

【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(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、

**【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(HCDR1)/HCDR2/HCDR3組み合せを含む、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(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、

**【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(LCDR1)/LCDR2/LCDR3組み合せを含む、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CDR配列HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3を含み、該重鎖および軽鎖CDR配列HCDR1/HCDR2/HCDR3/LCDR1/LCDR2/LCDR3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CDR配列組み合せを含む、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(hANGPTL4)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 A1a 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 Glu 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 Glu 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 Glu であり、 $X^2$  は Asn または Glu 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 A1a 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 Glu であり、 $X^3$  は His、Phe、Ser、または Val であり、 $X^4$  は Arg、Asp、または A1a であり、 $X^5$  は Glu であり、 $X^6$  は Glu 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 Glu であり、 $X^2$  は Glu 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 A1a または Lys であり、 $X^2$  は A1a 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 1 6】**

請求項 1 5 に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

**【請求項 1 7】**

請求項 1 6 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

**【請求項 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產生方法であって、該抗体またはそのフラグメントを產生させる条件下で請求項 1 7 に記載の宿主細胞を増殖させる工程、および產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 1 9】**

請求項 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。

**【請求項 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、請求項 1 9 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 2 1】**

スタチン、ナイアシン、フィブロート、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 1 9 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 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請求項 1 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

**【請求項 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、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

**【請求項 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組成物であって、請求項 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を含む、組成物。

**【請求項 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、請求項 2 4 に記載の組成物。

**【請求項 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、請求項 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。

**【請求項 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（N A S H）、糖尿病、および肥満から選択される、請求項 2 6 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（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、

【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（HCDR1）／HCDR2／HCDR3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（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、

【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（LCDR1）／LCDR2／LCDR3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CDR配列HCDR1／HCDR2／HCDR3／LCDR1／LCDR2／LCDR3を含み、該重鎖および軽鎖CDR配列HCDR1／HCDR2／HCDR3／LCDR1／LCDR2／LCDR3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(hANGPTL4)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(HCVR)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(LCVR)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HCVR/LCVR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487/44または90/92のHCVR/LCVR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HCVR/LCVR配列対内に含まれる重鎖および軽鎖CDR配列を含む、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。

(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hANGPTL4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10)

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11)

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ANGPTL4およびアカゲザルANGPTL4と交差反応する、抗体または抗原結合フラグメント。

(項目12)

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Glut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Aspであり、 $X^{14}$ はGlyであり、 $X^{15}$ はSer、Tyr、またはAspであり、 $X^{16}$ はTyrであり、 $X^{17}$ はPheまたはGlyであり、 $X^{18}$ はLeuまたは不在であり、 $X^{19}$ はAspであり、 $X^{20}$ はTyr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。

(項目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、項目12に記載の抗体または抗原結合フラグメント。

(項目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 L C V R は、( i ) V<sub>H</sub> 4 - 3 4 、 D<sub>H</sub> 3 - 3 、 J<sub>H</sub> 4 、 V<sub>K</sub> 1 - 2 7 、 および J<sub>K</sub> 4 、 または ( i i ) V<sub>H</sub> 3 - 3 0 、 D<sub>H</sub> 5 - 1 2 、 J<sub>H</sub> 6 、 V<sub>K</sub> 1 - 9 、 および J<sub>K</sub> 4 の組み合わせ由来のス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 15 )

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单離核酸分子。

( 項目 16 )

項目 15 に記載の核酸分子を含む発現ベクター。

( 項目 17 )

項目 16 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

( 項目 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產生方法であって、該抗体またはそのフラグメントを產生させる条件下で項目 17 に記載の宿主細胞を増殖させる工程、および產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 19 )

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 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、項目 19 に記載の薬学的組成物。

( 項目 21 )

スタチン、ナイアシン、フィブラーート、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 19 に記載の薬学的組成物。

( 項目 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 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、項目 2 2 に記載の方法。

( 項目 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、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 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、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 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、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 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、項目 2 6  
に記載の使用。