

【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】

- 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、3 4 3 ~ 3 4 7、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み、前記抗体またはその抗原結合性断片が、

（i）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；配列番号 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；

（i i）配列番号 2 6 3 および 2 6 8 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；配列番号 5、2 5、および 4 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；

（i i i）配列番号 2 6 4 および 2 6 9 からなる群から選択される重鎖 C D R 1；配列番号 2 6 5 および 2 7 0 からなる群から選択される重鎖 C D R 2；配列番号 2 6 6 および 2 7 1 からなる群から選択される重鎖 C D R 3；配列番号 2 6 7 および 2 7 2 からなる群から選択される軽鎖 C D R 1；配列番号 1 7、2 7 3 および 5 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 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；または

（i v）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；配列番号 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、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（S E T）により測定した場合に、1 0 p M 以下の  $K_D$  でヒト - k l o t h o 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】

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、請求項 1 または 2 に記載の単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、2 9、4 9、6 9 からなる群から選択される V H、またはその 8 0 % もしくは 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列と；配列番号 1 9、3 9、5 9、および 7 9 からなる群から選択される V L、またはその 8 0 % もしくは 9 0 % 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単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 V<sub>H</sub>、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 V<sub>L</sub>、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 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 13 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 14 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 15 の軽鎖 C D R 3 ；

( i i ) 配列番号 23 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 24 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 25 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 33 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 34 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 35 の軽鎖 C D R 3 ；

( i i i ) 配列番号 43 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 44 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 45 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 53 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 54 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 55 の軽鎖 C D R 3 ；

( i v ) 配列番号 63 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 64 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 65 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 73 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 74 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 75 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 16 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 17 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 18 の軽鎖 C D R 3 ；

( v i ) 配列番号 26 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 27 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 28 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 36 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 37 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 38 の軽鎖 C D R 3 ；

( v i i ) 配列番号 46 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 47 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 48 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 56 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 57 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 58 の軽鎖 C D R 3 ；または

( v i i i ) 配列番号 66 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 67 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 68 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 76 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 77 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 78 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 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 C D R 1 ；配列番号 64 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 25 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 73 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 74 の軽鎖 C D R 2 ；および配列番号 75 の軽鎖 C D R 3 ；または

( i i ) 配列番号 263 の重鎖 C D R 1 ；配列番号 44 の重鎖 C D R 2 ；配列番号 45 の重鎖 C D R 3 ；配列番号 53 の軽鎖 C D R 1 ；配列番号 54 の軽鎖 C D R 2 ；および配

列番号 5 5 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 ]

- 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、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（H D x）により決定した場合に、以下の - k l o t h o 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

98、509～524、536～550、568～576、646～669、646～670、696～700、773～804、834～857、および959～986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、10 p M以下の $K_D$ 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262)の残基246～265、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262)の残基646～670、696～700、および646～689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、50 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95%、98%、または99%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109、110、111、112、113、125、126、127、128、129、141、142、143、156、157、158、159、160、161、163、164、165、167、168、169、170、171、172、184、185、186、187、188、195、196、197、198、204、212、213、214、215、216、217、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、256、257、258、259、260、および261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。

[10]

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109、110、111、112、113、125、126、127、128、129、141、142、143、156、157、158、159、160、161、163、164、165、167、168、169、170、171、172、184、185、186、187、188、195、196、197、198、204、212、213、214、215、216、217、224、225、226、227、228、229、230、231、232、233、256、257、258、259、260、および261由来の、6つ、7つ、8つ、9つ、10、またはそれ以上のペプチドを保護する、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 C D R 1、重鎖 C D R 2、および重鎖 C D R 3、ならびに / または表 1 の軽鎖 C D R 1、軽鎖 C D R 2、および軽鎖 C D R 3 を含む、前記項目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。

[ 1 2 ]

前記抗体または断片が、ヒト - k l o t h o ( 配列番号 2 6 2 ) の残基 7 0 1 ( T y r ) または 7 0 3 ( A r g ) に接触しない、上記 [ 1 ] から [ 1 0 ] 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。

[ 1 3 ]

前記抗体または断片が、配列番号 2 6 3 および 2 6 8 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、および 4 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 [ 1 2 ] 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。

[ 1 4 ]

前記抗体または断片が、配列番号 9、2 9、4 9、6 9 からなる群から選択される V H、またはその 8 0 % もしくは 9 0 % の同一性を有するアミノ酸配列と ; 配列番号 1 9、3 9、5 9、および 7 9 からなる群から選択される V L、またはその 8 0 % もしくは 9 0 % 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単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、2 9、4 9、および 2 9 からなる群から選択される V H、またはその 9 5 % もしくは 9 7 % の同一性を有するアミノ酸配列と ; 配列番号 1 9、3 9、5 9、および 7 9 からなる群から選択される V L、またはその 9 5 % もしくは 9 7 % 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単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 2 6 8 の重鎖 C D R 1 ; 配列番号 6 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 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 を含む、上記 [ 1 ] から [ 1 2 ] 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。

[ 1 7 ]

前記抗体または断片が、配列番号 9、2 9、4 9、および 6 9 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単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 1 9、3 9、5 9、および 7 9 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単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、2 9、4 9、および 6 9 からなる群から選択される可変重鎖と ; 配列番号 1 9、3 9、5 9、および 7 9 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単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 1 9 の可変軽鎖配列を含む抗体または断片、配列番号 2 9 の可変重鎖、および配列番号 3 9 の可変軽鎖配列を含む抗体または断片 ; 配列番号 4 9 の可変重鎖、および配列番号 5 9 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単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単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単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単離抗体または抗原結合性断片。

[ 2 4 ]

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、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同じ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。

[ 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、NOV001、NOV002、NOV003、およびNOV004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ドロームのうちの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〕

- k l o t h o 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。