

【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3部門第2区分

【発行日】平成28年9月8日(2016.9.8)

【公表番号】特表2015-524386(P2015-524386A)

【公表日】平成27年8月24日(2015.8.24)

【年通号数】公開・登録公報2015-053

【出願番号】特願2015-519211(P2015-519211)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 19/08 (2006.01)

A 6 1 P 19/10 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/663 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 P 19/08

A 6 1 P 19/10

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/663

C 0 7 K 16/18 Z N A

【手続補正書】

【提出日】平成28年7月1日(2016.7.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0095

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0095】

障害は、異常な造骨細胞又は破骨細胞活性に関連する骨関連障害の場合がある。治療し得る骨量の減少に関連する障害の例として、軟骨形成不全症、鎖骨頭蓋異骨症、内軟骨腫症、線維性異形成症、ゴーシェ病、低リン血症性くる病、マルファン症候群、遺伝性多発性外骨腫(exostoses)、神経線維腫症、骨形成不全症、大理石骨病、骨斑紋症、硬化性病変、偽関節、化膿性骨髓炎、歯周病、抗癲癇薬誘導性骨量減少、一次及び二次副甲状腺機能亢進症、家族性副甲状腺機能亢進症候群、無重力誘導骨量減少、男性における骨粗鬆症、閉経後骨量減少、変形性関節症、腎性骨形成異常、骨の浸潤性疾患、口腔骨量減少、顎の骨壊死、若年性パジェット病、メロレオストーシス、代謝性骨疾患、肥満細胞症、鎌状赤血球貧血/疾患、臓器移植関連骨量減少、腎臓移植関連骨量減少、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、癲癇、若年性関節炎、サラセミア、ムコ多糖症、ファブリー病、ターナー症候群、ダウン症候群、クラインフェルター症候群、らい、ペルテス病、青年期特発性側弯症、新生児期発症多臓器性炎症性疾患、ウィンチェスター症候群、メンケス病、ウィルソン病、虚血性骨疾患(レッグ-カルヴェ-ペルテス病、および局所性移動性骨粗鬆症など)、貧血状態、ステロイドによって起こる症状、糖質コルチコイド誘導性骨量減少、ヘパリン誘導性骨量減少、骨髄障害、壊血病、栄養失調症、カルシウム欠乏、骨粗鬆症、骨減少症、アルコール症、慢性肝疾患、閉経後状態、慢性炎症性疾患、関節リウマチ、炎

症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性大腸炎、クローン病、希発月経、無月経、糖尿病、甲状腺機能亢進、甲状腺障害、上皮小体疾患、クッシング病、先端巨大症、性腺機能低下症、固定化又は廃用、反射交感神経ジストロフィ症候群、局所性骨粗鬆症、骨軟化症、関節置換に関連する骨量減少、HIV関連骨量減少、成長ホルモンの低下に関連する骨量減少、嚢胞性線維症に関連する骨量減少、化学療法関連骨量減少、腫瘍誘導性骨量減少、癌関連骨量減少、ホルモン除去性骨量減少、多発性骨髄腫、薬物誘発性の骨量減少、神経性食欲不振症、疾患関連顔面骨量減少、疾患関連頭骨骨量減少、疾患関連顎骨量減少、疾患関連頭蓋骨骨量減少、老化関連骨量減少、老化に関連する顔面骨量減少、老化に関連する頭骨骨量減少、老化に関連する顎骨量減少、老化に関連する頭蓋骨骨量減少及び宇宙旅行に関連する骨量減少が挙げられる。これらの障害に関連する骨量の減少、骨塩密度の減少、骨体積の減少及び/又は骨塩量の減少は、本発明との関連において治療され得る。一例では、治療される対象は、妊娠中でもよい。例えば、本発明は、妊娠に関連した骨量の減少に役に立つように利用されてもよい。一般的に、本発明を使用して骨量の減少を遅延させる又は改善してもよい。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0119

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0119】

従って、全体として、得られた結果は、投与とそれに続く休薬期間との一連のサイクルが、抗スクレロスチン抗体に対する抵抗性の発現を避けるために用いられうることを示している。

本発明の実施形態として、例えば以下を挙げることができる。

(1) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法であって、

(a) そのような治療を必要とする対象に、抗スクレロスチン抗体の少なくとも2回の投与の一群を実施するステップと、

(b) 次いで、(a)の投与の一群における連続した2回の投与の時間間隔より長い休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップとを含む方法。

(2) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法であって、

(a) そのような治療を必要とする対象に抗スクレロスチン抗体の少なくとも1回の投与を実施し、前記対象をモニタリングして前記対象が抗スクレロスチン抗体の投与に対する応答の減少を示すかどうか確認するステップと、

(b) そのような応答の減少が確認される場合に、少なくとも4週間の休薬期間を前記対象に与えるステップとを含む方法。

(3) (i) ステップ(a)において前記対象が、少なくとも2回、少なくとも3回又は少なくとも4回の抗スクレロスチン抗体の投与を受け、

(ii) 前記対象が、ステップ(a)の前に少なくとも2回、少なくとも3回又は少なくとも4回抗スクレロスチン抗体の投与を受けたことが分かっており、及び/又は

(iii) 前記対象が、以前の前記抗体の投与に起因して抗スクレロスチン抗体に対する応答性の減少を示す可能性があると考えられているものである、(2)に記載の方法。

(4) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法であって、

(a) そのような治療を必要とする対象に、少なくとも2回の抗スクレロスチン抗体の投与

の一群を実施し、前記対象をモニタリングして、いつ前記対象が前記抗スクレロスチン抗体の投与に対する応答の減少を示すかを確認するステップと、

(b) そのような応答の減少が確認される場合に、(a)の投与の一群における連続した2回の投与の時間間隔より長い休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップとを含む方法。

(5) モニタリングが、

(a) C-テロペプチド、N-テロペプチド、デオキシピリジノリン、ピリジノリン、尿ヒドロキシプロリン、ガラクトシルヒドロキシリシン及び酒石酸耐性酸性ホスファターゼからなる群から選択される骨吸収のマーカー、

(b) 骨特異的アルカリホスファターゼ、I型プロコラーゲンのN及びC末端伸長から遊離したペプチド、並びにオステオカルシンからなる群から選択される骨形成及び/若しくは石灰化のマーカー、並びに/又は

(c) 単一及び二重エネルギーX線吸収測定法、超音波、コンピュータ断層撮影法、X線撮影並びに磁気共鳴画像法からなる群から選択される技術を使用して骨塩量及び/又は骨密度を評価すること、

を用いて行われる、(2)～(4)のいずれかに記載の方法。

(6) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法であって、

(a) そのような治療を必要とする対象に、抗スクレロスチン抗体の少なくとも2回の一群の投与を実施するステップと、

(b) 次いで、前記対象に(a)の投与の一群における連続した2回の投与の間隔より長い休薬期間を与え、その間隔の間に、前記対象に前記骨障害に対する異なる治療を施すステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップとを含む方法。

(7) (i) 異なる治療が、抗再吸収剤、任意にビスホスホネートであり、及び/又は

(ii) 前記対象が、ステップ(a)の前に、異なる治療も施された対象である、(6)に記載の方法。

(8) (i) (a)において、2～12回の抗スクレロスチン抗体の投与を含む投与の一群が実施され、

(ii) (a)における投与間の間隔が、約1日～12週間であり、

(iii) (b)の休薬期間の長さが、約6週間～24週間であり、及び/又は

(iv) (c)において、前記対象に2～12回の抗スクレロスチン抗体の投与の一群を実施する、(1)及び(4)～(7)のいずれかに記載の方法。

(9) (i) (a)における一群の投与が、3～7回の抗スクレロスチン抗体の投与を含み、

(ii) (a)における一群の投与が、少なくとも4回の抗スクレロスチン抗体の投与を含み、

(iii) (a)における投与間の間隔が、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、4週間、8週間、1カ月間又は約2カ月間の長さであり、

(iv) (a)における投与の一群が12回の投与を含み、前記投与が約月1回又は4週間に1回の間隔で与えられ、

(v) (b)の休薬期間が、少なくとも約6週間、7週間、8週間、1カ月、2カ月又は3カ月の長さであり、及び/又は

(vi) (c)において、実施された一群の投与が、(i)～(iv)のいずれかに定義されたとおりである、(1)及び(4)～(7)のいずれかに記載の方法。

(10) (d) 先行する投与の一群における連続した2回の投与の前記時間間隔より長い更なる休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(e) 前記対象に抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも2回の投与を実施するステップと、

(f) 任意でステップ(d)及び(e)を更に1回以上反復するステップと
を更に含む、(1)及び(4)～(6)のいずれかに記載の方法。

(11) 治療される障害が、軟骨形成不全症、鎖骨頭蓋異骨症、内軟骨腫症、線維性異形成症、ゴーシェ病、低リン血症性くる病、マルファン症候群、遺伝性多発性外骨腫、神経線維腫症、骨形成不全症、大理石骨病、骨斑紋症、硬化性病変、偽関節、化膿性骨髄炎、歯周病、抗癰瘍薬誘導性骨量減少、一次及び二次副甲状腺機能亢進症、家族性副甲状腺機能亢進症候群、無重力誘導骨量減少、男性における骨粗鬆症、閉経後骨量減少、変形性関節症、腎性骨形成異常、骨の浸潤性疾患、口腔骨量減少、顎の骨壊死、若年性バジエット病、メロレオストーシス、代謝性骨疾患、肥満細胞症、鎌状赤血球貧血/疾患、臓器移植関連骨量減少、腎臓移植関連骨量減少、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、癲癇、若年性関節炎、サラセミア、ムコ多糖症、ファブリー病、ターナー症候群、ダウン症候群、クラインフェルター症候群、らい、ベルテス病、青年期特発性側弯症、新生児期発症多臓器性炎症性疾患、ウィンチェスター症候群、メンケス病、ウィルソン病、虚血性骨疾患(レッグ-カルヴェ-ベルテス病、局所性移動性骨粗鬆症など)、貧血状態、ステロイドによって起こる症状、糖質コルチコイド誘導性骨量減少、ヘパリン誘導性骨量減少、骨髄障害、壊血病、栄養失調症、カルシウム欠乏、骨粗鬆症、骨減少症、アルコール症、慢性肝疾患、閉経後状態、慢性炎症性疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性大腸炎、クローン病、希発月経、無月経、妊娠関連骨量減少、糖尿病、甲状腺機能亢進、甲状腺障害、上皮小体疾患、クッシング病、先端巨大症、性腺機能低下症、固定化又は廃用、反射交感神経ジストロフィ症候群、局所性骨粗鬆症、骨軟化症、関節置換に関連する骨量減少、HIV関連骨量減少、成長ホルモンの低下に関連する骨量減少、嚢胞性線維症に関連する骨量減少、化学療法関連骨量減少、腫瘍誘導性骨量減少、癌関連骨量減少、ホルモン除去性骨量減少、多発性骨髄腫、薬物誘発性の骨量減少、神経性食思不振症、疾患関連顔面骨量減少、疾患関連頭骨骨量減少、疾患関連顎骨量減少、疾患関連頭蓋骨骨量減少、老化関連骨量減少、老化に関連する顔面骨量減少、老化に関連する頭骨骨量減少、老化に関連する顎骨量減少、老化に関連する頭蓋骨骨量減少及び宇宙旅行に関連する骨量減少、からなる群から選択される、(1)～(10)のいずれかに記載の方法。

(12) 前記対象が、骨粗鬆症又は骨減少症である、(11)に記載の方法。

(13) 各投与について投与される抗スクレロスチン抗体の量が:(i)約50～250mg、(ii)少なくとも約70mg、(iii)少なくとも約140mg、又は、(iv)少なくとも約210mgである、(1)～(12)のいずれかに記載の方法。

(14) 抗スクレロスチン抗体が:

(i)皮下に投与され、

(ii)配列番号1のスクレロスチンに対して 1×10^{-7} M以下の結合親和性を示し、

(iii)ウェル当たりのスクレロスチン結合部位のモル数が、ウェル当たりのスクレロスチンのモル数と比較して6倍過剰より少ない場合、MC3T3細胞ベースの石灰化アッセイにおいてヒトスクレロスチンを中和し、

(iv)骨特異的アルカリホスファターゼアッセイなどの細胞ベースのアッセイにおいてヒトスクレロスチンを中和する100nM以下、50nM以下、又は25nM以下の IC_{50} を有し、

(v) HEK293細胞系における細胞ベースのWntシグナリングアッセイにおいてヒトスクレロスチンを中和する100nM以下の IC_{50} を有し、及び/又は

(vi) MC3T3細胞におけるBMP2誘導石灰化アッセイにおいてヒトスクレロスチンを中和する500nM以下の IC_{50} を有する、

(1)～(13)のいずれかに記載の方法。

(15) 抗スクレロスチン抗体が、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含むスクレロスチンポリペプチドに結合し、ここで前記抗スクレロスチン抗体が:

(i)配列番号6の配列、

(ii)配列番号2、配列番号3、配列番号4又は配列番号5のうち少なくとも1つの配列、又

は

(iii) 配列番号70、配列番号71、配列番号72又は配列番号73のうち少なくとも1つの配列に結合する、(1)～(14)のいずれかに記載の方法。

(16) 抗スクレロスチン抗体が：

(i) 抗体Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23、及びAb-24のうち少なくとも1つの、スクレロスチンに対する結合を交差阻止し、及び/又は抗体Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23、及びAb-24のうち少なくとも1つによってスクレロスチンに対する結合を交差阻止され、

(ii) 配列番号245のCDR-H1、配列番号246のCDR-H2、配列番号247のCDR-H3、配列番号78のCDR-L1、配列番号79のCDR-L2及び配列番号80のCDR-L3を含み、

(iii) 配列番号378を含む重鎖及び配列番号376を含む軽鎖を含み、又は

(iv) 配列番号145又は配列番号392の重鎖及び配列番号141の軽鎖を有する、

(1)～(15)のいずれかに記載の方法。

(17) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法に使用するための抗スクレロスチン抗体であって、前記方法が：

(d) そのような治療を必要とする対象に、少なくとも2回の抗スクレロスチン抗体の投与の一群を実施するステップと、

(e) 次いで、(a)の投与の一群における連続した2回の投与の時間間隔より長い休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(f) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップとを含む、抗スクレロスチン抗体。

(18) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法に使用するための抗スクレロスチン抗体であって、前記方法が：

(a) そのような治療を必要とする対象に抗スクレロスチン抗体の少なくとも1回の投与を実施し、前記対象をモニタリングして前記対象が前記抗スクレロスチン抗体の投与に対する応答の減少を示すかどうかを確認するステップと、

(b) そのような応答の減少が確認される場合に、少なくとも4週間の休薬期間を対象に与えるステップとを含む、抗スクレロスチン抗体。

(19) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法に使用するための抗スクレロスチン抗体であって、前記方法が：

(a) そのような治療を必要とする対象に、少なくとも2回の抗スクレロスチン抗体の投与の一群を実施し、前記対象をモニタリングしていつ前記対象が抗スクレロスチン抗体の投与に対する応答の減少を示すかを確認するステップと、

(b) そのような応答の減少が確認される場合に、(a)の投与の一群における連続した2回の投与の時間間隔より長い休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップとを含む、抗スクレロスチン抗体。

(20) モニタリングが、

(a) C-テロペプチド、N-テロペプチド、デオキシピリジノリン、ピリジノリン、尿ヒドロキシプロリン、ガラクトシルヒドロキシリシン及び酒石酸耐性酸性ホスファターゼからなる群から選択される骨吸収のマーカー、

(b) 骨特異的アルカリホスファターゼ、I型プロコラーゲンのN及びC末端伸長から遊離したペプチド、並びにオステオカルシンからなる群から選択される骨形成のマーカ及び/若しくは石灰化マーカ、並びに/又は

(c) 単一及び二重エネルギーX線吸収測定法、超音波、コンピュータ断層撮影法、X線撮影並びに磁気共鳴画像法からなる群から選択される技術を使用して骨塩量及び/又は骨密度を評価すること、

を用いて行われる、(18)又は(19)に記載の抗スクレロスチン抗体。

(21) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法に使用するための抗スクレロスチン抗体であって、前記方法が：

(a) そのような治療を必要とする対象に、少なくとも2回の抗スクレロスチン抗体の投与の一群を実施するステップと、

(b) 次いで、(a)の投与の一群における連続した2回の投与の間隔より長い休薬期間を前記対象に与え、その間隔の間に、前記対象に前記骨障害に対する異なる治療を施すステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップと

を含む、抗スクレロスチン抗体。

(22) (i) 前記異なる治療が、抗再吸収剤、任意にビスホスホネートであり、及び/又は

(ii) 前記対象が、ステップ(a)の前に、異なる治療も施された対象である、

(21)に記載の抗スクレロスチン抗体。

(23) (i) 前記の投与の一群、投与間の間隔及び/又は休薬期間が(9)に定義されたとおりであり、

(ii) 前記方法が(10)に定義されたとおりであり、

(iii) 前記障害が(11)又は(12)に定義されたとおりであり、

(iv) 投与量が(13)に定義されたとおりであり、及び/又は

(v) 抗スクレロスチン抗体が(14)、(15)又は(16)に定義されたとおりである、

(17)～(22)のいずれかに記載の抗スクレロスチン抗体。

(24) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害の治療に使用するための医薬の製造における、抗スクレロスチン抗体の使用であって、前記医薬が、

(a) そのような治療を必要とする対象に、少なくとも2回の抗スクレロスチン抗体の一群の投与を実施するステップと、

(b) 次いで、(a)の投与の一群における連続した2回の投与の時間間隔より長い休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップと

を含む方法で投与されることになる、使用。

(25) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害の治療に使用するための医薬の製造における、抗スクレロスチン抗体の使用であって、前記医薬が、

(a) そのような治療を必要とする対象に、抗スクレロスチン抗体の少なくとも1回の投与を実施し、前記対象をモニタリングして前記対象が抗スクレロスチン抗体の投与に対する応答の減少を示すかどうかを確認するステップと、

(b) そのような応答の減少が確認される場合に、少なくとも4週間の休薬期間を前記対象に与えるステップと

を含む方法で投与されることになる、使用。

(26) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害の治療に使用する医薬の製造における抗スクレロスチン抗体の使用であって、前記医薬が、

(a) そのような治療を必要とする対象に、少なくとも2回の抗スクレロスチン抗体の一群の投与を実施し、前記対象をモニタリングしていつ前記対象が抗スクレロスチン抗体の投与に対する応答の減少を示すかを確認するステップと、

(b) そのような応答の減少が確認される場合に、(a)の投与の一群における連続した2回の投与の時間間隔より長い休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップと

を含む方法で投与されることになる、使用。

(27) モニタリングが、

(a) C-テロペプチド、N-テロペプチド、デオキシピリジノリン、ピリジノリン、尿ヒドロキシプロリン、ガラクトシルヒドロキシリシン及び酒石酸耐性酸性ホスファターゼからなる群から選択される骨吸収のマーカー、

(b) 骨特異的アルカリホスファターゼ、I型プロコラーゲンのN及びC末端伸長から遊離したペプチド、並びにオステオカルシンからなる群から選択される骨形成のマーカー及び/若しくは石灰化マーカー、並びに/又は

(c) 単一及び二重エネルギーX線吸収測定法、超音波、コンピュータ断層撮影法、X線撮影並びに磁気共鳴画像法からなる群から選択される技術を使用して骨塩量及び/又は骨密度を評価すること、

を用いて行われる、(25)又は(26)に記載の使用。

(28) 哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害の治療に使用するための医薬の製造における、抗スクレロスチン抗体の使用であって、前記医薬が、

(a) そのような治療を必要とする対象に、少なくとも2回の抗スクレロスチン抗体の一群の投与を実施するステップと、

(b) 次に、(a)の投与の一群における連続した2回の投与の間隔より長い休薬期間を前記対象に与え、その間隔の間に、前記対象に前記骨障害に対する異なる治療を施すステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップと

を含む方法で投与されることになる、使用。

(29) (i) 前記異なる治療が、抗再吸収剤、任意にビスホスホネートであり、及び/又は

(ii) 前記対象が、ステップ(a)の前に、異なる治療も施された対象である、

(28)に記載の使用。

(30) (i) 前記の投与の一群、投与間の間隔及び/又は休薬期間が(9)に定義されたとおりであり、

(ii) 前記方法が(10)に定義されたとおりであり、

(ii) 前記障害が(11)又は(12)に定義されたとおりであり、

(iii) 投与量が(13)に定義されたとおりであり、及び/又は

(iv) 抗スクレロスチン抗体が(14)、(15)又は(16)に定義されたとおりである、

(24)～(29)のいずれかに記載の使用。

【手続補正3】

【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】

哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法において使用するための

抗スクレロスチン抗体であって、前記方法が、

(a)そのような治療を必要とする対象に、抗スクレロスチン抗体の少なくとも2回の投与の一群を実施するステップと、

(b)次いで、少なくとも4回の、(a)の投与の一群における連続した2回の投与間の時間間隔の長さの休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(c)(b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップと

を含む、前記抗スクレロスチン抗体。

【請求項2】

哺乳動物対象における低い骨形成、低い骨塩密度、低い骨塩量、低い骨量、低い骨質及び低い骨強度のうち少なくとも1つを伴う骨障害を治療する方法において使用するための抗スクレロスチン抗体であって、前記方法が、

(a)そのような治療を必要とする対象に抗スクレロスチン抗体の少なくとも1回の投与を実施し、前記対象をモニタリングして前記対象が抗スクレロスチン抗体の投与に対する応答の減少を示すかどうか確認するステップと、

(b)そのような応答の減少が確認される場合に、少なくとも4週間の長さの休薬期間を前記対象に与えるステップと

を含む、前記抗スクレロスチン抗体。

【請求項3】

(i)ステップ(a)において前記対象が、少なくとも2回、少なくとも3回又は少なくとも4回の抗スクレロスチン抗体の投与を受け、

(ii)前記対象が、ステップ(a)の前に少なくとも2回、少なくとも3回又は少なくとも4回抗スクレロスチン抗体の投与を受けたことが分かっており、及び/又は

(iii)前記対象が、以前の前記抗体の投与に起因して抗スクレロスチン抗体に対する応答性の減少を示す可能性があると考えられているものである、

請求項2に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項4】

ステップ(a)が、前記対象をモニタリングして、前記抗スクレロスチン抗体の投与に対する応答の減少を確認するステップを更に含む、

ステップ(b)が、このような応答の減少が確認される場合に、少なくとも4回の、(a)の投与の一群における連続した2回の投与間の時間間隔の長さの休薬期間を前記対象に与えるステップを含む、

請求項1に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項5】

前記モニタリングが、

(a) C-テロペプチド、N-テロペプチド、デオキシピリジノリン、ピリジノリン、尿ヒドロキシプロリン、ガラクトシルヒドロキシリシン及び酒石酸耐性酸性ホスファターゼからなる群から選択される骨吸収のマーカー、

(b)骨特異的アルカリホスファターゼ、I型プロコラーゲンのN及びC末端伸長から遊離したペプチド、並びにオステオカルシンからなる群から選択される骨形成及び/若しくは石灰化のマーカー、並びに/又は

(c)単一及び二重エネルギーX線吸収測定法、超音波、コンピュータ断層撮影法、X線撮影並びに磁気共鳴画像法からなる群から選択される技術を使用して骨塩量及び/又は骨密度を評価すること、

を用いて行われる、請求項2~4のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項6】

ステップ(b)が、前記休薬期間の間に、前記骨障害に対する異なる治療を施すステップを更に含む、

請求項1~5のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項 7】

(i)異なる治療が、抗再吸収剤、任意にビスホスホネート若しくはデノスマブであり、及び/又は

(ii)前記対象が、ステップ(a)の前に、異なる治療も施された対象である、請求項6に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項 8】

(i) (a)において、2～12回の抗スクレロスチン抗体の投与を含む投与の一群が実施され、

(ii) (a)における投与間の間隔が、約1日～12週間であり、

(iii) (b)の休薬期間の長さが、約6週間～24週間であり、及び/又は

(iv) (c)において、前記対象に2～12回の抗スクレロスチン抗体の投与の一群を実施する、請求項1及び4～7のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項 9】

(i) (a)における投与の一群が、3～7回の抗スクレロスチン抗体の投与を含み、

(ii) (a)における投与の一群が、少なくとも4回の抗スクレロスチン抗体の投与を含み、

(iii) (a)における投与間の間隔が、約1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週間、2週間、4週間、8週間、1カ月間又は約2カ月間の長さであり、

(iv) (a)における投与の一群が12回の投与を含み、前記投与が約月1回又は4週間に1回の間隔で与えられ、

(v) (b)の休薬期間が、少なくとも約6週間、7週間、8週間、1カ月、2カ月又は3カ月の長さであり、及び/又は

(vi) (c)において、実施された投与の一群が、(i)～(iv)のいずれかに定義されたとおりである、請求項1及び4～7のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項 10】

(b)の休薬期間が6～18カ月間である、請求項1及び4～7のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項 11】

(d)先行する投与の一群における連続した2回の投与の前記時間間隔より長い更なる休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(e)前記対象に抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも2回の投与を実施するステップと、

(f)任意でステップ(d)及び(e)を更に1回以上反復するステップと
を更に含む、請求項1及び4～6のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項 12】

治療される障害が、軟骨形成不全症、鎖骨頭蓋異骨症、内軟骨腫症、線維性異形成症、ゴーシェ病、低リン血症性くる病、マルファン症候群、遺伝性多発性外骨腫、神経線維腫症、骨形成不全症、大理石骨病、骨斑紋症、硬化性病変、偽関節、化膿性骨髄炎、歯周病、抗癲癇薬誘導性骨量減少、一次及び二次副甲状腺機能亢進症、家族性副甲状腺機能亢進症候群、無重力誘導骨量減少、男性における骨粗鬆症、閉経後骨量減少、変形性関節症、腎性骨形成異常、骨の浸潤性疾患、口腔骨量減少、顎の骨壊死、若年性パジェット病、メロレオストーシス、代謝性骨疾患、肥満細胞症、鎌状赤血球貧血/疾患、臓器移植関連骨量減少、腎臓移植関連骨量減少、全身性エリテマトーデス、強直性脊椎炎、癲癇、若年性関節炎、サラセミア、ムコ多糖症、ファブリー病、ターナー症候群、ダウン症候群、クラインフェルター症候群、らい、ペルテス病、青年期特発性側弯症、新生児期発症多臓器性炎症性疾患、ウィンチェスター症候群、メンケス病、ウィルソン病、虚血性骨疾患(レッグ-カルヴェ-ペルテス病、局所性移動性骨粗鬆症など)、貧血状態、ステロイドによって

起こる症状、糖質コルチコイド誘導性骨量減少、ヘパリン誘導性骨量減少、骨髄障害、壊血病、栄養失調症、カルシウム欠乏、骨粗鬆症、骨減少症、アルコール症、慢性肝疾患、閉経後状態、慢性炎症性疾患、関節リウマチ、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性大腸炎、クローン病、希発月経、無月経、妊娠関連骨量減少、糖尿病、甲状腺機能亢進、甲状腺障害、上皮小体疾患、クッシング病、先端巨大症、性腺機能低下症、固定化又は廃用、反射交感神経ジストロフィ症候群、局所性骨粗鬆症、骨軟化症、関節置換に関連する骨量減少、HIV関連骨量減少、成長ホルモンの低下に関連する骨量減少、嚢胞性線維症に関連する骨量減少、化学療法関連骨量減少、腫瘍誘導性骨量減少、癌関連骨量減少、ホルモン除去性骨量減少、多発性骨髄腫、薬物誘発性の骨量減少、神経性食欲不振症、疾患関連顔面骨量減少、疾患関連頭骨骨量減少、疾患関連顎骨骨量減少、疾患関連頭蓋骨骨量減少、老化関連骨量減少、老化に関連する顔面骨量減少、老化に関連する頭骨骨量減少、老化に関連する顎骨骨量減少、老化に関連する頭蓋骨骨量減少及び宇宙旅行に関連する骨量減少、からなる群から選択される、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項13】

(a)前記対象が、骨粗鬆症又は骨減少症であり、及び/又は

(b)前記対象が、閉経後女性である、

請求項12に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項14】

各投与について投与される抗スクレロスチン抗体の量が：(i)約50～250mg、(ii)少なくとも約70mg、(iii)少なくとも約140mg、又は、(iv)少なくとも約210mgである、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項15】

抗スクレロスチン抗体が：

(i)皮下に投与され、

(ii)配列番号1のスクレロスチンに対して $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 以下の結合親和性を示し、

(iii)ウェル当たりのスクレロスチン結合部位のモル数が、ウェル当たりのスクレロスチンのモル数と比較して6倍過剰より少ない場合、MC3T3細胞ベースの石灰化アッセイにおいてヒトスクレロスチンを中和し、

(iv)骨特異的アルカリホスファターゼアッセイなどの細胞ベースのアッセイにおいてヒトスクレロスチンを中和する100nM以下、50nM以下、又は25nM以下の IC_{50} を有し、

(v) HEK293細胞系における細胞ベースのWntシグナリングアッセイにおいてヒトスクレロスチンを中和する100nM以下の IC_{50} を有し、及び/又は

(vi) MC3T3細胞におけるBMP2誘導石灰化アッセイにおいてヒトスクレロスチンを中和する500nM以下の IC_{50} を有する、

請求項1～14のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体

。

【請求項16】

抗スクレロスチン抗体が、配列番号1に示されるアミノ酸配列を含むスクレロスチンポリペプチドに結合し、ここで前記抗スクレロスチン抗体が：

(i)配列番号6の配列、

(ii)配列番号2、配列番号3、配列番号4又は配列番号5のうち少なくとも1つの配列、又は

(iii)配列番号70、配列番号71、配列番号72又は配列番号73のうち少なくとも1つの配列に結合する、請求項1～15のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項17】

抗スクレロスチン抗体が：

(i)抗体Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab

-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23、及びAb-24のうち少なくとも1つの、スクレロスチンに対する結合を交差阻止し、及び/又は抗体Ab-A、Ab-B、Ab-C、Ab-D、Ab-1、Ab-2、Ab-3、Ab-4、Ab-5、Ab-6、Ab-7、Ab-8、Ab-9、Ab-10、Ab-11、Ab-12、Ab-13、Ab-14、Ab-15、Ab-16、Ab-17、Ab-18、Ab-19、Ab-20、Ab-21、Ab-22、Ab-23、及びAb-24のうち少なくとも1つによってスクレロスチンに対する結合を交差阻止され、

(ii) 配列番号245のCDR-H1、配列番号246のCDR-H2、配列番号247のCDR-H3、配列番号78のCDR-L1、配列番号79のCDR-L2及び配列番号80のCDR-L3を含み、

(iii) 配列番号378を含む重鎖及び配列番号376を含む軽鎖を含み、又は

(iv) 配列番号145又は配列番号392の重鎖及び配列番号141の軽鎖を有する、

請求項1～16のいずれか一項に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体。

【請求項18】

骨粗鬆症を治療するための請求項1に記載の方法において使用するための抗スクレロスチン抗体であって、前記方法が：

(a) 前記対象に、抗スクレロスチン抗体の投与の一群を月1回の間隔で実施するステップと、

(b) 次いで、少なくとも4カ月間の休薬期間を前記対象に与えるステップと、

(c) (b)の休薬期間後に、抗スクレロスチン抗体の更なる少なくとも1回の投与を前記対象に実施するステップと

を含み、

任意に、ここで：

前記対象が閉経後女性であるか；

前記ステップ(a)の一群が、約月1回の間隔で与えられる12回の投与であるか、

前記ステップ(c)の一群が、約月1回の間隔で与えられる12回の投与であるか、

前記休薬期間の間に、前記対象に骨粗鬆症に対する異なる治療(任意にビスホスホネート若しくはデノスマブ)が施されるか、

前記抗スクレロスチン抗体の各投与が210mgであるか、又は

前記休薬期間が少なくとも6カ月間又は少なくとも12カ月間である、

前記抗スクレロスチン抗体。