

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和3年10月21日(2021.10.21)

【公表番号】特表2020-533022(P2020-533022A)

【公表日】令和2年11月19日(2020.11.19)

【年通号数】公開・登録公報2020-047

【出願番号】特願2020-535276(P2020-535276)

【国際特許分類】

C 12 N 15/13 (2006.01)

C 07 K 16/28 (2006.01)

A 61 P 7/02 (2006.01)

A 61 K 39/395 (2006.01)

【F I】

C 12 N 15/13 Z N A

C 07 K 16/28

A 61 P 7/02

A 61 K 39/395 D

A 61 K 39/395 P

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月8日(2021.9.8)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

抗P A R 4組換え抗体もしくは合成抗体もしくはモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であるプロテアーゼ活性化受容体4(P A R 4)結合タンパク質であって、トロンビンの存在下で、細胞表面発現ヒトP A R 4の切断を50%以上、60%以上、70%以上、80%以上、または90%以上阻害し、及び/またはP A R 4のトロンビン切断部位にまたがるエピトープに対し特異的に結合する、前記プロテアーゼ活性化受容体4(P A R 4)結合タンパク質。

【請求項2】

前記エピトープが(i)A P R G Y、(i i)I L P A P R G Y、または(i i i)A P R G Y P G Q Vから選択される配列を含むか、または前記配列からなり、前記トロンビン切断部位がR Gに対応する、請求項1に記載のP A R 4結合タンパク質。

【請求項3】

以下に示される可変重鎖(V H)配列:

QX₁QLVESGGVVQPGRLRLSCX₂ASGFX₃X₄SX₅X₆GMHWVRQAPGKGL
EWVX₇VIWX₈DGX₉X₁₀X₁₁X₁₂YX₁₃DSVX₁₄GRFX₁₅ISRDX₁₆SKNTX₁₇X₁₈LQM
NX₁₉LRAEDTAVYYCAREX₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅X₂₆PFDYWGQGTLVTVSS

(配列中、

X₁はVまたはIであり、

X₂はAまたはVであり、

X₃ は T または A であり、
 X₄ は L または F であり、
 X₅ は N または S であり、
 X₆ は Y または D であり、
 X₇ は S または A であり、
 X₈ は Y または F であり、
 X₉ は S または R であり、
 X₁₀ は N または S であり、
 X₁₁ は K または R であり、
 X₁₂ は H または Y であり、
 X₁₃ は A、L、または T であり、
 X₁₄ は K または R であり、
 X₁₅ は T または D であり、
 X₁₆ は N または T であり、
 X₁₇ は L または Q であり、
 X₁₈ は Y または F であり、
 X₁₉ は S または I であり、
 X₂₀ は S または T であり、
 X₂₁ は I、S、または A であり、；
 X₂₂ は V、I、M、または L であり、
 X₂₃ は E、S、V、または I であり、
 X₂₄ は V、T、R、または G であり、
 X₂₅ は L、R、または G であり、
 X₂₆ は P または V である) 及び

以下に示される可変軽鎖 (V L) 配列 :

X₁IVLTQSPGTLSLSPGERX₂TLSCX₃X₄SQX₅X₆RX₇X₈YLAWX₉QQKPGQAP

RLX₁₀IYGASSRATGX₁₁PDRFSGSGSGTDFX₁₂X₁₃TIX₁₄RLEPEDFAX₁₅YYC

QQYGX₁₆SYTFGQGTTKLEIK

(配列中、

X₁ は K または E であり、
 X₂ は V または A であり、
 X₃ は R または G であり、
 X₄ は A または T であり、
 X₅ は R または S であり、
 X₆ は V または I であり、
 X₇ は N または S であり、
 X₈ は N または S であり、
 X₉ は F または Y であり、
 X₁₀ は F または L であり、
 X₁₁ は I または T であり、
 X₁₂ は I または T であり、
 X₁₃ は F または L であり、
 X₁₄ は S または T であり、
 X₁₅ は V または L であり、
 X₁₆ は N、R、または S である)

を含む、請求項 1 または 2 に記載の P A R 4 結合タンパク質。

【請求項 4】

前記 V H が、

以下からなる群より選択される C D R 1 配列：

- (i) G F T L S N Y G (配列番号 1 3) ;
- (i i) G F T F S S D G (配列番号 5 9) ;
- (i i i) G F T F S N Y G (配列番号 6 8) ;
- (i v) G F T F S S Y G (配列番号 5 5) ;
- (v) G F A F S S Y G (配列番号 7 0) ; 及び
- (v i) G F T L S S Y G (配列番号 7 5) ;

以下からなる群より選択される C D R 2 配列：

- (i) I W Y D G S N K (配列番号 1 4) ;
- (i i) I W F D G R N K (配列番号 6 0) ;
- (i i i) I W Y D G S N R (配列番号 7 1) ; 及び
- (i v) I W Y D G S S K (配列番号 7 6) ; 及び

以下からなる群より選択される C D R 3 配列：

- (i) A R E S I V E V L P P F D Y (配列番号 1 5) ;
- (i i) A R E S S I S T R P P F D Y (配列番号 6 1) ;
- (i i i) A R E T I M V R G V P F D (配列番号 6 9) ;
- (i v) A R E T A L V R G V P F D Y (配列番号 5 6) ;
- (v) A R E T A M V R G V P F D Y (配列番号 7 2) ; 及び
- (v i) A R E T I L I G G V P F D Y (配列番号 7 7) ;

を含み、前記 V L が、

以下からなる群より選択される C D R 1 配列：

- (i) Q R V R N N Y (配列番号 1 6) ;
- (i i) Q S V R S S Y (配列番号 5 7) ; 及び
- (i i i) Q S I R S N Y (配列番号 7 8) ;

C D R 2 配列 G A S (配列番号 2 8) ; 及び

以下からなる群より選択される C D R 3 配列：

- (i) Q Q Y G N S Y T (配列番号 1 8) ;
- (i i) Q Q Y G R S Y T (配列番号 6 2) ; 及び
- (i i i) Q Q Y G S S Y T (配列番号 5 8) ;

を含む、請求項 3 に記載の P A R 4 結合タンパク質。

【請求項 5】

以下に示される可変重鎖 (V H) 配列：

QVQLQQWGAGLLKPSETLX₁LX₂CAX₃X₄X₅GSX₆SX₇YX₈WX₉WIX₁₀QPPGK
GLEWIGEIX₁₁HX₁₂GX₁₃TX₁₄YNPSLKSRTISVDTSKX₁₅QX₁₆SLX₁₇LSSVTA
ADTAVYYCX₁₈X₁₉EX₂₀SX₂₁SX₂₂GX₂₃YYYGMDVWGQGTTVTVSS

(配列中、

- X₁ は A または S であり、
- X₂ は T または A であり、
- X₃ は V または I であり、
- X₄ は Y または S であり、
- X₅ は G または S であり、
- X₆ は L または F であり、
- X₇ は N 、 D 、または T であり、
- X₈ は Y または F であり、
- X₉ は S または R であり、
- X₁₀ は R または H であり、
- X₁₁ は N または I であり、

$X_{1,2}$ は S または T であり、
 $X_{1,3}$ は T または S であり、
 $X_{1,4}$ は N または T であり、
 $X_{1,5}$ は K または N であり、
 $X_{1,6}$ は F または L であり、
 $X_{1,7}$ は K または N であり、
 $X_{1,8}$ は A または K であり、
 $X_{1,9}$ は I、F、または V であり、
 $X_{2,0}$ は Y または H であり、
 $X_{2,1}$ は N または S であり、
 $X_{2,2}$ は R、G、または S であり、
 $X_{2,3}$ は V または H である) 及び
 以下に示される可変軽鎖 (V L) 配列 :

DIQMTQSPSSLSAS X_1 GDR X_2 TITCRAS QX_3 ISX_4 $YLNWYQQX_5$ PGKAP X_6 LLI
 YAA ASX_7 LX_8 SGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFX $_9$ X $_10$ YYC X_{11} QX_{12} YX_{13}
 $TPLT$ $FGGGTKX_{14}$ IK

(配列中、
 X_1 は V または A であり、
 X_2 は V または I であり、
 X_3 は S または T であり、
 X_4 は S、Y、または N であり、
 X_5 は K または I であり、
 X_6 は N または K であり、
 X_7 は R または S であり、
 X_8 は R または Q であり、
 X_9 は T または A であり、
 X_{10} は T または S であり、
 X_{11} は Q または R であり、
 X_{12} は T、S、または N であり、
 X_{13} は N または N であり、
 X_{14} は E または G である)

を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の P A R 4 結合タンパク質。

【請求項 6】

前記 V H が、

以下からなる群より選択される C D R 1 配列 :

- (i) G G S L S D Y Y (配列番号 8 6) ;
- (i i i) S G S F S T Y F (配列番号 4 7) ; 及び
- (i v) G G S F S N Y Y (配列番号 6 3) 、

以下からなる群より選択される C D R 2 配列 :

- (i) I N H S G T T (配列番号 8 7) ;
- (i i) I I H T G S T (配列番号 6 4) ; または
- (i i i) I N H S G S T (配列番号 4 8) 、 及び

以下からなる群より選択される C D R 3 配列 :

- (i) A I E Y S N S R G Y Y Y G M D V (配列番号 8 8) ;
- (i i) A F E Y S S S G G Y Y Y G M D V (配列番号 4 9) ; 及び
- (i i i) K V E H S S S S G H Y Y Y G M D V (配列番号 6 5)

を含み、前記 V L が、

以下からなる群より選択される C D R 1 配列 :

- (i) Q T I S N Y (配列番号 1 0 9) ;
- (i i) Q S I S S Y (配列番号 5 0) ; 及び
- (i i i) Q T I S Y Y (配列番号 6 6) ,

C D R 2 配列 A A S (配列番号 5 1) 、及び

以下からなる群より選択される C D R 3 配列 :

- (i) R Q N Y N T P L T (配列番号 8 5) ;
- (i i i) Q Q T Y S T P L T (配列番号 5 2) ; または
- (i v) Q Q S Y S T P L T (配列番号 6 7)

を含む、請求項 5 に記載の P A R 4 結合タンパク質。

【請求項 7】

以下の配列をそれぞれ含む、または以下の配列からそれぞれなる C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 配列を有する可変重鎖 (V H) :

- (i) 配列番号 1 3 、配列番号 1 4 、及び配列番号 1 5 ;
- (i i) 配列番号 4 7 、配列番号 4 8 、及び配列番号 4 9 ;
- (i i i) 配列番号 2 4 、配列番号 2 5 、及び配列番号 2 6 ;
- (i v) 配列番号 5 5 、配列番号 1 4 、及び配列番号 5 6 ;
- (v) 配列番号 5 9 、配列番号 6 0 、及び配列番号 6 1 ;
- (v i) 配列番号 6 3 、配列番号 6 4 、及び配列番号 6 5 ;
- (v i i) 配列番号 6 8 、配列番号 1 4 、及び配列番号 6 9 ;
- (v i i i) 配列番号 7 0 、配列番号 7 1 、及び配列番号 7 2 ;
- (i x) 配列番号 5 5 、配列番号 7 3 、及び配列番号 7 4 ;
- (x) 配列番号 7 5 、配列番号 7 6 、及び配列番号 7 7 ;
- (x i) 配列番号 7 9 、配列番号 8 0 、及び配列番号 8 1 ;
- (x i i) 配列番号 8 2 、配列番号 8 0 、及び配列番号 8 3 ;
- (x i i i) 配列番号 5 5 、配列番号 7 3 、及び配列番号 7 4 ; または
- (x i v) 配列番号 8 6 、配列番号 8 7 、及び配列番号 8 8 、及び

以下の配列をそれぞれ含む、または以下の配列からそれぞれなる C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 配列を有する可変軽鎖 (V L) :

- (i) 配列番号 1 6 、配列番号 1 7 、及び配列番号 1 8 ;
- (i i) 配列番号 5 0 、配列番号 5 1 、及び配列番号 5 2 ;
- (i i i) 配列番号 2 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 2 9 ;
- (i v) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 5 8 ;
- (v) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 6 2 ;
- (v i) 配列番号 6 6 、配列番号 5 1 、及び配列番号 6 7 ;
- (v i i) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 5 8 ;
- (v i i i) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 5 8 ;
- (i x) 配列番号 7 8 、配列番号 2 8 、及び配列番号 6 2 ;
- (x) 配列番号 8 4 、配列番号 5 1 、及び配列番号 8 5 ;
- (x i) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 5 8 ;
- (x i i) 配列番号 5 7 、配列番号 5 1 、及び配列番号 5 8 ; または
- (x i i i) 配列番号 1 0 9 、配列番号 5 1 、及び配列番号 8 5

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の P A R 4 結合タンパク質。

【請求項 8】

配列番号 1 1 、配列番号 2 2 、配列番号 4 5 、配列番号 5 3 、配列番号 8 9 、配列番号 9 1 、配列番号 9 3 、配列番号 9 5 、配列番号 9 7 、配列番号 9 9 、配列番号 1 0 1 、配列番号 1 0 3 、配列番号 1 0 5 、もしくは配列番号 1 0 7 のうちのいずれか 1 つに示される配列に対し、少なくとも 9 5 % 同一である V H 配列、またはそのヒト化、キメラ、もしくは脱免疫化バージョンを含み、かつ配列番号 1 2 、配列番号 2 3 、配列番号 4 6 、配列番号 5 4 、配列番号 9 0 、配列番号 9 2 、配列番号 9 4 、配列番号 9 6 、配列番号 9 8 、

配列番号 100、配列番号 102、配列番号 104、配列番号 106、もしくは配列番号 108 のうちのいずれか 1 つに示される配列に対し、少なくとも 95 % 同一である VL 配列、またはそのヒト化、キメラ、もしくは脱免疫化バージョンを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の PAR4 結合タンパク質。

【請求項 9】

以下を含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の PAR4 結合タンパク質：

- (i) 配列番号 11 に示される VH 及び配列番号 12 に示される VL；
- (ii) 配列番号 45 に示される VH 及び配列番号 46 に示される VL；
- (iii) 配列番号 22 に示される VH 及び配列番号 23 に示される VL；
- (iv) 配列番号 53 に示される VH 及び配列番号 54 に示される VL；
- (v) 配列番号 89 に示される VH 及び配列番号 90 に示される VL；
- (vi) 配列番号 91 に示される VH 及び配列番号 92 に示される VL；
- (vii) 配列番号 93 に示される VH 及び配列番号 94 に示される VL；
- (viii) 配列番号 95 に示される VH 及び配列番号 96 に示される VL；
- (ix) 配列番号 97 に示される VH 及び配列番号 98 に示される VL；
- (x) 配列番号 99 に示される VH 及び配列番号 100 に示される VL；
- (xi) 配列番号 101 に示される VH 及び配列番号 102 に示される VL；
- (xii) 配列番号 103 に示される VH 及び配列番号 104 に示される VL；
- (xiii) 配列番号 105 に示される VH 及び配列番号 106 に示される VL；または
- (xiv) 配列番号 107 に示される VH 及び配列番号 108 に示される VL。

【請求項 10】

前記抗原結合断片が、

- (i) 1 本鎖 Fv 断片 (scFv)；
- (ii) 二量体 scFv (di - scFv)；
- (iii) 重鎖定常領域または Fc または重鎖定常ドメイン (CH)2 及び / または CH3 に連結している (i) 及び / または (ii) のうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の PAR4 結合タンパク質。

【請求項 11】

ある部分と結合している、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の PAR4 結合タンパク質。

【請求項 12】

前記部分が、ラジオアイソトープ、検出可能な標識、治療化合物、コロイド、毒素、核酸、ペプチド、タンパク質、対象における PAR4 結合タンパク質の半減期を増加させる化合物、及びこれらの混合物からなる群より選択される、請求項 11 に記載の PAR4 結合タンパク質。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の PAR4 結合タンパク質をコードする核酸。

【請求項 14】

- (i) 配列番号 20 に示される VH 配列、及び / または配列番号 21 に示される VL 配列を含む PAR4 結合タンパク質、または
 - (ii) 配列番号 30 に示される VH 配列、及び / または配列番号 31 に示される VL 配列を含む PAR4 結合タンパク質
- をコードする核酸配列。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の PAR4 結合タンパク質と好適な担体とを含む、組成物。

【請求項 16】

血栓症または血栓塞栓性障害の治療、防止、または改善における使用のための、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の PAR4 結合タンパク質もしくは抗体、または請求項 1 ~ 5 に記載の組成物。

【請求項 17】

血栓症または血栓塞栓性障害の治療、防止、または改善のための医薬の製造における、
請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の P A R 4 結合タンパク質もしくは抗体、または請
求項 15 に記載の組成物の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 4 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 4 0】

当業者は、多数の変形形態及び／または変更形態が、広範に記載される本発明の範囲から逸脱することなく、上述の実施形態に示されるような本発明に対し施され得ることを理解するであろう。そのため、本発明の実施形態はあらゆる点において、例示的であり、制約的ではないとみなすべきである。

本発明は、以下を提供する。

1. 抗 P A R 4 組換え抗体もしくは合成抗体もしくはモノクローナル抗体またはその抗原結合断片であるプロテアーゼ活性化受容体 4 (P A R 4) 結合タンパク質であって、トロンビンの存在下で、細胞表面発現ヒト P A R 4 の切断を 50 % 以上阻害する、前記プロテアーゼ活性化受容体 4 (P A R 4) 結合タンパク質。
2. 前記トロンビンの存在下で、細胞表面発現 P A R 4 の (i) 60 % 以上の切断、または (i i) 70 % 以上の切断、または (i i i) 80 % 以上の切断を阻害する、上記 1 に記載の P A R 4 結合タンパク質。
3. 前記トロンビンの存在下で、細胞表面発現 P A R 4 の 90 % 以上の切断を阻害する、上記 1 または 2 に記載の P A R 4 結合タンパク質。
4. P A R 4 のトロンビン切断部位にまたがるエピトープに対し特異的に結合する、上記 1 ~ 3 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質。
5. 前記エピトープが配列 A P R G Y を含み、前記トロンビン切断部位が R G に対応する、上記 4 に記載の P A R 4 結合タンパク質。
6. 前記エピトープが I L P A P R G Y または A P R G Y P G Q V から選択される配列を含むまたは前記配列からなる、上記 4 または 5 に記載の P A R 4 結合タンパク質。
7. 前記抗体がヒト P A R 4 の A 1 a 1 2 0 及び／または T h r 1 2 0 バリアントに結合する、上記 1 ~ 6 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質。
8. 前記タンパク質が、ヒト P A R 1 、 P A R 2 、または P A R 3 に結合しないかまたは実質的に結合しない、上記 1 ~ 7 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質。
9. 以下に示される可変重鎖 (V H) 配列を含む、上記 1 ~ 8 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質。

QX₁QLVESGGVVQPGRLRLSCX₂ASGFX₃X₄SX₅X₆GMHWVRQAPGKGL
EWVX₇VIWX₈DGX₉X₁₀X₁₁X₁₂YX₁₃DSVX₁₄GRFX₁₅ISRDX₁₆SKNTX₁₇X₁₈LQM
NX₁₉LRAEDTAVYYCAREX₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅X₂₆PFDYWGQGTLVTVSS

(配列中、

- X₁ は V または I であり、
- X₂ は A または V であり、
- X₃ は T または A であり、
- X₄ は L または F であり、
- X₅ は N または S であり、
- X₆ は Y または D であり、
- X₇ は S または A であり、

X₈ は Y または F であり、
 X₉ は S または R であり、
 X₁₀ は N または S であり、
 X₁₁ は K または R であり、
 X₁₂ は H または Y であり、
 X₁₃ は A、L、または T であり、
 X₁₄ は K または R であり、
 X₁₅ は T または D であり、
 X₁₆ は N または T であり、
 X₁₇ は L または Q であり、
 X₁₈ は Y または F であり、
 X₁₉ は S または I であり、
 X₂₀ は S または T であり、
 X₂₁ は I、S、または A であり、；
 X₂₂ は V、I、M、または L であり、
 X₂₃ は E、S、V、または I であり、
 X₂₄ は V、T、R、または G であり、
 X₂₅ は L、R、または G であり、
 X₂₆ は P または V である)

10. 以下に示される可変軽鎖 (V L) 配列を含む、上記 1 ~ 9 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質。

X₁IVLTQSPGTLSLSPGERX₂TLSCX₃X₄SQX₅X₆RX₇X₈YLAWX₉QQKPGQAP
RLX₁₀IYGASSRATGX₁₁PDRFSGSGSGTDFX₁₂X₁₃TIX₁₄RLEPEDFAX₁₅YYC
QQYGX₁₆SYTFQQGTKLEIK

(配列中、

X₁ は K または E であり、
 X₂ は V または A であり、
 X₃ は R または G であり、
 X₄ は A または T であり、
 X₅ は R または S であり、
 X₆ は V または I であり、
 X₇ は N または S であり、
 X₈ は N または S であり、
 X₉ は F または Y であり、
 X₁₀ は F または L であり、
 X₁₁ は I または T であり、
 X₁₂ は I または T であり、
 X₁₃ は F または L であり、
 X₁₄ は S または T であり、
 X₁₅ は V または L であり、
 X₁₆ は N、R、または S である)

11. 前記 V H が以下からなる群より選択される C D R 1 配列を含む、上記 9 または 10 に記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) GFTLSNYG (配列番号 13)；
 (ii) GFTFSSDG (配列番号 59)；
 (iii) GFTFSNYG (配列番号 68)；
 (iv) GFTFSYYG (配列番号 55)；

(v) G F A F S S Y G (配列番号 7 0) ; 及び
 (v i) G F T L S S Y G (配列番号 7 5)。

12. 前記 V H が以下からなる群より選択される C D R 2 配列を含む、上記 9 ~ 1 1 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) I W Y D G S N K (配列番号 1 4) ;
 (i i) I W F D G R N K (配列番号 6 0) ;
 (i i i) I W Y D G S N R (配列番号 7 1) ; 及び
 (i v) I W Y D G S S K (配列番号 7 6)。

13. 前記 V H が以下からなる群より選択される C D R 3 配列を含む、上記 9 ~ 1 2 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) A R E S I V E V L P P F D Y (配列番号 1 5) ;
 (i i) A R E S S I S T R P P F D Y (配列番号 6 1) ;
 (i i i) A R E T I M V R G V P F D (配列番号 6 9) ;
 (i v) A R E T A L V R G V P F D Y (配列番号 5 6) ;
 (v) A R E T A M V R G V P F D Y (配列番号 7 2) ; 及び
 (v i) A R E T I L I G G V P F D Y (配列番号 7 7)。

14. 前記 V L が以下からなる群より選択される C D R 1 配列を含む、上記 1 0 に記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) Q R V R N N Y (配列番号 1 6) ;
 (i i) Q S V R S S Y (配列番号 5 7) ; 及び
 (i i i) Q S I R S N Y (配列番号 7 8)。

15. 前記 V L が C D R 2 配列 G A S (配列番号 2 8) を含む、上記 1 0 または 1 4 に記載の P A R 4 結合タンパク質。

16. 前記 V L が以下からなる群より選択される C D R 3 配列を含む、上記 1 0 、 1 4 、または 1 5 に記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) Q Q Y G N S Y T (配列番号 1 8) ;
 (i i) Q Q Y G R S Y T (配列番号 6 2) ; 及び
 (i i i) Q Q Y G S S Y T (配列番号 5 8)。

17. 以下に示される可変重鎖 (V H) 配列を含む、上記 1 ~ 8 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質。

QVQLQQWGAGLLKPSETLX₁LX₂CAX₃X₄X₅GSX₆SX₇YX₈WX₉WIX₁₀QPPGK
 GLEWIGEIX₁₁HX₁₂GX₁₃TX₁₄YNPSLKSRTVISVDTSKX₁₅QX₁₆SLX₁₇LSSVTA
 ADTAVYYCX₁₈X₁₉EX₂₀SX₂₁SX₂₂GX₂₃YYYGMDVWGQGTTVTVSS

(配列中、

X₁ は A または S であり、
 X₂ は T または A であり、
 X₃ は V または I であり、
 X₄ は Y または S であり、
 X₅ は G または S であり、
 X₆ は L または F であり、
 X₇ は N 、 D 、または T であり、
 X₈ は Y または F であり、
 X₉ は S または R であり、
 X₁₀ は R または H であり、
 X₁₁ は N または I であり、
 X₁₂ は S または T であり、
 X₁₃ は T または S であり、
 X₁₄ は N または T であり、

X₁~₅ は K または N であり、
 X₁~₆ は F または L であり、
 X₁~₇ は K または N であり、
 X₁~₈ は A または K であり、
 X₁~₉ は I、F、または V であり、
 X₂~₀ は Y または H であり、
 X₂~₁ は N または S であり、
 X₂~₂ は R、G、または S であり、
 X₂~₃ は V または H である)

18. 以下に示される可変軽鎖 (V L) 配列を含む、上記 1~9 または 17 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質。

DIQMTQSPSSLSASX₁GDRX₂TITCRASQX₃ISX₄YLNWYQQX₅PGKAPX₆LLI
YAAASX₇LX₈SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFX₉X₁₀YYCX₁₁QX₁₂YX₁₃
TPLTFGGGTKX₁₄IK

(配列中、

X₁ は V または A であり、
 X₂ は V または I であり、
 X₃ は S または T であり、
 X₄ は S、Y、または N であり、
 X₅ は K または I であり、
 X₆ は N または K であり、
 X₇ は R または S であり、
 X₈ は R または Q であり、
 X₉ は T または A であり、
 X₁₀ は T または S であり、
 X₁₁ は Q または R であり、
 X₁₂ は T、S、または N であり、
 X₁₃ は N または N であり、
 X₁₄ は E または G である)

19. 前記 V H が以下からなる群より選択される C D R 1 配列を含む、上記 18 に記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) G G S L S D Y Y (配列番号 8 6)；
 (i i i) S G S F S T Y F (配列番号 4 7)；及び
 (i v) G G S F S N Y Y (配列番号 6 6)。

20. 前記 V H が以下からなる群より選択される C D R 2 配列を含む、上記 18 または 19 に記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) I N H S G T T (配列番号 8 7)；
 (i i) I I H T G S T (配列番号 6 4)；または
 (i i i) I N H S G S T (配列番号 4 8)。

21. 前記 V H が以下からなる群より選択される C D R 3 配列を含む、上記 18、19、または 20 に記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) A I E Y S N S R G Y Y Y G M D V (配列番号 8 8)；
 (i i) A F E Y S S S G G Y Y Y G M D V (配列番号 4 9)；及び
 (i i i) K V E H S S S S G H Y Y Y G M D V (配列番号 6 5)。

22. 前記 V L が以下からなる群より選択される C D R 1 配列を含む、上記 18~21 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) Q T I S N Y (配列番号 1 0 9)；

(i i) Q S I S S Y (配列番号 5 0) ; 及び
(i i i) Q T I S Y Y (配列番号 6 6) 。

23. 前記 V L が C D R 2 配列 A A S (配列番号 5 1) を含む、上記 1 8 ~ 2 2 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質。

24. 前記 V L が以下からなる群より選択される C D R 3 配列を含む、上記 1 8 ~ 2 3 のいずれかに記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) R Q N Y N T P L T (配列番号 8 5) ;
(i i i) Q Q T Y S T P L T (配列番号 5 2) ; または
(i v) Q Q S Y S T P L T (配列番号 6 7) 。

25. 以下の配列をそれぞれ含む、または以下の配列からそれなる C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 配列を有する可変重鎖 (V H) を含む、いずれかの上記に記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) 配列番号 1 3 、配列番号 1 4 、及び配列番号 1 5 ;
(i i) 配列番号 4 7 、配列番号 4 8 、及び配列番号 4 9 ;
(i i i) 配列番号 2 4 、配列番号 2 5 、及び配列番号 2 6 ;
(i v) 配列番号 5 5 、配列番号 1 4 、及び配列番号 5 6 ;
(v) 配列番号 5 9 、配列番号 6 0 、及び配列番号 6 1 ;
(v i) 配列番号 6 3 、配列番号 6 4 、及び配列番号 6 5 ;
(v i i) 配列番号 6 8 、配列番号 1 4 、及び配列番号 6 9 ;
(v i i i) 配列番号 7 0 、配列番号 7 1 、及び配列番号 7 2 ;
(i x) 配列番号 5 5 、配列番号 7 3 、及び配列番号 7 4 ;
(x) 配列番号 7 5 、配列番号 7 6 、及び配列番号 7 7 ;
(x i) 配列番号 7 9 、配列番号 8 0 、及び配列番号 8 1 ;
(x i i) 配列番号 8 2 、配列番号 8 0 、及び配列番号 8 3 ;
(x i i i) 配列番号 5 5 、配列番号 7 3 、及び配列番号 7 4 ; または
(x i v) 配列番号 8 6 、配列番号 8 7 、及び配列番号 8 8 。

26. 以下の配列をそれぞれ含む、または以下の配列からそれなる C D R 1 、 C D R 2 、及び C D R 3 配列を有する可変軽鎖 (V L) をさらに含む、上記 2 5 に記載の P A R 4 結合タンパク質：

(i) 配列番号 1 6 、配列番号 1 7 、及び配列番号 1 8 ;
(i i) 配列番号 5 0 、配列番号 5 1 、及び配列番号 5 2 ;
(i i i) 配列番号 2 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 2 9 ;
(i v) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 5 8 ;
(v) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 6 2 ;
(v i) 配列番号 6 6 、配列番号 5 1 、及び配列番号 6 7 ;
(v i i) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 5 8 ;
(v i i i) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 5 8 ;
(i x) 配列番号 7 8 、配列番号 2 8 、及び配列番号 6 2 ;
(x) 配列番号 8 4 、配列番号 5 1 、及び配列番号 8 5 ;
(x i) 配列番号 5 7 、配列番号 2 8 、及び配列番号 5 8 ;
(x i i) 配列番号 5 7 、配列番号 5 1 、及び配列番号 5 8 ; または
(x i i i) 配列番号 1 0 9 、配列番号 5 1 、及び配列番号 8 5 。

27. 配列番号 1 1 、配列番号 2 2 、配列番号 4 5 、配列番号 5 3 、配列番号 8 9 、配列番号 9 1 、配列番号 9 3 、配列番号 9 5 、配列番号 9 7 、配列番号 9 9 、配列番号 1 0 1 、配列番号 1 0 3 、配列番号 1 0 5 、もしくは配列番号 1 0 7 のうちのいずれか 1 つに示される配列に対し、少なくとも 9 5 % 同一である V H 配列、またはそのヒト化、キメラ、もしくは脱免疫化バージョンを含む、いずれかの上記に記載の P A R 4 結合タンパク質。

28. 配列番号 1 2 、配列番号 2 3 、配列番号 4 6 、配列番号 5 4 、配列番号 9 0 、配列番号 9 2 、配列番号 9 4 、配列番号 9 6 、配列番号 9 8 、配列番号 1 0 0 、配列番号 1

02、配列番号104、配列番号106、もしくは配列番号108のうちのいずれか1つに示される配列に対し、少なくとも95%同一であるVL配列、またはそのヒト化、キメラ、もしくは脱免疫化バージョンをさらに含む、上記27に記載のPAR4結合タンパク質。

29. 以下を含む、いずれかの上記に記載のPAR4結合タンパク質：

- (i) 配列番号11に示されるVH及び配列番号12に示されるVL；
- (i i) 配列番号45に示されるVH及び配列番号46に示されるVL；
- (i i i) 配列番号22に示されるVH及び配列番号23に示されるVL；
- (i v) 配列番号53に示されるVH及び配列番号54に示されるVL；
- (v) 配列番号89に示されるVH及び配列番号90に示されるVL；
- (v i) 配列番号91に示されるVH及び配列番号92に示されるVL；
- (v i i) 配列番号93に示されるVH及び配列番号94に示されるVL；
- (v i i i) 配列番号95に示されるVH及び配列番号96に示されるVL；
- (i x) 配列番号97に示されるVH及び配列番号98に示されるVL；
- (x) 配列番号99に示されるVH及び配列番号100に示されるVL；
- (x i) 配列番号101に示されるVH及び配列番号102に示されるVL；
- (x i i) 配列番号103に示されるVH及び配列番号104に示されるVL；
- (x i i i) 配列番号105に示されるVH及び配列番号106に示されるVL；または
- (x i v) 配列番号107に示されるVH及び配列番号108に示されるVL。

30. 前記抗原結合断片が、

- (i) 1本鎖Fv断片(s c Fv)；
- (i i) 二量体scFv(d i - scFv)；
- (i i i) 重鎖定常領域またはFcまたは重鎖定常ドメイン(CH)2及び/またはCH3に連結している(i)及び/または(ii)のうちの少なくとも1つである、いずれかの上記に記載のPAR4結合タンパク質。

31. 前記抗原結合断片が、

- (i) ダイアボディ；
- (i i) トリアボディ；
- (i i i) テトラボディ；
- (i v) Fab；
- (v) F(ab)2；
- (v i) Fv；または
- (v i i) 重鎖定常領域またはFcまたは重鎖定常ドメイン(CH)2及び/またはCH3に連結している(i)～(v i)のうちの少なくとも1つである、上記1～29のいずれかに記載のPAR4結合タンパク質。

32. ある部分と結合している、いずれかの上記に記載のPAR4結合タンパク質。

33. 前記部分が、ラジオアイソトープ、検出可能な標識、治療化合物、コロイド、毒素、核酸、ペプチド、タンパク質、対象におけるPAR4結合タンパク質の半減期を増加させる化合物、及びこれらの混合物からなる群より選択される、上記32に記載のPAR4結合タンパク質。

34. いずれかの上記に記載のPAR4結合タンパク質をコードする核酸。

35. 配列番号20に示されるVH核酸配列を含む、及び/または配列番号21に示されるVL核酸配列を含む、上記34に記載のPAR4結合タンパク質。

36. 配列番号30に示されるVH核酸配列を含む、及び/または配列番号31に示されるVL核酸配列を含む、上記34に記載のPAR4結合タンパク質。

37. 上記1～33のいずれかに記載のPAR4結合タンパク質と好適な担体とを含む、組成物。

38. 対象における血栓症または血栓塞栓性障害を治療または防止するための方法であって、上記1～33のいずれかに記載のPAR4結合タンパク質もしくは抗体、または上記37に記載の組成物を前記対象に投与することを含む、前記方法。

39. 血栓症または血栓塞栓性障害を治療、防止、または改善するための方法であって、それを必要とする対象に、上記1～33のいずれかに記載のP A R 4結合タンパク質もしくは抗体の治療有効量、または上記37に記載の組成物の治療有効量を投与することを含む、前記方法。