

(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2020-502218

(P2020-502218A)

(43) 公表日 令和2年1月23日 (2020.1.23)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 C 0 8 5
<b>A 6 1 P 19/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/08	4 H 0 4 5
<b>C 0 7 K 14/47 (2006.01)</b>	C 0 7 K 14/47 Z N A	
<b>C 1 2 N 15/12 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/12	
<b>C 1 2 N 15/13 (2006.01)</b>	C 1 2 N 15/13	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-533573 (P2019-533573)  
 (86) (22) 出願日 平成29年12月21日 (2017.12.21)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年8月20日 (2019.8.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2017/053849  
 (87) 国際公開番号 W02018/115879  
 (87) 国際公開日 平成30年6月28日 (2018.6.28)  
 (31) 優先権主張番号 62/437, 358  
 (32) 優先日 平成28年12月21日 (2016.12.21)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

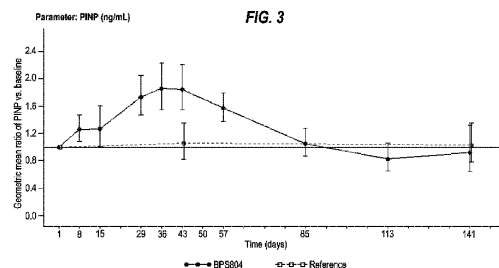
(71) 出願人 516052375  
 メレオ バイオファーマ 3 リミテッド  
 イギリス国 ダブリュ1ジー オキューエ  
 フ ロンドン ワン キャヴンディッシュ  
 プレイス, フォース フロア  
 (74) 代理人 100092783  
 弁理士 小林 浩  
 (74) 代理人 100120134  
 弁理士 大森 規雄  
 (74) 代理人 100135943  
 弁理士 三橋 規樹  
 (74) 代理人 100104282  
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨形成不全症の処置における抗スクレロスチン抗体の使用

## (57) 【要約】

患者に治療有効量の抗スクレロスチン抗体を投与することを含む、骨形成不全症を患っている患者を処置する方法を開示する。患者に治療有効量の抗スクレロスチン抗体を投与することによる、骨形成不全症患者において骨形成を増加するおよび骨吸収を減少する方法も開示する。骨形成不全症患者において骨形成を増加するおよび骨吸収を減少する組成物をさらに開示する。組成物は、治療有効量の抗スクレロスチン抗体を含む。本発明は、骨形成不全症の処置での使用のための抗スクレロスチン抗体も提供する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ヒト患者に治療有効量の抗スクレロスチン抗体を投与することを含む、ヒト患者において骨形成不全症（OI）を処置する方法であって、前記抗スクレロスチン抗体が、

- （a）配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1；
- （b）配列番号 15 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2；
- （c）配列番号 26 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3；
- （d）配列番号 37 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1；
- （e）配列番号 48 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2；および
- （f）配列番号 59 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3

を含み、前記抗スクレロスチン抗体が、前記ヒト患者の体重 1 k g あたり 1 ~ 5 0 m g の用量で静脈内投与される、方法。

10

## 【請求項 2】

前記 OI が、I 型 OI、III 型 OI、または IV 型 OI である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記ヒト患者が、COL1A1 および / または COL1A2 遺伝子において 1 つまたは複数の変異を有する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記抗スクレロスチン抗体が、

20

- a）配列番号 70 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 パーセントの配列同一性を有する V H ポリペプチド配列；および / または
- b）配列番号 81 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 パーセントの配列同一性を有する V L ポリペプチド配列

を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記抗スクレロスチン抗体が、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列を含む V L ポリペプチド配列および配列番号 70 に記載のアミノ酸配列を含む V H ポリペプチド配列を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 6】

30

抗スクレロスチン抗体が、

- a）配列番号 172 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 パーセントの配列同一性を有する全長重鎖アミノ酸配列；および / または
- b）配列番号 173 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 パーセントの配列同一性を有する全長軽鎖アミノ酸配列

を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記抗スクレロスチン抗体が、配列番号 173 に記載のアミノ酸配列を含む全長軽鎖アミノ酸配列および配列番号 172 に記載のアミノ酸配列を含む全長重鎖アミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 8】

前記抗スクレロスチン抗体が、前記ヒト患者の体重 1 k g あたり 1 0 ~ 3 0 m g の用量で投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記抗スクレロスチン抗体が、毎日、毎週、隔週、毎月、隔月、または年 4 回前記ヒト患者に投与される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記抗スクレロスチン抗体が、毎月前記ヒト患者に投与される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

50

前記抗スクレロスチン抗体が、隔月または年４回前記ヒト患者に投与される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２】

処置レジメンが、第１の投与レジメン、任意選択でそれに続く第２の投与レジメンを含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３】

前記第１の投与レジメンが、患者の体重１ｋｇあたり１～５０ｍｇを毎月投与することである、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記第１の投与レジメンが、患者の体重１ｋｇあたり２０ｍｇを毎月投与することである、請求項１２に記載の方法。

【請求項１５】

前記第２の投与レジメンが、患者の体重１ｋｇあたり１～５０ｍｇを隔月または年４回投与することである、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１６】

前記第２の投与レジメンが、患者の体重１ｋｇあたり２０ｍｇを隔月または年４回投与することである、請求項１２～１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１７】

前記第１の投与レジメンが、患者の体重１ｋｇあたり２０ｍｇを毎月投与することであり、前記第２の投与レジメンが、患者の体重１ｋｇあたり２０ｍｇを隔月または年４回投与することである、請求項１２～１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１８】

前記第１の投与レジメンが、患者の体重１ｋｇあたり２０ｍｇを１年間毎月投与することであり、前記第２の投与レジメンが、患者の体重１ｋｇあたり２０ｍｇを少なくとも１年間隔月または年４回投与することである、請求項１７に記載の方法。

【請求項１９】

ビスホスホネート、副甲状腺ホルモン、カルシウム受容体拮抗薬、カルシウム受容体作動薬（シナカルセト等）、スタチン、アナボリックステロイド、ランタンおよびストロンチウム塩、ならびに／またはフッ化ナトリウム等のさらなる治療剤を投与することを含む、請求項１～１８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項２０】

請求項１～７のいずれか一項で定義された抗スクレロスチン抗体を含む凍結乾燥物。

【請求項２１】

スクロース、アルギニン塩酸塩、Ｌ－ヒスチジン、ポリソルベート８０、および塩酸をさらに含む、請求項２０に記載の凍結乾燥物。

【請求項２２】

請求項１～７のいずれか一項で定義された抗スクレロスチン抗体、または請求項２０もしくは２１に記載の凍結乾燥物を含む、キット。

【請求項２３】

ビスホスホネート、副甲状腺ホルモン、カルシウム受容体拮抗薬、カルシウム受容体作動薬（シナカルセト等）、スタチン、アナボリックステロイド、ランタンおよびストロンチウム塩、ならびに／またはフッ化ナトリウムといった併用療法剤等のさらなる治療剤を含む、請求項２２に記載のキット。

【請求項２４】

請求項１～１９のいずれか一項に記載の方法での使用のための、請求項１～７のいずれか一項で定義された抗スクレロスチン抗体、請求項２０もしくは２１に記載の凍結乾燥物、または請求項２２もしくは２３に記載のキット。

【請求項２５】

図面を参照して本明細書に実質的に記載された、方法、抗スクレロスチン抗体、凍結乾燥物、キット、および／または使用。

10

20

30

40

50

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、抗体および医薬組成物としてのそれらの使用に関し、より詳細には、骨形成不全症の処置における抗スクレロスチン抗体の使用に関する。

## 【0002】

## [配列表]

本出願は、E F S - W e bによってA S C I Iフォーマットで提出された配列表を含有し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。2016年12月21日に作成された前記A S C I IコピーはP 0 6 9 4 9 3 U S \_ S e q L i s t i n g . t x tと名付けられ、サイズは153キロバイトである。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

骨形成不全症(O I)は、骨の脆弱性および骨量の減少によって特徴付けられる結合組織のまれな遺伝性障害である。O Iは、いつもではないが主に、I型コラーゲンをコードする遺伝子における変異から生じる遺伝による障害の群を含む。約85%のケースが、I型コラーゲンをコードする2つの遺伝子(C O L 1 A 1およびC O L 1 A 2)のうちの1つにおける変異に関連する。臨床的に、O Iは、容易に骨折し、外傷がない脆弱な骨によって特徴付けられる。さらに、O Iを有する患者は、筋力低下、聴力喪失、疲労、関節弛緩症、湾曲した骨、脊柱狭窄症、青色強膜、象牙質形成不全症、および低身長になることが多い。

20

## 【0004】

臨床的分類システムは、O IをI~V型に分類する。I型O I患者は通常、C O L 1 A 1における未成熟終止コドンと関連することが多い軽度の非変形性疾患を患う。この欠損は、I型コラーゲン産生の割合の減少および骨の定量的に少ないコラーゲンをもたらす。II型O Iを有する患者は、通常、胸郭を含む複数の重度の骨折による呼吸不全の結果として、周産期中に亡くなる。III型およびIV型O Iは、C O L 1 A 1およびC O L 1 A 2におけるグリシン置換と関連することが多く、I型コラーゲンの3つのポリペプチド鎖が正確に絡み合い、正常な3重アルファヘリックス構造を形成するのを防ぐ質的な欠損である。III型O Iは、幼児期を生き延びたそれらを患う小児において、O Iの最も重症な形態であるが、IV型を有する患者は軽度から中程度の骨の変形を有する。V型はまれである。

30

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0005】

O Iの処置のための治療方法および治療剤の必要性が残っている。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0006】

本発明者らは、驚くべきことに、骨形成不全症(O I)を有する患者において抗スクレロスチン抗体B P S 8 0 4が骨形成の増加および骨吸収の減少の両方ができることを確認する実施例によって確立されたように、O Iを有するヒト患者が抗スクレロスチン抗体によって成功裏に処置され得ることを見出した。本発明者らは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる本発明者らの米国特許第7,879,322号、第8,246,953号、および第8,486,661号において、高親和性、中和、完全ヒト抗スクレロスチンモノクローナル抗体(総称して、「ヒト抗スクレロスチンモノクローナル抗体」)ならびにそれらの強力な*i n v i t r o*活性および*i n v i v o*活性を開示した。

40

## 【0007】

一態様では、本発明は、ヒト患者に治療有効量の、(a)配列番号4に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域C D R 1; (b)配列番号15に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域C D R 2; (c)配列番号26に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域C D R

50

3 ; ( d ) 配列番号 37 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1 ; ( e ) 配列番号 48 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2 ; および ( f ) 配列番号 59 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む抗スクレロスチン抗体を投与することを含む、ヒト患者において骨形成不全症 ( O I ) を処置する方法である。この抗スクレロスチン抗体は、本明細書において「本発明の抗体」とも呼ばれる。本発明の抗スクレロスチン抗体は、ヒト患者の体重 1 k g あたり 1 ~ 50 m g の用量で静脈内投与される。

#### 【 0008 】

一実施形態では、本発明は、患者に本発明の治療有効量の抗スクレロスチン抗体を投与することによる、骨形成不全症患者において骨形成を増加するおよび骨吸収を減少する方法である。別の態様では、本発明は、骨形成不全症の処置での使用のための、本発明の抗スクレロスチン抗体を提供する。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、骨形成を増加するおよび / または骨吸収を減少する。

10

#### 【 0009 】

別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号 70 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 (例えば、少なくとも 95、98、または 99 もしくは 100) パーセント同一性を有する免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( V H ) を含む。さらに別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 (例えば、少なくとも 95、98、または 99 もしくは 100) パーセント同一性を有する免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン ( V L ) を含む。さらに別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号 70 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 (例えば、少なくとも 95、98、または 99 もしくは 100) パーセント同一性を有する V H、および配列番号 81 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 (例えば、少なくとも 95、98、または 99 もしくは 100) パーセント同一性を有する V L を含む。さらに別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号 70 に記載のアミノ酸配列を有する V H、および配列番号 81 に記載のアミノ酸配列を有する V L を含む。さらに別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号 114 もしくは 172 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 (例えば、少なくとも 95、98、または 99 もしくは 100) パーセント同一性を有する重鎖、および / または配列番号 125 もしくは 173 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 90 (例えば、少なくとも 95、98、または 99 もしくは 100) パーセント同一性を有する軽鎖を含む。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号 172 に記載のアミノ酸配列を有する重鎖および配列番号 173 に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

20

30

#### 【 0010 】

いくつかの実施形態では、本発明の治療有効量の抗スクレロスチン抗体は、ヒト患者の体重 1 k g あたり約 1 ~ 50 m g の前記抗体である。

#### 【 0011 】

本発明の別の態様は、骨形成不全症患者において骨形成を増加するおよび骨吸収を減少する医薬組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、a) 超可変領域順に、配列番号 4 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 1、配列番号 15 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 2、および列番号 26 に記載のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 C D R 3 を含む、少なくとも 1 つの免疫グロブリン重鎖可変ドメイン ( V H ) ; ならびに b) 超可変領域順に、配列番号 37 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 1、配列番号 48 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 2、および配列番号 59 に記載のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 C D R 3 を含む、少なくとも 1 つの免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン ( V L ) を含む抗スクレロスチン抗体を含有する。

40

#### 【 0012 】

別の実施形態では、医薬組成物中の抗スクレロスチン抗体は、配列番号 70 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95 パーセント同一性を有する V H を含む。さらに別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号 81 に記載のアミノ酸配列と少なくとも 95 パ

50

ーセント同一性を有するV Lを含む。

【0013】

さらに別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号70に記載のアミノ酸配列と少なくとも95パーセント同一性を有するV H、および配列番号81に記載のアミノ酸配列と少なくとも95パーセント同一性を有するV Lを含む。さらに別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号70に記載のアミノ酸配列を有するV H、および配列番号81に記載のアミノ酸配列を有するV Lを含む。さらに別の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号114もしくは172に記載のアミノ酸配列を有する重鎖、および/または配列番号125もしくは173に記載のアミノ酸配列を有する軽鎖を含む。

10

【0014】

一態様では、本発明は、本明細書に開示の抗スクレロスチン抗体を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載の方法/使用で使用され得る。

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、骨代謝バイオマーカーの1サンプルのt検定の結果の結果を示す表である。

【図2】図2は、骨代謝バイオマーカーの2サンプルのt検定の結果を示す表である。

【図3】図3は、P I N Pの幾何平均(プラスまたはマイナスS D)におけるベースラインに対する比を示すグラフである。

20

【図4】図4は、P I C Pの幾何平均(プラスまたはマイナスS D)におけるベースラインに対する比を示すグラフである。

【図5】図5は、B S A Pの幾何平均(プラスまたはマイナスS D)におけるベースラインに対する比を示すグラフである。

【図6】図6は、O Cの幾何平均(プラスまたはマイナスS D)におけるベースラインに対する比を示すグラフである。

【図7】図7は、腰椎(D X Aによって測定した)データのB M Dのベースラインに対する比のベイズ事後確率を示すグラフである。

【図8】図8は、C T X - 1の幾何平均(プラスまたはマイナスS D)におけるベースラインの比を示すグラフである。

30

【発明を実施するための形態】

【0016】

本発明は、骨形成不全症(O I)を有するヒト患者が、抗スクレロスチン抗体によって成功裏に処置され得る、予期しない驚くべき発見に基づく。ヒトO I患者への抗スクレロスチン抗体の投与は、実施例に示したように、骨形成を増加するおよび骨吸収を減少する。

【0017】

バックグラウンドにより、スクレロスチンは、ヒトにおいてS O S T遺伝子によってコードされる自然発生のタンパク質である。スクレオスチンは、C末端システインノット様(C T C K)ドメインおよび骨形成タンパク質(B M P)アンタゴニストのD A N(d i f f e r e n t i a l s c r e e n i n g - s e l e c t e d g e n e a b e r r a t i v e i n n e u r o b l a s t o m a; ディファレンシャルスクリーニングにより選択された神経芽細胞腫の異常のある遺伝子)ファミリーに配列類似性を有する分泌糖タンパク質である。

40

【0018】

本発明者らによって初めて示されたように、抗スクレロスチン抗体によるスクレロスチンの阻害は、骨形成および骨密度をブーストし、ヒトでのO Iの処置に有益な効果を提供する。骨代謝回転(bone turnover)を増加するG HまたはP T Hを使用する以前の同化処置とは違い、抗スクレロスチン抗体による処置は、O I患者において骨形成を刺激するが骨吸収を阻害する利点を提供する。抗スクレロスチン抗体の臨床利用は、したがって、

50

骨形成が骨基質の著しい欠如によって特徴付けられる疾患における治療効果である、ヒトの骨形成不全症の処置を含む。

【0019】

したがって、本発明は、OIの処置において抗スクレロスチン抗体を使用する方法ならびにOIの処置での使用のための抗スクレロスチン抗体を含む組成物を対象にする。一態様では、本発明は、I型、III型、またはIV型骨形成不全症の処置に関する。したがって、本発明は、OI、好ましくはI型、III型、またはIV型OIの処置での使用のための抗スクレロスチン抗体および前記抗体を含む医薬組成物を提供する。本発明の抗スクレロスチン抗体は、ヒトモノクローナル抗スクレロスチン抗体である。

【0020】

本発明での抗スクレロスチン抗体の方法および使用は、OI患者での抗体処置が骨形成の増加および骨吸収の減少の両方を生じるため、予期しない驚くべきことであった。

【0021】

本発明がより容易に理解され得るために、特定の用語をまず定義する。さらなる定義は詳細な説明を通して記載する。

【0022】

用語「含む (comprising)」は、「含む (including)」ならびに「からなる」を包含し、例えばXを「含む (comprising)」組成物はXのみからなる、または追加の何か、例えばX + Yを含み得る。

【0023】

数値xに関連する用語「約」は、例えば、 $x \pm 10\%$ を意味する。

【0024】

用語スクレロスチンは、配列番号155に定義したようにヒトスクレロスチンを指す。組換えヒトスクレロスチンは、R & D Systemsから得ることができる (Minneapolis, Minn., USA; 2006 カタログ番号1406-ST-025)。さらに、組換えマウススクレロスチン/SOSTはR & D Systemsから市販されている (Minneapolis, Minn., USA; 2006 カタログ番号1589-ST-025)。米国特許第6,395,511号および第6,803,453号、ならびに米国特許出願公開第20040009535号および第20050106683号は、一般に抗スクレロスチン抗体を記載する。

【0025】

本明細書に記載の用語「抗体」は、抗体全体およびその任意の抗原結合断片 (すなわち、「抗原結合部分」) または一本鎖を含む。自然発生「抗体」は、ジスルフィド結合によって相互接続した少なくとも2つの重 (H) 鎖および2つの軽 (L) 鎖を含む糖タンパク質である。各重鎖は、重鎖可変領域 (本明細書ではVHと省略される) および重鎖定常領域から構成される。重鎖定常領域は、3つのドメイン、CH1、CH2、およびCH3から構成される。各軽鎖は、軽鎖可変領域 (本明細書ではVLと省略される) および軽鎖定常領域から構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン、CLから構成される。VHおよびVL領域は、相補性決定領域 (CDR) と呼ばれる、超可変性の領域にさらに細分することができる、より保存され、フレームワーク領域 (FR) と呼ばれる領域が散在する。各VHおよびVLは、3つのCDRおよび4つのFRから構成され、アミノ末端からカルボキシ末端まで以下の順序で配列される: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含有する。抗体の定常領域は、免疫系の様々な細胞 (例えば、エフェクター細胞) および古典的補体系の第1の成分 (C1q) を含む、宿主組織または因子への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。一実施形態では、本明細書における抗体への言及は、単離した、モノクローナル、ヒトおよびヒト化モノクローナル抗体を包含する。

【0026】

抗体の用語「抗原結合部分」 (または簡単に「抗原部分」) は、本明細書で使用する場合、抗原 (例えば、スクレロスチン) に特異的に結合する能力を保持する抗体の全長また

10

20

30

40

50

は1つもしくは複数の断片を指す。抗体の抗原結合機能は、全長抗体の断片によって実施され得ることが示された。抗体の用語「抗原結合部分」内に包含される結合断片の例は、F a b断片、V L、V H、C LおよびC H 1ドメインからなる一価の断片；F ( a b )<sub>2</sub>断片、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結されている2つのF a b断片を含む二価の断片；V HおよびC H 1ドメインからなるF d断片；抗体の単一のアームのV LおよびV HドメインからなるF v断片；V Hドメインからなるd A b断片 (Ward et al., 1989 Nature 341:544-546)；ならびに単離した相補性決定領域 (C D R)を含む。

【0027】

さらに、F v断片の2つのドメイン、V LおよびV Hは別々の遺伝子によってコードされるが、それらは、V LおよびV H領域が対で一価の分子を形成する単一タンパク質鎖として作製されることを可能にする合成リンカーによって、組換え方法を使用して、接合され得る (一本鎖F v ( s c F v )として公知；例えばBird et al., 1988 Science 242:423-426；およびHuston et al., 1988 Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883参照)。そのような一本鎖抗体は、抗体の用語「抗原結合領域」内に包含されることも意図される。これらの抗体断片は、当業者に公知の従来の技術を使用して得られ、断片は、無傷の抗体と同じ方法での利用に関してスクリーニングする。

【0028】

本明細書で使用する場合、「単離した抗体」は、異なる抗原特異性を有する他の抗体が実質的にない抗体を指す (例えば、スクレロスチンに特異的に結合する単離した抗体は、スクレロスチン以外の抗原に特異的に結合する抗体が実質的にない)。しかしながら、スクレロスチンに特異的に結合する単離した抗体は、他の種からのスクレロスチン分子など、他の抗原に相互反応性を有し得る。さらに、単離した抗体は他の細胞性物質および/または化学物質が実質的になくてよい。一実施形態では、本明細書での抗体への言及は単離した抗体を意味する。

【0029】

本明細書で使用する場合、用語「モノクローナル抗体」または「モノクローナル抗体組成物」は、単一分子組成物の抗体分子の調製物を指す。モノクローナル抗体組成物は、特定のエピトープへの単一の結合特異性および親和性を示す。

【0030】

本明細書で使用する場合、用語「ヒト抗体」は、フレームワークとC D R領域の両方がヒト起源の配列に由来する可変領域を有する抗体を含むことを意図する。さらに、抗体が定常領域を含有する場合、定常領域はまた、そのようなヒト配列、例えばヒト生殖系列配列またはヒト生殖系列配列の変異形態またはKnappik, et al. (2000. J Mol Biol 296, 57-86)に記載されるようにヒトフレームワーク配列分析に由来する抗体含有コンセンサスフレームワーク配列に由来する。

【0031】

ヒト抗体は、ヒト配列によってコードされないアミノ酸残基を含み得る (例えば、i n v i t r oでのランダムもしくは部位特異的変異誘発またはi n v i v oでの体細胞変異により導入される変異)。しかしながら、本明細書で使用する場合、用語「ヒト抗体」は、別の哺乳動物種、例えばマウスの生殖系列由来のC D R配列がヒトフレームワーク配列上にグラフトされている抗体を含むことを意図しない。

【0032】

用語「ヒトモノクローナル抗体」は、フレームワークおよびC D R領域の両方がヒト配列に由来する可変領域を有する単一の結合特異性を示す抗体を指す。一実施形態では、ヒトモノクローナル抗体は、不死化細胞に融合されたヒト重鎖導入遺伝子および軽鎖導入遺伝子を含むゲノムを有するトランスジェニック非ヒト動物、例えばトランスジェニックマウスから得たB細胞を含むハイブリドーマによって産生される。

【0033】

本明細書で使用する場合、用語「組換えヒト抗体」は、組換え手段によって、調製、発現、作製または単離された全てのヒト抗体、例えば、ヒト免疫グロブリン遺伝子のトラン

10

20

30

40

50



スジェニックもしくはトランスクロモソームである動物（例えばマウス）またはそれから調製されたハイブリドーマから単離された抗体、ヒト抗体を発現するように形質転換された宿主細胞、例えばトランスフェクトーマから単離された抗体、組換え、コンビナトリアルヒト抗体ライブラリーから単離された抗体、およびヒト免疫グロブリン遺伝子配列の全てまたは部分の他のDNA配列へのスプライシングを含む任意の他の手段によって調製、発現、作製または単離された抗体を含む。このような組換えヒト抗体は、フレームワークおよびCDR領域がヒト生殖系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有する。特定の実施形態では、しかしながら、このような組換えヒト抗体は、*in vitro*で変異誘発（または、ヒトIg配列のトランスジェニックである動物を使用する場合、*in vivo*体細胞変異誘発）に供することができ、したがって、組換え抗体のVHおよびVL領域のアミノ酸配列は、ヒト生殖系列VHおよびVL配列に由来および関連するが、*in vivo*でヒト抗体生殖系列レパートリー内に天然に存在し得ない配列である。

10

20

30

40

50

#### 【0034】

一実施形態では、および本明細書で使用する場合、スクレロスチンに結合する抗体（例えば抗スクレロスチン抗体）は、スクレロスチンポリペプチドに特異的に結合すること体を意味する。「スクレロスチンポリペプチドに特異的に結合する」は、 $1 \times 10^{-8}$  M以下、 $1 \times 10^{-9}$  M以下、または $1 \times 10^{-10}$  M以下の $K_D$ でスクレロスチンポリペプチドに結合する抗体を指すことを意図する。本明細書で使用する場合、用語「 $K_D$ 」は、解離定数を指すことを意図し、 $K_D$ 対 $K_a$ の比（すなわち $K_D / K_a$ ）から得られ、モル濃度（M）として表される。抗体に対する $K_D$ 値は、当技術分野で確立された方法を使用して決定され得る。抗体の $K_D$ を決定する方法は、表面プラズモン共鳴を使用する、またはBiacore（登録商標）システムなどのバイオセンサーシステムを使用することによる。

#### 【0035】

様々な種のスクレロスチンに対する抗体の結合能力を評価する標準的なアッセイは当技術分野で公知であり、例えば、ELISA、ウェスタンブロットおよびRIAを含む。好適なアッセイは、国際公開第2009/047356号に詳細に記載される。抗体の結合キネティクス（例えば、結合親和性）もまた、例えばBiacore分析によるなど、当技術分野で公知の標準的なアッセイによって評価され得る。スクレロスチンの機能特性への抗体の効果を評価するアッセイ（例えば、受容体結合、骨溶解予防または改善）は国際公開第2009/047356号にさらに詳細に記載される。

#### 【0036】

本明細書で使用する場合、2つの配列間のパーセント同一性は、2つの配列の最適なアライメントのために導入される必要があるギャップの数、およびそれぞれのギャップの長さを考慮して、配列で共有される同一の位置の数の関数（すなわち、%同一性 = 同一の位置の# / 位置の全#  $\times 100$ ）である。配列の比較および2つの配列間のパーセント同一性の決定は、以下の非限定的な例に記載した、数学アルゴリズムを使用して達成され得る。

#### 【0037】

2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、ALIGNプログラム（バージョン2.0）に組み込まれているE. MeyersおよびW. Miller（Comput. Appl. Biosci., 4:11-17, 1988）のアルゴリズムを使用して、PAM120ウェイト残基テーブル（weight residue table）、ギャップ長ペナルティ12およびギャップペナルティ4を使用して決定され得る。さらに、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性は、GCGソフトウェアパッケージ（<http://www.gcg.com>で利用できる）のGAPプログラムに組み込まれているニードルマンおよびブンシュ（J. Mol. Biol. 48:444-453, 1970）アルゴリズムを使用して、Blossom62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、ならびにギャップウェイト16、14、12、10、8、6または4および長ウェイト1、2、3、4、5または6を使用して決定され得る。

#### 【0038】

さらにまたは代わりに、本発明のタンパク質配列はさらに、例えば関連する配列を同定する公共のデータベースに対して検索を実施するための「問い合わせ配列」として使用され得る。そのような検索は、Altschul, et al., 1990 J.Mol. Biol. 215:403-10のX B L A S Tプログラム（バージョン2.0）を使用して実施され得る。B L A S Tタンパク質検索は、X B L A S Tプログラム、スコア = 50、ワード長 = 3によって実施され、本発明の抗体分子に相同なアミノ酸配列を得ることができる。比較目的のギャップアライメントを得るため、Altschul et al., 1997 Nucleic Acids Res. 25(17):3389-3402に記載のように、G a p p e d B L A S Tが利用され得る。B L A S TおよびG a p p e d B L A S Tプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えば、X B L A S TおよびN B L A S T）のデフォルトのパラメーターが使用され得る。<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>参照。

10

#### 【0039】

本発明の様々な態様を以下の小節にさらに詳細に記載する。

〇 I 処置における抗スクレロスチン抗体による処置の方法および使用

#### 【0040】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の抗スクレロスチン抗体によって〇 I 患者を処置する方法または〇 I 処置におけるこれらの抗スクレロスチン抗体の使用を対象にする。抗スクレロスチン抗体による処置は、〇 I 患者において骨形成の増加および骨吸収の減少の両方ができる。一態様では、本発明は、〇 I の処置での使用のための抗スクレロスチン抗体を提供する。〇 I の処置での使用のための好適な抗スクレロスチン抗体が本明細書で

20

#### 【0041】

いくつかの実施形態では、本発明は、〇 I 患者において骨形成を増加するおよび骨吸収を減少する方法であり、方法は患者に治療有効量の抗スクレロスチン抗体を投与することを含む。一実施形態では、本発明の抗スクレロスチン抗体による〇 I 患者の処置は、前記〇 I 患者において骨形成を増加するおよび/または骨吸収を減少する。

#### 【0042】

本発明の抗スクレロスチン抗体は、配列番号4の重鎖可変領域C D R 1；配列番号15の重鎖可変領域C D R 2；配列番号26の重鎖可変領域C D R 3；配列番号37の軽鎖可変領域C D R 1；配列番号48の軽鎖可変領域C D R 2；および配列番号59の軽鎖可変領域C D R 3を含む。一実施形態では、C D R 領域は、K a b a t系（Kabat, E. A., et al., 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242）を使用して表される。

30

#### 【0043】

特定の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号70に記載のアミノ酸配列と少なくとも95パーセント同一性を有するV Hポリペプチドアミノ酸配列を含む。

#### 【0044】

特定の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号81に記載のアミノ酸配列と少なくとも95パーセント同一性を有するV Lポリペプチドアミノ酸配列を含む。

40

#### 【0045】

特定の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号70に記載のアミノ酸配列と少なくとも95パーセント同一性を有するV Hポリペプチドアミノ酸配列および配列番号81に記載のアミノ酸配列と少なくとも95パーセント同一性を有するV Lポリペプチドアミノ酸配列を含む。

#### 【0046】

特定の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号70に記載のV Hポリペプチドアミノ酸配列および配列番号81に記載のV Lポリペプチドアミノ酸配列を含む。

#### 【0047】

特定の実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、配列番号114または172に記載の

50

重鎖ポリペプチドアミノ酸配列および配列番号 1 2 5 または 1 7 3 に記載の軽鎖ポリペプチドアミノ酸配列を含む。

【0048】

好ましい実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、ヒト抗スクレロスチンモノクローナル抗体である抗体 B P S 8 0 4 である。B P S 8 0 4 は、以下の C D R : 配列番号 4 の重鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 1 5 の重鎖可変領域 C D R 2 ; 配列番号 2 6 の重鎖可変領域 C D R 3 ; 配列番号 3 7 の軽鎖可変領域 C D R 1 ; 配列番号 4 8 の軽鎖可変領域 C D R 2 ; および配列番号 5 9 の軽鎖可変領域 C D R 3 を含む。B P S 8 0 4 の V H および V L 配列は、配列番号 7 0 に記載の V H ポリペプチドアミノ酸配列および配列番号 8 1 に記載の V L ポリペプチドアミノ酸配列を含む。B P S 8 0 4 の重鎖および軽鎖配列は、配列番号 1 7 2 に記載の重鎖ポリペプチドアミノ酸配列および配列番号 1 7 3 に記載の軽鎖ポリペプチドアミノ酸配列を含む。

10

【0049】

B P S 8 0 4 など、本発明の抗スクレロスチン抗体のさらなる特徴は、その開示、議論およびデータが参照により本明細書に組み込まれる国際公開第 2 0 0 9 / 0 4 7 3 5 6 号に記載される。例としてのみ、本発明の抗体は以下の機能特性の少なくとも 1 つを示し得る：抗体が細胞ベースの w n t シグナル伝達アッセイにおいてスクレロスチンの阻害効果をブロックする、抗体が細胞ベースの石灰化アッセイにおいてスクレロスチンの阻害効果をブロックする、抗体が S m a d 1 リン酸化アッセイにおいてスクレロスチンの阻害効果をブロックする、抗体が L R P - 6 へのスクレロスチンの結合を阻害する、ならびに抗体が骨形成および骨量および骨密度を増加する。上記のように、これらの特性は、国際公開第 2 0 0 9 / 0 4 7 3 5 6 号に詳細に記載される。

20

【0050】

「細胞ベースの w n t シグナル伝達アッセイにおいてスクレロスチンの阻害効果をブロックする」抗体に関して、これは、I C 5 0 が 1 m M より小さい、1 0 0 n M、2 0 n M、1 0 n M またはそれより小さい細胞ベースのスーパートップフラッシュ ( s u p e r t o p f l a s h ; S T F ) アッセイにおいてスクレロスチンの存在下で w n t 誘導シグナル伝達を回復する抗体を指すことが意図される。国際公開第 2 0 0 9 / 0 4 7 3 5 6 号は、前記 w n t S T F アッセイを記載する。

【0051】

「細胞ベースの石灰化アッセイにおいてスクレロスチンの阻害効果をブロックする」抗体に関して、これは、I C 5 0 が 1 m M より小さい、5 0 0 n M、1 0 0 n M、1 0 n M、1 n M またはそれより小さい細胞ベースのアッセイにおいてスクレロスチンの存在下で B M P 2 誘導石灰化を回復する抗体を指すことが意図される。

30

【0052】

「S m a d 1 リン酸化アッセイにおいてスクレロスチンの阻害効果をブロックする」抗体に関して、これは、I C 5 0 が 1 m M より小さい、5 0 0 n M、1 0 0 n M、1 0 n M、1 n M またはそれより小さい細胞ベースのアッセイにおいてスクレロスチンの存在下で B M P 6 誘導 S m a d 1 リン酸化を回復する抗体を指すことが意図される。

【0053】

「L R P - 6 へのスクレロスチンの結合を阻害する」抗体に関して、これは、I C 5 0 が 1 m M、5 0 0 n M、1 0 0 n M、1 0 n M、5 n M、3 n M、1 n M またはそれより小さい L R P - 6 へのスクレロスチンの結合を阻害する抗体を指すことが意図される。

40

【0054】

「骨形成および骨量および骨密度を増加する」抗体に関して、これは、骨形成、骨量および骨密度が、1 0 0  $\mu$  g / k g の h P T H による毎日の間欠的処置など、高い同化用量の P T H による毎日の間欠的処置のレベルに達することができる抗体を指すことが意図される。

【0055】

一実施形態では、本発明の抗スクレロスチン抗体は、骨形成を増加するおよび / または

50

骨吸収を減少する。

投薬レジメン

【0056】

投薬レジメンは、最適な所望の応答（例えば治療応答）を提供するために調整される。例えば、単回ボラスを投与してもよく、経時的に数回の分割用量を投与してもよく、または治療状況の緊急性により指示されるとき、比例的に用量を減少または増加してもよい。とりわけ、投与の容易性および投薬量の均一性のため、非経口組成物を投薬単位剤形に製剤化することが有利である。本明細書において使用される投薬単位剤形は、処置される対象に対する単位投薬として適した物理的に分離した単位を指し；それぞれの単位は、必要な医薬担体と一緒に所望の治療効果を引き起こすように計算されたあらかじめ決められた量の活性化化合物を含有する。本発明の投薬単位剤形の仕様は、活性化化合物の独自の特徴および達成すべき特定の治療効果、ならびに個体における治療感受性に関して、このような活性化化合物を調合する技術に固有の限界により規定され、直接的に依存する。一実施形態では、本発明の投薬単位剤形は、10～5000mgの抗スクレロスチン抗体、または10～4000mg、10～3000mg、10～2000mg、10～1000mg、10～500mg、10～400mg、10～300mg、10～200mg、10～150mg、10～100mg、10～80mg、10～60mg、10～50mg、10～40mg、10～35mg、10～30mg、10～25mg、10～20mg、もしくは10～15mgを含む。一実施形態では、投薬単位剤形は150mgの抗スクレロスチン抗体を含む。

10

20

【0057】

一実施形態では、投薬単位剤形の抗スクレロスチン抗体は凍結乾燥状態であり、粉末形態であってよい。別の実施形態では、投薬単位剤形の抗スクレロスチン抗体は溶液である。一実施形態では、本発明の投薬単位剤形は、バイアルなどの容器内に含有される。別の実施形態では、容器はシリンジである。

【0058】

活性物質（すなわち、抗スクレロスチン抗体）に加えて、投薬単位剤形は、1つまたは複数のさらなる物質および/または賦形剤を含み得る。一実施形態では、投薬単位剤形は、以下：スクロース、アルギニン塩酸塩、L-ヒスチジン、ポリソルベート80、塩酸および注射用水（w f i）の1つまたは複数を含む。

30

【0059】

一態様では、本発明は、本発明の抗スクレロスチン抗体もしくは本発明の医薬組成物、または本発明の凍結乾燥物、または本発明の投薬単位剤形を含むキットを提供する。任意選択により、キットは、例えば患者情報リーフレット、凍結乾燥物の復元のための説明書、および/または投与説明書の形態の説明書をさらに含み得る。一実施形態では、キットは、1つまたは複数の治療有効用量の抗スクレロスチン抗体を含むシリンジを含む。シリンジ中の抗スクレロスチン抗体は、液体または凍結乾燥形態で存在し得る。キットは、凍結乾燥物の復元のための溶液、および/または輸液（例えば、滅菌水中の5%デキストロス）をさらに含み得る。

40

【0060】

抗スクレロスチン抗体の投与に関して、投薬量は、患者の体重1キログラムあたり前記抗体約1ミリグラム（ここで本出願を通して「mg/kg」と呼ばれる）から50mg/kg、より一般的には約1から30mg/kg、およびさらにより一般的には約1から20mg/kgの範囲である。例えば、投薬量は、約5mg/kg体重、約10mg/kg体重、約20mg/kg体重、または約5～20mg/kgの範囲内であり得る。

【0061】

本発明の別の態様では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重1kgあたり1～50mgの用量、例えば2～50、3～50、5～50、8～50mg/kgで投与される。

【0062】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重1kgあたり2～50mgの用

50

量、例えば 2 ~ 45、2 ~ 40、2 ~ 35、2 ~ 30 mg / kg で投与される。

【0063】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 3 ~ 50 mg の用量、例えば 3 ~ 45、3 ~ 40、3 ~ 35、3 ~ 30 mg / kg で投与される。

【0064】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 5 ~ 50 mg の用量、例えば 5 ~ 45、5 ~ 40、5 ~ 35、5 ~ 30 mg / kg で投与される。

【0065】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 8 ~ 50 mg の用量、例えば 8 ~ 45、8 ~ 40、8 ~ 35、8 ~ 30 mg / kg で投与される。

10

【0066】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 10 ~ 50 mg の用量、例えば 10 ~ 45、10 ~ 40、10 ~ 35、10 ~ 30 mg / kg で投与される。

【0067】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 11 ~ 50 mg の用量、例えば 11 ~ 45、11 ~ 40、11 ~ 35、11 ~ 30 mg / kg で投与される。

【0068】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 12 ~ 50 mg の用量、例えば 12 ~ 45、12 ~ 40、12 ~ 35、12 ~ 30 mg / kg で投与される。

20

【0069】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 15 ~ 50 mg の用量、例えば 15 ~ 45、15 ~ 40、15 ~ 35、15 ~ 30 mg / kg で投与される。

【0070】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 18 ~ 50 mg の用量、例えば 18 ~ 45、18 ~ 40、18 ~ 35、18 ~ 30 mg / kg で投与される。

30

【0071】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 20 ~ 50 mg の用量、例えば 20 ~ 45、20 ~ 40、20 ~ 35、20 ~ 30 mg / kg で投与される。

【0072】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 5 ~ 20 mg の用量、例えば 8 ~ 20、10 ~ 20、12 ~ 20、15 ~ 20 mg / kg で投与される。

【0073】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 10 mg の用量、または 1、2、3、4、5、6、7、8、9 mg / kg で投与される。

40

【0074】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 20 mg の用量、または 11、12、13、14、15、17、18、19 mg / kg で投与される。

【0075】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 30 mg の用量、または 21、22、23、24、25、26、27、28、29 mg / kg で投与される。

【0076】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重 1 kg あたり 10 mg の用量で投与される。関連する実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、8 ~ 12 mg / kg の用

50

量、または  $8 \sim 15 \text{ mg} / \text{kg}$  で投与される。

【0077】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、患者の体重  $1 \text{ kg}$  あたり  $20 \text{ mg}$  の用量で投与される。関連する実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、 $18 \sim 22 \text{ mg} / \text{kg}$  の用量、または  $15 \sim 25 \text{ mg} / \text{kg}$  で投与される。

【0078】

本発明の別の態様では、抗スクレロスチン抗体は、 $10 \sim 5000 \text{ mg}$  の用量で投与される。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、 $10 \sim 4000 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 3000 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 2000 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 1000 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 500 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 400 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 300 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 200 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 150 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 100 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 80 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 60 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 50 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 40 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 35 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 30 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 25 \text{ mg}$ 、 $10 \sim 20 \text{ mg}$ 、または  $10 \sim 15 \text{ mg}$  の用量で投与される。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、 $10 \sim 3500 \text{ mg}$  の用量で投与される。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、 $10 \sim 3000 \text{ mg}$  の用量で投与される。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、 $10 \sim 2000 \text{ mg}$  の用量で投与される。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、 $10 \sim 1500 \text{ mg}$  の用量で投与される。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、 $10 \sim 1000 \text{ mg}$  の用量で投与される。

10

【0079】

例示的な処置レジメンは、1週間あたり1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、1カ月に1回もしくは毎月、5週間毎に1回、6週間毎に1回、7週間毎に1回、8週間毎に1回、2カ月毎に1回（すなわち、隔月）、3カ月毎に1回（すなわち、年4回）、3から6カ月毎に1回、半年毎、または毎年の投与スケジュール下で、例えば、約  $5 \sim 20 \text{ mg} / \text{kg}$  の範囲の同じ投薬量または異なる投薬量であり得る、複数回用量の投与を必要とする。いくつかの実施形態では、複数回用量は、1週間あたり1回、2週間毎に1回、3週間毎に1回、4週間毎に1回、1カ月に1回もしくは毎月、5週間毎に1回、6週間毎に1回、7週間毎に1回、8週間毎に1回、2カ月毎に1回（すなわち、隔月）、3カ月毎に1回、3から6カ月毎に1回、半年毎、または毎年の投与スケジュール下で、2～20回用量、より一般的には2～10回用量、さらにより一般的には3～5回用量、およびよりさらにより一般的には3回用量であってよい。

20

【0080】

本発明の別の態様では、抗スクレロスチン抗体は、毎日、毎週、隔週、毎月、隔月、年4回または年1回患者に投与され得る。

30

【0081】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、毎週患者に投与される。別の実施形態では、投与は、2、3、4、5、6、または7週間毎に行う。

【0082】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、毎月患者に投与される。別の実施形態では、投与は、2、3、4、5、または6カ月毎に行う。

【0083】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、3カ月毎に（すなわち、年4回）患者に投与される。例えば毎週または毎日投与など、より頻繁な投与レジメンのイベントでは、患者が自己投与可能な投与経路が好ましい。例として、皮下、局所、または経口投与経路が抗スクレロスチン抗体の自己投与を容易にし、処置を受けるために医師／病院を訪れる必要がなくなる場合がある。

40

【0084】

別の例示的な処置レジメンは、処置標的が患者において達成または到達されるまで、例えば、約  $5 \sim 20 \text{ mg} / \text{kg}$  の範囲の同じ投薬量または異なる投薬量であり得る、複数回用量の投与を必要とする。処置標的は、特定の数の用量が投与された後に達成または到達される。処置標的は、骨塩量の完全な正常化、骨塩量の部分的な正常化、または骨折発生の頻度の減少、骨形成マーカーのレベルの増加、または骨吸収マーカーのレベルの減少で

50

あり得る。したがって、一実施形態では、本発明は、抗スクレロスチン抗体が、対照患者 / 患者集団と比較して患者 / 患者集団において骨折率を低下する、O I の処置での使用のための抗スクレロスチン抗体を提供する。好ましくは、抗スクレロスチン抗体は、少なくとも 10、20、30、35、40、50、60、70、80、または 90 パーセント骨折率を低下する。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、少なくとも 30 パーセント骨折率を低下する。一実施形態では、骨折は、末梢または脊椎骨折として定義され（重症、軽症、および脊椎臨床骨折全てを含み；臨床症状がなく、調査の手段によってのみ検出される骨折は含まれない）、放射線学的な調査によって確かめられる。一実施形態では、骨折率は患者の集団に関係がある。患者集団および対照患者集団は、好ましくは、統計的に有意な比較を行うことが可能なサイズである。

10

**【0085】**

本発明の一態様では、処置レジメンは、第 1 の投与レジメン、任意選択でそれに続く第 2 の投与レジメンを必要とする。投与レジメンは、投与される用量および投与の頻度を含む。これらは、任意の前述の用量および投与頻度から選択することができ、患者の臨床的な必要性によって変更し得る。上記に開示した用量および投与頻度は、本発明のこの態様において本明細書に明確に包含される。

**【0086】**

例として、一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg 当たり 1 ~ 50 mg、または 2 ~ 50 mg / kg、または 3 ~ 50 mg / kg、または 5 ~ 50 mg / kg、または 8 ~ 50 mg / kg、または 3 ~ 30 mg / kg、5 ~ 30 mg / kg、または 8 ~ 30 mg / kg、または 10 ~ 30 mg / kg、または 12 ~ 30 mg / kg、または 15 ~ 30 mg / kg、または 12 ~ 25 mg / kg、または 15 ~ 25 mg / kg を毎月投与することである。別の例示的な実施形態では、第 1 の投与レジメンは、10 ~ 5000 mg を毎月投与することである。

20

**【0087】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 1 ~ 50 mg を毎月投与することである。

**【0088】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 2 ~ 50 mg を毎月投与することである。

30

**【0089】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 2 ~ 30 mg を毎月投与することである。

**【0090】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 3 ~ 50 mg を毎月投与することである。

**【0091】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 3 ~ 30 mg を毎月投与することである。

**【0092】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 5 ~ 30 mg を毎月投与することである。

40

**【0093】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 5 ~ 25 mg を毎月投与することである。

**【0094】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 12 ~ 25 mg を毎月投与することである。

**【0095】**

一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 20 mg を毎月投与

50

することである。

【0096】

別の例示的な実施形態では、第1の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり1 ~ 50 mg、または2 ~ 50 mg / kg、または3 ~ 50 mg / kg、または5 ~ 50 mg / kg、または8 ~ 50 mg / kg、または8 ~ 30 mg / kg、または10 ~ 30 mg / kg、または12 ~ 30 mg / kg、または15 ~ 30 mg / kg、または12 ~ 25 mg / kg、または15 ~ 25 mg / kgを年4回投与することである。別の例示的な実施形態では、第1の投与レジメンは、10 ~ 5000 mgを年4回投与することである。

【0097】

一実施形態では、第1の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり2 ~ 30 mgを年4回投与することである。

10

【0098】

一実施形態では、第1の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり3 ~ 30 mgを年4回投与することである。

【0099】

一実施形態では、第1の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり5 ~ 30 mgを年4回投与することである。

【0100】

一実施形態では、第1の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり5 ~ 25 mgを年4回投与することである。

20

【0101】

一実施形態では、第1の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり12 ~ 25 mgを年4回投与することである。

【0102】

一実施形態では、第1の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり20 mgを年4回投与することである。

【0103】

一実施形態では、および例としてのみ、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり1 ~ 50 mg、または2 ~ 50 mg / kg、または3 ~ 50 mg / kg、または5 ~ 50 mg / kg、または8 ~ 50 mg / kg、または3 ~ 30 mg / kg、5 ~ 30 mg / kg、または8 ~ 30 mg / kg、または10 ~ 30 mg / kg、または12 ~ 30 mg / kg、または12 ~ 25 mg / kg、または15 ~ 30 mg / kg、または15 ~ 25 mg / kgを毎月投与することである。別の例示的な実施形態では、第2の投与レジメンは、10 ~ 5000 mgを毎月投与することである。

30

【0104】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり1 ~ 50 mgを毎月投与することである。

【0105】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり2 ~ 50 mgを毎月投与することである。

40

【0106】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり2 ~ 30 mgを毎月投与することである。

【0107】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり3 ~ 50 mgを毎月投与することである。

【0108】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり3 ~ 30 mgを毎月投与することである。

【0109】

50



一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり5 ~ 30 mgを毎月投与することである。

【0110】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり5 ~ 25 mgを毎月投与することである。

【0111】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり12 ~ 25 mgを毎月投与することである。

【0112】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり20 mgを毎月投与することである。

10

【0113】

別の実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり1 ~ 50 mg、または2 ~ 50 mg / kg、または3 ~ 50 mg / kg、または5 ~ 50 mg / kg、または8 ~ 50 mg / kg、または3 ~ 30 mg / kg、5 ~ 30 mg / kg、または8 ~ 30 mg / kg、または10 ~ 30 mg / kg、または12 ~ 30 mg / kg、または12 ~ 25 mg / kg、または15 ~ 30 mg / kg、または15 ~ 25 mg / kgを隔月で投与することである。別の例示的な実施形態では、第2の投与レジメンは、10 ~ 500 mgを隔月で投与することである。

【0114】

20

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり1 ~ 50 mgを隔月で投与することである。

【0115】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり2 ~ 50 mgを隔月で投与することである。

【0116】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり2 ~ 30 mgを隔月で投与することである。

【0117】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり3 ~ 50 mgを隔月で投与することである。

30

【0118】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり3 ~ 30 mgを隔月で投与することである。

【0119】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり5 ~ 30 mgを隔月で投与することである。

【0120】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり5 ~ 25 mgを隔月で投与することである。

40

【0121】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり12 ~ 25 mgを隔月で投与することである。

【0122】

一実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり20 mgを隔月で投与することである。

【0123】

別の例示的な実施形態では、第2の投与レジメンは、患者の体重1 kgあたり1 ~ 50 mg、または2 ~ 50 mg / kg、3 ~ 50 mg / kg、または5 ~ 50 mg / kg、または8 ~ 50 mg / kg、または8 ~ 30 mg / kg、または10 ~ 30 mg / kg、ま

50

たは 12 ~ 30 mg / kg、または 12 ~ 25 mg / kg、または 15 ~ 30 mg / kg、または 15 ~ 25 mg / kg を年 4 回投与することである。別の例示的な実施形態では、第 2 の投与レジメンは、10 ~ 5000 mg を年 4 回投与することである。

【0124】

一実施形態では、第 2 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 2 ~ 30 mg を年 4 回投与することである。

【0125】

一実施形態では、第 2 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 3 ~ 30 mg を年 4 回投与することである。

【0126】

一実施形態では、第 2 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 5 ~ 30 mg を年 4 回投与することである。

【0127】

一実施形態では、第 2 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 5 ~ 25 mg を年 4 回投与することである。

【0128】

一実施形態では、第 2 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 12 ~ 25 mg を年 4 回投与することである。

【0129】

一実施形態では、第 2 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 20 mg を年 4 回投与することである。

【0130】

関連する実施形態では、第 1 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 20 mg を毎月投与することであり、第 2 の投与レジメンは、患者の体重 1 kg あたり 20 mg を隔月または年 4 回投与することである。

【0131】

第 1 および第 2 の投与レジメンの投与の期間は、患者の臨床的な必要性によって変化し得る。したがって、第 1 の投与レジメンは第 1 の期間投与され、第 2 の投与レジメンは第 2 の期間投与される。

【0132】

したがって、および例として、第 1 および第 2 の期間は、1 カ月、6 カ月、12 カ月、または任意の他の期間であってよい。

【0133】

一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、初めは 1 年間毎月患者に投与され、続いて少なくとも 1 年間（例えば 2 年またはそれ超）隔月または年 4 回投与されてよい。

【0134】

したがって、一実施形態では、第 1 の投与レジメンは、ヒト患者の体重 1 kg あたり 20 mg を 1 年間毎月投与することであってよく、第 2 の投与レジメンは、ヒト患者の体重 1 kg あたり 20 mg を少なくとも 1 年間（例えば 2 年またはそれ超）隔月または年 4 回投与することであってよい。

【0135】

薬物中止期間、すなわち、抗スクレロスチン抗体が投与されない期間も、患者の臨床的な必要性に応じて、本発明によって考慮する。したがって、一実施形態では、抗スクレロスチン抗体による処置は、1 カ月もしくはそれ超（例えば、2、3、4、5、6、8、10、12 またはそれ超）またはさらには 1 年もしくはそれ超の間、中断される。

【0136】

標的の測定は当技術分野で公知である。例えば、骨塩量は、二重エネルギー X 線吸収測定法（DXA）、単一エネルギー X 線吸収測定法（SXA）、定量的コンピューター断層撮影法（CT）、および超音波によって測定され得る。DXA は、当技術分野において骨密度測定の標準となっている X 線技術である。それは任意の骨格部位の測定に使用され得

10

20

30

40

50

るが、臨床的判断は通常腰椎および腰で行われる。かかと（踵骨）、前腕（橈骨および尺骨）、または指（指骨）を測定する携帯D X A機が開発され、D X Aはまた、体組成の測定にも使用され得る。結果として、Tスコアを使用して、結果を「正常」値に関連付ける標準的な実行になり、個々の結果を人種および性別をマッチングされる若い集団のものと比較する。代わりに、Zスコアは、個々の結果を、人種および性別もマッチングされる年齢マッチング集団のものと比較する。したがって、例えば、- 1のZスコア（年齢の平均より1 S D低い）を有する60歳の女性は、- 2.5のTスコア（若い対照群の平均より2.5 S D低い）を有し得る。

#### 【0137】

さらに別の例示的な処置レジメンは、同じ投薬量または異なる投薬量、例えば、約5 ~ 20 mg / kgの範囲で、投与を中止する特別なタイムラインのない長期間の使用であってよい、複数回用量の投与を必要とする。これは、用量が継続ベースで改善した症状を維持するために必要とされる場合に続く処置レジメンであり得る。

#### 【0138】

他の実施形態では、抗スクレロスチン抗体の投薬レジメンは、2回の連続する用量間が1 ~ 3週間、好ましくは2週間の間隔で逐次的な静脈内投与による、同じ投薬量、例えば5 mg / kg体重、10 mg / kg体重、または20 mg / kg体重での3回の用量を含む。他の実施形態では、抗スクレロスチン抗体の投薬レジメンは、2回の連続する用量間が1 ~ 3週間、好ましくは2週間の間隔で逐次的な静脈内投与による、3つの異なる投薬量、例えば、まず5 mg / kg体重、次いで10 mg / kg体重、および最後に20 mg / kg体重での3回の用量を含む。さらに他の実施形態では、抗スクレロスチン抗体の投薬レジメンは、2回の連続する用量間が1 ~ 3週間、好ましくは2週間の間隔で逐次的な静脈内投与による、3つの異なる投与量、例えば、まず20 mg / kg体重、次いで10 mg / kg体重、および最後に5 mg / kg体重での3回の用量を含む。

#### 【0139】

いくつかの実施形態では、本発明の抗スクレロスチン抗体および異なる結合特異性を有する1つまたは複数のモノクローナル抗体は、同時にまたは順に投与され、この場合、投与される各抗体の投薬量は示した範囲内である。一実施形態では、1つまたは複数のさらなるモノクローナル抗体も、抗スクレロスチン抗体である。抗体は通常、複数回投与される。単一投薬量の間の間隔は、例えば毎週、毎月、2カ月毎（すなわち隔月）、3カ月毎（すなわち年4回）または毎年であり得る。間隔もまた、患者において標的抗原に対する抗体の血液レベルを測定することによって示されるように、不規則であり得る。いくつかの方法では、投薬量は、血漿抗体濃度約1 ~ 1000  $\mu$ g / ml、およびいくつかの方法では約25 ~ 300  $\mu$ g / mlを達成するように調整される。一実施形態では、本発明の抗スクレロスチン抗体の投薬量は、約1 ~ 1000  $\mu$ g / mlまたは約25 ~ 300  $\mu$ g / mlの血漿抗体濃度を達成するように調整される。

#### 【0140】

代わりに、いくつかの実施形態では、本発明の抗スクレロスチン抗体は、持続放出製剤としてO I患者に投与することができ、この場合、投与頻度は少なくてもよい。投薬量および頻度は、患者における抗体の半減期に依存して変化する。一般的に、ヒト抗体が最も長い半減期を示し、続いてヒト化抗体、キメラ抗体、および非ヒト抗体である。投与の投薬量および頻度は、処置が予防的または治療的であるかどうかによって依存して変化する。予防的適用では、比較的低い投薬量を比較的低い頻度間隔で長期間投与する。ある患者は、人生の残りの間も処置を受け続ける。治療的適用では、比較的高い投薬量を比較的低い間隔で、疾患の進行を遅らせるかもしくは停止させるまで、または患者が疾患の症状の部分的なもしくは完全な改善を示すまで必要とされることがある。その後、患者は、予防レジメンを投与され得る。

#### 【0141】

いくつかの実施形態では、抗スクレロスチン抗体の実際の投薬量レベルは、特定のO I患者、組成物、および投与の様式に所望の治療応答を達成するために有効な、患者に毒性

10

20

30

40

50

のない、抗スクレロスチン抗体の量を得るために変更し得る。選択された投薬量レベルは、用いられる本発明の特定の組成物の活性、投与の経路、投与の時間、用いられる特定の抗スクレロスチン抗体の排泄速度、処置の期間、用いられる特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および/または物質、処置される患者の年齢、性、体重、状態、通常健康および病歴、ならびに当医薬分野で周知の類似の因子を含む様々な薬物動態因子に依存する。

#### 【0142】

抗スクレロスチン抗体の「治療有効量」は、疾患症状の重症度の減少、疾患無症状の頻度および期間の増加、または疾患の苦痛による機能障害または不都合な点の予防をもたらすことができる。

10

#### 【0143】

抗スクレロスチン抗体の組成物は、1つまたは複数の当技術分野で公知の様々な方法を使用して静脈内投与することができる。本発明の抗体の投与は、静脈内経路を介して行われる。一実施形態では、投与は、注入により静脈内で行われる。

抗スクレロスチン抗体は、制御放出製剤のように、化合物を迅速な放出に対して保護する担体とともに調製することができる。生分解性、生体適合性ポリマー、例えば、エチレンビニルアセテート、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を使用することができる。このような製剤の調製のための多数の方法は、特許されているか、一般的に当業者に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978参照。

20

患者群

#### 【0144】

一実施形態では、本明細書に記載の方法および使用は、本明細書に記載の抗スクレロスチン抗体を使用する骨形成不全症の処置用である。OIは、疾患の遺伝学および重症度によって分類され、Van DijkおよびSilence（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる2014, Am J Med Genet Part A 164A:1470-1481およびVan Dijk and Silence, 2014, Am J Med Genet Part A 167A:1178）の分類にしたがって、I型OI、II型OI、III型OI、IV型OIまたはV型OIとして分類され得る。分類は、臨床評価/診断、生化学分析、ならびに分子遺伝学試験の組合せにより、当業者には慣例的である。本明細書で使用する場合、OIの命名法は、上記の文献で参照されるように、Van DijkおよびSilenceによって提案される通りである。

30

#### 【0145】

OIを有する人々の80%~90%では、OIは、I型コラーゲンのアルファ1およびアルファ2鎖をコードするCOL1A1およびCOL1A2遺伝子（それぞれ17q21.33および7q22.3）における変異によって引き起こされる。1000を超える公知の変異の包括データベースは、遺伝型-表現型相関と一緒に公表されている（<https://oi.gene.le.ac.uk/home.php>; 2016年12月12日にアクセス）。他の遺伝子、例えばCRTAP、LEPRE1またはPPIBにおける変異も公知である。特にCOL1A1およびCOL1A2遺伝子における変異の分子遺伝学試験が、当業者には公知であり、慣例的である。例として、Korkko et al. (1998)は、COL1A1遺伝子およびCOL1A2遺伝子のPCR増幅に続く、コンフォメーション高感度ゲル電気泳動(CSGE)による変異スクランを記載する(Am. J. Hum. Genet. 62:98-110, 1998)。van Dijk et al. (2010)は、マルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅(MLPA)技術によるCOL1A1変異検出を記載している(Genet Med 12(11):736-741)。より最近では、Arvai, K. et al. (2016)は、次世代シーケンス方法を記載している(Sci. Rep. 6, 28417)。これら参照は、参照により本明細書に組み込まれる。

40

#### 【0146】

一実施形態では、本明細書に記載の方法および使用は、I型コラーゲンの欠乏、例えばI~IV型OIを示す患者の処置用である。結果として、コラーゲン細線維およびヒドロ

50

キシアパタイト結晶からなる、正常な骨の構造は変更され、脆性を引き起こす。一実施形態では、本明細書での方法および使用は、COL 1 A 1 および / または COL 1 A 2 における 1 つまたは複数の変異によって特徴付けられるヒト O I 患者の処置用である。

【0147】

一実施形態では、本明細書に記載の方法および使用は、I、III および / または IV 型 O I の処置用である。一実施形態では、I、III および IV 型 O I は、DNA 試験、すなわち COL 1 A 1 / COL 1 A 2 変異の検出によって確認される。したがって、一実施形態では、本明細書の方法および使用は、COL 1 A 1 および / または COL 1 A 2 における 1 つまたは複数の変異によって特徴付けられる I、III および / または IV 型 O I の処置用である。

10

【0148】

いくつかの実施形態では、本発明の抗スクレロスチン抗体の方法および使用は、O I の軽度から中程度の形態の処置用である。抗スクレロスチン抗体の方法および使用の他の実施形態では、処置下の患者は I 型 O I、II 型 O I、III 型 O I、または IV 型 O I を有する。抗スクレロスチン抗体の方法および使用のさらに他の実施形態では、O I 患者は 18 歳以上の成人患者である。抗スクレロスチン抗体の方法および使用のさらに他の実施形態では、O I 患者は小児科患者である。本明細書で定義の小児科患者は、例えば 2 ~ 17、3 ~ 17、4 ~ 17、または 5 ~ 17 歳など、0 ~ 17 歳の小児を包含する。本明細書で使用する場合、用語、患者は、ヒト患者を意味する。

医薬組成物

20

【0149】

別の態様では、本発明は、骨形成不全症を患っている患者における骨形成を増加するおよび骨吸収を減少する医薬組成物を提供し、その組成物は上記のような抗スクレロスチン抗体を含有する。医薬組成物は、薬学的に許容される担体とともに製剤化され得る。一態様では、本発明は、本明細書に開示のように抗スクレロスチン抗体を含む医薬組成物を提供する。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体を含む医薬組成物は、O I の処置における使用のためである。

【0150】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される担体」は、生理学的に適合するあらゆる全ての溶媒、分散媒、コーティング剤、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含む。担体は、(例えば、注射または注入による)静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄または上皮投与に好適であるべきである。投与経路に依存して、抗スクレロスチン抗体を、化合物を不活性にし得る酸および他の天然条件の作用から化合物を保護するために物質でコーティングし得る。

30

【0151】

これらの組成物はまた、アジュバント、例えば、防腐剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含有し得る。微生物の存在の防止は、殺菌手順ならびに種々の抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの包含の両方により確保され得る。また、等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウムなどを組成物に包含させることが望ましいこともある。加えて、注射可能な医薬形態の吸収の延長は、吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの包含により実現され得る。

40

【0152】

薬学的に許容される担体は、無菌注射可能溶液または分散液の即時製造調製のための無菌水溶液または分散液および無菌粉末を含む。薬学的に活性な物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当技術分野で公知である。従来の媒体または薬剤が活性化合物と適合しない場合を除いて、本発明の医薬組成物におけるそれらの使用が考慮される。補助的な活性化合物も組成物中に配合することができる。

【0153】

治療組成物は、典型的には、製造および保存の条件下で無菌および安定でなければならない。

50

## 【0154】

無菌注射可能溶液は、適当な溶媒中で必要な量の活性化合物を上記に挙げられた成分の1つまたは組合せと配合し、必要なとき、次に無菌的精密濾過により調製することができる。通常、分散液は、基本的分散媒および上記に挙げられたものから必要な他の成分を含有する無菌ビヒクル中に活性化合物を配合することにより調製される。無菌注射可能溶液の調製のための無菌粉末の場合、調製方法は、事前に無菌濾過したその溶液から活性成分+何らかのさらなる所望の成分の粉末が得られる、真空乾燥およびフリーズドライ（凍結乾燥）である。したがって、一実施形態では、本発明の抗スクレロスチン抗体/本発明の医薬組成物は、凍結乾燥粉末として製剤化される。関連する実施形態では、凍結乾燥物は投与前に復元される。復元に好適な液体は注射用水（w f i）を含む。

10

## 【0155】

単一投薬剤形を生産するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、処置される対象および投与の特定の様式に依存して変化する。担体物質と組み合わせられ、単一投薬剤形を生産することができる活性成分の量は、通常、治療効果を引き起こす組成物の量である。通常、100パーセントのうち、この量は、薬学的に許容される担体との組合せで活性成分が約0.01パーセントから約99パーセント、活性成分が約0.1パーセントから約70パーセント、または約1パーセントから約30パーセントの範囲である。

## 【0156】

本発明の医薬組成物および本発明の抗体はまた、併用療法、すなわち他の活性剤と組み合わせ投与することができる。例えば、併用療法は、少なくとも1つの他の抗炎症剤または抗骨粗鬆症剤と組み合わせた本発明の抗スクレロスチン抗体を含み得る。併用療法において使用され得る治療剤の例は、ビスホスホネート（例えば、アレンドロン酸、リセドロン酸ナトリウム、イバンドロン酸、ゾレドロン酸、オルパドロン酸、ネリドロン酸、スケリッド、ボネフォス）、副甲状腺ホルモン（例えば、テリパラチド（*r d n a o r i g i n*）注射）、カルシウム受容体拮抗薬（*calcilytics*）、カルシウム受容体作動薬（*calcimimetics*）（例えば、シナカルセト）、スタチン、アナボリックステロイド、ランタンおよびストロンチウム塩、ならびにフッ化ナトリウムを含む。したがって、一実施形態では、本発明の抗スクレロスチン抗体は、カルシトニンまたはその類似体もしくは誘導体、例えばサケ、ウナギ、またはヒトカルシトニン、カルシウム受容体拮抗薬、カルシウム受容体作動薬（例えば、シナカルセト）、ステロイドホルモン、例えば、エストロゲン、部分エストロゲンアゴニストまたはエストロゲンとゲスターゲンの組合せ、S E R M（選択的エストロゲン受容体モジュレーター）、例えばラロキシフェン、ラソフォキシフェン、バゼドキシフェン、アルゾキシフェン、F C 1 2 7 1、チボロン（*L i v i a l*（登録商標））、S A R M（選択的アンドロゲン受容体モジュレーター）、R A N K L抗体（例えばデノスマブ）、カテプシンK阻害剤、ビタミンDもしくはそれらの類似体またはP T H、P T H断片もしくはP T H誘導体、例えばP T H（1~84）（例えばP r e o s（商標）（副甲状腺ホルモン1~84））、P T H（1~34）（例えばF o r t e o（商標）（テリパラチド（*r d n a o r i g i n*）注射））、P T H（1~36）、P T H（1~38）、P T H（1~31）NH<sub>2</sub>またはP T S 8 9 3から選択される1つまたは複数の薬剤と組み合わせ投与され得る。別の実施形態により、本発明の抗体は、ビスホスホネート（例えば、F o s a m a x（商標）（アレンドロン酸）、A c t o n e 1（商標）（リセドロン酸ナトリウム）、B o n v i v a（商標）（イバンドロン酸）、Z o m e t a（商標）（ゾレドロン酸）、A c l a s t a（商標）/R e c l a s t（商標）（ゾレドロン酸）、オルパドロン酸、ネリドロン酸、スケリッド、ボネフォス）、スタチン、アナボリックステロイド、ランタンおよびストロンチウム塩、ならびにフッ化ナトリウムを含む、他の現在の骨粗鬆症治療手法と組み合わせて用いられ得る。

20

30

40

## 【0157】

一実施形態では、本発明の抗体は、L R P 4調節剤、すなわちL R P 4の発現または活性を調節する薬剤、例えばL R P 4中和抗体と組み合わせ投与され得る。

50

## 【0158】

一実施形態では、本発明の抗体は、LRP5調節剤、すなわちLRP5の発現または活性を調節する薬剤、例えばLRP5中和抗体と組み合わせて投与され得る。

## 【0159】

別の実施形態では、本発明の抗体は、DKK1調節剤、すなわちWntシグナル伝達のDkk-1媒介性アンタゴニズムを干渉または中和する薬剤、例えばDKK1中和抗体と組み合わせて投与され得る。

## 【0160】

一実施形態では、本発明の抗体は、ビスホスホネート、例えばアレンドロン酸、リセドロン酸ナトリウム、イバンドロン酸、ゾレドロン酸、ゾレドロン酸、オルパドロン酸、ネリドロン酸、スケリッド、ボネフォスと組み合わせて投与され得る。

10

## 【0161】

一実施形態では、本発明の抗体は、(i)ゾレドロン酸、(ii)抗DKK1抗体、(iii)アレンドロン酸、(iv)抗LRP4抗体、(v)hPTHおよび/または(vi)副甲状腺ホルモン放出剤(カルシウム受容体拮抗薬)と組み合わせて投与され得る。

## 【0162】

本発明の抗スクレロスチン抗体と組み合わせて投与され得る他の薬剤は、ビタミンDおよび/またはカルシウムを含む。一実施形態では、ビタミンDおよび/またはカルシウムは、患者がビタミンDおよび/またはカルシウム欠乏である場合に投与される。

## 【0163】

一実施形態では、本発明の抗体は、別の薬剤(例えば上記の薬剤)と一緒に、順に(すなわち次々に)または同時に投与される。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は、上記の用量および投与頻度によって投与される。併用療法剤の好適な用量は、患者の臨床的な必要性によって変更し得る。

20

## 【0164】

組成物は、好ましくは生理学的pHで製剤化される。

## 【0165】

治療組成物は、当技術分野で公知の医療デバイスによって投与され得る。例えば、一実施形態では、本発明の治療組成物は、針無皮下注射デバイス、例えば米国特許第5,399,163号;第5,383,851号;第5,312,335号;第5,064,413号;第4,941,880号;第4,790,824号または第4,596,556号に示すデバイスによって投与され得る。本発明に有用な周知のインプラントおよびモジュールの例は、制御された速度で薬物を分配するためのインプラント可能な微小注入ポンプを示す米国特許第4,487,603号;皮膚を介する薬品を投与するための治療デバイスを示す米国特許第4,486,194号;正確な注入速度で薬物を送達するための薬物注入ポンプを示す米国特許第4,447,233号;連続的薬物送達のための流量可変のインプラント可能な注入装置を示す米国特許第4,447,224号;複数チャンバークンパートメントを有する浸透圧薬物送達系を示す米国特許第4,439,196号;および浸透圧薬物送達系を示す米国特許第4,475,196号を含む。これらの特許は、参照により本明細書に組み込まれる。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は当業者に公知である。一実施形態では、本発明の治療組成物は、シリンジによって投与され得る。

30

## 【0166】

特定の実施形態では、本発明の抗体は、in vivoで適切な分布を確実にするために製剤化され得る。

## 【0167】

一態様では、本発明は、骨形成不全症の処置のための薬品の製造のための抗スクレロスチン抗体の使用を提供する。本明細書に記載の他の態様/実施形態の全てを、本発明のこの特定の態様に等しく適用する。

40

## 【0168】

50

別の態様では、本発明は、骨形成不全症の処置での使用のための抗スクレロスチン抗体を提供する。本明細書に記載の他の態様 / 実施形態の全てを、本発明のこの特定の態様に等しく適用する。

【 0 1 6 9 】

一態様では、本発明は、臨床試験期間中の合間の時点での臨床試験集団で生じる骨折の数を、前記臨床試験集団の前記合間の時点で予測される骨折の数と比較することを含む、骨形成不全症の臨床試験での使用のための抗スクレロスチン抗体を提供する。

【 0 1 7 0 】

関連する態様では、本発明は、臨床試験期間中の合間の時点での臨床試験集団で生じる骨折の数を、前記臨床試験集団の前記合間の時点で予測される骨折の数と比較することを含む、抗スクレロスチン抗体による骨形成不全症の臨床試験を実施する方法を提供する。前述の態様の一実施形態では、態様は、合間の時点での臨床試験集団における骨折の数が、前記臨床試験集団の骨折の予測される数より少ない場合、臨床試験集団にさらなる患者を動員することをさらに含み得る。一実施形態では、合間の時点での臨床試験集団における骨折の数が、前記臨床試験集団の骨折の予測される数より少ない場合、臨床試験期間が延長される。別の実施形態では、合間の時点での臨床試験集団における骨折の数が、前記臨床試験集団の骨折の予測される数より多い場合、臨床試験期間が短縮される。臨床試験集団は、抗スクレロスチン抗体を受ける患者およびプラセボを受ける患者の対照群から構成される。これらの態様 / 実施形態の利点は、臨床における発生に応じて臨床試験期間が変更され、最終的に、患者にも有益である、より効果的で費用効果がある臨床試験をもたらすことである。骨折の予測される数は、履歴データおよび / または臨床試験期間の開始前の臨床試験集団からのデータに由来し得るベースラインの骨折率から算出され得る。一実施形態では、抗スクレロスチン抗体は本明細書で定義した抗スクレロスチン抗体である。合間の時点は、統計的に有意な比較がなされる場合にしたがって、変更および選択され得る。臨床試験期間は、抗スクレロスチン抗体またはプラセボの投与によって始まり、抗スクレロスチン抗体 / プラセボの最終用量が投与され、関連データが回収されると終了する。

【 0 1 7 1 】

B P S 8 0 4 H 鎖の配列 ( 配列番号 1 7 2 ) :

【 0 1 7 2 】

【 化 1 】

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSHWLSWVRQAPGKGLEWVSNINYDG  
SSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDTYLHFDYWGQG  
TLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH  
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV D HKPSNTKVDKTVERKCCVECPP  
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVH  
NAKTKPREEQFNSTFRVVS V LTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKG  
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPML  
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【 0 1 7 3 】

B P S 8 0 4 L 鎖の配列 ( 配列番号 1 7 3 ) :

【 0 1 7 4 】



## 【化 2】

DIALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGDINDVSWYQQHPGKAPKLMYDVNNRPS  
GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCQSYAGSYLSEVFGGGTKLTVLGQPK  
AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ  
SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

## 【実施例】

## 【0175】

10

本発明を実施するための様式

## 【0176】

## [実施例 1]

本実施例は、O I を有する成人患者の処置における抗スクレロスチン抗体の使用を評価するための臨床試験を記載する。患者は、各用量から 2 週間離して静脈内注入として行われる、3 回の逐次的な患者内の漸増用量の抗スクレロスチン抗体 B P S 8 0 4 によって処置された。未処置の参照群も、骨のバイオマーカープロファイルにおける変化に関して天然の O I 疾患進行のモニタリングおよび観察のために登録した。この試験は、中程度の O I を有する 14 人の成人患者における未処置の参照群による、無作為化、非盲検の患者内の用量漸増試験であった。患者は、2 : 1 の比で処置群または参照群に無作為化した。

20

## 【0177】

患者に、漸増用量の抗スクレロスチン抗体を 2 週間毎に投与した：第 1 週：5 m g / k g、第 3 週：10 m g / k g および第 5 週：20 m g / k g。処置期間は、約 3 . 6 カ月のフォローアップ期間へと続いた。スクリーニング時に、未処置参照群に無作為化された患者は、第 7 週の試験 43 日目および試験の終了時にのみ研究施設に入れられた。

## 【0178】

試験薬 B P S 8 0 4 の説明は表 1 に提示する。注入のための B P S 8 0 4 溶液は、所望の用量が送達されるまで約 2 m L / 分の流速での注入として投与された。

## 【0179】

I 型プロコラーゲン N 末端プロペプチド ( P I N P )、I 型プロコラーゲン C 末端プロペプチド ( P I C P )、骨特異的アルカリフォスファターゼ ( B S A P )、オステオカルシン ( O C )、および骨塩量 ( B M D ) ( D X A によって測定) を含む骨代謝のバイオマーカーは、ベースライン、43 日目および 141 日目にアッセイした。

30

## 【0180】

## 【表 1】

表 1 試験薬 BPS804

名称	BPS804
製剤	注入用溶液のための粉末(バイアル中の凍結乾燥体)
復元前の外観	白い凍結乾燥体ケーキ
復元後の外観	乳白色から透明無色の溶液
単位用量	バイアル 1 つあたり 150mg *
パッケージング	6mL I 型ガラスバイアル
iv 投与のための希釈剤	250mL 中、水中 5%デキストロース(USP または等価物)

10

\* バイアルは、標示量の BPS804 の完全な回収を可能にするように 20%過剰に含有する

## 【0181】

試験に登録された 14 人の患者のうち、9 人の患者を抗スクレロスチン抗体処置した。患者の全体平均年齢は、参照群 (27.4 歳) と比較した場合、抗スクレロスチン抗体群 (30.7 歳) でほんのわずかに高かった。2 つの群間の全体平均体重および身長は非常に類似していた。患者の人数構成の概要を表 2 に提示する。腰椎 z スコアの全体中央値スコアは、抗スクレロスチン抗体群で比較的 low かった。ビスホスホネートによる全年数は、各群の患者の数の相対サイズを考慮して、群間で比較できない。表 3 参照。

20

## 【0182】

【表 2】

表 2 処置群による人数構成の概要

	BPS804 N=9	参照 N=5	合計 N=14
年齢(歳)			
平均(SD)	30.7 (13.47)	27.4 (15.47)	29.5(13.71)
中央値	25.0	21.0	21.5
範囲	19, 57	19, 55	19, 57
性 - n (%)			
男性	7 (77.8)	3 (60.0)	10 (71.4)
女性	2 (22.2)	2 (40.0)	4 (28.6)
優勢種 - n (%)			
コーカサス人	9 (100)	5 (100)	14 (100)
民族 - n (%)			
混合民族	1 (11.1)	1 (20.0)	2 (14.3)
その他	8 (88.9)	4 (80.0)	12 (85.7)
体重 (kg)*			
平均(SD)	61.84 (14.378)	58.20 (13.034)	60.54 (13.519)
中央値	63.90	54.00	59.45
範囲	43.5, 80.1	44.0, 75.0	43.5, 80.1
身長 (cm)*			
平均(SD)	161.6 (12.19)	162.8 (13.85)	162.0 (12.28)
中央値	162.0	161.0	162.0
範囲	142, 178	142, 176	142, 178

\* 体重および身長はバイタルサイン評価のスクリーニングから得られる。

【 0 1 8 3 】

【表 3】

表 3 試験エントリー時の処置群による疾患特徴

	BPS804 N=9	参照 N=5	合計 N=14
腰椎 z スコア*			
平均(SD)	-2.59 (1.191)	-2.18 (0.514)	-2.44 (0.997)
中央値	-2.30	-2.07	-2.19
範囲	-4.9, -1.1	-2.9, -1.5	-4.9, -1.1
ビスホスホネートによる全年数#			
N	2	1	3
平均(SD)	8.53 (4.882)	15.46 (-)	10.84 (5.283)
中央値	8.53	15.46	11.99
範囲	5.1, 12.0	15.5, 15.5	5.1, 15.5
D43 バイオマーカーデータを有する対象-n(%)	9(100)	5(100)	14(100)
D141 BMD データを有する対象-n(%)	9(100)	4(80.0)	13(92.9)

\* 腰椎 z スコアはスクリーニングで得られる。

# ビスホスホネートによる全年数は、ビスホスホネート投薬の最も早い開始日とスクリーニングの日の間の差を取ることによって病歴ページから算出される。

10

20

30

40

50

## 【0184】

試験のための骨代謝バイオマーカーのアッセイ結果を図1に提示する。43日目のPINP、PICP、BSAP、およびOCの幾何平均の比は、BPS804群において、P値が $<0.001$ 、 $0.003$ 、 $<0.001$ 、および $0.012$ で、 $1.84$ 、 $1.53$ 、 $1.59$ および $1.44$ であった。141日目のBMDの幾何平均の比は、P値が $0.038$ で $1.04$ であった。

## 【0185】

PINP、PICP、およびBSAPのベースラインからの変化のベイズ分析は、少なくとも70% (PINP) または30% (PICP、BSAP) の増加に関しておよそ90%またはそれより高い事後確率を示した。BMDのベイズ分析は、BMDの増加に関して98%、および少なくとも2%の増加に関して87%の事後確率を示した。それぞれPINP、PICP、BSAP、OC、およびBMDの結果の詳細に関して、図3、図4、図5、図6および図7参照。

## 【0186】

8日目から43日目までのCTX-1における幾何平均の結果は、CTX-1濃度レベルの減少を示し、骨形成バイオマーカーの結果と一緒に骨の同化作用を支持する。図8は、ベースラインからの値の詳細を提示する。43日目に、BPS804群におけるベースラインからの比は、ベースラインの56%であり、したがって、44%減少した。50日目から85日目まで濃度レベルは徐々に増加し、113日目および141日目にわずかに減少した。

## 【0187】

参照群におけるマッチング比による比の比較が計画的2サンプルのt検定(片側)によって実施され、この比較において0.1より小さいP値は効率の裏付けとなる証拠と考えられた。2サンプルのt検定分析に基づき、それぞれPINP、PICP、BSAP、およびOCに関して、P値は $<0.001$ 、 $0.014$ 、 $0.006$ 、および $0.015$ であり、効率の証拠を裏付けた。BMDの処置群比較のp値は0.1であり、参照群においてよりも抗スクロスチン抗体下で増加が大きかったという証拠も裏付ける。図2参照。これらの分析は、3つ全てのバイオマーカーデータおよびBMDデータに関して、参照群においてよりも抗スクロスチン抗体群におけるより大きな増加の証拠を確認した。

## 【0188】

抗スクロスチン抗体の投与後、中央値PINP、PICP、BSAP活性、およびOCレベルは、43日目にそれぞれ84%、53%、59%、および44%増加したが、未処置参照群では、相当するバイオマーカーは変化しないまま、または適度に減少した。さらに、抗スクロスチン抗体の投与後、CTX-1レベルは、43日目にベースラインから44%減少した。骨形成バイオマーカー(PINP、PICP、BSAPおよびOC)レベルの増加および骨吸収バイオマーカー(CTX-1)レベルの減少は、抗スクロスチン抗体処置群における141日目の腰椎BMDの約4%の観察された増加に則しており、したがって、骨形成不全症を有する患者における抗スクロスチン抗体の骨同化作用の最初の臨床的な証拠を確認する。

## 【0189】

さらに、試験は、OIを有する成人患者において、抗スクロスチン抗体が安全で十分に許容的であったことを示した。最も一般的に報告されるAEは、頭痛、インフルエンザ、関節痛、および疲労であった。試験薬と関連すると考えられる報告されたAEはなかった。参照群の1人の患者で報告された軽度のSAE1つ(甲状腺腫)があった。このAEは入院のために深刻であると考えられた。SAEは試験終了前に回復した。AEは、標的臓器毒性の兆候を示さなかった。試験中3つの骨折が報告された(対象5103-47日目、対象5109-4日目、対象5113-4日目)。患者の安全性を損なう血液学、臨床化学、尿分析、ECGまたはバイタルサインデータの臨床的に著しい異常もなかった。

## 【0190】

BPS804のような骨同化処置による、臨床試験結果により、骨形成および骨同化活

10

20

30

40

50

性はO Iを有する患者において刺激され得る。B M Dにおける増加は、骨質の改善をもたらし、それにより骨折率およびリスクの減少をもたらす。遺伝型決定は、そのような処置戦略から最も有益を受けるであろうO I患者の同定または予測を保証し得る。

【0191】

[実施例2]

他の抗スクレロスチン抗体についての臨床試験データと一般に入手可能なデータの組合せに基づく、B P S 8 0 4投与後の循環するスクレロスチン効果の薬物動態(P K)および薬力学(P D)(P K - P D)モデルに加えて、B P S 8 0 4の薬物動態(P K)モデルが開発された。P K - P Dモデルは、B P S 8 0 4の提示した投与レジメンを評価する既存のシステム薬理学モデルと関連していた。モデルシミュレーションを使用して、典型的なO I患者の処置の1~2年にわたって、用量選択および投与間隔のガイダンスを提供する。これらは、最初の年(例えば、投薬量およびQ M(すなわち毎月)対Q 3 M(すなわち年4回)投与の比較)の異なる投与条件ならびに次の年(例えばQ MからQ 3 M投与へのスイッチ)の条件のシナリオを含んでいた。

【0192】

結果:

データは、スクレロスチンのほぼ最大(>75%)阻害のB P S 8 0 4投与レジメンは、循環するスクレロスチン、骨代謝回転マーカー(B T M)、および腰椎骨塩量(B M D)のほぼ最大の応答を提供することを実証した。これを実証するため、0.1mg/kgから20mg/kgの用量の範囲は、2年のタイムコースの間Q M(すなわち毎月)およびQ 3 M(すなわち年4回)間隔を使用してシミュレートした。結果は、全B P S 8 0 4暴露がスクレロスチンに作用すると仮定して、および最大阻害に対して評価した。全体的に、20mg/kg Q M用量が最大スクレロスチン応答に近づいた。阻害の最大レベルは、毎月および年4回の投与レジメン両方によって到達され、同様に、およびQ MとQ 3 M 20mg/kg投与レジメンの両方が最大阻害レベルに到達した。

【0193】

モデリングの結果は、B P S 8 0 4によるスクレロスチンのより長く持続する阻害のために、Q 3 M投与と比較してB P S 8 0 4 20mg/kg Q M用量が同様のまたはわずかに高い12カ月B M D増加を提供することをさらに示した。

【0194】

B P S 8 0 4 20mg/kg Q Mによる1年間の処置後、ほぼ同じピークの最大スクレロスチン応答も年4回投与される20mg/kg用量によって達成され得る。1年間の投与後の投与レジメンにおけるこの潜在的変化は、1年間のスクレロスチン阻害療法後の骨リモデリングシステムにおいて明らかな新しい定常状態の到達を反映し得る。したがって、投与の最初の年の後の低頻度の投与は、投与の最初の年からのB M D増加の維持を可能にし得る。

【0195】

要約すると、モデリングデータは、B P S 8 0 4 20mg/kg Q M投与が、最大B M D応答に変えられるスクレロスチンのほぼ最大阻害を提供すると予測されることを示す。さらに、長期投与の延長した投与間隔(例えば、1年間のQ M投与後、2カ月毎の投与(Q 2 M)またはQ 3 Mにスイッチする)は、処置の最初の年の後に骨代謝回転マーカーにおいて観察された変化を与えられ有利であり得る。

【0196】

本明細書に列挙した特許および出版物は、当技術分野の通常の技術を記載する。引用した参照およびこの明細書の間の任意の対立の場合、本明細書が制御すべきである。本出願の実施形態の記載では、明確にするため特定の用語法が用いられる。しかしながら、本発明は、そのように選択された特定の用語法に限定されることを意図しない。本明細書において、本発明の範囲を制限すると考えられるべきではない。提示した全ての実施例は例示的であり非限定的である。上記の実施形態は、上記の教示に照らして当業者に認識されるように、本発明を逸脱することなく、修飾または変更され得る。したがって、請求項およ

10

20

30

40

50

びそれらの等価物の範囲内で、本発明は特別に記載された以外の方法で実施され得ることが理解される。

【図 1】

図 1

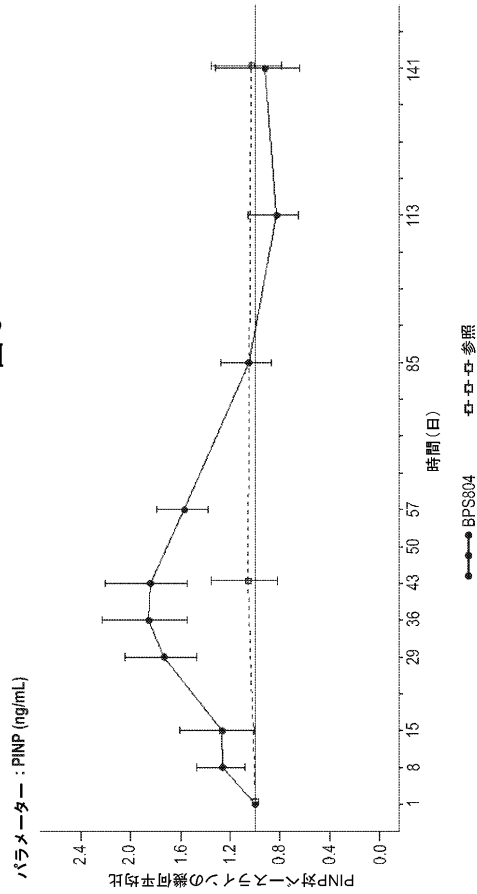
パラメーター		PINP		PICP		BSAP		OC		BMD	
	MOR05813	参照	MOR05813	参照	MOR05813	参照	MOR05813	参照	MOR05813	参照	MOR05813
ペーサイト	N	9	5	9	5	9	5	9	5	9	4
幾何平均		44.89	26.99	50.02	28.41	56.48	42.80	31.31	29.24	0.77	0.82
43 日目	N	9	5	9	5	9	5	9	5		
幾何平均		82.81	28.50	76.39	29.83	58.00	37.28	45.14	23.66		
141 日目	N									9	4
幾何平均										0.80	0.82
幾何平均		1.84 [1.65, 2.06]	1.06 [0.83, 1.34]	1.53 [1.27, 1.84]	1.05 [0.87, 1.26]	1.59 [1.36, 1.86]	0.87 [0.53, 1.42]	1.44 [1.17, 1.78]	0.81 [0.48, 1.36]	1.04 [1.01, 1.07]	1.01 [1.00, 1.01]
P 値(両側)		<.001	0.651	0.003	0.600	<.001	0.582	0.012	0.456	0.038	0.138

【図 2】

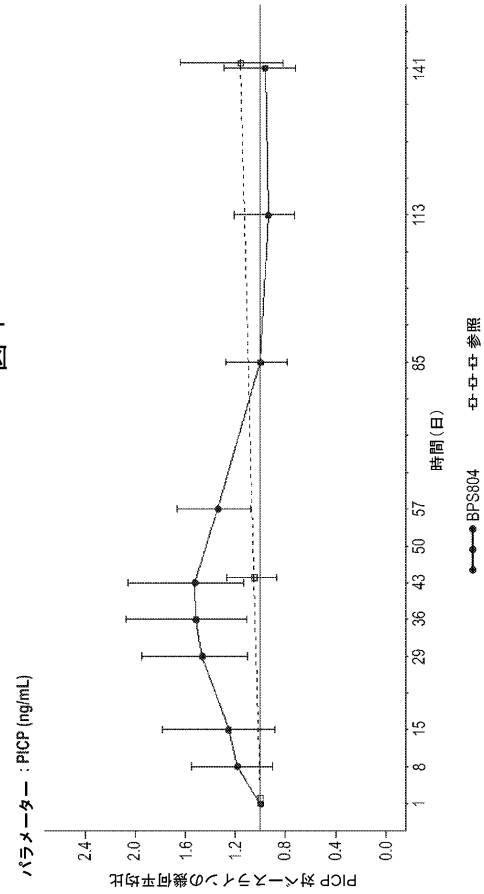
図 2

パラメーター		MOR05813		参照		幾何平均		幾何平均の比[90%CI]		P 値(両側)	
	N	幾何平均	N	幾何平均	N	幾何平均	幾何平均の比[90%CI]				
PINP	9	1.84	5	1.06	5	1.75 [1.43, 2.14]		<.001			
PICP	9	1.53	5	1.05	5	1.45 [1.11, 1.90]		0.014			
BSAP	9	1.59	5	0.87	5	1.83 [1.27, 2.62]		0.006			
OC	9	1.44	5	0.81	5	1.78 [1.17, 2.71]		0.015			

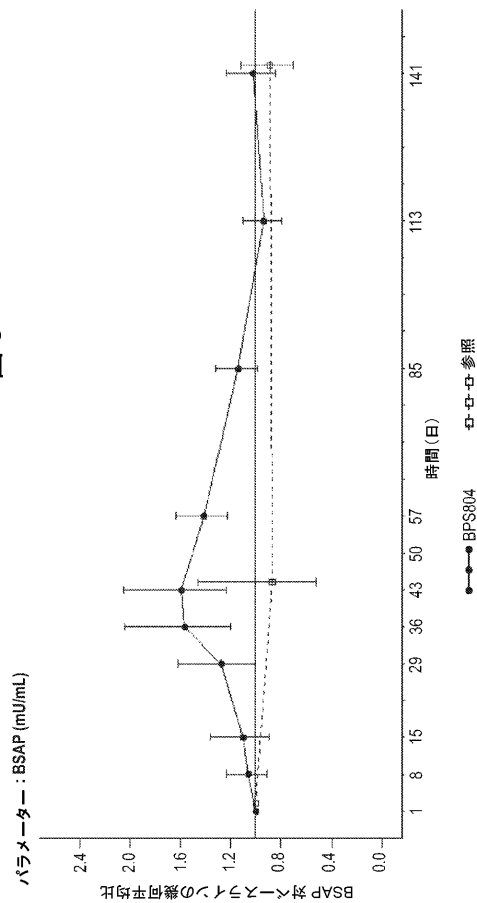
【 図 3 】



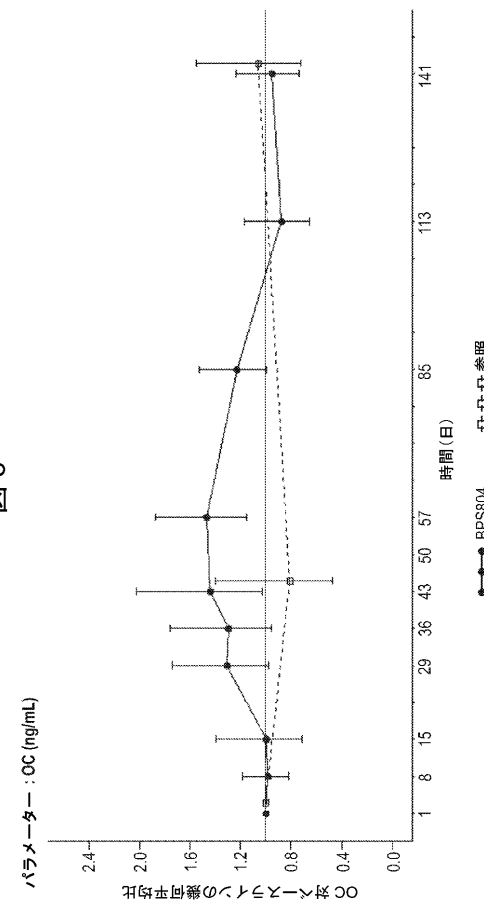
【 図 4 】



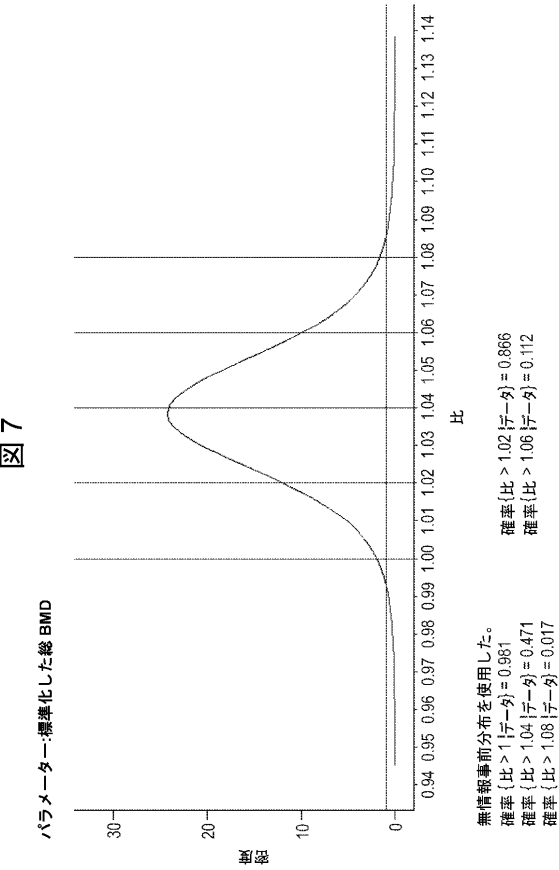
【 図 5 】



【 図 6 】

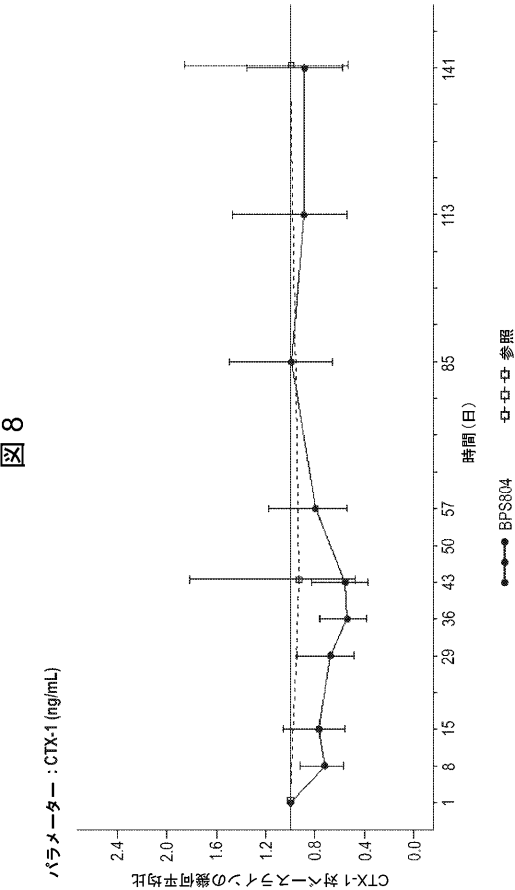


【 図 7 】



【 配 列 表 】  
2020502218000001.app

【 図 8 】





## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/GB2017/053849

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/22  
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)

EP0-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, CHEM ABS Data, Sequence Search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/047356 A1 (NOVARTIS AG [CH]; KNEISSEL MICHAELA [CH]; HALLEUX CHRISTINE [CH]; HU S) 16 April 2009 (2009-04-16) cited in the application claims; sequence 125 -----	1-25
X	WO 2010/115932 A1 (NOVARTIS AG [CH]; JUNKER UWE [CH]; KNEISSEL MICHAELA [CH]) 14 October 2010 (2010-10-14) sequences 1,10 -----	1-25



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

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 February 2018

Date of mailing of the international search report

12/02/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Meyer, Wolfram

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2017/053849

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009047356	A1	16-04-2009	AR 068767 A1 02-12-2009
		AU 2008309514 A1 16-04-2009	
		BR PI0817879 A2 17-06-2014	
		CA 2702005 A1 16-04-2009	
		CN 101821291 A 01-09-2010	
		CO 6270368 A2 20-04-2011	
		CR 11313 A 06-05-2010	
		CU 20100059 A7 29-06-2012	
		CY 1114872 T1 14-12-2016	
		CY 1118691 T1 12-07-2017	
		DK 2203478 T3 10-02-2014	
		DK 2586796 T3 13-02-2017	
		EA 201000559 A1 29-10-2010	
		EP 2203478 A1 07-07-2010	
		EP 2586796 A1 01-05-2013	
		ES 2448542 T3 14-03-2014	
		ES 2614328 T3 30-05-2017	
		GT 201000085 A 14-03-2014	
		HK 1143173 A1 02-05-2014	
		HN 2010000674 A 04-02-2013	
		HR P20140161 T1 28-03-2014	
		HR P20170347 T1 11-08-2017	
		HU E031995 T2 28-08-2017	
		IL 204510 A 31-01-2013	
		JP 5913181 B2 27-04-2016	
		JP 2011502470 A 27-01-2011	
		JP 2013153757 A 15-08-2013	
		JP 2016121170 A 07-07-2016	
		KR 20100074271 A 01-07-2010	
		KR 20130029452 A 22-03-2013	
		LT 2586796 T 27-02-2017	
		MA 31760 B1 01-10-2010	
		MY 152282 A 15-09-2014	
		NZ 584158 A 28-10-2011	
		PE 12212009 A1 11-09-2009	
		PL 2586796 T3 31-05-2017	
		PT 2203478 E 25-02-2014	
		PT 2586796 T 15-03-2017	
		SI 2203478 T1 31-03-2014	
		TN 2010000140 A1 26-09-2011	
		TW 200922621 A 01-06-2009	
		US 2009130113 A1 21-05-2009	
		US 2011052592 A1 03-03-2011	
		US 2012276591 A1 01-11-2012	
		WO 2009047356 A1 16-04-2009	
		ZA 201001789 B 28-12-2011	
WO 2010115932	A1	14-10-2010	NONE

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
C 1 2 N 15/63 (2006.01) C 1 2 N 15/63

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, 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, KM, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 ユンカー, ウヴェ  
スイス国 4 0 7 0 パーゼル, ビルディング 6 8 / ルーム 2 1 7, グレンツァッハーシュ  
トラーセ 1 2 4, エフ. ホフマン-ラ ロシュ リミテッド, ロシュ イノベーション センタ  
ー

(72)発明者 クナイセル, ミカエラ  
スイス国 パーゼル 4 0 0 2, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ハル, アントニー ケント  
オランダ国 2 3 4 1 イェーバー ウフストゲースト, プリンス ヘンドリクラーン 1 6

(72)発明者 ユディ, レナ ジョイ  
アメリカ合衆国 0 6 1 1 7 コネチカット州, ウェスト ハートフォード, ローラー ロード  
2 5

(72)発明者 リグス, マシュー マニング  
アメリカ合衆国 0 6 4 3 8 コネチカット州, ハダム, セイブルーク ロード 1 1 8 9

Fターム(参考) 4C085 AA13 AA14 BB11 BB12 CC02 DD62 EE01 GG02  
4H045 AA11 AA20 AA30 DA76 EA20 FA74