(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2015-519052
(P2015-519052A)
(43)公表日　平成27年7月9日(2015.7.9)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C12N 15/09	(2006.01)	C12N	15/00	ZNAA	4B024
C12N 1/15	(2006.01)	C12N	1/15		4B065
C12N 1/19	(2006.01)	C12N	1/19		4C084
C12N 1/21	(2006.01)	C12N	1/21		4C085
C12N 5/10	(2006.01)	C12N	5/00	101	4H045

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 207 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2015-511741 (P2015-511741)
(86)(22)出願日　平成25年5月10日 (2013.5.10)
(85)翻訳文提出日　平成26年12月22日 (2014.12.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2013/040534
(87)国際公開番号　WO2013/170139
(87)国際公開日　平成25年11月14日 (2013.11.14)
(31)優先権主張番号　61/645,554
(32)優先日　平成24年5月10日 (2012.5.10)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　13/830,367
(32)優先日　平成25年3月14日 (2013.3.14)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/716,447
(32)優先日　平成24年10月19日 (2012.10.19)
(33)優先権主張国　米国(US)

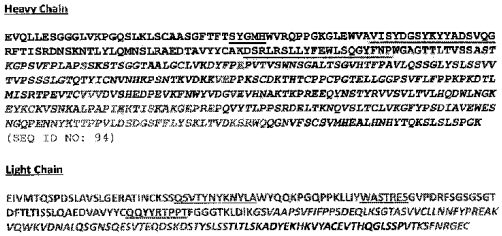
(71)出願人　514283401
ビステラ，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１３９，　ケンブリッジ，　ワン　ケンドール　スクエア，　ビルディング　３００，　３アールディー　フロア，　スイート　ビー３３０１
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規のＨＡ結合剤

(57)【要約】
本開示は、新規のペプチド剤、例えば、インフルエンザウイルスのヘマグルチニンタンパク質に結合する抗体およびそれらの抗原結合性断片、ならびにそれらを使用する方法に関する。本開示は、少なくとも部分的に、本明細書で開示される機能的特性および構造的特性を含むヒト抗ＨＡ抗体、例えば、インフルエンザウイルス上の保存的領域またはエピトープに結合する抗体およびそれらの使用の発見に基づく。したがって、本開示は、インフルエンザウイルスに由来するヘマグルチニン（ＨＡ）に結合する結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物を特色とする。

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列
【化１５６】
S-Y-**A**-M-H

（配列番号６８）（または、任意選択で、
【化１５７】
S および **A**

のいずれも変化させないという条件で、この配列と１つ、２つ、もしくは３つ以下のアミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列
【化１５８】
V-**V**-S-Y-D-**G**-**N**-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-**Q**-G

（配列番号６９）（または、任意選択で、
【化１５９】
V もしくは **N** および **Q** の両方

、もしくは
【化１６０】
V, **N**, および **Q**

の３つ全ては変化させないという条件で、この配列と１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下のアミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列
【化１６１】
D-S-**R**-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q- G-Y-F-**N-P**

（配列番号７０）（または、任意選択で、
【化１６２】
R

は変化させないという条件で、この配列と１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下のアミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列：
【化１６３】
Q-S-**I**-T-**F**-**D**-Y-K-N-Y-L-A

（配列番号１４５）（または、任意選択で、
【化１６４】
I または **D**

は変化させないという条件で、この配列と１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下のアミノ酸が異なる配列）

を含むＣＤＲ１と；
　配列
【化１６５】
W-**G**-S-**Y-L**-E-S

（配列番号７２）（または、任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させないという条件で、この配列と１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下のアミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
　配列
【化１６６】
Q-Q-**H**-Y-R-T-P-P-**S**

（配列番号７３）（または、任意選択で、
【化１６７】

S

は変化させないという条件で、この配列と１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下のアミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメントを、
　前記軽鎖または重鎖の一方または両方のＣＤＲが、そのＣＤＲに、前記強調された残基のうちの１つ、または前記強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＣＤＲ内の他の残基は変化させうるが、前記強調された残基または残基の組合せは変化させない）という条件で含む抗体分子。
【請求項２】
　前記軽鎖のＣＤＲおよび前記重鎖のＣＤＲの各々が、そのＣＤＲに、前記強調された残基のうちの１つ、または前記強調された残基の組合せのうちの１つを含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項３】
　（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
　　配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
　　配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
　　配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
　（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
　　配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｄ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１４５）を含むＣＤＲ１と；
　　配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
　　配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
を含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項４】
　前記抗体が、以下の特性：
　（ｉ）前記抗体とＡ型インフルエンザウイルスとの混合物を有する細胞培養物中の少なくとも５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；および
　（ｉｉ）（ｉ）で記載した方法により試験した場合に、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１から選択される基準の

抗ＨＡ抗体より少数のエスケープ変異体をもたらすこと
のうちの１または複数または全てを有する、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項５】
ａ）前記免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントが、
配列Ｑ－Ｖ－Ｑ－Ｌ－Ｌ－Ｅ－Ｔ－Ｇ－Ｇ－Ｇ－Ｌ－Ｖ－Ｋ－Ｐ－Ｇ－Ｑ－Ｓ－Ｌ－Ｋ－Ｌ－Ｓ－Ｃ－Ａ－Ａ－Ｓ－Ｇ－Ｆ－Ｔ－Ｆ－Ｔ（配列番号７４）を含むＦＲ１；
配列Ｗ－Ｖ－Ｒ－Ｑ－Ｐ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ｇ－Ｌ－Ｅ－Ｗ－Ｖ－Ａ（配列番号７５）を含むＦＲ２；
配列Ｒ－Ｆ－Ｔ－Ｉ－Ｓ－Ｒ－Ｄ－Ｎ－Ｓ－Ｋ－Ｎ－Ｔ－Ｌ－Ｙ－Ｌ－Ｑ－Ｍ－Ｎ－Ｓ－Ｌ－Ｒ－Ａ－Ｅ－Ｄ－Ｔ－Ａ－Ｖ－Ｙ－Ｙ－Ｃ－Ａ－Ｋ（配列番号７６）を含むＦＲ３；および
配列Ｗ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｌ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号７７）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てをさらに含み；
ｂ）前記免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントが、
配列Ｄ－Ｉ－Ｑ－Ｍ－Ｔ－Ｑ－Ｓ－Ｐ－Ｓ－Ｓ－Ｌ－Ｓ－Ａ－Ｓ－Ｖ－Ｇ－Ｄ－Ｒ－Ｖ－Ｔ－Ｉ－Ｔ－Ｃ－Ｒ－Ｓ－Ｓ（配列番号７８）を含むＦＲ１；
配列Ｗ－Ｙ－Ｑ－Ｑ－Ｋ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ａ－Ｐ－Ｋ－Ｌ－Ｌ－Ｉ－Ｙ（配列番号７９）を含むＦＲ２；
配列Ｇ－Ｖ－Ｐ－Ｓ－Ｒ－Ｆ－Ｓ－Ｇ－Ｓ－Ｇ－Ｓ－Ｇ－Ｔ－Ｄ－Ｆ－Ｔ－Ｌ－Ｔ－Ｉ－Ｓ－Ｓ－Ｌ－Ｑ－Ｐ－Ｅ－Ｄ－Ｆ－Ａ－Ｔ－Ｙ－Ｙ－Ｃ（配列番号８０）を含むＦＲ３；および
配列Ｆ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｋ－Ｖ－Ｅ－Ｉ－Ｋ（配列番号８１）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てを含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項６】
ａ）ＶＨ２５である配列番号２５を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
ｂ）ＶＬ５２である配列番号５２を含む、軽鎖可変領域セグメント
を含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項７】
以下の特性：
（ａ）前記抗体とＡ型インフルエンザウイルスとの混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；
（ｂ）（ａ）で記載した方法により試験した場合に、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１から選択される基準の抗ＨＡ抗体より少数のエスケープ変異体をもたらすこと；
（ｃ）群１の少なくとも１つのインフルエンザ亜型および群２の少なくとも１つのインフルエンザ亜型のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；
（ｄ）群１の少なくとも１つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つのインフルエンザ亜型による感染を予防すること；
（ｅ）標的とされたＨＡの融合活性を阻害すること；
（ｆ）Ｈ１ウイルス、Ｈ５ウイルス、もしくはＨ９ウイルスである群１のウイルスによる感染を処置もしくは予防し、Ｈ３ウイルスもしくはＨ７ウイルスである群２のウイルスによる感染を処置もしくは予防すること；
（ｇ）Ａ型インフルエンザＨ１Ｎ１株およびＨ３Ｎ２株による感染を処置もしくは予防すること；ならびに
（ｊ）ヘマグルチニンの三量体のインターフェースを含むかもしくはこれからなるエピトープに結合すること
のうちの１または複数または全てを有する、請求項１に記載の抗体分子。

【請求項８】
単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆａｂ断片、またはＦｄ断片である、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項９】
ＩｇＧ１抗体である、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項１０】
以下の特性ａ～ｆ：
ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、およびＤ２９１のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；
ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２を含むこと；
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含まないこと；
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；
ｅ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、およびＶ３２３のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または
ｆ）Ｈ３ＨＡ２の残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープを含む、請求項１に記載の抗体分子。
【請求項１１】
特性ｃおよびｄを含む、請求項１０に記載の抗体分子。
【請求項１２】
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１の残基であるＱ３２８およびＳ３２９の一方もしくは両方；ならびに
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全て
の一方または両方を含まないエピトープに結合する、請求項１０に記載の抗体分子。
【請求項１３】
特性ａまたはｂおよびｃまたはｄを含む、請求項１０に記載の抗体分子。
【請求項１４】
請求項１に記載の抗体と結合について競合する抗体分子であって、前記抗体のエピトープが、
ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９のうちの１つ、２つ、または全てを含まないこと；ならびに
ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、または全てを含まないこと
を条件とする抗体分子。
【請求項１５】
請求項１に記載の免疫グロブリン重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸分子。
【請求項１６】
請求項１に記載の免疫グロブリン軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸分子。
【請求項１７】
請求項１５に記載の核酸分子および請求項１６に記載の核酸分子の一方または両方を含む、組換えベクター。
【請求項１８】
請求項１７に記載のベクターを含む細胞。

【請求項１９】
請求項１に記載の抗体分子を作製する方法であって、請求項１６に記載の宿主細胞を用意するステップと、前記宿主細胞内で前記核酸を発現させ、これにより前記抗体分子を作製するステップとを含む方法。
【請求項２０】
ヒト対象におけるインフルエンザウイルスによる感染を予防または処置する方法であって、請求項１に記載の抗体分子を投与するステップを含む方法。
【請求項２１】
前記ヒト対象が、インフルエンザウイルスへの曝露の危険性が高い、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記ヒト対象が、免疫不全状態であるか、６５歳以上であるか、６カ月～１８歳であるか、または慢性医学的状態を有する、請求項２０に記載の方法。
【請求項２３】
第２の薬剤を投与するステップをさらに含む、請求項２０に記載の方法。
【請求項２４】
前記第２の薬剤が、ワクチンである、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記第２の薬剤が、抗ウイルス剤である、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記第２の薬剤が、ノイラミニダーゼ阻害剤またはヌクレオシド類似体である、請求項２３に記載の方法。
【請求項２７】
前記第２の薬剤が、ジドブジン、ガングシクロビル（ｇａｎｇｃｙｃｌｏｖｉｒ）、ビダラビン、イドキシウリジン、トリフルリジン、フォスカネット、アシクロビル、リバビリン、アマンタジン、レマンチジン、サクィナビル、インジナビル、リトナビル、アルファ－インターフェロンおよび他のインターフェロン、ザナミビル（Ｒｅｌｅｎｚａ（登録商標））、オセルタミビル（Ｔａｍｉｆｌｕ（登録商標））、ラニナミビル、ペラミビル、およびリマンタジンから選択される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２８】
前記第２の薬剤が、抗ＨＡ抗体である、請求項２３に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗体が、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、またはＣＲ６２６１から選択される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記抗体が、Ａｂ　０６９、Ａｂ　０３２、およびＡｂ　０３１から選択される、請求項２８に記載の方法。
【請求項３１】
前記インフルエンザが、Ａ型インフルエンザである、請求項２０に記載の方法。
【請求項３２】
前記Ａ型インフルエンザウイルスが、Ｈ１株、Ｈ５株、Ｈ９株、Ｈ３株、またはＨ７株である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
ヒト対象における１または複数のインフルエンザ株に対する免疫を誘導する方法であって、
前記ヒト対象に広域ワクチンを投与するステップ
を含む方法。
【請求項３４】
インフルエンザ株による感染またはその症状を予防するか、遅延させるか、または軽減するステップを含む、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】
前記広域ワクチンが、２つのインフルエンザ株に対する免疫応答を誘導する、請求項３３に記載の方法。
【請求項３６】
前記広域ワクチンが、２つの群１のインフルエンザ株に対する免疫応答を誘導する、請求項３３に記載の方法。
【請求項３７】
前記広域ワクチンが、群１株、および群１、群２、またはインフルエンザＢ株に由来する第２の株に対する免疫応答を誘導する、請求項３３に記載の方法。
【請求項３８】
前記広域ワクチンを、第２の薬剤と組み合わせて投与する、請求項３３に記載の方法。
【請求項３９】
前記第２の薬剤が、抗ウイルス剤である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記第２の薬剤が、ノイラミニダーゼ阻害剤またはヌクレオシド類似体である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４１】
前記第２の薬剤が、抗ＨＡ抗体である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４２】
生物学的試料中のインフルエンザウイルスを検出する方法であって、前記試料を、請求項１に記載の抗体分子と接触させるステップと、前記抗体分子の前記試料への結合を検出し、これにより、前記試料中の前記インフルエンザウイルスを検出するステップとを含む方法。
【請求項４３】
（ａ）患者に由来する試料を用意するステップと、
（ｂ）前記試料を、請求項１に記載の抗体分子と接触させるステップと、
（ｃ）請求項１に記載の前記抗体分子が、前記試料中のポリペプチドに結合するのかどうかを決定するステップであって、
前記抗体分子が前記試料中のポリペプチドに結合する場合、前記患者がインフルエンザに感染していることを決定するステップと
を含む方法。
【請求項４４】
前記患者が、Ａ型インフルエンザまたはＢ型インフルエンザに感染していることを決定し、前記患者に、請求項１に記載の抗体分子をさらに投与する、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
請求項１に記載の抗体分子と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項４６】
広域ワクチン。
【請求項４７】
単離広域免疫原。
【請求項４８】
請求項１に記載の抗体分子を内部に配置した容器；薬学的に許容される送達媒体もしくは緩衝液；および請求項１に記載の前記抗体分子を内部に任意選択で配置した送達デバイスのうちの１または複数を含むキット。
【請求項４９】
広域ワクチンを内部に配置した１もしくは複数の容器；アジュバントを内部に配置した容器；および広域ワクチンを内部に任意選択で配置した送達デバイスのうちの１または複数を含むキット。
【発明の詳細な説明】

【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本願は、２０１３年３月１４日に出願された米国特許出願第１３／８３０，３６７号の継続出願であり、また２０１２年５月１０日に出願された米国仮特許出願第６１／６４５，５５４号、および２０１２年１０月１９日に出願された米国仮特許出願第６１／７１６，４４７号の利益を主張する。先行出願の開示は、本願の開示の一部とみなされる（かつ、本明細書中に参考として援用される）。
【０００２】
発明の分野
本開示は、インフルエンザウイルスのヘマグルチニンタンパク質に結合し、複数の実施形態では、ウイルスを中和する、新規の結合剤、例えば、ペプチド剤、例えば、抗体分子、例えば、抗体、およびそれらの抗原結合性断片、ならびにそれらを使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
インフルエンザとは、Ｏｒｔｈｏｍｙｘｏｖｉｒｉｄａｅ科のＲＮＡウイルス（インフルエンザウイルス）により引き起こされる感染性疾患である。インフルエンザウイルスは、コアタンパク質に基づき、Ａ、Ｂ、およびＣの３種類に分類され、これらは、ウイルスエンベロープの糖タンパク質であるヘマグルチニン（ＨＡ）およびノイラミニダーゼ（ＮＡ）により決定される亜型にさらに分けられる。Ａ型インフルエンザウイルスが、ある範囲の哺乳動物および鳥類に感染するのに対し、Ｂ型およびＣ型の感染は、主にヒトに限定される。Ａ型およびＢ型だけが、何らかの重要なヒト疾患を引き起こす。
【０００４】
インフルエンザウイルスの大きな変異率および高頻度の遺伝子的再集合は、ＨＡ抗原およびＮＡ抗原の大きな可変性に寄与する。小さな変化（「抗原ドリフト」）を引き起こす微細な点変異は、比較的しばしば生じる。抗原ドリフトは、ウイルスが免疫認識を回避することを可能とし、大流行間期の数年間における反復的なインフルエンザの発生を結果としてもたらす。ＨＡ抗原の大きな変化（「抗原シフト」）は、異なるＡ型インフルエンザ亜型に由来する遺伝物質の再集合により引き起こされる。新たな汎発性株を結果としてもたらす抗原シフトは、稀な事象であり、例えば、共感染したブタにおける動物亜型とヒト亜型との間の再集合により生じる。
【０００５】
Ａ型インフルエンザは、季節性の流行において世界中に広がり、毎年２５０，０００～５００，０００人の間の死亡を結果としてもたらし、一部の大流行年では、最大で数百万人の死亡を結果としてもたらす。米国では、１９７９年～２００１年の間に、平均で４１，４００人が、毎年インフルエンザで亡くなった。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００６】
要旨
本開示は、少なくとも部分的に、本明細書で開示される機能的特性および構造的特性を含むヒト抗ＨＡ抗体、例えば、インフルエンザウイルス上の保存的領域またはエピトープに結合する抗体およびそれらの使用の発見に基づく。
【０００７】
したがって、本開示は、インフルエンザウイルスに由来するヘマグルチニン（ＨＡ）に結合する結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物を特色とする。ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、広域スペクトルであり、複数のＨＡ、例えば、Ａ型インフルエンザウイルスの群１株もしくは群２株の一方もしくは両

方および／またはＢ型インフルエンザウイルスの１もしくは複数の株に由来するＨＡに結合する。したがって、いくつかの実施形態では、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子は、群１インフルエンザウイルスおよび群２インフルエンザウイルスによる感染を処置または予防しうる。他の実施形態では、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子は、Ａ型インフルエンザウイルスおよびＢ型インフルエンザウイルスによる感染を処置または予防しうる。結合剤、例えば、抗体分子は、本明細書で開示される抗体の機能的属性を保有するように、本明細書で開示される抗体または可変領域との十分な構造的類似性を共有する。複数の実施形態では、構造的類似性は、三次元構造もしくは直鎖状のアミノ酸配列またはこれらの両方との関連における類似性でありうる。

【０００８】

一態様では、本開示は、抗ヘマグルチニン（抗ＨＡ）結合剤、例えば、特異的結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物であって、以下の特性：

（ａ）抗体分子とＡ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、または５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；

（ｂ）例えば、（ａ）で記載した方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、またはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすこと；

（ｃ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのインフルエンザ亜型による感染を予防すること；

（ｄ）標的とされたＨＡの融合活性を阻害すること；

（ｅ）ウイルスが、Ｈ１ウイルス、Ｈ５ウイルス、またはＨ９ウイルスである場合など、群１のウイルスによる感染を処置または予防すること；およびウイルスが、Ｈ３ウイルスまたはＨ７ウイルスである場合など、群２のウイルスによる感染を処置または予防すること；

（ｆ）Ａ型インフルエンザＨ１Ｎ１株およびＨ３Ｎ２株による感染を処置または予防すること；

（ｇ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、または１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトまたはマウスにおける、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染の予防または処置に有効であること；

（ｈ）Ａ型インフルエンザＨ５Ｎ１株による感染を処置または予防すること；

（ｉ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、または１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトまたはマウスにおける、Ｈ５Ｎ１感染の予防または処置に有効であること；

（ｊ）Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；

（ｋ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を処置または予防すること；

（ｌ）１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、または１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトまたはマウスにおける、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染の予防または処置に有効であること；

（ｍ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０

ウイルスの５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；

（ｎ）二次感染（例えば、二次細菌感染）または対象に対するその影響を予防または最小化すること；

（ｏ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、または１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、二次感染（例えば、二次細菌感染）または対象に対するその影響を予防または最小化するのに有効であること；

（ｐ）ヘマグルチニンの三量体のインターフェース（ｉｎｔｅｒｆａｃｅ）を含むかまたはこれからなるエピトープに結合すること；ならびに

（ｑ）例えば、構造解析、例えば、Ｘ線結晶構造解析またはＮＭＲ分光分析により決定される通り、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、またはＣＲ６２６１が結合するエピトープ以外のエピトープに結合すること；

（ｒ）ある実施形態では、例えば、変異解析または結晶構造解析により決定される通り、本明細書で開示される抗体のエピトープに結合すること、例えば、本明細書で開示される抗体と重複するかまたはこれと同じエピトープを有すること

のうちの１または複数または全てを含む抗ＨＡ結合剤を特色とする。

【０００９】

一実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、以下の特徴：抗ＨＡ抗体分子は、群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型による感染を予防すること；Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和に要請される抗ＨＡ抗体分子の濃度は、１０μｇ／ｍＬ未満であること；または抗ＨＡ抗体分子は、ヘマグルチニンの三量体のインターフェースを含むかもしくはこれからなるエピトープに結合することのうちの１または複数を有する。

【００１０】

一実施形態では、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、ウイルスが、Ｈ１ウイルス、Ｈ２ウイルス、Ｈ５ウイルス、Ｈ６ウイルス、Ｈ８ウイルス、Ｈ９ウイルス、Ｈ１２ウイルス、Ｈ１１ウイルス、Ｈ１３ウイルス、Ｈ１６ウイルス、またはＨ１７ウイルスである場合など、群１のウイルスによる感染を処置または予防し；ウイルスが、Ｈ３ウイルス、Ｈ４ウイルス、Ｈ７ウイルス、Ｈ１０ウイルス、またはＨ１５ウイルスである場合など、群２のウイルスによる感染を処置または予防する。

【００１１】

一実施形態では、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、または１１のインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つのインフルエンザ亜型による感染を予防する。

【００１２】

一実施形態では、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、Ｈ１Ｎ１、Ｈ２Ｎ２、Ｈ５Ｎ１、およびＨ９Ｎ２のうちの１または複数による感染を処置または予防し、また、Ｈ３Ｎ２およびＨ７Ｎ７のうちの１または複数による感染も処置または予防する。

【００１３】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、

群１のＨ１クラスター、例えば、Ｈ１ａクラスターまたはＨ１ｂクラスターに由来する少なくとも１つの株、および群２のＨ３クラスターまたはＨ７クラスターに由来する少なくとも１つの株

に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。

【００１４】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
群１のＨ１クラスター、例えば、Ｈ１ａクラスターまたはＨ１ｂクラスターに由来する少なくとも１つの株、および少なくとも１つのＢ型インフルエンザ株、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０
に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。

【００１５】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
群２のＨ３クラスターまたはＨ７クラスターに由来する少なくとも１つの株、および少なくとも１つのＢ型インフルエンザ株、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０
に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。

【００１６】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
群１のＨ１クラスター、例えば、Ｈ１ａクラスターまたはＨ１ｂクラスターに由来する少なくとも１つの株、群２のＨ３クラスターまたはＨ７クラスターに由来する少なくとも１つの株、および少なくとも１つのＢ型インフルエンザ株、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０
に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。

【００１７】

一実施形態では、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、Ｂ型インフルエンザウイルスのうちの１または複数、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を処置または予防する。

【００１８】

一実施形態では、抗ＨＡ抗体分子は、当技術分野で既に記載されている抗ＨＡ抗体分子ではない。例えば、抗ＨＡ抗体分子は、Ａｂ　６７－１１（米国仮出願第６１／６４５，４５３号）、ＦＩ６（本明細書で使用されるＦＩ６とは、米国出願公開第２０１０／００８０８１３号、米国出願公開第２０１１／０２７４７０２号、ＷＯ２０１３／０１１３４７、または２０１１年７月２８日にオンラインで公開された、Ｃｏｒｔｉら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３３巻：８５０～８５６頁、２０１１年；図１２Ａ～１２Ｃにおいて具体的に開示された任意のＦＩ６の配列を指す）、ＦＩ２８（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、Ｃ１７９（Ｏｋｕｎｏら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６７巻：２５５２～１５５８頁、１９９３年）、Ｆ１０（Ｓｕｉら、Ｎａｔ．　Ｓｔｒｕｃｔ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、１６巻：２６５頁、２００９年）、ＣＲ９１１４（２０１２年８月９日にオンラインで公開された、Ｄｒｅｙｆｕｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ．、２０１２年；３３７巻（６１００号）：１３４３～１３４８頁）、またはＣＲ６２６１（２００９年２月２６日にオンラインで公開されたＥｋｉｅｒｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３２４巻：２４６～２５１頁、２００９年）のうちの１つまたは複数または全て以外の抗ＨＡ抗体分子である。

【００１９】

一実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染を中和する。別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染を中和する。

【００２０】

一実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、Ｈ５Ｎ１感染を中和する。別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、Ｈ５Ｎ１感染を中和する。

【００２１】

一実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を中和する。別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を中和する。

【００２２】
別の実施形態では、Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和に要請される抗ＨＡ抗体分子の濃度は、９μｇ／ｍＬ以下、８μｇ／ｍＬ以下、７μｇ／ｍＬ以下、６μｇ／ｍＬ以下、または５μｇ／ｍＬ以下など、１０μｇ／ｍＬ以下である。
【００２３】
別の実施形態では、Ａ型インフルエンザウイルスの６０％の中和、Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和、またはＡ型インフルエンザウイルスの４０％の中和に要請される結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子の濃度は、９μｇ／ｍＬ以下、８μｇ／ｍＬ以下、７μｇ／ｍＬ以下、６μｇ／ｍＬ以下、または５μｇ／ｍＬ以下など、１０μｇ／ｍＬ以下である。
【００２４】
さらに別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、または１．０ｍｇ／ｋｇ以下で投与された場合などに、例えば、ヒトまたはマウスにおける、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染の予防または処置に有効である。
【００２５】
なおも別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、または１．０ｍｇ／ｋｇ以下で投与された場合などに、例えば、ヒトまたはマウスにおける、Ｈ５Ｎ１感染の予防または処置に有効である。
【００２６】
別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、Ｈ１、Ｈ５、またはＨ９である群１のウイルスの処置または予防に有効であり、別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、Ｈ３またはＨ７である群２のウイルスの処置または予防に有効である。
【００２７】
別の実施形態では、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の５０％の中和に要請される抗ＨＡ抗体分子の濃度は、９μｇ／ｍＬ以下、８μｇ／ｍＬ以下、７μｇ／ｍＬ以下、６μｇ／ｍＬ以下、または５μｇ／ｍＬ以下など、１０μｇ／ｍＬ以下である。
【００２８】
別の実施形態では、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の６０％の中和、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の５０％の中和、またはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の４０％の中和に要請される結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子の濃度は、９μｇ／ｍＬ以下、８μｇ／ｍＬ以下、７μｇ／ｍＬ以下、６μｇ／ｍＬ以下、または５μｇ／ｍＬ以下など、１０μｇ／ｍＬ以下である。
【００２９】
別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子は、全長四量体抗体、単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆａｂ断片、またはＦｄ断片である。別の実施形態では、抗体分子の重鎖は、γ１重鎖であり、さらに別の実施形態では、抗体分子の軽鎖は、κ軽鎖またはλ軽鎖である。さらに別の実施形態では、本開示で特色とされる抗ＨＡ抗体分子は、ＩｇＧ１抗体である。
【００３０】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：
ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、およびＤ２９１のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；
ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２を含むこと；

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含まないこと；
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；
ｅ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、およびＶ３２３のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または
ｆ）Ｈ３ＨＡ２の残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【００３１】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｂを有する。

【００３２】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびｄを有する。

【００３３】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｃまたはｄを有する。

【００３４】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂ；およびｃまたはｄを有する。

【００３５】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびａまたはｂを有する。

【００３６】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄ；およびａまたはｂを有する。

【００３７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、およびｄを有する。

【００３８】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆを有する。

【００３９】
ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、もしくはＤ２９１；
ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２；
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、もしくはＶ３２３；または
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、もしくはＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。

【００４０】
ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、もしくはＲ３２９；または
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、もしくはＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。

【００４１】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２を含むこと；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９の一方もしくは両方を含まないこ

と；
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；
ｅｅ）Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合するＨ１ＨＡ１残基であるＴ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または
ｆｆ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【００４２】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｂｂを有する。

【００４３】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびｄｄを有する。

【００４４】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｃｃまたはｄｄを有する。

【００４５】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂｂ；およびｃｃまたはｄｄを有する。

【００４６】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびａａまたはｂｂを有する。

【００４７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄｄ；およびａａまたはｂｂを有する。

【００４８】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、およびｄｄを有する。

【００４９】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、ｄｄ、ｅｅ、およびｆｆを有する。

【００５０】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＴ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。

【００５１】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。

【００５２】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性：
ａおよびａａ；
ｂおよびｂｂ；
ｃおよびｃｃ；
ｄおよびｄｄ

のうちの１つ、２つ、３つ、または全てを有する。
【００５３】
ある実施形態では、分子は、特性ｃ、ｃｃ、ｄ、およびｄｄを有する。
【００５４】
ある実施形態では、結合剤、例えば、特異的結合剤、例えば、抗体分子は、
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、もしくは図１７による重鎖可変領域との、少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、８７、９０、９５、９８、もしくは９９パーセント、もしくはこれを超える相同性を含む重鎖可変領域；および
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、もしくは図１７による軽鎖可変領域との、少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、８７、９０、９５、９８、もしくは９９パーセント、もしくはこれを超える相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含む。
【００５５】
ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域２５（配列番号２５）、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した重鎖可変領域を含む。
【００５６】
ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域５２（配列番号５２）、軽鎖可変領域１５５（配列番号１５５）、もしくは軽鎖可変領域４５（配列番号４５）、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した軽鎖可変領域を含む。
【００５７】
ある実施形態では、抗体分子は、
重鎖可変領域２５（配列番号２５）、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した重鎖可変領域；および
軽鎖可変領域５２（配列番号５２）、軽鎖可変領域１５５（配列番号１５５）、もしくは軽鎖可変領域４５（配列番号４５）、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した軽鎖可変領域
を含む。
【００５８】
ある実施形態では、抗体分子は、重鎖可変領域２５（配列番号２５）、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した重鎖可変領域に由来する、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３のうちの１つ、２つ、または全てを含む重鎖可変領域を含む。
【００５９】
ある実施形態では、抗体分子は、軽鎖可変領域５２（配列番号５２）、軽鎖可変領域１５５（配列番号１５５）、もしくは軽鎖可変領域４５（配列番号４５）、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した配列に由来する、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３のうちの１つ、２つ、または全てを含む軽鎖可変領域を含む。
【００６０】
ある実施形態では、抗体分子は、
重鎖可変領域２５（配列番号２５）、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した重鎖可変領域に由来する、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３のうちの１つ、２つ、または全てを含む重鎖可変領域；および
軽鎖可変領域５２（配列番号５２）、軽鎖可変領域１５５（配列番号１５５）、もしくは軽鎖可変領域４５（配列番号４５）、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した軽鎖可変領域に由来する、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３のうちの１つ、２つ、または全てを含む軽鎖可変領域
を含む。
【００６１】
ある実施形態では、抗体分子は、図２もしくは図１３による重鎖可変領域、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した重鎖可変領域を含む。
【００６２】

ある実施形態では、抗体分子は、図３もしくは図１４による軽鎖可変領域、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した軽鎖可変領域を含む。

【００６３】

ある実施形態では、抗体分子は、図２もしくは図１３による重鎖可変領域、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した配列に由来する、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３のうちの１つ、２つ、または全てを含む。

【００６４】

ある実施形態では、抗体分子は、図３もしくは図１４による軽鎖可変領域、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した配列に由来する、ＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３のうちの１つ、２つ、または全てを含む。

【００６５】

ある実施形態では、抗体分子は、表３に開示された抗体、または本明細書で記載される、構造的もしくは機能的に関連した配列に由来する、ＨＣ　ＣＤＲ１、ＨＣ　ＣＤＲ２、およびＨＣ　ＣＤＲ３のうちの１つ、２つ、または全て、ならびにＬＣ　ＣＤＲ１、ＬＣ　ＣＤＲ２、およびＬＣ　ＣＤＲ３のうちの１つ、２つ、または全てを含む。

【００６６】

別の実施形態では、抗体分子は、軽鎖ＬＣ４５（配列番号４５）を含む。さらに別の実施形態では、抗体は、軽鎖ＬＣ４５および重鎖ＨＣ２５（配列番号２５）または重鎖ＨＣ２４（配列番号２４）を含む。一実施形態では、抗体分子は、軽鎖Ａｂ０３２（配列番号４５）および重鎖２５（配列番号２５）を含む。さらに別の実施形態では、抗体分子は、軽鎖ＬＣ５２（配列番号５２）および重鎖ＨＣ２５（配列番号２５）を含む。

【００６７】

ある実施形態では、抗体分子は、

ａ）本明細書で開示される重鎖に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または本明細書で開示される重鎖と、１、２、３、４、５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なるＦＲ配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子；および

ｂ）本明細書で開示される軽鎖に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または本明細書で開示される軽鎖と、１、２、３、４、５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なるＦＲ配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子

の一方または両方を含む。

【００６８】

一態様では、本開示で特色とされる抗ＨＡ抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物は、

（ａ）本明細書で提示される重鎖コンセンサス配列、例えば、図２または図１３に提示される重鎖コンセンサス配列、例えば、図２、配列番号１６１に提示される重鎖コンセンサス配列と、少なくとも６０、７０、８０、８５、８７、９０、９５、９７、９８、または９９、例えば、９０％相同な配列を含む、重鎖免疫グロブリン可変ドメイン；および

（ｂ）本明細書で提示される軽鎖コンセンサス配列、例えば、図３または図１４に提示される軽鎖コンセンサス配列、例えば、図３、配列番号６２に提示される軽鎖コンセンサス配列と、少なくとも６０、７０、８０、８５、８７、９０、９５、９７、９８、または９９、例えば、９５％相同な配列を含む、軽鎖免疫グロブリン可変ドメインを含む。

【００６９】

例えば、一実施形態では、本開示で特色とされる抗ＨＡ抗体分子は、

（ａ）配列番号１６１の配列、もしくは配列番号１６１と少なくとも８７％同一な配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン；および

（ｂ）配列番号６２の配列、もしくは配列番号６２と少なくとも９５％同一な配列を含

む、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン
の一方または両方を含む。
【００７０】
別の実施形態では、抗体分子は、
（ａ）配列番号１６１の配列、または配列番号１６１と少なくとも８７％同一な配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン；および
（ｂ）配列番号６２の配列、または配列番号６２と少なくとも９５％同一な配列を含む、免疫グロブリン軽鎖可変ドメインを含み、前記抗体分子は、
（ｉ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、または５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさず；
（ｉｉ）（ｉ）において記載される方法により試験した場合などに、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、またはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらす。
【００７１】
ある実施形態では、本開示は、
（ａ）配列番号１６１の配列、もしくは配列番号１６１と、１、２、３、４、５、６、８、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６アミノ酸以下、例えば、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、２つ、３つ、４つ、または５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域；および
（ｂ）配列番号６２の配列、または配列番号６２と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列を含む、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン
の一方または両方を含む抗体分子を特色とする。
【００７２】
一実施形態では、免疫グロブリン重鎖可変領域内の１、２、３、４、５、６、８、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６アミノ酸の差違、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、８つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、または１６の保存的アミノ酸の差違は、免疫グロブリン重鎖可変ドメインのＦＲ領域内の差違である。別の実施形態では、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン内の１、２、３、４、または５アミノ酸の差違、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、または５つの保存的アミノ酸の差違は、免疫グロブリン軽鎖可変ドメインのＦＲ領域内の差違である。一実施形態では、免疫グロブリン重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖可変領域におけるアミノ酸の差違は、保存的アミノ酸変化である。
【００７３】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、例えば、変異解析または結晶構造解析により決定される通り、本明細書で開示される抗体のエピトープに結合する、例えば、本明細書で開示される抗体と重複するかまたはこれと同じエピトープを有する。
【００７４】
ある実施形態では、抗体分子は、
ａ）本明細書で開示される重鎖コンセンサス配列に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または本明細書で開示される重鎖コンセンサス配列と、１、２、３、４、５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子；および

ｂ）本明細書で開示される軽鎖コンセンサス配列に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または本明細書で開示される軽鎖コンセンサス配列と、１、２、３、４、５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子
の一方または両方を含む。

【００７５】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、ＨＡ抗原に特異的に結合する。

【００７６】

別の態様では、本開示は、Ａｂ　０４４の構造的特性または機能的特性を含む結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物を特色とする。

【００７７】

ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子、例えば、本明細書で記載される抗体分子と、基質、例えば、ＨＡへの結合について競合する。基準抗体分子は、

ａ）抗体分子であって、

ｉ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、

配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；

配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；

配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント；および

ｉｉ）軽鎖可変領域セグメントであり、

配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｄ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１４５）を含むＣＤＲ１と；

配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；

配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント
を含む抗体分子；

ｂ）（ｉ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）配列番号５２を含む軽鎖可変領域セグメントの一方もしくは両方を含む抗体分子；または

ｃ）Ａｂ　０４４

でありうる。

【００７８】

ＨＡは、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来しうる。抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、

ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；

ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；および

ｃ）フローサイトメトリー

のうちの１または複数により査定することができる。
【００７９】
抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。
【００８０】
ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合しない。
【００８１】
ある実施形態では、抗体分子は、ＨＡ上の、基準抗体分子、例えば、本明細書で開示される抗体分子が結合するのと同じエピトープ、またはその一部に結合する。基準抗体分子は、
ａ）抗体分子であって、
ｉ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント；および
ｉｉ）軽鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｄ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１４５）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント
を含む抗体分子；
ｂ）（ｉ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）配列番号５２を含む軽鎖可変領域セグメントの一方もしくは両方を含む抗体分子；または
ｃ）Ａｂ　０４４
でありうる。
【００８２】
ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５でありうる。同じエピトープ、またはその一部への結合は、
ａ）変異解析（例えば、残基が変異していると、ＨＡへの結合、またはＨＡに対する結合アフィニティーが低下または消失する）；
ｂ）解析、例えば、各々の接触点を決定するための、例えば、抗体分子とＨＡとの結晶構造の比較、および基準抗体とＨＡとの結晶構造の比較；
ｃ）ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合についての２つの抗体の競合；ならびに
ｄ）（ｃ）ならびに（ａ）および（ｂ）の一方または両方
のうちの１あるいは複数により示すことができる。
【００８３】
抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他

方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。

【００８４】

結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、

ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；

ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；または

ｃ）フローサイトメトリー

のうちの１または複数により査定することができる。

【００８５】

抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。

【００８６】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、

配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；

および配列番号５２との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域

の一方または両方を含む。

【００８７】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、

配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；

および配列番号５２との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域

の一方または両方を含み、

ここで、各ＨＣ　ＣＤＲは、配列番号２５の対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸だけ異なり、各ＬＣ　ＣＤＲは、配列番号５２の対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる。

【００８８】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、

配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；

および配列番号５２との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域

の一方または両方を含み、

ここで、抗体分子は、

（ｉ）ＨＣ　ＣＤＲ１内の第１の位置におけるＳ；および第３の位置におけるＡを含むＨＣ　ＣＤＲ１；

（ｉｉ）ＨＣ　ＣＤＲ２内の第２の位置におけるＶ；もしくは第７の位置におけるＮおよび第１６の位置におけるＱの一方もしくは両方、例えば、これらのうちの１つを含むＨＣ　ＣＤＲ２；

（ｉｉｉ）第３の位置におけるＲ（および、任意選択で、第３の位置におけるＬ）を含むＨＣ　ＣＤＲ３；

（ｉｖ）ＬＣ　ＣＤＲ１内の第３の位置におけるＩ；もしくは第６の位置におけるＤ

の一方もしくは両方、例えば、これらのうちの１つを含むＬＣ　ＣＤＲ１；
（ｖ）ＬＣ　ＣＤＲ２内の第２の位置におけるＧ；第４の位置におけるＹ；もしくは第５の位置におけるＬのうちの１つ、２つ、もしくは３つ、例えば、これらのうちの１つを含むＬＣ　ＣＤＲ２；
（ｖｉ）ＬＣ　ＣＤＲ３内の第９の位置におけるＳを含むＬＣ　ＣＤＲ３
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを含む。
【００８９】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）；および
（ｂ）配列番号５２を含む軽鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）
を含む。
【００９０】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列：
Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｄ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１４５）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。
【００９１】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
ａ）ＡＢ　０４４のＬＣ　ＣＤＲ１～３と、１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０アミノ酸以下、例えば、１、２、３、もしくは４アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、もしくは４つ以下の保存的アミノ酸だけ合計で異なるＬＣ　ＣＤＲ１～３；および
ｂ）ＡＢ　０４４のＨＣ　ＣＤＲ１～３と、１、２、３、４、５、６、７、８、９、も

しくは１０アミノ酸以下、例えば、１、２、３、もしくは４アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、もしくは４つ以下の保存的アミノ酸だけ合計で異なるＨＣ　ＣＤＲ１～３の一方または両方を含む。

【００９２】

一実施形態では、抗体分子は、

（ａ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｂ）配列番号５２を含む軽鎖可変領域セグメント

の一方または両方を含む。

【００９３】

ある実施形態では、結合剤は、

（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、

配列

【化１】

S-Y-**A**-M-H

（配列番号６８）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくは２つは変化させない、例えば、

【化２】

Sおよび**A**

の両方は変化させないという条件で、これと、１、２、もしくは３アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；

配列

【化３】

V-**V**-S-Y-D-G-**N**-Y-K-Y-Y-A-D-S- V-**Q**-G

（配列番号６９）（または、任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させない、例えば、

【化４】

V もしくは **N** および **Q** の両方

、もしくは

【化５】

V, **N**, および **Q**

の３つ全ては変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；

配列

【化６】

D-S-**R**-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q- G-Y-F-N-P

（配列番号７０）（または任意選択で、

【化７】

R

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と

を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列：
【化８】

Q-S-I-T-F-D-Y-K-N-Y-L-A

（配列番号１４５）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくは２つは変化させない、例えば、
【化９】
I もしくは D

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列
【化１０】
W-G-S-Y-L-E-S

（配列番号７２）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させない、例えば、
【化１１】

G, Y, および L

のうちの１つ、２つ、もしくは全ては変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列
【化１２】

Q-Q-H-Y-R-T-P-P-S

（配列番号７３）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくはこれらの両方は変化させない、例えば、
【化１３】
S

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む抗体分子である。
【００９４】
ある実施形態では、軽鎖または重鎖のＣＤＲは、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＣＤＲ内の他の残基は変化させうるが、強調された残基または残基の組合せは変化させない）。例えば、ある実施形態では、重鎖ＣＤＲ２の
【化１４】
V または N および Q の両方

は変化させない。
【００９５】

ある実施形態では、軽鎖のＣＤＲおよび重鎖のＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【００９６】

ある実施形態では、抗体分子内の２つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。複数の実施形態では、両方が軽鎖内にある。複数の実施形態では、両方が重鎖内にある。

【００９７】

ある実施形態では、重鎖内の３つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【００９８】

ある実施形態では、軽鎖内の３つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【００９９】

ある実施形態では、重鎖および軽鎖内の６つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０１００】

一実施形態では、結合剤は、以下の特性：

（ａ）ＨＣ　ＣＤＲ１内の

【化１５】

S および **A**

の両方は変化させないこと；

（ｂ）ＨＣ　ＣＤＲ２内の

【化１６】

V もしくは **N** および **Q** の両方

、もしくは

【化１７】

V, **N**, および **Q**

の３つ全ては変化させないこと；

（ｃ）ＨＣ　ＣＤＲ３内の

【化１８】

R

は変化させないこと；

（ｄ）ＬＣ　ＣＤＲ１内の

【化１９】

I および **D**

の一方もしくは両方は変化させないこと；

（ｅ）ＬＣ　ＣＤＲ２内の

【化２０】

G, **Y**, および **L**

のうちの１つ、２つ、もしくは３つは変化させないこと；または

（ｆ）ＬＣ　ＣＤＲ３内の

【化２１】

S

は変化させないこと
のうちの１または複数または全てを含む抗体分子である。
【０１０１】
ある実施形態では、抗体分子は、（ａ）～（ｆ）から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つ全ての特性を含む。
【０１０２】
ある実施形態では、抗体分子は、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）から選択される１または複数の特性を有する重鎖、ならびに（ｄ）、（ｅ）、および（ｆ）から選択される１または複数の特性を有する軽鎖を含む。
【０１０３】
一実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｄ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１４５）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。
【０１０４】
いくつかの実施形態では、抗体分子は、以下の特性：（ｉ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；および（ｉｉ）（ｉ）において記載される方法により試験した場合などに、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１など、基準の抗ＨＡ抗体分子より少数のエスケープ変異体をもたらすことのうちの１または複数または全てを含む。
【０１０５】
ある実施形態では、抗体分子は、
ａ）配列番号２５に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または配列番号２５と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子；および
ｂ）配列番号５２に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または配列番号５２と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子

の一方または両方を含む。

【０１０６】

一実施形態では、抗体分子は、

（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、

配列

【化２２】

Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-***T***

（配列番号７４）（または任意選択で、

【化２３】

T

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ１；

配列

【化２４】

W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-***W***-V-A

（配列番号７５）（または任意選択で、

【化２５】

W

は変化させないか、もしくは、変化させる場合は、Ｒ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ２；

配列

【化２６】

R-F-T-***I***-S-***R***-D-N-S-K-N-T-***L***-Y-L-Q-M-N- S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K

（配列番号７６）（あるいは任意選択で、

【化２７】

I, ***R***, もしくは ***L***

のうちの１つ、２つ、もしくは３つは変化させないか、または

【化２８】

I

を変化させる場合は、Ｇ以外に変化させるか、

【化２９】

R

を変化させる場合は、Ｐ以外に変化させるか、もしくは

【化３０】

L

を変化させる場合は、Ａ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ３；および

配列Ｗ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｌ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号７７）（またはこれと、

１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）、もしくはＷ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｖ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号１７１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てをさらに含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；ならびに
（ｂ）免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントであって、
配列
【化３１】

D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R- V-T-I-T-C-***R***-S-S

（配列番号７８）（または任意選択で、
【化３２】

R

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ１；
配列Ｗ－Ｙ－Ｑ－Ｑ－Ｋ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ａ－Ｐ－Ｋ－Ｌ－Ｌ－Ｉ－Ｙ（配列番号７９）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ２；
配列
【化３３】

G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I- S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-***C***

（配列番号８０）（または任意選択で、
【化３４】

C

は変化させないか、もしくは、変化させる場合は、Ｐ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ３；および
配列Ｆ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｋ－Ｖ－Ｅ－Ｉ－Ｋ（配列番号８１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てを含む免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメント
を含む。
【０１０７】
ある実施形態では、軽鎖または重鎖のＦＲは、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＦＲ内の他の残基は変化させうるが、強調された残基または残基の組合せは変化させない）。例えば、ある実施形態では、重鎖ＦＲ３の
【化３５】

I, ***R*** または ***L***

のうちの１つ、２つもしくは３つは変化させない。
【０１０８】
ある実施形態では、軽鎖のＦＲおよび重鎖のＦＲの各々は、そのＦＲに、強調された残

基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。
【０１０９】
ある実施形態では、抗体分子内の２つのＦＲの各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。複数の実施形態では、両方が軽鎖内にある。複数の実施形態では、両方が重鎖内にある。
【０１１０】
ある実施形態では、重鎖内のＦＲ２およびＦＲ３の各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。
【０１１１】
ある実施形態では、重鎖内および軽鎖内のＦＲ１およびＦＲ２の各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つを含む。
【０１１２】
ある実施形態では、重鎖ＦＲ１～４内の強調された残基の全てを変化させない。
【０１１３】
ある実施形態では、軽鎖ＦＲ１～４内の強調された残基の全てを変化させない。
【０１１４】
ある実施形態では、重鎖ＦＲ１～４内および軽鎖ＦＲ１～４内両方の強調された残基の全てを変化させない。
【０１１５】
ある実施形態では、重鎖可変領域セグメントのＦＲ１の配列は、
【化３６】

Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-*T*

（配列番号７４）である。
【０１１６】
ある実施形態では、重鎖可変領域セグメントのＦＲ１の配列は、
【化３７】

E-V-Q-L-L-E-S-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-*T*

（配列番号１７３）である。
【０１１７】
別の実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、以下の特性：（ａ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；（ｂ）例えば、（ａ）で記載した方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、もしくはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすこと；（ｃ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｄ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型による感染を処置もしくは予防すること；（ｅ）標的とされたＨＡの融合活性を阻害すること；（ｆ）Ｈ１ウイルス、Ｈ５ウイルス、もしくはＨ９ウイルスである群１のウイルスによる

感染を処置もしくは予防し、Ｈ３ウイルスもしくはＨ７ウイルスである群２のウイルスによる感染を処置もしくは予防すること；（ｇ）Ａ型インフルエンザＨ１Ｎ１株およびＨ３Ｎ２株による感染を処置もしくは予防すること；（ｈ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｉ）Ａ型インフルエンザＨ５Ｎ１株による感染を処置もしくは予防すること；（ｊ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ５Ｎ１感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｋ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｌ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を処置もしくは予防すること；（ｍ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｎ）Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｏ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｐ）二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化すること；（ｑ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化するのに有効であること；（ｒ）ヘマグルチニンの三量体のインターフェースを含むかもしくはこれからなるエピトープに結合すること；ならびに（ｓ）例えば、本明細書で開示される方法により、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイにおける競合により調べた場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１が結合するエピトープ以外のエピトープに結合することのうちの１または複数または全てを含む。

【０１１８】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、ＨＡ抗原に特異的に結合する。

【０１１９】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：

ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、およびＤ２９１のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；

ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２を含むこと；

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含まないこと；

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；

ｅ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、およびＶ３２３のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または

ｆ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと

のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【０１２０】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｂを有する。
【０１２１】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびｄを有する。
【０１２２】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｃまたはｄを有する。
【０１２３】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂ；およびｃまたはｄを有する。
【０１２４】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびａまたはｂを有する。
【０１２５】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄ；およびａまたはｂを有する。
【０１２６】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、およびｄを有する。
【０１２７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆを有する。
【０１２８】
ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、もしくはＤ２９１；
ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２；
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、もしくはＶ３２３；または
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、もしくはＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。
【０１２９】
ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、もしくはＲ３２９；または
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、もしくはＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。
【０１３０】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２を含むこと；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９の一方もしくは両方を含まないこと；
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；
ｅｅ）Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合するＨ１ＨＡ１残基である、Ｔ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または
ｆｆ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。
【０１３１】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｂｂを有する。

【０１３２】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびｄｄを有する。
【０１３３】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｃｃまたはｄｄを有する。
【０１３４】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂｂ；およびｃｃまたはｄｄを有する。
【０１３５】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびａａまたはｂｂを有する。
【０１３６】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄｄ；およびａａまたはｂｂを有する。
【０１３７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、およびｄｄを有する。
【０１３８】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、ｄｄ、ｅｅ、およびｆｆを有する。
【０１３９】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＴ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。
【０１４０】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。
【０１４１】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性：
ａおよびａａ；
ｂおよびｂｂ；
ｃおよびｃｃ；
ｄおよびｄｄ
のうちの１つ、２つ、３つ、または全てを有する。
【０１４２】
ある実施形態では、分子は、特性ｃ、ｃｃ、ｄ、およびｄｄを有する。
【０１４３】
別の態様では、本開示は、Ａｂ　０６９の構造的特性または機能的特性を含む、結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物を特色とする。
【０１４４】
ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子、例えば、本明細書で記載される抗体分子と、基質、例えば、ＨＡへの結合について競合する。基準抗体分子は、
ａ）抗体分子であって、
ｉ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；

配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント；および
ｉｉ）免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｅ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１７２）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント
を含む抗体分子；
ｂ）（ｉ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）配列番号１５５を含む軽鎖可変領域セグメントの一方もしくは両方を含む抗体分子；または
ｃ）Ａｂ　０６９
でありうる。

【０１４５】

ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５でありうる。抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、
ａ）Ｂｉａｃｏｒｅ解析；
ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；
ｃ）フローサイトメトリー
のうちの１または複数により査定することができる。

【０１４６】

抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合しない。

【０１４７】

ある実施形態では、抗体分子は、ＨＡ上の、基準抗体分子、例えば、本明細書で開示される抗体分子が結合するのと同じエピトープ、またはその一部に結合する。基準抗体分子は、
ａ）抗体分子であって、
ｉ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と

を含むセグメント；および
ｉｉ）軽鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｅ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１７２）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント
を含む抗体分子；
ｂ）（ｉ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）配列番号１５５を含む軽鎖可変領域セグメントの一方もしくは両方を含む抗体分子；または
ｃ）Ａｂ　０６９
でありうる。

【０１４８】

ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５でありうる。同じエピトープ、またはその一部への結合は、
ａ）変異解析、例えば、残基が変異している場合の、例えば、変異体のＨＡに対する結合もしくはその欠如；
ｂ）解析、例えば、各々の接触点を決定するための、例えば、抗体分子とＨＡとの結晶構造の比較、および基準抗体とＨＡとの結晶構造の比較；
ｃ）ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合についての２つの抗体の競合；あるいは
ｄ）（ｃ）ならびに（ａ）および（ｂ）の一方または両方
のうちの１あるいは複数により示すことができる。

【０１４９】

抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、
ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；
ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；
ｃ）フローサイトメトリー
のうちの１または複数により査定することができる。抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。

【０１５０】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；
および配列番号１５５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域

の一方または両方を含む。
【０１５１】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；
および配列番号１５５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含み、
ここで、各ＨＣ　ＣＤＲは、配列番号２５の対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸だけ異なり、各ＬＣ　ＣＤＲは、配列番号１５５の対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる。
【０１５２】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；
および配列番号１５５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含み、
ここで、抗体分子は、
（ｉ）ＨＣ　ＣＤＲ１内の第１の位置におけるＳ；および第３の位置におけるＡを含むＨＣ　ＣＤＲ１；
（ｉｉ）ＨＣ　ＣＤＲ２内の第２の位置におけるＶ；もしくは第７の位置におけるＮおよび第１６の位置におけるＱの一方もしくは両方、例えば、これらのうちの１つを含むＨＣ　ＣＤＲ２；
（ｉｉｉ）第３の位置におけるＲ（および、任意選択で、第３の位置におけるＬ）を含むＨＣ　ＣＤＲ３；
（ｉｖ）ＬＣ　ＣＤＲ１内の第３の位置におけるＩ；もしくは第６の位置におけるＥの一方もしくは両方、例えば、これらのうちの１つを含むＬＣ　ＣＤＲ１；
（ｖ）ＬＣ　ＣＤＲ２内の第２の位置におけるＧ；第４の位置におけるＹ；もしくは第５の位置におけるＬのうちの１つ、２つ、もしくは３つ、例えば、これらのうちの１つを含むＬＣ　ＣＤＲ２；
（ｖｉ）ＬＣ　ＣＤＲ３内の第９の位置におけるＳを含むＬＣ　ＣＤＲ３
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを含む。
【０１５３】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）；および
（ｂ）配列番号１５５を含む軽鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）
の一方または両方を含む。
【０１５４】
一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）配列番号１５５を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。
【０１５５】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列：
Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｅ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１７２）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。

【０１５６】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
ａ）ＡＢ　０６９のＬＣ　ＣＤＲ１～３と、１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０アミノ酸以下、例えば、１、２、３、もしくは４アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、もしくは４つ以下の保存的アミノ酸だけ合計で異なるＬＣ　ＣＤＲ１～３；および
ｂ）ＡＢ　０６９のＨＣ　ＣＤＲ１～３と、１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０アミノ酸以下、例えば、１、２、３、もしくは４アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、もしくは４つ以下の保存的アミノ酸だけ合計で異なるＨＣ　ＣＤＲ１～３
の一方または両方を含む。

【０１５７】

ある実施形態では、結合剤は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列

【化３８】

S-Y-A-M-H

（配列番号６８）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくは２つは変化させない、例えば、

【化３９】

S および A

の両方は変化させないという条件で、これと、１、２、もしくは３アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる

配列）を含むＣＤＲ１と；
　配列
【化４０】
V-**V**-S-Y-D-G-**N**-Y-K-Y-Y-A-D-S- V-**Q**-G

（配列番号６９）（または、任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させない、例えば、
【化４１】
V もしくは、**N** および **Q**

の両方、もしくは
【化４２】

V, **N**, および **Q**

の３つ全ては変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
　配列
【化４３】
D-S-**R**-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q- G-Y-F-N-P

（配列番号７０）（または任意選択で、
【化４４】

R

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
　配列：
【化４５】
Q-S-**I**-T-**F-E**-Y-K-N-Y-L-A

（配列番号１７２）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくは２つは変化させない、例えば、
【化４６】
Iもしくは**E**

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
　配列
【化４７】
W-**G**-S-**Y-L**-E-S

（配列番号７２）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させない、例えば、

【化４８】

G, **Y**, および **L**

のうちの１つ、２つ、もしくは全ては変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；

配列

【化４９】

Q-Q-**H**-Y-R-T-P-P-**S**

（配列番号７３）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも一方もしくはこれらの両方は変化させない、例えば、

【化５０】

S

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と

を含む軽鎖可変領域セグメント

の一方または両方を含む抗体分子である。

【０１５８】

ある実施形態では、軽鎖または重鎖のＣＤＲは、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＣＤＲ内の他の残基は変化させうるが、強調された残基または残基の組合せは変化させない）。

【０１５９】

ある実施形態では、軽鎖のＣＤＲおよび重鎖のＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０１６０】

ある実施形態では、抗体分子内の２つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。複数の実施形態では、両方が軽鎖内にある。複数の実施形態では、両方が重鎖内にある。

【０１６１】

ある実施形態では、重鎖内の３つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０１６２】

ある実施形態では、軽鎖内の３つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０１６３】

ある実施形態では、重鎖および軽鎖内の６つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０１６４】

一実施形態では、結合剤は、以下の特性：

（ａ）ＨＣ　ＣＤＲ１内の

【化５１】

S および **A**

の両方は変化させないこと；

（ｂ）ＨＣ　ＣＤＲ２内の

【化５２】

V もしくは、**N**および**Q**

の両方、もしくは
【化５３】

V, **N**,および**Q**

の３つ全ては変化させないこと；
（ｃ）ＨＣ　ＣＤＲ３内の
【化５４】

R

は変化させないこと；
（ｄ）ＬＣ　ＣＤＲ１内の
【化５５】

Iおよび**E**

の一方もしくは両方は変化させないこと；
（ｅ）ＬＣ　ＣＤＲ２内の
【化５６】

G, **Y**,および**L**

のうちの１つ、２つ、もしくは３つは変化させないこと；
（ｆ）ＬＣ　ＣＤＲ３内の
【化５７】

S

は変化させないこと
のうちの１または複数または全てを含む抗体分子である。
【０１６５】
ある実施形態では、抗体分子は、（ａ）～（ｆ）から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つ全ての特性を含む。
【０１６６】
ある実施形態では、抗体分子は、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）から選択される１または複数の特性を有する重鎖、ならびに（ｄ）、（ｅ）、および（ｆ）から選択される１または複数の特性を有する軽鎖を含む。
【０１６７】
一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｅ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１７２）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と

を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。
【０１６８】
いくつかの実施形態では、抗体分子は、以下の特性：（ｉ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；および（ｉｉ）（ｉ）において記載される方法により試験した場合などに、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１など、基準の抗ＨＡ抗体分子より少数のエスケープ変異体をもたらすことのうちの１または複数または全てを含む。
【０１６９】
ある実施形態では、抗体分子は、
ａ）配列番号２５に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または配列番号２５と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子；および
ｂ）配列番号１５５に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または配列番号１５５と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子
の一方または両方を含む。
【０１７０】
一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列
【化５８】

Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L- K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-***T***

（配列番号７４）（または任意選択で、
【化５９】
T

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ１；
配列
【化６０】

W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-***W***-V-A

（配列番号７５）（または任意選択で、
【化６１】
W

は変化させないか、もしくは、変化させる場合は、Ｒ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ２；

配列

【化６２】

R-F-T-***I***-S-***R***-D-N-S-K-N-T-***L***-Y-L-Q-M-N- S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K

（配列番号７６）（あるいは任意選択で、

【化６３】

I, ***R***, もしくは ***L***

のうちの１つ、２つ、もしくは３つは変化させないか、または

【化６４】

I

を変化させる場合は、Ｇ以外に変化させるか、

【化６５】

R

を変化させる場合は、Ｐ以外に変化させるか、もしくは

【化６６】

L

を変化させる場合は、Ａ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ３
のうちの１つまたは複数または全てをさらに含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；ならびに

（ｂ）免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントであって、

配列

【化６７】

D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R- V-T-I-T-C-***R***-S-S

（配列番号７８）（または任意選択で、

【化６８】

R

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ１；

配列Ｗ－Ｙ－Ｑ－Ｑ－Ｋ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ａ－Ｐ－Ｋ－Ｌ－Ｌ－Ｉ－Ｙ（配列番号７９）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ２；

配列

【化６９】

G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I- S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-***C***

（配列番号８０）（または任意選択で、

【化７０】

は変化させないか、もしくは、変化させる場合は、Ｐ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ３；および
配列Ｆ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｋ－Ｖ－Ｅ－Ｉ－Ｋ（配列番号８１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てを含む免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメント
を含む。

【０１７１】

ある実施形態では、軽鎖または重鎖のＦＲは、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＦＲ内の他の残基は変化させうるが、強調された残基または残基の組合せは変化させない）。例えば、ある実施形態では、重鎖ＦＲ３の

【化７１】

のうちの１つ、２つ、または３つは変化させない。

【０１７２】

ある実施形態では、軽鎖のＦＲおよび重鎖のＦＲの各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０１７３】

ある実施形態では、抗体分子内の２つのＦＲの各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。複数の実施形態では、両方が軽鎖内にある。複数の実施形態では、両方が重鎖内にある。

【０１７４】

ある実施形態では、重鎖内のＦＲ２およびＦＲ３の各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０１７５】

ある実施形態では、重鎖内および軽鎖内のＦＲ１およびＦＲ２の各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つを含む。

【０１７６】

ある実施形態では、重鎖ＦＲ１～４内の強調された残基の全てを変化させない。

【０１７７】

ある実施形態では、軽鎖ＦＲ１～４内の強調された残基の全てを変化させない。

【０１７８】

ある実施形態では、重鎖ＦＲ１～４内および軽鎖ＦＲ１～４内両方の強調された残基の全てを変化させない。

【０１７９】

別の実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、以下の特性：（ａ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；（ｂ）例えば、（ａ）で記

載した方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、もしくはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすこと；（ｃ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｄ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型による感染を処置もしくは予防すること；（ｅ）標的とされたＨＡの融合活性を阻害すること；（ｆ）Ｈ１ウイルス、Ｈ５ウイルス、もしくはＨ９ウイルスである群１のウイルスによる感染を処置もしくは予防し、Ｈ３ウイルスもしくはＨ７ウイルスである群２のウイルスによる感染を処置もしくは予防すること；（ｇ）Ａ型インフルエンザＨ１Ｎ１株およびＨ３Ｎ２株による感染を処置もしくは予防すること；（ｈ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｉ）Ａ型インフルエンザＨ５Ｎ１株による感染を処置もしくは予防すること；（ｊ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ５Ｎ１感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｋ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｌ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を処置もしくは予防すること；（ｍ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｎ）Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｏ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｐ）二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化すること；（ｑ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化するのに有効であること；（ｒ）ヘマグルチニンの三量体のインターフェースを含むかもしくはこれからなるエピトープに結合すること；ならびに（ｓ）例えば、本明細書で開示される方法により、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイにおける競合により調べた場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１が結合するエピトープ以外のエピトープに結合することのうちの１または複数または全てを含む。

【０１８０】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、ＨＡ抗原に特異的に結合する。

【０１８１】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：

ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、およびＤ２９１のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；

ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２を含むこと；

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含まないこと；

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ

、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；
ｅ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、およびＶ３２３のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または
ｆ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【０１８２】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｂを有する。

【０１８３】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびｄを有する。

【０１８４】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｃまたはｄを有する。

【０１８５】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂ；およびｃまたはｄを有する。

【０１８６】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびａまたはｂを有する。

【０１８７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄ；およびａまたはｂを有する。

【０１８８】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、およびｄを有する。

【０１８９】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆを有する。

【０１９０】
ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、もしくはＤ２９１；
ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２；
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、もしくはＶ３２３；または
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、もしくはＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。

【０１９１】
ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、もしくはＲ３２９；または
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、もしくはＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。

【０１９２】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２を含むこと；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９の一方もしくは両方を含まないこと；
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；

ｅｅ）Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合するＨ１ＨＡ１残基である、Ｔ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または
ｆｆ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【０１９３】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｂｂを有する。

【０１９４】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびｄｄを有する。

【０１９５】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｃｃまたはｄｄを有する。

【０１９６】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂｂ；およびｃｃまたはｄｄを有する。

【０１９７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびａａまたはｂｂを有する。

【０１９８】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄｄ；およびａａまたはｂｂを有する。

【０１９９】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、およびｄｄを有する。

【０２００】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、ｄｄ、ｅｅ、およびｆｆを有する。

【０２０１】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＴ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。

【０２０２】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。

【０２０３】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性：
ａおよびａａ；
ｂおよびｂｂ；
ｃおよびｃｃ；
ｄおよびｄｄ
のうちの１つ、２つ、３つ、または全てを有する。

【０２０４】
ある実施形態では、分子は、特性ｃ、ｃｃ、ｄ、およびｄｄを有する。

【０２０５】
ある実施形態では、分子は、特性ｃ、ｃｃ、ｄ、およびｄｄを有する。
【０２０６】
別の態様では、本開示は、Ａｂ　０３２の構造的特性または機能的特性を含む、結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物を特色とする。
【０２０７】
ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子、例えば、本明細書で記載される抗体分子と、基質、例えば、ＨＡへの結合について競合する。基準抗体分子は、
ａ）抗体分子であって、
ｉ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント；および
ｉｉ）軽鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号７１）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント
を含む抗体分子；
ｂ）（ｉ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）配列番号４５を含む軽鎖可変領域セグメントの一方もしくは両方を含む抗体分子；または
ｃ）Ａｂ　０３２
でありうる。
【０２０８】
ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５でありうる。抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、
ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；
ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；および
ｃ）フローサイトメトリー
のうちの１または複数により査定することができる。
【０２０９】
抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。
【０２１０】
ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトー

プ、またはその一部に結合しない。

【０２１１】

ある実施形態では、抗体分子は、ＨＡ上の、基準抗体分子、例えば、本明細書で開示される抗体分子が結合するのと同じエピトープ、またはその一部に結合する。基準抗体分子は、

ａ）抗体分子であって、

ｉ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、

配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；

配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；

配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と

を含むセグメント；および

ｉｉ）軽鎖可変領域セグメントであり、

配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号７１）を含むＣＤＲ１と；

配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；

配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と

を含むセグメント

を含む抗体分子；

ｂ）（ｉ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）配列番号４５を含む軽鎖可変領域セグメントの一方もしくは両方を含む抗体分子；または

ｃ）Ａｂ　３２

でありうる。

【０２１２】

ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５でありうる。同じエピトープ、またはその一部への結合は、

ａ）変異解析（例えば、残基が変異していると、ＨＡへの結合、またはＨＡに対する結合アフィニティーが低下または消失する）；

ｂ）解析、例えば、各々の接触点を決定するための、例えば、抗体分子とＨＡとの結晶構造の比較、および基準抗体とＨＡとの結晶構造の比較；

ｃ）ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合についての２つの抗体の競合；ならびに

ｄ）（ｃ）ならびに（ａ）および（ｂ）の一方または両方

のうちの１あるいは複数により示すことができる。

【０２１３】

抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する

能力の低減は、例えば、
ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；
ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；および
ｃ）フローサイトメトリー
のうちの１または複数により査定することができる。
【０２１４】
抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。
【０２１５】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；
および配列番号４５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含む。
【０２１６】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；
および配列番号４５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含み、
ここで、各ＨＣ　ＣＤＲは、配列番号２５の対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸だけ異なり、各ＬＣ　ＣＤＲは、配列番号４５の対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる。
【０２１７】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；
および配列番号４５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含み、
ここで、抗体分子は、
（ｉ）ＨＣ　ＣＤＲ１内の第１の位置におけるＳ；および第３の位置におけるＡを含むＨＣ　ＣＤＲ１；
（ｉｉ）ＨＣ　ＣＤＲ２内の第２の位置におけるＶ；もしくは第７の位置におけるＮおよび第１６の位置におけるＱの一方もしくは両方、例えば、これらのうちの１つを含むＨＣ　ＣＤＲ２；
（ｉｉｉ）第３の位置におけるＲ（および、任意選択で、第３の位置におけるＬ）を含むＨＣ　ＣＤＲ３；
（ｉｖ）第３の位置におけるＩを含むＬＣ　ＣＤＲ１；
（ｖ）ＬＣ　ＣＤＲ２内の第２の位置におけるＧ；第４の位置におけるＹ；もしくは第５の位置におけるＬのうちの１つ、２つ、もしくは３つ、例えば、これらのうちの１つを含むＬＣ　ＣＤＲ２；
（ｖｉ）ＬＣ　ＣＤＲ３内の第９の位置におけるＳを含むＬＣ　ＣＤＲ３
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを含む。
【０２１８】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント（またはこれと、１

、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）；および
（ｂ）配列番号１５５を含む軽鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）
の一方または両方を含む。
【０２１９】
一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）配列番号２５を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）配列番号１５５を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。
【０２２０】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列：
Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ　Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号７１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。
【０２２１】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
ａ）ＡＢ　０３２のＬＣ　ＣＤＲ１～３と、１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０アミノ酸以下、例えば、１、２、３、もしくは４アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、もしくは４つ以下の保存的アミノ酸だけ合計で異なるＬＣ　ＣＤＲ１～３；および
ｂ）ＡＢ　０３２のＨＣ　ＣＤＲ１～３と、１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０アミノ酸以下、例えば、１、２、３、もしくは４アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、もしくは４つ以下の保存的アミノ酸だけ合計で異なるＨＣ　ＣＤＲ１～３
の一方または両方を含む。
【０２２２】

ある実施形態では、結合剤は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列
【化７２】

S-Y-**A**-M-H

（配列番号６８）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくは２つは変化させない、例えば、
【化７３】

Sおよび**A**

の両方は変化させないという条件で、これと、１、２、もしくは３アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列
【化７４】

V-**V**-S-Y-D-G-**N**-Y-K-Y-Y-A-D-S- V-**Q**-G

（配列番号６９）（または、例えば、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させない、例えば、
【化７５】

Vもしくは、**N**および**Q**

の両方、もしくは
【化７６】

V,**N**,および**Q**

の３つ全ては変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列
【化７７】

D-S-**R**-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q- G-Y-F-N-P

（配列番号７０）（または任意選択で、
【化７８】

R

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列：
【化７９】

Q-S-**I**-T-**F**-N-Y-K-N-Y-L-A

（配列番号７１）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくは２つは変化させない、例えば、

【化８０】

I

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；

配列

【化８１】

W-**G**-S-**Y-L**-E-S

（配列番号７２）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させない、例えば、

【化８２】

G, **Y**,および **L**

のうちの１つ、２つ、もしくは全ては変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；

配列

【化８３】

Q-Q-**H**-Y-R-T-P-P-**S**

（配列番号７３）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも一方もしくはこれらの両方は変化させない、例えば、

【化８４】

S

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と

を含む軽鎖可変領域セグメント

の一方または両方を含む抗体分子である。

【０２２３】

ある実施形態では、軽鎖または重鎖のＣＤＲは、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＣＤＲ内の他の残基は変化させうるが、強調された残基または残基の組合せは変化させない）。

【０２２４】

ある実施形態では、軽鎖のＣＤＲおよび重鎖のＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２２５】

ある実施形態では、抗体分子内の２つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。複数の実施形態では、両方が軽鎖内にある。複数の実施形態では、両方が重鎖内にある。

【０２２６】

ある実施形態では、重鎖内の３つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２２７】

ある実施形態では、軽鎖内の３つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２２８】
ある実施形態では、重鎖および軽鎖内の６つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。
【０２２９】
一実施形態では、結合剤は、以下の特性：
（ａ）ＨＣ　ＣＤＲ１内の
【化８５】

Sおよび**A**

の両方は変化させないこと；
（ｂ）ＨＣ　ＣＤＲ２内の
【化８６】

V もしくは、**N**および**Q**

の両方、もしくは
【化８７】

V, **N**,および**Q**

の３つ全ては変化させないこと；
（ｃ）ＨＣ　ＣＤＲ３内の
【化８８】

R

は変化させないこと；
（ｄ）ＬＣ　ＣＤＲ１内の
【化８９】

I

は変化させないこと；
（ｅ）ＬＣ　ＣＤＲ２内の
【化９０】

G, **Y**,および**L**

のうちの１つ、２つ、もしくは３つは変化させないこと；
（ｆ）ＬＣ　ＣＤＲ３内の
【化９１】

S

は変化させないこと
のうちの１または複数または全てを含む抗体分子である。
【０２３０】
ある実施形態では、抗体分子は、（ａ）～（ｆ）から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つ全ての特性を含む。
【０２３１】
ある実施形態では、抗体分子は、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）から選択される１または複数の特性を有する重鎖、ならびに（ｄ）、（ｅ）、および（ｆ）から選択される１または複数の特性を有する軽鎖を含む。
【０２３２】
一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、

配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号７１）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、抗体分子は、以下の特性：（ｉ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；および（ｉｉ）（ｉ）において記載される方法により試験した場合などに、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１など、基準の抗ＨＡ抗体分子より少数のエスケープ変異体をもたらすことのうちの１または複数または全てを含む。

【０２３４】

ある実施形態では、抗体分子は、
ａ）配列番号２５に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または配列番号２５と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子；および
ｂ）配列番号４５に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または配列番号４５と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子
の一方または両方を含む。

【０２３５】

一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列
【化９２】

Q-V-Q-L-L-E-T-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-***T***

（配列番号７４）（または任意選択で、
【化９３】

T

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ１；

配列

【化９４】

W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-***W***-V-A

（配列番号７５）（または任意選択で、

【化９５】

W

は変化させないか、もしくは、変化させる場合は、Ｒ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ２；

配列

【化９６】

R-F-T-***I***-S-***R***-D-N-S-K-N-T-***L***-Y-L-Q-M-N- S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K

（配列番号７６）（あるいは任意選択で、

【化９７】

I, ***R***, もしくは ***L***

のうちの１つ、２つ、もしくは３つは変化させないか、または

【化９８】

I

を変化させる場合は、Ｇ以外に変化させるか、

【化９９】

R

を変化させる場合は、Ｐ以外に変化させるか、もしくは

【化１００】

L

を変化させる場合は、Ａ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ３；および

配列Ｗ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｌ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号７７）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）、もしくはＷ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｖ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号１７１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ４

のうちの１つまたは複数または全てをさらに含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；ならびに

（ｂ）免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントであって、

配列

【化１０１】

D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R- V-T-I-T-C-***R***-S-S

（配列番号７８）（または任意選択で、
【化１０２】

R

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ１；

配列Ｗ－Ｙ－Ｑ－Ｑ－Ｋ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ａ－Ｐ－Ｋ－Ｌ－Ｌ－Ｉ－Ｙ（配列番号７９）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ２；

配列
【化１０３】

G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I- S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-***C***

（配列番号８０）（または任意選択で、
【化１０４】

C

は変化させないか、もしくは、変化させる場合は、Ｐ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ３；および

【０２３６】

配列Ｆ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｋ－Ｖ－Ｅ－Ｉ－Ｋ（配列番号８１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ４

のうちの１つまたは複数または全てを含む免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメント

を含む。

【０２３７】

ある実施形態では、軽鎖または重鎖のＦＲは、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＦＲ内の他の残基は変化させうるが、強調された残基または残基の組合せは変化させない）。例えば、ある実施形態では、重鎖ＦＲ３の
【化１０５】

I, ***R***, または ***L***

のうちの１つ、２つ、または３つは変化させない。

【０２３８】

ある実施形態では、軽鎖のＦＲおよび重鎖のＦＲの各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２３９】

ある実施形態では、抗体分子内の２つのＦＲの各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。複数の実施形態では、両方が軽鎖内にある。複数の実施形態では、両方が重鎖内にある。

【０２４０】

ある実施形態では、重鎖内のＦＲ２およびＦＲ３の各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２４１】
ある実施形態では、重鎖内および軽鎖内のＦＲ１およびＦＲ２の各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つを含む。
【０２４２】
ある実施形態では、重鎖ＦＲ１～４内の強調された残基の全てを変化させない。
【０２４３】
ある実施形態では、軽鎖ＦＲ１～４内の強調された残基の全てを変化させない。
【０２４４】
ある実施形態では、重鎖ＦＲ１～４内および軽鎖ＦＲ１～４内両方の強調された残基の全てを変化させない。
【０２４５】
別の実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、以下の特性：（ａ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；（ｂ）例えば、（ａ）で記載した方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、もしくはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすこと；（ｃ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｄ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型による感染を処置もしくは予防すること；（ｅ）標的とされたＨＡの融合活性を阻害すること；（ｆ）Ｈ１ウイルス、Ｈ５ウイルス、もしくはＨ９ウイルスである群１のウイルスによる感染を処置もしくは予防し、Ｈ３ウイルスもしくはＨ７ウイルスである群２のウイルスによる感染を処置もしくは予防すること；（ｇ）Ａ型インフルエンザＨ１Ｎ１株およびＨ３Ｎ２株による感染を処置もしくは予防すること；（ｈ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｉ）Ａ型インフルエンザＨ５Ｎ１株による感染を処置もしくは予防すること；（ｊ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ５Ｎ１感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｋ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｌ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を処置もしくは予防すること；（ｍ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｎ）Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｏ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｐ）二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対す

るその影響を予防もしくは最小化すること；（ｑ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化するのに有効であること；（ｒ）ヘマグルチニンの三量体のインターフェースを含むかもしくはこれからなるエピトープに結合すること；ならびに（ｓ）例えば、本明細書で開示される方法により、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイにおける競合により調べた場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１が結合するエピトープ以外のエピトープに結合することのうちの１または複数または全てを含む。

【０２４６】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、ＨＡ抗原に特異的に結合する。

【０２４７】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：

ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、およびＤ２９１のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；

ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２を含むこと；

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含まないこと；

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；

ｅ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、およびＶ３２３のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または

ｆ）Ｈ３ＨＡ２の残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと

のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【０２４８】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｂを有する。

【０２４９】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびｄを有する。

【０２５０】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｃまたはｄを有する。

【０２５１】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂ；およびｃまたはｄを有する。

【０２５２】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびａまたはｂを有する。

【０２５３】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄ；およびａまたはｂを有する。

【０２５４】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、およびｄを有する。

【０２５５】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆを有する。

【０２５６】

ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、

ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、もしくはＤ２９１；

ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２；

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、もしくはＶ３２３；または

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、もしくはＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。

【０２５７】

ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、もしくはＲ３２９；または

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、もしくはＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。

【０２５８】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：

ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；

ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２を含むこと；

ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９の一方もしくは両方を含まないこと；

ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；

ｅｅ）Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合するＨ１ＨＡ１残基である、Ｔ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または

ｆｆ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【０２５９】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｂｂを有する。

【０２６０】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびｄｄを有する。

【０２６１】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｃｃまたはｄｄを有する。

【０２６２】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂｂ；およびｃｃまたはｄｄを有する。

【０２６３】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびａａまたはｂｂを有する。

【０２６４】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄｄ；およびａａまたはｂｂを有する。

【０２６５】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、およびｄｄを有する。

【０２６６】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、ｄｄ、ｅｅ、およびｆｆを有する。

【０２６７】

ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、

ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２；

ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２；

ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＴ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４；または

ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。

【０２６８】

ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。

【０２６９】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性：
ａおよびａａ；
ｂおよびｂｂ；
ｃおよびｃｃ；
ｄおよびｄｄ
のうちの１つ、２つ、３つ、または全てを有する。

【０２７０】

ある実施形態では、分子は、特性ｃ、ｃｃ、ｄ、およびｄｄを有する。

【０２７１】

別の態様では、本開示は、Ａｂ　０３１の構造的特性または機能的特性を含む、結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物を特色とする。

【０２７２】

ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子、例えば、本明細書で記載される抗体分子と、基質、例えば、ＨＡへの結合について競合する。基準抗体分子は、
ａ）抗体分子であって、
ｉ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント；および
ｉｉ）軽鎖可変領域セグメントであり、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号７１）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含むセグメント
を含む抗体分子；
ｂ）（ｉ）配列番号２４を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）配列番号４５を含む軽鎖可変領域セグメントの一方もしくは両方を含む抗体分子；または
ｃ）Ａｂ　０３１
でありうる。

【０２７３】

ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００

５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５でありうる。抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、

ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；

ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；および

ｃ）フローサイトメトリー

のうちの１または複数により査定することができる。

【０２７４】

抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。

【０２７５】

ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合する。

【０２７６】

ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合しない。

【０２７７】

ある実施形態では、抗体分子は、ＨＡ上の、基準抗体分子、例えば、本明細書で開示される抗体分子が結合するのと同じエピトープ、またはその一部に結合する。基準抗体分子は、

ａ）抗体分子であって、

ｉ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、

配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；

配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；

配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と

を含むセグメント；および

ｉｉ）軽鎖可変領域セグメントであり、

配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号７１）を含むＣＤＲ１と；

配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；

配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と

を含むセグメント

を含む抗体分子；

ｂ）（ｉ）配列番号２４を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）配列番号４５を含む軽鎖可変領域セグメントの一方もしくは両方を含む抗体分子；または

ｃ）Ａｂ ０３１

でありうる。

【０２７８】

ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５であ

りうる。同じエピトープ、またはその一部への結合は、
ａ）変異解析（例えば、残基が変異していると、ＨＡへの結合、またはＨＡに対する結合アフィニティーが低下または消失する）；
ｂ）解析、例えば、各々の接触点を決定するための、例えば、抗体分子とＨＡとの結晶構造の比較、および基準抗体とＨＡとの結晶構造の比較；
ｃ）ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合についての２つの抗体の競合；
ｄ）（ｃ）ならびに（ａ）および（ｂ）の一方または両方
のうちの１あるいは複数により示すことができる。

【０２７９】

抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、
ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；
ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；および
ｃ）フローサイトメトリー
のうちの１または複数により査定することができる。

【０２８０】

抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。

【０２８１】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２４との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；
および配列番号４５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含む。

【０２８２】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２４との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；
および配列番号４５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含み、
ここで、任意選択で、各ＨＣ　ＣＤＲは、配列番号２４の対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸だけ異なり、各ＬＣ　ＣＤＲは、配列番号４５の対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる。

【０２８３】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
配列番号２５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；

および配列番号４５との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含み、
ここで、抗体分子は、
（ｉ）ＨＣ　ＣＤＲ１内の第１の位置におけるＳおよび第３の位置におけるＡを含むＨＣ　ＣＤＲ１；
（ｉｉ）ＨＣ　ＣＤＲ２内の第２の位置におけるＶ；もしくは第７の位置におけるＮおよび第１６の位置におけるＱの一方もしくは両方、例えば、これらのうちの１つを含むＨＣ　ＣＤＲ２；
（ｉｉｉ）第３の位置におけるＲ（および、任意選択で、第３の位置におけるＬ）を含むＨＣ　ＣＤＲ３；
（ｉｖ）第３の位置におけるＩを含むＬＣ　ＣＤＲ１；
（ｖ）ＬＣ　ＣＤＲ２内の第２の位置におけるＧ；第４の位置におけるＹ；もしくは第５の位置におけるＬのうちの１つ、２つ、もしくは３つ、例えば、これらのうちの１つを含むＬＣ　ＣＤＲ２；
（ｖｉ）ＬＣ　ＣＤＲ３内の第９の位置におけるＳを含むＬＣ　ＣＤＲ３
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを含む。

【０２８４】

ある実施形態では、結合剤は、
（ａ）配列番号２４を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）；および
（ｂ）配列番号４５を含む軽鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）
を含む抗体分子を含む。

【０２８５】

一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）配列番号２４を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）配列番号４５を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。

【０２８６】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列：
Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号７１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例

えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
　配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
　配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。

【０２８７】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
ａ）ＡＢ　０３１のＬＣ　ＣＤＲ１～３と、１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０アミノ酸以下、例えば、１、２、３、もしくは４アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、もしくは４つ以下の保存的アミノ酸だけ合計で異なるＬＣ　ＣＤＲ１～３；および
ｂ）ＡＢ　０３１のＨＣ　ＣＤＲ１～３と、１、２、３、４、５、６、７、８、９、もしくは１０アミノ酸以下、例えば、１、２、３、もしくは４アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、もしくは４つ以下の保存的アミノ酸だけ合計で異なるＨＣ　ＣＤＲ１～３
の一方または両方を含む。

【０２８８】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
　配列

【化１０６】

S-Y-**A**-M-H

（配列番号６８）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくは２つは変化させない、例えば、

【化１０７】

Sおよび**A**

の両方は変化させないという条件で、これと、１、２、もしくは３アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
　配列

【化１０８】

V-**V**-S-Y-D-G-**N**-Y-K-Y-Y-A-D-S-V-**Q**-G

（配列番号６９）（または、例えば、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させない、例えば、

【化１０９】

Vもしくは、**N**および**Q**

の両方、もしくは

【化１１０】

V, **N**, および**Q**

の３つ全ては変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；

配列
【化１１１】
D-S-**R**-L-R-S-L-L-Y-F-E-W-L-S-Q- G-Y-F-N-P

（配列番号７０）（または任意選択で、例えば、
【化１１２】
R

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列：
【化１１３】
Q-S-**I**-T-**F**-N-Y-K-N-Y-L-A

（配列番号７１）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つもしくは２つは変化させない、例えば、
【化１１４】
I

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ１と；
配列
【化１１５】
W-**G**-S-**Y**-**L**-E-S

（配列番号７２）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも１つ、２つ、もしくは３つは変化させない、例えば、
【化１１６】
G, **Y**, および**L**

のうちの１つ、２つ、もしくは全ては変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＣＤＲ２と；
配列
【化１１７】
Q-Q-**H**-Y-R-T-P-P-**S**

（配列番号７３）（または任意選択で、強調された残基のうちの少なくとも一方もしくはこれらの両方は変化させない、例えば、
【化１１８】
S

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異な

る配列）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。

【０２８９】

ある実施形態では、軽鎖または重鎖のＣＤＲは、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＣＤＲ内の他の残基は変化させうるが、強調された残基または残基の組合せは変化させない）。

【０２９０】

ある実施形態では、軽鎖のＣＤＲおよび重鎖のＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２９１】

ある実施形態では、抗体分子内の２つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。複数の実施形態では、両方が軽鎖内にある。複数の実施形態では、両方が重鎖内にある。

【０２９２】

ある実施形態では、重鎖内の３つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２９３】

ある実施形態では、軽鎖内の３つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２９４】

ある実施形態では、重鎖および軽鎖内の６つのＣＤＲの各々は、そのＣＤＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０２９５】

一実施形態では、結合剤は、以下の特性：

（ａ）ＨＣ　ＣＤＲ１内の

【化１１９】

Sおよび**A**

の両方は変化させないこと；

（ｂ）ＨＣ　ＣＤＲ２内の

【化１２０】

V もしくは、**N**および**Q**

の両方、もしくは

【化１２１】

V,**N**,および**Q**

の３つ全ては変化させないこと；

（ｃ）ＨＣ　ＣＤＲ３内の

【化１２２】

R

は変化させないこと；

（ｄ）ＬＣ　ＣＤＲ１内の

【化１２３】

I

は変化させないこと；
（ｅ）ＬＣ　ＣＤＲ２内の
【化１２４】
G, Y,およびL

のうちの１つ、２つ、もしくは３つは変化させないこと；
（ｆ）ＬＣ　ＣＤＲ３内の
【化１２５】
S

は変化させないこと
のうちの１または複数または全てを含む抗体分子である。
【０２９６】
ある実施形態では、抗体分子は、（ａ）～（ｆ）から選択される、１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つ全ての特性を含む。
【０２９７】
ある実施形態では、抗体分子は、（ａ）、（ｂ）、および（ｃ）から選択される１または複数の特性を有する重鎖、ならびに（ｄ）、（ｅ）、および（ｆ）から選択される１または複数の特性を有する軽鎖を含む。
【０２９８】
実施形態では、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｓ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｖ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｄ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）を含むＣＤＲ３と
を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであって、
配列Ｑ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号７１）を含むＣＤＲ１と；
配列Ｗ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）を含むＣＤＲ２と；
配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）を含むＣＤＲ３と
を含む軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。
【０２９９】
いくつかの実施形態では、抗体分子は、以下の特性：（ｉ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；および（ｉｉ）例えば、（ｉ）において記載される方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすことのうちの１または複数または全てを含む。
【０３００】

ある実施形態では、抗体分子は、

ａ）配列番号２４に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または配列番号２４と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子；および

ｂ）配列番号４５に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または配列番号４５と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子

の一方または両方を含む。

【０３０１】

一実施形態では、抗体分子は、

（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、

配列

【化１２６】

E-V-Q-L-L-E-S-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C-A-A-S-G-F-T-F-***T***

（配列番号８２）（または任意選択で、

【化１２７】

T

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ１；

配列

【化１２８】

W-V-R-Q-P-P-G-K-G-L-E-***W***-V-A

（配列番号７５）（または任意選択で、

【化１２９】

W

は変化させないか、もしくは、変化させる場合は、Ｒ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ２；

配列

【化１３０】

R-F-T-***I***-S-***R***-D-N-S-K-N-T-***L***-Y-L-Q-M-N-S-L-R-A-E-D-T-A-V-Y-Y-C-A-K

（配列番号７６）（あるいは任意選択で、

【化１３１】

I, ***R***, もしくは ***L***

のうちの１つ、２つ、もしくは３つは変化させないか、または

【化１３２】

I

を変化させる場合は、Ｇ以外に変化させるか、
【化１３３】

R

を変化させる場合は、Ｐ以外に変化させるか、もしくは
【化１３４】

L

を変化させる場合は、Ａ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ３；および
配列Ｗ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｌ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号７７）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）、もしくはＷ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｖ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号１７１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てをさらに含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；ならびに
（ａ）免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントであって、
配列
【化１３５】

D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R- V-T-I-T-C-***R***-S-S

（配列番号７８）（または任意選択で、
【化１３６】

R

は変化させないという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ１；
配列Ｗ－Ｙ－Ｑ－Ｑ－Ｋ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ａ－Ｐ－Ｋ－Ｌ－Ｌ－Ｉ－Ｙ（配列番号７９）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ２；
配列
【化１３７】

G-V-P-S-R-F-S-G-S-G-S-G-T-D-F-T-L-T-I- S-S-L-Q-P-E-D-F-A-T-Y-Y-***C***

（配列番号８０）（または任意選択で、
【化１３８】

C

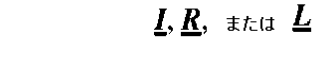
は変化させないか、もしくは、変化させる場合は、Ｐ以外に変化させるという条件で、これと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ３；および

配列Ｆ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｋ－Ｖ－Ｅ－Ｉ－Ｋ（配列番号８１）（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てをさらに含む免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントを含む。

【０３０２】

ある実施形態では、軽鎖または重鎖のＦＲは、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む（すなわち、そのＦＲ内の他の残基は変化させうるが、強調された残基または残基の組合せは変化させない）。例えば、ある実施形態では、重鎖ＦＲ３の

【化１３９】



のうちの１つ、２つ、または３つは変化させない。

【０３０３】

ある実施形態では、軽鎖のＦＲおよび重鎖のＦＲの各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０３０４】

ある実施形態では、抗体分子内の２つのＦＲの各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。複数の実施形態では、両方が軽鎖内にある。複数の実施形態では、両方が重鎖内にある。

【０３０５】

ある実施形態では、重鎖内のＦＲ２およびＦＲ３の各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つ、または強調された残基の組合せのうちの１つを含む。

【０３０６】

ある実施形態では、重鎖内および軽鎖内のＦＲ１およびＦＲ２の各々は、そのＦＲに、強調された残基のうちの１つを含む。

【０３０７】

ある実施形態では、重鎖ＦＲ１～４内の強調された残基の全てを変化させない。

【０３０８】

ある実施形態では、軽鎖ＦＲ１～４内の強調された残基の全てを変化させない。

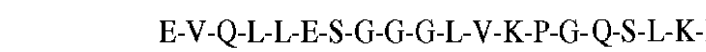
【０３０９】

ある実施形態では、重鎖ＦＲ１～４内および軽鎖ＦＲ１～４内両方の強調された残基の全てを変化させない。

【０３１０】

一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、
配列

【化１４０】



（配列番号８２）を含むＦＲ１；
配列Ｗ－Ｖ－Ｒ－Ｑ－Ｐ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ｇ－Ｌ－Ｅ－Ｗ－Ｖ－Ａ（配列番号７５）を含むＦＲ２；
配列Ｒ－Ｆ－Ｔ－Ｉ－Ｓ－Ｒ－Ｄ－Ｎ－Ｓ－Ｋ－Ｎ－Ｔ－Ｌ－Ｙ－Ｌ－Ｑ－Ｍ－Ｎ－Ｓ－Ｌ－Ｒ－Ａ－Ｅ－Ｄ－Ｔ－Ａ－Ｖ－Ｙ－Ｙ－Ｃ－Ａ－Ｋ（配列番号７６）を含むＦＲ３；および
配列Ｗ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｌ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号７７）もしくはＷ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｖ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号１７１）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てを含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；なら

びに
（ｂ）免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントであって、
配列
【化１４１】

D-I-Q-M-T-Q-S-P-S-S-L-S-A-S-V-G-D-R-V-T-I-T-C-*R*-S-S

（配列番号７８）を含むＦＲ１；
配列Ｗ－Ｙ－Ｑ－Ｑ－Ｋ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ａ－Ｐ－Ｋ－Ｌ－Ｌ－Ｉ－Ｙ（配列番号７９）を含むＦＲ２；
配列Ｇ－Ｖ－Ｐ－Ｓ－Ｒ－Ｆ－Ｓ－Ｇ－Ｓ－Ｇ－Ｓ－Ｇ－Ｔ－Ｄ－Ｆ－Ｔ－Ｌ－Ｔ－Ｉ－Ｓ－Ｓ－Ｌ－Ｑ－Ｐ－Ｅ－Ｄ－Ｆ－Ａ－Ｔ－Ｙ－Ｙ－Ｃ（配列番号８０）を含むＦＲ３；および
配列Ｆ－Ｇ－Ｑ－Ｇ－Ｔ－Ｋ－Ｖ－Ｅ－Ｉ－Ｋ（配列番号８１）を含むＦＲ４
のうちの１つまたは複数または全てを含む免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメント
を含む。
【０３１１】
別の実施形態では、抗体分子は、以下の特性：（ａ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；（ｂ）例えば、（ａ）で記載した方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすこと；（ｃ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｄ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型による感染を処置もしくは予防すること；（ｅ）標的とされたＨＡの融合活性を阻害すること；（ｆ）Ｈ１ウイルス、Ｈ５ウイルス、もしくはＨ９ウイルスである群１のウイルスによる感染を処置もしくは予防し、Ｈ３ウイルスもしくはＨ７ウイルスである群２のウイルスによる感染を処置もしくは予防すること；（ｇ）Ａ型インフルエンザＨ１Ｎ１株およびＨ３Ｎ２株による感染を処置もしくは予防すること；（ｈ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｉ）Ａ型インフルエンザＨ５Ｎ１株による感染を処置もしくは予防すること；（ｊ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ５Ｎ１感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｋ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｌ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を処置もしくは予防すること；（ｍ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｂ型インフルエンザウイルス

、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｎ）Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｏ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｐ）二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化すること；（ｑ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化するのに有効であること；（ｒ）ヘマグルチニンの三量体のインターフェースを含むかもしくはこれからなるエピトープに結合すること；ならびに（ｓ）例えば、本明細書で開示される方法により、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイにおける競合により調べた場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１が結合するエピトープ以外のエピトープに結合することのうちの１または複数または全てを含む。

【０３１２】

別の態様では、本開示は、（ａ）配列番号２４を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）；および（ｂ）配列番号４５を含む軽鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的アミノ酸が異なる配列）を含む抗体分子を特色とする。いくつかの実施形態では、抗体分子は、以下の特性：（ｉ）抗体分子とＡ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；および（ｉｉ）（ｉ）において記載される方法により試験した場合などに、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１など、基準の抗ＨＡ抗体より少数のエスケープ変異体をもたらすことのうちの１または複数または全てを含む。

【０３１３】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、ＨＡ抗原に特異的に結合する。

【０３１４】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：

ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、およびＤ２９１のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；

ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２を含むこと；

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含まないこと；

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；

ｅ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、およびＶ３２３のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または

ｆ）Ｈ３ＨＡ２の残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと

のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【０３１５】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｂを有する。
【０３１６】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびｄを有する。
【０３１７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｃまたはｄを有する。
【０３１８】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂ；およびｃまたはｄを有する。
【０３１９】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびａまたはｂを有する。
【０３２０】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄ；およびａまたはｂを有する。
【０３２１】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、およびｄを有する。
【０３２２】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆを有する。
【０３２３】
ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、もしくはＤ２９１；
ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２；
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、もしくはＶ３２３；または
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、もしくはＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。
【０３２４】
ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、もしくはＲ３２９；または
ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、もしくはＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。
【０３２５】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２を含むこと；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９の一方もしくは両方を含まないこと；
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；
ｅｅ）Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合するＨ１ＨＡ１残基である、Ｔ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または
ｆｆ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。
【０３２６】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｂｂを有する。
【０３２７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびｄｄを有する。
【０３２８】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｃｃまたはｄｄを有する。
【０３２９】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂｂ；およびｃｃまたはｄｄを有する。
【０３３０】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびａａまたはｂｂを有する。
【０３３１】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄｄ；およびａａまたはｂｂを有する。
【０３３２】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、およびｄｄを有する。
【０３３３】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、ｄｄ、ｅｅ、およびｆｆを有する。
【０３３４】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＴ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。
【０３３５】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。
【０３３６】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性：
ａおよびａａ；
ｂおよびｂｂ；
ｃおよびｃｃ；
ｄおよびｄｄ
のうちの１つ、２つ、３つ、または全てを有する。
【０３３７】
ある実施形態では、分子は、特性ｃ、ｃｃ、ｄ、およびｄｄを有する。
【０３３８】
別の態様では、本開示は、本明細書で開示される重鎖可変領域および軽鎖可変領域の一方または両方の構造的特性または機能的特性を含む、結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物を特色とする。
【０３３９】
ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子、例えば、本明細書で記載される抗体分子と、基質、例えば、ＨＡへの結合について競合する。基準抗体分子は、
ａ）抗体分子であって、

表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、もしくは図１７による重鎖可変領域；および
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、もしくは図１７による軽鎖可変領域
に由来する重鎖ＣＤＲおよび軽鎖ＣＤＲを含む抗体分子；
ｂ）抗体分子であって、（ｉ）表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、もしくは図１７による免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、もしくは図１７による軽鎖可変領域セグメントを含む抗体分子；または
ｃ）本明細書で開示される抗体
でありうる。

【０３４０】

ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５でありうる。抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、
ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；
ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；および
ｃ）フローサイトメトリー
のうちの１または複数により査定することができる。抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合する。ある実施形態では、抗体分子は、基準抗体分子が結合する同じエピトープ、またはその一部に結合しない。

【０３４１】

ある実施形態では、抗体分子は、ＨＡ上の、基準抗体分子、例えば、本明細書で開示される抗体分子が結合するのと同じエピトープ、またはその一部に結合する。基準抗体分子は、
ａ）抗体分子であって、
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、もしくは図１７による重鎖可変領域；および
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、もしくは図１７による軽鎖可変領域
に由来する重鎖ＣＤＲおよび軽鎖ＣＤＲを含む抗体分子；
ｂ）抗体分子であって、（ｉ）表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、もしくは図１７による免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および（ｉｉ）表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、もしくは図１７による軽鎖可変領域セグメントを含む抗体分子；または
ｃ）本明細書で開示される抗体
でありうる。

【０３４２】

ＨＡは、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来するＨＡ１またはＨＡ５でありうる。同じエピトープ、またはその一部への結合は、
ａ）変異解析（例えば、残基が変異していると、ＨＡへの結合、またはＨＡに対する結合アフィニティーが低下または消失する）；
ｂ）解析、例えば、各々の接触点を決定するための、例えば、抗体分子とＨＡとの結晶

構造の比較、および基準抗体とＨＡとの結晶構造の比較；
ｃ）ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合についての２つの抗体の競合；ならびに
ｄ）（ｃ）ならびに（ａ）および（ｂ）の一方または両方
のうちの１あるいは複数により示すことができる。

【０３４３】

抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。結合する能力の低減は、例えば、
ａ）ＢＩＡｃｏｒｅ解析；
ｂ）ＥＬＩＳＡアッセイ；および
ｃ）フローサイトメトリー
のうちの１または複数により査定することができる。抗体分子は、基準抗体の結合を５０％以上減殺するように、基準抗体と競合しうる。
ｄ）ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合についての２つの抗体の競合；ならびに
ｅ）（ｃ）ならびに（ａ）および（ｂ）の一方または両方。

【０３４４】

抗体分子と基準抗体分子との競合は、抗体分子または基準抗体分子のうちの一方が、他方の、基質、例えば、ＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に由来する、例えば、ＨＡ１またはＨＡ５への結合を減殺する能力を査定することにより決定することができる。結合する能力の低減は、当技術分野の方法により査定することができる。

【０３４５】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、もしくは図１７による基準重鎖との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域；および
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、もしくは図１７による基準軽鎖との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、もしくは９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域
の一方または両方を含み、
ここで、任意選択で、各ＨＣ　ＣＤＲは、その基準重鎖に由来する、対応するＨＣ　ＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸だけ異なり、各ＬＣ　ＣＤＲは、その基準軽鎖中の、対応するＣＤＲと、１、２、３、４、または５アミノ酸以下、例えば、１または２アミノ酸以下、例えば、１つまたは２つ以下の保存的アミノ酸が異なる。

【０３４６】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、表３による重鎖との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、または９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域、および対応する、表３による軽鎖との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、または９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３４７】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、表４Ａによる重鎖との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、または９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域、および対応する、表４Ａによる軽鎖との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、または９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３４８】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、表４Ｂによる重鎖との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、または９９パーセントの相同性を含む重鎖可変領域、および対応する、表４Ｂによる軽鎖との、少なくとも６０、７０、８０、８５、９０、９５、９８、または９９パーセントの相同性を含む軽鎖可変領域を含む。
【０３４９】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、もしくは図１７による重鎖可変領域；および
表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、もしくは図１７による軽鎖可変領域
の一方または両方を含む。
【０３５０】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
表３による重鎖可変領域、および、対応する、表３による軽鎖；
表４Ａによる重鎖および表４Ａによる対応する軽鎖；または
表４Ｂによる重鎖および表４Ｂによる対応する軽鎖
を含む。
【０３５１】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
（ａ）表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、もしくは図１７による重鎖配列に由来するＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸だけ、個別にもしくは合計で異なるＣＤＲ）；および
（ｂ）表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、もしくは図１７による軽鎖配列に由来するＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメント（またはこれと、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸以下、例えば、１もしくは２アミノ酸以下、例えば、１つもしくは２つ以下の保存的アミノ酸だけ、個別にもしくは合計で異なるＣＤＲ）
の一方または両方を含む。
【０３５２】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
表３の重鎖に由来するＣＤＲ、および対応する、表３による軽鎖に由来する軽鎖ＣＤＲの一方または両方を含む。
【０３５３】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
表４Ａの重鎖に由来するＣＤＲ、および対応する、表４Ａによる軽鎖に由来する軽鎖ＣＤＲ
の一方または両方を含む。
【０３５４】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、

表４Ｂの重鎖に由来するＣＤＲ、および対応する、表４Ｂによる軽鎖に由来する軽鎖ＣＤＲ
の一方または両方を含む。
【０３５５】
いくつかの実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、以下の特性：（ｉ）抗体分子とインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）との混合物を伴う細胞培養物中の少なくとも１０、９、８、７、６、もしくは５ラウンドの連続感染後に、ウイルス力価が回復しないことにより決定される通り、エスケープ変異体をもたらさないこと；（ｉｉ）例えば、（ｉ）で記載した方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすこと；および（ｉｉｉ）Ａｂ　６７－１１およびＦＩ６以外であることのうちの１または複数または全てを含む。
【０３５６】
一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）図２、図１３、もしくは図１７の重鎖配列に由来するＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）図３、図１４、もしくは図１７の軽鎖配列に由来するＣＤＲ１、ＣＤＲ２、およびＣＤＲ３を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメント
の一方または両方を含む。
【０３５７】
一実施形態では、抗体分子は、
（ａ）図２または図１７による免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；および
（ｂ）図３または図１７による免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメント
を含む。
【０３５８】
一実施形態では、免疫グロブリン重鎖可変領域は、Ｎ末端において、イソロイシン－アスパラギン酸（Ｉｌｅ－Ａｓｐ）ジペプチドをさらに含む。別の実施形態では、免疫グロブリン軽鎖可変領域は、Ｎ末端において、Ｉｌｅ－Ａｓｐジペプチドをさらに含む。さらに別の実施形態では、本開示で特色とされる抗体の免疫グロブリン重鎖可変領域および免疫グロブリン軽鎖可変領域のいずれも、Ｎ末端において、Ｉｌｅ－Ａｓｐジペプチドをさらに含む。他の実施形態では、Ｉｌｅ－Ａｓｐジペプチドは、重鎖および軽鎖の一方または両方で存在しない。
【０３５９】
一実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、以下：（ａ）群１の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型、および群２の少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つのインフルエンザ亜型による感染を処置もしくは予防すること；（ｂ）標的とされたＨＡの融合活性を阻害すること；（ｃ）Ｈ１ウイルス、Ｈ５ウイルス、もしくはＨ９ウイルスである群１のウイルスによる感染を処置もしくは予防し、Ｈ３ウイルスもしくはＨ７ウイルスである群２のウイルスによる感染を処置もしくは予防すること；（ｄ）Ａ型インフルエンザＨ１Ｎ１株およびＨ３Ｎ２株による感染を処置もしくは予防すること；（ｅ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｆ）Ａ型インフルエンザＨ５Ｎ１株による感染を処置もしくは予防すること；（ｇ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ

／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｈ５Ｎ１感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｈ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０のヘマグルチニン（ＨＡ）に、より高度なアフィニティーで結合すること；（ｉ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染を処置もしくは予防すること；（ｊ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、例えば、ヒトもしくはマウスにおける、Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０による感染の予防もしくは処置に有効であること；（ｋ）Ａ型インフルエンザウイルスの５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｌ）Ｂ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０の５０％の中和に要請される抗体分子の濃度が、１０μｇ／ｍＬ未満であること；（ｍ）二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化すること；（ｎ）５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、もしくは１ｍｇ／ｋｇで投与された場合に、二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは対象に対するその影響を予防もしくは最小化するのに有効であること；（ｏ）ヘマグルチニンの三量体のインターフェースを含むかもしくはこれからなるエピトープに結合すること；ならびに（ｐ）例えば、本明細書で開示される方法により、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイにおける競合により調べた場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、もしくはＣＲ６２６１が結合するエピトープ以外のエピトープに結合することのうちの１または複数または全てをさらに含む。

【０３６０】

ある実施形態では、抗体分子は、

ａ）本明細書で開示される重鎖に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または本明細書で開示される重鎖と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子；および

ｂ）本明細書で開示される軽鎖に由来する１または複数のフレームワーク領域（ＦＲ）。例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、もしくはＦＲ４、または本明細書で開示される軽鎖と、１、２、３、４、もしくは５アミノ酸残基以下、例えば、１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは５つ以下の保存的残基だけ、個別にもしくは合計で異なる配列のうちの１つまたは複数または全てを含む抗体分子

の一方または両方を含む。

【０３６１】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、ＨＡ抗原に特異的に結合する。

【０３６２】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：

ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、およびＤ２９１のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；

ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２を含むこと；

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含まないこと；

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；

ｅ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、およびＶ３２３のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または

ｆ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、

Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。

【０３６３】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｂを有する。

【０３６４】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびｄを有する。

【０３６５】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ；およびｃまたはｄを有する。

【０３６６】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂ；およびｃまたはｄを有する。

【０３６７】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃ；およびａまたはｂを有する。

【０３６８】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄ；およびａまたはｂを有する。

【０３６９】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、およびｄを有する。

【０３７０】

ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、およびｆを有する。

【０３７１】

ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、

ａ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＮ３８、Ｉ２７８、もしくはＤ２９１；

ｂ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＮ１２；

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＴ３１８、Ｒ３２１、もしくはＶ３２３；または

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、もしくはＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。

【０３７２】

ある実施形態では、抗体分子のＨ３に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、

ｃ）Ｈ３ＨＡ１残基であるＱ３２７、Ｔ３２８、もしくはＲ３２９；または

ｄ）Ｈ３ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、もしくはＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。

【０３７３】

ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性ａ～ｆ：

ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；

ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２を含むこと；

ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９の一方もしくは両方を含まないこと；

ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、もしくは全てを含まないこと；

ｅｅ）Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合するＨ１ＨＡ１残基である、Ｔ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４のうちの１つ、２つ、もしくは全てを含むこと；または

ｆｆ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６

、およびＥ５７のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、もしくは全てを含むこと
のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または全てを有するエピトープに結合する。
【０３７４】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｂｂを有する。
【０３７５】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびｄｄを有する。
【０３７６】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ；およびｃｃまたはｄｄを有する。
【０３７７】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｂｂ；およびｃｃまたはｄｄを有する。
【０３７８】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｃｃ；およびａａまたはｂｂを有する。
【０３７９】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ｄｄ；およびａａまたはｂｂを有する。
【０３８０】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、およびｄｄを有する。
【０３８１】
ある実施形態では、抗体分子は、特性：ａａ、ｂｂ、ｃｃ、ｄｄ、ｅｅ、およびｆｆを有する。
【０３８２】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ａａ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＨ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２；
ｂｂ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１２；
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＴ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＡ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、少なくとも２、５、１０、または１００倍となる。
【０３８３】
ある実施形態では、抗体分子のＨ１に対するK_Dは、10^{-6}以下であり、ここで、前記K_Dは、
ｃｃ）Ｈ１ＨＡ１残基であるＱ３２８およびＳ３２９；または
ｄｄ）Ｈ１ＨＡ２残基であるＧ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６
のうちのいずれかにおける１または複数の変異により、２または５倍以下となる。
【０３８４】
ある実施形態では、抗体分子は、以下の特性：
ａおよびａａ；
ｂおよびｂｂ；
ｃおよびｃｃ；
ｄおよびｄｄ
のうちの１つ、２つ、３つ、または全てを有する。
【０３８５】
ある実施形態では、分子は、特性ｃ、ｃｃ、ｄ、およびｄｄを有する。
【０３８６】
一態様では、本開示は、抗ヘマグルチニン（抗ＨＡ）結合剤、例えば、抗体分子、またはそれらの調製物、もしくは単離調製物であって、
（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであり、

配列Ｇ－Ｆ－Ｔ－Ｆ－［Ｓ／Ｔ］－［Ｓ／Ｔ］－Ｙ－［Ａ／Ｇ］－Ｍ－Ｈ（配列番号１）または配列番号１と１もしくは２残基だけ異なる配列を含むＣＤＲ１；

配列Ｖ－［Ｉ／Ｖ／Ｌ］－Ｓ－［Ｙ／Ｆ］－Ｄ－Ｇ－［Ｓ／Ｎ］－［Ｙ／Ｎ］－［Ｋ／Ｒ］－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号２）または配列番号２と１もしくは２残基だけ異なる配列を含むＣＤＲ２；および

配列Ｄ－［Ｓ／Ｔ］－［Ｒ／Ｋ／Ｑ］－Ｌ－Ｒ－［Ｓ／Ｔ］－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－［Ｑ／Ｓ］－Ｇ－［Ｙ／Ｌ／Ｖ］－［Ｆ／Ｌ］－［Ｎ／Ｄ］－［Ｐ／Ｙ］（配列番号３）または配列番号３と１もしくは２残基だけ異なる配列を含むＣＤＲ３

のうちの１つまたは複数または全てを含むセグメント；ならびに

（ｂ）軽鎖可変領域セグメントであり、

配列［Ｋ／Ｒ］－Ｓ－Ｓ－Ｑ－［Ｓ／Ｔ］－［Ｖ／Ｌ／Ｉ］－［Ｔ／Ｓ］－［Ｙ／Ｆ／Ｗ］－［Ｎ／Ｓ／Ｄ］－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号４）または配列番号４と１もしくは２残基だけ異なる配列を含むか、あるいは配列［Ｋ／Ｒ］－Ｓ－Ｓ－Ｑ－［Ｓ／Ｔ］－［Ｖ／Ｌ／Ｉ］－［Ｔ／Ｓ］－［Ｙ／Ｆ／Ｗ］－［Ｎ／Ｓ／Ｄ／Ｑ／Ｒ／Ｅ］－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１７０）または配列番号１７０と１もしくは２残基だけ異なる配列を含むか、あるいは［Ｋ／Ｒ］－Ｓ－Ｓ－Ｑ－［Ｓ／Ｔ］－［Ｖ／Ｌ／Ｉ］－［Ｔ／Ｓ］－［Ｙ／Ｆ／Ｗ］－［Ｎ／Ｓ／Ｄ／Ｅ］－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号４）または配列番号１７０と１もしくは２残基だけ異なる配列をふくむＣＤＲ１；

配列Ｗ－［Ａ／Ｇ］－Ｓ－［Ｔ／Ａ／Ｙ／Ｈ／Ｋ／Ｄ］－［Ｒ／Ｌ］－Ｅ－［Ｓ／Ｔ］（配列番号５）または配列番号５と１もしくは２残基だけ異なる配列を含むＣＤＲ２；

配列Ｑ－Ｑ－［Ｙ／Ｈ］－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－［Ｔ／Ｓ］（配列番号６）または配列番号６と１もしくは２残基だけ異なる配列を含むＣＤＲ３

のうちの１つまたは複数または全てを含むセグメント

を含み、

任意選択で、

軽鎖可変領域セグメントが、配列Ｋ－Ｓ－Ｓ－Ｑ－Ｓ－Ｖ－Ｔ－Ｙ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号８３）を含むＣＤＲ１；配列Ｗ－Ａ－Ｓ－Ｔ－Ｒ－Ｅ－Ｓ（配列番号８４）を含むＣＤＲ２；および配列Ｑ－Ｑ－Ｙ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｔ（配列番号８５）を含むＣＤＲ３を含む場合；

重鎖可変領域セグメントは、以下：（ａ）以下：配列Ｓ－Ｙ－Ｇ－Ｍ－Ｈ（配列番号８６）を含むＣＤＲ１；配列Ｖ－Ｉ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号８７）を含むＣＤＲ２；または配列Ｄ－Ｓ－Ｅ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号８８）を含むＣＤＲ３以外のＣＤＲ；あるいは（ｂ）以下：

【化１４２】

E-V-Q-L-L-E-S-G-G-G-L-V-K-P-G-Q-S-L-K-L-S-C- A-A-S-G-F-T-F-*T*

（配列番号８２）を含むＦＲ１；Ｗ－Ｖ－Ｒ－Ｑ－Ｐ－Ｐ－Ｇ－Ｋ－Ｇ－Ｌ－Ｅ－Ｗ－Ｖ－Ａ（配列番号７５）を含むＦＲ２；Ｒ－Ｆ－Ｔ－Ｉ－Ｓ－Ｒ－Ｄ－Ｎ－Ｓ－Ｋ－Ｎ－Ｔ－Ｌ－Ｙ－Ｌ－Ｑ－Ｍ－Ｎ－Ｓ－Ｌ－Ｒ－Ａ－Ｅ－Ｄ－Ｔ－Ａ－Ｖ－Ｙ－Ｙ－Ｃ－Ａ－Ｋ（配列番号７６）を含むＦＲ３；またはＷ－Ｇ－Ａ－Ｇ－Ｔ－Ｔ－Ｌ－Ｔ－Ｖ－Ｓ－Ｓ（配列番号８９）を含むＦＲ４以外のＦＲ；（ｃ）配列番号１の５位におけるアミノ酸残基がＳであるか、配列番号１の６位におけるアミノ酸残基がＴであるか、または配列番号１の８位におけるアミノ酸残基がＡであるＣＤＲ１；（ｄ）配列番号２の２位におけるアミノ酸残基がＶもしくはＬであるか、４位におけるアミノ酸がＦであるか、７位におけるアミノ酸がＮであるか、８位におけるアミノ酸がＹであるか、または９位におけるアミノ酸がＲであるＣＤＲ２；（ｅ）配列番号３の２位におけるアミノ酸残基がＴであるか、配列番号３の３位におけるアミノ酸残基がＲ、Ｋ、もしくはＱであるか、配列番号３の６位におけるアミノ酸残基がＴであるか、配列番号３の１５位におけるアミノ酸残基がＳであるか、配列番号３の１７位におけるアミノ酸残基がＬもしくはＶであるか、配列番号３の１

８位におけるアミノ酸残基がＬであるか、配列番号３の１９位におけるアミノ酸残基がＤであるか、または配列番号３の２０位におけるアミノ酸残基がＹであるＣＤＲ３；（ｆ）配列番号７の１１位におけるアミノ酸残基がＱであるか、または配列番号７の７位におけるアミノ酸残基がＴであるＦＲ１；（ｇ）配列番号１０の３位におけるアミノ酸残基がＱであるか、配列番号１０の５位におけるアミノ酸残基がＡであるか、配列番号１０の６位におけるアミノ酸残基がＭであるか、または配列番号１０の７位におけるアミノ酸残基がＶであるＦＲ４；あるいは（ｈ）例えば、本明細書で開示される方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、またはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすことのうちの１あるいは複数を含む

ことを条件とし；また、免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントが、配列Ｓ－Ｙ－Ｇ－Ｍ－Ｈ（配列番号８６）を含むＣＤＲ１；配列Ｖ－Ｉ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号８７）を含むＣＤＲ２；および配列Ｄ－Ｓ－Ｅ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号８８）を含むＣＤＲ３を含む場合；軽鎖可変領域セグメントは、以下：（ａ）以下：ＣＤＲ１：ＫＳＳＱＳＶＴＹＮＹＫＮＹＬＡ（配列番号８３）；ＣＤＲ２：ＷＡＳＴＲＥＳ（配列番号８４）；またはＣＤＲ３：ＱＱＹＹＲＴＰＰＴ（配列番号８５）以外のＣＤＲ；（ｂ）以下：配列ＥＩＶＭＴＱＳＰＤＳＬＡＶＳＬＧＥＲＡＴＩＮＣ（配列番号９０）を含むＦＲ１；配列ＷＹＱＱＫＰＧＱＰＰＫＬＬＩＹ（配列番号９１）を含むＦＲ２；配列ＧＶＰＤＲＦＳＧＳＧＳＧＴＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＡＥＤＶＡＶＹＹＣ（配列番号９２）を含むＦＲ３；または配列ＦＧＧＧＴＫＬＤＩＫ（配列番号９３）を含むＦＲ４以外のＦＲ；（ｃ）配列番号４の１位におけるアミノ酸残基がＲであるか、配列番号４の５位におけるアミノ酸残基がＴであるか、配列番号４の６位におけるアミノ酸残基がＬもしくはＩであるか、配列番号４の７位におけるアミノ酸残基がＳであるか、配列番号４の８位におけるアミノ酸残基がＦもしくはＷであるか、または配列番号４の９位におけるアミノ酸残基がＳもしくはＤであるＣＤＲ１；（ｄ）配列番号５の２位におけるアミノ酸残基がＧであるか、配列番号５の４位におけるアミノ酸残基がＡ、Ｙ、Ｈ、Ｋ、もしくはＤであるか、配列番号５の５位におけるアミノ酸残基がＬであるか、配列番号５の７位におけるアミノ酸残基がＴであるＣＤＲ２；（ｅ）配列番号６の３位におけるアミノ酸残基がＨであるか、配列番号６の９位におけるアミノ酸残基がＳであるＣＤＲ３；（ｆ）配列番号１１の１位におけるアミノ酸残基がＤであるか、配列番号１１の３位におけるアミノ酸残基がＱであるか、配列番号１１の９位におけるアミノ酸残基がＳであるか、配列番号１１の１０位におけるアミノ酸残基がＴであるか、配列番号１１の１１位におけるアミノ酸残基がＶであるか、配列番号１１の１２位におけるアミノ酸残基がＳであるか、配列番号１１の１３位におけるアミノ酸残基がＡであるか、配列番号１１の１４位におけるアミノ酸残基がＴであるか、配列番号１１の１５位におけるアミノ酸残基がＶもしくはＲであるか、配列番号１１の１７位におけるアミノ酸残基がＤであるか、配列番号１１の２０位におけるアミノ酸残基がＳであるか、配列番号１１の２２位におけるアミノ酸残基がＴ、Ｑ、Ｄ、もしくはＲであるＦＲ１；（ｇ）配列番号１２の８位におけるアミノ酸残基がＫであるか、または配列番号１２の９位におけるアミノ酸残基がＡであるＦＲ２；（ｈ）配列番号１３の４位におけるアミノ酸残基がＥもしくはＳであるか、配列番号１３の２４位におけるアミノ酸残基がＰであるか、配列番号１３の２７位におけるアミノ酸残基がＦ、Ｋ、もしくはＤであるか、配列番号１３の２９位におけるアミノ酸残基がＴであるＦＲ３；（ｉ）配列番号１４の３位におけるアミノ酸残基がＱ、Ｔ、Ｓ、もしくはＮであるか、配列番号１４の７位におけるアミノ酸残基がＶであるか、または配列番号１４の８位におけるアミノ酸残基がＥであるＦＲ４；あるいは（ｊ）例えば、本明細書で開示される方法により試験した場合に、基準の抗ＨＡ抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、Ｆ１０、ＣＲ９１１４、またはＣＲ６２６１より少数のエスケープ変異体をもたらすことのうちの１あるいは複数を含むことを条件とし；さらに、軽鎖可変領域セグメントが、配列Ｋ－Ｓ－Ｓ－Ｑ－Ｓ－Ｖ－Ｔ－Ｆ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１４６

）を含むＣＤＲ１；配列Ｗ－Ａ－Ｓ－Ａ－Ｒ－Ｅ－Ｓ（配列番号１４７）を含むＣＤＲ２；および配列Ｑ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｔ（配列番号１４８）を含むＣＤＲ３を含む場合；重鎖可変領域セグメントは、以下：図１２Ｂに記載されるＣＤＲ以外のＣＤＲ；または図１２Ｃに記載されるＦＲ以外のＦＲのうちの１または複数を含むことも条件とする結合剤を特色とする。

【０３８７】

一実施形態では、重鎖ＣＤＲ配列は、列挙された配列と、５、４、３、２、または１アミノ酸残基以下だけ合計で異なり；軽鎖ＣＤＲ配列は、列挙された配列と、５、４、３、２、または１アミノ酸残基以下だけ合計で異なる。

【０３８８】

一態様では、本開示は、本開示で特色とされる免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントをコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸分子を特色とする。

【０３８９】

別の態様では、本開示は、本開示で特色とされる免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントをコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸分子を特色とする。

【０３９０】

さらに別の態様では、本開示は、本開示で特色とされる免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントおよび本開示で特色とされる免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントをコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸分子を特色とする。

【０３９１】

さらに別の態様では、本開示は、本開示で特色とされる、免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントをコードするヌクレオチド配列または免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントをコードするヌクレオチド配列を含む核酸分子を含む発現ベクターなどの組換えベクターを特色とする。

【０３９２】

一態様では、本開示は、本開示で特色とされる、免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントをコードするヌクレオチド配列および免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントをコードするヌクレオチド配列を含む発現ベクターなどの組換えベクターを特色とする。

【０３９３】

一実施形態では、組換えベクター内の核酸分子は、（ａ）免疫グロブリン重鎖可変領域セグメントであって、ＣＤＲ１内のＳ－Ｙ－Ａ－Ｍ－Ｈ（配列番号６８）；ＣＤＲ２内のＶ－Ｖ－Ｓ－Ｙ－Ｄ－Ｇ－Ｎ－Ｙ－Ｋ－Ｙ－Ｙ－Ａ－Ｄ－Ｓ－Ｖ－Ｑ－Ｇ（配列番号６９）；およびＣＤＲ３内のＤ－Ｓ－Ｒ－Ｌ－Ｒ－Ｓ－Ｌ－Ｌ－Ｙ－Ｆ－Ｅ－Ｗ－Ｌ－Ｓ－Ｑ－Ｇ－Ｙ－Ｆ－Ｎ－Ｐ（配列番号７０）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域セグメント；ならびに（ｂ）免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントであって、ＣＤＲ１内のＱ－Ｓ－Ｉ－Ｔ－Ｆ－Ｄ－Ｙ－Ｋ－Ｎ－Ｙ－Ｌ－Ａ（配列番号１４５）；ＣＤＲ２内のＷ－Ｇ－Ｓ－Ｙ－Ｌ－Ｅ－Ｓ（配列番号７２）；およびＣＤＲ３内のＱ－Ｑ－Ｈ－Ｙ－Ｒ－Ｔ－Ｐ－Ｐ－Ｓ（配列番号７３）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域セグメントをコードするヌクレオチド配列を含む。

【０３９４】

一態様では、本開示は、免疫グロブリン重鎖可変領域をコードする核酸配列を含む組換えベクター、または免疫グロブリン軽鎖可変領域をコードする核酸配列を含む組換えベクターなど、本開示で特色とされる組換えベクターを含有する細胞を特色とする。一実施形態では、細胞は、免疫グロブリン重鎖可変領域をコードする核酸配列を含む組換えベクターおよび免疫グロブリン軽鎖可変領域をコードする核酸配列を含む組換えベクターを含有する。さらに別の実施形態では、細胞は、免疫グロブリン重鎖可変領域をコードする核酸配列および免疫グロブリン軽鎖可変領域をコードする核酸配列を含む組換えベクターを含有する。

【０３９５】

一態様では、本開示は、重鎖セグメントを発現させる核酸配列および軽鎖セグメントを

発現させる核酸配列を含む宿主細胞を用意し、宿主細胞内で核酸を発現させることなどにより、本発明で特色とされる抗体分子を作製する方法を特色とする。

【０３９６】

一実施形態では、重鎖セグメントを発現させる核酸配列および軽鎖セグメントを発現させる核酸配列は、同じ組換え発現ベクター上にある。別の実施形態では、重鎖セグメントを発現させる核酸配列および軽鎖セグメントを発現させる核酸配列は、別個の組換え発現ベクター上にある。

【０３９７】

一態様では、本開示は、本開示で特色とされる抗体分子および薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を特色とする。

【０３９８】

別の態様では、本開示は、対象、例えば、ヒト対象における、インフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）による感染を処置または予防する方法であって、

本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子を、それを必要とする対象、例えば、ヒト対象に投与するステップ

を含む方法を特色とする。

【０３９９】

一実施形態では、Ａ型インフルエンザウイルスは、Ａ型インフルエンザウイルスのＨ１Ｎ１株、Ｈ３Ｎ２株、またはＨ５Ｎ１株など、Ｈ１株、Ｈ５株、Ｈ９株、Ｈ３株、またはＨ７株である。

【０４００】

ある実施形態では、投与は、インフルエンザ感染の症状もしくは兆候の発生率もしくは重症度の軽減、またはインフルエンザ感染の症状もしくは兆候の発症の遅延のうちの１または複数を結果としてもたらすか、またはこれらと相関する。

【０４０１】

ある実施形態では、投与は、二次感染の症状もしくは兆候の発生率もしくは重症度の軽減、または二次感染の症状もしくは兆候の発症の遅延のうちの１または複数を結果としてもたらすか、またはこれらと相関する。

【０４０２】

複数の実施形態では、対象、例えば、ヒト対象は、第２の治療もしくはさらなる治療を投与されているか、または方法は、第２の治療もしくはさらなる治療を投与もしくは推奨するステップを含む。

【０４０３】

複数の実施形態では、抗体分子は、第２の薬剤もしくは治療またはさらなる薬剤もしくは治療と組み合わせて投与する。

【０４０４】

複数の実施形態では、第２の治療またはさらなる治療は、ワクチンまたは抗ウイルス治療、例えば、抗ＮＡ治療または抗Ｍ２治療の投与を含む。

【０４０５】

ある実施形態では、第２の治療またはさらなる治療は、患者の免疫系を刺激して、Ａ型インフルエンザの特定の株による感染を予防するためのインフルエンザペプチドによるワクチン、例えば、本明細書で記載されるワクチンまたは混合物（別称、カクテル）の投与を含む。

【０４０６】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、抗ウイルス剤、鎮痛剤、抗炎症

剤、抗生剤、ステロイド剤、第２の治療用抗体分子（例えば、抗ＨＡ抗体）、アジュバント、プロテアーゼまたはグリコシダーゼ（例えば、シアリダーゼ）の投与を含む。

【０４０７】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、アシクロビル、リバビリン、アマンタジン、レマンチジン、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル（Ｒｅｌｅｎｚａ（登録商標））、オセルタミビル（Ｔａｍｉｆｌｕ（登録商標））、ラニナミビル、ペラミビル）、またはリマンタジンを含む。

【０４０８】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、第２の抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１（米国仮出願第６１／６４５，４５３号）、ＦＩ６（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、ＦＩ２８（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、Ｃ１７９（Ｏｋｕｎｏら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６７巻：２５５２～８頁、１９９３年）、Ｆ１０（Ｓｕｉら、Ｎａｔ．　Ｓｔｒｕｃｔ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、１６巻：２６５頁、２００９年）、ＣＲ９１１４（Ｄｒｅｙｆｕｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３７巻：１３４３頁、２０１２年）、またはＣＲ６２６１（例えば、Ｅｋｉｅｒｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３２４巻：２４６頁、２００９年を参照されたい）を含む。したがって、Ａｂ　０４４は、これらの抗体のうちのいずれかと組み合わせて使用することができる。

【０４０９】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、第２の結合剤またはさらなる結合剤、例えば、抗体分子、例えば、抗ＨＡ抗体、例えば、本明細書で開示される抗体を含む。例えば、Ａｂ　０４４、Ａｂ　０６９、Ａｂ　０３２、およびＡｂ　０３１のうちの２つ以上を投与することができる。例えば、Ａｂ　０４４は、Ａｂ　０６９またはＡｂ　０３２と組み合わせて投与することができる。

【０４１０】

組み合わせの場合、２つの薬剤は、同じ投与量単位の一部として投与することもでき、個別に投与することもできる。インフルエンザ感染と関連する症状を処置するのに有用な他の例示的な薬剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、およびナプロキセンである。

【０４１１】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、インフルエンザ感染を患っているか、またはこれに感受性のヒト対象に投与する。

【０４１２】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、インフルエンザまたは特定のインフルエンザ亜型もしくはインフルエンザ株への公知の曝露の前に投与する。

【０４１３】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、インフルエンザ感染の影響もしくは症状の発現、またはインフルエンザ感染の１もしくは複数の特定の影響もしくは症状の発現の前に投与する。

【０４１４】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、インフルエンザまたは特定のインフルエンザ亜型もしくはインフルエンザ株への公知の曝露の後で投与する。

【０４１５】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、インフルエンザ感染の影響もしくは症状の発現、またはインフルエンザ感染の１もしくは複数の特定の影響もしくは症状の発現の観察の後で投与する。

【０４１６】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、インフルエンザ感染の影響もしくは症状、例えば、炎症、発熱、悪心、体重の減少、食欲の減退、呼吸の促迫、心拍数の増大、高血圧、体の痛み、筋肉痛、眼痛、疲労感、倦怠感、空咳、鼻水、および／または咽頭痛の発現に応答して、またはこれらを処置もしくは予防するために投与する。

【０４１７】
ある実施形態では、方法は、ヒト対象を、インフルエンザウイルスについて、例えば、本明細書で開示される方法により検査するステップもさらに含む。複数の実施形態では、投与は、インフルエンザについての検査陽性に応答してなされる。
【０４１８】
さらに別の態様では、本開示は、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子を投与することにより、インフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）に感染した対象、例えば、ヒト対象を処置する方法を特色とする。例えば、Ａ型インフルエンザウイルスは、Ａ型インフルエンザウイルスのＨ１Ｎ１株、Ｈ３Ｎ２株、またはＨ５Ｎ１株など、Ｈ１株、Ｈ５株、Ｈ９株、Ｈ３株、またはＨ７株である。
【０４１９】
一実施形態では、本明細書で記載される結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体を、インフルエンザを予防するためのワクチンの代わりに投与する。別の実施形態では、結合剤、例えば、抗ＨＡ抗体分子を、流感を予防するためのワクチンと組み合わせて（ワクチンと同時または逐次的に）投与する。
【０４２０】
さらに別の態様では、本開示は、試料を、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子と接触させ、次いで、抗体分子の試料への結合を検出することなどにより、生物学的試料中のインフルエンザ（例えば、Ａ型インフルエンザまたはＢ型インフルエンザ）ビリオンを検出する方法を特色とする。一実施形態では、インフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルスまたはＢ型インフルエンザウイルス）を検出する方法を、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで実施する。
【０４２１】
一態様では、本開示は、（ａ）患者に由来する試料を用意する方法、（ｂ）試料を、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子と接触させる方法、および（ｃ）本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子が、試料中のポリペプチドに結合するのかどうかを決定する方法であって、結合剤、例えば、抗体分子が、試料中のポリペプチドに結合する場合は、患者がインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、またはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）に感染していることを決定する方法を特色とする。一実施形態では、患者がインフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）に感染していることを決定し、患者に、本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子、例えば、それによって検査を実施した結合剤、例えば、抗体分子をさらに投与する。
【０４２２】
別の態様では、本発明は、脊椎動物、例えば、ヒトにおいて、１または複数のインフルエンザ株に対する免疫を誘導する方法、またはインフルエンザ株による感染もしくはその

症状を予防するか、遅延させるか、もしくは軽減する方法を特色とする。方法は、脊椎動物、例えば、ヒトに、本明細書で記載される広域ワクチン（ｂｒｏａｄ　ｒａｎｇｅ　ｖａｃｃｉｎｅ）または広域免疫原（ｂｒｏａｄ　ｒａｎｇｅ　ｉｍｍｕｎｏｇｅｎ）を投与するステップを含む。

【０４２３】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原は、１または複数のインフルエンザ株に対する免疫応答を誘導するか、またはこれらに対する防御を付与する。

【０４２４】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原は、２つのインフルエンザ株に対する免疫応答を誘導するか、またはこれらに対する防御を付与する。

【０４２５】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原は、２つの群１のインフルエンザ株に対する免疫応答を誘導するか、またはこれらに対する防御を付与する。

【０４２６】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原は、少なくとも１つの群１の株、および群１、群２、またはインフルエンザＢ株に由来する第２の株に対する免疫応答を誘導するか、またはこれらに対する防御を付与する。

【０４２７】

一実施形態では、Ａ型インフルエンザウイルスは、Ａ型インフルエンザウイルスのＨ１Ｎ１株、Ｈ３Ｎ２株、またはＨ５Ｎ１株など、Ｈ１株、Ｈ５株、Ｈ９株、Ｈ３株、またはＨ７株である。

【０４２８】

ある実施形態では、投与は、感染の可能性の低減、インフルエンザ感染の症状もしくは兆候の発生率もしくは重症度の軽減、またはインフルエンザ感染の症状もしくは兆候の発症の遅延のうちの１または複数を結果としてもたらすか、またはこれらと相関する。

【０４２９】

ある実施形態では、投与は、二次感染の症状もしくは兆候の発生率もしくは重症度の軽減、または二次感染の症状もしくは兆候の発症の遅延のうちの１または複数を結果としてもたらすか、またはこれらと相関する。

【０４３０】

複数の実施形態では、対象、例えば、ヒト対象は、第２の治療もしくはさらなる治療を投与されているか、または方法は、第２の治療もしくはさらなる治療を投与もしくは推奨するステップを含む。

【０４３１】

複数の実施形態では、広域ワクチンを、第２の治療またはさらなる治療と組み合わせて投与する。

【０４３２】

複数の実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、別のワクチンまたは別の抗ウイルス治療、例えば、抗ＮＡ治療または抗Ｍ２治療の投与を含む。

【０４３３】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、患者の免疫系を刺激して、Ａ型インフルエンザの特定の株による感染を予防するためのインフルエンザペプチドの混合物（別称、カクテル）を含むワクチンの投与を含む。

【０４３４】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、抗ウイルス剤、鎮痛剤、抗炎症剤、抗生剤、ステロイド剤、第２の治療用抗体分子（例えば、抗ＨＡ抗体）、アジュバント、プロテアーゼまたはグリコシダーゼ（例えば、シアリダーゼ）の投与を含む。

【０４３５】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、アシクロビル、リバビリン、アマンタジン、レマンチジン、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル（Ｒｅｌｅｎ

ｚａ（登録商標））、オセルタミビル（Ｔａｍｉｆｌｕ（登録商標））、ラニナミビル、ペラミビル）、またはリマンタジンを含む。

【０４３６】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、抗体分子、例えば、Ａｂ　６７－１１（米国仮出願第６１／６４５，４５３号）、ＦＩ６（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、ＦＩ２８（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、Ｃ１７９（Ｏｋｕｎｏら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６７巻：２５５２～８頁、１９９３年）、Ｆ１０（Ｓｕｉら、Ｎａｔ．　Ｓｔｒｕｃｔ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、１６巻：２６５頁、２００９年）、ＣＲ９１１４（Ｄｒｅｙｆｕｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３７巻：１３４３頁、２０１２年）、またはＣＲ６２６１（例えば、Ｅｋｉｅｒｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３２４巻：２４６頁、２００９年を参照されたい）を含む。

【０４３７】

ある実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、本明細書で開示される抗体分子、例えば、Ａｂ－０４４抗体分子、Ａｂ　０６９抗体分子、Ａｂ　０３２抗体分子、およびＡｂ　０３１抗体分子から選択される抗体分子を含む。

【０４３８】

組み合わせの場合、２つの薬剤は、同じ投与量単位の一部として投与することもでき、個別に投与することもできる。

【０４３９】

インフルエンザ感染と関連する症状を処置するのに有用な他の例示的な第２の薬剤またはさらなる薬剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、およびナプロキセンである。

【０４４０】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原を、インフルエンザ感染を患っているか、またはこれに感受性のヒト対象に投与する。

【０４４１】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原は、インフルエンザまたは特定のインフルエンザ亜型もしくはインフルエンザ株への公知の曝露の前に投与する。

【０４４２】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原は、インフルエンザ感染の影響もしくは症状の発現、またはインフルエンザ感染の１もしくは複数の特定の影響もしくは症状の発現の前に投与する。

【０４４３】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原は、インフルエンザまたは特定のインフルエンザ亜型もしくはインフルエンザ株への公知の曝露の後で投与する。

【０４４４】

ある実施形態では、広域ワクチンは、インフルエンザ感染の影響もしくは症状の発現、またはインフルエンザ感染の１もしくは複数の特定の影響もしくは症状の発現の観察の後で投与する。

【０４４５】

ある実施形態では、広域ワクチンまたは広域免疫原は、インフルエンザ感染の影響もしくは症状、例えば、炎症、発熱、悪心、体重の減少、食欲の減退、呼吸の促迫、心拍数の増大、高血圧、体の痛み、筋肉痛、眼痛、疲労感、倦怠感、空咳、鼻水、および／または咽頭痛の発現に応答して、またはこれらを処置もしくは予防するために投与する。

【０４４６】

ある実施形態では、方法は、ヒト対象を、インフルエンザウイルスについて、例えば、本明細書で開示される方法により検査するステップもさらに含む。複数の実施形態では、投与は、インフルエンザについての検査陽性に応答してなされる。

【０４４７】

さらに別の態様では、本開示は、本開示で特色とされる広域ワクチンを投与することに

より、インフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエンザウイルス、例えば、群１株、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４、あるいはＢ型インフルエンザウイルス、例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）に感染した対象、例えば、ヒト対象を処置する方法を特色とする。例えば、Ａ型インフルエンザウイルスは、Ａ型インフルエンザウイルスのＨ１Ｎ１株、Ｈ３Ｎ２株、またはＨ５Ｎ１株など、Ｈ１株、Ｈ５株、Ｈ９株、Ｈ３株、またはＨ７株である。

【０４４８】

別の態様では、本発明は、集団におけるインフルエンザの重症度を軽減する方法を特色とする。方法は、広域ワクチンまたは広域免疫原を、集団内の別の個体へのインフルエンザウイルスの伝染を予防するか、またはその可能性を減少させるのに十分な集団内の個体に投与するステップを含む。

【０４４９】

別の態様では、本発明は、広域免疫原、広域エピトープをコードする核酸、または本明細書で記載される広域ワクチンを内部に配置した１または複数の容器を含むキットを特色とする。ある実施形態では、キットは、アジュバントを内部に配置した容器を含む。ある実施形態では、キットは、送達デバイス、例えば、注射デバイスまたは吸入器を含む。ある実施形態では、本明細書で記載される広域エピトープ、または広域エピトープをコードする核酸、または広域ワクチンは、送達デバイス内に配置する。

【０４５０】

ある実施形態では、キットは、送達デバイス、例えば、注射デバイスまたは吸入器を含む。ある実施形態では、ワクチンは、送達デバイス内に配置する。

【０４５１】

別の態様では、本発明は、アンプルなど、密封された容器内にパッケージングされた、本明細書で記載される広域エピトープを含む組成物、例えば、ワクチンを特色とする。ある実施形態では、組成物は、液体である。ある実施形態では、組成物は、液体の滅菌凍結乾燥粉末または無水濃縮物である。

【０４５２】

別段に規定されない限り、本明細書で使用される全ての科学技術用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解される意味と同じ意味を有する。本発明の実施または試行では、本明細書で記載される方法および材料と類似または同等の方法および材料も使用しうるが、下記では、適切な方法および材料について記載する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体において組み込まれる。有益性相反の場合は、定義を含め、本明細書により管理するものとする。加えて、材料、方法、および例は、例示的なものであるに過ぎず、限定的であることを意図するものではない。

【０４５３】

本開示で特色とされる１または複数の実施形態の詳細については、付属の図面および下記の記載に示す。本開示で特色とされる他の特色、目的、および利点については、記載および図面から明らかであろうし、特許請求の範囲からも明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【０４５４】

【図１】図１は、抗ＨＡ抗体であるＡ１８の重鎖アミノ酸配列および軽鎖アミノ酸配列（それぞれ、配列番号９４および９５）である。定常ドメイン配列は、斜字体で表示する。ＣＤＲは、下線により表示する。

【図２】図２は、例示的な抗ＨＡ抗体の重鎖可変ドメイン配列である。示される配列の配列番号は以下の通りである：ＶＨ１５は、配列番号１５であり；ＶＨ１６は、配列番号１６であり；ＶＨ１７は、配列番号１７であり；ＶＨ１８は、配列番号１８であり；ＶＨ１

９は、配列番号１９であり；ＶＨ２１は、配列番号２１であり；ＶＨ２２は、配列番号２２であり；ＶＨ２０は、配列番号２０であり；ＶＨ２３は、配列番号２３であり；ＶＨ２４は、配列番号２４であり；ＶＨ２５は、配列番号２５であり；ＶＨ２６は、配列番号２６であり；ＶＨ２７は、配列番号２７であり；ＶＨ１６１は、配列番号１６１である。

【図３】図３は、例示的な抗ＨＡ抗体の軽鎖可変ドメイン配列である。示される配列の配列番号は以下の通りである：ＶＬ２８は、配列番号２８であり；ＶＬ２９は、配列番号２９であり；ＶＬ３０は、配列番号３０であり；ＶＬ３５は、配列番号３５であり；ＶＬ３１は、配列番号３１であり；ＶＬ３２は、配列番号３２であり；ＶＬ３３は、配列番号３３であり；ＶＬ３４－ＩＤは、配列番号３４であり；ＶＬ３６は、配列番号３６であり；ＶＬ４５は、配列番号４５であり；ＶＬ４６は、配列番号４６であり；ＶＬ３７は、配列番号３７であり；ＶＬ３８は、配列番号３８であり；ＶＬ３９は、配列番号３９であり；ＶＬ４０は、配列番号４０であり；ＶＬ４１は、配列番号４１であり；ＶＬ４２は、配列番号４２であり；ＶＬ４３は、配列番号４３であり；ＶＬ４４は、配列番号４４であり；ＶＬ４７は、配列番号４７であり；ＶＬ４８は、配列番号４８であり；ＶＬ４９は、配列番号４９であり；ＶＬ５０は、配列番号５０であり；ＶＬ５１は、配列番号５１であり；ＶＬ５２は、配列番号５２であり；ＶＬ５３は、配列番号５３であり；ＶＬ５４は、配列番号５４であり；ＶＬ５５は、配列番号５５であり；ＶＬ５６は、配列番号５６であり；ＶＬ５７は、配列番号５７であり；ＶＬ５８は、配列番号５８であり；ＶＬ５９は、配列番号５９であり；ＶＬ６０は、配列番号６０であり；ＶＬ６１は、配列番号６１であり；ＶＬ１５３は、配列番号１５３であり；ＶＬ１５４は、配列番号１５４であり；ＶＬ１５５は、配列番号１５５であり；ＶＬ１５６は、配列番号１５６であり；ＶＬ６２は、配列番号６２である。

【図４】図４は、Ａ１８抗体によるＨ３Ｎ２　Ｘ－３１株の中和を描示するグラフである。これに対し、Ｘ－３１株は、ＡＢ１抗体によっては中和されなかった。

【図５】図５は、Ａ１８の、Ｈ３Ｂｒｉｓｂａｎｅ／０７への強い結合、およびＨ３Ｗｙｏｍｉｎｇ／０３へのはるかに弱い結合を描示するＥＬＩＳＡ結果のグラフである。

【図６】図６は、Ａ１８の、Ｈ３Ｂｒｉｓ０７ＨＡであるＨ３Ｎ２Ｂｒｉｓ０７ウイルスへの結合、および陰性対照であるＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）への弱い結合を描示するＥＬＩＳＡ結果のグラフである。

【図７】図７Ａおよび７Ｂは、感染したマウスを体重の減少から防御するＡ１８抗体の能力を描示するグラフである。マウスには、Ｈ１Ｎ１（図７Ａ）インフルエンザ株、またはＨ３Ｎ２（図７Ｂ）インフルエンザ株を感染させた。

【図８】図８Ａおよび８Ｂは、Ｈ１Ｎ１（図８Ａ）またはＨ３Ｎ２（図８Ｂ）に感染させ、４８時間後に、Ａｂ　０２８抗体、Ａｂ　０３１抗体、またはＡｂ　０３２抗体で処置したマウスの生存パーセントを描示するグラフである。

【図９】図９Ａ、９Ｂ、および９Ｃは、Ｈ１Ｎ１（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４）（図９Ａ）、Ｈ３Ｎ２（Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／０３／７５）（図９Ｂ）、またはＨ１Ｎ１（Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／０９）（図９Ｃ）に感染させたマウスの生存パーセントを描示するグラフである。マウスは、多様な投与量のＡｂ　０３２抗体で処置した。

【図１０】図１０Ａ～１０Ｄは、抗体Ａｂ　０１４およびＡｂ　０２８の広範な特異性を描示するＥＬＩＳＡ結果のグラフである。いずれの抗体も、群１（亜型Ｈ１、Ｈ５、およびＨ９）および群２（亜型Ｈ３およびＨ７）のインフルエンザ亜型に結合することが示される。

【図１１】図１１は、インフルエンザＰＲ８（Ｈ１Ｎ１）株が、ＡＢ１の存在下における、５ラウンド（Ｒ５）の繁殖後に、ＡＢ１による中和を凌駕できないことを描示するグラフである。これに対し、ＰＲ８は、Ｃ１７９の存在下で４ラウンドの選択後における力価の回復により見られる、対照の中和抗体であるＣ１７９に対する耐性を発生させる。

【図１２】図１２は、ＦＩ６（配列番号１７５）、ＦＩ３７０（配列番号１７６）、ＦＩ６のバリアント１（配列番号１７７）、ＦＩ６のバリアント３（配列番号１７８）、ＦＩ

６／３７０（配列番号１７９）の重鎖可変領域のアミノ酸配列、およびＦＩ６（配列番号１８０）のカッパ軽鎖可変領域のアミノ酸配列を示す。

【図１３】図１３は、図２に示され、Ｎ末端のＩＤジペプチドを含む、例示的な抗ＨＡ抗体の重鎖可変ドメイン配列である。示される配列の配列番号は以下の通りである：ＶＨ１５－ＩＤは、配列番号９６であり；ＶＨ１６－ＩＤは、配列番号９７であり；ＶＨ１７－ＩＤは、配列番号９８であり；ＶＨ１８－ＩＤは、配列番号９９であり；ＶＨ１９－ＩＤは、配列番号１００であり；ＶＨ２１－ＩＤは、配列番号１０１であり；ＶＨ２２－ＩＤは、配列番号１０２であり；ＶＨ２０－ＩＤは、配列番号１０３であり；ＶＨ２３－ＩＤは、配列番号１０４であり；ＶＨ２４－ＩＤは、配列番号１０５であり；ＶＨ２５－ＩＤは、配列番号１０６であり；ＶＨ２６－ＩＤは、配列番号１０７であり；ＶＨ２７－ＩＤは、配列番号１０８であり；ＶＨ１６１－ＩＤは、配列番号１０９である。

【図１４】図１４は、図３に示され、Ｎ末端のＩＤジペプチドを含む、例示的な抗ＨＡ抗体の軽鎖可変ドメイン配列である。示される配列の配列番号は以下の通りである：ＶＬ２８－ＩＤは、配列番号１１０であり；ＶＬ２９－ＩＤは、配列番号１１１であり；ＶＬ３０－ＩＤは、配列番号１１２であり；ＶＬ３５－ＩＤは、配列番号１１３であり；ＶＬ３１－ＩＤは、配列番号１１４であり；ＶＬ３２－ＩＤは、配列番号１１５であり；ＶＬ３３－ＩＤは、配列番号１１６であり；ＶＬ３４－ＩＤは、配列番号１１７であり；ＶＬ３６－ＩＤは、配列番号１１８であり；ＶＬ４５－ＩＤは、配列番号１１９であり；ＶＬ４６－ＩＤは、配列番号１２０であり；ＶＬ３７－ＩＤは、配列番号１２１であり；ＶＬ３８－ＩＤは、配列番号１２２であり；ＶＬ３９－ＩＤは、配列番号１２３であり；ＶＬ４０－ＩＤは、配列番号１２４であり；ＶＬ４１－ＩＤは、配列番号１２５であり；ＶＬ４２－ＩＤは、配列番号１２６であり；ＶＬ４３－ＩＤは、配列番号１２７であり；ＶＬ４４－ＩＤは、配列番号１２８であり；ＶＬ４７－ＩＤは、配列番号１２９であり；ＶＬ４８－ＩＤは、配列番号１３０であり；ＶＬ４９－ＩＤは、配列番号１３１であり；ＶＬ５０－ＩＤは、配列番号１３２であり；ＶＬ５１－ＩＤは、配列番号１３３であり；ＶＬ５２－ＩＤは、配列番号１３４であり；ＶＬ５３－ＩＤは、配列番号１３５であり；ＶＬ５４－ＩＤは、配列番号１３６であり；ＶＬ５５－ＩＤは、配列番号１３７であり；ＶＬ５６－ＩＤは、配列番号１３８であり；ＶＬ５７－ＩＤは、配列番号１３９であり；ＶＬ５８－ＩＤは、配列番号１４０であり；ＶＬ５９－ＩＤは、配列番号１４１であり；ＶＬ６０－ＩＤは、配列番号１４２であり；ＶＬ６１－ＩＤは、配列番号１４３であり；ＶＬ１５３－ＩＤは、配列番号１５７であり；ＶＬ１５４－ＩＤは、配列番号１５８であり；ＶＬ１５５－ＩＤは、配列番号１５９であり；ＶＬ１５６－ＩＤは、配列番号１６０であり；ＶＬ６２－ＩＤは、配列番号１４４である。

【図１５】図１５は、ＨＡに感染させたＨＥＫ２９３細胞のＡｂ　０３２抗体による処置後に観察される合胞体数を描示するグラフである。「処置前」および「処置後」とは、低ｐＨ（５．０）による融合条件の誘導前、または低ｐＨによる誘導後における、細胞の抗体による処置を表示する。

【図１６】図１６は、Ｈ１Ｎ１に感染させ、その後、細菌Ｓ．ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃｕｓに感染させたマウスの生存パーセントを描示するグラフである。マウスは、抗生剤または抗ＨＡ抗体で処置した。

【図１７】図１７は、さらなる例示的な抗ＨＡ抗体の軽鎖可変配列および重鎖可変配列を示す。示される配列の配列番号は以下の通りである：ＶＬ１６５は、配列番号１６５であり；ＶＬ１６６は、配列番号１６６であり；ＶＬ１６７は、配列番号１６７であり；ＶＬ１６８は、配列番号１６８であり；ＶＬ１６９は、配列番号１６９であり；ＶＨ１６４は、配列番号１６４であり；ＶＨ１６２は、配列番号１６２であり；ＶＨ１６３は、配列番号１６３である。

【図１８】図１８は、ＨＡに感染させたＨＥＫ２９３細胞のＡｂ　０４４抗体による処置後に観察される合胞体数を描示するグラフである。左のバー＝ｐＨ５．０；右のバー＝ｐＨ７．０。

【図１９】図１９Ａは、Ｈ１Ｎ１　ＰＲ８株による感作およびビヒクル、リバビリン、１

０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防、２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防、または０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防の投与後におけるマウスの体重の変化を示す。　図１９Ｂは、Ｈ１Ｎ１　ＰＲ８株による感作および感染の２日後における１０ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、もしくは０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療；または感染の３日後における２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療の投与後におけるマウスの体重の変化を示す。

【図２０】図２０Ａは、Ｈ３Ｎ２　Ｖｉｃｔｏｒｉａ株による感作およびビヒクル、リバビリン、または１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防の投与後におけるマウスの体重の変化を示す。　図２０Ｂは、Ｈ３Ｎ２による感作および感染の２日後における１０ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、もしくは０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療；または感染の３日後における２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療の投与後におけるマウスの体重の変化を示す。

【図２１】図２１Ａは、プラークアッセイにより測定される、Ｈ１Ｎ１によるウイルス感作の４日後のマウスにおける肺ウイルス負荷を示す。感染させたマウスは、ビヒクル、リバビリン、１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防、２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防、０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防、１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防、２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、または７２時間後におけるＡｂ　０４４による治療で処置した。　図２１Ｂは、Ｈ３Ｎ２によるウイルス感作の４日後のマウスにおける肺ウイルス負荷を示す。感染させたマウスは、ビヒクル、リバビリン、１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防、１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、または７２時間後におけるＡｂ　０４４による治療で処置した。アステリスク：ｐ＜０．０５。

【図２２】図２２Ａは、Ｈ１Ｎ１による感作およびビヒクル、リバビリン、１０ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、または０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防の投与後におけるマウスの生存曲線を示す。　図２２Ｂは、Ｈ１Ｎ１による感作および４８時間後のビヒクル、１０ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、または７２時間後、２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療の投与後におけるマウスの生存曲線を示す。

【図２３】図２３Ａは、Ｈ３Ｎ２による感作およびビヒクル、リバビリン、または１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防の投与後におけるマウスの生存曲線を示す。　図２３Ｂは、Ｈ３Ｎ２による感作および感染の４８時間後のビヒクル、１０ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、または感染の７２時間後、２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療の投与後におけるマウスの生存曲線を示す。

【図２４】図２４は、Ａｂ　０４４の予防的投与および治療的投与の、Ａ型インフルエンザ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４Ｈ５Ｎ１ウイルスを感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスの体重に対する効果を描示する。

【図２５】図２５は、Ａｂ　０４４の予防的投与および治療的投与の、Ａ型インフルエンザ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４Ｈ５Ｎ１ウイルスを感染させたＢＡＬＢ／ｃマウスの生存に対する効果を描示する。

【図２６】図２６は、Ａｂ０４４　エピトープの一部ではあるが、強調されたＦＩ６のエピトープの一部ではないことが予測されるアミノ酸残基を伴うＨ３ＨＡの三次元表示である。すなわち、強調されたアミノ酸は、Ａｂ０４４のエピトープに固有である。

【図２７】図２７は、ＦＩ６のエピトープの一部ではあるが、強調されたＡｂ０４４のエピトープの一部ではないことが予測されるアミノ酸残基を伴うＨ３ＨＡの三次元表示である。

【発明を実施するための形態】

【０４５５】

詳細な説明

本開示は、少なくとも部分的に、インフルエンザウイルス（例えば、Ａ型インフルエン

ザウイルスおよびＢ型インフルエンザウイルス）の複数のヘマグルチニン亜型にわたり保存的なエピトープに結合しうる抗体分子のデザインおよび合成に基づく。例えば、本明細書で記載される抗体分子は、群１および群２の両方に属するウイルス（各群の少なくとも１つの亜型）の感染性を中和するための、群１に属する少なくとも１つのＡ型インフルエンザ株および群２に属する少なくとも１つのＡ型インフルエンザ株により引き起こされる疾患に対する広域スペクトル治療として有用である。

【０４５６】

抗体分子は、合理的な構造ベースの手法であって、ヒト免疫系に完全に接触可能ではなく、したがって、より古典的なスクリーニング法による抗体の選択に適さないウイルス上の領域を標的とするための手法によりデザインした。広域スペクトル抗体分子をデザインおよび開発するための、この合理的構造ベースの手法は、汎発性および季節性のインフルエンザに対するより有効なワクチンの開発を可能とする。この手法はまた、それらが、変異してヒト適応型で高伝染性となりうる、特定のウイルス亜型（例えば、トリウイルス亜型）に対して援用される準備ができるように、パンデミックワクチンの事前の調製も可能とする。本明細書で記載される抗体分子を使用するワクチン（例えば、季節性ワクチン）は、アジュバントを使用せずに、より強力な免疫応答を生み出し、ウイルス株の変異に対する広域防御をもたらすことが可能である。

【０４５７】

定義

本明細書で使用される「抗体分子」という用語は、免疫グロブリン重鎖可変領域に由来する、抗原特異的な結合をもたらすのに十分な配列および／または免疫グロブリン軽鎖可変領域に由来する、抗原特異的な結合をもたらすのに十分な配列を含むポリペプチドを指す。抗体分子は、全長抗体ならびにその断片、例えば、抗原の結合を支援するＦａｂ断片を含む。抗体分子は、重鎖ＣＤＲ１配列、重鎖ＣＤＲ２配列、および重鎖ＣＤＲ３配列、ならびに軽鎖ＣＤＲ１配列、軽鎖ＣＤＲ２配列、および軽鎖ＣＤＲ３配列を含むことが典型的である。抗体分子は、ヒト抗体、ヒト化抗体、ＣＤＲ移植抗体、およびその抗原結合性断片を含む。複数の実施形態では、抗体分子は、少なくとも１つの免疫グロブリン可変領域セグメントを含むタンパク質、例えば、免疫グロブリン可変ドメインをもたらすアミノ酸配列、または免疫グロブリン可変ドメイン配列を含む。

【０４５８】

抗体分子のＶＨ鎖またはＶＬ鎖は、重鎖定常領域または軽鎖定常領域の全部または一部もさらに含み、これにより、免疫グロブリン重鎖または軽鎖のそれぞれを形成しうる。一実施形態では、抗体分子は、２つの免疫グロブリン重鎖および２つの免疫グロブリン軽鎖の四量体である。

【０４５９】

抗体分子は、免疫グロブリン重鎖（または軽鎖）可変領域セグメントの一方または両方を含みうる。本明細書で使用される「免疫グロブリン重鎖（または軽鎖）可変領域セグメント」という用語は、抗原に結合することが可能な免疫グロブリン重鎖（または軽鎖）可変領域の全体、またはその断片を指す。抗原に結合する重鎖セグメントまたは軽鎖セグメントの能力は、セグメントを軽鎖または重鎖のそれぞれと対合させることにより測定する。いくつかの実施形態では、全長可変領域より短い重鎖セグメントまたは軽鎖セグメントは、適切な鎖と対合させると、全長鎖を軽鎖または重鎖のそれぞれと対合させた場合に見られるアフィニティーの少なくとも２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、または９５％のアフィニティーで結合する。

【０４６０】

免疫グロブリン可変領域セグメントは、基準配列またはコンセンサス配列と異なりうる。本明細書で使用される「異なる」とは、基準配列内またはコンセンサス配列内の残基が、異なる残基または非存在の残基または挿入された残基で置き換えられていることを意味する。

【０４６１】

抗体分子は、重（Ｈ）鎖可変領域（本明細書では、ＶＨと略記する）、および軽（Ｌ）鎖可変領域（本明細書では、ＶＬと略記する）を含みうる。別の例では、抗体は、２つの重（Ｈ）鎖可変領域および２つの軽（Ｌ）鎖可変領域またはこれらの抗原結合性断片を含む。免疫グロブリンの軽鎖は、カッパ型の場合もあり、ラムダ型の場合もある。一実施形態では、抗体分子をグリコシル化する。抗体分子は、抗体依存性細胞傷害作用および／または補体介在性細胞傷害作用について機能的な場合もあり、これらの活性の一方または両方について非機能的な場合もある。抗体分子は、無傷抗体の場合もあり、その抗原結合性断片の場合もある。

【０４６２】

抗体分子は、全長抗体の「抗原結合性断片」、例えば、対象のＨＡ標的に特異的に結合する能力を保持する、全長抗体の１または複数の断片を含む。全長抗体の「抗原結合性断片」という用語の中に包摂される結合性断片の例は、（ｉ）ＶＬドメイン、ＶＨドメイン、ＣＬドメイン、およびＣＨ１ドメインからなる一価断片であるＦａｂ断片；（ｉｉ）Ｆ（ａｂ’）またはヒンジ領域においてジスルフィド架橋により連結された２つのＦａｂ断片を含む二価断片であるＦ（ａｂ’）$_2$断片；（ｉｉｉ）ＶＨドメインおよびＣＨ１ドメインからなるＦｄ断片；（ｉｖ）抗体の単一のアームのＶＬドメインおよびＶＨドメインからなるＦｖ断片；（ｖ）ＶＨドメインからなるｄＡｂ断片（Ｗａｒｄら（１９８９年）、Ｎａｔｕｒｅ、３４１巻：５４４～５４６頁）；および（ｖｉ）機能性を保持する単離相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。なおさらに、Ｆｖ断片の２つのドメインであるＶＬドメインおよびＶＨドメインは、個別の遺伝子によりコードされるが、それらは、組換え法を使用して、それらが一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）として公知の一価分子を形成するようにＶＬおよびＶＨ領域が対合する単一のタンパク質鎖として作製されることを可能とする合成リンカーにより接合することができる。例えば、Ｂｉｒｄら（１９８８年）、Ｓｃｉｅｎｃｅ、２４２巻：４２３～４２６頁；およびＨｕｓｔｏｎら（１９８８年）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８５巻：５８７９～５８８３頁を参照されたい。抗体分子は、ダイアボディーを含む。

【０４６３】

本明細書で使用される抗体とは、ポリペプチド、例えば、免疫グロブリンの構造機能的特徴、特に、抗原結合性の特徴を含む四量体または一本鎖ポリペプチドを指す。ヒト抗体は、２つの同一な軽鎖および２つの同一な重鎖を含むことが典型的である。各鎖は、可変領域を含む。

【０４６４】

重鎖可変（ＶＨ）領域および軽鎖可変（ＶＬ）領域は、より保存的な「フレームワーク領域」（ＦＲ）と称する領域を散在させた、超可変性の「相補性決定領域」（「ＣＤＲ」）と称する領域にさらに細分化することができる。ヒト抗体は、フレームワーク領域であるＦＲ１～ＦＲ４により隔てられた３つのＶＨ ＣＤＲおよび３つのＶＬ ＣＤＲを有する。ＦＲおよびＣＤＲの範囲は、正確に規定されている（Ｋａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ら（１９９１年）、「Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ Ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｉｎｔｅｒｅｓｔ」、５版、Ｕ．Ｓ．Ｄｅｐａｒｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｈｅａｌｔｈ ａｎｄ Ｈｕｍａｎ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、ＮＩＨ刊行物第９１－３２４２号；およびＣｈｏｔｈｉａ，Ｃ．ら（１９８７年）、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、１９６巻：９０１～９１７頁を参照されたい）。本明細書では、Ｋａｂａｔによる定義が用いられる。各ＶＨおよびＶＬは、アミノ末端～カルボキシル末端において、以下：ＦＲ１、ＣＤＲ１、ＦＲ２、ＣＤＲ２、ＦＲ３、ＣＤＲ３、ＦＲ４の順序で配置された３つのＣＤＲおよび４つのＦＲからなることが典型的である。

【０４６５】

免疫グロブリン重鎖および免疫グロブリン軽鎖は、ジスルフィド結合により接続することができる。重鎖定常領域は、３つの定常ドメインであるＣＨ１、ＣＨ２、およびＣＨ３を含むことが典型的である。軽鎖定常領域は、ＣＬドメインを含むことが典型的である。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合性ドメインを含有する。抗体の定

常領域は、免疫系の多様な細胞（例えば、エフェクター細胞）および古典的補体系の第１成分（Ｃｌｑ）を含む、抗体の宿主組織または宿主因子への結合を媒介することが典型的である。

【０４６６】

「免疫グロブリン」という用語は、生化学的に識別されうる、多様で広範なポリペプチドのクラスを含む。当業者は、重鎖が、それらの間にいくつかのサブクラス（例えば、γ１～γ４）を伴う、ガンマ、ミュー、アルファ、デルタ、またはイプシロン（γ、μ、α、δ、ε）として分類されることを察知するであろう。抗体の「クラス」を、それぞれ、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＡ、ＩｇＤ、またはＩｇＥと決定するのは、この鎖の性質である。免疫グロブリンのサブクラス（アイソタイプ）、例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１などは、十分に特徴づけられており、機能的な特化を付与することが公知である。これらのクラスおよびアイソタイプの各々の改変形は、本開示の観点では、当業者にたやすく弁別可能であり、したがって、本開示の範囲内にある。全ての免疫グロブリンのクラスは、明らかに、本開示の範囲内にある。軽鎖は、カッパ鎖またはラムダ鎖（κ、λ）として分類される。各重鎖クラスは、カッパ軽鎖またはラムダ軽鎖と結合しうる。

【０４６７】

適切な抗体は、モノクローナル抗体、単一特異性抗体、ポリクローナル抗体、多特異性抗体、ヒト抗体、霊長動物化抗体、キメラ抗体、二特異性抗体、ヒト化抗体、コンジュゲート抗体（すなわち、他のタンパク質、放射性標識、サイトトキシンにコンジュゲートするかまたは融合させた抗体）、Ｓｍａｌｌ　Ｍｏｄｕｌａｒ　ＩｍｍｕｎｏＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ（「ＳＭＩＰ（商標）」）、一本鎖抗体、ラクダ抗体、および抗体断片を含むがこれらに限定されない。

【０４６８】

複数の実施形態では、抗体は、ヒト化抗体である。ヒト化抗体とは、ヒトフレームワーク領域および非ヒト免疫グロブリン、例えば、マウス免疫グロブリンまたはラット免疫グロブリンに由来する１または複数のＣＤＲを含む免疫グロブリンを指す。複数の実施形態では、供給源または工程の限定が含意されることはないが、ＣＤＲを提供する免疫グロブリンを、「ドナー」と称することが多く、フレームワークを提供するヒト免疫グロブリンを、「アクセプター」と呼ぶことが多い。ヒト化抗体は、ヒト化免疫グロブリン軽鎖およびヒト化免疫グロブリン重鎖を含むことが典型的である。

【０４６９】

「免疫グロブリンドメイン」とは、免疫グロブリン分子の可変ドメインまたは定常ドメインに由来するドメインを指す。免疫グロブリンドメインは、約７本のβストランドおよび保存的ジスルフィド結合から形成される２枚のβシートを含有することが典型的である（例えば、Ａ．　Ｆ．　ＷｉｌｌｉａｍｓおよびＡ．　Ｎ．　Ｂａｒｃｌａｙ（１９８８年）、Ａｎｎ．　Ｒｅｖ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．、６巻：３８１～４０５頁を参照されたい）。

【０４７０】

本明細書で使用される「免疫グロブリン可変ドメイン配列」とは、免疫グロブリン可変ドメインの構造を形成しうるアミノ酸配列を指す。例えば、配列は、自然発生の可変ドメインのアミノ酸配列の全部または一部を含みうる。例えば、配列は、１つ、２つ以上のＮ末端アミノ酸またはＣ末端アミノ酸、内部アミノ酸を除外することが可能であり、１または複数の挿入またはさらなる末端アミノ酸を含む場合もあり、他の改変を含む場合もある。一実施形態では、免疫グロブリン可変ドメイン配列を含むポリペプチドは、別の免疫グロブリン可変ドメイン配列と会合させて、標的結合性構造（または「抗原結合性部位」）、例えば、標的抗原と相互作用する構造を形成することができる。

【０４７１】

本明細書で使用される抗体という用語は、無傷モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、単一ドメイン抗体（例えば、サメ単一ドメイン抗体（例えば、ＩｇＮＡＲまたはその

断片））、少なくとも２つの無傷抗体から形成される多特異性抗体（例えば、二特異性抗体）、および、それらが所望の生物学的活性を呈示する限りにおける抗体断片を含む。本明細書における使用のための抗体は、任意の種類（例えば、ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、ＩｇＭ）でありうる。

【０４７２】

抗体または抗体分子は、哺乳動物、例えば、齧歯動物、例えば、マウスまたはラット、ウマ、ブタ、またはヤギに由来しうる。複数の実施形態では、抗体または抗体分子は、組換え細胞を使用して作製する。いくつかの実施形態では、抗体または抗体分子は、ヒト定常領域ドメインおよび／または可変領域ドメインを保有する、例えば、マウス、ラット、ウマ、ブタ、または他の種に由来するキメラ抗体である。

【０４７３】

本明細書で使用される結合剤とは、標的抗原、例えば、ＨＡに結合する、例えば、これに特異的に結合する薬剤である。本発明の結合剤は、本明細書で開示される抗ＨＡ抗体分子と、ＨＡへの特異的結合を支援し、複数の実施形態では、本明細書で開示される抗ＨＡ抗体分子の他の機能的な特性を支援するのに十分な構造的関係を共有する。複数の実施形態では、結合剤は、本明細書で開示される抗体分子、例えば、それと著明な構造的相同性、例えば、ＣＤＲ配列を共有する抗体分子の少なくとも１０、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、または９０％の結合アフィニティーを呈示するであろう。結合剤は、例えば、いくつかの抗体の場合のように、自然発生の場合もあり、合成の場合もある。ある実施形態では、結合剤は、ポリペプチド、例えば、抗体分子、例えば、抗体である。ある結合剤は抗体分子であるが、他の分子、例えば、他のポリペプチドもまた、結合剤として機能しうる。ポリペプチドの結合剤は、単量体の場合もあり、多量体、例えば、二量体、三量体、または四量体の場合もあり、鎖内結合または鎖間結合、例えば、ジスルフィド結合により安定化させることができる。ポリペプチドの結合剤は、天然のアミノ酸残基を含有する場合もあり、非自然発生のアミノ酸残基を含有する場合もある。複数の実施形態では、結合剤は、本明細書で開示される抗体分子の１または複数のＣＤＲを提示するか、または本明細書で開示される抗体分子の構造を別の形で模倣する、抗体分子または他のポリペプチドである。結合剤はまた、アプトマー、核酸、または他の分子実体も含みうる。結合剤は、様々な形で、例えば、免疫化により開発することもでき、合理的なデザインにより開発することもでき、ランダムな構造のスクリーニングにより開発することもでき、これらの手法または他の手法の組合せにより開発することもできる。結合剤は、本明細書で開示される抗体分子、例えば、それと著明な構造的相同性、例えば、ＣＤＲ配列を共有する抗体分子と実質的に同じエピトープと接触することにより作用することが典型的である。結合剤は、アミノ酸、糖、またはこれらの組合せと相互作用しうる。抗体以外のポリペプチドも、配列、例えば、本明細書で開示される重鎖ＣＤＲおよび／もしくは軽鎖ＣＤＲのうちの１もしくは複数、またはこれらの完全なセットを提示するための足場として使用することができる。例示的な足場は、アドネクチン、亜鉛フィンガーＤＮＡ結合性タンパク質、プロテインＡ、リポクリン、アンキリン（ａｎｋｒｙｉｎ）コンセンサス反復ドメイン、チオレドキシン、アンチカリン、センチリン、アビマードメイン、ユビキチン、ペプチド模倣剤、ステープルドペプチド、シスチンノットミニタンパク質、およびＩｇＮＡＲを含む。いくつかの実施形態では、結合剤は、核酸、例えば、ＤＮＡ、ＲＮＡ、もしくはこれらの混合物であるか、またはこれらを含む。複数の実施形態では、結合剤、例えば、核酸は、二次構造、三次構造、または四次構造を示す。いくつかの実施形態では、結合剤、例えば、核酸は、本明細書で開示される抗体分子の構造を模倣する構造を形成する。

【０４７４】

本明細書で使用される広域スペクトル結合剤、例えば、抗体分子は、複数の異なるＨＡ分子に結合し、任意選択で、異なるＨＡ分子を含むウイルスを中和する。ある実施形態では、抗体分子は、Ａ型インフルエンザの群１のウイルスに由来する第１のＨＡに結合し、Ａ型インフルエンザの群１のウイルスに由来する第２のＨＡに結合し、任意選択で、第１

のＨＡ分子または第２のＨＡ分子を含むウイルスを中和する。ある実施形態では、抗体分子は、Ａ型インフルエンザの群１のウイルスに由来する第１のＨＡに結合し、Ａ型インフルエンザの群２のウイルスに由来する第２のＨＡに結合し、任意選択で、異なるＨＡ分子を含むウイルスを中和する。ある実施形態では、抗体分子は、Ａ型インフルエンザの群１のウイルスまたは群２のウイルスに由来する第１のＨＡに結合し、Ｂ型インフルエンザウイルスに由来するＨＡに結合し、任意選択で、異なるＨＡ分子を含むウイルスを中和する。ある実施形態では、抗体分子は、例えば、異なる群に由来する、ウイルスの少なくとも２つの異なるクレードまたはクラスターに結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。複数の実施形態では、抗体分子は、本明細書で開示される群１および／または群２の全てまたは実質的に全ての株に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、群１のＨ１クラスター、例えば、Ｈ１ａクラスターまたはＨ１ｂクラスターに由来する少なくとも１つの株、および群２のＨ３クラスターまたはＨ７クラスターに由来する少なくとも１つの株に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、群１のＨ１クラスター、例えば、Ｈ１ａクラスターまたはＨ１ｂクラスターに由来する少なくとも１つの株、および少なくとも１つのＢ型インフルエンザ株に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、群２のＨ３クラスターまたはＨ７クラスターに由来する少なくとも１つの株、および少なくとも１つのＢ型インフルエンザ株に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、群１のＨ１クラスター、例えば、Ｈ１ａクラスターまたはＨ１ｂクラスターに由来する少なくとも１つの株、群２のＨ３クラスターまたはＨ７クラスターに由来する少なくとも１つの株、および少なくとも１つのＢ型インフルエンザ株に結合し、複数の実施形態では、これらを中和する。いくつかの実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、結合し、任意選択で、特定の宿主、例えば、トリ、ラクダ、イヌ、ネコ、ジャコウネコ、ウマ、ヒト、マウス、ブタ、トラ、または他の哺乳動物もしくは鳥類の感染を中和または媒介する。

【０４７５】

本明細書で使用される「組合せ治療」という用語は、複数の薬剤の投与、例えば、少なくとも１つの、本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子を、対象、例えば、ヒト対象に投与する、複数の薬剤の投与を指す。薬剤の対象への導入は、異なる時点でありうる。複数の実施形態では、薬剤を重複レジメンで、または対象が両方の薬剤に同時に曝露されるように、または対象の応答が、いずれかの薬剤を単独で投与した場合に見られるより良好となるように投与する。

【０４７６】

本明細書で使用される「エスケープ変異体」とは、本明細書で記載される抗ＨＡ抗体分子による中和に対して耐性である、変異したインフルエンザ株である。複数の実施形態では、エスケープ変異体は、結合剤、例えば、抗体分子による中和に対して耐性であるが、その親株は、結合剤、例えば、抗体分子により中和される。

【０４７７】

本明細書で使用される「汎発性インフルエンザ」とは、Ａ型インフルエンザの異なる株の再集合を介する株の変異または株の出現によるインフルエンザ株のヒトへの適応に起因して現れる新たなウイルス株を指す。結果として生じる汎発性株は、かつての株とは異なり、大半の人々は、既存の免疫がほとんど有さないかまたは全く有さない。症状および合併症は、季節性インフルエンザに典型的な症状および合併症より重度かつ高頻度でありうる。過去の汎発性流感ウイルスの例は、例えば、２００９Ｈ１Ｎ１「ブタインフルエンザ」株、１９５７－５８Ｈ２Ｎ２「アジア風邪」株、および１９６８Ｈ３Ｎ２インフルエンザ株を含む。

【０４７８】

本明細書の、天然の供給源から得られる抗体分子、例えば、抗体、免疫原、または一般にポリペプチドの文脈で使用される「精製」および「単離」という用語は、天然の供給源

に由来する夾雑物質、例えば、天然の供給源に由来する細胞性物質、例えば、細胞内に存在する細胞破砕物、細胞膜、細胞小器官、核酸のバルク、またはタンパク質を実質的に含まない分子を指す。したがって、単離されたポリペプチド、例えば、抗体分子は、約３０％、２０％、１０％、５％、２％、または１％（乾燥重量で）未満の細胞性物質および／または夾雑物質を有するポリペプチドの調製物を含む。化学合成分子種、例えば、抗体分子、または免疫原の文脈で使用される場合の「精製」および「単離」という用語は、分子の合成に関与する化学的前駆体または他の化学物質を実質的に含まない分子種を指す。

【０４７９】

本明細書で使用される結合剤、例えば、抗体分子の調製物は、複数の結合剤分子、例えば、本明細書で記載される抗体分子を含む。複数の実施形態では、この結合剤、例えば、抗体分子は、重量または数で、調製物または調製物の有効成分のうちの少なくとも６０、７０、８０、９０、９５、９８、９９、９９．５、または９９．９％を構成する。複数の実施形態では、この結合剤は、重量または数で、調製物、または調製物の有効成分、もしくはポリペプチド成分、もしくは抗体分子のうちの少なくとも６０、７０、８０、９０、９５、９８、９９、９９．５、または９９．９％を構成する抗体分子である。複数の実施形態では、結合剤は、抗体分子であり、調製物は、重量または数で、３０、２０、１０、５、２、１、または０．５％以下の夾雑物、例えば、抗体分子の供給源に由来するかまたは抗体分子の調製物中で使用される反応物、溶媒、前駆体、または他の分子種、例えば、抗体分子を作製するために使用される細胞、反応混合物、または他の系に由来する分子種を含有する。

【０４８０】

本明細書で使用される「感染を予防する」という用語は、対象が、インフルエンザに曝露される前（例えば、１日間、２日間、１週間、２週間、３週間、または１カ月間以上前）に抗体を施される場合、対象（例えば、ヒト）が、インフルエンザに感染する可能性を低めることを意味する。

【０４８１】

本明細書で使用される「季節性インフルエンザ」とは、近年においてヒト集団内を循環しており、したがって、大半の人々は、それに対して少なくとも部分的に免疫である株と同一であるかまたは近縁の株である。このような株は、重度の疾患を引き起こす可能性が低い。症状は、発熱、咳、鼻水、および筋肉痛を含む可能性があり、稀な症例では、肺炎などの合併症から死亡する場合もある。発生は、予測可能な季節性パターンに従い、毎年、温帯気候では通常秋および冬に見られる。季節性インフルエンザに起因する感染は、一般に流感と称する。

【０４８２】

本明細書で使用される特異的結合とは、結合剤、例えば、抗体分子が、その抗原に10^{-5}以下のK_Dで結合することを意味する。複数の実施形態では、抗体は、その抗原に10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、または10^{-12}以下のK_Dで結合する。

【０４８３】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、対象に肯定的な転帰を結果としてもたらす治療剤、例えば、結合剤、例えば、抗体分子の量を指す。複数の実施形態では、治療有効量は、治療効果または治療有益性、例えば、対象の集団に投与された場合の、影響または症状の発現の緩和または予防と統計学的に相関しうる。複数の実施形態では、治療有効量は、あらかじめ選択されるか、または妥当な有益性／危険性比もまたもたらす量である。複数の実施形態では、治療有効量は、疾患、障害、または状態の１または複数の特性、症状、または特徴の発生率および／もしくは重症度を低減し、かつ／またはこれらの発症を遅延させるのに有効な量である。治療有効量は、１回分または複数回分の単位用量を含みうる投薬レジメンにより投与することができる。

【０４８４】

本明細書で使用される「感染を処置する」という用語は、インフルエンザに感染し、イ

ンフルエンザ（例えば、流感）の症状を経た対象（例えば、ヒト）が、抗体分子を投与された場合に、複数の実施形態では、抗体を投与されなかった場合より重度でない症状を被り、かつ／または早期に回復することを意味する。複数の実施形態では、感染を処置した場合、対象においてウイルスを検出するためのアッセイでは、感染に有効な処置の後に検出されるウイルスが減少するであろう。例えば、本明細書で記載される抗体分子などの抗体分子を使用する診断アッセイでは、ウイルス感染の有効な処置のための抗体分子を投与した後に患者の生物学的試料中で検出されるウイルスが減少するか、または患者の生物学的試料中ではウイルスが検出されないであろう。患者における処置をモニタリングして、患者におけるウイルス感染を処置した後におけるウイルスの存在、例えば、存在の減少（または非存在）を検出するのに、ＰＣＲ（例えば、ｑＰＣＲ）など、他のアッセイもまた使用することができる。処置は、特定の疾患、障害、および／または状態（例えば、インフルエンザ）の、影響もしくは症状の１もしくは複数の発現、特性、および／または原因の重症度を緩和するか、改善するか、和らげるか、阻害するか、低減し、かつ／またはこれらの発生を低減し、任意選択で、これらの発症を遅延させることが可能である。複数の実施形態では、処置は、関与性の疾患、障害、および／もしくは状態の徴候を呈示しない対象、ならびに／または疾患、障害、および／もしくは状態の早期の徴候だけを呈示する対象の処置である。複数の実施形態では、処置は、関与性の疾患、障害、および／または状態の、１または複数の確立された徴候を呈示する対象の処置である。複数の実施形態では、処置は、インフルエンザを患うと診断された対象の処置である。

【０４８５】

２つの配列の間の「相同性」または「配列同一性」または「同一性」（本明細書では、これらの用語を互換的に使用する）の計算は、以下の通りに実施することができる。配列は、最適な比較を目的として配列決定する（例えば、最適なアライメントのために、第１のアミノ酸配列または核酸配列および第２のアミノ酸配列または核酸配列の一方または両方にギャップを導入し、非相同な配列は、比較の目的では無視することができる）。最適なアライメントは、ギャップペナルティーを１２とし、ギャップ拡張ペナルティーを４とし、フレームシフトギャップペナルティーを５とするＢｌｏｓｓｕｍ　６２スコアリング行列を伴うＧＣＧソフトウェアパッケージ内のＧＡＰプログラムを使用して、最高のスコアとして決定する。次いで、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置におけるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第１の配列内の位置が、第２の配列内の対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドにより占有される場合、分子は、その位置において同一である（本明細書で使用されるアミノ酸または核酸の「同一性」は、アミノ酸または核酸の「相同性」と同義である）。２つの配列の間の同一性パーセントは、配列により共有される同一な位置の数の関数である。

【０４８６】

ヘマグルチニン（ＨＡ）ポリペプチドおよびインフルエンザ

インフルエンザウイルスとは、ネガティブセンスで一本鎖のセグメント化ＲＮＡエンベロープウイルスである。２つの糖タンパク質であるヘマグルチニン（ＨＡ）ポリペプチドおよびノイラミニダーゼ（ＮＡ）ポリペプチドは、ウイルスエンベロープの外表面上に提示されている。Ｈ数（ヘマグルチニンの種類について）およびＮ数（ノイラミニダーゼの種類について）に従い表示される、複数のＡ型インフルエンザ亜型が存在する。１７の異なるＨ抗原（Ｈ１～Ｈ１７）および９つの異なるＮ抗原（Ｎ１～Ｎ９）が存在する。インフルエンザ株は、株のＨＡポリペプチド亜型およびＮＡポリペプチド亜型の番号、例えば、Ｈ１Ｎ１、Ｈ１Ｎ２、Ｈ１Ｎ３、Ｈ１Ｎ４、Ｈ１Ｎ５などに基づく命名法により同定する。

【０４８７】

ＨＡとは、ウイルスの結合および宿主細胞への侵入を媒介する、主要なウイルス表面糖タンパク質であり、中和抗体応答の第一義的な標的である。ＨＡは、３つの同一な単量体の三量体である。各単量体は、前駆体であるHA_0として合成され、これが、タンパク質分解により、２つのジスルフィド結合したポリペプチド鎖であるHA_1およびHA_2にプ

ロセシングされる。このタンパク質の細胞外ドメインは、（ｉ）受容体の結合活性および主要な抗原決定基を保有する球状ヘッドドメイン、（ｉｉ）ヒンジ領域、ならびに（ｉｉｉ）融合に極めて重要な配列である融合ペプチドが配置されるステム領域を有する。ウイルスの複製サイクルは、ビリオンが、その表面ヘマグルチニンタンパク質を介して、宿主細胞上のシアル化グリカン受容体に結合し、エンドサイトーシスにより細胞に侵入するときに開始される。エンドソーム内の酸性環境は、ＨＡ内のコンフォメーション変化を誘導し、これにより、三量体のステム領域内に伏在する融合ペプチドが露出される。露出された融合ペプチドは、ウイルス膜と標的細胞膜との融合を媒介する結果として、ウイルス性リボ核タンパク質の細胞質への放出をもたらす。

【０４８８】

Ａ型インフルエンザのヘマグルチニン亜型は、２つの主要群および４つの下位クレードに分けられ、これらがクラスターにさらに分けられている。群１のＡ型インフルエンザ株は、３つのクレード：（ｉ）Ｈ８、Ｈ９、およびＨ１２（「Ｈ９クラスター」）；（ｉｉ）Ｈ１、Ｈ２、Ｈ５、Ｈ６、およびＨ１７（「Ｈ１ａクラスター」）；ならびに（ｉｉｉ）Ｈ１１、Ｈ１３、およびＨ１６（「Ｈ１ｂクラスター」）に分けられる。群２株は、２つのクレード：（ｉ）Ｈ３、Ｈ４、およびＨ１４（「Ｈ３クラスター」）；ならびに（ｉｉ）Ｈ７、Ｈ１０、およびＨ１５（「Ｈ７クラスター」）に分けられる。Ｈ１ｂクラスターおよびｈ１ａクラスターは、Ｈ１クラスターとして併せて分類される。異なるＨＡ亜型は、高度のアミノ酸配列同一性を必ずしも共有しないが、それらの全体的な三次元構造は類似する。

【０４８９】

１７のＨＡポリペプチド亜型のうち、３つ（Ｈ１、Ｈ２、およびＨ３）だけが、ヒトへの感染に適応している。これらの亜型は、アルファ２，６シアル化グリカンに結合する能力を共有する。これに対し、それらのトリ対応物は、アルファ２，３シアル化グリカンに優先的に結合する。ヒトに感染するように適応したＨＡポリペプチド（例えば、汎発性Ｈ１Ｎ１（１９１８年）インフルエンザ亜型、および汎発性Ｈ３Ｎ２（１９６７～６８年）インフルエンザ亜型に由来するＨＡポリペプチドのうちの）は、α２，３シアル化グリカンに優先的に結合するそれらのトリ前駆細胞と比較して、α２，６シアル化グリカンに優先的に結合する能力を特徴とした（例えば、ＳｋｅｈｅｌおよびＷｉｌｅｙ、Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｂｉｏｃｈｅｍ、６９巻：５３１頁、２０００年； ＲｏｇｅｒｓおよびＰａｕｌｓｏｎ、Ｖｉｒｏｌｏｇｙ、１２７巻：３６１頁、１９８３年； Ｒｏｇｅｒｓら、Ｎａｔｕｒｅ、３０４巻：７６頁、１９８３年； Ｓａｕｔｅｒら、Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、３１巻：９６０９頁、１９９２年を参照されたい）。

【０４９０】

さらに、ヒトの感染を媒介するＨＡポリペプチドは、コーントポロジーグリカンより、アンブレラトポロジーグリカンに優先的に結合する（例えば、Ｕ．Ｓ．２０１１／０２０１５４７を参照されたい）。いかなる特定の理論に束縛されることも望まずに述べると、コーントポロジーグリカンもなお、α２，６シアル化グリカンでありうるが、ヒト宿主に感染する能力は、特定の連結を有するグリカンへの結合とはそれほど大きくは相関せず、特定のトポロジーを有するグリカンへの結合と大きく相関することが提起されている。ヒトの感染を媒介するＨＡポリペプチドは、アンブレラトポロジーグリカンに結合し、コーントポロジーグリカンよりアンブレラトポロジーグリカンに対する優先性を示すことが多いことが裏付けられている（例えば、２００９年１月２日に出願されたＵＳＳＮ１２／３４８，２６６、２００８年１１月１７日に出願されたＵＳＳＮ１２／３０１，１２６、２００８年１月３日に出願されたＵＳＳＮ６１／０１８，７８３、２００８年１月３日に出願されたＵＳＳＮ１１／９６９，０４０、２００７年８月１４日に出願されたＵＳＳＮ１１／８９３，１７１、２００６年８月１４日に出願されたＵＳＳＮ６０／８３７，８６８、８月１４日に出願されたＵＳＳＮ６０／８３７，８６９、および２００７年８月１４に出願されたＰＣＴ出願第ＰＣＴ／ＵＳ０７／１８１６０号を参照されたい）。

【０４９１】

成熟ＨＡポリペプチドは、３つのドメインである（ｉ）主にＨＡ１ペプチドからなり、受容体（シアル化糖タンパク質）結合性領域を含有する球状ドメイン（別称、ヘッドドメイン）、（ｉｉ）膜融合ペプチドが存在する茎状ドメイン（ＨＡ１およびＨＡ２）、および（ｉｉｉ）ヘマグルチニンをウイルスエンベロープにアンカリングする膜貫通ドメイン（ＨＡ２）を含む。ＨＡ１ペプチドとＨＡ２ペプチドとのインターフェース内のアミノ酸のセットは、全てのインフルエンザ亜型にわたり高度に保存的である。カノニカルアルファーヘリックスを含むＨＡ１／ＨＡ２膜近位領域（ＭＰＥＲ）もまた、インフルエンザ亜型にわたり高度に保存的である。

【０４９２】

ＨＡポリペプチドは、糖タンパク質受容体に結合することにより、ＨＡ受容体として公知の細胞の表面と相互作用する。ＨＡポリペプチドのＨＡ受容体への結合は、ＨＡ受容体上のＮ結合グリカンに主に媒介される。流感ウイルス粒子表面上のＨＡポリペプチドは、細胞宿主の表面上でＨＡ受容体と会合するシアル化グリカンを認識する。細胞機構によるウイルスタンパク質およびウイルスゲノムの複製の後、新たなウイルス粒子が宿主から出芽し、近隣の細胞に感染する。

【０４９３】

現在、流感を予防する、例えば、感染を予防するか、またはインフルエンザウイルスによる感染の影響を最小化するには、ワクチンを対象、例えば、ヒトに投与する。従来のワクチンは、インフルエンザの多様な株に由来する抗原のカクテルを含有し、ヒトに投与されて、ヒトがウイルスに感染することを予防する。ＨＡとは、Ａ型インフルエンザ中和抗体の主要標的であり、ＨＡは、ＨＡポリペプチドの膜遠位受容体結合性サブドメインに対して主に方向付けられる抗体応答の選択圧により駆動される持続的な進化を経る。しかし、対象が防御されるのは、カクテル中の抗原が由来する株と同一の株または近縁の株からだけである。ヒトは依然として、カクテル中に含まれなかったインフルエンザの他の株による感染に対して極めて脆弱である。本明細書で提示される抗体の利点のうちの１つは、Ａ型インフルエンザの複数の株にわたり保存的であり、複数の実施形態では、Ｂ型インフルエンザの複数の株にわたり保存的なＨＡのエピトープに結合するそれらの能力である。したがって、本明細書で記載される抗ＨＡ抗体の投与は、個体を、より広域スペクトルのインフルエンザ（例えば、Ａ型インフルエンザであり、複数の実施形態では、Ｂ型インフルエンザ）およびそれと関連する状態（例えば、二次感染、例えば、二次細菌感染）に由来する感染から防御するのに有効であろう。さらに、抗体は、感染が生じた後で対象を処置するときにも有効である。

【０４９４】

抗ＨＡ抗体分子

本明細書で記載される結合剤、および、特に、本明細書で記載される抗体分子は、群１および群２の両方に由来するＡ型インフルエンザウイルスにも結合することが可能であり、複数の実施形態では、Ｂ型インフルエンザウイルスにもまた結合する。例えば、本明細書で記載される抗体分子は、群１に由来する少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、６つ、７つ、８つ、９つ、１０、または１１の株上のＨＡポリペプチドに結合することが可能であり、また、群２に由来する少なくとも１つ、２つ、３つ、４つ、５つ、または６つの株上のＨＡポリペプチドにも結合しうる。別の例では、本明細書で記載される抗体分子は、群１に由来する少なくとも１つ、２つ、または３つのクレードに由来するインフルエンザ株上のＨＡポリペプチドに結合することが可能であり、また、群２のクレードの一方または両方に由来するインフルエンザ株上のＨＡポリペプチドにも結合しうる。本明細書で記載される抗体分子は、細胞への侵入を阻害し、これにより、感染過程の早期の段階を標的とする。

【０４９５】

本開示で特色とされる結合剤、および、特に、本開示で特色とされる抗体分子は、季節性インフルエンザ株または汎発性インフルエンザ株による感染を処置または予防するのに有効でありうる。本明細書で記載される結合剤、および、特に、本明細書で記載される抗

体分子は、Ａ型インフルエンザウイルスの群１株または群２株を予防もしくは処置するか、または複数の実施形態では、Ｂ型インフルエンザウイルスの株を予防もしくは処置するそれらの能力を特徴とすることが可能である。本開示で特色とされる結合剤、および、特に、本開示で特色とされる抗体分子は、群１の１または複数の株、群２の１または複数の株による感染を予防または処置し、また、Ｂ型インフルエンザウイルスの１または複数の株による感染も予防または処置するのに有効である。

【０４９６】

対象が曝露されるのと同じ日に投与される場合、または、例えば、感染の１日間、２日間、３日間、４日間以上後に投与される場合、または患者が最初の症状を被るとき、結合剤、および、特に、抗体分子は、感染を処置するのに有効であることが可能である。

【０４９７】

株

本明細書で記載される抗体分子は、群１の１または複数のインフルエンザ株、群２の１または複数のインフルエンザ株を処置するのに有効であり、また、１または複数のＢ型インフルエンザ株、およびこれらの株の中の特殊な分離株も処置するのに有効である。ある種の抗体分子は、他の分離株より、ある種の分離株を処置するのに有効でありうる。例示的なインフルエンザ株および分離株を、下記の表１に記載する。

表１：　例示的なインフルエンザ株および分離株

【表１】

型	群	HA の型	分離株
A	1	H1N1	A/PR/8/34 (aka PR-8) A/Solomon Islands/03/06 A/Solomon Islands/20/1999 A/California/07/2009 A/New Caledonia/20/99 A/Bangkok/10/83 A/Yamagata/120/86 A/Osaka/930/88 A/Suita/1/89 A/California/04/2009
A	1	H2N2	A/Okuda/57 A/Adachi/2/57 A/Kumamoto/1/65 A/Kaizuka/2/65 A/Izumi/5/65 A/Chicken/PA/2004
A	1	H5N1	A/Vietnam/1203/04 A/Duck/Singapore/3/97 A/Duck/MN/1525/81
A	1	H9N2	A/Hong Kong/1073/2004 A/Swine/Hong Kong/9/98 A/Guinea fowl/HK/WF10/99
A	1	H16N3	A/black headed gull/Mongolia/1756/2006
A	2	H3N2	X-31 A/Victoria/3/75 A/Wyoming/03/2003 A/Wisconsin/67/2005 A/Brisbane/10/2007 A/California/7/2004 A/New York/55/2004 A/Moscow/10/1999 A/Aichi/2/68 A/Beijing/32/92/X-117 A/Fukuoka/C29/85 A/Sichuan/2/87 A/Ibaraki/1/90 A/Suita/1/90 A/Perth/16/2009 A/Uruguay/716/2007 A/Fujian/411/2003 A/Panama/2007/99 A/Shangdong/09/93
A	2	H7N7	A/Netherlands/219/2003
B			B/Wisconsin/1/2010

【０４９８】

アフィニティーはまた、Ａ型インフルエンザウイルスについて与えられた群１の株もしくは群２の株、またはＢ型インフルエンザウイルスについて与えられた株の特定の分離株についてのアフィニティーでもありうる。例示的な分離株は、上記の表１に提示した通りである。

【０４９９】

阻害の機構

特殊な機構により限定されるわけではないが、ＨＡ特異的抗体は、宿主細胞の表面タンパク質上のシアル酸残基へのウイルスの結合を遮断すること、エンドソーム内の融合活性を誘発するＨＡの構造的遷移に干渉すること、または結合およびウイルス－細胞間融合を

同時に阻害することによるなど、多数の方法により感染を阻害しうる。

【０５００】

複数の実施形態では、本明細書で特色とされる抗体分子は、ＨＡの三量体インターフェースにおいて、エピトープに結合する。三量体インターフェースにおける構造的変化は、ウイルス膜とエンドサイトーシス膜との融合に重要であり、本明細書で記載される抗体分子は、感染のこの極めて重要なステップに干渉する。当技術分野では、ＨＡの融合活性を測定するアッセイが公知である。例えば、１つの融合アッセイは、細胞間融合イベントにおいて生じる合胞体の形成を測定する。アッセイでは、インフルエンザウイルス株のＨＡを発現させ、提示する細胞を使用することができる。これらの細胞内の膜アンカーヘマグルチニンは、低ｐＨ（例えば、ｐＨ５）への短時間の（例えば、３分間）曝露により、融合コンフォメーションに転換されるように誘導する。２～３時間のインキュベーション時間に従い、細胞を戻し、融合させて、合胞体を形成させる。核染色を使用して、これらの融合産物の造影の一助とすることができる。それらのカウントを、融合活性の測定基準として使用する。候補抗ＨＡ抗体を、低ｐＨ処理の前または後に添加して、融合過程のどの段階で抗体が干渉するのかを決定することができる。

【０５０１】

別の種類の融合アッセイでは、内容物混合をモニタリングする。内容物混合を測定するには、宿主細胞（例えば、赤血球）に、色素（例えば、Ｌｕｃｉｆｅｒ　Ｙｅｌｌｏｗ）をロードして、ＨＡ結合宿主細胞の内容物が、融合誘導状態（例えば、ｐＨ６未満またはｐＨ５未満などの低ｐＨ）に曝露した後に、ＨＡ発現細胞に送達されうるのかどうかを決定する。色素が宿主細胞の内容物と混合されない場合は、融合が阻害されているという結論を下すことができる。例えば、Ｋｅｍｂｌｅら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６６巻：４９４０～４９５０頁、１９９２年を参照されたい。

【０５０２】

別の例では、脂質混合をモニタリングすることにより、融合アッセイを実施する。脂質混合アッセイは、宿主細胞（例えば、赤血球）を、蛍光色素（例えば、Ｒ１８（オクタデシルローダミン））または色素対（例えば、ＣＰＴ－ＰＣ／ＤＡＢＳ－ＰＣ）（蛍光共鳴エネルギー移動用）で標識し、宿主細胞およびＨＡ発現細胞を、融合誘導状態に曝露し、蛍光消光解除（ＦＤＱ）についてアッセイすることにより実施することができる。脂質混合は、ウイルスエンベロープへの標識の希釈、および結果としての消光解除をもたらす。消光解除の遅延または消光解除の非存在は、膜融合の阻害を示す。例えば、Ｋｅｍｂｌｅら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６６巻：４９４０～４９５０頁、１９９２年；およびＣａｒｒら、Ｐｒｏｃ．　Ｎａｔｌ．　Ａｃａｄ．　Ｓｃｉ．、９４巻：１４３０６～１４３１３頁、１９９７年を参照されたい。

【０５０３】

エスケープ変異体

複数の実施形態では、特色とされる抗体分子と接触させた場合、インフルエンザ株は、エスケープ変異体を産生したとしても稀であろう。

【０５０４】

エスケープ変異体は、当技術分野で公知の方法により同定することができる。例えば、本開示で特色とされる抗体は、細胞を、ウイルスに、本開示で特色とされる抗ＨＡ抗体への長時間にわたる繰り返しの曝露下で感染させても、エスケープ変異体を産生しないであろう。

【０５０５】

１つの例示的な方法は、感染率を５０％減じる公知の濃度の抗体の存在下における、細胞（例えば、ＭＤＣＫ細胞）の、一定量のＡ型インフルエンザウイルス粒子による感染を含む。各継代培養後に回収されたウイルスの後代を使用して、同じ濃度以上の抗体の存在下で、新鮮な細胞培養物に感染させる。これらの条件下における複数の感染サイクルの後、例えば、１５サイクル、１２サイクル、１１サイクル、１０サイクル、９サイクル、８サイクル、７サイクル、６サイクル、または５サイクルの感染の後、２０回にわたるウイ

ルスプラークの採取から抽出されるＨＡヌクレオチド配列を、抗体による中和に対してウイルス性分離株を耐性とする変異の強化（エスケープ変異体）について査定する。複数ラウンドの選択の後で、例えば、１１ラウンド、１０ラウンド、または９ラウンドの選択の後で、抗体に対する感受性が低減された変異体が検出されない場合、抗体は、エスケープ変異に対して抵抗性であることが決定される。（例えば、Ｔｈｒｏｓｂｙら（２００８年）、ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ、３巻、ｅ３９４２頁を参照されたい）。

【０５０６】

別の例では、中和抗体の最小阻止濃度（ＭＩＣ）を測定するアッセイを使用して、エスケープ変異体を同定することができる。抗体分子のＭＩＣとは、ウイルスと混合されて、細胞培養物のインフルエンザによる感染を予防しうる、抗体分子の最低濃度である。エスケープ変異体がウイルス集団内で現れる場合は、集団内に耐性変異を保有するウイルス粒子の比率が増大するので、特定の抗体のＭＩＣは、抗体の選択圧下における繁殖ラウンドの増大と共に上昇することが観察されるであろう。本明細書で記載される抗ＨＡ抗体分子に応答して、インフルエンザのエスケープ変異体が進化したとしても稀であり、したがって、ＭＩＣは、時間経過にわたり、同じ値を維持するであろう。

【０５０７】

エスケープ変異体の発生についてモニタリングするのに適する別のアッセイは、細胞変性効果（ＣＰＥ）アッセイである。ＣＰＥアッセイは、インフルエンザ株を中和する（すなわち、インフルエンザ株による感染を予防する）抗体の能力をモニタリングする。ＣＰＥアッセイは、細胞培養物中でウイルスを中和するのに要請される抗体の最小濃度を提示する。エスケープ変異体が現れる場合、抗体はウイルスの中和にそれほど有効でなくなるので、時間経過にわたり、特定の抗体のＣＰＥが増大する。本明細書で記載される抗ＨＡ抗体分子に応答して、ウイルス株がエスケープ変異体を産生したとしても稀であり、したがって、ＣＰＥは、時間経過にわたり、本質的に同じ値を維持するであろう。

【０５０８】

エスケープ変異体の発生についてモニタリングするのに、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ｑＰＣＲ）もまた使用することができる。ｑＰＣＲは、インフルエンザ株を中和する（すなわち、インフルエンザ株による感染を予防する）抗体の能力をモニタリングするのに有用である。抗体がウイルスを有効に中和する場合、細胞培養物試料に対して実施されるｑＰＣＲは、ウイルスゲノム核酸の存在を検出しないであろう。エスケープ変異体が現れる場合は、時間経過にわたり、ｑＰＣＲは、ウイルスゲノム核酸をますます増幅するであろう。本明細書で記載される抗ＨＡ抗体分子に応答して、エスケープ変異体が発生したとしても稀であり、したがって、ｑＰＣＲは、時間経過の後でなお、ウイルスゲノム核酸を検出したとしても稀であろう。

【０５０９】

結合およびアフィニティー

複数の実施形態では、本明細書で特色とされる結合剤、特に、抗体分子は、以下：

群１のインフルエンザ株（例えば、Ｈ１ポリペプチド、Ｈ２ポリペプチド、Ｈ５ポリペプチド、Ｈ６ポリペプチド、Ｈ８ポリペプチド、Ｈ９ポリペプチド、Ｈ１２ポリペプチド、Ｈ１１ポリペプチド、Ｈ１３ポリペプチド、Ｈ１６ポリペプチド、またはＨ１７ポリペプチド）に由来する少なくとも１つのＨＡポリペプチド；

群２のインフルエンザ株（例えば、Ｈ３ポリペプチド、Ｈ４ポリペプチド、Ｈ１４ポリペプチド、Ｈ７ポリペプチド、Ｈ１０ポリペプチド、またはＨ１５ポリペプチド）に由来する少なくとも１つのＨＡポリペプチド；および

Ｂ型インフルエンザ株に由来する少なくとも１つのＨＡポリペプチド

のうちの２つ以上に結合する。

【０５１０】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子の、群１のインフルエンザ株に由来するＨＡ（例えば、Ｈ１ポリペプチド、Ｈ２ポリペプチド、Ｈ５ポリペプチド、Ｈ６ポリペプチド、Ｈ８ポリペプチド、Ｈ９ポリペプチド、Ｈ１２ポリペプチド、Ｈ１１ポリペプチド

、Ｈ１３ポリペプチド、Ｈ１６ポリペプチド、またはＨ１７ポリペプチド）に対するK_Dは、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、または10^{-12}以下となろう。

【０５１１】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子の、群２のインフルエンザ株に由来するＨＡ（例えば、Ｈ３ポリペプチド、Ｈ４ポリペプチド、Ｈ１４ポリペプチド、Ｈ７ポリペプチド、Ｈ１０ポリペプチド、またはＨ１５ポリペプチド）に対するK_Dは、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、または10^{-12}以下となろう。

【０５１２】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子の、Ｂ型インフルエンザのＨＡに対するK_Dは、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、10^{-11}、または10^{-12}以下となろう。

【０５１３】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、

ａ）第１のK_D（群１のインフルエンザ株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ１ポリペプチド、Ｈ２ポリペプチド、Ｈ５ポリペプチド、Ｈ６ポリペプチド、Ｈ８ポリペプチド、Ｈ９ポリペプチド、Ｈ１２ポリペプチド、Ｈ１１ポリペプチド、Ｈ１３ポリペプチド、Ｈ１６ポリペプチド、またはＨ１７ポリペプチドに対するアフィニティーを表す）；および

ｂ）第２のK_D（群２のインフルエンザ株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ３ポリペプチド、Ｈ４ポリペプチド、Ｈ１４ポリペプチド、Ｈ７ポリペプチド、Ｈ１０ポリペプチド、またはＨ１５ポリペプチドに対するアフィニティーを表す）

を有し、

ここで、第１のK_Dおよび第２のK_Dは、

いずれも10^{-8}以下；および

互いの１０または１００倍以内

の一方または両方である。

【０５１４】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、

ａ）第１のK_D（Ｈ１、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９に由来するＨ１、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に対するアフィニティーを表す）；および

ｂ）第２のK_D（Ｈ３ポリペプチド、例えば、Ｈ３Ｎ２株、例えば、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／５９／２００７に由来するＨ３に対するアフィニティーを表す）

を有し、

ここで、第１のK_Dおよび第２のK_Dは、

いずれも10^{-8}以下；および

互いの１０または１００倍以内

の一方または両方である。

【０５１５】

ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、

ａ）第１のK_D（Ｈ１、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９に由来するＨ１、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に対するアフィニティーを表す）；および

ｂ）第２のK_D（Ｈ３ポリペプチド、例えば、Ｈ３Ｎ２株、例えば、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／５９／２００７に由来するＨ３に対するアフィニティーを表す）

を有し、
ここで、第１のＫ$_D$および第２のＫ$_D$は、
いずれも１０$^{-8}$以下；および
互いの１０または１００倍以内
の一方または両方である。
【０５１６】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
ａ）第１のＫ$_D$（群１のインフルエンザ株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ１ポリペプチド、Ｈ２ポリペプチド、Ｈ５ポリペプチド、Ｈ６ポリペプチド、Ｈ８ポリペプチド、Ｈ９ポリペプチド、Ｈ１２ポリペプチド、Ｈ１１ポリペプチド、Ｈ１３ポリペプチド、Ｈ１６ポリペプチド、もしくはＨ１７ポリペプチドに対するアフィニティー、および／または群２のインフルエンザ株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ３ポリペプチド、Ｈ４ポリペプチド、Ｈ１４ポリペプチド、Ｈ７ポリペプチド、Ｈ１０ポリペプチド、もしくはＨ１５ポリペプチドに対するアフィニティーを表す）；および
ｂ）第２のＫ$_D$（例えば、Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０に由来する、Ｂ型インフルエンザのＨＡに対するアフィニティーを表す）
を有し、
ここで、第１のＫ$_D$および第２のＫ$_D$は、
いずれも１０$^{-8}$以下；および
互いの１０または１００倍以内
の一方または両方である。
【０５１７】
ある実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、
ａ）第１のＫ$_D$（群１のインフルエンザ株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ１、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９に由来するＨ１、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に対するアフィニティー、および／あるいは群２のインフルエンザ株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ３Ｎ２株、例えば、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／５９／２００７に由来するＨ３ポリペプチドに対するアフィニティーを表す）；および
ｂ）第２のＫ$_D$（Ｂ型インフルエンザのＨＡに対するアフィニティー）
を有し、
ここで、第１のＫ$_D$および第２のＫ$_D$は、
いずれも１０$^{-8}$以下；および
互いの１０または１００倍以内
の一方または両方である。
【０５１８】
一実施形態では、抗体分子は、群１のインフルエンザ株に由来する少なくとも１つのＨＡポリペプチドに、基準の抗ＨＡ抗体より大きなアフィニティーで結合し、群２のインフルエンザ株に由来する少なくとも１つのＨＡポリペプチドに、基準の抗ＨＡ抗体より大きなアフィニティーで結合する。別の実施形態では、抗体分子は、Ａ型インフルエンザ株に由来する少なくとも１つのＨＡポリペプチドに、基準の抗ＨＡ抗体より大きなアフィニティーで結合し、Ｂ型インフルエンザ株に由来する少なくとも１つのＨＡポリペプチドに、基準の抗ＨＡ抗体より大きなアフィニティーで結合する。例示的な基準ＨＡ抗体は、Ａｂ６７－１１（本出願と同日に出願された、米国仮出願第６１／６４５，４５３号）、ＦＩ６（本明細書で使用されるＦＩ６とは、米国出願公開第２０１０／００８０８１３号、米国出願公開第２０１１／０２７４７０２号、ＷＯ２０１３／０１１３４７；または２０１１年７月２８日にオンラインで公開された、Ｃｏｒｔｉら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３３巻：８５０～８５６頁、２０１１年；図１２Ａ～１２Ｃにおいて具体的に開示された任意の

ＦＩ６の配列を指す）、ＦＩ２８（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、およびＣ１７９（Ｏｋｕｎｏら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６７巻：２５５２～１５５８頁、１９９３年）、Ｆ１０（Ｓｕｉら、Ｎａｔ．　Ｓｔｒｕｃｔ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、１６巻：２６５頁、２００９年）、ＣＲ９１１４（２０１２年８月９日にオンラインで公開された、Ｄｒｅｙｆｕｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ．、２０１２年；３３７巻（６１００号）：１３４３～１３４８頁）、およびＣＲ６２６１（２００９年２月２６日にオンラインで公開されたＥｋｉｅｒｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３２４巻：２４６～２５１頁、２００９年）を含む。

【０５１９】

アフィニティー、または相対アフィニティーもしくはアビディティーは、ＥＬＩＳＡアッセイ（酵素結合免疫アッセイ）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ、例えば、Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）アッセイによる）、またはＫｉｎＥｘＡ（登録商標）アッセイ（Ｓａｐｉｄｙｎｅ，Ｉｎｃ．）によるなど、当技術分野で公知の方法により測定することができる。本明細書では、相対結合アフィニティーは、ＥＬＩＳＡアッセイに従い表す。本明細書で使用される、群１のＨＡ、群２のＨＡ、およびＢ型インフルエンザのＨＡに「高アフィニティー」で結合する抗ＨＡ抗体は、ＥＬＩＳＡにより測定される通り、２００ｐＭ以下の、例えば、１００ｐＭ以下のＫｄで、群１のＨＡに結合することが可能であり、ＥＬＩＳＡにより測定される通り、２００ｐＭ以下の、例えば、１００ｐＭ以下のＫｄで、群２のＨＡに結合することが可能であり、ＥＬＩＳＡにより測定される通り、２００ｐＭ以下の、例えば、１００ｐＭ以下のＫｄで、Ｂ型インフルエンザのＨＡに結合することが可能である。

【０５２０】

例示的な抗ＨＡ抗体分子

本明細書では、表２に示される１または複数のＣＤＲ配列および１または複数のフレームワーク（ＦＲ）配列を有する抗体が提示される。

【０５２１】

表２：　抗ＨＡ抗体の重鎖ＣＤＲ配列および重鎖ＦＲ配列ならびに軽鎖ＣＤＲ配列および軽鎖ＦＲ配列

【表２】

CDR領域/FR領域	アミノ酸配列	配列番号
HC CDR1	[S/T]Y[A/G]MH	1
HC CDR2	V[I/V/L]S[Y/F]DG[S/N][Y/N][K/R]YYADSVQG	2
HC CDR3	D[S/T][R/K/Q]LR[S/T]LLYFEWLS[Q/S]G[Y/L/V][F/L][N/D][P/Y]	3
LC CDR1	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D]YKNYLA	4
LC CDR1	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D/Q/R/E]YKNYLA	170
LC CDR2	W[A/G]S[T/A/Y/H/K/D][R/L]E[S/T]	5
LC CDR3	QQ[Y/H]YRTPP[T/S]	6
HC FR1	[E/Q]VQLLE[S/T]GGGLVKPGQSLKLSCAASGFTF[S/T]	7
HC FR2	WVRQPPGKGLEWVA	8
HC FR3	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK	9
HC FR4	WG[A/Q]G[T/A][T/M][L/V]TVSS	10
LC FR1	[E/D]I[V/Q]MTQSP[D/S][S/T][L/V][A/S][V/A][S/T][L/V/R]G[E/D]R[A/V][T/S]I[N/T/Q/D/R/]C[K/R]SS	11
LC FR2	WYQQKPG[Q/K][P/A]PKLLIY	12
LC FR3	GVP[D/E/S]RFSGSGSGTDFTLTISSLQ[A/P]ED[V/F/K/D]A[V/T]YYC	13
LC FR4	FG[G/Q/T/S/N]GTK[L/V][D/E]IK	14

【０５２２】

一実施形態では、抗ＨＡ抗体は、下記の表３で規定される重鎖および／または軽鎖を含む。表３の可変重鎖および可変軽鎖のアミノ酸配列を、図２、３のそれぞれ、または図１７に提示する。

表３：　抗ＨＡ抗体の重鎖アミノ酸配列および軽鎖アミノ酸配列の呼称

【表３－１】

	抗体	HC	配列番号	LC	配列番号
1.	Ab A18	15	15	28	28
2.	Ab 014	16	16	29	29
3.	Ab 028	16	16	30	30
4.	Ab 001	17	17	31	31
5.	Ab 002	18	18	31	31
6.	Ab 003	19	19	31	31
7.	Ab 009	17	17	32	32
8.	Ab 010	18	18	32	32
9.	Ab 011	19	19	32	32
10.	Ab 017	17	17	33	33
11.	Ab B18–	18	18	33	33
12.	Ab 019	19	19	33	33
13.	Ab 025	17	17	34	34
14.	Ab 026	18	18	34	34
15.	Ab 027	19	19	34	34
16.	Ab 086	20	20	34	34
17.	Ab 154	21	21	29	29
18.	Ab 155	21	21	30	30
19.	Ab 157	22	22	29	29
20.	Ab 159	22	22	35	35
21.	Ab 160	17	17	36	36
22.	Ab 186	17	17	37	37
23.	Ab 187	17	17	38	38
24.	Ab 188	17	17	39	39
25.	Ab 189	17	17	40	40
26.	Ab 190	17	17	41	41
27.	Ab 191	17	17	42	42
28.	Ab 192	17	17	43	43
29.	Ab 193	17	17	44	44
30.	Ab 194	19	19	37	37
31.	Ab 195	19	19	38	38
32.	Ab 196	19	19	39	39
33.	Ab 197	19	19	40	40
34.	Ab 198	19	19	41	41
35.	Ab 199	19	19	42	42
36.	Ab 200	19	19	43	43
37.	Ab 202	17	17	45	45
38.	Ab 203	18	18	45	45
39.	Ab 204	19	19	45	45
40.	Ab 210	23	23	45	45
41.	Ab 211	17	17	46	46
42.	Ab 212	18	18	46	46
43.	Ab 213	19	19	46	46
44.	Ab 219	23	23	46	46
45.	Ab A001	24	24	47	47
46.	Ab A002	24	24	48	48
47.	Ab A003	24	24	49	49
48.	Ab 004	25	25	47	47
49.	Ab 005	25	25	48	48
50.	Ab 006	25	25	49	49
51.	Ab 007	26	26	47	47
52.	Ab 008	26	26	48	48
53.	Ab A009	26	26	49	49
54.	Ab A010	24	24	50	50
55.	Ab A011	24	24	51	51
56.	Ab 012	25	25	50	50
57.	Ab 013	25	25	51	51
58.	Ab A14	26	26	50	50

【表３－２】

59.	Ab 015	26	26	51	51
60.	Ab 016	27	27	47	47
61.	Ab A017	27	27	48	48
62.	Ab C18–	27	27	49	49
63.	Ab A019	27	27	50	50
64.	Ab 031	24	24	45	45
65.	Ab 032	25	25	45	45
66.	Ab 033	26	26	45	45
67.	Ab 034	27	27	45	45
68.	Ab 037	24	24	46	46
69.	Ab 038	25	25	46	46
70.	Ab 039	26	26	46	46
71.	Ab 040	27	27	46	46
72.	Ab 043	25	25	60	60
73.	Ab 044	25	25	52	52
74.	Ab 045	25	25	57	57
75.	Ab 046	25	25	59	59
76.	Ab 047	25	25	55	55
77.	Ab 048	25	25	58	58
78.	Ab 049	25	25	54	54
79.	Ab 050	25	25	56	56
80.	Ab 051	25	25	53	53
81.	Ab 052	25	25	61	61
82.	Ab 067	25	25	153	153
83.	Ab 068	25	25	154	154
84.	Ab 069	25	25	155	155
85.	Ab 070	25	25	156	156
86.	Ab 071	162	162	52	52
87.	Ab 072	163	163	52	52
88.	Ab 073	25	25	165	165
89.	Ab 074	25	25	166	166
90.	Ab 075	25	25	167	167
91.	Ab 076	25	25	168	168
92.	Ab 077	25	25	169	169
93.	Ab 078	164	164	52	52
94.	Ab 079	164	164	155	155
95.	Ab 080	164	164	166	166
96.	Ab 081	164	164	169	169

【０５２３】

一実施形態では、抗ＨＡ抗体は、下記の表４Ａで規定される重鎖、および／または下記の表４Ａで規定される軽鎖を含む。

表４Ａ：　重鎖アミノ酸配列および軽鎖アミノ酸配列の呼称

【表４Ａ】

HC	配列番号	LC	配列番号
15	15	28	28
16	16	29	29
17	17	30	30
18	18	35	35
19	19	31	31
21	21	32	32
22	22	33	33
20	20	34	34
23	23	36	36
24	24	45	45
25	25	46	46
26	26	37	37
27	27	38	38
HC コンセンサス (HC161)	161	39	39
162	162	40	40
163	163	41	41
164	164	42	42
		43	43
		44	44
		47	47
		48	48
		49	49
		50	50
		51	51
		52	52
		53	53
		54	54
		55	55
		56	56
		57	57
		58	58
		59	59
		60	60
		61	61
		153	153
		154	154
		155	155
		156	156
		LC コンセンサス (LC62)	62
		165	165
		166	166
		167	167
		168	168
		169	169

【０５２４】

一実施形態では、本開示で特色とされる抗体は、表４Ａで規定される重鎖配列および表４Ａで規定される軽鎖配列を含む。

【０５２５】

一実施形態では、本開示で特色とされる抗体は、本明細書、例えば、表４Ａで規定される重鎖配列であって、ジペプチドをＮ末端に融合させた重鎖配列を含む。ジペプチドは、イソロイシン－アスパラギン酸（Ｉｌｅ－Ａｓｐ）であることが典型的である。別の実施形態では、本開示で特色とされる抗体は、本明細書、例えば、表４Ａで規定される軽鎖配列であって、ジペプチドをＮ末端に融合させた軽鎖配列を含む。ジペプチドは、Ｉｌｅ－Ａｓｐであることが典型的である。さらに別の実施形態では、本開示で特色とされる抗体は、Ｎ末端のＩｌｅ－Ａｓｐジペプチドを含む重鎖およびＩｌｅ－Ａｓｐジペプチドを含

む軽鎖を含む。重鎖ポリペプチドまたは軽鎖ポリペプチドのプロペプチド配列では、Ｉｌｅ－Ａｓｐジペプチドは、シグナル配列とＦＲ１との間で生じる。Ｎ末端においてＩｌｅ－Ａｓｐジペプチドを含む重鎖可変配列および軽鎖可変配列は、表４Ｂにおいて同定される。

表４Ｂ：　Ｎ末端Ｉｌｅ－Ａｓｐジペプチドを含む、重鎖アミノ酸配列および軽鎖アミノ酸配列の呼称

【表４Ｂ】

HC	配列番号	LC	配列番号
15-ID	96	28-ID	110
16-ID	97	29-ID	111
17-ID	98	30-ID	112
18-ID	99	35-ID	113
19-ID	100	31-ID	114
21-ID	101	32-ID	115
22-ID	102	33-ID	116
20-ID	103	34-ID	117
23-ID	104	36-ID	118
24-ID	105	45-ID	119
25-ID	106	46-ID	120
26-ID	107	37-ID	121
27-ID	108	38-ID	122
HC コンセンサス ID (161-ID)	109	39-ID	123
		40-ID	124
		41-ID	125
		42-ID	126
		43-ID	127
		44-ID	128
		47-ID	129
		48-ID	130
		49-ID	131
		50-ID	132
		51-ID	133
		52-ID	134
		53-ID	135
		54-ID	136
		55-ID	137
		56-ID	138
		57-ID	139
		58-ID	140
		59-ID	141
		60-ID	142
		61ID	143
		153-ID	157
		154-ID	158
		155-ID	159
		156-ID	160
		LC コンセンサス ID (62-ID)	144

【０５２６】

別の実施形態では、本開示で特色とされる抗体は、当技術分野で公知の抗体以外の抗体である。例えば、抗体は、Ａｂ　６７－１１（米国仮出願第６１／６４５，４５３号）、ＦＩ６（本明細書で使用されるＦＩ６とは、米国出願公開第２０１０／００８０８１３号、米国出願公開第２０１１／０２７４７０２号、ＷＯ２０１３／０１１３４７；または２０１１年７月２８日にオンラインで公開された、Ｃｏｒｔｉｓ、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３３巻：８５０～８５６頁、２０１１年；図１２Ａ～１２Ｃにおいて具体的に開示された任意のＦＩ６の配列を指す）ＦＩ２８（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、Ｃ１

７９（Ｏｋｕｎｏら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６７巻：２５５２頁、１９９３年）、Ｆ１０（Ｓｕｉら、Ｎａｔ．　Ｓｔｒｕｃｔ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、１６巻：２６５頁、２００９年）、ＣＲ９１１４（Ｄｒｅｙｆｕｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３７巻：１３４３頁、２０１２年）、またはＣＲ６２６１（Ｅｋｉｅｒｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３２４巻：２４６頁、２００９年）ではない。

【０５２７】

一実施形態では、本開示で特色とされる抗体は、Ａｂ　６７－１１（本出願と同日に出願された、米国仮出願第６１／６４５，４５３号）以外の抗体である。

【０５２８】

バリアント

ある実施形態では、抗体分子、例えば、本開示で特色とされる抗体は、本明細書で開示される重鎖、例えば、表３、表４Ａ、表４Ｂ、図２、図１３、または図１７による重鎖、例えば、配列番号１６１のコンセンサス配列に由来する重鎖と、少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％相同であるか、または少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一な免疫グロブリン可変重鎖ドメインを有し、本明細書で開示される軽鎖、例えば、表３、表４Ａ、表４Ｂ、図３、図１４、または図１７による軽鎖、例えば、配列番号６２のコンセンサス配列に由来する軽鎖と、少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％相同であるか、または少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一な免疫グロブリン可変軽鎖ドメインを有する。コンセンサス配列は、コンピュータによりデザインされた数百のＶＨ／ＶＬの組合せの生化学的特性および生物物理的特性を解析することにより決定した。コンセンサス配列とは、所望の生化学的データおよび生物物理的データを含む複数の配列を配列決定する場合に、各アミノ酸が、その部位において最も高頻度で生じるアミノ酸であるアミノ酸配列を表す。

【０５２９】

例示的な抗ＨＡ結合性抗体は、本明細書で開示される特定の抗体の１または複数のＣＤＲ、例えば、３つのＨＣ　ＣＤＲ全ておよび／または３つのＬＣ　ＣＤＲ全て、あるいはこのような抗体と、合計で、少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％相同であるか、または少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一なＣＤＲを有する。

【０５３０】

一実施形態では、Ｈ１超可変ループおよびＨ２超可変ループは、本明細書で記載される抗体の超可変ループと同じカノニカル構造を有する。一実施形態では、Ｌ１超可変ループおよびＬ２超可変ループは、本明細書で記載される抗体の超可変ループと同じカノニカル構造を有する。

【０５３１】

一実施形態では、ＨＣ可変ドメイン配列および／またはＬＣ可変ドメイン配列のアミノ酸配列は、本明細書で記載される抗体のＨＣ可変ドメインおよび／またはＬＣ可変ドメインのアミノ酸配列と、少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％相同であるか、または少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である。ＨＣ可変ドメイン配列および／またはＬＣ可変ドメイン配列のアミノ酸配列は、本明細書で記載される抗体の対応する配列と、少なくとも１つのアミノ酸だけ異なりうるが、異なりうるのは１０、８、６、５、４、３、または２アミノ酸以下だけである。例えば、差違は、主に、または全く、フレームワーク領域内に存在しうる。

【０５３２】

ある種の実施形態では、アミノ酸の差違は、保存的なアミノ酸の差違（例えば、保存的アミノ酸置換）である。「保存的」アミノ酸置換とは、アミノ酸残基を、類似する側鎖を含むアミノ酸残基で置きかえた置換である。当技術分野では、類似する側鎖を含むアミノ酸残基のファミリーが規定されている。これらのファミリーは、例えば、塩基性側鎖（例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン）、酸性側鎖（例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸）、非帯電極性側鎖（例えば、グリシン、アスパラギン、グルタミン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン）、非極性側鎖（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン）、ベーター分枝状側鎖（例えば、トレオニン、バリン、イソロイシン）および芳香族側鎖（例えば、チロシン、フェニルアラニン、トリプトファン、ヒスチジン）を伴うアミノ酸を含む。

【０５３３】

ＨＣ可変ドメイン配列およびＬＣ可変ドメイン配列のアミノ酸配列は、本明細書で記載される核酸配列、または本明細書で記載される可変ドメインもしくはアミノ酸配列をコードする核酸配列と高度な厳密性条件下でハイブリダイズする核酸配列によりコードさせることができる。一実施形態では、ＨＣ可変ドメインおよび／またはＬＣ可変ドメインの１または複数のフレームワーク領域（例えば、ＦＲ１、ＦＲ２、ＦＲ３、および／またはＦＲ４）のアミノ酸配列は、本明細書で記載される抗体のＨＣ可変ドメインおよびＬＣ可変ドメインの対応するフレームワーク領域と、少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％相同であるか、または少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である。一実施形態では、１または複数の重鎖フレームワーク領域または軽鎖フレームワーク領域（例えば、ＨＣ　ＦＲ１、ＨＣ　ＦＲ２、およびＨＣ　ＦＲ３）は、ヒト生殖細胞系列の抗体に由来する対応するフレームワーク領域の配列と、少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％相同であるか、または少なくとも８５％、８７％、８８％、８９％、９０％、９２％、９４％、９５％、９６％、９７％、９８％、もしくは９９％同一である。

【０５３４】

エピトープの検証

一実施形態では、本開示で特色とされる抗体は、特定のエピトープに基づくワクチンを検証するのに有用である。例えば、本開示で特色とされる抗体の標的であるエピトープは、天然では一過性であるかまたは接触可能性が最小限のエピトープを安定化させるなど、エピトープのコンフォメーションを支持するのに適するペプチドフレームワークを同定するためのコンピュータ処理法により評価することができる。エピトープ特性およびフレームワーク特性のコンピュータ処理による抽出は、データベースの自動式スクリーニングにより、候補アクセプターペプチドの足場を同定することを可能とする。アクセプターの足場は、例えば、ベータシート、ベータサンドイッチ、ループ、またはアルファヘリックスもしくはベータヘリックスのうちの１または複数を含む、特定の三次構造を有しうる。候補エピトープ－足場抗原は、本開示で特色とされる抗体との結合特性、例えば、エピトープ－足場／抗体複合体の結合アフィニティー解析または構造解析、またはｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける中和を同定するなど、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでアッセイすることができる。免疫応答を発生させる（例えば、抗体を発生させる）エピトープ－足場の能力は、エピトープ－足場を、動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、またはウサギなど、哺乳動物の動物）に投与し、次いで、血清を、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイにより、抗エピトープ－足場抗体の存在について検査することにより調べることができる。Ａ型インフルエンザの群１の株もしくは群２の株、または両方の種類のインフルエンザ株、あるいはＢ型インフルエンザ株による感染に対する防御を誘発するエピトープ－足場の能力は、動物において（例えば、哺乳動物において）評価するなど、ｉｎ　ｖｉｖｏで評価することができる。したがって、本開示で特色とされる抗体は、エピトープが機能的に重要であり、エピトープを標的とすることにより、群１のインフルエンザ株もしくは群２のインフルエンザ株、ま

たは両方の種類のインフルエンザ株、あるいはＢ型インフルエンザ株による感染からの防御がなされることの検証をもたらしうる。

【０５３５】

抗体分子の作製

本明細書で記載される方法により作り出される抗体分子をコードする核酸（例えば、遺伝子）は、配列決定することができ、核酸の全部または一部は、核酸の全部または一部を発現させるベクターにクローニングすることができる。例えば、核酸は、単鎖抗体（ｓｃＦｖ）、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆａｂ断片、またはＦｄ断片などの抗体をコードする遺伝子の断片を含みうる。

【０５３６】

本開示はまた、本明細書で記載される抗体またはその断片をコードする核酸を含む宿主細胞も提示する。宿主細胞は、例えば、原核細胞の場合もあり、真核細胞、例えば、哺乳動物細胞、または酵母細胞、例えば、Ｐｉｃｈｉａ属（例えば、Ｐｏｗｅｒｓら（２００１年）、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ、２５１巻：１２３～３５頁を参照されたい）、Ｈａｎｓｅｎｕｌａ（Ｈａｎｓｅｕｌａ）属、またはＳａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ属の場合もある。

【０５３７】

抗体分子、特に、全長抗体分子、例えば、ＩｇＧは、哺乳動物細胞内で作製することができる。例示的な、組換え発現のための哺乳動物の宿主細胞は、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞（例えば、ＫａｕｆｍａｎおよびＳｈａｒｐ（１９８２年）、Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、１５９巻：６０１～６２１頁において記載されているＤＨＦＲ選択マーカーと共に使用される、ＵｒｌａｕｂおよびＣｈａｓｉｎ（１９８０年）、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、７７巻：４２１６～４２２０頁において記載されている、ｄｈｆｒ$^-$ ＣＨＯ細胞を含む）、リンパ球細胞系、例えば、ＮＳ０骨髄腫細胞およびＳＰ２細胞、ＣＯＳ細胞、Ｋ５６２、およびトランスジェニック動物、例えば、トランスジェニック哺乳動物に由来する細胞を含む。例えば、細胞は、乳腺上皮細胞である。

【０５３８】

免疫グロブリンドメインをコードする核酸配列に加えて、組換え発現ベクターは、宿主細胞内のベクターの複製を調節する配列（例えば、複製起点）および選択マーカー遺伝子など、さらなる核酸配列を保有しうる。選択マーカー遺伝子は、ベクターが導入された宿主細胞の選択を容易とする（例えば、米国特許第４，３９９，２１６号；同第４，６３４，６６５号；および同第５，１７９，０１７号を参照されたい）。例示的な選択マーカー遺伝子は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（ＤＨＦＲ）遺伝子（メトトレキサートによる選択／増幅を伴うｄｈｆｒ$^-$宿主細胞における使用のための）およびｎｅｏ遺伝子（Ｇ４１８による選択のための）を含む。

【０５３９】

抗体分子（例えば、全長抗体またはその抗原結合性部分）を組換え発現させるための例示的な系では、抗体の重鎖および抗体の軽鎖の両方をコードする組換え発現ベクターを、リン酸カルシウム媒介トランスフェクションにより、ｄｈｆｒ－ ＣＨＯ細胞に導入する。組換え発現ベクター内では、抗体の重鎖遺伝子および軽鎖遺伝子の各々を、エンハンサー／プロモーター調節エレメント（例えば、ＣＭＶエンハンサー／ＡｄＭＬＰプロモーター調節エレメント、またはＳＶ４０エンハンサー／ＡｄＭＬＰプロモーター調節エレメントなど、ＳＶ４０、ＣＭＶ、アデノウイルスなどに由来する）に作動的に連結して、高レベルの遺伝子の転写を駆動する。組換え発現ベクターはまた、メトトレキサートによる選択／増幅を使用して、ベクターをトランスフェクトされたＣＨＯ細胞の選択を可能とするＤＨＦＲ遺伝子も保有する。選択された形質転換体の宿主細胞は、抗体の重鎖および軽鎖の発現を可能とするように培養し、無傷抗体分子を培養培地から回収する。標準的な分子生物学法を使用して、組換え発現ベクターを調製し、宿主細胞にトランスフェクトし、形質転換体について選択し、宿主細胞を培養し、抗体を培養培地から回収する。例えば、い

くつかの抗体は、プロテインＡまたはプロテインＧを伴うアフィニティークロマトグラフィーにより単離することができる。例えば、精製抗体は、当技術分野で公知のタンパク質濃縮法を使用して、約１００ｍｇ／ｍＬ～約２００ｍｇ／ｍＬまで濃縮することができる。

【０５４０】

抗体分子はまた、トランスジェニック動物により作製することもできる。例えば、米国特許第５，８４９，９９２号は、トランスジェニック哺乳動物の乳腺内で抗体分子を発現させるための方法について記載する。ミルク特異的プロモーター、ならびに対象の抗体分子、例えば、本明細書で記載される抗体、および分泌のためのシグナル配列をコードする核酸配列を含むトランス遺伝子を構築する。このようなトランスジェニック哺乳動物の雌により産生されるミルクは、その中に分泌された対象の抗体、例えば、本明細書で記載される抗体を含む。抗体分子は、ミルクから精製することもでき、いくつかの適用では、直接使用することもできる。

【０５４１】

抗体分子はまた、抗体の重鎖および抗体の軽鎖をコードする核酸を含有するベクターの投与の後に、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて発現させることもできる。次いで、ベクター媒介遺伝子導入を使用して、抗ＨＡ抗体の循環への分泌を操作する。例えば、本明細書で記載される、抗ＨＡ抗体の重鎖および抗ＨＡ抗体の軽鎖を、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベースのベクターにクローニングし、抗ＨＡ抗体の重鎖および抗ＨＡ抗体の軽鎖の各々を、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーターなど、プロモーターの制御下に置く。ベクターの、患者、例えば、ヒト患者など、対象への、筋内注射などによる投与は、抗ＨＡ抗体の発現および循環への分泌を結果としてもたらす。

【０５４２】

結合剤の修飾

結合剤、例えば、抗体分子は、多数の特性を有する、例えば、半減期を変化させる、例えば、延長するか、検出可能部分、例えば、標識と会合させる、例えば、これらに共有結合的に結合させるか、毒素と会合させる、例えば、これらに共有結合的に結合させるか、または他の特性を有する、例えば、免疫機能を変化させるように修飾することができる。

【０５４３】

抗体分子は、修飾、例えば、Ｆｃ機能を変化させる修飾、例えば、Ｆｃ受容体もしくはＣ１ｑまたはこれらの両方との相互作用を減殺または除去する修飾を含みうる。一例では、ヒトＩｇＧ１の定常領域を、１または複数の残基において変異させることができる。

【０５４４】

Ｆｃドメインを含むいくつかの抗体分子のためには、抗体産生系を、Ｆｃ領域がグリコシル化された抗体分子を合成するようにデザインすることができる。Ｆｃドメインは、アスパラギン２９７と対応する残基を適切にグリコシル化する哺乳動物の発現系内で産生させることができる。Ｆｃドメインはまた、他の真核細胞による翻訳後修飾も含みうる。

【０５４５】

他の適切なＦｃドメイン修飾は、ＷＯ２００４／０２９２０７において記載されている修飾を含む。例えば、Ｆｃドメインは、ＸｍＡｂ（登録商標）Ｆｃ（Ｘｅｎｃｏｒ、Ｍｏｎｒｏｖｉａ、ＣＡ）でありうる。ＷＯ０５／０６３８１５において記載されているドメインおよび断片などのＦｃドメインまたはその断片は、Ｆｃγ受容体（ＦｃγＲ）結合性領域内に置換を有しうる。いくつかの実施形態では、Ｆｃドメインまたはその断片は、ＷＯ００５０４７３２７において記載されているドメインおよび断片など、新生児型Ｆｃ受容体（ＦｃＲｎ）結合性領域内に置換を有する。他の実施形態では、Ｆｃドメインは、ＷＯ２００８１４３９５４において記載されているＦｃドメインなど、一本鎖、もしくはその断片、またはその修飾形である。他の適するＦｃ修飾は、公知であり、当技術分野で記載されている。

【０５４６】

抗体分子は、例えば、循環中、例えば、血液中、血清中、リンパ中、気管支肺胞洗浄液

中、または他の組織内のその安定化および／または保持を、例えば、少なくとも１．５、２、５、１０、または５０倍改善する部分で修飾することができる。

【０５４７】

例えば、本明細書で記載される方法により作り出される抗体分子は、ポリマー、例えば、ポリアルキレンオキシドまたはポリエチレンオキシドなど、実質的に非抗原性のポリマーと会合させることができる。適するポリマーの重量には、実質的にばらつきがあろう。約２００～約３５，０００ドルトン（または約１，０００～約１５，０００、および２，０００～約１２，５００ドルトン）の範囲の分子数による平均重量を含むポリマーを使用することができる。

【０５４８】

例えば、本明細書で記載される方法により作り出される抗体分子は、水溶性ポリマー、例えば、親水性のポリビニルポリマー、例えば、ポリビニルアルコールまたはポリビニルピロリドンとのコンジュゲートでありうる。このようなポリマーの非限定的なリストは、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）またはポリプロピレングリコール、ポリオキシエチレン化ポリオール、そのコポリマー、および、ブロックコポリマーの水溶性を維持する条件下における、そのブロックコポリマーなど、ポリアルキレンオキシドのホモポリマーを含む。さらなる有用なポリマーは、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、およびポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンとのブロックコポリマー（Ｐｌｕｒｏｎｉｃｓ）などのポリオキシアルキレン；ポリメタクリル酸；カルボマー；糖の単量体であるＤ－マンノース、Ｄ－ガラクトースおよびＬ－ガラクトース、フコース、フルクトース、Ｄ－キシロース、Ｌ－アラビノース、Ｄ－グルクロン酸、シアル酸、Ｄ－ガラクツロン酸、Ｄ－マンヌロン酸（例えば、ポリマンヌロン酸またはアルギン酸）、Ｄ－グルコサミン、Ｄ－ガラクトサミン、Ｄ－グルコースおよびノイラミン酸を含む分枝状多糖または非分枝状多糖であって、ラクトース、アミロペクチン、デンプン、ヒドロキシエチルデンプン、アミロース、硫酸デキストラン（ｄｅｘｔｒａｎｅ　ｓｕｌｆａｔｅ）、デキストラン、デキストリン、グリコーゲン、または酸性ムコ多糖、例えば、ヒアルロン酸の多糖サブユニットなどのホモ多糖およびヘテロ多糖を含む分枝状多糖または非分枝状多糖；ポリソルビトールおよびポリマンニトールなど、糖アルコールのポリマー；ヘパリンまたはヘパランを含む。

【０５４９】

本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子は、別の実体または部分と（例えば、細胞傷害性部分もしくは細胞増殖抑制性部分、標識もしくは検出可能部分、または治療用部分と）コンジュゲートすることができる。例示的な部分は、細胞傷害剤または細胞増殖抑制薬、例えば、治療剤、薬物、放射線を発する化合物、植物由来の分子、真菌由来の分子、もしくは細菌由来の分子、または生体タンパク質（例えば、タンパク質毒素）または粒子（例えば、組換えウイルス性粒子、例えば、ウイルス性コートタンパク質を介する）、検出用薬剤；医薬剤、および／または抗体もしくは抗体の部分の、別の分子との会合を媒介しうるタンパク質もしくはペプチド（ストレプトアビジンのコア領域またはポリヒスチジンタグなど）を含む。本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子は、任意の適する方法（例えば、化学的カップリング、遺伝子融合、共有結合的結合、非共有結合的会合、または他の形）により１または複数の他の分子実体に機能的に連結することができる。

【０５５０】

本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子は、検出可能部分、例えば、標識または造影剤とコンジュゲートすることができる。このような部分は、酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ベーターガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコースオキシダーゼなど）、放射性標識（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ，^{131}Ｉなど）、ハプテン、蛍光標識（例えば、ＦＩＴＣ、ローダミン、ランタニド蛍光体、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ローダミン、５－ジメチルアミン－

１－ナフタレンスルホニルクロリド、フィコエリトリンなど）、燐光分子、化学発光分子、発色団、発光分子、光アフィニティー分子、有色粒子、またはビオチンなどのアフィニティーリガンド、二次レポーター（例えば、ロイシンジッパー対合配列、または二次抗体の結合性部位、金属結合性ドメイン、エピトープタグ）により認識される所定のポリペプチドエピトープを含みうる。いくつかの実施形態では、部分、例えば、検出可能部分、例えば、標識は、多様な長さのスペーサーアームにより、潜在的な立体障害を低減するように結合させる。

【０５５１】

複数の実施形態では、本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子を、検出可能な酵素で誘導体化し、酵素が検出可能な反応産物を生成させるのに使用するさらなる試薬を添加することにより検出する。例えば、検出可能な薬剤である西洋ワサビペルオキシダーゼが存在する場合、過酸化水素およびジアミノベンジジンの添加は、検出可能な有色の反応産物をもたらす。本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子はまた、補欠分子族（例えば、ストレプトアビジン／ビオチン、およびアビジン／ビオチン）により誘導体化することもできる。例えば、抗体は、ビオチンにより誘導体化し、アビジンまたはストレプトアビジンの結合を間接的に測定することにより検出することができる。

【０５５２】

複数の実施形態では、部分は、とりわけ、常磁性イオンおよびＮＭＲ検出用物質を含む。例えば、いくつかの実施形態では、常磁性イオンは、クロム（ＩＩＩ）、マンガン（ＩＩ）、鉄（ＩＩＩ）、鉄（ＩＩ）、コバルト（ＩＩ）、ニッケル（ＩＩ）、銅（ＩＩ）、ネオジム（ＩＩＩ）、サマリウム（ＩＩＩ）、イッテルビウム（ＩＩＩ）、ガドリニウム（ＩＩＩ）、バナジウム（ＩＩ）、テルビウム（ＩＩＩ）、ジスプロシウム（ＩＩＩ）、ホルミウム（ＩＩＩ）、エルビウム（ＩＩＩ）、ランタン（ＩＩＩ）、金（ＩＩＩ）、鉛（ＩＩ）、および／またはビスマス（ＩＩＩ）のうちの１または複数である。

【０５５３】

本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子は、治療剤、例えば、抗ウイルス活性、抗炎症活性、または細胞傷害活性などを含む薬剤と会合させる、例えば、コンジュゲートするように修飾することができる。いくつかの実施形態では、治療剤は、インフルエンザ感染の症状または原因を処置しうる（例えば、例えば、抗ウイルス活性、鎮痛活性、抗炎症活性、免疫調節活性、睡眠誘導活性など）。

【０５５４】

処置法および投与

本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子を使用して、対象、例えば、インフルエンザウイルスに感染するか、またはこれに感染する危険性がある対象、例えば、ヒト対象を処置することができる。

【０５５５】

任意のヒトは、インフルエンザウイルスによる感染を処置または予防するために、本開示で特色とされる抗体分子を施される候補である。免疫不全状態の個体など、感染の危険性が高いヒト、およびインフルエンザウイルスへの曝露の危険性が高いヒトは、特に、抗体分子による処置を施されるのに適する。免疫不全状態の個体は、老齢者（６５歳以上）および小児（例えば、６カ月～１８歳である）、ならびに慢性医学的状態を伴う人々を含む。曝露の危険性が高い人々は、医療ケア従事者、養護教諭、および緊急時要員（例えば、消防士、警察官）を含む。

【０５５６】

本明細書で記載される抗体分子はまた、インフルエンザと関連する二次感染（例えば、二次細菌感染）もしくは二次感染の危険性、または対象に対するその任意の影響（例えば、症状または合併症）を予防または低減する（例えば、最小化する）のにも使用することができる。日和見二次細菌感染（例えば、例えば、主に、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａによる続発性細菌性肺炎）は、季節性インフルエンザ感染および汎発性インフルエンザ感染と関連する全体的な罹患率および死亡率に著明に寄与する。本明細

書で記載される抗体分子を使用して、対象における二次感染、日和見感染（例えば、細菌感染）に由来する合併症を予防または低減する（例えば、最小化する）ことができる。

【０５５７】

抗体分子を、対象、例えば、ヒト対象に、様々な方法により投与することができる。多くの適用では、投与経路は、静脈内注射もしくは静脈内注入、皮下注射、または筋内注射のうちの１つである。抗体分子は、固定用量として投与することもでき、ｍｇ／ｋｇ用量で投与することもできる。抗体分子は、静脈内（ＩＶ）投与することもでき、皮下（ＳＣ）投与することもできる。例えば、抗体分子は、例えば、４週間ごとに静脈内で約５０～６００ｍｇの間、または、例えば、少なくとも毎週１回（例えば、毎週２回）皮下で約５０～１００ｍｇ（例えば、７５ｍｇ）の間の固定単位用量で投与することができる。一実施形態では、抗体分子は、５０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇ、１００ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１８０ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、または６００ｍｇ以上の固定単位用量で静脈内投与する。静脈内投与の実施は、毎週１回もしくは２回もしくは３回以上、または２、３、４、もしくは５週間ごとに１回、あるいはより低頻度でありうる。

【０５５８】

一実施形態では、抗体分子は、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、１００ｍｇ、または１２０ｍｇ以上の固定単位用量で皮下投与する。皮下投与の実施は、毎週１回もしくは２回もしくは３回以上、または２、３、４、もしくは５週間ごとに１回、あるいはより低頻度でありうる。

【０５５９】

本開示で特色とされる抗ＨＡ抗体はまた、５０ｍｇ、６０ｍｇ、８０ｍｇ、１００ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１８０ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、または６００ｍｇ以上の固定単位用量などの鼻腔内吸入または経口吸入などの吸入によっても投与することができる。

【０５６０】

一実施形態では、抗ＨＡ抗体は、対象に、抗ＨＡ抗体の重鎖および軽鎖をコードするベクターの送達を介するなど、ベクター媒介遺伝子導入を介して投与し、抗体を、体内で、重鎖遺伝子および軽鎖遺伝子から発現させる。例えば、重鎖および軽鎖をコードする核酸は、自己相補的ＡＡＶベクター、ヒトに筋内注射などの注射により投与されるｓｃＡＡＶベクターなどによりＡＡＶベクター内にクローニングすることができ、抗体を、ヒトの循環に発現および分泌させる。

【０５６１】

抗体分子はまた、約１～５０ｍｇ／ｋｇの間、例えば、約１～１０ｍｇ／ｋｇの間、約１～２５ｍｇ／ｋｇの間または約２５～５０ｍｇ／ｋｇ、例えば、約５０ｍｇ／ｋｇ、２５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、５．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ以下の用量のボーラスによっても投与することができる。改変用量範囲は、典型的には、４週目ごとの投与または１カ月間に１回の投与のための、対象１人当たり約３０００ｍｇ、対象１人当たり約１５００ｍｇ、対象１人当たり約１０００ｍｇ、対象１人当たり約６００ｍｇ、対象１人当たり約５００ｍｇ、対象１人当たり約４００ｍｇ、対象１人当たり約３００ｍｇ、対象１人当たり約２５０ｍｇ、対象１人当たり約２００ｍｇ、または対象１人当たり約１５０ｍｇ未満である用量を含む。抗体分子は、例えば、３～５週間ごと、例えば、４週目ごと、または毎月投与することができる。

【０５６２】

投薬は、前回の抗体投与に対する患者のクリアランス速度に従い調整することができる。例えば、患者の系内の抗体のレベルが、所定のレベルを下回って降下する以前に、患者に２回目の投与または追加投与を実施することはできない。一実施形態では、患者（例えば、血漿、血清、血液、尿、または脳脊髄液（ＣＳＦ））に由来する試料を、抗体の存在についてアッセイし、抗体のレベルが、所定のレベルを上回る場合、患者には２回目の投

与または追加投与を実施しないであろう。患者の系内の抗体のレベルが、所定のレベルを下回る場合、患者には、２回目の投与または追加投与を実施する。その抗体レベルが、高過ぎる（所定のレベルを上回る）と決定される患者は、１日後もしくは２日後もしくは３日後または１週間後に再度検査し、患者試料中の抗体のレベルが、所定のレベルを下回って降下していれば、患者に抗体の２回目の投与または追加投与を投与することができる。

【０５６３】

ある種の実施形態では、抗体を、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出処方物など、薬物を急速な放出に対して保護する担体と共に調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸など、生体分解性ポリマー、生体適合性ポリマーを使用することができる。このような処方物を調製するための多くの方法が、特許化されているか、または一般に公知である。例えば、「Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ」（「Ｄｒｕｇｓ ａｎｄ Ｐａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」）、２版、Ｊ．Ｒｏｂｉｎｓｏｎおよび Ｖ．Ｈ．Ｌ．Ｌｅｅ編、Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ、１９８７年を参照されたい。

【０５６４】

医薬組成物は、医療デバイスにより投与することができる。例えば、医薬組成物は、米国特許第５，３９９，１６３号；同第５，３８３，８５１号；同第５，３１２，３３５号；同第５，０６４，４１３号；同第４，９４１，８８０号；同第４，７９０，８２４号；または同第４，５９６，５５６号において開示されているデバイスなどの無針皮下注射デバイスにより投与することができる。周知のインプラントおよびモジュールの例は、例えば、医薬物を制御速度で分注するための、植込み可能型微量注入用ポンプを開示する、米国特許第４，４８７，６０３号；皮膚を介して医薬を投与するための治療用デバイスを開示する米国特許第４，４８６，１９４号；医薬物を正確な注入速度で送達するための医薬物注入用ポンプを開示する米国特許第４，４４７，２３３号；持続的薬物送達のための可変流量植込み可能型注入装置を開示する米国特許第４，４４７，２２４号；マルチチャンバーコンパートメントを含む浸透圧式薬物送達系を開示する米国特許第４，４３９，１９６号；および浸透圧式薬物送達系を開示する米国特許第４，４７５，１９６号において論じられている。当然ながら、多くの他のこのようなインプラント、送達系、およびモジュールもまた公知である。

【０５６５】

複数の実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、例えば、液体もしくは滴下剤による、例えば、局所適用を介するか、または吸入を介する、例えば、液体、スプレー、またはエアゾールとして、口腔内投与するか、経口投与するか、または経鼻送達により投与する。

【０５６６】

本明細書で記載される抗体分子は、ウイルス感染または感染の症状を処置するための１または複数のさらなる治療剤、例えば、第２の薬物と共に投与することができる。抗体分子および１または複数の第２の薬剤またはさらなる薬剤は、同じ処方物中に併せて製剤化することもでき、個別の処方物中に製剤化することもでき、患者に、同時に投与することもでき、いずれかの順序で逐次的に投与することもできる。

【０５６７】

投与量レジメンは、治療的応答または組合せ治療効果など、所望の応答をもたらすように調整する。一般に、抗体分子の投与と第２の薬剤またはさらなる薬剤の投与との任意の組合せ（個別投与または共製剤化投与）を使用して、対象に両方の薬剤を、生物学的利用可能量でもたらすことができる。

【０５６８】

本明細書で使用される単位剤形または「固定用量」とは、処置される対象に単位投与量として適する物理的に個別の単位を指し；各単位は、所望の治療効果をもたらすように計算された、要請される医薬担体と会合させ、任意選択で、別の薬剤と会合させた所定量の

活性化合物を含有する。

【０５６９】

医薬組成物は、「治療有効量」の、本明細書で記載される薬剤を含みうる。抗体分子を、第２の薬剤またはさらなる薬剤と組み合わせて投与する複数の実施形態では、このような有効な量は、投与される第１の薬剤および第２の薬剤またはさらなる薬剤の組合せ効果に基づき決定することができる。薬剤の治療有効量はまた、個体の疾患状態、年齢、性別、および体重、ならびに個体において、悪寒、発熱、咽頭痛、筋肉痛、頭痛、咳、脱力感、疲労感、および全般的不快感など、少なくとも１つの感染パラメータの改善または少なくとも１つの感染症状の改善などの所望の応答を誘発する化合物の能力などの因子に従っても変化しうる。治療有効量はまた、組成物の任意の毒性作用または有害作用を、治療的に有益な効果が凌駕する量でもある。

【０５７０】

ある実施形態では、例えば、医薬調製物として提供される結合剤、例えば、抗体分子の投与は、以下の経路：経口経路、静脈内経路、筋内経路、動脈内経路、皮下経路、脳室内経路、経皮経路、皮内経路、直腸内経路、膣内経路、腹腔内経路、局所経路（液体、粉末、軟膏、クリーム、スプレー、または滴下によるなど）、経粘膜経路、経鼻経路、口腔内経路、腸内経路、舌下経路；気管内点滴、気管支内点滴、および／もしくは吸入；ならびに／または経口スプレー、経鼻スプレー、および／またはエアゾールなどのうちの１つを介する。

【０５７１】

組合せ処置および例示的な第２の薬剤またはさらなる薬剤

例えば、医薬組成物として提供される結合剤、例えば、抗体分子は、単独で投与することもでき、１または複数の他の治療、例えば、第２の治療剤またはさらなる治療剤の投与と組み合わせて投与することもできる。

【０５７２】

複数の実施形態では、組合せは、必要とされる抗体分子または他の治療の用量の減少を結果としてもたらすことが可能であり、複数の実施形態では、副作用を軽減しうる。複数の実施形態では、組合せは、薬剤の一方または両方の送達または有効性の増強を結果としてもたらしうる。薬剤または治療を同時に投与することもでき（例えば、患者に投与される単一の処方物として、または共時的に投与される２つの個別の処方物として）、任意の順序で逐次的に投与することもできる。

【０５７３】

このような第２の薬剤またはさらなる薬剤は、ワクチン、抗ウイルス剤、および／またはさらなる抗体を含む。典型的な実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤を、結合剤、例えば、抗体分子と共製剤化しないが、他の実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子と共製剤化する。

【０５７４】

複数の実施形態では、以下：一方の治療レベルまたは治療効果が他方の治療レベルまたは治療効果と重複すること；両方の検出可能なレベルが同時に存在すること；または治療効果が、結合剤、例えば、抗体分子、または第２の薬剤もしくはさらなる薬剤の非存在下で見られる治療効果より大きいことのうちの１または複数を達成するように、結合剤、例えば、抗体分子、および第２の薬剤またはさらなる薬剤を投与する。複数の実施形態では、各薬剤は、その薬剤について決定された用量および時間スケジュールで投与することになろう。

【０５７５】

第２の薬剤またはさらなる薬剤は、例えば、インフルエンザを処置または予防するための薬剤でありうる。例えば、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗体分子、例えば、治療用抗体は、患者の免疫系を刺激して、Ａ型インフルエンザの特定の株による感染を予防するためのインフルエンザペプチドによるワクチン、例えば、本明細書で記載されるワクチンまたは混合物（別称、カクテル）と組み合わせて投与することができる。他の例で

は、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、抗ウイルス剤（例えば、抗ＮＡ剤または抗Ｍ２剤）、鎮痛剤、抗炎症剤、抗生剤、ステロイド剤、第２の治療用抗体分子（例えば、抗ＨＡ抗体）、アジュバント、プロテアーゼまたはグリコシダーゼ（例えば、シアリダーゼ）などである。

【０５７６】

例示的な抗ウイルス剤は、例えば、ワクチン、ノイラミニダーゼ阻害剤、またはヌクレオシド類似体を含む。例示的な抗ウイルス剤は、例えば、ジドブジン、ガングシクロビル（ｇａｎｇｃｙｃｌｏｖｉｒ）、ビダラビン、イドキシウリジン、トリフルリジン、フォスカネット、アシクロビル、リバビリン、アマンタジン、レマンチジン、サクィナビル、インジナビル、リトナビル、アルファーインターフェロンおよび他のインターフェロン、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル（Ｒｅｌｅｎｚａ（登録商標））、オセルタミビル（Ｔａｍｉｆｌｕ（登録商標））、ラニナミビル、ペラミビル）、リマンタジンを含みうる。例示的な第２の抗体分子は、例えば、Ａｂ　６７－１１（米国仮出願第６１／６４５，４５３号）、ＦＩ６（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、ＦＩ２８（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、Ｃ１７９（Ｏｋｕｎｏら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６７巻：２５５２～８頁、１９９３年）、Ｆ１０（Ｓｕｉら、Ｎａｔ．　Ｓｔｒｕｃｔ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、１６巻：２６５頁、２００９年）、ＣＲ９１１４（Ｄｒｅｙｆｕｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３７巻：１３４３頁、２０１２年）、またはＣＲ６２６１（例えば、Ｅｋｉｅｒｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３２４巻：２４６頁、２００９年を参照されたい）を含む。したがって、Ａｂ　０４４は、これらの抗体のうちのいずれかと組み合わせて使用することができる。他の実施形態では、本明細書で開示される２つ以上の結合剤、例えば、抗体分子を組合せで投与することができる、例えば、Ａｂ　０４４は、Ａｂ　０３２と組み合わせて投与することができる。組み合わせの場合、２つの薬剤は、同じ投与量単位の一部として投与することもでき、個別に投与することもできる。インフルエンザ感染と関連する症状を処置するのに有用な他の例示的な薬剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、およびナプロキセンである。

【０５７７】

一実施形態では、抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤を共処方物として提供し、共処方物を対象に投与する。例えば、共処方物を投与する少なくとも２４時間前または後に、１つの用量の抗体処方物を個別に投与し、次いで、第２の薬剤またはさらなる薬剤を含有する１つの用量の処方物を投与することもさらに可能である。別の実装では、抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤を、個別の処方物として提供し、投与するステップは、抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤を逐次的に投与することを含む。逐次的投与は、同じ日に（例えば、互いから１時間以内に、または少なくとも３、６、もしくは１２時間おいて）施すこともでき、異なる日に施すこともできる。

【０５７８】

複数の実施形態では、抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤は各々、時間的に隔てられた複数回の投与として投与する。抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤は各々一般に、レジメンに従い投与する。一方または両方のためのレジメンは、規則的な周期性を有しうる。抗体分子のためのレジメンは、第２の薬剤もしくはさらなる薬剤のためのレジメンと異なる周期性を有しうる、例えば、一方を他方より高頻度で投与することができる。一実装では、抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤のうちの一方は、毎週１回および他方は、毎月１回投与する。別の実装では、抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤のうちの一方は、持続的に、例えば、３０分間を超える時間であるが、１、２、４、または１２時間未満にわたり投与し、他方は、ボーラスとして投与する。複数の実施形態では、逐次的投与を実施する。一方の薬剤の投与と別の薬剤の投与との間の時間は、数分間、数時間、数日間、または数週間でありうる。本明細書で記載される抗体分子の使用はまた、別の治療の投与量を低減する、例えば、投与される別の薬剤と関連する副作用を軽減するのにも使用することができる。したがって、組合せは、第２の薬剤またはさらなる薬剤を、抗体分子の非存在下で使用される投与量より少なくとも１０、２０

、３０、または５０％少ない投与量で投与することを含みうる。抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤は、任意の適切な方法により投与する、例えば、皮下投与、筋内投与、または静脈内投与することができる。

【０５７９】

いくつかの実施形態では、抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤の各々は、各々が単剤療法のために処方される用量と同じ用量で投与する。他の実施形態では、抗体分子は、単独で投与される場合の有効性に要請される量以下の投与量で投与する。同様に、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、単独で投与される場合の有効性に要請される量以下の投与量で投与することができる。

【０５８０】

場合によっては、本明細書で記載される処方物、例えば、本開示で特色とされる抗体分子を含有する処方物は、１もしくは複数の第２の薬剤もしくはさらなる薬剤を含むか、または１もしくは複数の第２の薬剤もしくはさらなる薬剤を含有する処方物と組み合わせて投与する。

【０５８１】

ある実施形態では、例えば、医薬調製物として提供される結合剤、例えば、抗体分子は、複数の粒子、例えば、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３ミクロンの平均粒子サイズを含む粒子の吸入送達またはエアゾール送達により投与する。

【０５８２】

医薬組成物

本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子は、インフルエンザを処置または予防するためなどの医薬組成物として製剤化することができる。

【０５８３】

医薬組成物は、薬学的に許容される担体を含むことが典型的である。本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」は、任意および全ての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、生理学的に適合性の等張剤および吸収遅延薬剤などを含む。

【０５８４】

「薬学的に許容される塩」とは、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、いかなる所望されない毒性効果も付与しない塩を指す（例えば、Ｂｅｒｇｅ，　Ｓ．Ｍ．ら（１９７７年）、Ｊ．　Ｐｈａｒｍ．　Ｓｃｉ．、６６巻：１～１９頁を参照されたい）。このような塩の例は、酸添加塩および塩基添加塩を含む。酸添加塩は、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などの非毒性の無機酸に由来する塩のほか、脂肪族モノカルボン酸および脂肪族ジカルボン酸、フェニル置換された　アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族スルホン酸、および芳香族スルホン酸など、非毒性の有機酸に由来する塩も含む。塩基添加塩は、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属に由来する塩のほか、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、プロカインなど非毒性の有機アミンに由来する塩も含む。

【０５８５】

抗体分子を含む組成物は、当技術分野で公知の方法に従い製剤化することができる。医薬の処方は、十分に確立された技術分野であり、Ｇｅｎｎａｒｏ（編）、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：　Ｔｈｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｙ」、２０版、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ（２０００年）、（ＩＳＢＮ：０６８３３０６４７２）；　Ａｎｓｅｌら、「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ　ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ」、７版、Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９９９年）、（ＩＳＢＮ：０６８３３０５７２７）；およびＫｉｂｂｅ（編）、「Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ」、３版（２０００年）、（ＩＳＢＮ：０９１７３３０９６Ｘ）においてさらに記載され

ている。

【０５８６】

医薬組成物は、様々な形態でありうる。医薬組成物は、例えば、溶液（例えば、注射用溶液および注入用溶液）、分散液、または懸濁液、錠剤、丸剤、粉末、リポソーム、および坐剤などの液体剤形、半固体剤形、および固体剤形を含む。形態は、意図される投与方式および治療適用に依存しうる。本明細書で記載される薬剤のための組成物は、注射溶液または注入溶液の形態にあることが典型的である。

【０５８７】

このような組成物は、非経口方式（例えば、静脈内注射、皮下注射、腹腔内注射、または筋内注射）により投与することができる。本明細書で使用される「非経口投与」および「非経口投与される」という語句は通常、注射による、腸内投与および局所投与以外の投与方式を意味し、限定なしに述べると、静脈内注射または静脈内注入、筋内（ＩＭ）注射または筋内注入、動脈内注射または動脈内注入、髄腔内注射または髄腔内注入、関節腔内注射または関節腔内注入、眼窩内注射または眼窩内注入、心内注射または心内注入、皮内注射または皮内注入、腹腔内注射または腹腔内注入、経気管注射または経気管注入、皮下注射または皮下注入、表皮下注射または表皮下注入、関節内注射または関節内注入、被膜下注射または被膜下注入、くも膜下注射またはくも膜下注入、脊髄内注射または脊髄内注入、硬膜外注射または硬膜外注入、および胸骨下（ｉｎｔｒａｓｔｅｒｎａｌ）注射または胸骨下注入を含む。

【０５８８】

医薬組成物は、滅菌注射用形態（例えば、皮下注射または静脈内注入に適する形態）で提供することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物を、注射適用または局所適用に適する液体剤形で提供する。いくつかの実施形態では、医薬組成物を、乾燥形態にある医薬組成物、例えば、粉末（例えば、凍結乾燥調製物および／または滅菌調製物）として提供する。医薬組成物は、例えば、窒素下または真空下における安定性を増強する条件下で施すことができる。乾燥材料は、注射の前に水性希釈剤（例えば、水、緩衝液、塩溶液など）で再構成することができる。

【０５８９】

一実施形態では、抗ＨＡ抗体を含有する医薬組成物は、鼻腔内投与する。別の実施形態では、抗ＨＡ抗体を含有する医薬組成物は、経口吸入または経鼻吸入などの吸入により投与する。

【０５９０】

複数の実施形態では、医薬組成物は、例えば、液体もしくは滴下剤による、例えば、局所適用を介するか、または吸入を介する、例えば、液体、スプレー、またはエアゾールとしての、口腔内送達、経口送達、または経鼻送達に適する。複数の実施形態では、医薬調製物は、例えば、吸入送達またはエアゾール送達に適する複数の粒子を含む。複数の実施形態では、平均粒子サイズは、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３ミクロンのサイズである。複数の実施形態では、医薬調製物は、例えば、吸入送達またはエアゾール送達に適する乾燥粉末として製剤化する。複数の実施形態では、医薬調製物は、保湿剤、例えば、水、生理食塩液、または生理学的ｐＨの他の液体を含めることにより、湿潤粉末として製剤化する。複数の実施形態では、医薬調製物は、例えば、鼻腔または口腔への送達に適する滴下剤として提供する。

【０５９１】

複数の実施形態では、医薬組成物は、送達デバイス内、例えば、シリンジ内、点滴器内もしくは点滴器ボトル内、吸入器内、または用量計量型デバイス内、例えば、用量計量型吸入器内に配置する。

【０５９２】

一実施形態では、医薬組成物は、本開示で特色とされる抗ＨＡ抗体分子の重鎖および抗ＨＡ抗体分子の軽鎖をコードするアデノウイルス随伴ウイルス（ＡＡＶ）ベースのベクターなどのベクターを含有する。ベクターを含有する組成物は、注射、例えば、筋内注射な

どにより、患者などの対象に投与することができる。例えば、サイトメガロウイルス（ＣＭＶ）プロモーターの制御下で抗ＨＡ抗体をコードする遺伝子を体内で発現させ、組換え抗ＨＡ抗体分子を循環に導入する。例えば、Ｂａｌａｚｓら、Ｎａｔｕｒｅ、３０：４８１巻：８１～８４頁、２０１１年を参照されたい。

【０５９３】

医薬組成物は、製造条件下および保管条件下において無菌および安定であるべきことが典型的である。医薬組成物はまた、規制機関および業界における投与のための基準を満たすことを確認するために、試験にかけることもできる。

【０５９４】

組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソーム、または高い薬物濃度に適する他の秩序化構造として製剤化することができる。滅菌注射溶液は、本明細書で記載される薬剤を、要請される量で適切な溶媒中に、上記で列挙した１つの成分または成分の組合せと共に、要請に応じて組み込んだ後、濾過滅菌を施すことにより調製することができる。一般に、分散液は、本明細書で記載される薬剤を、基本分散媒、および上記で列挙した成分に由来する、要請される他の成分を含有する滅菌媒体（ｖｅｈｉｃｌｅ）に組み込むことにより調製する。滅菌注射溶液を調製するための滅菌粉末の場合、典型的な調製法は、そのあらかじめ滅菌濾過された溶液に由来する任意のさらなる所望の成分を加えた、本明細書で記載される薬剤の粉末をもたらす真空乾燥および凍結乾燥である。溶液の適正な流体性は、例えば、レシチンなどのコーティングを使用することにより、分散液の場合は要請される粒子サイズを維持することにより、界面活性剤を使用することにより維持することができる。注射用組成物の遅延吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる薬剤、例えば、モノステアリン酸塩およびゼラチンを含めることによりもたらすことができる。

【０５９５】

医薬組成物は、単回の単位用量および／または複数の単回の単位用量として、バルクで提供、調製、パッケージ化、および／または販売することができる。バルク調製物は、少なくとも２、５、１０、２０、５０、または１００単位用量を含有することが典型的である。単位用量は、単回の投与で患者に導入される量であることが典型的である。複数の実施形態では、単位用量のうちの一部だけを導入する。複数の実施形態では、単位用量の小倍数倍、例えば、最大１．５、２、３、５、または１０倍を投与する。有効成分の量は一般に、対象に投与される用量および／またはこのような用量の好都合な一部分、例えば、このような用量の半分または３分の１などと等量である。

【０５９６】

免疫原およびワクチン

本発明の抗体は、複数の実施形態では、１または複数の、例えば、少なくとも２つの、インフルエンザ株からの防御をもたらすための免疫を誘導するのに有用なエピトープを解明した。本明細書では、これらのエピトープを、「広域免疫原」と称する。ある実施形態では、広域免疫原は、免疫を誘導し、複数の実施形態では、少なくとも１つの群１の株、ならびに群１の株、群２の株、およびＢ型インフルエンザの株から選択される第２の株に対する防御を付与する。その用語が本明細書で用いられる広域免疫原は、本発明の抗体、例えば、Ａｂ　０４４、Ａｂ　０６９、Ａｂ　０３２、およびＡｂ　０３１のうちの１つの、広域免疫原への結合を可能とするのに十分な、ＨＡ、例えば、群１株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ　Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４の配列および三次元構造を有するポリペプチドを含む。複数の実施形態では、広域免疫原は、本明細書で記載される抗体、例えば、Ａｂ　０４４、Ａｂ　０６９、Ａｂ　０３２、およびＡｂ　０３１のうちの１つのエピトープを含む。複数の実施形態では、広域免疫原は、Ａｂ　６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、またはＣＲ６２６１のうちの１または複数に結合しない。ある実施形態では、Ａｂ　０４４は、広域免疫原に、それが天然のＨＡ、例えば、群１株に由来するＨＡ、例

えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に結合するアフィニティーの少なくとも５０、６０、７０、８０、９０、９５、または９９％で結合する。ある実施形態では、ＣＲ６２６１は、広域免疫原に、それが天然のＨＡ、例えば、群１株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に結合するアフィニティーの６０、５０、４０、３０、２０、または１０％未満で結合する。ある実施形態では、広域免疫原は、野生型と、少なくとも１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０、３０、または４０残基だけ異なる。ある実施形態では、広域免疫原は、Ａｂ ６７－１１、ＦＩ６、ＦＩ２８、Ｃ１７９、またはＣＲ６２６１のうちの１または複数に、それらが天然のＨＡ、例えば、群１株に由来するＨＡ、例えば、Ｈ１Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｓｏｕｔｈ Ｃａｒｏｌｉｎａ／１／１９１８、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ Ｒｉｃｏ／０８／１９３４、もしくはＡ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０４／２００９、またはＨ５Ｎ１株、例えば、Ａ／Ｉｎｄｏｎｅｓｉａ／５／２００５もしくはＡ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４に結合するアフィニティーの６０、５０、４０、３０、２０、または１０％未満で結合する。ある実施形態では、広域免疫原は、Ａｂ ０４４に、ＣＲ６２６に対するそのアフィニティーより少なくとも１０、３０、５０、１００、または２００％大きいアフィニティーで結合する。ある実施形態では、Ａｂ ０４４、Ａｂ ０６９、Ａｂ ０３２、およびＡｂ ０３１のうちの１つ、例えば、Ａｂ ０４４のエピトープは、広域免疫原上の免疫優勢エピトープである。

【０５９７】

本明細書で使用される「広域ワクチン」という用語は、広域免疫原、または生物、例えば、インフルエンザウイルスに対する抗体または免疫の形成を誘導しうる、広域免疫原または広域免疫原をコードする核酸を含む調製物を指す。広域免疫原は、生物、例えば、インフルエンザウイルスに由来する、死滅させるかまたは弱毒化したウイルスまたは抗原決定基を含みうる。広域ワクチンは、１または複数のさらなる成分、例えば、担体、アジュバントなどを含むことが典型的であろう。

【０５９８】

ある実施形態では、広域ワクチンは、２つの広域免疫原、または２つの広域免疫原をコードする核酸を含む。

【０５９９】

本明細書で開示される広域免疫原、および広域免疫原または広域免疫原をコードする核酸を含むワクチン（広域ワクチン）を使用して、対象、例えば、ヒト対象における、本明細書で記載される１または複数のインフルエンザウイルスに対する免疫応答を誘発することができる。複数の実施形態では、広域ワクチンは、本明細書で記載されるインフルエンザウイルスのうちの１または複数に対する防御を付与する、例えば、広域ワクチンは、感染もしくは感染症状を発生させる可能性を減少させるか、または感染の重症度を抑える。本発明の広域ワクチンは、広域免疫原を含むＨＡポリペプチド、広域免疫原を含むＨＡポリペプチドをコードする核酸、広域免疫原または広域免疫原をコードする核酸を含む粒子、例えば、ＶＬＰ、リポソーム、ナノ粒子、またはマイクロ粒子を含みうる。ワクチンは、生ウイルスを含む場合もあり、不活化ウイルス、例えば、複製欠損ウイルスを含む場合もある。広域ワクチンでは、インフルエンザウイルスのほか、他のウイルスも使用することができる。

【０６００】

本明細書で使用される「免疫原」または「抗原性処方物」または「抗原性組成物」という用語は、脊椎動物、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトに投与されると、免疫応答を誘導しうる調製物を指す。

【０６０１】
ワクチン処方物
広域免疫原、例えば、ポリペプチド、または広域免疫原を含むＶＬＰ、リポソーム、ナノ粒子、もしくはマイクロ粒子は、薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含む組成物に製剤化することができる。広域免疫原をコードする核酸も、薬学的に許容される担体または賦形剤をさらに含む組成物に製剤化することができる。担体または賦形剤とは、組成物を施される動物に対して有害な免疫応答の生成をそれ自体で誘導せず、不要な毒性を引き起こすことなしにワクチン成分として投与しうる医薬剤である。本明細書で使用される「薬学的に許容されるワクチン成分」という用語は、米国連邦政府もしくは州政府の規制機関により承認されているか、または哺乳動物、例えば、ヒトにおける使用のための米国薬局方、欧州薬局方、もしくは他の一般に認知されている薬局方において列挙されている成分、例えば、担体を含む。薬学的に許容される担体の非限定的な例は、生理食塩液、緩衝生理食塩液、デキストロース、水、グリセロール、滅菌等張性水性緩衝液、マンニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウム、およびこれらの組合せである。一実施形態では、処方物は、ワクチンをヒトに投与するために使用することができる。いくつかの実施形態では、処方物は、無菌であり、粒子状物質を含まず、かつ／または非発熱性である。ワクチンはまた、保湿剤、乳化剤、および緩衝剤のうちの１または複数も含みうる。ワクチンは、固体形態、例えば、凍結乾燥粉末、溶液、懸濁液、乳剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、持続放出処方物、または粉末剤でありうる。
【０６０２】
いくつかの実施形態では、広域ワクチンは、１または複数のアジュバントを含みうる。アジュバントとは、免疫応答を増強する薬剤であり、それらの使用は、当技術分野で公知である（例えば、「Ｖａｃｃｉｎｅ Ｄｅｓｉｇｎ： Ｔｈｅ Ｓｕｂｕｎｉｔ ａｎｄ Ａｄｊｕｖａｎｔ Ａｐｐｒｏａｃｈ」、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、６巻、ＰｏｗｅｌｌおよびＮｅｗｍａｎ編、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｅｗ ＹｏｒｋおよびＬｏｎｄｏｎ、１９９５年を参照されたい）。アジュバントの非限定的な例は、完全フロイントアジュバント（ＣＦＡ）、不完全フロイントアジュバント（ＩＦＡ）、スクァレン、スクァラン、水酸化アルミニウム、アルミニウム塩、カルシウム塩、および南米産の樹木であるＱｕｉｌｌａｊａ Ｓａｐｏｎａｒｉａ Ｍｏｌｉｎａの樹皮に由来するサポニンの画分（例えば、ＱＳ２１）である。いくつかの実施形態では、アジュバントは、油および水を含む乳剤でありうる。油相は、スクァレン、スクァラン、および／または界面活性剤を含みうる。界面活性剤は、非イオン性界面活性剤、例えば、ソルビタンまたはマンニドのモノ－Ｃｉ２～Ｃ２４－脂肪酸エステルまたはジ－Ｃｉ２～Ｃ２４－脂肪酸エステルでありうる。
【０６０３】
Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）により認識される分子の合成バリアントもまた、アジュバントとして使用することができる。ＴＬＲは、病原体と関連する分子パターンを認識することにより、身体が自己分子と非自己分子とを識別する一助となる。ＴＬＲにより認識される分子は、ウイルス特異的修飾または細菌特異的修飾を伴う二本鎖ＲＮＡ、リポ多糖、一本鎖ＲＮＡ、およびウイルス特異的修飾または細菌特異的修飾を伴うＤＮＡを含む。これらの自然発生のＴＬＲにより認識される分子の特性を模倣する合成分子は、免疫応答を誘発する一助となり、したがって、アジュバントとしても使用することができる。このような合成分子の非限定的な例は、ポリリボイノシン酸：ポリリボシチジル酸（ポリ（Ｉ：Ｃ））、少なくとも１つのロックト核酸のヌクレオシドを伴う二本鎖核酸、弱毒化リピドＡ誘導体（ＡＬＤ）（例えば、モノホスホリルリピドＡおよび３－デアシルモノホスホリルリピドＡ）、およびイミキモドを含む。
【０６０４】
ワクチンは、免疫刺激剤と共に製剤化することもでき、免疫刺激剤の投与と組み合わせて投与することもできる。免疫刺激剤とは、免疫系の応答を増大させる分子である。免疫

刺激剤の非限定的な例は、インターロイキン（例えば、ＩＬ－１、ＩＬ－２、ＩＬ－３、ＩＬ－４、ＩＬ－１２、ＩＬ－１３）、成長因子（例えば、顆粒球マクロファージ（ＧＭ）コロニー刺激因子（ＣＳＦ））；およびマクロファージ炎症性因子、Ｆｌｔ３リガンド、Ｂ７．１；　Ｂ７．２など、他の免疫刺激性分子など、免疫刺激活性、免疫強化活性、および炎症促進活性を有する、サイトカイン、リンホカイン、およびケモカインである。免疫刺激剤は、ＶＬＰと同じ処方物中で投与することもでき、個別に投与することもできる。免疫刺激剤は、タンパク質として投与することもでき、免疫刺激性タンパク質を発現させうる核酸として投与することもできる。

【０６０５】

投与

一般に、広域ワクチンは、インフルエンザの１または複数の株に対する免疫応答を刺激するのに有効な量または十分な量で投与されるであろう。ワクチンの投与量は、臨床的因子、例えば、年齢、全身状態、体重、性別、食餌、および投与回数に基づき、この範囲内で調整することができる。

【０６０６】

広域免疫原または広域ワクチンを投与する方法は、腸内投与および非経口投与を含む。それらはまた、硬膜外投与または経粘膜投与（例えば、鼻腔内経路および経口経路もしくは肺内経路または坐剤）によっても施すことができる。それらは、吸入または口腔もしくは鼻腔との直接的な接触により施すことができる。複数の実施形態では、広域免疫原または広域ワクチンを、筋内投与、静脈内投与、皮下投与、経皮投与、または皮内投与する。組成物は、任意の簡便な経路により、例えば、注入またはボーラス注射、上皮または皮膚粘膜の内膜（例えば、口腔粘膜、結腸粘膜、結膜、鼻咽頭粘膜、中咽頭粘膜、膣粘膜、尿道粘膜、膀胱粘膜、および腸粘膜など）を介する吸収、および任意の簡便な手段により、例えば、注射針およびシリンジまたは無針型注射デバイスを使用する注射により、滴下により、大型の粒子を含むエアゾールを介して、または上気道へのスプレーにより投与することができる。広域免疫原またはワクチンは、他の生体活性薬剤、例えば、免疫原性薬剤、例えば、抗ウイルス剤および／または抗生剤と併せて投与することができる。

【０６０７】

いくつかの実施形態では、広域免疫原または広域ワクチンは、免疫化部位において免疫応答を誘発するために、粘膜組織を標的とするように投与する。例えば、特異的な粘膜標的化特性を伴うアジュバントを含有する組成物の経口投与を使用することにより、粘膜組織を免疫化の標的とすることができる。標的としうる粘膜組織の例は、消化管関連リンパ系組織（ＧＡＬＴ）、鼻咽頭リンパ系組織（ＮＡＬＴ）、および気管支内関連リンパ系組織（ＢＡＬＴ）を含むがこれらに限定されない。

【０６０８】

広域免疫原または広域ワクチンは、投与スケジュールによって、例えば、対象への逐次的投与により投与することができる。いくつかの実施形態では、組成物の１回目の投与に続き、ある期間の後、２回目の投与を行う。１回目の投与と２回目の投与との間の期間は、２週間～１年間、例えば、約１、約２、約３、約４、約５～約６カ月間の任意の期間でありうる。いくつかの実施形態では、組成物の１回目の投与のある期間の後に投与される、２回目の投与に続いて、３回目の投与を行う。１回目の投与と３回目の投与との間の期間は、約３カ月間～約２年間以上、例えば、約４、約５、または約６カ月間、または約７カ月間～約１年間の任意の期間でありうる。いくつかの実施形態では、２回目、３回目、または多数回目の投与は、対象の血清中、尿中、および／または粘膜分泌物中の特異的な免疫グロブリンのレベルが、閾値を下回って降下する場合に投与する。一実施形態では、１回目の投与と２回目の投与との間の期間は、約１カ月間であり、１回目の投与と３回目の投与との間の期間は、約６カ月間である。別の実施形態では、１回目の投与と２回目の投与との間の期間は、約６カ月間である。いくつかの実施形態では、例えば、対象が新生児または乳児である場合は、小児期を通して投与を実施することができる。対象の感染の危険性を増大させる他の因子、例えば、医療ケア従事者、デイケア従事者、低年齢の小児

、老齢者、および／または心肺機能不全の個体の家族の構成員である対象は、投与スケジュールに影響を及ぼす可能性があり、例えば、対象により多数回の投与またはより高頻度の投与を行うことを要請することが可能である。複数回の投与が要請される場合、投与は、同じ経路により実施することもでき、異なる経路により実施することもできる。

【０６０９】

当業者は、広域免疫原または広域ワクチンの投与量をたやすく決定しうる。例えば、投与量は、防御的免疫応答または治療的免疫応答を誘発する用量を同定することにより、例えば、血清中の特異的な免疫グロブリンのレベルを測定するか、または対象に由来する血清、尿、もしくは粘膜分泌物による試料中の抗体の阻害率を測定することにより決定することができる。投与量は、動物、例えば、モルモット、ハムスター、フェレット、チンチラ、マウス、またはラットによる研究から決定することができる。動物は、前記感染作用物質により引き起こされる疾患についての研究において対象として用いられる特定の感染作用物質に対する天然の宿主である必要はない。投与量はまた、当技術分野で日常的な、ヒトにおける臨床研究からも決定することができる。当業者は、投与経路が、投与量に影響を及ぼすことを理解するであろう。投与量はまた、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ研究または動物モデルを使用する研究から得られる用量反応曲線からも計算することができる。

【０６１０】

広域免疫原またはワクチンは、インフルエンザウイルスの感染により引き起こされる疾患を有さないか、またはインフルエンザウイルスに感染したことがないか、もしくはインフルエンザウイルスに現在感染していない対象に投与することができる。例えば、広域免疫原またはワクチンは、感染の危険性がある対象に投与することができる。広域免疫原またはワクチンは、第１のインフルエンザ株に感染した対象に投与して、例えば、第２の株による感染に対して防御することができる。複数の実施形態では、広域免疫原またはワクチンは、第１の株に対して防御的である。複数の実施形態では、広域免疫原またはワクチンは、第１の株に対して防御的でない。

【０６１１】

複数の実施形態では、対象は、成人、５０歳を超えた成人、１８歳未満の患者、２歳未満の患者、または６カ月齢未満の患者である。

【０６１２】

ある実施形態では、対象は、肺の障害、例えば、嚢胞性線維症、気腫、喘息、もしくは細菌感染、または心血管疾患の危険性がある。ある実施形態では、対象は、免疫不全状態である。ある実施形態では、対象は、医療ケア提供者、例えば、医師、看護師、または介護士である。ある実施形態では、対象は、病院、介護施設、日常生活動作支援介護付き施設、医院、または診療所で勤務しているか、またはこれらに規則的に来院するか、またはこれらにおいて生活している。

【０６１３】

広域免疫原および広域ワクチンは、例えば、インフルエンザ感染の１または複数の症状または影響を予防または遅延または最小化するのに、単独で投与することもでき、１または複数の他の治療または薬剤、例えば、第２の薬剤またはさらなる薬剤の投与と組み合わせて投与することもできる。

【０６１４】

複数の実施形態では、組合せは、必要とされる広域ワクチンまたは他の治療の用量の減少を結果としてもたらすことが可能であり、複数の実施形態では、副作用を軽減しうる。複数の実施形態では、組合せは、薬剤の一方または両方の送達または有効性の増強を結果としてもたらしうる。薬剤または治療を同時に投与することもでき（例えば、患者に投与される単一の処方物として、または共時的に投与される２つの個別の処方物として）、任意の順序で逐次的に投与することもできる。

【０６１５】

このような第２の薬剤またはさらなる薬剤は、他のワクチン、抗ウイルス剤、および／または抗体を含む。典型的な実施形態では、第２の薬剤またはさらなる薬剤を、結合剤、

例えば、抗体分子と共製剤化しないが、他の実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子と共製剤化する。

【０６１６】

複数の実施形態では、以下：一方の治療レベルまたは治療効果が他方の治療レベルまたは治療効果と重複すること；両方の検出可能なレベルが同時に存在すること；または治療効果が、広域ワクチン、または第２の薬剤もしくはさらなる薬剤の非存在下で見られる治療効果より大きいことのうちの１または複数を達成するように、広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤を投与する。複数の実施形態では、各薬剤は、その薬剤について決定された用量および時間スケジュールで投与することになろう。

【０６１７】

第２の薬剤またはさらなる薬剤は、例えば、インフルエンザを処置または予防するための薬剤でありうる。例えば、本明細書で提示される広域ワクチンは、別のワクチン、例えば、患者の免疫系を刺激して、Ａ型インフルエンザの特定の株による感染を予防するためのインフルエンザペプチドの混合物（別称、カクテル）と組み合わせて投与することができる。他の例では、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、抗ウイルス剤（例えば、抗ＮＡ剤または抗Ｍ２剤）、鎮痛剤、抗炎症剤、抗生剤、ステロイド剤、第２の治療用抗体分子（例えば、抗ＨＡ抗体）、アジュバント、プロテアーゼまたはグリコシダーゼ（例えば、シアリダーゼ）などである。

【０６１８】

例示的な抗ウイルス剤は、例えば、ワクチン、ノイラミニダーゼ阻害剤、またはヌクレオシド類似体を含む。例示的な抗ウイルス剤は、例えば、ジドブジン、ガングシクロビル、ビダラビン、イドキシウリジン、トリフルリジン、フォスカネット、アシクロビル、リバビリン、アマンタジン、レマンチジン、サクィナビル、インジナビル、リトナビル、アルファ－インターフェロンおよび他のインターフェロン、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えば、ザナミビル（Ｒｅｌｅｎｚａ（登録商標））、オセルタミビル（Ｔａｍｉｆｌｕ（登録商標））、ラニナミビル、ペラミビル）、リマンタジンを含みうる。例示的な抗体分子は、例えば、Ａｂ　６７－１１（米国仮出願第６１／６４５，４５３号）、ＦＩ６（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、ＦＩ２８（米国出願公開第２０１０／００８０８１３号）、Ｃ１７９（Ｏｋｕｎｏら、Ｊ．　Ｖｉｒｏｌ．、６７巻：２５５２～８頁、１９９３年）、Ｆ１０（Ｓｕｉら、Ｎａｔ．　Ｓｔｒｕｃｔ．　Ｍｏｌ．　Ｂｉｏｌ．、１６巻：２６５頁、２００９年）、ＣＲ９１１４（Ｄｒｅｙｆｕｓら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３３７巻：１３４３頁、２０１２年）、またはＣＲ６２６１（例えば、Ｅｋｉｅｒｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３２４巻：２４６頁、２００９年を参照されたい）を含む。他の例示的な抗体は、本明細書で記載される抗体、例えば、Ａｂ　０４４、Ａｂ　０６９、Ａｂ　０３２、またはＡｂ　０３１を含む。組み合わせの場合、２つの薬剤は、同じ投与量単位の一部として投与することもでき、個別に投与することもできる。インフルエンザ感染と関連する症状を処置するのに有用な他の例示的な薬剤は、アセトアミノフェン、イブプロフェン、アスピリン、およびナプロキセンである。

【０６１９】

ある実施形態では、広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤を、個別の処方物として提供し、投与するステップは、広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤を逐次的に投与することを含む。逐次的投与は、同じ日に（例えば、互いから１時間以内に、または少なくとも３、６、もしくは１２時間おいて）施すこともでき、異なる日に施すこともできる。

【０６２０】

複数の実施形態では、広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤は各々、時間的に隔てられた複数回の投与として投与する。広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤は各々一般に、レジメンに従い投与する。一方または両方のためのレジメンは、規則的な周期性を有しうる。広域ワクチンのためのレジメンは、第２の薬剤もしくはさらなる薬剤のためのレジメンと異なる周期性を有しうる、例えば、一方を他方より高頻度で

投与することができる。一実装では、広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤のうちの一方は、毎週１回および他方は、毎月１回投与する。別の実装では、広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤のうちの一方は、持続的に、例えば、３０分間を超える時間であるが、１、２、４、または１２時間未満にわたり投与し、他方は、ボーラスとして投与する。複数の実施形態では、逐次的投与を実施する。一方の薬剤の投与と別の薬剤の投与との間の時間は、数分間、数時間、数日間、または数週間でありうる。本明細書で記載される広域ワクチンの使用はまた、別の治療の投与量を低減する、例えば、投与される別の薬剤と関連する副作用を軽減するのにも使用することができる。したがって、組合せは、第２の薬剤またはさらなる薬剤を、広域ワクチンの非存在下で使用される投与量より少なくとも１０、２０、３０、または５０％少ない投与量で投与することを含みうる。広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤は、任意の適切な方法により投与する、例えば、皮下投与、筋内投与、または静脈内投与することができる。

【０６２１】

いくつかの実施形態では、広域ワクチンおよび第２の薬剤またはさらなる薬剤の各々は、各々が単剤療法のために処方される用量と同じ用量で投与する。他の実施形態では、広域ワクチンは、単独で投与される場合の有効性に要請される量以下の投与量で投与する。同様に、第２の薬剤またはさらなる薬剤は、単独で投与される場合の有効性に要請される量以下の投与量で投与することができる。

【０６２２】

場合によっては、本明細書で記載される処方物、例えば、本開示で特色とされる広域ワクチンを含有する処方物は、１もしくは複数の第２の薬剤もしくはさらなる薬剤、例えば第２の薬剤もしくはさらなる薬剤を含むか、または１もしくは複数の第２の薬剤もしくはさらなる薬剤を含有する処方物と組み合わせて投与する。

【０６２３】

ある実施形態では、広域ワクチンの投与は、以下の経路：経口経路、静脈内経路、筋内経路、動脈内経路、皮下経路、脳室内経路、経皮経路、皮内経路、直腸内経路、膣内経路、腹腔内経路、局所経路（液体、粉末、軟膏、クリーム、スプレー、または滴下によるなど）、経粘膜経路、経鼻経路、口腔内経路、腸内経路、舌下経路；気管内点滴、気管支内点滴、および／もしくは吸入；ならびに／または経口スプレー、経鼻スプレー、および／またはエアゾールなどのうちの１つを介する。

【０６２４】

ある実施形態では、広域ワクチンは、複数の粒子、例えば、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、または１３ミクロンの平均粒子サイズを含む粒子の吸入送達またはエアゾール送達により投与する。

【０６２５】

本発明のワクチンは、本明細書の別の箇所で本発明の抗体による処置の文脈において論じられている、第２の薬剤および処置と組み合わせることができる。

【０６２６】

ウイルス様粒子

広域免疫原は、ウイルス様粒子（ＶＬＰ）により施すことができる。ＶＬＰとは、いくつかの成分および構造的類似性をウイルスと共有するが、一般に感染性ではない構造である。ＶＬＰは、ウイルスゲノムを欠き、したがって、複製が不可能なことが典型的である。ＶＬＰは、対象の抗原性タンパク質を含むことが典型的な、１または複数のウイルスタンパク質を、細胞内でクローニングし、共発現させ、対象の抗原性タンパク質を含むＶＬＰを細胞から回収することにより作製することができる。これについては、下記でより詳細に記載する。

【０６２７】

クローニング

当技術分野では、分子クローニング法が公知である（例えば、ＢｅｒｇｅｒおよびＫｉｍｍｅｌ、「Ｇｕｉｄｅ ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｉｑ

ｕｅｓ」、「Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ」、１５２巻、Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．、Ｓａｎ Ｄｉｅｇｏ、Ｃａｌｉｆ．；ならびにＳａｍｂｒｏｏｋら、「Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ－Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ」（３版）、１～３巻、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ、Ｎ．Ｙ．、２０００年を参照されたい）。分子クローニング法は、ポリペプチド内のアミノ酸の欠失、挿入、置換、および他の改変を可能とする、ポリペプチドの操作（ｅｎｇｉｎｅｅｒｉｎｇ）および変異誘発のための技法を含む。分子クローニング法はまた、ポリペプチドの発現を増大させるか、減少させるか、調節するか、または別の形で変化させるポリペプチドをコードする核酸を単離および操作（ｍａｎｉｐｕｌａｔｉｏｎ）するための技法も含む。分子クローニング法は、ポリペプチドおよび核酸の遺伝子操作および発現を容易にするベクターもさらに含む。

【０６２８】

ベクターとは、細胞または生物の間で核酸を複製（ｒｅｐｒｏｄｕｃｅｄ）するかまたは伝搬させうる媒体である。ベクターは、プラスミド、ウイルス、バクテリオファージ、プロウイルス、ファージミド、トランスポゾン、または人工染色体でありうるがこれらに限定されない。ベクターは、自律的に複製（ｒｅｐｌｉｃａｔｅ）される場合もあり、宿主細胞または宿主生物の機構を介する場合もある。ベクターは、単離形態で存在する場合もあり、他の成分、例えば、タンパク質との複合体で存在する場合もある、ＤＮＡおよび／またはＲＮＡを含みうる。分子クローニング法を使用して、外因性核酸をベクターに挿入して、核酸および／またはポリペプチド、例えば、インフルエンザＨＡを発現させるための構築物を創出することができる。

【０６２９】

発現

当技術分野では、外因性核酸および／またはポリペプチドを発現させる方法が公知である（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋを参照されたい）。外因性発現は、上記で記載した方法を使用して創出された発現構築物を、宿主細胞または宿主生物に導入し、宿主細胞の生化学的機構に外来核酸および／または外来ポリペプチドのうちの１または複数を作製させることを伴うことが典型的である。宿主細胞は、原核細胞、例えば、細菌細胞、あるいは真核細胞、例えば、真菌細胞、植物細胞、鳥類細胞、両生動物細胞、線形動物細胞、昆虫細胞、または哺乳動物細胞、例えば、マウス細胞、ハムスター細胞、サル細胞、もしくはヒト細胞でありうるがこれらに限定されない。昆虫細胞の例は、Ｓｆ９細胞、ＳｆＺｌ細胞、Ｈｉｇｈ Ｆｉｖｅ細胞、およびＤｒｏｓｏｐｈｉｌａ属Ｓ２細胞を含む。真菌（酵母を含む）宿主細胞の例は、Ｓ．ｃｅｒｅｖｉｓｉａｅ、Ｋｌｕｙｖｅｒｏｍｙｃｅｓ ｌａｃｔｉｓ、Ｃａｎｄｉｄａ ａｌｂｉｃａｎｓ種、Ｃａｎｄｉｄａ ｇｌａｂｒａｔａ種、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ ｎｉｄｕｌａｎｓ種、Ｓｃｈｉｚｏｓａｃｃｈａｒｏｍｙｃｅｓ ｐｏｍｂｅ種、Ｐｉｃｈｉａ ｐａｓｔｏｒｉｓ種、およびＹａｒｒｏｗｉａ ｌｉｐｏｌｙｔｉｃａ種である。哺乳動物細胞の例は、ＣＯＳ細胞、ベビーハムスター腎細胞、マウスＬ細胞、ＬＮＣａＰ細胞、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ヒト胎児由来腎（ＨＥＫ）細胞、アフリカミドリザル細胞、ＣＶｌ細胞、ＨｅＬａ細胞、ＭＤＣＫ細胞、Ｖｅｒｏ細胞、およびＨｅｐ－２細胞を含む。両生動物細胞の例は、Ｘｅｎｏｐｕｓ ｌａｅｖｉｓに由来する卵母細胞である。原核細胞の例は、Ｅ．ｃｏｌｉ、Ｂ．ｓｕｂｔｉｌｉｓ、およびマイコバクテリアを含む。宿主細胞は、多細胞生物の一部の場合もあり、ｉｎ ｖｉｔｒｏで、例えば、組織、臓器、細胞の混合集団、または細胞のクローン集団の培養物中で成長させる場合もある。発現構築物は、例えば、トランスフェクション、遺伝子導入、形質転換、電気穿孔、マイクロインジェクション、リポフェクション、または感染により、宿主細胞に導入することができる。

【０６３０】

ＶＬＰは、外因性ポリペプチドの発現を可能とする１または複数の構築物を導入した宿主細胞を培養することにより作製することができる。外因性タンパク質は、インフルエン

ザウイルスのポリペプチド、例えば、Ｍ１、ＨＡ、もしくはＮＡ、Ｍ１、ＨＡ、もしくはＮＡの断片、またはＭ１、ＨＡ、もしくはＮＡのバリアントと同一であるかまたはこれに由来するポリペプチドでありうる。発現構築物は、１または複数のさらなるエレメント、例えば、マーカー、例えば、選択マーカー、または複製起点を含有しうる。ＶＬＰを作製するための細胞を成長させる方法は、回分細胞培養法、流加細胞培養法、連続細胞培養法、および潅流細胞培養法を含むがこれらに限定されない。ＶＬＰを作製する効率を増大させるための方法および試薬を使用することができる。例えば、リーダー配列、例えば、シグナル配列を、１または複数の外因性ポリペプチド、例えば、Ｍ１、ＨＡ、および／またはＮＡに付加して、宿主細胞内の外因性ポリペプチド（複数可）の輸送を容易にすることができる。

【０６３１】

ＶＬＰの単離および精製

ＶＬＰは、密度勾配遠心分離、濾過、イオン交換クロマトグラフィー、およびゲル濾過クロマトグラフィーなど、当技術分野で公知の方法を使用して単離および精製することができる。上記で記載した方法を使用して、ＶＬＰを宿主細胞に産生させ、培養培地に分泌させることができる。ＶＬＰを培養培地から単離および精製するための典型的な段階的手順は、（１）ＶＬＰを濃縮するための培養培地の限外濾過、（２）培養培地の成分を除去するためのＶＬＰの透析濾過、（３）細胞破砕物および粒子状物質を除去するための、スクロース密度勾配上におけるＶＬＰの遠心分離、ならびに（４）核酸を除去するための、ＶＬＰの陰イオン交換クロマトグラフィーを伴う。

【０６３２】

ベシクル

広域免疫原は、ベシクル内に組み込むかまたはパッケージングすることができる。ベシクルは、両親媒性分子（例えば、脂肪酸、脂質、ステロイドなど）を含む、１または複数の二重層により封入された水性コンパートメントを有することが典型的である。広域免疫原は、ベシクルの水性コア内に含有させることもでき、両親媒性二重層に局在化させることもできる。

【０６３３】

いくつかの実施形態では、両親媒性のベシクル分子は、非イオン性であり、例えば、非イオン性界面活性剤である。例えば、非イオン性の両親媒性分子は、グリセロールベースのエステル結合界面活性剤でありうる。このようなグリセロールエステルは、２つの高級脂肪族アシル基、例えば、各アシル部分内に少なくとも１０個ずつの炭素原子を含有するアシル基のうちの１つを含みうる。このようなグリセロールエステルに基づく界面活性剤は、複数のグリセロール単位、例えば、２つ、３つ、４つ、または５つのグリセロール単位を含みうる。グリセロールモノエステルは、例えば、Ｃ１２～Ｃ２０のアルカノイル部分またはアルケノイル部分、例えば、カプロイル部分、ラウロイル部分、ミリストイル部分、パルミトイル部分、オレオイル（ｏｌｅｙｌ）部分、またはステアロイル部分を含有するエステルを使用することが可能である。例示的な、グリセロールに基づくエステル結合界面活性剤は、１－モノパルミトイルグリセロールである。

【０６３４】

非イオン性の両親媒性ベシクル分子の二重層はまた、エーテル結合界面活性剤でもありうる。例えば、エチレングリコールなど、最大で４個の炭素原子による低級脂肪族グリコールを有する、グリセロールまたはグリコールに基づくエーテル結合界面活性剤を使用することができる。このようなグリコールに基づく界面活性剤は、複数のグリコール単位、例えば、２つ、３つ、４つ、または５つのグリコール単位（例えば、ジグリコールセチルエーテルおよび／またはポリオキシエチレン－３－ラウリルエーテル）を含みうる。Ｃ１２～Ｃ２０のアルカニル部分またはアルケニル部分、例えば、カプリル部分、ラウリル部分、ミリスチル部分、セチル部分、オレイル部分、またはステアリル部分を含有するグリコールモノエーテルまたはグリセロールモノエーテルを含む、グリコールモノエーテルまたはグリセロールモノエーテルを使用することができる。両親媒性分子として使用しうる

エチレンオキシド凝縮生成物の例については、ＰＣＴ公開第ＷＯ８８／０６８８２号（例えば、ポリオキシエチレン高級脂肪族エーテル界面活性剤およびアミン界面活性剤）を参照されたい。エーテル結合界面活性剤の非限定的な例は、１－モノセチルグリセロールエーテルおよびジグリコールセチルエーテルである。

【０６３５】

いくつかの実施形態では、非イオン性界面活性剤を含むベシクルはまた、イオン性両親媒性分子も含みうる。例えば、イオン性両親媒性物質は、ベシクルを負に帯電させることが可能であり、これは、ベシクルを安定化させ、分散を促進する一助となりうる。ベシクルに組み込まれうるイオン性両親媒性分子は、高級アルカン酸および高級アルケン酸（例えば、パルミチン酸、オレイン酸）および酸性基、例えば、リン酸モノエステル（例えば、リン酸ジアルキル、例えば、リン酸ジセチル、またはホスファチジン酸もしくはホスファチジルセリン）および硫酸モノエステル（例えば、高級硫酸アルキル、例えば、硫酸セチル）を含有する他の化合物を含むがこれらに限定されない。イオン性の両親媒性物質は、重量による非イオン性界面活性剤の量の１％～３０％の間、２％～２０％の間、または５％～１５％の間で存在しうる。

いくつかの実施形態では、ベシクルは、二重層を形成することが可能な高分子量の疎水性分子、例えば、ステロイド、例えば、コレステロールもさらに含みうる。ステロイドの存在は、例えば、二重層に物理的特性を付与することにより、二重層の形成を容易にしうる。ステロイドは、重量による、非イオン性界面活性剤の量の２０％～１２０％の間、２５％～９０％の間、または３５％～７５％の間で存在しうる。

【０６３６】

いくつかの実施形態では、ベシクルは、バイロソーム（例えば、米国特許第５，８７６，７２１号を参照されたい）でありうる。本明細書で使用される「バイロソーム」とは、非イオン性界面活性剤および粘膜を越える脂質様分子の輸送を容易にする輸送増強分子を含むベシクルである。

【０６３７】

当技術分野では、非イオン性界面活性剤を含むベシクルを調製するための方法が公知である。当業者は、このような方法を使用して、広域免疫原を含むベシクルを調製しうることを理解するであろう。

【０６３８】

ウイルスベクター

広域免疫原は、インフルエンザウイルスにより施すことができる。ある実施形態では、広域免疫原は、ＨＡポリペプチド、例えば、野生型と異なるＨＡポリペプチド内に組み込む。複数の実施形態では、広域免疫原を含むＨＡポリペプチドは、野生型配列以外の配列、例えば、操作された配列である。広域免疫原を含むＨＡポリペプチドは、ビリオンの作製時において、トランスのポリペプチドを供給することにより、ビリオンに組み込むこともでき、ウイルスのゲノムを操作して、広域免疫原を含むＨＡポリペプチドを作製することもできる。いずれの場合においても、広域免疫原を含むウイルス粒子が作製される。ある実施形態では、弱毒化表現型を有する、例えば、ヒト細胞内のウイルスの複製が可能でないか、または極めて低レベルの複製だけが可能であるようにウイルスを操作する。複数の実施形態では、ウイルスを不活化する。不活化法は、変性剤、例えば、ホルマリンとの接触、熱、または洗浄剤を含む。広域免疫原は、インフルエンザ以外のウイルスにより施すことができる、例えば、インフルエンザ以外のウイルスベクターは、ニューカッスル病ウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（ＡＡＶ）、レトロウイルス、またはレンチウイルスでありうる。

【０６３９】

キット

一実施形態では、広域免疫原またはワクチンを、キットにパッケージ化する。いくつかの実施形態では、キットは、２つの容器を含み、そのうちの一方は、広域免疫原を含有し、他方は、アジュバントを含有する。いくつかの実施形態では、キットは、２つの容器を

含み、そのうちの一方は、凍結乾燥粉末としての広域免疫原を含有し、他方は、広域免疫原を再懸濁させるための液体を含有する。キットは、医薬品または生物学的製品の製造、使用、および販売を規制する政府機関により要請される公示であって、組成物が、ヒトへの投与のための製造、使用、および／または販売について承認されていることを表示する公示を含有する場合がある。

【０６４０】

ワクチンは、密封された容器により供給することができる。ワクチンは、液体として提供することもでき、例えば、水または生理食塩液を添加することにより対象への投与に適する濃度に再構成しうる、凍結乾燥粉末として提供することもできる。

【０６４１】

エピトープ

ＨＡは、天然ではタンパク質分解によりプロセシングされる成熟サブユニットのホモ三量体として存在する。三量体の各サブユニットは、前駆体として合成される。前駆体分子は、タンパク質分解により、２つのジスルフィド結合したポリペプチド鎖にプロセシングされて、成熟ＨＡポリペプチドを形成する。成熟ＨＡポリペプチドは、２つのドメイン：（１）分子の基部から、繊維状ステムを介して、グリカン受容体結合性ドメインを含有する、膜遠位ヘッド領域に伸長し、切断部位で終結する繊維状領域に戻る、コアＨＡ－１ドメイン；および（２）ＨＡのステム領域および膜貫通ドメインを含むＨＡ－２ドメインを含む。ＨＡ－１は、グリカン結合性部位を含む。グリカン結合性部位は、ＨＡのＨＡ受容体への結合を媒介する一因となりうる。ＨＡ－２ドメインは、ＨＡ－１ドメインを提示するように作用する。ＨＡ三量体は、ＨＡ単量体のステムの３本の長いＨＡアルファーヘリックスの間の極性相互作用および非極性相互作用により安定化させることができる。

【０６４２】

全てのインフルエンザ亜型に由来するＨＡ配列は、ＨＡ－１ドメインとＨＡ－２ドメインとのインターフェース内のアミノ酸のセットであって、十分に保存的なアミノ酸のセットを共有する。ＨＡ－１／ＨＡ－２インターフェースの膜近位エピトープ領域（ＭＰＥＲ）は、カノニカルα－ヘリックスを含み、その近傍の残基もまた、広域スペクトルの亜型にわたり保存的である（Ｅｋｉｅｒｔら、Ｓｃｉｅｎｃｅ、３２４巻（５９２４号）：２４６頁、２００９年；　Ｓｕｉら、Ｎａｔ　Ｓｔｒｕｃｔ　Ｍｏｌ　Ｂｉｏｌ．、１６巻（３号）：２６５頁、２００９年）。

【０６４３】

Ａｂ　０４４は、群１および群２に由来するＨＡに対して高アフィニティーを有する。Ａｂ　０４４は、複数のインフルエンザ株にわたり広範に保存されているコンフォメーショナルエピトープに結合する。異なる株／亜型に由来するＨＡの直鎖状配列に沿って分布する多数のアミノ酸残基が、Ａｂ　０４４のコンフォメーショナルエピトープに寄与する。Ａｂ０４４のＨ３との相互作用は、ドッキング研究により解析され、Ａｂ０４４が結合する（または結合しない）残基が同定された。

【０６４４】

ＺＤＯＣＫを使用して、Ａｂ　０４４のＦｖを、群Ｉ株および群ＩＩ株のＨＡに対してドッキングさせた。Ｈ１Ｎ１の解明された結晶構造を鋳型として保持する、ＳＷＩＳＳ　ＭＯＤＥＬ相同性モデル化サーバーを使用して、ＨＡ抗原の構造をモデル化した。ＺＤＯＣＫでは、脱溶媒和項および静電エネルギー項と共に形状相補性項を使用して（「ＺＲＡＮＫ」）、ドッキングポーズをランク付けする。ドッキングポーズが、天然の複合体からそれほど逸脱しないことを確認するために、アラニン走査によりマッピングされたエピトープ残基およびパラトープ残基を、結合インターフェース内に含ませた。

【０６４５】

比較研究のために、ＦＩ６に結合する（または結合しない）アミノ酸を、２０１１年７月１８日に出願されて公表された、米国特許出願第ＵＳ２０１１／０２７４７０２Ａ１号、「Ｎｅｕｔｒａｌｉｚｉｎｇ　Ａｎｔｉ－Ｉｎｆｌｕｅｎｚａ　Ａ　Ｖｉｒｕｓ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ　ａｎｄ　Ｕｓｅｓ　Ｔｈｅｒｅｏｆ」から抽出した。

【０６４６】
ＺＤＯＣＫとは、高速フーリエ変換ベースのタンパク質ドッキングプログラムである。ＺＤＯＣＫは、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ ｏｆ Ｍａｓｓａｃｈｕｓｅｔｔｓ Ｍｅｄｉｃａｌ ＳｃｈｏｏｌのＺｈｉｐｉｎｇ Ｗｅｎｇにより開発された。ＺＤＯＣＫでは、２つのＰＤＢファイルを入力するが、出力は、それらの複合体の予測される構造である。プログラムは、２つのタンパク質の間の並進運動空間内および回転運動空間内の全ての可能な結合モードを検索し、各モードをエネルギースコアリング関数により査定する。タンパク質の構造は、デジタルシグナルに変換し、高速フーリエ変換法を使用して、コンピュータ処理時間を短縮する。ＺＤＯＣＫは、Ｐｉｅｒｃｅ ＢＧ、Ｈｏｕｒａｉ Ｙ、Ｗｅｎｇ Ｚ（２０１１年）、「Ａｃｃｅｌｅｒａｔｉｎｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｏｃｋｉｎｇ ｉｎ ＺＤＯＣＫ Ｕｓｉｎｇ ａｎ Ａｄｖａｎｃｅｄ ３Ｄ Ｃｏｎｖｏｌｕｔｉｏｎ Ｌｉｂｒａｒｙ」、ＰＬｏＳ Ｏｎｅ、６巻（９号）：ｅ２４６５７頁； Ｐｉｅｒｃｅ Ｂ、Ｔｏｎｇ Ｗ、Ｗｅｎｇ Ｚ.（２００５年）、「Ｍ－ＺＤＯＣＫ： Ａ Ｇｒｉｄ－ｂａｓｅｄ Ａｐｐｒｏａｃｈ ｆｏｒ C_n Ｓｙｍｍｅｔｒｉｃ Ｍｕｌｔｉｍｅｒ Ｄｏｃｋｉｎｇ」、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ、２１巻（８号）：１４７２～１４７６頁； Ｍｉｎｔｓｅｒｉｓ Ｊ、Ｐｉｅｒｃｅ Ｂ、Ｗｉｅｈｅ Ｋ、Ａｎｄｅｒｓｏｎ Ｒ、Ｃｈｅｎ Ｒ、Ｗｅｎｇ Ｚ.（２００７年）、「Ｉｎｔｅｇｒａｔｉｎｇ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｐａｉｒ Ｐｏｔｅｎｔｉａｌｓ ｉｎｔｏ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｃｏｍｐｌｅｘ Ｐｒｅｄｉｃｔｉｏｎ」、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ、６９巻（３号）：５１１～５２０頁；およびＣｈｅｎ Ｒ、Ｌｉ Ｌ、Ｗｅｎｇ Ｚ.（２００３年）、「ＺＤＯＣＫ： Ａｎ Ｉｎｉｔｉａｌ－ｓｔａｇｅ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｄｏｃｋｉｎｇ Ａｌｇｏｒｉｔｈｍ」、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ、５２巻（１号）：８０～７頁において論じられている。
【０６４７】
ＳＷＩＳＳ－ＭＯＤＥＬとは、全自動式タンパク質構造相同性モデル化サーバーである。ＳＷＩＳＳ－ＭＯＤＥＬは、ＥｘＰＡＳｙウェブサーバーを介して、またはＤｅｐＶｉｅｗ（Ｓｗｉｓｓ Ｐｄｂ－Ｖｉｅｗｅｒ）プログラムからアクセス可能である。Ｓｗｉｓｓ－Ｍｏｄｅｌは、Ａｒｎｏｌｄ Ｋ.、Ｂｏｒｄｏｌｉ Ｌ.、Ｋｏｐｐ Ｊ.、およびＳｃｈｗｅｄｅ Ｔ（２００６年）、「Ｔｈｅ ＳＷＩＳＳ－ＭＯＤＥＬ Ｗｏｒｋｓｐａｃｅ： Ａ ｗｅｂ－ｂａｓｅｄ ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ ｆｏｒ ｐｒｏｔｅｉｎ ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ｈｏｍｏｌｏｇｙ ｍｏｄｅｌｌｉｎｇ」、Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ、２２巻、１９５～２０１頁； Ｋｉｅｆｅｒ Ｆ、Ａｒｎｏｌｄ Ｋ、Ｋｕｎｚｌｉ Ｍ、Ｂｏｒｄｏｌｉ Ｌ、Ｓｃｈｗｅｄｅ Ｔ（２００９年）、「Ｔｈｅ ＳＷＩＳＳ－ＭＯＤＥＬ Ｒｅｐｏｓｉｔｏｒｙ ａｎｄ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ」、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ、３７巻、Ｄ３８７～Ｄ３９２頁；およびＰｅｉｔｓｃｈ， Ｍ. Ｃ.（１９９５年）、「Ｐｒｏｔｅｉｎ ｍｏｄｅｌｉｎｇ ｂｙ Ｅ－ｍａｉｌ」、Ｂｉｏ／Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ 、１３巻、６５８～６６０頁において論じられている。
【０６４８】
Ａｂ ０４４に結合するＨ３残基およびＦＩ６に結合するＨ３残基については、下記で論じる。
【０６４９】
Ｈ３ＨＡ１
Ｈ３ＨＡ１のアミノ酸配列を、配列番号１７３として下記に提示する。破線の枠囲いで示された残基Ｎ３８、Ｉ２７８、およびＤ２９１は、Ａｂ ０４４は結合するが、ＦＩ６は結合せず；点線の枠囲いで示された残基Ｑ３２７、Ｔ３２８、およびＲ３２９は、ＦＩ６は結合するが、Ａｂ ０４４は結合せず；実線の枠囲いで示された残基Ｔ３１８、Ｒ３２１、およびＶ３２３は、Ａｂ ０４４およびＦＩ６が結合する。

【化１４３】

```
      QDLPGNDNST ATLCLGHHAV PNGTLVKTIT DDQIEVTNAT ELVQSSSTGK
ICNNPHRILD GIDCTLIDAL LGDPHCDVFQ NETWDLFVER SKAFSNCYPY DVPDYASLRS
LVASSGTLEF ITEGFTWTGV TQNGGSNACK RGPGSGFFSR LNWLTKSGST YPVLNVTMPN
NDNFDKLYIW GIHHPSTNQE QTSLYVQASG RVTVSTRRSQ QTIIPNIGSR PWVRGLSSRI
SIYWTIVKPG DVLVINSNGN LIAPRGYFKM RTGKSSIMRS DAPIDTCISE CITPNGSIPN
DKPFQNVNKI TYGACPKYVK QNTLKLATGM RNVPEKQTR
```

（配列番号１７３）

【０６５０】

Ｈ３ＨＡ２

Ｈ３ＨＡ２１のアミノ酸配列を、配列番号１７４として下記に提示する。破線の枠囲いで示された残基Ｎ１２は、Ａｂ　０４４は結合するが、ＦＩ６は結合せず；点線の枠囲いで示された残基Ｇ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６は、ＦＩ６は結合するが、Ａｂ　０４４は結合せず；実線の枠囲いで示された残基Ａ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｌ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ａ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｎ４９、Ｌ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７は、Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合する。

【化１４４】

```
      GLFGAIAGFI ENGWEGMIDG WYGFRHQNSE GIGQAADLKS TQAAIDQING
KLNRVIEKTN EKFHQIEKEF SEVEGRIQDL EKYVEDTKID LWSYNAELLV ALENQHTIDL
TDSEMNKLFE KTRRQLRENA EEMGNGCFKI YHKCDNACIE SIRNGTYDHD VYRDEALNNR
FQIKG
```

（配列番号１７４）

【０６５１】

Ａｂ　０４４に結合するＨ１残基およびＦＩ６に結合するＨ１残基については、下記で論じる。

【０６５２】

Ｈ１ＨＡ１

Ｈ１ＨＡ１のアミノ酸配列を、配列番号１８１として下記に提示する。破線の枠囲いで示された残基Ｈ３１、Ｎ２７９、およびＳ２９２は、Ａｂ　０４４は結合するが、ＦＩ６は結合しない。点線の枠囲いで示された残基Ｑ３２８およびＳ３２９は、ＦＩ６は結合するが、Ａｂ　０４４は結合しない。実線の枠囲いで示された残基Ｔ３１９、Ｒ３２２、およびＩ３２４は、Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合する。

【化１４５】

```
TNADTI CIGYHANNST DTVDTVLEKN VTVTHSVNLL
EDSHNGKLCK LKGIAPLQLG KCNIAGWLLG NPECDLLLTA SSWSYIVETS
NSENGTCYPG DFIDYEELRE QLSSVSSFEK FEIFPKTSSW PNHETTKGVT
AACSYAGASS FYRNLLWLTK KGSSYPKLSK SYVNNKGKEV LVLWGVHHPP
TGTDQQSLYQ NADAYVSVGS SKYNRRFTPE IAARPKVRDQ AGRMNYYWTL
LEPGDTITFE ATGNLIAPWY AFALNRGSGS GIITSDAPVH DCNTKCQTPH
GAINSSLPFQ NIHPVTIGEC PKYVRSTKLR MATGLRNIPS IQS
```

（配列番号１８１）

【０６５３】

Ｈ１ＨＡ２

Ｈ１ＨＡ２のアミノ酸配列を、配列番号１８２として下記に提示する。破線の枠囲いで示された残基Ｇ１２は、Ａｂ　０４４は結合するが、ＦＩ６は結合しない。点線の枠囲いで示された残基Ｇ１、Ｌ２、Ｆ３、Ｇ４、およびＤ４６は、ＦＩ６は結合するが、Ａｂ　０４４は結合しない。実線の枠囲いで示された残基Ａ７、Ｅ１１、Ｉ１８、Ｄ１９、Ｇ２０、Ｗ２１、Ｑ３８、Ｋ３９、Ｔ４１、Ｑ４２、Ｎ４３、Ｉ４５、Ｉ４８、Ｔ４９、Ｖ５２、Ｎ５３、Ｉ５６、およびＥ５７は、Ａｂ　０４４およびＦＩ６が結合する。

【化１４６】

GLFGAIAGF IEGGWTGMID GWYGYHHQNE QGSGYAADQK STQNAIDGIT
NKVNSVIEKM NTQFTAVGKE FNNLERRIEN LNKKVDDGFL DIWTYNAELL
VLLENERTLD FHDSNVRNLY EKVKSQLKNN AKEIGNGCFE FYHKCDDACM
ESVRNGTYDY PKYSEESKLN REEIDGVKLE SMGVYQILAI YSTVASSLVL
LVSLGAISFW MCSNGSLQCR ICI

（配列番号１８２）

【０６５４】

図２６は、Ａｂ０４４　エピトープの一部ではあるが、強調されたＦＩ６のエピトープの一部ではないことが予測されるアミノ酸残基を伴うＨ３ＨＡの三次元表示である。すなわち、強調されたアミノ酸は、Ａｂ０４４のエピトープに固有である。

【０６５５】

図２７は、ＦＩ６のエピトープの一部ではあるが、強調されたＡｂ０４４のエピトープの一部ではないことが予測されるアミノ酸残基を伴うＨ３ＨＡの三次元表示である。

【０６５６】

診断法

本明細書では、生物学的試料、例えば、体液試料、例えば、血液試料、血清試料、唾液試料、粘液試料、もしくは尿試料、または生検などの組織試料など、患者試料中のインフルエンザの存在を同定するのに有用な結合剤、例えば、抗体分子が提示される。

【０６５７】

一実施形態では、患者試料を、本開示で特色とされる結合剤、例えば、抗体分子と接触させ、結合を検出する。結合は、多数のフォーマットおよび検出手段、例えば、ＥＬＩＳＡアッセイもしくはウェスタンブロット、または免疫組織化学アッセイなどの抗原捕捉アッセイで検出することができる。複数の実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、例えば、不溶性のマトリックス、例えば、ビーズまたは他の基質、およびＨＡの結合を検出するのに使用される検出分子にカップリングさせて提供する。

【０６５８】

結合剤、例えば、抗体分子のＨＡへの結合は、検出可能部分、例えば、結合剤、例えば、抗体分子に結合する試薬、例えば、抗体を含む試薬で検出することができる。複数の実施形態では、結合剤、例えば、抗体分子は、検出可能部分を有する。適する検出可能部分は、酵素（例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、ベーターガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アセチルコリンエステラーゼ、グルコースオキシダーゼなど）、放射性標識（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{35}Ｓ、^{90}Ｙ、^{99}Ｔｃ、^{111}Ｉｎ、^{125}Ｉ，^{131}Ｉ）、ハプテン、蛍光標識（例えば、ＦＩＴＣ、ローダミン、ランタニド蛍光体、フルオレセイン、イソチオシアン酸フルオレセイン、ローダミン、５－ジメチルアミン－１－ナフタレンスルホニルクロリド、フィコエリトリンなど）、燐光分子、化学発光分子、発色団、発光分子、光アフィニティー分子、有色粒子またはビオチンなどのアフィニティーリガンド、二次レポーター（例えば、ロイシンジッパー対合配列、または二次抗体の結合性部位、金属結合性ドメイン、エピトープタグ）により認識される所定のポリペプチドエピトープを含む。いくつかの実施形態では、標識は、多様な長さのスペーサーアームにより、潜在的な立体障害を低減するように結合させる。

【０６５９】

複数の実施形態では、本明細書で記載される方法によりヒトを、インフルエンザウイルスの存在について検査し、検査が陽性である場合は、本明細書で提示される結合剤、例えば、抗体分子、例えば、抗体を投与する。

【０６６０】

本明細書で提示される結合剤、例えば、抗体分子、例えば、抗体を、細胞内のＨＡを同定するためなどの細胞診アッセイに使用することができる。アッセイは、比色アッセイでありうる。正常（非感染）個体に由来する生物学的試料を、対照として使用する。診断アッセイは、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで実施することができる。

【０６６１】
診断アッセイはまた、培養物中の細胞の感染、例えば、培養物中の哺乳動物細胞の感染を決定するのにも実施することができる。抗体分子は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏアッセイで使用することができる。
【０６６２】
本明細書で特色とされる抗体分子は、広域スペクトルのＨＡ亜型に結合するため、本開示で特色とされる診断アッセイは、様々な、明確に異なるインフルエンザ株に感染する患者におけるインフルエンザウイルスの存在を検出しうる。患者試料は、亜型特異的抗体、または他のアッセイ（例えば、ＲＦＬＰ（制限断片長多型）、ＰＣＲ（ポリメラーゼ連鎖反応）、ＲＴ－ＰＣＲ（ポリメラーゼ連鎖反応とカップリングさせた逆転写）、ノーザンブロット、サザンブロット、またはＤＮＡ配列決定）でさらに検査して、ウイルスの特定の株をさらに決定することができる。
【０６６３】
一実施形態では、Ａ型インフルエンザに感染していることが決定された患者には、本開示で特色とされる抗体分子をさらに投与して、感染を処置することができる。
【０６６４】
また、その上に結合剤、例えば、抗体分子が配置される固体基質、例えば、ビーズ、ディップスティック、アレイなども提供される。
【０６６５】
キット
例えば、本明細書で記載される方法により作り出される、本明細書で開示される結合剤、例えば、抗体分子は、キットにより提供することができる。キットは、１または複数の他の構成要素、例えば、容器、緩衝液または他の希釈剤、送達デバイスなどを含みうる。
【０６６６】
一実施形態では、キットは、インフルエンザウイルスによる感染の処置または予防などのために、抗体分子を対象に投与するための材料を含む。例えば、キットは、（ａ）抗体分子を含む組成物を含有する容器、任意選択で、（ｂ）第２の治療用薬剤を含む組成物を含有する容器、および、任意選択で、（ｃ）情報材料のうちの１つまたは複数または全てを含みうる。
【０６６７】
別の実施形態では、キットは、生物学的試料中のＨＡの検出などのために、診断アッセイにおいて抗体分子を使用するための材料を含む。例えば、キットは、（ａ）抗体分子を含む組成物を含有する容器、任意選択で、（ｂ）例えば、ＥＬＩＳＡまたは免疫組織化学アッセイにおける使用のための、例えば、抗体を検出する検出可能部分で標識された試薬を含有する容器、および、任意選択で、（ｃ）情報材料のうちの１つまたは複数または全てを含みうる。他の実施形態では、キットは、検出可能部分を含む結合剤、例えば、抗体分子を含む。
【０６６８】
ある実施形態では、キットは、その上に結合剤、例えば、抗体分子が配置される固体基質、例えば、ビーズ、ディップスティック、アレイなどを含む。
【０６６９】
情報材料は、本明細書で記載される方法、および／または治療的な有益性もしくは診断アッセイのための薬剤の使用に関する、記載的材料、指示的材料、販売的材料、または他の材料でありうる。
【０６７０】
キットの情報材料は、その形態を制限されない。一実施形態では、情報材料は、抗体の製造情報、濃度情報、有効期限情報、バッチ情報または製造地情報などについての情報を含みうる。一実施形態では、情報材料は、抗体を、例えば、適切な用量、剤形、または投与方式（例えば、本明細書で記載される用量、剤形、または投与方式）で投与して、感染、例えば、ウイルス感染または二次感染（例えば、二次細菌感染）を有する対象を処置す

る方法に関する。

【０６７１】

別の実施形態では、情報材料は、例えば、生物学的試料中のインフルエンザウイルスの存在を検出する診断アッセイに抗体分子を使用するための方法に関する。

【０６７２】

情報は、印刷物、コンピュータで読取り可能な材料、画像記録、もしくは音声記録、または実質的な材料にリンクまたはアドレスを施す情報を含む、様々なフォーマットで提供することができる。

【０６７３】

薬剤に加えて、キット内の組成物は、溶媒もしくは緩衝液、安定化剤、または保存剤など、他の成分も含みうる。薬剤は、任意の形態、例えば、液体形態、乾燥形態もしくは凍結乾燥形態で施すことができ、実質的に純粋および／または無菌でありうる。薬剤を溶液で提供する場合、溶液は水溶液であることが典型的である。薬剤を乾燥形態として提供する場合、再構成は一般に、適切な溶媒の添加を介する。溶媒、例えば、滅菌水または滅菌緩衝液は、任意選択で、キット内に用意することができる。

【０６７４】

キットは、薬剤を含有する１または複数の組成物のための１または複数の容器を含みうる。いくつかの実施形態では、キットは、組成物および情報材料のための個別の容器、仕切りまたはコンパートメントを含有する。例えば、組成物は、ボトル内、バイアル内、またはシリンジ内に含有させることができ、情報材料は、プラスチック製のスリーブ内またはパケット内に含有させることができる。他の実施形態では、キットの個別の要素は、単一の仕切りのない容器内に含有させる。例えば、組成物は、情報材料を表示の形態でそれに添付したボトル内、バイアル内、またはシリンジ内に含有させる。いくつかの実施形態では、キットは、各々が薬剤の１または複数の単位剤形（例えば、本明細書で記載される剤形）を含有する、複数の個々の容器（例えば、個々の容器のパック）を含む。容器は、組合せ単位投与量、例えば、抗体分子および第２の薬剤またはさらなる薬剤の両方を、所望の比などで含む単位を含みうる。例えば、キットは、各々が例えば、単一の組合せ単位用量を含有する、複数のシリンジ、アンプル、ホイルパケット、ブリスターパック、または医療デバイスを含みうる。キットの容器は、気密性、防水性（例えば、水分または蒸発の変化に対して不透過性）、および／または遮光性でありうる。

【０６７５】

キットは、任意選択で、組成物を投与するのに適するデバイス、例えば、シリンジまたは粒子またはエアゾールを送達するためのデバイス、例えば、吸入器、スプレーデバイス、もしくは点滴器、または他の適する送達デバイスを含む。デバイスは、薬剤の一方または両方をあらかじめロードして提供することもでき、空ではあるがローディングに適した状態で提供することもできる。

【０６７６】

以下の例により、本発明をさらに例示するが、これらは、さらに限定的なものとしてみなされるべきではない。

【表４Ｃ－１】

表4C: 核酸配列およびアミノ酸配列

配列番号	ラボ番号	供給源	コメント	配列
1	該当なし	表 2	HC CDR1 のコンセンサスアミノ酸配列	[S/T]Y[A/G]MH
2	該当なし	表 2	HC CDR2 のコンセンサスアミノ酸配列	V[I/V/L]S[Y/F]DG[S/N][Y/N][K/R]YYADSVQG
3	該当なし	表 2	HC CDR3 のコンセンサスアミノ酸配列	D[S/T][R/K/Q]LR[S/T]LLYFEWLS[Q/S]G[Y/L/V][F/L][N/D][P/Y]
4	該当なし	表 2	LC CDR1 のコンセンサスアミノ酸配列	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D]YKNYLA
170	該当なし	表 2	LC CDR1 のコンセンサスアミノ酸配列	Q[S/T][V/L/I][T/S][Y/F/W][N/S/D/Q/R/E]YKNYLA
5	該当なし	表 2	LC CDR2 のコンセンサスアミノ酸配列	W[A/G]S[T/A/Y/H/K/D][R/L]E[S/T]
6	該当なし	表 2	LC CDR3 のコンセンサスアミノ酸配列	QQ[Y/H]YRTPP[T/S]
7	該当なし	表 2	HC FR1 のコンセンサスアミノ酸配列	[E/Q]VQLLE[S/T]GGGLVKPGQSLKLSCAASGFTF[S/T]
8	該当なし	表 2	HC FR2 のコンセンサスアミノ酸配列	WVRQPPGKGLEWVA
9	該当なし	表 2	HC FR3 のコンセンサスアミノ酸配列	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
10	該当なし	表 2	HC FR4 のコンセンサスアミノ酸配列	WG[A/Q]G[T/A][T/M][L/V]TVSS
11	該当なし	表 2	LC FR1 のコンセンサスアミノ酸配列	[E/D][I/V/Q]MTQSP[D/S][S/T][L/V][A/S][V/A][S/T][L/V/R]G[E/D]R[A/V][T/S][N/T/Q/D/R/]C[K/R]SS
12	該当なし	表 2	LC FR2 のコンセンサスアミノ酸配列	WYQQKPG[Q/K][P/A]PKLLIY
13	該当なし	表 2	LC FR3 のコンセンサスアミノ酸配列	GVP[D/E/S]RFSGSGSGTDFTLTISSLQ[A/P]ED[V/F/K/D]A[V/T]YYC
14	該当なし	表 2	LC FR4 のコンセンサスアミノ酸配列	FG[G/Q/T/S/N]GTK[L/V][D/E]IK
15	15 VH15	表 3, 表 4A, 図 2	Ab A18 の HC VR のアミノ酸配列; 全 HC ドメインは、図 1 に示し; ID 変化形は、図 13 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVISYDGSYKYYADSVQGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
28	28 VL28	表 3, 表 4A 図 3	Ab A18 の LC VR のアミノ酸配列; 全 LC ドメインは、図 1 に示し; ID 変化形は、図 14 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
16	16 VH16	表 3 表 4A 図 2	Ab 014、Ab 028 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGSNKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDTKLRSLLYFEWLSSGLLDYWGQGAMVTVSS
29	29 VL29	表 3 表 4A 図 3	Ab 014、Ab 154、Ab 157 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFSYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
30	30 VL30	表 3 表 4A 図 3	Ab 028、Ab 155 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK

【表４Ｃ－２】

17	17 VH17	表 3 表 4A 図 2	Ab 001、Ab 009、Ab 017、Ab 025、Ab 160、Ab 186、Ab 187、Ab 188、Ab 189、Ab 190、Ab 191、Ab 192、Ab 193、Ab 202、Ab 211 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
31	31 VL31	表 3 表 4A 図 3	Ab 001、Ab 002、Ab 003 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTIDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
18	18 VH18	表 3 表 4A 図 2	Ab 002、Ab 010、Ab B18、Ab 026、Ab 203、Ab 212 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVLSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
19	19 VH19	表 3 表 4A 図 2	Ab 003、Ab 011、Ab 019、Ab 027、Ab 194、Ab 195、Ab 196、Ab 197、Ab 198、Ab 199、Ab 200、Ab 204、Ab 213 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVLSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
32	32 VL32	表 3 表 4A 図 3	Ab 009、Ab 010、Ab 011 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTIDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
33	33 VL33	表 3 表 4A 図 3	Ab 017、Ab B18、Ab 019 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYFASTRESGVPDRFSGS GSGTIDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
34	34 VL34	表 3 表 4A 図 3	Ab 025、Ab 026、Ab 027、Ab 086 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYFASTRESGVPDRFSGS GSGTIDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
20	20 VH20	表 3 表 4A 図 2	Ab 086 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSFDGNNRYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSSGVLDYWGQGAMVTVSS
21	21 VH21	表 3 表 4A 図 2	Ab 154、Ab 155 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNNKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSSGLLDYWGQGAMVTVSS
22	22 VH22	表 3 表 4A 図 2	Ab 157、Ab 159 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNNKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSSGLLDYWGQGAMVTVSS
35	35 VL35	表 3 表 4A 図 3	Ab 159 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTWSYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTIDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK

【表４Ｃ－３】

36	36 VL36	表 3 表 4A 図 3	Ab 160 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMSQSPDTLAVTLGERASINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKVLIYWASARETGVPERFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLEIK
37	37 VL37	表 3 表 4A	Ab 186、Ab 194 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGTGTKLDIK
38	38 VL38	表 3 表 4A 図 3	Ab 187、Ab 195 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGSGTKLDIK
39	39 VL39	表 3 表 4A 図 3	Ab 188、Ab 196 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
40	40 VL40	表 3 表 4A 図 3	Ab 189、Ab 197 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGNGTKLDIK
41	41 VL41	表 3 表 4A 図 3	Ab 190、Ab 198 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGTGTKLDIK
42	42 VL42	表 3 表 4A	Ab 191、Ab 199 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGSGTKLDIK
43	43 VL43	表 3 表 4A 図 3	Ab 192、Ab 200 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
44	44 VL44	表 3 表 4A 図 3	Ab 193 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGNGTKLDIK
45	45 VL45	表 3 表 4A 図 3	Ab 202、Ab 203、Ab 204、Ab 210、Ab 031、Ab 032、Ab 033、Ab 034 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
46	46 VL46	表 3 表 4A 図 3	Ab 211、Ab 212、Ab 213、Ab 219、Ab 037、Ab 038、Ab 039、Ab 040 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLGWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
23	23 VH23	表 3 表 4A 図 2	Ab 210、Ab 219 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS

【表４Ｃ－４】

24	24 VH24	表 3 表 4A 図 2	Ab A001、Ab A002、Ab A003、Ab A010、Ab A011、Ab 031、Ab 037 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS
47	47 VL47	表 3 表 4A 図 3	Ab A001、Ab 004、Ab 007、Ab 016 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIVMTQSPDTLAVTLGERATIQCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTITSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
48	48 VL48	表 3 表 4A 図 3	Ab 002、Ab 005、Ab 008、Ab A017 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIVMTQSPDTVAVTVGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
25	25 VH25	表 3 表 4A 図 2	Ab 004、Ab 005、Ab 006、Ab 012、Ab 013、Ab 032、Ab 038、Ab 043、Ab 044、Ab 045、Ab 046、Ab 047、Ab 048、Ab 049、Ab 050、Ab 051、Ab 052、Ab 067、Ab 068、Ab 069、Ab 070、Ab 073、Ab 074、Ab 075、Ab 076、Ab 077 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS
49	49 VL49	表 3 表 4A 図 3	Ab A003、Ab 006、Ab A009、Ab C18 のLC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIVMTQSPDTVAVTLGERATIDCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
26	26 VH26	表 3 表 4A 図 2	Ab 007、Ab 008、Ab A009、Ab A014、Ab 015、Ab 033、Ab 039 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRTLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS
50	50 VL50	表 3 表 4A 図 3	Ab A010、Ab 012、Ab A14、Ab A019 のLC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIVMTQSPDTLAVTVGERATIRCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
51	51 VL51	表 3 表 4A 図 3	Ab A011、013、015 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIVMTQSPDTLAVSRGERATIDCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDEAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
27	27 VH27	表 3 表 4A 図 2	Ab 016、Ab A017、Ab C18、Ab A019、Ab 034、Ab 040 の HC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRTLLYFEWLSQGYFDPWGQGTTLTVSS
60	60 VL60	表 3 表 4A 図 3	Ab 043 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYRTPPSFGQGTKVEIK

【表４Ｃ－５】

52	52 VL52	表 3 表 4A 図 3	Ab 044、Ab 071、Ab 072、Ab 078 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示し; ヌクレオチド配列は、実施例 1 に示す	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
57	57 VL57	表 3 表 4A 図 3	Ab 045 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
59	59 VL59	表 3 表 4A 図 3	Ab 046 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDDATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
55	55 VL55	表 3 表 4A 図 3	Ab 047 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSKLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
58	58 VL58	表 3 表 4A 図 3	Ab 048 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDKATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
54	54 VL54	表 3 表 4A 図 3	Ab 049 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSHLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
56	56 VL56	表 3 表 4A	Ab 050 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSDLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
53	53 VL53	表 3 表 4A 図 3	Ab 051 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSTLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
61	61 VL61	表 3 表 4A 図 3	Ab 052 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSTRESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
153	153 VL153	表 3 表 4A 図 3	Ab 067 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFQYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
154	154 VL154	表 3 表 4A 図 3	Ab 068 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFRYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
155	155 VL155	表 3 表 4A	Ab 069、Ab 079 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFEYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
156	156 VL156	表 3 表 4A 図 3	Ab 070 の LC VR のアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSTRESGVPSRFSGSG SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

【表４Ｃ－６】

162	162 VL162	表 3 表 4A 図 17	Ab 071 の HC VR のアミノ酸配列	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFSFSTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADTVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS
163	163 VL163	表 3 表 4A 図 17	Ab 072 の HC VR のアミノ酸配列	EVQLLESGGGLRKPGQSLKLSCAASGFSFSTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS
165	165 VL165	表 3 表 4A 図 17	Ab 073 の LC VR のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITWNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
166	166 VL166	表 3 表 4A 図 17	Ab 074、Ab 080 の LC VR のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITWDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
167	167 VL167	表 3 表 4A 図 17	Ab 075 の LC VR のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITWQYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
168	168 VL168	表 3 表 4A 図 17	Ab 076 の LC VR のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITWRYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
169	169 VL169	表 3 表 4A 図 17	Ab 077、Ab 081 の LC VR のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITWEYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
164	164 VL164	表 3 表 4A 図 17	Ab 078、Ab 079、Ab 080、Ab 081 の HC VR のアミノ酸配列	QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTVTVSS
161	HC161	表 4A 図 2	HC VR のコンセンサスアミノ酸配列; ID 変化形は、図 13 に示す;	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGSNKYYADSVQG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSSGLLDYWGQGAMVTVSS
62	LC62	表 4A 図 3	LC VR のコンセンサスアミノ酸配列; ID 変化形は、図 14 に示す;	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGS GSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
96	15-ID	表 4B 図 13	Ab A18 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVISYDGSYKYYADSVQ GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
110	28-ID	表 4B 図 14	Ab A18 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
97	16-ID	表 4B 図 13	Ab 014、Ab 028 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGSNKYYADSVQ GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDTKLRSLLYFEWLSSGLLDYWGQGAMVTVSS
111	29-ID	表 4B 図 14	Ab 014、Ab 154、Ab 157 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFSYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK

10

20

30

40

【表４Ｃ－７】

98	17-ID	表 4B 図 13	Ab 001、009、017、025、160、186、187、188、189、190、191、192、193、202、211 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
112	30-ID	表 4B 図 14	Ab 028、Ab 155 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTFDYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
99	18-ID	表 4B 図 13	Ab 002、Ab 010、Ab B18、Ab 026、Ab 203、Ab 212 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVLSYDGNYKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
113	35-ID	表 4B 図 14	Ab 159 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTWSYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIK
100	19-ID	表 4B 図 13	Ab 003、Ab 011、Ab 019、Ab 027、Ab 194、Ab 195、Ab 196、Ab 197、Ab 198、Ab 199、Ab 200、Ab 204、Ab 213 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVLSYDGNYKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
114	31-ID	表 4B 図 14	Ab 001、Ab 002、Ab 003 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
101	21-ID	表 4B 図 13	Ab 154、Ab 155 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNNKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSSGLLDYWGQGAMVTVSS
115	32-ID	表 4B 図 14	Ab 009、Ab 010、Ab 011 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
102	22-ID	表 4B 図 13	Ab 157、Ab 159 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNNKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSSGLLDYWGQGAMVTVSS
116	33-ID	表 4B 図 14	Ab 017、Ab B18、Ab 019 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYFASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
103	20-ID	表 4B 図 13	Ab 086 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSFDGNNRYYADSVQ GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSSGVLDYWGQGAMVTVSS
117	34-ID	表 4B 図 14	Ab 025、Ab 026、Ab 027、Ab 086 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYFASTRESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGGGTKLDIK
104	23-ID	表 4B 図 13	Ab 210、Ab 219 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSS
118	36-ID	表 4B 図 14	Ab 160 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMSQSPDTLAVTLGERASINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKVLIYWASARETGVPERFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLEIK
105	24-ID	表 4B 図 13	Ab A001、Ab A002、Ab A003、Ab A010、Ab A011、Ab 031、Ab 037 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS

【表４Ｃ－８】

119	45-ID	表 4B 図 14	Ab 202、Ab 203、Ab 204、Ab 210、Ab 031、Ab 032、Ab 033、Ab 034 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
106	25-ID	表 4B 図 13	Ab 004、Ab 005、Ab 006、Ab 012、Ab 013、Ab 032、Ab 038、Ab 043、Ab 044、Ab 045、Ab 046、Ab 047、Ab 048、Ab 049、Ab 050、Ab 051、Ab 052、Ab 067、Ab 068、Ab 069、Ab 070、Ab 073、Ab 074、Ab 075、Ab 076、Ab 077 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDQVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS
120	46-ID	表 4B 図 14	Ab 211、Ab 212、Ab 213、Ab 219、Ab 037、Ab 038、Ab 039、Ab 040 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLGWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
107	26-ID	表 4B 図 13	Ab 007、Ab 008、Ab A009、Ab A14、Ab 015、Ab 033、Ab 039 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRTLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS
121	37-ID	表 4B 図 14	Ab 186、Ab 194 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGTGTKLDIK
108	27-ID	表 4B 図 13	Ab 016、Ab A017、Ab C18、Ab A019、Ab 034、Ab 040 の HC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSV QGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRTLLYFEWLSQGYFDPWGQGTTLTVSS
122	38-ID	表 4B 図 14	Ab 187、Ab 195 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGSGTKLDIK
109	161-ID	表 4B 図 13	HC VR のコンセンサス ID アミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 2 に示す;	IDEVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFSSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGSNKYYADSVQ GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKLRSLLYFEWLSSGLLDYWGQGAMVTVSS
123	39-ID	表 4B 図 14	Ab 188、Ab 196 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
124	40-ID	表 4B 図 14	Ab 189、Ab 197 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGNGTKLDIK
125	41-ID	表 4B 図 14	Ab 190、Ab 198 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGTGTKLDIK
126	42-ID	表 4B 図 14	Ab 191、Ab 199 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGSGTKLDIK
127	43-ID	表 4B 図 14	Ab 192、Ab 200 の LC VR のアミノ酸配列; 非 ID 変化形は、図 3 に示す;	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK

【表４Ｃ－９】

128	44-ID	表 4B 図 14	Ab 193 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDEIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQTLSFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGNGTKLDIK
129	47-ID	表 4B 図 14	Ab A001、Ab 004、Ab 007、Ab 016 の LC VR のアミノ酸配列	IDDIVMTQSPDTLAVTLGERATIQCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTITSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
130	48-ID	表 4B 図 14	Ab 002、Ab 005、Ab 008、Ab A017 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIVMTQSPDTVAVTVGERATINCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRF SGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
131	49-ID	表 4B 図 14	Ab A003、Ab 006、Ab A009、Ab C18 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIVMTQSPDTVAVTLGERATIDCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
132	50-ID	表 4B 図 14	Ab A010、Ab 012、Ab A14、Ab A019 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIVMTQSPDTLAVTVGERATIRCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
133	51-ID	表 4B 図 14	Ab A011、013、015 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIVMTQSPDTLAVSRGERATIDCKSSQTVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFS GSGSGTDFTLTISSLQAEDEAVYYCQQHYRTPPSFGQGTKLDIK
134	52-ID	表 4B 図 14	Ab 044、Ab 071、Ab 072、Ab 078 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
135	53-ID	表 4B 図 14	Ab 051 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSTLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
136	54-ID	表 4B 図 14	Ab 049 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSHLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
137	55-ID	表 4B 図 14	Ab 047 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSKLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
138	56-ID	表 4B 図 14	Ab 050 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSDLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
139	57-ID	表 4B 図 14	Ab 045 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
140	58-ID	表 4B 図 14	Ab 048 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDKATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
141	59-ID	表 4B 図 14	Ab 046 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDDATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
142	60-ID	表 4B 図 14	Ab 043 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYRTPPSFGQGTKVEIK
143	61-ID	表 4B 図 14	Ab 052 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSTRESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
157	153-ID	表 4B 図 14	Ab 067 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITFQYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

【表４Ｃ－１０】

158	154-ID	表 4B 図 14	Ab 068 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFRYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
159	155-ID	表 4B 図 14	Ab 069、Ab 079 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFEYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
160	156-ID	表 4B 図 14	Ab 070 の LC VR のアミノ酸配列；非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSTRESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
144	62-ID	表 4B 図 14	LC VR のコンセンサス ID アミノ酸配列、非 ID 変化形は、図 3 に示す；	IDDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITICRSSQSITFNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK
63	VH16	実施例 1	Ab 014、Ab 028 の HC VR のヌクレオチド配列	GAGGTACAGCTCCTCGAATCGGGAGGGGGACTGGTCAAACCCGGTCAATCGCTCAAACTCTCGTG TGCAGCGTCAGGTTTTACGTTCAGCTCATATGGGATGCACTGGGTCCGCCAGCCTCCGGGAAAGGG ACTGGAGTGGGTGGCAGTCGTGTCGTATGACGGGAGCAATAAGTACTACGCCGATTCAGTGCAAG GTCGGTTTACCATTTCGAGGGATAACAGCAAGAACACGCTCTACTTGCAGATGAACTCACTTAGAG CGGAAGATACGGCTGTGTATACTATTGCGCCAAAGACACAAAGCTGCGATCCCTGTTGTACTTCGAAT GGTTGTCCTCGGGCTTGCTTGACTATTGGGGGCAGGGCGCCATGGTCACAGTATCCAGCGCGTCGA CTAAGGGGCCC
64	VL29	実施例 1	Ab 014、Ab 154、Ab 157 の LC VR のヌクレオチド配列	GAGATCGTGATGACGCAGAGCCCCGATAGCCTCGCTGTCTCATTGGGGGAACGGGCCACGATTAA CTGCAAATCCTCACAGTCGGTGACTTTCAGCTATAAGAATTACCTGGCATGGTATCAGCAGAAGCC GGGTCAACCCCCAAAACTGTTGATCTACTGGGCCTCCACACGCGAGTCGGGAGTCCCGGACCGATT TTCGGGTTCAGGGTCCGGCACTGACTTTACCCTCACAATTTCATCGCTTCAAGCGGAGGATGTAGC AGTGTACTATTGTCAGCAGTATTACAGAACACCTCCCACCTTCGGAGGGGGAACGAAACTTGACAT CAAGGGATCC
65	VL30	実施例 1	Ab 028、Ab 155 の LC VR のヌクレオチド配列	NT: GAGATCGTGATGACGCAGAGCCCCGATAGCCTCGCTGTCTCATTGGGGGAACGGGCCACGATTAA CTGCAAATCCTCACAGTCGGTGACTTTCGACTATAAGAATTACCTGGCATGGTATCAGCAGAAGCC GGGTCAACCCCCAAAACTGTTGATCTACTGGGCCTCCACACGCGAGTCGGGAGTCCCGGACCGATT TTCGGGTTCAGGGTCCGGCACTGACTTTACCCTCACAATTTCATCGCTTCAAGCGGAGGATGTAGC AGTGTACTATTGTCAGCAGTATTACAGAACACCTCCCACCTTCGGAGGGGGAACGAAACTTGACAT CAAGGGATCC
66	VH15	実施例 1	Ab A18 の HC VR のヌクレオチド配列	GAAGTGCAACTCCTCGAGTCAGGAGGAGGTTTGGTGAAACCGGGTCAGTCCTTGAAACTGAGCTG TGCAGCAAGCGGGTTCACGTTTACGTCGTACGGCATGCACTGGGTACGGCAGCCTCCCGGGAAGG GACTTGAATGGGTCGCCGTCATCTCATACGACGGGTCGTACAAATACTATGCGGATAGCGTGCAA GGTCGCTTCACAATTTCCCGGGACAATTCGAAGAATACACTGTATCTTCAGATGAACTCGCTCAGG GCTGAGGACACGGCGGTCTATTACTGCGCGAAGGATTCGCGACTCAGATCCCTTTTGTACTTTGAG TGGCTGTCGCAGGGGTATTTCAACCCATGGGGAGCCGGAACCACTTTGACCGTATCAAGCGCGTCA ACAAAGGGGCCC

【表４Ｃ－１１】

67	VL28	実施例1	Ab A18 の LC VR のヌクレオチド配列	GAAATTGTAATGACGCAGAGCCCTGATAGCCTTGCCGTGTCCCTGGGTGAGAGGGCGACAATCAA TTGTAAGTCATCACAGTCGGTCACGTACAACTACAAGAACTACCTGGCGTGGTATCAACAGAAAC CCGGGCAGCCGCCCAAATTGCTCATCTATTGGGCTTCGACACGGGAGTCGGGTGTGCCAGACCGCT TCTCCGGGTCAGGATCGGGAACTGACTTCACGTTGACTATTTCGTCCCTCCAGGCAGAAGATGTAG CCGTCTACTATTGCCAACAGTATTATACAGAACGCCGCCTACATTTGGAGGCGGGACCAAACTTGACA TCAAGGGATCCGTGGCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGG GCACGGCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCGAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG
149	VL52	実施例1	Ab 044、Ab 071、Ab 072、Ab 078 の LC VR のヌクレオチド配列	GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCATTGTCCGCCTCCGTGGGTGATAGGGTCACGATCACG TGCCGGAGCAGCCAGTCCATCACCTTCAATTACAAAAACTATTTGGCATGGTATCAACAGAAACCC GGAAAGGCGCCGAAGCTCCTGATCTACTGGGGTTCATATCTTGAGTCGGGGGTGCCGTCGAGATTT TCGGGCAGCGGATCAGGGACGGATTTCACGCTGACCATTTCGTCACTCCAGCCCGAGGACTTTGCG ACATATTACTGTCAACAGCACTACAGGACACCCCCATCTTTCGGACAGGGGACTAAAGTAGAAAT CAAGGGATCCGTGGCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGG GCACGGCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCGAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG CTGA
150	VL45	実施例1	Ab 202、Ab 203、Ab 204、Ab 210、Ab 031、Ab 032、Ab 033、Ab 034 の LC VR のヌクレオチド配列	GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCATTGTCCGCCTCCGTGGGTGATAGGGTCACGATCACG TGCCGGAGCAGCCAGTCCATCACCTTCAATTACAAAAACTATTTGGCATGGTATCAACAGAAACCC GGAAAGGCGCCGAAGCTCCTGATCTACTGGGGTTCATATCTTGAGTCGGGGGTGCCGTCGAGATTT TCGGGCAGCGGATCAGGGACGGATTTCACGCTGACCATTTCGTCACTCCAGCCCGAGGACTTTGCG ACATATTACTGTCAACAGCACTACAGGACACCCCCATCTTTCGGACAGGGGACTAAAGTAGAAAT CAAGGGATCCGTGGCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGG GCACGGCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGGAAG GTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACTCGAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTCTAC GCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTG CTGAGAATTC

【表４Ｃ－１２】

151	VH25	実施例1	Ab 004、Ab 005、Ab 006、Ab 012、Ab 013、Ab 032、Ab 038、Ab 043、Ab 044、Ab 045、Ab 046、Ab 047、Ab 048、Ab 049、Ab 050、Ab 051、Ab 052、Ab 067、Ab 068、Ab 069、Ab 070、Ab 073、Ab 074、Ab 075、Ab 076、Ab 077 の HC VR のヌクレオチド配列	CAGGTACAATTGCTTGAGACAGGTGGAGGACTCGTGAAGCCAGGTCAGTCATTGAAACTGAGCTG TGCCGCATCCGGGTTCACATTCACTTCCTACGCGATGCACTGGGTCCGCCAGCCTCCCGGAAAGGG ACTTGAGTGGGTCGCTGTGGTATCGTATGATGGGAATTACAAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGG CCGGTTTACGATTAGCAGGGACAACTCGAAGAATACCCTTTACCTCCAAATGAACTCGCTCCGAGC GGAGGACACGGCGGTGTATTACTGCGCGAAGGATTCACGGTTGAGATCGCTGCTCTATTTGAATG GTTGTCACAGGGGTACTTCAACCCGTGGGGTCAGGGAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGA CTAAAGGGCCCAGCGTGTTCCCGCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGGACCGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCGTGGAACAGCGGCGCGCTG ACGAGCGGGGTCCACACCTTCCCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGT GGTCACCGTGCCCAGCAGCCTGGGGACCCAGACGTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCT CGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTGGAGCCCCCGAAGAGCTGCGACAAAACTCACACATGCCC ACCGTGCCCAGGTACTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCT GAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGTGGGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG CTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGA CGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTT CTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCC GGGTAAATGA
152	VH24	実施例1	Ab A001、Ab A002、Ab A003、Ab A010、Ab A011、Ab A031、Ab A037 の HC VR のヌクレオチド配列	GAAGTACAATTGCTTGAGTCGGGTGGAGGACTCGTGAAGCCAGGTCAGTCATTGAAACTGAGCTG TGCCGCATCCGGGTTCACATTCACTTCCTACGCGATGCACTGGGTCCGCCAGCCTCCCGGAAAGGG ACTTGAGTGGGTCGCTGTGGTATCGTATGATGGGAATTACAAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGG CCGGTTTACGATTAGCAGGGACAACTCGAAGAATACCCTTTACCTCCAAATGAACTCGCTCCGAGC GGAGGACACGGCGGTGTATTACTGCGCGAAGGATTCACGGTTGAGATCGCTGCTCTATTTTGAATG GTTGTCACAGGGGTACTTCAACCCGTGGGGTCAGGGAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGA CTAAAGGGCCCAGCGTGTTCCCGCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGGACCGCCGCC CTGGGCTGCCTCGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCGTGGAACAGCGGCGCGCTG ACGAGCGGGGTCCACACCTTCCCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTCTACTCGCTGAGCAGCGT GGTCACCGTGCCCAGCAGCCTGGGGACCCAGACGTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCT CGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTGGAGCCCCCGAAGAGCTGCGACGGTACCCACACATGCCCA CCGTGCCCAGGTACTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGAC ACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCT GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGA ATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAGCCAAAGGTGAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCT GACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGAC GGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCG GGTAAATGA

【表４Ｃ－１３】

94	15	図 1	Ab A18 の HC のアミノ酸配列	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVISYDGSYKYYADSVQGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPPKSCDKTHTCPPCPGTELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGEPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
95	28	図 1	Ab A18 の LC のアミノ酸配列	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGS GSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIKGSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGE
145	該当なし	本文を参照されたい	Ab 044 の LC CDR1 のアミノ酸配列	QSITFDYKNYLA
146	該当なし	本文を参照されたい	FI6 VK の LC CDR1 のアミノ酸配列	KSSQSVTFNYKNYLA
147	該当なし	本文を参照されたい	FI6 VK の LC CDR2 のアミノ酸配列	WASARES
148	該当なし	本文を参照されたい	FI6 VK の LC CDR3 のアミノ酸配列	QQHYRTPPT
68	該当なし	本文を参照されたい	Ab 044、Ab 069、Ab 032、Ab 031 の HC CDR1 のアミノ酸配列	SYAMH
69	該当なし	本文を参照されたい	Ab 044、Ab 069、Ab 032、Ab 031 の HC CDR2 のアミノ酸配列	VVSYDGNYKYYADSVQG
70	該当なし	本文を参照されたい	Ab 044、Ab 069、Ab 032、Ab 031 の HC CDR3 のアミノ酸配列	DSRLRSLLYFEWLSQGYFNP
71	該当なし	本文を参照されたい	Ab 032、Ab 031 の LC CDR1 のアミノ酸配列	QSITFNYKNYLA
72	該当なし	本文を参照されたい	Ab 044、Ab 069、Ab 032、Ab 031 の LC CDR2 のアミノ酸配列	WGSYLES

【表４Ｃ－１４】

73	該当なし	本文を参照されたい	Ab 044、Ab 069、Ab 032、Ab 031 の LC CDR3 のアミノ酸配列	QQHYRTPPS
74	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の HC FR1 のアミノ酸配列	QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT
75	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の HC FR2 のアミノ酸配列	WVRQPPGKGLEWVA
76	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の HC FR3 のアミノ酸配列	RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK
77	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の HC FR4 のアミノ酸配列	WGQGTTLTVSS
78	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の LC FR1 のアミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSS
79	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の LC FR2 のアミノ酸配列	WYQQKPGKAPKLLIY
80	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の LC FR3 のアミノ酸配列	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC
81	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の LC FR4 のアミノ酸配列	FGQGTKVEIK
82	該当なし	本文を参照されたい	Ab 031 の HC FR1 のアミノ酸配列	EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFT
83	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの LC CDR1 のアミノ酸配列	KSSQSVTYNYKNYLA
84	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの LC CDR2 のアミノ酸配列	WASTRES
85	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの LC CDR3 のアミノ酸配列	QQYYRTPPT

【表４Ｃ－１５】

86	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの HC CDR1 のアミノ酸配列	SYGMH
87	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの HC CDR2 のアミノ酸配列	VISYDGSYKYYADSVQG
88	該当なし	本文を参照されたい	HC CDR3 のアミノ酸配列	DSELRSLLYFEWLSQGYFNP
89	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの HC FR4 のアミノ酸配列	WGAGTTLTVSS
90	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの LC FR1 のアミノ酸配列	EIVMTQSPDSLAVSLGERATINC
91	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの LC FR2 のアミノ酸配列	WYQQKPGQPPKLLIY
92	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの LC FR3 のアミノ酸配列	GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC
93	該当なし	本文を参照されたい	Ab A18 などの LC FR4 のアミノ酸配列	FGGGTKLDIK
171	該当なし	本文を参照されたい	Ab 078 などの HC FR4 のアミノ酸配列	WGQGTTVTVSS
172	該当なし	本文を参照されたい	Ab 069 の LC CDR1 のアミノ酸配列	QSITFEYKNYLA
173	該当なし	本文を参照されたい	H3 HA1 のアミノ酸配列	QDLPGNDNSTATLCLGHHAVPNGTLVKTITDDQIEVTNATELVQSSSTGKICNNPHRILDGIDCTLIDAL LGDPHCDVFQNETWDLFVERSKAFSNCYPYDVPDYASLRSLVASSGTLEFITEGFTWTGVTQNGGSNA CKRGPGSGFFSRLNWLTKSGSTYPVLNVTMPNNDNFDKLYIWGIHHPSTNQEQTSLYVQASGRVTVST RRSQQTIIPNIGSRPWVRGLSSRISIYWTIVKPGDVLVINSNGNLIAPRGYFKMRTGKSSIMRSDAPIDTCI SECITPNGSIPNDKPFQNVNKITYGACPKYVKQNTLKLATGMRNVPEKQTR
174	該当なし	本文を参照されたい	H3 HA2 のアミノ酸配列	GLFGAIAGFIENGWEGMIDGWYGFRHQNSEGTGQAADLKSTQAAIDQINGKLNRVIEKTNEKFHQIEK EFSEVEGRIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMNKLFEKTRRQLRENAEEMGNG CFKIYHKCDNACIESIRNGTYDHDVYRDEALNNRFQIKG
175	該当なし	図 12	FI6 の HC VR のアミノ酸配列	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSTYAMHWVRQAPGRGLEWVAVISYDGNYKYYADSVKG RFSISRDNSNNTLHLEMNTLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDPWGQGTLVTVTS

【表４Ｃ－１６】

176	該当なし	図 12	FI370 の HC VR のアミノ酸配列	QVQLVQSGGGVVPPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNYKYYADSVRG RFTISRDNSKNTLNLDMNSLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDHWGQGTLVTVSS
177	該当なし	図 12	FI6 のバリアント 1 の HC VR のアミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGSNKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDYWGQGTLVTVSS
178	該当なし	図 12	FI6 のバリアント 3 の HC VR のアミノ酸配列	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYAMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDANYKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSQLRSLLYFEWLSQGYFDYWGQGTLVTVSS
179	該当なし	図 12	FI6/370 の HC VR のアミノ酸配列	QVQLVQSGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSTYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYDGNYKYYADSVKG RFTISRDNSKNTLYLEMNSLRTEDTALYYCAKDSQLRSLLYFDWLSQGYFDHWGQGTLVTVSS
180	該当なし	図 12	FI6 のカッパ LC VR のアミノ酸配列	DIQMTSQPDSLAVSLGARATINCKSSQSVTFNYKNYLAWYQQKPGQPPKVLIYWASARESGVPDRFSG SGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQHYRTPPTFGQGTKVEIK
181		本文を参照されたい	H1 HA1 のアミノ酸配列	TNADTICIGYHANNSTDTVDTVLEKNVTVTHSVNLLEDSHNGKLCKLKGIAPLQLGKCNIAGWLLGNP ECDLLLTASSWSYIVETSNSENGTCYPGDFIDYEELREQLSSVSSFEKFEIFPKTSSWPNHETTKGVTAAC SYAGASSFYRNLLWLTKKGSSYPKLSKSYVNNKGKEVLVLWGVHHPPTGTDQQSLYQNADAYVSVG SSKYNRRFTPEIAARPKVRDQAGRMNYYWTLLEPGDTITFEATGNLIAPWYAFALNRGSGSGIITSDAP VHDCNTKCQTPHGAINSSLPFQNIHPVTIGECPKYVRSTKLRMATGLRNIPSIQS
182		本文を参照されたい	H1 HA2 のアミノ酸配列	GLFGAIAGFIEGGWTGMIDGWYGYHHQNEQGSGYAADQKSTQNAIDGITNKVNSVIEKMNTQFTAVG KEFNNLERRIENLNKKVDDGFLDIWTYNAELLVLLENERTLDFHDSNVRNLYEKVKSQLKNNAKEIGN GCFEFYHKCDDACMESVRNGTYDYPKYSEESKLNREEIDGVKLESMGVYQILAIYSTVASSLVLLVSL GAISFWMCSNGSLQCRICI

【実施例】

【０６７７】
（実施例１）
抗ＨＡ抗体のデザイン
【０６７８】
ウイルスヘマグルチニン（ＨＡ）を標的とするヒト抗体（ＩｇＧ）を、コンピュータによりデザインした。ＨＡは、ウイルスの宿主細胞の表面受容体への結合および細胞膜のウイルスエンベロープとの融合を媒介する結果として、ウイルスを侵入させる。本明細書で記載される抗体分子は、ＨＡの融合活性を遮断するようにデザインした。
【０６７９】
全ての抗体構築物は、ヒトＩｇＧ１構造（γ１重鎖およびκ軽鎖）に基づいた。V_H（重鎖可変ドメイン）内およびV_L（軽鎖可変ドメイン）内の点変異を、コンピュータによりデザインした。これらの変異は、ＣＤＲ（相補性決定領域）の内部または外部に配置する。変異は、例えば、抗原結合性の特性を修飾する（例えば、結合アフィニティーを増大または減少させる）か、または構造を安定化させるか、または発現特性などを改善するようにデザインした。
【０６８０】
Ａ１８と称する１つの抗体の重鎖および軽鎖の配列を、図１に提示する。
【０６８１】
コンピュータによりデザインされた例示的な抗体の重鎖と軽鎖との対合を、上記の「発明を実施するための形態」の表３に示す。
【０６８２】
抗体Ａｂ　Ａ１８、Ａｂ　０３１、Ａｂ　０３２、Ａｂ　０４４、Ａｂ　０１４、およびＡｂ　０２８の各々の可変重鎖および可変軽鎖のＤＮＡ配列を、下記に提示する。
ＶＨ１６：
【化１４７】

GAGGTACAGCTCCTCGAATCGGGAGGGGGACTGGTCAAACCCGGTCAATCGCTCAAA
CTCTCGTGTGCAGCGTCAGGTTTTACGTTCAGCTCATATGGGATGCACTGGGTCCGC
CAGCCTCCGGGAAAGGGACTGGAGTGGGTGGCAGTCGTGTCGTATGACGGGAGCAAT
AAGTACTACGCCGATTCAGTGCAAGGTCGGTTTACCATTTCGAGGGATAACAGCAAG
AACACGCTCTACTTGCAGATGAACTCACTTAGAGCGGAAGATACGGCTGTGTACTAT
TGCGCCAAAGACACAAAGCTGCGATCCCTGTTGTACTTCGAATGGTTGTCCTCGGGC
TTGCTTGACTATTGGGGGCAGGGCGCCATGGTCACAGTATCCAGCGCGTCGACTAAG
GGGCCC

（配列番号６３）
ＶＬ２９：
【化１４８】

GAGATCGTGATGACGCAGAGCCCCGATAGCCTCGCTGTCTCATTGGGGGAACGGGCC
ACGATTAACTGCAAATCCTCACAGTCGGTGACTTTCAGCTATAAGAATTACCTGGCA
TGGTATCAGCAGAAGCCGGGTCAACCCCCAAAACTGTTGATCTACTGGGCCTCCACA
CGCGAGTCGGGAGTCCCGGACCGATTTTCGGGTTCAGGGTCCGGCACTGACTTTACC
CTCACAATTTCATCGCTTCAAGCGGAGGATGTAGCAGTGTACTATTGTCAGCAGTAT
TACAGAACACCTCCCACCTTCGGAGGGGGAACGAAACTTGACATCAAGGGATCC

（配列番号６４）
ＶＬ３０：

【化１４９】

GAGATCGTGATGACGCAGAGCCCCGATAGCCTCGCTGTCTCATTGGGGGAACGGGCC
ACGATTAACTGCAAATCCTCACAGTCGGTGACTTTCGACTATAAGAATTACCTGGCA
TGGTATCAGCAGAAGCCGGGTCAACCCCCAAAACTGTTGATCTACTGGGCCTCCACA
CGCGAGTCGGGAGTCCCGGACCGATTTTCGGGTTCAGGGTCCGGCACTGACTTTACC
CTCACAATTTCATCGCTTCAAGCGGAGGATGTAGCAGTGTACTATTGTCAGCAGTAT
TACAGAACACCTCCCACCTTCGGAGGGGGAACGAAACTTGACATCAAGGGATCC

（配列番号６５）

ＶＨ１５：

【化１５０】

GAAGTGCAACTCCTCGAGTCAGGAGGAGGTTTGGTGAAACCGGGTCAGTCCTTGAAA
CTGAGCTGTGCAGCAAGCGGGTTCACGTTTACGTCGTACGGCATGCACTGGGTACGG
CAGCCTCCCGGGAAGGGACTTGAATGGGTCGCCGTCATCTCATACGACGGGTCGTAC
AAATACTATGCGGATAGCGTGCAAGGTCGCTTCACAATTTCCCGGGACAATTCGAAG
AATACACTGTATCTTCAGATGAACTCGCTCAGGGCTGAGGACACGGCGGTCTATTAC
TGCGCGAAGGATTCGCGACTCAGATCCCTTTTGTACTTTGAGTGGCTGTCGCAGGGG
TATTTCAACCCATGGGGAGCCGGAACCACTTTGACCGTATCAAGCGCGTCAACAAAG
GGGCCC

（配列番号６６）

ＶＬ２８：

【化１５１】

GAAATTGTAATGACGCAGAGCCCTGATAGCCTTGCCGTGTCCCTGGGTGAGAGGGCG
ACAATCAATTGTAAGTCATCACAGTCGGTCACGTACAACTACAAGAACTACCTGGCG
TGGTATCAACAGAAACCCGGGCAGCCGCCCAAATTGCTCATCTATTGGGCTTCGACA
CGGGAGTCGGGTGTGCCAGACCGCTTCTCCGGGTCAGGATCGGGAACTGACTTCACG
TTGACTATTTCGTCCCTCCAGGCAGAAGATGTAGCCGTCTACTATTGCCAACAGTAT
TACAGAACGCCGCCTACATTTGGAGGCGGGACCAAACTTGACATCAAGGGATCCGTG
GCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACG
GCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
TCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTG
ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGC

（配列番号６７）

ＶＬ５２：

【化１５２】

GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCATTGTCCGCCTCCGTGGGTGATAGGGTC
ACGATCACGTGCCGGAGCAGCCAGTCCATCACCTTCAATTACAAAAACTATTTGGCA
TGGTATCAACAGAAACCCGGAAAGGCGCCGAAGCTCCTGATCTACTGGGGTTCATAT
CTTGAGTCGGGGGGTGCCGTCGAGATTTTCGGGCAGCGGATCAGGGACGGATTTCACG
CTGACCATTTCGTCACTCCAGCCCGAGGACTTTGCGACATATTACTGTCAACAGCAC
TACAGGACACCCCCATCTTTCGGACAGGGGACTAAAGTAGAAATCAAGGGATCCGTG
GCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACG
GCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
TCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTG
ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTGA

（配列番号１４９）

ＶＬ４５：

【化１５３】

GACATTCAGATGACTCAGTCGCCTTCGTCATTGTCCGCCTCCGTGGGTGATAGGGTC
ACGATCACGTGCCGGAGCAGCCAGTCCATCACCTTCAATTACAAAAACTATTTGGCA
TGGTATCAACAGAAACCCGGAAAGGCGCCGAAGCTCCTGATCTACTGGGGTTCATAT
CTTGAGTCGGGGGTGCCGTCGAGATTTTCGGGCAGCGGATCAGGGACGGATTTCACG
CTGACCATTTCGTCACTCCAGCCCGAGGACTTTGCGACATATTACTGTCAACAGCAC
TACAGGACACCCCCATCTTTCGGACAGGGGACTAAAGTAGAAATCAAGGGATCCGTG
GCCGCCCCCAGCGTCTTCATCTTCCCGCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGTCGGGCACG
GCCAGCGTGGTGTGCCTCCTGAACAACTTCTACCCCCGCGAGGCGAAGGTCCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGGAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGAC
TCGAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAGGCCGACTAC
GAGAAGCACAAGGTCTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGGCTCTCGAGCCCCGTG
ACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGCTGAGAATTC

（配列番号１５０）

ＶＨ２５：

【化１５４】

CAGGTACAATTGCTTGAGACAGGTGGAGGACTCGTGAAGCCAGGTCAGTCATTGAAA
CTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTTCACATTCACTTCCTACGCGATGCACTGGGTCCGC
CAGCCTCCCGGAAAGGGACTTGAGTGGGTCGCTGTGGTATCGTATGATGGGAATTAC
AAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGGCCGGTTTACGATTAGCAGGGACAACTCGAAG
AATACCCTTTACCTCCAAATGAACTCGCTCCGAGCGGAGGACACGGCGGTGTATTAC
TGCGCGAAGGATTCACGGTTGAGATCGCTGCTCTATTTTGAATGGTTGTCACAGGGG
TACTTCAACCCGTGGGGTCAGGGAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGACTAAA
GGGCCCAGCGTGTTCCCGCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGGACCGCC
GCCCTGGGCTGCCTCGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCGTGGAAC
AGCGGCGCGCTGACGAGCGGGGTCCACACCTTCCCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC
CTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGGACCCAGACG
TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTGGAG
CCCCCGAAGAGCTGCGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGGTACTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGTGAGCCCCGAGAACCACAGGTG
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGTAAATGA

（配列番号１５１）

ＶＨ２４：

【化１５５】

GAAGTACAATTGCTTGAGTCGGGTGGAGGACTCGTGAAGCCAGGTCAGTCATTGAAA
CTGAGCTGTGCCGCATCCGGGTTCACATTCACTTCCTACGCGATGCACTGGGTCCGC
CAGCCTCCCGGAAAGGGACTTGAGTGGGTCGCTGTGGTATCGTATGATGGGAATTAC
AAATACTATGCAGACTCCGTGCAAGGCCGGTTTACGATTAGCAGGGACAACTCGAAG
AATACCCTTTACCTCCAAATGAACTCGCTCCGAGCGGAGGACACGGCGGTGTATTAC
TGCGCGAAGGATTCACGGTTGAGATCGCTGCTCTATTTTGAATGGTTGTCACAGGGG
TACTTCAACCCGTGGGGTCAGGGAACAACACTGACCGTCAGCTCAGCCTCGACTAAA
GGGCCCAGCGTGTTCCCGCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGGACCGCC
GCCCTGGGCTGCCTCGTCAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCGTGGAAC
AGCGGCGCGCTGACGAGCGGGGTCCACACCTTCCCGGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC
CTCTACTCGCTGAGCAGCGTGGTCACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGGACCCAGACG
TACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCTCGAACACCAAGGTCGACAAGAAGGTGGAG
CCCCCGAAGAGCTGCGACGGTACCCACACATGCCCACCGTGCCCAGGTACTGAACTC
CTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATC
TCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG
GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCG
CGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCAC
CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCA
GCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGTGAGCCCCGAGAACCACAGGTG
TACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGC
CTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG
CCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTC
CTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG
TCTCCGGGTAAATGA

（配列番号１５２）

【０６８３】

上記の配列の各々は、アミノ末端にＩｌｅ－Ａｓｐを含む、可変重鎖ポリペプチドまたは可変軽鎖ポリペプチドをコードする、５’端にＡＴＣＧＡＴヌクレオチド配列を含むように修飾することができる。

【０６８４】

（実施例２）

ＥＬＩＳＡにより測定される、抗ＨＡ抗体の、様々なインフルエンザウイルスに由来するヘマグルチニンへの結合

ＥＬＩＳＡアッセイにより、抗体を、異なるインフルエンザ株に由来するヘマグルチニン（ＨＡ）への結合について調べた。抗体はまた、非特異的結合について調べるために、ＢＳＡへの結合についてもアッセイした。結合アフィニティーとｉｎ　ｖｉｖｏ研究における有効性のレベルとの間には、必ずしも直接的な相関がみられるわけではない。

【０６８５】

抗体の結合アフィニティーは、ＥＬＩＳＡにより測定した。ＥＬＩＳＡを実施するために、９６ウェル平底ＮＵＮＣ　Ｍａｘｉｓｏｒｐプレート（型番４３９４５４）を、１倍濃度のＰＢＳであり、ウェル１つ当たり１００μＬのＰＢＳ中に２μｇ／ｍＬに希釈された、表示されるヘマグルチニン（ＨＡ）でコーティングした。プレートは、プレートカバーで密封し、４℃で一晩にわたり静置してインキュベートさせた。次いで、プレートを、１倍濃度のＰＢＳ＋０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０（ＰＢＳＴ）で３回にわたり洗浄した。ＨＡでコーティングされたプレートを、１倍濃度のＰＢＳ中に５％のＢｌｏｔｔｏ（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；型番ｓｃ－２３２５）２００μＬでブロッキングし、室温で１時間にわたりインキュベートした。その後、プレートを、ＰＢＳＴで３回にわたり洗浄した。洗浄したら、抗体（本開示において記載されている）を、ＰＢＳＴ中に所望の出発濃度に希釈し、系列希釈してプレート上にロードした。抗原ブランクの読取りを得るために、セット内の最後のウェルへは試料を添加しなかった。プレートは、室温で２時間にわたり静置してインキュベートし、次いで、ＰＢＳＴで３回にわた

り洗浄し、タッピングして乾燥させた。抗ヒトＨＲＰコンジュゲート抗体をＰＢＳＴ中で希釈し、１００μＬのＨＲＰ－抗体を、ウェル１つずつ全てのウェルにロードした。室温で１時間にわたるインキュベーションの後、プレートを、ＰＢＳＴで３回にわたり洗浄した。ＴＭＢ溶液（ＫＰＬ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ；型番５０－７６－００）を使用前に調製し、室温まで温めた。次いで、ＴＭＢ溶液をプレートに添加し、９６ウェルプレートリーダー（ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ２ｅまたは類似品）上で読み取られる、６５０ｎｍにおける最大のＯＤが、２～３吸光度単位の間となるまで、または４分間にわたり現像し、所望のＯＤに達したら、反応を１ＮのH_2SO_4でクェンチングし、同じプレートリーダー上の４５０ｎｍにおけるＯＤを、プレート上で読み取った。ＯＤは、濃度の関数としてプロットし、４パラメータ近似を使用して、相対Ｋｄを計算した。

【０６８６】

抗体Ａｂ　０１８：抗体Ａｂ　０１８は、ＥＬＩＳＡにより測定したところ、群１の株（Ｈ１（Ａ／Ｓｏｌｏｍｏｎ　Ｉｓｌａｎｄｓ／３／２００６）、Ｈ５（Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４）、およびＨ９（Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１０７３／９９））、および少なくとも１つの群２の株（Ｈ７（Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２１９／２００３）に対してピコモル単位の結合アフィニティーを有するが、少なくとも１つのＨ３の株（Ａ／Ｗｙｏｍｉｎｇ／０３／２００３）に対してピコモル単位の結合アフィニティーを有さないことが見出された。表５を参照されたい。

表５：　抗体結合アッセイ

【表５】

抗体	ELISA Kd (pM)					
	H1	H3 Bris 07	H3 Wy03	H5	H7	H9
Ab 018	144	459	VLB	68	845	67

ＶＬＢ＝「極めて低度な結合」

【０６８７】

Ａｂ　０１８はまた、Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／１０／２００７に由来するＨ３にも高アフィニティーで結合する。結合アフィニティーは、Ｈ７　ＨＡと同等であった。用量範囲を拡張することにより、Ａ１８のＡ／Ｗｙｏｍｉｎｇ／０３／２００３への低アフィニティーの結合が明らかとなった（図５）。

【０６８８】

Ａｂ　０１８はまた、HA_0および無傷ウイルスのいずれにも高アフィニティーで結合する（図６）。したがって、Ａｂ　０１８が結合するエピトープは、切断型ＨＡおよび非切断型ＨＡの両方において提示される。

【０６８９】

抗体Ａｂ　００４、Ａｂ　００５、Ａｂ　０３１、Ａｂ　０３２、Ａｂ　０３７、およびＡｂ　０３８：ＥＬＩＳＡにより決定される、選り抜きの抗体（Ａｂ　００４、Ａｂ　００５、Ａｂ　０３１、Ａｂ　０３２、Ａｂ　０３７、およびＡｂ　０３８）の結合アフィニティーを、下記の表６に示す。

表６：　抗体結合アッセイ

【表６】

抗体	ELISA Kd (pM)								発現率 (mg/L)
	H1	H3 (Wyo3)	H3 (Bri07)	H3 (NY04)	H3 (Wis05)	H5	H7	H9	
Ab 004	<80	272	<80	66	713	60	73	60	5.8
Ab 005	<80	311	52	65	1093	38	64	35	4.0
Ab 031	<25	331	68	59	253	<25	91	<25	7.4
Ab 032	<25	262	<25	94	208	<25	106	79	23.7
Ab 037	75	512	87	140	313	59	114	75	15.1

【０６９０】
抗体Ａｂ　０１４およびＡｂ　０２８：ＥＬＩＳＡアッセイにより測定される通り、抗体Ａｂ　０１４およびＡｂ　０２８は、広範な特異性を有することが見出された（図１０Ａ～１０Ｄを参照されたい）。
【０６９１】
抗体Ａｂ　０４４：ＥＬＩＳＡにより測定したところ、抗体Ａｂ　０４４の、群１の株（「Ｈ１ａクラスター」（Ｈ１（Ａ／Ｓｏｌｏｍｏｎ　Ｉｓｌａｎｄｓ／２０／１９９９、Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／８／３４）、Ｈ２（Ａ／ｃｈｉｃｋｅｎ／ＰＡ／２００４）、Ｈ５（Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４））；「Ｈ９クラスター」（Ｈ９（Ａ／Ｈｏｎｇ　Ｋｏｎｇ／１０７３／１９９９、Ａ／Ｇｕｉｎｅａ　ｆｏｗｌ／ＨＫ／ＷＦ１０／９９））；「Ｈ１ｂクラスター」（Ｈ１６（Ａ／ｂｌａｃｋ　ｈｅａｄｅｄ　ｇｕｌｌ／Ｍｏｎｇｏｌｉａ／１７５６／２００６））および群２株（「Ｈ３クラスター」（Ｈ３（Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／１０／２００７、Ａ／Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ／５５／２００４、Ａ／Ｗｙｏｍｉｎｇ／３／２００３、Ａ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／６７／２００５、Ａ／Ｍｏｓｃｏｗ／１０／１９９９、Ａ／Ｐｅｒｔｈ／１６／２００６、Ａ／Ｕｒｕｇｕａｙ／７１６／２００７））；「Ｈ７クラスター」（Ｈ７（Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２１９／２００３））を含む、異なる群、クレード、および亜型の様々なインフルエンザ株に由来するヘマグルチニン（ＨＡ）に対する結合アフィニティー（Ｋｄ）は、５００ｐＭ未満であることが見出された。
【０６９２】
ＥＬＩＳＡにより測定される通り、抗体Ａｂ　０４４の、Ｂ型インフルエンザ（Ｂ／Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ／１／２０１０）に由来するＨＡに対する結合アフィニティー（Ｋｄ）もまた、５００ｐＭ未満であることが見出された。
【０６９３】
（実施例３）
表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）により測定される、抗ＨＡ抗体Ａｂ　０３２の、多様なインフルエンザ株に由来するヘマグルチニンへの結合
ＧＥ　Ｂｉａｃｏｒｅ（商標）Ｂｉｏｔｉｎ　ＣＡＰｔｕｒｅ　Ｋｉｔ（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ、ＰＡ）を使用して、そこから２つのパートナーの間の解離定数（$K_D = k_{off}/k_{on}$）が得られる、オン速度（k_{on}）およびオフ速度（k_{off}）を測定することに成功した。具体的には、Ｂｉａｃｏｒｅ（登録商標）３０００（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ、ＰＡ）上の表面プラズモン共鳴を使用して、Ａｂ　０３２の、Ｐｒｏｔｅｉｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｍｅｒｉｄｅｎ、ＣＴ）製の、化学量論比未満でビオチニル化および固定化されたＨ３（Ａ／Ｂｒｉｓｂａｎｅ／１０／０７）ヘマグルチニン、Ｈ７（Ａ／Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ／２１９／０３）ヘマグルチニン、Ｈ１（Ａ／Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ／０７／０９）ヘマグルチニン、およびＨ５（Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４）ヘマグルチニンに対する相互作用を評価した。キットは、その表面が一本鎖ＤＮＡで共有結合的に修飾されたチップを含有する。キットはまた、ハイブリダイゼーションを介して表面に捕捉される、ストレプトアビジンで修飾された相補的なＤＮＡも含有する。組み込まれなかったビオチンを除去するために、２つのＺｅｂａ　Ｓｐｉｎ　Ｄｅｓａｌｔｉｎｇ　Ｃｏｌｕｍｎｓ　ａｎｄ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　７ｋ　ＭＷＣＯ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、ＩＬ）を流過させたビオチニル化ヘマグルチニン標的を、所望のＲＵレベル（フローセル２、３、または４上に約１００ＲＵずつの異なるヘマグルチニンリガンド）で適用した。ビオチニル化標的リガンドは、高度の非共有結合的ビオチン－ストレプトアビジン間相互作用により固定化し、標的リシンの、ビオチンの活性化ＮＨＳエステル（型番２１３３８；ＥＺ－Ｌｉｎｋ　Ｓｕｌｆｏ－ＮＨＳ－ＬＣ－ＬＣ－Ｂｉｏｔｉｎ；Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ製；Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、ＩＬ）による修飾を、ヘマグルチニンの約７２ｋＤａの単量体に対する化学量論比未満で実施して、均一のリガンド提示の一助とした。反応速度パラ

メータは、二重基準除外および実験前に４０％グリセロールで標準化した、チップをドッキングさせた質量移動モデルによる１：１結合を使用して、濃度を増大させるＡｂ　０３２抗体解析物の逐次的な３０μＬ／分にわたる注入（５００秒間分のオン速度データを近似するための）および注入を停止したときの減衰データの蓄積（１２００秒間分のオフ速度データを近似するための）により作成される４つ以上の曲線の全域的近似に基づいた。Ａｂ　０３２のためのランニング緩衝液および希釈剤は、３ｍＭのＥＤＴＡ（ｐＨ８．５）および０．００５％のＳｕｒｆａｃｔａｎｔ　Ｐ－２０（ＧＥ型番ＢＲ－１０００－５４；Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇｈ、ＰＡ）中に１倍濃度のＰＢＳ（Ｇｉｂｃｏ（登録商標）；Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｇｒａｎｄ　Ｉｓｌａｎｄ、ＮＹ）であった。ＢＩＡｅｖａｌｕａｔｉｏｎソフトウェア（バージョン４．１．１）を、屈折率を０に設定し、Ｒｍａｘを局所近似し、質量移動による１：１結合を援用する「Ｋｉｎｅｔｉｃｓ　Ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓ　ｋａ／ｋｄ・・・」モジュールにおいて使用した。データは、処理の前に、基準フローセル（ストレプトアビジン表面は含有するが、ヘマグルチニンは含有しない）に由来するシグナルを、対象のヘマグルチニンを含有するフローセルに由来するシグナルから除外する「二重基準除外」にかけ；次いで、このセット内の曲線から、ランニング緩衝液注入（抗体を伴わない）に由来する曲線を除外した。次のＡｂ　０３２濃縮液注入のために新鮮なＤＮＡ－ストレプトアビジンおよびビオチニル化ヘマグルチニン標的を適用する次のサイクルの前に、０．２５ＭのＮａＯＨおよび６Ｍのグアニジン－ＨＣｌの注入を伴うＤＮＡ変性により表面を再生した。３回のブランク注入によるフルランサイクルを実施した後、低～高濃度のＡｂ　０３２解析物によるフルランサイクルを実施し、３回目のブランク注入を、ハイブリダイズしたＤＮＡ－ストレプトアビジンコンジュゲートを含有するが、ビオチニル化材料を投入されていないフローセル１を使用する二重基準除外に使用した。

【０６９４】

Ａｂ　０３２抗体解析物の結合を、化学量論比未満でビオチニル化および固定化されたヘマグルチニンのＨ７　Ｎｅｔｈｅｒｌａｎｄｓ標的に対して測定した。８ｎＭ～０．５ｎＭにおけるＡｂ　０３２の２倍の系列希釈を、沈着させた８５ＲＵのＨ７に対して使用した。

【０６９５】

別個の実験では、Ａｂ　０３２抗体解析物の結合を、化学量論比未満でビオチニル化および固定化されたヘマグルチニンのＨ１　Ｃａｌｉｆｏｒｎｉａ　０７標的に対して測定した。８ｎＭ～０．５ｎＭにおけるＡｂ　０３２の２倍の系列希釈を、沈着させた１１１ＲＵのＨ１に対して使用した。

【０６９６】

結果を、下記の表７に示す。

表７：　ＳＰＲにより測定されるＡｂ　０３２の結合アフィニティー

【表７】

抗体:標的	k_{on} (M^{-1} 秒$^{-1}$)	k_{on} (誤差)	k_{off} (秒$^{-1}$)	k_{off} (誤差)	K_D (pM)	K_D (誤差)	Chi^2 (誤差)
Ab 032:H3 (A/Brisbane/10/07)	1.61×10^{6}	1.24%	3.76×10^{-4}	0.56%	234	1.36%	0.4
Ab 032:H7 (A/Netherlands/219/03)	1.13×10^{6}	0.34%	1.61×10^{-4}	0.52%	145	0.62%	0.5
Ab 032:H1 (A/California/07/09)	1.55×10^{6}	0.24%	2.45×10^{-5}	2.28%	16	2.29%	0.8
Ab 032:H5 (A/Vietnam/1203/2004)	9.88×10^{5}	0.23%	NA	NA	NA	NA	0.4

【０６９７】

Ａｂ　０３２がＨ５　Ｖｉｅｔｎａｍと相互作用するときのオフ速度（ｋｏｆｆ）は極

めて遅いので、Ｂｉａｃｏｒｅ測定規格（＜５×１０$^{-6}$秒$^{-1}$）の範囲外にはずれ、したがって、表７では該当なし（ＮＡ）と表示する。解離定数（K_D）は、オフ速度をオン速度で除することにより決定するので、K_Dもまた、ＮＡ表示を施される。

【０６９８】

（実施例４）

抗ＨＡ抗体のｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける抗ウイルス活性

ＭＩＣアッセイ、ＣＰＥアッセイ、およびｑＲＴ－ＰＣＲ

最小阻止濃度（ＭＩＣ）を決定するために、抗体を試験にかけた。Ａ１８がＨ３の株（Ａ／Ｗｙｏｍｉｎｇ／０３／２００３）に結合しないことを指し示すＥＬＩＳＡアッセイ（実施例２に示した）の結果にもかかわらず、Ａ１８は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏのＭＩＣアッセイにおいて、Ｈ１Ｎ１（ＰＲ８）および異なる株であるＨ３Ｎ２（Ｘ－３１）のいずれの株も中和した。Ａ１８のＰＲ８に対するＭＩＣは、約２６μｇ／ｍＬであり、Ａ１８のＸ－３１に対するＭＩＣは、約４２１μｇ／ｍＬであった。

【０６９９】

表６において記載されている抗体もまた、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、Ｈ１Ｎ１ウイルスおよびＨ３Ｎ２ウイルスを中和した。下記の表８を参照されたい。

表８：　ＭＩＣアッセイの結果

【表８】

抗体	MIC (μg/mL)	
	H1N1 (PR8)	H3N2 (X-31)
Ab 004	12	6
Ab 005	10	10
Ab 031	1	20
Ab 032	3	2
Ab 037	4	8
Ab 038	2	4

【０７００】

細胞変性効果（ＣＰＥ）アッセイでは、１０μｇ／ｍＬおよび５０μｇ／ｍＬのＡ１８が、Ｘ－３１感染のほぼ完全な阻害を裏付けたのに対し、１０μｇ／ｍＬおよび５０μｇ／ｍＬのＡＢ１抗ＨＡ対照抗体は、Ｘ－３１感染の阻害をほとんどまたは全く示さなかった（図４）。ＡＢ１は、ＨＡ三量体のステム領域に結合する。

【０７０１】

ｑＰＣＲアッセイによるＸ－３１のウイルスＲＮＡの定量化は、Ａ１８のIC_{50}が、１０μｇ／ｍＬより著明に低い可能性が高いことをさらに指し示した。

【０７０２】

ＲＴ－ＰＣＲ実験は、Ａ１８が、Ｖｉｃ７５（IC_{50}＝２μｇ／ｍＬ）、Ｘ－３１（IC_{50}＝０．４μｇ／ｍＬ）、およびＢｒｉｓ０７（IC_{50}＝約７μｇ／ｍＬ）を含む複数のＨ３Ｎ２株を中和しうることを明らかにした。

【０７０３】

目視アッセイおよびＮｅｕｔｒａｌ　Ｒｅｄアッセイ

Ａｂ　０３２のｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける中和可能性の外部検証は、目視アッセイおよびＮｅｕｔｒａｌ　Ｒｅｄアッセイにより確認した。

【０７０４】

略述すると、抗体を、５０μｇ／ｍＬのゲンタマイシンを伴うＭＥＭ溶液中で調製した。最高濃度としての５００μｇ／ｍＬで始めて、半対数希釈液を調製し、各々を、コンフルエント状態にあるＭＤＣＫ細胞を伴う９６ウェルプレート上の５ウェルずつに添加した。各希釈液の３つずつのウェルに低力価のウイルスを感染させ、２つずつのウェルは、毒性対照として感染させずにおいた。プレートは、ウイルス対照ウェルが、最大細胞変性効

果（ＣＰＥ）に達するまで、３～６日間にわたりインキュベートした。プレートは、ＣＰＥの目視による評定を介して査定するか、またはＮｅｕｔｒａｌ　Ｒｅｄ色素で約２時間にわたり染色し、次いで、上清色素をウェルから除去し、組み込まれた色素を、５０：５０のＳｏｒｅｎｓｅｎクエン酸緩衝液／エタノール中で抽出し、次いで、光学濃度（Ｏ．Ｄ．）を、分光光度計上で読み取った。次いで、Ｏ．Ｄ．を、細胞対照に照らしたパーセントに変換し、ウイルス対照に照らして標準化し、次いで、ＣＰＥを５０％だけ阻害するのに要請される被験化合物の濃度（ＥＣ５０）を、回帰分析により計算した。ウイルスの非存在下で５０％のＣＰＥを引き起こす化合物の濃度（ＣＣ５０）も同様に計算した。選択性指数（ＳＩ）とは、ＣＣ５０をＥＣ５０で除したものである。

【０７０５】

結果を下記の表９に示す。

表９：　Ａｂ　０３２についての目視アッセイおよびＮｅｕｔｒａｌ　Ｒｅｄアッセイの結果

【表９】

ウイルス	目視			Neutral Red		
	EC_{50}	CC_{50}	SI	EC_{50}	CC_{50}	SI[a]
H1N1 Ca04	<0.059	>180	>3100	0.2	>180	>900
H1N1 SI	<0.059	>180	>3100	0.08	>180	>2200
H3N2 Bris07	<0.059	>180	>3100	0.076	>180	>2400
H3N2 Fujian03	<0.059	>180	>3100	2.2	>180	>82
H3N2 Pan99	19	>180	>9.5	38	>180	>4.9
H3N2 Shangdong93	0.35	>180	>510	1.5	>180	>120
H3N2 Vic75	1.1	>180	>160	1.3	>180	>140
H3N2 Wyo03	5.3	>180	>34	>180	>180	0
H5N1 Duck81	<0.059	>180	>3100	<0.059	>180	>3100

[a] ＳＩとは、選択性指数（ＣＣ５０：ＥＣ５０）である

【０７０６】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるＡｂ　０４４の抗ウイルス効果もまた、上記で記載したアッセイにより検討した。結果を表１０に示す。ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、Ａｂ　０４４は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける、群１および群２の全ての被験ウイルス株に対する、０．３～６．８ｕｇ／ｍｌの範囲のＥＣ$_{50}$による、用量依存的なウイルスの阻害を裏付けた。

【０７０７】

表１０：　Ａｂ　０４４についてのＮｅｕｔｒａｌ　Ｒｅｄアッセイの結果

【表１０】

ウイルス		接種[a]	Ab 044 (μg/mL)		
			EC_{50}[b]	CC_{50}[c]	SI[d]
H1N1	California 04/2009	300	5.1	>500	>98
H1N1	Solomon Islands	160	1.2	>500	>420
H3N2	Brisbane/10/2007	40	0.3	>500	>1700
H3N2	Fujian/411/2003	65	0.3	>500	>1800
H3N2	Panama/2007/99[e]	13	11	>500	>45
H3N2	Shangdong/09/93	100	0.6	>500	>890
H3N2	Victoria/3/75[e]	12	4.9	>500	>100
H3N2	Wyoming/03/2003	10	6.8	>500	>74
H5N1	Duck/MN/1525/81	160	1.5	>500	>330

[a] 接種：ウェル１つあたりのウイルスの５０％細胞培養物感染用量（ＣＣＩＤ５０）

[b] ＣＣ$_{50}$＝ウイルスを添加しない場合の、化合物の５０％毒性濃度（μｇ／ｍＬ）

[c] ＥＣ$_{50}$＝５０％抗ウイルス有効濃度（μｇ／ｍＬ）

[d] ＳＩ＝ＣＣ５０／ＥＣ５０

[e] マウス適応株

【０７０８】
（実施例５）
ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける薬物耐性アッセイ
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ株であるＰＲ８の、本明細書で記載される抗インフルエンザＨＡ標的化抗体への持続的曝露の後で、薬物耐性の出現を査定した。略述すると、コンフルエントのＭＤＣＫ細胞に、９６ウェルプレートフォーマットで感染させる前に、ＰＲ８を、抗体と共に、IC_{50}で、４０分間にわたりプレインキュベートした。感染は１時間にわたり生じさせ、その時点で、抗体およびウイルスを含有する培地を除去し、抗体をIC_{50}で含有するウイルス非含有培地で置きかえた。３７℃、５％CO_2におけるインキュベーションの４８時間後、上清を除去し、ウイルスのＭタンパク質に対して特異的なプライマーを使用するリアルタイムＰＣＲにより、ウイルス力価を定量化した。滴定したら、ウイルス上清を希釈し、IC_{50}で薬物を伴うプレインキュベーションの後に、同じＰＦＵ／ｍＬでＭＤＣＫ細胞に再感染させるのに使用した。各ラウンドの再感染を薬圧下で持続させるので、耐性集団について選択する可能性が増大する。Ｃ１７９は、ＨＡのステム領域を標的とする公知の抗インフルエンザ剤である（Ｏｋｕｎａら、Ｊ　Ｖｉｒｏｌ、１９９３年）ので、対照薬剤として査定した。
【０７０９】
２つの対照抗ＨＡステム抗体であるＡＢ１およびＣ１７９（Ｔａｋａｒａ）を使用する例を図１１に示す。いずれの抗体の濃度も、１μｇ／ｍＬ（両方の抗体に対する出発ＩＣ５０レベル）で維持した。Ｃ１７９の存在下ではあるが、ＡＢ１の非存在下における５ラウンドの継代培養の後、ＰＲ８ウイルス力価が回復したことから、所与の条件下において、ＰＲ８は、ＡＢ１による阻害からエスケープするように耐性であるが、Ｃ１７９による阻害からエスケープするように耐性ではないことが示唆される。
【０７１０】
ＡＢ１およびＣ１７９のいずれも、ＭＤＣＫ細胞内のＰＲ８の繁殖を阻害したが、Ｃ１７９による処置を伴う５ラウンドの継代培養ではこの阻害が失われたのに対し、ＡＢ１による処置では保持された。薬物を伴い継代培養されたＰＲ８をプラーク精製して、１０のプラークを単離し、これをＨＡについて配列決定して、ＡＢ１が少数の耐性集団も発生させないことを確認した。
【０７１１】
これらの結果は、ＡＢ１による細胞の処置が、少なくとも５ラウンドの感染にわたり、エスケープ変異体の産生を防止することを指し示した。
【０７１２】
（実施例６）
抗ＨＡ抗体によるＨ５媒介型細胞融合の阻害
Ａｂ　０３２およびＡｂ　０４４を、細胞間融合を遮断するそれらの能力について査定した。略述すると、アッセイは、Ｈ５（Ｖｉｅｔ０４）を安定的に発現させ、提示するＨＥＫ２９３細胞を利用する。膜アンカーヘマグルチニンは、低ｐＨ（５．０）への短時間の（３分間）曝露により、融合コンフォメーションに転換されるように誘導することができる。続いて、３時間のインキュベーション時間を施し、細胞を戻し、融合させて、合胞体を形成させる。核染色を使用して、これらの融合産物の造影の一助とすることができる。それらのカウントを、融合活性の測定基準として使用する。被験抗体を、低ｐＨ処理の前または後に添加して、融合過程のどの段階で抗体が干渉するのかを決定する。
【０７１３】
３分間にわたる低ｐＨ（５．０）または中性ｐＨ（７．０；対照）による、ＨＡのその融合コンフォメーションへの誘導の１時間前またはその直後に、Ａｂ　０３２またはＡｂ　０４４を、表示されるレベルで、表面のＨ５（Ｖｉｅｔ０４）を提示するＨＥＫ２９３細胞の９６ウェルプレート培養物に添加した。細胞融合を刺激する３分間にわたる誘導の後、緩衝液を、完全培養培地（ｐＨ７．４）で置きかえ、２～３時間のインキュベーション時間において、細胞を戻し、融合させた。低ｐＨによる融合の誘導または中性ｐＨの対

照緩衝液による処置の前または後に、細胞培養物を、０、１０、もしくは１００μｇ／ｍＬのＡｂ　０３２、または０、０．２、０．７８、３．１３、１２．５、もしくは５０μｇ／ｍＬのＡｂ　０４４で処置した。次いで、細胞を固定し、それらの核をＨｅｍａ－３で染色した。細胞融合の程度は、顕微鏡のレンズ（２０倍）下で観察される、視野１つ当たりの合胞体数により測定した（図１５）。

【０７１４】

図１５に示す通り、Ａｂ　０３２は、低ｐＨによるＨＡの活性化の前に細胞培養物に添加される場合に限り、細胞融合を阻害するのに有効である。

【０７１５】

図１８に示す通り、ＨＡ－発現細胞間の合胞体の形成は、Ａｂ　０４４の前処置により、用量反応的な形で阻害された。結果は、Ａｂ　０４４は、低ｐＨの緩衝液への曝露の前に存在する場合、おそらく、ＨＡに結合し、その活性／融合性コンフォメーションへの変換を防止することにより、ＨＡ媒介型融合を遮断することが可能なことを指し示した。Ａｂ０４４は、Ｈ１Ｎ１ウイルスによるｔＲＢＣの凝集反応は阻害しない。

【０７１６】

（実施例７）

マウス共感染モデルにおける抗ＨＡ抗体の予防効果および治療効果

Ａｂ　０３２およびＡｂ　０２８の治療的投与は、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２で感作されたマウスをレスキューした。

【０７１７】

ｉｎ　ｖｉｖｏにおける抗ＨＡ抗体の効果を調べるため、共感染のマウスモデルを使用した（ＭｃＣｕｌｌｅｒｓ、「Ｅｆｆｅｃｔ　ｏｆ　Ａｎｔｉｖｉｒａｌ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　ｏｎ　ｔｈｅ　Ｏｕｔｃｏｍｅ　ｏｆ　Ｓｅｃｏｎｄａｒｙ　Ｂａｃｔｅｒｉａｌ　Ｐｎｅｕｍｏｎｉａ　ａｆｔｅｒ　Ｉｎｆｌｕｅｎｚａ」、Ｊｏｕｒ．　Ｉｎｆｅｃｔ．　Ｄｉｓ．、１９０巻：５１９～５２６頁、２００４年）。略述すると、０日目に、マウスにイソフルラン下で麻酔をかけ、容量５０μＬのＰＢＳ中に１匹当たり１００ＰＦＵのインフルエンザＨ１Ｎ１で鼻腔内感作した。ウイルス感染後の７日目に、マウスにイソフルラン下で麻酔をかけ、容量５０μＬのＰＢＳ中に１匹当たり２００ＣＦＵの用量のＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅで鼻腔内感作した。動物には、表１１に表示される日に、２００μＬの容量で、腹腔内（ＩＰ）処置により、薬物を投与した。麻酔レジメンは、疾患状態に寄与しうるため、いずれの感染ステップにおいても全てのマウスに麻酔をかけた。ウイルス負荷を決定するために、ウイルス感染後４日目に肺を摘出し、細菌負荷を決定するために、ウイルス感染後１１日目にも肺を摘出した。肺は、全ての試料が、ウイルス負荷および微生物負荷のそれぞれについて解析されうるような時点まで、－８０℃で保管した。動物の体重およびボディコンディションスコアは、毎日記録した。動物は、立毛など、疾病の身体的指標と共に、無視できない体重の減少（＞２０％）が生じたら、安楽死させた。

【０７１８】

実験デザインの概略を、下記の表１１に提示する。陰性対照群は、共感染させたが、ＰＢＳ以外の薬剤を施さなかった。Ｈ１Ｎ１の公知の阻害剤であるリバビリンを、抗ウイルス活性についての陽性対照として使用した。Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅの公知の阻害剤であるアジスロマイシンを、抗菌活性についての陽性対照として使用した。Ａｂ　０３２は、予防として、感染の２４時間前に、１０ｍｇ／ｋｇの単回投与で投与するか、または治療として、感染の４８時間後に、１０ｍｇ／ｋｇの単回投与で投与した。１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０２８は、治療として、感染の４８時間後に、単回投与で投与した。

表１１：　マウス共感染モデルの実験デザイン

【表１１】

日数	陰性対照	Ab 032 (mg/kg)	Ab 032 (mg/kg)	リババリン (mg/kg)	アジスロマイシン (mg/kg)	Ab 028 (mg/kg)
-1	-	10	-	-	-	-
0 (H1N1 による感作)	-	-	-	75	-	-
1	-	-	-	75	-	-
2	-	-	10	75	-	10
3	-	-	-	-	-	-
4 (肺の採取)	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7 (Streptococcus pneumoniae 感作)	-	-	-	-	10	-
8	-	-	-	-	5	-
9	-	-	-	-	5	-
10	-	-	-	-	5	-
11 (肺の採取)	-	-	-	-	5	-
12	-	-	-	-	5	-
13	-	-	-	-	5	-
14	-	-	-	-	5	-

【０７１９】

生存曲線を作成して、実験の転帰について記載した。リバビリンによる処置が、動物を死亡からレスキューできなかったのに対し、Ａｂ　０２８による治療は、１００％の生存を結果としてもたらした（図１６）。予防または治療としての、１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ０３２は、直接的な抗菌阻害活性を含まないにもかかわらず、マウスのうちの８０％を、肺炎球菌による二次感染に起因する死亡から防御した（図９Ａ、９Ｂ、および９Ｃ）。

【０７２０】

まとめると、Ａｂ　０２８およびＡｂ　０３２は、ウイルス誘導性の損傷に影響を及ぼしうるだけでなく、また、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅなどに由来する二次感染、日和見細菌感染に由来する合併症も予防する。

【０７２１】

（実施例８）

ＨＩＮ１マウスモデルおよびＨ３Ｎ２マウスモデルにおける、抗ＨＡ抗体ＡＢ１およびＡ１８の予防有効性および治療有効性

抗ＨＡ抗体ＡＢ１およびＡ１８の予防有効性および治療有効性を、Ｈ１Ｎ１マウスモデルおよびＨ３Ｎ２マウスモデルにおいて、実施例１０において記載されているのと本質的に同じ様式で探索した。

【０７２２】

結果を図７Ａ～７Ｂに示す。ＡＢ１およびＡ１８は、１０ｍｇ／ｋｇで、感染の４８時間後にマウスに投与したところ、Ｈ１Ｎ１（ＰＲ８）に対して有効であった（図７Ａ）。

【０７２３】

Ａ１８はまた、マウスに１０ｍｇ／ｋｇで予防としてまたは感染の４８時間後に投与したところ、Ｈ３Ｎ２（Ｖｉｃ７５）に対しても有効であった（図７Ｂ）。

【０７２４】

（実施例９）

Ｈ１Ｎ１マウスモデルおよびＨ３Ｎ２マウスモデルにおける、抗ＨＡ抗体Ａｂ　０２８、Ａｂ　０３１、およびＡｂ　０３２の予防有効性および治療有効性

【０７２５】

抗ＨＡ抗体Ａｂ　０２８、Ａｂ　０３１、およびＡｂ　０３２の予防有効性および治療有効性を、Ｈ１Ｎ１マウスモデルおよびＨ３Ｎ２マウスモデルにおいて、実施例１０において記載されているのと本質的に同じ様式で探索した。

【０７２６】

結果を図８Ａ～８Ｂに示す。図８Ａは、感染の４８時間後にＨＡ抗体治療を投与されたＨ１Ｎ１感染マウスの生存時間を指し示す。図８Ｂは、感染の４８時間後にＨＡ抗体治療を投与されたＨ３Ｎ２感染マウスの生存時間を指し示す。

【０７２７】

（実施例１０）

Ｈ１Ｎ１マウスモデルおよびＨ３Ｎ２マウスモデルにおける、抗ＨＡ抗体Ａｂ　０４４の予防有効性および治療有効性

薬剤Ａｂ　０４４の治療および予防の両方としての潜在的可能性を探索するために、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２致死マウスモデルにおいてｉｎ　ｖｉｖｏ実験を実施した。用量反応デザインを利用して、治療有効性に要請される薬物の最小量を弁別した。本明細書では、場合によって、Ａｂ　０４４を、Ｇ０４４、Ｇ４４、またはＡｂ０４４と称する。

【０７２８】

略述すると、Ｈ１Ｎ１マウスモデルおよびＨ３Ｎ２マウスモデルのいずれも、１匹当たり１００ＰＦＵのＰＲ８および１匹当たり１０，０００ＰＦＵのＶｉｃｔｏｒｉａの感作投与による致死モデルであった。マウスにイソフルラン下で麻酔をかけ、５０ｕｌのウイルス性懸濁液で鼻腔内（ＩＮ）感作した。動物には、薬剤を、２００ｕｌの容量で、（ａ）感染の１日前に予防として、（ｂ）感染の２日後に治療として、または（ｃ）感染の３日後に治療として、腹腔内投与した。動物の体重および外見を毎日記録した。動物は、疾病を指し示す高値のボディコンディションスコアと共に、無視できない体重の減少（＞２０％）が生じたら、安楽死させた。プラークアッセイによりウイルス負荷を決定するために、感染の４日後に、一部の動物から肺を摘出した。加えて、８日目に、肺を、組織学的検討にもかけた。研究は、以下の通りに完結させた（表１２）。

表１２：　実験デザイン

【表１２】

インフルエンザ株	薬剤	用量 (mg/kg)	投与時点
H1N1 PR8	PBS (ビヒクル (vehicle))	-	感染の 48 時間後
H1N1 PR8	リバビリン (+)	75	3 日間の処置
H1N1 PR8	Ab 044	10	感染の 24 時間前
H1N1 PR8	Ab 044	2.5	感染の 24 時間前
H1N1 PR8	Ab 044	0.6	感染の 24 時間前
H1N1 PR8	Ab 044	10	感染の 48 時間後
H1N1 PR8	Ab 044	2.5	感染の 48 時間後
H1N1 PR8	Ab 044	0.6	感染の 48 時間後
H1N1 PR8	Ab 044	20	感染の 72 時間後
H3N2 Victoria	PBS (ビヒクル)	-	感染の 48 時間後
H3N2 Victoria	リバビリン (+)	75	3 日間の処置
H3N2 Victoria	Ab 044	10	感染の 24 時間前
H3N2 Victoria	Ab 044	10	感染の 48 時間後
H3N2 Victoria	Ab 044	2.5	感染の 48 時間後
H3N2 Victoria	Ab 044	0.6	感染の 48 時間後
H3N2 Victoria	Ab 044	20	感染の 72 時間後

【０７２９】
結果の概要
【０７３０】
Ｈ１Ｎ１（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４；群１のウイルス）またはＨ３Ｎ２（Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／０３／１９７５；群２のウイルス）に対するインフルエンザ感作致死モデルにおいて、治療的に投与する場合、１０ｍｇ／ｋｇ（感染の４８時間後）または２０ｍｇ／ｋｇ（感染の７２時間後）のＡｂ　０４４の単回注射は、マウスの１００％の生存（１アーム当たりのｎ＝５）をもたらす。生存は、ウイルス力価の降下、およびウイルスにより誘導される体重の喪失およびボディコンディションスコアの低減を含む副次的計量と相関する。
【０７３１】
Ｈ１Ｎ１（Ａ／Ｐｕｅｒｔｏ　Ｒｉｃｏ／０８／１９３４）またはＨ３Ｎ２（Ａ／Ｖｉｃｔｏｒｉａ／０３／１９７５）に対するインフルエンザ感作致死モデルにおいて、予防的に投与する場合、最大で１０ｍｇ／ｋｇ（感染の２４時間前）のＡｂ　０４４の単回注射は、マウスの１００％の防御（１アーム当たりのｎ＝５）をもたらす。生存は、ウイルス力価の降下、およびウイルスにより誘導される体重の喪失およびボディコンディションスコアの低減を含む副次的計量と相関する。
【０７３２】
詳細な実験結果を、下記に提示する。
【０７３３】
Ｈ１Ｎ１の結果
視覚的な手がかり：動物を、疾病の徴候（逆毛、うずくまり）について、毎日モニタリングした。目視スコアは、群の平均を反映する（ここで、点のマーカーを伴わない直線は、回復しつつある生存マウス（複数可）の平均を反映する）。
【０７３４】
Ｈ１Ｎ１で感作されたマウスは、予期した通り、感染の３日後に病的な外見を呈し、７日目に安楽死させた。Ｈ１Ｎ１で感作され、リバビリンで処置されたマウスは、疾病の徴候をほとんど呈示せず、完全に回復した。感作の１日前に２．５ｍｇ／ｋｇまたは１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４で処置されたマウスは、疾病の徴候を呈示しなかった。感作の１日前に０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４で処置されたマウスは、疾病の徴候を呈示したが、６０％が回復した。
【０７３５】
薬剤Ａｂ　０４４は、感染の２日後に、用量反応的に投与した。１０ｍｇ／ｋｇを施された動物が、疾病の徴候をほとんど呈示しなかったのに対し、２．５ｍｇ／ｋｇまたは０．６ｍｇ／ｋｇを施された動物は、高度に病的となり、いずれの群でも何匹かの死亡がカウントされた。薬剤Ａｂ　０４４はまた、感染の３日後に、２０ｍｇ／ｋｇでも投与したが、これらの動物は、治療から利益を得、６日目に処置された動物と処置されなかった動物との間の差違は明らかとなり、７日目までに完全に回復した。
【０７３６】
動物はまた、体重の減少についてもモニタリングした。体重変化は、群の平均を反映する（ここで、点のマーカーを伴わない直線は、回復しつつある生存マウス（複数可）の平均を反映する）。
【０７３７】
Ｈ１Ｎ１で感作されたマウスは、予期された通り、７日目までに体重を＞２０％減少させ、安楽死させた。感作されたが、７５ｍｇ／ｋｇのリバビリンで１日１回３日間にわたり処置されたマウスは、＜１０％の体重の減少を呈示したが、回復した。感作の１日前に２．５ｍｇ／ｋｇまたは１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４で処置されたマウスは、体重の減少を呈示しないか、または時間経過にわたり体重を増加させた。０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防で処置されたマウスは、体重を実質量減少させ、５匹の動物のうちの３匹が、体重を≧１６％減少させ、５匹の動物のうちの２匹は、安楽死させた（図１９Ａ

）。

【０７３８】

Ａｂ　０４４による治療は、用量反応的に投与した。１０ｍｇ／ｋｇを施された動物は、１０％の体重の減少を呈示し、回復した。２．５ｍｇ／ｋｇを施された動物は、体重を実質的に減少させ、５匹の動物のうちの４匹が、体重を＞１６％減少させ、３匹の動物は、安楽死させた。０．６ｍｇ／ｋｇを施された動物のうちの１匹を除く全ての動物は、体重を＞２０％減少させ、安楽死させた（図１９Ｂ）。

【０７３９】

まとめると、感作の１日前におけるＡｂ　０４４による予防は、≧２．５ｍｇ／ｋｇで投与したところ、Ｈ１Ｎ１感染による死亡を防止した。感染の２日後におけるＡｂ　０４４による治療は、１０ｍｇ／ｋｇで投与したところ、マウスを死亡からレスキューしたが、感染の３日後における２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療は、完全に有効であった。

【０７４０】

ウイルス負荷：Ｈ１Ｎ１感染の４日後における肺ウイルス負荷を、単一のプラークアッセイにより評価した（表１３）。３つの群：リバビリン、１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防、および２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防における、肺ウイルス負荷の低減は、予期したよりも実質的に大きかった。試料中のウイルス負荷は、反復プラークアッセイにより確認し、次いで、ｑＰＣＲにより再度確認し（データは示さない）、これにより、本明細書で報告する。

表１３：　Ｈ１Ｎ１　ＰＲ８による感作の４日後のマウスにおける肺ウイルス負荷

【表１３】

処置群	用量 (mg/kg)	H1N1 による肺ウイルス負荷 (PFU/ml)	対数による非処置群からの低減
非処置	-	6.03	-
リバビリン	75	4.38	1.65
Ab 044 による予防	10	4.45	1.58
Ab 044 による予防	2.5	4.08	1.95
Ab 044 による予防	0.6	5.38	0.65
48 時間後における Ab 044 による治療	10	5.34	0.69
48 時間後における Ab 044 による治療	2.5	5.49	0.54
48 時間後における Ab 044 による治療	0.6	5.74	0.29
72 時間後における Ab 044 による治療	20	5.29	0.74

【０７４１】

処置群の間で比較を行って、肺ウイルス負荷の低減の有意性を評価した。有意性（ｐ＜０．０５）は、マン－ホイットニーのＵ検定により決定した。全ての処置アームにおける肺ウイルス負荷は、非処置群と異ならない、４８時間後における０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療を例外として、非処置群における肺ウイルス負荷と異なった。

【０７４２】

Ｈ３Ｎ２の結果

視覚的な手がかり：動物を、疾病の徴候（立毛、うずくまり）について毎日モニタリングした。

【０７４３】

Ｈ３Ｎ２で感作されたマウスは、予期した通り、感染の３日後に病的な外見を呈し、７日目に安楽死させた。Ｈ３Ｎ２で感作され、リバビリンで処置されたマウスは、予期された通り、疾病の徴候を呈示せず、完全に回復した。感作の１日前に１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ

０４４で処置されたマウスは、疾病の徴候を呈示しなかった。

【０７４４】

薬剤Ａｂ　０４４は、感染の２日後に、用量反応的に投与した。≧２．５ｍｇ／ｋｇで治療を施された動物は、疾病をほとんど呈示せず、完全に回復した。０．６ｍｇ／ｋｇで治療を施されたマウスは、非処置群におけるマウスと識別不可能であり、重度の疾病を伴い、７日目までに安楽死が要請された。薬剤Ａｂ　０４４はまた、感染の３日後に、２０ｍｇ／ｋｇでも投与した。これらの動物は、治療から利益を得、４日目に処置された動物と処置されなかった動物との間の差違は明らかとなり、６日目までに完全に回復した。

【０７４５】

動物はまた、体重の減少についてもモニタリングした（図２０Ａ～２０Ｂ）。

【０７４６】

全てのＨ３Ｎ２で感作されたマウスは、５日目までに体重を＞１０％減少させ、体重の減少が＞２０％となった７日目に安楽死させた。感作されたが、７５ｍｇ／ｋｇのリバビリンで１日１回３日間にわたり処置されたマウスは、＜１０％の体重の減少を呈示したが、回復した。感作の１日前に１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４で処置されたマウスは、時間経過にわたり体重を増加させた（図２０Ａ）。

【０７４７】

Ａｂ　０４４による治療は、用量反応的に投与した。１０ｍｇ／ｋｇを施された動物は、≦１０％の体重の減少を呈示したが、回復した。２．５ｍｇ／ｋｇを施された動物は、体重を＞１０％減少させたが、回復した。０．６ｍｇ／ｋｇを施された動物は、体重を＞２０％減少させ、安楽死させた（図２０Ｂ）。

【０７４８】

ウイルス負荷：Ｈ３Ｎ２感染の４日後における肺ウイルス負荷を、単一のプラークアッセイにより評価した（表１５）。

表１５：　Ｈ３Ｎ２による感作の４日後のマウスにおける肺ウイルス負荷

【表１５】

処置群	用量 (mg/kg)	H3N2 による肺ウイルス負荷 (PFU/ml)	対数による非処置群からの低減
非処置	-	6.48	-
リバビリン	75	5.66	0.82
Ab 044 による予防	10	5.42	1.06
48 時間後における Ab 044 による治療	10	5.46	1.02
48 時間後における Ab 044 による治療	2.5	5.99	0.49
48 時間後における Ab 044 による治療	0.6	6.44	0.04
72 時間後における Ab 044 による治療	20	5.64	0.84

【０７４９】

処置群の間で比較を行って、肺ウイルス負荷の低減の有意性を評価した。有意性（ｐ＜０．０５）は、マン－ホイットニーのＵ検定により決定した。全ての処置アームにおける肺ウイルス負荷は、２つのアームを例外として、非処置群における肺ウイルス負荷と有意に異なった。２．５ｍｇ／ｋｇまたは０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療の４８時間後における肺ウイルス負荷は、非処置群と異ならなかった。

【０７５０】

ｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性とｉｎ　ｖｉｖｏ活性との相関

薬剤Ａｂ　０４４は、Ｈ１Ｎ１　ＰＲ８およびＨ３Ｎ２　Ｘ３１に対する再現可能なｉ

ｎ　ｖｉｔｒｏ活性を呈示した（表１７）。

表１７：　ＣＰＥにより測定される薬剤Ａｂ　０４４のｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性

【表１７】

アッセイ番号	参照番号	薬剤	ロット番号	H1N1 PR8	H3N2 X31
27	56-33	Ab 044	202165	13	13
27	56-33	Ab 044	202175	12	12
27	56-33	Ab 044	202176	18	9
27	56-33	Ab 044	202177	14	14
28	56-56	Ab 044	202188	8	14

【０７５１】

いずれのモデルにおいても、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性は、ｉｎ　ｖｉｖｏ活性に変換された。４日目における肺ウイルス負荷は、感染状態のスナップショットを提示し（図２１Ａ～２１Ｂ）、Ａｂ　０４４による多様な処置戦略に帰せられるウイルス負荷の著明な（ｐ＜０．０５）低減を裏付けた。

【０７５２】

感染の第２のスナップショットは、組織学的検討のために８日目に肺を摘出したときに収集した（表１４および１６）。感作の１日前における、１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防としての投与は、Ｈ１Ｎ１感染に帰せられる壊死および炎症の重症度を実質的に低下させた。感染の２日後における１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４の治療的投与は、Ｈ１Ｎ１感染またはＨ３Ｎ２感染に帰せられる肺の微細構造の破壊に対して明らかな効果を及ぼさなかった。Ａｂ　０４４による予防および治療のいずれも、インフルエンザ感染と関連する炎症および壊死を、目視可能に低減することが予測された。これに対し、感染に先立つＡｂ　０４４の送達は、それによる白血球の動員ならびに結果としてもたらされる炎症および壊死を伴うサイトカインカスケードを変化させるが、感染後におけるＡｂ　０４４の送達が転帰に及ぼす影響は最小限であるようなタイミングの成分が存在すると考えられる。

【０７５３】

Ｈ１Ｎ１モデルについて作成された生存曲線：Ａｂ　０４４による予防は、致死感作にもかかわらず、感染の１日前に≧２．５ｍｇ／ｋｇで投与したところ、１００％の生存を結果としてもたらした（図２２Ａ）。致死感染させた動物の１００％の生存が、感染の２日後における１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、または感染の３日後における２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療について観察された（図２２Ｂ）。

【０７５４】

Ｈ３Ｎ２モデルについて作成された生存曲線：１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防は、１００％の生存を結果としてもたらした（図２３Ａ）。致死感染させた動物の１００％の生存が、感染の２日後における≧２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療、または感染の３日後における２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療について観察された（図２３Ｂ）。

【０７５５】

まとめると、Ａｂ　０４４は、Ｈ１Ｎ１マウスモデルおよびマウスモデルのいずれにおいても有効であった（表１８）。２．５ｍｇ／ｋｇ以上のＡｂ　０４４による予防の投与は、Ｈ１Ｎ１モデルにおける１００％の生存を結果としてもたらし、Ｈ３Ｎ２モデルにおける１００％の生存もまた達成する用量である可能性が高かろう。感染の４８時間後における、Ｈ１Ｎ１感染に対する１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４およびＨ３Ｎ２感染に対する≧２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療の投与は、１００％の生存を達成した。感染の３日後における２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療の投与は、Ｈ１Ｎ１感染動物およびＨ３Ｎ２感染動物の１００％をレスキューした。

表１８：　致死マウスモデルにおける薬剤Ａｂ　０４４のｉｎ　ｖｉｖｏの有効性

【表１８】

薬剤	投与	用量 (mg/kg)	生存 (%)	
			H1N1 (PR8)	H3N2 (Vic75)
非処置	-	0	0	0
リバビリン	0、1、2 日目	75	100	100
Ab 044	感染の 24 時間前	10	100	100
		2.5	100	検出なし
		0.6	60	検出なし
Ab 044	感染の 48 時間後	10	100	100
		2.5	40	100
		0.6	20	0
Ab 044	感染の 72 時間後	20	100	100

【０７５６】

（実施例１１）

高病原性トリＡ型インフルエンザウイルスマウスモデルにおける、抗ＨＡ抗体Ａｂ　０４４の予防有効性および治療有効性

高病原性トリＡ型インフルエンザＨ５Ｎ１マウスモデルにおけるその有効性を決定するために、Ａｂ　０４４を試験にかけた。

【０７５７】

この研究の目的は、Ａｂ　０４４の予防的投薬レジメンおよび治療的投薬レジメンの両方を、有効性について査定することであった。評価されるパラメータ／エンドポイントは、体重の減少（２１日間にわたり毎日評価した）、ウイルスへの曝露後４日目における肺ウイルス力価の低減、および死亡率を含んだ。

【０７５８】

材料および方法

動物：本研究のための１７～２０ｇの雌ＢＡＬＢ／ｃマウスは、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ（Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ、ＭＡ）から得た。マウスは、Ｗａｙｎｅ　Ｌａｂ　Ｂｌｏｘにおいて、水道水の不断施与で維持した。マウスは、使用前に、２４時間にわたり検疫した。

ウイルス：Ａ型インフルエンザ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４（Ｈ５Ｎ１）ウイルスは、Ｃｅｎｔｅｒｓ　ｆｏｒ　Ｄｉｓｅａｓｅ　ＣｏｎｔｒｏｌのＪａｃｋｉｅ　Ｋａｔｚ博士から恵与された。致死用量のウイルス（５ＭＬＤ５０、マウス１匹当たり５ＰＦＵ）に曝露されたマウスは一般に、８～１３日目に死ぬ。

【０７５９】

実験デザイン：マウス群に、Ａｂ　０４４を、ウイルスへの曝露の２４時間前に１回（１日１回（ｑｄ））、２０、１０、または５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４用量で腹腔内（ｉ．ｐ．）投与した。これらのマウスのうちの５匹は、４日目に屠殺して、観察可能な全体的肺病態の範囲、肺重量を増大させる形態の肺浮腫の範囲を決定し、肺ウイルス力価を決定した。残りのマウスは、ウイルスへの曝露後２１日目まで、死亡率または有害事象について観察した。１３匹のマウスは、ウイルスへの曝露の２４時間後に２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４で処置し、１３匹のマウスは、ウイルスへの曝露の４８時間後に２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４で処置し、各群から４匹ずつのマウスは、上記で記載した通り、ウイルスへの曝露後４日目に屠殺し、残りのマウスは、死亡または有害事象を観察するために、ウイルスへの曝露後２１日目まで保持した。さらなる７匹のマウスには、１日当たり３０ｍｇ／ｋｇのオセルタミビルを、時点０で始めて、１日２回５日間にわたり（ｂｉｄ×５）施し、ウイルスへの曝露後２１日目まで、死亡率または有害事象について観察した。２０匹のマウスはまた、ウイルスへの曝露の４８時間後に、ＰＳＳで処置し、これらのうちの５匹は、４日目に、肺力価のために屠殺した。これらのマウスは、プラセボ対照を表した。マウスは、ウイルスへの曝露の直前に始めて、２１日目まで、または死亡するまで毎

日秤量した。

【０７６０】

肺ウイルス力価の決定：各マウスの肺をＭＥＭ溶液中でホモジナイズし、３連で、ＭＤＣＫ細胞内の感染性ウイルスについてアッセイした。各被験群に由来する試料を３連で滴定した。

【０７６１】

統計学的解析：動物の体重の正規性は、ダゴスティーノおよびピアソンのオムニバス正規性検定により評価した。体重データはガウス分布に近似するという知見に基づき、二元分散分析に続いて、各処置群をプラセボ処置と比較するためのボンフェローニの事後検定を使用する対応のある比較を行うことにより、統計学的推定を行った。カプラン－マイヤーの生存曲線法およびログランク検定を使用して、生存解析を行った。この解析は、処置群間の有意差を明らかにした。したがって、生存曲線の対応のある比較（ＰＳＳ対任意の処置）を、ゲーハン－ブレスロウ－ウィルコクソン検定により解析して、どの処置群がプラセボ群と有意に異なるのかを決定し、相対的有意性を、ボンフェローニ補正による有意性閾値に照らして、なされる処置の比較の数について調整した。

【０７６２】

処置マウスの群が、どのくらい急速に死亡するのかを、非処置対照マウス群に照らして比較するハザード比（ＨＲ）は、上記で使用した生存解析プログラム（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ（登録商標）；ＭＡＣ　ｖ５対応型）の一部としてのマンテル－ヘンツェル検定により決定した。クルスカル－ワリス検定に続いて、有意な対応のある比較を査定するためのダンの事後検定を使用して、処置群マウスとプラセボ処置マウスとの、死亡までの平均日数の有意差を検出した。処置群についての生存マウス／全マウスの比の差違は、分割表解析を使用して解析し、プラセボ処置群に照らした対応のある比較は、フィッシャーの正確検定により行った。

【０７６３】

各処置群に由来する肺ウイルス力価は、等分散および正規分布を仮定する、対数変換値に対する分散分析を使用して、非処置対照と比較した。Ｐ＜０．０５における有意性は、全ての処置についてのＡＮＯＶＡ分析により達成し、次いで、ニューマン－クールズの対応のある比較検定を使用して、個々の処置による値を、ＰＳＳ対照と比較した。

【０７６４】

結果の概要

Ｈ５Ｎ１（Ａ／Ｖｉｅｔｎａｍ／１２０３／２００４；群１のウイルス）に対するインフルエンザ感作致死モデルにおいて、治療的に投与する場合、１０～２０ｍｇ／ｋｇ（感染の２４時間前）または２０ｍｇ／ｋｇ（最大で感染の７２時間後）のＡｂ　０４４の単回注射は、マウスの１００％の生存（１アーム当たりのｎ＝５）をもたらす。生存は、ウイルス力価の降下、およびウイルスにより誘導される体重の喪失およびボディコンディションスコアの低減を含む副次的計量と相関する。この同じ実験において、１日２回５日間にわたり投与された３０ｍｇ／ｋｇのオセルタミビルが結果としてもたらす生存は６０％に過ぎなかった。

【０７６５】

１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４で処置されたマウスを、１４日間にわたり観察した。Ａｂ　０４４処置マウスは、体重も減少させず、目視可能なストレスの徴候も示さなかった。８日目に摘出された肺について、組織学的解析を実施し、観察された壊死または炎症の徴候に基づき組織を評定した。Ａｂ　０４４で処置されたマウスの組織では、壊死も炎症も観察されなかった。

【０７６６】

詳細な実験結果を、下記に提示する。

【０７６７】

結果

図２４に示される体重データは、Ａｂ　０４４で処置されたマウスが、これらの処置マ

ウスの出発体重と比較して有意量の体重を減少させなかったので、化合物が、感染マウスにおいても良好に忍容されたことを示唆する。加えて、Ａｂ　０４４処置された感染マウスは、使用された投薬レジメンにかかわらず、ウイルスへの曝露後７～１２日目において使用されたＡｂ　０４４の全ての濃度で、ウイルス感染に起因する体重の減少に対して有意に防御された（図２４、表１９；Ｐ＜０．０１～Ｐ＜０．００１）。この一般化に対する唯一の例外は、ウイルスへの曝露後１２日目に１日当たり５ｍｇ／ｋｇ（－２４時間で始めてｑｄ×１）のＡｂ０４４で処置されたマウス群であった。体重の減少が見られないことについてとりわけ注目すべきは、２０ｍｇ／ｋｇの用量で処置されたマウスは、体重を全く減少させず、大半のマウスはなお、実験の終了時までに、体重を、それらの出発体重と比較して増大させた事実であった。これは、２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４を施されたマウス全てが、ウイルスへの曝露後において感染を免れた事実と極めてよく相関する（図２５）。実際、Ａｂ　０４４を施された各処置群では、有意数（９０～１００％）のマウスが、使用された用量および処置レジメンにかかわらず感染を免れた（Ｐ＜０．０００１）。

【０７６８】

【表１９】

表 19: 図 24 で例示される体重の有意差についての表

	有意のレベル							
処置対 PSS	7 日目	8 日目	9 日目	10 日目	11 日目	12 日目	13 日目	14 日目
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、-24 時間)	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
Ab 044 (1 日当たり 10mg/kg、qd×1、-24 時間)	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.01	P<0.001	P<0.001
Ab 044 (1 日当たり 5mg/kg、qd×1、-24 時間)	P<0.01	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	NS[a]	P<0.001	P<0.001
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、+24 時間)	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、+48 時間)	P<0.01	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
オセルタミビル (1 日当たり 30mg/kg、bid×5、0 時間)	P<0.01	P<0.001	NS	NS	P<0.05	NS	P<0.01	P<0.001

[a] 有意でない(P>0.05)

【０７６９】

オセルタミビルで処置されたマウスのうちで感染を免れたのは６０％だけであるが、この生存率は、感染非処置マウス群と有意に異なった（Ｐ＝０．００５５）。かつて、Ｈ５Ｎ１感染マウスを、１日当たり３０ｍｇ／ｋｇのオセルタミビルで、本研究で施される５日間ではなく、８日間にわたり処置したとき、長期間にわたり処置されたマウスのうちの９０～１００％は、ウイルス感染を免れ、体重の減少もほとんどないかまたは全くなかった。過去の研究における体重の減少は、本研究において、ウイルスへの曝露後９、１０、および１２日目に検出される体重の減少と異なり、非処置の感染マウスの場合より有意に小さかった（図２４、表１９）。

【０７７０】

興味深いことに、本研究において、オセルタミビル処置マウス群におけるマウスが、ウイルス感染に屈するのはウイルスへの曝露後９～１２日目の期間においてであった（図２５）。

【０７７１】

全生存マウスにより測定される通り、Ａｂ　０４４によるマウスの処置は、マウスを死亡に対して有意に防御しただけではなく（表２０；生存例／全例欄；Ｐ≦０．００１９）、また、死亡の動態にも深く影響を及ぼし；Ａｂ　０４４で処置されたマウスがウイルス感染で死ぬとしても、非処置の感染マウスより早く死ぬ可能性は、１１～３８分の１であった（表２０、ハザード比）。加えて、大半のＡｂ　０４４による処置レジメンについて、各群において感染に屈した１匹のマウスは、プラセボ（ＰＳＳ）群において死んだマウスと比較して１～２日後であった（表２０；死亡までの平均日数を参照されたい）。

表 20: 致死用量の A 型インフルエンザ/Vietnam/1203/2004 H5N1 ウイルスを感染させた BALB/c マウスについて測定される多様な死亡率パラメータに対する Ab 044 の効果

動物: 17～20g の雌 BALB/c マウス

ウイルス: 1 LD90 の Ia/Vietnam/1203/2004(H5N1)

ウイルス経路: 鼻腔内

実験期間: 21 日間

処置スケジュール: 可変

処置:

Ab 044
オセルタミビル

処置経路: 腹腔内

処置	生存例/全例	死亡までの平均日数±SD[a]	生存時間の中央値(日間)[b]	ハザード比(95%の信頼区間)[c]
PSS	0/15	11.3 ± 1.8	11.5	-
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、-24 時間)	9/10**	10.0 ± 0.0	不明	10.9 (3.9-32.3)
Ab 044 (1 日当たり 10mg/kg、qd×1、-24 時間)	9/10**	12.0 ± 0.0	不明	14.2 (4.7-42.6)
Ab 044 (1 日当たり 5mg/kg、qd×1、-24 時間)	9/10**	13.0 ± 0.0	不明	15.74 (5.3-46.7)
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、+24 時間)	9/9††	>21***	不明	38.0 (12.2-116.6)
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、+48 時間)	9/9††	>21***	不明	38.0 (12.2-116.6)
オセルタミビル (1 日当たり 30mg/kg、bid×5、0 時間)	4/7*	11.3 ± 0.6	不明	4.8 (1.6-14.3)

[a] 感染に屈している動物における死亡までの平均時間。
[b] 生存率が 50%に等しくなる時点(すなわち、計算による、対象の半数が死に、半数が依然として生存している時点)。
[c] ハザード比は、プラセボに照らして計算する。
生存例/全例:*P=0.02、**プラセボに照らした P=0.0019、††プラセボに照らした P=0.0014。死亡までの平均日数:***プラセボに照らした P<0.001。

Ｈ５Ｎ１マウスモデルでは、これらの感染に関連する現象は通常、ウイルスへの曝露後８日目以後において観察されるため、ウイルスへの曝露後４日目には、全体的肺病態も浮腫も検出されなかった。しかし、１０ｍｇ／ｋｇ以上のＡｂ　０４４の用量で処置されたマウスでは、肺ウイルス力価は、Ａｂ　０４４がいつ投与されたのかにかかわらず有意に低減された（表２１；Ｐ＜０．０５、Ｐ＜０．０１）。５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４で処置されたマウスに由来する肺ウイルス力価は、低値であったが、統計学的には、プラセボ群に由来するマウスの肺において検出される肺ウイルス力価と同様であった。

【０７７３】

したがって、ウイルスへの曝露の２４時間後の、感染の早期におけるＡｂ　０４４処置による肺ウイルス力価の低減は、マウスにおけるＨ５Ｎ１の肺感染の、病原性の高炎症反応特徴を誘導することが可能な抗原の産生量を低減した可能性が高い（Ｏｔｔｅら、Ａｍ Ｊ　Ｐａｔｈｏｌ、１７９巻：２３０～２３９頁（２０１１年））。しかし、このマウス群についての４日目の力価は、プラセボ処置マウスのレベルに近かったので、ウイルスへの曝露の４８時間後に始めた処置に由来するウイルス力価データは、この仮説に反しうると考えられる。４８時間後における処置は、次の２４時間にわたり、元の攻撃に対する高炎症反応を回避するのに十分な程度に低く力価を保持した可能性がある。また、４８時間後～４日後のウイルス力価アッセイの間は、化合物に、その抗ウイルス効果を及ぼすのに十分な時間がなかったが、それがマウスを死亡から防御し始める９日目までに十分な活性を有した可能性もある。

表 21: 致死用量の A 型インフルエンザ/Vietnam/1203/2004 H5N1 ウイルスを感染させた BALB/c マウスについて測定される肺ウイルス力価に対する Ab 044 の効果

動物: 17～20g の雌 BALB/c マウス	処置スケジュール: 可変
ウイルス: 1 LD90 の Ia/Vietnam/1203/2004(H5N1)	処置:
ウイルス経路: 鼻腔内	Ab044 オセルタミビル
実験期間: 21 日間	処置経路: 腹腔内

処置	肺ウイルス力価±SD
PSS	5.67 ± 0.49
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、-24 時間)	3.54 ± 0.91**
Ab 044 (1 日当たり 10mg/kg、qd×1、-24 時間)	3.01 ± 1.05**
Ab 044 (1 日当たり 5mg/kg、qd×1、-24 時間)	4.40 ± 0.62
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、+24 時間)	3.98 ± 0.98*
Ab 044 (1 日当たり 20mg/kg、qd×1、+48 時間)	5.24 ± 0.88

プラセボに照らした*P<0.05、**P<0.01。

結論として述べると、２．５および１０ｍｇ／ｋｇの用量において、Ａｂ　０４４は、Ｈ１Ｎ１およびＨ３Ｎ２のそれぞれによる致死感作からの１００％の防御をもたらす。なおさらに、モノクローナル抗体を、最大で感染の７２時間後に投与したとき、抗体は、感染を処置するのに完全に有効であり、Ｈ１Ｎ１ウイルス亜型およびＨ３Ｎ２ウイルス亜型のいずれに対しても１００％の生存をもたらした。Ａｂ　０４４は、使用される用量または投薬レジメン（予防レジメンまたは治療レジメン）にかかわらず、ＢＡＬＢ／ｃマウスを、高病原性トリＡ型インフルエンザＨ５Ｎ１ウイルスによる極めて致死性の感染に起因する死亡に対して防御するのに極めて有効であった。なおさらに、同じＡｂ　０４４による処置レジメンは、ウイルス感染に起因する体重の減少の防止においても、４日目における肺ウイルス力価の有意な低減においても極めて有効であった。

【０７７５】

（実施例１２）

抗体エピトープマッピングのための競合アッセイ

競合ＥＬＩＳＡを使用して、モノクローナル抗体（ｍＡｂ１）が、標的に結合する別の抗体（例えば、ｍＡｂ２または被験抗体）の能力を変化させるのかどうかを調べる。アッセイを実施するために、９６ウェル平底ＮＵＮＣ　Ｍａｘｉｓｏｒｐプレート（型番４３９４５４）を、１倍濃度のＰＢＳであり、ウェル１つ当たり１００μＬのＰＢＳ中に２μｇ／ｍＬに希釈された所望のヘマグルチニン（ＨＡ）でコーティングする。プレートは、プレートカバーで密封し、４℃で一晩にわたり静置してインキュベートさせる。次いで、プレートを、１倍濃度のＰＢＳ＋０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０（ＰＢＳＴ）で３回にわたり洗浄する。ＨＡでコーティングされたプレートを、１倍濃度のＰＢＳ中に５％のＢｌｏｔｔｏ（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；型番ｓｃ－２３２５）２００μＬでブロッキングし、室温で１時間にわたりインキュベートする。その後、プレートを、ＰＢＳＴで３回にわたり洗浄する。次いで、１００マイクロリットルのｍＡｂ１を、飽和濃度（あらかじめ決定された）でウェルに添加し、室温で２時間にわたりインキュベートする。インキュベーション後、プレートを洗浄して、結合しなかったｍＡｂ１を除去し、被験抗体（ｍＡｂ２）を、ＰＢＳＴ中に所望の出発濃度に希釈し、プレート上にロードする。プレートは、室温で２時間にわたり静置してインキュベートし、次いで、ＰＢＳＴで３回にわたり洗浄し、タッピングして乾燥させる。所望の濃度の適切なＨＲＰコンジュゲート抗体をＰＢＳＴ中で希釈し、１００μＬのＨＲＰ－抗体を、ウェル１つずつ全てのウェルにロードする。室温で１時間にわたるインキュベーションの後、プレートを、ＰＢＳＴで３回にわたり洗浄する。ＴＭＢ溶液（ＫＰＬ；型番５０－７６－００）を使用前に調製し、室温まで温める。次いで、ＴＭＢ溶液をプレートに添加し、９６ウェルプレートリーダー（ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ２ｅまたは類似品）上で読み取られる、６５０ｎｍにおける最大のＯＤが、２～３吸光度単位の間となるまで現像する。所望のＯＤに達したら、反応を１ＮのＨ$_2$ＳＯ$_4$でクェンチングし、４５０ｎｍにおけるＯＤを読み取る。ＯＤは、濃度の関数としてプロットし、４パラメータ近似を使用して、Ｋｄを計算する。ｍＡｂ１とｍＡｂ２との間で重複するエピトープの存在は、ｍＡｂ１の存在下における、ｍＡｂ２のＨＡへの結合の、対照ウェル内のその（ｍＡｂ１）非存在下において観察される結合と比べた有意な降下により指し示されるであろう。

【０７７６】

（実施例１３）

候補抗体の作製および試験

抗体の組換え発現：

ＩｇＧ１を組換え発現させるため、抗体のＶ$_H$領域およびＶ$_L$領域を、Ｂ細胞、ハイブリドーマから単離するか、または合成し、Ｃ$_{H1-H2-H3}$およびＣ$_L$のそれぞれを含有するプラスミドにサブクローニングすることができる。抗体の組換え発現は、３７℃、８０％の湿度、および８％のＣＯ$_2$で維持された２９３－Ｆ　ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｍｅｄｉｕｍ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）中で培養されたＨＥＫ　２９３－Ｆ　ＦｒｅｅＳｔｙｌｅ懸濁液細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅ

ｎ、Ｃａｒｌｓｂａｄ、ＣＡ）など、哺乳動物細胞内で実行することができる。細胞（生存率を＞９５％とする）に、等量のＨＣおよびＬＣを含有するプラスミドを伴う、Ｐｏｌｙ－ｅｔｈｙｌｅｎｅ－ｉｍｉｎｅ　Ｍａｘ（ＰＥＩ－ＭＡＸ、ＰｏｌｙＳｃｉｅｎｃｅｓ）をトランスフェクトする。感染の７日間後、細胞を、４℃、４０００ｒｐｍで１５分間にわたりスピンすることにより細胞を摘出し、０．４５μｍのフィルターシステム（Ｎａｌｇｅｎｅ）で濾過し、１：１０００に希釈されたプロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ）を補充する。

【０７７７】

プロテインＡ樹脂（Ｐｉｅｒｃｅ）を充填したカラムを、ＡＫＴＡ　Ｐｕｒｉｆｉｅｒ　ＦＰＬＣシステム上で使用して、抗体を、上清から精製する。抗体を、１００ｍＭのグリシン－ＨＣｌ緩衝液（ｐＨ２．５）で溶出させ、１０％の１Ｍトリスベースの２．５ＭのＮａＣｌ（ｐＨ８．５）を添加することによりｐＨを中性化する。次いで、精製された試料を、１倍濃度のＰＢＳ（ｐＨ７．４）に緩衝液交換し、３０ＫＤａ　ＭＷＣＯのスピンフィルター（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を使用する限外濾過／透析濾過（ＵＦ／ＤＦ）により濃縮する。精製された抗体は、ＮａｎｏＤｒｏｐ分光光度計を使用して定量化する。

【０７７８】

ＥＬＩＳＡ結合アッセイ

組換えヘマグルチニンを、ＰＢＳ中で２μｇ／ｍＬに希釈し、１００μｌを使用して、９６ウェルマイクロ力価プレート（Ｉｍｍｕｎｏ（商標）Ｍａｘｉｓｏｒｐ、Ｎｕｎｃ）をコーティングする。プレートは、４℃で一晩にわたりインキュベートする。その後、プレートを、１倍濃度のＰＢＳ＋０．０５％のＴｗｅｅｎ－２０（ＰＢＳＴ）で３回にわたり洗浄し、次いで、１倍濃度のＰＢＳ中に５％のＢｌｏｔｔｏ（Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）２００μＬで１時間にわたりブロッキングする。次いで、プレートを、ＰＢＳＴで３回にわたり洗浄し、ＰＢＳＴ中で系列希釈された抗体を添加し、室温で２時間にわたりインキュベートする。その後、ウェルをＰＢＳＴで洗浄し、１００μｌの１：１０００ＨＲＰコンジュゲート抗ｈＩｇＧ１を使用して、結合したＩｇＧ１を検出する。１時間にわたるインキュベーションの後、プレートを洗浄し、ＴＭＢ溶液（ＫＰＬ）を使用して反応を現像し、１ＮのH_2SO_4を添加することにより停止させる。４５０ｎｍにおける吸光度は、ＳｐｅｃｔｒａＭａｘ　Ｍ２ｅプレートリーダー上でＴＭＢを使用して測定する。

【０７７９】

マイクロ中和アッセイ

ＭＤＣＫ細胞内のインフルエンザウイルス感染性を阻害する抗体の能力を調べるため、ＳｉｄｗｅｌｌおよびＨｕｆｆｍａｎにより記載されているプロトコールを使用して、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおける中和アッセイを実施する。略述すると、抗体を、５０μｇ／ｍＬのゲンタマイシンを伴うＭＥＭ溶液中に５００μｇ／ｍＬで始める半対数希釈液中で調製する。各希釈液を、コンフルエント細胞を伴う９６ウェルプレートの５ウェルずつに添加する。各希釈液の３つずつのウェルに低力価のウイルスを感染させ、２つずつのウェルは、毒性対照として感染させずにおく。リバビリンを対照として含める。プレートは、ウイルス対照ウェルが、最大細胞変性効果（ＣＰＥ）に達するまで、３～６日間にわたりインキュベートする。次いで、プレートを、Ｎｅｕｔｒａｌ　Ｒｅｄ色素で約２時間にわたり染色し、次いで、上清色素をウェルから除去し、組み込まれた色素を、５０：５０のＳｏｒｅｎｓｅｎクエン酸緩衝液／エタノール中で抽出し、光学濃度を分光光度計上で読み取る。光学濃度を、細胞対照に照らしたパーセントに変換し、ウイルス対照に照らして標準化し、次いで、ＣＰＥを５０％だけ阻害するのに要請される被験化合物の濃度（EC_{50}）を、回帰分析により計算する。ウイルスの非存在下で５０％のＣＰＥを引き起こす化合物の濃度（CC_{50}）も同様に計算する。選択性指数（ＳＩ）とは、CC_{50}をEC_{50}で除したものである。

【０７８０】

参照による組込み

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、および特許出願は、各個別の刊行物、特許、または特許出願が参照により組み込まれることが、具体的かつ個別に表示された場合と同様に、参照によりそれらの全体において本明細書に組み込まれる。利益相反の場合は、本明細書における任意の定義を含む本出願により管理する。

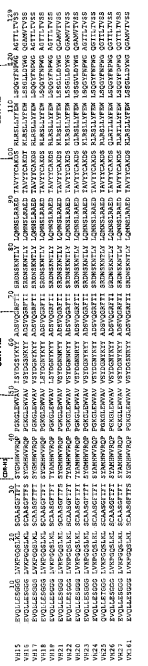
【０７８１】

均等物

当業者は、以下の日常的な実験を使用して、本明細書で記載される本発明の具体的な実施形態に対する多くの同等物を認識するかまたは確認することが可能となろう。このような均等物は、以下の特許請求の範囲に包摂されることを意図する。

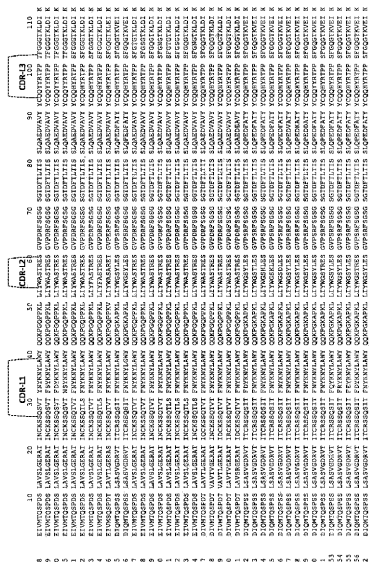
【図２】

FIG. 2



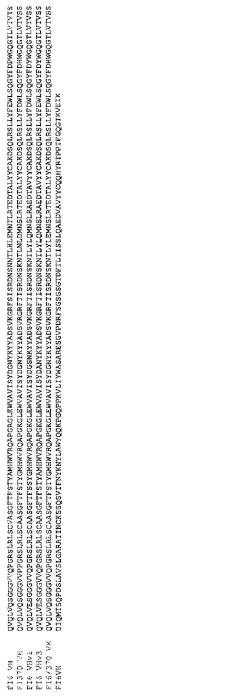
【図３】

FIG. 3



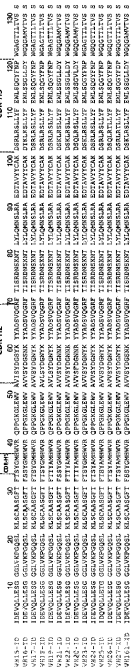
【図１２】

FIG. 12



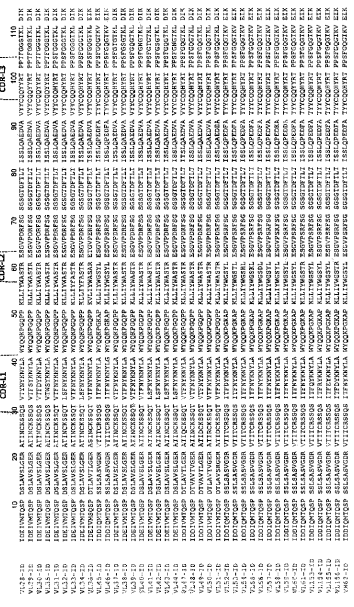
【図１３】

FIG. 13



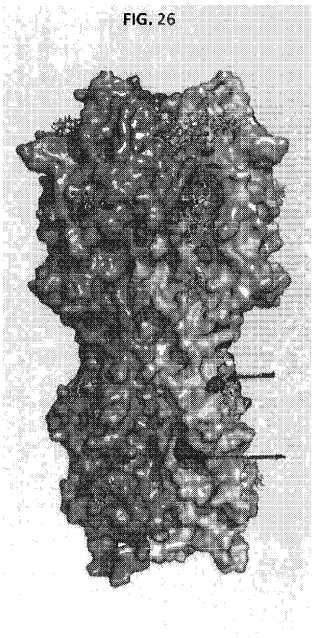
【図１４】

FIG. 14

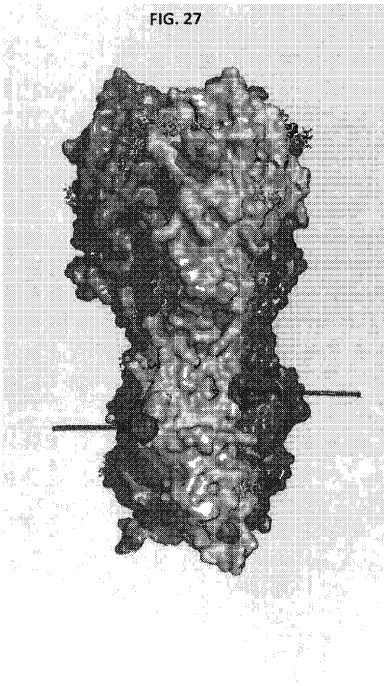


【図２６】

FIG. 26



【図２７】



【図１】

FIG. 1

重鎖

EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYGMHWVRQPPGKGLEWVAVISYDGSYKYYADSVQG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGAGTTLTVSSAST
KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV
TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPPKSCDKTHTCPPCPGTELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGEPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

（配列番号９４）

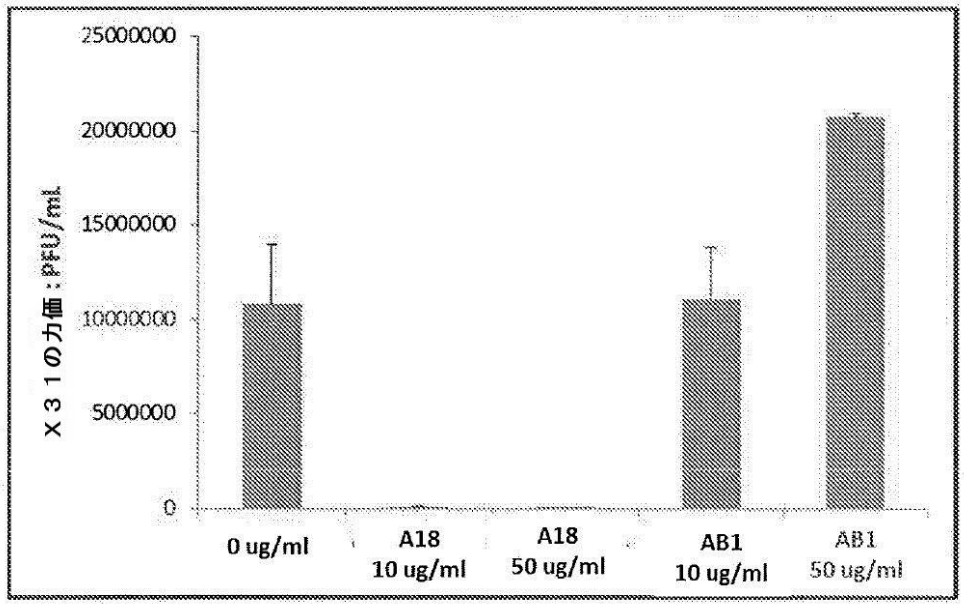
軽鎖

EIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVTYNYKNYLAWYQQKPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGT
DFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYRTPPTFGGGTKLDIKGSVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

（配列番号９５）

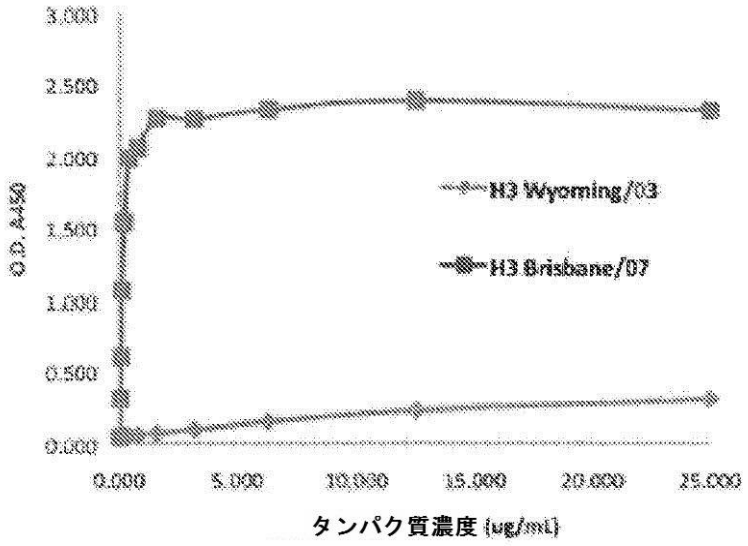
【図４】

FIG. 4



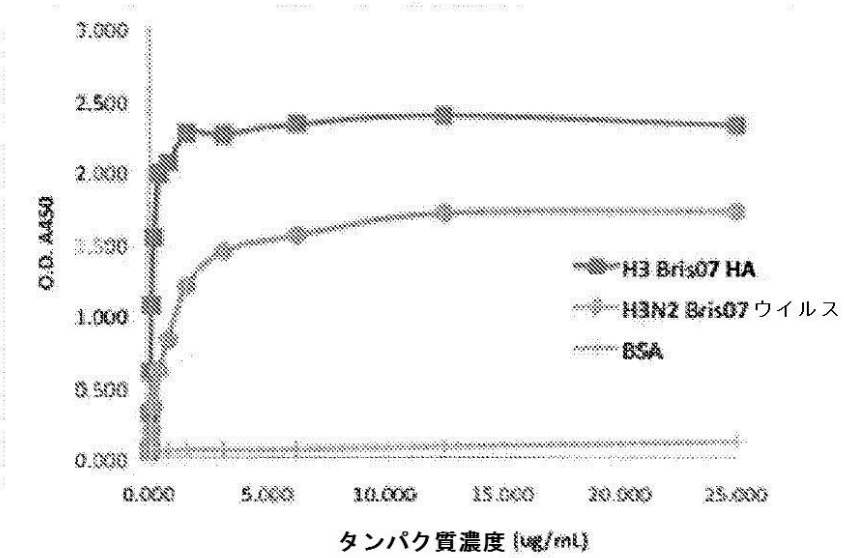
【図５】

FIG. 5



【図６】

FIG. 6



【図７】

FIG. 7A

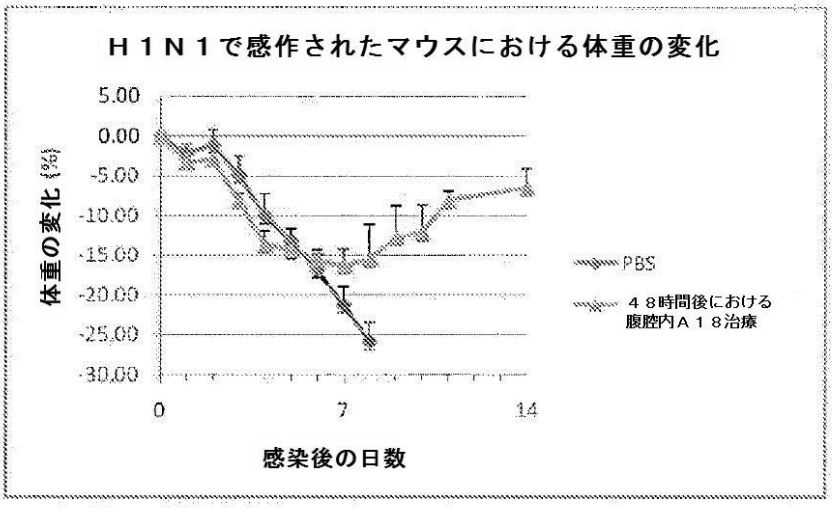
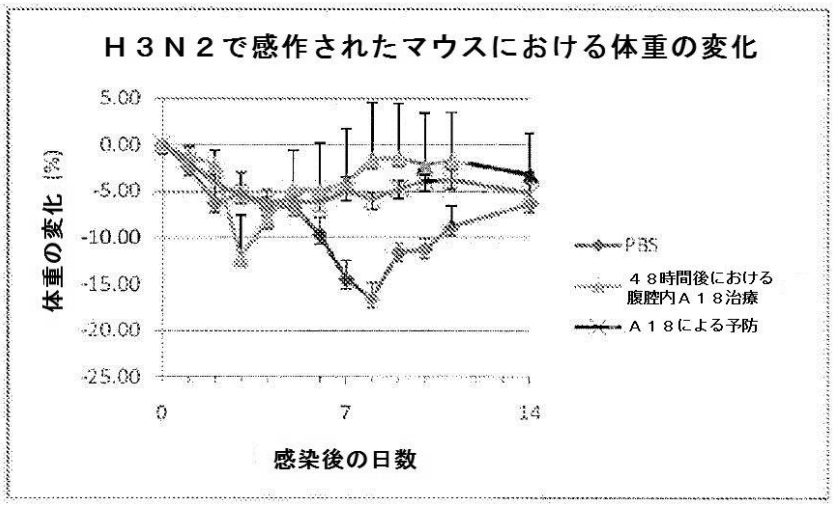


FIG. 7B



【図８】

FIG. 8A

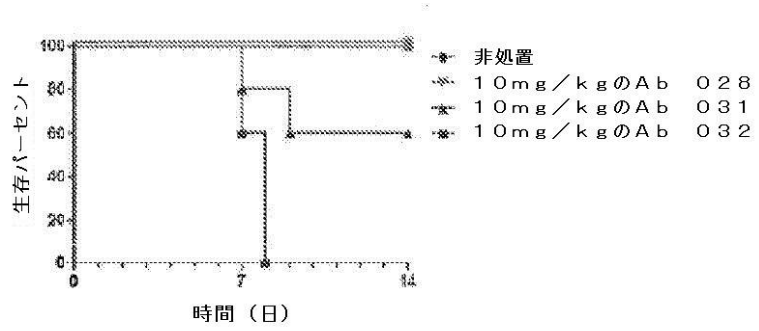
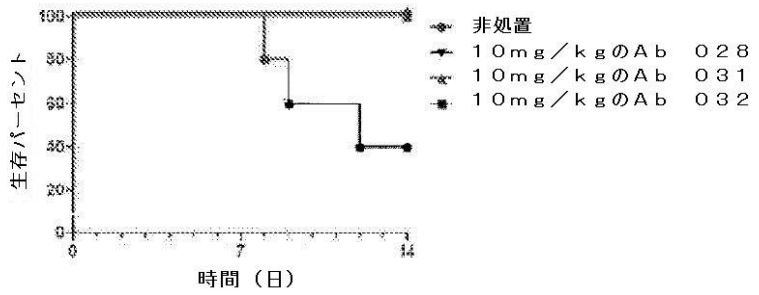


FIG. 8B



【図９】

FIG. 9A

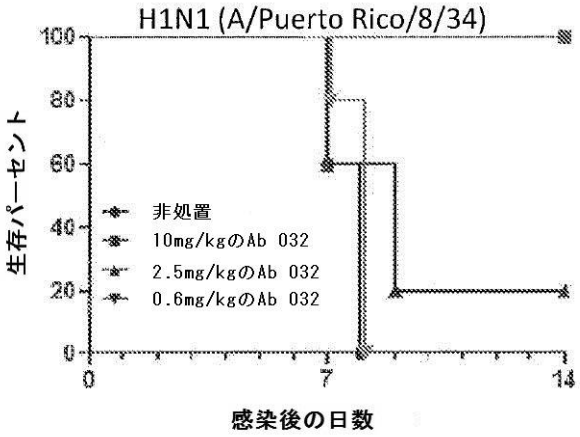


FIG. 9B

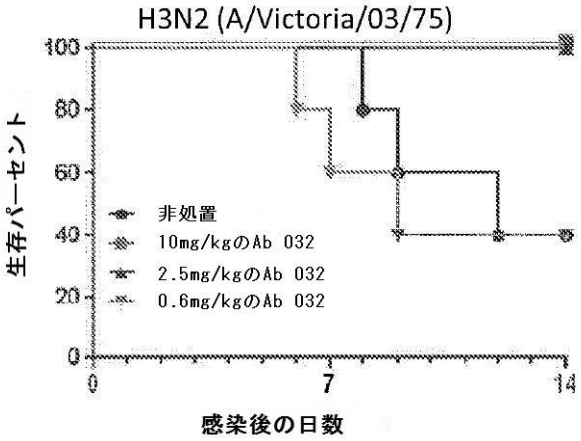
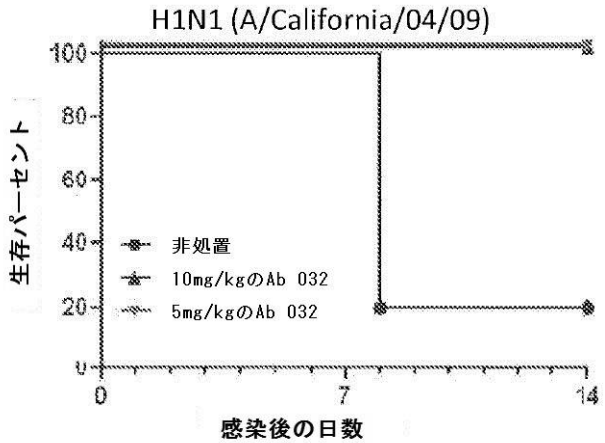


FIG. 9C



【図１０】

FIG. 10A

群１に対するＡｂ　０２８

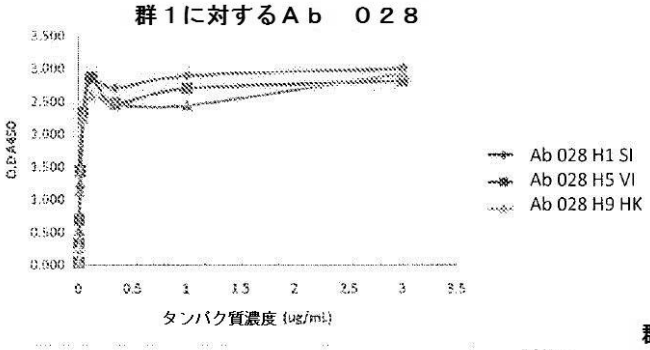


FIG. 10B

群２に対するＡｂ　０２８

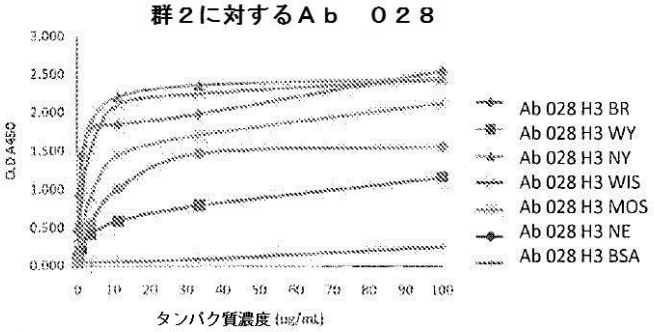


FIG. 10C

群１に対するＡｂ　０１４

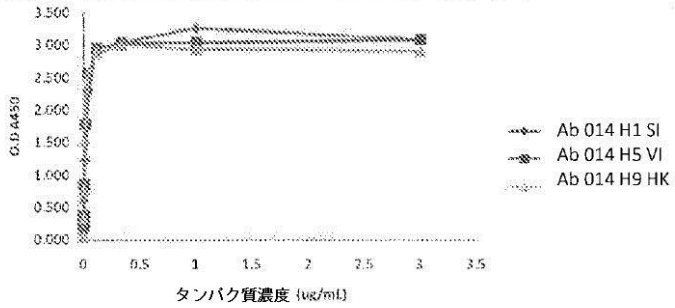
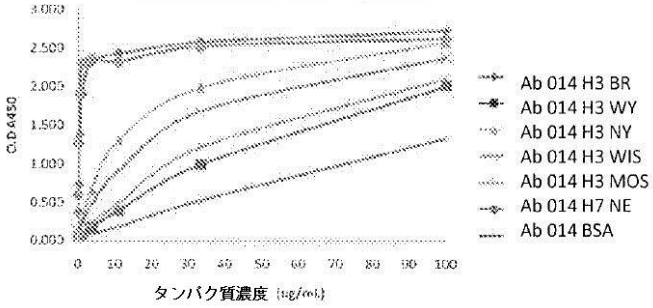


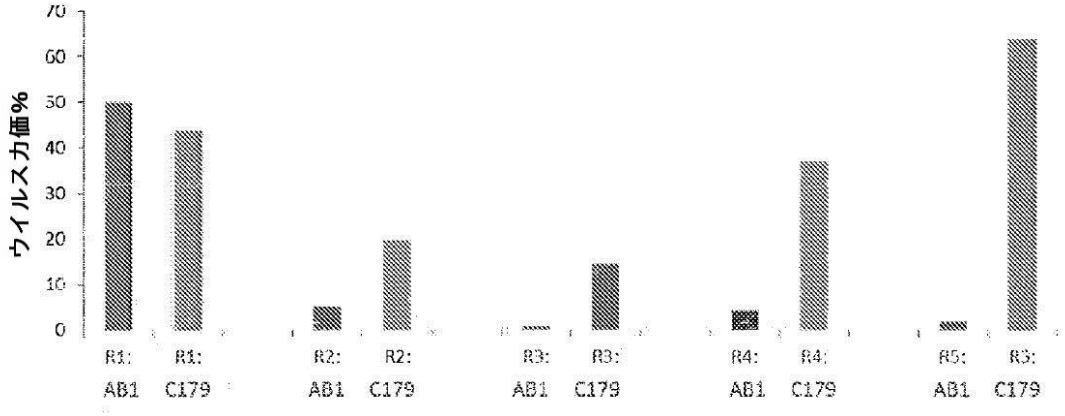
FIG. 10D

群２に対するＡｂ　０１４



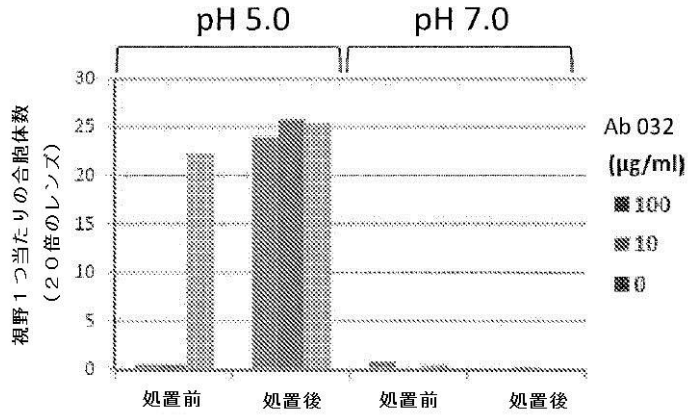
【図１１】

FIG. 11



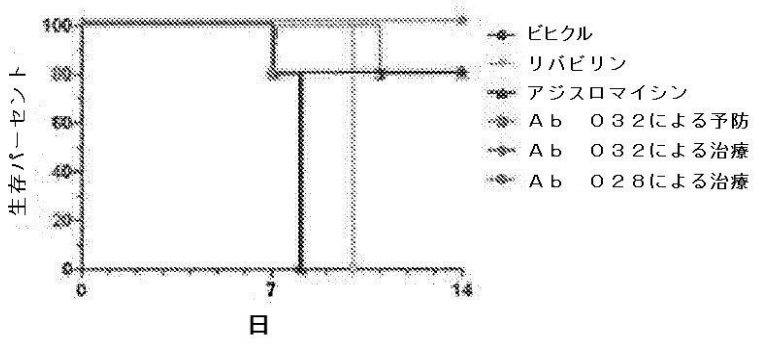
【図１５】

FIG. 15



【図１６】

FIG. 16



【図１７】

FIG. 17

さらなる軽鎖可変領域

VL165
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITWNYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

VL166
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITWDYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

VL167
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITWQYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

VL168
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITWRYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

VL169
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSQSITWEYKNYLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSYLESGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCQQHYRTPPSFGQGTKVEIK

さらなる重鎖可変領域

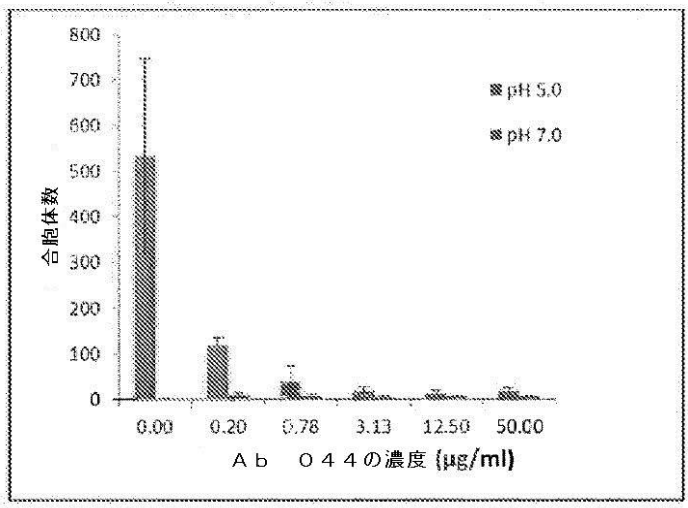
VH164
QVQLLETGGGLVKPGQSLKLSCAASGFTFTSYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTVTVSS

VH162
EVQLLESGGGLVKPGQSLKLSCAASGFSFSTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADTVQGRFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS

VH163
EVQLLESGGGLRKPGQSLKLSCAASGFSFSTYAMHWVRQPPGKGLEWVAVVSYDGNYKYYADSVQGRFTISR
DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSRLRSLLYFEWLSQGYFNPWGQGTTLTVSS

【図１８】

FIG. 18


800
700
600
500
400
300
200
100
0
合胞体数
pH 5.0
pH 7.0
0.00
0.20
0.78
3.13
12.50
50.00
Ａｂ　０４４の濃度 (μg/ml)

【図１９】

FIG. 19A

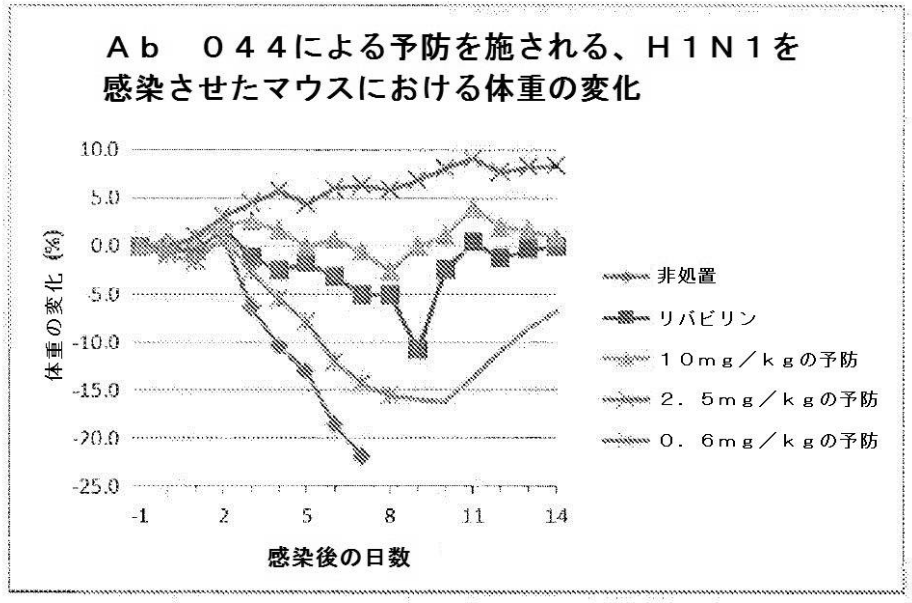
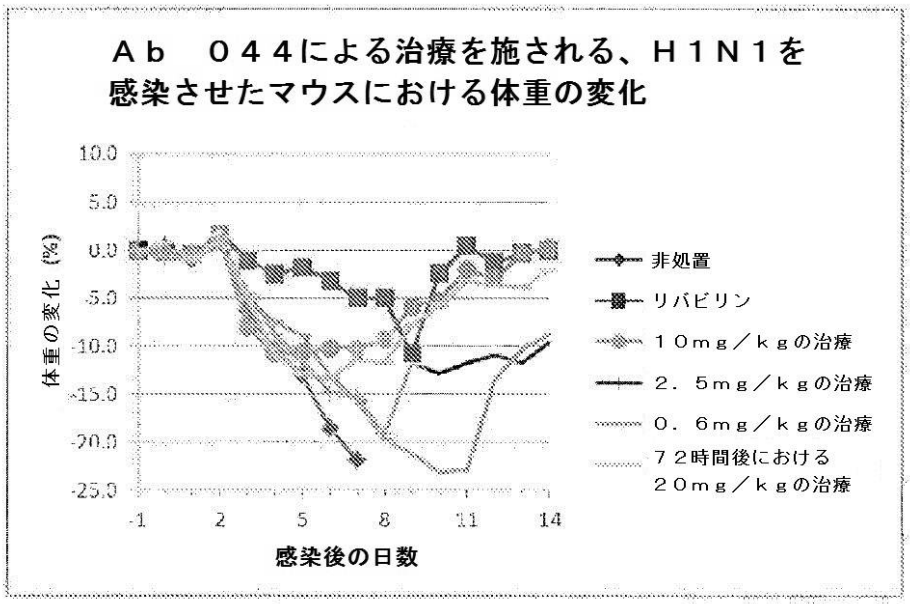


FIG. 19B



【図２０】

FIG. 20A

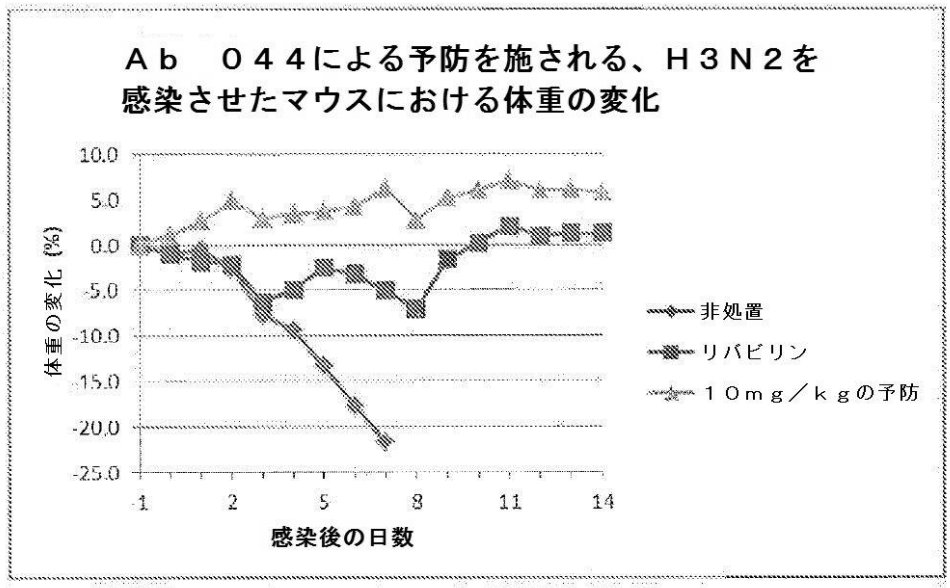
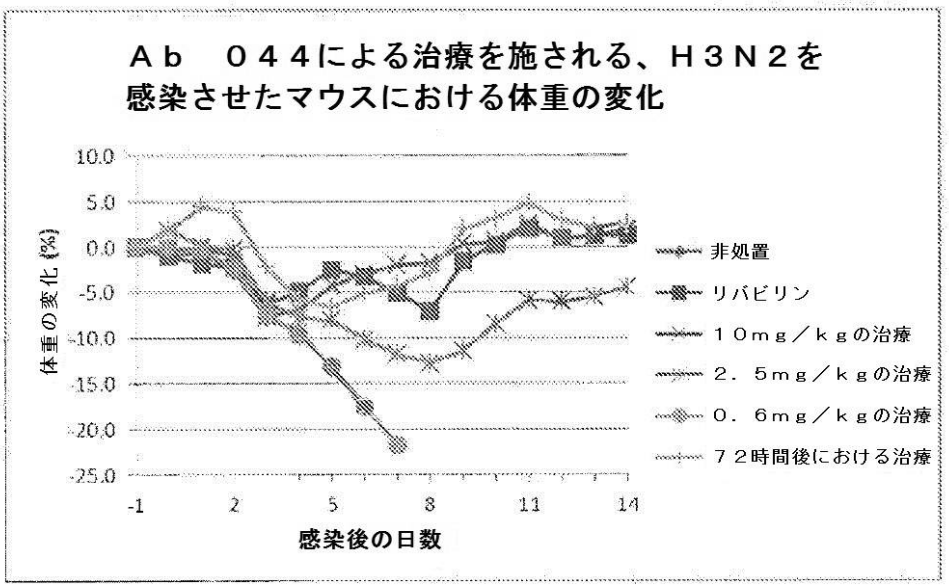


FIG. 20B



【図２１】

FIG. 21A

治療群	Ｈ１Ｎ１による肺ウイルス負荷(PFU/ml)
非処置	6.03
１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防	4.45
２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防	4.08
０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防	5.38
１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療（感染後４８時間）	5.34
２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療（感染後４８時間）	5.49
０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療（感染後４８時間）	5.74
２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療（感染後７２時間）	5.29

FIG. 21B

治療群	Ｈ３Ｎ２による肺ウイルス負荷(PFU/ml)
非処置	6.48
１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による予防	5.42
１０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療（感染後４８時間）	5.46
２．５ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療（感染後４８時間）	5.99
０．６ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療（感染後４８時間）	6.44
２０ｍｇ／ｋｇのＡｂ　０４４による治療（感染後７２時間）	5.64

【図２２】

FIG. 22A

感作の２４時間前のＡｂ　０４４による予防を伴う、
Ｈ１Ｎ１を感染させたマウスの生存

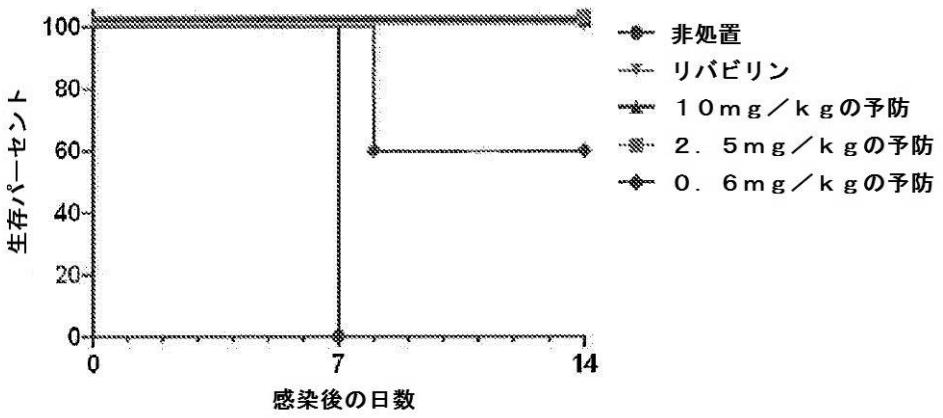
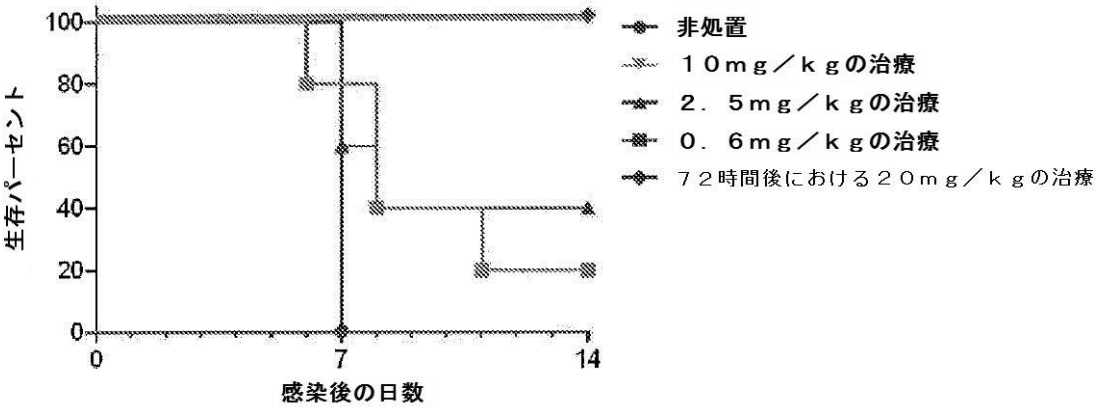


FIG. 22B

感染の４８または７２時間後のＡｂ　０４４による
治療を伴う、Ｈ１Ｎ１を感染させたマウスの生存



【図２３】

FIG. 23A

感染の２４時間前のＡｂ　０４４による予防を伴う、
Ｈ３Ｎ２を感染させたマウスの生存

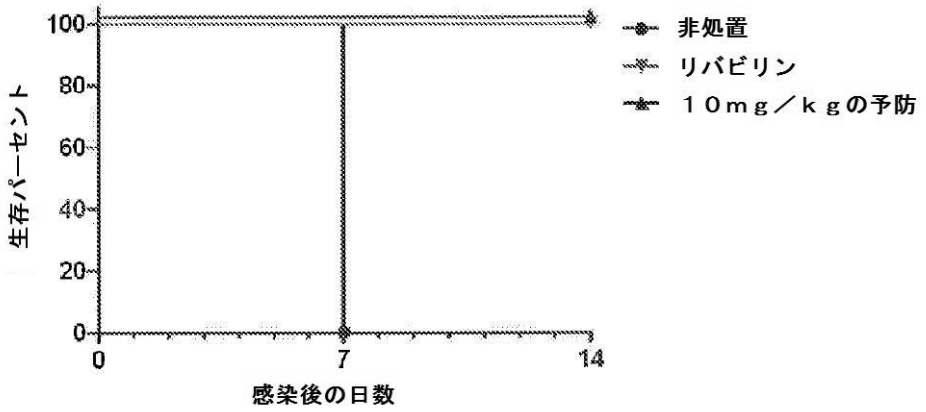
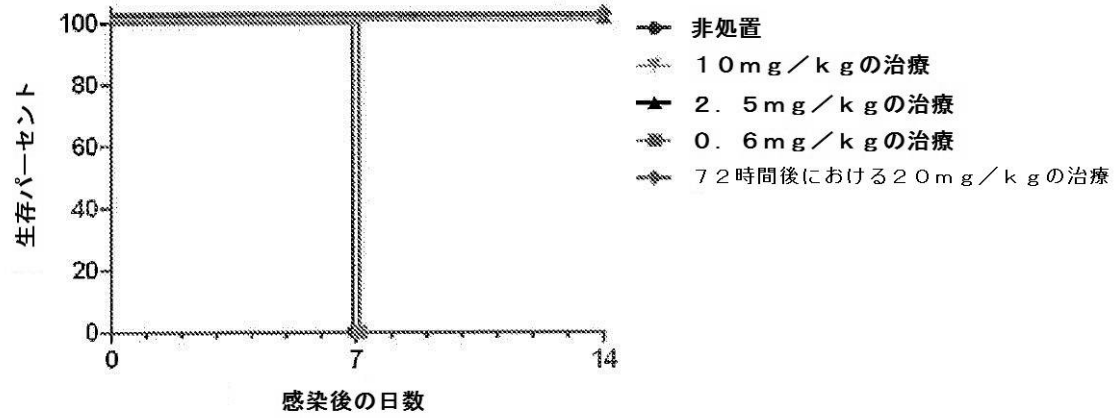


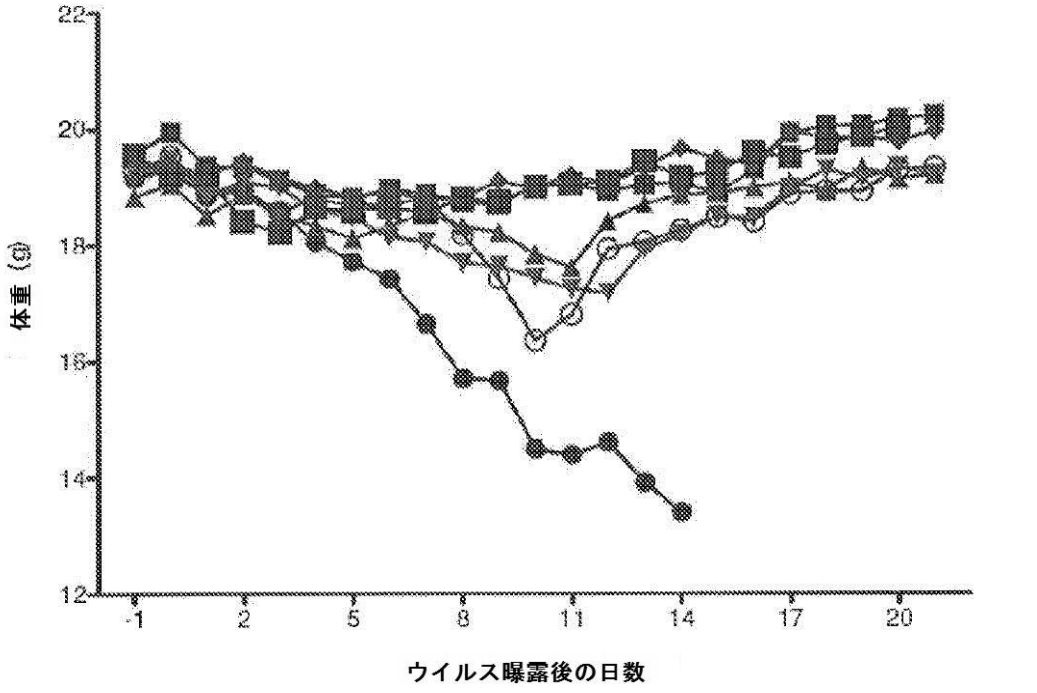
FIG. 23B

感染の４８または７２時間後のＡｂ　０４４による
治療を伴う、Ｈ３Ｎ２を感染させたマウスの生存



【図２４】

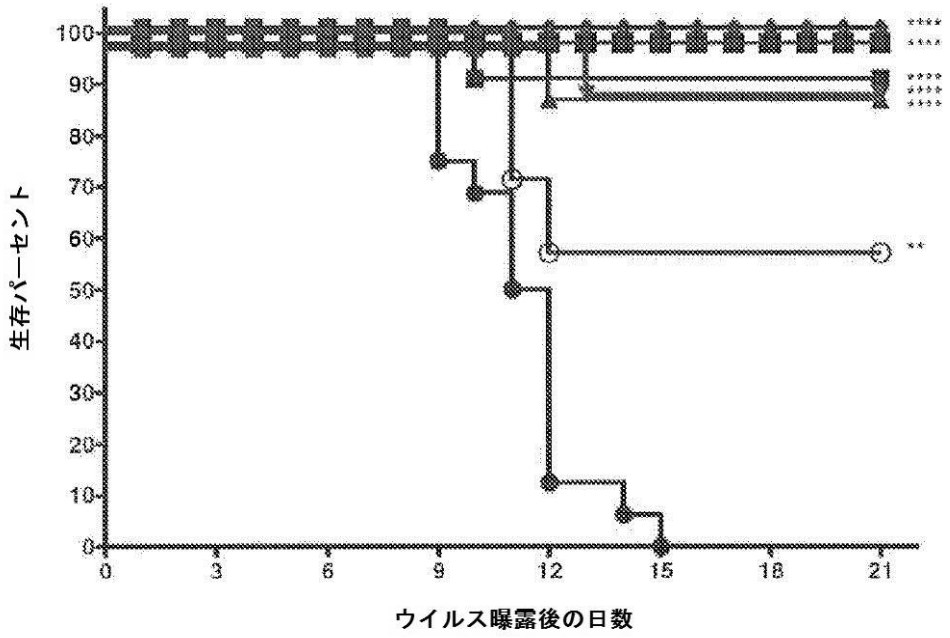
FIG. 24



PSS（ｑｄ×１、＋４８時間）
Ab 044（１日当たり２０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、－２４時間）
Ab 044（１日当たり１０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、－２４時間）
Ab 044（１日当たり５ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、－２４時間）
Ab 044（１日当たり２０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、＋２４時間）
Ab 044（１日当たり２０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、＋４８時間）
オセルタミビル（１日当たり３０ｍｇ／ｋｇ、ｂｉｄ×５、０時間）

【図２５】

FIG. 25



PSS（ｑｄ×１、＋４８時間）
Ab 044（１日当たり２０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、－２４時間） **** P<0.0001 vs. PSS
Ab 044（１日当たり１０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、－２４時間） **** P<0.0001 vs. PSS
Ab 044（１日当たり５ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、－２４時間） **** P<0.0001 vs. PSS
Ab 044（１日当たり２０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、＋２４時間） **** P<0.0001 vs. PSS
Ab 044（１日当たり２０ｍｇ／ｋｇ、ｑｄ×１、＋４８時間） **** P<0.0001 vs. PSS
オセルタミビル（１日当たり３０ｍｇ／ｋｇ、ｂｉｄ×５、０時間） ** P = 0.0055 vs. PSS

【配列表】
2015519052000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/040534

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/42 C07K16/10 A61P31/16
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KUBOTA-KOKETSU R ET AL: "Broad neutralizing human monoclonal antibodies against influenza virus from vaccinated healthy donors", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 387, no. 1, 11 September 2009 (2009-09-11), pages 180-185, XP026378974, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2009.06.151 [retrieved on 2009-07-04] abstract page 182, right-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1-49

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 August 2013	02/09/2013

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

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/040534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEN Y ET AL: "Humanized antibodies with broad-spectrum neutralization to avian influenza virus H5N1", ANTIVIRAL RESEARCH, ELSEVIER BV, NL, vol. 87, no. 1, 1 July 2010 (2010-07-01), pages 81-84, XP027070068, ISSN: 0166-3542, DOI: 10.1016/J.ANTIVIRAL.2010.04.012 [retrieved on 2010-06-02] abstract -----	1-49
X	EKIERT DAMIAN C ET AL: "A Highly Conserved Neutralizing Epitope on Group 2 Influenza A Viruses", SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 333, no. 6044, August 2011 (2011-08), pages 843-850, XP002711145, ISSN: 0036-8075 abstract -----	1-49
X	CORTI DAVIDE ET AL: "A Neutralizing Antibody Selected from Plasma Cells That Binds to Group 1 and Group 2 Influenza A Hemagglutinins", SCIENCE (WASHINGTON D C), vol. 333, no. 6044, August 2011 (2011-08), pages 850-856, XP002711146, ISSN: 0036-8075 abstract -----	1-49
X	JAMES R R WHITTLE ET AL: "Broadly neutralizing human antibody that recognizes the receptor-binding pocket of influenza virus hemagglutinin", NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES. PROCEEDINGS, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, UNITED STATES, vol. 108, no. 34, 23 August 2011 (2011-08-23), pages 14216-14221, XP002693351, ISSN: 1091-6490, DOI: 10.1073/PNAS.1111497108 [retrieved on 2011-08-08] abstract ----- -/--	1-49

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/040534

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. C. KRAUSE ET AL: "A Broadly Neutralizing Human Monoclonal Antibody That Recognizes a Conserved, Novel Epitope on the Globular Head of the Influenza H1N1 Virus Hemagglutinin", JOURNAL OF VIROLOGY, vol. 85, no. 20, 15 October 2011 (2011-10-15), pages 10905-10908, XP55044176, ISSN: 0022-538X, DOI: 10.1128/JVI.00700-11 abstract	1-49
X	EKIERT DAMIAN C ET AL: "Broadly neutralizing antibodies against influenza virus and prospects for universal therapies", CURRENT OPINION IN VIROLOGY, vol. 2, no. 2, April 2012 (2012-04), pages 134-141, XP002711147, ISSN: 1879-6257 the whole document	1-49
X,P	LAURSEN NICK S ET AL: "Broadly neutralizing antibodies against influenza viruses", ANTIVIRAL RESEARCH, vol. 98, no. 3, June 2013 (2013-06), pages 476-483, XP002711148, the whole document	1-49
A	SOUNDARARAJAN VENKATARAMANAN ET AL: "Networks link antigenic and receptor-binding sites of influenza hemagglutinin: Mechanistic insight into fitter strain propagation", SCIENTIFIC REPORTS, vol. 1, December 2011 (2011-12), XP002711149, the whole document	1-49
A,P	SHRIVER Z H ET AL: "Design of a Broadly Neutralizing Antibody Targeting Influenza A", INTERNET CITATION, 10 September 2012 (2012-09-10), page 18pp, XP009171795, Retrieved from the Internet: URL:www.visterrainc.com/pdf/ICAAC-VIS410-Presentation-Final-10Sept2012.pdf [retrieved on 2013-08-08] the whole document	1-49

2

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/040534

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☒ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☒ subsequently to this Authority for the purpose of search

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI			テーマコード（参考）
C07K	*16/10*	*(2006.01)*	C07K	16/10		
A61P	*31/16*	*(2006.01)*	A61P	31/16		
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61K	*39/145*	*(2006.01)*	A61K	39/145		
A61K	*39/395*	*(2006.01)*	A61K	39/395	N	
A61K	*45/00*	*(2006.01)*	A61K	39/395	D	
G01N	*33/53*	*(2006.01)*	A61K	45/00		
G01N	*33/569*	*(2006.01)*	G01N	33/53	V	
G01N	*33/531*	*(2006.01)*	G01N	33/569	L	
			G01N	33/531	A	

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

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 シュリバー, ザッカリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, フェアモント アベニュー １６
(72)発明者 ビスワナサン, カルシク
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４５１, ウォルサム, スターンズ ヒル ロード ３１１４
(72)発明者 スブラマニアン, ビドゥヤ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４３, サマビル, サマー ストリート １５８, アパートメント ４１４
(72)発明者 ラグラム, サシセクハラン
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０８５４０, プリンストン, バースキー コート ２

Ｆターム(参考) 4B024 AA01 AA14 BA61 CA01 CA20 EA04 GA11 HA01
4B065 AA01X AA57X AA72X AA87X AA90X AA95Y AB01 AC14 BA02 CA24 CA44 CA46
4C084 AA19 MA02 MA17 MA66 NA05 ZB331 ZB332 ZC202 ZC751
4C085 AA03 AA13 AA14 BA55 BB11 BB41 BB43 CC08 CC21 EE01 EE03 GG01
4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA41 DA75 DA76 EA29 EA31 EA50 FA74 GA26

专利名称(译)	新HA粘合剂		
公开(公告)号	JP2015519052A	公开(公告)日	2015-07-09
申请号	JP2015511741	申请日	2013-05-10
[标]申请(专利权)人(译)	威特拉公司		
申请(专利权)人(译)	Bisutera公司		
[标]发明人	シュリバーザッカリー ビスワナサンカルシク スブラマニアンビドゥヤ ラグラムサシセクハラン		
发明人	シュリバー, ザッカリー ビスワナサン, カルシク スブラマニアン, ビドゥヤ ラグラム, サシセクハラン		
IPC分类号	C12N15/09 C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/10 C07K16/10 A61P31/16 A61P43/00 A61K39/145 A61K39/395 A61K45/00 G01N33/53 G01N33/569 G01N33/531		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P31/12 A61P31/16 A61P37/02 A61P37/04 A61P43/00 C07K16/1018 C07K2317/34 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/76 C07K2317/92 A61K39/145 A61K39/395 A61K39/42 A61K45/06 C07K2317/33 C07K2317/567 G01N33/56983		
FI分类号	C12N15/00.ZNA.A C12N1/15 C12N1/19 C12N1/21 C12N5/00.101 C07K16/10 A61P31/16 A61P43/00.121 A61K39/145 A61K39/395.N A61K39/395.D A61K45/00 G01N33/53.V G01N33/569.L G01N33/531.A		
F-TERM分类号	4B024/AA01 4B024/AA14 4B024/BA61 4B024/CA01 4B024/CA20 4B024/EA04 4B024/GA11 4B024/HA01 4B065/AA01X 4B065/AA57X 4B065/AA72X 4B065/AA87X 4B065/AA90X 4B065/AA95Y 4B065/AB01 4B065/AC14 4B065/BA02 4B065/CA24 4B065/CA44 4B065/CA46 4C084/AA19 4C084/MA02 4C084/MA17 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/ZB331 4C084/ZB332 4C084/ZC202 4C084/ZC751 4C085/AA03 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/BA55 4C085/BB11 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/CC08 4C085/CC21 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4H045/AA11 4H045/AA20 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA29 4H045/EA31 4H045/EA50 4H045/FA74 4H045/GA26		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	61/645554 2012-05-10 US 13/830367 2013-03-14 US 61/716447 2012-10-19 US		
其他公开文献	JP2015519052A5 JP6363066B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

技术领域本公开涉及新型肽试剂，例如与流感病毒的血凝素蛋白及其抗原结合片段结合的抗体，以及使用它们的方法。本公开内容至少部分基于包含本文公开的功能和结构特征的人抗HA抗体，例如结合流感病毒的保守区域或表位的抗体及其用途基于发现。因

此，本公开内容的特征在于结合剂，例如抗体分子，或其制剂，或与源自流感病毒的血凝素（HA）结合的分离的制剂。

(21)出願番号	特願2015-511741 (P2015-511741)
(86)(22)出願日	平成25年5月10日 (2013.5.10)
(85)翻訳文提出日	平成26年12月22日 (2014.12.22)
(86)国際出願番号	PCT/US2013/040534
(87)国際公開番号	WO2013/170139
(87)国際公開日	平成25年11月14日 (2013.11.14)
(31)優先権主張番号	61/645,554
(32)優先日	平成24年5月10日 (2012.5.10)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	13/830,367
(32)優先日	平成25年3月14日 (2013.3.14)
(33)優先権主張国	米国 (US)
(31)優先権主張番号	61/716,447
(32)優先日	平成24年10月19日 (2012.10.19)
(33)優先権主張国	米国 (US)

(71)出願人 514283401
ビステラ， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139， ケンブリッジ， ワン ケンドール スクエア， ビルディング 300， 3アールディー フロア， スイート ビー3301
(74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔

最終頁に続く