, 상의 세포암, 상피 세포암, 유잉 육종, 안암 및 안와암, 여성 생식기암, 초점성 결절성 증식증, 담낭암, 위유문동암, 위안저암, 가스트린종, 교모세포종, 글루카곤종, 심장암, 혈관모세포종, 혈관내피종, 혈관종, 간선종, 간선종증, 간담도암, 간세포성 암종, 호지킨병, 회장암, 인슐린종, 상피내 신생물, 상피내 편평 세포 신생물, 간내 담관암, 침습성 편평 세포 암종, 공장암, 관절암, 카포시 육종, 골반암, 대세포 암종, 대장암, 평활근 육종, 악성 흑자 흑색종, 림프종, 남성 생식기암, 악성 흑색종, 악성 중피 종양, 수모세포종, 수질상피종, 수막암, 중피암, 전이성 암종, 구강암, 점액표피양 암종, 다발성 골수종, 근육암, 비도암, 신경계암, 신경상피 선암종 결절성 흑색종, 비-상피 피부암, 비-호지킨 림프종, 귀리 세포 암종, 핍지교암, 구강암, 골육종, 유두상 장액성 선암종, 음경암, 인두암, 뇌하수체 종양, 형질세포종, 거짓육종, 폐 모세포종, 직장암, 신세포 암종, 호흡기계암, 망막모세포종, 횡문근육종, 육종, 장액성 암종, 부비동암, 피부암, 소세포 암종, 소장암, 평활근암, 연부조직암, 소마토스타틴-분비 종양, 척추암, 편평 세포 암종, 가로무늬근암, 중피하암, 표재 확산성 흑색종, T 세포 백혈병, 설암, 미분화 암종, 요관암, 요도암, 방광암, 비뇨기계암, 자궁경부암, 자궁체부암, 포도막 흑색종, 질암, 사마귀양 암종, VIP종, 외음부암, 고분화 암종 또는 윌름스 종양이다. 특정 실시형태에서, 암은 위장암 및 비뇨생식기암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0250] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 예방적으로, 예를 들어, 혈전증의 위험이 있는 대상체에서 응고를 예방하기 위해 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원-결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 치료적으로, 예를 들어, 혈전증의 위

험이 있는 대상체에서 혈병을 치료하기 위해 투여된다.

[0251] 일부 실시형태에서, 항-FXI/FXIa 항체 또는 이의 항원-결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 암-연관 혈전증 (CAT)을 갖는 대상체에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 암-연관 혈전증을 갖는 대상체는 기존 혈병을 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 미세혈병을 갖는다. 특정 실시형태에서, 대상체는 CAT와 연관된 미세혈전증을 갖는다.

[0252] CHA2DS2-VASc 위험 점수는 AF 환자에서의 혈전색전성 위험을 예측하고 항응고 요법으로부터 이익을 얻을 환자를 확인하는, 검증된 널리 사용되는 계층화 도구이며(LIP 2011; Camm, *et al.* (2012) Eur Heart J 2012; 33: 2719-2747); 축적된 증거는 CHA2DS2-VASc가 뇌졸중 및 혈전색전증이 발생한 환자를 확인하는 데 있어서 적어도 CHADS2와 같은 점수만큼 정확하거나 아마도 그보다 더 우수하고 '진정한 저위험' AF 환자를 확인하는 데 있어서는 확실히 더 우수하다는 것을 보여준다. CHA2DS2-VASc 위험 점수는 0 내지 최대 점수 9의 범위이다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체 또는 약제학적 제형으로 치료된 대상체는 남성의 경우 0 내지 1 및 여성의 경우 1 내지 2의 CHA2DS2-VASc 위험 점수를 갖는다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체 또는 약제학적 제형으로 치료된 대상체는 남성의 경우 2 이상 및 여성의 경우 3 이상의 CHA2DS2-VASc 위험 점수를 갖는다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체 또는 약제학적 제형으로 치료된 대 상체는 항-혈소판 의약(예를 들어, 아스피린 및/또는 P2Y12 저해형)의 계획된 병용 사용 중 적어도 1회 사용에 의해 CHA2DS2-VASc 위험 점수 4 이상 또는 3 이상 또는 콕크로프트-가울트 식에 의한 CrCl≤50ml/분을 갖는다.

[0253] 본 명세서에 개시된 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체(예를 들어, 항체 1)는 단독요법으로서 또는 1종 이상의 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 조합 요법은 혈전색전성 장애, 예컨대, 허혈성 뇌졸중(심장색전성, 혈전성) 또는 전신 색전증, AF, AF에서의 뇌졸중 예방(SPAF), 심부 정맥 혈전증, 정맥 혈전색전증, 폐 색전증, 급성 관상동맥 증후군(ACS), 급성 사지 허혈, 만성 혈전색전성 폐고혈압 또는 전신 색전증을 치료하는 데 유용할 수 있다. 특정 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 본 명세서에 개시된 투여 요법에 따라 단독요법으로서 사용된다. 다른 실시형태에서, 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 1종 이상의 요법과 조합되어 사용되며, 여기서 인자 XI 및/또는 인자 XIa 항체는 본 명세서에 개시된 투여 요법에 따라 투여되고, 1종 이상의 요법은 특정한 장애를 갖는 특정한 대상체를 치료하는 데 적합한 것으로 공지된 투여 요법에 따라 투여된다.

[0254] 일부 양상에서, 스타틴 요법은 혈전성 및/또는 혈전색전성 장애를 갖는 환자의 치료를 위해 본 개시내용에 기재된 FXI/FXIa 항체 및 항원 결합 단편 또는 상기 FXI/FXIa 항체 및 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)을 포함하는 제형과 조합되어 사용될 수 있다. 특정한 양상에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)와 조합하여 사용하기에 적합한 치료 활성제의 비제한적 예는 트롬복산 저해제(예를 들어, 아스피린), 아데노신 다이포스페이트 수용체 길항제(또는 P2Y12 저해제), 예컨대, 티에노피리딘(예를 들어, 클로피도그렐 및 프라수그렐) 및 비티에노피리딘(예를 들어, 티카그렐로 및 칸그렐로어), 프로테아제-활성화 수용체-1(PAR1) 길항제(예를 들어, 보라팍사르 및 아토팍사르) 및 양성자 펌프 저해형 (PPI)(예를 들어, 오메프라졸, 디아제팜, 페니토인, 란소프라졸, 덱슬란소프라졸, 라베프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸 및 나프록센)를 포함한다. 조합 요법에서의 PPI의 사용은 대상체가 GI 장애, 예컨대, 이전 GI 출혈 또는 선행 소화성 궤양을 갖거나 이의 병력을 갖는 경우에 적합할 수 있다. 일 양상에서, 대상체는 비-스테로이드성 항염증 약물(NSAID)로 치료받고 있고, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체(예를 들어, 항체 1)를 양성자 펌프 저해형(예를 들어, 오메프라졸, 디아제팜, 페니토인, 란소프라졸, 덱슬란소프라졸, 라베프라졸, 판토프라졸, 에소메프라졸 및 나프록센)와 조합하여 투여받는다. 특정 실시형태에서, FXI/FXIa 항체 및 항원 결합 단편 또는 상기 FXI/FXIa 항체 및 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)을 포함하는 제형으로 치료된 대상체는 치료 지속기간 후에(예를 들어, 치료 종료와 동일한 날에) 직접적 경구 항응고제(DOAC)를 투여받는다. 특정 실시형태에서, FXI/FXIa 항체 및 항원 결합 단편 또는 상기 FXI/FXIa 항체 및 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)을 포함하는 제형으로 치료된 대상체는 치료 지속기간 후에(예를 들어, 치료 종료 약 5일 전 또는 치료 종료 약 3일 전에) 비타민 K 길항제(VKA)를 투여받는다.

[0255] 특정 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 치료 방법은 대상체 또는 환자의 질환 반응 또는 개선된 생존을 유발한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 질환 반응은 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환이다. 특정 실시형태에서, 개선된 생존은 개선된 무진행 생존(PFS) 또는 전체 생존이다. 개선(예를 들어, PFS에서)은 본 개시내용의 치료의 개시 전 기간에 비교하여 결정될 수 있다. BTC(예를 들어, 진행성 BTC, 전이성 BTC) 또는 담도종양 요법에 대한 질환 반응(예를 들어, 완전 반응, 부분 반응 또는 안정 질환) 및 환자 생존(예를 들어, PFS, 전체 생존)을 결정하는 방법은 관련 기술분야에서 상용적이고, 본 명세서에서 고려된다. 일부 실시형태에서, 질환 반응은 치료된 환자를 이환 부위(예를 들어, 흉곽 상구로부터 치골 결합부까지의 부위에 이르는 흉부/복부

및 골반)의 조영-증강 컴퓨터 단층촬영(CT) 또는 자기 공명 영상화(MRI)에 적용한 후에 RECIST 1.1에 따라 평가된다.

[0256] **조합 요법 및 관련 투여 요법**

[0257] *항응고 효과(anticoagulant effect) 역전을 위한 조합 요법*

[0258] 일 양상에서, 본 발명은 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 항응고 효과를, 약 150 mg의 용량의 이러한 단리된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 투여되는 대상체에서 역전시키는 방법으로서, 상기 방법은 상기 대상체에게 치료적 유효량의 재조합 활성화된 인자 VII(rFVIIa)을 투여하여 항응고 효과를 역전시키는 단계를 포함하는, 방법을 제공한다. 특정 실시형태에서, 이러한 방법은, 예를 들어, 출혈 위험이 큰 대상체에 대해 사용된다.

[0259] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)의 항응고 효과 중 하나 이상의 일시적인 역전 또는 저해는 예를 들어, 출혈 위험이 높은 대상체에 대해서 바람직하고/하거나 의학적으로 필요하다. 일부 실시형태에서, 출혈은 전형적으로, 예를 들어 비제한적으로, 외상, 수술, 월경 또는 산후와 관련이 있다. 따라서, 이러한 상황에서 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)으로 치료를 받은 대상체는 출혈을 줄이거나 출혈 위험을 감소시키기 위해 빠르고 효과적인 치료가 필요할 수 있다. 특정 실시형태에서, 장기간 출혈은 심각한 외상 또는 수술 후, 예를 들어, 비제한적으로 협측, 비강, 생식기 또는 요로 점막과 같이 섬유소 용해 작용이 강한 부위가 있는 장기를 포함하는 수술 후에 발생할 수 있다. 발치, 편도선 절제술 및 자궁 또는 전립선 절제술은 출혈 위험이 높은 수술의 추가적으로 제한되지 않는 예이다. 특정 실시형태에서 항혈소판제, 다른 항응고제 및 섬유소 용해제의 동시 사용은 출혈 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 실시형태에서 출혈 위험이 높은 대상체는 이전의 출혈 병력, 예를 들어 수술 중 또는 수술 후 출혈 또는 항응고제(예를 들어, 와파린)로 치료 시 출혈로 식별될 수 있다. 일부 실시형태에서 출혈 위험이 높은 대상체는 당업계에서 알려진 시험관내/생체외 검정, 예를 들어 비제한적으로 대상체의 혈액 또는 혈장을 사용한 검정: aPTT 측정, 외인성 응고 경로의 바이오마커 평가, 프로트롬빈 시간(PT), 트롬빈 시간(TT), 회전 혈전 탄성 측정법(ROTEM®) 등을 통해 식별될 수 있다.

[0260] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)의 항응고 효과는 치료적 유효량, 예를 들어 저용량의 재조합 활성화 인자 VII(rFVIIa)를 투여함으로써 달성된다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, rFVIIa의 "저용량"은 약 15μg/kg 미만의 rFVIIa의 치료적 유효량을 지칭한다.

[0261] 특정 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 약 0.5μg/mL 내지 약 14.5μg/mL, 예를 들어, 약 0.5μg/mL 내지 약 14μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 13.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 13μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 12.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 12μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 11.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 11μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 10.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 10μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 9.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 9μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 8.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 8μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 7.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 7μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 6.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 6μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 5.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 4.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 4μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 3.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 3μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 2.5μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 2μg/mL, 약 0.5μg/mL 내지 약 1.5μg/mL 또는 0.5μg/mL 내지 약 1μg/mL이다. 특정 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 약 0.5μg/mL 내지 약 1μg/mL이다.

[0262] 특정 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 약 14.5μg/mL, 약 14μg/mL, 약 13.5μg/mL, 약 13μg/mL, 약 12.5μg/mL, 약 12μg/mL, 약 11.5μg/mL, 약 11μg/mL, 약 10.5μg/mL, 약 10μg/mL, 약 9.5μg/mL, 약 9μg/mL, 약 8.5μg/mL, 약 8μg/mL, 약 7.5μg/mL, 약 7μg/mL, 약 6.5μg/mL, 약 6μg/mL, 약 5.5μg/mL, 약 5μg/mL, 약 4.5μg/mL, 약 4μg/mL, 약 3.5μg/mL, 약 3μg/mL, 약 2.5μg/mL, 약 2μg/mL, 약 1.5μg/mL, 약 1μg/mL 또는 약 0.5μg/mL이다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 약 0.5μg/mL의 용량으로 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 약 1μg/mL의 용량으로 투여된다.

[0263] 일부 실시형태에서, rFVIIa는 1회 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 2회 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 1회 초과, 예를 들어, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 초과의 횟수로 투여된다.

[0264] 일부 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 필요 시에 투여된다. 본 명세서에서 사용되는 "필요 시에 투여"는 증상(예를 들어, 출혈)이 치료되고/되거나 출혈 위험이 감소할 때까지 rFVIIa를 투여하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 특정 기간 동안, 예를 들어 수술 과정 시간 동안 투여된다. 일부 실시형태에서,

rFVIIa는 특정 기간 동안, 예를 들어 수술 과정 및 입원 치료 시간 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 의학적으로 필요한 대로, 예를 들어 의사가 결정한 대로 투여된다.

[0265] 일부 실시형태에서, rFVIIa는 매시간 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 2시간마다 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 4시간마다 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 6시간마다 투여된다. 일부 실시형태에서, rFVIIa는 8시간마다 투여된다. 일부 실시예에서, rFVIIa는 하루에 두 번, 예를 들어 12시간마다 투여된다. 특정 실시형태에서, rFVIIa 투여 빈도는 출혈 위험이 감소함에 따라 감소하고, 예를 들어, rFVIIa는 일정 기간(예를 들어, 24시간 또는 48시간) 동안 2시간마다 투여되고, 그 다음 rFVIIa는 일정 기간(예를 들어, 최대 1주일) 동안 4시간마다 투여된다.

[0266] 일부 실시형태에서, 치료적 유효량, 예를 들어 저용량의 재조합 활성화 인자 VII(rFVIIa)는 대상체에게 정맥내로, 예를 들어 정맥 볼러스 주사로 투여된다.

[0267] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)의 항응고 효과는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 평가된다. 예를 들어, 제한 없이 항응고 효과는 응고 시간(CT), 혈병 형성 시간(CFT), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 등에 의해 결정될 수 있다. 특정 실시형태에서, 치료적으로 효과적인 양의 rFVIIa를 투여하면 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)으로 치료한 대상체에서 CT가 연장되어 rFVIIa를 투여하기 전 CT에 비해 CT가 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 최소 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 연장된다. 특정 실시형태에서, 치료적으로 효과적인 양의 rFVIIa를 투여하면 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)으로 치료한 대상체에서 CFT가 연장되어 rFVIIa를 투여하기 전 CFT에 비해 CFT가 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 최소 70%, 적어도 80% 또는 적어도 90% 연장된다.

[0268] 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 재조합 활성화된 인자 VII(rFVIIa)는 하나 이상의 추가 항응고제 역전 요법과 함께 투여될 수 있다. 항응고 효과를 역전시키기 위한 통상적인 전략의 비제한적 예는 (i) 교질, 정질, 인간 혈장 또는 알부민과 같은 혈장 단백질을 사용한 유체 대체 또는 (ii) 적혈구 또는 전혈을 이용한 수혈을 포함한다. 예를 들어, 심각한 응급 상황에서 항응고제의 효과를 역전시키기 위한 요법의 예는 비제한적으로 신선 동결 혈장(FFP), 프로트롬빈 복합 농축액(PCC) 및 활성화된 PCC(APCC)와 같은 프로헤모스타시스 혈액 성분, 예를 들어, 인자 VIII 저해제 우회 활성(FEIBA)을 포함한다. 일부 실시형태에서, rFVIIa의 치료적 유효량은 에미시주맙(ACE910), 트라넥사믹산, 신선 동결 혈장(FFP), 헤모엘레븐, 프로트롬빈 복합 농축물(PCC), 활성화된 PCC 또는 FEIBA(FVIII 저해제 복합체)와 같은 항응고제 역전 요법과 함께 투여된다.

[0269] 일부 실시형태에서, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 재조합 활성화 인자 VII(rFVIIa)는 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)에 대한 항-이디오타입 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 함께 투여될 수 있다. 항-이디오타입 항체를 만드는 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0270] *항혈소판 조합 요법*

[0271] 일 양상에서, 본 명세서에는 대상체를 치료하는 조합 방법이 제공되며, 이 방법은 본 명세서에 기재된 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 예를 들어 항체 1을 약 150mg의 용량으로 투여하고, 경구 항혈소판 요법의 치료적 유효 용량을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 혈전색전성 장애를 앓고 있거나 이의 발병 위험이 있다. 예시적인 항혈소판 요법은 예를 들어 제한 없이 아스피린, 클로피도그렐, 프라수그렐, 다이피리다몰, 티클로피딘, 에프티피바타이드 및 티카그렐로를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항혈소판 요법은 아스피린이다. 일부 실시형태에서, 항혈소판 요법은 클로피도그렐이다. 일부 실시형태에서, 항혈소판 요법은 프라수그렐이다. 일부 실시예에서, 항혈소판 요법은 다이피리다몰이다. 일부 실시예에서, 항혈소판 요법은 티클로피딘이다. 일부 실시예에서, 항혈소판 요법은 에프티피바타이드이다. 일부 실시예에서, 항혈소판 요법은 티카그렐로이다.

[0272] 일 양상에서, 본 발명은, 예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓고 있거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 조합 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 본 명세서에 기재된 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 항체 1을 약 125nM, 약 250nM 또는 약 500nM의 용량으로 투여하고, 약 1mg/mL의 아스피린을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은, 예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓고 있거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 조합 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 본 명세서에 기재된 이의 항원 결합 단편, 예를

들어, 항체 1을 약 150mg의 용량으로 투여하고, 약 100mg의 아스피린을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, 아스피린은 경구로, 예를 들어 알약 또는 정제로 투여된다. 특정 실시형태에서, 아스피린은 저용량 아스피린이다. 특정 실시형태에서, 아스피린은 약 75mg, 약 81mg, 약 100mg, 약 150mg, 약 162mg 또는 약 200mg의 용량이다. 특정 실시형태에서, 아스피린은 매일 투여된다. 특정 실시형태에서, 아스피린은 하루에 두 번 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 정맥내로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 피하로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 첫 번째 용량으로 정맥내로 투여되고 후속 용량(예를 들어, 두 번째 용량, 세 번째 용량, 네 번째 용량, 다섯 번째 용량, 여섯 번째 용량 등)으로 피하로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 매월 투여된다.

[0273] 일 양상에서, 본 발명은, 예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓고 있거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 조합 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 본 명세서에 기재된 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 항체 1을 약 125nM, 약 250nM 또는 약 500nM의 용량으로 투여하고, 약 3μM의 티카그렐로를 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 양상에서, 본 발명은, 예를 들어, 혈전색전성 장애를 앓고 있거나 이의 발병 위험이 있는 대상체를 치료하는 조합 방법을 제공하며, 상기 방법은 단리된 항-인자 XI(FXI) 및/또는 항-활성화된 인자 XI(FXIa) 항체 또는 본 명세서에 기재된 이의 항원 결합 단편, 예를 들어, 항체 1을 약 150mg의 용량으로 투여하고, 약 60mg 티카그렐로를 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시형태에서, 티카그렐로는 경구로, 예를 들어 알약 또는 정제로 투여된다. 특정 실시형태에서, 티카그렐로는 약 60mg, 약 90mg 또는 약 180mg의 용량이다. 특정 실시형태에서, 티카그렐로는 로딩 용량(예를 들어, 약 180mg)으로 투여되고, 후속 투여는 유지 용량(예를 들어, 약 60mg 또는 약 90mg)으로 투여된다. 특정 실시형태에서, 티카그렐로는 매일 투여된다. 특정 실시형태에서, 티카그렐로는 하루에 두 번 투여된다. 특정 실시형태에서, 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 정맥내로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 피하로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 첫 번째 용량으로 정맥내로 투여되고 후속 용량(예를 들어, 두 번째 용량, 세 번째 용량, 네 번째 용량, 다섯 번째 용량, 여섯 번째 용량 등)으로 피하로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 매월 투여된다.

[0274] 일부 실시예에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)을 투여받는 대상체, 예를 들어 혈전색전성 질환을 앓거나 발병 위험이 있는 대상체는 이중 항혈소판 요법(DAPT)을 받고 있다. 특정 실시형태에서, DAPT는 티카그렐로 및 아스피린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 대상체는 약 3μM의 티카그렐로, 약 1mg/mL 아스피린, 본 명세서에 기재된 항-FXI 및/또는 항-FXIa 항체, 예를 들어, 항체 1을 투여받는다. 특정 실시형태에서, 티카그렐로는 경구로, 예를 들어 알약 또는 정제로 투여된다. 특정 실시예에서, 티카그렐로는 매일 투여된다. 특정 실시형태에서, 아스피린은 경구로, 예를 들어 알약 또는 정제로 투여된다. 특정 실시형태에서, 아스피린은 저용량 아스피린이다. 특정 실시형태에서, 아스피린은 매일 투여된다. 특정 실시형태에서, 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 정맥내로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 피하로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 첫 번째 용량으로 정맥내로 투여되고 후속 용량(예를 들어, 두 번째 용량, 세 번째 용량, 네 번째 용량, 다섯 번째 용량, 여섯 번째 용량 등)으로 피하로 투여된다. 특정 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)은 매월 투여된다.

[0275] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)을 투여하는 것은 항혈소판 요법 단독(예를 들어, 아스피린 단독 또는 티카그렐로 단독)으로 치료한 대상체와 비교했을 때 대상체의 혈소판 응집에 영향을 미치지 않는다. 혈소판 응집을 평가하는 방법은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 제한 없이 임피던스 혈소판 응집법을 포함한다.

[0276] 일부 실시형태에서, 예를 들어 대상체, 예를 들어 본 명세서에 기재된 항-FXI/FXIa 항체 또는 항원 결합 단편(예를 들어, 항체 1)을 투여받은 대상체는 출혈 위험이 높은 경우(예를 들어, 상기 논의된 바와 같음), 대상체는 항혈소판 요법을 중단하고 상기에 논의된 바와 같이 치료적 유효량의 재조합 활성화 인자 VII(rFVIIa)를 투여받을 수 있다.

[0277] **실시예**

[0278] 이제 일반적으로 기재될 개시내용은 하기 실시예를 참조하여 보다 용이하게 이해될 것이며, 이는 단지 본 개시내용의 특정 양상 및 실시형태의 예시 목적을 위해 포함되고, 어떠한 방식으로도 개시내용의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다.

[0279] **실시예 1- 혈관이식 혈전증 환자의 치료**

[0280] ***목적 및 근거***

[0281] 본 연구는 콜라겐 또는 트롬빈 수용체 활성화 펩타이드-6(TRAP-6)로 자극한 후 혈소판 응집에 대한 항체 1의 농도 증가의 효과를 비히클 및 활성 대조군(압식시맙, 항-GP2b3a)과 비교하여 시험하고 두 작용제가 트롬빈 생성에 미치는 효과를 결정하기 위해 설계되었다.

[0282] ***방법***

[0283] 전혈을 EDTA 및 시트레이트 튜브(건강한 기증자 6명)에서 채취하였다. 시편에 비히클, 항체 1(250, 500 또는 1000nM) 또는 압식시맙(50nM)을 첨가하였다. 콜라겐(1㎍/mL) 또는 TRAP-6(8㎛M)을 사용하여 유도한 후 다중판 임피던스 응집계를 사용하여 혈소판 응집을 기록하였다. 혈소판 응집에 대한 곡선하 면적(AUC)을 임의의 응집*시간(AU*분)으로 결정하였다. 트롬빈 생성을 또한 Thrombinoscope CAT(Calibrated Automated Thrombogram; Stago CH S.A.) 및 조직 인자 시약(1pM)을 사용하여 혈소판 풍부 혈장에서 상기 항체 1 및 압식시맙 농도에서 측정하였고; 자동 플레이트 판독기 형광계로 형광을 측정하였다.

[0284] ***결과***

[0285] 항체 1은 콜라겐(**도 1A**) 또는 TRAP-6(**도 1B**)에 의해 유도된 혈소판 응집에 대해 저해 또는 자극 효과를 나타내지 않았다. 반면, 압식시맙을 사용한 경우 콜라겐 유도 혈소판 응집의 상당한 감소가 관찰되었다. 항체 1은 지연 시간 및 트롬빈 생성의 최고 농도에 도달하는 시간을 상당히 지연시켰고; 압식시맙은 트롬빈 생성에 영향을 미치지 않았다.

[0286] 중요하게는, 이러한 결과는 항체 1에 의한 FXI/FXIa의 표적화가 트롬빈 생성을 저해하면서 혈소판 응집에는 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다.

[0287] **실시예 2 - 항체 1은 시험관내에서 2종의 일반적으로 사용되는 항혈소판제의 효과에 영향을 미치지 않는다.**

[0288] ***목적 및 근거***

[0289] 상기 실시예 1에서 입증된 바와 같이, 항체 1은 혈소판 기능에 영향을 미치지 않았다. 항체 1 및 항혈소판 약물의 동시 사용은 이전에 평가되지 않았다. 따라서 본 연구는 아스피린 또는 티카그렐로에 의한 혈소판 응집 저해에 대한 항체 1의 농도 증가의 효과를 평가하도록 설계되었다.

[0290] ***방법***

[0291] 두 연구를 동시에 수행하였다. 혈액 시편을 EDTA 및 시트레이트 튜브에서 채취하였다(각각의 연구에 대해 건강한 기증자 6명). 첫 번째 연구에서 전혈에 비히클, 아스피린(1mg/mL) 또는 아스피린(1mg/mL) + 항체 1(125, 250 및 500nM)을 첨가하였다. 콜라겐(3.2㎍/mL) 또는 아라키돈산(0.5 mM)으로 유도한 후 임피던스 혈소판 응집법으로 혈소판 응집을 측정하였다(Multiplate® 분석기, COLtest 및 ASPItest 시약; Roche Diagnostics International Ltd, 스위스 로트크로이츠 소재).

[0292] 두 번째 연구에서, 전혈에 운반체, 티카그렐로(3㎛M) 또는 티카그렐로(3㎛M) + 항체 1(125, 250 및 500nM)을 첨가하였다. ADP(6.4㎛M) 또는 트롬빈 수용체 활성화 펩타이드-6(TRAP-6, 32㎛M)으로 유도한 후 혈소판 응집을 동일한 방법으로 측정하였다.

[0293] ***결과***

[0294] 아스피린이 존재하는 경우, 콜라겐(**도 2A**) 또는 아라키돈산(**도 2B**)으로 유도된 혈소판 응집은 각각 60% 및 71%만큼 저해되었다($p<0.05$). 125, 250 및 500ng/mL의 항체 1은 아스피린 단독으로 달성한 저해 수준을 약화시키거나 증가시키지 않았다.

[0295] 티카그렐로가 존재하는 경우, ADP(**도 3A**) 또는 TRAP-6(**도 3B**)으로 유도된 혈소판 응집은 각각 54% 및 31%만큼 저해되었다($p<0.05$). 125, 250 및 500ng/mL의 항체 1은 티카그렐로 단독으로 달성한 혈소판 저해를 변경하지 않

았다.

[0296] ***결론***

[0297] 임상적으로 관련 있는 농도의 항체 1은 아스피린 또는 티카그렐로의 저해 효과를 변경시키지 않았다. 이러한 결과는 2종의 흔히 사용되는 항혈소판제인 항체 1과 아스피린 또는 티카그렐로 사이의 약력학적 상호 작용이 일어날 가능성이 낮음을 시사한다.

[0298] **실시예 3- rFVIIa의 낮은 농도는 시험관내에서 항체 1에 의해 유도된 회전 혈전탄성측정법(ROTEM®) 응고 매개변수의 변화를 우회한다.**

[0299] ***목적 및 근거***

[0300] 저용량의 재조합 활성화 인자 VII(rFVIIa)를 심각한 인자 XI(FXI) 결핍증 환자의 출혈을 예방하거나 중단시키는 데 사용하였다. 유사한 전략이 항체 1의 약력학적 효과를 우회하는 방법으로 가정되었다. 본 연구는 전혈 시험관내 검정에서 회전 혈전탄성측정법(ROTEM)에 의해서 측정되는 경우 항체 1 유도 응고 매개변수의 변화를 rFVIIa의 낮은 농도가 교정할 수 있는지 시험하도록 설계되었다.

[0301] ***방법***

[0302] 혈액 시편을 6명의 건강한 인간 기증자로부터 시트레이트 튜브에서 채취하였다. 시편을 15 및 30㎍/mL의 항체 1 또는 비히클과 함께 37℃에서 10분 동안 인큐베이션시켰다. 그 다음 시편에 0.5 및 1㎍/mL의 rFVIIa 또는 비히클 대조군을 첨가하였다. 혈병 형성을 ROTEM® 델타 분석기 및 재석회화 시약을 사용한 비활성 혈전탄성측정법(NATEM) 시험을 사용하여 모니터링하였다. CT(응고 시간, 초 단위), CFT(혈병 형성 시간, 초 단위), 알파 각도 등을 측정하여 제조업체(Pentapharm GmbH, 독일 무니히 소재)에서 제공한 기준 범위와 비교하였다.

[0303] ***결과***

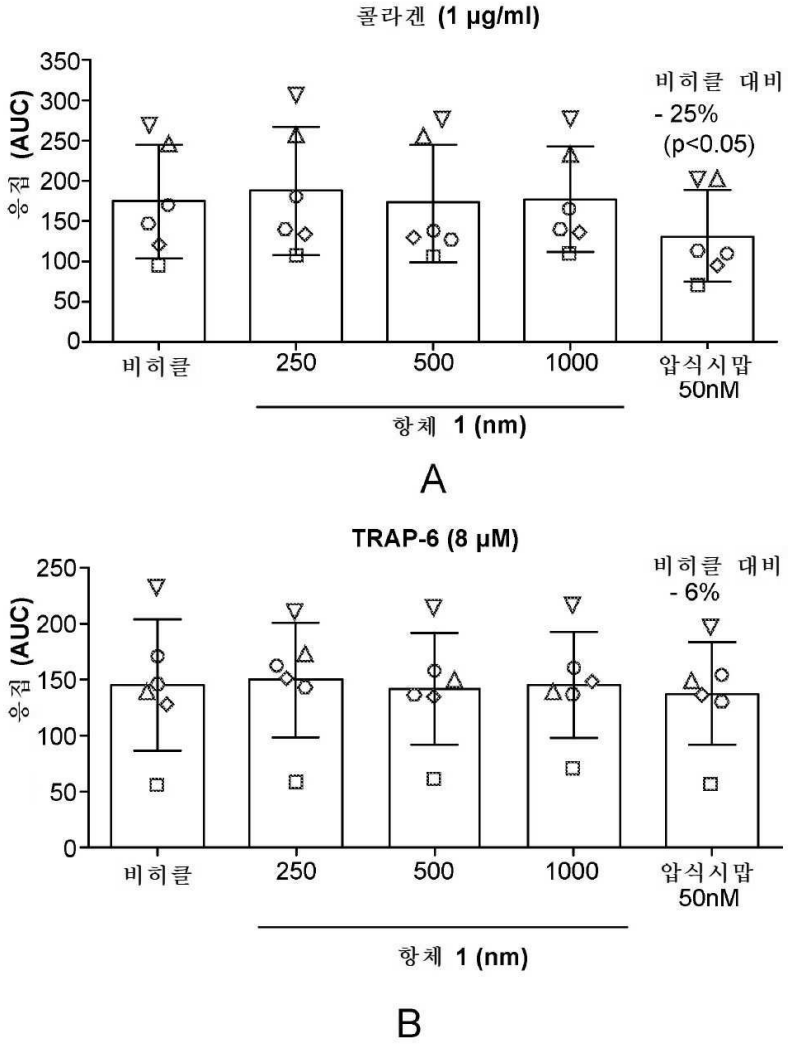
[0304] 15 및 30㎍/mL 농도의 항체 1은 기준선에 비해 CT를 각각 61% 및 64% 연장시켰고, CFT를 각각 37% 및 32% 연장시켰고, 알파 각도를 각각 10% 및 14% 감소시켰다. 항체 1 첨가 샘플에 0.5 및 1.0㎍/mL의 rFVIIa를 첨가하면 CT가 각각 21% 및 38% 단축되고, CFT가 각각 33% 및 49% 단축되고, 알파 각도가 각각 29% 및 47% 증가하였다. CT 매개변수는 도 4A에 표시되어 있고, CFT 매개변수는 도 4B에 표시되어 있다. rFVIIa를 첨가했을 때 NATEM 매개변수는 정상 참조 범위내에 있었다.

[0305] ***결론***

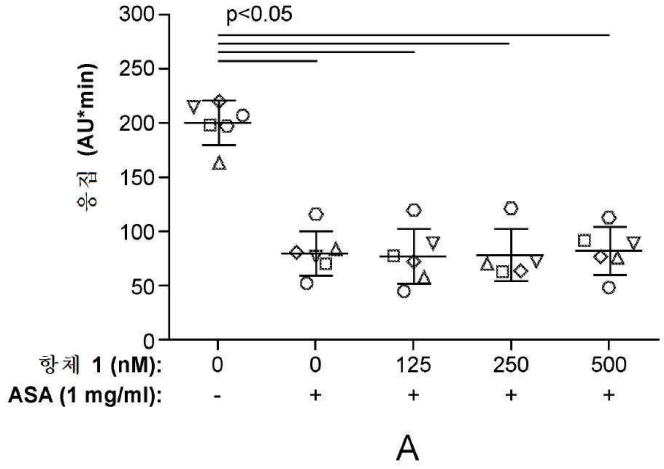
[0306] 낮은 농도의 rFVIIa(0.5 내지 1㎍/mL)는 회전 혈전탄성측정법에 의해서 평가할 때 항체 1의 효과를 교정할 수 있었다. 또한 ROTEM 응고 매개변수를 과도하게 교정하지 않고 정규화하면 시험된 rFVIIa 농도가 과응고 상태를 초래할 가능성이 낮음을 시사하였다. 이러한 데이터는 항체 1로 치료한 환자의 출혈 관리를 위해 낮은 용량의 rFVIIa를 사용하는 것을 뒷받침한다.

도면

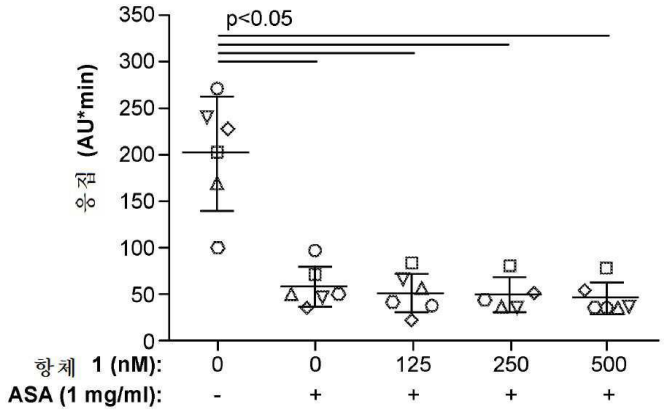
도면1


콜라겐 (1 μg/ml)
응집 (AUC)
350
300
250
200
150
100
50
0
비히클 대비
- 25%
(p<0.05)
비히클
250
500
1000
압식시맙
50nM
항체 1 (nm)
A
TRAP-6 (8 μM)
응집 (AUC)
250
200
150
100
50
0
비히클 대비
- 6%
비히클
250
500
1000
압식시맙
50nM
항체 1 (nm)
B

도면2

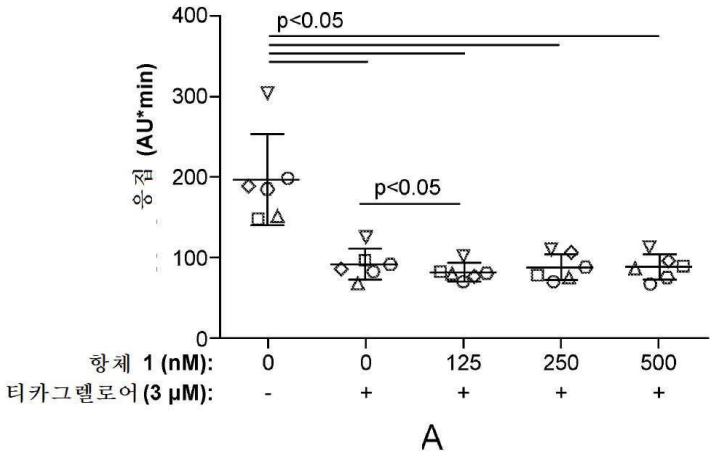

p<0.05
응집 (AU*min)
300
250
200
150
100
50
0
항체 1 (nM): 0 0 125 250 500
ASA (1 mg/ml): - + + + +

A

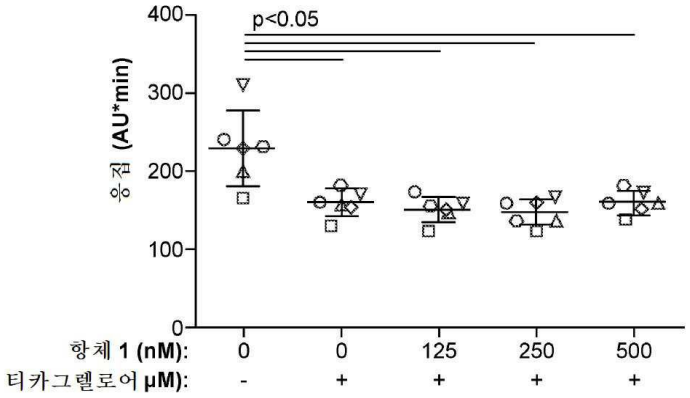

p<0.05
응집 (AU*min)
350
300
250
200
150
100
50
0
항체 1 (nM): 0 0 125 250 500
ASA (1 mg/ml): - + + + +

B

도면3

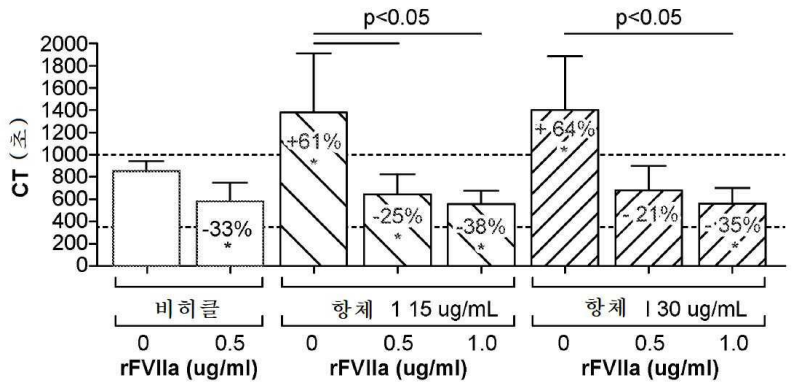

400
300
200
100
0
응집 (AU*min)
p<0.05
p<0.05
항체 1 (nM): 0 0 125 250 500
티카그렐로어 (3 μM): - + + + +

A

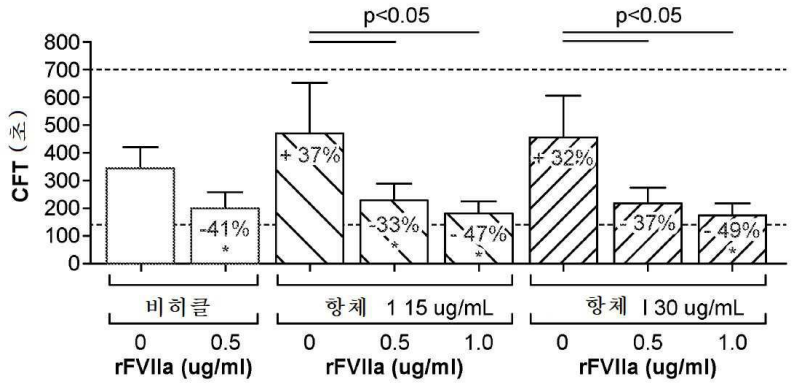

400
300
200
100
0
응집 (AU*min)
p<0.05
항체 1 (nM): 0 0 125 250 500
티카그렐로어 μM): - + + + +

B

도면4


p<0.05
p<0.05
CT (초)
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
+61%
-33%
-25%
-38%
+64%
-21%
-35%
비히클
항체 1 15 ug/mL
항체 I 30 ug/mL
0 0.5
0 0.5 1.0
0 0.5 1.0
rFVIIa (ug/ml)
rFVIIa (ug/ml)
rFVIIa (ug/ml)

A


p<0.05
p<0.05
CFT (초)
800
700
600
500
400
300
200
100
0
+37%
-41%
-33%
-47%
+32%
-37%
-49%
비히클
항체 1 15 ug/mL
항체 I 30 ug/mL
0 0.5
0 0.5 1.0
0 0.5 1.0
rFVIIa (ug/ml)
rFVIIa (ug/ml)
rFVIIa (ug/ml)

B

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.