

【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】平成26年2月6日(2014.2.6)

【公表番号】特表2013-515486(P2013-515486A)

【公表日】平成25年5月9日(2013.5.9)

【年通号数】公開・登録公報2013-022

【出願番号】特願2012-546229(P2012-546229)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (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 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/06 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/455 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/00 A

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/00 1 0 1

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 43/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 9/00

A 6 1 K 31/455

A 6 1 K 39/395 D

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月10日(2013.12.10)

【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】

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4 (h A N G P T L 4) に特異的に結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

【化 4】

配列番号

28/30/32, 76/78/80, 4/6/8, 52/54/56, 100/102/104, 124/126/128, 148/150/152, 172/174/176,
196/198/200, 220/222/224, 244/246/248, 268/270/272, 292/294/296, 316/318/320, 340/342/344,
364/366/368, 388/390/392, 412/414/416, 436/438/440 および 460/462/464

から選択される重鎖相補性決定領域 1 (H C D R 1) / H C D R 2 / H C D R 3 組み合わせを含む、単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 2】

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4 (h A N G P T L 4) に特異的に結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

【化 5】

配列番号 36/38/40,

84/86/88, 12/14/16, 60/62/64, 108/110/112, 132/134/136, 156/158/160, 180/182/184,
204/206/208, 228/230/232, 252/254/256, 276/278/280, 300/302/304, 324/326/328, 348/350/352,
372/374/376, 396/398/400, 420/422/424 および 444/446/448

から選択される軽鎖相補性決定領域 1 (L C D R 1) / L C D R 2 / L C D R 3 組み合わせを含む、単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、重鎖および軽鎖 C D R 配列 H C D R 1 / H C D R 2 / H C D R 3 / L C D R 1 / L C D R 2 / L C D R 3 を含み、該重鎖および軽鎖 C D R 配列 H C D R 1 / H C D R 2 / H C D R 3 / L C D R 1 / L C D R 2 / L C D R 3 は、

【化 6】

配列番号 28/30/32/36/38/40, 76/78/80/84/86/88,

4/6/8/12/14/16, 52/54/56/60/62/64, 100/102/104/108/110/112, 124/126/128/132/134/136,
148/150/152/156/158/160, 172/174/176/180/182/184, 196/198/200/204/206/208,
220/222/224/228/230/232, 244/246/248/252/254/256, 268/270/272/276/278/280,
292/294/296/300/302/304, 316/318/320/324/326/328, 340/342/344/348/350/352,
364/366/368/372/374/376, 388/390/392/396/398/400, 412/414/416/420/422/424,
436/438/440/444/446/448 および 460/462/464/396/398/400

から選択される C D R 配列組み合わせを含む、抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 4】

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4 (h A N G P T L 4) に特異的に結合する単離ヒト抗体または抗体の抗原結合フラグメントであって、

【化 7】

配列番号 487, 90, 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 466 および 468 から選択される重鎖可変領域 (H C V R) を含む、単離ヒト抗体または抗体の抗原結合フラグメント。

【請求項 5】

【化 8】

配列番号 44, 92, 10, 20, 24, 34, 48, 58, 68, 72, 82, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452 および 456 から選択される軽鎖可変領域 (L C V R) をさらに含む、請求項 4 に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 6】

【化 9】

配列番号 487/44, 90/92, 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/394, 466/404 および 468/408 から選択される H C V R / L C V R 配列対を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 7】
配列番号 487 / 44 または 90 / 92 の H C V R / L C V R 配列対を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 8】

請求項 6 または 7 に記載の抗体または抗原結合フラグメントの H C V R / L C V R 配列対内に含まれる重鎖および軽鎖 C D R 配列を含む、h A N G P T L 4 に特異的に結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 9】

請求項 3、6、および 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントと h A N G P T L 4 への結合について競合する抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 10】

請求項 3、6、7、および 9 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントと同一のエピトープに結合する抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 11】

請求項 3、6、および 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントがカニクイザル A N G P T L 4 およびアカゲザル A N G P T L 4 と交差反応する、抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 12】

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4 (h A N G P T L 4) に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

(a) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20}$ (配列番号 471) (式中、 X^1 は Ala であり、 X^2 は Arg または Lys であり、 X^3 は Gly または Glu であり、 X^4 は Gly、Asp、または不在であり、 X^5 は Asp または不在であり、 X^6 は Leu、Arg、または不在であり、 X^7 は Arg または Ser であり、 X^8 は Phe、Gly、または Arg であり、 X^9 は Leu、His、または Asn であり、 X^{10} は Asp、Pro、または Tyr であり、 X^{11} は Trp、Tyr、または Phe であり、 X^{12} は Leu、Phe、Val、または Asp であり、 X^{13} は Ser、Tyr、または Gly であり、 X^{14} は Ser、Tyr、または Asp であり、 X^{15} は Tyr であり、 X^{16} は Phe または Gly であり、 X^{17} は Leu または不在であり、 X^{18} は Asp であり、 X^{19} は Tyr、Val、または Phe であり、 X^{20} は Trp である) のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (HCDR3)、および

(b) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10}$ (配列番号 474) (式中、 X^1 は Gln であり、 X^2 は Asn または Gln であり、 X^3 は Tyr または Leu であり、 X^4 は Asn、His、Ser、または Asp であり、 X^5 は Thr または Ser であり、 X^6 は Ala または Tyr であり、 X^7 は Pro、Ser、または Phe であり、 X^8 は Leu または Arg であり、 X^9 は Thr であり、 X^{10} は Phe である) のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (LCDR3) を含む、単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 13】

(c) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (配列番号 469) (式中、 X^1 は Gly であり、 X^2 は Gly または Phe であり、 X^3 は Ser または Thr であり、 X^4 は Phe であり、 X^5 は Ser であり、 X^6 は Ile、Ser、または Thr であり、 X^7 は His または Tyr であり、 X^8 は His、Gly、または Asp である) のアミノ酸配列を含む HCDR1、

(d) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (配列番号 470) (式中、 X^1 は Ile であり、 X^2 は Asn、Ser、または Gly であり、 X^3 は His、Phe、Ser、または Val であり、 X^4 は Arg、Asp、または Ala であり、 X^5 は Gly であり、 X^6 は Gly または不在であり、 X^7 は Ser、Asn、または Asp であり、 X^8 は Thr または Lys である) のアミノ酸配列を含む HCDR2、

(e) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6$ (配列番号 472) (式中、 X^1 は Gln であり、 X^2 は Gly または Ser であり、 X^3 は Ile であり、 X^4 は Ser または Asn であり、 X^5 は Asp、Ser、または Arg であり、 X^6 は Tyr または Trp である) のアミノ酸配列を含む LCDR1、および

(f) 式 $X^1 - X^2 - X^3$ (配列番号 473) (式中、 X^1 は Ala または Lys であり、 X^2 は Ala であり、 X^3 は Ser である) のアミノ酸配列を含む LCDR2 をさらに含む、請求項 12 に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

【請求項 14】

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4 (hANGPTL4) に特異的に結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメントであって、 V_H 、 D_H 、および J_H 生殖系列遺伝子セグメント由来のヌクレオチド配列セグメントによってコードされる重鎖可変領域 (HCVR) ならびに V_K および J_K 生殖系列遺伝子セグメント由来のヌクレオチド配列セグメントによってコードされる軽鎖可変領域 (LCVR) を含み、ここで、該 HCVR および該 LCVR は、(i) $V_H 4 - 34$ 、 $D_H 3 - 3$ 、 $J_H 4$ 、 $V_K 1 - 27$ 、および $J_K 4$ 、または (ii) $V_H 3 - 30$ 、 $D_H 5 - 12$ 、 $J_H 6$ 、 $V_K 1 - 9$ 、および $J_K 4$ の組み合わせ由来のヌクレオチド配列セグメントによってコードされている、単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメント。

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントをコードする単離核酸分子。

【請求項 16】

請求項 15 に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

【請求項 17】

請求項 16 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項 18】

抗 h A N G P T L 4 抗体またはその抗原結合フラグメントの産生方法であって、該抗体またはそのフラグメントを産生させる条件下で請求項 17 に記載の宿主細胞を増殖させる工程、および産生された抗体またはそのフラグメントを取り出す工程を含む、方法。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントおよび薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 20】

H M G - C o A レダクターゼのインヒビター；コレステロール取り込みまたは胆汁酸再吸収またはその両方のインヒビター；リポタンパク質異化を増加させる薬剤、非致死性心臓発作数を減少させる薬剤；および L X R 転写因子のアクチベーターから選択される 1 つ以上のさらなる治療薬をさらに含む、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 21】

スタチン、ナイアシン、フィブラート、および抗 P C S K 9 抗体から選択される 1 つ以上のさらなる治療薬をさらに含む、請求項 19 に記載の薬学的組成物。

【請求項 22】

A N G P T L 4 活性の減少または阻害によって防止、回復、改善、または阻害される疾患または障害を防止または処置するための請求項 19 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 23】

前記疾患または障害が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、カイロミクロン血症、アテローム性脂質異常症、心血管疾患または障害、急性膵炎、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、糖尿病、および肥満から選択される、請求項 22 に記載の薬学的組成物。

【請求項 24】

A N G P T L 4 媒介疾患または障害の改善、回復、阻害、または防止に用いるための組成物であって、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントを含む、組成物。

【請求項 25】

前記 A N G P T L 4 媒介疾患または障害が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、カイロミクロン血症、アテローム性脂質異常症、心血管疾患または障害、急性膵炎、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、糖尿病、および肥満から選択される、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

A N G P T L 4 媒介疾患または障害の改善、回復、阻害、または防止に用いるための医薬の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントの使用。

【請求項 27】

前記 A N G P T L 4 媒介疾患または障害が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、カイロミクロン血症、アテローム性脂質異常症、心血管疾患または障害、急性膵炎、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、糖尿病、および肥満から選択される、請求項 26 に記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 3 8 】

本発明の方法によって処置可能な疾患または障害の他の例には、がん／腫瘍ならびに非新生物性血管形成関連疾患または障害（血管新生眼疾患または障害（加齢性黄斑変性、網膜中心静脈閉塞または網膜静脈分枝閉塞、糖尿病性網膜症、および未熟児網膜症など）が含まれる）、炎症性疾患または障害（関節炎、関節リウマチ（R A）、および乾癬など）が含まれる。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目 1）

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4（h A N G P T L 4）に特異的に結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

【化 4】

配列番号

28/30/32, 76/78/80, 4/6/8, 52/54/56, 100/102/104, 124/126/128, 148/150/152, 172/174/176,
196/198/200, 220/222/224, 244/246/248, 268/270/272, 292/294/296, 316/318/320, 340/342/344,
364/366/368, 388/390/392, 412/414/416, 436/438/440 および 460/462/464

から選択される重鎖相補性決定領域 1（H C D R 1）／H C D R 2／H C D R 3 組み合わせを含む、単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメント。

（項目 2）

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4（h A N G P T L 4）に特異的に結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

【化 5】

配列番号 36/38/40,

84/86/88, 12/14/16, 60/62/64, 108/110/112, 132/134/136, 156/158/160, 180/182/184,
204/206/208, 228/230/232, 252/254/256, 276/278/280, 300/302/304, 324/326/328, 348/350/352,
372/374/376, 396/398/400, 420/422/424 および 444/446/448

から選択される軽鎖相補性決定領域 1（L C D R 1）／L C D R 2／L C D R 3 組み合わせを含む、単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメント。

（項目 3）

項目 1 または 2 に記載の抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントは、重鎖および軽鎖 C D R 配列 H C D R 1／H C D R 2／H C D R 3／L C D R 1／L C D R 2／L C D R 3 を含み、該重鎖および軽鎖 C D R 配列 H C D R 1／H C D R 2／H C D R 3／L C D R 1／L C D R 2／L C D R 3 は、

【化 6】

配列番号 28/30/32/36/38/40, 76/78/80/84/86/88,

4/6/8/12/14/16, 52/54/56/60/62/64, 100/102/104/108/110/112, 124/126/128/132/134/136,
148/150/152/156/158/160, 172/174/176/180/182/184, 196/198/200/204/206/208,
220/222/224/228/230/232, 244/246/248/252/254/256, 268/270/272/276/278/280,
292/294/296/300/302/304, 316/318/320/324/326/328, 340/342/344/348/350/352,
364/366/368/372/374/376, 388/390/392/396/398/400, 412/414/416/420/422/424,
436/438/440/444/446/448 および 460/462/464/396/398/400

から選択される C D R 配列組み合わせを含む、抗体または抗原結合フラグメント。

(項目 4)

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4 (h A N G P T L 4) に特異的に結合する単離ヒト抗体または抗体の抗原結合フラグメントであって、

【化 7】

配列番号 487, 90, 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 94, 98, 114,
118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262,
266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410,
426, 430, 434, 450, 454, 458, 466 および 468

から選択される重鎖可変領域 (H C V R) を含む、単離ヒト抗体または抗体の抗原結合フラグメント。

(項目 5)

【化 8】

配列番号 44, 92, 10, 20, 24, 34, 48, 58, 68, 72,
82, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236,
240, 250, 260, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384,
394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452 および 456

から選択される軽鎖可変領域 (L C V R) をさらに含む、項目 4 に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

(項目 6)

【化 9】

配列番号 487/44, 90/92, 2/10, 18/20, 22/24, 26/34,
42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140,
142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216,
218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298,
306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380,
382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456,
458/394, 466/404 および 468/408

から選択される H C V R / L C V R 配列対を含む、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

(項目 7)

配列番号 4 8 7 / 4 4 または 9 0 / 9 2 の H C V R / L C V R 配列対を含む、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

(項目 8)

項目 6 または 7 に記載の抗体または抗原結合フラグメントの H C V R / L C V R 配列対内に含まれる重鎖および軽鎖 C D R 配列を含む、h A N G P T L 4 に特異的に結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 9)

項目 3、6、および 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントと h A N G P T L 4 への結合を競合する抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 1 0)

項目 3、6、7、および 9 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントと同一のエピトープに結合する抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 1 1)

項目 3、6、および 7 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントであって、該抗体または抗原結合フラグメントがカニクイザル A N G P T L 4 およびアカゲザル A N G P T L 4 と交差反応する、抗体または抗原結合フラグメント。

(項目 1 2)

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4 (h A N G P T L 4) に特異的に結合する単離抗体またはその抗原結合フラグメントであって、

(a) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20}$ (配列番号 471) (式中、 X^1 は A l a であり、 X^2 は A r g または L y s であり、 X^3 は G l y または G l u であり、 X^4 は G l y、A s p、または不在であり、 X^5 は A s p または不在であり、 X^6 は L e u、A r g、または不在であり、 X^7 は A r g または S e r であり、 X^8 は P h e、G l y、または A r g であり、 X^9 は L e u、H i s、または A s n であり、 X^{10} は A s p、P r o、または T y r であり、 X^{11} は T r p、T y r、または P h e であり、 X^{12} は L e u、P h e、V a l、または A s p であり、 X^{13} は S e r、T y r、または G l y であり、 X^{14} は S e r、T y r、または A s p であり、 X^{15} は T y r であり、 X^{16} は P h e または G l y であり、 X^{17} は L e u または不在であり、 X^{18} は A s p であり、 X^{19} は T y r、V a l、または P h e であり、 X^{20} は T r p である) のアミノ酸配列を含む重鎖相補性決定領域 3 (H C D R 3)、および

(b) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10}$ (配列番号 474) (式中、 X^1 は G l n であり、 X^2 は A s n または G l n であり、 X^3 は T y r または L e u であり、 X^4 は A s n、H i s、S e r、または A s p であり、 X^5 は T h r または S e r であり、 X^6 は A l a または T y r であり、 X^7 は P r o、S e r、または P h e であり、 X^8 は L e u または A r g であり、 X^9 は T h r であり、 X^{10} は P h e である) のアミノ酸配列を含む軽鎖相補性決定領域 3 (L C D R 3)

を含む、単離抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 1 3)

(c) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (配列番号 469) (式中、 X^1 は G l y であり、 X^2 は G l y または P h e であり、 X^3 は S e r または T h r であり、 X^4 は P h e であり、 X^5 は S e r であり、 X^6 は I l e、S e r、または T h r であり、 X^7 は H i s または T y r であり、 X^8 は H i s、G l y、または A s p である) のアミノ酸配列を含む H C D R 1、

(d) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ (配列番号 470) (式中、 X^1 は I l e であり、 X^2 は A s n、S e r、または G l y であり、 X^3 は H i s、P h e、S e r、または V a l であり、 X^4 は A r g、A s p、または A l a であり、 X^5 は G l y であり、 X^6 は G l y または不在であり、 X^7 は S e r、A s n、または A s p であり、 X^8 は T h r または L y s である) のアミノ酸配列を含む H C D R 2、

(e) 式 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6$ (配列番号 472) (式中、 X^1 は G l n であり、 X^2 は G l y または S e r であり、 X^3 は I l e であり、 X^4 は S e r または A s n であり、 X^5 は A s p、S e r、または A r g であり、 X^6 は T y r または T r p である) のアミノ酸配列を含む L C D R 1、および

(f) 式 $X^1 - X^2 - X^3$ (配列番号 473) (式中、 X^1 は A l a または L y s であり、 X^2 は A l a であり、 X^3 は S e r である) のアミノ酸配列を含む L C D R 2

をさらに含む、項目 1 2 に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

(項目 1 4)

ヒトアンギオポエチン様タンパク質 4 (h A N G P T L 4) に特異的に結合する単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメントであって、 V_H 、 D_H 、および J_H 生殖系列遺伝子セグメント由来のヌクレオチド配列セグメントによってコードされる重鎖可変領域 (H C V R) ならびに V_K および J_K 生殖系列遺伝子セグメント由来のヌクレオチド配列セグメントによってコードされる軽鎖可変領域 (L C V R) を含み、ここで、該 H C V R および

該 L C V R は、(i) V_H 4 - 3 4、D_H 3 - 3、J_H 4、V_K 1 - 2 7、および J_K 4、または (i i) V_H 3 - 3 0、D_H 5 - 1 2、J_H 6、V_K 1 - 9、および J_K 4 の組み合わせ由来のヌクレオチド配列セグメントによってコードされている、単離ヒト抗体またはその抗原結合フラグメント。

(項目 1 5)

前述の項目のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントをコードする単離核酸分子。

(項目 1 6)

項目 1 5 に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

(項目 1 7)

項目 1 6 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

(項目 1 8)

抗 h A N G P T L 4 抗体またはその抗原結合フラグメントの産生方法であって、該抗体またはそのフラグメントを産生させる条件下で項目 1 7 に記載の宿主細胞を増殖させる工程、および産生された抗体またはそのフラグメントを取り出す工程を含む、方法。

(項目 1 9)

項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメントおよび薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物。

(項目 2 0)

H M G - C o A レダクターゼのインヒビター；コレステロール取り込みまたは胆汁酸再吸収またはその両方のインヒビター；リポタンパク質異化を増加させる薬剤、非致死性心臓発作数を減少させる薬剤；および L X R 転写因子のアクチベーターから選択される 1 つ以上のさらなる治療薬をさらに含む、項目 1 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 1)

スタチン、ナイアシン、フィブラート、および抗 P C S K 9 抗体から選択される 1 つ以上のさらなる治療薬をさらに含む、項目 1 9 に記載の薬学的組成物。

(項目 2 2)

A N G P T L 4 活性の減少または阻害によって防止、回復、改善、または阻害される疾患または障害を防止または処置するための方法であって、治療有効量の項目 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物を、該疾患または障害の防止または処置を必要とする被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目 2 3)

前記疾患または障害が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、カイロミクロン血症、アテローム性脂質異常症、心血管疾患または障害、急性膵炎、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、糖尿病、および肥満から選択される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 4)

A N G P T L 4 媒介疾患または障害の改善、回復、阻害、または防止に用いるための、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

(項目 2 5)

前記 A N G P T L 4 媒介疾患または障害が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、カイロミクロン血症、アテローム性脂質異常症、心血管疾患または障害、急性膵炎、非アルコール性脂肪性肝炎 (N A S H)、糖尿病、および肥満から選択される、項目 2 4 に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

(項目 2 6)

A N G P T L 4 媒介疾患または障害の改善、回復、阻害、または防止に用いるための医薬の製造における、項目 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の抗体またはその抗原結合フラグメントの使用。

(項目 2 7)

前記 A N G P T L 4 媒介疾患または障害が、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、カイロミクロン血症、アテローム性脂質異常症、心血管疾患または障害、急性膵炎、

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、糖尿病、および肥満から選択される、項目26に記載の使用。