

【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 8 月 20 日 (2020.8.20)

【公表番号】特表 2019-526244 (P2019-526244A)

【公表日】令和 1 年 9 月 19 日 (2019.9.19)

【年通号数】公開・登録公報 2019-038

【出願番号】特願 2019-505146 (P2019-505146)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/13 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (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)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 5/20 (2006.01)

A 6 1 P 3/14 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 N 15/13

C 0 7 K 16/28 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

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 P 5/20

A 6 1 P 3/14

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 7 月 9 日 (2020.7.9)

【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】

2×10^{-8} M 以下の親和性 K_d でヒト副甲状腺ホルモン受容体 1 (P T H 1 R) に結合する、ヒト抗体。

【請求項 2】

副甲状腺ホルモン受容体 1 (P T H 1 R) に結合する抗体であって、

(a) 配列番号 27、30、33、36、39、42、45、48、51、54、57、60、63、66、69、72、75、78、81、84、87、90、93、96、99、102 に記載される重鎖 CDR1 アミノ酸配列と、

(b) (a) と同じ重鎖可変領域に由来する、配列番号 28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61、64、67、70、73、76、79、82、85、88、91、94、97、100、103 に記載される重鎖 CDR2 アミノ酸配列と、

(c) (a) と同じ重鎖可変領域に由来する、配列番号 29、32、35、38、41、44、47、50、53、56、59、62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、95、98、101、104 に記載される重鎖 CDR3 アミノ酸配列と、

(d) 配列番号 131、134、137、140、143、146、149、152、155、158、161、164、167、170、173、176、179、182、185、188、191、194、197、200、203、206 に記載される軽鎖 CDR1 アミノ酸配列と、

(e) (d) と同じ軽鎖可変領域に由来する、配列番号 132、135、138、141、144、147、150、153、156、159、162、165、168、171、174、177、180、183、186、189、192、195、198、201、204、207 に記載される軽鎖 CDR2 アミノ酸配列と、

(f) (d) と同じ軽鎖可変領域に由来する、配列番号 133、136、139、142、145、148、151、154、157、160、163、166、169、172、175、178、181、184、187、190、193、196、199、202、205、208 に記載される軽鎖 CDR3 アミノ酸配列と

を含む、前記抗体。

【請求項 3】

配列番号 1 ~ 26 に記載される重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の抗体。

【請求項 4】

配列番号 105 ~ 130 のうちのいずれか 1 つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも 95 % 同一のアミノ酸配列を含む、請求項 2 または 3 に記載の抗体。

【請求項 5】

重鎖定常領域をさらに含む抗体であって、前記重鎖定常領域が、改変されたまたは改変されていない IgG、IgM、IgA、IgD、IgE、それらの断片、またはそれらの組み合わせである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 6】

XPA . 85 . 012、XPA . 85 . 017、XPA . 85 . 288、XPA . 85 . 388、XPA . 85 . 389、および XPA . 85 . 390 からなる群から選択される、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 7】

前記軽鎖可変領域に結合したヒト軽鎖定常領域をさらに含む、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項に記載の抗体。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の重鎖または軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

【請求項 9】

発現制御配列に機能的に連結された請求項 8 に記載の核酸分子を含む、発現ベクター。

【請求項 10】

請求項 9 に記載のベクターまたは請求項 8 に記載の核酸分子を含む、宿主細胞。

【請求項 11】

重鎖および軽鎖の可変領域をコードする核酸分子を含む宿主細胞であって、前記重鎖お

よび軽鎖の核酸が、別個の核酸で、または同じ核酸で発現される、請求項10に記載の宿主細胞。

【請求項12】

抗体を産生するために請求項10または11に記載の宿主細胞を使用する方法であって、請求項10または11に記載の宿主細胞を適切な条件下で培養することと、抗体を回収することを含む、前記方法。

【請求項13】

請求項12に記載の方法によって産生される抗体。

【請求項14】

請求項1～7および13のいずれか一項に記載の抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、滅菌した薬学的組成物。

【請求項15】

請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体または請求項14に記載の薬学的組成物を含む、副甲状腺ホルモンまたは副甲状腺ホルモン関連タンパク質発現の増加に関連する高カルシウム血症の治療に使用するための組成物。

【請求項16】

請求項1～7のいずれか一項に記載の抗体または請求項14に記載の薬学的組成物を含む、対象における副甲状腺ホルモン発現の増加、副甲状腺ホルモン関連タンパク質発現または副甲状腺ホルモン受容体1（PTH1R）発現の増加に関連する疾患、状態、または障害の治療に使用するための組成物であって、任意で、前記疾患、状態、または障害が、癌、PTHまたはPTHrP誘導性高カルシウム血症、悪性腫瘍随伴体液性高カルシウム血症（HHM）、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、結核、サルコイドーシス、原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）、二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）、および悪液質からなる群から選択される、前記組成物。

【請求項17】

前記疾患がPHPTであり、かつ前記対象が非外科的患者または外科手術不成功の患者である、もしくは、前記疾患がSHPTであり、かつ前記対象が慢性腎疾患を有する、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

前記抗体が、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、または皮下に投与される、請求項15～17のいずれか一項に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

本明細書中の見出しは、読者の便宜のためであり、限定することを意図しない。本発明のさらなる態様、実施形態、および変形は、詳細な説明および/または図面および/または特許請求の範囲から明らかになるであろう。

[本発明1001]

2×10^{-8} M以下の親和性 K_d で副甲状腺ホルモン受容体1（PTH1R）に結合する、抗体。

[本発明1002]

PTH1RのN末端部分に結合する、本発明1001の抗体。

[本発明1003]

副甲状腺ホルモン受容体2（PTH2R）に結合しない、本発明1001の抗体。

[本発明1004]

細胞表面上のPTH1Rに結合する、本発明1001～1003のいずれかの抗体。

[本発明1005]

P T H 1 R にアロステリックに結合する、本発明1001～1004のいずれかの抗体。

[本発明1006]

負の調節因子抗体であり、任意で、P T HまたはP T H r PとP T H 1 Rとの間の結合親和性を少なくとも約2分の1に、任意で最大1000分の1に低下させることができる、本発明1001～1005のいずれかの抗体。

[本発明1007]

副甲状腺ホルモン(P T H)または副甲状腺ホルモン関連タンパク質(P T H r P)による前記受容体の刺激に応答した細胞内のカルシウム流動を阻害する、本発明1001～1006のいずれかの抗体。

[本発明1008]

P T HまたはP T H r P媒介環状アデノシンーリン酸(c A M P)蓄積を阻害する、本発明1001～1007のいずれかの抗体。

[本発明1009]

モノクローナル抗体である、本発明1001～1008のいずれかの抗体。

[本発明1010]

副甲状腺ホルモン受容体1(P T H 1 R)に結合する抗体であって、

(a)配列番号27、30、33、36、39、42、45、48、51、54、57、60、63、66、69、72、75、78、81、84、87、90、93、96、99、102に記載される重鎖C D R 1アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されているその変異体と、

(b)(a)と同じ重鎖可変領域に由来する、配列番号28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61、64、67、70、73、76、79、82、85、88、91、94、97、100、103に記載される重鎖C D R 2アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されているその変異体と、

(c)(a)と同じ重鎖可変領域に由来する、配列番号29、32、35、38、41、44、47、50、53、56、59、62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、95、98、101、104に記載される重鎖C D R 3アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されているその変異体とを含む、前記抗体。

[本発明1011]

副甲状腺ホルモン受容体1(P T H 1 R)に結合する抗体であって、

(a)配列番号27、30、33、36、39、42、45、48、51、54、57、60、63、66、69、72、75、78、81、84、87、90、93、96、99、102に記載される重鎖C D R 1アミノ酸配列、またはそれと少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(b)(a)と同じ重鎖可変領域に由来する、配列番号28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61、64、67、70、73、76、79、82、85、88、91、94、97、100、103に記載される重鎖C D R 2アミノ酸配列、またはそれと少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(c)(a)と同じ重鎖可変領域に由来する、配列番号29、32、35、38、41、44、47、50、53、56、59、62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、95、98、101、104に記載される重鎖C D R 3アミノ酸配列、またはそれと少なくとも70%の同一性を有するその変異体とを含む、前記抗体。

[本発明1012]

副甲状腺ホルモン受容体1(P T H 1 R)に結合する抗体であって、

(a)配列番号27、30、33、36、39、42、45、48、51、54、57、60、63、66、69、72、75、78、81、84、87、90、93、96、99、102に記載される重鎖C D R 1アミノ酸配列、またはそれと少なくとも70%の同一性を有するその変異体と、

(b) 配列番号 28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61、64、67、70、73、76、79、82、85、88、91、94、97、100、103 に記載される、独立して選択された重鎖 CDR2 アミノ酸配列、またはそれと少なくとも 70% の同一性を有するその変異体と、

(c) 配列番号 29、32、35、38、41、44、47、50、53、56、59、62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、95、98、101、104 に記載される、独立して選択された重鎖 CDR3 アミノ酸配列、またはそれと少なくとも 70% の同一性を有するその変異体とを含む、前記抗体。

[本発明1013]

前記重鎖 CDR1、CDR2、または CDR3 アミノ酸配列のうちの少なくとも 2 つが、配列番号 27 ~ 104 のうちのいずれか 1 つに記載されている、本発明1010 ~ 1012 のいずれかの抗体。

[本発明1014]

前記重鎖 CDR1、CDR2、および CDR3 アミノ酸配列の 3 つが、配列番号 27 ~ 104 のうちのいずれか 1 つに記載されている、本発明1010 ~ 1012 のいずれかの抗体。

[本発明1015]

配列番号 1 ~ 26 に記載される重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも 85% 同一のアミノ酸配列を含む、本発明1010 ~ 1014 のいずれかの抗体。

[本発明1016]

配列番号 1 ~ 26 に記載される重鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも 95% 同一のアミノ酸配列を含む、本発明1010 ~ 1015 のいずれかの抗体。

[本発明1017]

重鎖可変領域中の 3 つ全ての HCDR にわたって少なくとも 70% 同一のアミノ酸配列を有するポリペプチド配列を含む抗体であって、HCDR1、HCDR2、および HCDR3 のアミノ酸配列が、配列番号 27 ~ 104 のうちのいずれか 1 つに記載されている、本発明1010 ~ 1012 のいずれかの抗体。

[本発明1018]

1 つまたは複数の重鎖フレームワークアミノ酸が、別のヒト抗体アミノ酸配列に由来する対応するアミノ酸と置換されている、本発明1010 ~ 1017 のいずれかの抗体。

[本発明1019]

配列番号 131 ~ 208 のうちのいずれか 1 つに記載される軽鎖 CDR アミノ酸配列のうちのいずれか 1 つをさらに含む、本発明1010 ~ 1018 のいずれかの抗体。

[本発明1020]

配列番号 131 ~ 208 のうちのいずれか 1 つに記載される軽鎖 CDR アミノ酸配列のうちの少なくとも 2 つを含む、本発明1010 ~ 1019 のいずれかの抗体。

[本発明1021]

配列番号 131 ~ 208 のうちのいずれか 1 つに記載される軽鎖 CDR アミノ酸配列のうちの少なくとも 3 つを含む、本発明1010 ~ 1020 のいずれかの抗体。

[本発明1022]

(a) 配列番号 131、134、137、140、143、146、149、152、155、158、161、164、167、170、173、176、179、182、185、188、191、194、197、200、203、206 に記載される軽鎖 CDR1 アミノ酸配列、または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸が変更されているその変異体と、

(b) (a) と同じ軽鎖可変領域に由来する、配列番号 132、135、138、141、144、147、150、153、156、159、162、165、168、171、174、177、180、183、186、189、192、195、198、201、204、207 に記載される軽鎖 CDR2 アミノ酸配列、または 1 つもしくは 2 つのアミノ酸が変更されているその変異体と、

(c) (a)と同じ軽鎖可変領域に由来する、配列番号133、136、139、142、145、148、151、154、157、160、163、166、169、172、175、178、181、184、187、190、193、196、199、202、205、208に記載される軽鎖CDR3アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されているその変異体とを含む、本発明1010~1018のいずれかの抗体。

[本発明1023]

(a)配列番号131、134、137、140、143、146、149、152、155、158、161、164、167、170、173、176、179、182、185、188、191、194、197、200、203、206に記載される軽鎖CDR1アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されているその変異体と

(b)配列番号132、135、138、141、144、147、150、153、156、159、162、165、168、171、174、177、180、183、186、189、192、195、198、201、204、207に記載される、独立して選択された軽鎖CDR2アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されているその変異体と、

(c)配列番号133、136、139、142、145、148、151、154、157、160、163、166、169、172、175、178、181、184、187、190、193、196、199、202、205、208に記載される、独立して選択された軽鎖CDR3アミノ酸配列、または1つもしくは2つのアミノ酸が変更されているその変異体とを含む、本発明1010~1018のいずれかの抗体。

[本発明1024]

軽鎖CDR1、CDR2、またはCDR3アミノ酸配列のうちの少なくとも2つが、配列番号131~208のうちのいずれか1つに記載されている、本発明1022または1023の抗体。

[本発明1025]

配列番号105~130のうちのいずれか1つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも70%同一のアミノ酸配列を含む、本発明1019~1024のいずれかの抗体。

[本発明1026]

配列番号105~130のうちのいずれか1つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも85%同一のアミノ酸配列を含む、本発明1025の抗体。

[本発明1027]

配列番号105~130のうちのいずれか1つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列と少なくとも95%同一のアミノ酸配列を含む、本発明1025の抗体。

[本発明1028]

配列番号105~130のうちのいずれか1つに記載される軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む、本発明1027の抗体。

[本発明1029]

軽鎖可変領域の3つ全てのLCDRにわたって少なくとも70%同一のアミノ酸配列を有するポリペプチド配列を含む抗体であって、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3のアミノ酸配列が、配列番号131~208に記載されている、本発明1022~1024のいずれかの抗体。

[本発明1030]

(i)軽鎖可変領域の3つ全てのLCDRにわたって少なくとも70%同一のアミノ酸配列であって、LCDR1、LCDR2、およびLCDR3のアミノ酸配列が配列番号131~208のうちのいずれか1つに記載されている、前記アミノ酸配列と、

(ii)重鎖可変領域の3つ全てのHCDRにわたって少なくとも70%同一のアミノ酸配列であって、HCDR1、HCDR2、およびHCDR3のアミノ酸配列が配列番号

27～104のうちのいずれか1つに記載されている、前記アミノ酸配列とを含む、本発明1022～1024のいずれかの抗体。

[本発明1031]

軽鎖可変領域および/または重鎖可変領域を含む、副甲状腺ホルモン受容体1（PTH1R）に結合する抗体であって、

（a）前記軽鎖可変領域が、配列番号131、134、137、140、143、146、149、152、155、158、161、164、167、170、173、176、179、182、185、188、191、194、197、200、203、206、もしくはそれらと少なくとも80%同一の配列から選択されるCDR1、配列番号132、135、138、141、144、147、150、153、156、159、162、165、168、171、174、177、180、183、186、189、192、195、198、201、204、207、もしくはそれらと少なくとも80%同一の配列から選択されるCDR2、および/または配列番号133、136、139、142、145、148、151、154、157、160、163、166、169、172、175、178、181、184、187、190、193、196、199、202、205、208、もしくはそれらと少なくとも80%同一の配列から選択されるCDR3を少なくとも含む、および/または

（b）前記重鎖可変領域が、配列番号27、30、33、36、39、42、45、48、51、54、57、60、63、66、69、72、75、78、81、84、87、90、93、96、99、102、もしくはそれらと少なくとも80%同一の配列から選択されるCDR1、配列番号28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61、64、67、70、73、76、79、82、85、88、91、94、97、100、103、もしくはそれらと少なくとも80%同一の配列から選択されるCDR2、および/または配列番号29、32、35、38、41、44、47、50、53、56、59、62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、95、98、101、104、もしくはそれらと少なくとも80%同一の配列から選択されるCDR3を少なくとも含む、

前記抗体。

[本発明1032]

（a）前記軽鎖可変領域が、配列番号131、134、137、140、143、146、149、152、155、158、161、164、167、170、173、176、179、182、185、188、191、194、197、200、203、206、もしくはそれらと少なくとも90%同一の配列から選択されるCDR1、配列番号132、135、138、141、144、147、150、153、156、159、162、165、168、171、174、177、180、183、186、189、192、195、198、201、204、207、もしくはそれらと少なくとも90%同一の配列から選択されるCDR2、および配列番号133、136、139、142、145、148、151、154、157、160、163、166、169、172、175、178、181、184、187、190、193、196、199、202、205、208、もしくはそれらと少なくとも90%同一の配列から選択されるCDR3を少なくとも含む、および/または

（b）前記重鎖可変領域が、配列番号27、30、33、36、39、42、45、48、51、54、57、60、63、66、69、72、75、78、81、84、87、90、93、96、99、102、もしくはそれらと少なくとも90%同一の配列から選択されるCDR1、配列番号28、31、34、37、40、43、46、49、52、55、58、61、64、67、70、73、76、79、82、85、88、91、94、97、100、103、もしくはそれらと少なくとも90%同一の配列から選択されるCDR2、および配列番号29、32、35、38、41、44、47、50、53、56、59、62、65、68、71、74、77、80、83、86、89、92、95、98、101、104、もしくはそれらと少なくとも90%同一の配列から選択さ

れる C D R 3 を少なくとも含む、
本発明1031の抗体。

[本発明1033]

(a) 前記軽鎖可変領域が、配列番号 1 3 1、1 3 4、1 3 7、1 4 0、1 4 3、1 4 6、1 4 9、1 5 2、1 5 5、1 5 8、1 6 1、1 6 4、1 6 7、1 7 0、1 7 3、1 7 6、1 7 9、1 8 2、1 8 5、1 8 8、1 9 1、1 9 4、1 9 7、2 0 0、2 0 3、2 0 6、もしくはそれらと少なくとも 9 0 % 同一の配列から選択される C D R 1、配列番号 1 3 2、1 3 5、1 3 8、1 4 1、1 4 4、1 4 7、1 5 0、1 5 3、1 5 6、1 5 9、1 6 2、1 6 5、1 6 8、1 7 1、1 7 4、1 7 7、1 8 0、1 8 3、1 8 6、1 8 9、1 9 2、1 9 5、1 9 8、2 0 1、2 0 4、2 0 7、もしくはそれらと少なくとも 9 0 % 同一の配列から選択される C D R 2、および配列番号 1 3 3、1 3 6、1 3 9、1 4 2、1 4 5、1 4 8、1 5 1、1 5 4、1 5 7、1 6 0、1 6 3、1 6 6、1 6 9、1 7 2、1 7 5、1 7 8、1 8 1、1 8 4、1 8 7、1 9 0、1 9 3、1 9 6、1 9 9、2 0 2、2 0 5、2 0 8、もしくはそれらと少なくとも 9 0 % 同一の配列から選択される C D R 3 を少なくとも含む、および / または

(b) 前記重鎖可変領域が、配列番号 2 7、3 0、3 3、3 6、3 9、4 2、4 5、4 8、5 1、5 4、5 7、6 0、6 3、6 6、6 9、7 2、7 5、7 8、8 1、8 4、8 7、9 0、9 3、9 6、9 9、1 0 2、もしくはそれらと少なくとも 9 0 % 同一の配列から選択される C D R 1、配列番号 2 8、3 1、3 4、3 7、4 0、4 3、4 6、4 9、5 2、5 5、5 8、6 1、6 4、6 7、7 0、7 3、7 6、7 9、8 2、8 5、8 8、9 1、9 4、9 7、1 0 0、1 0 3、もしくはそれらと少なくとも 9 0 % 同一の配列から選択される C D R 2、および配列番号 2 9、3 2、3 5、3 8、4 1、4 4、4 7、5 0、5 3、5 6、5 9、6 2、6 5、6 8、7 1、7 4、7 7、8 0、8 3、8 6、8 9、9 2、9 5、9 8、1 0 1、1 0 4、もしくはそれらと少なくとも 9 0 % 同一の配列から選択される C D R 3 を少なくとも含む、

本発明1031の抗体。

[本発明1034]

重鎖定常領域をさらに含む抗体であって、前記重鎖定常領域が、改変されたまたは改変されていない I g G、I g M、I g A、I g D、I g E、それらの断片、またはそれらの組み合わせである、本発明1001～1033のいずれかの抗体。

[本発明1035]

1 つまたは複数の軽鎖フレームワークアミノ酸が、別のヒト抗体アミノ酸配列に由来する対応するアミノ酸と置換されており、任意で前記フレームワークが、図 2 1 に示される変更のうちの 1 つまたは複数を含む、本発明1022～1034のいずれかの抗体。

[本発明1036]

X P A . 8 5 . 0 1 2、X P A . 8 5 . 0 1 7、X P A . 8 5 . 2 8 8、X P A . 8 5 . 3 8 8、X P A . 8 5 . 3 8 9、および X P A . 8 5 . 3 9 0 からなる群から選択される、本発明1010～1012、1022～1023、または1031のいずれかの抗体。

[本発明1037]

前記軽鎖可変領域に結合したヒト軽鎖定常領域をさらに含む、本発明1022～1036のいずれかの抗体。

[本発明1038]

前記軽鎖定常領域が、改変されたまたは改変されていない 軽鎖定常領域、 軽鎖定常領域、それらの断片、またはそれらの組み合わせである、本発明1037の抗体。

[本発明1039]

10^{-6} M 以下の親和性 K d で副甲状腺ホルモン受容体 1 (P T H 1 R) に結合する、本発明1010～1028のいずれかの抗体。

[本発明1040]

本発明1001～1039のいずれかの重鎖または軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸分子。

[本 発 明 1041]

発現制御配列に機能的に連結された本発明1040の核酸分子を含む、発現ベクター。

[本 発 明 1042]

本発明1041のベクターまたは本発明1038の核酸分子を含む、宿主細胞。

[本 発 明 1043]

重鎖および軽鎖の可変領域をコードする核酸分子を含む宿主細胞であって、前記重鎖および軽鎖の核酸が、別個の核酸で、または同じ核酸で発現される、本発明1042の宿主細胞。

[本 発 明 1044]

抗体を産生するために本発明1042または1043の宿主細胞を使用する方法であって、本発明1042または1043の宿主細胞を適切な条件下で培養することと、抗体を回収することとを含む、前記方法。

[本 発 明 1045]

本発明1044の方法によって産生される抗体。

[本 発 明 1046]

本発明1001～1039および1045のいずれかの抗体と、薬学的に許容される担体とを含む、滅菌した薬学的組成物。

[本 発 明 1047]

副甲状腺ホルモンまたは副甲状腺ホルモン関連タンパク質発現の増加に関連する高カルシウム血症を治療するための方法であって、その必要がある対象に、本発明1001～1039のいずれかの抗体または本発明1046の薬学的組成物の治療有効量を投与するステップを含む、前記方法。

[本 発 明 1048]

副甲状腺ホルモン発現の増加、副甲状腺ホルモン関連タンパク質発現または副甲状腺ホルモン受容体1（PTH1R）発現の増加に関連する疾患、状態、または障害を治療するための方法であって、その必要がある対象に、本発明1001～1039のいずれかの抗体または本発明1046の薬学的組成物の治療有効量を投与するステップを含む、前記方法。

[本 発 明 1049]

前記疾患、状態、または障害が、癌、PTHまたはPTHrP誘導性高カルシウム血症、悪性腫瘍随伴体液性高カルシウム血症（HHM）、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症、結核、サルコイドーシス、原発性副甲状腺機能亢進症（PHPT）、二次性副甲状腺機能亢進症（SHPT）、および悪液質からなる群から選択される、本発明1048の方法。

[本 発 明 1050]

前記疾患がPHPTであり、かつ前記対象が非外科的患者または外科手術不成功の患者である、本発明1049の方法。

[本 発 明 1051]

前記疾患がSHPTであり、かつ前記対象が慢性腎疾患を有する、本発明1049の方法。

[本 発 明 1052]

前記投与が、前記対象における癌転移の発生率を、前記抗体を受けていない対象と比較して低下させる、本発明1047または1048の方法。

[本 発 明 1053]

前記転移が、骨もしくは骨格組織、肝臓、肺、腎臓、または脾臓への転移を含む、本発明1052の方法。

[本 発 明 1054]

前記投与が、高カルシウム血症の1つまたは複数の症状を改善する、本発明1047または1048の方法。

[本 発 明 1055]

前記投与が、高カルシウム血症および/または消耗症候群の軽減によりHHMの生存を延長する、本発明1047または1048の方法。

[本発明1056]

前記抗体が、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮内、または皮下に投与される、本発明1047～1055のいずれかの方法。

[本発明1057]

前記抗体が、第2の薬剤と組み合わせて投与される、本発明1047～1056のいずれかの方法。

[本発明1058]

前記抗体が、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に2回、1ヶ月に1回、2ヶ月に1回、または3ヶ月に1回投与される、本発明1047～1057のいずれかの方法。

[本発明1059]

副甲状腺ホルモン発現の増加または副甲状腺ホルモン関連タンパク質発現の増加に関連する状態または障害の治療に使用するための、本発明1001～1039のいずれかの抗体または本発明1046の薬学的組成物を含む、組成物。

[本発明1060]

高カルシウム血症に関連する状態または障害の治療に使用するための、本発明1001～1039のいずれかの抗体または本発明1046の薬学的組成物を含む、組成物。