



(21)申請案號：111144214 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 11 月 18 日

(51)Int. Cl. : **C07K16/36 (2006.01)** **A61K39/395 (2006.01)**  
**A61P7/02 (2006.01)**

(30)優先權：2021/11/18 美國 63/281,024  
2021/12/09 美國 63/287,633  
2022/06/24 美國 63/355,314

(71)申請人：美商安瑟斯治療公司 (美國) ANTHOS THERAPEUTICS, INC. (US)  
美國

(72)發明人：芙德麗和 黛柏拉 A FREEDHOLM, DEBRA A. (US)；布倫菲得 丹尼爾 M BLOOMFIELD, DANIEL M. (US)；格拉司博 羅伊思頓 J GLASSPOOL, ROYSTON J. (GB)；佛瑞曼 強納森 E FREEMAN, JONATHAN E. (US)；科德雅瑟 KHDR, YASSER (FR)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：58 項 圖式數：7 共 196 頁

## (54)名稱

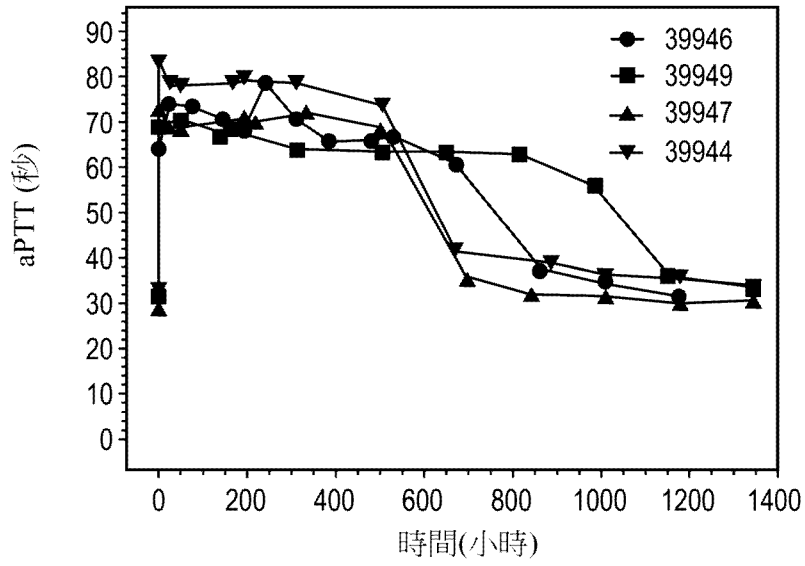
因子 XI/XIa 抗體之投藥方案

## (57)摘要

本發明係關於抗因子 XI 及/或活化因子 XI (因子 XIa) 抗體或其抗原結合片段、包含其之醫藥調配物及用於治療血栓栓塞病症或相關病狀之醫藥調配物的投藥方案。亦提供抗因子 XI 及/或活化因子 XI (因子 XIa) 抗體或其抗原結合片段之醫藥調配物。亦提供用抗因子 XI 及/或活化因子 XI (因子 XIa) 抗體或其抗原結合片段治療患有血小板減少症之患者之方法。

This disclosure relates to dosage regimens for anti-Factor XI and/or activated Factor XI (Factor XIa) antibodies or antigen-binding fragments thereof, pharmaceutical formulations comprising the same, and pharmaceutical formulations for use in the treatment of thromboembolic disorders or related conditions. Also provided are pharmaceutical formulations of anti-Factor XI and/or activated Factor XI (Factor XIa) antibodies, or antigen-binding fragments thereof. Also provided are methods of treating patients having thrombocytopenias with anti-Factor XI and/or activated Factor XI (Factor XIa) antibodies, or antigen-binding fragments thereof.

指定代表圖：



【圖1】

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

因子XI/XIa抗體之投藥方案

### 【英文發明名稱】

DOSING REGIMENS OF FACTOR XI/XIa ANTIBODIES

### 【中文】

本發明係關於抗因子XI及/或活化因子XI (因子XIa)抗體或其抗原結合片段、包含其之醫藥調配物及用於治療血栓栓塞病症或相關病狀之醫藥調配物的投藥方案。亦提供抗因子XI及/或活化因子XI (因子XIa)抗體或其抗原結合片段之醫藥調配物。亦提供用抗因子XI及/或活化因子XI (因子XIa)抗體或其抗原結合片段治療患有血小板減少症之患者之方法。

### 【英文】

This disclosure relates to dosage regimens for anti-Factor XI and/or activated Factor XI (Factor XIa) antibodies or antigen-binding fragments thereof, pharmaceutical formulations comprising the same, and pharmaceutical formulations for use in the treatment of thromboembolic disorders or related conditions. Also provided are pharmaceutical formulations of anti-Factor XI and/or activated Factor XI (Factor XIa) antibodies, or antigen-binding fragments thereof. Also provided are methods of treating patients having thrombocytopenias with anti-Factor XI and/or activated Factor XI (Factor XIa) antibodies, or antigen-binding fragments thereof.

### 【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

因子XI/XIa抗體之投藥方案

### 【英文發明名稱】

DOSING REGIMENS OF FACTOR XI/XIa ANTIBODIES

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於抗因子XI及/或活化因子XI (因子XIa)抗體或其抗原結合片段、包含其之醫藥調配物及用於治療血栓栓塞病症或相關病狀之醫藥調配物的投藥方案。亦提供抗因子XI及/或活化因子XI (因子XIa)抗體或其抗原結合片段之醫藥調配物。

### 【先前技術】

【0002】 對減少血栓栓塞併發症(諸如中風、全身栓塞、認知減退及死亡)以及與現有療法所展現之功效相當或有所改良且出血風險較低的較安全療法存在高度未滿足的醫療需求。

【0003】 因子XI (FXI)為一種絲胺酸蛋白酶，其在內源性及外源性凝血路徑中起作用。因子XI呈酶原形式以均二聚體形式存在；在R369-I370之肽鍵裂解後，因子XI經活化(因子XIa、FXIa)。FXI在高組織因子環境中在正常止血中起輕微作用，但在血栓形成中起關鍵作用。遺傳性因子XI缺乏症與缺血性中風及靜脈血栓栓塞事件發生率較低相關(Salomon等人(2008); Salomon等人(2011) *Thromb Haemost.*; 105:269-73)。患有因子XI缺乏症之個體中的出血表現不頻繁，通常輕微，由損傷或創傷引起且很少影響關鍵器官(Salomon等人(2011))。

【0004】 已研究結合因子XI及/或因子XIa之抗體。舉例而言，WO

2016/207858描述一種此類抗因子XI及/或因子XIa抗體，本文在表1中揭示為抗體1。本發明增進此等發展且提供具有所需安全性及功效之其他臨床方法，包括投藥方案，以治療患有特定血栓栓塞病症之患者。此外，本發明藉由提供包含此類FXI及/或FXIa抗體之醫藥調配物來增進該領域之早期發展，該等抗體足夠穩定且適於向患者投與。

### 【發明內容】

**【0005】** 本發明提供抗因子XI及/或因子XIa抗體或其抗原結合片段或包含其之醫藥調配物的投藥方案。

**【0006】** 因此，在一個態樣中，本文提供一種治療有需要之個體之疾病或病症的方法，該方法包含向該個體靜脈內投與第一劑量約150 mg之經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，且向該個體皮下投與第二劑量之該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或其抗原結合片段。

**【0007】** 在一些實施例中，第二劑量包含約150 mg之經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，第一劑量之經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或其抗原結合片段調配為包含約150 mg抗體或其抗原結合片段之靜脈內藥物遞送調配物。在一些實施例中，第二劑量之經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或其抗原結合片段調配為包含約150 mg抗體或其抗原結合片段之皮下藥物遞送調配物。

**【0008】** 在一些實施例中，抗體為人類單株抗體。在一些實施例中，抗體為人類IgG1同型。在一些實施例中，抗體在Fc域中包含D265A及P329A取代。

**【0009】** 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為

約20 mM之組胺酸緩衝劑的藥物遞送調配物投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為約220 mM之蔗糖的藥物遞送調配物投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為約0.04%之聚山梨醇酯20的藥物遞送調配物投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係呈pH 5.5之藥物遞送調配物投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段呈靜脈內藥物遞送調配物投與，該靜脈內藥物遞送調配物進一步包含約5%葡萄糖。

**【0010】** 在一些實施例中，個體患有癌症。在某些實施例中，個體患有活動性癌症。在某些實施例中，個體患有選自由胃腸癌及泌尿生殖系統癌組成之群的癌症。在一些實施例中，個體處於靜脈血栓性栓塞之高風險下。在一些實施例中，個體具有一或多次先前靜脈血栓性栓塞。

**【0011】** 在一些實施例中，該方法進一步包含一或多個額外皮下劑量之抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該方法包含投與五個皮下劑量之抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段約一月一次皮下投與。在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段在第1天靜脈內投與且在第31、61、91、121及151天皮下投與。在一些實施例中，個體治療約六個月。

**【0012】** 在另一態樣中，本文提供一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含向有需要之該個體投與包含約150 mg之經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段之藥物遞送調配物，其中該藥物遞送調配物靜脈內投與一次且隨後約一月一次皮下投與，且其中該個體治療約六個月。

**【0013】** 在一些實施例中，癌症係選自由胃腸癌及泌尿生殖系統癌

組成之群。

**【0014】** 在另一態樣中，本文提供一種治療處於血栓形成風險下之靈長類個體的方法，其中該方法包含向該靈長類個體投與單次劑量之藥物遞送調配物，該藥物遞送調配物包含：

(a)治療有效量之濃度為約150 mg的經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段；

(b)濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑；

(c)濃度為約220 mM之蔗糖；及

(d)濃度為約0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20，

(e)稀釋劑，其包含葡萄糖，

pH 5.5，

且其中該投與在血凝塊形成之前或期間。

**【0015】** 在一些實施例中，靈長類個體為狒狒。在一些實施例中，靈長類個體為人類。在一些實施例中，血栓形成係實驗誘發之血栓形成。在一些實施例中，靈長類個體處於血管移植物血栓形成之風險下。在一些實施例中，投與單次劑量以預防血栓形成。在一些實施例中，投與單次劑量以治療血栓形成。在一些實施例中，單次劑量為非經腸或靜脈內的。在某些實施例中，單次劑量之後為後續劑量。在某些實施例中，後續劑量為非經腸的。

**【0016】** 在一些實施例中，約1 mg/kg為抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段投與靈長類個體之治療有效量。在一些實施例中，約150 mg為抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段投與靈長類個體之治療有效量。

**【0017】** 在另一態樣中，本文提供一種治療患有血小板減少症之個體的方法，其中該血小板減少症係選自由以下組成之群：化學療法誘發之血小板減少症、先天性血小板減少症、與感染相關之血小板減少症及特發性血小板減少症，該方法包含向有需要之個體投與治療有效量之因子XI及/或因子XIa抗體或其抗原結合片段。

**【0018】** 在一些實施例中，患有血小板減少症之個體患有癌症。

**【0019】** 在一些實施例中，患有血小板減少症之個體患有肝硬化。

**【0020】** 在一些實施例中，患有血小板減少症之個體患有特發性血小板減少性紫癍症(ITP)。

**【0021】** 在另一態樣中，本文提供一種治療患有化學療法誘發之血小板減少症之癌症個體的方法，其中該方法包含向有需要之癌症個體投與治療有效量之因子XI及/或因子XIa抗體或其抗原結合片段。

**【0022】** 在一些實施例中，個體或癌症個體罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症之風險下。

**【0023】** 在以上態樣之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 9或29中之互補決定區HCDR1、HCDR2及HCDR3的重鏈可變區(VH)；及包含SEQ ID NO: 19或39中之互補決定區LCDR1、LCDR2、LCDR3的輕鏈可變區(VL)。

**【0024】** 在以上態樣之一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含：

i. SEQ ID NO: 23之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 24之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 25之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 34之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 35之輕

鏈可變區CDR3；

ii. SEQ ID NO: 26之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 27之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 28之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區CDR3；

iii. SEQ ID NO: 43之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 44之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 45之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3；或

iv. SEQ ID NO: 46之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 4之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

**【0025】** 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9、29及與其具有90%一致性之重鏈可變區(VH)組成之群的VH；及選自由SEQ ID NO: 19、39及與其具有90%一致性之輕鏈可變區(VL)組成之群的VL。

**【0026】** 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群的重鏈可變區(VH)；及選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群的輕鏈可變區(VL)。在一些實施例中，抗體包括包含選自由SEQ ID NO: 31、11及與其具有90%一致性之重鏈組成之群之胺基酸序列的重鏈；及包含選自由SEQ ID NO: 41、21及與其具有90%一致性之輕鏈組成之群之胺基酸序列的輕鏈。在一些實施例中，抗體包括包含SEQ ID NO:

31之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的輕鏈。

【0027】 在一些實施例中，抗體為人類單株抗體。在一些實施例中，抗體為人類IgG1同型。在某些實施例中，抗體在Fc域中包含D265A及P329A取代。

【0028】 在一些實施例中，與投與抗體或其抗原結合片段之前的血小板凝集相比，該投與不影響個體中之血小板凝集。在某些實施例中，血小板凝集藉由阻抗血小板凝集法量測。在某些實施例中，血小板凝集由膠原蛋白、5'-二磷酸腺苷(ADP)或凝血酶受體活化肽-6 (TRAP-6)誘發。在某些實施例中，血小板凝集係離體或活體外測定。

【0029】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係靜脈內投與。

【0030】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段係皮下投與。

【0031】 在一些實施例中，第一劑量之抗體或其抗原結合片段係靜脈內投與且第二劑量之抗體或抗原結合片段係皮下投與。在某些實施例中，該方法進一步包含在投與第二劑量之後皮下投與的一或多個額外劑量之抗體或其抗原結合片段。

【0032】 在一些實施例中，抗體或其抗原結合片段一月一次投與。

【0033】 本發明之其他實施例及細節呈現於下文。

#### 【圖式簡單說明】

【0034】 圖1描繪展示4隻狒狒中在靜脈內投與1 mg/kg抗體1後活化部分凝血活酶時間(aPTT)之時程的線圖。

【0035】 圖2A-2B描繪在各動靜脈(AV)分路實驗之前及期間的出血時間(圖2A)及出血量(圖2B)。

【0036】 圖3A-3B描繪膠原蛋白塗佈(圖3A)或膠原蛋白+組織因子

(TF)塗佈(圖3B)之AV分路之尾段中的血小板沈積。豎直點線描繪抗體1投與之時間且箭頭展示停止血小板沈積之反曲點。豎直點線與箭頭之間的時間量測藥物投與與血小板沈積速率變成負值之點之間的時間。

【0037】 圖4A-4F描繪三個經處理之狒狒的AV分路之尾段中的血小板沈積。圖4A、圖4B及圖4C展示膠原蛋白塗佈且圖4D、圖4E及圖4F展示膠原蛋白+TF塗佈。

【0038】 圖5A-5B展示AV分路之經膠原蛋白塗佈(圖5A)或經膠原蛋白+TF塗佈(圖5B)之區段中的血小板沈積。資料為三隻狒狒之平均值。

【0039】 圖6A-6D描繪經膠原蛋白塗佈之移植物(圖6A)、經膠原蛋白+TF塗佈之移植物(圖6B)、經膠原蛋白塗佈之移植物下游的尾段(圖6C)及經膠原蛋白+TF塗佈之移植物下游的尾段(圖6D)中血栓之纖維蛋白含量。

【0040】 圖7A-7B描繪在用膠原蛋白(圖7A)或TRAP-6 (圖7B)誘導後補充有媒劑、抗體1或阿昔單抗(abciximab)之供體全血中的活體外血小板凝集。

#### 【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0041】 本申請案主張於2021年11月18日申請之US 63/281,024、2021年12月9日申請之US 63/287,633及2022年6月24日申請之US 63/355,314的權益及美國優先權，該等申請案各者之揭示內容出於所有目的以全文引用的方式併入本文中。

序列表

【0042】 本申請案含有序列表XML，其已以電子方式提交且以全文

引用的方式併入本文中。該序列表SML於2022年10月24日創建，命名為ATD-011WO\_SL.XML且大小為52,029位元組。

## 定義

**【0043】** 為便於理解本發明，下文定義多個術語及片語。

**【0044】** 除非上下文不適當，否則如本文所用之術語「一(a及an)」意謂「一或多個」且包括複數個。

**【0045】** 如本文所用，術語「FXI蛋白」、「FXI抗原」及「FXI」可互換使用，且係指不同物種之因子XI蛋白。因子XI為哺乳動物血漿凝血因子XI，一種以酶原形式以25-30 nM之濃度存在於人類血漿中之糖蛋白，當藉由有限蛋白水解轉化為活性絲胺酸蛋白酶時其參與內源性血液凝固路徑。

**【0046】** 術語「FXIa蛋白」、「FXIa抗原」及「FXIa」可互換使用，且係指不同物種之活化FXI蛋白。酶原因子XI經由血液凝固接觸階段或經由血小板表面上之凝血酶介導之活化而轉化為其活性形式，凝血因子XIa (FXIa)。在此因子XI活化期間，兩條鏈中之各者中的內部肽鍵裂解，從而產生活化因子XIa，一種包含藉由二硫鍵結合在一起之兩條重鏈及兩條輕鏈的絲胺酸蛋白酶。此絲胺酸蛋白酶FXIa使凝血因子IX轉化為IXa，其隨後活化凝血因子X (Xa)。Xa接著可介導凝血因子II/凝血酶活化。舉例而言，人類FXI具有如表1中所述之序列(SEQ ID NO: 1)且已描述於前述報導及文獻中(Mandle RJ Jr等人(1979) Blood; 54(4):850；NCBI參考序列: AAA51985)。

**【0047】** 在本發明之上下文中，術語「FXI」及「FXIa」(及其類似者)分別包括天然FXI及FXIa蛋白之突變體及變異體，其具有與上文所提

及之報導中所描述之天然一級結構(胺基酸序列)實質上相同之胺基酸序列。

**【0048】** 如本文所用，術語「催化域」、「絲胺酸蛋白酶催化域」及類似術語意謂胺基酸Ile370至Val607，如自循環中成熟蛋白之N端之Glu1開始計數。其亦可描述為FXI之C端之殘基388-625。如本文所用，術語「活性位點」意謂包含胺基酸His413、Asp462及Ser557之催化三聯體。(Bane及Gailani (2014) Drug Disc. 19(9))。

**【0049】** 如本文所用，術語「抗體」意謂全抗體及其任何抗原結合片段(例如「抗原結合部分」)或單鏈。全抗體為包含藉由二硫鍵相互連接之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈的糖蛋白。各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含三個域：CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域CL。VH及VL區可進一步再分成高變區，稱為互補決定區(CDR)，穿插有稱為構架區(FR)之更保守區。各VH及VL包含自胺基端至羧基端依以下順序排列之三個CDR及四個FR組成：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子，包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q)的結合。在一些特定態樣中，抗體可為單株抗體、人類抗體、人類化抗體、駱駝抗體或嵌合抗體。抗體可具有任何同型(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類別。

**【0050】** 抗原結合位點之CDR可藉由以下中所述之方法確定：Kabat等人, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)及Kabat等人, Sequences

of protein of immunological interest. (1991) ; Chothia等人, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987) 及 MacCallum 等人 , J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)。依據此等定義確定的CDR通常包括當相對於彼此比較時的重疊胺基酸殘基或胺基酸殘基子集。在某些實施例中，術語「CDR」為如以下所定義之CDR：MacCallum等人, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)及Martin A., Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains, Antibody Engineering, Kontermann及Dubel編輯，第31章，第422-439頁，Springer-Verlag, Berlin (2001)。在某些實施例中，術語「CDR」為如以下所定義之CDR：Kabat等人, J. Biol. Chem. 252, 6609-6616 (1977)及Kabat等人, Sequences of protein of immunological interest. (1991)。在某些實施例中，抗體之重鏈CDR及輕鏈CDR使用不同規約來加以定義。舉例而言，在某些實施例中，重鏈CDR係根據MacCallum (同上)加以定義，且輕鏈CDR係根據Kabat (同上)加以定義。CDRH1、CDRH2及CDRH3表示重鏈CDR，且CDRL1、CDRL2及CDRL3表示輕鏈CDR。

**【0051】** 如本文所用，術語「藥物遞送調配物」或「靜脈內藥物遞送調配物」係指包含活性劑與惰性或活性載劑之組合的醫藥調配物，使得組合物尤其適於活體內或離體診斷或治療用途。

**【0052】** 如本文所用，術語「個體」及「患者」係指藉由本文所述之方法及組合物治療的生物體。此類生物體較佳包括(但不限於)哺乳動物(例如鼠類、猿猴、馬科動物、牛類動物、豬科動物、靈長類動物、犬科動物、貓科動物及其類似哺乳動物)，且最佳包括人類。在某些實施例中，個體為人類。如本文所用，「靈長類個體」包括人類與非人類靈長類動物兩者。在某些實施例中，個體為描述於例如以下中之血栓形成狒狒模

型：Gruber 等人 *Blood*, 1989 年 2 月 15 日;73(3):639-42 及 Crosby 等人 *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013 年 7 月;33(7):1670-8。

【0053】如本文所用，「血栓栓塞病症」或類似術語係指內源性及/或常見凝血路徑異常活化或並非天然失活(例如在無治療性手段下)之許多病狀或疾病。此等病狀包括但不限於血栓栓塞性中風及缺血性病因之其他類型中風、心房震顫、心房震顫中之中風預防(SPAF)、深層靜脈栓塞、靜脈血栓性栓塞及肺栓塞。此等亦可包括導管形成血栓的導管相關之血栓形成(例如，腫瘤患者中之希克曼導管(Hickman catheter))及管道與氧合膜發展凝塊之體外膜氧合(ECMO)的預防及治療。

【0054】如本文所用，「血栓栓塞病症」或類似術語亦可指本發明之抗 FXI 及/或 FXIa 抗體或其抗原結合片段可用以預防或治療之以下病狀中之許多病狀：

- 懷疑或確診有心律不整，諸如陣發性、持久性或永久性心房震顫或心房撲動之個體之血栓性栓塞；
- 心房震顫中之中風預防(SPAF)，其亞群為經受經皮冠狀動脈介入術(PCI)之 AF 患者；
- 高出血風險之患者中急性靜脈血栓性事件(VTE)治療及持久繼發性 VTE 預防；
- 靜脈血栓性栓塞，其中個體為兒科個體(兒科 VTE)；
- 短暫性腦缺血發作(TIA)或非失能性中風後二級預防及併發竇性節律之心臟衰竭中血栓性事件預防中的大腦及心臟血管事件；
- 出血性中風；
- 針對心律不整經受心臟復律之個體中左心房之凝塊形成及血栓性栓

塞；

- 在用於心律不整之切除程序之前、期間及之後的血栓形成；
- 靜脈血栓形成，此情況包括(但非獨占式地)下部或上部之深層或表面靜脈血栓形成、腹部及胸部靜脈之血栓形成、竇血栓形成及頸靜脈血栓形成的治療及二級預防；
  - 靜脈或動脈樣導管、起搏器導線、合成動脈移植物、機械或生物心臟瓣膜或左心室輔助裝置中之任何人造表面上之血栓形成；
    - 有或無靜脈血栓形成之患者之肺栓塞；
    - 慢性血栓栓塞性肺高血壓(CTEPH)；
    - 破裂動脈粥樣硬化斑上之動脈血栓形成、動脈內輔具或導管上之血栓形成及表面上正常之動脈中之血栓形成，此情況包括(但不限於)急性冠狀動脈症候群、ST抬高性心肌梗塞、非ST抬高性心肌梗塞、不穩定絞痛、支架血栓形成、動脈系統中任何人造表面之血栓形成及有或無肺高血壓之個體之肺部動脈之血栓形成；
      - 經受經皮冠狀動脈介入術(PCI)之患者之血栓形成及血栓性栓塞；
      - 心因性及隱原性中風；
      - 非中樞神經全身栓塞(非CNS全身栓塞)；
      - 患有侵入性及非侵入性癌症惡性病(例如，CAT)之患者之血栓形成；
- 留置導管上之血栓形成；
- 嚴重疾病患者之血栓形成及血栓性栓塞；
- 心內血栓形成及血栓性栓塞，此包括但不限於心肌梗塞後之心內血栓形成、與諸如心臟動脈瘤、心肌纖維化、心臟增大及功能障礙、心肌炎

及心臟中之人造表面之病狀有關之心內血栓形成；

- 有或無心房震顫之心臟瓣膜病患者之血栓性栓塞；
- 瓣膜機械或生物輔具上之血栓性栓塞；
- 在簡單或複雜心臟畸形之心臟修復之後具有天然或人工心臟補片、

動脈或靜脈導管之患者之血栓性栓塞；

- 膝置換手術、髖置換手術及矯形外科手術、胸部或腹部手術後之靜脈血栓形成及血栓性栓塞；

- 包括顱內及脊髓介入術之神經外科手術後之動脈或靜脈血栓形成；

- 先天性或後天性易栓病，包括(但非獨占式地)萊頓因子V (factor V Leiden)、凝血酶原突變、抗凝血酶III、蛋白C及蛋白S缺乏、因子XIII突變、家族纖維蛋白原不良血症、先天性纖維蛋白溶酶原缺乏、因子XI含量增加、鎌狀細胞疾病、抗磷脂症候群、自體免疫疾病、慢性腸病、腎病症候群、溶血性尿毒癥、骨髓增生疾病、散播性血管內凝血、陣發性夜間血紅素尿症及肝素誘發之血小板減少症；

- 慢性腎病中之血栓形成及血栓性栓塞；及

- 經受血液透析之患者及經受體外膜氧合之患者之血栓形成及血栓性栓塞。

**【0055】** 如本文所用，術語「谷值」或「谷值含量」係指在投與下一劑藥物之前藥物達到之最低濃度。在某些實施例中，谷值下因子XI/因子XIa之抑制大於約50% (例如，大於約60%、大於約70%、大於約80%或大於約90%)。在某些實施例中，谷值下因子XI/因子XIa之抑制大於約80%。在某些實施例中，谷值下因子XI/因子XIa之抑制大於約90%。

**【0056】** 如本發明中所用，術語「治療 (treat)」、「治療

(treating)」或「治療(treatment)」及其他語法上同等物包括緩解、緩和、改善或預防疾病、病狀或症狀；預防其他症狀；改善或預防症狀之根本代謝病因；抑制疾病或病狀，例如阻止疾病或病狀之發展；減輕疾病或病狀；引起疾病或病狀消退；減輕疾病或病狀所引起之病狀；或終止疾病或病狀之症狀，且意欲包括預防。該等術語進一步包括達成治療效益及/或預防效益。「治療益處」意謂根除或改善所治療之根本病症。此外，藉由根除或改善與根本病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀測到改善來實現治療益處，但該患者仍可罹患根本病症。

**【0057】** 在本文所述之方法之某些實施例中，在用本文所述之抗因子XI/XIa抗體(例如，抗體1)治療之前，個體未接受過治療，亦即從未接受任何形式之抗凝血療法。在本文所述之方法之某些實施例中，個體例如在用本文所述之抗因子XI/XIa抗體(例如，抗體1)治療之前已接受建議劑量之新口服抗凝劑(NOAC)的穩定治療。在某些實施例中，個體例如在用本文所述之抗因子XI/XIa抗體(例如抗體1)治療之前已接受直接口服抗凝劑(DOAC)。在某些實施例中，個體例如在用本文所述之抗因子XI/XIa抗體(例如抗體1)治療之前已接受維生素K拮抗劑(VKA)。

**【0058】** 如本文所用，術語「小瓶」係指容納藥品之容器。在一些實施例中，小瓶可為小瓶、袋子、筆或注射器。在一些實施例中，小瓶可為小瓶，例如玻璃瓶。

**【0059】** 如本文所用，術語「藥品」係指本文所述之抗因子XI/XIa抗體，例如如表1中所揭示之抗體1，及賦形劑，例如組胺酸緩衝劑、糖及聚山梨醇酯。

**【0060】** 術語「約」係指在製備調配物及治療疾病或病症時不改變

藥劑功效的藥劑濃度或量之任何最小改變。在某些實施例中，術語「約」可包括指定數值或數據點 $\pm 5\%$ 、 $\pm 10\%$ 或 $\pm 15\%$ 。

**【0061】** 範圍在本發明中可表示為自「約」一個特定值及/或至「約」另一特定值。當表示此類範圍時，另一個態樣包括一個特定值及/或至其他特定值。類似地，當藉由在前面使用「約」，以近似值表示值時，應理解，特定值形成另一態樣。還應理解，範圍中之各者的端點明顯與另一端點相關且獨立於另一端點。亦應瞭解本發明中揭示大量值，且除該值本身之外，各值亦揭示為「約」特定值。亦應瞭解，在通篇申請案中，資料係以多種不同格式提供且此資料表示端點及起點以及資料點之任何組合之範圍。舉例而言，若揭示特定數據點「10」及特定數據點「15」，則應瞭解視為揭示大於、大於或等於、小於、小於或等於及等於10與15以及在10與15之間。亦應瞭解亦揭示兩個特定單元之間各單元。舉例而言，若揭示10及15，則亦揭示11、12、13及14。

**【0062】** 在通篇說明書中，在組合物描述為具有、包括或包含特定組分的情況下，或在製程及方法描述為具有、包括或包含特定步驟的情況下，另外經考慮存在基本上由所列組分組成或由所列組分組成的本發明之組合物，且存在基本上由所列處理步驟組成或由所列處理步驟組成的根據本發明之製程及方法。

**【0063】** 一般而言，除非另外規定，否則指明百分比之組合物係以重量計。此外，若變數未附定義，則隨後以該變數之先前定義為準。

### **抗因子XI及/或活化因子XI (因子XIa)抗體**

**【0064】** 在一些實施例中，本發明提供包含結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體的醫藥調配物，

其中該抗體包含具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)，該調配物包含組胺酸緩衝劑；糖或糖醇；及聚山梨醇酯，且調配物之pH介於pH 5.0至6.0之間。在某些實施例中，抗體包含具有SEQ ID NO: 29之胺基酸序列的VH。

**【0065】** 在實施例中，本發明提供包含結合FXI及/或FXIa蛋白之抗體或其抗原結合片段之醫藥調配物包含於小瓶中，其中該調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗FXI及/或FXIa抗體或其抗原結合片段之裝填過量體積。在某些實施例中，小瓶含有一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含約150 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體，該抗體具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)；濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約220 mM之蔗糖；及濃度為約0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且調配物之pH為約pH 5.5。

**【0066】** 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，該醫藥調配物包含約1.5 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)；濃度為約0.20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約2.20 mM之蔗糖；濃度為約0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20及稀釋劑(例如，5%右旋糖水溶液(D5W))；且調配物之pH為約pH 5.5。

**【0067】** 本發明亦提供特異性結合於FXI及/或FXIa蛋白之抗體的醫藥調配物，其中該等抗體包含具有下文表1中列舉之任一種VH CDR之胺基酸序列的VH CDR，該等調配物包含組胺酸緩衝劑；糖或糖醇；及聚山

梨醇酯；且調配物之pH介於pH 5.0至6.0之間。具體言之，本發明提供特異性結合於FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體的醫藥調配物，其中該等抗體包含具有下文表1中列舉之任一種VH CDR之胺基酸序列的一個、兩個、三個或更多個VH CDR (或可替代地，由其組成)，該等調配物包含組胺酸緩衝劑；糖或糖醇；及聚山梨醇酯；且調配物之pH介於pH 5.0至6.0之間。(參見2016年6月24日申請且作為WO2016/207858公開之PCT國際專利申請案第PCT/IB2016/053790號，其以全文引用的方式併入本文中)。

**【0068】** 在一些實施例中，本發明提供特異性結合於FXI/FXIa蛋白之抗體之醫藥調配物，該等抗體包含具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)，該等醫藥調配物用於本文所述之方法(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)中，該等調配物包含組胺酸緩衝劑；糖或糖醇；及聚山梨醇酯；且調配物之pH介於pH 5.0至6.0之間。在某些實施例中，抗體包含具有SEQ ID NO: 39之胺基酸序列的VL。

**【0069】** 在實施例中，本發明提供包含結合FXI及/或FXIa蛋白之抗體或其抗原結合片段之醫藥調配物包含於小瓶中，其中該調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗FXI及/或FXIa抗體或其抗原結合片段之裝填過量體積。在某些實施例中，小瓶含有一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含約150 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體，該抗體具有具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約220 mM之蔗糖；及濃度為約0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且調配物之pH為

約pH 5.5。

【0070】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，該醫藥調配物包含約1.5 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；濃度為約0.20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約2.20 mM之蔗糖；濃度為約0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20及稀釋劑(例如，5%右旋糖水溶液(D5W))；且調配物之pH為約pH 5.5。

【0071】 本發明亦提供特異性結合於FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體之醫藥調配物，該等醫藥調配物用於本文所述之方法(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)中，該等抗體包含具有下文表1中列舉之任一種VL CDR之胺基酸序列的VL CDR；該等調配物包含組胺酸緩衝劑；糖或糖醇；及聚山梨醇酯；且調配物之pH介於pH 5.0至6.0之間。特異性結合於FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體可包含具有下文表1中列舉之任一種VL CDR之胺基酸序列的一個、兩個、三個或更多個VL CDR (或可替代地，由其組成)。

【0072】 在實施例中，本發明提供包含結合FXI及/或FXIa蛋白之抗體或其抗原結合片段之醫藥調配物包含於小瓶中，其中該調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗FXI及/或FXIa抗體或其抗原結合片段之裝填過量體積。在某些實施例中，小瓶含有一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含約150 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體，該抗體具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列

的重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約220 mM之蔗糖；及濃度為約0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且調配物之pH為約pH 5.5。

【0073】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，該醫藥調配物包含約1.5 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；濃度為約0.20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約2.20 mM之蔗糖；濃度為約0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20及稀釋劑(例如，5%右旋糖水溶液(D5W))；且調配物之pH為約pH 5.5。

【0074】 在實施例中，本發明提供包含結合FXI及/或FXIa蛋白之抗體或其抗原結合片段之醫藥調配物包含於小瓶中，其中該調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗FXI及/或FXIa抗體或其抗原結合片段之裝填過量體積。在某些實施例中，小瓶含有一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含約150 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體，該抗體具有具有SEQ ID NO: 29之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 39之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約220 mM之蔗糖；及濃度為約0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且調配物之pH為約pH 5.5。

【0075】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，該醫藥調配物包含約1.5 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有具有SEQ ID NO: 29之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 39之

胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；濃度為約0.20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約2.20 mM之蔗糖；濃度為約0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20及稀釋劑(例如，5%右旋糖水溶液(D5W))；且調配物之pH為約pH 5.5。

【0076】 在一些實施例中，用於本文所述之方法(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)中的其他抗體包括已發生突變，但在CDR區中與表1中所述之序列中所描繪之CDR區具有至少60%、70%、80%、85%、90%或95%一致性的胺基酸。在一些實施例中，該等抗體包括突變胺基酸序列，其中當與表1中所述之序列中所描繪之CDR區相比時，CDR區中不超過1個、2個、3個、4個或5個胺基酸發生突變。

表1. FXI/FXIa抗體、Fab及FXI/FXIa蛋白之實例

序列描述	序列識別符(SEQ ID NO:)	胺基酸或聚核苷酸序列
人類FXIa全長蛋白序列(NCBI參考序列：AAA51985)	1	MIFLYQVVHFI LFTSVSGECVTQLLKDTCFEGGDIT TVFTPSAKY CQVVCTYHPRCLLFTFTAESPSEDPTR WFTCVLKDSVTETLPRVNR TAAISGYSFKQCSHQI SACNKDIYVDLDMKGINYNSSVAKSAQECQERCT DDVHCHFFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPT RITKLDKVVSGFSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFAD SNIDSVMAPDAFVSGRICTHHPGCLFFTFSSQEW P KESQRNLCLLKTSEGLPSTRIKSKALSGFSLQSC RHSIPVFCHSSFYHDTDFLGEELDIVAAKSHEACQ KLCTNAVRCQFFTYTPAQASCNEGK GKCYLKLSS NGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDNECTTKIKPRI VGGTASVRGEWPWQVTLHTTSPTQRHLCGGSIIG NQWILTA AHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEIKEDT SFFGVQEIIIHDQYKMAESGYDIALLKLETTVNYTD SQRPICLP SKGDRNVIYTD CWVTGWGYRKL RDKI QNTLQKAKIPLVTNEECQKRYRGHKITHKMICAG YREGGKDACKGDSGGPLSCKHNEVWHLVGITSW GEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKTQAV
人類FXIa全長核苷酸序列(NCBI參考序列：NM_000128.3)	2	AGGCACACAGGCAA AATCAAGTTCTACATCTGT CCCTGTGTATGTC ACTTGTTTGAATACGAAATAA AATTA AAAAAAATAAATTCAGTGTATTGAGAAAG CAAGCAATTCTCTCAAGGTATATTTCTGACATAC TAAGATTTTAACGACTTTCACAAATATGCTGTAC TGAGAGAGAATGTTACATAACATTGAGA ACTAG

	<p> TACAAGTAAATATTTAAAGTGAAGTGACCATTTC  CTACACAAGCTCATTTCAGAGGAGGATGAAGACC  ATTTTGGAGGAAGAAAAGCACCCCTTATTAAGAA  TTGCAGCAAGTAAGCCAACAAGGTCCTTTTCAGG  ATGATTTTCTTATATCAAGTGGTACATTTTCATTT  TATTTACTTCAGTTTCTGGTGAATGTGTGACTCA  GTTGTTGAAGGACACCTGCTTTGAAGGAGGGGA  CATTACTACGGTCTTCACACCAAGCGCCAAGTA  CTGCCAGGTAGTCTGCACTTACCACCCAAGATG  TTTACTCTTCACTTTCACGGCGGAATCACCATCT  GAGGATCCCACCCGATGGTTTACTTGTGTCCTGA  AAGACAGTGTTACAGAAACACTGCCAAGAGTGA  ATAGGACAGCAGCGATTTCTGGGTATTCTTTCAA  GCAATGCTCACACCAATAAGCGCTTGCAACAA  AGACATTTATGTGGACCTAGACATGAAGGGCAT  AACTATAACAGCTCAGTTGCCAAGAGTGCTCA  AGAATGCCAAGAAAGATGCACGGATGACGTCCA  CTGCCACTTTTTACGTACGCCACAAGGCAGTTT  CCCAGCCTGGAGCATCGTAACATTTGTCTACTGA  AGCACACCCAAACAGGGACACCAACCAGAATA  ACGAAGCTCGATAAAGTGGTGTCTGGATTTTCA  CTGAAATCCTGTGCACTTTCTAATCTGGCTTGTA  TTAGGGACATTTTCCCTAATACGGTGTGTTGCAGA  CAGCAACATCGACAGTGTTCATGGCTCCCGATGC  TTTTGTCTGTGGCCGAATCTGCACTCATCATCCC  GGTTGCTTGTTTTTTACCTTCTTTTCCCAGGAATG  GCCCAAAGAATCTCAAAGAAATCTTTGTCTCCTT  AAAACATCTGAGAGTGGATTGCCCAGTACACGC  ATTA AAAAGAGCAAAGCTCTTTCTGGTTTCAGTC  TACAAAGCTGCAGGCACAGCATCCCAGTGTCT  GCCATTCTTCATTTTACCATGACACTGATTTCTT  GGGAGAAGA ACTGGATATTGTTGCTGCAAAAAG  TCACGAGGCCTGCCAGAACTGTGCACCAATGC  CGTCCGCTGCCAGTTTTTTACCTATACCCAGCC  CAAGCATCCTGCAACGAAGGGAAGGGCAAGTGT  TACTTAAAGCTTTCTTCAAACGGATCTCCA ACTA  AAATACTTCACGGGAGAGGAGGCATCTCTGGAT  ACACATTAAGGTTGTGTAAAATGGATAATGAGT  GTACCACCAA AATCAAGCCCAGGATCGTTGGAG  GAACTGCGTCTGTTTCGTGGTGAGTGGCCGTGGC  AGGTGACCCTGCACACAACCTCACCCACTCAGA  GACACCTGTGTGGAGGCTCCATCATTGGAAACC  AGTGGATATTAACAGCCGCTCACTGTTTCTATGG  GGTAGAGTCACCTAAGATTTTTCGTGTCTACAGT  GGCATTTTAAATCAATCTGAAATAAAAGAGGAC  ACATCTTTCTTTGGGGTTCAAGAAATAATAATCC  ATGATCAGTATAAAAATGGCAGAAAGCGGGTATG  ATATTGCCTTGTTGAAACTGGAAACCACAGTGA  ATTACACAGATTCTCAACGACCCATATGCCTGCC  TTCCAAAGGAGATAGAAATGTAATATACACTGA  TTGCTGGGTGACTGGATGGGGGTACAGAAA ACT </p>
--	--

		AAGAGACAAAATACAAAATACTCTCCAGAAAGC CAAGATACCCTTAGTGACCAACGAAGAGTGCCA GAAGAGATACAGAGGACATAAAAATAACCCATA AGATGATCTGTGCCGGCTACAGGGAAGGAGGGA AGGACGCTTGCAAGGGAGATTCGGGAGGCCCTC TGTCTGCAAACACAATGAGGTCTGGCATCTGG TAGGCATCACGAGCTGGGGCGAAGGCTGTGCTC AAAGGGAGCGGCCAGGTGTTTACACCAACGTGG TCGAGTACGTGGACTGGATTCTGGAGAAAACCTC AAGCAGTGTGAATGGGTTCCCAGGGGCCATTGG AGTCCCTGAAGGACCCAGGATTTGCTGGGAGAG GGTGTGAGTTCAGTGTGCCAGCATGCTTCCTCC ACAGTAACACGCTGAAGGGGCTTGGTGTGTTGTA AGAAAATGCTAGAAGAAAACAACTGTCACAA GTTGTTATGTCCAAAACCTCCCGTTCTATGATCGT TGTAGTTTGTGTTGAGCATTTCAGTCTCTTTGTTTT GATCACGCTTCTATGGAGTCCAAGAATTACCAT AAGGCAATATTTCTGAAGATTACTATATAGGCA GATATAGCAGAAAATAACCAAGTAGTGGCAGTG GGGATCAGGCAGAAGAAGACTGGTAAAAGAAGCC ACCATAAATAGATTTGTTCGATGAAAGATGAAA ACTGGAAGAAAGGAGAACAAGACAGTCTTCA CCATTTTGCAGGAATCTACACTCTGCCTATGTGA ACACATTTCTTTTGTAAAGAAAGAAATTGATTGC ATTTAATGGCAGATTTTCAGAATAGTCAGGAAT TCTTGTCATTTCCATTTTAAAATATATATTTAAA AAAATCAGTTCGAGTAGACACGAGCTAAGAGTG AATGTGAAGATAACAGAATTTCTGTGTGGAAGA GGATTACAAGCAGCAATTTACCTGGAAGTGATA CCTTAGGGGCAATCTTGAAGATACACTTTCCTGA AAAATGATTTGTGATGGATTGTATATTTATTTAA AATATCTTGGGAGGGGAGGCTGATGGAGATAGG GAGCATGCTCAAACCTCCCTAAGACAAGCTGCT GCTGTGACTATGGGCTCCCAAAGAGCTAGATCG TATATTTATTTGACAAAATCACCATAGACTGCA TCCATACTACAGAGAAAAACAATTAGGGGCGCA AATGGATAGTTACAGTAAAGTCTTCAGCAAGCA GCTGCCTGTATTCTAAGCACTGGGATTTTCTGTT TCGTGCAAATATTTATCTCATTATTGTTGTGATC TAGTTCAATAACCTAGAATTTGAATTGTCACCAC ATAGCTTCAATCTGTGCCAACAACCTATACAATT CATCAAGTGTG
<b>抗體2</b>		
HCDR1 (Kabat)	3	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	5	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	6	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	7	SGSGSS
HCDR3 (Chothia)	8	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	43	GFTFSTAA

HCDR2 (IMGT)	44	ISGSGSST
HCDR3 (IMGT)	45	ARELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (組合)	46	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (組合)	5	ELSYLYSGYYFDY
VH	9	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMS WVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYL YSGYYFDYWGQGTLVTVSS
編碼VH之DNA	10	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTG GTGCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGC GCGGCGTCCGGATTCACCTTTTCTACTGCTGCTA TGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCGGGCAAAGGTC TCGAGTGGGTTTCCGGTATCTCTGGTTCTGGTTC TTCTACCTACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCG CTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAAC GTCTTACCTGTACTCTGGTTACTACTTCGATTAC TGGGGCCAAGGCACCCTGGTACTGTTAGCTCA
重鏈	11	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMS WVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFT ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYL YSGYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKV HTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVKDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSVMSVHEALHNHYTQKSLSLS PGK
編碼重鏈之DNA	12	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTG GTGCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGC GCGGCGTCCGGATTCACCTTTTCTACTGCTGCTA TGTCTTGGGTGCGCCAGGCCCGGGCAAAGGTC TCGAGTGGGTTTCCGGTATCTCTGGTTCTGGTTC TTCTACCTACTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCG CTTTACCATCAGCCGCGATAATTCGAAAAACAC CCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCGGA AGATACGGCCGTGTATTATTGCGCGCGTGAAC GTCTTACCTGTACTCTGGTTACTACTTCGATTAC TGGGGCCAAGGCACCCTGGTACTGTTAGCTCA GCCTCCACCAAGGGTCCATCGGTCTTCCCCTGG CACCTCCTCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAG CGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CCGAACCGGTGACGGTGTTCGTGGAACCTCAGGCG CCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCCTGG

		TCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAG CGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGC CCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCAC CGTGCCAGCACCTGAAGCAGCGGGGGGACCGT CAGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA GCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGT CCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGC CCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAA AGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGT ACACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCA AGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAG GCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA ACTACAAG ACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCT TCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGA GCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCT CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
LCDR1 (Kabat)	13	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	14	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	16	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)		KNY
LCDR3 (Chothia)	18	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	47	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)		KNY
LCDR3 (IMGT)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (組合)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合)	14	KNYNRPS
LCDR3 (組合)	15	SAWDQRQFDVV
VL	19	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSW YQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAITGLQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGT KLTVL
編碼VL之DNA	20	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGC GGTGCACCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGT AGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAACGAC GTGTCTTGGTACCAGCAGCTGCCGGGCACGGCG CCGAAACTGCTGATCTACAAAACCTACAACCGC CCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCC AAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACC GGCCTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTAC TGCTCTGCTTGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTG

		TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTA
輕鏈	21	DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSW YQQLPGTAPKLLIYKYNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAIITGLQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLFPSSSEELQANKATLVCLIS DFYPGA VTVAWKADSSPVKAGVETTTSPKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS
編碼輕鏈之DNA	22	GATATCGTGCTGACCCAGCCGCCGAGCGTGAGC GGTGCACCGGGCCAGCGCGTGACCATTAGCTGT AGCGGCAGCAGCAGCAACATTGGTTCTAACGAC GTGTCTTGGTACCAGCAGCTGCCGGGCACGGCG CCGAAACTGCTGATCTACAAAACTACAACCGC CCGAGCGGCGTGCCGGATCGCTTTAGCGGATCC AAAAGCGGCACCAGCGCCAGCCTGGCGATTACC GGCCTGCAAGCAGAAGACGAAGCGGATTATTAC TGCTCTGCTTGGGACCAGCGTCAGTTCGACGTTG TGTTTGGCGGCGGCACGAAGTTAACCGTCCTAG GTCAGCCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTT CCCGCCCTCCTCTGAGGAGCTTCAAGCCAACAA GGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTAC CCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGAT AGCAGCCCCGTC AAGGCGGGAGTGGAGACCACC ACACCCTCAAACAAGCAACAACAAGTACGCG GCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAG TGGAAGTCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTC ACGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAGACAGT GGCCCCTACAGAATGTTCA
<b>抗體1</b>		
HCDR1 (Kabat)	23	TAAMS
HCDR2 (Kabat)	24	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (Kabat)	25	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (Chothia)	26	GFTFSTA
HCDR2 (Chothia)	27	SGSGSS
HCDR3 (Chothia)	28	ELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (IMGT)	43	GFTFSTAA
HCDR2 (IMGT)	44	ISGSGSST
HCDR3 (IMGT)	45	ARELSYLYSGYYFDY
HCDR1 (組合)	46	GFTFSTAAMS
HCDR2 (組合)	4	GISGSGSSTYYADSVKG
HCDR3 (組合)	5	ELSYLYSGYYFDY
VH	29	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMS WVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYL YSGYYFDYWGQGTLVTVSS

編碼VH之DNA	30	CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGC GCTGCTAGTGGCTTCACCTTTAGCACCGCCGCTA TGAGCTGGGTTCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCC TCGAGTGGGTCTCAGGGATTAGCGGTAGCGGCT CTAGCACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCC GGTTCACTATCTCTAGGGATAACTCTAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCG AGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGAGC TGAGCTACCTGTATAGCGGCTACTACTTCGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAG C
重鏈	31	QVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMS WVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYADSVKGRFT ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYL YSGYYFDYWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSK STSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSV VTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGPP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVA VSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL TVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKLSLS PGK
編碼重鏈之DNA	32	CAGGTGCAGCTGCTGGAATCAGGCGGGCGGACTG GTGCAGCCTGGCGGTAGCCTGAGACTGAGCTGC GCTGCTAGTGGCTTCACCTTTAGCACCGCCGCTA TGAGCTGGGTTCGACAGGCCCCAGGGAAAGGCC TCGAGTGGGTCTCAGGGATTAGCGGTAGCGGCT CTAGCACCTACTACGCCGATAGCGTGAAGGGCC GGTTCACTATCTCTAGGGATAACTCTAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCG AGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGAGC TGAGCTACCTGTATAGCGGCTACTACTTCGACTA CTGGGGTCAAGGCACCCTGGTCACCGTGTCTAG CGCTAGCACTAAGGGCCCCTCCGTGTTCCCTCTG GCCCCTTCCAGCAAGTCTACCTCCGGCGGCACA GCTGCTCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC CTGAGCCTGTGACAGTGTCTGGA ACTCTGGCG CCCTGACCTCTGGCGTGCACACCTTCCCTGCCGT GCTGCAGTCTCCGGCCTGTACTCCCTGTCTCC GTGGTCACAGTGCCTTCAAGCAGCCTGGGCACC CAGACCTATATCTGCAACGTGAACCACAAGCCT TCCAACACCAAGGTGGACAAGCGGGTGGAGCCT AAGTCCCTGCGACAAGACCCACACCTGTCTCCC TGCCCTGCTCCTGAACTGCTGGGCGGCCCTTCTG TGTTCCCTGTTCCCTCAAAGCCCAAGGACACCCT GATGATCTCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGT GGTGGTGGCCGTGTCCACGAGGATCCTGAAGT

		GAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCTCGGGAGGAAC AGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGC TGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCA AAGAGTACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCC TGGCCGCCCTATCGAAAAGACAATCTCCAAGG CCAAGGGCCAGCCTAGGGAACCCAGGTGTACA CCCTGCCACCCAGCCGGGAGGAAATGACCAAGA ACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTCAAGGGCTT CTACCCTTCCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGTCT AACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACC CCTCCTGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCC TGACTCCAACTGACCGTGGACAAGTCCCGGT GGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGA TGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGTCCCTGTCCCTGTCTCCCGGCAAG
LCDR1 (Kabat)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (Kabat)	34	KNYNRPS
LCDR3 (Kabat)	35	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (Chothia)	36	SSSNIGSND
LCDR2 (Chothia)		KNY
LCDR3 (Chothia)	38	WDQRQFDV
LCDR1 (IMGT)	47	SSNIGSND
LCDR2 (IMGT)		KNY
LCDR3 (IMGT)	15	SAWDQRQFDVV
LCDR1 (組合)	33	SGSSSNIGSNDVS
LCDR2 (組合)	14	KNYNRPS
LCDR3 (組合)	15	SAWDQRQFDVV
VL	39	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSW YQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAISGLQSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGT KLTVL
編碼VL之DNA	40	CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGT GGCACCCCTGGTCAAAGAGTGAATATTAGCTGT AGCGGCTCTAGCTCTAATATCGGCTCTAACGAC GTCAGCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCC CCTAAGCTGCTGATCTATAAGAACTATAATAGG CCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTTCAGCGGATCT AAATCAGGGACTTCTGCTAGTCTGGCTATTAGC GGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACTAC TGTAGCGCCTGGGATCAGCGTCAGTTCGACGTG GTGTTCCGGCGGAGGCACTAAGCTGACCGTGCTG
輕鏈	41	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSW YQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDRFSGSKSGTS ASLAISGLQSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGT KLTVLGQPKAAPSVTLPFPPSSEELQANKATLVCLIS DFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTTPSKQSNK YAASSYLSLTPEQWKSRSYSCQVTHEGSTVEKT VAPTECS

編碼輕鏈之DNA	42	CAGTCAGTCCTGACTCAGCCCCCTAGCGCTAGT GGCACCCCTGGTCAAAGAGTGACTATTAGCTGT AGCGGCTCTAGCTCTAATATCGGCTCTAACGAC GTCAGCTGGTATCAGCAGCTGCCCGGCACCGCC CCTAAGCTGCTGATCTATAAGAACTATAATAGG CCTAGCGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGATCT AAATCAGGGACTTCTGCTAGTCTGGCTATTAGC GGCCTGCAGTCAGAGGACGAGGCCGACTACTAC TGTAGCGCCTGGGATCAGCGTCAGTTCGACGTG GTGTTCGGCGGAGGCACTAAGCTGACCGTGCTG GGTCAACCTAAGGCTGCCCCAGCGTGACCCTG TTCCCCCAGCAGCGAGGAGCTGCAGGCCAAC AAGGCCACCCTGGTGTGCCTGATCAGCGACTTC TACCCAGGCGCCGTGACCGTGGCCTGGAAGGCC GACAGCAGCCCCGTGAAGGCCGGCGTGGAGACC ACCACCCCAGCAAGCAGAGCAACAACAAGTAC GCCGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACCCCGAG CAGTGGAAGAGCCACAGGTCCTACAGCTGCCAG GTGACCCACGAGGGCAGCACCGTGGAAAAGAC CGTGGCCCCAACCGAGTGCAGC
----------	----	---

【0077】 在一些實施例中，用於本文所述之方法或調配物(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)中的其他抗體包括胺基酸或編碼胺基酸之核酸已發生突變，但與表1中所述之序列具有至少60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%一致性的抗體。一些實施例包括突變胺基酸序列，其中當與表1中所述之序列中所描繪之可變區相比時，可變區中不超過1個、2個、3個、4個或5個胺基酸發生突變，同時保留實質上相同之抗原結合活性。

【0078】 由於此等抗體中之各者可結合於FXI及/或FXIa，因此VH、VL、全長輕鏈及全長重鏈序列(胺基酸序列及編碼胺基酸序列之核苷酸序列)可「經混合及匹配」以產生本發明之其他FXI及/或FXIa結合抗體。此類「經混合及匹配」之FXI及/或FXIa結合抗體可使用此項技術中已知之結合分析(例如ELISA及實例章節中所述之其他分析)來測試。當此等鏈混合及匹配時，來自特定VH/VL配對之VH序列應經結構上類似之VH序列置換。同樣，來自特定全長重鏈/全長輕鏈配對之全長重鏈序列應

經結構上類似之全長重鏈序列置換。同樣，來自特定VH/VL配對之VL序列應經結構上類似之VL序列置換。同樣，來自特定全長重鏈/全長輕鏈配對之全長輕鏈序列應經結構上類似之全長輕鏈序列置換。

**【0079】** 因此，在一個態樣中，對於用於本文所述之方法(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)，本發明提供一種經分離之抗體或其抗原結合區，其具有：包含選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群之胺基酸序列的重鏈可變域及包含選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變域，其中該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa (例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)。在另一態樣中，對於用於本文所述之調配物(例如，小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)，本發明提供一種經分離之抗體或其抗原結合區，其具有：包含選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群之胺基酸序列的重鏈可變域及包含選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群之胺基酸序列的輕鏈可變域，其中該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa (例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)。

**【0080】** 更特定而言，在某些態樣中，本發明提供一種分離之抗體或其抗原結合片段，其具有包含分別選自SEQ ID NO: 9及29或19及39之胺基酸序列的重鏈可變域及輕鏈可變域。

**【0081】** 在用於本文所述之方法(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)的一特定實施例中，本文所提供之特異性結合於人類FXI及/或FXIa之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列的輕鏈可變區。在用於本文所述之調配物(例如，小瓶中之調配

物、靜脈內藥物遞送調配物)的一特定實施例中，本文所提供之特異性結合於人類FXI及/或FXIa之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 19之胺基酸序列的輕鏈可變區。

**【0082】** 在用於本文所述之方法(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)的一特定實施例中，本文所提供之特異性結合於人類FXI及/或FXIa之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列的輕鏈可變區。在用於本文所述之調配物(例如，小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)的一特定實施例中，本文所提供之特異性結合於人類FXI及/或FXIa之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 29之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 39之胺基酸序列的輕鏈可變區。

**【0083】** 在另一態樣中，對於用於本文所述之方法，本發明提供(i)一種經分離之抗體，其具有：包含經最佳化以在哺乳動物細胞中表現之選自由SEQ ID NO: 11或31組成之群的胺基酸序列的全長重鏈，及包含經最佳化以在哺乳動物細胞中表現之選自由SEQ ID NO: 21或41組成之群的胺基酸序列的全長輕鏈；或(ii)一種包含其抗原結合部分之功能蛋白。更特定而言，在某些態樣中，本發明提供一種經分離之抗體或其抗原結合區，其具有包含分別選自SEQ ID NO: 11及31或21及41之胺基酸序列的重鏈及輕鏈。在另一態樣中，對於用於本文所述之調配物，本發明提供(i)一種經分離之抗體，其具有：包含經最佳化以在哺乳動物細胞中表現之選自由SEQ ID NO: 11或31組成之群的胺基酸序列的全長重鏈，及包含經最佳化

以在哺乳動物細胞中表現之選自由SEQ ID NO: 21或41組成之群的胺基酸序列的全長輕鏈；或(ii)一種包含其抗原結合部分之功能蛋白。更特定而言，在某些態樣中，本發明提供一種經分離之抗體或其抗原結合區，其具有包含分別選自SEQ ID NO: 11及31或21及41之胺基酸序列的重鏈及輕鏈。

**【0084】** 在用於本文所述之方法的一特定實施例中，本文所提供之特異性結合於人類FXI及/或FXIa之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列的輕鏈。在用於本文所述之調配物的一特定實施例中，本文所提供之特異性結合於人類FXI及/或FXIa之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 11之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 21之胺基酸序列的輕鏈。

**【0085】** 在用於本文所述之方法的一特定實施例中，本文所提供之特異性結合於人類FXI及/或FXIa之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的輕鏈可變區。在用於本文所述之調配物的一特定實施例中，本文所提供之特異性結合於人類FXI及/或FXIa之抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的輕鏈可變區。

**【0086】** 如本文所用之術語「互補決定區」及「CDR」係指在抗體可變區內賦予抗原特異性及結合親和力之胺基酸序列。通常，各重鏈可變區中存在三個CDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3)，且各輕鏈可變區中存在三個CDR (LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

**【0087】** 所給定CDR之確切胺基酸序列邊界容易使用多種熟知方案

中之任一者確定，包括以下文獻中所述之方案：Kabat等人 (1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)、Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948 (「Chothia」編號方案)、Lefranc等人, (2003) Dev. Comp. Immunol., 27, 55-77 (「IMGT」編號方案)或「組合」系統。

**【0088】** 舉例而言，根據Kabat，抗體2在重鏈可變域(VH)中之CDR胺基酸殘基編號為31-35 (HCDR1)、50-66 (HCDR2)及99-111 (HCDR3)；且輕鏈可變域(VL)中之CDR胺基酸殘基編號為22-35 (LCDR1)、51-57 (LCDR2)及90-100 (LCDR3)。根據Chothia，VH中之CDR胺基酸編號為26-32 (HCDR1)、52-57 (HCDR2)及99-111 (HCDR3)；且VL中之胺基酸殘基編號為25-33 (LCDR1)、51-53 (LCDR2)及92-99 (LCDR3)。根據Kabat與Chothia之CDR定義組合，CDR由人類VH中之胺基酸殘基26-35 (HCDR1)、50-66 (HCDR2)及99-111 (HCDR3)及人類VL中之胺基酸殘基22-35 (LCDR1)、51-57 (LCDR2)及90-100 (LCDR3)組成。根據Kabat與Chothia之CDR定義組合，「組合」CDR由人類VH中之胺基酸殘基26-35 (HCDR1)、50-66 (HCDR2)及99-108 (HCDR3)及人類VL中之胺基酸殘基24-38 (LCDR1)、54-60 (LCDR2)及93-101 (LCDR3)組成。作為另一實例，根據IMGT，重鏈可變域(VH)中之CDR胺基酸殘基編號為26-33 (HCDR1)、51-58 (HCDR2)及97-108 (HCDR3)；且輕鏈可變域(VL)中之CDR胺基酸殘基編號為27-36 (LCDR1)、54-56 (LCDR2)及93-101 (LCDR3)。表1提供抗FXI/FXIa抗體(例如抗體2及抗體1)之例示性Kabat、Chothia、組合及IMGT HCDR1、

HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3。在另一態樣中，本發明提供FXIa結合抗體，其包含如表1中所述之重鏈及輕鏈CDR1、CDR2及CDR3或其組合。抗體之VH CDR1之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 3及23中。抗體之VH CDR2之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 4及24中。抗體之VH CDR3之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 5及25中。抗體之VL CDR1之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 13及33中。抗體之VL CDR2之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 14及34中。抗體之VL CDR3之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 15及35中。此等CDR區使用Kabat系統來描繪。

**【0089】** 或者，如使用Chothia系統(Al-Lazikani等人, (1997) JMB 273,927-948)所定義，抗體之VH CDR1之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 6及26中。抗體之VH CDR2之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 7及27中。抗體之VH CDR3之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 8及28中。抗體之VL CDR1之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 16及36中。抗體之VL CDR2之胺基酸序列為KNY。抗體之VL CDR3之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 18及38中。

**【0090】** 或者，如使用組合系統所定義，抗體之VH CDR1之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 46中。抗體之VH CDR2之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 4中。抗體之VH CDR3之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 5中。抗體之VL CDR1之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 33中。抗體之VL CDR2之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 14中。抗體之VL CDR3之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 15中。

**【0091】** 或者，如使用IMGT編號方案所定義，抗體之VH CDR1之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 43中。抗體之VH CDR2之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 44中。抗體之VH CDR3之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 45

中。抗體之VL CDR1之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 47中。抗體之VL CDR2之胺基酸序列為KNY。抗體之VL CDR3之胺基酸序列示於SEQ ID NO: 15中。

**【0092】** 假定此等抗體中之各者可結合於FXI及/或FXIa且抗原結合特異性主要由CDR1、CDR2及CDR3區提供，因此VH CDR1、CDR2及CDR3序列與VL CDR1、CDR2及CDR3序列可「經混合及匹配」(例如，來自不同抗體之CDR可經混合及匹配，但各抗體較佳含有VH CDR1、CDR2及CDR3以及VL CDR1、CDR2及CDR3以產生本發明之其他FXI及/或FXIa結合分子)。此類「經混合及匹配」之FXI及/或FXIa結合抗體可使用此項技術中已知之結合分析及實例中所述之分析(例如ELISA、SET、BIACORE™分析)來測試。當VH CDR序列經混合及匹配時，來自特定VH序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列應經結構上類似之CDR序列置換。同樣，當VL CDR序列經混合及匹配時，來自特定VL序列之CDR1、CDR2及/或CDR3序列應經結構上類似之CDR序列置換。一般技術者顯而易知，新穎VH及VL序列可藉由用選自本文中針對本發明之單株抗體所示之CDR序列之結構類似序列取代一或多個VH及/或VL CDR區序列來產生。除前述以外，在一個實施例中，本文所述之抗體之抗原結合片段可包含VH CDR1、CDR2及CDR3或VL CDR 1、CDR2及CDR3，其中該片段以單可變域結合於FXI及/或FXIa。應注意，抗體1及抗體2之CDR序列一致。

**【0093】** 在本發明之某些實施例中，抗體或其抗原結合片段可具有表1中所述之Fab之重鏈及輕鏈序列。更特定言之，抗體或其抗原結合片段可具有抗體2及抗體1之重鏈及輕鏈序列。

【0094】 在本發明之其他實施例中，特異性結合FXI及/或FXIa之抗體或抗原結合片段包含如Kabat所定義且如表1中所述之重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2、重鏈可變區CDR3、輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2及輕鏈可變區CDR3。在本發明之其他實施例中，特異性結合FXI及/或FXIa之抗體或抗原結合片段包含如Chothia所定義且如表1中所述之重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2、重鏈可變區CDR3、輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2及輕鏈可變區CDR3。在其他實施例中，特異性結合FXI及/或FXIa之抗體或抗原結合片段包含如組合系統所定義且如表1中所述之重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2、重鏈可變區CDR3、輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2及輕鏈可變區CDR3。在本發明之其他實施例中，特異性結合FXI及/或FXIa之抗體或抗原結合片段包含如IMGT所定義且如表1中所述之重鏈可變區CDR1、重鏈可變區CDR2、重鏈可變區CDR3、輕鏈可變區CDR1、輕鏈可變區CDR2及輕鏈可變區CDR3。

【0095】 在用於本文所述之方法的一特定實施例中，本發明包括一種特異性結合於FXI及/或FXIa之抗體，其包含SEQ ID NO: 3之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 4之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 13之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

【0096】 在一特定實施例中，本發明包括一種特異性結合於FXI及/或FXIa之抗體，其包含SEQ ID NO: 23之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 24之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 25之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 34之輕鏈可變區CDR2；及SEQ

ID NO: 35之輕鏈可變區CDR3。

【0097】 在一特定實施例中，本發明包括一種特異性結合於FXI及/或FXIa之抗體，其包含SEQ ID NO: 6之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 7之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 8之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 18之輕鏈可變區CDR3。

【0098】 在一特定實施例中，本發明包括一種特異性結合於FXI及/或FXIa之抗體，其包含SEQ ID NO: 26之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 27之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 28之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區CDR3。

【0099】 在一特定實施例中，提供一種特異性結合於FXI及/或FXIa之抗體，其包含SEQ ID NO: 43之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 44之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 45之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

【0100】 在一特定實施例中，提供一種特異性結合於FXI及/或FXIa之抗體，其包含SEQ ID NO: 46之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 4之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區CDR2及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

【0101】 在某些實施例中，本發明包括如表1中所述之特異性結合於FXI及/或FXIa之抗體或抗原結合片段。在用於本文所述之方法的一特

定實施例中，結合FXI及/或FXIa之抗體或抗原結合片段為抗體2及抗體1。

**【0102】** 如本文所用，人類抗體包含重鏈或輕鏈可變區或全長重鏈或輕鏈，若抗體之可變區或全長鏈獲自使用人類生殖系免疫球蛋白基因之系統，則其為特定生殖系序列「之產物」或「來源於」特定生殖系序列。此類系統包括用所關注之抗原使攜帶人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠免疫或用所關注之抗原篩選呈現在噬菌體上之人類免疫球蛋白基因文庫。為人類生殖系免疫球蛋白序列之「產物」或「來源於」人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體可藉由將人類抗體之胺基酸序列與人類生殖系免疫球蛋白之胺基酸序列進行比較且選擇按序列最接近(亦即最大一致性百分比)人類抗體序列之人類生殖系免疫球蛋白序列來如此鑑別。

**【0103】** 與生殖系序列相比，作為特定人類生殖系免疫球蛋白序列「之產物」或「來源於」特定人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體可含有胺基酸差異，其歸因於例如天然存在之體細胞突變或有意引入之定點突變。然而，在VH或VL構架區中，所選人類抗體通常在胺基酸序列上與由人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少90%一致，且含有當與其他物種之生殖系免疫球蛋白胺基酸序列(例如鼠類生殖系序列)相比時鑑別人類抗體為人類的胺基酸殘基。在某些情況中，人類抗體在胺基酸序列上可與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少60%、70%、80%、90%或至少95%或甚至至少96%、97%、98%或99%一致。

**【0104】** 通常，重組人類抗體將在VH或VL構架區中呈現不超過10個異於由人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列之胺基酸差異。在某些情況下，人類抗體可呈現不超過5個，或甚至不超過4個、3個、2個或1個異於由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列之胺基酸差異。人

類生殖系免疫球蛋白基因之實例包括(但不限於)下文所述之可變域生殖系片段，以及DP47及DPK9。

## 同源抗體

**【0105】** 在用於本文所述之方法(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)的其他實施例中，本發明提供一種抗體或其抗原結合片段，其包含與表1中所述之序列(例如，SEQ ID NO: 29、31、39或41)同源之胺基酸序列，且抗體結合於FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)，且保留表1中所述之彼等抗體(諸如抗體2及抗體1)之期望功能特性。在特定態樣中，此類同源抗體保留表1中所述之CDR胺基酸序列(例如Kabat CDR、Chothia CDR、IMGT CDR或組合CDR)。

**【0106】** 例如，在一些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體或其功能性抗原結合片段，其包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列，該輕鏈可變域包含與選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；且該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)。在一個實施例中，經分離之抗體或其功能性抗原結合片段包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與SEQ ID NO: 9之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；該輕鏈可變域包含與SEQ ID NO: 19之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；且該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)。在一個實施例中，經分離之抗

體或其功能性抗原結合片段包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中該重鏈可變域包含與SEQ ID NO: 29之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；該輕鏈可變域包含與SEQ ID NO: 39之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；且該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa（例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa）。在本發明之某些態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含如Kabat所定義之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3序列，例如分別為SEQ ID NO: 3、4、5、13、14及15。在本發明之某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含如Chothia所定義之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3序列，例如分別為SEQ ID NO: 6、7、8、16、KNY及18。在某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含如組合系統所定義之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3序列，例如分別為SEQ ID NO: 46、4、5、33、14及15。在某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含如IMGT所定義之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3序列，例如分別為SEQ ID NO: 43、44、45、47、KNY及15。

**【0107】** 在用於本文所述之方法的其他實施例中，VH及/或VL胺基酸序列可與表1中闡述之序列50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在用於本文所述之調配物的其他實施例中，VH及/或VL胺基酸序列可與表1中闡述之序列50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在其他實施例中，VH及/或VL胺基酸序列可為一致的，但其中不超過1個、2個、3個、4個或5個胺基酸位置存在胺基酸取代。VH及VL區與表1中所述彼等抗體之VH及

VL區具有高度(亦即80%或更大)一致性之抗體可藉由對分別編碼SEQ ID NO: 10或30及SEQ ID NO: 20及40之核酸分子進行突變誘發(例如定點或PCR介導之突變誘發)，之後使用本文所述之功能分析測試經編碼之改變抗體的保留功能來獲得。

**【0108】** 在用於本文所述之方法的其他實施例中，全長重鏈及/或全長輕鏈胺基酸序列可與表1中闡述之序列(例如，SEQ ID NO: 11及/或21或31及/或41) 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在用於本文所述之調配物的其他實施例中，全長重鏈及/或全長輕鏈胺基酸序列可與表1中闡述之序列(例如，SEQ ID NO: 11及/或21或31及/或41) 50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。全長重鏈及全長輕鏈與SEQ ID NO: 11或31中之任一者之全長重鏈及SEQ ID NO: 21或41中之任一者之全長輕鏈具有高度(亦即80%或更大)一致性之抗體可藉由對編碼此類多肽之核酸分子進行突變誘發(例如定點或PCR介導之突變誘發)，之後使用本文所述之功能分析測試經編碼之改變抗體的保留功能來獲得。

**【0109】** 在一個態樣中，本文提供一種經分離之抗體或其功能性抗原結合片段，其包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含與選自由SEQ ID NO: 11及31組成之群之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；該輕鏈包含與選自由SEQ ID NO: 21及41組成之群之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；且該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa (例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)。在一個實施例中，經分離之抗體或其功能性抗原結合片段包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含與SEQ ID NO: 11之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一

致的胺基酸序列；該輕鏈包含與SEQ ID NO: 21之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；且該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa (例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)。在一個實施例中，經分離之抗體或其功能性抗原結合片段包含重鏈及輕鏈，其中該重鏈包含與SEQ ID NO: 31之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；該輕鏈包含與SEQ ID NO: 41之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致的胺基酸序列；且該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa (例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)。在本發明之某些態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含如Kabat所定義之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3序列，例如分別為SEQ ID NO: 3、4、5、13、14及15。在本發明之某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含如Chothia所定義之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3序列，例如分別為SEQ ID NO: 6、7、8、16、KNY及18。在某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含如組合系統所定義之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3序列，例如分別為SEQ ID NO: 46、4、5、33、14及15。在某些其他態樣中，重鏈及輕鏈序列進一步包含如IMGT所定義之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2及LCDR3序列，例如分別為SEQ ID NO: 43、44、45、47、KNY及15。

**【0110】** 在用於本文所述之方法的其他實施例中，全長重鏈及/或全長輕鏈核苷酸序列可與表1中闡述之序列(例如，SEQ ID NO: 12及/或22或32及/或42) 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

**【0111】** 在用於本文所述之方法的其他實施例中，重鏈可變區及/或

輕鏈可變區之核苷酸序列可與表1中闡述之序列(例如，SEQ ID NO: 10及/或20或30及/或40) 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。在用於本文所述之調配物的其他實施例中，重鏈可變區及/或輕鏈可變區之核苷酸序列可與表1中闡述之序列(例如，SEQ ID NO: 10及/或20或30及/或40) 60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

**【0112】** 如本文所用，兩個序列之間的一致性百分比係為使兩個序列最佳對準，需要將間隙引入，考慮到間隙數及各間隙之長度，序列共用之一致位置之數目的函數(亦即，一致性%等於一致位置數/總位置數×100)。序列比較及確定兩個序列之間的一致性百分比可使用數學演算法來達成，如下文非限制性實例中所述。

**【0113】** 如本文所述之經分離之抗FXI及/或FXIa抗體或其抗原結合片段可為單株抗體、人類或人類化抗體、嵌合抗體、單鏈抗體、Fab片段、Fv片段、F(ab')<sub>2</sub>片段或scFv片段及/或IgG同型(例如IgG1，諸如人類IgG1)。在特定實施例中，本文所述之抗FXI及/或抗FXIa抗體為重組人類抗體。在特定實施例中，本文所述之抗FXI及/或抗FXIa抗體為人類IgG1/λ (λ)抗體。在特定實施例中，本文所述之抗FXI及/或抗FXIa抗體為人類IgG1/λ (λ)抗體，其包含經工程改造以降低效應功能(例如ADCC及/或CDC)之潛能的Fc域，例如包含D265A及/或P329A取代之人類Fc域。

**【0114】** 另外地或可替代地，本發明之蛋白質序列可進一步用作「查詢序列」以針對公共資料庫進行搜尋，從而例如鑑別相關序列。舉例而言，此類搜尋可使用Altschul等人，1990 J. Mol. Biol. 215:403-10之BLAST程式(2.0版)進行。

## 具有保守性修飾之抗體

**【0115】** 在某些其他實施例中，用於本文所述之方法(例如，用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)的本發明之抗體具有包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區，其中此等CDR序列中之一或多者具有基於本文所述之抗體或其保守性修飾之指定胺基酸序列，且其中該等抗體保留本發明之FXIa結合抗體之期望功能特性。在某些其他實施例中，用於本文所述之調配物(例如，小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)的本發明之抗體具有包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區，其中此等CDR序列中之一或多者具有基於本文所述之抗體或其保守性修飾之指定胺基酸序列，且其中該等抗體保留本發明之FXIa結合抗體之期望功能特性。

**【0116】** 因此，對於用於本文所述之方法，在一些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其由包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區組成，其中：重鏈可變區CDR1胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：3及23及其保守性修飾組成之群；重鏈可變區CDR2胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：4及24及其保守性修飾組成之群；重鏈可變區CDR3胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：5及25及其保守性修飾組成之群；輕鏈可變區CDR1胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：13及33及其保守性修飾組成之群；輕鏈可變區CDR2胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：14及34及其保守性修飾組成之群；CDR3胺基酸序列之輕鏈可變區係選自由SEQ ID NO：15及35及其保守性修飾組成之群；且該等抗體或其抗原結合片段特異性結合於

FXIa。

**【0117】** 對於用於本文所述之調配物，在一些實施例中，本發明提供一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其由包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區組成，其中：重鏈可變區CDR1胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：3及23及其保守性修飾組成之群；重鏈可變區CDR2胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：4及24及其保守性修飾組成之群；重鏈可變區CDR3胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：5及25及其保守性修飾組成之群；輕鏈可變區CDR1胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：13及33及其保守性修飾組成之群；輕鏈可變區CDR2胺基酸序列係選自由SEQ ID NO：14及34及其保守性修飾組成之群；CDR3胺基酸序列之輕鏈可變區係選自由SEQ ID NO：15及35及其保守性修飾組成之群；且該等抗體或其抗原結合片段特異性結合於FXIa。

**【0118】** 在一個態樣中，本文提供一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其由包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區組成，其中：重鏈可變區CDR1胺基酸序列係選自由表1中所述之胺基酸序列及其保守性修飾組成之群；重鏈可變區CDR2胺基酸序列係選自由表1中所述之胺基酸序列及其保守性修飾組成之群；重鏈可變區CDR3胺基酸序列係選自由表1中所述之胺基酸序列及其保守性修飾組成之群；輕鏈可變區CDR1胺基酸序列係選自由表1中所述之胺基酸序列及其保守性修飾組成之群；輕鏈可變區CDR2胺基酸序列係選自由表1中所述之胺基酸序列及其保守性修飾組成之群；CDR3胺基酸序列之輕鏈可變區係選自由表1中所述之胺基酸序列及其保守性修飾組成之群；且該等抗體或其抗原結合片段特異性結合於FXIa。

**【0119】** 在用於本文所述之方法的其他實施例中，本發明之抗體經最佳化以在哺乳動物細胞中表現，具有全長重鏈序列及全長輕鏈序列，其中此等序列中之一或多者具有基於本文所述之抗體或其保守性修飾之指定胺基酸序列，且其中該等抗體保留本發明之FXIa結合抗體之期望功能特性。在用於本文所述之調配物的其他實施例中，本發明之抗體經最佳化以在哺乳動物細胞中表現，具有全長重鏈序列及全長輕鏈序列，其中此等序列中之一或多者具有基於本文所述之抗體或其保守性修飾之指定胺基酸序列，且其中該等抗體保留本發明之FXIa結合抗體之期望功能特性。因此，本發明提供一種經分離之抗體，其經最佳化以在哺乳動物細胞中表現，其由全長重鏈及全長輕鏈組成，其中全長重鏈具有選自SEQ ID NO: 11或31及其保守性修飾之群的胺基酸序列；且全長輕鏈具有選自SEQ ID NO: 21或41及其保守性修飾之群的胺基酸序列；且該抗體特異性結合於FXI及/或FXIa(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXIa)。

#### **結合於相同抗原決定基之抗體**

**【0120】** 在一些實施例中，本發明提供與表1中所述之FXI及/或FXIa結合抗體競爭相同抗原決定基之抗體，其用於本文所述之方法(例如用於治療罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下之個體的方法)中。在一些實施例中，本發明提供與表1中所述之FXI及/或FXIa結合抗體競爭相同抗原決定基之抗體，其用於本文所述之調配物(例如，小瓶中之調配物、靜脈內藥物遞送調配物)中。因此，可在FXI及/或FXIa結合分析(諸如實例部分中所述之彼等分析)中基於與本發明之其他抗體競爭(例如，藉由結合於相同或重疊抗原決定基，以統計學上顯著之方式競爭性抑制結合)之能力鑑別其他抗體。測試抗體抑制本發明之抗體與FXI及/或

FXIa蛋白結合之能力表明測試抗體可與該抗體競爭結合於FXI及/或FXIa；根據非限制性理論，此類抗體可與其所競爭之抗體結合於FXI及/或FXIa蛋白上相同或相關(例如結構上相似或空間上鄰近)的抗原決定基。在某一實施例中，與本發明之抗體結合於FXI及/或FXIa上相同抗原決定基之抗體為人類單株抗體。此類人類單株抗體可如本文所述製備及分離。

**【0121】** 如本文所用，當競爭性抗體與本發明之抗體或抗原結合片段(例如抗體1或抗體2)結合於相同FXI及/或FXIa抗原決定基且在等莫耳濃度之競爭性抗體存在下抑制本發明之抗體或抗原結合片段之FXI及/或FXIa結合超過50% (例如80%、85%、90%、95%、98%或99%)時，抗體「競爭」結合。此可在競爭性結合分析中例如藉由熟習此項技術者熟知之方法中之任一者來確定。

**【0122】** 如本文所用，抗體或其抗原結合片段不與本發明之FXI及/或FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1或抗體2)「競爭」，除非該競爭性抗體或其抗原結合片段與本發明之抗體或抗原結合片段結合相同FXI及/或FXIa抗原決定基、或重疊FXI及/或FXIa抗原決定基。如本文所用，競爭性抗體或其抗原結合片段不包括具有以下特徵者：(i)空間上阻斷本發明之抗體或抗原結合片段結合其目標(例如若該競爭性抗體結合於鄰近的非重疊FXI及/或FXIa抗原決定基且物理上阻止本發明之抗體或抗原結合片段結合其目標)；及/或(ii)結合於不同的非重疊FXI及/或FXIa抗原決定基且誘導FXI及/或FXIa蛋白發生構形變化以使得該蛋白質不再能夠以不存在該構形變化下進行之方式被本發明之FXI及/或FXIa抗體或抗原結合片段結合。

### 經工程改造及修飾之抗體

【0123】 在一些實施例中，用於本文所述之方法的本發明之抗體進一步可使用具有本文所示之VH及/或VL序列中之一或多者的抗體作為起始物質以對經修飾之抗體進行工程改造來製備，該經修飾之抗體可具有自起始抗體改變之性質。在一些實施例中，用於本文所述之調配物的本發明之抗體進一步可使用具有本文所示之VH及/或VL序列中之一或多者的抗體作為起始物質以對經修飾之抗體進行工程改造來製備，該經修飾之抗體可具有自起始抗體改變之性質。抗體可藉由修飾一個或兩個可變區(亦即，VH及/或VL)內，例如一或多個CDR區內及/或在一或多個構架區內的一或多個殘基來進行工程改造。另外地或可替代地，抗體可藉由修飾恆定區內之殘基來進行工程改造以例如改變抗體之效應功能。

【0124】 可進行之一種類型的可變區工程改造為CDR移植。抗體主要經由位於六個重鏈及輕鏈互補決定區(CDR)中的胺基酸殘基與目標抗原相互作用。出於此原因，與CDR外之序列相比，CDR內之胺基酸序列在個別抗體之間更多樣化。因為CDR序列負責大部分抗體-抗原相互作用，所以可藉由構築包括移植至來自具有不同特性之不同抗體之構架序列上的來自特定天然存在之抗體之CDR序列的表現載體來表現模擬特定天然存在之抗體之特性的重組抗體(參見例如Riechmann, L.等人, 1998 Nature 332:323-327；Jones, P.等人, 1986 Nature 321:522-525；Queen, C.等人, 1989 Proc. Natl. Acad., U.S.A. 86:10029-10033；頒予Winter之美國專利第5,225,539號及頒予Queen等人之美國專利第5,530,101號；第5,585,089號；第5,693,762號及第6,180,370號)。

【0125】 因此，本發明之另一實施例係關於一種經分離之抗體或其抗原結合片段，其包括以下：重鏈可變區，其包含分別具有選自由SEQ

ID NO: 3及23組成之群之胺基酸序列的CDR1序列；具有選自由SEQ ID NO: 4及24組成之群之胺基酸序列的CDR2序列；具有選自由SEQ ID NO: 5及25組成之群之胺基酸序列的CDR3序列；及輕鏈可變區，其具有分別具有選自由SEQ ID NO: 13及33組成之群之胺基酸序列的CDR1序列；具有選自由SEQ ID NO: 14及34組成之群之胺基酸序列的CDR2序列；及由選自由SEQ ID NO: 15及35組成之群之胺基酸序列組成的CDR3序列。因此，此類抗體含有單株抗體之VH及VL CDR序列，亦可含有來自此等抗體之不同構架序列。

**【0126】** 此類構架序列可獲自包括生殖系抗體基因序列的公共DNA資料庫或公開參考文獻。舉例而言，人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系DNA序列可見於「VBase」人類生殖系序列資料庫，以及Kabat, E. A.等人, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第五版, U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開案第91-3242號；Tomlinson, I. M.等人, 1992 J. Mol. Biol. 227:776-798；及Cox, J. P. L.等人, 1994 Eur. J Immunol. 24:827-836；各者之內容以引用之方式明確併入本文中。

**【0127】** 用於本發明之抗體之構架序列的一實例為結構上類似於本文所述之所選抗體使用之構架序列(例如，本發明之單株抗體使用之共有序列及/或構架序列)的構架序列。VH CDR1、2及3序列及VL CDR1、2及3序列可移植至序列與獲得構架序列之生殖系免疫球蛋白基因中所發現之序列一致的構架區上，或CDR序列可移植至與生殖系序列相比含有一或多種突變之構架區上。舉例而言，已發現在某些情況下使構架區內之殘基突變為有益的，以維持或增強抗體之抗原結合能力(參見例如頒予Queen等

人之美國專利第 5,530,101 號；第 5,585,089 號；第 5,693,762 號及第 6,180,370 號)。可用作在上面建構本文所述之抗體及抗原結合片段之骨架的構架包括(但不限於) VH1A、VH1B、VH3、Vk1、Vl2 及 Vk2。

**【0128】** 因此，對於用於本文所述之方法，本發明之另一實施例係關於經分離之 FXIa 結合抗體或其抗原結合片段，其包括包含選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群之胺基酸序列或在此類序列之構架區中具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列的重鏈可變區，且進一步包含具有選自由 SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群之胺基酸序列或在此類序列之構架區中具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列的輕鏈可變區。

**【0129】** 因此，對於用於本文所述之調配物，本發明之另一實施例係關於經分離之 FXIa 結合抗體或其抗原結合片段，其包括包含選自由 SEQ ID NO: 9 及 29 組成之群之胺基酸序列或在此類序列之構架區中具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列的重鏈可變區，且進一步包含具有選自由 SEQ ID NO: 19 及 39 組成之群之胺基酸序列或在此類序列之構架區中具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列的輕鏈可變區。

**【0130】** 另一類型可變區修飾為 VH 及/或 VL CDR1、CDR2 及/或 CDR3 區內之胺基酸殘基的突變，藉此改良所關注抗體之一或多種結合特性(例如，親和力)，稱為「親和力成熟」。可進行定點突變誘發或 PCR 介導之突變誘發以引入突變且對抗體結合或所關注之其他功能特性之作用可在如本文所述之活體外或活體內分析中評估且提供於實例部分中。可引入保守性修飾(如上文所論述)。突變可為胺基酸取代、添加或缺失。此外，

通常，在CDR區內不超過一個、兩個、三個、四個或五個殘基改變。

**【0131】** 因此，在用於本文所述之方法的另一實施例中，本發明提供經分離之FXIa結合抗體或其抗原結合片段，其由以下組成：重鏈可變區，其具有由選自具有SEQ ID NO: 3及23之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 3及23相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成之VH CDR1區；具有選自由SEQ ID NO: 4及24組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 4及24相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VH CDR2區；具有選自由SEQ ID NO: 5及25組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 5及25相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VH CDR3區；具有選自由SEQ ID NO: 13及33組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 13及33相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR1區；具有選自由SEQ ID NO: 14及34組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 14及34相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR2區；及具有選自由SEQ ID NO: 15及35組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 15及35相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR3區。

**【0132】** 因此，在用於本文所述之方法的另一實施例中，本發明提供經分離之FXIa結合抗體或其抗原結合片段，其由以下組成：重鏈可變區，其具有由選自具有SEQ ID NO: 6及26之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 6及26相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成之VH CDR1區；具有選自由SEQ ID NO: 7及27組

成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 7及27相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VH CDR2區；具有選自由SEQ ID NO: 8及28組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 8及28相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VH CDR3區；具有選自由SEQ ID NO: 16及36組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 16及36相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR1區；具有KNY之胺基酸序列或與KNY相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR2區；及具有選自由SEQ ID NO: 18及38組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 18及38相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR3區。

**【0133】** 因此，在用於本文所述之調配物的另一實施例中，本發明提供經分離之FXIa結合抗體或其抗原結合片段，其由以下組成：重鏈可變區，其具有由選自具有SEQ ID NO: 3及23之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 3及23相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成之VH CDR1區；具有選自由SEQ ID NO: 4及24組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 4及24相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VH CDR2區；具有選自由SEQ ID NO: 5及25組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 5及25相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VH CDR3區；具有選自由SEQ ID NO: 13及33組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 13及33相比具有一個、兩個、三個、四個或五

個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR1區；具有選自由SEQ ID NO: 14及34組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 14及34相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR2區；及具有選自由SEQ ID NO: 15及35組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 15及35相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR3區。

**【0134】** 因此，在用於本文所述之調配物的另一實施例中，本發明提供經分離之FXIa結合抗體或其抗原結合片段，其由以下組成：重鏈可變區，其具有由選自具有SEQ ID NO: 6及26之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 6及26相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列組成之VH CDR1區；具有選自由SEQ ID NO: 7及27組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 7及27相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VH CDR2區；具有選自由SEQ ID NO: 8及28組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 8及28相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VH CDR3區；具有選自由SEQ ID NO: 16及36組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 16及36相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR1區；具有KNY之胺基酸序列或與KNY相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR2區；及具有選自由SEQ ID NO: 18及38組成之群的胺基酸序列或與SEQ ID NO: 18及38相比具有一個、兩個、三個、四個或五個胺基酸取代、缺失或添加之胺基酸序列之VL CDR3區。

## 半衰期延長之抗體

【0135】 在一些實施例中，本發明提供活體內半衰期延長之特異性結合於FXIa蛋白之抗體，其用於本文所述之方法或調配物中。

【0136】 許多因素可影響蛋白質在活體內之半衰期。例如，腎臟過濾、肝臟代謝、藉由蛋白水解酶(蛋白酶)降解及免疫原性反應(例如藉由抗體中和蛋白及藉由巨噬細胞及樹突狀細胞吸收)。多種策略可用於延長本發明抗體之半衰期。例如，藉由與聚乙二醇(PEG)、reCODE PEG、抗體骨架、聚唾液酸(PSA)、羥乙基澱粉(HES)、結合白蛋白之配位體及碳水化合物盾(carbohydrate shield)化學鍵聯；藉由與結合於血清蛋白之蛋白質進行基因融合，諸如白蛋白、IgG、FcRn及轉移；藉由與結合於血清蛋白之其他結合部分偶合(基因上或化學上)，諸如奈米抗體、Fab、DARPin、高親和性多聚體、親和抗體及抗運載蛋白；藉由與rPEG、白蛋白、白蛋白域、白蛋白結合蛋白及Fc進行基因融合；或藉由併入至奈米載體、緩釋調配物或醫學裝置中。

【0137】 為延長活體內抗體之血清循環，諸如高分子量PEG之惰性聚合物分子可經由PEG與抗體之N端或C端之位點特異性結合或經由存在於離胺酸殘基上之 $\epsilon$ -胺基在使用或不使用多官能性連接子下附接於抗體或其片段。為使抗體發生聚乙二醇化，通常使抗體或其片段與聚乙二醇(PEG) (諸如PEG之反應性酯或醛衍生物)在使一或多個PEG基團附接至抗體或抗體片段的條件下反應。聚乙二醇化可藉由與反應性PEG分子(或類似反應性水溶性聚合物)進行醯化反應或烷化反應來進行。如本文所用，術語「聚乙二醇」意欲涵蓋已用於衍生其他蛋白質之任一種PEG形式，諸如單(C1-C10)烷氧基或芳氧基-聚乙二醇或聚乙二醇-順丁烯二醯亞胺。在

某些實施例中，待聚乙二醇化之抗體係去糖基化(aglycosylate)抗體。將使用使生物活性損失降至最低之直鏈或分支鏈聚合物衍生化。結合度可藉由SDS-PAGE及質譜法密切監測以確保PEG分子與抗體之適當結合。未反應之PEG可藉由尺寸排阻或藉由離子交換層析而與抗體-PEG結合物分離。PEG衍生抗體可針對結合活性以及針對活體內功效，使用熟習此項技術者熟知之方法(例如藉由本文所述之免疫分析)來測試。用於蛋白質聚乙二醇化之方法為此項技術中所知，且可應用於本發明之抗體。參見例如Nishimura等人之EP 0 154 316及Ishikawa等人之EP 0 401 384。

**【0138】** 其他經修改之聚乙二醇化技術包括重建化學正交導引工程改造技術(ReCODE PEG)，其經由包括tRNA合成酶及tRNA之重建系統將化學上特定的側鏈併入生物合成蛋白質中。此技術能夠將超過30種新胺基酸併入大腸桿菌、酵母及哺乳動物細胞之生物合成蛋白質中。tRNA將非原生胺基酸併入琥珀密碼子所位於之任何位置，從而將琥珀密碼子自終止密碼子轉換為發送化學上特定胺基酸合併之信號的密碼子。

**【0139】** 重組聚乙二醇化技術(rPEG)亦可用於延長血清半衰期。此技術包括將300-600個胺基酸之非結構化蛋白質尾與現有醫藥蛋白質進行基因融合。因為此類非結構化蛋白質鏈之表觀分子量大其實際分子量約15倍，所以蛋白質之血清半衰期極大地增加。與需要化學結合及再純化之傳統聚乙二醇化相比，此製造方法大大簡化且產物為均質的。

**【0140】** 另一技術為聚唾液酸化，其使用天然聚合物聚唾液酸(PSA)延長有效壽命且改良治療肽及蛋白質之穩定性。PSA為唾液酸(一種糖)聚合物。當用於遞送蛋白質及治療肽藥物時，聚唾液酸為結合提供保護性微環境。此提高治療性蛋白質在循環中之有效壽命且防止其被免疫系

統識別。PSA聚合物天然發現於人體中。進化逾數百萬年之某些細菌採用PSA聚合物覆蓋其壁。此等天然聚唾液酸化細菌接著能夠藉助於分子擬態來阻擋人體防禦系統。此類細菌中可容易產生大量且具有預定物理特徵之PSA（天然之終極隱匿技術）。由於細菌PSA與人體中之PSA在化學上相同，因此細菌PSA完全不具免疫原性，即使與蛋白質偶合。

【0141】 另一技術包括使用羥乙基澱粉（「HES」）衍生物連接至抗體。HES為來源於蠟質玉米澱粉之經修飾之天然聚合物，且可藉由人體酶代謝。通常投與HES溶液以替代不足之血容量及改良血液之流變特性。抗體之羥乙基澱粉化能夠藉由提高分子穩定性以及藉由減小腎清除率而延長循環半衰期，從而提高生物活性。藉由改變不同參數，諸如HES分子量，可定製廣泛範圍之HES抗體結合物。

【0142】 亦可藉由將一或多個胺基酸修飾（亦即取代、插入或缺失）引入IgG恆定域或其FcRn結合片段（較佳Fc或鉸鏈Fc域片段）中來產生活體內半衰期延長之抗體。參見例如國際公開案第WO 98/23289號；國際公開案第WO 97/34631號；及美國專利第6,277,375號。

【0143】 此外，抗體可與白蛋白（例如人類血清白蛋白；HSA）結合以使抗體或抗體片段在活體內更穩定或具有更長活體內半衰期。該等技術在此項技術中熟知，參見例如國際公開案第WO 93/15199號、第WO 93/15200號及第WO 01/77137號；及歐洲專利第EP 413,622號。另外，在如上所述之雙特異性抗體之情況下，抗體之特異性可經設計以使得抗體之一個結合域與FXIa結合，同時抗體之第二結合域與血清白蛋白（較佳HSA）結合。

【0144】 增加半衰期之策略尤其適用於奈米抗體、基於纖維結合蛋

白之結合劑及需要增加活體內半衰期之其他抗體或蛋白。

### 抗體結合物

【0145】 在一些實施例中，對於用於本文所述之方法或調配物，本發明提供特異性結合於FXIa蛋白之抗體或其片段，其與異源蛋白質或多肽(或其片段，較佳為至少10個、至少20個、至少30個、至少40個、至少50個、至少60個、至少70個、至少80個、至少90個或至少100個胺基酸之多肽)以重組方式融合或化學結合(包括共價與非共價結合)以產生融合蛋白。特定言之，本發明提供包含本文所述之抗體之抗原結合片段(例如Fab片段、Fd片段、Fv片段、F(ab)<sub>2</sub>片段、VH域、VH CDR、VL域或VL CDR)及異質蛋白質、多肽或肽的融合蛋白。使蛋白質、多肽或肽與抗體或抗體片段融合或結合之方法在此項技術中已知。參見例如美國專利第5,336,603號、第5,622,929號、第5,359,046號、第5,349,053號、第5,447,851號及第5,112,946；歐洲專利第EP 307,434號及第EP 367,166號；國際公開案第WO 96/04388及WO 91/06570號；Ashkenazi等人, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 10535-10539；Zheng等人, 1995, J. Immunol. 154:5590-5600；及Vil等人, 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:11337- 11341。

【0146】 其他融合蛋白可經由基因改組、模體改組、外顯子改組及/或密碼子改組(統稱為「DNA改組」)之技術產生。DNA改組可用於改變本發明抗體或其片段(例如具有較高親和力及較低解離速率之抗體或其片段)之活性。一般參見美國專利第5,605,793號、第5,811,238號、第5,830,721號、第5,834,252號及第5,837,458號；Patten等人, 1997, Curr. Opinion Biotechnol. 8:724-33；Harayama, 1998, Trends Biotechnol.

16(2):76-82；Hansson,等人, 1999, J. Mol. Biol. 287:265-76；及Lorenzo及Blasco, 1998, Biotechniques 24(2):308- 313 (此等專利及公開案各以全文引用的方式併入本文中)。抗體或其片段、或所編碼之抗體或其片段可藉由在重組之前進行易錯PCR隨機突變誘發、隨機核苷酸插入或其他方法來改變。編碼特異性結合於FXIa蛋白之抗體或其片段之聚核苷酸可與一或多種異源分子之一或多種組分、模體、段、部分、域、片段等重組。

**【0147】** 此外，抗體或其片段可與諸如肽之標記序列融合以促進純化。在某些實施例中，標記胺基酸序列為六組胺酸肽(SEQ ID NO: 48)，諸如尤其pQE載體(QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311)中提供之標籤，其中許多可購得。如Gentz等人, 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:821-824中所述，舉例而言，六組胺酸(SEQ ID NO: 48)便於融合蛋白純化。適用於純化之其他肽標籤包括(但不限於)血球凝集素(「HA」)標籤，其對應於來源於流感血球凝集素蛋白質之抗原決定基(Wilson等人, 1984, Cell 37:767)，及「flag」標籤。

**【0148】** 在其他實施例中，本發明之抗體或其片段與診斷或可偵測劑結合。此類抗體可用於監測或預後疾病或病症之發作、發展、進展及/或嚴重程度作為臨床測試程序之一部分，諸如測定特定療法之功效。此類診斷及偵測可藉由使抗體與可偵測物質偶合來實現，該等可偵測物質包括(但不限於)各種酶，諸如(但不限於)辣根過氧化酶、鹼性磷酸酶、 $\beta$ -半乳糖苷酶或乙醯膽鹼酯酶；輔基，諸如(但不限於)鏈黴抗生物素蛋白/生物素及抗生物素蛋白/生物素；螢光物質，諸如(但不限於)傘酮、螢光素、異硫氰酸螢光素、若丹明(rhodamine)、二氯三吡基胺螢光素、丹磺醯氯或藻紅素；發光物質，諸如(但不限於)魯米諾(luminol)；生物發光物質，諸如

(但不限於)螢光素酶、螢光素及水母素；放射性物質，諸如(但不限於)碘( $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{123}\text{I}$ 及 $^{121}\text{I}$ )、碳( $^{14}\text{C}$ )、硫( $^{35}\text{S}$ )、氫( $^3\text{H}$ )、銦( $^{115}\text{In}$ 、 $^{113}\text{In}$ 、 $^{112}\text{In}$ 及 $^{111}\text{In}$ )、鎝( $^{99}\text{Tc}$ )、鈦( $^{201}\text{Ti}$ )、鎳( $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ )、鈀( $^{103}\text{Pd}$ )、鉬( $^{99}\text{Mo}$ )、氙( $^{133}\text{Xe}$ )、氟( $^{18}\text{F}$ )、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{159}\text{Gd}$ 、 $^{149}\text{Pm}$ 、 $^{140}\text{La}$ 、 $^{175}\text{Yb}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{142}\text{Pr}$ 、 $^{105}\text{Rh}$ 、 $^{97}\text{Ru}$ 、 $^{68}\text{Ge}$ 、 $^{57}\text{Co}$ 、 $^{65}\text{Zn}$ 、 $^{85}\text{Sr}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{153}\text{Gd}$ 、 $^{169}\text{Yb}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{54}\text{Mn}$ 、 $^{75}\text{Se}$ 、 $^{113}\text{Sn}$ 及 $^{117}\text{Tm}$ ；及使用各種正電子發射斷層攝影之正電子發射金屬，及非放射性順磁金屬離子。

**【0149】** 在一些實施例中，本發明進一步涵蓋與治療部分結合之抗體或其片段的用途。抗體或其片段可與治療部分(諸如細胞毒素，例如細胞抑制劑或殺細胞劑)、治療劑或放射性金屬離子(例如 $\alpha$ -發射體)結合。細胞毒素或細胞毒性劑包括損害細胞之任何藥劑。

**【0150】** 另外，抗體或其片段可與調節所指定生物學反應之治療部分或藥物部分結合。治療部分或藥物部分不應解釋為限於經典化學治療劑。舉例而言，藥物部分可為具有所需生物活性之蛋白質、肽或多肽。此類蛋白質可包括例如毒素，諸如相思子毒素、蓖麻毒素A、綠膿桿菌外毒素、霍亂毒素或白喉毒素；蛋白質，諸如腫瘤壞死因子、 $\alpha$ 干擾素、 $\beta$ 干擾素、神經生長因子、血小板衍生生長因子、組織纖維蛋白溶酶原活化因子；細胞凋亡劑；抗血管生成劑；或生物反應調節劑，諸如淋巴激素。

**【0151】** 另外，抗體可與治療部分結合，諸如放射性金屬離子，諸如 $\alpha$ -發射體(諸如 $^{213}\text{Bi}$ )或可用於使放射金屬離子(包括(但不限於) $^{131}\text{In}$ 、 $^{131}\text{Lu}$ 、 $^{131}\text{Y}$ 、 $^{131}\text{Ho}$ 、 $^{131}\text{Sm}$ )與多肽結合之巨環螯合劑。在某些實施例中，巨環螯合劑為1,4,7,10-四氮雜環十二烷-N,N',N'',N'''-四乙酸

(DOTA)，其可經由連接子分子連接於抗體。此類連接分子在此項技術中通常已知且描述於Denardo等人, 1998, Clin Cancer Res. 4(10):2483-90；Peterson等人, 1999, Bioconjug. Chem. 10(4):553-7；及Zimmerman等人, 1999, Nucl. Med. Biol. 26(8):943-50，各以全文引用的方式併入本文中。

【0152】 熟知使治療部分與抗體結合之技術，參見例如Arnon等人，「Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy」，Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld等人(編輯)，第243-56頁(Alan R. Liss, Inc. 1985)；Hellstrom等人，「Antibodies For Drug Delivery」，Controlled Drug Delivery (第2版), Robinson等人(編輯)，第623-53頁(Marcel Dekker, Inc. 1987)；Thorpe，「Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review」，Monoclonal Antibodies 84: Biological And Clinical Applications, Pinchera等人(編輯)，第475-506頁(1985)；「Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy」，Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin等人(編輯)，第303-16頁(Academic Press 1985)，及Thorpe等人, 1982, Immunol. Rev. 62:119-58。

【0153】 抗體亦可附接於固體支撐物，其特別適用於目標抗原之免疫分析或純化。此類固體支撐物包括(但不限於)玻璃、纖維素、聚丙烯醯胺、耐綸(nylon)、聚苯乙烯、聚氯乙烯或聚丙烯。

### 醫藥調配物

【0154】 在一些實施例中，本發明亦提供含有治療有效量之本文所揭示之因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)的醫藥調配物。醫藥調配物

包含一或多種賦形劑且維持在一定pH下。如本文所用，「賦形劑」之非限制性實例包含添加至調配物中以提供期望物理或化學特性，例如pH、容積滲透濃度、黏度、透明度、顏色、等張性、氣味、無菌性、穩定性、溶解或釋放速率、吸收或滲透的任何非治療劑。

### 藥物物質

**【0155】** 抗體1為高親和力抗人類因子XI單株抗體。其在中國倉鼠卵巢細胞株(CHO-C8TD)中表現。在一些實施例中，抗體1原料藥完全調配用於皮下投與(亦即，不添加其他賦形劑)，且因此在組成方面與抗體1藥品一致。在一些實施例中，對於靜脈內投與，抗體1藥品在適當載劑中進一步稀釋。在一些實施例中，抗體1藥品在包含右旋糖(例如5%右旋糖水溶液)(D5W)之溶液中稀釋。

### 賦形劑及pH

**【0156】** 在一些實施例中，抗體1藥品中所含之賦形劑為藥物級賦形劑。在一些實施例中，抗體1藥品中之賦形劑包含組胺酸、組胺酸鹽、糖及聚山梨醇酯。在一些實施例中，抗體1藥品中之賦形劑包括L-組胺酸及L-組胺酸鹽酸鹽單水合物(組胺酸緩衝劑)、蔗糖及聚山梨醇酯20。賦形劑可因其對於靜脈內及皮下投與之適合性而選擇，提供必要穩定、緩衝能力及張力。調配物最大化單株抗體產品之穩定性，且可提供適合於皮下或靜脈內投與之無菌溶液。在一些實施例中，糖(例如蔗糖)充當穩定劑。在一些實施例中，組胺酸(例如L-組胺酸、L-組胺酸HCl單水合物)充當緩衝劑。在一些實施例中，聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20)充當穩定劑。在一些實施例中，調配物在注射用水(WFI)中調節至最終體積。

**【0157】** 本發明之醫藥調配物中之一或多種賦形劑包含緩衝劑。如

本文所用之術語「緩衝劑」係指當添加至水溶液中時能夠在添加酸或鹼時或在用溶劑稀釋時保護溶液免於pH變化的一或多種組分。除磷酸鹽緩衝劑之外，可使用甘胺酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽、組胺酸緩衝劑及其類似物，在此情況下，鈉、鉀或銨離子可充當相對離子。

**【0158】** 在某些實施例中，緩衝劑或緩衝系統包含緩衝範圍完全或部分與pH 5.0-7.4之範圍重疊之至少一種緩衝劑。在某些實施例中，緩衝劑具有約 $5.5 \pm 0.5$ 之pH。在某些實施例中，緩衝劑包含組胺酸緩衝劑。在某些實施例中，組胺酸緩衝劑以0.05-10 mM、0.1-10 mM、0.2-10 mM、0.5-10 mM、1-10 mM、5-10 mM、5至100 mM、10至100 mM、15至100 mM、20至100 mM、30至100 mM、40至100 mM、50至100 mM、60至100 mM、70至100 mM、80至100 mM、90至100 mM、5至90 mM、5至80 mM、5至70 mM、5至60 mM、5至50 mM、5至40 mM、5至30 mM、5至20 mM、10至50 mM、10至40 mM、10至30 mM、10至20 mM、5至25 mM、10至25 mM、15至25 mM、20至25 mM、5至20 mM、10至20 mM或15至20 mM之濃度存在。在某些實施例中，組胺酸以約0.1 mM、0.2 mM、0.5 mM、1 mM、5 mM、約10 mM、約15 mM、約20 mM、約25 mM或約50 mM之濃度存在。在某些實施例中，組胺酸緩衝劑以約20 mM之濃度存在。在某些實施例中，組胺酸緩衝劑以約0.20 mM之濃度存在。在某些實施例中，組胺酸緩衝劑具有約5.0、約5.5、約6.0、約6.5或約7.0之pH。在一特定實施例中，組胺酸緩衝劑具有約5.5之pH。

**【0159】** 本發明之醫藥調配物可具有5.0至6.0之pH。舉例而言，在某些實施例中，醫藥調配物具有5.0至6.0 (亦即， $5.5 \pm 0.5$ )、5.1至5.9 (亦即， $5.5 \pm 0.4$ )、5.2至5.8 (亦即， $5.5 \pm 0.3$ )、5.3至5.7 (亦即， $5.5 \pm 0.2$ )、

5.4至5.6 (亦即,  $5.5 \pm 0.1$ )或5.45至5.55 (亦即,  $5.5 \pm 0.05$ )之pH。在某些實施例中, 醫藥調配物具有約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4或約6.5之pH。在某些實施例中, 醫藥調配物具有約5.5之pH。根據科學捨入之規則, pH大於或等於5.45且小於或等於5.55被捨入為5.5。

**【0160】** 在某些實施例中, 醫藥調配物之緩衝系統包含10至30 mM之組胺酸, pH為 $5.5 \pm 0.2$ 。在某些實施例中, 醫藥調配物之緩衝系統包含約20 mM之組胺酸, pH為 $5.5 \pm 0.2$ 。在某些實施例中, 醫藥調配物之緩衝系統包含10至30 mM之組胺酸, pH為 $5.5 \pm 0.05$ 。在某些實施例中, 醫藥調配物之緩衝系統包含約20 mM之組胺酸, pH為 $5.5 \pm 0.05$ 。

**【0161】** 在某些實施例中, 醫藥調配物之緩衝系統包含0.10至0.30 mM之組胺酸, pH為 $5.5 \pm 0.2$ 。在某些實施例中, 醫藥調配物之緩衝系統包含約0.20 mM之組胺酸, pH為 $5.5 \pm 0.2$ 。在某些實施例中, 醫藥調配物之緩衝系統包含0.10至0.30 mM之組胺酸, pH為 $5.5 \pm 0.05$ 。在某些實施例中, 醫藥調配物之緩衝系統包含約0.20 mM之組胺酸, pH為 $5.5 \pm 0.05$ 。

**【0162】** 本發明之醫藥調配物中之一或多種賦形劑進一步包含糖或糖醇。糖及糖醇在醫藥調配物中適用為熱穩定劑。在某些實施例中, 醫藥調配物包含糖, 例如單醣(葡萄糖、木糖或赤藻糖醇)、雙醣(例如, 蔗糖、海藻糖、麥芽糖或半乳糖)或寡醣(例如, 水蘇糖)。在特定實施例中, 醫藥調配物包含蔗糖。在某些實施例中, 醫藥組合物包含糖醇, 例如衍生自單醣之糖醇(例如, 甘露糖醇、山梨糖醇或木糖醇)、衍生自雙醣之糖醇(例如, 乳糖醇或麥芽糖醇)或衍生自寡醣之糖醇。在特定實施例中, 醫藥調配物包含蔗糖。

【0163】 調配物內所含之糖或糖醇之量可視使用調配物之特定情況及預期目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物包含50至300 mM、50至250 mM、100至300 mM、100至250 mM、150至300 mM、150至250 mM、200至300 mM、200至250 mM或250至300 mM之糖或糖醇。在某些實施例中，醫藥調配物包含約50 mM、約75 mM、約100 mM、約125 mM、約150 mM、約200 mM、約220 mM、約250 mM或約300 mM之糖或糖醇。在特定實施例中，醫藥調配物包含約220 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)。

【0164】 調配物內所含之糖或糖醇之量可視使用調配物之特定情況及預期目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物包含0.50至3.00 mM、0.50至2.50 mM、1.00至3.00 mM、1.00至2.50 mM、1.50至3.00 mM、1.50至2.50 mM、2.00至3.00 mM、2.00至2.50 mM或2.50至3.00 mM之糖或糖醇。在某些實施例中，醫藥調配物包含約0.50 mM、約0.75 mM、約1.00 mM、約1.25 mM、約1.50 mM、約2.00 mM、約2.20 mM、約2.50 mM或約3.00 mM之糖或糖醇。在特定實施例中，醫藥調配物包含約2.20 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)。

【0165】 本文所揭示之醫藥調配物中之一或多種賦形劑進一步包含界面活性劑。如本文所用，術語「界面活性劑」係指含有疏水性部分(例如烷基鏈)及親水性部分(例如羧基及羧酸酯基)兩者的表面活性分子。界面活性劑適用於醫藥調配物中以減少治療性蛋白質之聚集。適用於醫藥調配物之界面活性劑一般為非離子界面活性劑且包括(但不限於)聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)；泊洛沙姆(poloxamer) (例如泊洛沙姆188)；脫水山梨糖醇酯及衍生物；曲拉通(Triton)；月桂基硫酸鈉；辛

基糖苷鈉；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油醇基-或硬脂醯基-磺基甜菜鹼；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油醇基-或硬脂醯基-肌胺酸；亞油醇基-、肉豆蔻基-或鯨蠟基-甜菜鹼；月桂醯胺基丙基-、椰油醯胺基丙基-、亞油醯胺基丙基-、肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼(例如月桂醯胺基丙基)；肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-二甲胺；甲基椰油醯基牛磺酸鈉或甲基油醇牛磺酸二鈉；及 MONAQUAT™系列(Mona Industries, Inc., Paterson, N.J.)；聚乙二醇、聚丙二醇、及乙二醇與丙二醇之共聚物(例如Pluronic, PF68等)。在某些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯。在某些實施例中，界面活性劑為聚山梨醇酯20。

**【0166】** 本發明之醫藥調配物內所含之非離子界面活性劑之量可視調配物所期望之特定性質以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物包含0.02%至0.06%、0.03%至0.05%或0.035%至0.045%之非離子界面活性劑(例如，聚山梨醇酯20)。在某些實施例中，醫藥調配物包含約0.005%、約0.01%、約0.02%、約0.03%、約0.04%、約0.05%、約0.06%、約0.07%、約0.08%、約0.09%或約0.1%之非離子界面活性劑(例如，聚山梨醇酯20)。

**【0167】** 本發明之醫藥調配物內所含之非離子界面活性劑之量可視調配物所期望之特定性質以及意欲使用調配物之特定情況及目的而變化。在某些實施例中，醫藥調配物包含0.0002%至0.0006%、0.0003%至0.0005%或0.00035%至0.00045%之非離子界面活性劑(例如，聚山梨醇酯20)。在某些實施例中，醫藥調配物包含約0.00005%、約0.0001%、約0.0002%、約0.0003%、約0.0004%、約0.0005%、約0.0006%、約

0.0007%、約0.0008%、約0.0009%或約0.001%之非離子界面活性劑(例如，聚山梨醇酯20)。

**【0168】** 在某些實施例中，將藥品在適合於投與途徑，例如靜脈內投與之水性載劑中稀釋。例示性載劑包括無菌注射用水(SWFI)、抑菌注射用水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝生理食鹽水)、無菌鹽水溶液、林格氏溶液(Ringer's solution)或右旋糖溶液。在一個實施例中，當製備醫藥調配物用於靜脈內投與時，醫藥調配物可在5%右旋糖溶液(D5W)中稀釋。

#### *例示性調配物*

**【0169】** 在某些實施例中，本發明之醫藥調配物包含因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、組胺酸緩衝劑、糖或糖醇(例如，蔗糖)及聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.5至6.5。

**【0170】** 在某些實施例中，醫藥調配物包含100至200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、10至30 mM之組胺酸緩衝劑、200至300 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)及0.02%至0.06%之聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.0至6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含100至200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約20 mM之組胺酸緩衝劑、約220 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)及

約0.04%之聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.0至6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含100至200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體、約20 mM之組胺酸緩衝劑、約220 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)及約0.04%之聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.2至5.8。在某些實施例中，醫藥調配物包含100至200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約20 mM之組胺酸緩衝劑、約220 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)及約0.04%之聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.45至5.55。

**【0171】** 在某些實施例中，醫藥調配物包含1.00至2.00 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、0.10至0.30 mM之組胺酸緩衝劑、2.00至3.00 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)及0.0002%至0.0006%之聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.0至6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含1.00至2.00 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約0.20 mM之組胺酸緩衝劑、約2.20 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)及約0.0004%之聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.0至6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含1.00至2.00 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約0.20 mM之組胺酸緩衝劑、約2.20 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)

及約0.0004%之聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.2至5.8。在某些實施例中，醫藥調配物包含1.00至2.00 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約0.20 mM之組胺酸緩衝劑、約2.20 mM之糖或糖醇(例如，蔗糖)及約0.0004%之聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯20)，pH 5.45至5.55。

**【0172】** 在某些實施例中，醫藥調配物包含100至200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、10至30 mM之組胺酸緩衝劑、200至300 mM之蔗糖及0.02%至0.06%之聚山梨醇酯20，pH 5.0至6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含100至200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體、約20 mM之組胺酸緩衝劑、約220 mM之蔗糖及約0.04%之聚山梨醇酯20，pH 5.0至6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含100至200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約20 mM之組胺酸緩衝劑、約220 mM之蔗糖及約0.04%之聚山梨醇酯20，pH 5.3至5.7。在某些實施例中，醫藥調配物包含100至200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約20 mM之組胺酸緩衝劑、約220 mM之蔗糖及約0.04%之聚山梨醇酯20，pH 5.45至5.55。

**【0173】** 在某些實施例中，醫藥調配物包含1.00至2.00 mg/mL之因

子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、0.10至0.30 mM之組胺酸緩衝劑、2.00至3.00 mM之蔗糖，及0.0002%至0.0006%之聚山梨醇酯20，pH 5.0至6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含1.00至2.00 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約0.20 mM之組胺酸緩衝劑、約2.20 mM之蔗糖及約0.0004%之聚山梨醇酯20，pH 5.0至6.0。在某些實施例中，醫藥調配物包含1.00至2.00 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體、20 mM之組胺酸緩衝劑、約2.20 mM之蔗糖及約0.0004%之聚山梨醇酯20，pH 5.3至5.7。在某些實施例中，醫藥調配物包含1.00至2.00 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列之重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列之輕鏈可變域(VL)的抗體)、約0.20 mM之組胺酸緩衝劑、約2.20 mM之蔗糖及約0.0004%之聚山梨醇酯20，pH 5.45至5.55。

**【0174】** 在實施例中，本發明提供包含結合FXI及/或FXIa蛋白之抗體或其抗原結合片段之醫藥調配物包含於小瓶中，其中該調配物包括用於完全抽取治療有效量之抗FXI及/或FXIa抗體或其抗原結合片段之裝填過量體積。在某些實施例中，小瓶含有一種醫藥調配物，該醫藥調配物包含約150 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體，該抗體具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約220 mM之蔗糖；及濃

度為約0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20；且調配物之pH為約pH 5.5。

【0175】 在實施例中，本發明提供一種靜脈內遞送醫藥調配物，該醫藥調配物包含約1.5 mg之結合FXI及/或FXIa蛋白(例如，人類、兔、食蟹獼猴及狒狒FXI及/或FXIa)之抗體或其抗原結合片段，該抗體具有具有SEQ ID NO: 9或29之胺基酸序列的重鏈可變域(VH)及具有SEQ ID NO: 19或39之胺基酸序列的輕鏈可變域(VL)；濃度為約0.20 mM之組胺酸緩衝劑；濃度為約2.20 mM之蔗糖；濃度為約0.0004% (v/v)之聚山梨醇酯-20及稀釋劑(例如，5%右旋糖水溶液(D5W))；且調配物之pH為約pH 5.5。

#### *因子XI及/或因子XIa抗體之穩定性*

【0176】 本發明之醫藥調配物展現高程度之穩定性。當調配物內之因子XI及/或因子XIa抗體在限定條件下儲存之後保留可接受程度之物理特性、化學結構及/或生物功能時，醫藥調配物為穩定的。

【0177】 本發明之實例1中描述測定醫藥調配物中之因子XI及/或因子XIa抗體之穩定性的例示性方法。另外，蛋白質之穩定性可藉由在某些活體外分析，諸如WO 2016/207858中所描述之aPTT及FXI活性分析中量測因子XI及/或因子XIa抗體對其目標之結合親和力或因子XI及/或因子XIa抗體之生物活性來評估。

【0178】 醫藥調配物可呈液體調配物形式製備及儲存。在某些實施例中，醫藥調配物為用於儲存在2-8°C(例如，4°C)下之液體調配物。在某些實施例中，醫藥調配物為用於儲存在4°C下且避光之液體調配物。

【0179】 穩定性研究已發現用於注射溶液之抗體1之150 mg/mL濃縮物與其賦形劑及初級包裝材料相容。用於注射之抗體1之150 mg/mL濃縮物適於用拋棄式注射器皮下投與，無稀釋或在例如5%右旋糖(D5W)之

載劑緩衝液中稀釋。已針對0.5毫克/個體至600毫克/個體之劑量範圍證明用市售拋棄式注射器注射之濃縮物。發現與抗體1相容之材料包含由聚丙烯或聚碳酸酯構成之注射器、及由不鏽鋼構成之注射針。已針對0.5 mg/mL至150 mg/mL之抗體1濃度證實用於注射溶液之抗體1濃縮物與1 mL注射器之相容性。已針對150 mg/mL之抗體1濃度證實用於注射溶液之抗體1濃縮物與裝填至大約2 mL之3 mL注射器的相容性，總共覆蓋每次注射0.5 mg至1 mL注射器150 mg及3 mL注射器約300 mg劑量(填充有大約2 mL)之劑量範圍。

### 劑型

**【0180】** 在醫藥用途之前，若適合於投與途徑，則醫藥調配物可在水性載劑中稀釋。對於靜脈內投與，適合載劑包括無菌注射用水(SWFI)、抑菌注射用水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝生理食鹽水)、無菌鹽水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。例如，當製備醫藥調配物用於靜脈內投與時，醫藥調配物包含5%右旋糖溶液(D5W)。在某些實施例中，經稀釋之醫藥調配物為等張的且適用於藉由靜脈內輸注，例如D5W投與。在某些實施例中，調配物在約50 mL D5W、100 mL D5W、150 mL D5W、200 mL D5W、250 mL D5W、300 mL D5W、350 mL D5W、400 mL D5W、450 mL D5W、500 mL D5W或1 L D5W中稀釋。

**【0181】** 醫藥調配物包含濃度適於儲存之因子XI及/或因子XIa抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為100-200 mg/mL、100-190 mg/mL、100-180 mg/mL、100-170 mg/mL、100-160 mg/mL、110-150 mg/mL、120-150 mg/mL、130-150 mg/mL、140-150 mg/mL、140-160 mg/mL、140-170 mg/mL、140-180 mg/mL、140-190 mg/mL、150-190

mg/mL、150-180 mg/mL、150-170 mg/mL或150-160 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約10 mg/mL、約15 mg/mL、約25 mg/mL、約50 mg/mL、約75 mg/mL、約100 mg/mL、約120 mg/mL、約125 mg/mL、約130 mg/mL、約135 mg/mL、約140 mg/mL、約145 mg/mL、約150 mg/mL、約155 mg/mL、約160 mg/mL、約165 mg/mL、約170 mg/mL、約175 mg/mL、約180 mg/mL、約185 mg/mL、約190 mg/mL、約195 mg/mL或約200 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體。

**【0182】** 醫藥調配物包含濃度適於儲存之因子XI及/或因子XIa抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為1.00-2.00 mg/mL、1.00-1.90 mg/mL、1.00-1.80 mg/mL、1.00-1.70 mg/mL、1.00-1.60 mg/mL、1.10-1.50 mg/mL、1.20-1.50 mg/mL、1.30-1.50 mg/mL、1.40-1.50 mg/mL、1.40-1.60 mg/mL、1.40-1.70 mg/mL、1.40-1.80 mg/mL、1.40-1.90 mg/mL、1.50-1.90 mg/mL、1.50-1.80 mg/mL、1.50-1.70 mg/mL或1.50-1.60 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體。在某些實施例中，醫藥調配物包含濃度為約0.10 mg/mL、約0.15 mg/mL、約0.25 mg/mL、約0.50 mg/mL、約0.75 mg/mL、約1.00 mg/mL、約1.20 mg/mL、約1.25 mg/mL、約1.30 mg/mL、約1.35 mg/mL、約1.40 mg/mL、約1.45 mg/mL、約1.50 mg/mL、約1.55 mg/mL、約1.60 mg/mL、約1.65 mg/mL、約1.70 mg/mL、約1.75 mg/mL、約1.80 mg/mL、約1.85 mg/mL、約1.90 mg/mL、約1.95 mg/mL或約2.00 mg/mL之因子XI及/或因子XIa抗體。

**【0183】** 在某些實施例中，醫藥調配物包裝於小瓶(例如小瓶、袋子、筆或注射器)中。在某些實施例中，小瓶包含裝填過量以允許完全移

除預期劑量。在某些實施例中，小瓶包含5%至35%、10%至30%、15%至25%或10%至20%之裝填過量。在一個特定實施例中，小瓶包含約20%之裝填過量。

【0184】 在某些實施例中，調配物可為液體調配物。在某些實施例中，容器中之因子XI及/或因子XIa抗體之量適於以單次劑量投與。在某些實施例中，容器中之因子XI及/或因子XIa抗體之量適於以多次劑量投與。在某些實施例中，醫藥調配物含量為0.1至200 mg之因子XI及/或因子XIa抗體。在某些實施例中，醫藥調配物含量為1至200 mg、10至200 mg、20至200 mg、50至200 mg、100至200 mg、200至200 mg、500至2000 mg、1000至2000 mg、0.1至1000 mg、1至1000 mg、10至1000 mg、20至1000 mg、50至1000 mg、100至1000 mg、200至1000 mg、500至1000 mg、0.1至500 mg、1至500 mg、10至500 mg、20至500 mg、50至500 mg、100至500 mg、200至500 mg、0.1至200 mg、1至200 mg、10至200 mg、20至200 mg、50至200 mg、100至200 mg、0.1至100 mg、1至100 mg、10至100 mg、20至100 mg、50至100 mg、0.1至50 mg、1至50 mg、10至50 mg、20至50 mg、0.1至20 mg、1至20 mg、10至20 mg、0.1至10 mg、1至10 mg或0.1至1 mg之因子XI及/或因子XIa抗體。在某些實施例中，醫藥調配物含量為約0.1 mg、約0.5 mg、約1 mg、約1.5 mg、約2 mg、約2.5 mg、約5 mg、約10 mg、約20 mg、約30 mg、約40 mg、約50 mg、約60 mg、約70 mg、約80 mg、約90 mg、約100 mg、約150 mg、約200 mg、約250 mg、約300 mg、約400 mg、約450 mg、約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1500 mg或約2000 mg的治療有效量之因子XI及/或因子XIa抗體。

## 投藥方案及治療用途

【0185】 在另一態樣中，本發明提供一種治療血栓栓塞疾病之方法，該方法包含向有需要之個體一月一次投與本文揭示之因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)。

【0186】 在某些實施例中，該方法進一步包含在初始治療週期之後，在歷時例如3個月之時段的一或多個每月治療週期中向個體投與因子XI及/或因子XIa抗體，其中在第1天、第31天及第61天投與該因子XI及/或因子XIa抗體。其中個體每月一次接受因子XI及/或因子XIa抗體之投與的後續治療週期經設計以維持個體中一定含量之因子XI及/或因子XIa抗體。在某些實施例中，個體接受至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15個後續治療週期。在一些實施例中，個體終生保持治療。

【0187】 在一些實施例中，該方法包含治療有需要之個體之疾病或病症，例如血栓栓塞疾病，其包含投與第一劑量之抗FXI/FXIa抗體或其抗原結合片段(例如抗體1)，其中該第一劑量係靜脈內投與，且投與第二劑量之抗FXI/FXIa抗體或其抗原結合片段(例如抗體1)，其中該第二劑量係皮下投與。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下投與第三劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下投與第四劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下投與第五劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下投與第六劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下投與第七劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下投與第八劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下投與第九劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下投與第十劑量。在一些實施例中，該方法進一步包含皮下

投與第十一劑量。在某些實施例中，該方法包含靜脈內投與第一劑量及皮下投與五個後續劑量。在某些實施例中，治療持續時間為約六個月。在某些實施例中，該方法包含靜脈內投與第一劑量及皮下投與十一個後續劑量。在某些實施例中，治療持續時間為約一年。在某些實施例中，該方法包含靜脈內投與第一劑量，且隨後每月投與皮下劑量，直至個體中疾病或病症消退，或個體終身投與。

**【0188】** 在一些實施例中，罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症風險下且經歷手術程序之個體在與手術程序同一天投與靜脈內藥物遞送調配物。在一些實施例中，靜脈內藥物遞送調配物在手術後2至10小時之間投與。在一些實施例中，靜脈內藥物遞送調配物在手術後4至8小時之間投與。在一些實施例中，靜脈內藥物遞送調配物在手術後約1小時、約2小時、約3小時、約4小時、約5小時、約6小時、約7小時、約8小時、約9小時或約10小時投與。

**【0189】** 在某些實施例中，初始及後續治療週期中之一或多個劑量包含以約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2.0 mg/kg、約2.1 mg/kg、約2.2 mg/kg、約2.3 mg/kg、約2.4 mg/kg、約2.5 mg/kg、約2.6 mg/kg、約2.7 mg/kg、約2.8 mg/kg、約2.9 mg/kg、約3.0 mg/kg、約3.1 mg/kg、約3.2 mg/kg、約3.3 mg/kg、約3.4 mg/kg、約3.5 mg/kg、約3.6 mg/kg、約3.7 mg/kg、約3.8 mg/kg、約3.9 mg/kg、約4.0 mg/kg、約4.1 mg/kg、約4.2 mg/kg、約4.3 mg/kg、約4.4 mg/kg、約4.5

mg/kg、約4.6 mg/kg、約4.7 mg/kg、約4.8 mg/kg、約4.9 mg/kg或約5.0 mg/kg之劑量皮下投與之因子XI及/或因子XIa抗體。

**【0190】** 在某些實施例中，初始及後續治療週期中之一或多個劑量包含以約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg或約200 mg之劑量皮下投與因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以約90 mg之劑量皮下投與。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以約120 mg之劑量皮下投與。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以約150 mg之劑量皮下投與。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以約180 mg之劑量皮下投與。在以上實施例中之任一者中，因子XI及/或因子XIa抗體每月皮下投與。

**【0191】** 在一些實施例中，在皮下投與之後，因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)之治療有效劑量範圍為約75 mg至約165 mg、約80 mg至約160 mg、約85 mg至約155 mg或約90 mg至約160 mg。在某些實施例中，皮下投與後因子XI及/或因子XIa抗體(例如，抗體1)之治療有效劑量範圍為約90 mg至約160 mg。

**【0192】** 在某些實施例中，初始及後續治療週期中之一或多個劑量包含以約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8 mg/kg、約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5

mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2.0 mg/kg、約2.1 mg/kg、約2.2 mg/kg、約2.3 mg/kg、約2.4 mg/kg、約2.5 mg/kg、約2.6 mg/kg、約2.7 mg/kg、約2.8 mg/kg、約2.9 mg/kg、約3.0 mg/kg、約3.1 mg/kg、約3.2 mg/kg、約3.3 mg/kg、約3.4 mg/kg、約3.5 mg/kg、約3.6 mg/kg、約3.7 mg/kg、約3.8 mg/kg、約3.9 mg/kg、約4.0 mg/kg、約4.1 mg/kg、約4.2 mg/kg、約4.3 mg/kg、約4.4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約4.6 mg/kg、約4.7 mg/kg、約4.8 mg/kg、約4.9 mg/kg或約5.0 mg/kg之劑量靜脈內投與因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)。

**【0193】** 在某些實施例中，初始及後續治療週期中之一或多個劑量包含以約5 mg、約10 mg、約15 mg、約20 mg、約25 mg、約30 mg、約35 mg、約40 mg、約45 mg、約50 mg、約55 mg、約60 mg、約65 mg、約70 mg、約75 mg、約80 mg、約85 mg、約90 mg、約100 mg、約110 mg、約120 mg、約130 mg、約140 mg、約150 mg、約160 mg、約170 mg、約180 mg、約185 mg、約190 mg、約195 mg、約200 mg、約250 mg、約500 mg、約750 mg、約1000 mg、約1250 mg、約1500 mg或約2000 mg之劑量靜脈內投與因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以約30 mg之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以約60 mg之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以約75 mg之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以約150 mg之劑量靜脈內投與。在一些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體以單次劑量靜脈內投與。在一些實施例中，FXI/FXIa抗體(例如抗體1)以約150 mg之單次劑量投與。在一些實施例中，FXI/FXIa抗體(例如抗體1)以約1000 mg之單次劑量投與。在一

些實施例中，FXI/FXIa抗體(例如抗體1)以約1500 mg之單次劑量投與。在一些實施例中，FXI/FXIa抗體(例如抗體1)以約2000 mg之單次劑量投與。

**【0194】** 在一些實施例中，第一劑量之FXI/FXIa抗體(例如抗體1)以一個劑量投與，且第二劑量之FXI/FXIa抗體(例如抗體1)以第二劑量投與。在某些實施例中，第一劑量與第二劑量相同(例如150 mg)。在某些實施例中，第一劑量高於第二劑量(例如，第一劑量為約1000 mg，且第二劑量為150 mg)。在某些實施例中，該方法進一步包含以與第二劑量相同之劑量投與後續劑量。

**【0195】** 在某些實施例中，投與單次劑量之FXI/FXIa抗體(例如抗體1)使活化部分凝血活酶時間(aPTT)延長400小時或更長，例如400小時或更長、500小時或更長、或600小時或更長。在某些實施例中，投與單次劑量之FXI/FXIa抗體(例如抗體1)使活化部分凝血活酶時間(aPTT)延長約600小時。

**【0196】** 醫師可以低於達成期望治療作用所需之水準的水準開始醫藥組合物中所採用之本發明抗體(例如抗體1)的劑量且逐漸增加劑量直至達成期望作用。一般而言，本發明組合物治療本文所述之血栓栓塞病症之有效劑量視許多不同因素而變化，該等因素包括投與手段、目標部位、患者之生理狀態、投與之其他藥劑及治療為預防性抑或治療性的。可滴定治療劑量以使安全性及功效最佳化。對於全身投與抗體，劑量在每公斤宿主體重約0.01至15 mg/kg範圍內。對於投與(例如皮下或靜脈內投與)抗體，劑量可在0.1 mg至5 mg或1 mg至600 mg之範圍內。舉例而言，本文所述之抗FXI/FXIa抗體(例如抗體1)可以約0.1 mg/kg、約0.2 mg/kg、約0.3 mg/kg、約0.4 mg/kg、約0.5 mg/kg、約0.6 mg/kg、約0.7 mg/kg、約0.8

mg/kg、約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2.0 mg/kg、約2.1 mg/kg、約2.2 mg/kg、約2.3 mg/kg、約2.4 mg/kg、約2.5 mg/kg、約2.6 mg/kg、約2.7 mg/kg、約2.8 mg/kg、約2.9 mg/kg、約3.0 mg/kg、約3.1 mg/kg、約3.2 mg/kg、約3.3 mg/kg、約3.4 mg/kg、約3.5 mg/kg、約3.6 mg/kg、約3.7 mg/kg、約3.8 mg/kg、約3.9 mg/kg、約4.0 mg/kg、約4.1 mg/kg、約4.2 mg/kg、約4.3 mg/kg、約4.4 mg/kg、約4.5 mg/kg、約4.6 mg/kg、約4.7 mg/kg、約4.8 mg/kg、約4.9 mg/kg或約5.0 mg/kg之劑量投與。

**【0197】** 在某些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體係靜脈內投與。舉例而言，在某些實施例中，藉由例如用預填充袋、預填充筆或預填充注射器靜脈內輸注來投與因子XI及/或因子XIa抗體。在某些實施例中，本文揭示之醫藥調配物中的因子XI及/或因子XIa抗體在投與之前稀釋。舉例而言，在某些實施例中，醫藥調配物用5%右旋糖水溶液(D5W)稀釋且自袋中靜脈內投與。靜脈內輸注可持續約一小時(例如，50至80分鐘)。在某些實施例中，袋子係連接至包含管及/或針之通道。

**【0198】** 在某些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體係非經腸投與。在某些實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體係以一或多個劑量非經腸投與。

**【0199】** 可用本文揭示之因子XI及/或因子XIa抗體或醫藥調配物治療之血栓栓塞病症之類型包括但不限於如本文所用之「血栓栓塞」或類似術語，亦可指本發明之抗FXI及/或FXIa抗體或其抗原結合片段可用於預防或治療的以下疾病中之多種：懷疑或確診有心律不整，諸如陣發性、持

久性或永久性心房震顫或心房撲動之個體之血栓性栓塞；心房震顫中之中風預防(SPAF)，其亞群為經受經皮冠狀動脈介入術(PCI)之AF患者；高出血風險之患者中急性靜脈血栓性栓塞事件(VTE)治療及持久繼發性VTE預防；短暫局部缺血性侵襲(TIA)或非失能性中風後二級預防及併發竇性節律之心臟衰竭中血栓性栓塞事件預防中的大腦及心臟血管事件；兒科個體(兒科VTE)之靜脈血栓性栓塞；針對心律不整經受心臟複律之個體中左心房之凝塊形成及血栓性栓塞；在用於心律不整之切除程序之前、期間及之後的血栓形成；靜脈血栓形成，此情況包括(但非獨占式地)下部或上部之深層或表面靜脈血栓形成、腹部及胸部靜脈之血栓形成、竇血栓形成及頸靜脈血栓形成的治療及二級預防；靜脈或動脈樣導管、起搏器導線、合成動脈移植物中之任何人工表面上之血栓形成；動靜脈(AV)分路；機械或生物心臟瓣膜或左心室輔助裝置；有或無靜脈血栓形成之患者之肺栓塞；慢性血栓性肺高血壓(CTEPH)；破裂動脈粥樣硬化斑上之動脈血栓形成、動脈內輔具或導管上之血栓形成及表面上正常之動脈中之血栓形成，此情況包括(但不限於)急性冠狀動脈症候群、ST抬高性心肌梗塞、非ST抬高性心肌梗塞、不穩定絞痛、支架血栓形成、動脈系統中任何人造表面之血栓形成及有或無肺高血壓之個體之肺部動脈之血栓形成；經受經皮冠狀動脈介入術(PCI)之患者之血栓形成及血栓性栓塞；心因性及隱源性中風；非中樞神經全身性栓塞(非CNS全身性栓塞)；出血性中風；患有侵入性及非侵入性癌症惡性病(例如，胃腸癌及泌尿生殖系統癌)之患者之血栓形成；留置導管上之血栓形成；嚴重疾病患者之血栓形成及血栓性栓塞；心內血栓形成及血栓性栓塞，此包括(但非獨占式地)心肌梗塞後之心內血栓形成、與諸如心臟動脈瘤、心肌纖維化、心臟增大及功能障礙、心肌炎及

心臟中之人造表面之病狀有關之心內血栓形成；有或無心房震顫之心臟瓣膜病患者之血栓性栓塞；瓣膜機械或生物輔具上之血栓性栓塞；在簡單或複雜心臟畸形之心臟修復之後具有天然或人工心臟補片、動脈或靜脈導管之患者之血栓性栓塞；膝置換手術、髖置換手術及矯形外科手術、胸部或腹部手術後之靜脈血栓形成及血栓性栓塞；包括顱內及脊髓介入術之神經外科手術後之動脈或靜脈血栓形成；先天性或後天性易栓病，包括(但非獨占式地)萊頓因子V、凝血酶原突變、抗凝血酶III、蛋白C及蛋白S缺乏、因子XIII突變、家族纖維蛋白原不良血症、先天性纖維蛋白溶酶原缺乏、因子XI含量增加、鎌狀細胞疾病、抗磷脂症候群、自體免疫疾病、慢性腸病、腎病症候群、溶血性尿毒癥、骨髓增生疾病、散播性血管內凝血、陣發性夜間血紅素尿症及肝素誘發之血小板減少症；慢性腎病中之血栓形成及血栓性栓塞；及經受血液透析之患者及經受體外膜氧合之患者之血栓形成及血栓性栓塞。在某些實施例中，用本文揭示之因子XI及/或因子XIa抗體或醫藥調配物治療之個體為肥胖的(例如，嚴重肥胖，例如體重指數(BMI)≥35 kg/m<sup>2</sup>)。在某些實施例中，用本文揭示之因子XI及/或因子XIa抗體或醫藥調配物治療之個體不肥胖。在某些實施例中，在與非肥胖個體投與相同劑量之因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)後，肥胖個體與曝露較低相關。在某些實施例中，在與非肥胖個體投與相同劑量之因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)後，肥胖個體之曝露少約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。在某些實施例中，在與非肥胖個體投與相同劑量之因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體1)後，肥胖個體與aPTT延長持續時間較短相關。在某些實施例中，在與非肥胖個體投與相同劑量之因子XI及/或因子XIa抗體(例如抗體

1)後，aPTT延長短約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%或約90%。

**【0200】** 在某些實施例中，向患有血小板減少症之患者投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)。「血小板減少症」係指個體之血液血小板含量低於正常，例如低於特定群體中之生理學平均血液血小板含量的病狀。在一些實施例中，患有血小板減少症之患者之血小板計數低於 $150 \times 10^9 /L$ ，或約正常血小板計數分佈之第2.5百分比。患有血小板減少症之患者具有增加之出血風險但仍可能處於血栓栓塞病症(例如靜脈血栓性栓塞(VTE)或中風)之風險下。用現有抗凝療法治療患有血小板減少症之患者在臨床上可具有挑戰性，因為需要平衡增加的出血風險且需要治療、預防或降低血栓栓塞病症之風險。在某些實施例中，向患有血小板減少症之患者投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)相比於投與另一種抗凝血療法具有較低出血風險。在一些實施例中，與投與本文所述之抗體或抗原結合片段(例如，抗體1)之前的血小板凝集相比，該投與不影響個體中之血小板凝集。可例如且不限於藉由阻抗血小板凝集法及此項技術中已知之其他適合方法測定血小板凝集。

**【0201】** 在一些實施例中，血小板減少症與肝硬化相關。肝硬化可減少促凝血與抗凝血因子產生，增加罹患肝硬化之患者之出血風險及/或血栓形成風險。如先前使用低分子量肝素(LMWH)依諾肝素(enoxaparin)顯示，因子XI抑制(例如藉由抗體1)可防止門靜脈血栓產生且減少肝臟失代償事件(Villa等人 (2012). *Gastroenterology*. 143(5):1253-1260)。然而，LMWH用於肝硬化受使用者順應性(例如每日投與)及風險限制，因為晚期肝硬化常常因腎衰竭而複雜化，在此情況下不推薦投與肝素。在一些

實施例中，向患有肝硬化之患者投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)減緩肝硬化進展。在一些實施例中，向患有肝硬化之患者投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)預防或減少肝內微血栓之發生。在一些實施例中，向患有肝硬化之患者投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)降低肝缺血及/或纖維化之發生率。在一些實施例中，向患有肝硬化之患者投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)預防或減少產生門靜脈血栓之風險。在一些實施例中，例如與投與之前患者中肝硬化後遺症之發生率相比，向患有肝硬化之患者投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)降低肝硬化後遺症(例如，食道靜脈曲張及靜脈曲張出血)之發生率。在一些實施例中，例如與投與之前患者之肝臟失代償事件數目相比，向患有肝硬化之患者投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)減少肝臟失代償事件數目。

**【0202】** 在一些實施例中，血小板減少症與感染相關。在某些實施例中，血小板減少症與人類免疫缺乏病毒(HIV)或C型肝炎病毒相關。在一些實施例中，血小板減少症為先天性的。在某些實施例中，先天性血小板減少症為韋-奧二氏症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、血小板減少-橈骨缺失症候群、伯納德-蘇利耶症候群(Bernard-Soulier)、灰色血小板症候群(Gray platelet syndrome)、家族性血小板減少症-白血病症候群、MYH9相關病症、范康尼氏貧血(Fanconi Anemia)、先天性無巨核細胞性血小板減少症或先天性角化不良。在一些實施例中，血小板減少症為特發性的。在一些實施例中，特發性血小板減少症為特發性血小板減少性紫癜症(ITP)。

【0203】 在某些實施例中，向患有癌症之個體投與因子XI及/或因子XIa抗體(例如，抗體1)。據估計，靜脈血栓性栓塞(VTE)影響所有癌症患者之1%至8%，且另外係經歷化學療法之門診患者的第二大死亡原因。癌症患者中此類VTE之治療因血小板減少症而複雜化，血小板減少症係經歷化學療法之癌症患者中普遍存在的(Bannow等人 (2019). *Res. Pract. Throm. Haemost.*, 2:664-669)。在一些實施例中，個體，例如癌症個體患有血小板減少症。如本文所用，「癌症個體」或「患有癌症之個體」係經診斷患有癌症之個體，例如人類個體。在某些實施例中，癌症個體正在進行針對該癌症之治療，例如化學療法。在一些實施例中，血小板減少症與化學療法相關。在一些實施例中，血小板減少症藉由化學療法誘發。

【0204】 在某些實施例中，癌症為實體腫瘤。在某些其他實施例中，癌症為腦癌、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、大腸癌、大腸直腸癌、子宮內膜癌、食道癌、白血病、肺癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、直腸癌、腎癌、胃癌、睪丸癌或子宮癌。在另外其他實施例中，癌症為血管化腫瘤、鱗狀細胞癌、腺癌、小細胞癌、黑色素瘤、神經膠質瘤、神經母細胞瘤、肉瘤(例如，血管肉瘤或軟骨肉瘤)、喉癌、腮腺癌、膽道癌、甲狀腺癌、肢端雀斑痣性黑色素瘤、光化性角化症、急性淋巴球性白血病、急性骨髓白血病、腺樣囊性癌症、腺瘤、腺肉瘤、腺鱗癌、肛管癌、肛門癌、肛腸癌、星形膠質細胞腫瘤、巴索林腺癌(Bartholin gland carcinoma)、基底細胞癌、膽癌、骨癌、骨髓癌、支氣管癌、支氣管腺癌、類癌、膽管癌、軟骨肉瘤、脈絡叢乳頭狀瘤/癌、慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓白血病、透明細胞癌、結締組織癌、囊腺瘤、消化系統癌、十二指腸癌、內分泌系統癌、內胚竇瘤、子宮內膜增生、子宮內膜基

質肉瘤、子宮內膜樣腺癌、內皮細胞癌、室管膜癌、上皮細胞癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、眼眶癌、女性生殖器癌、局灶性結節性增生、膽囊癌、胃竇癌、胃底癌、胃泌素瘤、神經膠母細胞瘤、升糖素瘤、心臟癌、血管母細胞瘤、血管內皮瘤、血管瘤、肝腺瘤、肝腺瘤病、肝膽癌、肝細胞癌、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、回腸癌、胰島素瘤、上皮內瘤、上皮內鱗狀細胞瘤、肝內膽管癌、侵襲性鱗狀細胞癌、空腸癌、關節癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、骨盆癌、大細胞癌、大腸癌、平滑肌肉瘤、惡性雀斑樣痣型黑色素瘤、淋巴瘤、男性生殖器癌、惡性黑色素瘤、惡性間內皮瘤、髓母細胞瘤、髓上皮瘤、腦膜癌、間皮癌、轉移性癌、口腔癌、黏液表皮樣癌瘤、多發性骨髓瘤、肌肉癌、鼻腔癌、神經系統癌、神經上皮腺癌結節性黑色素瘤、非上皮皮膚癌、非霍奇金氏淋巴瘤、燕麥細胞癌、寡樹突神經膠細胞癌、口腔癌、骨肉瘤、乳頭狀漿液性腺癌、陰莖癌、咽癌、垂體腫瘤、漿細胞瘤、假性肉瘤、肺母細胞瘤、直腸癌、腎細胞癌、呼吸系統癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、漿液性癌、竇癌、皮膚癌、小細胞癌、小腸癌、平滑肌癌、軟組織癌、生長抑素分泌腫瘤、脊柱癌、鱗狀細胞癌、橫紋肌癌、間皮下癌、淺表擴散性黑色素瘤、T細胞白血病、舌癌、未分化性瘤、輸尿管癌、尿道癌、膀胱癌、泌尿系統癌、子宮頸癌、子宮體癌、葡萄膜黑色素瘤、陰道癌、疣癌、VIP瘤、外陰癌、高分化癌或威爾姆斯瘤(Wilms tumor)。在某些實施例中，癌症係選自由胃腸癌及泌尿生殖系統癌組成之群。

**【0205】** 在一些實施例中，本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片段(例如抗體1)係預防性投與，例如以預防處於血栓形成風險下之個體中的凝血。在一些實施例中，本文所述之抗FXI/FXIa抗體或抗原結合片

段(例如抗體1)係治療性投與，例如以治療處於血栓形成風險下之個體中的凝血。

**【0206】** 在一些實施例中，向患有癌症相關之血栓形成(CAT)之個體投與抗FXI/FXIa抗體或其抗原結合片段(例如抗體1)。在某些實施例中，具有癌症相關之血栓形成的個體具有現有凝塊。在某些實施例中，個體具有微凝塊。在某些實施例中，個體患有與CAT相關之微血栓形成。

**【0207】** CHA2DS2-VASc風險評分為經驗證且廣泛使用之分層工具，用以預測AF患者之血栓栓塞風險且鑑別將受益於抗凝療法之患者(LIP 2011；Camm等人, (2012) Eur Heart J 2012; 33: 2719-2747)；積累之證據表明在鑑別顯現中風及血栓性栓塞之患者方面CHA2DS2-VASc與諸如CHADS2之評分至少一樣準確或可能更佳，且對於鑑別『真正低風險』AF患者，確定更佳。CHA2DS2-VASc風險評分在0至最大評分9之範圍內。在某些實施例中，對於男性而言，用本文揭示之因子XI及/或因子XIa抗體或醫藥調配物治療之個體的CHA2DS2-VASc風險評分為0-1且對於女性而言為1-2。在某些實施例中，對於男性而言，用本文揭示之因子XI及/或因子XIa抗體或醫藥調配物治療之個體的CHA2DS2-VASc風險評分 $\geq 2$ 且對於女性而言 $\geq 3$ 。在某些實施例中，在至少1次計劃同時使用抗血小板藥物(例如阿司匹靈(aspirin)及/或P2Y12抑制劑)或藉由柯克勞夫-高爾特等式(Cockcroft-Gault equation)，CrCl  $\leq 50$  ml/min下，用本文揭示之因子XI及/或因子XIa抗體或醫藥調配物治療之個體的CHA2DS2-VASc風險評分 $\geq 4$ 或 $\geq 3$ 。

**【0208】** 本文揭示之因子XI及/或因子XIa抗體(例如，抗體1)可作為單一療法或與一或多種療法組合使用。此類組合療法可適用於治療血栓栓

塞病症，諸如缺血性中風(心血管栓塞、血栓性)或全身栓塞、AF、AF中之中風預防(SPAF)、深層靜脈栓塞、靜脈血栓性栓塞、肺栓塞、急性冠狀動脈症候群(ACS)、急性肢體缺血、慢性血栓性肺高血壓或全身栓塞)。在某些實施例中，根據本文揭示之投藥方案，因子XI及/或因子XIa抗體作為單一療法使用。在其他實施例中，因子XI及/或因子XIa抗體與一或多種療法組合使用，其中根據本文揭示之投藥方案投與該因子XI及/或因子XIa抗體且根據已知適合於治療患有特定病症之特定個體的投藥方案投與該一或多種療法。

**【0209】** 在一些態樣中，斯他汀(statin)療法可與本發明中所述之FXI/FXIa抗體及抗原結合片段或包含該等FXI/FXIa抗體及抗原結合片段(例如抗體1)之調配物組合使用以治療血栓性及/或血栓性病症患者。在特定態樣中，適合與本文所述之抗FXI/FXIa抗體(例如抗體1)組合使用之治療活性劑的非限制性實例包括凝血脂素抑制劑(例如阿司匹靈)、二磷酸腺苷受體拮抗劑(或P2Y<sub>12</sub>抑制劑)(諸如噻吩并吡啶(例如氯吡格雷(clopidogrel)及普拉格雷(prasugrel)及非噻吩并吡啶(例如替卡格雷(ticagrelor)及卡恩格雷(cangrelor)))、蛋白酶活化受體-1 (PAR1)拮抗劑(例如，沃拉帕沙(vorapaxar)及阿托帕沙(atopaxar))及質子泵抑制劑(PPI)(例如，奧美拉唑(omeprazole)、地西洋(diazepam)、苯妥英(phenytoin)、蘭索拉唑(lansoprazole)、右蘭索拉唑(dexlansoprazole)、雷貝拉唑(rabeprazole)、泮托拉唑(pantoprazole)、埃索美拉唑(esomeprazole)及萘普生(naproxen))。在個體患有GI病症或具有GI病症之病史的情況下，諸如先前GI出血或消化性潰瘍前期，組合療法中使用PPI可為適合的。在一個態樣中，個體正用非類固醇消炎藥(NSAID)治療，且與質子泵抑制劑

(例如，奧美拉唑、地西洋、苯妥英、蘭索拉唑、右蘭索拉唑、雷貝拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑及萘普生)組合投與本文所述之抗FXI/FXIa抗體(例如，抗體1)。在某些實施例中，在治療持續時間之後(例如與治療結束同一天)，向用FXI/FXIa抗體及抗原結合片段或包含該等FXI/FXIa抗體及抗原結合片段(例如抗體1)之調配物治療之個體投與直接口服抗凝劑(DOAC)。在某些實施例中，在治療持續時間之後(例如治療結束之前約5天，或治療結束之前約3天)，向用FXI/FXIa抗體及抗原結合片段或包含該等FXI/FXIa抗體及抗原結合片段(例如抗體1)之調配物治療之個體投與維生素K拮抗劑(VKA)。

**【0210】** 在某些實施例中，本文揭示之治療方法引起個體或患者之疾病反應或改善個體或患者之存活。舉例而言，在某些實施例中，疾病反應為完全反應、部分反應或穩定疾病。在某些實施例中，改善之存活為改善之無進展存活期(PFS)或總存活期。改善(例如，PFS)可相對於開始本發明之治療之前的時段來測定。測定BTC (例如晚期BTC、轉移性BTC)或膽道腫瘤療法之疾病反應(例如完全反應、部分反應或穩定疾病)及患者存活(例如PFS、總體存活期)之方法係此項技術中之常規方法且涵蓋於本文中。在一些實施例中，疾病反應係在治療患者進行患病區域(例如覆蓋胸廓入口至恥骨聯合之較大範圍之區域的胸部/腹部及骨盆)之對比增強型電腦斷層攝影術(CT)或磁共振成像(MRI)之後根據RECIST 1.1評估。

所列舉之實施例

1. 一種治療有需要之個體之疾病或病症的方法，該方法包含向該個體靜脈內投與第一劑量約150 mg之經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，且向該個體皮下投與第二劑量之

該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或該其抗原結合片段。

2. 實施例1之方法，其中該第二劑量包含約150 mg之該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或該其抗原結合片段。

3. 實施例1或2之方法，其中該第一劑量之該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或該其抗原結合片段調配為包含約150 mg該抗體或該其抗原結合片段之靜脈內藥物遞送調配物。

4. 實施例1-3中任一項之方法，其中該第二劑量之該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或該其抗原結合片段調配為包含約150 mg該抗體或該其抗原結合片段之皮下藥物遞送調配物。

5. 實施例1-4中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 9或29中之互補決定區HCDR1、HCDR2及HCDR3的重鏈可變區(VH)；及包含SEQ ID NO: 19或39中之互補決定區LCDR1、LCDR2、LCDR3的輕鏈可變區(VL)。

6. 實施例1-5中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. SEQ ID NO: 23之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 24之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 25之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 34之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 35之輕鏈可變區CDR3；

ii. SEQ ID NO: 26之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 27之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 28之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區CDR3；

iii. SEQ ID NO: 43之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 44之重鏈可變

區CDR2；SEQ ID NO: 45之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3；或

iv. SEQ ID NO: 46之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 4之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

7. 實施例1-6中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9、29及與其具有90%一致性之重鏈可變區(VH)組成之群的VH；及選自由SEQ ID NO: 19、39及與其具有90%一致性之輕鏈可變區(VL)組成之群的VL。

8. 實施例1-7中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群的重鏈可變區(VH)；及選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群的輕鏈可變區(VL)。

9. 實施例1-8中任一項之方法，其中該抗體包括包含選自由SEQ ID NO: 31、11及與其具有90%一致性之重鏈組成之群之胺基酸序列的重鏈；及包含選自由SEQ ID NO: 41、21及與其具有90%一致性之輕鏈組成之群之胺基酸序列的輕鏈。

10. 實施例1-9中任一項之方法，其中該抗體包括包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的輕鏈。

11. 實施例1-10中任一項之方法，其中該抗體為人類單株抗體。

12. 實施例11之方法，其中該抗體為人類IgG1同型。

13. 實施例11或12之方法，其中該抗體在Fc域中包含D265A及

P329A取代。

14. 實施例1-13中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑的藥物遞送調配物投與。

15. 實施例1-14中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為約220 mM之蔗糖的藥物遞送調配物投與。

16. 實施例1-15中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為約0.04%之聚山梨醇酯20的藥物遞送調配物投與。

17. 實施例1-16中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係呈pH 5.5之藥物遞送調配物投與。

18. 實施例1-17中任一項之方法，其中當該抗體或其抗原結合片段呈靜脈內藥物遞送調配物投與時，該靜脈內藥物遞送調配物進一步包含約5%葡萄糖。

19. 實施例1-18中任一項之方法，其中該個體患有癌症。

20. 實施例1-19中任一項之方法，其中該個體患有選自由胃腸癌及泌尿生殖系統癌組成之群的癌症。

21. 實施例1-20中任一項之方法，其中該個體處於靜脈血栓性栓塞之高風險下。

22. 實施例1-21中任一項之方法，其中該個體具有一或多次先前靜脈血栓性栓塞。

23. 實施例1-22中任一項之方法，其中該方法進一步包含一或多個額外皮下劑量之該抗體或其抗原結合片段。

24. 實施例1-23中任一項之方法，其中該方法包含投與五個皮下劑量之該抗體或其抗原結合片段。

25. 實施例1-24中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段約一月一次皮下投與。

26. 實施例1-25中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段在第1天靜脈內投與且在第31、61、91、121及151天皮下投與。

27. 實施例1-26中任一項之方法，其中該個體治療約六個月。

28. 一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含向有需要之該個體投與包含約150 mg之經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段之藥物遞送調配物，其中該藥物遞送調配物靜脈內投與一次且隨後約一月一次皮下投與，且其中該個體治療約六個月。

29. 實施例28之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 9或29中之互補決定區HCDR1、HCDR2及HCDR3的重鏈可變區(VH)；及包含SEQ ID NO: 19或39中之互補決定區LCDR1、LCDR2、LCDR3的輕鏈可變區(VL)。

30. 實施例28-29中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. SEQ ID NO: 23之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 24之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 25之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 34之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 35之輕鏈可變區CDR3；

ii. SEQ ID NO: 26之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 27之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 28之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區

CDR3；

iii. SEQ ID NO: 43之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 44之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 45之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3；或

iv. SEQ ID NO: 46之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 4之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

31. 實施例28-30中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9、29及與其具有90%一致性之重鏈可變區(VH)組成之群的VH；及選自由SEQ ID NO: 19、39及與其具有90%一致性之輕鏈可變區(VL)組成之群的VL。

32. 實施例28-31中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群的重鏈可變區(VH)；及選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群的輕鏈可變區(VL)。

33. 實施例28-32中任一項之方法，其中該抗體包括包含選自由SEQ ID NO: 31、11及與其具有90%一致性之重鏈組成之群之胺基酸序列的重鏈；及包含選自由SEQ ID NO: 41、21及與其具有90%一致性之輕鏈組成之群之胺基酸序列的輕鏈。

34. 實施例28-33中任一項之方法，其中該抗體包括包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的輕鏈。

35. 實施例28-34中任一項之方法，其中該抗體為人類單株抗體。

36. 實施例35之方法，其中該抗體為人類IgG1同型。

37. 實施例35或36之方法，其中該抗體在Fc域中包含D265A及P329A取代。

38. 實施例28-37中任一項之方法，其中該癌症係選自由胃腸癌及泌尿生殖系統癌組成之群。

39. 一種治療處於血栓形成風險下之靈長類個體的方法，其中該方法包含向該靈長類個體投與單次劑量之藥物遞送調配物，該藥物遞送調配物包含：

(a)治療有效量之濃度為約150 mg的經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段；

(b)濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑；

(c)濃度為約220 mM之蔗糖；及

(d)濃度為約0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20，

(e)稀釋劑，其包含葡萄糖，

pH 5.5，

且其中該投與在血凝塊形成之前或期間。

40. 實施例39之方法，其中該靈長類個體為狒狒。

41. 實施例39之方法，其中該靈長類個體為人類。

42. 實施例39或40之方法，其中該血栓形成係實驗誘發之血栓形成。

43. 實施例39-42中任一項之方法，其中該靈長類個體處於血管移植植物血栓形成之風險下。

44. 實施例39-43中任一項之方法，其中投與該單次劑量以預防血

栓形成。

45. 實施例39-43中任一項之方法，其中投與該單次劑量以治療血栓形成。

46. 實施例39-45中任一項之方法，其中該單次劑量為非經腸或靜脈內的。

47. 實施例39-46中任一項之方法，其中該單次劑量為非經腸的。

48. 實施例39-47中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 9或29中之互補決定區HCDR1、HCDR2及HCDR3的重鏈可變區(VH)；及包含SEQ ID NO: 19或39中之互補決定區LCDR1、LCDR2、LCDR3的輕鏈可變區(VL)。

49. 實施例39-48中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. SEQ ID NO: 23之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 24之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 25之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 34之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 35之輕鏈可變區CDR3；

ii. SEQ ID NO: 26之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 27之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 28之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區CDR3；

iii. SEQ ID NO: 43之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 44之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 45之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區

CDR3；或

iv. SEQ ID NO: 46之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 4之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

50. 實施例39-49中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9、29及與其具有90%一致性之重鏈可變區(VH)組成之群的VH；及選自由SEQ ID NO: 19、39及與其具有90%一致性之輕鏈可變區(VL)組成之群的VL。

51. 實施例39-50中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群的重鏈可變區(VH)；及選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群的輕鏈可變區(VL)。

52. 實施例39-51中任一項之方法，其中該抗體包括包含選自由SEQ ID NO: 31、11及與其具有90%一致性之重鏈組成之群之胺基酸序列的重鏈；及包含選自由SEQ ID NO: 41、21及與其具有90%一致性之輕鏈組成之群之胺基酸序列的輕鏈。

53. 實施例39-52中任一項之方法，其中該抗體包括包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的輕鏈。

54. 實施例39-53中任一項之方法，其中該抗體為人類單株抗體。

55. 實施例54之方法，其中該抗體為人類IgG1同型。

56. 實施例54或55之方法，其中該抗體在Fc域中包含D265A及P329A取代。

57. 實施例39-40或42-56中任一項之方法，其中約1 mg/kg為該抗

因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段投與該靈長類個體之該治療有效量。

58. 實施例39、41或43-56中任一項之方法，其中約150 mg為該抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段投與該靈長類個體之該治療有效量。

59. 一種治療患有血小板減少症之個體的方法，其中該血小板減少症係選自由以下組成之群：化學療法誘發之血小板減少症、先天性血小板減少症、與感染相關之血小板減少症及特發性血小板減少症，該方法包含向有需要之該個體投與治療有效量之因子XI及/或因子XIa抗體或其抗原結合片段。

60. 實施例59之方法，其中該患有血小板減少症之個體患有癌症。

61. 實施例59或60之方法，其中該患有血小板減少症之個體患有肝硬化。

62. 實施例59或60之方法，其中該患有血小板減少症之個體患有特發性血小板減少性紫癍症(ITP)。

63. 一種治療患有化學療法誘發之血小板減少症之癌症個體的方法，其中該方法包含向有需要之該癌症個體投與治療有效量之因子XI及/或因子XIa抗體或其抗原結合片段。

64. 實施例59-63中任一項之方法，其中該個體或該癌症個體罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症之風險下。

65. 實施例59-64中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 9或29中之互補決定區HCDR1、HCDR2及HCDR3的重鏈可變區(VH)；及包含SEQ ID NO: 19或39中之互補決定區

LCDR1、LCDR2、LCDR3的輕鏈可變區(VL)。

66. 實施例59-65中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. SEQ ID NO: 23之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 24之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 25之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 34之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 35之輕鏈可變區CDR3；

ii. SEQ ID NO: 26之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 27之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 28之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區CDR3；

iii. SEQ ID NO: 43之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 44之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 45之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3；或

iv. SEQ ID NO: 46之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 4之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

67. 實施例59-66中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9、29及與其具有90%一致性之重鏈可變區(VH)組成之群的VH；及選自由SEQ ID NO: 19、39及與其具有90%一致性之輕鏈可變區(VL)組成之群的VL。

68. 實施例59-67中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群的重鏈可變區(VH)；及選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群的輕鏈可變區(VL)。

69. 實施例59-68中任一項之方法，其中該抗體包括包含選自由SEQ ID NO: 31、11及與其具有90%一致性之重鏈組成之群之胺基酸序列的重鏈；及包含選自由SEQ ID NO: 41、21及與其具有90%一致性之輕鏈組成之群之胺基酸序列的輕鏈。

70. 實施例59-69中任一項之方法，其中該抗體包括包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的輕鏈。

71. 實施例59-70中任一項之方法，其中該抗體為人類單株抗體。

72. 實施例71之方法，其中該抗體為人類IgG1同型。

73. 實施例71或72之方法，其中該抗體在Fc域中包含D265A及P329A取代。

74. 實施例59-73中任一項之方法，其中與投與該抗體或其抗原結合片段之前的血小板凝集相比，該投與不影響該個體中之血小板凝集。

75. 實施例74之方法，其中該血小板凝集藉由阻抗血小板凝集法量測。

76. 實施例75之方法，其中該血小板凝集由膠原蛋白、5'-二磷酸腺苷(ADP)或凝血酶受體活化肽-6 (TRAP-6)誘發。

77. 實施例74-76中任一項之方法，其中該血小板凝集係離體或活體外測定。

78. 實施例59-77中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係靜脈內投與。

79. 實施例59-78中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係皮下投與。

80. 實施例59-78中任一項之方法，其中第一劑量之該抗體或其抗原結合片段係靜脈內投與且第二劑量之該抗體或其抗原結合片段係皮下投與。

81 實施例80之方法，其進一步包含在投與該第二劑量後皮下投與的一或多個額外劑量之該抗體或其抗原結合片段。

82. 實施例59-81中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段一月一次投與。

#### 實例

**【0211】** 現大體上所描述之本發明將參考以下實例更容易理解，該等實例僅出於說明本發明之某些態樣及實施例的目的而包括，且不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

#### **實例1-抗體1相較於阿哌沙班(Apixaban)對癌症相關血栓性栓塞患者之治療**

##### *目的及基本原理*

**【0212】** 此研究之目的係評估每月用抗體1治療是否在預防靜脈血栓性栓塞(VTE)復發方面並非次於每天兩次(bid)經口投與阿哌沙班，而在患有癌症且最近診斷出VTE之患者中之出血率方面優良。此研究將支援在世界範圍內登記抗體1用於治療癌症相關VTE (癌症相關之血栓性栓塞)。據估計CAT在20%癌症患者中出現，且為惡性病患者之第二大死亡原因。當前治療抑制凝固級聯中之一或多種因子且儘管其有效地預防或治療血栓形成，但其亦干擾止血，導致出血風險高。對出血之恐懼及可用療法缺乏

耐受性導致顯著的治療不足及不良結果。

【0213】現今2種最常見之治療為低分子量肝素(LMWH)及直接口服抗凝劑(DOAC)，且各自具有侷限性。雖然在世界大部分地區LMWH為SoC，但其需要每日注射，持續6個月。不幸地，相較於其他經口投與之治療，用LMWH治療之患者不大可能堅持療法。DOAC係經口投與且視為更耐受之替代方案，但一些癌症患者具有吞咽困難或出現嘔吐，導致依從性較差。

【0214】研發針對CAT及尤其處於高出血風險下之CAT患者之新治療的目標係維持與當前藥劑相同之功效水平，但具有較少出血及較大耐受性。

### **目標及終點**

【0215】此研究之主要目標係分析在患有癌症且最近診斷出VTE之患者中，在隨機分組後6個月期間，抗體1預防VTE復發是否並非次於阿哌沙班，其中終點為在6個月期間，出現中心裁定之VTE復發之第一事件的時間。

【0216】此研究之次要目標為：

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防大出血或臨床相關之非大出血(CRNM)之組合事件發生是否優於阿哌沙班，其中終點為在6個月期間，出現國際血栓症與止血協會(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)裁定之大出血或CRNM出血事件之第一事件的時間。
- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1是否在臨床淨獲益(定義為無VTE復發之存活期)或大出血或CRNM出血事件上優於阿哌沙班，其中終

點為在6個月期間，出現VTE復發、ISTH裁定之大出血或ISTH裁定之CRNM出血事件之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月，抗體1預防VTE復發是否優於阿哌沙班，其中終點為在6個月期間，出現中心裁定之VTE復發之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1是否在非死亡導致之永久性治療中斷率上優於阿哌沙班，其中終點為出現非死亡導致之永久性治療中斷之事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防CRNM出血事件發生是否優於阿哌沙班，其中終點為在6個月期間，出現ISTH裁定之CRNM出血事件之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防大出血事件發生是否優於阿哌沙班，其中終點為在6個月期間，出現ISTH裁定之大出血事件之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防GI大出血及GI CRNM出血之組合事件發生是否優於阿哌沙班，其中終點為在6個月期間，出現GI ISTH裁定之大出血及CRNM出血事件之第一事件的時間。

- 評價在隨機分組後6個月期間，抗體1相對於達肝素(dalteparin)之安全性及耐受性，及評估用抗體1治療之患者中注射部位反應、過敏反應及免疫原性之發生率，其中終點為各種原因死亡、血管性死亡、嚴重不良事件、引起停藥之不良事件、其他不良事件、異常實驗室測試等，呈現為每100患者每年之比率。用抗體1治療之患者之額外終點為：

- 具有注射部位反應之患者之百分比

- 按嚴重性情況具有注射部位反應之患者之百分比
- 具有過敏反應之患者之百分比
- 按嚴重性情況具有過敏反應之患者之百分比
- 形成ADA之患者之百分比
- 持續形成ADA之患者之百分比
- 形成中和抗體(NAb)之患者之百分比。

**【0217】** 此研究之探索性目標為：

- 評價抗體1相對於阿哌沙班對VTE復發、大出血事件或各種原因死亡之組合事件的作用，其中終點為出現VTE復發、大出血或各種原因死亡之組合終點之第一事件的時間。

- 評估抗體1相對於阿哌沙班對動脈血管栓塞事件(例如，中風、心肌梗塞、動脈栓塞事件)的作用，其中終點為出現缺血性中風或心肌梗塞或動脈栓塞事件之組合終點之第一事件的時間。

- 評估抗體1相對於阿哌沙班對除鑑定VTE復發之事件(例如，腿遠端DVT、上肢DVT、胸靜脈、顱內或顱外腦靜脈、內臟DVT及中央靜脈導管相關之血栓形成)以外之靜脈血栓栓塞事件的作用，其中終點為出現DVT復發或其他靜脈血管栓塞事件之組合終點之第一事件的時間及出現以下靜脈血管栓塞事件之第一事件的時間：腿遠端DVT、上肢DVT、胸靜脈、顱內或顱外腦靜脈、內臟DVT或中央靜脈導管相關之血栓形成。

- 評估抗體1相對於阿哌沙班對非程序或出血事件導致之臨時治療中斷之次數及持續時間的作用，其中終點為非程序或出血導致之臨時治療中斷之次數及非程序或出血導致之臨時治療中斷之總持續時間。

- 評估抗體1相對於阿哌沙班在預界定患者子組(例如，性別、年齡、

BMI、種族、癌症位置、偶發性對比症狀性VTE、存在或不存在PE、在隨機分組之前SoC天數、ECOG)中之功效及安全性，其中終點為在6個月期間，預界定患者子組中出現中心裁定之VTE復發之第一事件的時間，及在6個月期間，預界定患者子組中出現ISTH界定之大出血及CRNM出血事件之第一事件的時間。

- 評估在3個月及6個月抗體1相對於阿哌沙班對健康相關生活品質(HRQoL)的作用，及評估懷疑VTE復發及懷疑發生出血事件之患者中EQ-5D-5L隨著時間推移之變化，其中終點為總評分及按以下領域之評分相對於基線之變化：

- EQ-5D-5L問卷
- EORTC QLQ C30問卷
- TSQM II問卷

及懷疑VTE復發及發生出血事件後EQ-5D-5L調查表隨著時間推移之連續變化。

- 評估患者子集中抗體1之PK，其中終點為隨機、峰值及谷值抗體1血漿濃度。

- 評估患者子集中抗體1之PD (游離及總FXI、FXI:C、aPTT)，其中終點為指示時間點之游離及總FXI、FXI:C及aPTT。

- 評估抗體1相對於阿哌沙班對患者子集中過度凝血狀態之探索性生物標記物(可能包括但不限於d-二聚體、F1.2、TAT)的作用，其中終點為治療組之間可能包括d-二聚體、F1.2及TAT之過度凝血狀態之生物標記物相對於基線的變化。

- VTE成本效益分析(例如，住院、輸血、停止出血或管理VTE之程

序、醫師診室就診)，其中終點為醫療資源利用

- DNA評估以探索與藥物目標路徑或其他相關基因路徑相關之基因的個別基因變異是否帶來對抗體1之差異反應，其中終點為基因多態性與安全性、功效、PK及PD反應之間的相關性之探索性評估

### 研究設計

**【0218】** 此為隨機、開放標記、盲法終點評估(PROBE)、活性藥物對照之研究，其比較抗體1相對於阿哌沙班對癌症患者之VTE復發之作用。

**【0219】** 藉由組織學及/或足夠成像模式確認患有癌症及具有新診斷、客觀確認之症狀性或偶發性近端下肢急性DVT或症狀性肺栓塞(PE)，或在區段或更近端肺動脈中偶然偵測到之PE的患者在診斷出VTE 72小時內有資格參與研究。

**【0220】** 在呈遞之後，同意參與研究之患者應經歷至多72小時之篩選/導入期以確認合格標準。在篩選/導入期期間應投與VTE之SoC治療(例如，建議劑量之直接口服抗凝劑[DOAC]、未分離肝素[UFH]、LMWH或方達帕林(fondaparinux))。繼續滿足全部納入及排除標準之患者將以1:1比率隨機分至抗體1或阿哌沙班。患者將按研究區域、癌症位置(GI/GU對比其他)及症狀性對比偶發性VTE分層。分配至抗體1之患者將在第1天接受靜脈內(iv) 150 mg抗體1，隨後在靜脈內投藥之後大約30天(±5天)每月一次150 mg皮下(sc)投藥，再持續5個月(總共6次治療)。分配至阿哌沙班之患者在隨機分組後將直接開始每日兩次(bid) 10 mg口服(po)阿哌沙班，持續7天，接著5 mg po bid，總共6個月之總治療持續時間。若患者在篩選期間未中斷地以10 mg bid之劑量接受阿哌沙班且隨機分至阿哌沙班治療

組，則將縮短10 mg bid劑量之研究治療持續時間，因此無患者總共接受阿哌沙班10 mg bid劑量超過7天。

【0221】 指標VTE事件、疑似復發性VTE事件、死亡、出血事件、動脈血栓栓塞事件及其他靜脈血栓栓塞事件將由成員對於治療分配不知情之臨床事件委員會(Clinical Event Committee, CEC)審查。至研究結束訪診所發生之上述事件將在所有隨機分組患者中進行裁定。

【0222】 完成6個月治療或提前中斷研究治療之患者將進入隨訪期，至多70天。

### 群體

【0223】 若成年男性或女性個體在隨機分組及指示用LMWH進行長期治療之急性VTE (診斷出鑑定VTE 72小時內)呈現之前已確認(組織學、足夠成像模式)患有不可切除之GI或GU癌，則其有資格參與研究；在此研究中將大約1020名患者隨機分組。

### 納入標準

【0224】 必須在篩選及基線時檢查納入及排除標準；符合納入此研究之條件之患者在兩次訪診時必須滿足所有以下標準：關鍵合格標準包括(在篩選及隨機分組訪診時必須滿足所有以下各者)：

- 男性或女性個體 $\geq 18$ 歲或根據居住國之另一法定成年年齡
- 除單獨皮膚之基底細胞癌或鱗狀細胞癌與以下以外，確診癌症(藉由組織學或足夠成像模式)：
  - 在隨機分組時定義為局部活動性癌症、區域侵襲性癌症或轉移性癌症之活動性癌症，及/或
  - 在最後6個月內目前正接受或已接受抗癌療法(放射線療法、化學療

法、激素療法、任何種類之靶向療法或任何其他抗癌療法)。

- 確認之症狀性或偶發性近端下肢急性DVT (亦即，臍、股、腓及/或下腔靜脈之靜脈血栓形成)及/或區段或更大肺動脈中確認之症狀性PE或偶發性PE。患者在自診斷出鑑定VTE 72小時內符合條件。

- 指示利用治療劑量之DOAC的抗凝療法至少6個月。

- 能夠提供書面知情同意書。

### 排除標準

【0225】 滿足以下標準中之任一者之患者不符合納入此研究之條件：

- 血栓切除術、腔靜脈過濾器之插入或使用纖維蛋白溶解劑治療DVT及/或PE之當前(指標)出現

- 用治療劑量之UFH、LMWH、方達帕林、DOAC或其他抗凝劑進行預處理超過72小時

- 指示在隨機分組之前繼續用治療劑量之除用於VTE治療之抗凝劑治療(例如心房震顫、機械心臟瓣膜、先前VTE)

- 血小板計數  $< 50,000/\text{mm}^3$

- PE引起血液動力學不穩定性(收縮血壓[BP]  $< 90 \text{ mmHg}$ 或休克)

- 在篩選前4週內急性缺血性或出血性中風或顱內出血

- 在篩選前4週內腦外傷或腦或脊髓手術

- 需要每天超過100 mg之劑量的阿司匹靈或單獨或與阿司匹靈組合之任何其他抗血小板劑

- 原發性腦癌或未治療之顱內癌轉移

- 急性骨髓或淋巴白血病

- 在隨機分組時或在前4週內需要醫療照顧之出血
- 在基線時計劃大手術
- 在篩選時美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)體能狀態為3或4
- 在隨機分組時預期壽命<3個月
- 計算肌酐清除率(CrCl) <30 mL/min
- 血紅蛋白小於8 g/dL
- 急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬化；或丙胺酸轉胺酶含量比不存在臨床解釋下正常範圍上限高3倍或更多倍及/或膽紅素含量高2倍或更多倍
- 不受控制之高血壓(儘管抗高血壓治療，收縮BP>180 mm Hg或舒張BP>100 mm Hg)
- 在研究期間自最後一次阿哌沙班治療之後至多3天或在投與抗體1之後100天，不願或不能使用高效避孕措施之育齡婦女(WOCBP)
- 自最後一次阿哌沙班治療之後至多3天或在投與抗體1之後100天，具有育齡性伴侶之性活躍男性必須同意使用保險套或其他可靠避孕措施。
- 懷孕或哺乳女性
- 已知接受CYP3A4與P-gp兩者之強雙重誘導劑或抑制劑的患者
- 對研究藥物(包括阿哌沙班)或其賦形劑中之任一者、屬於類似化學類別之藥物過敏或阿哌沙班標籤中所列之任何禁忌的歷史
- 患有藉由研究者判斷，若參與研究，則將使個體處於增加之傷害風險下之任何病狀的個體
- 在入選之前5個半衰期內或直至預期藥效動力學作用恢復至基線(以

較長者為準)，使用其他研究性(未登記)藥物。允許參與學術非介入性或介入性研究，包含測試不同策略或登記藥物之不同組合。

### **劑量及投與**

【0226】 第1天患者將以1:1比率隨機分至以下處理組中之一者中：

- 抗體1 150 mg iv，接著每月150 mg sc注射，持續5個月(總治療持續時間為6個月)

- 阿哌沙班10 mg po bid 7天，接著5 mg po bid 5.75個月(總治療持續時間為6個月)

【0227】 隨機分至治療組將按區域、癌症位置(GI/GU對比其他位置)及VTE之呈現(症狀性對比偶發性)分層。

【0228】 一旦個體分層及隨機分組，個體將保持於該初始階層中，且隨機化治療組以達成分析目的，即使其治療或投與劑量隨後進行調整。

### **分配研究藥物**

#### **抗體1**

【0229】 各研究地點以一次性小瓶供應抗體1。將獨特套組編號印刷於與抗體1治療組對應之小瓶標籤上。研究人員將藉由接觸IxRS及獲得含有彼小瓶之套組編號來鑑別待用於患者之研究藥物小瓶。

【0230】 在第1天訪診時，抗體1將在研究中心藉由合格醫療人員經由靜脈內輸注60分鐘投與至患者。對於此第一劑量，患者在投與研究藥物之後必須保持在研究中心至少1小時以監測任何輸注反應、過敏反應或其他AE。自第二劑量(第一sc劑量)開始，患者將每月返回研究中心以接受研究藥物之sc投與且完成訪診程序。

#### **阿哌沙班**

【0231】 各研究地點將供應阿哌沙班5 mg錠劑之紙盒。第1天，分配至阿哌沙班之患者將給與阿哌沙班之供應且將指示其相隔大約12小時服用兩個10 mg劑量。患者將服用10 mg bid 7天，隨後治療期其餘時間服用5 mg bid。若患者在篩選期期間服用阿哌沙班，則服用10 mg bid之總天數不應超過7天。在整個研究期間，將以適當時間間隔分配阿哌沙班以確保患者在研究訪診之間具有足夠量的研究藥物。將在研究期間監測治療順應性。

## 安全性

### 身體檢查

【0232】 身體檢查將包括一般外觀、皮膚、頸部(包括甲狀腺)、眼睛、耳朵、鼻、喉、肺、心臟、腹部、背部、淋巴結、肢端、肌肉骨骼、血管及神經評估。

### 生命徵象

【0233】 生命徵象將包括收集口腔體溫(以°C為單位)、BP及脈衝。

### 實驗室評價

【0234】 將量測血紅蛋白、血容比、紅血球(RBC)計數、紅血球平均容量(MCV)、平均紅血球血紅蛋白(MCH)、平均紅血球血紅蛋白濃度(MCHC)、紅血球分佈寬度(RDW)、白血球(WBC)分類計數及血小板計數。

【0235】 將量測鈉、鉀、肌酐、BUN/尿素、尿酸、氯離子、白蛋白、鈣、鹼性磷酸酶、總膽紅素、碳酸氫鹽/HCO<sub>3</sub>、AST、ALT、葡萄糖、總膽固醇及三酸甘油酯。若總膽紅素>2x ULN，則應區分直接及間接反應膽紅素。

【0236】 將在如評估時程中所指出之訪診時收集用於標準aPTT以及凝血酶原時間/國際標準化比值(PT/INR)的樣品，如表2中所示。

【0237】 將針對比重、蛋白質、葡萄糖及血液進行尿液試紙量測。在異常試紙測試之情況下，亦將評估顯微鏡術、WBC、RBC及沈降物。

【0238】 主要安全性變數與出血有關，定義為試驗中之次要終點，且將由CEC裁定。出血事件將根據ISTH準則分類為大出血、CRNM出血及其他出血。此等經裁定之出血事件將作為次要目標之評估的一部分概述。

【0239】 此等出血事件，無論裁定如何，將亦包括於所有不良作用之清單及分析中。關於不良事件(AE)所獲得之所有資訊將按治療組及患者顯示。可進一步顯示治療時及治療後時段之AE。AE將呈現為每100患者每年之比率。

#### 心電圖(ECG)

【0240】 ECG將在篩選、基線、EoT及EoS訪診時進行。必須收集ECG，由合格醫師局部解釋，適當簽名且在研究地點存檔。

#### 臨床事件

##### 功效

【0241】 獨立不知情之CEC將裁定以下事件且進行分類：

- 各種原因死亡
- 疑似DVT及PE復發之所有事件
- 其他疑似動脈血栓栓塞事件(例如缺血性中風、TIA、動脈栓塞事件、心肌梗塞[MI])及其他VTE，諸如腿遠端DVT、上肢DVT、胸靜脈、顱內或顱外腦靜脈、內臟DVT及中央靜脈導管相關之血栓形成

【0242】 研究之主要結果(VTE復發)由確認(CEC裁定)之VTE之組合事件組成：

- 腿、胯靜脈及/或IVC經確認之新症狀性或偶發性近端DVT
- 經確認之新症狀性PE
- 經確認之位於區段或更近端肺動脈中之新偶發性PE
- 致命PE (包括無法排除PE之不明原因死亡)

【0243】 分析經確認之動脈血栓栓塞事件(例如中風、TIA、急性MI及動脈栓塞事件)及經確認之其他VTE (例如，新腿遠端DVT、上肢DVT、胸靜脈、顱內或顱外腦靜脈、內臟DVT及中央靜脈導管相關之血栓形成)作為研究探索性終點。

【0244】 偶發性DVT或PE為在出於其他原因且非出於懷疑DVT或PE而進行之成像測試(例如，用於癌症分期之CT)期間偵測到的血栓。根據腹部或骨盆CT在IVC或胯靜脈中偶然偵測到之新血栓視為足以確診DVT復發。然而，若藉由CUS或靜脈造影確認，則在股總靜脈或更遠端靜脈中偶然偵測到之新血栓僅可認定DVT復發。

### *出血*

【0245】 應記錄由個體報導或由研究者觀測到之所有疑似出血事件。

【0246】 所有報導之出血事件之細節將提交至CEC，如終點報導指南中所述。此等細節可包括但不限於：

- 出血位置
- 出血持續時間
- 出血事件之治療，包括來自獲得醫學治療之健康護理專業人員之

建議的記錄或總結，諸如用於耳、鼻或喉出血之耳鼻喉科學諮詢；用於血尿或泌尿生殖道出血之泌尿學諮詢；用於皮膚、軟組織或內部出血之手術諮詢；用於子宮或陰道出血之婦科學諮詢；用於顱內出血之神經學或神經外科諮詢；或用於眼部出血之眼科學諮詢

- 血液產品輸血次數
- 出血程度(例如，皮膚或皮下血腫時之尺寸)
- 在出血事件時、最低值、輸血前及輸血後值及出血事件消退後之

血紅蛋白含量

- 進行任何診斷性測試以評價出血，諸如GI出血之內視鏡檢法
- 進行任何診斷成像，例如x射線、CT、MRI或超音波，以評價出血

大出血事件

【0247】 大出血事件將在其滿足以下中之至少1者時得到確認：

a)致命出血

b)諸如以下之關鍵區域或器官中之症狀性出血：

- 顱內(硬膜外、硬膜下、蛛膜下、腦內、未確定)。
- 眼內
- 脊柱內
- 關節內
- 肌肉內，具有腔室症候群
- 心包
- 腹膜後

c)臨床上明顯出血事件

- 與2.0 g/dL (>1.24 mMol/L)或更大之血紅蛋白下降相關聯，或

- 引起RBC濃厚液或全血輸注 $\geq 2$ 個單位

臨床相關之非大出血事件

【0248】 若存在任何不符合大出血定義標準但確實符合以下標準中之至少一者的出血徵象或症狀(例如，比臨床情形所預期之出血量更多，包括單獨藉由成像發現之出血)，則將出血事件分類為CRNM出血事件：

- 需要由健康護理專業人員進行醫學介入
- 引起住院或提高護理等級。
- 提示面對面(亦即，不僅為電話或電子通信)評估。

*輕微(非臨床相關)出血事件*

【0249】 不滿足大出血事件或CRNM出血事件標準的其他明顯出血事件將分類為輕微出血事件。

*未出血*

【0250】 所有其他疑似出血事件(例如血紅蛋白下降，無明顯出血或根據成像偶然發現，無如上文所提及之進一步動作)將歸類為『未出血』。

*其他評估*

*藥物動力學*

【0251】 將在投與研究藥物之前及在如評估時程中所定義之一些研究訪診期間自分配至抗體1之患者子集收集用於PK之血液樣品。可在不定期訪診期間或在因結果事件(VTE復發及出血事件)而入院期間獲取額外PK樣品。總抗體1 (亦即，結合或未結合於FXI)之血漿濃度將藉由驗證(LCMS/MS)方法測定。

*藥效動力學評估*

【0252】 將在患者子集中在評估時程中定義之時間點收集用於PD評估之血液樣品。可在不定期訪診期間或在因結果事件(VTE復發及出血事件)而入院期間獲取額外PD樣品。

【0253】 將研究包括(但不限於)以下之PD生物標記物：

- 游離FXI-將在血漿中量測未結合於抗體1之FXI
- 總FXI-將在血漿中量測結合於抗體1或游離之FXI
- aPTT

【0254】 另外，FXI:C可在所選地點處之患者子集中基於地點至適當-70°C/-80°C冷凍機之入口量測。將在血漿中量測FXI:C。

#### 免疫原性

【0255】 將使用基於免疫分析之方法偵測抗體1 ADA。將在投與研究藥物之前及如評估時程中所定義之研究訪診時收集用於ADA評估之樣品。

表2. 評估時程

訪診	篩選	治療									隨訪	
	-3至-1	第1天	第8天 (打電話)	第31天	第38天 (打電話)	第61天	第91天	第121天	第151天	第181天 (EoT) <sup>12</sup>	第211天 <sup>13</sup> (抗體1之EoT) (打電話)	第250天 (EoS)
訪診窗			±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±10	±10
知情同意書	X											
DNA樣品收集之知情同意書		X										
人口統計資料	X											
癌症狀態及位置 <sup>1</sup>	X											
呈遞時之癌症治療	X											
病史	X											
全面身體檢查		X										
生命徵象	X	X		X		X	X	X	X	X		X
使用成像模式客觀確認之VTE <sup>2</sup>	X											
ECG	X									X		X
ECOG	X						X			X		X
局部aPTT、PT、INR	X											
用SoC進行之治療	X											
當地安全性實驗室評估 <sup>3</sup>	X											
FSH以單獨確認停經後狀態或卵巢切除 <sup>3</sup>		X										
中心實驗室安全性評估 <sup>4</sup>		X		X			X			X		X
當地實驗室尿液試紙(若試紙測試異常，顯微鏡術及沈降物)		X					X			X		X
藥物基因體學		X										
血清妊娠測試(中心實驗室)		X <sup>5</sup>								X <sup>5</sup>		
當地實驗室血清或高靈敏度尿液妊娠測試 <sup>5</sup>	X			X <sup>5</sup>			X <sup>5</sup>					X <sup>5</sup>
檢查納入/排除標準	X	X										
隨機分組		X										

	篩選	治療									隨訪	
訪診	-3至-1	第1天	第8天 (打電話)	第31天	第38天 (打電話)	第61天	第91天	第121天	第151天	第181天 (EoT) <sup>12</sup>	第211天 <sup>13</sup> (抗體1之EoT) (打電話)	第250天 (EoS)
訪診窗			±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±10	±10
抗體1投與		X (iv)		X (sc)		X (sc)	X (sc)	X (sc)	X (sc)			
比較劑投與		X										
PK <sup>6,7</sup>		X <sup>8</sup>		x			x			x		x
游離XI、總FXI、FXI:C、aPTT <sup>6,7</sup>		X		x			x			x		x
過度凝血狀態之額外BM(例如，D-二聚體、F1.2、TAT等) <sup>6</sup>		x		x			x					
ADA <sup>8</sup>		X					x			x		x
HRQoL (EORTC QLQ C30、TSQM II)		X					x			x		
HRQoL (EQ-5D-5L) <sup>9</sup>		X	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>	X	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>	X	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>
健康經濟結果變數(VTE及出血相關之資源利用) <sup>10</sup>		X		X			X	X	X	X	X	
AE/SAE	X <sup>11</sup>	X										
記錄伴隨療法 (處方藥物、OTC、草藥及非藥物療法)	X	X		X			X	X	X	X		X
VTE復發		X		X			X	X	X	X		X
出血事件		X		X			X	X	X	X		X
輸血評估		X		X			X	X	X	X		X

1)確定患者是否有資格參與研究；2)隨機分組不需要裁定指標VTE；3)當地實驗室評估包括化學、血液學、LFT、肌酐清除率(柯克勞夫-高爾特等式)、尿液分析、用以證實停經後狀態之FSH及若WOCBP血清或高靈敏度尿液妊娠測試來確定合格性；4)中心實驗室安全性評估包括將在基線及選定後續訪診時進行以評估基線及實驗室參數相對於基線之變化的完整血液學、生物化學及尿液分析小組(不需要有資格參與研究)；5)待在育齡

婦女中進行；6)待在隨機分至抗體1之患者子集中進行；此外，可在不定期訪診時收集額外樣品；7)僅在接受抗體1之患者中；8)第1天可包括在抗體1投與之前及之後1小時的評估；9)在疑似VTE復發及疑似出血事件之後的後續訪診時，將儘可能記錄EQ-5D-5L；10)此包括住院、診室訪診及診斷或管理出血(例如內視鏡檢法、動脈栓塞)或VTE復發(例如腔內過濾器)之程序及治療11)僅將報導SAE，AE視為病史；12)EoT訪診程序亦在PSDD之情況下進行；13)在結果事件之任何懷疑的情況下抗體1之EoT訪診可作為實際訪診進行。

AE=不良事件，aPTT=活化部分凝血活酶時間；F1.2=凝血酶原片段1.2；ECG=心電圖；ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織；EORTC QLQ C30=歐洲癌症研究與治療組織之核心生活品質問卷；EoS=研究結束；EoT=治療結束；FSH=促卵泡激素；FXI=因子XI；GI=胃腸道；FXI：C=FXI凝血活性，INR=國際標準化比值；PD=藥效動力學；PK=藥物動力學；PSDD=永久性研究藥物中斷；PT=凝血酶原時間；SAE=嚴重不良事件；TAT=凝血酶至抗凝血酶；TSQM II=藥物治療滿意度問卷

### 額外生物標記物(血液)

【0256】 將在評估時程中定義之時間點收集額外血液樣品且儲存用於未來可能的探索性分析。

【0257】 額外生物標記物可包括(但不一定限於)：

- D-二聚體、F1.2、TAT

【0258】 清單可進一步改變或擴展，因為認識到在進行研究期間可能發現更相關或新穎的生物標記物。此可在患者子集中進行。

### 健康相關生活品質(HRQOL)

【0259】 三種患者報導結果(PRO)工具將用於在能夠參與之國家及地點中量測HRQoL：

- EQ-5D-5L問卷將用於收集關於疾病及其治療對患者身體、情感及社會幸福感之影響的資訊。EQ-5D-5L係一種自投之驗證工具，其跨5個維度量測通用HRQoL：活動性、自我照護、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱。對於各維度，存在5種程度反應。另外，量測含有根據0-100分標度，量測反應者總體健康之視覺類比量表(VAS)量表。此工具已廣泛用於跨越一系列臨床病狀及一般群體之臨床試驗中(Berg等人2010)。

- EORTC QLQ-C30係一種開發用以評估癌症患者之生活品質的問卷。其為30個項目之問卷，其中28個項目為4分李克特量表(Likert scale)且2個項目為7分李克特量表。其為量測HRQoL之驗證工具。此工具可以超過100種語言使用(Farge等人 2018)。

- TSQM II量測患者對所提供之治療的滿意度。其由11個項目組成，各項目為5分李克特量表，跨越以下維度量測：治療有效性、治療相關之副作用、治療便利性及治療滿意度。此工具可以超過100種語言使用

(Atkinson等人 2004)。

**【0260】** 所有PRO工具將在評估時程中所指出之時間點以電子方式投與。PRO將在患者子集中進行。此外，在疑似VTE復發及疑似出血事件之後的後續訪診時，將儘可能記錄EQ-D-5L。

#### *探索性DNA (基因) 樣品*

**【0261】** 對於向此視情況進行之研究提供知情同意書之患者，將在第1天或在獲得知情同意書之後的任何時間獲取探索性DNA之血液樣品。基因樣品之收集僅適用於衛生局已批准此測試之彼等國家。

#### **與SARS-COV2 (COVID-19)相關聯之潛在風險**

**【0262】** 預期研究治療不改變對COVID-19之天然防禦機制或產生免疫性。抗凝療法可在預防COVID-19之血栓栓塞併發症方面具有有益作用。包括於研究中之患者在研究期間必須保持社交距離且應用所有其他保護性措施；若感染COVID-19，則應根據常用醫學實踐管理患者。COVID-19應記錄在AE eCRF中。

**【0263】** 若COVID-19大流行病阻止患者進入計劃或不定期訪診，則患者應聯繫研究者。應盡一切努力來防止治療中斷及報導研究結果。必要時，可考慮虛擬及家庭訪診作為一種選擇。

**【0264】** 在研究期間，允許COVID-19疫苗接種。

#### **研究完成及中斷**

**【0265】** 指南推薦在CAT中抗凝治療6個月(Streiff等人 2018, Key等人 2019, Khorana等人 2018, Carrier等人.2018, NCCN Guidelines 2020)。在此研究中，預期治療持續時間為6個月。研究者應在隨機分組之後6個月或在PSDD之情況下更早進行EoT訪診評估。所有患者將在EoT訪

診之後過渡至大約70天之隨訪期，其中將繼續報導結果事件、其他AE及SAE，且將繼續收集血液樣品以評估ADA及PD測試。

【0266】 一些患者可能需要在隨訪期進行或恢復抗凝療法，表3提供在隨訪期開始除研究治療以外之抗凝劑的指導。

表3 研究結束過渡指南

研究治療	說明
阿哌沙班	患者可在最後一次劑量阿哌沙班之後12小時開始DOAC、LMWH或方達帕林
抗體1	患者可在最後一次劑量抗體1之後2個半衰期(約40天)開始DOAC、LMWH治療

【0267】 EoS訪診將在EoT訪診之後大約70天進行且將包括血液樣品之收集。此訪診將在推斷患者參與研究之前評估患者之總體健康及安全性檢查。

#### 研究治療中斷

【0268】 當研究藥物比方案計劃之持續時間更早永久停止時，患者之研究治療出現中斷。研究藥物中斷可由患者或研究者發起。

【0269】 對於以下中之任一者，應中斷研究治療：

- 患者要求
- 研究者判斷繼續投與研究藥物不符合患者之最大利益
- 懷孕
- 接受違禁藥物及/或指示繼續違禁藥物

【0270】 若患者預期具有PSDD，則患者應完成EoT訪診程序。

【0271】 在研究治療中斷之後，在最低限度下，在簡化訪診中，應在臨床訪診時或經由電話/視訊呼叫訪診收集以下資料：

- 暗示DVT、PE、出血、其他血栓栓塞事件之徵象及症狀
- 新/伴隨治療

- AE/SAE

## 實例2-抗體1相較於達肝素對胃腸癌或泌尿生殖系統癌相關血栓性栓塞患者之治療

### 目的及基本原理

【0272】 此研究之目的係評估每月用抗體1治療是否在預防VTE復發方面並非次於每天投與達肝素，而在患有胃腸癌(GI)/泌尿生殖系統癌(GU)且最近診斷出VTE之患者中之出血率方面優良。此研究將支援在世界範圍內登記抗體1用於治療CA VTE。

【0273】 據估計CAT在20%癌症患者中出現，且為惡性病者之第二大死亡原因。當前治療抑制凝固級聯中之一或多種因子且儘管其有效地預防或治療血栓形成，但其亦干擾止血，導致出血風險高。對出血之恐懼及可用療法缺乏耐受性導致顯著的治療不足及不良結果。

【0274】 此等問題在出血風險增加之GI及GU癌患者中尤其具有挑戰性。實際上，當前指南建議在GI癌患者中謹慎使用DOAC，因為相較於LMWH，在DOAC下出血風險更大。雖然LMWH為具有GI及GU腫瘤之患者中治療CAT之標準護理，但此類型治療需要每日注射，持續6個月，且用LMWH治療之患者不大可能堅持療法。

【0275】 研發針對CAT及尤其處於高出血風險下之CAT患者之新治療的目標係維持與當前藥劑相同之功效水平，但具有較少出血及較大耐受性。

### 目標及終點

【0276】 此研究之主要目標係分析在患有GI或GU癌且最近診斷出VTE之患者中，在隨機分組後6個月期間，抗體1預防VTE復發是否並非次

於達肝素，其中終點為在6個月期間，出現中心裁定之VTE復發之第一事件的時間。

【0277】 此研究之次要目標為：

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防大出血或CRNM出血之組合事件是否優於達肝素，其中終點為在6個月期間，出現中心裁定之VTE復發之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1是否在臨床淨獲益(定義為無VTE復發之存活期)或大出血或CRNM出血事件上優於達肝素，其中終點為在6個月期間，出現VTE復發、ISTH裁定之大出血或ISTH裁定之CRNM出血事件之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防VTE復發是否優於達肝素，其中終點為在6個月期間，出現中心裁定之VTE復發之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1是否在非死亡導致之永久性治療中斷率上優於達肝素，其中終點為評估在隨機分組後6個月期間，抗體1在非死亡導致之永久性治療中斷率上是否優於達肝素。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防CRNM出血事件發生是否優於達肝素，其中終點為在6個月期間，出現ISTH裁定之CRNM出血事件之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防大出血事件發生是否優於達肝素，其中終點為在6個月期間，出現ISTH裁定之大出血事件之第一事件的時間。

- 評估在隨機分組後6個月期間，抗體1預防GI大出血及GI CRNM出

血之組合事件發生是否優於達肝素，其中終點為在6個月期間，出現GI ISTH裁定之大出血及GI CRNM出血事件之第一事件的時間。

- 評價在隨機分組後6個月期間，抗體1相對於達肝素之安全性及耐受性，及評估用抗體1治療之患者中注射部位反應、過敏反應及免疫原性之發生率，其中終點為各種原因死亡、血管性死亡、嚴重不良事件、引起停藥之不良事件、其他不良事件、異常實驗室測試等，呈現為每100患者每年之比率；且對於用抗體1治療之患者：

- 具有注射部位反應之患者之百分比
- 按嚴重性情況具有注射部位反應之患者之百分比
- 具有過敏反應之患者之百分比
- 按嚴重性情況具有過敏反應之患者之百分比
- 形成ADA之患者之百分比
- 持續形成ADA之患者之百分比
- 形成中和抗體(NAb)之患者之百分比。

**【0278】** 此研究之探索性目標為：

- 評價抗體1相對於達肝素對VTE復發、大出血事件或各種原因死亡之組合事件的作用，其中終點為出現VTE復發、大出血或各種原因死亡之組合終點之第一事件的時間。

- 評估抗體1相對於達肝素對動脈血管栓塞事件(例如，中風、心肌梗塞、動脈栓塞事件)的作用，其中終點為出現缺血性中風或心肌梗塞或動脈栓塞事件之組合終點之第一事件的時間。

- 評估抗體1相對於達肝素對除鑑定VTE復發之事件(例如，腿遠端DVT、上肢DVT、胸靜脈、顱內或顱外腦靜脈、內臟DVT及中央靜脈導

管相關之血栓形成)以外之靜脈血栓栓塞事件的作用，其中終點為出現DVT復發或其他靜脈血管栓塞事件之組合終點之第一事件的時間及出現以下靜脈血管栓塞事件之第一事件的時間：腿遠端DVT、上肢DVT、胸靜脈、顱內或顱外腦靜脈、內臟DVT或中央靜脈導管相關之血栓形成。

- 評估抗體1相對於達肝素對非程序或出血事件導致之臨時治療中斷之次數及持續時間的作用，其中終點為非程序或出血導致之臨時治療中斷之次數及非程序或出血導致之臨時治療中斷之總持續時間。

- 評估抗體1相對於達肝素在預界定患者子組(例如，性別、年齡、BMI、種族、癌症位置、偶發性對比症狀性VTE、存在或不存在PE、在隨機分組之前SoC天數、ECOG體能狀態)中之功效及安全性，其中終點為在6個月期間，預界定患者子組中出現中心裁定之VTE復發之第一事件的時間，及在6個月期間，預界定患者子組中出現ISTH界定之大出血及CRNM出血事件之第一事件的時間。

- 評估在3個月及6個月抗體1相對於達肝素對HRQoL的作用，及評估懷疑VTE復發及懷疑發生出血事件之患者中EQ-5D-5L隨著時間推移之變化，其中終點為總評分及按以下領域之評分相對於基線之變化：EQ-5D-5L問卷、EORTC QLQ C30問卷及TSQM II問卷；及懷疑VTE復發及發生出血事件後EQ-5D-5L調查表隨著時間推移之連續變化

- 評估患者子集中抗體1之PK，其中終點為隨機、峰值及谷值抗體1血漿濃度。

- 評估患者子集中抗體1之藥效動力學(游離及總FXI、FXI:C、aPTT)，其中終點為指示時間點之游離及總FXI、FXI:C及aPTT。

- 評估抗體1相對於達肝素對患者子集中過度凝血狀態之探索性生物

標記物(可能包括但不限於d-二聚體、F1.2、TAT)的作用，其中終點為治療組之間可能包括d-二聚體、F1.2及TAT之過度凝血狀態之生物標記物相對於基線的變化。

- VTE成本效益分析(例如，住院、輸血、停止出血或管理VTE之程序、醫師診室就診)，其中終點為醫療資源利用

- DNA評估以探索與藥物目標路徑或其他相關基因路徑相關之基因的個別基因變異是否帶來對抗體1之差異反應，其中終點為基因多態性與安全性、功效、PK及PD反應之間的相關性之探索性評估

### 研究設計

【0279】 此為隨機、開放標記、盲法終點評估3期研究，其比較抗體1相對於達肝素對GI或GU癌患者之VTE復發之作用。

【0280】 隨機分至治療組將按區域、癌症位置(GI癌或GU癌)及症狀性對比偶發性血管栓塞事件分層。

【0281】 研究包含3個時段：1)篩選(至多3天[72小時])，2)至治療結束(EoT)訪診之研究藥物治療期，及3)至研究結束(EoS)訪診之隨訪期。

### 群體

【0282】 若成年男性或女性個體在隨機分組及指示用LMWH進行長期治療之急性VTE (診斷出鑑定VTE 72小時內)呈現之前已確認(組織學、足夠成像模式)患有不可切除之GI或GU癌，則其有資格參與研究；在此研究中將大約1020名患者隨機分組。

### 納入標準

【0283】 必須在篩選及基線時檢查納入及排除標準；符合納入此研究之條件之患者在兩次訪診時必須滿足所有以下標準：

- 男性或女性個體 $\geq 18$ 歲或根據居住國之其他法定成年年齡
- 如若以下情況，在隨機分組之前確認GI (結腸直腸、胰臟、胃、食道、胃-食道接合部或肝膽)癌或確認GU (腎、輸尿管、膀胱、前列腺或尿道)癌：
  - 不可切除、局部晚期、轉移性或非轉移性GI癌/GU癌及
  - 研究期間無預期治癒性手術
- 確認之症狀性或偶發性近端下肢急性DVT (亦即，臍、股、腓及/或下腔靜脈[IVC]血栓形成)及/或區段或更大肺動脈確認之症狀性或偶發性PE，及/或區段或更大肺動脈中確認之症狀性PE或偶發性PE。患者在自診斷出鑑定VTE 72小時內符合條件。
  - 指示利用LMWH之抗凝療法至少6個月
  - 能夠提供書面知情同意書

### 排除標準

【0284】 滿足以下標準中之任一者之患者不符合納入此研究之條件：

- 血栓切除術、腔靜脈過濾器之插入或使用纖維蛋白溶解劑治療當前(指標) DVT及/或PE
- 用治療劑量之UFH、LMWH或其他抗凝劑進行預處理超過72小時
- 指示在隨機分組之前繼續用治療劑量之除用於VTE治療之抗凝劑治療(例如AF、機械心臟瓣膜、先前VTE)
- PE引起血液動力學不穩定性(血壓[BP]  $< 90$  mmHg或休克)
- 在篩選4週內急性缺血性或出血性中風或顱內出血
- 在篩選4週內腦外傷或腦或脊髓手術

- 需要每天 $\geq 100$  mg之劑量的阿司匹靈或單獨或與阿司匹靈組合之任何其他抗血小板劑
- 在隨機分組時或在前4週內需要醫療照顧之出血
- 在基線時計劃大手術
- 肝素誘發之血小板減少症病史
- 原發性腦癌或未治療之顱內癌轉移
- 在篩選時美國東岸癌症臨床研究合作組織(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)體能狀態為3或4
- 在隨機分組時預期壽命 $< 3$ 個月
- 計算肌酐清除率(CrCl)  $< 30$  mL/min (柯克勞夫-高爾特等式)
- 血小板計數  $< 50,000/\text{mm}^3$
- 血紅蛋白 $\leq 8$  g/dL
- 急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝硬化；或相比於不存在臨床解釋下正常值上限(ULN)，丙胺酸轉胺酶(ALT) $\geq 3x$ 及/或膽紅素 $\geq 2x$
- 儘管抗高血壓治療，高血壓仍不受控制(收縮BP $> 180$  mm Hg或舒張BP $> 100$  mm Hg)
- 在研究期間自最後一次達肝素治療之後至多3天或在投與抗體1之後100天，不願或不能使用高效避孕措施之育齡婦女(WOCBP)
- 自最後一次達肝素治療之後至多3天或在投與抗體1之後100天，具有育齡性伴侶之性活躍男性必須同意使用保險套或其他可靠避孕措施。
- 懷孕或哺乳女性
- 對研究藥物(包括達肝素)或其賦形劑中之任一者、屬於類似化學類別之藥物過敏或達肝素標籤中所列之任何禁忌的歷史

- 患有根據研究者判斷，若參與研究，則將使個體處於增加之傷害風險下之任何病狀的個體

- 在入選之前5個半衰期內或直至預期PD作用恢復至基線(以較長者為準)，使用其他研究性(未登記)藥物。允許參與學術非介入性研究或介入性研究，測試不同策略或登記藥物之不同組合。

### **劑量及投與**

【0285】 第1天患者將以1:1比率隨機分至以下處理組中之一者中：

- 抗體1 150 mg iv，接著每月150 mg sc注射，持續5個月(總治療持續時間為6個月)

- 達肝素每天200 IU/kg sc 1個月，接著每天150 IU/kg 5個月。達肝素所允許之最大日劑量為18,000 IU (總治療持續時間為6個月)。

【0286】 隨機分至治療組將按區域、癌症位置(GI對比GU)及VTE之呈現(症狀性對比偶發性)分層。

【0287】 一旦個體分層及隨機分組，個體將保持於該初始階層中，且隨機化治療組以達成分析目的，即使其治療或投與劑量隨後進行調整。

### **安全性**

#### **身體檢查**

【0288】 身體檢查將包括一般外觀、皮膚、頸部(包括甲狀腺)、眼睛、耳朵、鼻、喉、肺、心臟、腹部、背部、淋巴結、肢端、肌肉骨骼、血管及神經評估。

#### **生命徵象**

【0289】 生命徵象將包括收集口腔體溫(以°C為單位)、BP及脈衝。

#### **實驗室評價**

【0290】 將量測血紅蛋白、血容比、紅血球(RBC)計數、紅血球平均容量(MCV)、平均紅血球血紅蛋白(MCH)、平均紅血球血紅蛋白濃度(MCHC)、紅血球分佈寬度(RDW)、白血球(WBC)分類計數及血小板計數。

【0291】 將量測鈉、鉀、肌酐、BUN/尿素、尿酸、氯離子、白蛋白、鈣、鹼性磷酸酶、總膽紅素、碳酸氫鹽/HCO<sub>3</sub>、AST、ALT、葡萄糖、總膽固醇及三酸甘油酯。若總膽紅素>2x ULN，則應區分直接及間接反應膽紅素。

【0292】 將在評估時程中所指出之訪診時收集用於標準aPTT以及凝血酶原時間/國際標準化比值(PT/INR)的樣品。

【0293】 將針對比重、蛋白質、葡萄糖及血液進行尿液試紙量測。在異常試紙測試之情況下，亦將評估顯微鏡術、WBC、RBC及沈降物。  
心電圖(ECG)

【0294】 ECG將在篩選、基線、EoT及EoS訪診時進行。必須收集ECG，由合格醫師局部解釋，適當簽名且在研究地點存檔。

## 臨床終點

### 功效

【0295】 獨立不知情之CEC將裁定以下事件且進行分類：

- 各種原因死亡
- 疑似DVT及PE復發之所有事件
- 其他疑似動脈血栓栓塞事件(例如缺血性中風、TIA、動脈栓塞事件、心肌梗塞[MI])及其他VTE，諸如腿遠端DVT、上肢DVT、胸靜脈、顱內或顱外腦靜脈、內臟DVT及中央靜脈導管相關之血栓形成

【0296】 研究之主要結果(VTE復發)由確認(CEC裁定)之VTE事件之組合事件組成：

- 腿、胯靜脈及/或IVC經確認之新症狀性或偶發性近端DVT
- 經確認之新症狀性PE
- 經確認之位於區段或更近端肺動脈中之新偶發性PE
- 致命PE (包括無法排除PE之不明原因死亡)

【0297】 分析經確認之動脈血栓栓塞事件(例如中風、TIA、急性MI及動脈栓塞事件)及經確認之其他VTE (例如，新腿遠端DVT、上肢DVT、胸靜脈、顱內或顱外腦靜脈、內臟DVT及中央靜脈導管相關之血栓形成)作為研究探索性終點。

【0298】 偶發性DVT或PE為在出於其他原因且非出於懷疑DVT或PE而進行之成像測試(例如，用於癌症分期之CT)期間偵測到的血栓。根據腹部或骨盆CT在IVC或胯靜脈中偶然偵測到之新血栓視為足以確診DVT復發。然而，若藉由CUS或靜脈造影確認，則在股總靜脈或更遠端靜脈中偶然偵測到之新血栓僅可認定DVT復發。

【0299】 至EoS訪診所發生之指標VTE及結果事件將在所有隨機分組患者中進行裁定。

### *出血*

【0300】 應記錄由個體報導或由研究者觀測到之所有疑似出血事件。

【0301】 所有報導之出血事件之細節將提交至CEC，如終點報導指南中所述。此等細節可包括但不限於：

- 出血位置

- 出血持續時間

● 出血事件之治療，包括來自獲得醫學治療之健康護理專業人員之建議的記錄或總結，諸如用於耳、鼻或喉出血之耳鼻喉科學諮詢；用於血尿或泌尿生殖道出血之泌尿學諮詢；用於皮膚、軟組織或內部出血之手術諮詢；用於子宮或陰道出血之婦科學諮詢；用於顱內出血之神經學或神經外科諮詢；或用於眼部出血之眼科學諮詢

- 血液產品輸血次數

- 出血程度(例如，皮膚或皮下血腫時之尺寸)

● 在出血事件時、最低值、輸血前及輸血後值及出血事件消退後之血紅蛋白含量

- 進行任何診斷性測試以評價出血，諸如GI出血之內視鏡檢法

- 進行任何診斷成像，例如x射線、CT、MRI或超音波，以評價出血

- 可適用於CEC裁定出血事件之任何其他資訊

**【0302】** 明顯出血事件將由CEC在中心裁定。CEC將根據國際血栓症與止血協會(ISTH)定義及指導對出血事件進行分類(Kaatz等人2015)：

### 大出血事件

**【0303】** 大出血事件將在其滿足以下中之至少1者時得到確認：

a)致命出血

b)諸如以下之關鍵區域或器官中之症狀性出血：

- 顱內(硬膜外、硬膜下、蛛膜下、腦內、未確定)
- 眼內
- 脊柱內
- 關節內

- 肌肉內，具有腔室症候群
  - 心包
  - 腹膜後
- c) 臨床上明顯出血事件
- 與血紅蛋白下降 $\geq 2.0$  g/dL ( $\geq 1.24$  mMol/L)相關聯，或
  - 引起RBC濃厚液或全血輸注 $\geq 2$ 個單位

### 臨床相關之非大出血事件

【0304】 若存在任何不符合大出血定義標準但確實符合以下標準中之至少1者的出血徵象或症狀(例如，比臨床情形所預期之出血量更多，包括單獨藉由成像發現之出血)，則將出血事件分類為CRNM出血事件：

- 需要由健康護理專業人員進行醫學介入
- 引起住院或提高護理等級
- 提示面對面(亦即，不僅為電話或電子通信)評估

### 輕微(非臨床相關)出血事件

【0305】 不滿足大出血事件或CRNM出血事件標準的其他明顯出血事件將分類為輕微出血事件。

### 未出血

【0306】 所有其他疑似出血事件(例如血紅蛋白下降，無明顯出血或根據成像偶然發現，無如上文所提及之進一步動作)將歸類為『未出血』。

### 其他評估

#### 藥物動力學

【0307】 將在投與研究藥物之前及在如評估時程中所定義之一些研

究訪診期間自分配至抗體1之患者子集收集用於PK之血液樣品。可在不定期訪診期間或在因結果事件(VTE復發及出血事件)而入院期間獲取額外PK樣品。總抗體1 (亦即，結合或未結合於FXI)之血漿濃度將藉由驗證LCMS/MS方法測定。

### 藥效動力學評估

**【0308】** 將在患者子集中在評估時程中定義之時間點收集用於PD評估之血液樣品。可在不定期訪診期間或在因結果事件(VTE復發及出血事件)而入院期間獲取額外PD樣品。

**【0309】** 將研究包括(但不限於)以下之PD生物標記物：

- 游離FXI-將在血漿中量測未結合於抗體1之FXI
- 總FXI-將在血漿中量測結合於抗體1或游離之FXI
- aPTT

**【0310】** 另外，FXI:C可在所選地點處之患者子集中基於地點至適當-70°C/-80°C冷凍機之入口量測。將在血漿中量測FXI:C。

### 免疫原性

**【0311】** 將使用基於免疫分析之方法偵測抗體1 ADA。將在投與研究藥物之前及如表4中所示之評估時程中所定義之研究訪診時收集用於IG之血液樣品。

表4. 評估時程

訪診	篩選	治療									隨訪	
	-3至-1	第1天	第8天 (打電話)	第31 天	第38 天(打 電話)	第61 天	第91 天	第121 天	第151 天	第181天 (EoT) <sup>12</sup>	第211天 <sup>13</sup> (抗 體1之EoT) (打電話)	第250 天 (EoS)
訪診窗			±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±10	±10
知情同意書	X											
DNA樣品收集之知情同意書		X										
人口統計資料	X											
癌症狀態及位置 <sup>1</sup>	X											
呈遞時之癌症治療	X											
病史	X											
全面身體檢查		X										
生命徵象	X	X		X		X	X	X	X	X		X
使用成像模式客觀確認之VTE <sup>2</sup>	X											
ECG	X									X		X
ECOG	X						X			X		X
局部aPTT、PT、INR	X											
用SoC進行之治療	X											
當地安全性實驗室評估 <sup>3</sup>	X											
FSH以單獨確認停經後狀態或卵巢 切除 <sup>3</sup>		X										
中心實驗室安全性評估 <sup>4</sup>		X		X			X			X		X
當地實驗室尿液試紙(若試紙測試 異常，顯微鏡術及沈降物)		X					X			X		X
藥物基因體學		X										
血清妊娠測試(中心實驗室)		X <sup>5</sup>								X <sup>5</sup>		
當地實驗室血清或高靈敏度尿液妊 娠測試 <sup>5</sup>	X			X <sup>5</sup>			X <sup>5</sup>					X <sup>5</sup>
檢查納入/排除標準	X	X										
隨機分組		X										

第 135 頁(發明說明書)

	篩選	治療									隨訪	
訪診	-3至-1	第1天	第8天 (打電話)	第31 天	第38 天(打 電話)	第61 天	第91 天	第121 天	第151 天	第181天 (EoT) <sup>12</sup>	第211天 <sup>13</sup> (抗 體1之EoT) (打電話)	第250 天 (EoS)
訪診窗			±3	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±5	±10	±10
抗體1投與		X (iv)		X (sc)		X (sc)	X (sc)	X (sc)	X (sc)			
比較劑投與		X										
PK <sup>6,7</sup>		X <sup>8</sup>		X			X			X		X
游離XI、總FXI、FXI:C、aPTT <sup>6,7</sup>		X		X			X			X		X
過度凝血狀態之額外BM(例如，D-二聚體、F1.2、TAT等) <sup>6</sup>		X		X			X					
ADA <sup>8</sup>		X					X			X		X
HRQoL (EORTC QLQ C30、TSQM II)		X					X			X		
HRQoL (EQ-5D-5L) <sup>9</sup>		X	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>	X	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>	X	X <sup>9</sup>	X <sup>9</sup>
健康經濟結果變數(VTE及出血相關之資源利用) <sup>10</sup>		X		X		X	X	X	X	X	X	
AE/SAE	X <sup>11</sup>	X										
記錄伴隨療法 (處方藥物、OTC、草藥及非藥物療法)	X	X		X		X	X	X	X	X		X
VTE復發		X		X		X	X	X	X	X		X
出血事件		X		X		X	X	X	X	X		X
輸血評估		X		X		X	X	X	X	X		X

1)確定患者是否有資格參與研究；2)隨機分組不需要裁定指標VTE；3)當地實驗室評估包括化學、血液學、LFT、肌酐清除率(柯克勞夫-高爾特等式)、尿液分析、用以證實停經後狀態之FSH及若WOCBP血清或高靈敏度尿液妊娠測試來確定合格性；4)中心實驗室安全性評估包括將在基線及選定後續訪診時進行以評估基線及實驗室參數相對於基線之變化的完整血液學、生物化學及尿液分析小組(不需要有資格參與研究)；5)待在育齡

婦女中進行；6)待在隨機分至抗體1之患者子集中進行；此外，可在不定期訪診時收集額外樣品；7)僅在接受抗體1之患者中；8)第1天可包括在抗體1投與之前及之後1小時的評估；9)在疑似VTE復發及疑似出血事件之後的後續訪診時，將儘可能記錄EQ-5D-5L；10)此包括住院、診室訪診及診斷或管理出血(例如內視鏡檢法、動脈栓塞)或VTE復發(例如腔內過濾器)之程序及治療11)僅將報導SAE，AE視為病史；12)EoT訪診程序亦在PSDD之情況下進行；13)在結果事件之任何懷疑的情況下抗體1之EoT訪診可作為實際訪診進行。

AE=不良事件，aPTT=活化部分凝血活酶時間；F1.2=凝血酶原片段1.2；ECG=心電圖；ECOG=美國東岸癌症臨床研究合作組織；EORTC QLQ C30=歐洲癌症研究與治療組織之核心生活品質問卷；EoS=研究結束；EoT=治療結束；FSH=促卵泡激素；FXI=因子XI；GI=胃腸道；FXI：C=FXI凝血活性，INR=國際標準化比值；PD=藥效動力學；PK=藥物動力學；PSDD=永久性研究藥物中斷；PT=凝血酶原時間；SAE=嚴重不良事件；TAT=凝血酶至抗凝血酶；TSQM II=藥物治療滿意度問卷

### 額外生物標記物(血液)

【0312】 將在評估時程中定義之時間點收集額外血液樣品且儲存用於未來可能的探索性分析。

【0313】 額外生物標記物可包括(但不一定限於)：

- D-二聚體、F1.2、TAT

【0314】 清單可進一步改變或擴展，因為認識到在進行研究期間可能發現更相關或新穎的生物標記物。此可在患者子集中進行。

### 健康相關生活品質(HRQOL)

【0315】 三種患者報導結果(PRO)工具將用於在能夠參與之國家及地點中量測HRQoL：

- EQ-5D-5L問卷將用於收集關於疾病及其治療對患者身體、情感及社會幸福感之影響的資訊。EQ-5D-5L係一種自投之驗證工具，其跨5個維度量測通用HRQoL：活動性、自我照護、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱。對於各維度，存在5種程度反應。另外，量測含有根據0-100分標度，量測反應者總體健康之視覺類比量表(VAS)量表。此工具已廣泛用於跨越一系列臨床病狀及一般群體之臨床試驗中(Berg等人2010)。

- EORTC QLQ-C30係一種開發用以評估癌症患者之生活品質的問卷。其為30個項目之問卷，其中28個項目為4分李克特量表(Likert scale)且2個項目為7分李克特量表。其為量測HRQoL之驗證工具。此工具可以超過100種語言使用(Farge等人 2018)。

- TSQM II量測患者對所提供之治療的滿意度。其由11個項目組成，利用5分李克特量表，跨越以下維度量測：治療有效性、治療相關之副作用、治療便利性及治療滿意度。此工具可以超過100種語言使用(Atkinson

等人 2004)。

**【0316】** 所有PRO將在評估時程中所指出之時間點以電子方式投與。PRO將在患者子集中進行。此外，在疑似VTE復發及疑似出血事件之後的後續訪診時，將儘可能記錄EQ-D-5L。

#### *探索性DNA (基因)樣品*

**【0317】** 對於向此視情況進行之研究提供同意書之患者，將在第1天或在獲得知情同意書之後的任何時間獲取探索性DNA之血液樣品。基因樣品之收集僅適用於衛生局已批准此測試之彼等國家。

#### **與SARS-COV2 (COVID-19)相關聯之潛在風險**

**【0318】** 預期研究治療不改變對COVID-19之天然防禦機制或產生免疫性。抗凝療法可在預防COVID-19之血栓栓塞併發症方面具有有益作用。包括於研究中之患者在研究期間必須保持社交距離且應用所有其他保護性措施；若感染COVID-19，則應根據常用醫學實踐管理患者。COVID-19應記錄在AE eCRF中。

**【0319】** 若COVID-19大流行病阻止患者進入計劃或不定期訪診，則患者應聯繫研究者。應盡一切努力來防止治療中斷且確保報導研究結果。必要時，可考慮虛擬及家庭訪診作為一種選擇。

**【0320】** 在研究期間，允許COVID-19疫苗接種。

#### **研究完成及中斷**

##### *研究完成及研究後治療*

**【0321】** 指南推薦在CAT中抗凝治療6個月(Streiff等人 2018, Key等人 2019, Khorana等人 2018, Carrier等人.2018, NCCN Guidelines 2020)。在此研究中，預期治療持續時間為6個月。研究者應在隨機分組之

後6個月或在PSDD之情況下更早進行EoT訪診評估。所有患者將在EoT訪診之後過渡至大約70天之隨訪期，其中將繼續報導結果事件、其他AE及SAE，且將繼續收集血液樣品以評估ADA及PD測試。

【0322】 一些患者可能需要在隨訪期開始或恢復抗凝療法，表5提供在隨訪期開始除研究治療以外之抗凝劑的指導。

**表5** 研究結束過渡指南

研究治療	說明
達肝素	患者可在最後一次劑量達肝素之後24小時開始LMWH、方達帕林或其他療法
抗體1	患者可在最後一次劑量抗體1之後2個半衰期(約40天)開始DOAC、LMWH治療

【0323】 EoS訪診將在EoT訪診之後大約70天進行且將包括血液樣品之收集。此訪診將在推斷患者參與研究之前評估患者之總體健康及安全性檢查。

#### 研究治療中斷

【0324】 當研究藥物比方案計劃之持續時間更早永久停止時，患者之研究治療出現中斷。研究藥物中斷可由患者或研究者發起。

【0325】 對於以下中之任一者，應中斷研究治療：

- 患者要求
- 研究者判斷繼續投與研究藥物不符合患者之最大利益
- 懷孕
- 接受違禁療法及/或指示繼續違禁療法

【0326】 若患者預期具有PSDD，則患者應完成EoT。

【0327】 在研究治療中斷之後，在最低限度下，在簡化訪診中，應在臨床訪診時或經由電話/視訊呼叫訪診收集以下資料：

- 暗示DVT、PE、出血、其他血栓栓塞事件之徵象及症狀

- 新/伴隨治療
- AE/SAE

若患者不能或不願意參加任何訪診，則地點工作人員應與患者或與患者預先指定之人員維持有規律的電話聯繫。

### 實例3-血管移植物血栓形成狒狒模型中之抗體1

【0328】 此實例旨在測試抗體1在已確立之狒狒股動脈-靜脈(AV)分路模型中在活性凝塊形成之前或期間投與時是否有效阻止凝塊形成及下游生長。狒狒模型描述於例如Gruber等人 *Blood*, 1989年2月15日;73(3):639-42及Crosby等人 *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013年7月;33(7):1670-8。

【0329】 幼年雄性狒狒(體重為8-10 kg)在適當位置具有慢性股AV分路。針對藥效動力學且在AV分路實驗中測試三隻動物；一隻動物僅測試藥效動力學。七個實驗：兩個未處理之對照物，1 mg/kg抗體1在開始凝塊之後30分鐘靜脈內投與之一次治療，抗體1之後24小時之一次預防，抗體1之後48小時之一次預防，及抗體1之後144至216小時之兩次預防。

【0330】 量測經膠原蛋白或膠原蛋白+組織因子(TF)塗佈之血管移植物內部及遠端的血小板及纖維蛋白沈積。在實驗之前，將<sup>111</sup>銨標記之血小板及<sup>125</sup>碘標記之纖維蛋白原投與狒狒。灌注之經膠原塗佈之移植物在分路(尾段)中產生逐漸傳播之遠端血栓，其為用於量測抗體1對血栓生長之作用的所關注區域。經膠原蛋白+TF塗佈之移植物為用於量測抗體1對止血之作用的所關注區域。此外， $\gamma$ 攝影機即時獲取形成血栓裝置內之放射性，以測定血小板沈積之量及速率。在120分鐘灌注之後，移出移植物且儲存，用於在<sup>111</sup>銨衰變之後後續量測<sup>125</sup>碘放射性以測定纖維蛋白沈積。

【0331】 另外，在血栓形成實驗之前及期間量測活化部分凝血活酶時間(aPTT)及凝血酶原時間(PT)，且進行追蹤，直至恢復至基線水平。使用FDA批准之適用於患者之方法(Surgicut® 裝置，International Technidyne, Piscataway, NJ)評估出血時間(BT)及出血量(BV)。在各血栓形成實驗之前及期間進行兩次BT/BV量測。

【0332】 1 mg/kg iv劑量之抗體1引起aPTT相對於基線水平立即延長大約2至2.5倍。在藥物投與之後aPTT之延長保持多達600小時，接著緩慢恢復至基線(圖1)。在抗體1投與之後未觀測到PT變化。

【0333】 在投與抗體1之後觀測到平均出血時間少量增加(圖2A)及出血量(圖2B)增加約10%至15%。歸因於抗體1之現有臨床試驗安全性資料，咸信此增加在臨床上不相關。

【0334】 當在引發血栓形成之後30分鐘投與時，抗體1之投與在尾段中中止血小板沈積。抗體1之抗血栓作用似乎在投與後20分鐘內開始，如關於經膠原蛋白塗佈之區段的圖3A及關於經膠原蛋白+TF塗佈之區段的圖3B中所示。當在抗體1治療開始之後觸發血栓形成時，抗體1消除血小板沈積。三隻狒狒中之各者中經膠原蛋白塗佈之區段的血小板沈積展示於圖4A、圖4B及圖4C；三隻狒狒中之各者中經膠原蛋白+TF塗佈之區段的血小板沈積展示於圖4D、圖4E及圖4F。在三隻狒狒中一致觀測到抗體1在中止血小板沈積之下游傳播方面的作用。抗體1對血小板沈積之作用在經塗佈之移植物區段中很小，尤其在用膠原蛋白+TF觸發血栓形成(圖5B)以模擬傷口之觸發之後(圖5A中僅膠原蛋白)。抗體1對經膠原蛋白+TF塗佈之區段中之血小板沈積的作用的缺乏與抗體1之止血防護潛力一致。

【0335】 抗體1亦減少尾段中之纖維蛋白沈積，表明當在血栓形成

之前或在開始血栓形成之後30分鐘投與時之抗血栓功效(圖6C、圖6D)。移植物區段中之纖維蛋白沈積未改變，再次指示抗體1之止血防護潛力(圖6A、圖6B)。

【0336】 血栓誘發後30分鐘靜脈內抗體1投與在藥物投與之後20分鐘內中止下游血栓生長及血小板沈積之傳播。靜脈內抗體1在開始血栓形成之前投與時極有效地預防下游血栓傳播，與臨床資料一致。經膠原蛋白+TF塗佈之移植物中之資料支持靶向FXI之止血防護作用的概念，由此使得抗體1適合於急性血栓形成之安全治療及/或預防。

【0337】 總之，以上研究證實在治療與預防兩種情況下藉由靜脈內抗體1靶向FXI/FXIa之治療效益的可能性。

#### 實例4-治療具有血管移植物血栓形成之患者

##### 目的及基本原理

【0338】 此研究旨在測試當在用AV分路治療之人類個體中在活性凝塊形成之前或期間投與時抗體1是否有效停止凝塊形成及下游生長。

##### 方法

【0339】 將用AV分路進行治療之患者用150 mg靜脈內(iv)之單次劑量抗體1或用適當投藥方案之對照物治療。藥效動力學作用藉由活化部分凝血活酶時間(aPTT)量測。

##### 結果

【0340】 與其半衰期20至30天一致，單次IV投與150 mg劑量之抗體1可引起持久aPTT延長。

【0341】 此等資料表明當在誘發凝塊之前投與時，抗體1能夠減緩血栓生長及減小血栓尺寸。此類資料亦指示在治療及預防兩種情況下靶向

FXI之治療效益。

## 實例5-治療具有血管移植物血栓形成之患者

### 目的及基本原理

**【0342】** 此研究經設計以測試在用膠原蛋白或凝血酶受體活化肽6 (TRAP-6)刺激後，與媒劑及活性對照物(阿昔單抗、抗GP2b3a)相比，增加濃度之抗體1對血小板凝集之作用且測定兩種藥劑對凝血酶產生之作用。

### 方法

**【0343】** 在EDTA及檸檬酸鹽管中獲得全血(6個健康供體)。試樣外加媒劑、抗體1 (250、500或1000 nM)或阿昔單抗(50 nM)。在使用膠原蛋白(1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )或TRAP-6(8  $\mu\text{M}$ )誘發之後，使用多孔盤阻抗凝集器記錄血小板凝集。血小板凝集之曲線下面積(AUC)以任意凝集 $\times$ 時間(AU $\times$ min)測定。亦在富含血小板之血漿中在以上抗體1及阿昔單抗濃度下，使用Thrombinoscope CAT (校準自動化凝血酶曲線；Stago CH S.A.)及組織因子試劑(1 pM)量測凝血酶產生；藉由自動化盤式讀取器螢光計量測螢光。

### 結果

**【0344】** 抗體1展示對由膠原蛋白(圖7A)或TRAP-6 (圖7B)誘發之血小板凝集無抑制或刺激作用。相比之下，在阿昔單抗下觀測到膠原蛋白誘發之血小板凝集顯著減少。抗體1引起滯後時間及達到凝血酶產生峰值濃度之時間顯著延遲；阿昔單抗對凝血酶產生無影響。

**【0345】** 重要地，此等結果指示藉由抗體1靶向FXI/FXIa不影響血小板凝集，同時抑制凝血酶產生。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C252033SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-02-
16">
  <ApplicantFileReference>ATD-011WO</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/281,024</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-11-18</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商安瑟斯治療公司(ANTHOS THERAPEUTICS,
INC.)</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>ANTHOS THERAPEUTICS, INC.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">因子XI/XIa抗體之投藥方案</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>48</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>625</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..625</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
              <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MIFLYQVVHF ILFTSVSGECVTQLLKDTCFEGGDITTVFTPSAKYQCQVVCTYHPRCLLFTFT
AESPSEDPTRWFTCVLKDSVTETLPRVNRATAISGYSFKQCSHQISACNKDIYVDLDMKGINYNSSVAKSAQECQERCTD
DVHCHFFTYATRQFPSLEHRNICLLKHTQTGTPTRITKLDKVVSGFSLKSCALSNLACIRDIFPNTVFADSNIDSVMAPD
AFVSGRICTHHPGCLFFTFFSQEWPKESQRNLCLLKTSEGLPSTRIKKSALSGFSLQSCRHSIPVFCHSSFYHDTDFL
GEELDIVAAKSHEACQKLCNTNAVRCQFFTYTPAQASCNEGKGCYLKLSNGSPTKILHGRGGISGYTLRLCKMDNECTT
KIKPRIVGGTASVRGEWPQVTLHTTSPTQRHLGGSIIGNQWILTAAHCFYGVESPKILRVYSGILNQSEIKEDTSFFG
VQEI I IHDQYKMAESGYDIALKLETTVNYTDSQRPICLPSKGDRNVIYDCWVTGWGYRKLKDKIQNTLQKAKIPLVTN
EECQKRYRGHKITHKMICAGYREGGKDACKGDSGGPLSCKHNEVWHLVGITSWGEGCAQRERPGVYTNVVEYVDWILEKT
QAV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>3278</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..3278</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q2">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aggcacacaggcaaaatcaagttctacatctgtccctgtgtatgtcacttgtttgaatacga
aataaaattaaaaataaattcagtgattgagaaagcaagcaattctctcaaggtatatttctgacatactaagattt
taacgactttcacaatatgctgtactgagagagaatgttacataacattgagaactagtacaagtaaatattaaagtga
agtgaccatttctacacaagctcattcagaggaggatgaagaccatttggaggaagaaaagcacccttattaagaatt
gcagcaagtaagccaacaaggtctttcaggatgatttcttatatcaagtgggtacatttcattttatttacttcagttt
ctggtgaatgtgtgactcagttgttgaaggacacctgcttgaaggaggggacattactacggctttcacaccaagcgcc

```

aagtactgccaggtagtctgcacttaccaccaagatgtttactcttcactttcacggcggaatcaccatctgaggatcc  
caccgatggtttacttgtgtcctgaaagacagtgttacagaaacactgccaagagtgaataggacagcagcgatttctg  
ggtattctttcaagcaatgctcacaccaataagcgttgcaacaaagacatttatgtggacctagacatgaagggcata  
aactataacagctcagttgccaagagtgtcaagaatgccaagaaagatgcacggatgacgtccactgccactttttcac  
gtacgccacaaggcagtttcccagcctggagcatcgtaacatttgtctactgaagcacacccaaacagggacaccaacca  
gaataacgaagctcgataaagtgggtgtctggattttcactgaaatcctgtgcactttctaacttggttgtattagggac  
atfttccctaatacgggtgttgcagacagcaacatcgacagtgtcatggctcccgatgcttttgtctgtggccgaatctg  
cactcatcatcccggttgcttgttttttaccttcttttcccaggaatggcccaaagaatctcaaagaaatctttgtctcc  
ttaaacaatctgagagtggattgcccagtcacgcattaaaaagagcaaagctctttctggtttcagtctacaaagctgc  
aggcacagcatcccagtgttctgccattcttcatftttaccatgcactgatttcttgggagaagaactggatattgttgc  
tgcaaaaagtcacgaggcctgccagaaactgtgcaccaatgccgtccgctgccagttttttacctataccccagcccaag  
catcctgcaacgaaggggaagggcaagtgttacttaaagctttcttcaaacggatctccaactaaaatacttcacgggaga  
ggaggcatctctggatacacattaaggttgtgtaaaatggataatgagtgtaccacaaaaatcaagcccaggatcgttgg  
aggaactgcgtctgttctgtgggtgagtggccgtggcaggtgacctgcacacaacctcaccactcagagacacctgtgtg  
gaggctccatcattggaaccagtgatattaacagccgtcactgtttctatggggtagagtcacctaagattttgcgt  
gtctacagtggcattttaaatcaatctgaaataaaagaggacacatctttcttggggttcaagaaataataatccatga  
tcagtataaaatggcagaaagcgggtatgatattgccttgttgaaacggaaaccacagtgaattacacagattctcaac  
gaccatattgcctgccttccaaaggagatagaaatgtaataatacactgattgctgggtgactggatgggggtacagaaaa  
ctaagagacaaaaatacaaaatactctccagaaagccaagataaccttagtgaccaacgaagagtgccagaagagatacag  
aggacataaaataaccataagatgatctgtgccggctacaggaaggagggaaggacgcttgaaggggagattcggggag  
gccctctgtcctgcaaacacaatgaggtctggcatctggtaggcatcacgagctggggcgaaggctgtgtctcaaagggag  
cggccaggtgtttacaccaacgtggctcagctacgtggactggattctggagaaaactcaagcagtgatgaatgggttccca  
ggggccattggagtccctgaaggaccaggatttgc tgggagagggtgttgagttcactgtgccagcatgcttctccac  
agtaacacgctgaaggggcttgggtgtttgtaagaaaaatgctagaagaaaacaaactgtcacaagttgttatgtccaaaac  
tcccgttctatgatcgttgttagttgtttgagcattcagctctttgtttttgatcacgcttctatggagtccaagaatt  
accataaggcaatatttctgaagattactataatagccagataatagcagaaaaataaccaagtagtgccagtggggatcagg  
cagaagaactggtaaaagaagccaccataaaatagatttgttcgatgaaagatgaaaactggaagaaaggagaacaaagac  
agtcttcaccattttgcaggaatctacactctgccatgtgaacacatttcttttgtaaagaaagaaattgattgcattt  
aatggcagattttcagaatagtcaggaattcttgtcatttccattttaaaaatataatataaaaaaaatcagttcgagtag  
acacgagctaagagtgaatgtgaagataacagaatttctgtgtggaagaggattacaagcagcaatttacctggaagtga  
taccttaggggcaatcttgaagatacactttcctgaaaaatgatttgtgatggattgtatattttatataaaatattcttgg  
gaggggaggctgatggagataggagcatgctcaaaccctcc taagacaagctgctgctgtgactatgggctcccaaaga  
gctagatcgtatattttatggacaaaaatcacatagactgcatccatactacagagaaaaaacaattagggcgcaaatg  
gatagttacagtaaagcttcagcaagcagctgccgttatcttaagcactgggattttctgtttctgtgcaaatatttate  
tcattattgttgtgatctagttcaataacctagaatttgaattgtcaccacatagctttcaatctgtgccaacaactata  
caattcatcaagtgtag</INSDSeq\_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="3">

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q3">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TAAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q4">

```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GISGSGSSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 5" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q6">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFSTA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSGSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 8" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id=" q8" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 9" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q9">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYAD
SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>366</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..366</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q10">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcaattgctggaaagcggcggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgag
ctgcgcgcgctccggattcaccttttctactgctgctatgtcttgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg
tttccggtatctctggttctggttctttctacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataat
tcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgctgaactgtc
ttacctgtactctggttactacttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctca</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKHTHTCPPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>1356</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1356</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q12">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>caggtgcaattgctggaaagcggcgggtggcctggtgcagccgggtggcagcctgcgtctgag
ctgcgcggcgtccggattcaccttttctactgctgctatgtcttgggtgcgccaggccccgggcaaaggtctcgagtggg
ttccggtatctctggttctggttcttctacctactatgcggatagcgtgaaaggccgctttaccatcagccgcgataat
tcgaaaaacaccctgtatctgcaaatgaacagcctgcgtgcggaagatacggccgtgtattattgcgcgcgtgaactgtc
ttacctgtactctggttactacttcgattactggggccaaggcaccctggtgactgttagctcagcctccaccaagggtc
catcggcttccccctggcaccctcctccaagagcaccctcgggggcacagcggccctgggctgcctgggtcaaggactac
tccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgcctgaccagcggcgtgcacacctccccggtgtcctacagtc
ctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgcccctcagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtga
atcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagccaaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgc
ccagcactgaagcagcggggggaccgtcagcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggac
ccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtgg
aggtgcataatgccaaagacaagccgcgggaggagcagtacaacagcagctaccgggtggtcagcgtcctcaccgtcctg
caccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccat
ctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccagg
tcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaac
aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctcttcttctcttacagcaagctcaccgtggacaagagcag

```

```

gtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctccc
tgtctccgggtaaa</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGSSSNIGSNDVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q14">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KNYNRPS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SAWDQRQFDVV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SSSNIGSND</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q18">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WDQRQFDV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q19">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFVGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q20">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>gatatcgtgctgaccagccgccgagcgtgagcgggtgcaccgggccagcgcgtgaccattag
ctgtagcggcagcagcagcaacattggttctaacgacgtgtcttggtaccagcagctgccgggcacggcgccgaaactgc
tgatctacaaaactacaaccgcccagcggcgtgccggatcgcttttagcggatccaaaagcggccaccagcgcagcctg
gcgattaccggcctgcaagcagaagacgaagcggattattactgctctgcttgggaccagcgtcagttcgacgttggtt
tggcggcggcacgaagttaaccgtccta</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q21">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYKYNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRYSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>648</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..648</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q22">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gatatcgtgctgaccagccgccgagcgtgagcgggtgcaccgggccagcgcgtgaccattag
ctgtagcggcagcagcagcaacattggttctaacgacgtgtcttggtagcagcagctgccgggcacggcgccgaaactgc
tgatctacaaaactacaaccgcccagcggcgtgccggatcgcttttagcggatccaaaagcggcaccagcggccagcctg
gcgattaccggcctgcaagcagaagacgaagcggattattactgctctgcttgggaccagcgtcagttcgacgttggtt
tggcggcggcacgaagttaaccgtcctaggtcagcccaaggctgccccctcggtcactctgttcccgcctcctctgagg
agcttcaagccaacaaggccacactgggtgtgtctcataagtgacttctaccgggagccgtgacagtggcctggaaggca
gatagcagccccgtcaaggcgggagtgagaccaccacacctccaacaaagcaacaacaagtacgggccagcagcta
tctgagcctgacgcctgagcagtggaagtcacacagaagctacagctgccaggtcacgcatgaagggagcaccgtggaga
agacagtggcccctacagaatgttca</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q23">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>TAAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q24">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GISGSGSSTYYADSVKG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 25" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q25">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q26">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSTA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q27">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SGSGSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q28">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q29">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGKLEWVSGISGSGSSTYYAD
    SVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>366</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..366</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>caggtgcagctgctggaatcaggcggcggactggtgcagcctggcggtagcctgagactgag
ctgcgctgctagtggttcaccttagcaccgccgctatgagctgggttcgacaggccccagggaaaggcctcgagtggg
tctcagggattagcggtagcggctctagcacctactacgccgatagcgtgaagggccggttactatctctagggataac
tctaagaacaccctgtacctgcagatgaatagcctgagagccgaggacaccgccgtctactactgcgctagagagctgag
ctacctgtatagcggctactacttcgactactggggtcaaggcaccctggtcaccgtgtctagc</INSDSeq_sequen
ce>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q31">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLLESGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSTAAMSWVRQAPGKGLEWVSGISGSGSSTYYAD
SVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARELSYLYSGYYFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKALAAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1356</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..1356</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q32">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>caggtgcagctgctggaatcaggcggcggactggtgcagcctggcggtagcctgagactgag
ctgcgctgctagtggcttcacctttagcaccgccgctatgagctgggttcgacaggccccagggaaaggcctcgagtggg
tctcagggattagcggtagcggctctagcacctactacgccgatagcgtgaagggccggttactatctctagggataac
tctaagaacaccctgtacctgcagatgaatagcctgagagccgaggacaccgccgtctactactgcgctagagagctgag
ctacctgtatagcggctactacttcgactactggggtcaaggcaccctggtcaccgtgtctagcgttagcactaagggcc
cctccgtgttccctctggccccctccagcaagtctacctccggcggcacagctgctctgggctgctgggtcaaggactac
ttccctgagcctgtgacagtgctcctggaactctggcgcctgacctctggcgtgcacaccttccctgcccgtgctgcagtc
ctccggcctgtactccctgtcctccgtggtcacagtgccttcaagcagcctgggcacccagacctatctgcaacgtga
accacaagccttccaacaccaaggtggacaagcgggtggagcctaagtccctgcgacaagacccacacctgtcctccctgc
cctgctcctgaactgctgggcggcccttctgtgttccctgttccctccaaagcccaaggacaccctgatgatctcccggac
ccctgaagtgacctgcgtgggtggcctgtcccacgaggatcctgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtgg
aggtgcacaacgccaagaccaagcctcgggaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctg
caccaggactggctgaacggcaaagagtacaagtcaaaagctccaacaaggccctggccgccccctatcgaaaagacaat
ctccaaggccaaggccagcctaggaacccccaggtgtacacctgccaccagccgggaggaaatgaccaagaaccagg
tgtccctgacctgtctggtcaagggttctaccttccgatatcgccgtggagtgaggagttaacggccagcctgagaac
aactacaagaccaccctcctgtgctggactccgacggctccttcttctgtactccaaactgaccgtggacaagtcccg
gtggcagcagggaacgtgttctcctgctccgtgatgcacaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtccc
tgtctcccggcaag</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    <INSDQualifier id="q33">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSSSNIGSNDVS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q34">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KNYNRPS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>

```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q35">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SAWDQRQFDVV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```

    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSSNIGSND</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q38">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WDQRQFDV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 39" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q39">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQLPGTAPKLLIYKNYNRPSGVPDR
    FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFVGGGTKLTVL</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>330</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..330</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q40">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtcagtcctgactcagccccctagcgctagtggcaccctgggtcaaagagtgactattag
ctgtagcggctctagctctaataatcggtctaacgacgtcagctggatcagcagctgcccggcaccgcccctaagctgc
tgatctataagaactataataggcctagcggcgtgcccgataggttttagcggatctaaatcagggacttctgctagtctg
gctattagcggcctgcagtcagaggacgaggccgactactactgtagcgctgggatcagcgtcagttcgacgtgggtt
cggcggaggcactaagctgaccgtgctg</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q41">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGSNDVSWYQQLPGTAPKLLIYKYNRPSGVPDR
FSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCSAWDQRQFDVVFGGGKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISD
FYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>648</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..648</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q42">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>cagtcagtcctgactcagccccctagcgcctagtggtcaccctggtcaaagagtgactattag
ctgtagcggctctagctctaataatcggctctaacgacgctcagctggtatcagcagctgcccggcaccgccccctaaagctgc
tgatctataagaactataataggcctagcggcgtgcccgataggttttagcggatctaaatcagggacttctgctagctcg
gctattagcggcctgcagtcagaggacgaggccgactactactgtagcgctgggatcagcgtcagttcgacgtggtggtt
cggcggaggcactaagctgaccgtgctgggtcaacctaaagctgccccagcgtgacctgttccccccagcagcgagg
agctgcaggccaacaaggccaccctggtgtgctgatcagcgacttctaccaggcgccgtgaccgtggcctggaaggcc
gacagcagccccgtgaaggccggcgtggagaccaccacccccagcaagcagagcaacaacaagtagccgcccagcagcta
cctgagcctgacccccgagcagtggaagagccacaggtcc tacagctgccaggtgaccacgagggcagcaccgtggaaa
agaccgtggccccaaccgagtgcagc</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q43" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFTFSTAA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 44" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q44">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ISGSGSST</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q45">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>ARELSYLYSGYYFDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>

```

```

<INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q46">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GFTFSTAAMS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q47">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SSNIGSND</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q48">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種治療有需要之個體之疾病或病症的方法，該方法包含向該個體靜脈內投與第一劑量約150 mg之經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段，且向該個體皮下投與第二劑量之該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或該其抗原結合片段。

### 【請求項2】

如請求項1之方法，其中該第二劑量包含約150 mg之該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或該其抗原結合片段。

### 【請求項3】

如請求項1或2之方法，其中該第一劑量之該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或該其抗原結合片段調配為包含約150 mg該抗體或該其抗原結合片段之靜脈內藥物遞送調配物。

### 【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該第二劑量之該經分離之抗FXI及/或抗FXIa抗體或該其抗原結合片段調配為包含約150 mg該抗體或該其抗原結合片段之皮下藥物遞送調配物。

### 【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該抗體為人類單株抗體。

### 【請求項6】

如請求項5之方法，其中該抗體為人類IgG1同型。

### 【請求項7】

如請求項5或6之方法，其中該抗體在Fc域中包含D265A及P329A取

代。

**【請求項8】**

如請求項1至7中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑的藥物遞送調配物投與。

**【請求項9】**

如請求項1至8中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為約220 mM之蔗糖的藥物遞送調配物投與。

**【請求項10】**

如請求項1至9中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係呈包含濃度為約0.04%之聚山梨醇酯20的藥物遞送調配物投與。

**【請求項11】**

如請求項1至10中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係呈pH 5.5之藥物遞送調配物投與。

**【請求項12】**

如請求項1至11中任一項之方法，其中當該抗體或其抗原結合片段呈靜脈內藥物遞送調配物投與時，該靜脈內藥物遞送調配物進一步包含約5%葡萄糖。

**【請求項13】**

如請求項1至12中任一項之方法，其中該個體患有癌症。

**【請求項14】**

如請求項1至13中任一項之方法，其中該個體患有選自由胃腸癌及泌尿生殖系統癌組成之群的癌症。

**【請求項15】**

如請求項1至14中任一項之方法，其中該個體處於靜脈血栓性栓塞之高風險下。

**【請求項16】**

如請求項1至15中任一項之方法，其中該個體具有一或多次先前靜脈血栓性栓塞。

**【請求項17】**

如請求項1至16中任一項之方法，其中該方法進一步包含一或多個額外皮下劑量之該抗體或其抗原結合片段。

**【請求項18】**

如請求項1至17中任一項之方法，其中該方法包含投與五個皮下劑量之該抗體或其抗原結合片段。

**【請求項19】**

如請求項1至18中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段約一月一次皮下投與。

**【請求項20】**

如請求項1至19中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段在第1天靜脈內投與且在第31、61、91、121及151天皮下投與。

**【請求項21】**

如請求項1至20中任一項之方法，其中該個體治療約六個月。

**【請求項22】**

一種治療患有癌症之個體的方法，其中該方法包含向有需要之該個體投與包含約150 mg之經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段之藥物遞送調配物，其中該藥物遞送調配物

靜脈內投與一次且隨後約一月一次皮下投與，且其中該個體治療約六個月。

**【請求項23】**

如請求項22之方法，其中該癌症係選自由胃腸癌及泌尿生殖系統癌組成之群。

**【請求項24】**

一種治療處於血栓形成風險下之靈長類個體的方法，其中該方法包含向該靈長類個體投與單次劑量之藥物遞送調配物，該藥物遞送調配物包含：

(a)治療有效量之濃度為約150 mg的經分離之抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段；

(b)濃度為約20 mM之組胺酸緩衝劑；

(c)濃度為約220 mM之蔗糖；及

(d)濃度為約0.04% (v/v)之聚山梨醇酯-20，

(e)稀釋劑，其包含葡萄糖，

pH 5.5，

且其中該投與在血凝塊形成之前或期間。

**【請求項25】**

如請求項24之方法，其中該靈長類個體為狒狒。

**【請求項26】**

如請求項24之方法，其中該靈長類個體為人類。

**【請求項27】**

如請求項24或25之方法，其中該血栓形成係實驗誘發之血栓形成。

**【請求項28】**

如請求項24至27中任一項之方法，其中該靈長類個體處於血管移植物血栓形成之風險下。

**【請求項29】**

如請求項24至28中任一項之方法，其中投與該單次劑量以預防血栓形成。

**【請求項30】**

如請求項24至28中任一項之方法，其中投與該單次劑量以治療血栓形成。

**【請求項31】**

如請求項24至30中任一項之方法，其中該單次劑量為非經腸或靜脈內的。

**【請求項32】**

如請求項24至31中任一項之方法，其中該單次劑量為非經腸的。

**【請求項33】**

如請求項24至25或27至32中任一項之方法，其中約1 mg/kg為該抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段投與該靈長類個體之該治療有效量。

**【請求項34】**

如請求項24、26或28至32中任一項之方法，其中約150 mg為該抗因子XI (FXI)及/或抗活化因子XI (FXIa)抗體或其抗原結合片段投與該靈長類個體之該治療有效量。

**【請求項35】**

一種治療患有血小板減少症之個體的方法，其中該血小板減少症係選自由以下組成之群：化學療法誘發之血小板減少症、先天性血小板減少症、與感染相關之血小板減少症及特發性血小板減少症，該方法包含向有需要之該個體投與治療有效量之因子XI及/或因子XIa抗體或其抗原結合片段。

**【請求項36】**

如請求項35之方法，其中該患有血小板減少症之個體患有癌症。

**【請求項37】**

如請求項35或36之方法，其中該患有血小板減少症之個體患有肝硬化。

**【請求項38】**

如請求項35或36之方法，其中該患有血小板減少症之個體患有特發性血小板減少性紫癍症(ITP)。

**【請求項39】**

一種治療患有化學療法誘發之血小板減少症之癌症個體的方法，其中該方法包含向有需要之該癌症個體投與治療有效量之因子XI及/或因子XIa抗體或其抗原結合片段。

**【請求項40】**

如請求項35至39中任一項之方法，其中該個體或該癌症個體罹患血栓栓塞病症或處於顯現血栓栓塞病症之風險下。

**【請求項41】**

如請求項1至40中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包括包含SEQ ID NO: 9或29中之互補決定區HCDR1、HCDR2及HCDR3的重

鏈可變區(VH)；及包含SEQ ID NO: 19或39中之互補決定區LCDR1、LCDR2、LCDR3的輕鏈可變區(VL)。

**【請求項42】**

如請求項1至41中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含：

i. SEQ ID NO: 23之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 24之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 25之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 34之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 35之輕鏈可變區CDR3；

ii. SEQ ID NO: 26之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 27之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 28之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 36之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 38之輕鏈可變區CDR3；

iii. SEQ ID NO: 43之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 44之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 45之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 47之輕鏈可變區CDR1；KNY之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3；或

iv. SEQ ID NO: 46之重鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 4之重鏈可變區CDR2；SEQ ID NO: 5之重鏈可變區CDR3；SEQ ID NO: 33之輕鏈可變區CDR1；SEQ ID NO: 14之輕鏈可變區CDR2；及SEQ ID NO: 15之輕鏈可變區CDR3。

**【請求項43】**

如請求項1至42中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含

選自由SEQ ID NO: 9、29及與其具有90%一致性之重鏈可變區(VH)組成之群的VH；及選自由SEQ ID NO: 19、39及與其具有90%一致性之輕鏈可變區(VL)組成之群的VL。

**【請求項44】**

如請求項1至43中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段包含選自由SEQ ID NO: 9及29組成之群的重鏈可變區(VH)；及選自由SEQ ID NO: 19及39組成之群的輕鏈可變區(VL)。

**【請求項45】**

如請求項1至44中任一項之方法，其中該抗體包括包含選自由SEQ ID NO: 31、11及與其具有90%一致性之重鏈組成之群之胺基酸序列的重鏈；及包含選自由SEQ ID NO: 41、21及與其具有90%一致性之輕鏈組成之群之胺基酸序列的輕鏈。

**【請求項46】**

如請求項1至45中任一項之方法，其中該抗體包括包含SEQ ID NO: 31之胺基酸序列的重鏈及包含SEQ ID NO: 41之胺基酸序列的輕鏈。

**【請求項47】**

如請求項1至46中任一項之方法，其中該抗體為人類單株抗體。

**【請求項48】**

如請求項47之方法，其中該抗體為人類IgG1同型。

**【請求項49】**

如請求項47或48之方法，其中該抗體在Fc域中包含D265A及P329A取代。

**【請求項50】**

如請求項1至49中任一項之方法，其中與投與該抗體或其抗原結合片段之前的血小板凝集相比，該投與不影響該個體中之血小板凝集。

**【請求項51】**

如請求項50之方法，其中該血小板凝集藉由阻抗血小板凝集法量測。

**【請求項52】**

如請求項51之方法，其中該血小板凝集由膠原蛋白、5'-二磷酸腺苷(ADP)或凝血酶受體活化肽-6 (TRAP-6)誘發。

**【請求項53】**

如請求項50至52中任一項之方法，其中該血小板凝集係離體或活體外測定。

**【請求項54】**

如請求項35至53中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係靜脈內投與。

**【請求項55】**

如請求項35至54中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段係皮下投與。

**【請求項56】**

如請求項35至55中任一項之方法，其中第一劑量之該抗體或其抗原結合片段係靜脈內投與且第二劑量之該抗體或抗原結合片段係皮下投與。

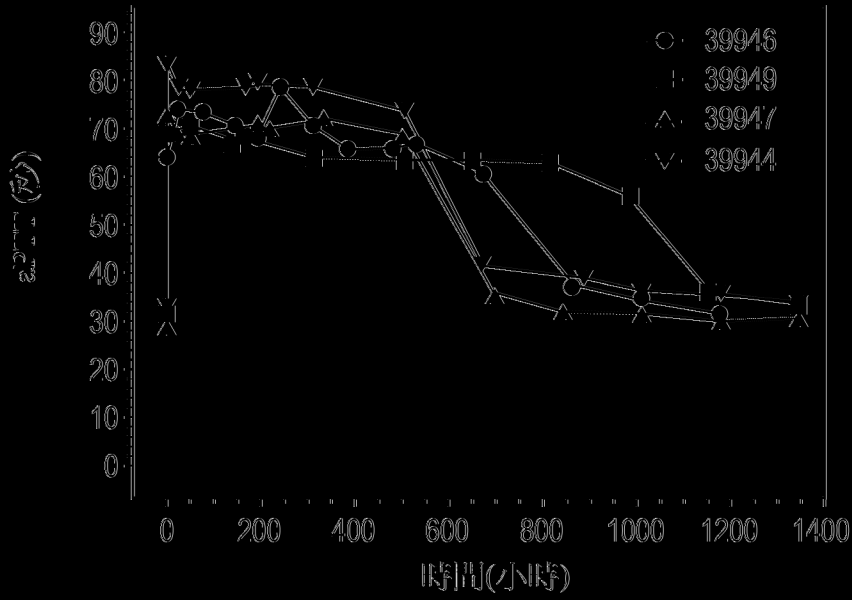
**【請求項57】**

如請求項56之方法，其進一步包含在投與該第二劑量後皮下投與的一或多個額外劑量之該抗體或其抗原結合片段。

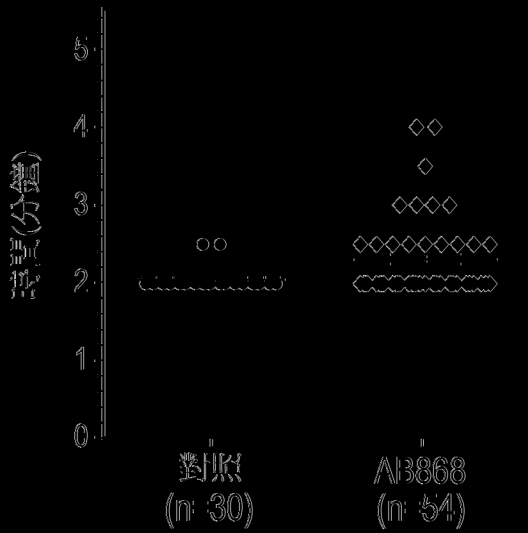
**【請求項58】**

如請求項35至57中任一項之方法，其中該抗體或其抗原結合片段一月一次投與。

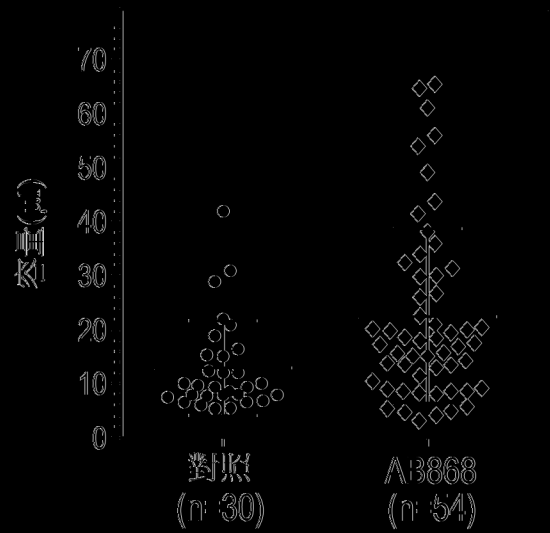
(發明圖式)



(圖1)

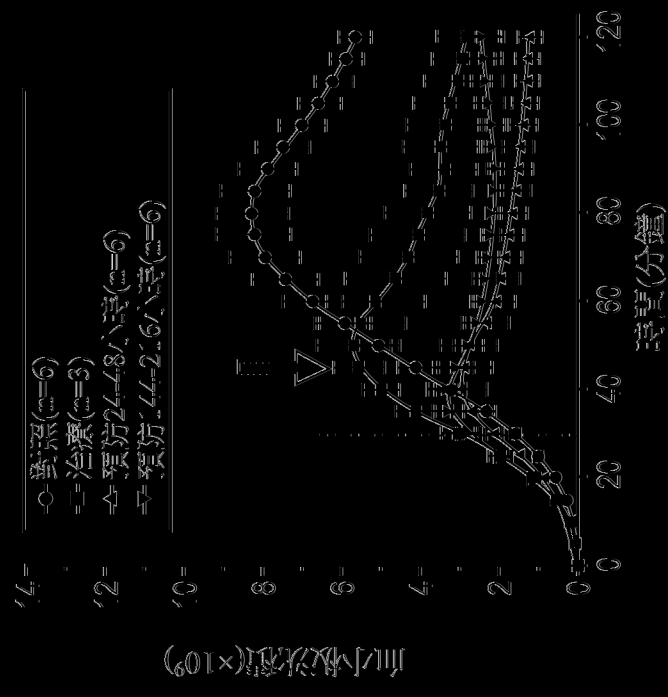


(圖2A)



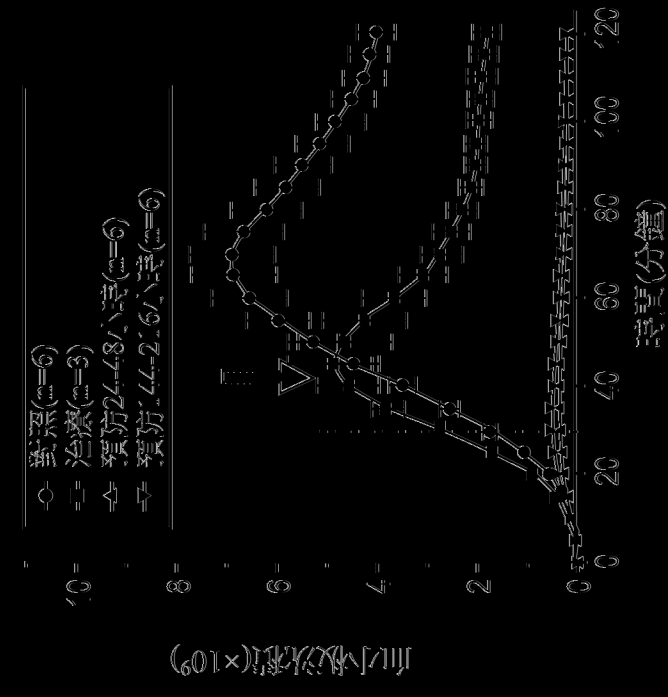
(圖2B)

尾仁油  
膠原蛋白  
紅織蛋白



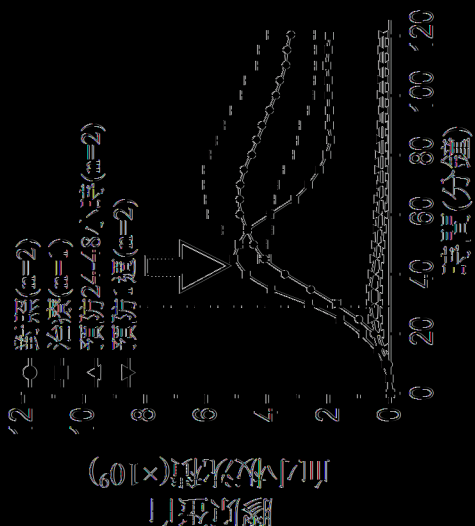
[圖33]

尾仁油  
膠原蛋白



[圖3A]

尾上腔  
氣球<sub>2</sub>



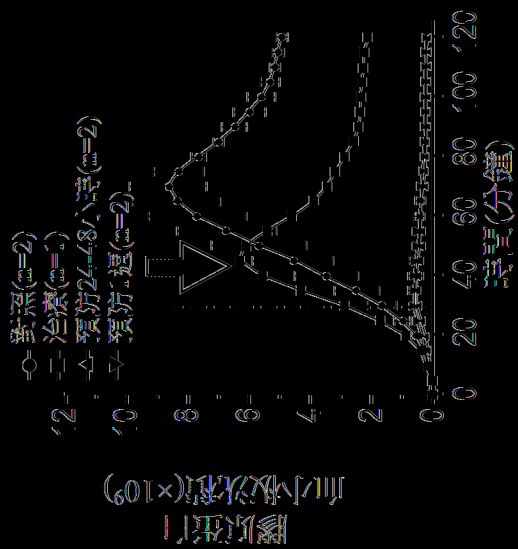
尾上腔  
氣球<sub>2</sub>



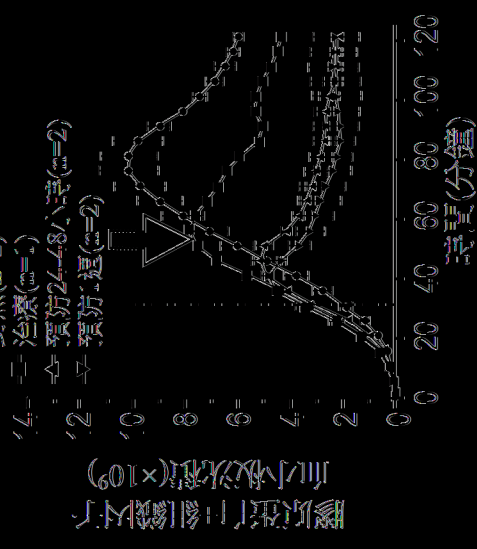
[圖4A]

[圖4D]

尾上腔  
氣球<sub>2</sub>



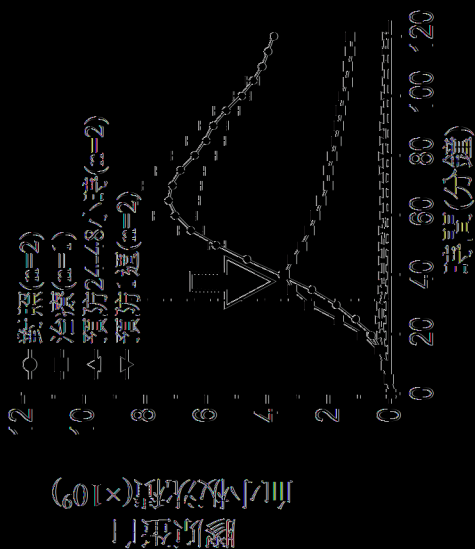
尾上腔  
氣球<sub>2</sub>



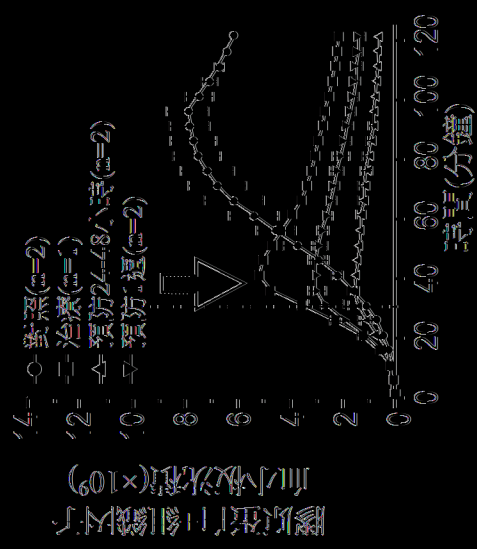
[圖4B]

[圖4C]

尾上腔  
氣球<sub>3</sub>



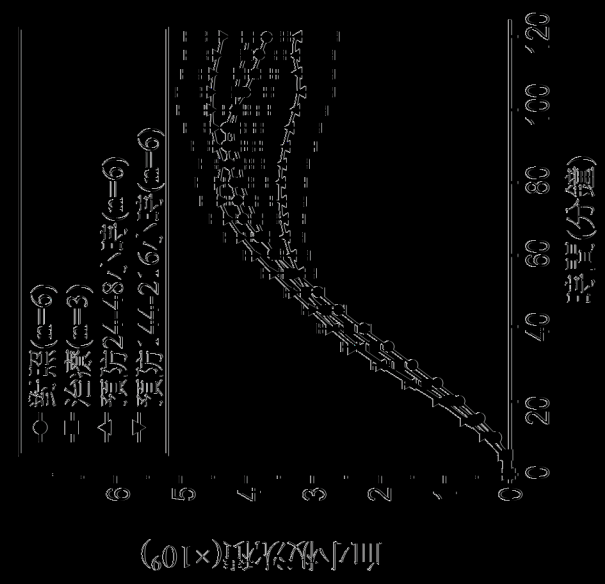
尾上腔  
氣球<sub>3</sub>



[圖4E]

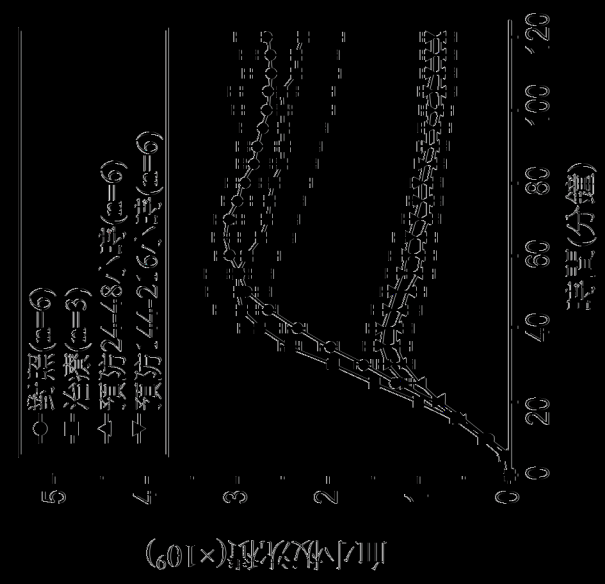
[圖4F]

移植物上陸  
膠原蛋白+  
紅織因子

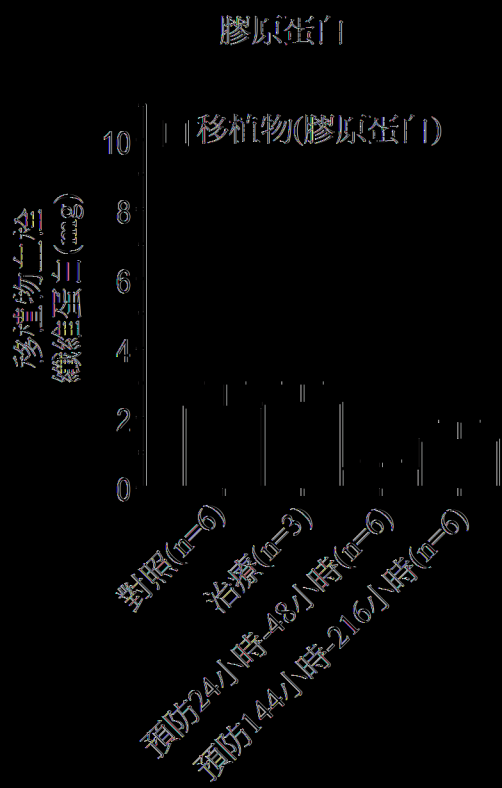


[圖5B]

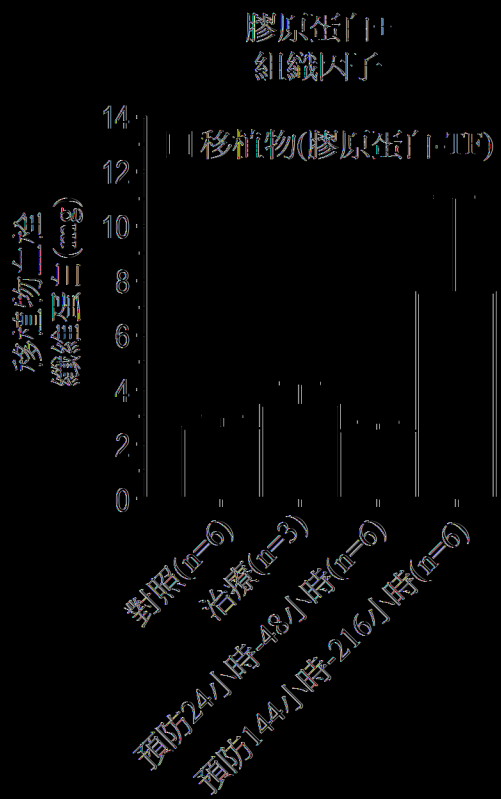
移植物上陸  
膠原蛋白



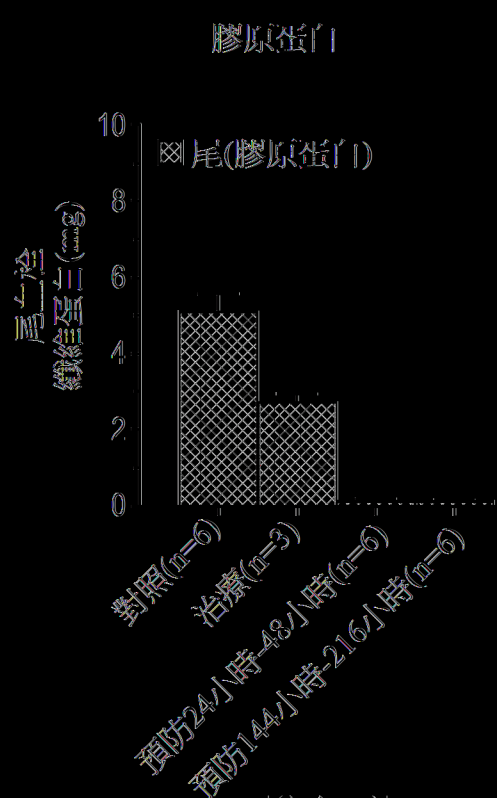
[圖5A]



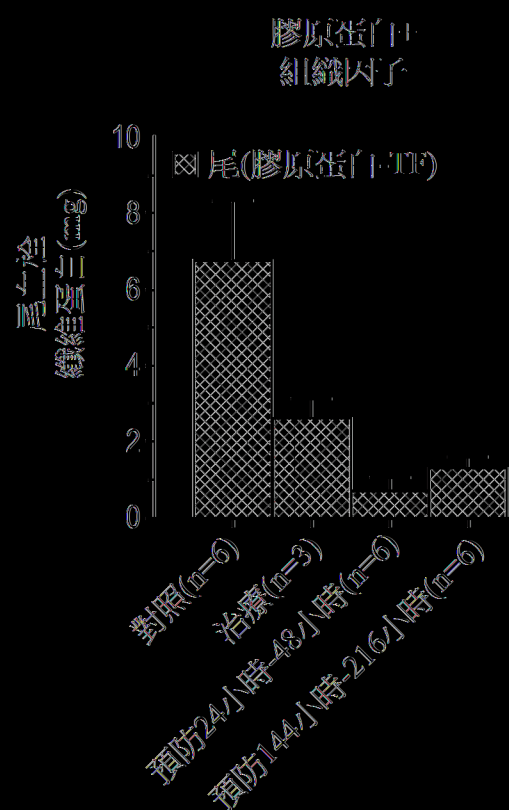
(圖6A)



(圖6B)



(圖6C)



(圖6D)

