

【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29年2月9日(2017.2.9)

【公表番号】特表2016-508984(P2016-508984A)

【公表日】平成28年3月24日(2016.3.24)

【年通号数】公開・登録公報2016-018

【出願番号】特願2015-549810(P2015-549810)

【国際特許分類】

C 07 K	16/32	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)
C 12 N	1/15	(2006.01)
C 12 N	1/19	(2006.01)
C 12 N	1/21	(2006.01)
C 12 N	5/10	(2006.01)
C 07 K	19/00	(2006.01)
C 07 K	14/82	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 P	7/00	(2006.01)
A 61 P	21/00	(2006.01)
A 61 P	1/14	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 K	38/00	(2006.01)
A 61 P	3/04	(2006.01)
C 12 P	21/08	(2006.01)

【F I】

C 07 K	16/32	Z N A
C 12 N	15/00	A
C 12 N	1/15	
C 12 N	1/19	
C 12 N	1/21	
C 12 N	5/10	
C 07 K	19/00	
C 07 K	14/82	
A 61 K	39/395	N
A 61 P	7/00	
A 61 P	21/00	
A 61 P	1/14	
A 61 K	45/00	
A 61 K	37/02	
A 61 P	3/04	
C 12 P	21/08	

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月19日(2016.12.19)

【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】

(a) (i) 配列番号1、配列番号234および配列番号235(Hu01G06IGHV1-69F1)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号238、配列番号241および配列番号243(Hu01G06IGHV1-69F1)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、ならびに配列番号15および配列番号154(Hu01G06IGHV1-69F1)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号21および配列番号160(Hu01G06IGKV1-39F1)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRL<sub>1</sub>、配列番号26およびDAK(Hu01G06IGKV1-39F1)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRL<sub>2</sub>、ならびに配列番号32(Hu01G06IGKV1-39F1)のアミノ酸配列を含むCDRL<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(b) (i) 配列番号1、配列番号38および配列番号136(Hu01G06IGHV1-18F2)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号237、配列番号241および配列番号243(Hu01G06IGHV1-18F2)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、ならびに配列番号15および配列番号154(Hu01G06IGHV1-18F2)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号21および配列番号160(Hu01G06IGKV1-39F2)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRL<sub>1</sub>、配列番号26およびDAK(Hu01G06IGKV1-39F2)からなる群より選択されるアミノ酸配列を含むCDRL<sub>2</sub>、ならびに配列番号244(Hu01G06IGKV1-39F2)のアミノ酸配列を含むCDRL<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(c) (i) 配列番号1、配列番号38および配列番号136(01G06、Ch01G06Chimeric、Hu01G06IGHV1-18、Hu01G06IGHV1-69、Sh01G06IGHV1-18M69L)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号7、配列番号143および配列番号148(01G06、Ch01G06Chimeric、Hu01G06IGHV1-18、Hu01G06IGHV1-69、Sh01G06IGHV1-18M69L)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、ならびに配列番号15および配列番号154(01G06、Ch01G06Chimeric、Hu01G06IGHV1-18、Hu01G06IGHV1-69、Sh01G06IGHV1-18M69L)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号21および配列番号160(01G06、Ch01G06Chimeric、Hu01G06IGKV1-39、Hu01G06IGKV1-39S43AV48I、Hu01G06IGKV1-39V48I)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRL<sub>1</sub>、配列番号26およびDAK(01G06、Ch01G06Chimeric、Hu01G06IGKV1-39、Hu01G06IGKV1-39S43AV48I、Hu01G06IGKV1-39V48I)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRL<sub>2</sub>、ならびに配列番号32(01G06、Ch01G06Chimeric、Hu01G06IGKV1-39、Hu01G06IGKV1-39S43AV48I、Hu01G06IGKV1-39V48I)のアミノ酸配列を含むCDRL<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(d) (i) 配列番号2(03G05)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号8(03G05)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、および配列番号16(03G05)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号22(03G05)のアミノ酸配列を含むCDRL<sub>1</sub>、配列番号27(03G05)のアミノ酸配列を含むCDRL<sub>2</sub>、および配列番号33(03G05)

のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(e) (i) 配列番号 3 (04F08) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 9 (04F08) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 17 (04F08) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— (ii) 配列番号 23 (04F08) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 28 (04F08) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 34 (04F08) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(f) (i) 配列番号 4 (06C11、Ch06C11 ChimERIC、Hu06C11IGHV2-5) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 9 (06C11、Ch06C11 ChimERIC、Hu06C11IGHV2-5) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 18 (06C11、Ch06C11 ChimERIC、Hu06C11IGHV2-5) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— (ii) 配列番号 23 (06C11、Ch06C11 ChimERIC、Sh06C11IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 28 (06C11、Ch06C11 ChimERIC、Sh06C11IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 35 (06C11、Ch06C11 ChimERIC、Sh06C11IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(g) (i) 配列番号 1 (08G01) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 10 (08G01) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 15 (08G01) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— (ii) 配列番号 24 (08G01) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 29 (08G01) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 32 (08G01) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(h) (i) 配列番号 5 (14F11、Ch14F11 ChimERIC、Sh14F11IGHV2-5、Sh14F11IGHV2-70) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 11 (14F11、Ch14F11 ChimERIC、Sh14F11IGHV2-5、Sh14F11IGHV2-70) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 19 (14F11、Ch14F11 ChimERIC、Sh14F11IGHV2-5、Sh14F11IGHV2-70) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— (ii) 配列番号 23 (14F11、Ch14F11 ChimERIC、Hu14F11IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 30 (14F11、Ch14F11 ChimERIC、Hu14F11IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 36 (14F11、Ch14F11 ChimERIC、Hu14F11IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(i) (i) 配列番号 6 (17B11) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 12 (17B11) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 20 (17B11) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— (ii) 配列番号 25 (17B11) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 31 (17B11) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 37 (17B11) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(j) (i) 配列番号 1、配列番号 38 および配列番号 136 (Sh01G06IGHV1-18 M69L K64Q G44S、Sh01G06IGHV1-18 M69L K64Q) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 13、配列番号 143 および配列番号 148 (Sh01G06IGHV1-18 M69L K64Q G44S、Sh01G06IGHV1-18 M69L K64Q) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、ならびに配列番号 15 および

配列番号 154 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q G 4 4 S 、 S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— ( i i ) 配列番号 21 および配列番号 160 ( 0 1 G 0 6 、 C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 1</sub> 、配列番号 26 および D A K ( 0 1 G 0 6 、 C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 2</sub> 、ならびに配列番号 32 ( 0 1 G 0 6 、 C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I 、 H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( k ) ( i ) 配列番号 1 、配列番号 38 および配列番号 136 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 F 1 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 1</sub> 、配列番号 236 、配列番号 240 および配列番号 242 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 F 1 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 2</sub> 、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 F 1 ) からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— ( i i ) 配列番号 21 および配列番号 160 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) からなる群より選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 1</sub> 、配列番号 26 および D A K ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 2</sub> 、ならびに配列番号 32 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( l ) ( i ) 配列番号 1 、配列番号 234 および配列番号 235 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 1</sub> 、配列番号 239 、配列番号 240 および配列番号 242 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 2</sub> 、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— ( i i ) 配列番号 21 および配列番号 160 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 1</sub> 、配列番号 26 および D A K ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 2</sub> 、ならびに配列番号 32 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( m ) ( i ) 配列番号 1 、配列番号 234 および配列番号 235 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 1</sub> 、配列番号 239 、配列番号 240 および配列番号 242 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 2</sub> 、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— ( i i ) 配列番号 21 および配列番号 160 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 1</sub> 、配列番号 26 および D A K ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 2</sub> 、および配列番号 244 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L 3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( n ) ( i ) 配列番号 4 ( H E L M 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 1</sub> 、配列番号 14 ( H E L M 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 2</sub> 、および配列番号 18 ( H E L M 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H 3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— ( i i ) 配列番号 23 ( Ch06C11 Chimeric, Sh06C11 IGKV1-16 ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 28 ( Ch06C11 Chimeric, Sh06C11 IGKV1-16 ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 35 ( Ch06C11 Chimeric, Sh06C11 IGKV1-16 ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( o ) ( i ) 配列番号 4 ( Ch06C11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 9 ( Ch06C11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 18 ( Ch06C11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— ( i i ) 配列番号 23 ( Ch14F11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 30 ( Ch14F11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 36 ( Ch14F11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

— ( p ) ( i ) 配列番号 5 ( Ch14F11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 11 ( Ch14F11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 19 ( Ch14F11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

— ( i i ) 配列番号 23 ( Ch06C11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 28 ( Ch06C11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 35 ( Ch06C11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( q ) ( i ) 配列番号 1、配列番号 234 および配列番号 235 ( Sh01G06IGHV1-69 T30S I69L ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 7、配列番号 143 および配列番号 148 ( Sh01G06IGHV1-69 T30S I69L ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 ( Sh01G06IGHV1-69 T30S I69L ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

( i i ) 配列番号 21 および配列番号 160 ( 01G06、Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGKV1-39、Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I、Hu01G06 IGKV1-39 V48I ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 26 および DAK ( 01G06、Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGKV1-39、Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I、Hu01G06 IGKV1-39 V48I ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、ならびに配列番号 32 ( 01G06、Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGKV1-39、Hu01G06 IGKV1-39 V48I ) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( r ) ( i ) 配列番号 1、配列番号 234 および配列番号 235 ( Sh01G06IGHV1-69 T30S K64Q I69L ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 13、配列番号 143 および配列番号 148 ( Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 ( Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

( i i ) 配列番号 21 および配列番号 160 ( 01G06、Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGKV1-39、Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I、Hu01G06 IGKV1-39 V48I ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 26 および DAK ( 01G06、Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGKV1-39、Hu01G06 IGKV1-39 ) を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I  
 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub><sub>2</sub>、ならびに配列番号 3 2 ( 0  
 1 G 0 6、C h 0 1 G 0 6 Chimeric、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9、H  
 u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 -  
 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub><sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( s ) ( i ) 配列番号 1、配列番号 3 8 および配列番号 1 3 6 ( H u 0 1 G 0 6 I G  
 H V 1 - 1 8 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>1</sub>、配列番  
 号 2 3 7、配列番号 2 4 1 および配列番号 2 4 3 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8  
 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>2</sub>、ならびに配列番号 1 5  
 および配列番号 1 5 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 F 2 ) からなる群から選択  
 されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、  
 ( i i ) 配列番号 2 1 および配列番号 1 6 0 ( 0 1 G 0 6、C h 0 1 G 0 6 C h i  
 m e r i c、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9  
 S 4 3 A V 4 8 I、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) からなる群から選  
 択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub><sub>1</sub>、配列番号 2 6 および D A K ( 0 1 G 0 6、C h  
 0 1 G 0 6 C h i m e r i c、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9、H u 0 1 G 0 6  
 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I  
 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub><sub>2</sub>、ならびに配列番号 3 2 ( 0  
 1 G 0 6、C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9、H  
 u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 -  
 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub><sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( t ) ( i ) 配列番号 1、配列番号 3 8 および配列番号 1 3 6 ( 0 1 G 0 6、C h 0 1  
 G 0 6 C h i m e r i c、H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8、H u 0 1 G 0 6 I G  
 H V 1 - 6 9、S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L ) からなる群から選択され  
 るアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>1</sub>、配列番号 7、配列番号 1 4 3 および配列番号 1 4 8 ( 0  
 1 G 0 6、C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c、H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8、  
 H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9、S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L ) か  
 らなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>2</sub>、ならびに配列番号 1 5 および配  
 列番号 1 5 4 ( 0 1 G 0 6、C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c、H u 0 1 G 0 6 I G  
 H V 1 - 1 8、H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9、S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8  
 M 6 9 L ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>3</sub> を含む免疫グロブ  
 リン重鎖可変領域と、  
 ( i i ) 配列番号 2 1 および配列番号 1 6 0 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9  
 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub><sub>1</sub>、配列番号 2 6 および D  
 A K ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配  
 列を含む C D R <sub>L</sub><sub>2</sub>、ならびに配列番号 2 4 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F  
 2 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub><sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( u ) ( i ) 配列番号 1、配列番号 3 8 および配列番号 1 3 6 ( S h 0 1 G 0 6 I G  
 H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q G 4 4 S、S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M  
 6 9 L K 6 4 Q ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>1</sub>、配列番  
 号 1 3 、配列番号 1 4 3 および配列番号 1 4 8 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6  
 9 L K 6 4 Q G 4 4 S、S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q )  
 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>2</sub>、ならびに配列番号 1 5 および  
 配列番号 1 5 4 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q G 4 4 S、  
 S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q ) からなる群から選択されるア  
 ミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub><sub>3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、  
 ( i i ) 配列番号 2 1 および配列番号 1 6 0 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9  
 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub><sub>1</sub>、配列番号 2 6 および D  
 A K ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) からなる群から選択されるアミノ酸配  
 列を含む C D R <sub>L</sub><sub>2</sub>、ならびに配列番号 2 4 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F

2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(v) (i) 配列番号 1、配列番号 234 および配列番号 235 (Sh01G06IGHV1-69 T30S I69L) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 7、配列番号 143 および配列番号 148 (Sh01G06IGHV1-69 T30S I69L) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 (Sh01G06IGHV1-69 T30S I69L) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 21 および配列番号 160 (Hu01G06IGKV1-39

F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 26 および DAK (Hu01G06IGKV1-39 F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、ならびに配列番号 244 (Hu01G06IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(w) (i) 配列番号 1、配列番号 234 および配列番号 235 (Sh01G06IGHV1-69 T30S K64Q I69L) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 13、配列番号 143 および配列番号 148 (Sh01G06IGHV1-69 T30S K64Q I69L) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 (Sh01G06IGHV1-69 T30S K64Q I69L) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 21 および配列番号 160 (Hu01G06IGKV1-39

F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 26 および DAK (Hu01G06IGKV1-39 F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、ならびに配列番号 244 (Hu01G06IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(x) (i) 配列番号 1、配列番号 38 および配列番号 136 (Hu01G06IGHV1-18 F1) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 236、配列番号 240 および配列番号 242 (Hu01G06IGHV1-18 F1) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 (Hu01G06IGHV1-18 F1) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 21 および配列番号 160 (Hu01G06IGKV1-39

F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 26 および DAK (Hu01G06IGKV1-39 F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、ならびに配列番号 244 (Hu01G06IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；ならびに

(y) (i) 配列番号 1、配列番号 234 および配列番号 235 (Hu01G06IGHV1-69 F1) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 238、配列番号 241 および配列番号 243 (Hu01G06IGHV1-69 F1) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、ならびに配列番号 15 および配列番号 154 (Hu01G06IGHV1-69 F1) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 21 および配列番号 160 (Hu01G06IGKV1-39

F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 26 および DAK (Hu01G06IGKV1-39 F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、ならびに配列番号 244 (Hu01G06IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域

からなる群から選択される免疫グロブリン重鎖可変領域と免疫グロブリン軽鎖可変領域とを含む、ヒト GDF15 に結合する单離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 2】

前記 C D R 配列が、ヒトまたはヒト化フレームワーク配列の間に挿入される、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】

( a ) 配列番号 250 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 92 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( b ) 配列番号 248 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( c ) 配列番号 40 ( 0 1 G 0 6 、 C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( 0 1 G 0 6 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( d ) 配列番号 42 ( 0 3 G 0 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 78 ( 0 3 G 0 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( e ) 配列番号 44 ( 0 4 F 0 8 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 80 ( 0 4 F 0 8 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( f ) 配列番号 46 ( 0 6 C 1 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 82 ( 0 6 C 1 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( g ) 配列番号 48 ( 0 8 G 0 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 84 ( 0 8 G 0 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( h ) 配列番号 50 ( 1 4 F 1 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 86 ( 1 4 F 1 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( i ) 配列番号 52 ( 1 7 B 1 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 88 ( 1 7 B 1 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( j ) 配列番号 54 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( k ) 配列番号 56 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( l ) 配列番号 58 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( m ) 配列番号 60 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q G 4 4 S ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( n ) 配列番号 62 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( o ) 配列番号 64 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 T 3 0 S I 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( p ) 配列番号 66 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 T 3 0 S K 6 4 Q I 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( q ) 配列番号 40 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( r ) 配列番号 54 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 ) のアミ

ノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(s) 配列番号56(Hu01G06IGHV1-69)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号90(Hu01G06IGKV1-39)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(t) 配列番号58(Sh01G06IGHV1-18M69L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号90(Hu01G06IGKV1-39)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(u) 配列番号60(Sh01G06IGHV1-18M69LK64QG44S)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号90(Hu01G06IGKV1-39)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(v) 配列番号62(Sh01G06IGHV1-18M69LK64Q)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号90(Hu01G06IGKV1-39)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(w) 配列番号64(Sh01G06IGHV1-69T30S169L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号90(Hu01G06IGKV1-39)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(x) 配列番号66(Sh01G06IGHV1-69T30SK64QI69L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号90(Hu01G06IGKV1-39)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(y) 配列番号40(Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(z) 配列番号54(Hu01G06IGHV1-18)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(aa) 配列番号56(Hu01G06IGHV1-69)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(bb) 配列番号58(Sh01G06IGHV1-18M69L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(cc) 配列番号60(Sh01G06IGHV1-18M69LK64QG44S)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(dd) 配列番号62(Sh01G06IGHV1-18M69LK64Q)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(ee) 配列番号64(Sh01G06IGHV1-69T30S169L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(ff) 配列番号66(Sh01G06IGHV1-69T30SK64QI69L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(gg) 配列番号40(Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号94(Hu01G06IGKV1-39V48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( h h ) 配列番号 5 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( i i ) 配列番号 5 6 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( j j ) 配列番号 5 8 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( k k ) 配列番号 6 0 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q G 4 4 S ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( l l ) 配列番号 6 2 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( m m ) 配列番号 6 4 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 T 3 0 S I 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( n n ) 配列番号 6 6 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 T 3 0 S K 6 4 Q I 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( o o ) 配列番号 2 4 6 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( p p ) 配列番号 2 5 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( q q ) 配列番号 2 5 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 2 5 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( r r ) 配列番号 6 8 ( H E L M 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 8 2 ( C h 0 6 C 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( s s ) 配列番号 7 0 ( H u 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 8 2 ( C h 0 6 C 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( t t ) 配列番号 4 6 ( C h 0 6 C 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 6 ( S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( u u ) 配列番号 6 8 ( H E L M 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 6 ( S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( v v ) 配列番号 7 0 ( H u 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 6 ( S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( w w ) 配列番号 7 2 ( S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 8 6 ( C h 1 4 F 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( x x ) 配列番号 74 ( Sh14F11 IGHV2 - 70 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 86 ( Ch14F11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( y y ) 配列番号 50 ( Ch14F11 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 98 ( Hu14F11 IGKV1 - 16 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( z z ) 配列番号 72 ( Sh14F11 IGHV2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 98 ( Hu14F11 IGKV1 - 16 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( a a a ) 配列番号 74 ( Sh14F11 IGHV2 - 70 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 98 ( Hu14F11 IGKV1 - 16 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( b b b ) 配列番号 248 ( Hu01G06 IGHV1 - 18 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 92 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( c c c ) 配列番号 40 ( 01G06, Ch01G06 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( d d d ) 配列番号 54 ( Hu01G06 IGHV1 - 18 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( e e e ) 配列番号 56 ( Hu01G06 IGHV1 - 69 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( f f f ) 配列番号 58 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 M69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( g g g ) 配列番号 60 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 M69L K64Q G44S ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( h h h ) 配列番号 62 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 K64Q ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( i i i ) 配列番号 64 ( Sh01G06 IGHV1 - 69 T30S I69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( j j j ) 配列番号 66 ( Sh01G06 IGHV1 - 69 T30S K64Q I69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( k k k ) 配列番号 246 ( Hu01G06 IGHV1 - 18 F1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；ならびに

( l l l ) 配列番号 250 ( Hu01G06 IGHV1 - 69 F1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 254 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 F2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

からなる群から選択される免疫グロブリン重鎖可変領域と免疫グロブリン軽鎖可変領域とを含む、ヒト GDF15 に結合する単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項 4】

(a) 配列番号 260 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(b) 配列番号 258 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 264 (Hu01G06 IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(c) 配列番号 176 (Ch01G06 Chimeric) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 204 (Ch01G06 Chimeric) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(d) 配列番号 192 (Ch06C11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 212 (Ch06C11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(e) 配列番号 198 (Ch14F11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 216 (Ch14F11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(f) 配列番号 178 (Hu01G06 IGHV1-18) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 206 (Hu01G06 IGKV1-39) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(g) 配列番号 180 (Hu01G06 IGHV1-69) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 206 (Hu01G06 IGKV1-39) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(h) 配列番号 184 (Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 210 (Hu01G06 IGKV1-39 V48I) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(i) 配列番号 188 (Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 210 (Hu01G06 IGKV1-39 V48I) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(j) 配列番号 184 (Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 208 (Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(k) 配列番号 188 (Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 208 (Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(l) 配列番号 256 (Hu01G06 IGHV1-18 F1) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(m) 配列番号 262 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(n) 配列番号 262 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 264 (Hu01G06 IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(o) 配列番号 194 (HE LM 06C11 IGHV2-70) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 214 (Sh06C11 IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(p) 配列番号 196 (Hu06C11 IGHV2-5) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 214 (Sh06C11 IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(q) 配列番号 200 (Sh14F11 IGHV2-5) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 218 (Hu14F11 IGKV1-16) のアミノ酸配

列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（r）配列番号202（Sh14F11IGHV2-70）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号218（Hu14F11IGKV1-16）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（s）配列番号182（Sh01G06IGHV1-18M69L）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号206（Hu01G06IGKV1-39）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（t）配列番号186（Sh01G06IGHV1-18M69LK64Q）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号206（Hu01G06IGKV1-39）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（u）配列番号184（Sh01G06IGHV1-18M69LK64QG44S）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号206（Hu01G06IGKV1-39）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（v）配列番号188（Sh01G06IGHV1-69T30S169L）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号206（Hu01G06IGKV1-39）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（w）配列番号190（Sh01G06IGHV1-69T30SK64QI69L）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号206（Hu01G06IGKV1-39）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（x）配列番号182（Sh01G06IGHV1-18M69L）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号210（Hu01G06IGKV1-39V48I）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（y）配列番号186（Sh01G06IGHV1-18M69LK64Q）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号210（Hu01G06IGKV1-39V48I）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（z）配列番号190（Sh01G06IGHV1-69T30SK64QI69L）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号210（Hu01G06IGKV1-39V48I）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（aa）配列番号182（Sh01G06IGHV1-18M69L）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号208（Hu01G06IGKV1-39S43AV48I）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（bb）配列番号186（Sh01G06IGHV1-18M69LK64Q）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号208（Hu01G06IGKV1-39S43AV48I）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（cc）配列番号190（Sh01G06IGHV1-69T30SK64QI69L）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号208（Hu01G06IGKV1-39S43AV48I）のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

（dd）配列番号204のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖と、配列番号178、180、182、184、186、188、または190のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖；

（ee）配列番号208のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖と、配列番号176、178、180、または258のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖；

（ff）配列番号210のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖と、配列番号176、178、または180のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖；

（gg）配列番号264のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖と、配列番号176、178、180、182、184、186、188、190、256、または260のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖；ならびに

（hh）配列番号206のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖と、配列番号176のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖

からなる群から選択される免疫グロブリン重鎖と免疫グロブリン軽鎖とを含む、ヒトGDF15に結合する単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか一項に記載の免疫グロブリン重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

【請求項6】

請求項1～4のいずれか一項に記載の免疫グロブリン軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

【請求項7】

請求項5に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項8】

請求項6に記載の核酸を含む発現ベクター。

【請求項9】

請求項5に記載の核酸をさらに含む、請求項8に記載の発現ベクター。

【請求項10】

請求項7に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項11】

請求項8に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項12】

請求項9に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

【請求項13】

請求項7に記載の発現ベクターをさらに含む、請求項11に記載の宿主細胞。

【請求項14】

(a)宿主細胞が免疫グロブリン重鎖もしくは重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖もしくは軽鎖可変領域を含むポリペプチドを発現する条件下で、請求項10または11に記載の宿主細胞を培養するステップと；

(b)前記免疫グロブリン重鎖もしくは重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖もしくは軽鎖可変領域を含むポリペプチドを精製するステップを含む、免疫グロブリン重鎖もしくは重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖もしくは免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを生成する方法。

【請求項15】

(a)宿主細胞が免疫グロブリン重鎖もしくは重鎖可変領域および/または免疫グロブリン軽鎖もしくは軽鎖可変領域を含む1つまたは複数のポリペプチドを発現する条件下で、請求項12または13に記載の宿主細胞を培養し、それによって抗体または抗体の抗原結合性断片を生成するステップと；(b)前記抗体または前記抗体の抗原結合性断片を精製するステップを含む、ヒトGDF15に結合する抗体または抗体の抗原結合性断片を生成する方法。

【請求項16】

前記抗体が、

(a)モノクローナル抗体；

(b)キメラ抗体、ヒト化抗体、もしくはヒト抗体；

(c)ヒトIgG1、IgG2もしくはIgG4アイソタイプ抗体；

(d)二重特異性抗体；または

(e)Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、一本鎖抗体、小型抗体または二特異性抗体

のうちの1つまたは複数である、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項17】

単離抗体またはその抗原結合性断片であって、

(i)ヒトGDF15への結合に対して、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体ま

たはその抗原結合性断片と拮抗する、あるいは

(i i) 請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片と同じ、

ヒトGDF15上のエピトープに結合する、

単離抗体またはその抗原結合性断片。

【請求項18】

請求項1～4、16、または17のいずれか一項に記載の有効量の抗体を含む、哺乳動物において悪液質を治療するための組成物。

【請求項19】

筋肉量減少を予防または低減するための有効量の請求項1～4、16、または17のいずれか一項に記載の抗体を含む、基礎疾患に関連した筋肉量減少を抑制するための組成物。

【請求項20】

前記基礎疾患が、癌、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、および結核からなる群から選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

前記筋肉量減少が、脂肪量減少を伴う、請求項19に記載の組成物。

【請求項22】

請求項1～4、16、または17のいずれか一項に記載の有効量の抗体を含む、哺乳動物において不随意性の体重減少を抑制または低減するための組成物。

【請求項23】

器官重量減少を予防または低減するための有効量の請求項1～4、16、または17のいずれか一項に記載の抗体を含む、基礎疾患に関連した器官重量減少を抑制するための組成物。

【請求項24】

前記基礎疾患が、癌、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、および結核からなる群から選択される、請求項23に記載の組成物。

【請求項25】

前記器官が腎臓、肝臓、心臓、または脾臓である、請求項23に記載の組成物。

【請求項26】

前記器官重量減少が、筋肉量減少、脂肪量減少、または不随意性の体重減少を伴う、請求項23に記載の組成物。

【請求項27】

前記組成物が、第2の薬剤と組み合わせて、それを必要とする哺乳動物に投与されることを特徴とし、前記第2の薬剤が、アクチビン・A阻害剤、ActRIIB阻害剤、IL-6阻害剤、IL-6R阻害剤、メラノコルチンペプチド阻害剤、メラノコルチン受容体阻害剤、グレリン、グレリンミメティック、GHS-R1aアゴニスト、SARM、TNF阻害剤、IL-1阻害剤、ミオスタチン阻害剤、遮断薬、および抗癌剤からなる群から選択される、請求項18に記載の組成物。

【請求項28】

請求項1～4、16、または17のいずれか一項に記載の有効量の抗体を含む、哺乳動物において筋肉減少症を治療するための組成物。

【請求項29】

請求項1～4、16、または17のいずれか一項に記載の有効量の抗体を含む、哺乳動物において抗癌剤の最大耐用量を増加させるための組成物。

【請求項30】

前記抗癌剤が、哺乳動物において悪液質を引き起こす、請求項29に記載の組成物。

【請求項31】

前記組成物が抗癌剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項30に記載の

組成物。

【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 4、16、または 17 のいずれか一項に記載の抗体またはその抗原結合性断片、および薬学的に許容されるキャリアを含む、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】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

本発明のこれらおよびその他の態様ならびに利点は、以下の図、詳細な説明、および特許請求の範囲の考察に基づいて明らかになる。本明細書の用法では、「含む ( including )」は、限定することを意図するものではなく、言及される例は非限定的である。本明細書の用法では、「抗体 01G06、03G05、04F08、06C11、08G01、14F11、または 17B11」は、抗体 01G06、03G05、04F08、06C11、08G01、14F11、もしくは 17B11、またはそれらのヒト化変異体を意味する。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

(a) (i) 配列番号 1 および配列番号 38 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 237 および配列番号 241 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 15 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 21 (Hu01G06 IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 26 (Hu01G06 IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 244 (Hu01G06 IGKV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(b) (i) 配列番号 1 および配列番号 234 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 238 および配列番号 241 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 15 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 21 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 26 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 32 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(c) (i) 配列番号 1 (01G06, Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGKV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 7 (01G06, Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGKV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 15 (01G06, Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGKV1-39 M69L, Sh01G06 IGHV1-69 L T30S I69L) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 21 (01G06, Ch01G06 Chimeric, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, H

u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>1</sub>、配列番号 2 6 ( 0 1 G 0 6、C h 0 1 G 0 6 Chimeric、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 3 2 ( 0 1 G 0 6、C h 0 1 G 0 6 Chimeric、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I、H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( d ) ( i ) 配列番号 2 ( 0 3 G 0 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>1</sub>、配列番号 8 ( 0 3 G 0 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 1 6 ( 0 3 G 0 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、  
 ( i i ) 配列番号 2 2 ( 0 3 G 0 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>1</sub>、配列番号 2 7 ( 0 3 G 0 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 3 3 ( 0 3 G 0 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( e ) ( i ) 配列番号 3 ( 0 4 F 0 8 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>1</sub>、配列番号 9 ( 0 4 F 0 8 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 1 7 ( 0 4 F 0 8 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、  
 ( i i ) 配列番号 2 3 ( 0 4 F 0 8 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>1</sub>、配列番号 2 8 ( 0 4 F 0 8 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 3 4 ( 0 4 F 0 8 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( f ) ( i ) 配列番号 4 ( 0 6 C 1 1、C h 0 6 C 1 1 Chimeric、H u 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>1</sub>、配列番号 9 ( 0 6 C 1 1、C h 0 6 C 1 1 Chimeric、H u 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 1 8 ( 0 6 C 1 1、C h 0 6 C 1 1 Chimeric、H u 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、  
 ( i i ) 配列番号 2 3 ( 0 6 C 1 1、C h 0 6 C 1 1 Chimeric、S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>1</sub>、配列番号 2 8 ( 0 6 C 1 1、C h 0 6 C 1 1 Chimeric、S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 3 5 ( 0 6 C 1 1、C h 0 6 C 1 1 Chimeric、S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( g ) ( i ) 配列番号 1 ( 0 8 G 0 1 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>1</sub>、配列番号 1 0 ( 0 8 G 0 1 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 1 5 ( 0 8 G 0 1 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、  
 ( i i ) 配列番号 2 4 ( 0 8 G 0 1 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>1</sub>、配列番号 2 9 ( 0 8 G 0 1 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 3 2 ( 0 8 G 0 1 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( h ) ( i ) 配列番号 5 ( 1 4 F 1 1、C h 1 4 F 1 1 Chimeric、S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 5、S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>1</sub>、配列番号 1 1 ( 1 4 F 1 1、C h 1 4 F 1 1 Chimeric、S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 5、S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 1 9 ( 1 4 F 1 1、C h 1 4 F 1 1 Chimeric、S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 5、S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>H</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、  
 ( i i ) 配列番号 2 3 ( 1 4 F 1 1、C h 1 4 F 1 1 Chimeric、H u 1 4 F 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>1</sub>、配列番号 3 0 ( 1 4 F 1 1、C h 1 4 F 1 1 Chimeric、H u 1 4 F 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>2</sub>、および配列番号 3 6 ( 1 4 F 1 1、C h 1 4 F 1 1 Chimeric、H u 1 4 F 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む C D R <sub>L</sub> <sub>3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(i) (i) 配列番号6(17B11)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号12(17B11)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、および配列番号20(17B11)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号25(17B11)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L1</sub>、配列番号31(17B11)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L2</sub>、および配列番号37(17B11)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L3</sub>を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(j) (i) 配列番号1(Sh01G06IGHV1-18M69L K64Q G44S、Sh01G06IGHV1-18M69L K64Q、Sh01G06IGHV1-69T30S K64Q I69L)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号13(Sh01G06IGHV1-18M69L K64Q G44S、Sh01G06IGHV1-69T30S K64Q I69L)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、および配列番号15(Sh01G06IGHV1-18M69L K64Q G44S、Sh01G06IGHV1-69T30S K64Q I69L)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号21(01G06、Ch01G06 Chimeric、Hu01G06 IGKV1-39、Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I、Hu01G06 IGKV1-39 V48I)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L1</sub>、配列番号26(01G06、Ch01G06 Chimeric、Hu01G06 IGKV1-39、Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I、Hu01G06 IGKV1-39 V48I)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L2</sub>、および配列番号32(01G06、Ch01G06 Chimeric、Hu01G06 IGKV1-39、Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I、Hu01G06 IGKV1-39 V48I)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L3</sub>を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(k) (i) 配列番号1および配列番号38(Hu01G06IGHV1-18F1)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号236および配列番号240(Hu01G06IGHV1-18F1)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、および配列番号15(Hu01G06IGHV1-18F1)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号21(Hu01G06 IGKV1-39 F1)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L1</sub>、配列番号26(Hu01G06 IGKV1-39 F1)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L2</sub>、および配列番号32(Hu01G06 IGKV1-39 F1)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L3</sub>を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(l) (i) 配列番号1および配列番号234(Hu01G06IGHV1-69F2)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号239および配列番号240(Hu01G06IGHV1-69F2)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、および配列番号15(Hu01G06IGHV1-69F2)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号21(Hu01G06 IGKV1-39 F1)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L1</sub>、配列番号26(Hu01G06 IGKV1-39 F1)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L2</sub>、および配列番号32(Hu01G06 IGKV1-39 F1)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L3</sub>を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(m) (i) 配列番号1および配列番号234(Hu01G06IGHV1-69F2)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>1</sub>、配列番号239および配列番号240(Hu01G06IGHV1-69F2)からなる群から選択されるアミノ酸配列を含むCDRH<sub>2</sub>、および配列番号15(Hu01G06IGHV1-69F2)のアミノ酸配列を含むCDRH<sub>3</sub>を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号21(Hu01G06 IGKV1-39 F2)のアミノ酸配列を含むCDR<sub>L1</sub>、配列番号26(Hu01G06 IGKV1-39 F2)のアミノ酸

配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 244 (HU01G06 IGHV1-39 F2) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(n) (i) 配列番号 4 (HE LM 06C11 IGHV2-70) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 14 (HE LM 06C11 IGHV2-70) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 18 (HE LM 06C11 IGHV2-70) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 23 (Ch06C11 Chimeric, Sh06C11 IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 28 (Ch06C11 Chimeric, Sh06C11 IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 35 (Ch06C11 Chimeric, Sh06C11 IGKV1-16) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(o) (i) 配列番号 4 (Ch06C11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 9 (Ch06C11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 18 (Ch06C11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 23 (Ch14F11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 30 (Ch14F11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 36 (Ch14F11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；ならびに

(p) (i) 配列番号 5 (Ch14F11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H1</sub>、配列番号 11 (Ch14F11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H2</sub>、および配列番号 19 (Ch14F11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>H3</sub> を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、

(ii) 配列番号 23 (Ch06C11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L1</sub>、配列番号 28 (Ch06C11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L2</sub>、および配列番号 35 (Ch06C11 Chimeric) のアミノ酸配列を含む CDR<sub>L3</sub> を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域

からなる群から選択される免疫グロブリン重鎖可変領域と免疫グロブリン軽鎖可変領域とを含む、ヒト GDF15 に結合する単離抗体。

(項目 2)

前記 CDR 配列が、ヒトまたはヒト化フレームワーク配列の間に挿入される、項目 1 に記載の抗体。

(項目 3)

項目 1 に記載の免疫グロブリン重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

(項目 4)

項目 1 に記載の免疫グロブリン軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

(項目 5)

項目 3 に記載の核酸を含む発現ベクター。

(項目 6)

項目 4 に記載の核酸を含む発現ベクター。

(項目 7)

項目 3 に記載の核酸をさらに含む、項目 6 に記載の発現ベクター。

(項目 8)

項目 5 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

(項目 9)

項目 6 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

(項目 10)

項目 7 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

(項目11)

項目5に記載の発現ベクターをさらに含む、項目9に記載の宿主細胞。

(項目12)

(a)宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを発現する条件下で、項目8または9に記載の宿主細胞を培養するステップと；

(b)前記免疫グロブリン重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを精製するステップ

を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを生成する方法。

(項目13)

(a)宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域および/または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む1つまたは複数のポリペプチドを発現する条件下で、項目10または11に記載の宿主細胞を培養し、それによって抗体または抗体の抗原結合性断片を生成するステップと；

(b)前記抗体または前記抗体の抗原結合性断片を精製するステップ

を含む、ヒトGDF15に結合する抗体または抗体の抗原結合性断片を生成する方法。

(項目14)

(a)配列番号248(Hu01G06IGHV1-18F2)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号254(Hu01G06IGKV1-39F2)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(b)配列番号250(Hu01G06IGHV1-69F1)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号92(Hu01G06IGKV1-39F1)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(c)配列番号40(01G06、Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号76(01G06(Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(d)配列番号42(03G05)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号78(03G05)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(e)配列番号44(04F08)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号80(04F08)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(f)配列番号46(06C11)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号82(06C11)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(g)配列番号48(08G01)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号84(08G01)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(h)配列番号50(14F11)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号86(14F11)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(i)配列番号52(17B11)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号88(17B11)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(j)配列番号54(Hu01G06IGHV1-18)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号76(Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(k)配列番号56(Hu01G06IGHV1-69)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号76(Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(l)配列番号58(Sh01G06IGHV1-18M69L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号76(Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

(m)配列番号60(Sh01G06IGHV1-18M69LK64QG44S)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号76(Ch01G

0 6 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( n ) 配列番号 62 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 M69L K64Q ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( Ch01G06 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( o ) 配列番号 64 ( Sh01G06 IGHV1 - 69 T30S I69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( Ch01G06 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( p ) 配列番号 66 ( Sh01G06 IGHV1 - 69 T30S K64Q I69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 76 ( Ch01G06 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( q ) 配列番号 40 ( Ch01G06 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( r ) 配列番号 54 ( Hu01G06 IGHV1 - 18 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( s ) 配列番号 56 ( Hu01G06 IGHV1 - 69 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( t ) 配列番号 58 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 M69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( u ) 配列番号 60 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 M69L K64Q G44S ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( v ) 配列番号 62 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 M69L K64Q ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( w ) 配列番号 64 ( Sh01G06 IGHV1 - 69 T30S I69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( x ) 配列番号 66 ( Sh01G06 IGHV1 - 69 T30S K64Q I69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 90 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( y ) 配列番号 40 ( Ch01G06 Chimeric ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 92 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 S43A V48I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( z ) 配列番号 54 ( Hu01G06 IGHV1 - 18 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 92 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 S43A V48I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( a a ) 配列番号 56 ( Hu01G06 IGHV1 - 69 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 92 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 S43A V48I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( b b ) 配列番号 58 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 M69L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 92 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 S43A V48I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；  
 ( c c ) 配列番号 60 ( Sh01G06 IGHV1 - 18 M69L K64Q G44S ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 92 ( Hu01G06 IGKV1 - 39 S43A V48I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( d d ) 配列番号 6 2 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( e e ) 配列番号 6 4 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 T 3 0 S I 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( f f ) 配列番号 6 6 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 T 3 0 S K 6 4 Q I 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 S 4 3 A V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( g g ) 配列番号 4 0 ( C h 0 1 G 0 6 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( h h ) 配列番号 5 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( i i ) 配列番号 5 6 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( j j ) 配列番号 5 8 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( k k ) 配列番号 6 0 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q G 4 4 S ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( l l ) 配列番号 6 2 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 M 6 9 L K 6 4 Q ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( m m ) 配列番号 6 4 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 T 3 0 S I 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( n n ) 配列番号 6 6 ( S h 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 T 3 0 S K 6 4 Q I 6 9 L ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 V 4 8 I ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( o o ) 配列番号 2 4 6 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 1 8 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( p p ) 配列番号 2 5 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( q q ) 配列番号 2 5 2 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 2 5 4 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( r r ) 配列番号 6 8 ( H E L M 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 8 2 ( C h 0 6 C 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( s s ) 配列番号 7 0 ( H u 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 8 2 ( C h 0 6 C 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( t t ) 配列番号 4 6 ( C h 0 6 C 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 6 ( S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( u u ) 配列番号 6 8 ( H E L M 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 6 ( S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( v v ) 配列番号 7 0 ( H u 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 6 ( S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( w w ) 配列番号 7 2 ( S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 8 6 ( C h 1 4 F 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( x x ) 配列番号 7 4 ( S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 8 6 ( C h 1 4 F 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( y y ) 配列番号 5 0 ( C h 1 4 F 1 1 C h i m e r i c ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 8 ( H u 1 4 F 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( z z ) 配列番号 7 2 ( S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 8 ( H u 1 4 F 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

( a a a ) 配列番号 7 4 ( S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域と、配列番号 9 8 ( H u 1 4 F 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域；

からなる群から選択される免疫グロブリン重鎖可変領域と免疫グロブリン軽鎖可変領域とを含む、ヒト G D F 1 5 に結合する単離抗体。

( 項目 1 5 )

項目 1 4 に記載の免疫グロブリン重鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

( 項目 1 6 )

項目 1 4 に記載の免疫グロブリン軽鎖可変領域をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

( 項目 1 7 )

項目 1 5 に記載の核酸を含む発現ベクター。

( 項目 1 8 )

項目 1 6 に記載の核酸を含む発現ベクター。

( 項目 1 9 )

項目 1 5 に記載の核酸をさらに含む、項目 1 8 に記載の発現ベクター。

( 項目 2 0 )

項目 1 7 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

( 項目 2 1 )

項目 1 8 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

( 項目 2 2 )

項目 1 9 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

( 項目 2 3 )

項目 1 7 に記載の発現ベクターをさらに含む、項目 2 1 に記載の宿主細胞。

( 項目 2 4 )

(a) 宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを発現する条件下で、項目20または21に記載の宿主細胞を培養するステップと；

(b) 前記免疫グロブリン重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを精製するステップ

を含む、免疫グロブリン重鎖可変領域または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含むポリペプチドを生成する方法。

(項目25)

(a) 宿主細胞が免疫グロブリン重鎖可変領域および／または免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む1つまたは複数のポリペプチドを発現する条件下で、項目22または23に記載の宿主細胞を培養し、それによって抗体または抗体の抗原結合性断片を生成するステップと；

(b) 前記抗体または前記抗体の抗原結合性断片を精製するステップ

を含む、ヒトGDF15に結合する抗体または抗体の抗原結合性断片を生成する方法。

(項目26)

(a) 配列番号258(Hu01G06IGHV1-18F2)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号264(Hu01G06IGKV1-39F2)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(b) 配列番号260(Hu01G06IGHV1-69F1)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号208(Hu01G06IGKV1-39F1)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(c) 配列番号176(Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号204(Ch01G06Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(d) 配列番号192(Ch06C11Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号212(Ch06C11Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(e) 配列番号198(Ch14F11Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号216(Ch14F11Chimeric)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(f) 配列番号178(Hu01G06IGHV1-18)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号206(Hu01G06IGKV1-39)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(g) 配列番号180(Hu01G06IGHV1-69)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号206(Hu01G06IGKV1-39)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(h) 配列番号184(Sh01G06IGHV1-18M69LK64QG44S)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号210(Hu01G06IGKV1-39V48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(i) 配列番号188(Sh01G06IGHV1-69T30S169L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号210(Hu01G06IGKV1-39V48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(j) 配列番号184(Sh01G06IGHV1-18M69LK64QG44S)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号208(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(k) 配列番号188(Sh01G06IGHV1-69T30S169L)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号208(Hu01G06IGKV1-39S43AV48I)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

(l) 配列番号256(Hu01G06IGHV1-18F1)のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号208(Hu01G06IGKV1-39F1)

) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

( m ) 配列番号 262 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 208 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 1 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

( n ) 配列番号 262 ( H u 0 1 G 0 6 I G H V 1 - 6 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 264 ( H u 0 1 G 0 6 I G K V 1 - 3 9 F 2 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

( o ) 配列番号 194 ( H E L M 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 214 ( S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

( p ) 配列番号 196 ( H u 0 6 C 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 214 ( S h 0 6 C 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；

( q ) 配列番号 200 ( S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 5 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 218 ( H u 1 4 F 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖；ならびに

( r ) 配列番号 202 ( S h 1 4 F 1 1 I G H V 2 - 7 0 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖と、配列番号 218 ( H u 1 4 F 1 1 I G K V 1 - 1 6 ) のアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖

からなる群から選択される免疫グロブリン重鎖と免疫グロブリン軽鎖とを含む、ヒト G D F 15 に結合する単離抗体。

( 項目 27 )

項目 26 に記載の免疫グロブリン重鎖をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

( 項目 28 )

項目 26 に記載の免疫グロブリン軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む単離核酸。

( 項目 29 )

項目 27 に記載の核酸を含む発現ベクター。

( 項目 30 )

項目 28 に記載の核酸を含む発現ベクター。

( 項目 31 )

項目 27 に記載の核酸をさらに含む、項目 30 に記載の発現ベクター。

( 項目 32 )

項目 29 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

( 項目 33 )

項目 30 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

( 項目 34 )

項目 31 に記載の発現ベクターを含む宿主細胞。

( 項目 35 )

項目 29 に記載の発現ベクターをさらに含む、項目 33 に記載の宿主細胞。

( 項目 36 )

( a ) 宿主細胞が免疫グロブリン重鎖または免疫グロブリン軽鎖を含むポリペプチドを発現する条件下で、項目 32 または 33 に記載の宿主細胞を培養するステップと；

( b ) 前記免疫グロブリン重鎖または免疫グロブリン軽鎖を含むポリペプチドを精製するステップ

を含む、免疫グロブリン重鎖または免疫グロブリン軽鎖を含むポリペプチドを生成する方法。

( 項目 37 )

( a ) 宿主細胞が免疫グロブリン重鎖および / または免疫グロブリン軽鎖を含む 1 つまたは複数のポリペプチドを発現する条件下で、項目 34 または 35 に記載の宿主細胞を培養し、それによって抗体または抗体の抗原結合性断片を生成するステップと； ( b ) 前記

抗体または前記抗体の抗原結合性断片を精製するステップを含む、ヒトGDF15に結合する抗体または抗体の抗原結合性断片を生成する方法。

(項目38)

前記抗体が、表面プラズモン共鳴またはバイオ層干渉法による測定で300pM以下のK<sub>D</sub>を有する、項目1、2、14、または26のいずれか一項に記載の抗体。

(項目39)

前記抗体が、表面プラズモン共鳴またはバイオ層干渉法による測定で150pM以下のK<sub>D</sub>を有する、項目1、2、14、または26のいずれか一項に記載の抗体。

(項目40)

前記抗体が、表面プラズモン共鳴またはバイオ層干渉法による測定で100pM以下のK<sub>D</sub>を有する、項目1、2、14、または26のいずれか一項に記載の抗体。

(項目41)

ヒトGDF15への結合に対して、項目1、2、14、26、38、39、または40のいずれか一項に記載の抗体と拮抗する単離抗体。

(項目42)

項目1、2、14、26、38、39、または40のいずれか一項に記載の抗体としてヒトGDF15上の同じエピトープに結合する単離抗体。

(項目43)

項目1、2、14、26、38、39、40、41、または42のいずれか一項に記載の有効量の抗体を、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物において悪液質を治療する方法。

(項目44)

項目1、2、14、26、38、39、40、41、または42のいずれか一項に記載の有効量の抗体を投与して、筋肉量減少を予防または低減するステップを含む、基礎疾患に関連した筋肉量減少を抑制する方法。

(項目45)

前記基礎疾患が、癌、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、および結核からなる群から選択される、項目44に記載の方法。

(項目46)

前記筋肉量減少が、脂肪量減少を伴う、項目44に記載の方法。

(項目47)

項目1、2、14、26、38、39、40、41、または42のいずれか一項に記載の有効量の抗体を、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物において不随意性の体重減少を抑制または低減する方法。

(項目48)

項目1、2、14、26、38、39、40、41、または42のいずれか一項に記載の有効量の抗体を投与して、器官重量減少を予防または低減するステップを含む、基礎疾患に関連した器官重量減少を抑制する方法。

(項目49)

前記基礎疾患が、癌、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、および結核からなる群から選択される、項目48に記載の方法。

(項目50)

前記器官が腎臓、肝臓、心臓、または脾臓である、項目48に記載の方法。

(項目51)

前記器官重量減少が、筋肉量減少、脂肪量減少、または不随意性の体重減少を伴う、項目48に記載の方法。

(項目52)

第2の薬剤を、それを必要とする哺乳動物に投与するステップであって、前記第2の薬剤が、アクチビン- A阻害剤、ActRIIB阻害剤、IL-6阻害剤、IL-6R阻害剤、メラノコルチニペプチド阻害剤、メラノコルチニ受容体阻害剤、グレリン、グレリン

ミメティック、GHS-R1aアゴニスト、SARM、TNF阻害剤、IL-1阻害剤、ミオスタチン阻害剤、遮断薬、および抗癌剤からなる群から選択されるステップをさらに含む、項目43に記載の方法。

(項目53)

項目1、2、14、26、38、39、40、41、または42のいずれか一項に記載の有効量の抗体を、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物において筋肉減少症を治療する方法。

(項目54)

項目1、2、14、26、38、39、40、41、または42のいずれか一項に記載の有効量の抗体を、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物において抗癌剤の最大耐用量を増加させる方法。

(項目55)

前記抗癌剤が、哺乳動物において悪液質を引き起こす、項目54に記載の方法。

(項目56)

前記抗体が抗癌剤と組み合わせて投与される、項目55に記載の方法。

(項目57)

Fc-rhGDF15融合タンパク質を哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物において血漿または血清中の成熟rhGDF15の定常状態レベルを確立する方法。

(項目58)

前記哺乳動物がマウスである、項目57に記載の方法。

(項目59)

前記Fc-rhGDF15融合タンパク質がmFc-rhGDF15(配列番号220)である、項目57に記載の方法。

(項目60)

治療的有効量のFc-rhGDF15融合タンパク質を、それを必要とする哺乳動物に投与するステップを含む、哺乳動物において肥満を治療する方法。

(項目61)

Fc-rhGDF15融合タンパク質および薬学的に許容されるキャリアを含む、医薬組成物。