

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和1年9月12日(2019.9.12)

【公表番号】特表2018-526988(P2018-526988A)

【公表日】平成30年9月20日(2018.9.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-036

【出願番号】特願2018-505684(P2018-505684)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/13	(2006.01)
C 1 2 N	15/63	(2006.01)
C 0 7 K	16/40	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 6 1 P	3/00	(2006.01)
A 6 1 P	3/04	(2006.01)
A 6 1 P	3/10	(2006.01)
A 6 1 P	1/18	(2006.01)
A 6 1 P	3/06	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	9/00	(2006.01)
A 6 1 P	9/10	(2006.01)
A 6 1 P	9/04	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 1 2 N	15/13	Z N A
C 1 2 N	15/63	Z
C 0 7 K	16/40	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 6 1 P	3/00	
A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/04	
A 6 1 K	39/395	N

【手続補正書】

【提出日】令和1年8月1日(2019.8.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

- klothoのエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合性断片であって、前記エピトープが、前記 - klotho配列（配列番号262）の残基246～265、343～347、536～550、834～857、および959～986のうちの1つまたは複数のアミノ酸を含み、前記抗体またはその抗原結合性断片が、

(i) 配列番号6、26、46、および66からなる群から選択される重鎖CDR1；配列番号7、27、47、および67からなる群から選択される重鎖CDR2；配列番号8、28、48、および68からなる群から選択される重鎖CDR3；配列番号16、36、56、および76からなる群から選択される軽鎖CDR1；配列番号17、37、57、および77からなる群から選択される軽鎖CDR2；ならびに配列番号18、38、58、および78からなる群から選択される軽鎖CDR3；

(ii) 配列番号263および268からなる群から選択される重鎖CDR1；配列番号4、24、44、および64からなる群から選択される重鎖CDR2；配列番号5、25、および45からなる群から選択される重鎖CDR3；配列番号13、33、53、および73からなる群から選択される軽鎖CDR1；配列番号14、34、54、および74からなる群から選択される軽鎖CDR2；ならびに配列番号15、35、55、および75からなる群から選択される軽鎖CDR3；

(iii) 配列番号264および269からなる群から選択される重鎖CDR1；配列番号265および270からなる群から選択される重鎖CDR2；配列番号266および271からなる群から選択される重鎖CDR3；配列番号267および272からなる群から選択される軽鎖CDR1；配列番号17、273および57からなる群から選択される軽鎖CDR2；ならびに配列番号15、35、55、および75からなる群から選択される軽鎖CDR3；または

(iv) 配列番号3、23、43、および63からなる群から選択される重鎖CDR1；配列番号4、24、44、および64からなる群から選択される重鎖CDR2；配列番号5、25、45、および65からなる群から選択される重鎖CDR3；配列番号13、33、53、および73からなる群から選択される軽鎖CDR1；配列番号14、34、54、および74からなる群から選択される軽鎖CDR2；ならびに配列番号15、35、55、および75からなる群から選択される軽鎖CDR3

を含む、単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項2】

溶液平衡滴定アッセイ(SET)により測定した場合に、10pM以下のKDでヒト-klothoタンパク質に結合する、請求項1に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項3】

pERK細胞アッセイにより測定した場合に、50nM以下のEC50でカニクイザルFGFR1c-klotho受容体複合体を活性化させる、請求項1または2に記載の单離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項4】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号9、29、49、69からなる群から選択されるVH、またはその80%もしくは90%の同一性を有するアミノ酸配列と；配列番号19、39、59、および79からなる群から選択されるVL、またはその80%もしくは90%の同一性を有するアミノ酸配列とを含む、請求項1から3のいずれか一項に記載の单離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項5】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号9、29、49、および69からなる群から選択されるVH、またはその95%もしくは97%の同一性を有するアミノ酸配列と；配列番号19、39、59、および79からなる群から選択されるVL、またはその95%もしくは97%の同一性を有するアミノ酸配列とを含む、請求項4に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項6】

- 前記抗体またはその抗原結合性断片が、
- 配列番号9の可変重鎖配列および配列番号19の可変軽鎖配列を含む抗体またはその抗原結合性断片；
  - 配列番号29の可変重鎖配列および配列番号39の可変軽鎖配列を含む抗体またはその抗原結合性断片；
  - 配列番号49の可変重鎖配列および配列番号59の可変軽鎖配列を含む抗体またはその抗原結合性断片；ならびに
  - 配列番号69の可変重鎖配列および配列番号79の可変軽鎖配列を含む抗体またはその抗原結合性断片

からなる群から選択される、請求項5に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項7】

- 前記抗体またはその抗原結合性断片が、
- (i) 配列番号3の重鎖CDR1；配列番号4の重鎖CDR2；配列番号5の重鎖CDR3；配列番号13の軽鎖CDR1；配列番号14の軽鎖CDR2；および配列番号15の軽鎖CDR3；
  - (ii) 配列番号23の重鎖CDR1；配列番号24の重鎖CDR2；配列番号25の重鎖CDR3；配列番号33の軽鎖CDR1；配列番号34の軽鎖CDR2；および配列番号35の軽鎖CDR3；
  - (iii) 配列番号43の重鎖CDR1；配列番号44の重鎖CDR2；配列番号45の重鎖CDR3；配列番号53の軽鎖CDR1；配列番号54の軽鎖CDR2；および配列番号55の軽鎖CDR3；
  - (iv) 配列番号63の重鎖CDR1；配列番号64の重鎖CDR2；配列番号65の重鎖CDR3；配列番号73の軽鎖CDR1；配列番号74の軽鎖CDR2；および配列番号75の軽鎖CDR3；
  - (v) 配列番号6の重鎖CDR1；配列番号7の重鎖CDR2；配列番号8の重鎖CDR3；配列番号16の軽鎖CDR1；配列番号17の軽鎖CDR2；および配列番号18の軽鎖CDR3；
  - (vi) 配列番号26の重鎖CDR1；配列番号27の重鎖CDR2；配列番号28の重鎖CDR3；配列番号36の軽鎖CDR1；配列番号37の軽鎖CDR2；および配列番号38の軽鎖CDR3；
  - (vii) 配列番号46の重鎖CDR1；配列番号47の重鎖CDR2；配列番号48の重鎖CDR3；配列番号56の軽鎖CDR1；配列番号57の軽鎖CDR2；および配列番号58の軽鎖CDR3；または
  - (viii) 配列番号66の重鎖CDR1；配列番号67の重鎖CDR2；配列番号68の重鎖CDR3；配列番号76の軽鎖CDR1；配列番号77の軽鎖CDR2；および配列番号78の軽鎖CDR3
- を含む、請求項1から6のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

#### 【請求項8】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

- (i) 配列番号268の重鎖CDR1；配列番号64の重鎖CDR2；配列番号25の重鎖CDR3；配列番号73の軽鎖CDR1；配列番号74の軽鎖CDR2；および配列番号75の軽鎖CDR3；または
- (ii) 配列番号263の重鎖CDR1；配列番号44の重鎖CDR2；配列番号45の重鎖CDR3；配列番号53の軽鎖CDR1；配列番号54の軽鎖CDR2；および配

列番号 55 の軽鎖 C D R 3

を含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の単離抗体またはその抗原結合性断片。

**【請求項 9】**

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

**【請求項 10】**

医薬としての使用のための、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片または請求項 9 に記載の医薬組成物。

**【請求項 11】**

代謝障害を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片を含む、医薬組成物。

**【請求項 12】**

肥満、1型および2型糖尿病、膵炎、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、インスリン抵抗性、高インスリン血症、耐糖能異常、高血糖症、ならびにメタボリックシンドロームのうちの1つまたは複数を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片を含む、医薬組成物。

**【請求項 13】**

アテローム性動脈硬化、末梢動脈疾患、脳卒中、心不全、および冠動脈性心疾患のうちの1つまたは複数を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片を含む、医薬組成物。

**【請求項 14】**

請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片のうちの1つまたは複数をコードする核酸であって、前記核酸が、表1に示されるヌクレオチド配列のうちの1つと少なくとも90%の同一性を有する配列を含む、核酸。

**【請求項 15】**

請求項14に記載の核酸を含むベクター。

**【手続補正2】**

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0387

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0387】

同等物

前出の明細書は、当業者が、本発明を実施することを可能とするのに十分であると考えられる。前出の記載および実施例は、本発明のある種の好ましい実施形態について詳述し、本発明者らにより企図される最良の方式について記載する。しかし、前出の記載および実施例が、本文中でいかに詳述されているように見えるとしても、本発明は、多くの様式で実施することができ、本発明は、添付の特許請求の範囲およびそれらの任意の同等物に従うとみなされるべきであることが察知されるであろう。

本発明は、以下の態様を包含し得る。

**[1]**

-klothoのエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合性断片であって、前記エピトープが、表2に示された配列番号のうちの1つまたは複数を含む、単離抗体またはその抗原結合性断片。

**[2]**

前記単離抗体またはその抗原結合性断片が、水素-重水素交換（HDX）により決定した場合に、以下の -klothoのペプチド（配列番号262）：アミノ酸245～266、246～265、343～349、344～349、421～429、488～4

9 8、5 0 9 ~ 5 2 4、5 3 6 ~ 5 5 0、5 6 8 ~ 5 7 6、6 4 6 ~ 6 6 9、6 4 6 ~ 6  
 7 0、6 9 6 ~ 7 0 0、7 7 3 ~ 8 0 4、8 3 4 ~ 8 5 7、および 9 5 9 ~ 9 8 6 のうち  
 の、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、またはそれ以上を保護する、上記 [ 2 ] に記載の単  
 離抗体またはその抗原結合性断片。

## [ 3 ]

前記単離抗体または断片が、 - k l o t h o および F G F R 1 c の活性を増大させる  
 、上記 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

## [ 4 ]

溶液平衡滴定アッセイ ( S E T ) により測定した場合に、1 0 p M 以下の K<sub>D</sub> でヒト  
 - k l o t h o タンパク質に結合する、上記 [ 1 ] または [ 2 ] に記載の抗体またはその  
 抗原結合性断片。

## [ 5 ]

- k l o t h o のエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結合性断片であって  
 、前記エピトープが、前記 - k l o t h o 配列 ( 配列番号 2 6 2 ) の残基 2 4 6 ~ 2 6  
 5、5 3 6 ~ 5 5 0、8 3 4 ~ 8 5 7、および 9 5 9 ~ 9 8 6 のうちの 1 つまたは複数の  
 アミノ酸を含む、単離抗体またはその抗原結合性断片。

## [ 6 ]

- k l o t h o の 1 つまたは複数のエピトープに結合する単離抗体またはその抗原結  
 合性断片であって、前記エピトープが、前記 - k l o t h o 配列 ( 配列番号 2 6 2 ) の  
 残基 6 4 6 ~ 6 7 0、6 9 6 ~ 7 0 0、および 6 4 6 ~ 6 8 9 のアミノ酸のうちの 1 つま  
 たは複数を含む、単離抗体またはその抗原結合性断片。

## [ 7 ]

p E R K 細胞アッセイにより測定した場合に、5 0 n M 以下の E C 5 0 でカニクイザル  
 F G F R 1 c - k l o t h o 受容体複合体を活性化させる、単離抗体またはその抗原  
 結合性断片。

## [ 8 ]

前記抗体または断片が、表 1 に列挙された C D R のうちの少なくとも 1 つに対して、少  
 なくとも 9 5 %、9 8 %、または 9 9 % の同一性を有する少なくとも 1 つの相補性決定領域  
 を含む、上記 [ 1 ] に記載の単離抗体または抗原結合性断片。

## [ 9 ]

前記抗体またはその抗原結合性断片が、水素 - 重水素交換 ( H D x ) により決定した場  
 合に、表 2 に示される以下：配列番号 1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 2 5  
 、1 2 6、1 2 7、1 2 8、1 2 9、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 5 6、1 5 7、1 5 8  
 、1 5 9、1 6 0、1 6 1、1 6 3、1 6 4、1 6 5、1 6 7、1 6 8、1 6 9、1 7 0  
 、1 7 1、1 7 2、1 8 4、1 8 5、1 8 6、1 8 7、1 8 8、1 9 5、1 9 6、1 9 7  
 、1 9 8、2 0 4、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、2 1 7、2 2 4、2 2 5  
 、2 2 6、2 2 7、2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 3 1、2 3 2、2 3 3、2 5 6、2 5 7  
 、2 5 8、2 5 9、2 6 0、および 2 6 1 由来の、1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、また  
 はそれ以上のペプチドを保護する、上記 [ 1 ] に記載の単離抗体またはその抗原結合性断  
 片。

## [ 1 0 ]

前記抗体または断片が、水素 - 重水素交換 ( H D x ) により決定した場合に、表 2 に示  
 される以下：配列番号 1 0 9、1 1 0、1 1 1、1 1 2、1 1 3、1 2 5、1 2 6、1 2  
 7、1 2 8、1 2 9、1 4 1、1 4 2、1 4 3、1 5 6、1 5 7、1 5 8、1 5 9、1 6  
 0、1 6 1、1 6 3、1 6 4、1 6 5、1 6 7、1 6 8、1 6 9、1 7 0、1 7 1、1 7  
 2、1 8 4、1 8 5、1 8 6、1 8 7、1 8 8、1 9 5、1 9 6、1 9 7、1 9 8、2 0  
 4、2 1 2、2 1 3、2 1 4、2 1 5、2 1 6、2 1 7、2 2 4、2 2 5、2 2 6、2 2  
 7、2 2 8、2 2 9、2 3 0、2 3 1、2 3 2、2 3 3、2 5 6、2 5 7、2 5 8、2 5  
 9、2 6 0、および 2 6 1 由来の、6 つ、7 つ、8 つ、9 つ、1 0、またはそれ以上のペ  
 ッチドを保護する、上記 [ 9 ] に記載の単離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 1 ]

前記抗体または断片が、表1の重鎖CDR1、重鎖CDR2、および重鎖CDR3、ならびに／または表1の軽鎖CDR1、軽鎖CDR2、および軽鎖CDR3を含む、前記項目のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 2 ]

前記抗体または断片が、ヒト - klotho(配列番号262)の残基701(Tyr)または703(Arg)に接触しない、上記[1]から[10]のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 3 ]

前記抗体または断片が、配列番号263および268からなる群から選択される重鎖CDR1；配列番号4 24、44、および64からなる群から選択される重鎖CDR2；5、25、および45からなる群から選択される重鎖CDR3；配列番号13、33、53、および73からなる群から選択される軽鎖CDR1；配列番号14、34、54、および74からなる群から選択される軽鎖CDR2；ならびに配列番号15、35、55、および75からなる群から選択される軽鎖CDR3を含む、上記[1]から[12]のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 4 ]

前記抗体または断片が、配列番号9、29、49、69からなる群から選択されるVH、またはその80%もしくは90%の同一性を有するアミノ酸配列と；配列番号19、39、59、および79からなる群から選択されるVL、またはその80%もしくは90%の同一性を有するアミノ酸配列とを含む、上記[1]から[7]のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 5 ]

前記抗体または断片が、配列番号9、29、49、および29からなる群から選択されるVH、またはその95%もしくは97%の同一性を有するアミノ酸配列と；配列番号19、39、59、および79からなる群から選択されるVL、またはその95%もしくは97%の同一性を有するアミノ酸配列とを含む、上記[1]から[7]のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 6 ]

前記抗体または断片が、配列番号268の重鎖CDR1；配列番号64の重鎖CDR2；配列番号25の重鎖CDR3；配列番号73の軽鎖CDR1；配列番号74の軽鎖CDR2；および配列番号75の軽鎖CDR3を含む、上記[1]から[12]のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 7 ]

前記抗体または断片が、配列番号9、29、49、および69からなる群から選択される可変重鎖配列を含む、上記[1]から[7]のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 8 ]

前記抗体または断片が、配列番号19、39、59、および79からなる群から選択される可変軽鎖配列を含む、上記[1]から[7]のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 1 9 ]

前記抗体または断片が、配列番号9、29、49、および69からなる群から選択される可変重鎖と；配列番号19、39、59、および79からなる群から選択される可変軽鎖配列とを含む、上記[1]から[7]のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 2 0 ]

前記抗体または断片が、配列番号9の可変重鎖、および配列番号19の可変軽鎖配列を含む抗体または断片、配列番号29の可変重鎖、および配列番号39の可変軽鎖配列を含む抗体または断片；配列番号49の可変重鎖、および配列番号59の可変軽鎖配列を含む

抗体または断片；ならびに配列番号 6 9 の可変重鎖、および配列番号 7 9 の可変軽鎖配列を含む抗体または断片からなる群から選択される、上記 [ 1 ] から [ 7 ] のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 2 1 ]

前記抗体または断片が、配列番号 3 、 2 3 、 4 3 、および 6 3 からなる群から選択される重鎖 C D R 1 ；配列番号 4 、 2 4 、 4 4 、および 6 4 からなる群から選択される重鎖 C D R 2 ； 5 、 2 5 、 4 5 、および 6 5 からなる群から選択される重鎖 C D R 3 ；配列番号 1 3 、 3 3 、 5 3 、および 7 3 からなる群から選択される軽鎖 C D R 1 ；配列番号 1 4 、 3 4 、 5 4 、および 7 4 からなる群から選択される軽鎖 C D R 2 ；ならびに配列番号 1 5 、 3 5 、 5 5 、および 7 5 からなる群から選択される軽鎖 C D R 3 を含む、上記 [ 1 ] から [ 7 ] のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 2 2 ]

前記抗体または断片が、配列番号 6 、 2 6 、 4 6 、および 6 6 からなる群から選択される重鎖 C D R 1 ；配列番号 7 、 2 7 、 4 7 、および 6 7 からなる群から選択される重鎖 C D R 2 ； 8 、 2 8 、 4 8 、および 6 8 からなる群から選択される重鎖 C D R 3 ；配列番号 1 6 、 3 6 、 5 6 、および 7 6 からなる群から選択される軽鎖 C D R 1 ；配列番号 1 7 、 3 7 、 5 7 、および 7 7 からなる群から選択される軽鎖 C D R 2 ；ならびに配列番号 1 8 、 3 8 、 5 8 、および 7 8 からなる群から選択される軽鎖 C D R 3 を含む、上記 [ 1 ] から [ 7 ] のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 2 3 ]

前記抗体または断片が、

( i ) 配列番号 3 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 4 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 5 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 1 3 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 1 4 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 1 5 の軽鎖 C D R 3 ；

( i i ) 配列番号 2 3 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 2 4 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 2 5 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 3 3 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 3 4 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 3 5 の軽鎖 C D R 3 ；

( i i i ) 配列番号 4 3 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 4 4 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 4 5 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 5 3 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 5 4 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 5 5 の軽鎖 C D R 3 ；

( i v ) 配列番号 6 3 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 6 4 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 6 5 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 7 3 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 7 4 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 7 5 の軽鎖 C D R 3 ；

( v ) 配列番号 6 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 7 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 8 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 1 6 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 1 7 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 1 8 の軽鎖 C D R 3 ；

( v i ) 配列番号 2 6 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 2 7 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 2 8 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 3 6 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 3 7 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 3 8 の軽鎖 C D R 3 ；

( v i i ) 配列番号 4 6 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 4 7 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 4 8 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 5 6 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 5 7 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 5 8 の軽鎖 C D R 3 ；または

( v i i i ) 配列番号 6 6 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 6 7 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 6 8 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 7 6 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 7 7 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 7 8 の軽鎖 C D R 3

を含む、上記 [ 1 ] から [ 7 ] のいずれか一項に記載の单離抗体または抗原結合性断片。

[ 2 4 ]

单離抗体またはその抗原結合性断片であって、前記抗体または断片が、上記 [ 1 2 ] から [ 2 3 ] のいずれか一項に記載の单離抗体または断片と同じエピトープに結合する、单離抗体またはその抗原結合性断片。

[ 2 5 ]

単離抗体またはその抗原結合性断片であって、前記抗体または断片が、 - k l o t h o への結合について、上記 [ 1 2 ] から [ 2 3 ] のいずれか一項に記載の単離抗体または断片と競合する、単離抗体またはその抗原結合性断片。

[ 2 6 ]

前記抗体または断片が、 N O V 0 0 1 、 N O V 0 0 2 、 N O V 0 0 3 、および N O V 0 0 4 からなる群から選択される、上記 [ 1 ] から [ 7 ] のいずれか一項に記載の単離抗体または抗原結合性断片。

[ 2 7 ]

上記項目の一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

[ 2 8 ]

代謝障害を処置する方法であって、代謝障害に罹患している対象に、有効量の、上記 [ 1 ] から [ 2 6 ] のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

[ 2 9 ]

前記対象が、肥満、1型および2型糖尿病、膵炎、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎( N A S H )、インスリン抵抗性、高インスリン血症、耐糖能異常、高血糖症、ならびにメタボリックシンдромのうちの1つまたは複数に罹患している、上記 [ 2 8 ] に記載の方法。

[ 3 0 ]

前記対象が、肥満、糖尿病、および脂質異常症のうちの1つまたは複数に罹患している、上記 [ 2 8 ] に記載の方法。

[ 3 1 ]

心血管障害を処置する方法であって、心血管障害に罹患している対象に、有効量の、前記項目のいずれかに記載の抗体または断片を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

[ 3 2 ]

前記対象が、アテローム性動脈硬化、末梢動脈疾患、脳卒中、心不全、および冠動脈性心疾患のうちの1つまたは複数に罹患している、上記 [ 3 1 ] に記載の方法。

[ 3 3 ]

医薬としての使用のための、上記 [ 1 ] から [ 2 6 ] のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

[ 3 4 ]

体重を低減する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、上記 [ 1 ] から [ 2 6 ] のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

[ 3 5 ]

食欲または食物摂取を低減する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、上記 [ 1 ] から [ 2 6 ] のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

[ 3 6 ]

対象における血漿トリグリセリド( T G )濃度または血漿総コレステロール( T C )濃度を低減する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の、上記 [ 1 ] から [ 2 6 ] のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片を含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

[ 3 7 ]

前記対象が、代謝障害に罹患している、上記 [ 3 4 ] 、 [ 3 5 ] 、または [ 3 6 ] に記載の方法。

[ 3 8 ]

前記対象が、肥満、1型および2型糖尿病、膵炎、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、インスリン抵抗性、高インスリン血症、耐糖能異常、高血糖症、ならびにメタボリックシンドロームのうちの1つまたは複数に罹患している、上記[37]に記載の方法。

[39]

前記項目のいずれかに記載の抗体のうちの1つまたは複数をコードする核酸。

[40]

表1に示される配列と、少なくとも90%の同一性を有する配列を含む核酸。

[41]

表1に示される配列と、少なくとも95%の同一性を有する配列を含む核酸。

[42]

上記[39]に記載の核酸を含むベクター。

[43]

上記[42]に記載のベクターを含む宿主細胞。

[44]

代謝障害の処置における使用のための、上記[1]から[26]のいずれか一項に記載の抗体または抗原結合性断片を含む医薬組成物。

[45]

-klothoに結合する抗体またはその抗原結合性断片を作製する方法であって、前記抗体またはその断片の発現に適する条件下で、宿主細胞を培養するステップを含む、方法。