【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成25年11月14日(2013.11.14)

【公表番号】特表2013-505953(P2013-505953A)
【公表日】平成25年2月21日(2013.2.21)
【年通号数】公開・登録公報2013-009
【出願番号】特願2012-531088(P2012-531088)
【国際特許分類】
Ｃ０７Ｋ　16/28　(2006.01)
Ｃ０７Ｋ　16/26　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/10　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　15/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　1/18　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/06　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　3/08　(2006.01)
Ｃ１２Ｐ　21/08　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/09　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｋ　16/28　ＺＮＡ
Ｃ０７Ｋ　16/26
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｄ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｎ
Ａ６１Ｐ　3/10
Ａ６１Ｐ　15/00
Ａ６１Ｐ　3/00
Ａ６１Ｐ　1/18
Ａ６１Ｐ　3/04
Ａ６１Ｐ　3/06
Ａ６１Ｐ　3/08
Ｃ１２Ｐ　21/08
Ｃ１２Ｎ　15/00　Ａ

【手続補正書】
【提出日】平成25年9月24日(2013.9.24)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ｉ）インスリン受容体もしくは（ｉｉ）インスリンおよびインスリン受容体を含む複合体、または（ｉ）および（ｉｉ）の両方に対して10^{-5}Ｍ以下の平衡解離定数K_Dで結合し、インスリンとインスリン受容体の間の結合親和性を少なくとも約３倍、任意で１０００倍まで、弱めることができる、抗体。
【請求項２】

前記インスリンとインスリン受容体の間の結合親和性を約３倍～５００倍弱めることができる、請求項１に記載の抗体。
【請求項３】
結合親和性が、K_A、K_D、オン速度のオフ速度に対する比率、またはオフ速度のオン速度に対する比率のいずれかの１つである、請求項１に記載の抗体。
【請求項４】
任意でｐＡＫＴアッセイにおいて、インスリンシグナル伝達活性のＥＣ５０を約２倍～１０００倍増加させる、請求項１に記載の抗体。
【請求項５】
配列番号２７９、２４１、２５８、１５５、および２２８からなる群より選択される重鎖可変領域ならびに配列番号１３９、１０３、１１９、８、および８９からなる群より選択される軽鎖可変領域を含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項６】
（ａ）Ａｂ０８１（配列番号２７９）、Ａｂ０６１（配列番号２４１）、Ａｂ０７０（配列番号２５８）、Ａｂ０２０（配列番号１５５）、Ａｂ０５２（配列番号２２８）、Ａｂ０８７（配列番号１６９）、Ａｂ０１９（配列番号１６０）、Ａｂ０８８（配列番号１５３）、Ａｂ０８９（配列番号１５４）、Ａｂ０５０（配列番号２２６）、Ａｂ０５５（配列番号２３１）、Ａｂ０５７（配列番号２３３）、Ａｂ０６３（配列番号２４４）、Ａｂ０６５（配列番号２４６）、Ａｂ０７２（配列番号２６０）、Ａｂ０７４（配列番号２６２）のいずれかの重鎖可変領域およびＡｂ０８１（配列番号１３９）、Ａｂ０６１（配列番号１０３）、Ａｂ０７０（配列番号１１９）、Ａｂ０２０（配列番号８）、Ａｂ０５２（配列番号８９）、Ａｂ０８７（配列番号１８）、Ａｂ０１９（配列番号１）、Ａｂ０８８（配列番号２）、Ａｂ０８９（配列番号４）、Ａｂ０５０（配列番号８７）、Ａｂ０５５（配列番号９２）、Ａｂ０５７（配列番号９４）、Ａｂ０６３（配列番号１０５）、Ａｂ０６５（配列番号１０７）、Ａｂ０７２（配列番号１２１）、およびＡｂ０７４（配列番号１２３）のいずれかの軽鎖可変領域、あるいは
（ｂ）Ａｂ０８１（配列番号２７９）、Ａｂ０６１（配列番号２４１）、Ａｂ０７０（配列番号２５８）、Ａｂ０２０（配列番号１５５）、Ａｂ０５２（配列番号２２８）、Ａｂ０８７（配列番号１６９）、Ａｂ０１９（配列番号１６０）、Ａｂ０８８（配列番号１５３）、Ａｂ０８９（配列番号１５４）、Ａｂ０５０（配列番号２２６）、Ａｂ０５５（配列番号２３１）、Ａｂ０５７（配列番号２３３）、Ａｂ０６３（配列番号２４４）、Ａｂ０６５（配列番号２４６）、Ａｂ０７２（配列番号２６０）、Ａｂ０７４（配列番号２６２）のいずれかの１つ、２つもしくは３つの重鎖ＣＤＲおよび／またはＡｂ０８１（配列番号１３９）、Ａｂ０６１（配列番号１０３）、Ａｂ０７０（配列番号１１９）、Ａｂ０２０（配列番号８）、Ａｂ０５２（配列番号８９）、Ａｂ０８７（配列番号１８）、Ａｂ０１９（配列番号１）、Ａｂ０８８（配列番号２）、Ａｂ０８９（配列番号４）、Ａｂ０５０（配列番号８７）、Ａｂ０５５（配列番号９２）、Ａｂ０５７（配列番号９４）、Ａｂ０６３（配列番号１０５）、Ａｂ０６５（配列番号１０７）、Ａｂ０７２（配列番号１２１）、およびＡｂ０７４（配列番号１２３）のいずれかの１つ、２つもしくは３つの軽鎖ＣＤＲであって、任意で該重鎖または軽鎖ＣＤＲのいずれかの１つ、２つまたは３つの中に１つまたは２つの変異、例えば、保存的または非保存的置換が含まれる、重鎖ＣＤＲおよび／または軽鎖ＣＤＲ；あるいは
（ｃ）Ａｂ０８１（配列番号２７９、１３９）、Ａｂ０６１（配列番号２４１、１０３）、Ａｂ０７０（配列番号２５８、１１９）、Ａｂ０２０（配列番号１５５、８）、Ａｂ０５２（配列番号２２８、８９）、Ａｂ０８７（配列番号１６９、１８）、Ａｂ０１９（配列番号１６０、１）、Ａｂ０８８（配列番号１５３、２）、Ａｂ０８９（配列番号１５４、４）、Ａｂ０５０（配列番号２２６、８７）、Ａｂ０５５（配列番号２３１、９２）、Ａｂ０５７（配列番号２３３、９４）、Ａｂ０６３（配列番号２４４、１０５）、Ａｂ０６５（配列番号２４６、１０７）、Ａｂ０７２（配列番号２６０、１２１）、およびＡｂ０７４（配列番号２６２、１２３）のいずれかの６つのＣＤＲ全て

を含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項７】
Ａｂ０６１（配列番号２４１、１０３）、Ａｂ０７４（配列番号２６２、１２３）、Ａｂ０８１（配列番号２７９、１３９）、Ａｂ０２０（配列番号１５５、８）、Ａｂ０１９（配列番号１６０、１）、Ａｂ０８７（配列番号１６９、１８）、Ａｂ０８８（配列番号１５３、２）、およびＡｂ０８９（配列番号１５４、４）からなる群より選択されるいずれか１つ、２つ、３つまたは全ての抗体と７０％以上の競合を示し、任意で、ヒト受容体または複合体に結合し、マウス受容体または複合体に結合しない、請求項１～６のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項８】
配列番号１５１～３０３に示される少なくとも１つの重鎖ＣＤＲ　ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２およびＨＣＤＲ３を含む、請求項１～７のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項９】
配列番号１５１～３０３の重鎖可変領域を含む、請求項１～８のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１０】
配列番号１～１５０に示される少なくとも１つの軽鎖ＣＤＲ　ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、またはＬＣＤＲ３を含む、請求項１～９のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１１】
配列番号１～１５０の軽鎖可変領域を含む、請求項１～１０のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１２】
ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４重鎖定常領域をさらに含む、請求項１～１１のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項１３】
ヒト軽鎖定常領域をさらに含む、請求項１２に記載の抗体。
【請求項１４】
可変重鎖が配列番号２７９、２５８または２４１に示され、かつ可変軽鎖が配列番号１３９、１１９または１０３に示される、請求項１に記載の抗体。
【請求項１５】
配列番号２７９、２５８または２４１に示される３つの重鎖ＣＤＲおよび配列番号１３９、１１９または１０３に示される３つの軽鎖ＣＤＲを含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項１６】
可変重鎖が配列番号２７９に示され、かつ可変軽鎖が配列番号１３９に示される、請求項１に記載の抗体。
【請求項１７】
配列番号２７９に示される３つの重鎖ＣＤＲおよび配列番号１３９に示される３つの軽鎖ＣＤＲを含む、請求項１に記載の抗体。
【請求項１８】
（ｉ）インスリン受容体もしくは（ｉｉ）インスリンおよびインスリン受容体を含む複合体、または（ｉ）および（ｉｉ）の両方に対して10^{-5}Ｍ以下の平衡解離定数K_Dで結合し、インスリンとインスリン受容体の間の結合親和性を約５倍～２００倍強化することができる、抗体。
【請求項１９】
10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、または10^{-11}Ｍ以下の親和性でインスリン受容体に結合し、（ａ）ｐＡＫＴアッセイで測定した場合にインスリンの最大アゴニスト活性の２０％～８０％の最大アゴニスト活性を示し、（ｂ）存在する場合、インスリンのＩＮＳＲに対するEC_{50}を２倍を超えては変化させず、かつ（ｃ）存在する場合、インスリンのＩＮＳＲに対するK_Dを２倍を超えては変化させない、アロステリックアゴニスト抗体。

【請求項２０】
モノクローナル抗体である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２１】
ヒト抗体である、請求項１～２０のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２２】
疎水性の成分に結合している、請求項１～２１のいずれか１項に記載の抗体。
【請求項２３】
無菌の薬学的に許容可能な希釈剤を請求項１～２２のいずれか１項に記載の抗体に添加する工程を含む、無菌の医薬組成物を調製する方法。
【請求項２４】
請求項１～２２のいずれか１項に記載の抗体および無菌の薬学的に許容可能な希釈剤を含む、無菌の組成物。
【請求項２５】
低血糖またはインスリン感受性の治療に有効な量の請求項１～７および１４～１７のいずれか一項に記載の抗体を含む、高インスリン血症またはインスリンシグナル伝達過剰に関連する状態の治療のための医薬組成物。
【請求項２６】
状態が、癌、インスリノーマ、カポジ肉腫、インスリン過剰摂取、低血糖、膵島細胞症（ＫＡＴＰ－Ｈｌびまん性疾患、ＫＡＴＰ－Ｈｌ限局性疾患、または「ＰＨＨＩ」）、ＧＤＨ－Ｈｌ（高インスリン症／高アンモニア血症症候群（ＨＩ／ＨＡ）、ロイシン過敏性低血糖症、またはジアゾキシド感受性低血糖）、島細胞調節不全症候群、乳幼児特発性低血糖症、乳幼児持続性高インスリン性低血糖症（ＰＨＨＩ）、先天性の高インスリン症、腎不全（急性または慢性）による低血糖、および慢性腎臓病による低血糖からなる群より選択される、請求項２５に記載の医薬組成物。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００８６
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００８６】
本明細書記載のそれぞれの特徴または実施形態、または組み合わせは、本発明のいずれかの態様の非限定的な説明のための例であり、それ自体、本明細書記載の他のいずれかの特徴または実施形態、または組み合わせと組み合わせ可能であることが意図されていることは理解されよう。例えば、特徴が「一実施形態」、「一部の実施形態」、「さらなる実施形態」、「代表的な具体的実施形態では」、および／または「別の実施形態」等の用語で説明されている場合、のタイプの実施形態のそれぞれは、全ての可能な組み合わせをリストすることを必要とせずに、本明細書記載の他のいずれかの特徴と組み合わされる、または特徴の組み合わせであることが意図されている特徴の非制限的例である。このような特徴または特徴の組み合わせは、本発明の全ての態様に当てはまる。同様に、ある方法が、ある種の特性を特徴とする抗体等のポリペプチド結合剤を特定することを説明する場合、これらの特性を特徴とするポリペプチド結合剤も、また、本発明により意図されている。範囲内に入る値の例が開示される場合、これらの例のいずれも、範囲中の取り得る端点として意図され、このような端点の間のいずれかおよび全ての数値が意図され、さらに上側および下側端点のいずれかおよび全ての組み合わせが想定されている。
[本発明1001]
（ｉ）インスリン受容体もしくは（ｉｉ）インスリンおよびインスリン受容体を含む複合体、または（ｉ）および（ｉｉ）の両方に対して10^{-5}M以下の平衡解離定数K_Dで結合し、インスリンとインスリン受容体の間の結合親和性を約5倍～200倍強化することができる、抗体。
[本発明1002]

10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、または10^{-11}M以下の親和性でインスリン受容体に結合し、（ａ）ｐＡＫＴアッセイで測定した場合にインスリンの最大アゴニスト活性の20％～80％の最大アゴニスト活性を示し、（ｂ）存在する場合、インスリンのＩＮＳＲに対するEC_{50}を2倍を超えては変化させず、かつ（ｃ）存在する場合、インスリンのＩＮＳＲに対するK_Dを2倍を超えては変化させない、アロステリックアゴニスト抗体。

[本発明1003]

10^{-5}、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、または10^{-11}M以下の親和性でインスリン受容体に結合し、任意で、ｐＡＫＴアッセイで測定した場合にインスリンの最大アゴニスト活性の20％～100％の最大アゴニスト活性を示す、アゴニスト抗体。

[本発明1004]

（ｉ）インスリン受容体もしくは（ｉｉ）インスリンおよびインスリン受容体を含む複合体、または（ｉ）および（ｉｉ）の両方に対して10^{-5}M以下の平衡解離定数K_Dで結合し、インスリンとインスリン受容体の間の結合親和性を少なくとも約3倍、任意で1000倍まで、弱めることができる、抗体。

[本発明1005]

以下の平衡解離定数K_Dの結合特性を特徴とする、本発明1001の抗体：

（ｉ）該抗体が、約10^{-5}M、10^{-6}、10^{-7}、10^{-8}、10^{-9}、10^{-10}、または10^{-11}M以下の平衡解離定数K_Dで、インスリン（Ｃ1）およびインスリン受容体（Ｃ2）を含む複合体に結合し；かつ

（ｉｉ）$K_{[C1C2]A}$、$K_{[AC2]C1}$、または$K_{[AC1]C2}$のいずれかがK_{AC2}またはK_{AC1}のいずれかより少なくとも約5倍低い。

[本発明1006]

$K_{[C1C2]A}$、$K_{[AC2]C1}$、または$K_{[AC1]C2}$のいずれかが、K_{AC2}またはK_{AC1}のいずれかより約5倍～200倍低い、本発明1005の抗体。

[本発明1007]

インスリン受容体に結合する、本発明1001および1005～1006のいずれかの抗体。

[本発明1008]

インスリン／インスリン受容体複合体に結合する、本発明1001および1005～1006のいずれかの抗体。

[本発明1009]

インスリン受容体単独には検出可能なほどには結合しない、本発明1001、1005～1006および1008のいずれかの抗体。

[本発明1010]

インスリンとインスリン受容体の間の結合親和性を約5倍～25倍強化することができる、本発明1001、1005～1009のいずれかの抗体。

[本発明1011]

結合親和性がK_A、K_D、オン速度のオフ速度に対する比率、またはオフ速度のオン速度に対する比率のいずれかの1つである、本発明1010の抗体。

[本発明1012]

任意でリン酸化ＡＫＴアッセイにおいて、インスリンの最大シグナルの少なくとも10％、インスリン受容体を活性化する、本発明1001～1008および1010～1011のいずれかの抗体。

[本発明1013]

任意でリン酸化ＡＫＴアッセイにおいて、インスリンの最大シグナルの10％未満、インスリン受容体を活性化する、本発明1001～1008および1010～1011のいずれかの抗体。

[本発明1014]

配列番号281、278、277、209、275、223、284、276、および236からなる群より選択される重鎖可変領域および配列番号141、138、137、35、135、57、144、136、および98からなる群より選択される軽鎖可変領域を含む、本発明1001、1003、または1005～1013のいず

れかの抗体。
[本発明1015]
（ａ）Ａｂ006、Ａｂ030、Ａｂ004、Ａｂ013、Ａｂ009、Ａｂ007、Ａｂ011、Ａｂ001、Ａｂ012、Ａｂ010、Ａｂ003、Ａｂ008、Ａｂ002、Ａｂ005、Ａｂ076、Ａｂ077、Ａｂ079、Ａｂ080、Ａｂ083、Ａｂ059、Ａｂ078、Ａｂ085、もしくは配列番号291、196、239、267および271に示される領域のいずれかの重鎖可変領域、ならびにＡｂ006、Ａｂ030、Ａｂ004、Ａｂ013、Ａｂ009、Ａｂ007、Ａｂ011、Ａｂ001、Ａｂ012、Ａｂ010、Ａｂ003、Ａｂ008、Ａｂ002、Ａｂ005、Ａｂ076、Ａｂ077、Ａｂ079、Ａｂ080、Ａｂ083、Ａｂ059、Ａｂ078、Ａｂ085、もしくは配列番号76、80、101、128、および132に示される領域のいずれかの軽鎖可変領域、あるいは
（ｂ）Ａｂ006、Ａｂ030、Ａｂ004、Ａｂ013、Ａｂ009、Ａｂ007、Ａｂ011、Ａｂ001、Ａｂ012、Ａｂ010、Ａｂ003、Ａｂ008、Ａｂ002、Ａｂ005、Ａｂ076、Ａｂ077、Ａｂ079、Ａｂ080、Ａｂ083、Ａｂ059、Ａｂ078、Ａｂ085、もしくは配列番号291、196、239、267および271に示される領域のいずれかの1つ、2つもしくは3つの重鎖ＣＤＲおよび／またはＡｂ006、Ａｂ030、Ａｂ004、Ａｂ013、Ａｂ009、Ａｂ007、Ａｂ011、Ａｂ001、Ａｂ012、Ａｂ010、Ａｂ003、Ａｂ008、Ａｂ002、Ａｂ005、Ａｂ076、Ａｂ077、Ａｂ079、Ａｂ080、Ａｂ083、Ａｂ059、Ａｂ078、Ａｂ085、もしくは配列番号76、80、101、128、および132に示される領域のいずれかの1つ、2つもしくは3つの軽鎖ＣＤＲであって、任意で該重鎖または軽鎖ＣＤＲのいずれかの1つ、2つまたは3つの中に1つまたは2つの変異、例えば、保存的または非保存的置換が含まれる、重鎖ＣＤＲおよび／または軽鎖ＣＤＲ；あるいは
（ｃ）Ａｂ006、Ａｂ030、Ａｂ004、Ａｂ013、Ａｂ009、Ａｂ007、Ａｂ011、Ａｂ001、Ａｂ012、Ａｂ010、Ａｂ003、Ａｂ008、Ａｂ002、Ａｂ005、Ａｂ076、Ａｂ077、Ａｂ079、Ａｂ080、Ａｂ083、Ａｂ059、Ａｂ078、Ａｂ085、もしくは配列番号76、80、101、128、132、291、196、239、267、および271のいずれかの6つのＣＤＲ全て
を含む、本発明1001、1003、または1005～1014のいずれかの抗体。
[本発明1016]
Ａｂ079、Ａｂ076、Ａｂ083、Ａｂ080、Ａｂ062、およびＡｂ020、Ａｂ019、Ａｂ088、およびＡｂ089からなる群より選択されるいずれか1つ、2つ、3つ、または全ての抗体と70％以上の競合を示し、かつ任意で、Ａｂ086、Ａｂ064、Ａｂ001、およびＡｂ018からなる群より選択されるいずれか1つ、2つ、3つ、または全ての抗体と30％以上の競合を示す、本発明1001、1002、1003および1005～1015のいずれかの抗体。
[本発明1017]
Ａｂ040、Ａｂ062、Ａｂ030、Ａｂ001、およびＡｂ018からなる群より選択されるいずれか1つ、2つ、3つ、または全ての抗体と70％以上の競合を示し、かつ任意で、Ａｂ037、Ａｂ078、Ａｂ083、Ａｂ080、およびＡｂ085からなる群より選択されるいずれか1つ、2つ、3つ、または全ての抗体と30％以上の競合を示す、本発明1001、1002、1003および1005～1015のいずれかの抗体。
[本発明1018]
Ａｂ064、Ａｂ062、Ａｂ085、およびＡｂ078からなる群より選択されるいずれか1つ、2つ、3つ、または全ての抗体と70％以上の競合を示す、本発明1001、1003、1005～1006および1008～1009のいずれかの抗体。
[本発明1019]
前記インスリンとインスリン受容体の間の結合親和性を約3倍～500倍弱めることができる、本発明1004の抗体。
[本発明1020]
結合親和性が、K_A、K_D、オン速度のオフ速度に対する比率、またはオフ速度のオン速度に対する比率のいずれかの1つである、本発明1004の抗体。
[本発明1021]
任意でｐＡＫＴアッセイにおいて、インスリンシグナル伝達活性のＥＣ50を約2倍～100

0倍増加させる、本発明1004の抗体。
[本発明1022]
配列番号241、279、258、155、および228からなる群より選択される重鎖可変領域ならびに配列番号103、139、119、8、および89からなる群より選択される軽鎖可変領域を含む、本発明1004または1019～1021のいずれかの抗体。
[本発明1023]
（ａ）Ａｂ087、Ａｂ019、Ａｂ088、Ａｂ089、Ａｂ020、Ａｂ050、Ａｂ052、Ａｂ055、Ａｂ057、Ａｂ061、Ａｂ063、Ａｂ065、Ａｂ070、Ａｂ072、Ａｂ074、Ａｂ081のいずれかの重鎖可変領域およびＡｂ087、Ａｂ019、Ａｂ088、Ａｂ089、Ａｂ020、Ａｂ050、Ａｂ052、Ａｂ055、Ａｂ057、Ａｂ061、Ａｂ063、Ａｂ065、Ａｂ070、Ａｂ072、Ａｂ074、Ａｂ081のいずれかの軽鎖可変領域、あるいは
（ｂ）Ａｂ087、Ａｂ019、Ａｂ088、Ａｂ089、Ａｂ020、Ａｂ050、Ａｂ052、Ａｂ055、Ａｂ057、Ａｂ061、Ａｂ063、Ａｂ065、Ａｂ070、Ａｂ072、Ａｂ074、Ａｂ081のいずれかの1つ、2つもしくは3つの重鎖ＣＤＲおよび／またはＡｂ087、Ａｂ019、Ａｂ088、Ａｂ089、Ａｂ020、Ａｂ050、Ａｂ052、Ａｂ055、Ａｂ057、Ａｂ061、Ａｂ063、Ａｂ065、Ａｂ070、Ａｂ072、Ａｂ074、Ａｂ081のいずれかの1つ、2つもしくは3つの軽鎖ＣＤＲであって、任意で該重鎖または軽鎖ＣＤＲのいずれかの1つ、2つまたは3つの中に1つまたは2つの変異、例えば、保存的または非保存的置換が含まれる、重鎖ＣＤＲおよび／または軽鎖ＣＤＲ；あるいは
（ｃ）Ａｂ087、Ａｂ019、Ａｂ088、Ａｂ089、Ａｂ020、Ａｂ050、Ａｂ052、Ａｂ055、Ａｂ057、Ａｂ061、Ａｂ063、Ａｂ065、Ａｂ070、Ａｂ072、Ａｂ074、Ａｂ081のいずれかの6つのＣＤＲ全て
を含む、本発明1004または1019～1022のいずれかの抗体。
[本発明1024]
Ａｂ079、Ａｂ076、Ａｂ083、Ａｂ080、Ａｂ062、およびＡｂ020、Ａｂ019、Ａｂ088、Ａｂ089からなる群より選択されるいずれか1つ、2つ、3つまたは全ての抗体と70％以上の競合を示し、任意で、ヒト受容体または複合体に結合し、マウス受容体または複合体に結合しない、本発明1004および1019～1023のいずれかの抗体。
[本発明1025]
配列番号195、220、303、197、208、243、245および251からなる群より選択される重鎖可変領域ならびに配列番号77、50、90、84、34、104、106および112からなる群より選択される軽鎖可変領域を含む、本発明1002または1003の抗体。
[本発明1026]
（ａ）Ａｂ021、Ａｂ029、Ａｂ022、Ａｂ017、Ａｂ023、Ａｂ024、Ａｂ025、Ａｂ026、Ａｂ031、Ａｂ035、Ａｂ027、Ａｂ036、Ａｂ037、Ａｂ028、Ａｂ038、Ａｂ039、Ａｂ040、Ａｂ041、Ａｂ042、Ａｂ032、Ａｂ043、Ａｂ044、Ａｂ045、Ａｂ046、Ａｂ047、Ａｂ018、Ａｂ033、Ａｂ048、Ａｂ014、Ａｂ015、Ａｂ049、Ａｂ034、Ａｂ051、Ａｂ053、Ａｂ054、Ａｂ056、Ａｂ058、Ａｂ062、Ａｂ064、Ａｂ066、Ａｂ067、Ａｂ068、Ａｂ086、Ａｂ069、Ａｂ071、Ａｂ073、Ａｂ075、Ａｂ082、Ａｂ084、もしくは配列番号252、253、263、265および269に示される領域のいずれかの重鎖可変領域、ならびにＡｂ021、Ａｂ029、Ａｂ022、Ａｂ017、Ａｂ023、Ａｂ024、Ａｂ025、Ａｂ026、Ａｂ031、Ａｂ035、Ａｂ027、Ａｂ036、Ａｂ037、Ａｂ028、Ａｂ038、Ａｂ039、Ａｂ040、Ａｂ041、Ａｂ042、Ａｂ032、Ａｂ043、Ａｂ044、Ａｂ045、Ａｂ046、Ａｂ047、Ａｂ018、Ａｂ033、Ａｂ048、Ａｂ014、Ａｂ015、Ａｂ049、Ａｂ034、Ａｂ051、Ａｂ053、Ａｂ054、Ａｂ056、Ａｂ058、Ａｂ062、Ａｂ064、Ａｂ066、Ａｂ067、Ａｂ068、Ａｂ086、Ａｂ069、Ａｂ071、Ａｂ073、Ａｂ075、Ａｂ082、Ａｂ084、もしくは配列番号7、113、114、124、126および130に示される領域のいずれかの軽鎖可変領域、あるいは
（ｂ）Ａｂ021、Ａｂ029、Ａｂ022、Ａｂ017、Ａｂ023、Ａｂ024、Ａｂ025、Ａｂ026、Ａｂ031、Ａｂ035、Ａｂ027、Ａｂ036、Ａｂ037、Ａｂ028、Ａｂ038、Ａｂ039、Ａｂ040、Ａｂ041、Ａｂ042、Ａｂ032、Ａｂ043、Ａｂ044、Ａｂ045、Ａｂ046、Ａｂ047、Ａｂ01

8、Ａｂ033、Ａｂ048、Ａｂ014、Ａｂ015、Ａｂ049、Ａｂ034、Ａｂ051、Ａｂ053、Ａｂ054、Ａｂ056、Ａｂ058、Ａｂ062、Ａｂ064、Ａｂ066、Ａｂ067、Ａｂ068、Ａｂ086、Ａｂ069、Ａｂ071、Ａｂ073、Ａｂ075、Ａｂ082、Ａｂ084、もしくは配列番号252、253、263、265および269に示される領域のいずれかの1つ、2つもしくは3つの重鎖ＣＤＲおよび／またはＡｂ021、Ａｂ029、Ａｂ022、Ａｂ017、Ａｂ023、Ａｂ024、Ａｂ025、Ａｂ026、Ａｂ031、Ａｂ035、Ａｂ027、Ａｂ036、Ａｂ037、Ａｂ028、Ａｂ038、Ａｂ039、Ａｂ040、Ａｂ041、Ａｂ042、Ａｂ032、Ａｂ043、Ａｂ044、Ａｂ045、Ａｂ046、Ａｂ047、Ａｂ018、Ａｂ033、Ａｂ048、Ａｂ014、Ａｂ015、Ａｂ049、Ａｂ034、Ａｂ051、Ａｂ053、Ａｂ054、Ａｂ056、Ａｂ058、Ａｂ062、Ａｂ064、Ａｂ066、Ａｂ067、Ａｂ068、Ａｂ086、Ａｂ069、Ａｂ071、Ａｂ073、Ａｂ075、Ａｂ082、Ａｂ084、もしくは配列番号7、113、114、124、126および130に示される領域のいずれかの1つ、2つもしくは3つの軽鎖ＣＤＲであって、任意で該重鎖または軽鎖ＣＤＲのいずれかの1つ、2つまたは3つの中に1つまたは2つの変異、例えば、保存的または非保存的置換が含まれる、重鎖ＣＤＲおよび／または軽鎖ＣＤＲ；あるいは

（ｃ）Ａｂ021、Ａｂ029、Ａｂ022、Ａｂ017、Ａｂ023、Ａｂ024、Ａｂ025、Ａｂ026、Ａｂ031、Ａｂ035、Ａｂ027、Ａｂ036、Ａｂ037、Ａｂ028、Ａｂ038、Ａｂ039、Ａｂ040、Ａｂ041、Ａｂ042、Ａｂ032、Ａｂ043、Ａｂ044、Ａｂ045、Ａｂ046、Ａｂ047、Ａｂ018、Ａｂ033、Ａｂ048、Ａｂ014、Ａｂ015、Ａｂ049、Ａｂ034、Ａｂ051、Ａｂ053、Ａｂ054、Ａｂ056、Ａｂ058、Ａｂ062、Ａｂ064、Ａｂ066、Ａｂ067、Ａｂ068、Ａｂ086、Ａｂ069、Ａｂ071、Ａｂ073、Ａｂ075、Ａｂ082、Ａｂ084、もしくは配列番号7、113、114、124、126、130、252、253、263、265および269に示される領域のいずれかの6つのＣＤＲ全て

を含む、本発明1002または1003の抗体。

[本発明1027]

Ａｂ030、Ａｂ037、Ａｂ053、Ａｂ001、Ａｂ018、Ａｂ064、Ａｂ040からなる群より選択されるいずれか1つ、2つ、3つまたは全ての抗体と70％、75％または80％以上の競合を示し、任意でＡｂ085およびＡｂ086からなる群より選択されるいずれか1つ、2つ、3つまたは全ての抗体と30％以上の競合を示す、本発明1002、1003、1025、および1026のいずれかの抗体。

[本発明1028]

配列番号151～303に示される少なくとも1つの重鎖ＣＤＲ　ＨＣＤＲ1、ＨＣＤＲ2およびＨＣＤＲ3を含む、本発明1001～1027のいずれかの抗体。

[本発明1029]

配列番号151～303の重鎖可変領域を含む、本発明1001～1028のいずれかの抗体。

[本発明1030]

配列番号1～150に示される少なくとも1つの軽鎖ＣＤＲ　ＬＣＤＲ1、ＬＣＤＲ2、またはＬＣＤＲ3を含む、本発明1001～1029のいずれかの抗体。

[本発明1031]

配列番号1～150の軽鎖可変領域を含む、本発明1001～1030のいずれかの抗体。

[本発明1032]

ヒトＩｇＧ1、ＩｇＧ2、ＩｇＧ3、またはＩｇＧ4重鎖定常領域をさらに含む、本発明1001～1031のいずれかの抗体。

[本発明1033]

ヒト軽鎖定常領域をさらに含む、本発明1032の抗体。

[本発明1034]

（ｉ）インスリン受容体もしくは（ｉｉ）インスリンおよびインスリン受容体を含む複合体、または（ｉ）および（ｉｉ）の両方に特異的に結合し、配列番号151～303のＨＣＤＲ1、ＨＣＤＲ2およびＨＣＤＲ3の少なくとも1つを含み、10^{-5}Ｍ以下の平衡解離定数K_Dを有する、抗体。

[本発明1035]

配列番号151～303の重鎖可変領域を含む、本発明1034の抗体。
[本発明1036]
配列番号1～150のＬＣＤＲ1、ＬＣＤＲ2、またはＬＣＤＲ3の少なくとも1つをさらに含む、本発明1034の抗体。
[本発明1037]
1つ、2つ、3つ、4つ、5つまたは6つのＣＤＲを含む、本発明1034～1036のいずれかの抗体。
[本発明1038]
配列番号151～303に示される1つ、2つまたは3つの重鎖ＣＤＲを含む、本発明1034～1037のいずれかの抗体。
[本発明1039]
配列番号1～150に示される1つ、2つまたは3つの軽鎖ＣＤＲを含む、本発明1037～1038のいずれかの抗体。
[本発明1040]
配列番号1～150の軽鎖可変領域を含む、本発明1034の抗体。
[本発明1041]
ヒトＩｇＧ1、ＩｇＧ2、ＩｇＧ3またはＩｇＧ4の定常領域をさらに含む、本発明1034～1040のいずれかの抗体。
[本発明1042]
インスリン受容体に結合する、本発明1034～1041のいずれかの抗体。
[本発明1043]
インスリン／インスリン受容体複合体に結合する、本発明1034～1041のいずれかの抗体。
[本発明1044]
インスリン受容体単独には検出可能なほどには結合しない、本発明1043の抗体。
[本発明1045]
高血糖の対象の空腹時血糖値を正常なグルコース値に向けて低下させる、本発明1001～1003、1005～1018、および1025～1044のいずれかの抗体。
[本発明1046]
任意でリン酸化ＡＫＴアッセイにおいて、インスリンの最大シグナルの少なくとも10％、インスリン受容体を活性化する、本発明1034～1044のいずれかの抗体。
[本発明1047]
任意でリン酸化ＡＫＴアッセイにおいて、インスリンの最大シグナルの10％未満、インスリン受容体を活性化する、本発明1034～1044のいずれかの抗体。
[本発明1048]
モノクローナル抗体である、前記本発明のいずれかの抗体。
[本発明1049]
ヒト抗体である、前記本発明のいずれかの抗体。
[本発明1050]
疎水性の成分に結合している、本発明1001～1049のいずれかの抗体。
[本発明1051]
無菌の薬学的に許容可能な希釈剤を本発明1001～1050のいずれかの抗体に添加する工程を含む、無菌の医薬組成物を調製する方法。
[本発明1052]
本発明1001～1050のいずれかの抗体および無菌の薬学的に許容可能な希釈剤を含む、無菌の組成物。
[本発明1053]
インスリン抵抗性を治療するのに有効な量の本発明1001、1002、1003、1005～1018および1025～1050のいずれかの抗体を投与する工程を含む、インスリン抵抗性関連障害の治療方法。

[本発明1054]
障害が、高血糖、糖尿病前症、代謝症候群（インスリン抵抗性症候群とも呼ばれる）、2型糖尿病、多嚢胞性卵巣疾患（ＰＣＯＳ）、非アルコール性脂肪性肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、脂肪症、肥満症、脂質異常症、ラブソン・メンデンホール症候群、ドナヒュー症候群または妖精症からなる群より選択される、本発明1053の方法。
[本発明1055]
治療がグルコース取り込みを強化する、本発明1054の方法。
[本発明1056]
強化されたグルコース取り込みが、グルコース取り込み速度の増加、グルコース取り込みの総量の増加、または両方からなる群より選択される、本発明1055の方法。
[本発明1057]
治療が、未治療対象と比べて、対象の体重増を遅延または低減させる、本発明1056の方法。
[本発明1058]
治療が、未治療対象と比べて、ＨｂＡ1ｃレベルの減少をもたらす、本発明1053の方法。
[本発明1059]
治療が、糖負荷試験の改善、または糖負荷試験の際に2時間グルコース値の減少をもたらす、本発明1053の方法。
[本発明1060]
治療が、脂質異常症、血漿トリグリセリド、ＨＯＭＡ－ＩＲ、血漿非エステル化コレステロール、血漿総コレステロール、血漿インスリン、非ＨＤＬ／ＨＤＬコレステロール比率、総／ＨＤＬコレステロール比率、ベータ細胞機能および血漿レプチン濃度からなる群より選択されるインスリン抵抗性関連症状の改善をもたらす、本発明1053の方法。
[本発明1061]
低血糖またはインスリン感受性の治療に有効な量の本発明1004および1019～1024のいずれかの抗体を投与する工程を含む、高インスリン血症またはインスリンシグナル伝達過剰に関連する状態の治療方法。
[本発明1062]
状態が、癌、インスリノーマ、カポジ肉腫、インスリン過剰摂取、低血糖、膵島細胞症（ＫＡＴＰ－Ｈｌびまん性疾患、ＫＡＴＰ－Ｈｌ限局性疾患、または「ＰＨＨＩ」）、ＧＤＨ－Ｈｌ（高インスリン症／高アンモニア血症症候群（ＨＩ／ＨＡ）、ロイシン過敏性低血糖症、またはジアゾキシド感受性低血糖）、島細胞調節不全症候群、乳幼児特発性低血糖症、乳幼児持続性高インスリン性低血糖症（ＰＨＨＩ）、先天性の高インスリン症、腎不全（急性または慢性）による低血糖、および慢性腎臓病による低血糖からなる群より選択される、本発明1061の方法。