

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非血液性の悪性腫瘍の治療を必要とする患者における非血液性の悪性腫瘍の治療方法であって、IGF-1Rに特異的に結合する抗体の治療有効量を、アルキル化剤、葉酸拮抗物質、ピリミジン拮抗物質、細胞毒性抗生物質、白金化合物、タキサン、ピンカアルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、EGFR阻害剤及びホルモン療法剤からなる群から選択される、少なくとも1種類の作用剤の治療有効量と組合わせて、該患者に投与する段階を含む方法。

【請求項 2】

該作用剤がタキサンである、請求項 1 記載の方法。

10

【請求項 3】

タキサンがドセタキセルである、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4】

タキサンがパクリタキセルである、請求項 2 記載の方法。

【請求項 5】

該抗体とタキサンを、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタピン、カペシタピン、エピルビシン及びプレドニゾンから成る群から選択される付加的治療剤と組合わせて投与する、請求項 3 及び 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

該付加的治療剤がカルボプラチンである、請求項 5 記載の方法。

20

【請求項 7】

該付加的治療剤がエピルビシンである、請求項 5 記載の方法。

【請求項 8】

該付加的治療剤がプレドニゾンである、請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】

該非血液性の悪性腫瘍が乳癌である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

該非血液性の悪性腫瘍が肺癌である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

該非血液性の悪性腫瘍が前立腺癌である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法によって非血液性の悪性腫瘍を治療するための薬剤組成物であって、

IGF-1Rに特異的に結合する抗体の治療有効量；

アルキル化剤、葉酸拮抗物質、ピリミジン拮抗物質、細胞毒性抗生物質、白金化合物、タキサン、ピンカアルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、EGFR阻害剤及びホルモン療法剤からなる群から選択される、少なくとも1種類の作用剤の治療有効量；及び

製薬的に受容されるキャリアーを含む薬剤組成物。

【請求項 13】

該抗体が下記性質を有する請求項 12 記載の薬剤組成物：

40

8×10^{-9} 以下の K_d という、ヒト IGF-1R に対する結合アフィニティ；及び 100 nM 未満の IC_{50} による、ヒト IGF-1R と IGF-1 との間の結合阻害。

【請求項 14】

該抗体が、

(a) 2 . 1 2 . 1、2 . 1 3 . 2、2 . 1 4 . 3、4 . 9 . 2、4 . 1 7 . 3、及び 6 . 1 . 1 から成る群から選択される抗体の CDR - 1、CDR - 2 及び CDR - 3 のアミノ酸配列を含む重鎖；

(b) 2 . 1 2 . 1、2 . 1 3 . 2、2 . 1 4 . 3、4 . 9 . 2、4 . 1 7 . 3、及び 6 . 1 . 1 から成る群から選択される抗体の CDR - 1、CDR - 2 及び CDR - 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖；並びに

50

(c) 2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3、及び6.1.1から成る群から選択される抗体のCDR配列からの変異を有する配列であって、保存的变化[この場合該保存的变化は非極性残基の他の非極性残基による置換、極性帯電残基の他の極性非帯電残基による置換、極性帯電残基の他の極性帯電残基による置換、及び構造的に類似した残基の置換から成る群から選択される]；及び、非保存的置換[この場合該非保存的置換は、極性非帯電残基に代わる極性帯電残基の置換と、極性残基に代わる非極性残基の置換から成る群から選択される]、付加、及び欠失から成る群から選択されるそのような配列

から成る群の少なくとも1つを含む、請求項12又は13のいずれかに記載の組成物。

【請求項15】

該抗体が、2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3、及び6.1.1から成る群から選択される抗体のCDR-1、CDR-2及びCDR-3のアミノ酸配列を含む重鎖と、CDR-1、CDR-2及びCDR-3のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項12~14のいずれかに記載の組成物。

【請求項16】

該抗体が、ヒト遺伝子DP-47に由来する重鎖アミノ酸配列と、ヒト遺伝子A30に由来する軽鎖アミノ酸配列を含む抗体から成る群から選択される、請求項12~15のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の背景

本発明は、抗インスリン様増殖因子1受容体(IGF-1R)抗体を、例えば化学療法剤及びホルモン療法のような、他の治療剤と共に投与することを含む、非血液性(non-hematologic)の悪性腫瘍の治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

インスリン様増殖因子(IGF)シグナリング・システムは、多くの組織の成長と発達に重要な役割を果たし、総合的成長を調節する。インスリン様増殖因子(IGF-1)は、高濃度で血漿中を循環し、大抵の組織において検出可能である7.5-kDポリペプチドである。IGF-1は、細胞分化と細胞増殖を刺激し、増殖持続のために大抵の哺乳動物細胞種類によって必要とされる。これらの細胞種類には、特に、ヒト2倍体線維芽細胞、上皮細胞、平滑筋細胞、Tリンパ球、神経細胞、骨髄性細胞、軟骨細胞、骨芽細胞及び骨髄幹細胞が包含される。

【0003】

IGF-1で刺激された細胞増殖及び分化をもたらす形質導入経路の第1段階は、IGF-1若しくはIGF-2(又は超生理学的濃度(supraphysiological concentration)でのインスリン)の、IGF-1受容体への結合である。IGF-1受容体(IGF-1R)は、2種類のサブユニット：サブユニット(完全に細胞外であり、リガンド結合に機能する130~135kDタンパク質)とサブユニット(膜貫通ドメインと細胞質内ドメインを有する、95kD膜貫通タンパク質)から構成される。IGF結合タンパク質(IGFBPs)は、IGFに少なくとも部分的に競合的に結合して、それらのIGF-1との会合を妨害することによる増殖阻害効果を有する。IGF-1、IGF-2、IGF-3と、IGFBPsとの間の相互作用は、例えば、発達、増殖及び代謝調節のような、多くの生理学的及び病理学的過程に影響を及ぼす。

【0004】

IGF-1Rは、最初に、単鎖レセプター前駆体ポリペプチドとして合成されて、これが、グリコシル化、タンパク質分解切断及び共有結合によって加工され、組み立てられて、2つの-サブユニットと2つの-サブユニットを含む成熟450kDヘテロテトラマーになる。-サブユニット(単数又は複数)は、リガンド活性化チロシンキナーゼ活

10

20

30

40

50

性を有する。この活性は、 β -サブユニットの自己リン酸化及びIGF-1Rサブユニットのリン酸化を包含するリガンド作用を仲介するシグナリング経路に係る。

【0005】

in vitro及びin vivoでの腫瘍細胞の維持におけるIGF-1及び/又はIGF-1Rの役割に関しては、かなりの証拠が存在する。肺腫瘍(Kaiser et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 119: 665-668, 1993; Moody et al., Life Sciences 52: 1161-1173, 1993; Macauley et al., Cancer Res., 50: 2511-2517, 1990)、胸部腫瘍(Pollack et al., Cancer Lett. 38: 223-230, 1987; Foekens et al., Cancer Res. 49: 7002-7009, 1989; Cullen et al., Cancer Res. 49: 7002-7009, 1990; Arteaga et al., J. Clin. Invest. 84: 1418-1423, 1989)、前立腺と結腸の腫瘍(Remaole-Bennet et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 75: 609-616, 1992; Guo et al., Gastroenterol. 102: 1101-1108, 1992)においては、IGF-1Rレベルが上昇する。さらに、IGF-1は、ヒト神経膠腫の自己分泌刺激体であると思われ(Sandberg-Nordqvist et al., Cancer Res. 53: 2475-2478, 1993)、他方では、IGF-1は、IGF-1Rを過度発現する線維肉腫の成長を刺激した(Butler et al., Cancer Res. 58: 3021-27, 1998)。さらに、「高正常(high normal)」レベルのIGF-1を有する個人は、「低正常(low normal)」範囲内のIGF-1レベルを有する個人に比べて、一般的な癌の高い危険性を有する(Rosen et al., Trends Endocrinol. Metab. 10: 136-41, 1999)。IGF-1/IGF-1受容体の相互作用が、多様なヒト腫瘍の成長に果たす役割のレビューに関しては、Macaulay, Br. J. Cancer, 65: 311-320, 1992を参照のこと。

10

20

【0006】

現在、非常に多くのクラスの抗腫瘍薬が用いられている。イチイの樹皮及び針に由来する「タキサン」と呼ばれる薬物群の1つであるドセタキセルは、転移性乳癌の第1線治療に非常に有効な作用剤であって、広く用いられている化学療法であるドキソルビシンよりも顕著に高い反応速度を示す一次抗癌剤である。ドセタキセルはまた、進行した乳癌を有する患者において、この患者集団に一般的に用いられる治療レジメンである、マイトマイシンCとビンブラスチンとの併用に比べて、大きい生存率を実証する単独薬剤としての一次化学療法剤でもある。ドセタキセルでは、マイトマイシンCとビンブラスチンとの併用に比べて、中間進行時間(median time to progression)と治療失敗までの時間は顕著に長く、一年間生存率は顕著に大きい。例えば、卵巣癌、肺癌、頭頸部癌、胃癌及び膵臓癌のような、他のヒト悪性腫瘍においても、ドセタキセルでは、有望な結果が報告されている。

30

【0007】

やはりタキサンであるパクリタキセルは、微小管に結合して、それらの分子分解を予防することによって、有糸分裂(細胞分割)を阻害する。紡錘体がまだ所定位置にあるときに、細胞は娘細胞に分割することはできない。パクリタキセルは、卵巣癌と進行した乳癌に対して最も有効である。

【0008】

ホルモン療法は、ホルモン受容体陽性乳癌を有する女性の再発の危険性を低下させるのに非常に有効である可能性がある。タモキシフェンは、恐らく最も長く - ほぼ30年間存在しているホルモン療法である。これは、乳癌に対するエストロゲンの効果をブロックして、細胞を増殖しないようにする。タモキシフェンはまた、閉経後女性では再発率を40~50%減じ、閉経前女性では30~50%減ずる。タモキシフェンはまた、非罹患乳房に発現する、新たな乳癌の危険性をも低下させ、該進行疾患の悪化を緩慢にすることができる。

40

【0009】

この数年間に、アロマターゼ阻害剤が、ホルモン療法として用いられている。この種の療法は、ホルモン受容体陽性乳癌を有する閉経後女性に対してのみ薦められる。これは、閉経後に卵巣は有意なレベルのエストロゲン生成を停止するので、閉経を越えた女性におけるエストロゲンの主要な供給源である、筋肉及び脂肪組織でのエストロゲン産生をプロ

50

ックすることによって作用する。

【0010】

前立腺癌は、合衆国における男性の最も一般的な癌であり、癌死亡の第2の原因である。前立腺癌の初期症例の約10%が、転移性疾患と共存する。しかし、残りでも、手術、放射線又は医学療法による治療にも拘わらず、転移が発生して、このような転移は、結局は、ホルモン療法に対して難治性になるであろう。ホルモン療法難治性（アンドロゲン非依存性）進行前立腺癌（HRPC）は、歴史的に、低い効率及び高い毒性を特徴としている。ドセタキセルを含む、新しい治療レジメンは、従来の苦痛緩和治療レジメンを超える有利な生存率を示している。このプラスの傾向にも拘わらず、ドセタキセルとプレドニゾンによって治療されたHRPC患者のメジアン生存率は、僅か18.9箇月であり；HRPC患者の治療のためにより効果的な治療レジメンが必要であることは明らかである。

10

【0011】

現在利用可能な抗癌治療の幾つかは成功しているが、これらの治療に対する完全な反応が見られるのは稀であり、これらの治療に対して難治性の患者集団は今なお大きい。したがって、新しい治療レジメン、特に、他の抗腫瘍薬の抗腫瘍活性を増強する又は相乗することができる治療レジメンの開発が必要である。

【0012】

IGF-1とIGF-1Rが、例えば癌及び他の増殖性障害のような障害において、IGF-1及び/又はIGF-1Rが過度発現される場合に果たす役割を考慮して、IGF-1RへのIGF-1又はIGF-2の結合をブロックする、IGF-1Rに対する抗体が作製されている。このような抗体は、例えば、国際特許出願No. WO 02/053596（2002年7月11日に発行）；国際特許出願No. WO 05/016967とWO 05/016970（両方とも、2005年2月24日に発行）；国際特許出願No. WO 03/106621（2003年12月24日に発行）；国際特許出願No. WO 04/083248（2004年9月30日に発行）；国際特許出願No. WO 03/100008（2003年12月4日に発行）；国際特許出願No. WO 04/087756（2004年10月14日に発行）；及び国際特許出願No. WO 05/005635（2005年1月26日に発行）に記載されている。このような抗IGF-1R抗体の、腫瘍細胞生存経路をブロックする能力のために、単独の標準的癌治療レジメンに比べて改良された臨床利益を得るように、患者における癌、特に非血液性の悪性腫瘍の治療に、このような抗体を用いることが望ましい。

20

30

【発明の開示】

【0013】

本発明の概要

本発明は、進行した非血液性の悪性腫瘍の治療を必要とする患者におけるその治療方法であって、抗IGF-1R抗体の治療有効量を投与する段階を含む方法に関する。

【0014】

より具体的には、本発明は、IGF-1Rに特異的に結合する抗体を、アルキル化剤、葉酸拮抗物質、ピリミジン拮抗物質、細胞毒性抗生物質、白金化合物、タキサン、ビンカアルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、EGFR阻害剤及びホルモン療法剤からなる群から選択される、少なくとも1種類の作用剤の治療有効量と共に、該患者に投与する段階を含む方法に関する。好ましくは、該抗体は、ヒトIGF-1Rに特異的に結合する抗体である。

40

【0015】

本発明の好ましい実施態様では、抗IGF-1R抗体は、下記性質：(a) 8×10^{-9} 以下の K_d という、ヒトIGF-1Rに対する結合アフィニティ；及び(b) 100 nM 未満の IC_{50} による、ヒトIGF-1RとIGF-1との間の結合阻害；を有する。

【0016】

本発明の他の好ましい実施態様では、該抗IGF-1R抗体は、(a) 2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3、及び6.1.1から成る群から選択される抗体のCDR-1、CDR-2及びCDR-3のアミノ酸配列を含む重鎖；

50

(b) 2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3、及び6.1.1から成る群から選択される抗体のCDR-1、CDR-2及びCDR-3のアミノ酸配列を含む軽鎖；又は(c) 2.12.1、2.13.2、2.14.3、4.9.2、4.17.3、及び6.1.1から成る群から選択される抗体のCDR配列からの変化を有する配列であって、該配列が、保存的变化（該保存的变化は、非極性残基の他の非極性残基による置換、極性帯電残基の他の極性非帯電残基による置換、極性帯電残基の他の極性帯電残基による置換、及び構造的に類似した残基の置換から成る群から選択される）と；非保存的置換（該非保存的置換は、極性非帯電残基に代わる極性帯電残基の置換と、極性残基に代わる非極性残基の置換とから成る群から選択される）と；付加と、欠失から成る群から選択される配列；を含む。

10

【0017】

本発明はまた、非血液性の悪性腫瘍を治療するための薬剤組成物であって、(a) IGF-1Rに特異的に結合する抗体の治療有効量；(b) アルキル化剤、葉酸拮抗物質、ピリミジン拮抗物質、細胞毒性抗生物質、白金化合物、タキサン、ビンカルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、EGFR阻害剤及びホルモン療法剤からなる群から選択される、少なくとも1種類の作用剤の治療有効量；及び(c) 製薬的に受容されるキャリアー；を含む薬剤組成物に関する。

【0018】

発明の詳細な説明

本発明は、乳癌、肺癌、脳癌、皮膚癌、卵巣癌、前立腺癌、頭頸部癌、結腸直腸癌、胃癌、膀胱癌、腎癌、食道癌及び膵臓癌、並びに小児の充実性腫瘍を包含する非血液性の悪性腫瘍の治療に関する。早期癌と進行（転移）癌の両方の治療が、本発明の範囲内である。好ましい実施態様では、本発明の方法は、乳癌、前立腺癌及び非小細胞肺癌（NSCLC）の治療に用いられる。

20

【0019】

本発明の併用療法に用いるために適している、非血液性の悪性腫瘍の治療に現在用いられている、多くのクラスの化学療法剤が存在する。例えば、アルキル化剤は、DNAをアルキル化して、鎖のアンコイリング及び複製を制限する薬物クラスである。アルキル化剤は、シクロホスファミド（CYTOXAN）、イフォスファミド（IFEX）、塩酸メクロレタミン（MUSTARGEN）、チオテパ（THIOPLEX）、ストレプトゾトシン（ZANOSAR）、カルムスチン（BICNU, GLIADEL WAFER）、ロムスチン（CEENU）及びダカルバジン（DTIC-DOME）を包含する。本発明の方法に用いるための好ましいアルキル化剤は、シクロホスファミドである。

30

【0020】

葉酸拮抗物質は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（DHFR）に結合して、ピリミジン（チミジン）合成を妨害する。メトトレキセート（METREX、FOLEX、TREXALL）、トリメトトレキセート（NEUTREXIN）及びペメトトレキセド（ARIMTA）は、本発明の方法への使用に適した葉酸拮抗物質である。DHFRの他に、ペメトトレキセドは、チミジン合成に参与する、2つの他の葉酸依存性酵素、チミジレート・シンターゼ及びグリシナミド・リボヌクレオチド・ホルミル・トランスフェラーゼをも阻害する。

40

【0021】

ピリミジン拮抗物質は、ピリミジン合成に参与する酵素を阻害する。これらはまた、ピリミジン類似体として、DNA分子への組み込みに関して正常ヌクレオチドと競合することによって、DNA産生を妨害する。本発明の方法への使用に適したピリミジン拮抗物質は、5-フルオロウラシル（5-FU）；カペシタピン（XELODA）、in vivoで酵素によって5-FUに転化される、5'-デオキシ-5-フルオロウラジン（5'-FDUR）のプロドラッグ；ラルチトレキセド（TOMUDEX）；テガフル-ウラシル（FTORAL）；及びゲムシタピン（GEMZAR）を包含する。

【0022】

アントラサイクリン抗生物質は、DNA鎖の間に挿入されることによる、DNAの巻き

50

戻しの阻害によって細胞毒性効果を及ぼす。アントラサイクリンとアントラサイクリン誘導体は、塩酸ドキソルピシン (ADRIAMYCIN、RUBEX、DOXIL)、塩酸エピルピシン (ELLENCÉ、PHARMORUBICIN)、ダウノルピシン (CERUBIDINE、DAUNOXOME)、ネモルピシン、塩酸イダルピシン (IDAMYCIN PFS、ZAVEDOS) 及びミトキサントロン (DHAD、NOVANTRONE) を包含する。本発明によって用いるために好ましいアントラサイクリンは、ドキソルピシンとエピルピシンを包含する。

【0023】

他の細胞毒性抗生物質も、癌の化学療法剤として有用であり、本発明に用いるために適している。これらには、ダクチノマイシン (アクチノマイシンD、COSMEGEN)、プリカマイシン (MITHRACIN)、マイトマイシン (MUTAMYCIN) 及びブレオマイシン (BLENOXANE) を包含する。ダクチノマイシンが特に好ましい。

10

【0024】

白金化合物は、DNAの巻き戻しを阻害する、DNA鎖の間への挿入及び割り込み (intercalation and intracalation) によって、抗腫瘍効果を及ぼす。本発明の方法に有用な白金化合物は、シスプラチン (PLATINOL) 及びカルボプラチン (PARAPLATIN) を包含する。

【0025】

タキサン類は、微小管のチューブリンへの分解を阻害し、それによって、有糸分裂中の有糸分裂紡錘体を分解する細胞能力をブロックしながら、微小管のアセンブリを促進する。これらは、単独薬剤療法として又は他の化学療法剤と組み合わせて、多くの充実性腫瘍に対して有意な活性を実証している。本発明の併用療法の1実施態様は、IGF-1R抗体と組み合わせた、1種類以上のタキサンの使用を包含する。IGF-1R抗体と組み合わせて用いるために適したタキサンは、ドセタキセル (TAXOTERE) とパクリタキセル (TAXOL) を包含する。

20

【0026】

ピンカアルカロイドは、タキサン類と同様に、有糸分裂紡錘体を形成する微小管に作用する「紡錘体毒 (spindle poisons)」である。これらは、微小管アセンブリを妨害して、紡錘体が形成されないようにすることによって、有糸分裂を阻害する。ピンカアルカロイドは、ビンデシン (ELDINE)、硫酸ビンブラスチン (VELBAN)、硫酸ビンクリスチン (ONCOVIN) 及び酒石酸ビノレルピン (NAVELBINE) を包含する。本発明の方法に用いるために好ましいピンカアルカロイドは、ビノレルピンである。

30

【0027】

カンプトテシン類似体は、DNAの複製とパッケージングのために重要な酵素であるトポイソメラーゼIの阻害を介して作用する。トポイソメラーゼIのレベルは、正常組織におけるよりも腫瘍細胞では高い。本発明の方法に有用なカンプトテシン類似体は、イリノテカン (CAMPOTOSAR) 及びトポテカン (HYCAMTIN) を包含する。イリノテカンが特に好ましい。

40

【0028】

トポイソメラーゼIIの阻害剤は、正常なDNA切断修復過程を妨害し (トポイソメラーゼIと同様に)、これらはまた、新たに複製された染色体の分離をも妨害して、染色体異常誘発突然変異と、可能な細胞死をもたらす。上記で考察したアントラサイクリン抗生物質は、トポイソメラーゼII阻害活性を示す。ポドフィロトキシン誘導体 (抗有糸分裂グルコシドであるメイアップル (mayapple) の抽出物) も、トポイソメラーゼII阻害剤である。本発明に用いるために適したポドフィロトキシン誘導体は、エトポシド (VEPESID)、リン酸エトポシド (ETOPOPHOS) 及びテニポシド (VUMON) を包含する。エトポシドが特に好ましい。

【0029】

上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシン・キナーゼ (TK) の阻害を目的とした化合

50

物は、本発明の方法に有用である抗腫瘍薬の比較的新しいクラスを表す。多くのヒト癌は、細胞表面にEGFRファミリーのメンバーを発現する。配位子がEGFRに結合すると、細胞分割の増強を生じ、血管新生、転移性進展及びアポトーシス抑制を含めた、癌発生及び進行の他の面に影響を及ぼす、一連の細胞反応が開始される。EGFR-TK阻害剤は、EGFRファミリー(EGFR(HER1若しくはErbB-1としても知られる)、HER2/neu(ErbB-2としても知られる)、HER3(ErbB-3としても知られる)又はHER4(ErbB-4としても知られる))のメンバーの1つを選択的に標的とすることができる、又はこれらの2つ以上を標的とすることができる。本発明に用いるために適したEGFR-TK阻害剤は、ゲフィチニブ(IRESSA)、エルロチニブ(TARCEVA)、トラスツズマブ(HERCEPTIN)、パニツムマブ(ABX-EDF; Abgenix・Amgen)、ラパチニブ(GlaxoSmithKline)、CI-1033(Pfizer)、GW2016(GlaxoSmithKline)、EKB-569(Wyeth)、PKI-166(Novartis)、CP-724,714(Pfizer)、及びBIBX-1382(Boeringer-Ingelheim)を包含する。追加のEGFR-TK阻害剤は、米国特許公報No. US 2002-01691A1(2002年11月14日発行)に記載されている。

10

【0030】

本発明の併用療法の実施態様は、乳癌の治療におけるIGF-1R抗体、特に抗エストロゲンに組み合わせたホルモン療法の使用を包含する。一部のホルモン治療は、乳房組織中の結合部位に関してエストロゲンと競合する。これらのホルモン治療は、クエン酸タモキシフェン(NOLVADEX)とフルベストラント(FASLODEX)を包含する。同様に、抗アンドロゲン物質は、テストステロン受容体をブロックするので、アンドロゲン依存性前立腺癌の治療に有用である。

20

【0031】

他のホルモン治療は、アロマターゼ阻害剤を包含する。このクラスのホルモン剤は、アンドロゲンをエストロゲンに転化させる酵素であるアロマターゼを不活化する。IGF-1R抗体と組み合わせて用いるために適したアロマターゼ阻害剤の例は、アナストロゾール(ARIMIDEX)、レトロゾール(FEMARA)、エクゼメスタン(AROMASIN)及び塩酸ファドロゾールを包含する。エクゼメスタンが、本発明の方法に用いるために特に好ましいアロマターゼ阻害剤である。

30

【0032】

該抗体と、付加的な治療剤との共投与(co-administration)(併用療法)は、抗IGF-1R抗体と1種類以上の付加的治療剤の両方を含む薬剤組成物の投与と、2種類以上の別々の薬剤組成物(1つは抗IGF-1R抗体を含有し、他方(単数又は複数)は付加的治療剤(単数又は複数)を含有する)の投与を包含する。さらに、共投与又は併用(同席)療法は、一般に、該抗体と付加的治療剤とを相互と同時に投与することを意味するが、これは、該治療の個々の要素を同時に、連続的に又は別々に投与することも包含する。

【0033】

本発明はまた、第1要素と第2要素に加えて、他の治療剤を、該要素の1つ以上と同時に又は連続的にいずれかで投与することを包含する。このような治療剤は、鎮痛剤、癌ワクチン、抗血管新生剤(anti-vascular agents)、抗増殖剤及び抗嘔吐薬を包含する。好ましい抗嘔吐薬は、アプレピタント、塩酸オンダンセトロン、塩酸グラニセトロン及びメトクロープラミドを包含する。

40

【0034】

各投与は、その持続時間において、急速投与から持続灌流まで変化することができる。その結果、本発明のために、該併用は、構成成分の物理的会合によって得られる併用に排他的に限定される訳ではなく、一定期間にわたって同時であるか又は間隔を置くことができる、別々の投与を可能にする併用でもある。本発明による組成物は、好ましくは、非経口投与することができる組成物である。しかし、これらの組成物は、局所部位療法の場合に、経口投与又は腹腔内投与することもできる。

50

【 0 0 3 5 】

当業者によって理解されるように、I G F - 1 R 抗体と組み合わせて用いられる治療剤の選択と、それらを用いるタイミングは、一部は、治療中である癌の種類及び病期によって決定されるであろう。例えば、早期乳癌（癌が乳房以外に拡散していない場合）では、一般に、手術及び放射線に続いて、アジュバント化学療法又はアジュバントホルモン療法が行われ、これらのいずれも、本発明の方法ではI G F - 1 R 抗体と組み合わせることができる。早期乳癌のためのアジュバント化学療法は、シクロホスファミド、メトトレキセート及び5 - F C（「C M F」）；5 - F C、ドキシソルピシン及びシクロホスファミド（「F A C」）；ドセタキセル、ドキシソルピシン及びシクロホスファミド（「T A C」）；ドキシソルピシン及びシクロホスファミド（「A C」）；ドキシソルピシンとシクロホスファミド、続けてパクリタキセル（「A C と T」）；並びに5 - F C、エピルピシン及びシクロホスファミド（「F E C」）を包含する。タモキシフェンが、この段階で好ましいホルモン治療である。

10

【 0 0 3 6 】

癌が近くの組織及びリンパ節にのみ拡散している、局所的に悪化した乳癌では、患者は、手術及び放射線の前に、しばしば、化学療法が与えられ、手術及び放射線の後に続いてアジュバントホルモン療法が行われる。或いは、手術／放射線に続いて、アジュバント化学療法が行われ、次に、アジュバントホルモン療法が行われる。化学療法剤又はホルモン療法剤を手術／放射線の前又は後のいずれに用いるとしても、化学療法剤又はホルモン療法剤に組み合わせて、I G F - 1 R 抗体を投与することができる。局所的に悪化した乳癌のための典型的な化学療法レジメンは、F A C、A C、F E C、及びドキシソルピシン＋ドセタキセル（「A T」）を包含する。

20

【 0 0 3 7 】

転移乳癌は、それが開始した乳房から、身体他の部分に拡散している。化学療法の前に、場合によっては、ホルモン療法を行なうことができる。第一線ホルモン療法は、現在、F A C、T A C、ドセタキセル＋エピルピシン、ドセタキセル、パクリタキセル、カペシタピン、ピノレルピン及びトラスツズマブを包含する。第二線化学療法治療(second line chemotherapy treatments)は、単独又はカペシタピンと組み合わせたドセタキセルを包含する。本発明の方法は、第一線療法と第二線療法としての両方の使用に適している。

30

【 0 0 3 8 】

合衆国では、パクリタキセルとカルボプラチンの併用が、手術不能なI I I B期（即ち、癌が、肺近くの構造に、縦隔中のリンパ節に又は胸部の他の側若しくは下頸部のリンパ節にまで拡散している）及びI V期（即ち、癌が、身体他の部分に又は別の肺葉にまで拡散している）の非小細胞肺癌（N S C L C）の第一線治療のための標準ケアとして受け入れられている。しかし、総合反応率は、主にI V期の集団による効力試験において一般全身状態程度0～1を有する患者では、約28%に過ぎない。ヨーロッパでは、N S C L Cの第一線治療はゲムシタピンとシスプラチンである。N S C L Cに対する他の治療レジメンは、単独又はシスプラチン若しくはゲムシタピンと併用のパクリタキセル；単独又はシスプラチン若しくはゲムシタピンと併用のドセタキセル；単独又はゲムシタピンと併用のピノレルピン；単独又はゲムシタピンと併用のイリノテカン；ペメトレキセド；及びゲフィチニブを包含する。

40

【 0 0 3 9 】

I G F - 1 R を介してのシグナル伝達が、細胞系の腫瘍形成のために必要であり、化学療法の細胞毒性を弱めると判明していることが知られており、また、I G F - 1 R 活性をブロックすることが現在の療法の効力を増強し、動物モデルにおける腫瘍進行を阻止することが知られている。それ故、例えば本発明の抗体のような、I G F - 1 R 阻害剤が、腫瘍細胞の生存率を低下させ、併用して与えた場合に化学療法の効力を増強することが期待された。

【 0 0 4 0 】

高度に特異的であり、I G F - 1 誘発受容体自己リン酸化の強力な阻害剤である完全ヒ

50

トモノクローナル抗体は、細胞と共にインキュベートした場合に、受容体インターナリゼーションによってIGF-1Rのダウン-レギュレーションを誘発した。充実性腫瘍*ex vivo*モデルにおいてIGF-1Rをダウン-レギュレートした用量(31.25~125 μg)は、1日目の8~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と9日目の2~20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗体濃度に相当した。トランスフェクタントIGF-1R過度発現NIH-3T3細胞系の腫瘍を有する胸腺欠損マウスに抗IGF-1R抗体を腹腔内投与すると、腫瘍成長の用量依存性障害が生じた。50%成長障害をもたらした、抗IGF-1R抗体の血清濃度は、1日目の20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と、9日目の13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。同様な抗腫瘍試験を、ヒト腫瘍異種移植片モデルに拡大した。抗IGF-1R抗体は、単独作用剤として、乳癌、肺癌及び結腸直腸癌を含めた、幾つかの異種移植片モデルの成長を障害した。

10

【0041】

抗IGF-1R抗体とパクリタキセル又はカルボプラチンとの併用を、H460及びEBC-1ヒトNSCLC腫瘍異種移植片モデルにおいて試験した。抗IGF-1R抗体と該薬剤との併用は、各薬剤単独に比べて、該薬剤の腫瘍成長障害を高めた。

【0042】

本明細書で他に定義しない限り、本明細書に関連して用いられる、科学的、技術的及び医学的用語は、当業者によって一般的に理解される意味を当然有する。一般に、本明細書に記載される、細胞及び組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学及びタンパク質と核酸化学に関連して用いられる命名法並びにこれらの技術は、当該技術分野に周知で、一般に用いられているものである。

20

【0043】

下記用語は、他に指示しない限り、次の意味を有すると理解すべきである：

「抗体」は、完全な免疫グロブリン又は特異的結合に関して完全な抗体と競合するその抗原結合部分を意味する。抗原結合部分は、組み換えDNA技術又は完全な抗体の酵素的切断若しくは化学的切断によって作製することができる。抗原結合部分は、とりわけ、ポリペプチドへの特異的抗原結合を与えるために充分である、免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有する、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、dAb及び相補性決定領域(CDR)フラグメント、一本鎖抗体(scFv)、キメラ抗体、二重特異性抗体(dia-bodies)及びポリペプチドを包含する。

【0044】

免疫グロブリン鎖は、相補性決定領域若しくはCDRsとも呼ばれる、3つの超可変領域によって結合された、比較的保存された枠組み構造領域(FR)の同じ一般構造を有する。各対の二本鎖からのCDRsは、枠組み構造領域と一直線に並べられて、特異的エpitepへの結合を可能にする。N末端からC末端まで、軽鎖と重鎖の両方は、ドメインFR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及びFR4を含む。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991))又はChothia & Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); Chothia et al., Nature 342:878-883 (1989)の定義に従う。

30

【0045】

「単離抗体」は、(1)そのネイティブ状態のそれに付随する他の自然会合抗体を含めた、自然会合成分と会合していず；(2)同じ種からの他のタンパク質を含まず；(3)異なる種からの細胞によって発現される；及び(4)天然に発生しない抗体である。単離抗体の例は、単離抗体であるIGF-1Rを用いてアフィニティ精製されている抗IGF-1R抗体；*in vitro*でハイブリドーマ又は他の細胞系によって合成されている抗IGF-1R抗体；及びトランスジェニック・マウス由来のヒト抗IGF-1R抗体を包含する。

40

【0046】

「キメラ抗体」なる用語は、1つの抗体からの1つ以上の領域と、1つ以上の他の抗体からの1つ以上の領域とを含有する抗体を意味する。好ましい実施態様では、1つ以上の

50

C D R s がヒト抗 I G F - 1 R 抗体由来である。より好ましい実施態様では、全ての C D R s がヒト抗 I G F - 1 R 抗体由来である。他の好ましい実施態様では、2つ以上のヒト抗 I G F - 1 R 抗体からの C D R s がキメラ抗体中で混合され、マッチされる。さらに、枠組み構造領域は、同じ抗 I G F - 1 R 抗体の1つ、又は例えばヒト抗体のような、1つ以上の異なる抗体、又はヒト化抗体に由来することができる。

【0047】

「エピトープ」なる用語は、免疫グロブリン又はT細胞受容体に特異的結合することができる、任意のタンパク質決定基を包含する。エピトープ決定基は、通常、例えばアミノ酸又は糖側鎖のような、分子の化学的活性な表面基(surface groupings)から成り、通常、特異的な3次元構造特徴並びに特異的な電荷特徴を有する。抗体は、解離定数が 1μ M、好ましくは 100 nM 、最も好ましくは 10 nM であるときに、抗原に特異的に結合すると言われる。

10

【0048】

ポリペプチドに適用される場合に、「実質的同一性」なる用語は、2つのペプチド配列が、例えばプログラム G A P 又は B E S T F I T によるように、初期設定ギャップ・ウェイトを用いて最適に並べられたときに、少なくとも75%若しくは80%の配列同一性、好ましくは少なくとも90%若しくは95%の配列同一性、さらにより好ましくは少なくとも98%若しくは99%の配列同一性を共有することを意味する。同一でない残基位置が、保存的アミノ酸置換によって異なることが好ましい。「保存的アミノ酸置換」とは、アミノ酸残基が、同様な化学的性質(例えば、電荷又は疎水性)を含む側鎖(R基)を有する別のアミノ酸残基によって置換されるアミノ酸置換である。一般に、保存的アミノ酸置換は、タンパク質の機能的性質を実質的に変化させないであろう。2つ以上のアミノ酸配列が保存的配列によって相互から異なる場合には、配列同一性%又は類似性を、置換の保存的性質を修正するように、アップワードに調節することができる。この調節を行なうための手段は、当業者に周知である。例えば、Pearson, *Methods Mol. Biol.* 24: 307-31 (1994)を参照のこと。同様な化学的性質を含む側鎖を有するアミノ酸基の例は、(1)脂肪族側鎖:グリシン、アラニン、バリン、ロイシン及びイソロイシン;(2)脂肪族ヒドロキシル側鎖:セリン及びトレオニン;(3)アミド含有側鎖:アスパラギン及びグルタミン;(4)芳香族側鎖:フェニルアラニン、チロシン及びトリプトファン;(5)塩基性側鎖:リシン、アルギニン及びヒスチジン;並びに(6)硫黄含有側鎖:システイン及びメチオニン;である。保存的アミノ酸置換基は、バリン-ロイシン-イソロイシン、フェニルアラニン-チロシン、リシン-アルギニン、アラニン-バリン、グルタメート-アスパルテート、及びアスパラギン-グルタミンを包含する。

20

30

【0049】

好ましいアミノ酸置換は、(1)タンパク質分解受け易さを減ずる、(2)酸化受け易さを減ずる、(3)タンパク質複合体を形成するために結合アフィニティを変化させる、(4)結合アフィニティを変化させる、及び(4)このような類似体(analogs)の他の物理化学的又は機能的性質を与える又は修飾する。類似体は、自然発生ペプチド配列以外の配列の種々な突然変異を包含することができる。例えば、単一又は多重のアミノ酸置換(好ましくは、保存的アミノ酸置換)を、自然発生配列中に(好ましくは、分子間接点を形成するドメイン(単数又は複数)外のポリペプチドの部分に)行なうことができる。保存的アミノ酸置換は、親配列の構造的特徴を変化させるべきではない(例えば、置換アミノ酸は、親配列中に生じるヘリックスを切断したり、親配列を特徴付ける、他の種類の二次構造を破壊したりする傾向であるべきではない)。

40

【0050】

「~と組み合わせた(in combination with)」なるフレーズは、治療の個々の要素の同時投与、連続投与又は別々の投与を包含する。例えば、該抗体を3日毎に1回投与し、付加的治療剤を1日1回投与することができる。該付加的治療剤による治療の前又は後のいずれにも、該抗体を投与することができる。同様に、抗 I G F - 1 R 抗体も、例えば放射線療法、化学療法、光力学的療法、手術又は他の免疫療法のような、他の療法の前又は後

50

のいずれにも、投与することができる。

【0051】

「共に(concurrently)」と「同時に(simultaneously)」なる用語は、交換可能に用いられ、本発明の併用療法の化合物が、(1)時を違えず同時に、又は(2)共通時間スケジュールの過程の異なる時間に投与されることを意味する。本明細書で用いる「連続的に」なる用語は、第1要素の投与に続いて、第2要素の投与がなされることを意味する。抗IGF-1R抗体は第1要素又は第2要素のいずれでもよい。1つの要素の投与後に、第2要素が、第1要素の直後に続いて、投与されることができる、又は第1要素後の効果的な時間に、第2要素を投与することができる；該効果的な時間は、第1要素の投与からの最大の利益を実現させるために与えられる時間量である。

10

【0052】

「患者」なる用語は、哺乳動物を包含する。好ましい実施態様では、該哺乳動物はヒトである。

本明細書で用いる「治療する(treating)」なる用語は、特に指定しない限り、このような用語が適用される障害若しくは状態を、又はこのような障害若しくは状態の1つ以上の症状を逆転する、軽減する、これらの進行を抑制する又は予防することを意味する。本明細書で用いる「治療(treatment)」なる用語は、特に指定しない限り、直前で「治療する」を定義したように、治療することの行為を意味する。

【0053】

ヒト抗体は、マウス又はラットの可変部及び/又は定常部を有する抗体に関連した、ある一定の問題を回避する。完全なヒトの抗IGF-1R抗体がさらに好ましい。完全なヒト抗IGF-1R抗体は、マウス又はマウス由来のモノクローナル抗体(MAbs)に固有の免疫原性反応又はアレルギー反応を最小にして、それによって、投与された抗体の効力と安全性を高めると期待される。完全なヒト抗体の使用は、抗体の反復投与を必要とする可能性がある、例えば、炎症及び癌のような、慢性及び再発性ヒト疾患の治療に実質的な利益を与えると期待することができる。他の実施態様では、本発明は、補体と結合しない抗IGF-1R抗体を提供する。

20

【0054】

本発明の他の態様では、抗IGF-1R抗体は、高いアフィニティで、IGF-1Rに結合する。1実施態様では、抗IGF-1R抗体は、 1×10^{-8} M以下の K_d でIGF-1Rに結合する。より好ましい実施態様では、該抗体は、 5×10^{-10} M以下の K_d でIGF-1Rに結合する。他の好ましい実施態様では、該抗体は、 1×10^{-10} M以下の K_d でIGF-1Rに結合する。他の好ましい実施態様では、該抗体は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、及び6.1.1から選択された抗体と実質的に同じ K_d でIGF-1Rに結合する。他の好ましい実施態様では、該抗体は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、及び6.1.1から選択された抗体からの1つ以上のCDRsを含む抗体と実質的に同じ K_d でIGF-1Rに結合する。

30

【0055】

本発明はまた、ヒト抗IGF-1R抗体と同じ抗原又はエピトープと結合する抗IGF-1R抗体を用いる。本発明は、さらに、ヒト抗IGF-1R抗体とクロス競合する抗IGF-1R抗体を用いることもできる。好ましい実施態様では、該ヒト抗IGF-1R抗体は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、又は6.1.1である。他の好ましい実施態様では、ヒト抗IGF-1Rは、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、又は6.1.1から選択された抗体からの1つ以上のCDRsを含む。

40

【0056】

本発明はまた、ヒト遺伝子によってコードされる可変配列を含む抗IGF-1R抗体を用いて、実施することもできる。好ましい実施態様では、可変配列は、V A 27、A 30又はO 12遺伝子ファミリーのいずれかによってコードされる。好ましい実施態様

50

では、可変配列は、ヒトV_L A30遺伝子ファミリーによってコードされる。より好ましい実施態様では、軽鎖は、生殖細胞系列V_L A27、A30又はO12からの10個以下のアミノ酸置換(no more than ten amino acid substitutions)、好ましくは6個以下のアミノ酸置換、より好ましくは3個以下のアミノ酸置換を有する。好ましい実施態様では、アミノ酸置換は保存的置換である。

【0057】

好ましい実施態様では、抗IGF-1R抗体のV_Lは、生殖細胞系列のアミノ酸配列に比べて、抗体2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、又は6.1.1のV_Lの任意の1つ以上と、同じアミノ酸配列を含有する。

【0058】

他の好ましい実施態様では、軽鎖は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、又は6.1.1のV_Lのアミノ酸配列と同じであるアミノ酸配列を含む。他の非常に好ましい実施態様では、軽鎖は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、又は6.1.1の軽鎖のCDR領域と同じであるアミノ酸配列を含む。他の好ましい実施態様では、軽鎖は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、又は6.1.1の軽鎖の少なくとも1つのCDR領域からのアミノ酸配列を含む。

【0059】

本発明はまた、ヒト重鎖又はヒト重鎖由来配列を含む、抗IGF-1R抗体又はその一部を用いて実施することもできる。1実施態様では、該重鎖アミノ酸配列は、ヒトV_H DP-35、DP-45、DP-70、DP-71又はVIIV-4/4.35遺伝子ファミリーに由来する。好ましい実施態様では、該重鎖アミノ酸配列は、ヒトV_H DP-47遺伝子ファミリーに由来する。より好ましい実施態様では、該重鎖は、生殖細胞系列V_H DP-35、DP-45、DP-70、DP-71又はVIIV-4/4.35からの8個以下のアミノ酸変化を含み、より好ましくは、6個以下のアミノ酸変化、さらにより好ましくは、3個以下のアミノ酸変化を含む。

【0060】

好ましい実施態様では、抗IGF-1R抗体のV_Hは、生殖細胞系列のアミノ酸配列に比べて、抗体2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3、又は6.1.1のV_Hの任意の1つ以上と、同じアミノ酸配列を含有する。他の実施態様では、抗体2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2又は6.1.1のV_Hの任意の1つ以上に見出される位置と同じ位置でアミノ酸置換がなされるが、同じアミノ酸を用いるのではなく、保存的アミノ酸置換が行なわれる。

【0061】

他の好ましい実施態様では、該重鎖は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3又は6.1.1のV_Hのアミノ酸配列と同じであるアミノ酸配列を含む。他の非常に好ましい実施態様では、該重鎖は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3又は6.1.1の重鎖のCDR領域と同じであるアミノ酸配列を含む。他の好ましい実施態様では、該重鎖は、異なる重鎖からのCDRsからのアミノ酸配列を含む。より好ましい実施態様では、異なる重鎖からのCDRsは、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3又は6.1.1から得られる。

【0062】

他の実施態様では、本発明は、IGF-1RへのIGF-1の結合又はIGF-1RへのIGF-2の結合を阻害する抗IGF-1R抗体を用いる。好ましい実施態様では、IGF-1Rはヒトである。他の好ましい実施態様では、抗IGF-1R抗体はヒト抗体である。他の実施態様では、該抗体又はその一部は、IGF-1RとIGF-1との間の結

10

20

30

40

50

合を100nM以下のIC₅₀で(with an IC₅₀ of no more than 100nM)阻害する。好ましい実施態様では、好ましい実施態様では、IC₅₀は10nM以下(no more than 10nM)である。より好ましい実施態様では、IC₅₀は5nM以下(no more than 5nM)である。IC₅₀は、当該技術分野で知られた、任意の方法で測定することができる。典型的には、IC₅₀は、ELISA又はRIAによって測定することができる。好ましい実施態様では、IC₅₀は、RIAによって測定する。

【0063】

他の実施態様では、本発明は、IGF-1の存在下でのIGF-1Rの活性化を防止する抗IGF-1R抗体を用いる。本発明の他の態様では、該抗体は、該抗体で処理された細胞からのIGF-1Rのダウンレギュレーションを惹起する。好ましい実施態様では、該抗体は、2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2若しくは6.1.1から選択される、又はその重鎖、軽鎖若しくは抗原結合領域を含む。

【0064】

ヒト抗体は、ヒト免疫グロブリン座の一部又は全てを含む非ヒト動物を、IGF-1R抗原で免疫化することによって、作製することができる。好ましい実施態様では、該非ヒト動物はXENOMOUSE™であり、これは、ヒト免疫グロブリン座の大きなフラグメントを含み、マウス抗体産生では欠けている遺伝子操作マウス系統である。例えば、Green et al. Nature Genetics 7:13-21 (1994) と米国特許Nos. 5,916,771、5,939,598、5,985,615、5,998,209、6,075,181、6,091,001、6,114,598及び6,130,364を参照のこと。また、国際特許出願Nos. WO 91/10741 (July 25,1991発行) ; WO 94/02602 (February 3,1994発行) ; WO 96/34096 及びWO 96/33735 (両方ともOctober 31,1996発行) ; WO 98/16654 (April 23,1998発行) ; WO 98/24893 (June 11,1998発行) ; WO 98/50433 (November 12,1998発行) ; WO 99/45031 (September 10,1999発行) ; WO 99/53049 (October 21,1999発行) ; WO 00/09560 (February 24,2000発行) ; 及びWO 00/037504 (June 29, 2000発行) をも参照のこと。XENOMOUSE™は、完全ヒト抗体の成熟様ヒトレパートリー(adult-like human repertoire)を作製し、抗原特異性ヒトモノクローナル抗体を産生する。第2世代XENOMOUSE™は、ヒト重鎖座と軽鎖座とのメガベース大きさの生殖細胞系構造YACフラグメントの導入によって、ヒト抗体レパートリーの約80%を含有する。Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156 (1997), Green and Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495 (1998) を参照のこと。

【0065】

IGF-1R抗原は、免疫応答を刺激するためのアジュバントと共に投与することができる。このようなアジュバントは、競合性若しくは非競合性Freund'sアジュバント、RIBI(ムラミール・ジペプチド)又はISCOM(免疫刺激複合体)を包含する。このようなアジュバントは、局所デポジットにポリペプチドを閉じ込めることによって、迅速な分散からポリペプチドを保護することができる、又はこのようなアジュバントは、ホストを刺激して、免疫系のマクロファージ及び他の要素に対して化学走化性である因子を分泌させる物質を含有することができる。

【0066】

軽鎖の可変部をコードする核酸分子は、A30、A27又はO12V 遺伝子に由来することができる。好ましい実施態様では、該軽鎖は、A30V 遺伝子に由来する。さらにより好ましい実施態様では、該軽鎖をコードする核酸分子は、生殖細胞系A30V 遺伝子からの10個以下のアミノ酸変化、好ましくは6個以下のアミノ酸変化、そしてさらにより好ましくは3個以下のアミノ酸変化を含有する。

【0067】

1実施態様では、該抗体は、突然変異前の抗IGF-1R抗体に比べて、突然変化した抗IGF-1R抗体のVH若しくはVL領域のいずれかに10個以下のアミノ酸変化を含有する。より好ましい実施態様では、突然変化した抗IGF-1R抗体のVH若しくはVL領域のいずれかに5個以下のアミノ酸変化、より好ましくは、3個以下のアミノ酸変化が存在する。他の実施態様では、定常ドメインに15個以下のアミノ酸変化、より好まし

くは、10個以下のアミノ酸変化、さらにより好ましくは、5個以下のアミノ酸変化が存在する。

【0068】

配列番号NOs：2、6、10、14、18及び22は、6個の抗IGF-1R 軽鎖の可変部アミノ酸配列を与える。配列番号NOs：4、8、12、16、20及び24は、6個の抗IGF-1R重鎖の可変部アミノ酸配列を与える。配列番号NO：26は、抗IGF-1R抗体2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3及び6.1.1の軽鎖の定常部をコードする、アミノ酸配列を表し、配列番号NO：25は、核酸配列を表す。配列番号NO：28は、抗IGF-1R抗体2.12.1、2.13.2、2.14.3、3.1.1、4.9.2、4.17.3及び6.1.1の重鎖の定常部をコードする、アミノ酸配列を表し、配列番号NO：27は、核酸配列を表す。配列番号NOs：30、32、34、36及び44は、生殖細胞系重鎖DP-35、DP-47、DP-70、DP-71及びVIV-4のアミノ酸配列を、それぞれ表す。配列番号NO：33は、生殖細胞系重鎖DP-70のヌクレオチド配列を与える。配列番号NOs：38、40及び42は、該6個の抗IGF-1R 軽鎖が由来する該3個の生殖細胞系 軽鎖のアミノ酸配列を与える。

10

【0069】

該抗IGF-1R抗体は、対象への投与に適した薬剤組成物に組み入れることができる。典型的に、該薬剤組成物は、抗体と、製薬的に受容されるキャリアーを含む。本明細書で用いる限り、「製薬的に受容されるキャリアー」は、生理的に適合する、ありとあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤等を包含する。製薬的に受容されるキャリアーの例は、水、生理食塩水、リン酸塩緩衝化生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノール等、並びにこれらの組み合わせを包含する。多くの場合に、等張剤、例えば糖、ポリアルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、又は塩化ナトリウムを組成物中に含めることが、好ましいであろう。該抗体又は抗体部分の耐用寿命又は効果を強化する、例えば湿潤剤、乳化剤、保存剤又は緩衝剤のような、少量の補助物質を含めることもできる。

20

【0070】

該薬剤組成物は、多様な形態であることができる。これらは、例えば、液体、半固体及び固体の投与形、例えば液体溶液（例えば、注射可能な及び注入可能な溶液）、分散液若しくは懸濁液、錠剤、ピル、粉末、リポソーム及び座薬を包含する。好ましい形態は、予定の投与形式及び治療用途に依存する。典型的な好ましい組成物は、注射可能な及び注入可能な溶液の形態であり、例えば、他の抗体によるヒトの受動免疫のために用いられるものと同様な組成物である。好ましい投与形式は、非経口的（例えば、静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内又は注入）である。好ましい実施態様では、静脈内注入又は注射によって、該抗体を投与する。他の好ましい実施態様では、筋肉内又は皮下注射によって、該抗体を投与する。当業者によって理解されるように、投与経路及び/又は投与形式は、所望の結果に依存して変化する。

30

【0071】

治療用組成物は、典型的に、製造及び貯蔵の条件下で、無菌で、安定でなければならぬ。該組成物は、溶液、マイクロエマルジョン、分散液、リポソーム、又は高い薬物濃度に適した、他の規則的な構造として処方することができる。無菌の注射可能な溶液は、必要量の抗IGF-1R抗体を適当な溶媒中に、上記に列挙した成分の1つ又は組み合わせと共に加えて、必要に応じて、その後続けて、濾過滅菌を行なうことによって、調製することができる。一般に、分散液は、基本的分散媒と、上記に列挙した成分からの必要な他の成分を含有する無菌ビヒクル中に活性化化合物を加えることによって、調製することができる。無菌の注射可能な溶液を調製するための無菌粉末の場合には、好ましい調製方法は、真空乾燥と噴霧乾燥であり、これらは、有効成分プラス任意の付加的な望ましい成分の粉末を、それらの、予め滅菌濾過した溶液から生成する。溶液の適当な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合には必要な粒度の維持、及び界面

40

50

活性剤の使用によって維持することができる。注射可能な組成物の持続吸収は、組成物中に、吸収を遅延させる作用剤、例えばモノステアレート塩及びゼラチンを含めることによって、達成することができる。

【0072】

ある一定の実施態様では、例えば、インプラント、経皮パッチ及びマイクロカプセル化デリバリー系を含めた制御放出製剤のような、活性化化合物を迅速放出から保護するであろうキャリアーと共に、活性化化合物を調製することができる。例えばエチレン・ビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル及びポリ乳酸のような、生分解性で、生体適合性のポリマーを用いることができる。このような製剤の多くの調製方法が特許化され、当業者に一般に知られている。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照のこと。

10

【0073】

該薬剤組成物は、「治療有効量」又は「予防有効量」の本発明の抗体又は抗体部分を含むことができる。「治療有効量」は、所望の治療結果を達成するために必要な、投与量及び時間で有効な量を意味する。該抗体又は抗体部分の治療有効量は、例えば、個人の疾患状態、年齢、性別及び体重、並びに該抗体又は抗体部分が個人において所望の反応を誘出する能力のような要因に応じて変化する可能性がある。治療有効量はまた、該抗体又は抗体部分のいずれの有害な若しくは不利な効果をも、治療的に有利な効果が凌駕するような量でもある。「予防有効量」は、所望の予防結果を達成するために必要な、投与量及び時間で有効な量を意味する。典型的には、疾患の前又は早期に予防的投与量が対象に用いられるので、予防有効量は治療有効量未満になるであろう。

20

【0074】

投与レジメンを、最適の所望の反応を与えるように調節することができる。例えば、単一ボラスを投与するか、又は数回の分割投与量を一定期間にわたって投与するか、又は治療状況の緊急性によって指示されるように、投与量を比例的に増減することが可能である。該抗体を含む薬剤組成物、又は該抗体と1種類以上の付加的治療剤とを含む併用療法を含む薬剤組成物は、単回用量又は複数回用量として処方することができる。投与の容易さと投与量の均一性のために、投与単位形(dosage unit form)において非経口製剤を処方することが、特に有利である。本明細書で用いる限り、投与単位形は、治療される哺乳動物対象に対する単回投与量(unitary dosage)として適した物理的個別単位を意味する；各単位は、所望の治療効果を生じるように算出された所定量の活性化化合物を、必要な製薬的キャリアーと共に含有する。本発明の投与単位形の規格は、(a)活性化化合物の固有の特徴と、達成されるべき特定の治療効果又は予防効果及び(b)個人の感受性の治療のための該活性化化合物の配合技術に固有の限界によって、又はこれらに直接依存して決定される。特に有用な処方は、20 mMクエン酸ナトリウム(pH 5.5)、140 mM NaCl及びポリソルベート80 0.2 mg/mlの緩衝液中の抗IGF-1R抗体5 mg/mlである。

30

【0075】

付加的な作用剤を含む又は含まない該抗体は、少なくとも、状態が治療されるか、緩和されるか又は治癒されるまでの期間にわたって、1回又は2回以上投与することができる。該抗体が腫瘍若しくは癌の増殖を停止させるか又は腫瘍若しくは癌の重量若しくは体積を減ずるという条件で、腫瘍が存在する限り、一般に、該抗体は投与されるであろう。該抗体は、一般に、上述したような薬剤組成物の一部として投与される。抗体の投与量は、一般に0.025~100 mg/kg、より好ましくは0.05~50 mg/kg、さらに好ましくは0.05~20 mg/kg、さらにいっそう好ましくは0.1~10 mg/kgの範囲内である。投与量値が、緩和すべき状態の種類及び重症度によって変化しうることは、注目すべきである。さらに、任意の特定の対象に対して、個人的な必要性及び組成物を投与する又は投与を監視する人の専門的判断に応じて、特定の投与レジメンを時間をかけて調節すべきであること、及び本明細書に記載した投与レジメンが単なる例示であ

40

50

り、特許請求する組成物の範囲及び実施(practice)を限定するように意図されないことを理解すべきである。

【0076】

該抗体は、1日3回から6か月毎に1回まで、投与することができる。投与は、例えば、1日3回、1日2回、1日1回、2日毎に1回、3日毎に1回、1週間に1回、2週間毎に1回、1か月毎に1回、2か月毎に1回、3か月毎に1回、及び6か月毎に1回のようなスケジュールで行なうことができる。該抗体は、経口経路、粘膜経路、頬側経路、鼻腔内経路、吸入可能経路、静脈内経路、皮下経路、筋肉内経路、非経口経路、腫瘍内経路又は局所経路によって投与することができる。

【0077】

該抗体は、腫瘍部位から離れた部位に投与することができる。該抗体は、ミニポンプによって連続的に投与することもできる。

ある一定の実施態様では、該抗体をエーロゾル又は吸入可能な形で投与することができる。液体中に溶解も懸濁もしない微粉状固体粒子の形態の乾燥エーロゾルも、本発明の実施に有用である。本発明の薬剤製剤は、例えば、米国特許Nos.4,624,251; 3,703,173; 3,561,444;及び4,635,627に記載されているようなネブライザーを用いるエーロゾル・スプレアの形態で投与することができる。

【0078】

該抗体の血清濃度は、当該技術分野で知られた任意の方法によって、測定することができる。癌又は腫瘍の発生を防止するために、該抗体を予防的に投与することもできる。このことは、IGF-1の「正常高」レベルを有する患者の場合に、これらの患者は一般的な癌を発生する高い危険性を有すると分かっているため、特に有用でありうる。Rosen et al.上記文献を参照のこと。

【0079】

本発明の方法に用いる抗体は、標識することができる。これは、検出可能なマーカーの組み込み、例えば、放射能標識したアミノ酸の組み込み、又は標識したアビジン(例えば、光学的方法又は比色法によって検出することができる蛍光マーカー又は酵素活性を含有するストレプトアビジン)によって検出されうるビオチン化部分の、ポリペプチドへの付着によって行なうことができる。ある一定の状況では、標識又はマーカーも治療的であることができる。ポリペプチド及び糖タンパク質を標識する、種々な方法が当該技術分野で知られており、これらの方法を用いることができる。ポリペプチドのための標識の例は、非限定的に、下記：放射性同位体若しくは放射性核種(例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、蛍光標識(例えば、FITC、ローダミン、ランタニド燐光体)、酵素標識(例えば、ホースラディッシュ・ペルオキシダーゼ、 α -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリ・ホスファターゼ)、化学ルミネセンス、ビオチニル基、二次レポーターによって認識される所定ポリペプチド・エピトープ(例えば、ロイシンジッパー対配列、二次抗体の結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ)を包含する。幾つかの実施態様では、可能な立体障害を減ずるために種々な長さのスペーサー・アームによって、標識を取り付ける。

【0080】

本発明で用いる抗体は、好ましくは、ヒト免疫グロブリン遺伝子を発現する細胞に由来する。このような「ヒト」抗体を作製するために、トイランスジェニック・マウスの使用が当該技術分野で知られている。このような方法の1つは、米国特許出願Serial No. 08/759,620(December 3, 1996出願)に記載されている。Mendez et al. Nature Genetics 15:146-156(1997); Green and Jakobovits J. Exp. Med. 188:483-495(1998); ヨーロッパ特許 No. EP 0 463 151 (June 12, 1996付与発行); 及び国際特許出願Nos. WO 94/02 602 (February 3, 1994発行); WO 96/34096 (October 31, 1996発行); 及びWO 98/24893 (June 11, 1998発行)をも参照のこと。

【0081】

上述したように、本発明は、抗体フラグメントの使用を包含する。例えばFv、F(a

10

20

30

40

50

b')₂ 及び F a b のような抗体フラグメントは、例えばプロテアーゼ又は化学切断による、完全タンパク質の切断によって、作製することができる。或いは、切頭遺伝子(truncated gene)を設計する。例えば、F (a b ')₂ フラグメントの一部をコードするキメラ遺伝子は、H鎖のC H 1ドメインとヒンジ領域をコードするDNA配列と、それに続けて、切頭分子を得るための翻訳停止コドンを含めると考えられる。

【 0 0 8 2 】

1つのアプローチでは、重鎖及び軽鎖のJ領域をコードするコンセンサス配列を用いて、ヒトC領域セグメントへのV領域セグメントのその後の結合のために有用な制限部位を該J領域に導入するためのプライマーとして用いるオリゴヌクレオチドを設計することができる。C領域cDNAを部位特異的突然変異誘発によって修飾して、ヒト配列中の類似位置に制限部位を設置することができる。

10

【 0 0 8 3 】

本発明に用いる抗体を得るために用いる発現ベクターは、プラスミド、レトロウイルス、コスミド、Y A C s、E B V由来エピソーム等を包含する。便利なベクターは、通常、機能的完全ヒトC H又はC L免疫グロブリン配列をコードするベクターであり、任意のV H又はV L配列が容易に挿入され、発現されることができるよう遺伝子操作された、適当な制限部位を有する。このようなベクターでは、挿入されたJ領域中のスプライス・ドナー部位と、ヒトC領域に先行するスプライス・アクセプター部位との間で、及びヒトC Hエキソン内に発生するスプライス領域においても、スプライシングが通常生じる。該コーディング領域の下流のネイティブ染色体部位において、ポリアデニル化と転写終結が生じる。得られたキメラ抗体は、レトロウイルスL T R s、例えば、S V - 4 0初期プロモーター(Okayama et al. Mol. Cell. Bio. 3:280 (1983))、R o u s肉腫ウイルスL T R (Gorman et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 79:6777 (1982))、及びモロニーネズミ(moloney murine)白血病ウイルスL T R (Grosschedl et al. Cell 41:885 (1985)); ネイティブI gプロモーター等を含めた、任意の強力なプロモーターに結合することができる。

20

【 0 0 8 4 】

本発明に用いるために作製される抗体は、特定の所望のアイソタイプを最初に有する必要はない。むしろ、作製される抗体は、任意のアイソタイプを有することができ、その後、慣用的な技術を用いて、アイソタイプ・スイッチする(isotype switched)ことができる。これらは、直接組み換え技術(例えば、米国特許No. 4,816,397参照)及び細胞-細胞融合技術(例えば、米国特許No. 5,916,771参照)を包含する。

30

【 0 0 8 5 】

上述したように、本発明の抗体のエフェクター機能は、種々な治療用途のためにI g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4、I g D、I g A、I g E又はI g Mにアイソタイプ・スイッチングによって、変化させることができる。さらに、細胞殺傷のための補体への依存性は、例えば、二重特異性物質(biospecifics)、イムノトキシン又は放射性標識の使用によって、回避することができる。

【 0 0 8 6 】

(i) 2つの抗体：I G F - 1 Rに対して特異性を有する1つの抗体と、第2分子に対して特異性を有する他方の抗体；(i i) I G F - 1 Rに対して特異性を有する1つの鎖と、第2分子に対して特異性を有する他方の鎖を有する単一抗体；又は(i i i) I G F - 1 Rと他方の分子に対する特異性を有する一本鎖抗体；を含む二重特異性抗体を作製することができる。このような二重特異性抗体は、周知の方法、例えば、Fanger et al. Immunol. Methods 4:72-81 (1994); Wright and Harris、上記文献；及び Traunecker et al. Int. J. Cancer (Suppl.) 7:51-52 (1992)を用いて、作製することができる。

40

【 0 0 8 7 】

本発明に用いるための抗体は、「カッパボディ(kappabodies)」(Ill et al. Protein Eng. 10:949-57 (1997))、「ミニボディ(minibodies)」(Martin et al. EMBO J. 13:5303-9 (1994))、「ディアボディ(diabodies)」(Holliger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 90:6444-6448 (1993))、及び「ジャヌシン(janusins)」(Traunecker et al. EMBO J.

50

10:3655-3659 (1991) 及び Traunecker et al. Int. J. Cancer Suppl. 7:51-52 (1992) を包含し、これらも作製することができる。

【 0 0 8 8 】

用いる抗体は、慣用的な技術によって、イムノトキシンとして作用するように修飾することができる。例えば、Vitetta Immunol. Today 14:252 (1993) 参照。米国特許No. 5,194,594をも参照のこと。放射能標識抗体も、周知の方法を用いて作製することができる。例えば、Junghans et al. Cancer Chemotherapy and Biotherapy 655-686 (2d edition, Chafner and Longo, eds., Lippincott Raven (1996)) 参照。さらに、米国特許Nos. 4,681,581, 4,735,210, 5,101,827, 5,102,990 (Re. 35,500)、5,648,471及び 5,697,902をも参照のこと。

10

【 0 0 8 9 】

本発明の実施に有用な、特定の抗体は、国際特許出願No. WO 02/053596に記載されている抗体を包含する、該特許出願は、抗体 2 . 1 2 . 1、2 . 1 3 . 2、2 . 1 4 . 3、3 . 1 . 1、4 . 9 . 2、及び 4 . 1 7 . 3 をさらに述べている。該公開出願に開示されているように、これらの抗体を産生するハイブリドーマは、下記寄託番号で 2 0 0 0 年 1 2 月 1 2 日に、American Type Culture Collection (ATCC), 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209に寄託されている：

【 0 0 9 0 】

【表 1】

20

ハイブリドーマ	寄託No.
2.12.1	PTA-2792
2.13.2	PTA-2788
2.14.3	PTA-2790
3.1.1	PTA-2791
4.9.2	PTA-2789
4.17.3	PTA-2793

30

【 0 0 9 1 】

これらの抗体は、ヒト 軽鎖を伴う、完全ヒト I g G 2 又は I g G 4 のいずれかである。特に、本発明は、これらの抗体のアミノ酸配列を有する抗体の使用に関する。

本発明に用いる抗体は、好ましくは、非常に高いアフィニティを有し、固相又は液相のいずれかで測定したときに、典型的に、約 10^{-9} M から約 10^{-11} M までの K d を有する。

【 0 0 9 2 】

本発明に用いる抗体は、ハイブリドーマ細胞系以外の細胞系で発現されることができる。特定の抗体のために c D N A s 又はゲノムクローンをコードする配列は、適当な哺乳動物又は非哺乳動物宿主細胞の形質転換に用いることができる。形質転換は、例えば、ウイルス中（若しくはウイルスベクター中）へのポリヌクレオチドのパッケージング及び宿主細胞の、ウイルス（若しくはベクター）による形質導入を含めた、宿主細胞中にポリヌクレオチドを導入するための任意の既知方法によって、又は米国特許No. 4,399,216、4,912,040、4,740,461及び4,959,455によって実証されるような、当該技術分野で知られたトランスフェクション方法によって行なうことができる。哺乳動物細胞中に異種ポリヌクレオチドを導入するための方法は、当該技術分野で周知であり、非限定的に、デキストラン仲介トランスフェクション、リン酸カルシウム沈降、ポリブレン仲介トランスフェクション (polybrene mediated transfection)、プロトプラスト融合、エレクトロポレー

40

50

ション、粒子衝撃、リポソーム中へのポリヌクレオチド(単数又は複数)の封入、ペプチド・コンジュゲート、デンドリマー、及び核中へのDNAの直接マイクロインジェクションを包含する。

【0093】

発現のためのホストとして利用可能な哺乳動物細胞系は、当該技術分野で周知であり、非限定的に、チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞、NSO₀、HeLa細胞、ベビーハムスター腎臓(BHK)細胞、サル腎臓細胞(COS)及びヒト肝細胞癌細胞(例えば、Hep G2)を含めた、American Type Culture Collection (ATCC)から入手可能な、多くの不死化細胞系を包含する。細菌、酵母、昆虫及び植物細胞を含めた非哺乳動物細胞を用いることもできる。非ヒト・グリコシル化に起因する、免疫原性、薬物動力学及び/又はエフェクター機能における変化を防止するために、抗体CH2ドメインの部位特異的突然変異誘発によってグリコシル化を排除することが、好ましいと考えられる。グルタミン・シターゼ発現系が、ヨーロッパ特許Nos.0 216 846、0 256 055及び0 323 997と、ヨーロッパ特許出願No.89303964.4に関連して、全体的又は部分的に考察されている。

10

【0094】

本発明に用いるための抗体は、問題の免疫グロブリン重鎖及び軽鎖配列に関してトランスジェニックである哺乳動物又は植物の形成とそれらからの回収可能な形での抗体の作製によって、トランスジェニック的に作製することもできる。トランスジェニック抗体は、ヤギ、ウシ又は他の哺乳動物の乳中に作製して、そこから回収することができる。例えば、米国特許Nos.5,827,690、5,756,687、5,750,172及び5,741,957を参照のこと。

20

【実施例】

【0095】

下記実施例を参照することによって、本発明の利点をさらに理解することができる。これらの実施例は、本発明の好ましい実施態様を説明することを意図して役立つものであり、本発明の有効な範囲を限定することを決して意図しない。

【0096】

実施例 I :

進行した非血液性の悪性腫瘍の治療における抗IGF-1R抗体とドセタキセルとの併用

進行期非血液性の悪性腫瘍(正確に測定可能であり、そのサイズがコンピュータ断層撮影(CT)スキャンによって2cm x 1cmであるか又はスパイラルCTスキャンによって1cm x 1cmである、少なくとも1個の病巣によって定義される測定可能な疾患)を有する患者に、標準用量のドセタキセル(TAXOTERE)(75mg/m²まで、正確な体重を用いて、体表面積(BSA)を算出)を、各サイクルの1日目のみに1時間にわたって、静脈内(IV)注入によって投与した。ドセタキセル注入が終了した後に、本明細書に記載したような抗IGF-1R抗体を、5mg/ml液体製剤中で、0.1mg/kg~10mg/kgの用量で静脈内投与した。21日間後に、該治療レジメンを、抗IGF-1R抗体の用量を高めて、繰り返した、その後、疾患進行又は許容され難い毒性が発生するまで、21日間毎に最小2サイクル及び最大17サイクル、繰り返した。ドセタキセルの前投薬レジメンは、ドセタキセル投与の1日前から開始して、経口デキサメタゾン8mg、1日2回、3日間を包含した。適当な場合には、予防的制吐薬を与えた。

30

40

【0097】

用量増大は、用量レベル当たり3~6人の対象(集団)での用量倍加スキームを利用する促進滴定設計(accelerated titration design)を用いた。各新しい集団内で、対象の間に待機期間を設ける必要はなかった。現行用量レベルでの第1対象が21日間観察され、次の対象が14日間観察されるまで、その後の集団は開始されなかった。

【0098】

下記の終点を測定した:抗IGF-1R抗体の安全性、耐性(tolerability)、薬動力学(PK)パラメータ;ヒト抗IGF-1R抗体反応(HAHA);反応速度と悪化までの

50

時間；及び循環腫瘍細胞（CTC）と循環溶解性IGF-1Rの数。

【0099】

実施例 I I :

進行した非小細胞肺癌の治療における抗IGF-1R抗体と、パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用

研究の第1部では、予備化学療法を与えられていない、I I I B期又はI V期又は再発（手術/放射線後）の測定可能な非小細胞肺癌（NSCLC）患者に、パクリタキセル（TAXOL）を、I V注入によって200mg/mlの標準用量で、3時間にわたって投与した。パクリタキセルの投与の前に、全ての患者に、予防的な抗アレルギー/制吐薬を投与した。カルボプラチン（PARAPLATIN）をI V注入によって15～30分間にわたって投与した；投与量は、Calvert式に基づいて、6mg/ml x minの目標曲線下面積（AUC）で算出した。カルボプラチンの注入が完了した後に、本明細書に記載するような抗IGF-1R抗体を、5mg/ml液体製剤中で、0.05mg/kg～10mg/kgの用量で静脈内投与した。21日間後に、該治療レジメンを、抗IGF-1R抗体の用量を高めて、繰り返した、その後、疾患悪化又は許容され難い毒性が発生するまで、21日間毎に最小1サイクル及び最大6サイクル、繰り返した。

【0100】

用量は、用量レベル当たり3～6人の対象（集団）での用量倍加スキームを利用する促進滴定設計を用いて、高めた。各新しい集団内で、対象の間に待機期間を設ける必要はなかった。現行用量レベルでの第1対象が21日間観察され、次の対象が14日間観察されるまで、その後の集団は開始されなかった。

【0101】

少なくとも6患者を21日間観察した（即ち、1サイクルを完了した）ならば、この研究の無作為化第2部を開始する。

この研究の第2部は、パクリタキセル及びカルボプラチンと組み合わせた抗IGF-1R抗体（アームA）並びにパクリタキセル及びカルボプラチンのみ（アームB）の2アーム無作為化非比較研究である。第2部の1日目に、両アームの患者に第1部と同じ用量のパクリタキセル及びカルボプラチンを、同じ時間にわたって投与する。カルボプラチンの投与後に、アームAの患者に、第1部で患者に投与したのと同用量の抗IGF-1R抗体をも投与する。該用量は、第1部で実証された安全性と耐性の点から決定する。この治療を21日間後に繰り返し、その後、疾患悪化又は許容され難い毒性が発生するまで、21日間毎に最小2サイクル及び最大6サイクル、繰り返す。

【0102】

下記の終点を測定する：抗IGF-1R抗体のPKパラメータ、H A H A、反応速度と悪化までの時間、CTC、循環IGF-1、IGFBPs、及び溶解性循環IGF-1R。

【0103】

実施例 I I I :

転移乳癌における抗IGF-1Rと、ドセタキセル及びエピルピシンの併用

二次元で正確に測定することができ、そのサイズが、慣用的なCTスキャンによって2cm x 1cmであるか又はスパイラルCTスキャンによって1cm x 1cmである、少なくとも1個の病巣による転移乳癌を有する患者に、単回15分間注入によって、エピルピシン75mg/m²を投与する。1時間停止した後に、ドセタキセル（TAXOTERE）75mg/m²を単回I V注入によって投与し、続いて、本明細書に記載するような抗IGF-1R抗体を0.05mg/kg～10mg/kgの用量でI V注入する。適当な場合には、予防的制吐薬を与える。この治療を、21日間後に、抗IGF-1R抗体の用量を高めて、繰り返し、その後、疾患悪化又は許容され難い毒性が発生するまで、21日間毎に最小2サイクル及び最大6サイクル、繰り返す。

【0104】

用量は、集団当たり3～6人の対象での用量倍加スキームを利用する促進滴定設計を用

いて、高める。各新しい集団内で、対象の間に待機期間を設ける必要はない。現行用量レベルでの第1対象が21日間観察され、次の対象が14日間観察されるまで、その後の集団は開始することができない。

【0105】

下記の終点を測定する：PKパラメータ、H A H A、反応速度と悪化までの時間。悪化までの時間と総合生存率は、Kaplan-Meier積極限法(product limit method)を用いて算出する。

【0106】

実施例IV：

ホルモン難治性前立腺癌における抗IGF-1Rと、ドセタキセル及びプレドニゾンとの併用

対象は、少なくとも1回のホルモン治療（睾丸摘出術、エストロゲン、LHRH療法等）後に、少なくとも1週間の間隔を置いて3回連続して測定して、ホルモン療法の50 ng/dl未満のテストステロンレベル、20 ng/mlを超える前立腺特異的抗原（PSA）及び最低値(nadir value)を>50%を超えるPSA上昇を有する前立腺の転移腺癌を有する患者である。ドセタキセルの前投薬レジメンは、ドセタキセル投与の1日前から開始して、経口ドキサメタゾン8 mg、1日2回、3日間を包含する。75 mg/m²用量のドセタキセル（TAXOTERE）（正確な体重を用いて、BSAを算出）を、各サイクルの1日目のみに1時間にわたって、IV注入によって投与する。ドセタキセル注入が完了した後に、本明細書に記載するような抗IGF-1R抗体を、5 mg/ml液体製剤中で静脈内投与する。プレドニゾンを、1日目から出発して、経口5 mg用量2回で毎日投与する。適当な場合には、予防的制吐薬を投与することもできる。この治療レジメンを、疾患悪化又は許容され難い毒性が発生するまで、21日間（±3日間）毎に、最大10サイクル繰り返す。

【0107】

下記終点を測定する：PSA反応、抗IGF-1R抗体の集団PKパラメータ、H A H A、CTCsとIGF-1R発現CTCsの総数。

上記発明は、理解の明確さのために、例示と実施例によってかなり詳細に記載したが、特許請求の要旨と範囲から逸脱せずに、これにある一定の変化と修飾を加えることができることは、本発明の教示を考慮するならば、当業者に容易に明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0108】

【図1A】図1A～1Cは、6個のヒト抗IGF-1R抗体からの軽鎖可変部ヌクレオチド配列の、相互に対する及び生殖細胞系配列に対するアラインメントを示す。図1Aは、抗体2.12.1（配列番号NO：1）、2.13.2（配列番号NO：5）、2.14.3（配列番号NO：9）及び4.9.2（配列番号NO：13）の軽鎖（VL）の可変部ヌクレオチド配列の、相互に対する及び生殖細胞系V A 30配列（配列番号NO：39）に対するアラインメントを示す。

【図1B】図1Bは、抗体4.17.3のVLヌクレオチド配列（配列番号NO：17）の生殖細胞系V O 12配列（配列番号NO：41）に対するアラインメントを示す。

【図1C】図1Cは、抗体6.1.1のVLヌクレオチド配列（配列番号NO：21）の生殖細胞系V A 27配列（配列番号NO：37）に対するアラインメントを示す。これらのアラインメントは、各抗体からのVLのCDR領域をも示す。図1A～1Cのコンセンサス配列は、それぞれ、配列番号NOS：53～55に示される。

【図2A】図2A～2Dは、6個のヒト抗IGF-1R抗体からの重鎖可変部ヌクレオチド配列の、相互に対する及び生殖細胞系配列に対するアラインメントを示す。図2Aは、抗体2.12.1のVHのヌクレオチド配列（配列番号NO：3）の、生殖細胞系V H D P - 35配列（配列番号NO：29）に対するアラインメントを示す。

【図2B】図2Bは、抗体2.14.3のVHのヌクレオチド配列（配列番号NO：11）の、生殖細胞系V I V - 4 / 4 . 35配列（配列番号NO：43）に対するアラインメ

10

20

30

40

50

ントを示す。

【図 2 C - 1】図 2 C - 1 は、抗体 2 . 1 3 . 2 (配列番号 NO : 7)、4 . 9 . 2 (配列番号 NO : 15) 及び 6 . 1 . 1 (配列番号 NO : 23) の V H ヌクレオチド配列の、相互に対する及び生殖細胞系 V H D P - 47 配列 (配列番号 NO : 31) に対するアラインメントを示す。

【図 2 C - 2】図 2 C - 2 は、抗体 2 . 1 3 . 2 (配列番号 NO : 7)、4 . 9 . 2 (配列番号 NO : 15) 及び 6 . 1 . 1 (配列番号 NO : 23) の V H ヌクレオチド配列の、相互に対する及び生殖細胞系 V H D P - 47 配列 (配列番号 NO : 31) に対するアラインメントを示す。

【図 2 D】図 2 D は、抗体 4 . 1 7 . 3 の V H ヌクレオチド配列 (配列番号 NO : 19) の、生殖細胞系列 V H D P - 71 配列 (配列番号 NO : 35) に対するアラインメントを示す。このアラインメントは、該抗体の C D R 領域をも示す。図 2 A ~ 2 D のコンセンサス配列は、それぞれ、配列番号 NOS : 56 ~ 59 に示される。

【図 3 A】図 3 A は、生殖細胞系配列に比べた、2 . 1 3 . 2 及び 2 . 1 2 . 1 の重鎖及び軽鎖の種々な領域における突然変異数を示す。図 3 A ~ D は、抗体 2 . 1 3 . 2 及び 2 . 1 2 . 1 の重鎖及び軽鎖からのアミノ酸配列の、それらが由来する生殖細胞系配列とのアラインメントを示す。

【図 3 B】図 3 B は、抗体 2 . 1 3 . 2 の重鎖アミノ酸配列 (配列番号 NO : 45) のアラインメントを、生殖細胞系配列 D P - 47 (3 - 23) / D 6 - 19 (配列番号 NO : 46) のアラインメントと共に示す。

【図 3 C】図 3 C は、抗体 2 . 1 3 . 2 の軽鎖アミノ酸配列 (配列番号 NO : 47) のアラインメントを、生殖細胞系配列 A 30 / J K 2 (配列番号 NO : 48) のアラインメントと共に示す。

【図 3 D】図 3 D は、抗体 2 . 1 2 . 1 の重鎖アミノ酸配列 (配列番号 NO : 49) のアラインメントを、生殖細胞系配列 D P - 35 (3 - 11) / D 3 - 3 / J H 6 (配列番号 NO : 50) のアラインメントと共に示す。

【図 3 E】図 3 E は、抗体 2 . 1 2 . 1 の軽鎖アミノ酸配列 (配列番号 NO : 51) のアラインメントを、生殖細胞系配列 A 30 / J K 1 (配列番号 NO : 52) のアラインメントと共に示す。図 3 B ~ E に関して、シグナル配列はイタリック体で示し、C D R s には下線を施し、定常ドメインは太字であり、枠組み構造 (F R) 突然変異は、アミノ酸残基上方のプラス記号 (「+」) によって強調表示し、C D R 突然変異は、アミノ酸残基上方の星印によって強調表示する。

【図 4】図 4 は、抗 I G F - 1 R 抗体 2 . 1 3 . 2 と 4 . 9 . 2 が、3 T 3 - I G F - 1 R 腫瘍中の I G F - 1 R ホスホチロシン・シグナルを低下させることを示す。

【図 5】図 5 は、抗 I G F - 1 R 抗体 2 . 1 3 . 2 が、in vivo での 3 T 3 - I G F - 1 R 腫瘍成長を抑制することを示す。

10

20

30

【 1 A 】

2.13.2K GACATCCAGA TGACCCAGTT TCCATCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 50
 A30 GACATCCAGA TGACCCAGTT TCCATCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 50
 2.14.3k -----TCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 26
 2.12.1k -----TGCAT CTGTAGGAGA 15
 4.9.2k GACATCCAGA TGACCCAGTT TCCATCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 50
 コンセンサス GACATCCAGA TGACCCAGTY TCCATCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 50

2.13.2K CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 A30 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 2.14.3k CAGAGTCCAC TTCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA CCGTATTTAG 76
 2.12.1k CAGAGTCCAC TTCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA CCGTATTTAG 65
 4.9.2k CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 コンセンサス CAGAGTCCAC WTCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA MRIGATTTAG 100

2.13.2K GCTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 A30 GCTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 2.14.3k GCTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 126
 2.12.1k GCTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 115
 4.9.2k GCTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 コンセンサス GCTGGTATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150

2.13.2K GCATCCCGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200
 A30 GCATCCCGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200
 2.14.3k GCATCCCGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 176
 2.12.1k GCATCCCGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 165
 4.9.2k GCATCCCGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200
 コンセンサス GCATCCCGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200

2.13.2K TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250
 A30 TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250
 2.14.3k TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 226
 2.12.1k TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 215
 4.9.2k TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250
 コンセンサス TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250

2.13.2K CAACTTATTA CTGTTTACAA CATAAATATT ACCCGTGCAG TTTTGGCCAG 300
 A30 CAACTTATTA CTGTTTACAA CATAAATATT ACCCGTGCAG TTTTGGCCAG 288
 2.14.3k CAACTTATTA CTGTTTACAA CATAAATATT ACCCGTGCAG GTTTCGGCAA 276
 2.12.1k CAACTTATTA CTGTTTACAA CATAAATATT ACCCGTGCAG GTTTCGGCAA 265
 4.9.2k CAACTTATTA CTGTTTACAA CATAAATATT ACCCGTGCAG TTTTGGCCAG 300
 コンセンサス CAACTTATTA CTGTTTACAA CATAAATATT ACCCKYBSNS KTTYGGCRRR 300

2.13.2K GGGACCAAGC TGGAGATCAA AC---- 322
 A30 GGGACCAAGC TGGAGATCAA AC---- 288
 2.14.3k GGGACCAAGC TGGAAATCAT ACGAAC 302
 2.12.1k GGGACCAAGC TGGAAATCAT ACGAAC 291
 4.9.2k GGGACCAAGC TGGAGATCAA AC---- 322
 コンセンサス GGGACCRAGS TGGARATCAW ACGAAC 326

【 1 C 】

6.1.1K GAAATTTGTT TGACCGAGTC TCCAGGACC CTGTCTTTGT GTCCAGGGA 50
 A27 GAAATTTGTT TGACCGAGTC TCCAGGACC CTGTCTTTGT GTCCAGGGA 50
 コンセンサス -----

6.1.1K ATGAGCAGC CTCTCTCTG GGGCAGTCA GAGTGTATG GCAAGTACT 49
 A27 ATGAGCAGC CTCTCTCTG GGGCAGTCA GAGTGTATG GCAAGTACT 100
 コンセンサス ATGAGCAGC CTCTCTCTG GGGCAGTCA GAGTGTATG GCAAGTACT 100

6.1.1K TASCCTGGTA CCAGCAGAAA CTGGCCAGS CTCCAGGCT CTTCACTAT 99
 A27 TASCCTGGTA CCAGCAGAAA CTGGCCAGS CTCCAGGCT CTTCACTAT 150
 コンセンサス TASCCTGGTA CCAGCAGAAA CTGGCCAGS CTCCAGGCT CTTCACTAT 150

6.1.1K GGTGATCCA GCGAGGCCAC TGGATCCCA GACAGTTCA GTGGCAGTGG 149
 A27 GGTGATCCA GCGAGGCCAC TGGATCCCA GACAGTTCA GTGGCAGTGG 200
 コンセンサス GGTGATCCA GCGAGGCCAC TGGATCCCA GACAGTTCA GTGGCAGTGG 200

6.1.1K GTTGGGACA GACTTATC TCACATCG CAGACTGGG CTTGAGTAT 199
 A27 GTTGGGACA GACTTATC TCACATCG CAGACTGGG CTTGAGTAT 250
 コンセンサス GTTGGGACA GACTTATC TCACATCG CAGACTGGG CTTGAGTAT 250

6.1.1K TTTCAGTGT TTACTGTG CAGTATGTTA GTTCAGCTGG NAGGTTGGC 249
 A27 TTTCAGTGT TTACTGTG CAGTATGTTA GTTCAGCTGG NAGGTTGGC 288
 コンセンサス TTTCAGTGT TTACTGTG CAGTATGTTA GTTCAGCTGG NAGGTTGGC 300

6.1.1K CAAGGGACCA AGSTGGAAAT CAAC 274
 A27 CAAGGGACCA AGSTGGAAAT CAAC 290
 コンセンサス CAAGGGACCA AGSTGGAAAT CAAC 325

【 1 B 】

7 AAGGGA 7
 50 CAGATCCAGA TGACCCAGTT TCCATCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 50
 57 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 100 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 107 ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 150 ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 157 CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200
 200 CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200

57 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 100 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 107 ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 150 ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 157 CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200
 200 CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200

207 TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250
 250 TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250
 257 CAACTTACTA CTGTCCACAG AGTTACAAAG CCCCTCCAG 257
 288 CAACTTACTA CTGTCCACAG AGTTACAAAG CCCCTCCAG 288
 300 CAACTTACTA CTGTCCACAG AGTTACAAAG CCCCTCCAG 300

4.17.3K GACTTCAGA TGACCCAGTT TCCATCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 50
 コンセンサス GACTTCAGA TGACCCAGTT TCCATCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 50

4.17.3K CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 コンセンサス CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100

4.17.3K ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 コンセンサス ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150

4.17.3K CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200
 コンセンサス CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200

4.17.3K TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250
 コンセンサス TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250

4.17.3K CAACTTACTA CTGTCCACAG AGTTACAAAG CCCCTCCAG 257
 288 CAACTTACTA CTGTCCACAG AGTTACAAAG CCCCTCCAG 288
 300 CAACTTACTA CTGTCCACAG AGTTACAAAG CCCCTCCAG 300

4.17.3K GGGACCAAGC TGGAGATCAA AC---- 322
 コンセンサス GGGACCAAGC TGGAGATCAA AC---- 322

【 2 A 】

26 AAGGGA 26
 50 CAGATCCAGA TGACCCAGTT TCCATCCCTCC CTGCTGCAT CTGTAGGAGA 50
 57 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 100 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 126 ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 150 ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 176 CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200
 200 CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200

76 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 100 CAGAGTCCAC ATCACTTTGCC GGGCAAGTCA GGCATTAGA AATGATTTAG 100
 126 ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 150 ATTTGATCA GCAGAAACCA GGGAAAGCC CTAAGCGCCT GATCTATGCT 150
 176 CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200
 200 CACTCCAGTT TCCAAAGTGG GGTCCCATCA AGGTTTCAGCG GCAGTGGATC 200

226 TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250
 250 TGGGACAGAA TTCACTCTCA CAATCAGCAG CCTGCAGCCT GAAGATTTT 250
 296 CAACTTACTA CTGTCCACAG AGTTACAAAG CCCCTCCAG 300
 300 CAACTTACTA CTGTCCACAG AGTTACAAAG CCCCTCCAG 300

2.12.1H CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGAGGC TTGGTCAAGC CTGGAGGTC 26
 DP35 CAGGTGCAGC TGGTGGAGTC TGGGGAGGC TTGGTCAAGC CTGGAGGTC 50
 コンセンサス -----

2.12.1H CTTGAGACTC TCCGTGTCAG CTTCTGGATT CAGTTTTCAGT GACTACTATA 76
 DP35 CTTGAGACTC TCCGTGTCAG CTTCTGGATT CAGTTTTCAGT GACTACTATA 100
 コンセンサス CTTGAGACTC TCCGTGTCAG CTTCTGGATT CAGTTTTCAGT GACTACTATA 100

2.12.1H TTAGCTTGGAT CCGCCAGGCT CCAGGAGGG GGTGGATG GGTTCATAC 126
 DP35 TTAGCTTGGAT CCGCCAGGCT CCAGGAGGG GGTGGATG GGTTCATAC 150
 コンセンサス TTAGCTTGGAT CCGCCAGGCT CCAGGAGGG GGTGGATG GGTTCATAC 150

2.12.1H ATTAGTAGTA GTGGTAGTAC CAGACTACTC GCAGACTCTG TGAAGGGCCG 176
 DP35 ATTAGTAGTA GTGGTAGTAC CAGACTACTC GCAGACTCTG TGAAGGGCCG 200
 コンセンサス ATTAGTAGTA GTGGTAGTAC CAGACTACTC GCAGACTCTG TGAAGGGCCG 200

2.12.1H ATTCACATC TCCAGGACA ACCCAGAAA CTCCTCTGAT CTGCATAATG 226
 DP35 ATTCACATC TCCAGGACA ACCCAGAAA CTCCTCTGAT CTGCATAATG 250
 コンセンサス ATTCACATC TCCAGGACA ACCCAGAAA CTCCTCTGAT CTGCATAATG 250

2.12.1H ACAGCCTGAG ACCGAGGAC ACCGGGGTGT ATTACTGTCT GAGAGTGGGA 276
 DP35 ACAGCCTGAG ACCGAGGAC ACCGGGGTGT ATTACTGTCT GAGAGTGGGA 296
 コンセンサス ACAGCCTGAG ACCGAGGAC ACCGGGGTGT ATTACTGTCT GAGAGTGGGA 300

2.12.1H GTGGAACATA CTTTTACTA CTACTACTAC GGTATGAGC TCGGGGCCA 326
 DP35 GTGGAACATA CTTTTACTA CTACTACTAC GGTATGAGC TCGGGGCCA 350
 コンセンサス GTGGAACATA CTTTTACTA CTACTACTAC GGTATGAGC TCGGGGCCA 350

2.12.1H AGGGACCAGG GTCACCCTCT CCTCAG 352
 DP35 AGGGACCAGG GTCACCCTCT CCTCAG 296
 コンセンサス AGGGACCAGG GTCACCCTCT CCTCAG 376

【 3 D 】

PF2 2.13.2 重 編 (DP-47 (3-23)/D6-19/JH6) + * * *
 MEFGLSWLEL VALLAGVOCE VOLLZSGGGL VORGGSLRULS CTASGFTFSS YAMWVWROAP GKELEWVSAI SSSGGTIFYA DSVKGRFETIS RDNRSKTIYL
 MEFGLSWLEL VALLAGVOCE VOLLZSGGGL VORGGSLRULS CTASGFTFSS YAMWVWROAP GKELEWVSAI SSSGGTIFYA DSVKGRFETIS RDNRSKTIYL
 QANSLRABDT AVYICARVLA GWEITFYIY YIGDVMWQOG TTVVSSASAT KGPSVLELAP CSRSTSESTA ALOCIMADYF PEPVTVSWNS CALTSGVHTF
 QANSLRABDT AVYICARVLA GWEITFYIY YIGDVMWQOG TTVVSSASAT KGPSVLELAP CSRSTSESTA ALOCIMADYF PEPVTVSWNS CALTSGVHTF
 AVLOSSEGLS LSSVTVTPSS NEGTOYTICH VDKHESNITKV DKYTERKCCU ECPGCPAPPV AGRSVLEPPP KEKOTIMISR TEBVTCVWD VSHEDPEVOF
 AVLOSSEGLS LSSVTVTPSS NEGTOYTICH VDKHESNITKV DKYTERKCCU ECPGCPAPPV AGRSVLEPPP KEKOTIMISR TEBVTCVWD VSHEDPEVOF
 NNVYDGVGVH NAKTREPBE QNNSIFRVSU LTVVHODMLN GREYKCKVSN KGLPAPLEKT ISKTKGQPRE POVYTLPPS REEMTKOVIS LUCIWKGEYF
 NNVYDGVGVH NAKTREPBE QNNSIFRVSU LTVVHODMLN GREYKCKVSN KGLPAPLEKT ISKTKGQPRE POVYTLPPS REEMTKOVIS LUCIWKGEYF
 DIAVWESNG QPENNYKITP PMLDSGSEF LYSKLTVDKS RMOQGNVFS SVMHEALHNN YTOXLSLSLP GK
 DIAVWESNG QPENNYKITP PMLDSGSEF LYSKLTVDKS RMOQGNVFS SVMHEALHNN YTOXLSLSLP GK

【 3 D 】

PF2 2.12.1 重 編 (DP-35-(3-11)/D3-3/JH6) + * * *
 MEFGLSWLEL VALLAGVOCE VOLVESGGGL VKRGGSLRULS CAASGFTFSD YMSWIRQAP GKELEWVSAI SSSGSTRDYA DSVKGRFETIS RDNANSLLY
 MEFGLSWLEL VALLAGVOCE VOLVESGGGL VKRGGSLRULS CAASGFTFSD YMSWIRQAP GKELEWVSAI SSSGSTRDYA DSVKGRFETIS RDNANSLLY
 QANSLRABDT AVYICARVLA GWEITFYIY YIGDVMWQOG TTVVSSASAT KGPSVLELAP CSRSTSESTA ALOCIMADYF PEPVTVSWNS CALTSGVHTF
 QANSLRABDT AVYICARVLA GWEITFYIY YIGDVMWQOG TTVVSSASAT KGPSVLELAP CSRSTSESTA ALOCIMADYF PEPVTVSWNS CALTSGVHTF
 PAVLOSSEGLS LSSVTVTPSS NEGTOYTICH VDKHESNITKV VDKYTERKCC VECPCPAPPV VAGRSVLELAP EKEKOTIMIS RUPREVTCVWV DWSHEDPEVO
 PAVLOSSEGLS LSSVTVTPSS NEGTOYTICH VDKHESNITKV VDKYTERKCC VECPCPAPPV VAGRSVLELAP EKEKOTIMIS RUPREVTCVWV DWSHEDPEVO
 NNVYDGVGVH NAKTREPBE QNNSIFRVSU LTVVHODMLN GREYKCKVSN KGLPAPLEKT ISKTKGQPRE POVYTLPPS REEMTKOVIS LUCIWKGEYF
 NNVYDGVGVH NAKTREPBE QNNSIFRVSU LTVVHODMLN GREYKCKVSN KGLPAPLEKT ISKTKGQPRE POVYTLPPS REEMTKOVIS LUCIWKGEYF
 SDIAVWESNG QPENNYKITP PMLDSGSEF LYSKLTVDKS RMOQGNVFS SVMHEALHNN YTOXLSLSLP GK
 SDIAVWESNG QPENNYKITP PMLDSGSEF LYSKLTVDKS RMOQGNVFS SVMHEALHNN YTOXLSLSLP GK

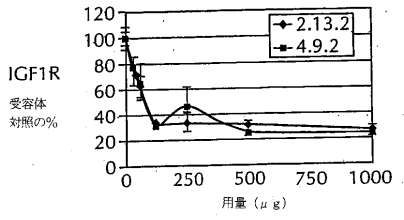
【 3 C 】

PF2 2.13.2 IC (A30/JK2) + * * *
 MDMRVPAQLL GLLLLMFECA KODIOMTQSP SLSASVGR VTIITCRASOG IRNDLGMWYQ KEGKAPRLLI YAASRLQSGV PFRFSGSGG TEFITLITSSL
 MDMRVPAQLL GLLLLMFECA KODIOMTQSP SLSASVGR VTIITCRASOG IRNDLGMWYQ KEGKAPRLLI YAASRLQSGV PFRFSGSGG TEFITLITSSL
 QPEDFATYIC LOHNSITCSF GOGTKLEIKR TVAHSVFIF PESDEQJKSG TASVWCLLNN FYPREAKYQW KYDVALQSGN SOBSVTEQDS KOSTYSLSST
 QPEDFATYIC LOHNSITCSF GOGTKLEIKR TVAHSVFIF PESDEQJKSG TASVWCLLNN FYPREAKYQW KYDVALQSGN SOBSVTEQDS KOSTYSLSST
 IJLSKADYER HRVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
 IJLSKADYER HRVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC

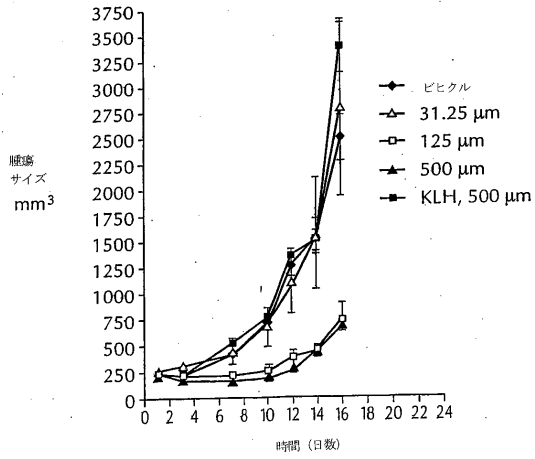
【 3 E 】

PF2.12.1 重 編 (A30/OKI) + * * *
 MDMRVPAQLL GLLLLMFECA KODIOMTQSP SLSASVGR VTIITCRASOG IRNDLGMWYQ KEGKAPRLLI YAASRLQSGV PFRFSGSGG TEFITLITSSL
 MDMRVPAQLL GLLLLMFECA KODIOMTQSP SLSASVGR VTIITCRASOG IRNDLGMWYQ KEGKAPRLLI YAASRLQSGV PFRFSGSGG TEFITLITSSL
 QPEDFATYIC LOHNSITCSF GOGTKLEIKR TVAHSVFIF PESDEQJKSG TASVWCLLNN FYPREAKYQW KYDVALQSGN SOBSVTEQDS KOSTYSLSST
 QPEDFATYIC LOHNSITCSF GOGTKLEIKR TVAHSVFIF PESDEQJKSG TASVWCLLNN FYPREAKYQW KYDVALQSGN SOBSVTEQDS KOSTYSLSST
 IJLSKADYER HRVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC
 IJLSKADYER HRVYACEVTH QGLSSPVTKS FNRGEC

【 図 4 】



【 図 5 】



【 配列表 】

2008506681000001.xml

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		Int national Application No PCT/JP2005/002096
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K39/395		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BENINI S ET AL: "INHIBITION OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I RECEPTOR INCREASES THE ANTITUMOR ACTIVITY OF DOXORUBICIN AND VINCRIStINE AGAINST EWING'S SARCOMA CELLS" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE ASSOCIATION, DENVILLE, NJ, US, vol. 7, no. 6, June 2001 (2001-06), pages 1790-1797, XP001187566 ISSN: 1078-0432 Tables 1 and 2 and discussion ----- -/--	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
^a Special categories of cited documents:		
<ul style="list-style-type: none"> *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 		<ul style="list-style-type: none"> *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 11 November 2005	Date of mailing of the international search report 22/11/2005	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Renggli, J	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern	Application No
PCT/JP2005/002096	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>LU D ET AL: "Simultaneous blockade of both the epidermal growth factor receptor and the insulin-like growth factor receptor signaling pathways in cancer cells with a fully human recombinant bispecific antibody" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, AMERICAN SOCIETY OF BIOCHEMICAL BIOLOGISTS, BIRMINGHAM,, US, vol. 279, no. 4, 23 January 2004 (2004-01-23), pages 2856-2865, XP002316541 ISSN: 0021-9258 page 2861-seq, "Inhibition of tumor cell proliferation in vitro by the BsAb"; page 2857, right-hand column, experimental procedures, Cell lines and proteins; discussion</p>	1-16
X	<p>US 2004/086503 A1 (COHEN BRUCE D ET AL) 6 May 2004 (2004-05-06) '0032!, '0127!, '0198!, '0216!, '0218!, '0237!, '0239!, examples IX, XI, XII, XIII, XIV, XVIII</p>	1-16
X	<p>YE J-J ET AL: "COMBINED EFFECTS OF TAMOXIFEN AND A CHIMERIC HUMANIZED SINGLE CHAIN ANTIBODY AGAINST THE TYPE I IGF RECEPTOR ON BREAST TUMOR GROWTH IN VIVO" HORMONE AND METABOLIC RESEARCH, THIEME-STRATTON, STUTTGART, DE, vol. 35, no. 11/12, November 2003 (2003-11), pages 836-842, XP009055889 ISSN: 0018-5043 abstract</p>	1-16
X	<p>MALONEY E K ET AL: "An anti-insulin-like growth factor I receptor antibody that is a potent inhibitor of cancer cell proliferation" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 63, no. 16, 15 August 2003 (2003-08-15), pages 5073-5083, XP002978956 ISSN: 0008-5472 page 5075, right-hand column, 6th paragraph and page 5079-5080, "In vivo effect of EM164 on BxPC-3.....; abstract</p>	1-16
X	<p>US 2003/165502 A1 (FUJITA-YAMAGUCHI YOKO) 4 September 2003 (2003-09-04) '0006!, '0015!-'0016!, examples 7 and 8</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/IB2005/002096

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/235582 A1 (SINGH RAJEEVA ET AL) 25 December 2003 (2003-12-25) '0124-0129!	1-16
P, X	WO 2005/016967 A (PFIZER PRODUCTS INC; COHEN, BRUCE, DAVID; BEDIAN, VAHE) 24 February 2005 (2005-02-24) the whole document	1-16
P, X	WO 2005/016970 A (IMCLONE SYSTEMS INCORPORATED; LUDWIG, DALE, L) 24 February 2005 (2005-02-24) the whole document	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2005/002096

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 1-11 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

International Application No
PC 2005/002096

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004086503 A1	06-05-2004	US 2005244408 A1	03-11-2005
US 2003165502 A1	04-09-2003	NONE	
US 2003235582 A1	25-12-2003	AU 2003241580 A1 BR 0311792 A CA 2489440 A1 CN 1678633 A EP 1532174 A2 WO 03106621 A2 US 2004265307 A1	31-12-2003 07-06-2005 24-12-2003 05-10-2005 25-05-2005 24-12-2003 30-12-2004
WO 2005016967 A	24-02-2005	NL 1026829 C2 NL 1026829 A1	05-07-2005 15-02-2005
WO 2005016970 A	24-02-2005	NONE	

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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	C 0 7 K 16/28	Z N A

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100135415

弁理士 中濱 明子

(72) 発明者 グアルベルト, アントニオ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 2 0, ニュー・ロンドン, ピークオット・アベニュー 5 0, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 コーヘン, ブルース・デーヴィッド

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 4 0, グロトン, イースタン・ポイント・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 メルヴィン, キャリー・リン

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 2 0, ニュー・ロンドン, ピークオット・アベニュー 5 0, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 ロバーツ, マリア・ルイサ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 3 2 0, ニュー・ロンドン, ピークオット・アベニュー 5 0, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

F ターム(参考) 4C085 AA13 AA14 BB01 BB17 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 BA02 DA10 EA10 HA12 MA02 MA03 MA04 NA05

ZB26

4H045 AA11 AA30 BA10 DA76 EA28 FA74