

【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 2 年 5 月 28 日 (2020.5.28)

【公表番号】特表 2019-521647 (P2019-521647A)

【公表日】令和 1 年 8 月 8 日 (2019.8.8)

【年通号数】公開・登録公報 2019-032

【出願番号】特願 2018-556354 (P2018-556354)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 1 2 N 15/63 (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)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

C 0 7 K 16/22 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/14 (2006.01)

A 6 1 P 3/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/06 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13 Z N A

C 1 2 N 15/63 Z

C 1 2 N 1/15

C 1 2 N 1/19

C 1 2 N 1/21

C 1 2 N 5/10

C 1 2 P 21/08

C 0 7 K 16/22

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 1/14

A 6 1 P 3/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 31/06

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年4月17日(2020.4.17)

## 【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】

ヒト成長分化因子15(GDF15)に結合し、

(i) 配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)CDR1(HCDR1)

、

配列番号7のアミノ酸配列を含むVHCDR2(HCDR2)、

配列番号8のアミノ酸配列を含むVHCDR3(HCDR3)、

配列番号19のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)CDR1(LCDR1)、

配列番号20のアミノ酸配列を含むVLCDR2(LCDR2)、および

配列番号21のアミノ酸配列を含むVLCDR3(LCDR3)；または

(ii) 配列番号9のアミノ酸配列を含むVHCDR1(HCDR1)、

配列番号10のアミノ酸配列を含むVHCDR2(HCDR2)、

配列番号11のアミノ酸配列を含むVHCDR3(HCDR3)、

配列番号22のアミノ酸配列を含むVLCDR1(LCDR1)、

配列番号23のアミノ酸配列を含むVLCDR2(LCDR2)、および

配列番号24のアミノ酸配列を含むVLCDR3(LCDR3)；または

(iii) 配列番号3のアミノ酸配列を含むVHCDR1(HCDR1)、

配列番号4のアミノ酸配列を含むVHCDR2(HCDR2)、

配列番号5のアミノ酸配列を含むVHCDR3(HCDR3)、

配列番号16のアミノ酸配列を含むVLCDR1(LCDR1)、

配列番号17のアミノ酸配列を含むVLCDR2(LCDR2)、および

配列番号18のアミノ酸配列を含むVLCDR3(LCDR3)

を含む、抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項2】

(i) 配列番号6のアミノ酸配列を有する重鎖可変領域(VH)CDR1(HCDR1)

)、

配列番号7のアミノ酸配列を有するVHCDR2(HCDR2)、

配列番号8のアミノ酸配列を有するVHCDR3(HCDR3)、

配列番号19のアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域(VL)CDR1(LCDR1)、

配列番号20のアミノ酸配列を有するVLCDR2(LCDR2)、および

配列番号21のアミノ酸配列を有するVLCDR3(LCDR3)；または

(ii) 配列番号9のアミノ酸配列を有するVHCDR1(HCDR1)、

配列番号10のアミノ酸配列を有するVHCDR2(HCDR2)、

配列番号11のアミノ酸配列を有するVHCDR3(HCDR3)、

配列番号22のアミノ酸配列を有するVLCDR1(LCDR1)、

配列番号23のアミノ酸配列を有するVLCDR2(LCDR2)、および

配列番号 24 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ( L C D R 3 ) ; または  
( i i i ) 配列番号 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1 ( H C D R 1 ) 、  
配列番号 4 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2 ( H C D R 2 ) 、  
配列番号 5 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 ( H C D R 3 ) 、  
配列番号 16 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1 ( L C D R 1 ) 、  
配列番号 17 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2 ( L C D R 2 ) 、 および  
配列番号 18 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 ( L C D R 3 )  
 を含む、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】

配列番号 12 のアミノ酸配列を有する V H ; および / もしくは配列番号 25 のアミノ酸  
配列を有する V L ; またはそれぞれの配列についてこれらと 97 ~ 99 % の同一性を有す  
 るアミノ酸配列を含む、請求項 1 または 2 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 4】

配列番号 12 のアミノ酸配列を有する V H と ;  
配列番号 25 のアミノ酸配列を有する V L と  
 を含む、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

【請求項 5】

以下の特性 :

( i ) G D F 15 のナックルドメイン内の 1 つもしくは複数のアミノ酸に特異的に結合する特性 ;  
 ( i i ) B i a c o r e により決定される 150 p M 以下の  $K_D$  値を有する特性 ;  
 ( i i i ) ヒト G D F 15 、 カニクイザル G D F 15 、 マウス G D F 15 、 もしくはラット G D F - 15 のうちの 2 つ、 3 つ、 もしくは全てと交差反応性である特性 ;  
 ( i v ) 8 ~ 10 の間の等電点 ( p I ) を有する特性 ;  
 ( v ) 対象における G D F 15 のレベルを低減する特性 ;  
 ( v i ) G D F - 15 を媒介する食物摂取の抑制を軽減する特性 ;  
 ( v i i ) G D F - 15 を媒介する体重減少の抑制を軽減する特性 ;  
 ( v i i i ) G D F - 15 を媒介する食欲不振を軽減する特性 ; または  
 ( i x ) 結合について、 A B G D F 15 - A 、 A B G D F 15 - B 、 A B G D F 15 - C 、 A B G D F 15 - D 、 A B G D F 15 - E 、 A B G D F 15 - F 、 もしくは A B G D F 15 - G のうちのいずれかの抗体と競合する特性  
 のうちの 2 つ、 3 つ、 4 つ、 5 つ、 6 つ、 7 つ、 8 つ、 または全てを有する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

【請求項 6】

B i a c o r e により測定される 115 p M 以下の、または溶液平衡滴定アッセイ ( S E T ) により測定される 120 p M 以下の、ヒト G D F 15 に対する  $K_D$  を有する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

【請求項 7】

配列番号 1 のアミノ酸 231 ~ 294 内の 1 つまたは複数のアミノ酸に結合する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

【請求項 8】

配列番号 1 のアミノ酸 231、285、または 294 のうちの 1 つ、2 つ、または全てに結合する、請求項 7 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 9】

配列番号 1 のアミノ酸 285 および 294、または配列番号 1 のアミノ酸 231 および 285 に結合する、請求項 8 に記載の抗体またはその断片。

【請求項 10】

ヒト G D F 15 タンパク質に結合し、A B G D F 15 - A、A B G D F 15 - D、A B G D F 15 - G、A B G D F 15 - B、A B G D F 15 - C、A B G D F 15 - F、または A B G D F 15 - E のうちのいずれかと競合する、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の

抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 1 0 のいずれかに記載の抗体またはその断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

G D F 1 5 関連障害の処置における使用のための、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記障害が、食欲不振、サルコペニア、または老化、がん、心不全、C O P D、腎不全、および／もしくは消耗性障害と関連する悪液質などの悪液質である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

対象における、食欲および／もしくは食物摂取の増大、体重の増大、または体重、筋肉量、食欲、もしくは食物摂取の減少のうちの 1 つもしくは複数の阻害もしくは軽減における使用のための、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

前記対象が、消耗性障害、がん、慢性心不全、慢性腎疾患、C O P D、A I D S、多発性硬化症、関節リウマチ、敗血症、および／または結核を有する、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 4 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 4 2】

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としても、本発明は、多くの様式で実施することができ、本発明は、添付の特許請求の範囲およびそれらの任意の同等物に従うとみなされるべきであることが察知されるであろう。

本発明の様々な実施形態を以下に示す。

1 . ヒト成長分化因子 1 5 ( G D F 1 5 ) に結合し、

G - X 2 - X 3 - F - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - X 9 - X 1 0 ( 配列番号 1 8 8 ) のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 ( V H ) C D R 1 ( H C D R 1 ) [ 配列中、X 2 は、Y もしくは G であり；X 3 は、S もしくは T であり；X 5 は、R、T、もしくは S であり；X 6 は、S もしくは D であり；X 7 は、Y もしくは H であり；X 8 は、A、W、もしくは Y であり；X 9 は、V もしくは I であり；X 1 0 は、S、G、もしくは N である ] ；

X 1 - I - X 3 - P - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - X 9 - X 1 0 - Y - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - F - Q - G ( 配列番号 1 8 9 ) のアミノ酸配列を含む V H C D R 2 ( H C D R 2 ) [ 配列中、X 1 は、G、I、もしくは V であり；X 3 は、I もしくは D であり；X 5 は、I、S、G、A、もしくは D であり；X 6 は、F もしくは G であり；X 7 は、G もしくは S であり；X 8 は、T、Y、もしくは G であり；X 9 は、A もしくは T であり；X 1 0 は、N もしくは I であり；X 1 2 は、A もしくは S であり；X 1 3 は、Q もしくは P であり；X 1 4 は、K もしくは S である ] ；

X 1 - X 2 - X 3 - X 4 - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - X 9 - X 1 0 - X 1 1 - X 1 2 - X 1 3 - X 1 4 - X 1 5 - D - X 1 7 ( 配列番号 1 9 0 ) のアミノ酸配列を含む V H C D R 3 ( H C D R 3 ) [ 配列中、X 1 は、G、V、Y、もしくは F であり；X 2 は、P、S、もしくは G であり；X 3 は、I、Y、R、もしくは S であり；X 4 は、I、Y、もしくは V であり；X 5 は、M、G、もしくは Y であり；X 6 は、G、T、もしくは V であり

；X 7 は、Y もしくは S であり；X 8 は、Q、F、もしくは R であり；X 9 は、F、Y、もしくは非存在であり；X 10 は、G、S、もしくは非存在であり；X 11 は、L、S、もしくは非存在であり；X 12 は、F、Y、もしくは非存在であり；X 13 は、Y もしくは非存在であり；X 14 は、H もしくは非存在であり；X 15 は、M もしくは非存在であり；X 17 は、H、I、Y、もしくは V である】；

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 (配列番号 191) のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (VL) CDR1 (LCCDR1) [配列中、X 1 は、S もしくは R であり；X 2 は、G もしくは A であり；X 3 は、D もしくは S であり；X 4 は、N、Q、もしくは S であり；X 5 は、I、S もしくは T であり；X 6 は、G、I、もしくは N であり；X 7 は、S、I、もしくは Y であり；X 8 は、G もしくは非存在であり；X 9 は、V もしくは非存在であり；X 10 は、H、N、L、もしくは R であり；X 11 は、I、N、Y、もしくは S であり；X 12 は、V もしくは L であり；X 13 は、S、N、もしくは A である】；

X 1 - X 2 - X 3 - X 4 - X 5 - X 6 - S (配列番号 192) のアミノ酸配列を含む VL CDR2 (LCCDR2) [配列中、X 1 は、D、A、S、もしくは G であり；X 2 は、K、A、もしくは N であり；X 3 は、S もしくは D であり；X 4 は、N もしくは I であり；X 5 は、R もしくは L であり；X 6 は、P もしくは Q である】；または

X 1 - X 2 - X 3 - X 4 - X 5 - X 6 - X 7 - X 8 - X 9 - X 10 (配列番号 193) のアミノ酸配列を含む VL CDR3 (LCCDR3) [配列中、X 1 は、Q、F、もしくは L であり；X 2 は、T、Q、もしくは S であり；X 3 は、W、L、もしくは R であり

；X 4 は、D もしくは Y であり；X 5 は、S、H、もしくは T であり；X 6 は、I もしくは S であり；X 7 は、G、P、もしくは S であり；X 8 は、S、N、もしくは非存在であり；X 9 は、V、F、もしくは Y であり、X 10 は、V もしくは T である】

を含む、抗体またはその抗原結合性断片。

2. 配列番号 8、112、34、60、86、138、および 164 からなる群から選択される HCDR3 を含む、上記 1 に記載の抗体またはその断片。

3. 配列番号 12、116、38、64、90、142、および 168 からなる群から選択される VH；ならびに / もしくは配列番号 25、129、51、77、103、155、および 181 からなる群から選択される VL、またはこれらと 97 ~ 99 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、上記 1 または 2 に記載の抗体またはその断片。

4. 配列番号 12、116、38、64、90、142、168 からなる群から選択される可変重鎖配列と；

配列番号 25、129、51、77、103、155、181 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 3 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

5. 配列番号 3、107、29、55、81、133、および 159 からなる群から選択される HCDR1；配列番号 4、108、30、56、82、134、および 160 からなる群から選択される HCDR2；ならびに配列番号 5、109、31、57、83、135、および 161 からなる群から選択される HCDR3 と；

配列番号 16、120、42、68、94、146、および 172 からなる群から選択される LCDR1；配列番号 17、121、43、69、95、147、および 173 からなる群から選択される LCDR2；ならびに配列番号 18、122、44、70、96、148、および 174 からなる群から選択される LCDR3 と

を含む、上記 1 から 3 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

6. 配列番号 6、110、32、58、84、136、および 162 からなる群から選択される HCDR1；配列番号 7、111、33、59、85、137、および 163 からなる群から選択される HCDR2；配列番号 8、112、34、60、86、138、および 164 からなる群から選択される HCDR3 と；

配列番号 19、123、45、71、97、149、および 175 からなる群から選択

される L C D R 1 ; 配列番号 2 0、1 2 4、4 6、7 2、9 8、1 5 0、および 1 7 6 からなる群から選択される L C D R 2 ; ならびに配列番号 2 1、1 2 5、4 7、7 3、9 9、1 5 1、および 1 7 7 からなる群から選択される L C D R 3 とを含む、上記 1 から 3 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

7 . 配列番号 9、1 1 3、3 5、6 1、8 7、1 3 9、1 6 5 からなる群から選択される H C D R 1 ; 配列番号 1 0、1 1 4、3 6、6 2、8 8、1 4 0、1 6 6 からなる群から選択される H C D R 2 ; および配列番号 1 1、1 1 5、3 7、6 3、8 9、1 4 1、1 6 7 からなる群から選択される H C D R 3 と ;

配列番号 2 2、1 2 6、4 8、7 4、1 0 0、1 5 2、1 7 8 からなる群から選択される L C D R 1 ; 配列番号 2 3、1 2 7、4 9、7 5、1 0 1、1 5 3、1 7 9 からなる群から選択される L C D R 2 ; および配列番号 2 4、1 2 8、5 0、7 6、1 0 2、1 5 4、1 8 0 からなる群から選択される L C D R 3 とを含む、上記 1 から 3 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

8 . H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3、ならびに L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 を含む、

( i ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 3、4、および 5 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 1 6、1 7、および 1 8 を含むか ; または

( i i ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 1 0 7、1 0 8、および 1 0 9 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 1 2 0、1 2 1、および 1 2 2 を含むか ; または

( i i i ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 2 9、3 0、および 3 1 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 4 2、4 3、および 4 4 を含むか ; または

( i v ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 5 5、5 6、および 5 7 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 6 8、6 9、および 7 0 を含むか ; または

( v ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 8 1、8 2、および 8 3 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 9 4、9 5、および 9 6 を含むか ; または

( v i ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 1 3 3、1 3 4、および 1 3 5 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 1 4 6、1 4 7、および 1 4 8 を含むか ; または

( v i i ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 1 5 9、1 6 0、および 1 6 1 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 1 7 2、1 7 3、および 1 7 4 を含む、

上記 1 から 3 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

9 . H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3、ならびに L C D R 1、L C D R 2、および L C D R 3 を含む、

( i ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 6、7、および 8 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 1 9、2 0、および 2 1 を含むか ; または

( i i ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 1 1 0、1 1 1、および 1 1 2 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 1 2 3、1 2 4、および 1 2 5 を含むか ; または

( i i i ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 3 2、3 3、および 3 4 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 4 5、4 6、および 4 7 を含むか ; または

( i v ) H C D R 1、H C D R 2、および H C D R 3 が、配列番号 5 8、5 9、および 6 0 を含み、L C D R 1、L C D R 2、L C D R 3 が、配列番号 7 1、7 2、および 7 3

を含むか；または

(v) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号84、85、および86を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号97、98、および99を含むか；または

(vi) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号136、137、および138を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号149、150、および151を含むか；または

(vii) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号162、163、および164を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号175、176、および177を含む、

上記1から3のいずれかに記載の抗体またはその断片。

10. HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3、ならびにLCDR 1、LCDR 2、およびLCDR 3を含み、

(i) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号9、10、および11を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号22、23、および24を含むか；または

(ii) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号113、114、および115を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号126、127、および128を含むか；または

(iii) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号35、36、および37を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号48、49、および50を含むか；または

(iv) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号61、62、および63を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号74、75、および76を含むか；または

(v) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号87、88、および89を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号100、101、および102を含むか；または

(vi) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号139、140、および141を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号152、153、および154を含むか；または

(vii) HCDR 1、HCDR 2、およびHCDR 3が、配列番号165、166、および167を含み、LCDR 1、LCDR 2、LCDR 3が、配列番号178、179、および180を含む、

上記1から3のいずれかに記載の抗体またはその断片。

11. (a) 配列番号3のHCDR 1；配列番号4のHCDR 2；配列番号5のHCDR 3；配列番号16のLCDR 1；配列番号17のLCDR 2；および配列番号18のLCDR 3；または

(b) 配列番号107のHCDR 1；配列番号108のHCDR 2；配列番号109のHCDR 3；配列番号120のLCDR 1；配列番号121のLCDR 2；および配列番号122のLCDR 3；または

(c) 配列番号29のHCDR 1；配列番号30のHCDR 2；配列番号31のHCDR 3；配列番号42のLCDR 1；配列番号43のLCDR 2；および配列番号44のLCDR 3；または

(d) 配列番号55のHCDR 1；配列番号56のHCDR 2；配列番号57のHCDR 3；配列番号68のLCDR 1；配列番号69のLCDR 2；および配列番号70のLCDR 3；または

(e) 配列番号81のHCDR 1；配列番号82のHCDR 2；配列番号83のHCDR 3；配列番号94のLCDR 1；配列番号95のLCDR 2；および配列番号96のLCDR 3；または

( f ) 配列番号 1 3 3 の H C D R 1 ; 配列番号 1 3 4 の H C D R 2 ; 配列番号 1 3 5 の H C D R 3 ; 配列番号 1 4 6 の L C D R 1 ; 配列番号 1 4 7 の L C D R 2 ; および配列番号 1 4 8 の L C D R 3 ; または

( g ) 配列番号 1 5 9 の H C D R 1 ; 配列番号 1 6 0 の H C D R 2 ; 配列番号 1 6 1 の H C D R 3 ; 配列番号 1 7 2 の L C D R 1 ; 配列番号 1 7 3 の L C D R 2 ; および配列番号 1 7 4 の L C D R 3 ; または

( h ) 配列番号 6 の H C D R 1 ; 配列番号 7 の H C D R 2 ; 配列番号 8 の H C D R 3 ; 配列番号 1 9 の L C D R 1 ; 配列番号 2 0 の L C D R 2 ; および配列番号 2 1 の L C D R 3 ; または

( i ) 配列番号 1 1 0 の H C D R 1 ; 配列番号 1 1 1 の H C D R 2 ; 配列番号 1 1 2 の H C D R 3 ; 配列番号 1 2 3 の L C D R 1 ; 配列番号 1 2 4 の L C D R 2 ; および配列番号 1 2 5 の L C D R 3 ; または

( j ) 配列番号 3 2 の H C D R 1 ; 配列番号 3 3 の H C D R 2 ; 配列番号 3 4 の H C D R 3 ; 配列番号 4 5 の L C D R 1 ; 配列番号 4 6 の L C D R 2 ; および配列番号 4 7 の L C D R 3 ; または

( k ) 配列番号 5 8 の H C D R 1 ; 配列番号 5 9 の H C D R 2 ; 配列番号 6 0 の H C D R 3 ; 配列番号 7 1 の L C D R 1 ; 配列番号 7 2 の L C D R 2 ; および配列番号 7 3 の L C D R 3 ; または

( l ) 配列番号 8 4 の H C D R 1 ; 配列番号 8 5 の H C D R 2 ; 配列番号 8 6 の H C D R 3 ; 配列番号 9 7 の L C D R 1 ; 配列番号 9 8 の L C D R 2 ; および配列番号 9 9 の L C D R 3 ; または

( m ) 配列番号 1 3 6 の H C D R 1 ; 配列番号 1 3 7 の H C D R 2 ; 配列番号 1 3 8 の H C D R 3 ; 配列番号 1 4 9 の L C D R 1 ; 配列番号 1 5 0 の L C D R 2 ; および配列番号 1 5 1 の L C D R 3 ; または

( n ) 配列番号 1 6 2 の H C D R 1 ; 配列番号 1 6 3 の H C D R 2 ; 配列番号 1 6 4 の H C D R 3 ; 配列番号 1 7 5 の L C D R 1 ; 配列番号 1 7 6 の L C D R 2 ; および配列番号 1 7 7 の L C D R 3 ; または

( o ) 配列番号 9 の H C D R 1 ; 配列番号 1 0 の H C D R 2 ; 配列番号 1 1 の H C D R 3 ; 配列番号 2 2 の L C D R 1 ; 配列番号 2 3 の L C D R 2 ; および配列番号 2 4 の L C D R 3 ; または

( p ) 配列番号 1 1 3 の H C D R 1 ; 配列番号 1 1 4 の H C D R 2 ; 配列番号 1 1 5 の H C D R 3 ; 配列番号 1 2 6 の L C D R 1 ; 配列番号 1 2 7 の L C D R 2 ; および配列番号 1 2 8 の L C D R 3 ; または

( q ) 配列番号 3 5 の H C D R 1 ; 配列番号 3 6 の H C D R 2 ; 配列番号 3 7 の H C D R 3 ; 配列番号 4 8 の L C D R 1 ; 配列番号 4 9 の L C D R 2 ; および配列番号 5 0 の L C D R 3 ; または

( r ) 配列番号 6 1 の H C D R 1 ; 配列番号 6 2 の H C D R 2 ; 配列番号 6 3 の H C D R 3 ; 配列番号 7 4 の L C D R 1 ; 配列番号 7 5 の L C D R 2 ; および配列番号 7 6 の L C D R 3 ; または

( s ) 配列番号 8 7 の H C D R 1 ; 配列番号 8 8 の H C D R 2 ; 配列番号 8 9 の H C D R 3 ; 配列番号 1 0 0 の L C D R 1 ; 配列番号 1 0 1 の L C D R 2 ; および配列番号 1 0 2 の L C D R 3 ; または

( t ) 配列番号 1 3 9 の H C D R 1 ; 配列番号 1 4 0 の H C D R 2 ; 配列番号 1 4 1 の H C D R 3 ; 配列番号 1 5 2 の L C D R 1 ; 配列番号 1 5 3 の L C D R 2 ; および配列番号 1 5 4 の L C D R 3 ; または

( u ) 配列番号 1 6 5 の H C D R 1 ; 配列番号 1 6 6 の H C D R 2 ; 配列番号 1 6 7 の H C D R 3 ; 配列番号 1 7 8 の L C D R 1 ; 配列番号 1 7 9 の L C D R 2 ; および配列番号 1 8 0 の軽鎖可変領域 C D R 3

を含む、上記 1 から 3 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

1 2 . 以下の特性 :



( i ) G D F 1 5 のナックルドメイン内の 1 つもしくは複数のアミノ酸に特異的に結合する特性；

( i i ) B i a c o r e により決定される 1 5 0 p M 以下の  $K_D$  値を有する特性；

( i i i ) ヒト G D F 1 5 、カニクイザル G D F 1 5 、マウス G D F 1 5 、もしくはラット G D F - 1 5 のうちの 2 つ、3 つ、もしくは全てと交差反応性である特性；

( i v ) 8 ~ 1 0 の間の等電点 ( p I ) を有する特性；

( v ) 対象における G D F 1 5 のレベルを低減する特性；

( v i ) G D F - 1 5 を媒介する食物摂取の抑制を軽減する特性；

( v i i ) G D F - 1 5 を媒介する体重減少の抑制を軽減する特性；

( v i i i ) G D F - 1 5 を媒介する食欲不振を軽減する特性；または

( i x ) 結合について、A B G D F 1 5 - A 、A B G D F 1 5 - B 、A B G D F 1 5 - C 、A B G D F 1 5 - D 、A B G D F 1 5 - E 、A B G D F 1 5 - F 、もしくは A B G D F 1 5 - G のうちのいずれかの抗体と競合する特性

のうちの 2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、7 つ、8 つ、または全てを有する、上記 1 から 1 1 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

1 3 . B i a c o r e により測定される 1 1 5 p M 以下の、または溶液平衡滴定アッセイ ( S E T ) により測定される 1 2 0 p M 以下の、ヒト G D F 1 5 に対する  $K_D$  を有する、上記 1 から 1 2 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

1 4 . 配列番号 1 のアミノ酸 2 3 1 ~ 2 9 4 内の 1 つまたは複数のアミノ酸に結合する、上記 1 から 1 3 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

1 5 . 配列番号 1 のアミノ酸 2 3 1 、2 8 5 、または 2 9 4 のうちの 1 つ、2 つ、または全てに結合する、上記 1 から 1 4 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

1 6 . 配列番号 1 のアミノ酸 2 8 5 および 2 9 4 、または配列番号 1 のアミノ酸 2 3 1 および 2 8 5 に結合する、上記 1 から 1 5 のいずれかに記載の抗体またはその断片。

1 7 . A B G D F 1 5 - A 、A B G D F 1 5 - D 、A B G D F 1 5 - G 、A B G D F 1 5 - B 、A B G D F 1 5 - C 、A B G D F 1 5 - F 、および A B G D F 1 5 - E からなる群から選択される、抗 G D F 1 5 抗体またはその断片。

1 8 . A B G D F 1 5 - A 、A B G D F 1 5 - D 、A B G D F 1 5 - G 、A B G D F 1 5 - B 、A B G D F 1 5 - C 、A B G D F 1 5 - F 、または A B G D F 1 5 - E のうちのいずれかと同じエピトープ、または重複するエピトープに結合する、抗体またはその抗原結合性断片。

1 9 . ヒト G D F 1 5 タンパク質に結合し、A B G D F 1 5 - A 、A B G D F 1 5 - D 、A B G D F 1 5 - G 、A B G D F 1 5 - B 、A B G D F 1 5 - C 、A B G D F 1 5 - F 、または A B G D F 1 5 - E のうちのいずれかと競合する、抗体またはその抗原結合性断片。

2 0 . 上記 1 から 1 9 のいずれかに記載の抗体またはその断片と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物。

2 1 . ヒト G D F 1 5 への結合が可能である抗体またはその抗原結合性断片の、V H をコードする第 1 のヌクレオチド配列、もしくは V L をコードする第 2 のヌクレオチド配列、またはこれらの両方を含み、A B G D F 1 5 - A 、A B G D F 1 5 - D 、A B G D F 1 5 - G 、A B G D F 1 5 - B 、A B G D F 1 5 - C 、A B G D F 1 5 - F 、または A B G D F 1 5 - E のうちのいずれかの、H C D R 1 、H C D R 2 、および H C D R 3 をコードする V H ヌクレオチド配列、ならびに / または L C D R 1 、L C D R 2 、および L C D R 3 をコードする V L ヌクレオチド配列を含む、単離核酸分子。

2 2 . 抗体またはその抗原結合性断片の、V H をコードする第 1 のヌクレオチド配列、もしくは V L をコードする第 2 のヌクレオチド配列、またはこれらの両方を含み、前記第 1 のヌクレオチド配列が、配列番号 1 3 、3 9 、6 5 、9 1 、1 1 7 、1 4 3 、もしくは 1 6 9 、またはこれらと少なくとも 9 0 % 同一なヌクレオチド配列のうちのいずれかを含み、前記第 2 のヌクレオチド配列が、配列番号 2 5 、5 1 、7 7 、1 0 3 、1 2 9 、1 5 5 、もしくは 1 8 1 、またはこれらと少なくとも 9 0 % 同一なヌクレオチド配列のうちのい

ずれかを含む、単離核酸分子。

23．上記21または22に記載の核酸分子を含むベクター。

24．上記21から23のいずれかに記載の核酸またはベクターを含む宿主細胞。

25．抗体を作製する方法であって、上記24に記載の宿主細胞を、遺伝子発現に適する条件下で培養するステップを含む方法。

26．GDF15関連障害の処置における使用のための、上記1から19のいずれかに記載の抗体もしくは断片、または上記20に記載の医薬組成物。

27．前記障害が、食欲不振、サルコペニア、または老化、がん、心不全、COPD、腎不全、および／もしくは消耗性障害と関連する悪液質などの悪液質である、上記26に記載のGDF15関連障害の処置における使用のための抗体もしくは断片、または医薬組成物。

28．対象における、食欲および／もしくは食物摂取の増大、体重の増大、または体重、筋肉量、食欲、もしくは食物摂取の減少のうちの1つもしくは複数の阻害もしくは軽減における使用のための、上記1から19のいずれかに記載の抗体もしくはその断片、または上記20に記載の医薬組成物。

29．前記対象が、消耗性障害、がん、慢性心不全、慢性腎疾患、COPD、AIDS、多発性硬化症、関節リウマチ、敗血症、または結核を有する、上記28に記載の使用のための抗体もしくはその断片、または医薬組成物。

30．GDF15関連障害を処置する方法であって、GDF15関連障害に罹患している対象へと、有効量の、上記1から19のいずれかに記載の抗体もしくは断片、または上記20に記載の医薬組成物を投与するステップを含む方法。

31．前記対象が、食欲不振、サルコペニア、または老化、がん、心不全、COPD、腎不全、および／もしくは消耗性障害と関連する悪液質のうちの1つまたは複数に有する、上記30に記載の方法。

32．それを必要とする対象における食欲および／または食物摂取を増大させる方法であって、有効量の、上記1から19のいずれかに記載の抗体もしくはその断片、または上記20に記載の医薬組成物を、前記対象へと投与するステップを含む方法。

33．それを必要とする対象における体重を増大させる方法であって、有効量の、上記1から19のいずれかに記載の抗体もしくはその断片、または上記20に記載の医薬組成物を、前記対象へと投与するステップを含む方法。

34．それを必要とする対象における体重、筋肉量、食欲、または食物摂取の減少のうちの1つまたは複数に阻害または軽減する方法であって、有効量の、上記1から19のいずれかに記載の抗体もしくはその断片、または上記20に記載の医薬組成物を、前記対象へと投与するステップを含む方法。

35．前記対象が、消耗性障害、がん、慢性心不全、慢性腎疾患、COPD、AIDS、多発性硬化症、関節リウマチ、敗血症、または結核を有する、上記32から34のいずれかに記載の方法。