

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-247438

(P2012-247438A)

(43) 公開日 平成24年12月13日(2012.12.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 D	4C084
GO 1 N 33/534 (2006.01)	GO 1 N 33/534	4C085
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 545A	4H045
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 E	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 192 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-198693 (P2012-198693)	(71) 出願人	596129215
(22) 出願日	平成24年9月10日 (2012.9.10)		メルク・シャープ・アンド・ドーム・コーポレーション
(62) 分割の表示	特願2009-518353 (P2009-518353)の分割		Merck Sharp & Dohme Corp.
原出願日	平成19年6月29日 (2007.6.29)		アメリカ合衆国ニュージャージー州08889, ホワイトハウス・ステーション, メルク・ドライブ1
(31) 優先権主張番号	60/818,004		One Merck Drive, Whitehouse Station, New Jersey 08889, U. S. A
(32) 優先日	平成18年6月30日 (2006.6.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 IGFBP2インヒビター

(57) 【要約】

【課題】 IGFBP2インヒビターの提供。

【解決手段】本発明は、IGF1Rインヒビターの所与の治療計画が、例えば、被験体の体内でIGF1R受容体を飽和させるのに十分であるかどうかを迅速且つ都合良く決定する方法を提供する。いくつかの臨床的に関連する測定を、この点（例えば、投与計画の投薬量が十分であるのか増加させる必要があるのかが含まれる）に基づいて行うことができる。一つの実施形態において、本発明は、一連のIGF1Rインヒビターの治療中に被験体の体内のIGFBP2レベルを長期間にわたって測定する工程を含む、IGF1Rインヒビターを投与した被験体の体内におけるIGFBP2濃度に及ぼすIGF1Rインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

本願明細書に記載された発明。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、2006年6月30日に出願された米国仮特許出願第60/818,004号の利益を請求し、この米国仮特許出願の全体は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、IGF1Rインヒビターが、例えば、癌を治療するためにインヒビターを投与された患者において有効であるかどうかを判断する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

ソマトメジンとしても公知のインスリン様成長因子には、インスリン様成長因子-I (IGF-I) およびインスリン様成長因子-II (IGF-II) が含まれる (非特許文献1および非特許文献2)。これらの成長因子は、インスリン様成長因子受容体-1 (IGF1R) と呼ばれる共通の受容体への結合によって種々の細胞型 (腫瘍細胞 (非特許文献3) が含まれる) に対して分裂促進活性を与える (非特許文献4)。IGFのIGF1Rとの相互作用は、チロシン残基上の受容体の自己リン酸化の誘発によって受容体を活性化させる (非特許文献5)。一旦活性化されると、IGF1Rは、IRS-1およびShcなどの細胞内基質に結合することができる。リン酸化IRS-1は、PI3キナーゼのp85調節サブユニットを活性化し、それにより、いくつかの下流基質 (p70 S6キナーゼおよびタンパク質キナーゼB (Akt) が含まれる) を活性化することができる。Aktリン酸化は、次に、mTOR活性化によってタンパク質合成を増強し、Badのリン酸化および不活化によってIGF1Rの抗アポトーシス効果を誘発する。PI3キナーゼ駆動シグナルと並行して、リン酸化IRS-1またはShcによるGrb2/SOSの動員によってRasが動員されてRaf1/MEK/ERK経路および下流核因子を活性化し、それにより、細胞増殖が誘導される。明らかに、この経路における活性の阻害は、この経路の任意のメンバー (例えば、IGF1R) によって媒介される疾患を治療するための有益な手段であろう。IGF1R活性の阻害は、ヒトの癌および他の増殖性疾患の成長を治療または防止する有益な方法であることが証明されている。例えば、インスリン様成長因子受容体-Iの過剰発現は、いくつかの癌細胞株および腫瘍組織中で証明されている。同様に、この経路の活性のモニタリングは、経路の下流効果 (悪性細胞成長) に及ぼすIGF1Rインヒビターの影響についての有益なマーカーである。

【0004】

細胞成長の別のモジュレーターは、IGFBP2である。IGFBP2は、悪性細胞の有力な成長プロモーターとして同定されている。IGFBP2発現は、少なくとも一部が、IGF1媒介IGF1R活性化に依存する (非特許文献6)。IGF1Rシグナル伝達経路のPI3キナーゼ部分の活性化は、IGFBP2発現に関与している (非特許文献6)。

【0005】

現在、IGF1Rを標的化するいくつかの公知の抗癌療法 (例えば、抗IGF1R抗体) が存在する (例えば、特許文献1を参照のこと)。現在の技術を使用したIGF1Rインヒビター療法を受ける被験体に与えられる適切な投薬量の評価は困難であり得る。例えば、臨床医は、投薬量が適切であるかどうかを判断するために療法の数週間後または数ヵ月後に腫瘍サイズまたは癌の進行を測定する必要がある。かかる過程は時間がかかり、従って、一定の癌が陽性の治療結果 (例えば、生存) に到達するために迅速且つ有効に

10

20

30

40

50

治療しなければならないという事実を考慮して危険であり得る。したがって、所与の投薬量が適切であるかどうかを迅速且つ都合良く判断することが当該分野で必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開第2003/100008号パンフレット

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Klapper, et al., (1983) *Endocrinol.* 112:2215

10

【非特許文献2】Rinderknecht, et al., (1978) *Febs. Lett.* 89:283

【非特許文献3】Macaulay, (1992) *Br. J. Cancer* 65:311

【非特許文献4】Sepp-Lorenzino, (1998) *Breast Cancer Research and Treatment* 47:235

【非特許文献5】Butler, et al., (1998) *Comparative Biochemistry and Physiology* 121:19

【非特許文献6】Martin et al., *Endocrinology* (2007) 148(5):2532-2541

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

本発明は、本発明の方法を提供することによってこのニーズに取り組んでいる。本明細書中で考察するように、本発明は、一連のインヒビター処置にわたる被験体の体内におけるIGFBP2レベルのモニタリングによるIGF1Rインヒビター療法を受けた被験体の体内のIGF1R系またはカスケードの規模または阻害をモニタリングするための簡潔且つ都合の良い方法を提供する。IGF1R処置によってIGFBP2レベルが、インヒビターを投与した被験体の体内で長期にわたって低下することが証明されている。IGFBP2レベルとIGF1Rシグナル伝達カスケードにおける活性レベルとの関連により、血中IGFBP2レベルは、インヒビター療法がカスケードに及ぼす影響の規模についての都合の良い指標となる。IGFBP2レベルは最大量減少し、この量が従来薬物動態学的標的を意味することも証明されている。IGF1Rによって媒介される病状を有する被験体にIGF1Rインヒビターを投与する臨床医または他の開業医は、次に、被験体の体内に長期にわたって血中IGFBP2レベルを追跡し、この所見に基づいて、処置を何らかの方法で変更すべきかどうか(例えば、投薬を増加、減少、維持、または中断すべきかどうか)を決定することができる。

30

【0009】

例えば、本発明は、一連のIGF1Rインヒビターの治療中に被験体の体内のIGFBP2レベルを長期間にわたって測定する工程を含む、IGF1Rインヒビターを投与した被験体の体内におけるIGFBP2濃度に及ぼすIGF1Rインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。かかる臨床/薬物動態学データは、所与のIGF1Rインヒビター治療計画の有効性および投薬(例えば、量および/または頻度)の両方の評価で有益である。本発明のより特定の実施形態では、本方法は、(i)インヒビターでの処置前の被験体(例えば、インヒビターに一度も曝露されていない未処置の被験体または治療計画の続行中の被験体)の体内のIGFBP2濃度を測定する工程、(ii)被験体に1回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、(iii)投与後の被験体の体内のIGFBP2濃度を測定する工程、(iv)工程(i)で測定したIGFBP2レベルを工程(iii)で測定したIGFBP2レベルと比較する工程を含む。例えば、工程(i

40

50

)で測定したレベルが工程(iii)で測定した濃度よりも高い場合にインヒビターはIGFBP2濃度を低下させると判断し、工程(i)で測定したレベルが工程(iii)で測定した濃度よりも高くない場合にインヒビターはIGFBP2濃度を低下させないと判断する。

【0010】

本発明は、被験体の体内のIGFBP2レベルを長期間にわたって評価する工程を含む、IGF1Rインヒビターを投与した被験体の体内におけるIGF1R受容体に及ぼすIGF1Rインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。例えば、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の1つの実施形態では、IGFBP2レベルがインヒビターの第1の投与後に長期間にわたって少なくとも51%減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、IGFBP2レベルがインヒビターの第1の投与後に長期間にわたって少なくとも51%減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の1つの実施形態では、本方法は、(i)インヒビターでの処置前に被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、(ii)被験体に1回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、(iii)投与後の被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、(iv)工程(i)で測定したIGFBP2レベルを工程(ii)で測定したIGFBP2レベルと比較する工程を含み、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の1つの実施形態では、IGF1Rインヒビターは、IGF1Rに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである。

10

20

【0011】

本発明はまた、一定用量のインヒビターを被験体に投与して被験体の体内のIGFBP2レベルを長期にわたって評価する工程を含み、投与後のIGFBP2レベルが長期にわたって少なくとも51%減少させることが観測されない場合に投薬量は不十分と判断されるか、投与後のIGFBP2レベルが長期にわたって少なくとも51%減少させることが観測される場合に投薬量は十分であると判断される、被験体に投与したIGF1Rインヒビターの投薬量を評価する方法を提供する。本発明の1つの実施形態では、本方法は、(i)インヒビターでの処置前の被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、(ii)被験体に1回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、(iii)投与後の被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、(iv)工程(i)で測定したIGFBP2レベルを、工程(ii)で測定したIGFBP2レベルと比較する工程を含み、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって少なくとも51%減少することが観測されない場合に投薬量は不十分であると判断されるか、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって少なくとも51%減少することが観測される場合に投薬量は十分であると判断される。例えば、本発明の1つの実施形態では、投薬量が許容可能であると判断される場合、被験体に、評価された用量の投与を含む治療計画を継続する。

30

40

【0012】

本発明は、さらに、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内のIGFBP2レベルを長期にわたって評価する工程を含み、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに应答しないと判断される、被験体がIGF1Rインヒビターに应答する病状を有するかどうかを決定する方法を含む。本発明の1つの実施形態では、本方法は、(i)インヒビターでの処置前に被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、(ii)被験体に1回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、(iii)投与後の被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、(iv)工程(i)で測定したIGFBP2レベルを、工程(ii)で測定

50

した I G F B P 2 レベルと比較する工程を含み、I G F B P 2 レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに应答しないと判断される。本発明はまた、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内の I G F B P 2 レベルを長期にわたって評価する工程を含み、I G F B P 2 レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに应答しないと判断される、被験体が I G F 1 R インヒビターに应答する病状を有するかどうかを決定する方法も提供する。本発明の 1 つの実施形態では、本方法は、(i) インヒビターでの処置前に被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i i) 被験体に 1 回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、(i i i) 投与後の被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i v) 工程 (i) で測定した I G F B P 2 レベルを、工程 (i i i) で測定した I G F B P 2 レベルと比較する工程を含み、I G F B P 2 レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに应答しないと判断される。例えば、本発明の 1 つの実施形態では、例えば、0.3、1、3、10、または 20 mg / kg の投薬量で I G F 1 R インヒビターを 1 週間に 1 回投与する工程を含む治療計画を被験体に施す。

10

【 0 0 1 3 】

本発明はまた、(i) I G F 1 R インヒビターの任意の投与前に被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i i) 被験体に 1 回または複数回の用量の I G F 1 R インヒビターを投与する工程、(i i i) 投与後の被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i v) 工程 (i) で測定した I G F B P 2 レベルを、工程 (i i i) で測定した I G F B P 2 レベルと比較する工程、および (v) I G F B P 2 レベルが投与後に少なくとも 5 1 % 減少しない場合にインヒビターの投薬量を増加させる工程を含む、被験体の I G F 1 R の発現または活性によって媒介される病状を治療する方法を提供する。本発明の 1 つの実施形態では、5 1 % の目安に到達する場合に投薬量を維持する。本発明の 1 つの実施形態では、I G F B P 2 レベルが 5 1 % 未満に有意且つ許容不可能に減少する場合に投薬量を減少させる。

20

【 0 0 1 4 】

本発明は、さらに、一定用量のインヒビターを I G F 1 R の発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して被験体の体内の I G F B P 2 レベルを評価する工程を含み、投与後の I G F B P 2 レベルがインヒビターの第 1 の投与前に測定した I G F B P 2 レベルを少なくとも 5 1 % 減少させることが観測される場合にこの投薬量を選択する、I G F 1 R インヒビターの用量を選択する方法を提供する。例えば、本発明の 1 つの実施形態では、本方法は、(i) インヒビターでの処置前に被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i i) 被験体に 1 回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程(ここで、その投与は共通の量および頻度である)、(i i i) 投与後の被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i v) 工程 (i) で測定した I G F B P 2 レベルを工程 (i i i) で測定した I G F B P 2 レベルと比較する工程を含み、投与後の I G F B P 2 レベルがインヒビターの第 1 の投与前に測定した I G F B P 2 レベルを少なくとも 5 1 % 減少させることが観測される場合にこの用量を選択する。例えば、この用量を選択する場合、投与を含む治療計画を継続する。

30

40

【 0 0 1 5 】

本明細書中で考察した本発明の 1 つの実施形態では、I G F 1 R インヒビターは、I G F 1 R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである。例えば、その抗体またはフラグメントは、

R A S Q S I G S S L H (配列番号) (例えば、C D R - L 1 である) ;

Y A S Q S L S (配列番号) (例えば、C D R - L 2 である) ;

H Q S S R L P H T (配列番号) (例えば、C D R - L 3 である) ;

S F A M H (配列番号) (例えば、C D R - H 1 である)

G F T F S S F A M H (配列番号) (例えば、C D R - H 1 である) ;

V I D T R G A T Y Y A D S V K G (配列番号) (例えば、C D R - H 2 である) ;

50

LGNFYYGMDV (配列番号) (例えば、CDR-H3である) ;
 または配列番号2、4、6、または8のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント ; 配列番号10または12のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント ; あるいは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される1つまたは複数の相補性決定領域 (CDR) を含む。

【0016】

本明細書中で考察した本発明のいずれかの1つの実施形態では、被験体は、IGF1Rの発現または活性によって媒介される医学的障害 (medical disorder) (例えば、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌 (renal transitional cell cancer)、ウェルナー・モリソン症候群 (Werner-Morrison syndrome)、先端巨大症 (acromegaly)、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患 (haematological malignancy)、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病 (Hodgkin's disease)、非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin's lymphoma)、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫 (diffuse large cell lymphoma)、マントル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群 (seary syndrome)、皮膚T細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫、脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症 (idiopathic myelofibrosis)、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病 (Behcet's disease) を罹患している。

【0017】

本明細書中で考察した本発明のいずれかの1つの実施形態では、被験体は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ (pazopanib)、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンデタニブ (vandetanib)、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3インヒビター、VEGFRインヒビター、EGFR TKインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、PIK-1モジュレーター、Bcl-2インヒビター、HDACインヒビター、c-METインヒビター、PARPインヒビター、Cdkインヒビター、EGFR TKインヒビター、IGFR-TKインヒビター、抗HGF抗体、PI3キナーゼインヒビター、AKTインヒビター、JAK/STATインヒビター、チェックポイント-1または2インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター (focal adhesion kinase inhibitor)、Mapキナーゼキナーゼ (mek) インヒビター、VEGFトラップ抗体 (VE

10

20

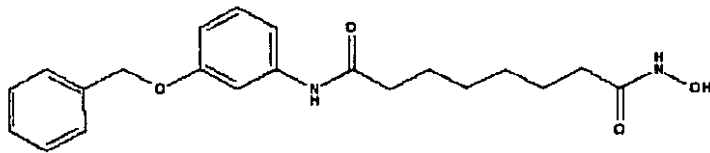
30

40

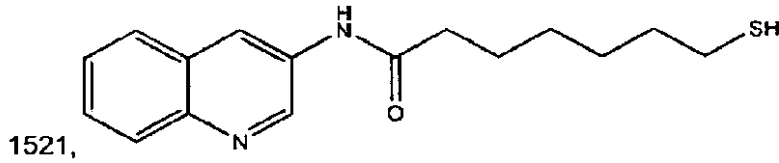
50

GF trap antibody)、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ (dasatanib)、ニロチニブ、デカタニブ (decatanib)、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ (oregovomab)、Lep-etu、ノラトレキセド (nolatrexed)、azd2171、バタブリン (batabulin)、オファツムマブ、ザノリムマブ (zanolimumab)、エドテカリン (edotecarin)、テトランドリン (tetrandrine)、ルビテカン、テスマリフェン (tesmilifene)、オブリメルセン、チシリムマブ (ticilimumab)、イピリムマブ (ipilimumab)、ゴッシポール (gossypol)、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド (cilengitide)、ギマテカン (gimatecan)、IL 13-PE38QQR、INO 1001、IPdR、KRX-0402、ルカントン (lucanthone)、LY 317615、ノイラジアブ (neuradiab)、ビテスパン (vitespan)、Rta 744、Sdx 102、タランパネル (talampanel)、アトラセンタン (atracentan)、Xr 311、ロミデプシン (romidepsin)、ADS-100380、
【0018】

【化1】



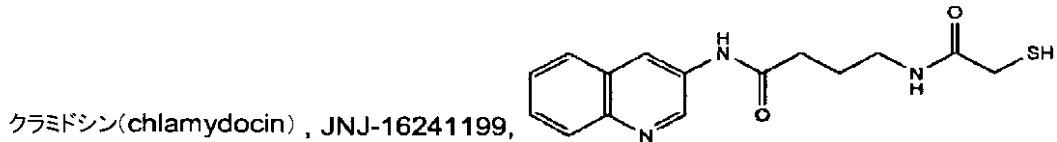
, CG-781, CG-



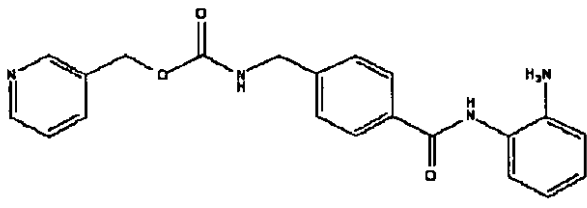
1521,

, SB-556629,

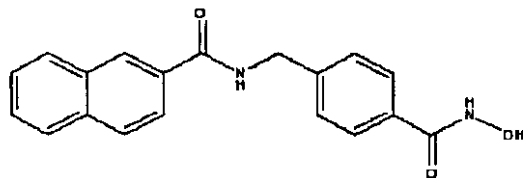
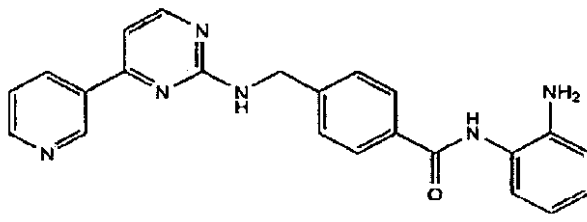
10



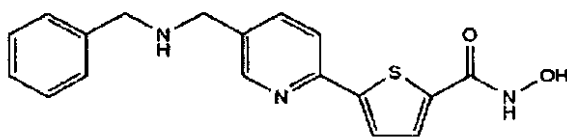
クラミドシン(chlamydocin), JNJ-16241199,



20



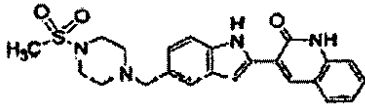
30



ポリノスタット、エトポシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ(seliciclib); PD0325901、AZD-6244、カペシタピン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン; イリノテカン、5-フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ; PEG標識イリノテカン、FOLFOXレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベパシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258

40

【化2】

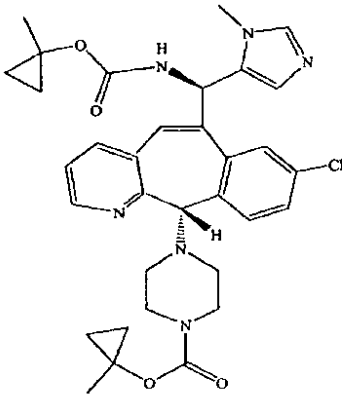


); 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、バタ
 ラニブ、AG - 013736、AVE - 0005、[D - Ser (Bu t) 6 , Az g
 ly 10] の酢酸塩 (ピロ - Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Ser (Bu t) - Leu - Arg - Pro - Az gly - NH₂ アセタート (C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · (C₂H₄O₂)_x (式中、x = 1 ~ 2 . 4))、酢酸ゴセレリン、酢酸ロ
 イプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシ
 プロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシ
 フェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP - 7247
 14 ; TAK - 165、HKI - 272、エルロチニブ、ラパタニブ (lapatani
 b)、カネルチニブ (canertinib)、ABX - EGF抗体、エルビタックス、
 EKB - 569、PKI - 166、GW - 572016、ロナファーニブ (lonafar
 nrib)、

10

【0019】

【化3】

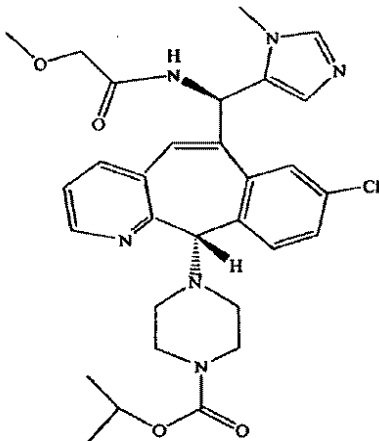


20

30

【0020】

【化4】



40

BMS - 214662、ティピファニブ (tipifarnib) ; アミホスチン、NV
 P - LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸 (suberoyl anali
 de hydroxamic acid)、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK - 22
 8、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン
 、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、カルメット ゲラン桿菌 (BCG) ワクチン、
 プレオマイシン、プセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラム

50

ブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテ
 ロン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジエチルスチル
 ベストロール、エピルピシン、フルダラピン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロ
 ン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイ
 コボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、
 6 -メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキ
 サントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペント
 スタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキ
 シマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン
 、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、13 -シス - レチノイン酸、フェニルアラニン
 マスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジ
 ン、5 - デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6 -メルカプトプリン (6 - me
 c a p t o p u r i n e) 、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルピシ
 ン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピン、トポテカン、ラゾキシシン (r a z
 o x i n) 、マリマスタット (m a r i m a s t a t) 、COL - 3、ネオバスタット (n e o v a s t a t) 、
 BMS - 275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5
 416、SU6668、EMD121974、インターロイキン - 12、IM862、ア
 ンギオスタチン、ビタキシン (v i t a x i n) 、ドロキシフェン、イドキシフェン (i d o x y f e n e) 、
 スピロラクトン、フィナステリド、シミチジン (c i m i t i d i n e) 、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス (d e n i l e u k i n d i
 f t i t o x) 、ゲフィチニブ、ボルテジミブ (b o r t e z i m i b) 、バクリタキセル、クレモフォル非含有 (c r e m o p h o r - f r e e) バクリタキセル、ドセタキ
 セル、エピチオロンB (e p i t h i l o n e B) 、BMS - 247550、BMS -
 310705、ドロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン
 (p i p e n d o x i f e n e) 、ERA - 923、アルゾキシフェン (a r z o x i f e n e) 、フルベストラント、アコルビフェン (a c o l b i f e n e) 、ラソフォキシ
 フェン、イドキシフェン、TSE - 424、HMR - 3339、ZK 186619、ト
 ポテカン、PTK787 / ZK 222584、VX - 745、PD 184352、ラ
 パマイシン、40 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン、テムシロリムス、A
 P - 23573、RAD001、ABT - 578、BC - 210、LY294002、L
 Y292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマ
 ンニン (w o r t m a n n i n) 、ZM336372、L - 779、450、PEG - フ
 ィルグラスチム、ダルベポエチン、5 - フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コ
 ロニー刺激因子、ゾレンドロナート (z o l e n d r o n a t e) 、ブレドニゾン、セツ
 キシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェ
 ロン - 2 a、インターフェロン - 2 a、ペグ化インターフェロン - 2 b、インター
 フェロン - 2 b、アザシチジン、PEG - L - アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲ
 ムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン - 11、デクスラゾキサシン (d e x r
 a z o x a n e) 、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、イ
 ンターロイキン - 2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メ
 チルブレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン (i b r i t g u m o m a b t i u
 x e t a n) 、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシ
 ツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート (e d i t r o n a t e) 、ミトタ
 ン、シクロスポリン、リボソームダウノルピシン、Edwina - アスパラギナーゼ、ス
 トロンチウム89、カソピタント (c a s o p i t a n t) 、 Netzup
 i t a n t) 、NK - 1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフ
 エンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルブラゾラム、ハ
 ロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルブレドニゾロ
 ン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセ
 トロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベ

10

20

30

40

50

ポエチンアルファからなる群から選択される1つまたは複数のメンバーも投与される。本明細書中で考察した本発明のいずれかの1つの実施形態では、IGFBP2レベルを、患者由来のサンプルの放射免疫アッセイ(RIA)、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法(ELISA)を使用して決定する。また、本明細書中で考察した本発明のいずれかの1つの実施形態では、IGFBP2濃度を評価するサンプルは、患者由来の血液または血漿である。

例えば、本願発明は以下の項目を提供する。

(項目1)

IGF1Rインヒビターを投与した被験体の体内におけるIGF1R受容体に及ぼすIGF1Rインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、該被験体の体内のIGFBP2レベルを長期間にわたって評価する工程を含む、方法。

10

(項目2)

IGFBP2レベルが前記投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害すると判断されるか、IGFBP2レベルが前記投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害しないと判断される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記被験体がIGF1Rの活性または発現によって媒介される病状を罹患し、IGFBP2レベルが前記インヒビターの第1の投与後に長期間にわたって少なくとも51%減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を十分に阻害すると判断されるか、IGFBP2レベルが前記インヒビターの第1の投与後に長期間にわたって少なくとも51%減少することが観測されない場合に前記インヒビターは前記受容体を十分に阻害しないと判断される、項目1に記載の方法。

20

(項目4)

(i) 前記被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、

(ii) 前記被験体に1回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

(iii) 前記投与後の前記被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、

(iv) 工程(i)で測定したIGFBP2レベルを工程(iii)で測定したIGFBP2レベルと比較する工程

を含み、

30

IGFBP2レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害すると判断されるか、該IGFBP2レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該インヒビターは該受容体を阻害しないと判断される、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記IGF1Rインヒビターが、IGF1Rに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記抗体またはフラグメントが、

【化104】

40

RASQSIGSSLH (配列番号 99);

YASQSLS (配列番号 100);

HQSSRLPHT (配列番号 101);

SFAMH (配列番号 102)

GFTFSSFAMH (配列番号 107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および

LGNFYYGMDV (配列番号 104);

50

または、配列番号 2、4、6、または 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号 10 または 12 のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される 1 つまたは複数の相補性決定領域 (CDR) を含む、項目 5 に記載の方法。

(項目 7)

前記被験体が、IGF1R の発現または活性によって媒介される医学的障害を罹患している、項目 1 に記載の方法。

(項目 8)

前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚 T 細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910、Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3 インヒビター、VEGFR インヒビター、EGFR TKI インヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、PIK-1 モジュレーター、Bcl-2 インヒビター、HDAC インヒビター、c-MET インヒビター、PARP インヒビター、Cdk インヒビター、EGFR TKI インヒビター、抗 HGF 抗体、PI3 キナーゼインヒビター、AKT インヒビター、JAK/STAT インヒビター、チェックポイント-1 または 2 インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Map キナーゼキナーゼ (mek) インヒビター、VEGF トラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキセド、azd2171、パタブリン、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルピテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ギマテカン、IL 13-PE38QQR、INO 1001、IPdR、KRX-0402、ルカントン、L

10

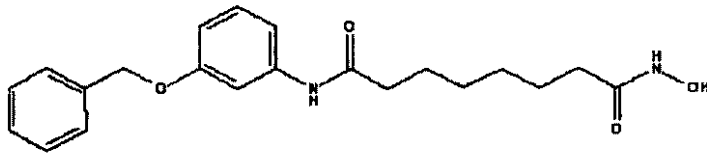
20

30

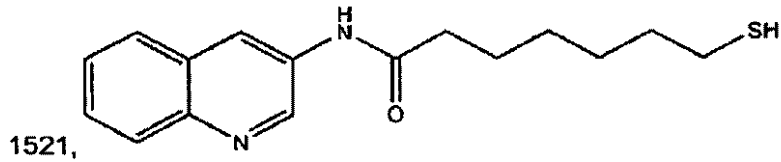
40

50

Y 3 1 7 6 1 5、ノイラジアブ、ピテスパン、R t a 7 4 4、S d x 1 0 2、タラ
ンパネル、アトラセンタン、X r 3 1 1、ロミデプシン、A D S - 1 0 0 3 8 0、
【化 1 0 5】

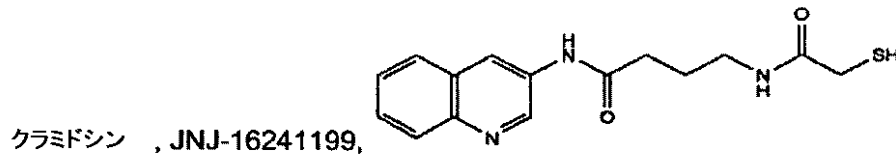


, CG-781, CG-

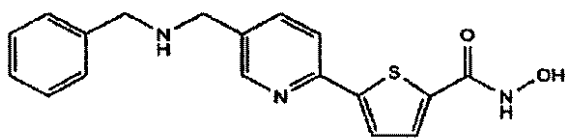
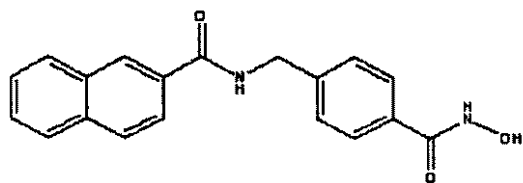
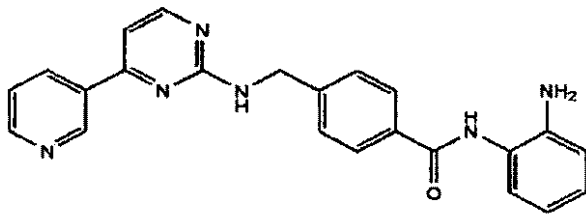
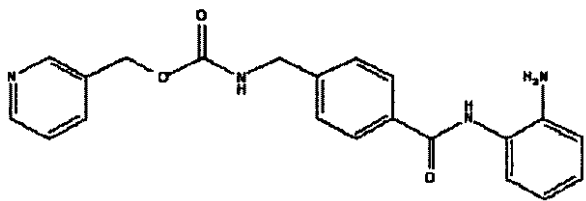


1521,

, SB-556629,



クラミドシン , JNJ-16241199,



ポリノスタット、エトポシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシ
ン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、Z K - 3
0 4 7 0 9、セリシクリブ；P D 0 3 2 5 9 0 1、A Z D - 6 2 4 4、カペシタピン、L
- グルタミン酸、N - [4 - [2 - (2 - アミノ - 4 , 7 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 1 H
- ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) エチル] ベンゾイル] ニナトリウム塩七
水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、5-フルオロウラシル、および
ロイコボリンの組み合わせ；P E G 標識イリノテカン、F O L F O X レジメン、タモキシ
フェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、D
E S (ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エスト
ロゲン、ベバシズマブ、I M C - 1 C 1 1、C H I R - 2 5 8、

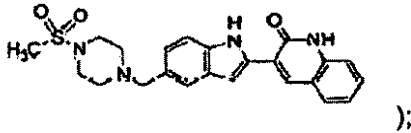
10

20

30

40

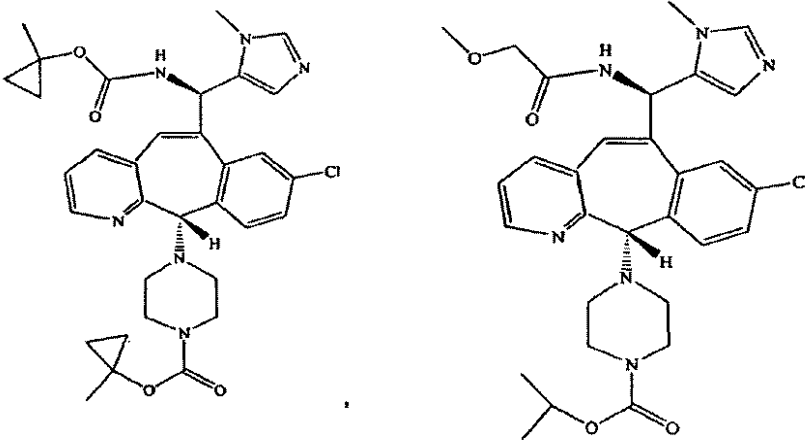
【化106】



; 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、バタラニブ、AG - 013736、AVE - 0005、[D - Ser (Bu t) 6 , Az g l y 10] の酢酸塩 (ピロ - Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Ser (Bu t) - Leu - Arg - Pro - Az g l y - NH₂ アセタート (C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · (C₂H₄O₂)_x (式中、x = 1 ~ 2 . 4))、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP - 724714 ; TAK - 165、HKI - 272、エルロチニブ、ラバタニブ、カネルチニブ、ABX - EGF 抗体、エルピタックス、EKB - 569、PKI - 166、GW - 572016、ロナファニーブ、

10

【化107】



20

30

BMS - 214662、ティピファニブ ; アミホスチン、NVP - LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK - 228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、カルメット ゲラン桿菌 (BCG) ワクチン、プレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシン、13 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5 - デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6 - メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピ

40

50

ン、トポテカン、ラゾキシ、マリマスタット、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン、ビタキシ、ドロキシフェン、イドキシフェン、スピロラク톤、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォル非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、トポテカン、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、ZM336372、L-779,450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、5-フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロン-2a、インターフェロン-2a、ペグ化インターフェロン-2b、インターフェロン-2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサ、アテムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リボソームダウノルピシン、Edwina-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレビタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルブラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される1つまたは複数のメンバーもまた投与される、項目1に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目10)

前記IGFBP2レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ(RIA)、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法(ELISA)を使用して決定される、項目1に記載の方法。

(項目11)

IGFBP2が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、項目1に記載の方法。

(項目12)

IGF1Rの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与したIGF1Rインヒビターの投薬量を評価する方法であって、一定用量の該インヒビターを該被験体に投与して該被験体の体内のIGFBP2レベルを評価する工程を含み、該インヒビターの投与後のIGFBP2レベルが該インヒビターの第1の投与前に測定したIGFBP2レベルの少なくとも51%減少させることが観測されない場合に該投薬量は十分でないと判断されるか、該インヒビターの投与後のIGFBP2レベルが該インヒビターの第1の投与前に測定したIGFBP2レベルの少なくとも51%減少されることが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、方法。

(項目13)

(i)前記インヒビターでの任意の処置の前に、前記被験体の体内のIGFBP2レベル

を測定する工程、

(i i) 該被験体に 1 回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

(i i i) 該投与後の該被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、

(i v) 工程 (i) で測定した I G F B P 2 レベルを、工程 (i i i) で測定した I G F B P 2 レベルと比較する工程

を含み、

該 I G F B P 2 レベルが該投与後に長期間にわたって少なくとも 5 1 % 減少することが観測されない場合に前記投薬量は十分でない判断されるか、該 I G F B P 2 レベルが該投与後に長期間にわたって少なくとも 5 1 % 減少することが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

前記 I G F 1 R インヒビターが、I G F 1 R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記抗体またはフラグメントが、

【化 1 0 8】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);

YASQSLS (配列番号 100);

HQSSRLPHT (配列番号 101);

SFAMH (配列番号 102)

GFTFSSFAMH (配列番号 107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および

LGNFYYGMDV (配列番号 104);

または、配列番号 2、4、6、または 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号 1 0 または 1 2 のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される 1 つまたは複数の相補性決定領域 (C D R) を含む、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚 T 細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織

10

20

30

40

50

肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、項目12に記載の方法。

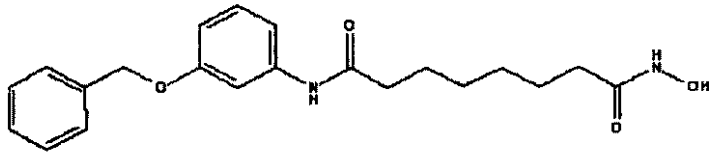
(項目18)

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサソ、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3インヒビター、VEGFRインヒビター、EGFR TKインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、PIK-1モジュレーター、Bcl-2インヒビター、HDACインヒビター、c-METインヒビター、PARPインヒビター、Cdkインヒビター、EGFR TKインヒビター、IGFR-TKインヒビター、抗HGF抗体、PI3キナーゼインヒビター、AKTインヒビター、JAK/STATインヒビター、チェックポイント-1または2インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Mapキナーゼキナーゼ(mek)インヒビター、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキセド、azd2171、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ギマテカン、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR、KRX-0402、ルカントン、LY 317615、ノイラジアブ、ピテスパン、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS-100380、

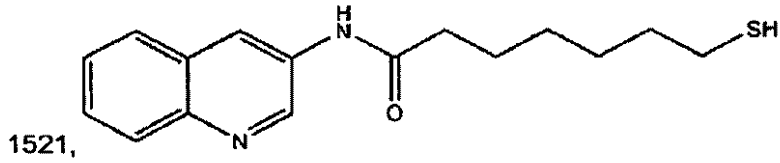
10

20

【化109】

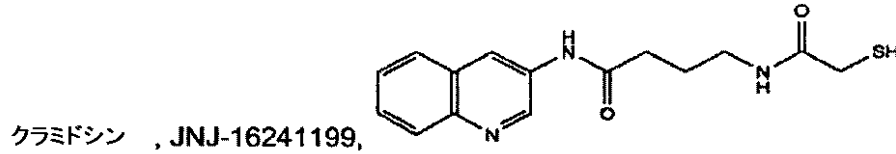


, CG-781, CG-

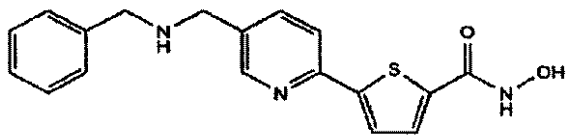
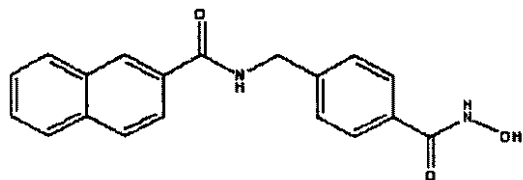
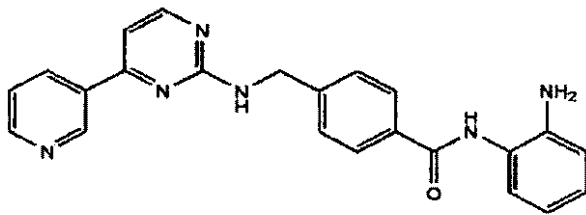
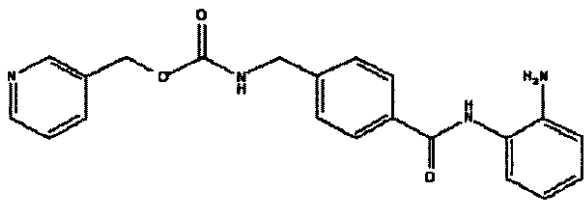


1521,

, SB-556629,



クラミドシン , JNJ-16241199,



ポリノスタット、エトポシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタピン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、5-フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；PEG標識イリノテカン、FOLFOXレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ペバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258、

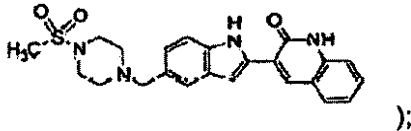
10

20

30

40

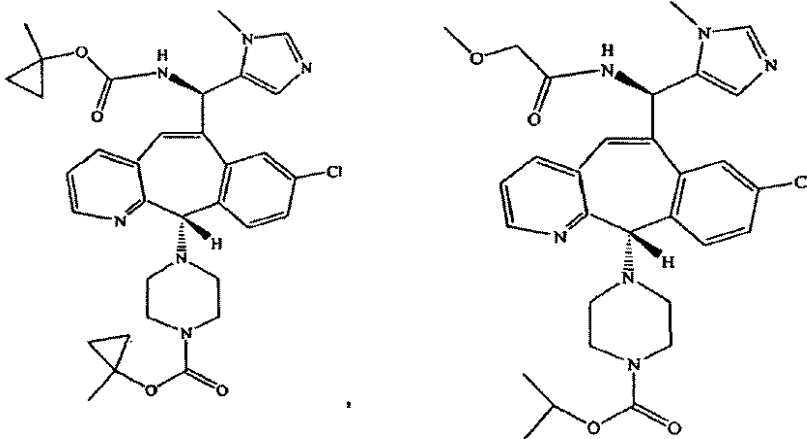
【化110】



; 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、バタラニブ、AG - 013736、AVE - 0005、[D - Ser (Bu t) 6 , Az g l y 10] の酢酸塩 (ピロ - Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Ser (Bu t) - Leu - Arg - Pro - Az g l y - NH₂ アセタート (C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · (C₂H₄O₂)_x (式中、x = 1 ~ 2 . 4))、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP - 724714 ; TAK - 165、HKI - 272、エルロチニブ、ラバタニブ、カネルチニブ、ABX - EGF 抗体、エルビタックス、EKB - 569、PKI - 166、GW - 572016、ロナファーニブ、

10

【化111】



20

30

BMS - 214662、ティピファニブ ; アミホスチン、NVP - LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK - 228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、カルメット ゲラン杆菌 (BCG) ワクチン、プレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシン、13 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5 - デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6 - メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピ

40

50

ン、トポテカン、ラゾキシム、マリマスタット、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン、ビタキシム、ドロキシフェン、イドキシフェン、スピロラク톤、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォル非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK 186619、トポテカン、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、ZM336372、L-779, 450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、5-フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロン-2a、インターフェロン-2a、ペグ化インターフェロン-2b、インターフェロン-2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサム、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リボソームダウノルビシン、Edwina-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレビタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルブラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される1つまたは複数のメンバーも投与する、項目12に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目19)

前記IGFBP2レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ(RIA)、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法(ELISA)を使用して決定される、項目12に記載の方法。

(項目20)

IGFBP2が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、項目12に記載の方法。

(項目21)

被験体がIGF1Rインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法であって、該インヒビターを該被験体に投与して該被験体の体内のIGFBP2レベルを長期にわたって評価する工程を含み、該IGFBP2レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該病状は該インヒビターに応答しないと判断されるか、該IGFBP2レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに応答すると判断される、方法。

(項目22)

(i) 前記被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、

(ii) 該被験体に1回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

(iii) 該投与後の該被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、

(i v) 工程 (i) で測定した I G F B P 2 レベルを、工程 (i i i) で測定した I G F B P 2 レベルと比較する工程

を含み、

該 I G F B P 2 レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に前記病状は該インヒビターに应答しないと判断されるか、該 I G F B P 2 レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに应答すると判断される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 3)

前記 I G F 1 R インヒビターが、I G F 1 R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 2 4)

前記抗体またはフラグメントが、
【化 1 1 2】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);

YASQSLS (配列番号 100);

HQSSRLPHT (配列番号 101);

SFAMH (配列番号 102)

GFTFSSFAMH (配列番号 107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および

LGNFYYGMDV (配列番号 104);

または、配列番号 2、4、6、または 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号 10 または 12 のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される 1 つまたは複数の相補性決定領域 (C D R) を含む、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

前記工程 (i) が、前記インヒビターの任意の投与の前に被験体に対して行われる、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚 T 細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大

10

20

30

40

50

症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、
 グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、
 自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである
 、項目 2 1 に記載の方法。

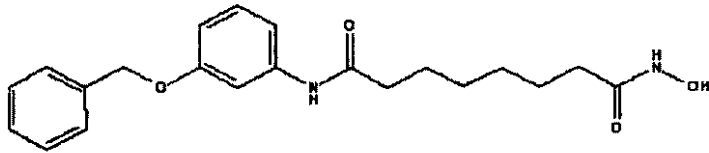
(項目 2 7)

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV
 - 299、DN-101、バゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0
 910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI
 - 258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンダタニブ、
 ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763
 、AT-9263、FLT-3インヒビター、VEGFRインヒビター、EGFR TK
 インヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、PIK-1モジュレーター、Bcl-2
 インヒビター、HDACインヒビター、c-METインヒビター、PARPインヒビター
 、Cdkインヒビター、EGFR TKインヒビター、IGFR-TKインヒビター、抗
 HGF抗体、PI3キナーゼインヒビター、AKTインヒビター、JAK/STATイン
 ヒビター、チェックポイント-1または2インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター
 、Mapキナーゼキナーゼ (mek) インヒビター、VEGFトラップ抗体、ペメトレキ
 セド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシ
 ン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキセド、azd2171、バタブリン、オ
 ファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフ
 ェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Bio 111、
 131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレン
 ギチド、ギマテカン、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR、KRX
 -0402、ルカントン、LY 317615、ノイラジアブ、ピテスパン、Rta 7
 44、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、
 ADS-100380、

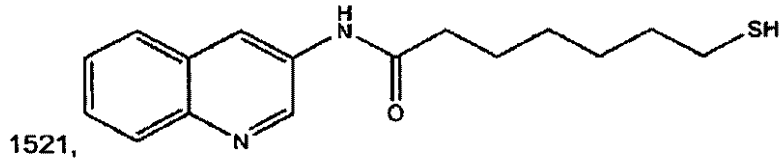
10

20

【化 1 1 3】



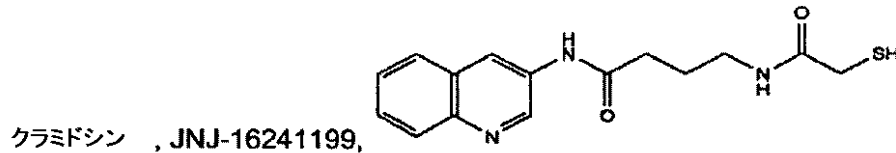
, CG-781, CG-



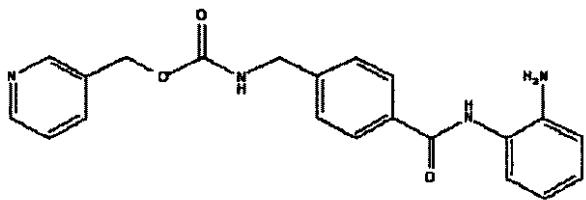
1521,

, SB-556629,

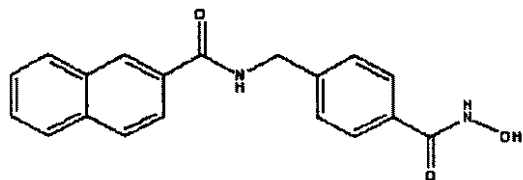
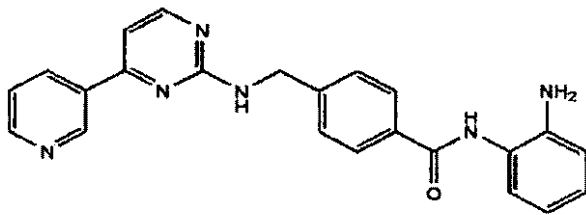
10



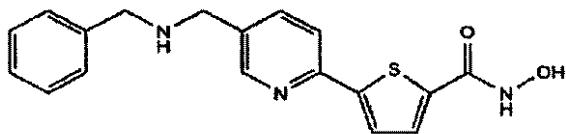
クラミドシン , JNJ-16241199,



20



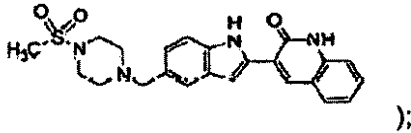
30



ポリノスタット、エトボシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタピン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、5-フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；PEG標識イリノテカン、FOLFOXレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ペバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258、

40

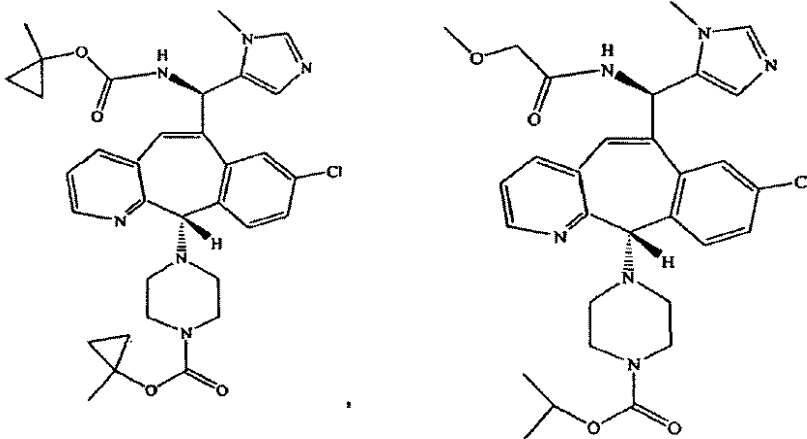
【化114】



; 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、バタラニブ、AG - 013736、AVE - 0005、[D - Ser (Bu t) 6 , Az g l y 10] の酢酸塩 (ピロ - Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Ser (Bu t) - Leu - Arg - Pro - Az g l y - NH₂ アセタート (C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · (C₂H₄O₂)_x (式中、x = 1 ~ 2 . 4))、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP - 724714 ; TAK - 165、HKI - 272、エルロチニブ、ラバタニブ、カネルチニブ、ABX - EGF 抗体、エルピタックス、EKB - 569、PKI - 166、GW - 572016、ロナファーニブ、

10

【化115】



20

30

BMS - 214662、ティピファニブ ; アミホスチン、NVP - LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK - 228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、カルメット ゲラン杆菌 (BCG) ワクチン、プレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシン、13 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5 - デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6 - メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピ

40

50

ン、トポテカン、ラゾキシム、マリマスタット、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン、ピタキシム、ドロキシフェン、イドキシフェン、スピロラク톤、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォル非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、トポテカン、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、ZM336372、L-779、450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、5-フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロン-2a、インターフェロン-2a、ペグ化インターフェロン-2b、インターフェロン-2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサム、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リボソームダウノルピシン、Edwina-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレビタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルブラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される1つまたは複数のメンバーも投与する、項目21に記載の方法。

10

20

30

40

50

(項目28)

前記IGFBP2レベルが、被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ(RIA)、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法(ELISA)を使用して決定される、項目21に記載の方法。

(項目29)

IGFBP2が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、項目21に記載の方法。

(項目30)

IGF1Rインヒビターを投与した被験体の体内におけるIGFBP2濃度に及ぼすIGF1Rインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、該インヒビターでの一連の処置中の長期にわたる該被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程を含む、方法。

(項目31)

(i) 前記被験体の体内のIGFBP2濃度を測定する工程、

(ii) 該被験体に1回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

(iii) 該投与後の該被験体の体内のIGFBP2濃度を測定する工程、

(iv) 工程(i)で測定したIGFBP2レベルを工程(iii)で測定したIGFBP2レベルと比較する工程

を含み、

工程 (i) で測定したレベルが工程 (i i i) で測定した濃度より高い場合に該インヒビターが I G F B P 2 濃度を低下させると判断され、工程 (i) で測定したレベルが工程 (i i i) で測定した濃度より高くない場合に該インヒビターが I G F B P 2 濃度を低下させないと判断される、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

工程 (i) が、前記インヒビターの任意の投与の前に行われる、項目 3 1 に記載の方法

。

(項目 3 3)

被験体における I G F 1 R の発現または活性によって媒介される病状を治療する方法で

あって、

(i) I G F 1 R インヒビターの任意の投与前に該被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、

(i i) 該被験体に 1 回または複数回の用量の該 I G F 1 R インヒビターを投与する工程

、

(i i i) 該投与後の該被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、

(i v) 工程 (i) で測定した I G F B P 2 レベルを、工程 (i i i) で測定した I G F B P 2 レベルと比較する工程、および

(v) 該 I G F B P 2 レベルが該投与後に少なくとも 5 1 % 減少しない場合に該インヒビターの投薬量を増加させるか、該 I G F B P 2 レベルが該投与後に少なくとも 5 1 % 減少

する場合に投薬量を維持または減少させる工程、

を含む方法。

(項目 3 4)

前記 I G F 1 R インヒビターが、I G F 1 R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

前記抗体またはフラグメントが、

【化 1 1 6】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);

YASQSLS (配列番号 100);

HQSSRLPHT (配列番号 101);

SFAMH (配列番号 102)

GFTFSSFAMH (配列番号 107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および

LGNFYGMDV (配列番号 104);

または、配列番号 2、4、6、または 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟

フラグメント、配列番号 10 または 12 のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟

フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群

から選択される 1 つまたは複数の相補性決定領域 (C D R) を含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、項目 3 3 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎

移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌

、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌

、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨

10

20

30

40

50

大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚T細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、項目33に記載の方法。

10

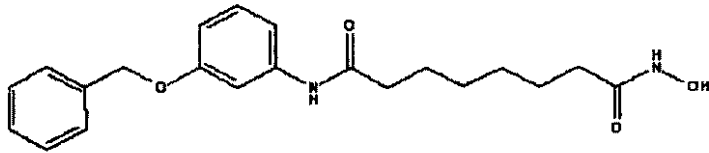
(項目38)

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV - 299、DN - 101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY - 142886)、AMN - 107、TKI - 258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンダタニブ、ARQ - 197、MK - 0457、MLN8054、PHA - 739358、R - 763、AT - 9263、FLT - 3インヒビター、VEGFRインヒビター、EGFR TKインヒビター、オーロキナーゼインヒビター、PIK - 1モジュレーター、Bcl - 2インヒビター、HDACインヒビター、c - METインヒビター、PARPインヒビター、Cdkインヒビター、EGFR TKインヒビター、抗HGF抗体、PI3キナーゼインヒビター、AKTインヒビター、JAK/STATインヒビター、チェックポイント - 1または2インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Mapキナーゼキナーゼ (mek) インヒビター、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep - etu、ノラトレキセド、azd2171、パタブリン、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルピテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Bio 111、131 - I - TM - 601、ALT - 110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ギマテカン、IL 13 - PE38QQR、INO 1001、IPdR、KRX - 0402、ルカントン、LY 317615、ノイラジアブ、ピテスパン、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS - 100380、

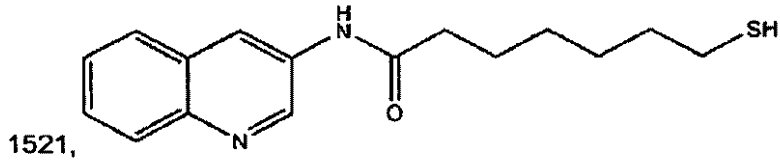
20

30

【化 1 1 7】



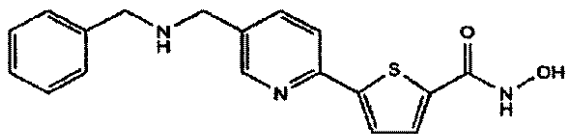
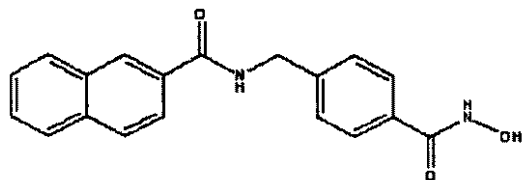
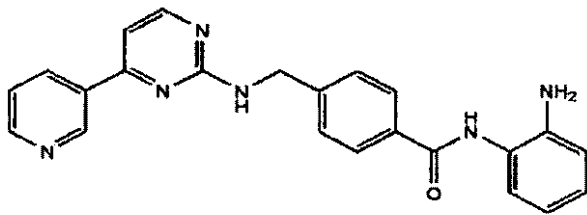
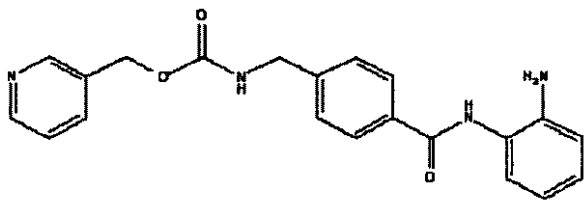
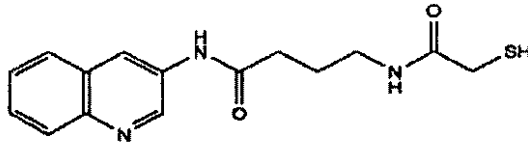
, CG-781, CG-



1521,

, SB-556629,

クラミドシン , JNJ-16241199,



ポリノスタット、エトボシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタピン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、5-フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；PEG標識イリノテカン、FOLFOXレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ペバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258、

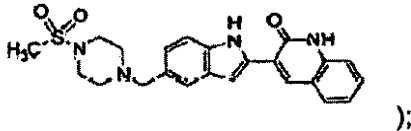
10

20

30

40

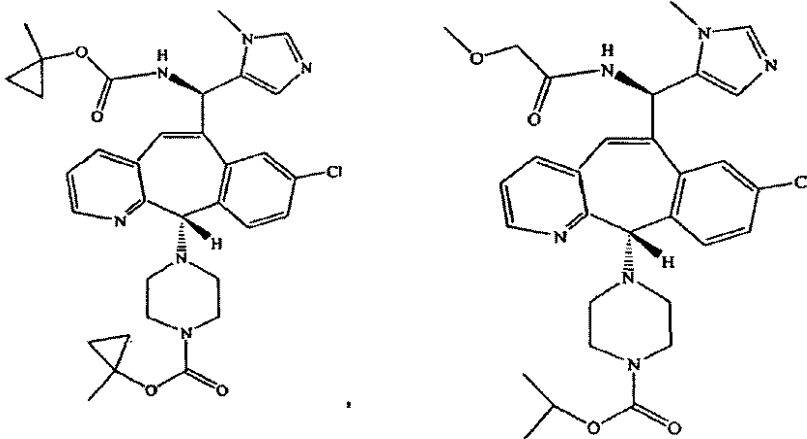
【化118】



; 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、バタラニブ、AG - 013736、AVE - 0005、[D - Ser (Bu t) 6 , Az g l y 10] の酢酸塩 (ピロ - Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Ser (Bu t) - Leu - Arg - Pro - Az g l y - NH₂ アセタート (C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · (C₂H₄O₂)_x (式中、x = 1 ~ 2 . 4))、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP - 724714 ; TAK - 165、HKI - 272、エルロチニブ、ラバタニブ、カネルチニブ、ABX - EGF 抗体、エルビタックス、EKB - 569、PKI - 166、GW - 572016、ロナファーニブ、

10

【化119】



20

30

BMS - 214662、ティピファニブ、アミホスチン、NVP - LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK - 228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、カルメット ゲラン杆菌 (BCG) ワクチン、プレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、13 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5 - デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6 - メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピ

40

50

ン、トポテカン、ラゾキシ、マリマスタット、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン、ビタキシ、ドロキシフェン、イドキシフェン、スピロラクソン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、バクリタキセル、クレモフォル非含有バクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、トポテカン、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、ZM336372、L-779,450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、5-フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロン-2a、インターフェロン-2a、ペグ化インターフェロン-2b、インターフェロン-2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサ、アテムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リボソームダウノルビシン、Edwina-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレビタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルブラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プロクローラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファ

10

20

30

。 (項目39)

IGF1Rインヒビターの用量を選択する方法であって、一定用量の該インヒビターをIGF1Rの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して該被験体の体内のIGFBP2レベルを評価する工程を含み、該投与後のIGFBP2レベルが、該インヒビターの第1の投与前に測定したIGFBP2レベルより少なくとも51%減少されることが観測される場合に、該投薬量を選択する、方法。

(項目40)

(i) 前記インヒビターでの第1の処置前に前記被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、

(ii) 該被験体に1回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

(iii) 該投与後の該被験体の体内のIGFBP2レベルを測定する工程、

(iv) 工程(i)で測定したIGFBP2レベルを工程(iii)で測定したIGFBP2レベルと比較する工程

を含み、

該投与後のIGFBP2レベルが該インヒビターの第1の投与前に測定したIGFBP2レベルより少なくとも51%減少されることが観測される場合に、該用量を選択するか、該投与後のIGFBP2レベルが該インヒビターの第1の投与前に測定したIGFBP2レベルより少なくとも51%減少されることが観測されない場合に、該用量を選択しない

40

50

、項目 39 に記載の方法。

(項目 41)

前記 IGF1R インヒビターが、IGF1R に特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目 39 に記載の方法。

(項目 42)

前記抗体またはフラグメントが、

【化 120】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);

YASQSLS (配列番号 100);

HQSSRLPHT (配列番号 101);

SFAMH (配列番号 102)

GFTFSSFAMH (配列番号 107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および

LGNFYYGMDV (配列番号 104);

または、配列番号 2、4、6、または 8 のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号 10 または 12 のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される 1 つまたは複数の相補性決定領域 (CDR) を含む、項目 41 に記載の方法。

(項目 43)

前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚 T 細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、項目 39 に記載の方法。

(項目 44)

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、

10

20

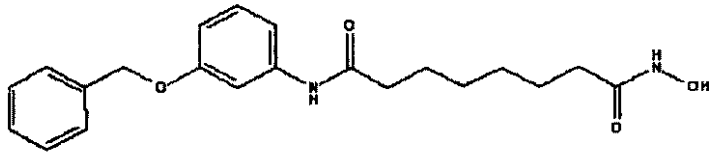
30

40

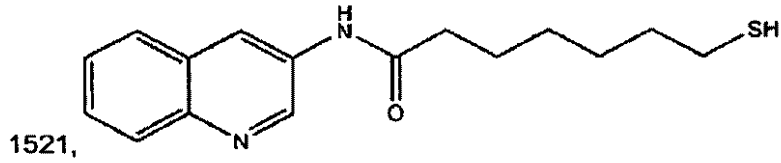
50

ARQ - 197、MK - 0457、MLN8054、PHA - 739358、R - 763
、AT - 9263、FLT - 3インヒビター、VEGFRインヒビター、EGFR TK
インヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、PIK - 1モジュレーター、Bcl - 2
インヒビター、HDACインヒビター、c - METインヒビター、PARPインヒビター
、Cdkインヒビター、EGFR TKインヒビター、抗HGF抗体、PI3キナーゼイ
ンヒビター、AKTインヒビター、JAK / STATインヒビター、チェックポイント -
1または2インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Mapキナーゼキナーゼ (m
ek) インヒビター、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニ
ブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep - e
tu、ノラトレキセド、azd2171、パタブリン、オフアツムマブ、ザノリムマブ、
エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリ
ムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Bio 111、131 - I - TM - 601、A
LT - 110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ギマテカン、IL 1
3 - PE38QQR、INO 1001、IPdR、KRX - 0402、ルカントン、L
Y 317615、ノイラジアブ、ピテスパン、Rta 744、Sdx 102、タラ
ンパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS - 100380、

【化 1 2 1】



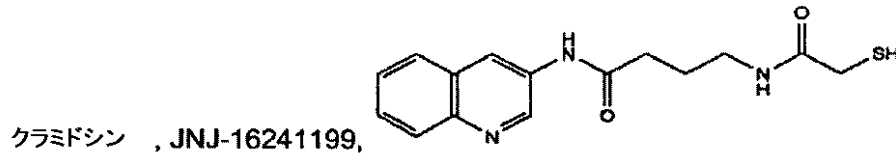
, CG-781, CG-



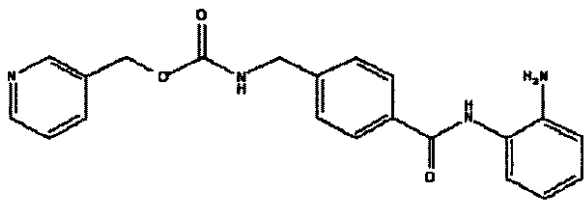
1521,

, SB-556629,

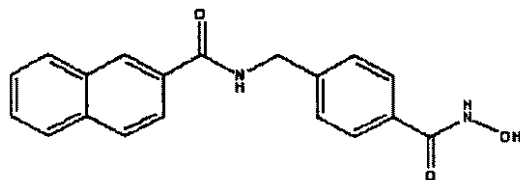
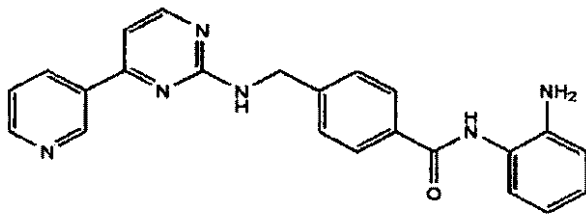
10



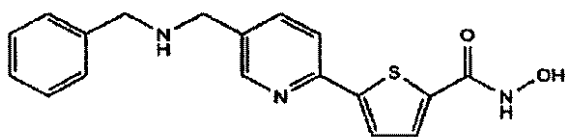
クラミドシン , JNJ-16241199,



20



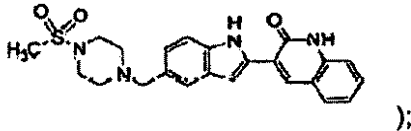
30



ポリノスタット、エトボシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタピン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、5-フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；PEG標識イリノテカン、FOLFOXレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ペバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258

40

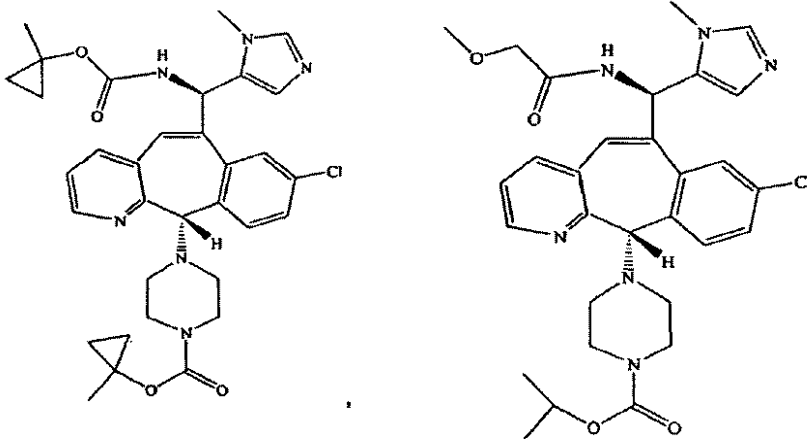
【化122】



; 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン、バタラニブ、AG - 013736、AVE - 0005、[D - Ser (Bu t) 6 , Az g l y 10] の酢酸塩 (ピロ - Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Ser (Bu t) - Leu - Arg - Pro - Az g l y - NH₂ アセタート (C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · (C₂H₄O₂)_x (式中、x = 1 ~ 2 . 4))、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP - 724714 ; TAK - 165、HKI - 272、エルロチニブ、ラバタニブ、カネルチニブ、ABX - EGF 抗体、エルピタックス、EKB - 569、PKI - 166、GW - 572016、ロナファーニブ、

10

【化123】



20

30

BMS - 214662、ティピファニブ ; アミホスチン、NVP - LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK - 228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、カルメット ゲラン杆菌 (BCG) ワクチン、プレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシン、13 - シス - レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5 - デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6 - メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピ

40

50

ン、トポテカン、ラゾキシ、マリマスタット、COL-3、ネオバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン、ビタキシ、ドロキシフェン、イドキシフェン、スピロラク톤、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォル非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、トポテカン、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル-ラパマイシン)、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、ZM336372、L-779, 450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、5-フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2a、ペグ化インターフェロン - 2b、インターフェロン - 2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デクスラゾキサ、アテムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リボソームダウノルピシン、Edwina-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレビタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルブラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される1つまたは複数のメンバーも投与する、項目39に記載の方法。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0021】

(発明の詳細な説明)

本明細書中で考察されるように、IGFBP2レベルは、IGF1Rインヒビターが被験体の体内における細胞(例えば、悪性細胞)中のIGF1R経路を阻害する規模についての非常に有用な薬物動態学的マーカーであることが証明された。このデータは、所与の投薬量のインヒビターの適切性の評価において臨床医に有益な情報を提供する。測定されたIGFBP2レベルを考慮して、臨床医の専門的判断においてIGF1R経路が十分に阻害されないと見なされる場合、投薬量を増加させることができる。投薬量および経路の阻害が十分であると見なされる場合、投薬量を維持することができる。経路阻害における投薬量が非常に多いと見なされる場合、投薬量を減少させることができる。

【0022】

一連のIGF1Rインヒビター(例えば、本明細書中で考察される抗IGF1R抗体)治療計画中に被験体の血中のIGFBP2レベルが少なくとも51%(例えば、少なくとも52%、少なくとも53%、少なくとも54%、少なくとも55%、少なくとも56%、少なくとも57%、少なくとも58%、少なくとも59%、少なくとも60%、少なくとも61%、少なくとも62%、少なくとも63%、少なくとも64%、少なくとも65%、少なくとも66%、少なくとも67%、少なくとも68%、少なくとも69%、少なくとも70%、少なくとも71%、少なくとも72%、少なくとも73%、少なくとも7

4%、少なくとも75%、少なくとも76%、少なくとも77%、少なくとも78%、少なくとも79%、少なくとも80%、少なくとも81%、少なくとも82%、少なくとも83%、少なくとも84%、少なくとも85%、少なくとも86%、少なくとも87%、少なくとも88%、少なくとも89%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、少なくとも99%、または100%)減少する時点で、被験体の体内の受容体は、インヒビターで本質的に飽和されると判断した。上記時点は、51%を、IGF1Rの発現または活性によって媒介される任意の疾患のIGF1Rインヒビターでの処置における非常に有用な薬物動態学的目安とする。上記で考察された51%の目安または任意の目安の比率(例えば、少なくとも60%、少なくとも70%など)を、本明細書中で考察した任意の方法と組み合わせて目安として使用することができる。任意のかかる実施形態は、本発明の一部を形成する。

10

【0023】

さらに、本発明の態様は、患者がIGFBP2レベルの上昇を示すかどうかの決定を含む。本明細書中で考察されるように、患者におけるIGFBP2レベルは、腫瘍サイズと関連した：より高いIGFBP2レベルは、巨大な腫瘍サイズに関連し、逆もまた同様である。

【0024】

用語「インスリン様成長因子結合タンパク質2」、「IGFBP-2」、「IBP-2」、または「IGF結合タンパク質2」は、当該分野で周知である。本発明の1つの実施形態では、IGFBP2はヒトIGFBP2であり、例えば、以下のアミノ酸配列を含む。

20

【0025】

【化5】

```
MLPRVGC PAL PLPPPLLLPL LLLLLLLLGA SGGGGGARA E VLFRCPPCTP
ERLAACGPPP VAPPAVAVAV AGGARMPCAE LVREPGCGCC SVCARLEGEA CGVYTPRCGG
GLRCYPHPGS ELPLQALVMG EGTCEKRRDA EYGASPEQVA DNGDDHSEGG LVENHVDSTM
NMLGGGGGSAG RKPLKSGMKE LAVFREKYTE QHRQMGKGGK HHLGLEEPPK LRPPTARTPC
QQELDQVLER ISTMRLPDER GPLEHLYSLH IPNCDKHGLY NLKQCKMSLN GQRGECWCVN
PNTGKLIQGA PTIRGDPECH LFYNEQGEAR GVHTQRMQ (配列番号 105)
```

30

UniProtKB/Swiss-Prot 受託番号 P18065、Genbank 受託番号 NP-000588；受託番号 IPI00297284.1 および M35410、ならびに EMBL 受託番号 A09809 も参照のこと。

【0026】

用語「IGF1R」または「インスリン様成長因子-1受容体」などには、任意のIGF1R種(例えば、ヒトIGF1R)が含まれる。

【0027】

1つの実施形態では、IGF1R(例えば、ヒトIGF1R)に「特異的に」結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは、約 10^{-8} M、 10^{-7} M、もしくはそれ未満の数値のKdで結合するか、あるいは、本発明の1つの実施形態では、Biacore測定による約 1.28×10^{-10} Mもしくはより低い数値のKdまたはKinExA測定による約 2.05×10^{-12} Mもしくはより低い数値のKdで結合する。別の実施形態では、ヒトIGF1Rに「特異的に」結合する抗体は、ヒトIGF1Rに排他的に結合し、他のタンパク質(例えば、非ヒトIGF1R)に結合しない。

40

【0028】

IGF1Rインヒビター

用語「IGF1Rインヒビター」または「IGF1Rアンタゴニスト」などには、管理者(研究者、医師、または獣医など)によって追求される組織、系、被験体、または患者の生物学的応答または医学的応答(癌(例えば、腫瘍成長)の徴候、症状、および/また

50

は臨床上の兆候の任意の測定可能な緩和および/または癌(例えば、神経芽細胞腫)の進行または転移の任意の程度への防止、遅延、または停止が含まれる)を誘発する、発現、リガンド結合(例えば、IGF-1および/またはIGF-2への結合)、キナーゼ活性(例えば、自己リン酸化活性)、またはIGF1Rの任意の他の生物活性(例えば、足場非依存性細胞増殖の媒介)を減少させる任意の物質が含まれる。

【0029】

本発明の1つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるIGF1Rインヒビターは、インスリン様成長因子-1受容体(例えば、ヒトIGF1R)またはその任意の可溶性フラグメントに特異的に結合する任意の単離抗体またはその抗原結合フラグメント(例えば、モノクローナル抗体(例えば、完全なヒトモノクローナル抗体)、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体、Fab抗体フラグメント、F(ab)₂抗体フラグメント、Fv抗体フラグメント(例えば、VHまたはVL)、単鎖Fv抗体フラグメント、dsFv抗体フラグメント、ヒト化抗体、キメラ抗体、または抗イディオタイプ抗体)(Burtrum et al. Cancer Research 63:8912-8921(2003); 仏国特許出願FR2834990、FR2834991、およびFR2834900、ならびにPCT出願公開番号WO03/100008号; WO03/59951号; WO04/71529号; WO03/106621号; WO04/83248号; WO04/87756, WO05/16970号; およびWO02/53596号のいずれかに開示のものなど)である。

【0030】

本発明の1つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるIGF1Rインヒビターは、成熟19D12/15H12軽鎖(LC)-C、D、E、またはF、および成熟19D12/15H12重鎖(HC)-AまたはB(例えば、成熟LCF/成熟HCA)を含む単離抗インスリン様成長因子-1受容体(IGF1R)抗体である。本発明の1つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるIGF1Rインヒビターは、19D12/15H12軽鎖-C、D、E、またはFおよび/または19D12/15H12重鎖-AまたはBの1つまたは複数の相補性決定領域(CDR)(例えば、3つ全ての軽鎖CDRおよび3つ全ての重鎖CDR)を含むIGF1Rに特異的に結合する単離抗体である。

【0031】

本発明のいくつかの抗体鎖のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、以下に示す。点線の下線を引いた文字は、シグナルペプチドを示す。実線の下線を引いた文字は、CDRを示す。印のない文字は、フレームワーク領域を示す。成熟フラグメントまたはプロセシングされたフラグメントは、シグナルペプチドを欠く(かかる成熟フラグメントおよびかかる成熟フラグメントを含む抗体またはその抗原結合フラグメントは、それらの使用と共に本発明の一部を形成する)。

【0032】

【化6】

改変 19D12/15H12 軽鎖 -C (配列番号 1)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC
AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA
 GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG
TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA
 TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT GCT
 GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
 GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

10

20

30

40

50

【 0 0 3 3 】

【 化 7 】

(配列番号 2)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
R G E I V L T Q S P D S L S V T P
G E R V T I T C R A S Q S I G S S
L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K

Y A S Q S L S G V P S R F S G S G
S G T D F T L T I S S L E A E D A
A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
G T K V E I K R T

10

改変 19D12/15H12 軽鎖 -D (配列番号 3)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC
AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA
GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG
TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA
TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT TTC
GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

20

(配列番号 4)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
R G E I V L T Q S P D S L S V T P
G E R V T I T C R A S Q S I G S S
L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K

Y A S Q S L S G V P S R F S G S G
S G T D F T L T I S S L E A E D F
A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
G T K V E I K R T

30

【 0 0 3 4 】

40

【化 8】

改变 19D12/15H12 轻鎖 -E (配列番号 5)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC
AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA
GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG
TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA
TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT GCT
GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

10

(配列番号 6)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
R G E I V L T Q S P G T L S V S P
G E R A T L S C R A S Q S I G S S
L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K
Y A S Q S L S G I P D R F S G S G
S G T D F T L T I S R L E P E D A
A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
G T K V E I K R T

20

改变 19D12/15H12 轻鎖 -F (配列番号 7)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC
AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA
GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG
TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA
TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTC
GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

30

(配列番号 8)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
R G E I V L T Q S P G T L S V S P

40

【 0 0 3 5 】

【化 9】

G E R A T L S C R A S Q S I G S S
L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K
Y A S Q S L S G I P D R F S G S G
S G T D F T L T I S R L E P E D F
A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
G T K V E I K R T

改変 19D12/15H12 重鎖 -A (配列番号 9)

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC
CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA AAG CCT GGG
GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT
GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA
GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA
TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC
AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC
TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC
TCA

10

20

(配列番号 10)

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val
Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn
Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
Ser

30

改変 19D12/15H12 重鎖 -B (配列番号 11)

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC
CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCC GGG
GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT

40

【0036】

【化 10】

GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA
GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA
 TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC
 AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC
TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC
 TCA

(配列番号 12)

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val
Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn
Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 Ser

10

20

15H12 / 19D12 軽鎖および重鎖に作動可能に連結されたCMVプロモーターを含むプラスミドを含む細胞株は、2003年5月21日にAmerican Type Culture Collection (ATCC); 10801 University Boulevard; Manassas, Virginia. 20110-2209に寄託されている。細胞株についての寄託名およびATCC受託番号を以下に示す。

【0037】

【化 1 1】

CMVプロモーター-15H12/19D12 LCC (κ)-

寄託名：“15H12/19D12 LCC (κ)”;

ATCC 受託番号：PTA-5217

CMVプロモーター-15H12/19D12 LCD (κ)-

寄託名：“15H12/19D12 LCD (κ)”;

ATCC 受託番号：PTA-5218

CMVプロモーター-15H12/19D12 LCE (κ)-

寄託名：“15H12/19D12 LCE (κ)”;

ATCC 受託番号：PTA-5219

CMVプロモーター-15H12/19D12 LCF (κ)-

寄託名：“15H12/19D12 LCF (κ)”;

ATCC 受託番号：PTA-5220

CMVプロモーター-15H12/19D12 HCA (γ4)-

寄託名：“15H12/19D12 HCA (γ4)”

ATCC 受託番号：PTA-5214

CMVプロモーター-15H12/19D12 HCB (γ4)-

寄託名：“15H12/19D12 HCB (γ4)”

ATCC 受託番号：PTA-5215

CMVプロモーター-15H12/19D12 HCA (γ1)-

寄託名：“15H12/19D12 HCA (γ1)”;

ATCC 受託番号：PTA-5216

10

20

30

40

50

A T C C に寄託された細胞株へのアクセスにおける全ての拘束は、特許付与の際に解除されるであろう。本発明は、A T C C に寄託された任意の上記プラスミド中に配置した任意の軽鎖および/または重鎖免疫グロブリン鎖またはその成熟フラグメントを含む抗 I G F 1 R 抗体およびその抗原結合フラグメントを含む方法および組成物（例えば、本明細書中に開示のいずれか）を含む。

【0038】

本発明の1つの実施形態では、I G F 1 R インヒビターは、1つまたは複数（例えば、3つ）の以下のC D R 配列を含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントである：

【0039】

【化 1 2】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);

YASQSLS (配列番号 100);

HQSSRLPHT (配列番号 101);

SFAMH (配列番号 102);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);

LGNFYYGMDV (配列番号 104).

例えば、本発明の1つの実施形態では、軽鎖免疫グロブリンは3つのC D R を含み、そして/または重鎖免疫グロブリンは3つのC D R を含む。

【0040】

1つの実施形態では、ヒトI G F 1 R に「特異的に」結合する抗体は、約 10^{-8} M、

10^{-7} M、またはそれ未満の数値の K_d で結合するか、あるいは本発明の 1 つの実施形態では、Biacore 測定による約 1.28×10^{-10} M もしくはより低い数値の K_d、または KinExA 測定による約 2.05×10^{-12} もしくはより低い数値の K_d で結合する。別の実施形態では、ヒト IGF1R に「特異的に」結合する抗体は、ヒト IGF1R に排他的に結合し、有意なレベルまたは検出可能なレベルで他のタンパク質に結合しない。

【0041】

本発明の 1 つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与される IGF1R インヒビターは、公開国際出願番号 WO2002/53596 号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび/または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、1 つの実施形態では、抗体は、WO2002/53596 号に記載の配列番号 2、6、10、14、18、22、47、および 51 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および/または WO2002/53596 号に記載の配列番号 4、8、12、16、20、24、45、および 49 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。1 つの実施形態では、抗体は、WO2002/53596 号中の抗体 2.12.1；2.13.2；2.14.3；3.1.1；4.9.2；および 4.17.3 から選択される軽鎖および/または重鎖を含む。

10

【0042】

本発明の 1 つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができる IGF1R インヒビターは、公開国際出願番号 WO2003/59951 号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび/または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、1 つの実施形態では、抗体は、WO2003/59951 号に記載の配列番号 54、61、および 65 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および/または WO2003/59951 号に記載の配列番号 69、75、79、および 83 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

20

【0043】

本発明の 1 つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができる IGF1R インヒビターは、公開国際出願番号 WO2004/83248 号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび/または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、1 つの実施形態では、抗体は、WO2004/83248 号に記載の配列番号 109、111、113、115、117、119、121、123、125、127、129、131、133、135、137、139、141、および 143 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および/または WO2004/83248 号に記載の配列番号 108、110、112、114、116、118、120、122、124、126、128、130、132、134、136、138、140、および 142 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。1 つの実施形態では、抗体は、WO2004/83248 号中の PINT-6A1；PINT-7A2；PINT-7A4；PINT-7A5；PINT-7A6；PINT-8A1；PINT-9A2；PINT-11A1；PINT-11A2；PINT-11A3；PINT-11A4；PINT-11A5；PINT-11A7；PINT-12A1；PINT-12A2；PINT-12A3；PINT-12A4、および PINT-12A5 から選択される軽鎖および/または重鎖を含む。

30

40

【0044】

本発明の 1 つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができる IGF1R インヒビターは、公開国際出願番号 WO2003/106621 号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび/または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、1 つの実施形態では、抗体は、WO2003/106621 号に記載の配列番号 8～12、58～69、82～86、90、94、96、98 からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および/または WO200

50

3 / 1 0 6 6 2 1号に記載の配列番号7、13、70～81、87、88、92からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0045】

本発明の1つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるIGF1Rインヒビターは、公開国際出願番号WO2004/87756号(その全体が本明細書中で参考として援用される)に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび/または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、1つの実施形態では、抗体は、WO2004/87756号に記載の配列番号2のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および/またはWO2004/87756号に記載の配列番号1のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0046】

本発明の1つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるIGF1Rインヒビターは、公開国際出願番号WO2005/16970号(その全体が本明細書中で参考として援用される)に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび/または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、1つの実施形態では、抗体は、WO2005/16970号に記載の配列番号6または10のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および/またはWO2005/16970号に記載の配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0047】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域を含む：

【0048】

【化13】

```

1 grlgqawrsl rlscaasgft fsdyymswir qapgglewv syisssgstr
51 dyadsvkgrf tiserdnakns lylqmnsrla edtavyycvr dgvettfyy
101 yygmdvwgqg ttvtvssast kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf
151 pepvtvswns galtsgvhtf psca

```

(配列番号 13)

```

1 vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfes yamnwvrqap gkglewvsai
51 sgsqgttffy adsvkgrfti rdnsrttlyl qmnsdraedt avyycaakdl
101 wdsyffffff mdvwgqgttv tvss

```

(配列番号 14)

```

1 gpglvkpset sltctvsgg sisnyywwi rqpagkglew igriytsqsp
51 nypslksrv tmsvdtksnq fsklksvta adtavyycaav tifgvviifd
101 ywgqgtlvttv ss

```

(配列番号 15)

```

1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
51 isgsggityy adsvkgrfti srdnsktly lqmnsdraed tavyycaakdl
101 gygdfyyyyy gmdvwgqgtt tvss

```

(配列番号 16)

```

1 pglvlpsetl sltctvsggs issyywwi rqpagkglewi gyiyygsgtn
51 nypslksrv isvdtksnqf sklssvtaa dtavyycart ysssfyyym
101 dvwgqgtttv vss

```

(SEQ ID NO: 17)

```

1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsg
51 itgsggstyy adsvkgrfti srdnsktly lqmnsdraed tavyycaakdp
101 gttvimswfd pwgqgtlvttv ss

```

(配列番号 18)

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む：

【0049】

10

20

30

40

【化 1 4】

```

1 asvgdrvtft crasqdirrd lgwyqqkpgk apkrliyaas rlqsgvpsrf
51 sgsgsgteft ltisslqped fatyyclqhn nyprtfgqgt eveiirtvaa
101 psvfifppsd eqlksgtasv vc1lnnfypr eakvqw

```

(配列番号 19)

```

1 diqmtqfpass lsasvgdrvt itcrasqgir ndlgwyqqkpk gkapkrliya
51 asrlhrgvps rfsqsgsgte ftltisslqp edfatyyclq hnsypcsfgq
101 gtkleik

```

(配列番号 20)

```

1 ssslsvgdr vtftcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
51 psrfsqsgsg teftltissl qpedfatyyc lqhnnyptrf gqgteveiir

```

(配列番号 21)

```

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqgir sdlgwfqqkpk gkapkrliya
51 asklhrgvps rfsqsgsgte ftltisrlqp edfatyyclq hnsypltfgg
101 gtkveik

```

(配列番号 22)

```

1 gdrvtitcra sqsistflnw yqqkpgkapk llihvasslq ggvsrfsqsg
51 gsgtdftlti sslqpedfat yycqgsynap ltfgggatkve ik

```

(配列番号 23)

```

1 ratlscrasq svrgrylawy qqkpgqaprl liygassrat gipdrfsqsg
51 sgttdftltis rlepedfavf ycqqygspr tfggatkvei k

```

(配列番号 24)

本発明の 1 つの実施形態では、抗 I G F 1 R 抗体は、以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンまたはその成熟フラグメント（すなわち、シグナル配列を欠く）もしくはその可変領域：

10

20

【 0 0 5 0】

【化 1 5】

```

1 mdmrvpaql1 gllllwfpga rcdiqmtqsp ssslsvgdr vtitcrasqg
51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsqsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypwtf gqgatkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvc1lnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyls1st
201 lt1skadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec;

```

(配列番号 25)

```

1 mdmrvpaql1 gllllwfpga rcdiqmtqsp ssslsvgdr vtftcrasqg
51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsqsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypwtf gqgatkveiir tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvc1lnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyls1st
201 lt1skadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

```

(配列番号 26)

```

1 mdmrvpaql1 gllllwfpga rcdiqmtqsp ssslsvgdr vtitcrasqg
51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsqsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypwtf gqgatkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvc1lnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyls1st
201 lt1skadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;

```

(配列番号 27)

または

```

1 mdmrvpaql1 gllllwfpga rcdiqmtqfp ssslsvgdr vtitcrasqg
51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlhrqv psrfsqsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypcsf gqgatkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvc1lnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyls1st
201 lt1skadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

(配列番号 28)

を含む。

【 0 0 5 1】

本発明の 1 つの実施形態では、シグナル配列は、配列番号 2 5 ~ 2 8 のアミノ酸 1 ~ 2 2 である。本発明の 1 つの実施形態では、成熟可変領域に下線を引いている。本発明の 1

30

40

50

つの実施形態では、CDRを、太字/イタリック体で示す。本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の1つまたは複数のCDR（例えば、3つの軽鎖CDR）を含む。

【0052】

本発明の1つの実施形態では、抗IGF1R抗体は、以下のアミノ酸を含む重鎖免疫グロブリンまたはその成熟フラグメント（すなわち、シグナル配列を欠く）もしくはその可変領域：

【0053】

【化16】

```

1 mefglswvfl vaiikgvqcg vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
51 yymswirgap qkglewvsi sssgstiyya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnsdraedt avyycarvlr flewllyyy yygmdvwqgg ttvtvssast
151 kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf pepvtvswns galtsgvhtf
201 pavlqssgly slssvvtvps snfgtqtytc nvdhkpstnk vdkterkcc
251 vecppcpapp vagpsvflfp pkpkdtlmis rtpevtcvvv dvshedpevq
301 fnwyvdgvev hnaktkpree qfnstfrvvs vltvvhqdlw ngkeykckvs
351 nkglpapiekt tisktkgqpr epqvytlpps reemtknqvs ltclvkgfyp
401 sdiavewesn gqpennykt ppmlsdsgsf flyskltvdk srwqqgnvfs
451 csvmhealhn hytqkslsis pgk ;

```

10

(配列番号 29)

```

1 mefglswvfl vaiikgvqcg aglvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
51 yymswirgap qkglewvsi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnsdraedt avyycvrdgv ettffylyyyg mdvwggqgtt tvssastkqp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpsnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkcvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdlwngk eykckvsngk
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennyktppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslsispkg ;

```

20

(配列番号 30)

```

1 mefglswvfl vaiikgvqce vqllesgggl vqpggslrls caasgftfsd
51 yamswirgap qkglewvsai sgsggttya dsvkgrftis rdnskntlyl
101 qmnsdraedt avyycakgys sgwlylyyyg mdvwggqgtt tvssastkqp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpsnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkcvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdlwngk eykckvsngk
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennyktppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslsispkg ;

```

30

(配列番号 31)

または

```

1 mefglswvfl vaiikgvqce vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfsd
51 yamnwirgap qkglewvsai sgsggttya dsvkgrftis rdnsrttlyl
101 qmnsdraedt avyycakdlg wdslylyyyg mdvwggqgtt tvssastkqp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpsnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkcvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdlwngk eykckvsngk
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennyktppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslsispkg

```

40

(配列番号 32)

を含む。

【0054】

本発明の1つの実施形態では、シグナル配列は、配列番号29～32のアミノ酸1～19である。本発明の1つの実施形態では、成熟可変領域に下線を引いている。本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の1つまたは複数のCDR（例えば、3つの軽鎖CDR）を含む。

50

【 0 0 5 5 】

本発明の1つの実施形態では、抗 I G F 1 R 抗体は、それぞれ、配列番号 1 3 ~ 1 8 のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号 1 9 ~ 2 4 のいずれかのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本発明の1つの実施形態では、抗 I G F 1 R 抗体は、配列番号 2 9 または 3 0 のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号 2 5 または 2 6 のいずれかのアミノ酸配列を含む成熟軽鎖可変領域を含む。本発明の1つの実施形態では、抗 I G F 1 R 抗体は、配列番号 3 1 または 3 2 のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号 2 7 または 2 8 のいずれかのアミノ酸配列を含む成熟軽鎖可変領域を含む。

【 0 0 5 6 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、2 . 1 2 . 1 f x の免疫グロブリン重鎖（配列番号 3 3 ）：

【 0 0 5 7 】

【 化 1 7 】

```

1  mefglswvfl vaiikgvqcq vqlvesgggl vkpggsrlrls caasgftfsd
51  yymswirqap gkglewvysi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnsiraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqggtv tvssastkqp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswngal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqytycnvd hkpsntkvdv tverkocvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtevvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk

```

または成熟フラグメントもしくは可変領域を含む（本発明の1つの実施形態では、リーダー配列に下線を引いている；本発明の1つの実施形態では、CDRを、太字/イタリック体で示す）。

【 0 0 5 8 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、2 . 1 2 . 1 f x のアミノ酸 2 0 ~ 4 7 0 （配列番号 3 3 ）を含む。

【 0 0 5 9 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、2 . 1 2 . 1 f x の成熟免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号 3 3 のアミノ酸 2 0 ~ 1 4 4 ；または配列番号 3 4 ）：

【 0 0 6 0 】

【 化 1 8 】

```

q vqlvesgggl vkpggsrlrls caasgftfsd yymswirqap gkglewvysi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
qmnsiraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqggtv tvss

```

を含む。

【 0 0 6 1 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、2 . 1 2 . 1 f x の免疫グロブリン軽鎖（配列番号 3 5 ）：

【 0 0 6 2 】

【 化 1 9 】

```

1  mdmrvpaqli qllllwfpqa rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqd
51  irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyalsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec

```

または成熟フラグメントもしくは可変領域を含む（本発明の1つの実施形態では、リーダー配列に下線を引いている；本発明の1つの実施形態では、CDRを、太字/イタリック体で示す）。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 3 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、2 . 1 2 - 1 f x のアミノ酸 2 3 ~ 2 3 6 (配列番号 3 5) を含む。

【 0 0 6 4 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、2 . 1 2 . 1 f x の成熟免疫グロブリン軽鎖可変領域 (配列番号 3 5 のアミノ酸 2 3 ~ 1 3 0 ; 配列番号 3 6) :

【 0 0 6 5 】

【 化 2 0 】

```
diqmtqsp sslsasvqdr vtitcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
psrfsgsgsg teftltissl qpedfatyyq lqhnnyptrf gqgkveikr
```

10

を含む。

【 0 0 6 6 】

本発明の1つの実施形態では、抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、2 . 1 2 . 1 f x のアミノ酸 2 3 ~ 2 3 6 (配列番号 3 5) を含むかこれらからなる免疫グロブリン軽鎖、および 2 . 1 2 . 1 f x のアミノ酸 2 0 ~ 4 7 0 (配列番号 3 3) を含むかこれらからなる免疫グロブリン重鎖を含むかこれらからなる。

【 0 0 6 7 】

本発明の1つの実施形態では、抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の1つまたは複数の 2 . 1 2 . 1 f x の C D R (例えば、3つの軽鎖 C D R および / または 3つの重鎖 C D R) を含む。

20

【 0 0 6 8 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化 7 C 1 0 免疫グロブリン軽鎖可変領域 ; パージョン 1 (配列番号 3 7) を含む。

【 0 0 6 9 】

【 化 2 1 】

```
1 divmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsnngntylqw ylqkpgqspq
51 lliykvsnrll ygvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedvqv yycfqqshvp
101 wtfqggtkve ik
```

30

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化 7 C 1 0 免疫グロブリン軽鎖可変領域 ; パージョン 2 (配列番号 3 8) を含む。

【 0 0 7 0 】

【 化 2 2 】

```
1 divmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsnngntylqw ylqkpgqspq
51 lliykvsnrll ygvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedvqv yycfqqshvp
101 wtfqggtkve ik
```

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化 7 C 1 0 免疫グロブリン重鎖可変領域 ; パージョン 1 (配列番号 3 9) を含む。

40

【 0 0 7 1 】

【 化 2 3 】

```
1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylnwirq ppgkglewmg
51 yiesydgtnny kpslkdriti srdsksnqfs lkissvtaad tavyyccaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化 7 C 1 0 免疫グロブリン重鎖可変領域 ; パージョン 2 (配列番号 4 0) を含む。

50

【 0 0 7 2 】

【 化 2 4 】

```

1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewig
51 yisydgtnny kpslkdrvti srdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss

```

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化 7 C 1 0 免疫グロブリン重鎖可変領域；バージョン 3（配列番号 4 1）を含む。

【 0 0 7 3 】

【 化 2 5 】

```

1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysis ggylwnwirq ppgkglewig
51 yisydgtnny kpslkdrvti svdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss

```

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の A 1 2 免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号 4 2）を含む。

【 0 0 7 4 】

【 化 2 6 】

```

1 evqlvqsgae vkkpgssvkv sckasggtfs syaiswvrqa pgqglewmgg
51 iipifgtany aqkfqgrvti tadkststay melsslrsed tavyycarap
101 lrflewstqd hyyyyydmvw gkgttvtvss

```

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の A 1 2 免疫グロブリン軽鎖可変領域（配列番号 4 3）：

【 0 0 7 5 】

【 化 2 7 】

```

1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdsrlsy yaswyqqkpg qapvlviygk
51 nnrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycnsr dnsdnrlifg
101 ggtkltvls

```

または（配列番号 1 0 6）：

【 0 0 7 6 】

【 化 2 8 】

```

1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdsrlsy yatwyqqkpg qapilviyge
51 nkrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycksr dgsgqhlvfg
101 ggtkltvlq

```

を含む。

【 0 0 7 7 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の 1 A 免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号 4 4）：

【 0 0 7 8 】

【 化 2 9 】

```

1 evqlvqsggg lvhpggslrl scagsgftfr nyamywvrqa pgkglewvsa
51 igsgggyya dsvkgrftis rdnaknslyl qmnsdraedm avyyicarapn
101 wgsdafdiwg qgtmvtvss

```

（任意選択的に1つまたは複数の以下の変異体が含まれる：R 3 0、S 3 0、N 3 1、S 3 1、Y 9 4、H 9 4、D 1 0 4、E 1 0 4）

を含む。

【 0 0 7 9 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の 1 A 免疫グロブリン軽鎖可変領域（配列番号 4 5）：

【 0 0 8 0 】

10

20

30

40

【化30】

1 diqmtqspss lsasvgrvt itcrasqgis swlawyqqkp ekapksliya
 51 asslqsgvps rfsqsgsgtd ftltisslqp edfatyyccq ynsypptfgp
 101 gtkvdik

(任意選択的に1つまたは複数の以下の変異体が含まれる：P96、I96、P100、Q100、R103、K103、V104、L104、D105、E105)を含む。

【0081】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体(fv)8A1(配列番号46)を含む。

【0082】

【化31】

1 evqlvqsgae vkkpogeslti sckgpgynff nywigwvrqm pgkglewmg
 51 iyptdsdtry spsfqqvvti svdksistay lqwsslkask tamyycarsi
 101 rycpgrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gsgsgsgsgg gsseltqdp
 151 avsvalgqtv ritcggdslr syyaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip
 201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhmv fgggtkltlv
 251 g

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体(fv)9A2(配列番号47)を含む。

【0083】

【化32】

1 qvqlvqsgae vrkpgasvkv scktsqytfz nydinwvrqa pgqglewmg
 51 isghygnthd aqkfqrftm tkdtststay melrsltfdd tavyycarsq
 101 wnvdywgrgt lvtvssgggg sggsgsgsgg salnfmiltq hsvsespgkt
 151 vtisctrssg siasnyvqwy qqrpgssptt vifednrrps gvpdrfsgsi
 201 dtssnsaslt isglktedea dyycqsfdst nlvfvfgggtk vtlg

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体(fv)11A4(配列番号48)を含む。

【0084】

【化33】

1 evqllesggg lvqpggsrlr scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
 51 isgsggstyy advkgrfti srdnskntly lqmnslraed tavyycassp
 101 yssrwsyfdp wqggtmvtvs sggsgsgsgg sggsgsalsy eltqppsvsv
 151 spgqtatitc sgddlgnkyv swyqqkpgqs pvlviyqdtk rpsgiperfs
 201 gnsngniatl tisgtqavde adyycqvwdt gtvvfvgggtk ltlg

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体(fv)7A4(配列番号49)を含む。

【0085】

【化34】

1 evqlvqsgae vkkpogeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkdlewmg
 51 iyptdsdtry spsfqqvvti svdksistay lqwsslkask tamyycarsi
 101 rycpgrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gssggsgsgg gsseltqdp
 151 avsvalgqtv ritcrgdslr nyaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip
 201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhmv fgggtkltlv
 251 g

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体(fv)11A1(配列番号50)を含む。

【0086】

10

20

30

40

【化 3 5】

```

1  evqlvesggg vvqpgsrll scaasgftfs dfamhwvrqi pgkglewlsq
51  lrhdgstayy agsvkgrfti srdnsrntvy lqmslraed tatyycvtgs
101 gssgphafpv wkggtlvtvs sggggsgggg sggggsalsy vltqppsasg
151 tpgqrvtisc sgsnsnigty tvnwfqqlpg tapklliysn nqrpsgvpdr
201 fsqsksgtsa slaisglqse deadyycaaw ddslnpvgf ggtkvtvlq

```

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体 (f v) 7 A 6 (配列番号 5 1) を含む。

【 0 0 8 7 】

【化 3 6】

```

1  evqlvqsgae vkkpogeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkglewmgj
51  iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkaed tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtlvtvssgg gsgggggsgg ggsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcggdslr sytwnwfqqk pgqapllvvy aknkrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeaddyen srdssgnhvv fgggtkltvl
251 g

```

10

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメント (例えば、重鎖または軽鎖免疫グロブリン) は、

【 0 0 8 8 】

【化 3 7】

```

sywmh ( 配列番号 52);
einpsngrtrnynefkfr ( 配列番号 53);
grpdyygsskwyfdv ( 配列番号 54);
rssqsivhsnvntyle ( 配列番号 55);
kvenrfs ( 配列番号 56); および
fqgshvppt ( 配列番号 57).

```

20

からなる群から選択される1つまたは複数の相補性決定領域 (C D R) を含む。

【 0 0 8 9 】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗 I G F 1 R 抗体またはその抗原結合フラグメントは、

30

【 0 0 9 0 】

【化 3 8】

```

1  qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
51  inpsngrtrny nqkfqqkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
101 pdyygsskwy fdvwgggttv tvs
( 配列番号 58);

```

```

1  qvqfqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sylmhwikqr pgrglewigr
51  idpnnvvtkf nekfkskatl tvdkpsstay melssltsed savyycarya
101 ycrpmdywgq gttvtvss
( 配列番号 59);

```

40

```

1  qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
51  inpsngrtrny nekfkkrkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvs
( 配列番号 60);

```

```

1  qvqlqqsgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
51  ilpgsggthy nekfkkgatf tadkssntay mqlssltsed savyycargh
101 syyfydgydw gqgtsvtvss
( 配列番号 61);

```

```

1  qvqlqqpgsv lvrpgasvkl sckasgytft sswihwakqr pgqglewige
51  ihpnsngntny nekfkkgatl tvdtssstay vdlssltsed savyycarwr
101 ygspyyfdyw gqgttltvss
( 配列番号 62);

```

50

【 0 0 9 1 】

【 化 3 9 】

1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgrglewigr
 51 idpnsngtgy nekfkkskatl tvdkpsstay mqlssltsed savvycaryd
 101 yygssyfdyw gqgttltvss

(配列番号 63);

1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nqkfqqkatl tvdkssstay mqlssltsed savvyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvss

(配列番号 64);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkkskatl tvdkssstay mqlssltsed savvyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss

(配列番号 65);

1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nqkfqqkatl tvdkssstay mqlssltsed savvyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvss

(配列番号 66);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgrglewigr
 51 idpnsngtgy nekfkkskatl tvdkpsstay mqlssltsed savvycaryd
 101 yygssyfdyw gqgttvtvss

(配列番号 67);

1 qiqlqqsgpe lvrpgasvki sckasgytft dyvihwvkqr pgeglewigw
 51 iypgsgntky nekfkkskatl tvdtssstay mqlssltsed savyfcargg
 101 kfamdywggg tsvtvss

(配列番号 68);

1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkkskatl tvdkssstay mqlssltsed savvyfargr
 101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss

(配列番号 69);

1 qiqlqqsgpe lvkpgasvki sckasgytft dyyinwmkqk pgqglewigw
 51 idpgsgntky nekfkkskatl tvdtssstay mqlssltsed tavyfcarek
 101 tyyyamdyw gqgtsvtvsa

(配列番号 70);

1 vqlqqsgael mkpgasvkis ckasgytfsd ywiewvkqrp ghglewigei
 51 lpgsgstnyh erfkgkatft adtssstaym qlnssltseds gvyvclhgn
 101 dfdgwqggtt ltvss

(配列番号 71);および

1 qvqllesgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
 51 ilpgsggthy nekfkkskatf tadkssntay mqlssltsed savvycargh
 101 syyfydgdyw gqgtsvtvss

(配列番号 72)

10

20

30

40

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン可変領域、および / または

【 0 0 9 2 】

【化 4 0】

1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnnngntylew ylkpqqspq
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
 101 ftfgsgtkle ikr
 (配列番号 73);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqgspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfgggtkle ikr
 (配列番号 74);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqgspr
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfgggtkle ikr
 (配列番号 75);

10

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqgspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfgggtkle ikr
 (配列番号 76);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqgspr
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfgggtkle ikr
 (配列番号 77);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqxiv hsnngntylew ylkpqqgspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
 101 xtfgggkcle ikr
 (配列番号 78);

20

1 dvmvtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqgspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfgggtkle ikr
 (配列番号 79);

1 dvmvtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqgspr
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfgggtkle ikr
 (配列番号 80);

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqgspr
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
 101 ptfgggtkle ikr
 (配列番号 81);

30

1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnnngntylew ylkpqqspq
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
 101 ftfgsgtkle ikr
 (配列番号 82);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrfsqsiv hsnngntylew ylksggspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
 101 rtfgggtkle ikr
 (配列番号 83);

40

【 0 0 9 3】

【化 4 1】

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr
 (配列番号 84);

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr
 (配列番号 85);

1 elvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hengdtyldw flqkpgqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr
 (配列番号 86);

10

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr
 (配列番号 87);

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspr
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr
 (配列番号 88);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hstgntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqshap
 101 rtfggggtkle ikr
 (配列番号 89);

20

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas isckssqsiv hssgntyfew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqship
 101 ftfgsgtkle ikr
 (配列番号 90);

1 dieltqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqshvp
 101 ytfggggtkle ikr
 (配列番号 91);

30

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr
 (配列番号 92);

1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspr
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr
 (配列番号 93);

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylkpqqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqqshvp
 101 ptfggggtkle ikr

40

【 0 0 9 4 】

【化 4 2】

(配列番号 94);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpggspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqqgshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

(配列番号 95);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrsnqtil lsdgdtylew ylqkpggspk
51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
101 ptfgggtkle ikr

```

(配列番号 96);

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsnngntylew ylqkpggspk
51 lliykvtnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqqgshvp
101 ytfgggtkle ikr

```

(配列番号 97);および

```

1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnngntylew ylqkpggspk
51 lliysisrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki ervqaedlgv yycfqqgshvp
101 ytfgggtkle ikr

```

(配列番号 98).

10

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む。

【0095】

本発明の範囲には、患者に抗インスリン様成長因子受容体 - 1 (I G F 1 R) 抗体を投与し、この抗体の可変領域を、任意の免疫グロブリン定常領域に連結する方法が含まれる。1つの実施形態では、軽鎖可変領域を 鎖定常領域に連結する。1つの実施形態では、重鎖可変領域を 1 , 2 , 3、または 4 鎖定常領域に連結する。本明細書中に記載の任意の免疫グロブリン可変領域を、本発明の実施形態では、任意の上記定常領域に連結することができる。

20

【0096】

さらに、本発明の範囲には、Chothia et al., J. Mol. Biol. 186:651-663 (1985); Novotny and Haber, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 82:4592-4596 (1985) または Kabat, E. A. et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987) に記載の任意の方法によって同定される本明細書中に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンまたは重鎖免疫グロブリンの1つまたは複数のCDR (3つの軽鎖CDRおよび/または3つの重鎖CDR) および/またはフレームワーク領域を含む任意の抗体または抗体フラグメントが含まれる。

30

【0097】

本発明の1つの実施形態では、本明細書中で使用する場合、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得た抗体をいう (すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、より少ない量で存在し得る可能な自然発生的な変異を除いて同一である)。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。モノクローナル抗体は、他の免疫グロブリンで本質的に汚染されていないハイブリドーマ培養によって合成することができるという点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体の集団に共通する抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とする解釈されるべきではない。上記のように、本発明で使用するべきモノクローナル抗体を、Kohler, et al., (1975) Nature 256:495に記載のハイブリドーマ法によって作製することができる。

40

【0098】

本発明の1つの実施形態では、ポリクローナル抗体は、1つまたは複数の他の同一でない抗体の間またはその存在下で産生された抗体である。一般に、ポリクローナル抗体は、

50

同一でない抗体を産生したいいくつかの他のBリンパ球の存在下でBリンパ球から産生される。通常、ポリクローナル抗体は、免疫化動物から直接得られる。

【0099】

本発明の1つの実施形態では、二重特異性抗体または二機能性抗体は、2つの異なる重鎖/軽鎖および2つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。二重特異性抗体を、種々の方法(ハイブリドーマの融合またはFab'フラグメントの連結が含まれる)によって産生することができる。例えば、Songsivilai, et al., (1990) Clin. Exp. Immunol. 79:315-321, Kostelny, et al., (1992) J Immunol. 148:1547-1553を参照のこと。さらに、二重特異性抗体を、「ダイアボディ(diabody)」(Holliger, et al., (1993) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 90:6444-6448)または「ヤヌシン(Janusin)」(Trauneccker, et al., (1991) EMBO J. 10:3655-3659およびTrauneccker, et al., (1992) Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52)として形成することができる。

10

【0100】

本発明の1つの実施形態では、用語「完全ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体をいう。完全ヒト抗体は、マウス、マウス細胞、またはマウス細胞由来のハイブリドーマ中で産生される場合、一定のマウス炭水化物鎖を含むことができる。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体をいう。

20

【0101】

本発明は、「キメラ抗体」(本発明の1つの実施形態では、別のヒトまたは非ヒト種(例えば、マウス、ウマ、ウサギ、イヌ、ウシ、ニワトリ)由来の抗体領域(例えば、定常領域)と融合またはキメラ化した本発明の可変領域を含む抗体)を含む。これらの抗体を使用して、非ヒト種中のIGF1Rの発現または活性を調節することができる。

【0102】

「単鎖Fv」または「sFv」抗体フラグメントは、本発明の1つの実施形態では、抗体のV_HドメインおよびV_Lドメインを有し、これらのドメインは、単一ポリペプチド鎖中に存在する。一般に、sFvポリペプチドは、さらに、V_HとV_Lドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、そのポリペプチドリンカーは、sFvが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にする。単鎖抗体の産生のために記載された技術(米国特許第5,476,786号;5,132,405号、および4,946,778号)を適応して、抗IGF1R特異的単鎖抗体を産生することができる。sFvの概説については、Pluckthun in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds. Springer-Verlag, N.Y., pp. 269-315(1994)を参照のこと。

30

【0103】

本発明の1つの実施形態では、「ジスルフィド安定化Fvフラグメント」および「dsFv」は、ジスルフィド架橋によって連結された可変重鎖(V_H)および可変軽鎖(V_L)を含む免疫グロブリンをいう。

40

【0104】

本発明の範囲内の抗体の抗原結合フラグメントには、F(ab)₂フラグメントも含まれ、これを、本発明の1つの実施形態では、IgGの酵素切断(例えば、ペプシン)によって産生することができる。Fabフラグメントを、例えば、ジチオトレイトールまたはメルカプトエチルアミンでのF(ab)₂の還元によって産生することができる。Fabフラグメントは、本発明の1つの実施形態では、ジスルフィド架橋によってV_H-C_H1鎖に付加されるV_L-C_L鎖である。F(ab)₂フラグメントは、本発明の1つの実施形態では、2つのFabフラグメントであり、さらに、2つのジスルフィド架橋によって

50

付加する。F (a b)₂ 分子の F a b 部分には、本発明の 1 つの実施形態では、F c 領域の一部が含まれ、この間にジスルフィド架橋が存在する。

【 0 1 0 5 】

本発明の 1 つの実施形態では、F v フラグメントは、V_L 領域または V_H 領域である。

【 0 1 0 6 】

免疫グロブリンは、その重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、異なるクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンには、少なくとも 5 つの主なクラス (I g A、I g D、I g E、I g G、および I g M) が存在し、これらのうちのいくつかを、サブクラス (アイソタイプ) (例えば、I g G - 1、I g G - 2、I g G - 3、および I g G - 4 ; I g A - 1 および I g A - 2) にさらに分類することができる。本明細書中で考察するように、任意のかかる抗体またはその抗原結合フラグメントは、本発明の範囲内である。

10

【 0 1 0 7 】

本発明の抗 I G F 1 R 抗体を、本発明の 1 つの実施形態では、化学的部分に結合することができる。化学的部分は、とりわけ、ポリマー、放射性核種、または細胞傷害因子であり得る。本発明の 1 つの実施形態では、化学的部分は、被験体の体内の抗体またはその抗原結合フラグメントの半減期を増加させるポリマーである。適切なポリマーには、ポリエチレングリコール (P E G) (例えば、分子量が 2 k D a、5 k D a、1 0 k D a、1 2 k D a、2 0 k D a、3 0 k D a、または 4 0 k D a の P E G)、デキストラン、およびモノメトキシポリエチレングリコール (m P E G) が含まれるが、これらに限定されない。Lee, et al., (1 9 9 9) (B i o c o n j . C h e m . 1 0 : 9 7 3 - 9 8 1) は、P E G 結合体化単鎖抗体を開示している。Wen, et al., (2 0 0 1) (B i o c o n j . C h e m . 1 2 : 5 4 5 - 5 5 3) は、放射性金属キレート剤 (ジエチレントリアミン五酢酸 (D T P A)) に結合する P E G との結合体化抗体を開示する。

20

【 0 1 0 8 】

本発明の抗体および抗体フラグメントを、本発明の 1 つの実施形態では、

【 0 1 0 9 】

【 化 4 3 】

⁹⁹Tc, ⁹⁰Y, ¹¹¹In,

³²P, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³H, ¹³¹I, ¹¹C, ¹⁵O, ¹³N, ¹⁸F, ³⁵S, ⁵¹Cr, ⁵⁷To, ²²⁶Ra, ⁶⁰Co, ⁵⁹Fe, ⁵⁷Se,

¹⁵²Eu, ⁶⁷CU, ²¹⁷Ci, ²¹¹At, ²¹²Pb, ⁴⁷Sc, ¹⁰⁹Pd, ²³⁴Th, and ⁴⁰K, ¹⁵⁷Gd, ⁵⁵Mn, ⁵²Tr および ⁵⁶Fe.

30

などの標識と結合することができる。

【 0 1 1 0 】

本発明の抗体および抗体フラグメントを、本発明の 1 つの実施形態では、蛍光標識または化学発光標識 (希土類キレート、フルオレセインおよびその誘導体、ローダミンおよびその誘導体、イソチオシアナート、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、o - フタルアルデヒド、フルオレサミン、^{1 5 2}E u、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン、ルミナル (l u m u i n a l) 標識、イソルミナル標識、芳香族アクリジニウムエステル標識、イミダゾール標識、アクリジニウム (a c r i d i m i u m) 塩標識、シュウ酸エステル標識、エクオリン標識、2 , 3 - ジヒドロフタラジンジオン、ピオチン / アビジン、スピン標識、および安定なフリーラジカルなどのフルオロフォアが含まれる) と結合することもできる。

40

【 0 1 1 1 】

抗体および抗体フラグメントを、本発明の 1 つの実施形態では、ジフテリア毒素 (d i p t h e r i a t o x i n)、Pseudomonas aeruginosa 外毒素 A 鎖、リシン A 鎖、アプリン A 鎖、モデッシン (m o d e c c i n) A 鎖、 - サルシン、Aleurites fordii タンパク質および化合物 (例えば、脂肪酸)、ジア

50

ンチン (dianthin) タンパク質、Phytolacca americana タンパク質 PAPI、PAPII、および PAP-S、momordica charantia インヒビター、クルシン (curcin)、クロチン (crotin)、saponaria officinalis インヒビター、ミトゲリン (mitogellin)、リストリクトシン (restrictocin)、フェノマイシン (phenomycin)、およびエノマイシン (enomycin) などの細胞傷害因子に結合することもできる。

【0112】

本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントの種々の部分への結合について当該分野で公知の任意の方法 (Hunter, et al., (1962) Nature 144 : 945 ; David, et al., (1974) Biochemistry 13 : 1014 ; Pain, et al., (1981) J. Immunol. Meth. 40 : 219 ; および Nygren, J., (1982) Histochem. and Cytochem. 30 : 407 によって記載された方法が含まれる) を使用することができる。抗体を結合体化するための方法は、慣例的であり、当該分野で非常に周知である。

10

【0113】

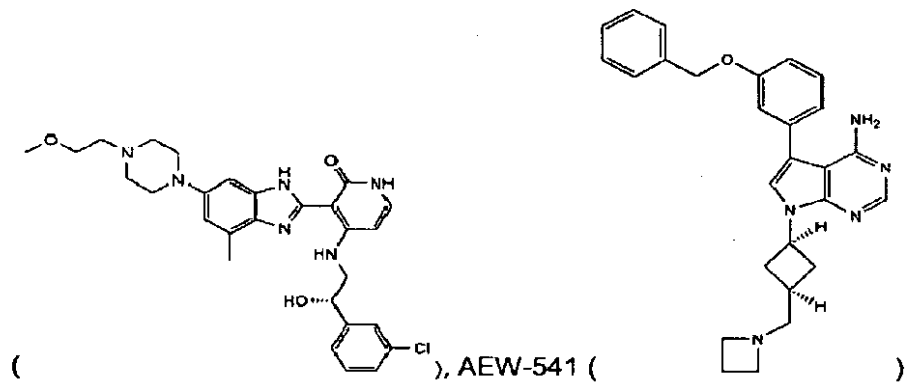
本発明の1つの実施形態では、IGF1R インヒビターは、

【0114】

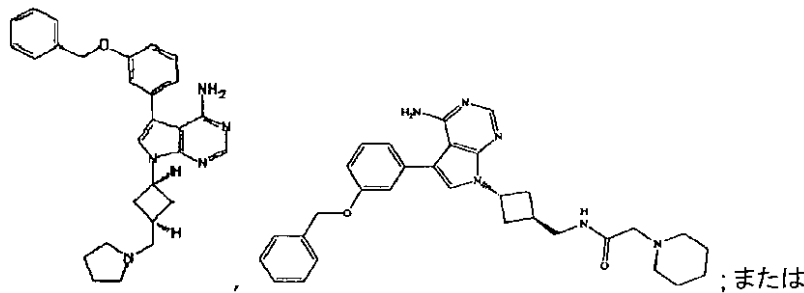
【化44】

BMS-577098

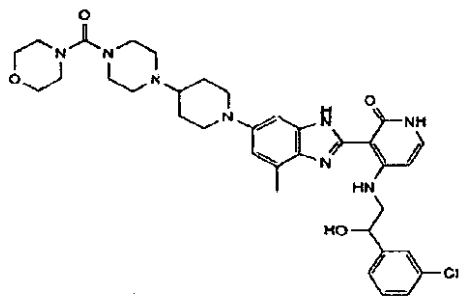
20



30



40



である。

【0115】

抗体の生成

50

任意の適切な方法を使用して、IGF1Rを阻害するための所望の生物学的性質を有する抗体を誘発することができる。種々の哺乳動物宿主(マウス、げっ歯類、霊長類、ヒトなど)からモノクローナル抗体(mAb)を調製することが所望され得る。かかるモノクローナル抗体の調製技術の説明を、例えば、Stites, et al. (eds.) BASIC AND CLINICAL IMMUNOLOGY (4th ed.) Lange Medical Publications, Los Altos, CAおよびその参考文献; Harlow and Lane (1988) ANTIBODIES: A LABORATORY MANUAL CSH Press; Goding (1986) MONOCLONAL ANTIBODIES: PRINCIPLES AND PRACTICE (2d ed.) Academic Press, New York, N.Y.に見出すことができる。したがって、モノクローナル抗体を、当業者に周知の種々の技術によって得ることができる。典型的には、所望の抗原で免疫化した動物由来の脾臓細胞は、一般に、骨髄腫細胞との融合によって免疫化される。Kohler and Milstein (1976) Eur. J. Immunol. 6: 511-519を参照のこと。別の免疫化方法には、エプスタイン・バーウイルス、癌遺伝子、もしくはレトロウイルスでの形質転換または当該分野で公知の他の方法が含まれる。例えば、Doyle, et al. (eds. 1994 and periodic supplements) CELL AND TISSUE CULTURE: LABORATORY PROCEDURES, John Wiley and Sons, New York, N.Y.を参照のこと。単一の不死化細胞から惹起したコロニーを、抗原に対する所望の特異性および親和性の抗体の産生についてスクリーニングし、かかる細胞によって産生されたモノクローナル抗体の収率を、種々の技術(脊椎動物宿主の腹腔への注射が含まれる)によって増強することができる。あるいは、例えば、Huse, et al. (1989) Science 246: 1275-1281によって概説された一般的プロトコールに従い、ヒトB細胞由来のDNAライブラリーのスクリーニングによってモノクローナル抗体またはその結合フラグメントをコードするDNA配列を単離することができる。

10

20

30

40

50

【0116】

また、組換え免疫グロブリンを産生することができるか(Cabillyの米国特許第4,816,567号およびQueen et al. (1989) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86: 10029-10033を参照のこと)、トランスジェニックマウス中で作製することができる(Mendez et al. (1997) Nature Genetics 15: 146-156を参照のこと)。キメラ抗体、ヒト化抗体、およびヒト抗体のさらなる産生方法は、当該分野で周知である。例えば、Queen et al.に発行された米国特許第5,530,101号、Winter et al.に発行された米国特許第5,225,539号、Boss et al.に発行された米国特許第4,816,397号(全て、その全体が本明細書中で参考として援用される)を参照のこと。

【0117】

本発明の抗体の発現のための宿主として利用可能な哺乳動物細胞株は当該分野で周知であり、American Type Culture Collection(ATCC)から利用可能な多数の不死化細胞株が含まれる。これらには、とりわけ、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、NSO、SP2細胞、HeLa細胞、ベビーハムスター腎臓(BHK)細胞、サル腎臓細胞(COS)、ヒト肝細胞癌細胞(例えば、Hep G2)、A549細胞、3T3細胞、HEK-293細胞、および多数の他の細胞株が含まれる。哺乳動物宿主細胞には、ヒト、マウス、ラット、イヌ、サル、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマ、およびハムスターの細胞が含まれる。特に好ましい細胞株を、どの細胞株が高い発現レベルを有するかを決定することによって選択する。使用することができる他の細胞株は、昆虫細胞株(Sf9など)、両生類細胞、細菌細胞、植物細胞、および真菌細胞である。重鎖またはその抗原結合部分および/または軽鎖および/またはその抗原結合部分をコードする組換え発現ベクターを哺乳動物宿主細胞に導入する場合、宿主細胞中の抗体の

発現、または、本発明の実施形態において、宿主細胞が増殖する培養培地中の抗体の分泌、を可能にするために十分な期間の間宿主細胞を培養することにより、抗体が産生される。

【0118】

標準的なタンパク質精製方法を使用して、抗体を培養培地から回収することができる。さらに、産生細胞株からの本発明の抗体（または抗体由来の他の部分）の発現を、多数の公知の技術を使用して増強することができる。例えば、グルタミンシンセターゼ遺伝子発現系（GS系）は、一定の条件下での発現を増強するための一般的なアプローチである。GS系は、欧州特許第0 216 846号、0 256 055号、および0 323 997号、ならびに欧州特許出願番号89303964.4号に関連して考察されている。

10

【0119】

異なる細胞株によるかトランスジェニック動物中に発現された抗体はグリコシル化が相互に異なるようである。しかし、本明細書中に提供された核酸分子によってコードされるか、本明細書中に提供されたアミノ酸配列を含む全ての抗体は、抗体のグリコシル化と無関係に本発明の一部である。

【0120】

抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントの産生に有用な都合の良いプラスミド系は、公開された米国特許出願番号US2005/0176099号（WO2005/47512号も参照のこと）に記載されている。

20

【0121】

さらなる化学療法

本発明の範囲には、さらなる化学療法薬または手順を組み合わせた、例えば、本明細書中で考察したIGF1Rインヒビターの投与によるIGF1Rを発現する腫瘍の治療方法が含まれる。さらなる化学療法薬は、投与される個体の有利な生理学的応答を誘発する任意の薬剤を含む。例えば、この薬剤は、投与される被験体内の疾患の症状または原因を緩和または除去する。さらなる化学療法薬には、任意の抗癌化学療法薬が含まれる。抗癌療法薬は、例えば、投与される被験体内の症状または原因を緩和または除去する任意の薬剤である。

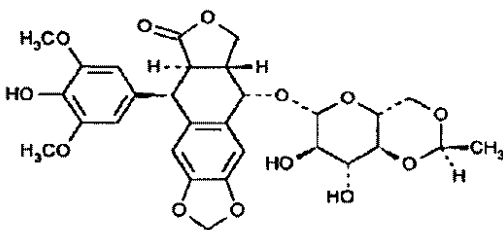
30

【0122】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数のエトポシド（VP-16）；

【0123】

【化45】

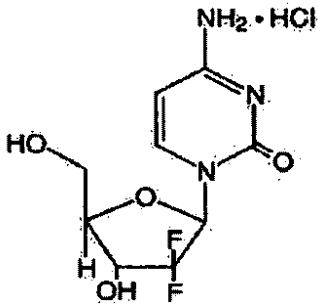


40

ゲムシタピン（

【0124】

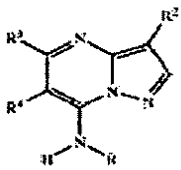
【化 4 6】



)、米国特許出願番号 2004/0209878 A 1号に開示された任意の化合物(例えば、

【0125】

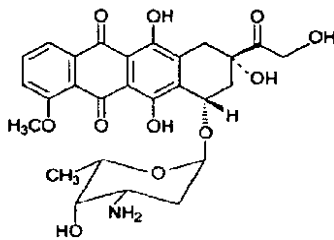
【化 4 7】



によって示されるコア構造を含む)、またはドキソルビシン(

【0126】

【化 4 8】



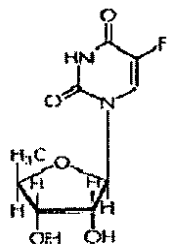
)(CaelyxまたはDoxil(登録商標)(ドキソルビシンHClリポソーム注射液;Ortho Biotech Products L.P;Raritan,NJが含まれる)である。Doxil(登録商標)は、N-(カルボニル-メトキシポリエチレングリコール 2000)-1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミンナトリウム塩(MPEG-DSPE)、完全に水素化されたダイズホスファチジルコリン(HSPC)、およびコレステロールから構成されるSTEALTH(登録商標)リポソームキャリア中にドキソルビシンを含む。

【0127】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の5'-デオキシ-5-フルオロウリジン(

【0128】

【化 4 9】



);ピンクリスチン(

【0129】

10

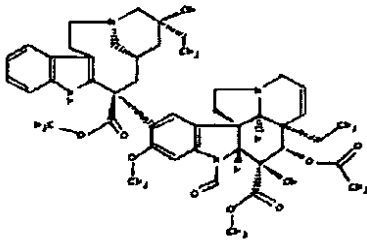
20

30

40

50

【化50】

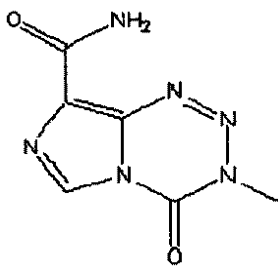


) ; または テモゾロミド (

10

【0130】

【化51】



20

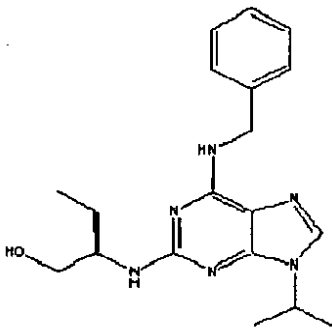
) である。

【0131】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意のCDK
インヒビター（例えば、ZK-304709、セリシクリブ（R-ロスコビチン）（

【0132】

【化52】

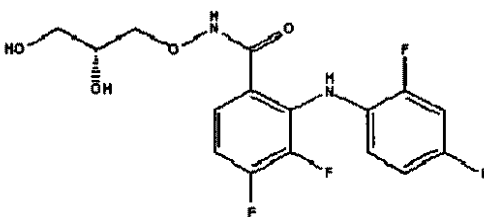


30

)) または 任意の MEK インヒビター（例えば、PD0325901 (

【0133】

【化53】



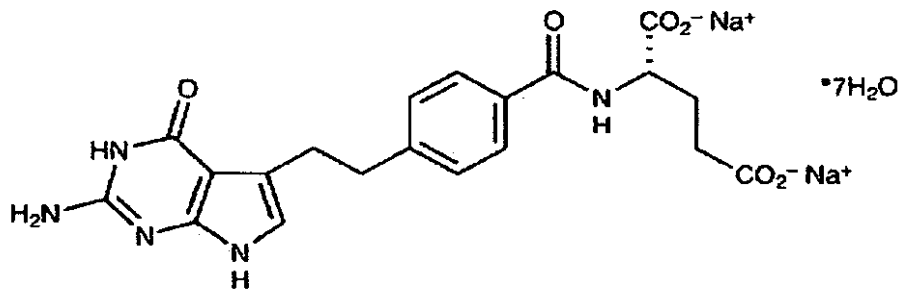
40

)、AZD-6244；カペシタピン（5'-デオキシ-5-フルオロ-N-[(ペンチルオキシ)カルボニル]-シチジン)；またはL-グルタミン酸，N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]ニナトリウム塩七水和物（

【0134】

50

【化54】



10

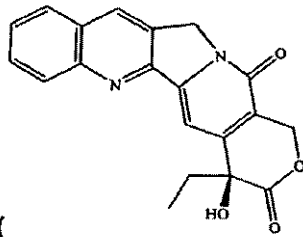
) ; ペメトレキセド二ナトリウム七水和物)) である。

【0135】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数のカンプトテシン

【0136】

【化55】



20

(; Stork *et al.*, J. Am. Chem.Soc. 93(16): 4074-4075 (1971); Beisler *et al.*, J. Med. Chem. 14(11): 1116-1117

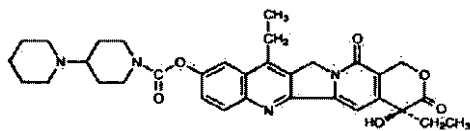
(1962));

またはイリノテカン

【0137】

【化56】

(



30

: Camptosar®として販売; Pharmacia & Upjohn Co.; Kalamazoo, MI)

である。

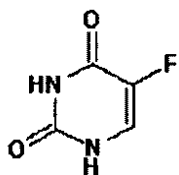
【0138】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、FOLFOLXレジメン(注入投与用フルオロウラシル(

40

【0139】

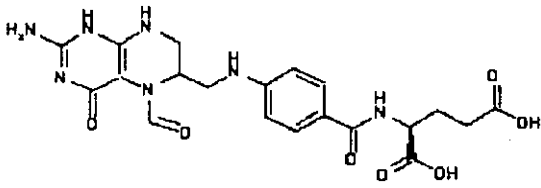
【化57】



) およびフォリン酸(

【0140】

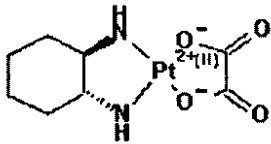
【化58】



)を含むオキサリプラチン(

【0141】

【化59】



10

) (Chaouche et al., Am. J. Clin. Oncol. 23 (3) : 288 - 289 (2000); de Gramont et al., J. Clin. Oncol. 18 (16) : 2938 - 2947 (2000))である。

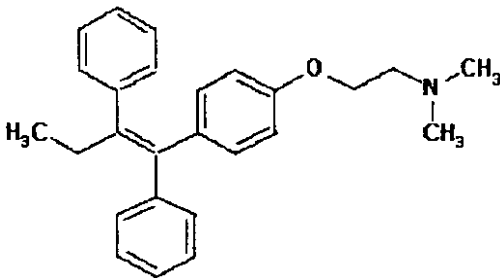
【0142】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意の抗エストロゲン(例えば、

20

【0143】

【化60】



(タモキシフェン; AstraZeneca

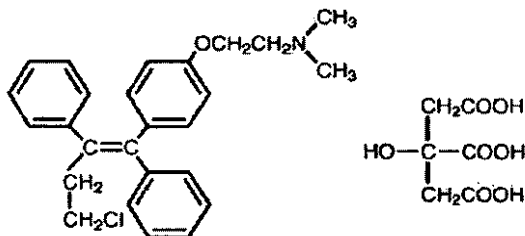
30

Pharmaceuticals LP; Wilmington, DEによって Nolvadex® として販売)

または

【0144】

【化61】



(クエン酸トレミフェン;

40

Shire US, Inc.; Florence, KYによって Fareston® として販売)

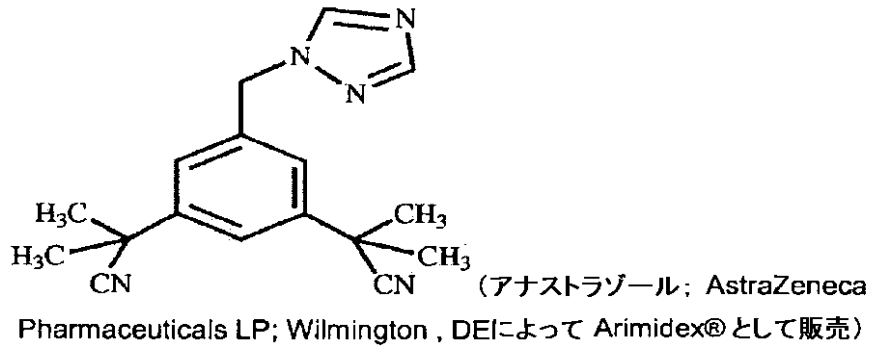
)である。

【0145】

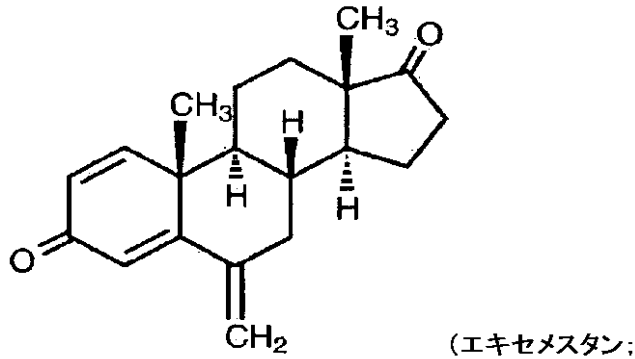
本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意のアロマターゼインヒビター(例えば、

【0146】

【化62】

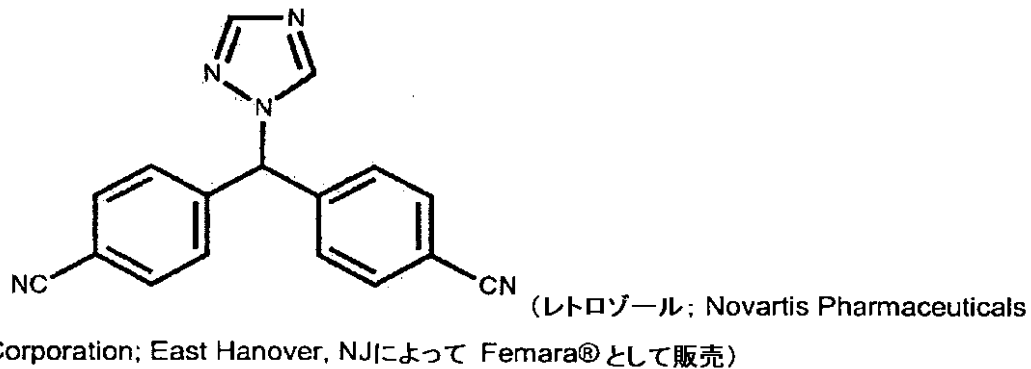


10



20

Pharmacia Corporation; Kalamazoo, MIによって Aromasin®として販売)または



30

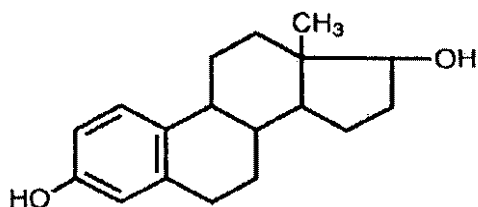
)である。

【0147】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意のエストロゲン(例えば、DES(ジエチルスチルベストロール)、

【0148】

【化63】



40

(エストラジオール;

Warner Chilcott, Inc.; Rockaway, NJによって Estrol®として販売)

または結合型エストロゲン(Wyeth Pharmaceuticals Inc.; Philadelphia, PA.によって Premarin(登録商標)として販売)である。

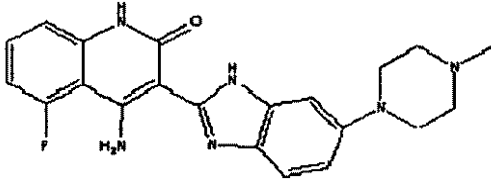
【0149】

50

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意の抗血管新生薬（ベパシズマブ（Avastin（商標）；Genentech；San Francisco, CA）、抗VEGFR-2抗体IMC-1C11、他のVEGFRインヒビター（CHIR-258（

【0150】

【化64】

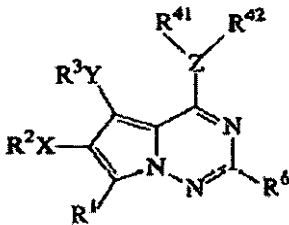


10

)など)、以下に記載の任意のインヒビター：WO2004/13145号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【0151】

【化65】

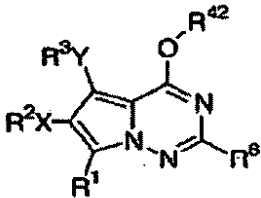


20

)、WO2004/09542号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【0152】

【化66】

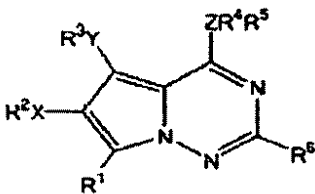


30

)、WO00/71129号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【0153】

【化67】

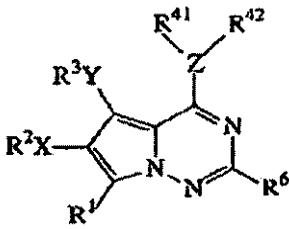


40

)、WO2004/09601号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【0154】

【化68】

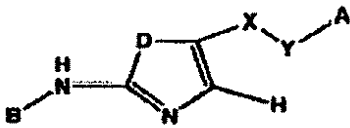


)、WO2004/01059号(例えば、以下のコア構造式を含む：)

10

【0155】

【化69】

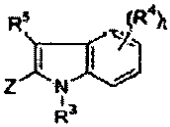


)、WO01/29025号(例えば、以下のコア構造式を含む：)

【0156】

【化70】

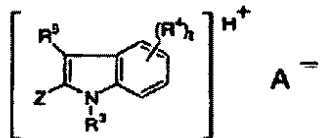
20



)、WO02/32861号(例えば、以下のコア構造式を含む：)

【0157】

【化71】

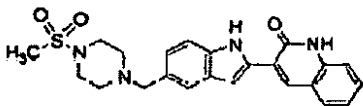


30

)、またはWO03/88900号(例えば、以下のコア構造式を含む：)

【0158】

【化72】

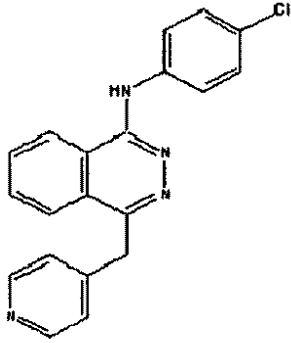


40

) ; 3 - [5 - (メチルスルホニルピペラジンメチル) - インドリル] - キノロン ; バタ
ラニブ (

【0159】

【化73】

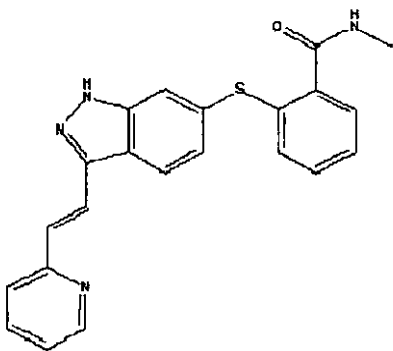


10

; PTK / ZK ; CPG - 79787 ; ZK - 222584)、AG - 013736 (

【0160】

【化74】



20

) ; または VEGF トラップ (AVE - 0005) (VEGF 受容体 1 および 2 の一部を含む可溶性デコイ受容体) が含まれる) である。

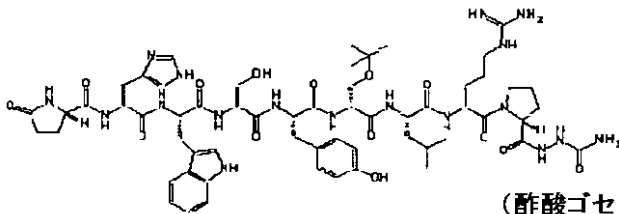
【0161】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意のLHRH (黄体形成ホルモン放出ホルモン (Lutenizing hormone - releasing hormone)) アゴニスト ([D - Ser (Bu t) 6, Az gly 10] の酢酸塩 (ピロ - Glu - His - Trp - Ser - Tyr - D - Ser (Bu t) - Leu - Arg - Pro - Az gly - NH₂ アセタート (C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄ · (C₂H₄O₂)_x (式中、x = 1 ~ 2.4)) ;

30

【0162】

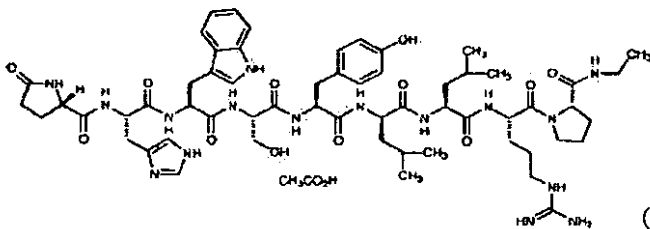
【化75】



(酢酸ゴゼレリン; AstraZeneca

40

UK Limited; Macclesfield, England) によって Zoladex® として販売);



(酢酸ロイプロリド;

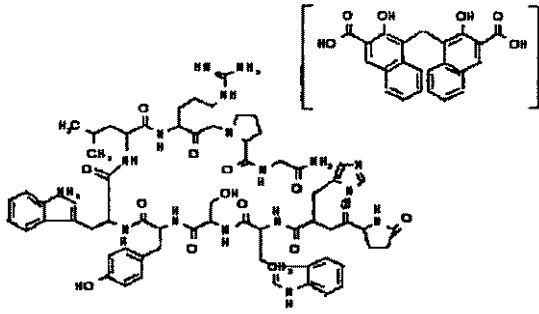
Sanofi-Synthelabo Inc.; New York, NY) によって Eligard® として販売)

50

または

【 0 1 6 3 】

【 化 7 6 】



(パモ酸トリプトレリン;

Pharmacia Company, Kalamazoo, MIによって Trelstar® として販売)

10

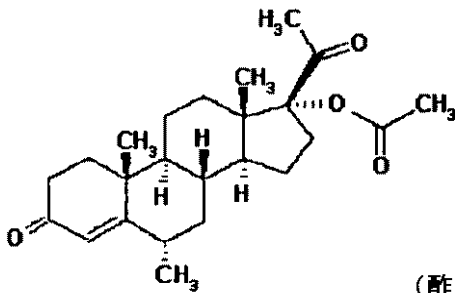
など)である。

【 0 1 6 4 】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意のプロゲステロン作用薬(

【 0 1 6 5 】

【 化 7 7 】



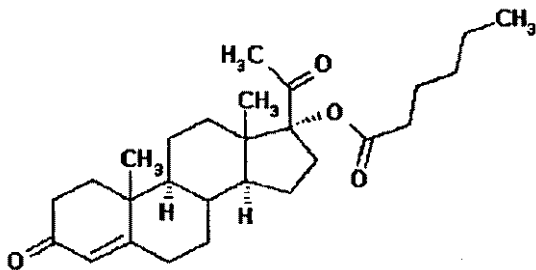
(酢酸メドロキシプロゲステロン;

Pharmacia & Upjohn Co.; Kalamazoo, MIによって Provera® として販売);

30

【 0 1 6 6 】

【 化 7 8 】



(カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン; 17 - ((1 - オキソヘキシル) オキシ) プロゲステン - 4 - エン - 3, 20 - ジオン;)、酢酸メゲストロール、プロゲスチンなど)である。

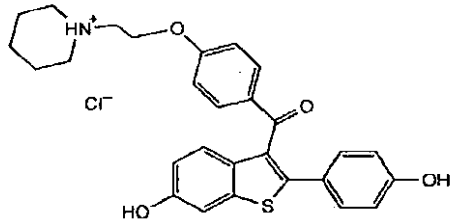
【 0 1 6 7 】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の選択的エストロゲン受容体調節因子 (SERM) (例えば、

【 0 1 6 8 】

40

【化79】



(ラルキシフェン; Eli Lilly and

Company; Indianapolis, INによって Evista® として販売)

)である。

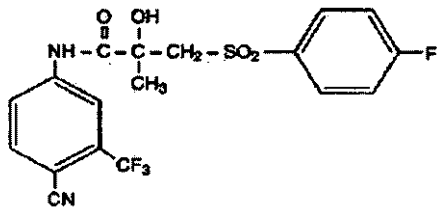
10

【0169】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意の抗アンドロゲン(以下が含まれるが、これらに限定されない):

【0170】

【化80】



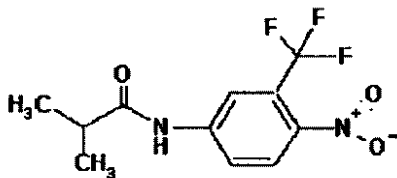
20

(ビカルタミド; AstraZeneca

Pharmaceuticals LP; Wilmington, DEによって CASODEX® として販売);

【0171】

【化81】

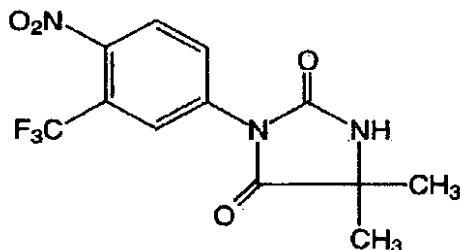


30

(フルタミド; 2-メチル-N-[4-ニトロ-3(トリフルオロメチル)フェニル]プロパンアミド; Schering Corporation; Kenilworth, NJによってEulexin(登録商標)として販売);

【0172】

【化82】



40

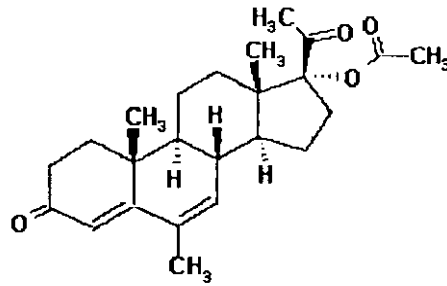
(ニルタミド; Aventis

Pharmaceuticals Inc.; Kansas City, MOによって Nilandron® として販売);

および

【0173】

【化 8 3】



(酢酸メゲストール; Bristol-Myers Squibbによって Megace® として販売)

10

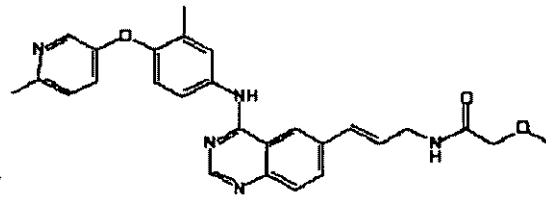
)である。

【0174】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意のEGFR受容体またはHER2アンタゴニスト(以下が含まれるが、これらに限定されない:

【0175】

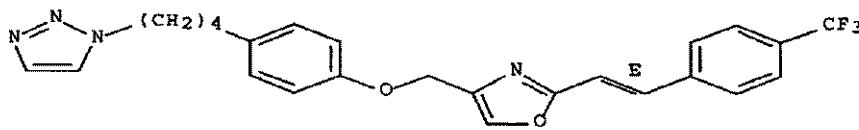
【化 8 4】



CP-724714 (

); TAK-165

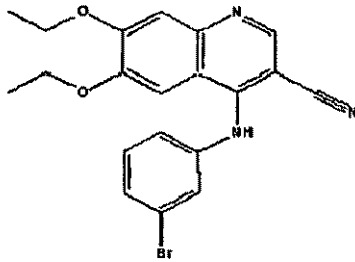
20



(

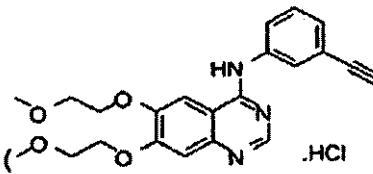
); HKI-

30



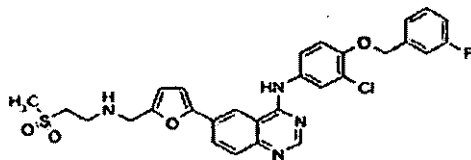
272 (

); OSI-774 (



).HCl ;

エルロチニブ, Hidalgo *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 19(13): 3267-3279 (2001)), ラパタニブ



(

); GW2016; Rusnak *et al.*, *Molecular*

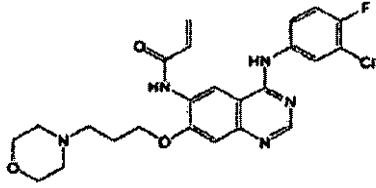
40

Cancer Therapeutics 1:85-94 (2001);

N - { 3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 6 - [5 - ({ [2 - (メチルスルホニル) エチル] アミノ } メチル) - 2 - フリル] - 4 - キナゾリンアミン ; PCT出願番号WO99/35146号) 、 カネルチニブ (CI - 1033 ;

【0176】

【化 8 5】

; Erlichman *et al.*, *Cancer Res.* 61(2):739-48(2001); Smaill *et al.*, *J. Med. Chem.* 43(7):1380-97 (2000)),

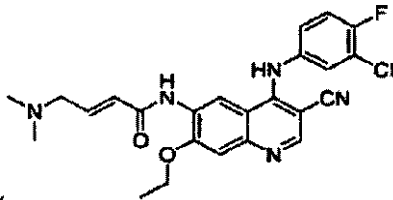
ABX - EGF 抗体 (Abgenix, Inc.; Freemount, CA; Yang *et al.*, *Cancer Res.* 59(6):1236-43 (1999); Yang *et al.*, *Crit Rev Oncol Hematol.* 38(1):17-23 (2001))、エルピタックス (米国特許第 6,217,866 号; IMC-C225、セツキシマブ; Imclone; New York, NY)、

10

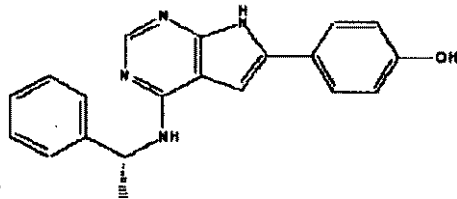
【0177】

【化 8 6】

EKB-569

; Wissner *et al.*, *J. Med. Chem.* 46(1): 49-63

(



(2003)), PKI-166 (572016,

;CGP-75166), GW-

20

30

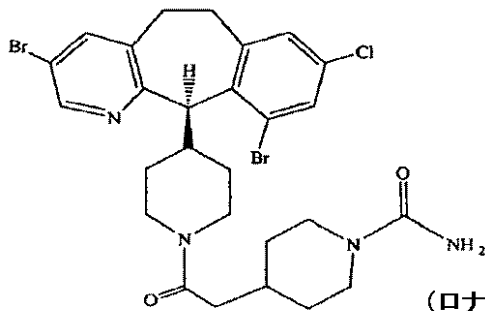
任意の抗 EGF R 抗体および任意の抗 HER 2 抗体) である。

【0178】

本発明の 1 つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1 つまたは複数の任意のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター (

【0179】

【化 8 7】



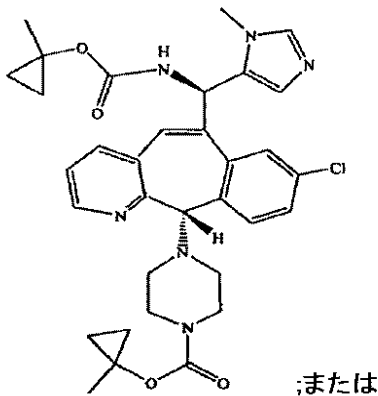
(ロナファーニブ; Sarasar™; Schering-

Plough; Kenilworth, NJ),

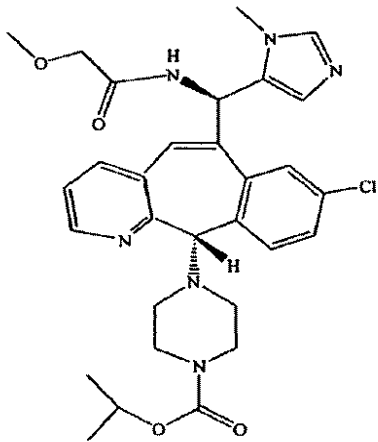
40

【0180】

【化 8 8】



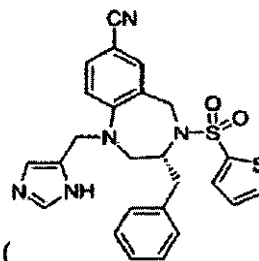
10



20

【 0 1 8 1】

【化 8 9】



30

BMS-214662 (; Hunt et

al., J. Med. Chem. 43(20):3587-95 (2000); Dancey et al., Curr. Pharm. Des.

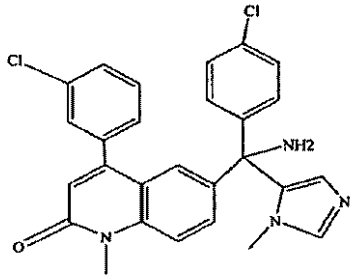
8:2259-2267 (2002);

; (R) - 7 - シアノ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 - (1H - イミダゾール - 4 - イルメチル) - 3 - (フェニルメチル) - 4 - (2 - チエニルスルホニル) - 1H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン) 、 および R155777 (ティピファニブ ; Garner et al., Drug Metab. Dispos. 30 (7) : 823 - 30 (2002) ; Dancey et al., Curr. Pharm. Des. 8 : 2259 - 2267 (2002) ; (B) - 6 - [アミノ (4 - クロロフェニル) (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - メチル] - 4 - (3 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 2 (1H) - キノリノン] ;

40

【 0 1 8 2】

【化90】



10

Zarnestra™ として販売; Johnson & Johnson; New Brunswick, NJ).

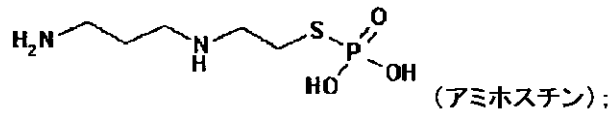
が含まれる)である。

【0183】

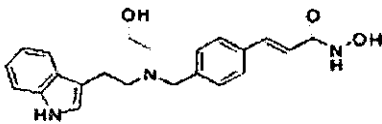
本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意の

【0184】

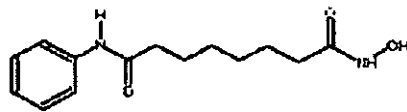
【化91】



20

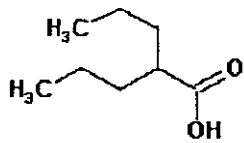


(NVP-LAQ824; Atadja *et al.*, Cancer Research 64:



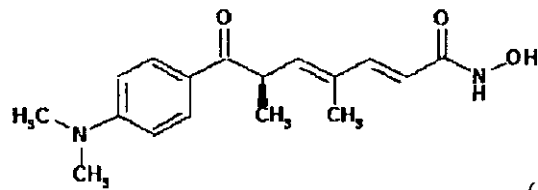
689-695 (2004)),

(スベロイルアナリドヒドロキサム酸)、



(パルプロ酸: Michaelis *et al.*, Mol. Pharmacol.

30



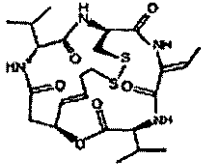
65:520-527 (2004)),

(トリコスタチンA)、

【0185】

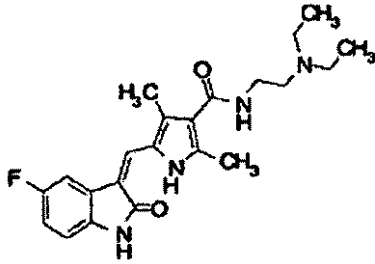
40

【化 9 2】



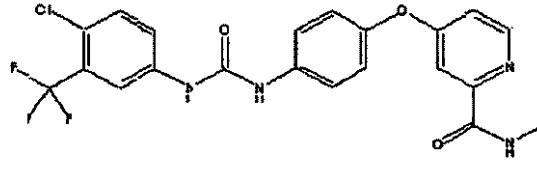
(FK-228; Furumai *et al.*, *Cancer Research* 62: 4916-4921

(2002)),

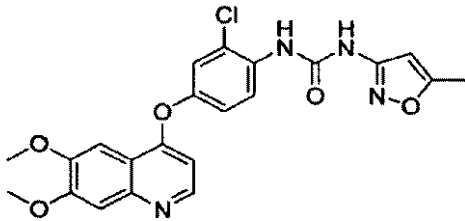


(SU11248; Mendel *et al.*, *Clin. Cancer Res.*

9(1):327-37 (2003)),



(BAY43-9006),



(KRN951),

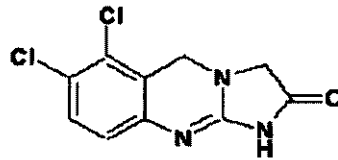
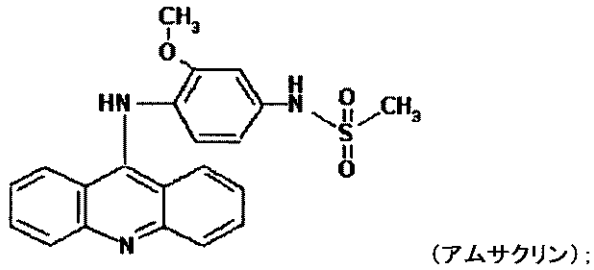
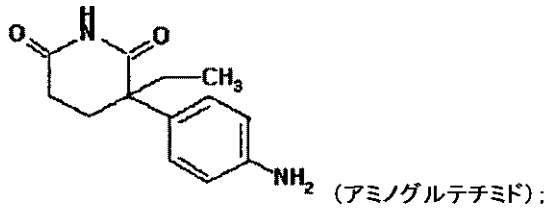
【 0 1 8 6 】

10

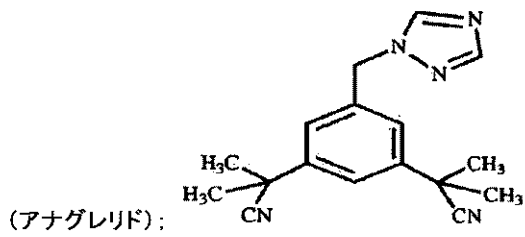
20

30

【化 9 3】



10

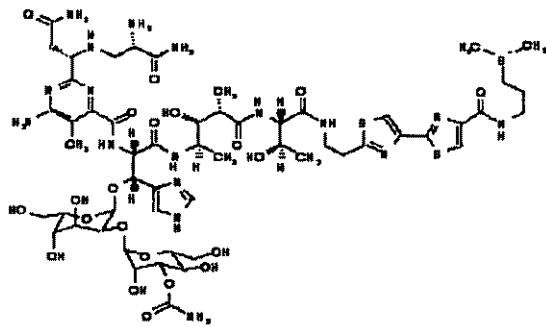


(アナストロゾール; AstraZeneca

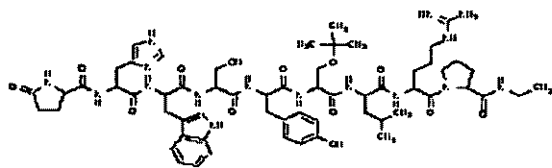
20

Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE によって Arimidex として販売); アスパラギナーゼ;

カルメット・ゲラン (BCG) ワクチン (Garrido et al., Cytobios. 90(360):47-65 (1997));

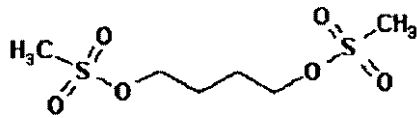


30



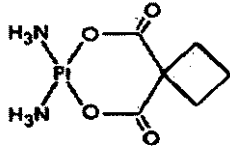
【 0 1 8 7】

【化 9 4】



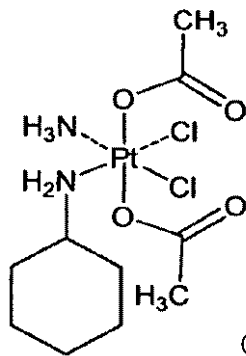
(ブスルファン; 1, 4-ブタンジオール, ジメタンスルホナート;

ESP Pharma, Inc.; Edison, New Jersey によって Busulfex® として販売);



(カルボプラチン: Bristol-Myers Squibb; Princeton, NJ によって

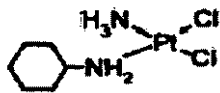
10



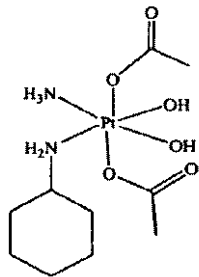
(サトラプラチン),

20

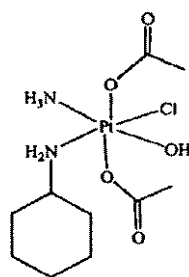
Paraplatin® として販売);



(JM118),

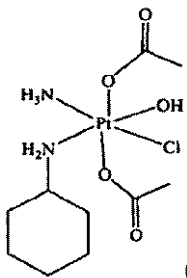


(JM383),

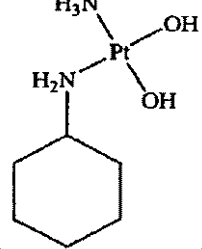
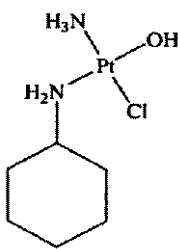


(JM559),

30

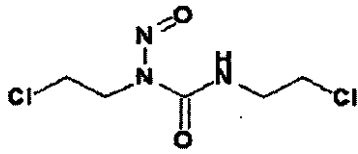


(JM518),

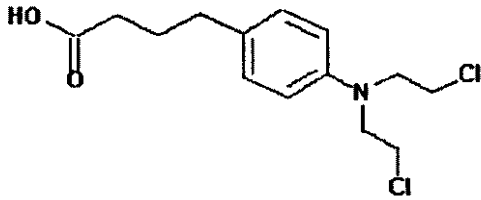


【 0 1 8 8 】

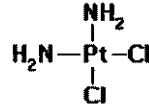
【化95】



(カルムスチン);

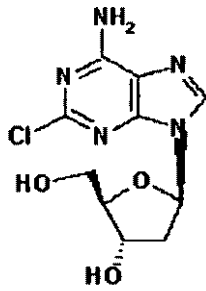


(クロラムブシル);

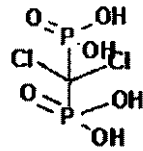


(シスプラチン);

10

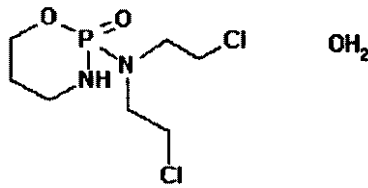


(クラドリビン);

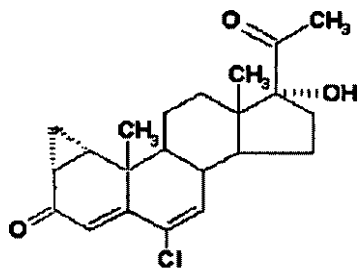


(クロドロネート);

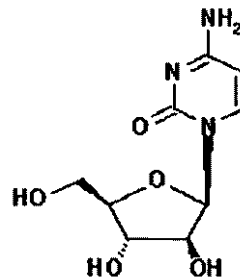
20



(シクロホスファミド);



(シプロテロン);

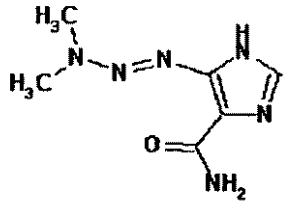


(シタラビン);

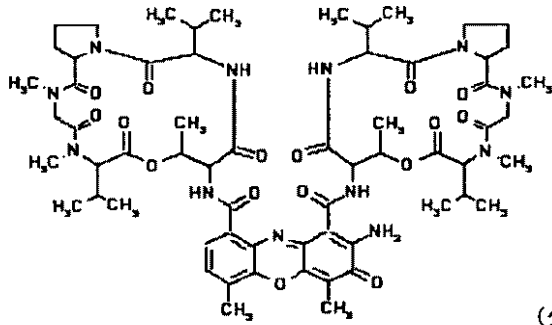
30

【0189】

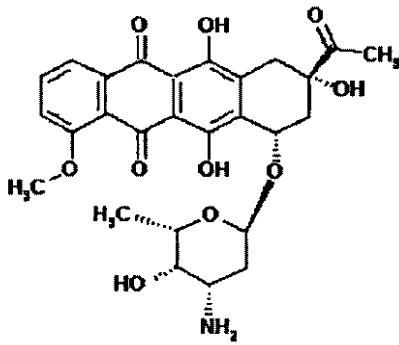
【化96】



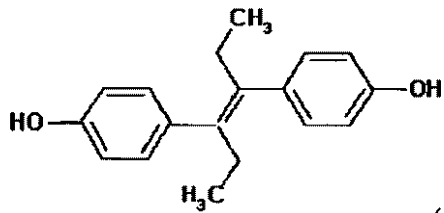
(ダカルバジン);



(ダクチノマイシン);



(ダウノルビシン);



(ジエチルステルベストール);

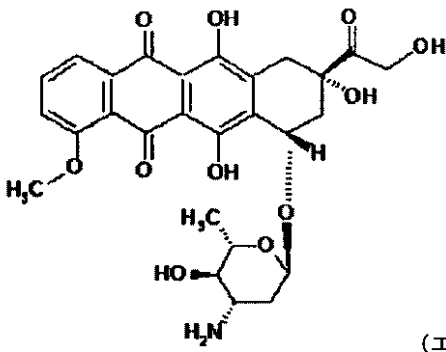
10

20

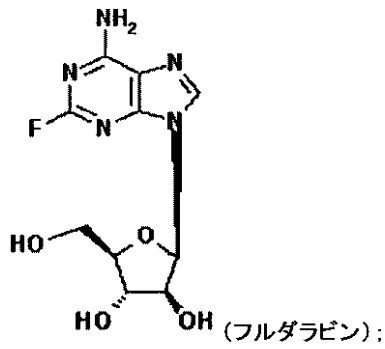
30

【0190】

【化97】

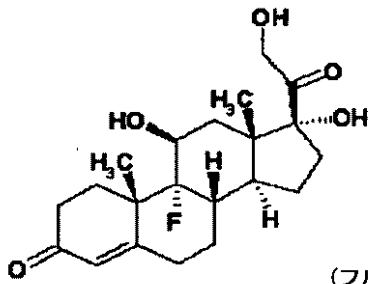


(エピルビシン);

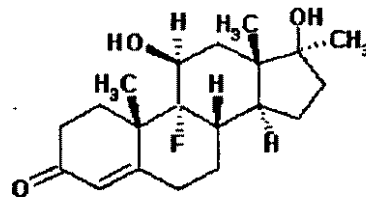


(フルダラビン);

10

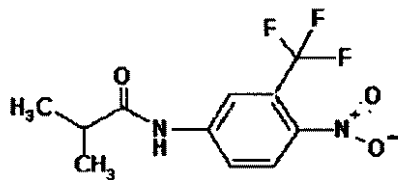


(フルドロコルチゾン);

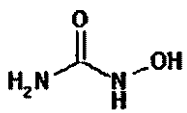


20

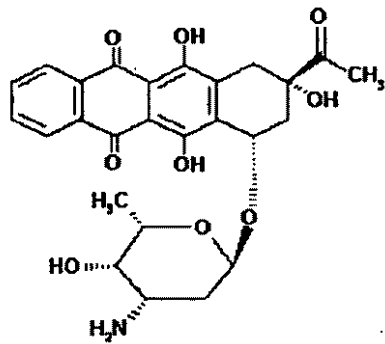
(フルオキシメステロン);



(フルタミド);

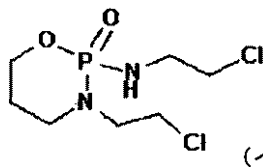


(ヒドロキシ尿素);

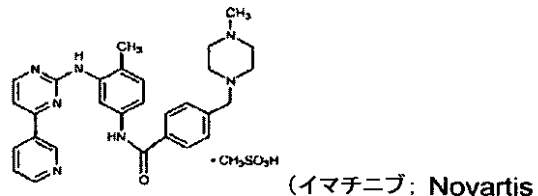


(イダルビシン);

30



(イフォスファミド);



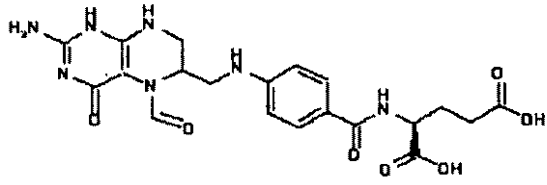
(イマチニブ; Novartis

40

Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ)によって Gleevec® として販売);

【0191】

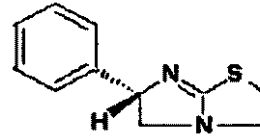
【化98】



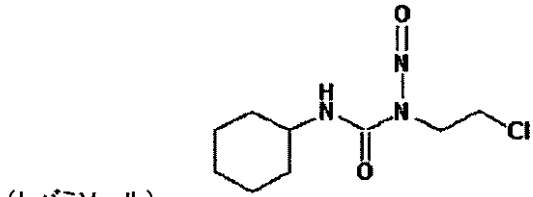
(ロイコボリン);



(ロイプロリド);

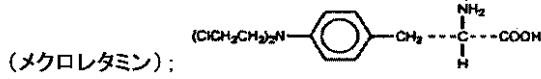
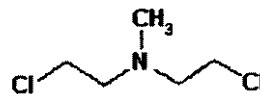


10



(レバミソール);

(ロムスチン);



(メクロレタミン);

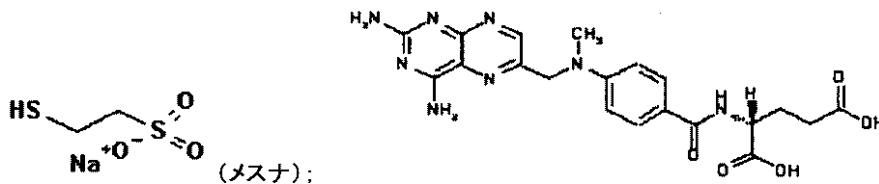
(メルファラン; Celgene Corporation);

20



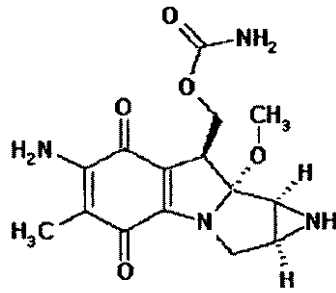
Warren, NJによって Alkeran®として販売

(メルカプトプリン);



(メスナ);

30



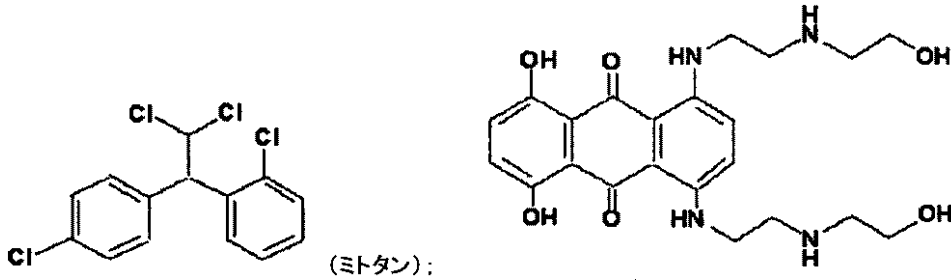
(メトトレキサート);

(マイトマイシン);

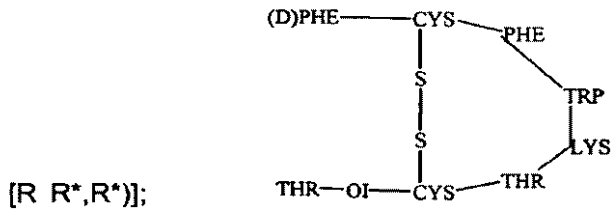
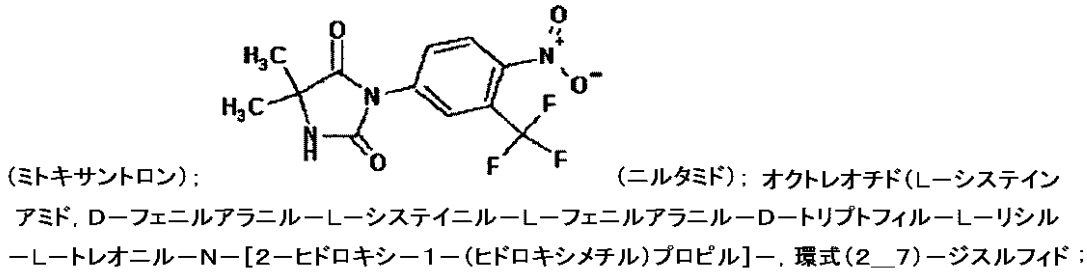
【0192】

40

【化 9 9】

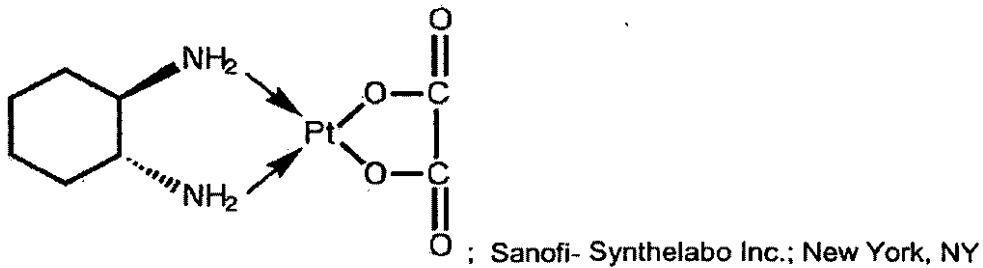


10

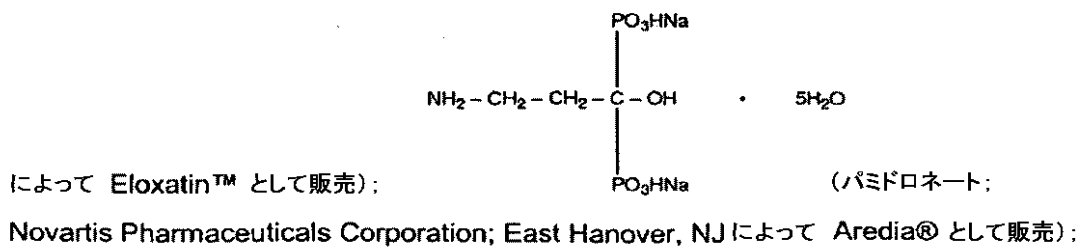


20

Katz *et al.*, Clin Pharm. 8(4):255-73 (1989); Sandostatin LAR® Depotとして販売;
Novartis Pharm. Corp; E. Hanover, NJ); オキサリプラチン(



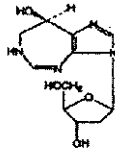
30



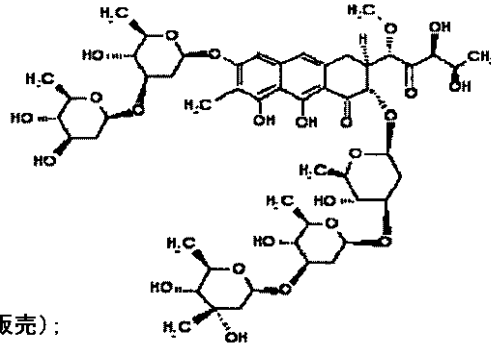
【 0 1 9 3】

40

【化100】



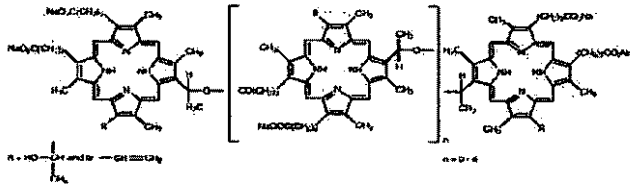
(ペンタスタチン; Supergen; Dublin, CAによって)



Nipent®として販売:

(プリカマイシン);

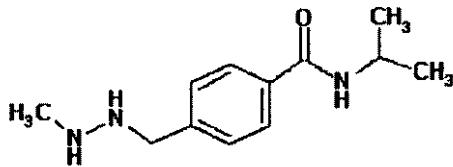
10



(ポルフィマー;

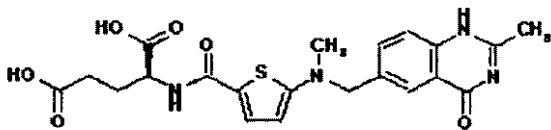
Axcan Scandipharm Inc.; Birmingham, ALによって Photofrin®として販売):

20



(プロカルバジン);

30

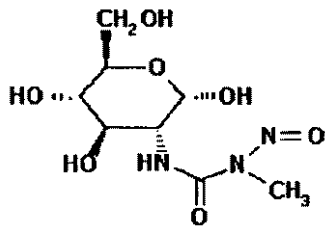


(ラルチトレキセド); リツキシマブ(

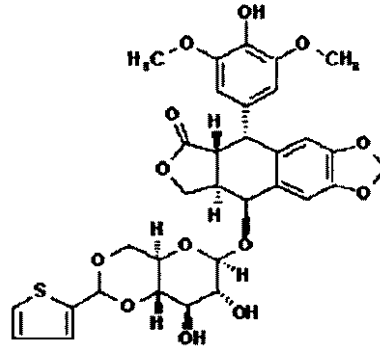
Genentech, Inc.; South San Francisco, CAによって Rituxan®として販売):

【0194】

【化101】

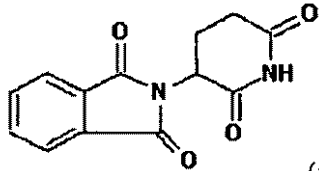


(ストレプトゾシン);

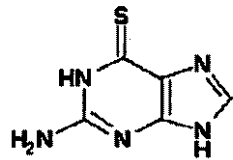


(テストステロン);

(テニポンド);



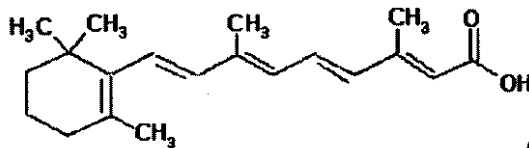
(サリドマイド);



(チオグアニン);



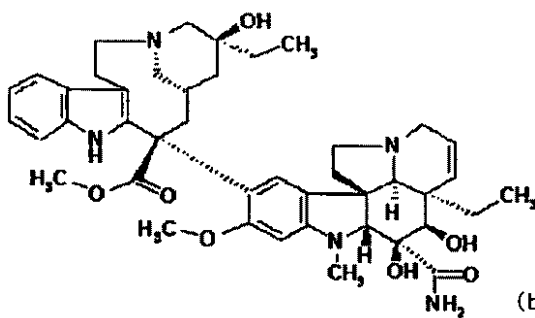
(チオテバ);



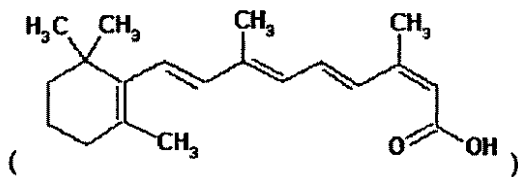
(トレチノイン);

【0195】

【化102】



(ビンデシン)、または13-シス-レチノイン酸



である。

【0196】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意のフェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5-デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6-メルカプトプリン

10

20

30

40

50

、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルピシン、ミトラマイシン、ピン
 プラスチン、ピノレルピン、トポテカン、ラゾキシシン、マリマスタット、COL-3、ネ
 オバスタット、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、
 SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオス
 タチン、ピタキシシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナス
 テリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキン、ジフチトクス、ゲフィチニブ、ボ
 ルテジミブ、パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンB、BMS-247550 (10
 例えば、Lee et al., Clin. Cancer Res. 7:1429-14
 37 (2001))、BMS-310705、ドロロキシフェン(3-ヒドロキシタモキ
 シフェン)、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アル
 ソキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン(CP-33
 6156)、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、
 トポテカン、PTK787/ZK 222584 (Thomas et al., Sem
 in Oncol. 30 (3 Suppl 6):32-8 (2003))、ヒト化抗V
 EGF抗体ベバシズマブ、VX-745 (Haddad, Curr Opin. Inve
 stig. Drugs 2 (8):1070-6 (2001))、PD 184352 (20
 Sebolt-Leopold, et al., Nature Med. 5:810-8
 16 (1999))、ラパマイシン、CCI-779 (Sehgal et al., M
 ed. Res. Rev., 14:1-22 (1994)) ; Elit, Curr. Opin
 . Investig. Drugs 3 (8):1249-53 (2002))、LY29
 4002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646
 (Vlahos et al., J. Biol. Chem. 269 (7):5241-5
 248 (1994))、ウォルトマンニン、BAY-43-9006 (Wilhelm
 et al., Curr. Pharm. Des. 8:2255-2257 (2002))
 、ZM336372、L-779, 450、Lowinger et al, Curr.
 Pharm Des. 8:2269-2278 (2002))に開示の任意のRafインヒ
 ビター；フラボピリドール(L86-8275/HMR 1275; Senderowic
 z, Oncogene 19 (56):6600-6606 (2000))、またはU
 CN-01 (7-ヒドロキシスタウロスポリン; Senderowicz, Oncoge
 ne 19 (56):6600-6606 (2000))である。 30

【0197】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意の以下に
 記載の化合物である：米国特許第5,656,655号(スチリル置換ヘテロアリアルE
 GFRインヒビターを開示している)；米国特許第5,646,153号(ビス単環式お
 よび/または二環式アリアルヘテロアリアル炭素環式およびヘテロ炭素環式EGFRお
 よびPDGFRインヒビターを開示している)；米国特許第5,679,683号(EGF
 Rを阻害する三環系ピリミジン化合物を開示している)；米国特許第5,616,582
 号(受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有するキナゾリン誘導体を開示している)；Fr
 y et al., Science 265 1093-1095 (1994) (EGF
 Rを阻害する構造を有する化合物を開示している)(Fry et al.の図1を参照 40
 のこと)；米国特許第5,196,446号(EGFRを阻害するヘテロアリアルエテン
 ジルまたはヘテロアリアルエテンジルアリアル化合物を開示している)；PANEK
 , et al., Journal of Pharmacology and Expe
 rimental Therapeutics 283:1433-1444 (1997
) (受容体-PD166285のEGFR、PDGFR、およびFGFRファミリーを阻
 害するPD166285と同等された化合物を開示している-PD166285は、6-
 (2,6-ジクロロフェニル)-2-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)フェニルア
 ミノ)-8-メチル-8H-ピリド(2,3-d)ピリミジン-7-オンと同等される)
 。

【0198】

本発明の1つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、1つまたは複数の任意のペグ化または非ペグ化インターフェロン - 2 a、ペグ化または非ペグ化インターフェロン - 2 b、ペグ化または非ペグ化インターフェロン - 2 c、ペグ化または非ペグ化インターフェロン n - 1、ペグ化または非ペグ化インターフェロン n - 3、およびペグ化、非ペグ化コンセンサスインターフェロンまたはアルブミン - インターフェロン - である。

【0199】

本発明の範囲には、1つまたは複数の制吐薬（パロノセトロン（MGI Pharma によって Aloxi として販売）、アプレピタント（Merck and Co. ; Rahway, NJ によって Emend として販売）、ジフェンヒドラミン（Pfizer ; New York, NY によって Benadryl（登録商標）として販売）、ヒドロキシジン（Pfizer ; New York, NY によって Atarax（登録商標）として販売）、メトクロプラミド（AH Robins Co. ; Richmond, VA によって Reglan（登録商標）として販売）、ロラゼパム（Wyeth ; Madison, NJ によって Ativan（登録商標）として販売）、アルプラゾラム（Pfizer ; New York, NY によって Xanax（登録商標）として販売）、ハロペリドール（Ortho - McNeil ; Raritan, NJ によって Haldol（登録商標）として販売）、ドロペリドール（Inapsine（登録商標））、ドロナビノール（Solway Pharmaceuticals, Inc. ; Marietta, GA によって Marinol（登録商標）として販売）、デキサメタゾン（Merck and Co. ; Rahway, NJ によって Decadron（登録商標）として販売）、メチルプレドニゾロン（Pfizer ; New York, NY によって Medrol（登録商標）として販売）、プロクロルペラジン（GlaxoSmithKline ; Research Triangle Park, NC によって Compazine（登録商標）として販売）、グラニセトロン（Hoffmann - La Roche Inc. ; Nutley, NJ によって Kytrel（登録商標）として販売）、オndanセトロン（Glaxosmithkline ; Research Triangle Park, NC によって Zofran（登録商標）として販売）、ドラセトロン（Sanofi - Aventis ; New York, NY によって Anzemet（登録商標）として販売）、トロピセトロン（Novartis ; East Hanover, NJ によって Navoban（登録商標）として販売）が含まれるが、これらに限定されない）と組み合わせて IGF1R インヒビターを投与する工程を含む、治療方法も含まれる。

【0200】

制吐薬を含む組成物は、嘔気（抗癌化学療法の一般的副作用）の防止または治療に有用である。したがって、本発明はまた、任意選択的に1つまたは複数の化学療法薬（例えば、本明細書中に記載）および/または任意選択的に1つまたは複数の制吐薬と組み合わせた IGF1R インヒビターの投与による被験体の癌を治療または防止する方法を含む。

【0201】

本発明は、さらに、外科的腫瘍摘出術または抗癌放射線治療、任意選択的にさらなる化学療法薬および/または制吐薬（例えば、上記のもの）などの治療手順と組み合わせて IGF1R を投与する工程を含む、治療方法を含む。

【0202】

上記で考察するように、本発明は、IGF1R インヒビターをさらなる抗癌化学療法薬または手順と組み合わせて投与する方法を含む。本発明の1つの実施形態では、用語「～と組み合わせて」は、本発明の組み合わせの成分を同時送達のために単一の組成物に処方するか、2つまたはそれを超える組成物（例えば、キット）に個別に処方することを示す。さらに、本発明の組み合わせの各成分を、他の成分を投与する場合よりも異なる時間で被験体に投与することができる。例えば、各投与を、所与の期間にわたっていくつかの間隔で同時でなく（例えば、個別または連続して）行うことができる。さらに、個別の成分を、同一の経路または異なる経路（例えば、経口経路、静脈内経路、皮下経路）によって被験体に投与することができる。

【0203】

IGFBP2レベルの決定

IGFBP2レベルを、当該分野で非常に周知のいくつかの方法のいずれかによって測定することができ、そのいくつかを以下で考察する。

【0204】

IGFBP2を、例えば、アッセイを行うための商業的研究機関に単純に委託する(hire)または契約することによって定量することができる。あるいは、実施者自身がアッセイを行うことができる。本発明の1つの実施形態では、IGFBP2を、放射免疫アッセイ(RIA)(例えば、Smith et al., J. Clin. Endocrin. Metab. 77(5):1294-1299(1993); Cohen et al., J. Clin. Endocrin. Metab. 76(4):1031-1035(1993); Dawczynski et al., Bone Marrow Transplant, 37:589-594(2006); および Clemmons et al., J. Clin. Endocrin. Metab. 73:727-733(1991))、ウェスタンブロット、ウェスタンリガンドブロット(WLB)、またはELISA(酵素免疫測定法)によって定量する。例えば、本発明の1つの実施形態では、被験体の腫瘍組織、血漿、血液、または血清のサンプル中のIGFBP2を定量する。

10

【0205】

本発明の1つの実施形態では、ウェスタンリガンドブロットを、以下のように行う。サンプル(2.5 µL)を、10%ポリアクリルアミド-ドデシル硫酸ナトリウム(SDS-PAGE)ゲル(例えば、10、12、または14%)で電気泳動し、ニトロセルロースにエレクトロブロットイングし、 $[^{125}\text{I}]$ -IGF-Iとインキュベートし、フィルムに感光させる(例えば、約5から10日間)。オートラジオグラフィの各レーンを発色させ、スキャンし、濃度計によって分析する。

20

【0206】

本発明の1つの実施形態では、ウェスタンブロットを以下のように行う。サンプルをポリアクリルアミド-ドデシル硫酸ナトリウム(SDS-PAGE)ゲル(例えば、10、12、または14%)で電気泳動し、ニトロセルロースまたはいくつかの他の適切な膜に移す。次いで、膜を、一次抗体とインキュベートして評価されるタンパク質に結合させ、任意選択的に洗浄し、次いで、検出可能に標識した二次抗体とインキュベートして一次抗体に結合させ、任意選択的に再度洗浄する。次いで、二次抗体の存在を検出する。例えば、二次抗体を化学発光標識で標識する場合、膜をフィルムに感光させ、次いで、フィルムを発色させる。本発明の1つの実施形態では、オートラジオグラフィの各レーンを、スキャンし、濃度計によって分析する。

30

【0207】

本発明の1つの実施形態では、RIAを以下のように行う。0.5 mCi $[^{125}\text{I}]$ -ヨウ化ナトリウムを、0.1 mlの0.5 Mリン酸緩衝液(pH 7.5)に添加することによってIGFBP2をヨウ素化する。クロラミンT(60 µM)を添加し、混合物を3分間インキュベートする。ヨウ素化率を、混合物のアリコート(1 mlの10%ウシ血清アルブミンに添加し、その後同体積の氷冷20%トリクロロ酢酸での沈殿によって決定する。65%トリクロロ酢酸沈殿を達成する必要がある場合にさらなるクロラミン-Tを添加し、メタ重亜硫酸ナトリウム(最終濃度120 µM)の添加によって反応を停止させる。混合物を、0.01 Mリン酸緩衝液(pH 7.5)中でのSepadex G-75クロマトグラフィによって精製する。非特異的結合を、100 ng/mlの純粋なヒトIGFBP2の存在下で決定することができる。 $[^{125}\text{I}]$ -IGFBP2を、0.2%BSAを含むシリコン処理チューブ中にて-70°Cで保存することができる。RIAを、0.01 M EDTA、0.01 Tween-20、および0.1%ウシ血清アルブミンを含む0.5 mlの0.03 Mリン酸緩衝液(pH 7.4)の使用によって行うことができる。試験サンプルを、血清または血漿の10倍希釈およびその後の10~40 µlの体積の添加によって添加し、アッセイを、本発明の1つの実施形態では、二連で行うこ

40

50

とができる。4 で24時間のインキュベーション後、 $[^{125}\text{I}]$ -IGFBP2 (例えば、約16000cpm/チューブ)を添加し、さらに16時間インキュベーションを継続することができる。4 μl の抗IGFBP2抗血清(例えば、ウサギ抗血清)および二次抗体を添加し、4 で1時間インキュベーションを継続し、その後2mlのウサギ正常血清を添加し、最後に4 で1時間インキュベートすることができる。結合および遊離の $[^{125}\text{I}]$ -IGFBP2を、9000xgで30分間の遠心分離によって分離し、結合した $[^{125}\text{I}]$ -IGFBP2を分光計によって決定することができる。全ての未知の結果を、例えば、50pgおよび1ng/チューブの純粋なIGFBP2を含む検量線に対して読み取ることができる(Clemmons et al., J. Clin. Endocrin. Metab 73(4):727-733(1991))。

10

【0208】

放射免疫アッセイは、抗体と抗原との間の反応に基づき、これらの濃度を定量しなければならない。既知量の放射性標識IGFBP2を、一連の希釈度の「非放射性」IGFBP2と混合する。一連の希釈物を、一定量の抗IGFBP2抗体と反応させる。非放射性および放射性標識IGFBP2抗原が相互に抗体結合部位を競合するので、高濃度の非放射性IGFBP2により、抗体に結合した放射性IGFBP2抗原はほとんどなく、逆もまた同様である。一定時間の経過後、第1の抗IGFBP2抗体に指向する二次抗体を使用することによって巨大な複合体を形成し、その際に放射能測定装置(radioactive counter)で遠心分離物(centrifugation)を測定する。この画分は、特異的抗体に結合した「非放射性」抗原および放射性抗原を含む一方で、遠心沈降物中の上清は非結合抗原を含む。連続希釈したプローブにより、非放射性IGFBP2抗原の濃度に対する放射能数(radioactive count)に関する曲線(いわゆる(非放射性)基準線)上の点が得られる。この基準線を使用して、未知のIGFBP2抗原量を、遠心沈降物中の放射能数の同定および基準線の使用によって定量し、未知の抗原濃度を得ることができる。

20

【0209】

本発明の1つの実施形態では、ELISAアッセイは、96ウェルプレートにコーティングしたヒトIGFBP2に特異的な抗体を使用する。標準およびサンプルをウェルにピペティングし、サンプル中に存在するIGFBP2を、免疫化抗体によってウェルに結合する。ウェルを洗浄し、ビオチン化抗IGFBP2抗体を添加する。非結合ビオチン化抗体を洗い流した後、HRP結合ストレプトアビジンを、ウェルにピペティングする。ウェルを再度洗浄し、TMB基質溶液をウェルに添加し、IGFBP2の結合量と比例して発色させる。停止溶液は、青色から黄色に変化し、色の強度を450nmで測定する(例えば、Ray Biotech, Inc.; Norcross, GAのヒトIGFBP-2 ELISAキット;ならびにAngervo M et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 189:1177-83(1992);Kratz et al., Experimental Cell Research 202:381-5(1992);およびFrost et al., Journal of Biological Chemistry 266:18082-8(1991))。既知濃度のIGFBP2を使用した標準的なELISA曲線をプロットし、未知サンプル(例えば、患者の血清)中のIGFBP2の濃度を、IGFBP2中で測定したシグナルと標準中で測定したシグナルとの比較によって決定することができる。

30

40

【0210】

本発明のアッセイで使用することができる抗IGFBP2抗体を購入し、実施者は、当該分野で公知の従来の方法を使用して容易に生成することができる。例えば、Bourner et al., J. Cell. Biochem. 48:215-226(1992)およびCamacho-Hobner, C., et al., J. Biol. Chem 267:11949-11956(1992)(ウサギポリクローナル抗IGFBP2抗体であるab4244(Abcam, Inc.; Cambridge, MA)を記載)

50

を参照のこと。例えば、Allander et al., Am. J. Pathology 161:1587-1595 (2002) (ヤギ抗IGFBP2ポリクローナルIgGであるC-18 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.; Santa Cruz, CA) を記載) を参照のこと。例えば、Suzuki, et al., J. Comp. Neurol. 482:74-84 (2005); La et al. Endocrinology 145:3443-3450 (2004); および Hoeflich et al., Biochem Biophys Res Commun. 324:705-710 (2004) (抗IGFBP2ヤギポリクローナルIgGであるM-18 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.; Santa Cruz, CA) を記載) を参照のこと。抗IGFBP2ウサギポリクローナルIgGであるH-75および抗IGFBP2マウスモノクローナルIgG1であるC-10 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.; Santa Cruz, CA) も参照のこと。

10

20

30

40

50

【0211】

診断および患者の選択

本発明は、IGF1Rの発現または活性によって媒介される癌または任意の他の病状の存在を診断する方法を提供する。ここで、例えば、病状は癌であり、癌細胞または腫瘍細胞はIGF1Rを発現する。診断方法は、患者がIGFBP2レベルの上昇を示すかどうかを判断する工程を含む。患者がIGFBP2レベルの上昇を示すと判断される場合、患者は、IGF1Rの発現および/または活性によって媒介される癌またはいくつかの他の医学的障害を罹患していると判断される。本発明の1つの実施形態では、病状は、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚T細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、またはベーチェット病である。本発明の1つの実施形態では、上記の患者における癌の診断を、例えば、従来技術を使用して確認する。例えば、腫瘍の存在を、X線、MRI、CTスキャン、PETスキャン、触診法、超音波検査法、または手術によって確認することができる。

【0212】

本発明の1つの実施形態では、患者中の癌の存在の診断の後に本明細書中に記載の治療有効量のIGF1Rインヒビターまたは抗癌治療薬または抗癌手順を使用した治療を行う。

【0213】

本発明の1つの実施形態では、ヒトIGFBP2の正常レベルまたは非上昇レベルは、約48~340 ng/ml（例えば、約241 ng/ml ± 約28 ng/ml または ± 約10%；または約150 ng/ml ± 61 ng/ml）の範囲である。本発明の1つの実施形態では、小児患者（例えば、約2ヶ月~約1歳）のヒトIGFBP2レベルは、約263 ng/ml（1つの実施形態では、± 81 ng/ml）である。本発明の1つの実施形態では、小児患者（例えば、15~18歳）のヒトIGFBP2レベルは、約136 ng/ml（1つの実施形態では、± 38 ng/ml）である。

【0214】

本発明の1つの実施形態では、正常なIGFBP2レベルを、ウェスタンリガンドプロット(WLB)または放射免疫アッセイ(RIA)によって決定する。本発明の1つの実施形態では、患者の任意の体液（例えば、血液、血漿、血清、または腫瘍組織）中のIGFBP2を測定する。

【0215】

本発明の1つの実施形態では、患者の высокая過剰なIGFBP2レベルは任意のレベルであり、このレベルは、当業者がそのようなものとして認識するであろう。本発明の1つの実施形態では、 высокая過剰なIGFBP2レベルは、48~340 ng/mlまたは約241 ng/ml（例えば、WLBまたはRIAによって決定）の範囲である。本発明の1つの実施形態では、 высокая過剰なIGFBP2レベルは、正常レベルよりも少なくとも約50%~約100%（例えば、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、200%、300%、400%、または500%）高い。本発明の1つの実施形態では、 высокая過剰なIGFBP2レベルを、特定の患者に関して決定する。かかる実施形態では、患者のIGFBP2レベルを、最初の時点で測定し、その後の1つまたは複数の時点で測定する。1つまたは複数のさらなる測定値が最初の測定値よりも高い場合、患者は、 высокая過剰なIGFBP2レベルを示すと判断される。

【0216】

本発明は、さらに、IGF1Rインヒビターに応答する可能性の高い癌を罹患した患者を選択する方法を提供する。本発明の1つの実施形態では、癌性腫瘍の(cancerous tumor)細胞はIGF1Rを発現し、患者は高IGFBP2レベルを示す。患者がIGF1Rを発現する腫瘍を保有すると同定されるか、または腫瘍がIGF1Rを発現することが公知であるか、そして患者が высокая過剰なIGFBP2レベルを示すか、または高IGFBP2と関連することが公知である腫瘍を有する場合、患者を、例えば、本明細書中に記載のように、IGF1Rインヒビターで治療するために選択する。

【0217】

IGF1Rインヒビター療法をモニタリングおよび評価するための投薬量および方法
本発明は、所与のIGF1Rインヒビター治療計画の種々の態様を迅速且つ都合良く評価する方法を提供する。例えば、本発明は、被験体の体内のIGFBP2レベルを長期間にわたって測定する工程を含む、IGF1Rインヒビターを投与した被験体の体内におけるIGFBP2濃度に及ぼすIGF1Rインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。例えば、本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインIGFBP2レベルを、任意の投薬量のIGF1Rインヒビターを投与する前に測定する。IGF1R治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中または血漿中）のIGFBP2レベルを1回または複数回測定し、比較する。

【0218】

例えば、本発明は、IGF1Rインヒビターを投与した被験体の体内におけるIGF1受容体またはIGF1R経路の任意の成分に及ぼすIGF1Rインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、被験体の体内のIGFBP2レベルを長期間にわたって評価する工程を含み、ここで、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって減少する（例えば、少なくとも51%）ことが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって減少する（例えば、少なく

10

20

30

40

50

とも51%)ことが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される、方法を含む。本発明の1つの実施形態では、初期のベースラインIGFBP2レベルを、任意の投薬量のIGF1Rインヒビターを投与する前に測定する。IGF1R治療計画の開始後、被験体の体内(例えば、被験体の血中、血清中、または血漿中)のIGFBP2レベルを1回または複数回測定し、比較し、次いで、受容体または経路に及ぼすインヒビターの影響を決定する。本発明の1つの実施形態では、一連のIGF1Rインヒビターレジメンの間のIGFBP2レベルの減少または増加を、臨床医は、例えば、被験体の病状、健康状態、感受性、および病歴の特異点を考慮して評価し、レジメンによって許容可能な治療効果が得られると決定した場合に、(例えば、多数の要因のうちの)1つの要因を検討する。例えば、本発明の1つの実施形態では、IGFBP2レベルを、レジメンの

10

20

30

40

50

【0219】

本発明は、さらに、被験体に投与したIGF1Rインヒビターの投薬量(例えば、投薬量および/または投薬頻度および/または投与様式)を評価する方法であって、一定用量のインヒビターを被験体に投与して被験体の体内のIGFBP2レベルを長期にわたって評価する工程を含み、投与後のIGFBP2レベルが長期にわたって減少する(例えば、少なくとも51%)ことが観測されない場合に投薬量は十分でないとは判断されるか、投与後のIGFBP2レベルが長期にわたって減少する(例えば、少なくとも51%)ことが観測される場合に投薬量は十分であると判断される方法を含む。本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインIGFBP2レベルを、任意の投薬量のIGF1Rインヒビターを投与する前に測定する。IGF1R治療計画の開始後、被験体の体内(例えば、被験体の血中または血漿中)のIGFBP2レベルを1回または複数回測定し、比較し、次いで、投薬量の十分性を決定する。本発明の1つの実施形態では、IGF1Rインヒビターの投薬量は増減され、その結果インヒビターを投与した被験体において上昇したIGFBP2レベルは正常レベルに回復する。IGFBP2の正常レベル、低レベル、および高レベルは、当業者に公知であり、本明細書中でも考察する。

【0220】

本発明の範囲には、被験体がIGF1Rインヒビターに应答する病状を有するかどうかを決定する方法であって、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内のIGFBP2レベルを長期にわたって評価する工程を含み、IGFBP2レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに应答しないと判断される方法も含まれる。被験体がIGF1Rインヒビターに本質的に应答しない(例えば、IGFBP2レベル(すなわち、IGF1R経路自体)がインヒビターに应答して減少しない)と証明される場合、インヒビター療法を中断することができる。あるいは、IGF1R経路がより高い投薬量への曝露の際に应答するようになるかどうかを判断するために、投薬量を増加させることができる。本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインIGFBP2レベルを、任意の投薬量のIGF1Rインヒビターを投与する前に測定する。IGF1R治療計画の開始後、被験体の体内(例えば、被験体の血中または血漿中)のIGFBP2レベルを1回または複数回測定し、比較し、次いで、被験体における病状が应答するか应答しないかを判断する。

【0221】

本発明はまた、IGF1Rインヒビターの用量を選択する方法であって、一定用量のインヒビターをIGF1Rの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して被験体の体内のIGFBP2レベルを評価する工程を含み、投与後のIGFBP2レベルがインヒビターの第1の投与前に測定したIGFBP2レベルを少なくとも51%減少させることが観測される場合にこの投薬量を選択する、方法を提供する。本発明の1つの実施形態では、本方法は、(i)インヒビターでの第1の処置前に被験体の体内のIG

F B P 2 レベルを測定する工程、(i i) 被験体に 1 回または複数回の用量（すなわち、単回投与量（例えば、10 mg / kg）で 1 回または複数回投与）のインヒビターを投与する工程、(i i i) 投与後の前記被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i v) 工程 (i) で測定した I G F B P 2 レベルを工程 (i i i) で測定した I G F B P 2 レベルと比較する工程を含み、投与後の I G F B P 2 レベルがインヒビターの第 1 の投与前に測定した I G F B P 2 レベルを少なくとも 5 1 % 減少されることが観測される場合にこの用量を選択する、方法を提供する。例えば、この投薬量を選択する場合、選択した投薬量での被験体の処置を継続する。

【 0 2 2 2 】

本発明はまた、被験体の I G F 1 R の発現または活性によって媒介される病状を治療する方法であって、(i) I G F 1 R インヒビターの任意の投与前に被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i i) 被験体に 1 回または複数回の用量の I G F 1 R インヒビターを投与する工程、(i i i) 投与後の被験体の体内の I G F B P 2 レベルを測定する工程、(i v) 工程 (i) で測定した I G F B P 2 レベルを、工程 (i i i) で測定した I G F B P 2 レベルと比較する工程、および (v) I G F B P 2 レベルが投与後に少なくとも 5 1 % 減少しない場合にインヒビターの投薬量を増加させるか、I G F B P 2 レベルが投与後に少なくとも 5 1 % 減少する場合に投薬量を維持する工程を含む方法を提供する。

10

【 0 2 2 3 】

本発明の 1 つの実施形態では、I G F B P 2 レベルが最初の前処置 I G F B P 2 レベルから少なくとも約 5 1 % 減少しない場合、インヒビターの投薬量は、不十分であるかもしくは選択されないと判断されるか、またはインヒビターは I G F 1 R またはその経路を阻害しないと判断されるか、または被験体は I G F 1 R インヒビターに応答しないと判断される。任意選択的に、I G F B P 2 レベルが十分に低下しない場合に投薬量を増加させる。例えば、投薬量が不十分であると判断される場合、投薬量または投薬頻度を増加させることができる。本発明の 1 つの実施形態では、評価される初期投薬量は、約 0 . 3 mg / kg と 2 0 mg / kg との間（例えば、1 mg / kg、3 mg / kg、1 0 mg / kg）で 1 週間に 1 回である。

20

【 0 2 2 4 】

例えば、I G F B P 2 レベルが少なくとも約 5 1 % 減少せず、実質的に約 5 1 % を超えて増加する場合、I G F 1 R インヒビターの投薬量を増加させることができる。投薬量の増加によって I G F B P 2 レベルが最初に設定した目安の 5 1 % まで減少する場合、この増加させた投薬量を選択するか、十分および維持すると判断することができる。

30

【 0 2 2 5 】

I G F B P 2 レベルが 5 1 % を超えて有意に減少する場合（例えば、I G F B P 2 レベルが危険なほど低レベルに減少したと医師が判断した場合）、I G F 1 R インヒビターの投薬量を、本明細書中に記載の本発明のいずれかの 1 つの実施形態では、減少させることができる。

【 0 2 2 6 】

本明細書中で考察した任意の方法に関連して、I G F 1 受容体経路に及ぼす I G F 1 受容体インヒビターの影響を評価する。経路に及ぼす影響には、細胞（例えば、悪性細胞）の成長もしくは生存を低減させるか、（例えば、悪性細胞の）細胞アポトーシスが増加するような I G F 1 R キナーゼ活性、S o s - 1、R a s、R a f、M e k、E r k、P K A、P I 3 キナーゼ活性、G r b 2 活性、A K T キナーゼ活性、または M A P キナーゼ活性の調整（I G F B P 2 レベルが経路調整のためのマーカーである）が含まれるが、これらに限定されない。

40

【 0 2 2 7 】

本発明の 1 つの実施形態では、I G F 1 R インヒビターを、任意の程度に疾患または容態（例えば、腫瘍成長）を優先的に阻害する「治療有効投薬量」または「治療有効量」で患者に投与する。本明細書中で考察するように、適切な投薬量を、臨床医、医師、または

50

獣医による所見にしたがって調整することができる。本発明の1つの実施形態では、用語「治療有効量」または「治療有効投薬量」は、管理者（研究者、医師、または獣医など）によって追求される組織、系、被験体、または患者の生物学的応答または医学的応答（被験体の生存（例えば、IGF1Rインヒビターレジメンの完了後から3ヶ月、6ヶ月、1年、2年、3年、4年、または5年）および/または癌（例えば、腫瘍の成長または生存）の徴候、症状、および/または臨床的指標（clinical indicia）の任意の測定可能な緩和、および/または癌の進行または任意の程度への転移の防止、遅延、または停止が含まれる）を誘発するIGF1Rインヒビター（例えば、抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメント）の量または投薬量を意味する。さらに、本発明の実施形態では、IGF1Rが「十分に」阻害されるかどうかを判断するためにインヒビターまたはその用量を評価する。IGFBP2の評価によって追求される影響には、上記で考察した任意の生物学的応答または臨床応答が含まれる。当業者は、被験体のサイズ、被験体の症状の重症度、選択された特定の組成物または投与経路などの容易に基づいてかかる量を決定することができるであろう。

【0228】

本発明の1つの実施形態では、IGF1Rインヒビターの投与は、標的部位（例えば、腫瘍）付近の注射による。1つの実施形態では、治療有効1日量のIGF1Rインヒビターまたはその薬学的組成物を、1日を通して適切な間隔をあけて個別に投与する2回、3回、4回、5回、6回、またはそれを超える部分用量（subdose）として投与する。1つの実施形態では、任意の抗IGF1R抗体（例えば、成熟19D12/15H12 LCF/HCA）の「治療有効」投薬量は、約0.3mg/kg（体重）～約20mg/kg（体重）（例えば、0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、または20mg/kg）の範囲であり、これを、約1週間に1回～約3週間毎に1回（例えば、約1週間に1回、2週間毎に1回、または3週間毎に1回）投与する。1つの実施形態では、Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (Nov. 1, 2002))（本明細書中で参考として援用される）に記載のように、化学療法薬（例えば、IGF1Rインヒビター）の「治療有効投薬量」が常に実行可能である。例えば、本発明の1つの実施形態では、NVP-ADW-742の治療有効投薬量は、約1mg/kg/日～約50mg/kg/日（例えば、5mg/kg/日、10mg/kg/日、15mg/kg/日、20mg/kg/日、25mg/kg/日、30mg/kg/日、35mg/kg/日、40mg/kg/日、45mg/kg/日）である。

【0229】

医師または臨床医は、任意選択的に、本明細書中で考察したIGFBP2レベルに加えて従来の技術および臨床的指標を使用して、IGF1Rインヒビターの投薬量を調整することができる。かかるさらなる技術および指標を、以下に考察する。例えば、臨床医は、治療する腫瘍の実際のサイズおよび進行を評価することができる。腫瘍のサイズおよび進行を、例えば、X線、磁気共鳴画像法（MRI）、または外科的手順（視覚的）によって容易に決定することもできる。一般に、腫瘍のサイズおよび増殖を、チミジンPETスキンの使用によって測定することができる（例えば、Wells et al., Clin. Oncol. 8: 7-14 (1996)を参照のこと）。一般に、チミジンPETスキンは、放射性トレーサー（ $[2-^{11}C]$ -チミジンなど）の注入およびその後の患者の身体のパETスキャンを含む（Vander Borgh et al., Gastroenterology 101: 794-799, 1991; Vander Borgh et al., J. Radiat. Appl. Instrum. Part A, 42: 103-104 (1991)）。使用することができる他のトレーサーには、 $[^{18}F]$ -FDG（18-フルオロデオキシグルコース）、 $[^{124}I]$ IUDR（5-

10

20

30

40

50

[^{1 2 4}I]ヨード - 2' - デオキシウリジン)、 [^{7 6}Br]Br d U r d (プロモデオキシウリジン)、 [^{1 8}F]F L T (3' - デオキシ - 3' フルオロチミジン)、または [^{1 1}C]F M A U (2' - フルオロ - 5 - メチル - 1 - D - アラビノフラノシルウラシル)が含まれる。

【0230】

例えば、医師または獣医は、神経芽細胞腫の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。神経芽細胞腫をモニタリングする方法には、例えば、CTスキャン(例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため)、MRIスキャン(例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため)、胸部X線(例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため)、骨のスキャン、骨髄生検(例えば、骨髄への転移をチェックするため)、ホルモン試験(エピネフリンのようなホルモンのレベル)、全血試験(CBC)(例えば、貧血または他の異常を試験するため)、尿中または血中のカテコールアミンの試験(神経芽細胞腫の腫瘍マーカー)、ホモバニリン酸(HMA)またはバニリルマンデル酸(VMA)レベル(神経芽細胞腫マーカー)のチェックのための24時間尿検査、およびMIBGスキャン(注入したI^{1 2 3}標識メタヨードベタグアニジンのスキャン;例えば、副腎腫瘍をモニタリングするため)が含まれる。

10

【0231】

例えば、医師または獣医は、横紋筋肉腫の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。横紋筋肉腫をモニタリングする方法には、例えば、腫瘍生検、CTスキャン(例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため)、MRIスキャン(例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため)、胸部のCTスキャン(例えば、転移をモニタリングするため)、骨のスキャン(例えば、転移をモニタリングするため)、骨髄生検(例えば、転移をモニタリングするため)、脊椎穿刺(例えば、脳内への転移をチェックするため)、および徹底的な身体検査が含まれる。

20

【0232】

例えば、医師または獣医は、骨肉種(osteosarcoma)の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。骨肉種をモニタリングする方法には、例えば、罹患領域または胸部のX線(例えば、肺への拡大をチェックするため)、罹患領域のCTスキャン、血液検査(例えば、アルカリホスファターゼレベルを測定するため)、癌が肺に拡大しているかどうかを調べるための胸部のコンピュータ連動断層撮影スキャン(CT)、開放生検、または癌が他の骨に拡大しているかどうかを調べるための骨のスキャンが含まれる。

30

【0233】

例えば、医師または獣医は、ウィルムス癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。ウィルムス癌をモニタリングする方法には、腹部コンピュータ連動断層撮影スキャン(CT)、腹部超音波検査、腎臓および肝臓の機能を評価するための血液および尿の検査、転移をチェックするための胸部X線、磁気共鳴画像法(MRI)、腎臓機能をアッセイするための血液検査および尿検査、および生検が含まれる。

40

【0234】

例えば、医師または獣医は、膵臓癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。膵臓癌をモニタリングする方法には、腫瘍マーカーCA19-9および/または癌胎児性抗原(CEA)をチェックするための血液検査、上部消化管造影(例えば、バリウム嚥下)、超音波内視鏡検査;内視鏡的逆行性胆道膵管造影(膵管および胆管のX線);経皮経管胆道造影(胆管のX線)、腹部超音波画像診断、または腹部コンピュータ連動断層撮影スキャン(CT)が含まれる。

【0235】

例えば、医師または獣医は、乳癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。乳癌をモニタリングする方法には、マンモグラフィ、吸引もしくは針生検、または触診が含まれる。

50

【0236】

例えば、医師または獣医は、結腸直腸癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。結腸直腸癌をモニタリングする方法には、コンピュータ連動断層撮影スキャン（CT）、MRIスキャン、胸部X線、PETスキャン、糞便潜血検査（FOBT）、軟性直腸S状結腸鏡検査、全結腸内視鏡検査、およびバリウム注腸が含まれる。

【0237】

例えば、医師または獣医は、胃癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。胃癌をモニタリングする方法には、食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）、二重造影（double-contrast）バリウム嚥下、内視鏡下生検、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンニング、核磁気共鳴映像法（MRI）、または超音波内視鏡検査（EUS）が含まれる。

10

【0238】

例えば、医師または獣医は、膀胱癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。膀胱癌をモニタリングする方法には、尿中の高レベルの腫瘍マーカー（例えば、核マトリックスタンパク質（NMP22））を検出するための尿検査、顕微鏡的血尿を検出するための尿検査、排尿中に膀胱から排出された細胞の試験によって癌細胞を検出するための尿細胞学、膀胱鏡検査、経静脈腎盂造影図（IVP）、逆行性腎盂造影、転移を検出するための胸部X線、コンピュータ断層撮影法（CT）、骨のスキャン、MRIスキャン、PETスキャン、または生検が含まれる。

20

【0239】

例えば、医師または獣医は、肺癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。肺癌をモニタリングする方法には、胸部X線、CTスキャン、低線量ヘリカルCTスキャン（またはスパイラルCTスキャン）、MRIスキャン、PETスキャン、骨のスキャン、喀痰細胞診、気管支鏡検査、縦隔鏡検査、生検（例えば、針生検または外科的生検）、PTH（副甲状腺ホルモン）、CEA（発癌性抗原）、またはCYFRA21-1（サイトケラチンフラグメント19）を検出するための胸腔穿刺または血液検査が含まれる。

30

【0240】

例えば、医師または獣医は、前立腺癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。前立腺癌をモニタリングする方法には、直腸指診、経直腸的超音波（transrectal ultrasound）、前立腺特異抗原（PSA）および前立腺酸性ホスファターゼ（PAP）のレベルをチェックするための血液検査、生検、骨のスキャン、およびCTスキャンが含まれる。

【0241】

例えば、医師または獣医は、子宮頸癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。子宮頸癌をモニタリングする方法には、PAP塗抹、内診、膣拡大鏡診、円錐切除診、子宮頸管内搔爬術、X線、CTスキャン、膀胱鏡検査、および直腸鏡検査が含まれる。

40

【0242】

治療方法および投与

IGF1Rインヒビターを使用して、任意の悪性細胞の成長または増殖を阻害または低減させるか、IGF1Rによって媒介される病状を治療することができる。患者の体内におけるかかる治療または細胞の成長もしくは増殖の阻害もしくは低減を、（例えば、本明細書中で考察される）患者の体内におけるIGFBP2レベルに関する所見に従って調整または変更可能な治療有効投薬量のIGF1Rインヒビターの投与によって行うことができる。本発明の1つの実施形態では、例えば、化学文献に記されている当該分野で一般的に公知である知識によってIGF1R発現および高IGFBP2レベルに関連するか関連することが公知の任意の腫瘍は、例えば、本明細書中で考察したIGF1Rインヒビター

50

での治療に適切である。

【0243】

I G F B P 2 は、本発明の1つの実施形態では、I G F 1 R インヒビターの有効性についてのマーカーとしての機能を果たすことができる。本発明の1つの実施形態は、I G F 1 R インヒビターの投与によって腫瘍を治療された患者においてI G F 1 R インヒビターが腫瘍の成長または生存を阻害するかどうかを評価するか、患者におけるインヒビターの有効性を評価する方法であって、患者におけるI G F B P 2 レベルを長期にわたって測定する工程を含み、治療中にI G F B P 2 レベルが長期にわたって減少するか変化しないままである場合に、腫瘍の成長または生存が阻害されると判断するか、インヒビターが有効であると判断し、I G F B P 2 レベルが長期にわたって増加する場合に、腫瘍の成長または生存は阻害されると判断されないか、インヒビターが有効でないと判断する。

10

【0244】

本発明の1つの実施形態では、本発明の方法を使用してI G F 1 R インヒビターによって治療可能な癌または他の病状には、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚T細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症 乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病が含まれる。

20

30

【0245】

用語「患者」または「被験体」には、任意の生物、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）、最も好ましくはヒトが含まれる。

【0246】

上記のように、本発明の1つの実施形態では、可能であれば、Physicians' Desk Reference 2003 (Thomson Healthcare; 57th edition (Nov. 1, 2002)) に従うか本明細書中に記載のようにI G F 1 R インヒビターを被験体に投与する。

40

【0247】

I G F 1 R インヒビターを、注射などの侵襲経路 (invasive route) によって投与することができる。非侵襲経路（例えば、経口（例えば、丸薬、カプセル、または錠剤））による投与も、本発明の範囲内である。本発明の1つの実施形態では、抗I G F 1 R 抗体（例えば、15H12 / 19D12 LCF / HCA）またはその薬学的組成物を、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、動脈内投与、または腫瘍内投与する。

【0248】

50

I G F 1 R インヒビターを、当該分野で公知の医療機器を使用して投与することができる。例えば、本発明の薬学的組成物を、皮下注射針での注射によって投与することができる。

【0249】

本発明の薬学的組成物を、無針皮下注射器 (needleless hypodermic injection device) (米国特許第 6,620,135 号; 同第 6,096,002 号; 同第 5,399,163 号; 同第 5,383,851 号; 同第 5,312,335 号; 同第 5,064,413 号; 同第 4,941,880 号; 同第 4,790,824 号、または同第 4,596,556 号に開示のデバイスなど) を使用して投与することもできる。

10

【0250】

薬学的組成物の投与のための周知の挿入物 (implant) およびモジュールの例には、以下が含まれる: 米国特許第 4,487,603 号 (速度を調節して薬物を分散させるための挿入可能な微量注入ポンプを開示している); 米国特許第 4,447,233 号 (正確な注入速度で薬物を送達させるための薬物注入ポンプを開示している); 米国特許第 4,447,224 号 (連続薬物送達のための変流植え込み型注入装置を開示している); 米国特許第 4,439,196 号 (多室区画を有する浸透圧薬物送達系を開示している)。多数の他のかかる挿入物、送達系、およびモジュールは、当業者に周知である。

【0251】

本発明は、I G F 1 R の発現または活性によって媒介される病状を治療する方法に関する。患者の腫瘍細胞による I G F 1 R の発現を、当該分野で一般的に知られている従来の技術を使用して決定することができる。例えば、I G F 1 R 発現を、市販されているいくつかの抗 I G F 1 R 抗体 (例えば、Santa Cruz Biotechnology; Santa Cruz, CA の N-20、C-20、または H-60; Oncogene Research / Calbiochem; San Diego, CA の IR-3) のいずれかを使用した (例えば、生検腫瘍細胞の) ウェスタンブロット分析によって同定することができる。あるいは、一定の癌は、I G F 1 R を発現することが当業者に単純に公知である。I G F B P 2 の発現を、例えば、上記のようにアッセイすることができる。

20

【0252】

薬学的組成物

本発明の 1 つの実施形態では、I G F 1 R インヒビターを、in vivo での被験体への投与に適切な薬学的に許容可能なキャリアと共に薬学的組成物に組み込む。本発明の範囲には、任意の経路 (経口または非経口) (例えば、経口、眼内、局所、肺 (吸入)、腫瘍内注射、静脈内注射、皮下注射、または筋肉内注射が含まれる) によって被験体に投与することが適切な薬学的組成物が含まれる。

30

【0253】

処方物に関する一般的な情報については、例えば、

【0254】

【化 1 0 3】

Gilman, *et al.*,

(eds.) (1990), The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press; A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.; Avis, *et al.*, (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Dekker, New York; Lieberman, *et al.*, (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Dekker, New York; and Lieberman, *et al.*, (eds.) (1990), Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Dekker, New York, Kenneth A. Walters (ed.) (2002) Dermatological and Transdermal Formulations (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Vol 119, Marcel Dekker.

10

を参照のこと。

【 0 2 5 5】

本発明の1つの実施形態では、IGF1Rインヒビターは抗IGF1R抗体（例えば、成熟15H12/19D12 LCB/HCB、LCC/HCB、LCF/HCA、またはLCD/HCA）であり、薬学的組成物は、2.30g/lの酢酸ナトリウム三水合物（例えば、USP）、0.18g/lの水酢酸（例えば、USP/Ph.Eur.）、70.0g/lのスクロース（エクストラピュア）（例えば、NF, Ph.Eur, BP）

20

【 0 2 5 6】

薬学的に許容可能なキャリアは、従来のもので、当該分野で非常に十分に知られている。例には、生理学的に適合可能な水性および非水性のキャリア、安定剤、抗酸化剤、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌薬、緩衝液、血清タンパク質、等張剤、および吸収遅延剤などが含まれる。本発明の1つの実施形態では、キャリアは、被験体の体内への注射に適切である。

30

【 0 2 5 7】

本発明の薬学的組成物中で使用することができる適切な水性および非水性のキャリアの例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールなど）、適切なその混合物、植物油（オリーブ油など）、および注射用有機エステル（オレイン酸エチルなど）が含まれる。例えば、コーティング材料（レシチンなど）の使用、分散物の場合の必要な粒子サイズの維持、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性を維持することができる。

【 0 2 5 8】

薬学的に許容可能な抗酸化剤の例には、以下が含まれる：水溶性抗酸化剤（アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど）；油溶性抗酸化剤（アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、レシチン、没食子酸プロピル、および α -トコフェロールなど）；および金属キレート剤（クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など）。

40

【 0 2 5 9】

微生物の存在の防止を、滅菌手順および種々の抗菌薬（EDTA、EGTA、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸など）の封入の両方によって確実にすることができる。

【 0 2 6 0】

本発明の薬学的組成物中に含めることができる適切な緩衝液には、L-ヒスチジンベースの緩衝液、リン酸ベースの緩衝液（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水、約pH7）、ソ

50

ルビン酸ベースの緩衝液、またはグリシンベースの緩衝液が含まれる。

【0261】

本発明の薬学的組成物中に含めることができる血清タンパク質には、本発明の1つの実施形態では、ヒト血清アルブミンが含まれる。

【0262】

等張剤（糖（例えば、スクロース）、エタノール、ポリアルコール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、マンニトール、またはソルビトール）、クエン酸ナトリウム、または塩化ナトリウム（例えば、緩衝化生理食塩水）など）も、本発明の薬学的組成物中に含めることもできる。本発明の1つの実施形態では、糖（例えば、グルコースまたはスクロース）は、高濃度（例えば、約10～100mg/ml（例えば、50mg/ml、60mg/ml、または70mg/ml））で存在する。

10

【0263】

モノステアリン酸アルミニウムおよび/またはゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含めることによって、注射用薬学的形態に持続性吸収を持たせることができる。

【0264】

分散物を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物、ならびに油中に調製することもできる。

【0265】

薬学的に許容可能なキャリアには、滅菌水溶液または分散液および滅菌注射液または分散液の即時調製のための滅菌粉末が含まれる。薬学的に活性な物質のためのかかる媒質および薬剤の使用は、当該分野で周知である。

20

【0266】

抗IGF1R抗体を含む滅菌注射液を、任意選択的に上記成分の1つまたは組み合わせと共に適切な溶媒中に必要量の抗体またはその抗原結合フラグメントを組み込み、必要に応じて、その後に滅菌精密濾過を行うことによって調製することができる。一般に、分散液を、基剤となる分散剤および上記列挙の必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルへの抗体の組み込みによって調製する。滅菌注射液の調製のための滅菌粉末の場合、可能な調製方法は、有効成分および任意のさらなる所望の成分の粉末が得られる真空乾燥およびフリーズドライ（凍結乾燥）である。

30

【0267】

本発明の1つの実施形態では、本発明の抗IGF1R抗体は、治療有効量の抗体、緩衝液、およびスクロースを含む薬学的処方物中に存在する。例えば、本発明の1つの実施形態では、緩衝液は、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、グリシン緩衝液、または酢酸緩衝液のいずれか1つである。薬学的処方物は、任意の適切なpHの範囲内にあり得る。本発明の1つの実施形態では、pHは、約5.0、5.5、6.0、7.5、または約5.5と約6との間または約5と約7との間である。

【0268】

IGF1Rインヒビター（抗IGF1R抗体またはその抗原結合フラグメントが含まれる）を、本発明の1つの実施形態では、経口投与することができる。経口投与用の薬学的組成物は、抗体またはその抗原結合フラグメントに加えて、デンプン（例えば、ジャガイモ、トウモロコシ、またはコムギのデンプンまたはセルロース）、デンプン誘導体（例えば、微結晶性セルロースまたはシリカ）、糖（例えば、ラクトース）、タルク、ステアリン酸塩、炭酸マグネシウム、またはリン酸カルシウムなどの添加物を含むことができる。本発明の抗体または抗原結合フラグメントを含む経口組成物が患者の消化系によって十分に許容されることを確実にするために、粘性形成剤または樹脂を含めることができる。胃液に不溶なカプセル中に抗体または抗原結合フラグメントを配合することによって耐性を改善することも望ましいかもしれない。カプセル形態の例示的な本発明の薬学的組成物は、標準的な二片硬ゼラチンカプセルを、粉末形態の本発明の抗体または抗原結合フラグメント、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウムで充填することによって調製され

40

50

る。免疫グロブリンの経口投与は、記載されている (Foster, et al., (2001) Cochrane Database System rev. 3: CD001816)。

【0269】

IGF1Rインヒビターを、本発明の1つの実施形態では、吸入によって投与することもできる。吸入に適切な薬学的組成物は、エアゾールであり得る。本発明の抗体または抗原結合フラグメントの吸入用の例示的薬学的組成物には、噴射剤 (フレオン、好ましくは、1,2-ジクロロテトラフルオロエタンとジフルオロクロロメタンとの組み合わせ) に分散した本発明の抗体または抗原結合フラグメント、潤滑剤 (ポリソルベート85またはオレイン酸など) を含む用量が15~20mlのエアゾール容器が含まれ得る。本発明の1つの実施形態では、組成物は、鼻腔内または経口吸入投与のいずれかのために適合させた適切なエアゾール容器中に含まれる。

10

【0270】

キットおよび製品

本発明のキットおよび製品は、本発明の1つの実施形態では、薬学的処方物 (例えば、薬学的投薬形態 (丸薬、粉末、注射液またはその再構成可能な粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ、または座剤など)) 中の薬学的に許容可能なキャリアと合わせたIGF1Rインヒビターを含む。例えば、Gilman et al. (eds.) (1990), The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press; and Remington's Pharmaceutical Sciences, supra, Easton, Penn.; Avis et al. (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Dekker, New York; Lieberman et al. (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Dekker, New York; and Lieberman et al. (eds.) (1990), Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Dekker, New Yorkを参照のこと。

20

【0271】

本発明のキットおよび製品は、例えば、本明細書中で考察するように、IGF1R阻害薬の標的がIGF1Rであり、高レベルのIGFBP2を示す癌患者 (例えば、IGF1Rを発現する腫瘍を有する患者) がIGF1Rインヒビターに応答する可能性が高いことを示す添付文書またはラベルの形態の情報も含む。本発明の1つの実施形態では、ラベルは、患者におけるIGF1Rインヒビターの有効性を、本明細書中に記載のように患者中のIGFBP2レベルのモニタリングによって評価することができることを示す。さらに、本発明の1つの実施形態では、ラベルは、IGF1Rインヒビターの投薬量を本明細書中で考察した方法によって評価することができるか、IGF1RまたはIGF1R経路の任意のメンバーに及ぼすインヒビターの影響を本明細書中で考察した方法によって評価することができることを示す。

30

【0272】

添付文書またはラベルは、任意の形態 (紙または磁気記録媒体 (例えば、フロッピー (登録商標) ディスク) またはCD-ROMなどの電子媒体など) を取ることができる。

40

【0273】

ラベルまたは添付文書は、キットまたは製品中の薬学的組成物および投薬量に関する他の情報も含むことができる。一般に、かかる情報は、患者および医師が封入された薬学的組成物および投薬形態を有効且つ安全に使用する際の助けとなる。例えば、IGF1R阻害薬に関する以下の情報を、添付文書中に提供することができる: 薬物動態学、薬力学、臨床研究、有効性パラメーター、適応症および使用法、禁忌、警告、事前注意、副作用、過量、適切な投薬量および投与、供給方法、適切な保存条件、参考文献、および特許情報。

50

【0274】

本発明は、さらに、IGF1Rインヒビターまたは薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物を製造する方法を含む。本方法は、パッケージ中にインヒビターまたは組成物；およびインヒビターもしくは組成物の投薬量、またはインヒビターもしくは組成物のIGF1RもしくはIGF1R経路の任意のメンバーの阻害を本明細書中で考察した任意の方法を使用して評価することができることを伝えるラベルとを組み合わせることを含む。

【実施例】

【0275】

本項は、本発明をさらに説明することを意図し、本発明をさらに制限すると解釈すべきではない。本明細書中に記載の任意の組成物または方法は、本発明の一部を構成する。

【0276】

(実施例1：抗IGF1R Mabである19D12は異種移植片腫瘍中のIGFBP2レベルを減少させた)

本実施例は、抗IGF1R(配列番号8および10のアミノ酸配列の成熟ポリペプチドIg鎖を含む)が神経芽細胞腫腫瘍モデル中の総腫瘍タンパク1 μ gあたりのIGFBP2レベルを減少させることを証明した。

【0277】

胸腺欠損ヌードマウスの右側腹部に、マトリゲル(1:1の細胞:ゲル比)と共にSK-N-MCまたはSK-N-AS(ヒト神経芽細胞腫)腫瘍細胞を皮下接種した。これらの実験では、標準的なマトリゲルと1:1で混合した 5×10^6 細胞/マウスを、皮下接種した。腫瘍サイズをカリパスで測定し、データをlabcatプログラムに入力した。マウスを100mm³の平均サイズでグループ化した。マウスに、抗体19D12を腹腔内に(i.p.)1週間に2回投与した。腫瘍サイズおよびマウスの体重を、処置後1週間に2回測定した。

【0278】

研究終了時に腫瘍を解剖し、瞬間凍結し、および分析まで-80で保存した。凍結した異種移植片の腫瘍組織を均質化し、50mM HEPES(pH7.4)、150mM NaCl、10%グリセロール、1%Triton X-100、1.5mM MgCl₂、2mM Na₃VO₄、およびプロテアーゼインヒビターカクテル(Complete(商標), Roche)を含む緩衝液中に溶解した。サンプルを、氷上で30分間のインキュベーション後、13,000rpmにて4で10分間スピンのした。上清を回収し、溶解物のタンパク質濃度を、Bio-Radアッセイによって決定した。

【0279】

【表3】

表3:SK-N-MC異種移植片腫瘍中のIGFBP2レベル

処置(n=10)	平均 IGFBP2レベル(pg/ μ g) *	腫瘍体積(mm ³)	SD
IgG1 コントロール	4.66	665	0.78
0.004 mg 19D12/IgG1	1.99	331	0.48
0.1 mg 19D12/IgG1	1.98	344	0.34
0.5 mg 19D12/IgG1	1.79	335	0.47

* 総腫瘍タンパク質1 μ gあたりのIGFBP2(pg)

【0280】

10

20

30

40

【表 4】

表4: SK-N-AS異種移植片腫瘍中のIGFBP2レベル

処置(n=5)	平均 IGFBP2レベル(pg/ug) *	腫瘍体積(mm ³)	SD
IgG1 コントロール	4.57	1735	2.36
0.5 mg 19D12/IgG1	0.40	327	0.21

* 総腫瘍タンパク質1 μgあたりのIGFBP2(pg)

10

本発明は、被験体中のIGFBP2レベルを観測することによる、被験体に投与したIGF1Rインヒビターレジメン(例えば、インヒビターの投薬量)を評価する方法に関する。腫瘍中のIGFBP2レベルの減少は、IGF1R経路の阻害および経路の下流効果(downstream effect)(例えば、腫瘍成長)の阻害と相関する。腫瘍組織中のIGFBP2の減少は、IGFBP2が分泌タンパク質であることから、IGF1Rインヒビターを投与した被験体の血液中のIGFBP2の減少を反映するはずである。本実施例中のデータは、これを支持する。

【0281】

(実施例2: 抗IGF1R Mabである19D12の処置は、サルの血清IGFBP2レベルを減少させた)

本実施例は、抗IGF1R抗体を投与したサルにおいてIGFBP2レベルが低下することを証明する。

【0282】

投与。C1群中のサルに、ビヒクルコントロール(偽薬)を、0日目から開始して1週間に1回、13週間投与した。T1群のサルに、抗IGF1R Mabである19D12(配列番号8および10のアミノ酸配列の成熟ポリペプチドIg鎖を含む)を、10mg/mgで0日目から開始して1週間に1回、13週間投与した。

【0283】

血液サンプルを、指定された時点で大腿動脈/静脈を介して血清分離チューブに採取し、遠心分離して血清を得た。血清サンプルを、分析まで-80で保存した。

【0284】

IGFBP2の測定。R&D DuosetヒトIGFBP2 ELISA構築システムを選択し、以下のプロトコールを使用した: プレートを、100ulの2ug/ml抗-Hu IGFBP2にて4で一晚コーティングした。各工程後、プレートを、4x250ulの洗浄緩衝液でリンスした。100ulのブロック緩衝液を、1時間添加し、そしてリンスした。標準および希釈サンプルを添加し、振盪機にて室温で2時間インキュベートし、そしてリンスした。検出抗体として100ulの100ng/ml二次抗IGFBP2抗体を、振盪しながら2時間添加し、リンスした。振盪しながら100ulストレプトアビジン-HRPを20分間添加し、リンスした。100ulの基質溶液の1:1混合物を、振盪しながら20分間添加した。50ulの停止溶液を添加した。プレートをタッピングして完全に混合した。450nMで読み取った。SOFTmax Proソフトウェアを使用して、検量線を4パラメーターのカーブフィット(curve fit)にて変形する。

【0285】

上記の実験結果を以下に示した。

【0286】

20

30

40

【表 5 - 1】

表5: 偽薬または抗IGF1R抗体を投与したサルで観測されるIGFBP2レベル

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)	
101	M	C1	5週目	151	
101	M	C1	3週目	153	
101	M	C1	1日目	169	
101	M	C1	4日目	154	10
101	M	C1	7日目	148	
101	M	C1	91日目	176	
102	M	C1	5週目	151	
102	M	C1	3週目	170	
102	M	C1	1日目	195	
102	M	C1	4日目	154	
102	M	C1	7日目	187	
102	M	C1	91日目	158	
103	M	C1	5週目	74	
103	M	C1	3週目	90	
103	M	C1	1日目	89	
103	M	C1	4日目	88	
103	M	C1	7日目	96	20
103	M	C1	91日目	116	
104	M	C1	5週目	165	

【 0 2 8 7 】

【表 5 - 2】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)	
104	M	C1	3週目	199	
104	M	C1	1日目	184	
104	M	C1	4日目	170	
104	M	C1	7日目	168	
104	M	C1	91日目	191	
105	M	C1	5週目	77	
105	M	C1	3週目	90	10
105	M	C1	1日目	84	
105	M	C1	4日目	95	
105	M	C1	7日目	76	
105	M	C1	91日目	89	
106	M	C1	5週目	120	
106	M	C1	3週目	142	
106	M	C1	1日目	135	
106	M	C1	4日目	114	
106	M	C1	7日目	128	
106	M	C1	91日目	148	
501	F	C1	5週目	93	
501	F	C1	3週目	119	
501	F	C1	1日目	154	20
501	F	C1	4日目	131	
501	F	C1	7日目	117	
501	F	C1	91日目	145	
502	F	C1	5週目	134	
502	F	C1	3週目	211	
502	F	C1	1日目	205	
502	F	C1	4日目	161	
502	F	C1	7日目	174	
502	F	C1	91日目	227	
503	F	C1	5週目	130	
503	F	C1	3週目	158	
503	F	C1	1日目	132	
503	F	C1	4日目	154	
503	F	C1	7日目	136	30
503	F	C1	91日目	150	
504	F	C1	5週目	75	
504	F	C1	3週目	66	
504	F	C1	1日目	65	
504	F	C1	4日目	62	
504	F	C1	7日目	65	
504	F	C1	91日目	56	
505	F	C1	5週目	64	
505	F	C1	3週目	68	
505	F	C1	1日目	87	
505	F	C1	4日目	70	
505	F	C1	7日目	69	40

【 0 2 8 8 】

【表 5 - 3】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
505	F	C1	91日目	66
506	F	C1	5週目	85
506	F	C1	3週目	86
506	F	C1	1日目	93
506	F	C1	4日目	81
506	F	C1	7日目	79
506	F	C1	91日目	78
1001	M	T1	5週目	166
1001	M	T1	3週目	173
1001	M	T1	1日目	169
1001	M	T1	4日目	92
1001	M	T1	7日目	72
1001	M	T1	91日目	78
1002	M	T1	5週目	147
1002	M	T1	3週目	136
1002	M	T1	1日目	146
1002	M	T1	4日目	99
1002	M	T1	7日目	86
1002	M	T1	91日目	79
1003	M	T1	5週目	121
1003	M	T1	3週目	160
1003	M	T1	1日目	114
1003	M	T1	4日目	88
1003	M	T1	7日目	69
1003	M	T1	91日目	80
1004	M	T1	5週目	156
1004	M	T1	3週目	188
1004	M	T1	1日目	184
1004	M	T1	4日目	163
1004	M	T1	7日目	158
1004	M	T1	91日目	144
1005	M	T1	5週目	141
1005	M	T1	3週目	163
1005	M	T1	1日目	175
1005	M	T1	4日目	126
1005	M	T1	7日目	121
1005	M	T1	91日目	170
1006	M	T1	5週目	110
1006	M	T1	3週目	114
1006	M	T1	1日目	113
1006	M	T1	4日目	80
1006	M	T1	7日目	80
1006	M	T1	91日目	95
1501	F	T1	5週目	124
1501	F	T1	3週目	127

10

20

30

【 0 2 8 9 】

40

【表 5 - 4】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)	
1501	F	T1	1日目	138	
1501	F	T1	4日目	114	
1501	F	T1	7日目	94	
1501	F	T1	91日目	82	
1502	F	T1	5週目	141	
1502	F	T1	3週目	138	
1502	F	T1	1日目	145	
1502	F	T1	4日目	92	10
1502	F	T1	7日目	72	
1502	F	T1	91日目	85	
1503	F	T1	5週目	281	
1503	F	T1	3週目	316	
1503	F	T1	1日目	253	
1503	F	T1	4日目	274	
1503	F	T1	7日目	296	
1503	F	T1	91日目	274	
1504	F	T1	5週目	100	
1504	F	T1	3週目	106	
1504	F	T1	1日目	89	
1504	F	T1	4日目	65	
1504	F	T1	7日目	62	20
1504	F	T1	91日目	63	
1505	F	T1	5週目	70	
1505	F	T1	3週目	70	
1505	F	T1	1日目	60	
1505	F	T1	4日目	44	
1505	F	T1	7日目	43	
1505	F	T1	91日目	58	
1506	F	T1	5週目	96	
1506	F	T1	3週目	110	
1506	F	T1	1日目	107	
1506	F	T1	4日目	92	
1506	F	T1	7日目	70	
1506	F	T1	91日目	55	30

C 1 群に偽薬を投与し、T 1 群に抗体を投与した。

(実施例 3 : 抗 I G F 1 R M a b である 1 9 D 1 2 の処置は、健康なヒト被験体における血清 I G F B P 2 レベルを減少させた)

本実施例は、抗 I G F 1 R 抗体での I G F 1 R 阻害に応答して I G F B P 2 レベルが減少することを証明する。

【 0 2 9 0 】

ベースライン (非処置 I G F B P 2 レベル) の決定のための血液の最初のサンプリング後、健康なヒト被験体に、抗 I G F 1 R 抗体 (配列番号 8 および 1 0 のアミノ酸配列の成熟ポリペプチド I g 鎖を含む) を 0 . 3 m g / k g 、 1 . 0 m g / k g 、 3 . 0 m g / k g 、 1 0 . 0 m g / k g 、 および 2 0 . 0 m g / k g で 6 0 分間、1 回静脈注入した。処置後、1 日目 (投与前) ならびに投与から 3 、 6 、 8 、 1 0 、 1 5 、 および 5 7 日後 (「終点」) に I G F B P 2 分析のために採血した。1 5 、 1 6 、 および 1 7 日目に、全被験体に、組換えヒト I G F - 1 (皮下、B I D) も注射した。これらの試験から収集したデータを、以下の表 6 に記載する。

【 0 2 9 1 】

10

20

30

40

【表 6】

表6: 表示した用量の抗IGF1R抗体を投与した健康なヒト被験体中で観測されたIGFBP2レベルのまとめ

投与群	投与後の測定点	IGFBP2(ng/ml)	SD	
0.3 mg/kg	ベースライン	241.9	129.6	10
	3日目	169.4	83.5	
	6日目	153	103.9	
	8日目	157	127.9	
	10日目	200	172.5	
	15日目	292	177.5	
	終点	520	326.9	
1.0 mg/kg	ベースライン	268	119.8	
	3日目	180	97.7	
	6日目	154	126.3	
	8日目	125	85.8	
	10日目	170	170.6	
	15日目	180	147.9	
	終点	279	196.2	
3.0 mg/kg	ベースライン	237	122.7	20
	3日目	154	58.9	
	6日目	119	54.3	
	8日目	116	55.5	
	10日目	99	50.0	
	15日目	109	41.9	
	終点	183	110.0	
10 mg/kg	ベースライン	247	60.1	
	3日目	156	51.2	
	6日目	123	53.2	
	8日目	129	49.4	
	10日目	118	68.7	
	15日目	136	89.9	
	終点	211	172.0	
20 mg/kg	ベースライン	190	100.1	30
	3日目	129	45.2	
	6日目	84	30.6	
	8日目	83	32.2	
	10日目	99	38.6	
	15日目	97	18.9	
	終点	139	64.1	

IGFBP2値は、各投与群に8人の被験体（抗体を投与した6人の被験体および偽薬を投与した2人の被験体の両方を含む）で観測された平均レベルである。

【0292】

抗IGF1R抗体を投与した被験体中のIGF1受容体の飽和は、ベースラインIGFBP2レベルの少なくとも51%のIGFBP2レベルの減少と相関する。

40

【0293】

本発明は、本明細書中に記載の特定の実施形態によってその範囲が制限されるべきではない。実際、本明細書中に記載の実施形態に加えて、上記説明から本発明の種々の修正形態が当業者に明らかとなるであろう。かかる修正形態は、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが意図される。

【0294】

特許、特許出願、刊行物、製品説明書、およびプロトコールが本願を通して引用されており、その開示は、全ての目的のためにその全体が本明細書中で参考として援用される。

【数 1】

SEQUENCE LISTING

<110> Schering Corporation
 <120> IGFBP2 Biomarker
 <130> JB06430
 <150> 60/818,004
 <151> 2006-06-30
 <160> 107 10
 <170> PatentIn version 3.3
 <210> 1
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> light chain C
 <220> 20
 <221> CDS
 <222> (1)..(384)
 <400> 1
 atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48
 Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15
 tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca gac tct ctg tct gtg 96
 Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val
 20 25 30
 act cca ggc gag aga gtc acc atc acc tgc cgg gcc agt cag agc att 144
 Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile 30
 35 40 45
 ggt agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag tct cca aag 192
 Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
 50 55 60
 ctt ctc atc aag tat gca tcc cag tcc ctc tca ggg gtc ccc tcg agg 240
 Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg
 65 70 75 80
 ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc agt agc 288
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 85 90 95 40
 ctc gag gct gaa gat gct gca gcg tat tac tgt cat cag agt agt cgt 336
 Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
 100 105 110
 tta cct cac act ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt acg 384
 Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 115 120 125

【数 2】

<210> 2
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Synthetic Construct

<400> 2

Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15

10

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val
 20 25 30

Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
 35 40 45

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys
 50 55 60

20

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg
 65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
 85 90 95

Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
 100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 115 120 125

30

<210> 3
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain D

<220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(384)

40

<400> 3
 atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48
 Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
 1 5 10 15

tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca gac tct ctg tct gtg 96
 Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val

【数3】

	20	25	30		
act cca ggc gag aga gtc acc atc acc tgc cgg gcc agt cag agc att				144	
Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile					
	35	40	45		
ggt agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag tct cca aag				192	
Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys					
	50	55	60		
ctt ctc atc aag tat gca tcc cag tcc ctc tca ggg gtc ccc tcg agg				240	
Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg					10
	65	70	75	80	
ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc agt agc				288	
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser					
	85	90	95		
ctc gag gct gaa gat ttc gca gtg tat tac tgt cat cag agt agt cgt				336	
Leu Glu Ala Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg					
	100	105	110		
tta cct cac act ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt acg				384	
Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr					20
	115	120	125		
<210> 4 <211> 128 <212> PRT <213> Artificial Sequence <220> <223> Synthetic Construct <400> 4					
Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala				30	
1	5	10	15		
Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ser Val					
	20	25	30		
Thr Pro Gly Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile					
	35	40	45		
Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys					40
	50	55	60		
Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg					
	65	70	75	80	
Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser					
	85	90	95		

【数4】

Leu Glu Ala Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
 100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 115 120 125

<210> 5

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> light chain E

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(384)

<400> 5

atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48

Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala

1 5 10 15

20

tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca ggt acc ctg tct gtg 96

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val

20 25 30

tct cca ggc gag aga gcc acc ctc tcc tgc cgg gcc agt cag agc att 144

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile

35 40 45

ggg agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag gct cca agg 192

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg

50 55 60

ctt ctc atc aag tat gca tcc cag tcc ctc tca ggg atc ccc gat agg 240

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg

65 70 75 80

30

ttc agt ggc agt gga tct ggg aca gat ttc acc ctc acc atc agt aga 288

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg

85 90 95

ctg gag cct gaa gat gct gca gcg tat tac tgt cat cag agt agt cgt 336

Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg

100 105 110

tta cct cac act ttc ggc caa ggg acc aag gtg gag atc aaa cgt aca 384

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr

115 120 125

40

<210> 6

<211> 128

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

【数5】

<400> 6

Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
1 5 10 15

Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val
20 25 30

Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

10

Gly Ser Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
50 55 60

Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
85 90 95

20

Leu Glu Pro Glu Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg
100 105 110

Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

<210> 7

<211> 384

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> light chain F

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(384)

<400> 7

atg tcg cca tca caa ctc att ggg ttt ctg ctg ctc tgg gtt cca gcc 48
Met Ser Pro Ser Gln Leu Ile Gly Phe Leu Leu Leu Trp Val Pro Ala
1 5 10 15

tcc agg ggt gaa att gtg ctg act cag agc cca ggt acc ctg tct gtg 96
Ser Arg Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Val
20 25 30

40

tct cca ggc gag aga gcc acc ctc tcc tgc cgg gcc agt cag agc att 144
Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile
35 40 45

ggg agt agc tta cac tgg tac cag cag aaa cca ggt cag gct cca agg 192

【数 7】

<210> 9
 <211> 411
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> heavy chain A

 <220>
 <221> CDS
 <222> (1)..(411). 10

 <400> 9
 atg gag ttt ggg ctg agc tgg gtt ttc ctt gtt gct ata tta aaa ggt 48
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

 gtc cag tgt gag gtt cag ctg gtg cag tct ggg gga ggc ttg gta aag 96
 Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
 20 25 30

 cct ggg ggg tcc ctg aga ctc tcc tgt gca gcc tct gga ttc acc ttc 144
 Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45 20

 agt agc ttt gct atg cac tgg gtt cgc cag gct cca gga aaa ggt ctg 192
 Ser Ser Phe Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

 gag tgg ata tca gtt att gat act cgt ggt gcc aca tac tat gca gac 240
 Glu Trp Ile Ser Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
 65 70 75 80

 tcc gtg aag ggc cga ttc acc atc tcc aga gac aat gcc aag aac tcc 288
 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser
 85 90 95

 ttg tat ctt caa atg aac agc ctg aga gcc gag gac act gct gtg tat 336 30
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 100 105 110

 tac tgt gca aga ctg ggg aac ttc tac tac ggt atg gac gtc tgg ggc 384
 Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 115 120 125

 caa ggg acc acg gtc acc gtc tcc tca 411
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135

 <210> 10
 <211> 137 40
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220>
 <223> Synthetic Construct

 <400> 10
 Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly

【数 1 0】

Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 115 120 125

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135

<210> 13

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> immunoglobulin heavy chain variable region

<400> 13

Gly Arg Leu Gly Gln Ala Trp Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
 1 5 10 15

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala
 20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser
 35 40 45

Thr Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 50 55 60

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr
 85 90 95

Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ser Cys Ala
 165 170

10

20

30

40

【数 1 1】

<210> 14
 <211> 124
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> immunoglobulin heavy chain variable region

<400> 14

Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
 1 5 10 15

10

Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 35 40 45

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

20

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr Thr Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

30

<210> 15
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> immunoglobulin heavy chain variable region

<400> 15

Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr
 1 5 10 15

40

Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln
 20 25 30

Pro Ala Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly

【数 1 3】

<210> 17
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> immunoglobulin heavy chain variable region

<400> 17

Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
 1 5 10 15 10

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro
 20 25 30

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser
 35 40 45

Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp
 50 55 60

Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala
 65 70 75 80

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Tyr Ser Ser Ser Phe Tyr
 85 90 95

Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 100 105 110

Ser

<210> 18
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> immunoglobulin heavy chain variable region

<400> 18

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15 40

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

【数 1 4】

35	40	45	
Ser Gly Ile Thr Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val 50 55 60			
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr 65 70 75 80			
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys 85 90 95			10
Ala Lys Asp Pro Gly Thr Thr Val Ile Met Ser Trp Phe Asp Pro Trp 100 105 110			
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser 115 120			
<210> 19			
<211> 136			20
<212> PRT			
<213> Artificial Sequence			
<220>			
<223> immunoglobulin light chain variable region			
<400> 19			
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp 1 5 10 15			
Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro 20 25 30			30
Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser 35 40 45			
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser 50 55 60			
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn 65 70 75 80			
Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Ile Arg 85 90 95			40
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln 100 105 110			
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			

【数 1 5】

	115		120		125	
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp						
130			135			
<210>	20					
<211>	107					
<212>	PRT					
<213>	Artificial Sequence					10
<220>						
<223>	immunoglobulin light chain variable region					
<400>	20					
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly						
1		5		10		15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp						
	20		25		30	
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile						20
	35		40		45	
Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly						
	50		55		60	
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro						
65		70		75		80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Cys						
	85		90		95	30
Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys						
	100		105			
<210>	21					
<211>	100					
<212>	PRT					
<213>	Artificial Sequence					
<220>						
<223>	immunoglobulin light chain variable region					40
<400>	21					
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg						
1		5		10		15
Ala Ser Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro						
	20		25		30	

【数 1 6】

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
 35 40 45

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr
 50 55 60

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 65 70 75 80

Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val
 85 90 95

Glu Ile Ile Arg
 100

<210> 22
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> immunoglobulin light chain variable region

<400> 22

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Ser Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Lys Leu His Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 23
 <211> 92

【数 1 7】

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> immunoglobulin light chain variable region

<400> 23

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr
 1 5 10 15

Phe Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
 20 25 30

Ile His Val Ala Ser Ser Leu Gln Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 35 40 45

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 50 55 60

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Asn Ala Pro
 65 70 75 80

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 85 90

<210> 24

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> immunoglobulin light chain variable region

<400> 24

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Gly Arg Tyr
 1 5 10 15

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 20 25 30

Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 35 40 45

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 50 55 60

Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Arg
 65 70 75 80

【数 1 9】

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 26
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin

<400> 26

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile
 115 120 125

Ile Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

10

20

30

40

【数 2 0】

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 27
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin

<400> 27

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
 115 120 125

【数 2 1】

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 28
 <211> 236

<212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin

<400> 28

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu His Arg Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr

10

20

30

40

【数 2 4】

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320

Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His
325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

10

Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
355 360 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
370 375 380

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
385 390 395 400

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
405 410 415

20

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460

30

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 30

<211> 470

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin

40

<400> 30

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Ala Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
20 25 30

【数 2 5】

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Arg Asp Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
 85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Val Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270

10

20

30

40

【数 2 6】

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 31
 <211> 470
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> heavy chain immunoglobulin

<400> 31

10

20

30

40

【数 2 7】

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240

10

20

30

40

【数 2 8】

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 32
 <211> 470

10

20

30

40

【数 2 9】

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin

<400> 32

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
 1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 35 40 45

Ser Ser Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 50 55 60

Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Phe Tyr Ala
 65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Thr
 85 90 95

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
 100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Lys Asp Leu Gly Trp Ser Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr
 115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 145 150 155 160

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 180 185 190

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr

10

20

30

40

【数 3 0】

210	215	220		
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys 225	230	235	240	
Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro 245	250	255		
Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp 260	265	270		10
Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp 275	280	285		
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly 290	295	300		
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn 305	310	315		20
Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp 325	330	335		
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro 340	345	350		
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu 355	360	365		
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn 370	375	380		30
Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile 385	390	395	400	
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr 405	410	415		
Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys 420	425	430		40
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys 435	440	445		
Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu 450	455	460		

【数 3 1】

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 33
<211> 470
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> immunoglobulin heavy chain of 2.12.1 fx

10

<400> 33

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Ile Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

20

Ser Asp Tyr Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Arg Asp Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

30

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr
115 120 125

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
130 135 140

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
145 150 155 160

40

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
165 170 175

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
180 185 190

【数 3 2】

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 195 200 205

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
 210 215 220

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 225 230 235 240

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 245 250 255

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
 305 310 315 320

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
 325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
 340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 405 410 415

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 420 425 430

10

20

30

40

【数 3 3】

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 34
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> mature immunoglobulin heavy chain variable region of 2.12.1 fx

<400> 34

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Asp Gly Val Glu Thr Thr Phe Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 35
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> immunoglobulin light chain of 2.12.1 fx

10

20

30

40

【数 3 4】

<400> 35

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Phe Pro Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45

Gln Asp Ile Arg Arg Asp Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60

Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr
 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln
 100 105 110

His Asn Asn Tyr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

10

20

30

40

【数 3 5】

<210> 36
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> mature immunoglobulin light chain variable region of 2.12.1 fx

<400> 36

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

10

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Arg Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

20

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Arg
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 37
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

30

<220>
 <223> humanized 7C10 immunoglobulin light chain variable region;
 version 1

<400> 37

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

40

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

【数 3 6】

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Tyr Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 38

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> humanized 7C10 immunoglobulin light chain variable region;
 version 2

<400> 38

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Gln Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Leu Tyr Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 39

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> humanized 7C10 immunoglobulin heavy chain variable region;

【数 3 7】

```

version 1

<400> 39

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1          5          10          15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Gly Gly
          20          25          30

Tyr Leu Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
          35          40          45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu
          50          55          60

Lys Asp Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65          70          75          80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
          100          105          110

Val Thr Val Ser Ser
          115

<210> 40
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> humanized 7C10 immunoglobulin heavy chain variable region;
version 2

<400> 40

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1          5          10          15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Gly Gly
          20          25          30

Tyr Leu Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
          35          40          45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu
          50          55          60

```

【数 3 8】

Lys Asp Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

10

Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 41
- <211> 117
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

- <220>
- <223> humanized 7C10 immunoglobulin heavy chain variable region;
version 3

20

- <400> 41

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Gly Gly
20 25 30

Tyr Leu Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

30

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Asn Tyr Lys Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Gly Arg Val Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

40

Val Thr Val Ser Ser
115

- <210> 42

【数 3 9】

<211> 130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A12 immunoglobulin heavy chain variable region

<400> 42

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15

10

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

20

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ala Pro Leu Arg Phe Leu Glu Trp Ser Thr Gln Asp His Tyr
 100 105 110

Tyr Tyr Tyr Tyr Met Asp Val Trp Gly Lys Gly Thr Thr Val Thr Val
 115 120 125

30

Ser Ser
 130

<210> 43

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> A12 immunoglobulin light chain variable region

<400> 43

40

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
 20 25 30

【数 4 0】

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45

Gly Lys Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Asn Ser Asp Asn Arg
 85 90 95

Leu Ile Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser
 100 105

<210> 44
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> 1A immunoglobulin heavy chain variable region

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(119)
 <223> Possible mutations: R30, S30, N31, S31, Y94, H94, D104, E104.
 <400> 44

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr
 20 25 30

Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Met Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Ala Pro Asn Trp Gly Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

【数 4 1】

100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence 10

<220>
<223> 1A immunoglobulin light chain variable region

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(107)
<223> possible mutations: P96, I96, P100, Q100, R103, K103, V104, L104,
D105, E105

<400> 45

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15 20

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60 30

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 46 40
<211> 251
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> single chain fv 8A1

<400> 46

【数 4 2】

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15

Ser Leu Thr Ile Ser Cys Lys Gly Pro Gly Tyr Asn Phe Phe Asn Tyr
 20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
 130 135 140

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
 145 150 155 160

Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
 180 185 190

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
 195 200 205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
 210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
 225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

10

20

30

40

【数 4 3】

245

250

<210> 47
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> single chain fv 9A2

<400> 47

10

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Arg Asn Tyr
 20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Arg Ile Ser Gly His Tyr Gly Asn Thr Asp His Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

20

Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Lys Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ser Gln Trp Asn Val Asp Tyr Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val
 100 105 110

30

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Ala Leu Asn Phe Met Leu Thr Gln Pro His Ser Val Ser
 130 135 140

Glu Ser Pro Gly Lys Thr Val Thr Ile Ser Cys Thr Arg Ser Ser Gly
 145 150 155 160

40

Ser Ile Ala Ser Asn Tyr Val Gln Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Ser
 165 170 175

Ser Pro Thr Thr Val Ile Phe Glu Asp Asn Arg Arg Pro Ser Gly Val
 180 185 190

【数 4 4】

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ile Asp Thr Ser Ser Asn Ser Ala Ser
 195 200 205

Leu Thr Ile Ser Gly Leu Lys Thr Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
 210 215 220

Gln Ser Phe Asp Ser Thr Asn Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
 225 230 235 240

Val Thr Val Leu Gly
 245

<210> 48
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> single chain fv 11A4

<400> 48

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Ser Ser Pro Tyr Ser Ser Arg Trp Tyr Ser Phe Asp Pro Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Tyr Glu Leu Thr Gln
 130 135 140

10

20

30

40

【数 4 5】

Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Thr Ile Thr Cys
145 150 155 160

Ser Gly Asp Asp Leu Gly Asn Lys Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys
165 170 175

Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys Arg Pro
180 185 190

Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Ile Ala
195 200 205

Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Val Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr
210 215 220

Cys Gln Val Trp Asp Thr Gly Thr Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
225 230 235 240

Leu Thr Val Leu Gly
245

- <210> 49
- <211> 251
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

- <220>
- <223> single chain fv 7A4

<400> 49

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Phe Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

【数 4 6】

Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
 100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
 130 135 140

10

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
 145 150 155 160

Arg Ile Thr Cys Arg Gly Asp Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Ala Ser Trp
 165 170 175

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
 180 185 190

20

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
 195 200 205

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
 210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Met Val
 225 230 235 240

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 245 250

30

<210> 50
 <211> 249
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> single chain fv 11A1

<400> 50

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

40

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
 20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ile Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45

【数 4 7】

Ser Gly Leu Arg His Asp Gly Ser Thr Ala Tyr Tyr Ala Gly Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95

10

Val Thr Gly Ser Gly Ser Ser Gly Pro His Ala Phe Pro Val Trp Gly
 100 105 110

Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Leu Ser Tyr Val Leu Thr Gln
 130 135 140

20

Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys
 145 150 155 160

Ser Gly Ser Asn Ser Asn Ile Gly Thr Tyr Thr Val Asn Trp Phe Gln
 165 170 175

Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Asn Asn Gln
 180 185 190

Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr
 195 200 205

30

Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp
 210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Ala Trp Asp Asp Ser Leu Asn Gly Pro Val Phe Gly
 225 230 235 240

Gly Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly
 245

40

<210> 51
 <211> 251
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> single chain fv 7A6

【数 4 8】

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Thr Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Asn Phe Phe Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45 10

Gly Ile Ile Tyr Pro Thr Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Val Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95 20

Ala Arg Ser Ile Arg Tyr Cys Pro Gly Gly Arg Cys Tyr Ser Gly Tyr
100 105 110

Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
130 135 140

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
145 150 155 160 30

Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Thr Asn Trp
165 170 175

Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Leu Leu Val Val Tyr Ala Lys
180 185 190

Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
195 200 205 40

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
210 215 220

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ser Ser Gly Asn His Val Val
225 230 235 240

【数 5 0】

<210> 56
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> CDR

<400> 56

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser
 1 5

10

<210> 57
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> CDR

<400> 57

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr
 1 5

20

<210> 58
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 58

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

30

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

40

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
 85 90 95

【数 5 1】

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 115 120

<210> 59

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 59

Gln Val Gln Phe Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

20

Leu Met His Trp Ile Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Asn Val Val Thr Lys Phe Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

30

Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Tyr Ala Tyr Cys Arg Pro Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 60

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 60

【数 5 2】

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

<210> 61

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 61

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

10

20

30

40

【数 5 4】

<400> 63

Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

10

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

20

Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 64

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 64

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

40

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

【数 5 5】

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

10

<210> 65
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 65

20

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

30

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

40

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66
<211> 124
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

【数 5 6】

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 66

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 67

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 67

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

10

20

30

40

【数 5 7】

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Pro Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 68

Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Lys Phe Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 69

<211> 124

【数 5 8】

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 69

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Arg Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe
 85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
 100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 70

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 70

Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Met Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

【数 5 9】

Gly Trp Ile Asp Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Arg Glu Lys Thr Thr Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ala.
 115 120

<210> 71
 <211> 115
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 71

Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala Ser
 1 5 10 15

Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Trp
 20 25 30

Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile Gly
 35 40 45

Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Ser Thr Asn Tyr His Glu Arg Phe Lys
 50 55 60

Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met
 65 70 75 80

Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Gly Val Tyr Tyr Cys Leu
 85 90 95

His Gly Asn Tyr Asp Phe Asp Gly Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
 100 105 110

Val Ser Ser

【数 6 0】

115

<210> 72
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> heavy chain immunoglobulin variable region

<400> 72

10

Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Thr Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Phe
 20 25 30

Trp Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

20

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly His Ser Tyr Tyr Phe Tyr Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

30

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 73
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

40

<400> 73

Asp Val Leu Met Thr Gln Ile Pro Val Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Asn
 20 25 30

【数 6 1】

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 74
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 74

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

10

20

30

40

【数 6 2】

	100	105	110	
Arg				
<210>	75			
<211>	113			
<212>	PRT			
<213>	Artificial Sequence			10
<220>	light chain immunoglobulin variable region			
<400>	75			
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly				
1	5		10	15
Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser				
	20	25	30	
				20
Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser				
	35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro				
	50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile				
65	70	75	80	
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly				
	85	90	95	
				30
Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys				
	100	105	110	
Arg				
<210>	76			
<211>	113			
<212>	PRT			
<213>	Artificial Sequence			40
<220>	light chain immunoglobulin variable region			
<400>	76			
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly				
1	5		10	15

【数 6 3】

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 77
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 77

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

【数 6 4】

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 78
 <211> 113
 <212> PRT 10
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (28)..(28)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<220>
 <221> misc_feature 20
 <222> (101)..(101)
 <223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 78

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Xaa Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser 30
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95 40

Ser His Val Pro Xaa Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

【数 6 5】

<210> 79
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 79

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

10

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

20

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

30

<210> 80
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 80

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

40

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

【数 6 7】

Arg

<210> 82
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

10

<400> 82

Asp Val Leu Met Thr Gln Ile Pro Val Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ile Ile Val His Asn
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

20

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

30

Arg

<210> 83
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

40

<400> 83

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Phe Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

【数 6 8】

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Ser Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

- <210> 84
- <211> 113
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

<220>
<223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 84

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

【数 6 9】

Arg

<210> 85
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

10

<400> 85

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

20

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

30

Arg

<210> 86
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

40

<400> 86

Glu Leu Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

【数 7 0】

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asp Thr Tyr Leu Asp Trp Phe Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 87
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 87

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly

【数 7 1】

	85	90	95	
Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	100	105	110	
Arg				
<210> 88				10
<211> 113				
<212> PRT				
<213> Artificial Sequence				
<220>				
<223> light chain immunoglobulin variable region				
<400> 88				
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly	5	10	15	
1				
Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser	20	25	30	20
Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser	35	40	45	
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro	50	55	60	
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile	65	70	75	30
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly	85	90	95	
Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys	100	105	110	
Arg				
<210> 89				40
<211> 113				
<212> PRT				
<213> Artificial Sequence				
<220>				
<223> light chain immunoglobulin variable region				
<400> 89				

【数 7 2】

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Val Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Thr Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Ala
 85 90 95

Ser His Ala Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 90
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 90

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Ser Gly Asn Thr Tyr Phe Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

【数 7 4】

<400> 92

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

10

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

20

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 93

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 93

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

40

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

【数 7 5】

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 94
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 94

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 95
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

【数 7 6】

<220>

<223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 95

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

10

Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
 65 70 75 80

20

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 96

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 96

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Asn Gln Thr Ile Leu Leu Ser
 20 25 30

40

Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

【数 7 7】

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

10

Arg

<210> 97
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 97

20

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Ile Val His Ser
20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Thr Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

30

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95

Thr His Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

40

Arg

<210> 98
<211> 113

【数 7 8】

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> light chain immunoglobulin variable region

<400> 98

Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ile Ser Ser Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80

Ser Arg Val Gln Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95

Ser His Val Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

Arg

<210> 99

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR

<400> 99

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His
 1 5 10

<210> 100

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> CDR

<400> 100

10

20

30

40

【数 7 9】

Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser
1 5

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR

10

<400> 101

His Gln Ser Ser Arg Leu Pro His Thr
1 5

<210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR

20

<400> 102

Ser Phe Ala Met His
1 5

<210> 103
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR

30

<400> 103

Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> CDR

40

<400> 104

Leu Gly Asn Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 105
<211> 328

【数 8 0】

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 105

Met Leu Pro Arg Val Gly Cys Pro Ala Leu Pro Leu Pro Pro Pro Pro
 1 5 10 15

Leu Leu Pro Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Ala Ser Gly
 20 25 30

10

Gly Gly Gly Gly Ala Arg Ala Glu Val Leu Phe Arg Cys Pro Pro Cys
 35 40 45

Thr Pro Glu Arg Leu Ala Ala Cys Gly Pro Pro Pro Val Ala Pro Pro
 50 55 60

Ala Ala Val Ala Ala Val Ala Gly Gly Ala Arg Met Pro Cys Ala Glu
 65 70 75 80

Leu Val Arg Glu Pro Gly Cys Gly Cys Cys Ser Val Cys Ala Arg Leu
 85 90 95

20

Glu Gly Glu Ala Cys Gly Val Tyr Thr Pro Arg Cys Gly Gln Gly Leu
 100 105 110

Arg Cys Tyr Pro His Pro Gly Ser Glu Leu Pro Leu Gln Ala Leu Val
 115 120 125

Met Gly Glu Gly Thr Cys Glu Lys Arg Arg Asp Ala Glu Tyr Gly Ala
 130 135 140

30

Ser Pro Glu Gln Val Ala Asp Asn Gly Asp Asp His Ser Glu Gly Gly
 145 150 155 160

Leu Val Glu Asn His Val Asp Ser Thr Met Asn Met Leu Gly Gly Gly
 165 170 175

Gly Ser Ala Gly Arg Lys Pro Leu Lys Ser Gly Met Lys Glu Leu Ala
 180 185 190

Val Phe Arg Glu Lys Val Thr Glu Gln His Arg Gln Met Gly Lys Gly
 195 200 205

40

Gly Lys His His Leu Gly Leu Glu Glu Pro Lys Lys Leu Arg Pro Pro
 210 215 220

Pro Ala Arg Thr Pro Cys Gln Gln Glu Leu Asp Gln Val Leu Glu Arg

【数 8 1】

225 230 235 240

Ile Ser Thr Met Arg Leu Pro Asp Glu Arg Gly Pro Leu Glu His Leu
245 250 255

Tyr Ser Leu His Ile Pro Asn Cys Asp Lys His Gly Leu Tyr Asn Leu
260 265 270

Lys Gln Cys Lys Met Ser Leu Asn Gly Gln Arg Gly Glu Cys Trp Cys
275 280 285

10

Val Asn Pro Asn Thr Gly Lys Leu Ile Gln Gly Ala Pro Thr Ile Arg
290 295 300

Gly Asp Pro Glu Cys His Leu Phe Tyr Asn Glu Gln Gln Glu Ala Arg
305 310 315 320

Gly Val His Thr Gln Arg Met Gln
325

20

- <210> 106
- <211> 109
- <212> PRT
- <213> Artificial Sequence

- <220>
- <223> A12 immunoglobulin light chain variable region

<400> 106

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln
1 5 10 15

30

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala
20 25 30

Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Ile Leu Val Ile Tyr
35 40 45

Gly Glu Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
65 70 75 80

40

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Lys Ser Arg Asp Gly Ser Gly Gln His
85 90 95

Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
100 105

【数 8 2】

<160> 107

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial sequence

<220>

<223> heavy chain immunoglobulin variable region

10

<400> 107

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala Met His

1

5

10

20

30

40

【配列表】

50

2012247438000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 P	5/14 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
		A 6 1 P 35/02	
		A 6 1 P 37/02	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1
		C 0 7 K 16/28	Z N A

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ヤン ワン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 7 6 , スコッチ プレーンズ, クライズデール
ロード 7 3

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA19 MA13 MA16 MA44 MA52 MA55 MA57 MA58 MA59
 MA66 NA05 NA06 ZA021 ZA022 ZA421 ZA422 ZA891 ZA892 ZA941
 ZA942 ZB051 ZB052 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC061 ZC062 ZC201
 ZC202 ZC421 ZC422
 4C085 AA13 AA14 AA16 AA19 BB31 BB41 BB43 BB44 CC22 CC23
 GG01 GG08 GG10
 4H045 AA11 AA30 DA76 EA50 FA74

【外国語明細書】

2012247438000001.pdf

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2012247438A5	公开(公告)日	2013-03-28
申请号	JP2012198693	申请日	2012-09-10
[标]申请(专利权)人(译)	默沙东CORP.		
申请(专利权)人(译)	默克公司和夏普公司巨蛋		
[标]发明人	ヤンワン		
发明人	ヤン ワン		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/534 G01N33/543 A61K39/395 A61K45/00 A61K45/06 A61P5/14 A61P9/10 A61P17/06 A61P21/04 A61P25/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P43/00 C07K16/28		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P17/06 A61P21/04 A61P25/00 C07K16/2863 C07K2317/56 C07K2317/565 G01N33/6872 G01N2333/65 A61K39/39558 A61K45/06 C07K2317/76		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/534 G01N33/543.545.A A61K39/395.D A61K39/395.E A61K39/395.N A61K39/395.T A61K45/00 A61K45/06 A61P5/14 A61P9/10 A61P9/10.101 A61P17/06 A61P21/04 A61P25/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/02 A61P43/00.111 C07K16/28.ZNA		
F-TERM分类号	4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/MA13 4C084/MA16 4C084/MA44 4C084/MA52 4C084/MA55 4C084/MA57 4C084/MA58 4C084/MA59 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA06 4C084/ZA021 4C084/ZA022 4C084/ZA421 4C084/ZA422 4C084/ZA891 4C084/ZA892 4C084/ZA941 4C084/ZA942 4C084/ZB051 4C084/ZB052 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZB272 4C084/ZC061 4C084/ZC062 4C084/ZC201 4C084/ZC202 4C084/ZC421 4C084/ZC422 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA19 4C085/BB31 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/BB44 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/GG01 4C085/GG08 4C085/GG10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/818004 2006-06-30 US		
其他公开文献	JP2012247438A JP5816147B2		

摘要(译)

要解决的问题：提供IGFBP2的抑制剂。本发明提供了一种快速方便地确定IGF1R抑制剂的给定治疗方案是否足以饱和例如受试者体内的IGF1R受体的方法。基于这一点可以进行几种临床相关的测量（包括例如剂量方案剂量是否足够或增加）。在一个实施方案中，本发明提供治疗患有IGF1R抑制剂的受试者的方法，包括在治疗一系列IGF1R抑制剂期间长期测量受试者体内的IGFBP2水平，提供监测抑制剂作用的方法。【选择图】无