(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6178240号
(P6178240)
(45)発行日　平成29年8月9日(2017.8.9)　(24)登録日　平成29年7月21日(2017.7.21)

(51)Int.Cl.		F I		
A61K 38/18	(2006.01)	A61K	38/18	ZNA
A61K 45/00	(2006.01)	A61K	45/00	ZMD
A61P 35/00	(2006.01)	A61P	35/00	
C07K 14/71	(2006.01)	C07K	14/71	

請求項の数 22　(全 41 頁)

(21)出願番号	特願2013-538984(P2013-538984)
(86)(22)出願日	平成23年11月14日(2011.11.14)
(65)公表番号	特表2014-500873(P2014-500873A)
(43)公表日	平成26年1月16日(2014.1.16)
(86)国際出願番号	PCT/US2011/060661
(87)国際公開番号	WO2012/068030
(87)国際公開日	平成24年5月24日(2012.5.24)
審査請求日	平成26年11月7日(2014.11.7)
審判番号	不服2016-13468(P2016-13468/J1)
審判請求日	平成28年9月8日(2016.9.8)
(31)優先権主張番号	61/413,940
(32)優先日	平成22年11月15日(2010.11.15)
(33)優先権主張国	米国(US)
(31)優先権主張番号	61/421,462
(32)優先日	平成22年12月9日(2010.12.9)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者　511025307
ファイブ　プライム　セラピューティックス　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ツー　コーポレイト　ドライブ
(74)代理人　100102978
弁理士　清水　初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名　雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口　裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部　俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】高用量の可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質を用いるがんの治療

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
可溶性線維芽細胞増殖因子受容体１（ＦＧＦＲ１）融合タンパク質を含む、がんを有するヒトにおける、がんを治療するための薬学的組成物であって、
該ヒトが、少なくとも６ｐｇ／ｍｌの線維芽細胞増殖因子－２（ＦＧＦ－２）血漿中濃度を有し、
可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、少なくとも２ｍｇ／ｋｇ体重の用量で該ヒトに投与されるように、且つＦＧＦＲ１融合タンパク質が、ヒトのＦＧＦ－２血漿中濃度を少なくとも１週間４ｐｇ／ｍｌ未満に低下させるように用いられることを特徴とし、
該融合タンパク質が、融合パートナーに結合した、ＦＧＦＲ１ポリペプチドの細胞外ドメインを含む、薬学的組成物。
【請求項２】
前記融合パートナーが、Ｆｃポリペプチドである、請求項１に記載の薬学的組成物。
【請求項３】
前記ＦＧＦＲ１細胞外ドメインが、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列を含む、請求項１または２に記載の薬学的組成物。
【請求項４】
前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８のアミノ酸配列を含む、請求項１、２または３に記載の薬学的組成物。
【請求項５】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、２ｍｇ／ｋｇ体重～２０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項１～４のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項６】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、８ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項５に記載の薬学的組成物。

【請求項７】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、１６ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項５に記載の薬学的組成物。

【請求項８】

前記がんが、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、喉頭癌、肝癌、腎癌、神経膠芽細胞腫、または膵臓癌である、請求項１～７のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項９】

前記ヒトが、前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質の投与の前に、少なくとも１０ｐｇ／ｍｌのＦＧＦ－２血漿中濃度を有する、請求項１～８のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項１０】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、化学療法剤またはＶＥＧＦアンタゴニストと組み合わせて投与されるように用いられることを特徴とする、請求項１～９のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項１１】

可溶性線維芽細胞増殖因子受容体１（ＦＧＦＲ１）融合タンパク質を含む、がんを有するヒトにおける、がんを治療するための薬学的組成物であって、

該がんが、リガンド依存性活性化変異を有する線維芽細胞増殖因子受容体２（ＦＧＦＲ２）を特徴とし、

可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、少なくとも２ｍｇ／ｋｇ体重の用量で該ヒトに投与されるように、且つＦＧＦＲ１融合タンパク質が、ヒトのＦＧＦ－２血漿中濃度を少なくとも１週間４ｐｇ／ｍｌ未満に低下させるように用いられることを特徴とし、

該融合タンパク質が、融合パートナーに結合した、ＦＧＦＲ１ポリペプチドの細胞外ドメインを含む、薬学的組成物。

【請求項１２】

前記融合パートナーが、Ｆｃポリペプチドである、請求項１１に記載の薬学的組成物。

【請求項１３】

前記ＦＧＦＲ１細胞外ドメインが、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列を含む、請求項１１または１２に記載の薬学的組成物。

【請求項１４】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８のアミノ酸配列を含む、請求項１１または１２に記載の薬学的組成物。

【請求項１５】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、２ｍｇ／ｋｇ体重～２０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項１１～１４のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項１６】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、８ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項１５に記載の薬学的組成物。

【請求項１７】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、１６ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項１５に記載の薬学的組成物。

【請求項１８】

前記がんが、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、喉頭癌、肝癌、腎癌、神経膠芽細胞腫または膵臓癌である、請求項１１～１７のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項１９】

前記ヒトが、前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質の投与の前に、少なくとも１０ｐｇ／ｍｌのＦＧＦ－２血漿中濃度を有する、請求項１１～１８のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項２０】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、化学療法剤またはＶＥＧＦアンタゴニストと組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項１１に記載の薬学的組成物。

【請求項２１】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、８ｍｇ／ｋｇ体重～１６ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項５に記載の薬学的組成物。

【請求項２２】

前記可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が、８ｍｇ／ｋｇ体重～１６ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与されるように用いられることを特徴とする、請求項１５に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０１０年１１月１５日出願の米国特許仮出願第６１／４１３，９４０号、および２０１０年１２月９日出願の米国特許仮出願第６１／４２１，４６２号の優先権を主張する。これらの特許の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

発明の背景と概要

線維芽細胞増殖因子（ＦＧＦ）－線維芽細胞増殖因子受容体（ＦＧＦＲ）シグナル伝達経路は、多くの色々ながんの発生と維持に広く関わっている。このシグナル伝達経路は、４つの異なるＦＧＦ受容体（ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、およびＦＧＦＲ４）（それらの一部は、また、選択的にスプライスされている）、ならびに２２の異なるＦＧＦリガンドを含む。各ＦＧＦ受容体およびスプライシング型は、異なる発現パターンおよび種々のＦＧＦリガンドに対する異なる特異性を有する。

【０００３】

ＦＧＦＲ１は、４つのＦＧＦＲの中で、特性が最も明らかにされている。ＦＧＦＲ１およびそのリガンドは、動物モデルでは、がんと因果関係があり、ヒトの疾患に強力な相関関係がある。マウス前立腺でのＦＧＦＲ１シグナル伝達の特異的誘導が、前立腺肥大および細胞腫をもたらし（Ｆｒｅｅｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２００３；６３：８２５６－６３（非特許文献1））、ＦＧＦＲ１の異常な過剰活性化は、腫瘍形成を引き起こすのに充分であることを示している。ＦＧＦＲ１活性の抑制は、複数の組織型由来の異種移植モデルの腫瘍増殖を抑制する（Ｏｇａｗａ　ｅｔ　ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｅ　Ｔｈｅｒ．２００２；９：６３３－４０（非特許文献2））。ヒト疾患では、一部の乳癌患者のＦＧＦＲ１遺伝子の染色体の増幅が転帰不良と関連し（Ｇｅｌｓｉ－Ｂｏｙｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．２００５；３：６５５－６７（非特許文献3））、また、過剰発現または全身性の高レベルのＦＧＦリガンドは、腫瘍形成および患者の転帰不良と相関している（Ｎｇｕｙｅｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｎｓｔ．１９９４；８６：３５６－６１（非特許文献4））。

【０００４】

ＦＧＦＲ１は、腫瘍細胞増殖および生存の促進に関し複数の機序を有する。ＦＧＦＲ１シグナル伝達は、腫瘍細胞の分裂速度を高め、腫瘍血管新生を促進し、腫瘍幹細胞（ＴＳＣ）の腫瘍形成能の維持を支援する。インビトロ増殖に関し、多くの腫瘍細胞株がＦＧＦ

Ｒ１シグナル伝達に応答および依存し、ＦＧＦ－２で刺激されると、腫瘍細胞株は、細胞傷害性薬剤に対し抵抗性になる（Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．、ＰＮＡＳ ２０００；９７：８６５８－６３（非特許文献5））。ＦＧＦ－ＦＧＦＲ１経路の破壊は、インビトロおよび異種移植での腫瘍細胞増殖の減少に繋がる（Ｏｇａｗａ ｅｔ ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．２００２；９：６３３－４０（非特許文献2））。従って、ＦＧＦＲシグナル伝達の特異的抑制により、ヒト腫瘍の成長速度を低下させることができる。

【０００５】

一部のＦＧＦは、強力な血管新生活性を有し、腫瘍脈管形成に重要な役割を担っている（Ｃｏｍｐａｇｎｉ ｅｔ ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０００；６０：７１６３－６９（非特許文献6））。膵臓癌マウスモデルでは、ＦＧＦは、抗血管内皮細胞増殖因子受容体（ＶＥＧＦＲ）療法からの回避を媒介する。抗ＶＥＧＦＲ治療法で治療されている、腫瘍進行が大きく増加したレベルのＦＧＦ－２と相関する多形神経膠芽腫患者でも同様の現象が認められる（Ｂａｔｃｈｅｌｏｒ ｅｔ ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２００６；１１：８３－９５（非特許文献7））。ＦＧＦＲ１の抑制は、特に、抗ＶＥＧＦ治療薬で以前に治療した腫瘍において、腫瘍血管新生を減らす可能性がある。

【０００６】

腫瘍が、腫瘍開始、生存、増殖、および再発に関与できる幹細胞と表現型的に類似の悪性細胞小集団（ＴＳＣ）を含むという証拠が増えてきている。これらの細胞は、ＦＧＦの存在に依存してそれらのＴＳＣ表現型を維持する（Ｄｖｏｒａｋ ｅｔ ａｌ．、ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００６；５８０：２８６９－７４（非特許文献8））。インビトロのＴＳＣ培養液からＦＧＦを取り除くと、増殖を停止し、分化するように見える。従って、ＦＧＦＲ１シグナル伝達の抑制が、腫瘍の転移と再発の減少に繋がる可能性がある。

【０００７】

可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、ＦＧＦＲ１受容体のＦＧＦリガンドに結合でき、リガンドを「トラッピング」し、ＦＧＦＲ１受容体ならびにリガンドと親和性がある他の受容体を活性化するのを防ぐことができる。例えば、米国特許第７，６７８，８９０号（特許文献1）を参照されたい。特定の理論に拘泥する意図はないが、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、限定されないが、ＦＧＦ－ＦＧＦＲ経路に依存するがんに対する直接的抗腫瘍活性、腫瘍血管新生の抑制、および／またはがん幹細胞維持の抑制、等の複数の作用機序により、腫瘍化活性が抑制できると考えられている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００８】

【特許文献１】米国特許第７，６７８，８９０号

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｆｒｅｅｍａｎ ｅｔ ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００３；６３：８２５６－６３
【非特許文献２】Ｏｇａｗａ ｅｔ ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｇｅｎｅ Ｔｈｅｒ．２００２；９：６３３－４０
【非特許文献３】Ｇｅｌｓｉ－Ｂｏｙｅｒ ｅｔ ａｌ．、Ｍｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２００５；３：６５５－６７
【非特許文献４】Ｎｇｕｙｅｎ ｅｔ ａｌ．、Ｊ．Ｎａｔｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔ．１９９４；８６：３５６－６１
【非特許文献５】Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．、ＰＮＡＳ ２０００；９７：８６５８－６３
【非特許文献６】Ｃｏｍｐａｇｎｉ ｅｔ ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．２０００；６０：７１６３－６９
【非特許文献７】Ｂａｔｃｈｅｌｏｒ ｅｔ ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２００６；１１：８３－９５
【非特許文献８】Ｄｖｏｒａｋ ｅｔ ａｌ．、ＦＥＢＳ Ｌｅｔｔｅｒｓ ２００６；

５８０：２８６９－７４
【発明の概要】
【００１０】
本明細書で提供されるデータは、可溶性ＦＧＦＲ１／Ｆｃ融合タンパク質のＦＰ－１０３９が約２ｍｇ／ｋｇ体重またはそれ以上の濃度でヒト患者に安全に投与でき（すなわち、少なくとも約１６ｍｇ／ｋｇまで）、このような濃度に耐容性良好であることを初めて示している。実施例で詳細を示すように、一部の態様では、ＦＰ－１０３９を使ったヒトの治療により、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇまたは１０ｍｇ／ｋｇを越える用量の毎週またはより少ない頻度の投与が、ＦＧＦ－２等の標的ＦＧＦリガンドの持続的封鎖に充分であることを示す薬物動態学的および薬理学的プロファイルが得られている。
【００１１】
一局面では、本発明は、がんを有するヒトの治療方法を提供する。一部の態様では、この方法は、治療有効量の可溶性線維芽細胞増殖因子受容体１（ＦＧＦＲ１）融合タンパク質をヒトに投与することを含み、融合タンパク質は、融合パートナーに結合した、ＦＧＦＲ１ポリペプチドの細胞外ドメインを含む。一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２５、２６、２８または３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で、または上記用量の内の１つの値から別の値の範囲内の用量で投与される（上記用量は、１．４２ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数を使って計算されている）。一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数を使って計算して、約１０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される。他の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数を使って計算して、約２０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で、または１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数を使って計算して、約１０～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量で投与される。一部の態様では、ヒトは、少なくとも６ｐｇ／ｍｌの線維芽細胞増殖因子－２（ＦＧＦ－２）血漿中濃度を有する。一部の態様では、がんは、ＦＧＦＲ２のリガンド依存性活性化変異を特徴とする。一部の態様では、ＦＧＦＲ２のリガンド依存性活性化変異は、Ｓ２５２ＷまたはＰ２５３Ｒである。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、化学療法剤またはＶＥＧＦアンタゴニストと組み合わせて投与される。
【００１２】
一部の態様では、ＦＧＦＲ１ポリペプチドは、ヒトＦＧＦＲ１アイソフォームＩＩＩｃである。一部の態様では、融合パートナーはＦｃポリペプチドであり、これはヒト免疫グロブリンＧ１（ＩｇＧ１）のＦｃ領域である。一部の態様では、ＦＧＦＲ１細胞外ドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列を有する。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８のアミノ酸配列を有する。
【００１３】
一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約２ｍｇ／ｋｇ体重～約３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約８ｍｇ／ｋｇ体重～約１６ｍｇ／ｋｇ体重（または、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数で計算して、約１０ｍｇ／ｋｇ体重～約２０ｍｇ／ｋｇ体重）の用量で投与される。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約８ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与され、一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約１６ｍｇ／ｋｇ体重（または、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数で計算した場合、それぞれ、約１０ｍｇ／ｋｇ体重または約２０ｍｇ／ｋｇ体重）の用量で投与される。
【００１４】
一部の態様では、方法は、ＦＰ－１０３９をがんを有するヒト患者に投与することを含み、ヒトは、少なくとも６ｐｇ／ｍｌの線維芽細胞増殖因子－２（ＦＧＦ－２）の血漿中濃度を有し、ＦＰ－１０３９は、約２ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約８ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される。一部の態様では、ＦＰ－１０３９は、約１６ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。

【００１５】
一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、週２回で、毎週で、隔週で、毎週から隔週の間の頻度で、３週毎に、４週毎に、または毎月、投与される。
【００１６】
一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、静脈内または皮下に投与される。
【００１７】
一部の態様では、がんは、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、喉頭癌、肝癌、腎癌、神経膠芽細胞腫、または膵臓癌である。
【００１８】
一部の態様では、ヒトは、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質の投与の前に、少なくとも１０ｐｇ／ｍｌのＦＧＦ－２血漿中濃度を有する。一部の態様では、投与７日後、ヒトが４ｐｇ／ｍｌ未満のＦＧＦ－２血漿中濃度を有するような用量で、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質が投与される。
【００１９】
一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、化学療法剤と組み合わせて投与される。一部の態様では、化学療法剤は、ソラフェニブである。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、ＶＥＧＦアンタゴニストと組み合わせて投与される。一部の態様では、ＶＥＧＦアンタゴニストは、ＶＥＧＦ抗体、例えば、ベバシズマブ、またはＶＥＧＦアンタゴニストは、ＶＥＧＦトラップ、例えば、アフリベルセプトである。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、抗血管新生薬と組み合わせて投与される。
【００２０】
本発明は、また、がんを有するヒトの治療方法を提供し、ここで、がんは、リガンド依存性活性化変異を有する線維芽細胞増殖因子受容体２（ＦＧＦＲ２）を特徴とし、この方法は、可溶性線維芽細胞増殖因子受容体１（ＦＧＦＲ１）融合タンパク質を約２ｍｇ／ｋｇ体重～約３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量でヒトに投与することを含み、融合タンパク質は、Ｆｃポリペプチドに結合した、ＦＧＦＲ１ポリペプチドの細胞外ドメインを含む。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約８ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与され、一部の態様では、ＦＰ－１０３９は、約１６ｍｇ／ｋｇ体重（または、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数で計算した場合、それぞれ、約１０ｍｇ／ｋｇ体重もしくは約２０ｍｇ／ｋｇ体重）で投与される。
【００２１】
がんがリガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とする場合の一部の態様では、ＦＧＦＲ１ポリペプチドは、ヒトＦＧＦＲ１アイソフォームＩＩＩｃである。がんがリガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とする場合の一部の態様では、Ｆｃポリペプチドは、ヒト免疫グロブリンＧ１（ＩｇＧ１）のＦｃ領域である。
【００２２】
リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、ＦＧＦＲ１細胞外ドメインは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：５のアミノ酸配列を含む。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８のアミノ酸配列を含む。
【００２３】
リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約２ｍｇ／ｋｇ体重～約３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される。リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約８ｍｇ／ｋｇ体重～約１６ｍｇ／ｋｇ体重（または、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数で計算した場合、約１０ｍｇ／ｋｇ体重～約２０ｍｇ／ｋｇ体重）の用量で投与される。リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可

溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約８ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与され、リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約１６ｍｇ／ｋｇ体重（または、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数で計算した場合、それぞれ、約１０ｍｇ／ｋｇ体重もしくは約２０ｍｇ／ｋｇ体重）の用量で投与される。リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、約２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２５、２６、２８もしくは３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量、または、上記用量の１つの値から別の値までの範囲内の用量で、投与される。一部の態様では、投薬は、毎週で、隔週で、毎週から隔週の間の頻度で、３週毎に、４週毎に、または毎月、投与できる。

【００２４】

リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、方法は、ＦＰ－１０３９をがんを有するヒト患者に投与することを含み、ここで、がんは、リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とし、また、ＦＰ－１０３９は、約２ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの用量で投与される。一部の態様では、ＦＰ－１０３９は、約８ｍｇ／ｋｇで投与され、一部の態様では、ＦＰ－１０３９は、約１６ｍｇ／ｋｇ（または、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍの消衰係数で計算した場合、約１０ｍｇ／ｋｇ体重～約２０ｍｇ／ｋｇ体重）で投与される。

【００２５】

リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、毎週または隔週または毎週から隔週の間の頻度で、投与される。

【００２６】

リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、静脈内または皮下に投与される。

【００２７】

リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、がんは、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、喉頭癌、肝癌、腎癌、神経膠芽細胞腫、または膵臓癌である。

【００２８】

リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、ヒトは、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質の投与前に、少なくとも１０ｐｇ／ｍｌのＦＧＦ－２血漿中濃度を有する。リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、投与７日後、ヒトが４ｐｇ／ｍｌ未満のＦＧＦ－２血漿中濃度を有するような用量で投与される。

【００２９】

リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、化学療法剤と組み合わせて投与される。一部の態様では、化学療法剤は、ソラフェニブである。リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、化学療法剤、ＶＥＧＦアンタゴニストまたは抗血管新生薬と組み合わせて投与される。一部の態様では、ＶＥＧＦアンタゴニストは、ＶＥＧＦ抗体、例えば、ベバシズマブ、またはＶＥＧＦアンタゴニストは、ＶＥＧＦトラップ、例えば、アフリベルセプトである。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、抗血管新生薬と組み合わせて投与される。

【００３０】

リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２を特徴とするがんの治療に関する一部の態様では、ＦＧＦＲ２中のリガンド依存性活性化変異は、Ｓ２５２ＷまたはＰ２５３Ｒである。

【００３１】
本発明は、また、がんの治療に使用する可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質を含む組成物を提供し、組成物は、少なくとも約２、４、６、８、１０、１２、１４、１６、１８、２０、２２、２４、２５、２６、２８もしくは３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量、または、上記用量の１つの値から別の値までの範囲内の用量で、投与される。一部の態様では、投薬は、週２回で、毎週で、隔週で、毎週と隔週の間の頻度で、３週毎に、４週毎に、または毎月、投与できる。一部の態様では、ヒトは、少なくとも６ｐｇ／ｍｌの線維芽細胞増殖因子－２（ＦＧＦ－２）血漿中濃度を有する。一部の態様では、がんは、ＦＧＦＲ２のリガンド依存性活性化変異を特徴とする。一部の態様では、ＦＧＦＲ２のリガンド依存性活性化変異は、Ｓ２５２ＷまたはＰ２５３Ｒである。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、化学療法剤またはＶＥＧＦアンタゴニストと組み合わせて投与される。
【００３２】
本明細書記載のいずれかの態様またはそれらのいずれかの組み合わせは、本明細書記載の発明の方法のいずれかまたは全てに適用できる。
【００３３】
定義
別段の定めが無ければ、本発明に関連して使用される科学的、技術的用語は、当業者により、通常理解されている意味を有するものとする。さらに、文脈から別義が要求されない限り、単数用語は、複数を含み、複数用語は、単数を含むものとする。
【００３４】
本出願では、別段の定めがなければ、「または」の使用は、「および／または」を意味する。複数請求項に従属する請求項の文脈では、「または」の使用は、２つ以上の前出の独立請求項または従属請求項を、選択的にのみ参照することを意味する。
【００３５】
本明細書で使われる全ての数字は、近似値であり、測定誤差および有効数字の丸めを考慮に入れて変化してもよい。特定の測定量の前に置かれた「約」の使用は、試料の不純物、測定誤差、人的ミス、および統計的変動、ならびに有効数字の丸めによる変動を含む。
【００３６】
本明細書で使われる、「線維芽細胞増殖因子受容体１」または「ＦＧＦＲ１」ポリペプチドは、ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｂおよびＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃ等の既知のＦＧＦＲ１ポリペプチド、ならびにそれらのいずれかの変異体、前駆物質、または断片のいずれか１つのアミノ酸配列を有するポリペプチドを意味し、米国特許第７，６７８，８９０号；同６，６５６，７２８号；同６，３８４，１９１号；同６，２５５，４５４号；同６，３４４，５４６号；同５，２８８，８５５号；および同５，２２９，５０１号に記載のものが含まれる。ＦＧＦＲ１ポリペプチド配列は、通常、哺乳動物由来、またはそれから誘導される。この哺乳動物には、限定されないが、霊長類、例えば、ヒト；げっ歯類、例えば、ラット、マウス、ハムスター；雌ウシ；ブタ；ヒツジ；ウマ；または他のいずれかの哺乳動物が含まれる。
【００３７】
本明細書で使われる「細胞外ドメイン」または「ＥＣＤ」は、ポリペプチドの膜貫通ドメインを越えて細胞外の空隙中へ伸びたポリペプチドの一部を意味する。一部の態様では、ＥＣＤは、ＦＧＦＲ１ポリペプチドのＥＣＤ、例えば、ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｂおよびＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃ、またはその変異体である。用語「ＦＧＦＲ１細胞外ドメイン」（「ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ」）は、完全長ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片、およびＦＧＦＲ１　ＥＣＤ変異体を含む。本明細書で使われる用語「ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ」は、シグナルペプチドを有するか、または有しない細胞内および膜貫通ドメインを欠くＦＧＦＲ１ポリペプチドを意味する。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１のアミノ酸配列を有するＥＣＤに実質的に同じアミノ酸配列を含む。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１～６のいずれかのアミノ酸配列を有する。

【００３８】
本明細書で使われる「可溶性ＦＧＦＲ融合タンパク質」または「ＦＧＦＲ１融合タンパク質」または「ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ融合分子」は、１つまたは複数の融合パートナーに結合したＦＧＦＲ１　ＥＣＤを含むタンパク質を意味し、可溶性ＦＧＦＲ融合タンパク質は、膜貫通ドメインを欠き（例えば、ＦＧＦＲ１膜貫通ドメイン）、細胞膜に結合していない。
【００３９】
本明細書で使われる「融合パートナー」は、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤに結合する分子で、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤタンパク質に好ましい薬物動態学および／または薬力学を与える。融合パートナーは、ポリペプチド、例えば、免疫グロブリン分子もしくはアルブミンの断片を含んでもよく、または非ポリペプチド成分、例えば、ポリエチレングリコールを含んでもよい。一部の態様では、融合パートナーは抗体のＦｃドメインである。
【００４０】
用語「シグナルペプチド」は、ポリペプチドのＮ末端に配置され、哺乳動物細胞からポリペプチドの分泌を促進するアミノ酸残基配列を意味する。シグナルペプチドは、哺乳動物細胞からポリペプチドを搬出する際に切断され、成熟タンパク質を形成することができる。シグナルペプチドは、天然であっても、合成であってもよく、また、付加する相手タンパク質に対し異種であっても、同種であってもよい。代表的シグナルペプチドには、また、異種のタンパク質由来のシグナルペプチドが含まれる。「シグナル配列」は、シグナルペプチドをコードするポリヌクレオチド配列を意味する。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、シグナルペプチドを欠く。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、少なくとも１つのシグナルペプチドを含み、これは、ネイティブＦＧＦＲ１シグナルペプチドでも、または異種のシグナルペプチドであってもよい。
【００４１】
ＦＧＦＲ２の「リガンド依存性活性化変異」は、ＦＧＦＲ２の生物活性を高める変異、例えば、特定の刺激に応答して、野生型ＦＧＦＲ２に比べて、より急速にＦＧＦＲ２を活性にする変異を意味し、変異の生物学的影響は、１つまたは複数のリガンドに対するＦＧＦＲ２の結合に依存する。一例は、ＦＧＦＲ２のリガンド結合特性を変化させる変異である。
【００４２】
本明細書で使われる用語「ネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤ」および「野生型ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ」は、同義に使用され、天然に存在するアミノ酸配列を持つＦＧＦＲ１　ＥＣＤを意味する。ネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤおよび野生型ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、また、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤスプライス変異体またはアイソフォームを含む。本明細書で使われる用語のＦＧＦＲ１　ＥＣＤ「スプライス変異体」または「スプライスアイソフォーム」は、同義に使用され、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤの選択的スプライシング型、例えば、ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｂおよびＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃ　ＥＣＤを意味する。
【００４３】
本明細書で使われる用語「ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ変異体」は、ネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤに比べてアミノ酸付加、欠失、および／または置換を含むＦＧＦＲ１　ＥＣＤを意味する。ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ変異体は、ＦＧＦ２に結合する能力を保持する。このような変異体は、親ＦＧＦＲ１　ＥＣＤに対し、少なくとも９０％、９２％、９５％、９７％、９８％、または９９％同じであってもよい。
【００４４】
本明細書で使われる用語「完全長ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ」は、細胞外ドメインの最後のアミノ酸までのＦＧＦＲ１　ＥＣＤを意味し、Ｎ末端シグナルペプチドを含んでも、含まなくてもよい。本明細書で使われる用語「ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片」は、アミノ酸残基がアミノ末端から、および／またはポリペプチドのカルボキシ末端から欠失しているという点で改変されているアミノ酸配列を有するＦＧＦＲ１　ＥＣＤを意味し、断片はＦＧＦ２に結合する能力を保持している。本明細書で使われる用語「ネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤ

断片」は、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ配列中の保持された部分が、天然由来であるＦＧＦＲ１ＥＣＤ断片を意味し、断片はＦＧＦ２に結合する能力を保持している。

【００４５】

本明細書で使われる用語「ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片変異体」および「ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片の変異体」は、同義に使用され、ネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤのアミノおよび／またはカルボキシ末端からのアミノ酸欠失のみでなく、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤの保持された部分内のアミノ酸付加、欠失、および／または置換も含むＦＧＦＲ１　ＥＣＤを意味する。ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片変異体は、また、ＦＧＦ２に結合する能力を保持している。

【００４６】

用語「核酸」または「ポリヌクレオチド」は、単鎖または二重鎖型のデオキシリボヌクレオチドまたはリボヌクレオチドおよびそのポリマーを意味する。特に具体的に限定がなければ、この用語は、参照核酸と類似の結合特性を有し、天然ヌクレオチドと類似の方式で代謝される天然ヌクレオチドの既知の類似体を含む核酸を包含する。特段の規定がなければ、特定の核酸配列は、暗黙的な、保存的に改変されたその変異体（例えば、縮重コドン置換）および相補的配列、ならびに明示的に示された配列も包含する。特に、縮重コドン置換は、第３の位置の１つまたは複数の選択された（または全ての）コドンが混合塩基および／またはデオキシイノシン残基で置換される配列を生成することにより実現できる（Ｂａｔｚｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄ　Ｒｅｓ．１９：５０８１（１９９１）；Ｏｈｔｓｕｋａ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６０：２６０５－２６０８（１９８５）；およびＣａｓｓｏｌ　ｅｔ　ａｌ．（１９９２）；Ｒｏｓｓｏｌｉｎｉ　ｅｔ　ａｌ．、Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｐｒｏｂｅｓ　８：９１－９８（１９９４））。用語の核酸は、遺伝子、ｃＤＮＡ、および遺伝子にコードされるｍＲＮＡと同義に使われる。

【００４７】

用語「ペプチド」、「ポリペプチド」、および「タンパク質」は、同義に使用され、本明細書ではアミノ酸残基のポリマーを意味する。この用語は、１つまたは複数のアミノ酸残基が対応する天然アミノ酸の人工の化学模倣体であるアミノ酸ポリマー、ならびに天然アミノ酸ポリマーおよび非天然アミノ酸ポリマーに当てはまる。この用語は、また、例えば、グリコシル化、シアリル化、アセチル化、およびリン酸化、を含むポリペプチドの翻訳後修飾も含む。ポリペプチドが、特定のアミノ酸配列から「構成される」場合は、例えば、グリコシル化およびシアリル化、等の翻訳後修飾をさらに含むことができる。

【００４８】

用語「アミノ酸」は、天然および合成アミノ酸、ならびに天然アミノ酸と類似の方式で機能するアミノ酸類似体およびアミノ酸模倣体を意味する。天然アミノ酸は、遺伝子コードによりコードされるもの、ならびに、後で修飾されるアミノ酸、例えば、ヒドロキシプロリン、γ－カルボキシグルタミン酸、およびＯ－ホスホセリン、である。アミノ酸類似体は、天然アミノ酸と同じ基本的化学構造、すなわち、水素、カルボキシル基、アミノ基、およびＲ基、例えば、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルフォキシド、メチオニンメチルスルホニウムに結合しているγ－炭素、を有する化合物を意味する。このような類似体は、修飾されたＲ基（例えば、ノルロイシン）または修飾されたペプチド骨格を有するが、天然アミノ酸と同じ基本的化学構造を保持している。アミノ酸模倣体は、アミノ酸の一般的化学構造とは異なるが、天然アミノ酸に類似の方式で機能する構造を有する化学化合物を意味する。

【００４９】

アミノ酸は、本明細書では、よく知られた３文字記号で呼ばれても、またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ生化学命名法委員会により推奨される１文字記号で呼ばれてもよい。同様に、ヌクレオチドは、一般的に受け入れられている単一文字コードで呼ぶことができる。

【００５０】

「保存的に改変された変異体」は、アミノ酸および核酸配列の両方に適用される。特定の配列に関して、「保存的に改変された変異体」は、同じまたは基本的に同じアミノ酸配

列をコードする核酸を意味するか、または核酸がアミノ酸配列をコードしない場合には、基本的に同じ配列を意味する。遺伝子コードの縮退のために、いくつかの核酸配列が、いずれかの特定のタンパク質をコードする。例えば、コドンＧＣＡ、ＧＣＣ、ＧＣＧおよびＧＣＵは全て、アミノ酸のアラニンをコードする。従って、アラニンがコドンにより指定されるどの位置でも、コドンは、コードされたポリペプチドを変更することなく、対応するコドンのいずれかに変えることができる。このような核酸変異は、「サイレント変異」であり、保存的変異の一種である。本明細書のポリペプチドをコードする全ての核酸配列は、また、全ての可能な核酸のサイレント変異を表す。当業者なら、核酸の各コドン（通常、メチオニンの唯一のコドンであるＡＵＧ、および、通常、トリプトファンの唯一のコドンであるＴＧＧを除く）は、改変して機能的に同じ分子を得ることができることを理解するであろう。従って、ポリペプチドをコードする核酸の各サイレント変異が、それぞれ記載された配列に潜在的に含まれている。

【００５１】

アミノ酸配列に関して、当業者なら、コードされた配列中の単一アミノ酸または小さい割合のアミノ酸の変更、付加、または欠失を行う、核酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質配列への個別の置換、欠失または付加は、「保存的に改変された変異」であり、変化が、アミノ酸の化学的に類似のアミノ酸による置換を生ずることを理解するであろう。機能的に類似のアミノ酸を与える保存的置換表は、当技術分野でよく知られている。このような保存的改変変異体は、追加されるものであり、本発明の多形性の変異体、種間相同体、および対立遺伝子を除外するものではない。

【００５２】

以下の８群は、それぞれ、相互に保存的置換となるアミノ酸を含む：

（１）アラニン（Ａ）、グリシン（Ｇ）；

（２）アスパラギン酸（Ｄ）、グルタミン酸（Ｅ）；

（３）アスパラギン（Ｎ）、グルタミン（Ｑ）；

（４）アルギニン（Ｒ）、リシン（Ｋ）；

（５）イソロイシン（Ｉ）、ロイシン（Ｌ）、メチオニン（Ｍ）、バリン（Ｖ）；

（６）フェニルアラニン（Ｆ）、チロシン（Ｙ）、トリプトファン（Ｗ）；

（７）セリン（Ｓ）、トレオニン（Ｔ）；および

（８）システイン（Ｃ）、メチオニン（Ｍ）（例えば、Ｃｒｅｉｇｈｔｏｎ、Ｐｒｏｔｅｉｎｓ（１９８４）を参照）。

【００５３】

「配列同一性のパーセンテージ」は、比較ウインドウ上で最適に整列された２つの配列を比較することにより求められ、２つの配列の最適整列化のために、比較ウインドウ中のポリヌクレオチド配列の一部が、付加または欠失を含まない参照配列（例えば、本発明のポリペプチド）に比べて、付加または欠失（すなわち、ギャップ）を含んでもよい。パーセンテージは、両配列中で同じ核酸塩基またはアミノ酸残基が起こる位置の数を決定してマッチした位置の数を求め、マッチした位置の数を比較ウインドウ中の位置の合計数で除算し、その結果に１００を掛けて配列同一性のパーセンテージを得ることにより計算される。

【００５４】

２つ以上の核酸またはポリペプチド配列の存在下で、用語「同一性の（ｉｄｅｎｔｉｃａｌ）」またはパーセント「同一性（ｉｄｅｎｔｉｔｙ）」は、同じ配列である２つ以上の配列または部分配列を意味する。比較ウインドウまたは設計された領域中で最大限一致させるために比較および整列させて、下記の配列比較アルゴリズムの１つを使って、またはマニュアル整列化および目視検査により測定して、２つの配列が指定されたパーセンテージで同じ（すなわち、指定された領域に対し、または領域が指定されていない場合は、参照配列の全体配列に対して、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％もしくは９９％配列同一性の）アミノ酸残基またはヌクレオチドを有する２つの配列は、「実質的に同じ」である。本発明は、本明細書で例示されているポリ

ペプチド（例えば、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１～８に例示されているポリペプチド）に実質的に同じであるポリペプチドを提供する。任意選択で、参照配列の、少なくとも約１５、２５または５０ヌクレオチド長の領域にわたり、またはより好ましくは、１００～５００または１０００以上のヌクレオチド長の領域にわたり、または完全長の領域にわたり、同一性が存在する。アミノ酸配列に関しては、少なくとも５、１０、１５または２０アミノ酸長の領域にわたり、任意選択で、参照配列の、少なくとも約２５、３０、３５、４０、５０、７５または１００アミノ酸長の領域にわたり、任意選択で、少なくとも約１５０、２００または２５０アミノ酸長の領域にわたり、または完全長の領域にわたり、同一性または実質的な同一性が存在可能である。より短いアミノ酸配列、例えば、２０以下のアミノ酸のアミノ酸配列に関して、１つまたは２つアミノ酸残基が本明細書で定義された保存的置換に従って保存的に置換される場合に、実質的な同一性が存在する。

【００５５】

配列比較に関し、典型的には、１つの配列は、参照配列として機能し、それに対し、試験配列が比較される。配列比較アルゴリズムを使う場合には、試験および参照配列を、コンピュータに入力し、必要に応じ、部分配列座標を指定し、配列アルゴリズムプログラムパラメータを指定する。デフォルトプログラムパラメータを使ってもよく、または代わりのパラメータを指定してもよい。次に、配列比較アルゴリズムが、プログラムパラメータに基づいて、試験配列の参照配列に対するパーセント配列同一性を計算する。

【００５６】

本明細書で使われる「比較ウインドウ」は、２０～６００、通例では、約５０～約２００、より通例では、約１００～約１５０からなる群より選択されるいずれか１つの近接の位置の数のセグメントに対する参照を含み、２つの配列を最適に整列させた後で、そのセグメントの中で、配列が近接の位置の同じ数の参照配列に対し比較できる。比較のための配列の整列化方法は、当技術分野でよく知られている。比較のための配列の最適整列化は、例えば、Ｓｍｉｔｈ　ａｎｄ　Ｗａｔｅｒｍａｎ、（１９７０）Ａｄｖ．Ａｐｐｌ．Ｍａｔｈ．２：４８２ｃ、のローカルホモロジーアルゴリズム（ｌｏｃａｌ　ｈｏｍｏｌｏｇｙ　ａｌｇｏｒｉｔｈｍ）によって、Ｎｅｅｄｌｅｍａｎ　ａｎｄ　Ｗｕｎｓｃｈ（１９７０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．４８：４４３の相同性整列アルゴリズム（ｈｏｍｏｌｏｇｙ　ａｌｉｇｎｍｅｎｔ　ａｌｇｏｒｉｔｈｍ）、Ｐｅａｒｓｏｎ　ａｎｄ　Ｌｉｐｍａｎ（１９８８）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ'ｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ８５：２４４４の類似性探索法によって、これらのアルゴリズムのコンピュータによる実装（Ｗｉｓｃｏｎｓｉｎ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ　Ｐａｃｋａｇｅ、Ｇｅｎｅｔｉｃｓ　Ｃｏｍｐｕｔｅｒ　Ｇｒｏｕｐ、５７５　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｄｒ．、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩのＧＡＰ、ＢＥＳＴＦＩＴ、ＦＡＳＴＡ、およびＴＦＡＳＴＡ）によって、またはマニュアル整列化および目視検査（例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ　ｅｔ　ａｌ．、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ　ｉｎ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（１９９５　ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）を参照）によって、行うことができる。

【００５７】

パーセント配列同一性および配列類の決定に適するアルゴリズムの２つの例は、ＢＬＡＳＴおよびＢＬＡＳＴ２．０アルゴリズムで、これはＡｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．（１９７７）Ｎｕｃ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．２５：３３８９－３４０２、およびＡｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．（１９９０）Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２１５：４０３－４１０にそれぞれ記載されている。ＢＬＡＳＴ分析を実行するためのソフトウェアは、Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｃｅｎｔｅｒ　ｆｏｒ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎから公的に入手可能である。このアルゴリズムは、データベース配列中の同じ長さのワードに整列させて、正の値の閾値スコアＴにマッチするか、またはこれを満たす問い合わせ配列中の長さＷの短いワードを特定することにより、最初に、高スコアリング配列対（ＨＳＰ）を特定することを含む。Ｔは、隣接ワードスコア閾値（ｎｅｉｇｈｂｏｒｈｏｏｄ　ｗｏｒｄ　ｓｃｏｒｅ　ｔｈｒｅｓｈｏｌｄ）と呼ばれる（Ａｌｔｓｃｈｕｌ　ｅｔ　ａｌ．、ｓｕｐｒａ）。これらの最初の隣接ワードヒット（ｎｅｉｇｈｂｏｒｈｏｏｄ　ｗ

ｏｒｄ　ｈｉｔ）は、探索を開始し、それらを含むより長いＨＳＰを見つけるための起点として機能する。累積整列スコアが増加する間は、ワードヒットは各配列に沿って両方向に伸ばされる。ヌクレオチド配列に対しては、累積スコアが、パラメータＭ（マッチする残基対に与えるリワードスコア；常に＞０）およびＮ（ミスマッチ残基に与えるペナルティースコア；常に＜０）を使って計算される。アミノ酸配列に対しては、スコアリング行列を使用して、累積スコアが計算される。累積整列スコアが、その最大到達値から量Ｘだけ低下する；１つまたは複数の負のスコアリング残基整列の蓄積に起因して、累積スコアがゼロ以下になる；またはいずれかの方向の配列が末端に達する；これらの場合に、各方向へのワードヒットの延長は停止される。ＢＬＡＳＴアルゴリズムパラメータＷ、Ｔ、およびＸは、整列化の感度と速度を決定する。ＢＬＡＳＴＮプログラム（ヌクレオチド配列用）は、ワード長（Ｗ）＝１１、期待値（Ｅ）＝１０、Ｍ＝５、Ｎ＝－４および両鎖比較、をデフォルトとして使用する。アミノ酸配列に対しては、ＢＬＡＳＴＰプログラムは、ワード長＝３、および期待値（Ｅ）＝１０、ならびにＢＬＯＳＵＭ６２スコアリング行列（Ｈｅｎｉｋｏｆｆ　ａｎｄ　Ｈｅｎｉｋｏｆｆ（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８９：１０９１５を参照）のアラインメント（Ｂ）＝５０、期待値（Ｅ）＝１０、Ｍ＝５、Ｎ＝－４、および両鎖比較、をデフォルトとして使用する。

【００５８】

ＢＬＡＳＴアルゴリズムは、また、２つの配列間の類似性の統計的分析も行う（例えば、Ｋａｒｌｉｎ　ａｎｄ　Ａｌｔｓｃｈｕｌ（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９０：５８７３－５７８７、参照）。ＢＬＡＳＴアルゴリズムにより得られた１つの類似性の測定値は、最小合計見込（Ｐ（Ｎ））であり、これは、２つのヌクレオチドまたはアミノ酸配列間のマッチングが偶然に発生するであろうという見込みの指標を与える。例えば、試験核酸の参照核酸に対する比較において、最小合計見込が、約０．２未満、もっと好ましくは、約０．０１未満、さらに最も好ましくは、約０．００１未満の場合、核酸は、参照配列に類似であると見なされる。

【００５９】

２つのポリペプチドが実質的に同じである指標は、第１のポリペプチドが、第２のポリペプチドに対し産生された抗体と免疫学的に交差反応性であることである。従って、例えば、２つのペプチドが保存的置換のみにより異なる場合には、ポリペプチドは、通常、実質的に第２のポリペプチドと同一である。

【００６０】

用語「がん」および「がん性の」は、通常、未制御の細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理学的条件を意味するか、または記載する。一部の態様では、がんは、ヒトがんである。がんの例には、限定されないが、細胞腫、肉腫、腺癌、リンパ腫、白血病、固形癌およびリンパ系がん、等が含まれる。別のタイプのがんの例には、限定されないが、膵臓癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、口腔癌、卵巣癌、甲状腺癌、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺扁平上皮癌）、（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺扁平上皮癌）、前立腺癌、子宮癌、子宮内膜癌、精巣癌、神経芽細胞腫、頭部、頸部、子宮頸部および膣の扁平上皮癌、多発性骨髄腫、軟部組織および骨肉腫、結腸直腸癌、肝癌（すなわち、肝細胞癌）、腎癌、（すなわち、腎細胞癌）、中皮腫、子宮頸癌、肛門癌、胆管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍（ＧＩＳＴ）、食道癌、喉頭癌、胆嚢癌、小腸癌、中枢神経系の癌、皮膚癌、絨毛癌；骨肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、黒色腫、Ｂ細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、小細胞リンパ腫、大細胞型リンパ腫、単球性白血病、骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、および急性骨髄性白血病、が含まれる。本出願に包含されるがんには、転移性および非転移性がんの両方が含まれる。

【００６１】

用語「治療（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」または「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」は疾患の抑制、すなわち、疾患もしくはその臨床的症状の発生を抑止または低減；または、疾患の緩和を意味し、例えば、軽減すること、または失われた、欠損した、もしくは不完全な機能の回復もしくは修復や、または非効率的プロセスの刺激によるものが挙げられる。一部の

態様では、「治療」は、治療されている個体または細胞の自然経過を変えようとする臨床的介入を意味し、予防の目的で、または臨床的病理学の過程の間に行うことができる。治療の望ましい効果には、疾患の発生または再発の防止、症状の軽減、疾患のいずれかの直接、間接的病理学的結果の低減、転移の防止、疾患進行速度の遅延化、疾患状態の緩和または改善、および寛解または予後の改善、が含まれる。

【００６２】

用語「対象」および「患者」は、本明細書では同義に使用され、限定されないが、げっ歯類、サル、ヒト、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、哺乳類実験動物、哺乳類家畜、哺乳類スポーツアニマル、および哺乳類ペットを含む哺乳動物を意味する。一部の態様では、対象は、ヒトである。

【００６３】

「薬学的に許容可能なキャリア」は、当技術分野で対象への投与のための治療薬と一緒に通常に使われる、固体、半固体、または液体充填剤、希釈剤、封入材料、製剤補助剤、またはキャリアを意味する。薬学的に許容可能なキャリアは、採用される投与量および濃度でレシピエントに無毒であり、製剤の他の成分と適合する。薬学的に許容可能なキャリアは、一部は、投与される特定の組成物、ならびに組成物の投与に使用される特定の方法により、決定される。

【００６４】

「ＦＰ－１０３９」は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８に設定されたアミノ酸配列を有するタンパク質を意味する。ＦＰ－１０３９は、例えば、ＦＧＦＲ融合分子に関し、米国特許第７，６７８，８９０号に一般的に記載されているようにして調製できる。この特許の全開示は、参照により明示的に本明細書に組み込まれる。

【００６５】

用語「抗腫瘍性組成物」は、少なくとも１つの活性治療薬、例えば、「抗がん剤」を含むがんの治療に有用な組成物を意味する。治療薬（抗がん剤）の例には、限定されないが、例えば、化学療法剤、増殖抑制剤、細胞傷害性薬剤、放射線療法に使われる薬剤、抗血管新生薬、アポトーシス性薬剤、抗チューブリン剤、および他のがん治療薬、例えば、抗ＶＥＧＦ抗体（例えば、ベバシズマブ、アバスチン（登録商標））、抗ＨＥＲ－２抗体（例えば、トラスツズマブ、ハーセプチン（登録商標））、抗ＣＤ２０抗体（例えば、リツキシマブ、リツキサン（登録商標））、上皮増殖因子受容体（ＥＧＦＲ）アンタゴニスト（例えば、チロシンキナーゼ阻害剤）、ＨＥＲ１／ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、エルロチニブ（タルセバ（登録商標））、血小板由来増殖因子阻害剤（例えば、グリベック（登録商標）（イマチニブメシレート））、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブ）、インターフェロン、サイトカイン；１つまたは複数の次記の標的ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４、ＰＤＧＦＲ－ベータ、ＢｌｙＳ、ＡＰＲＩＬ、ＢＣＭＡまたはＶＥＧＦ受容体、ＴＲＡＩＬ／Ａｐｏ２に結合するアンタゴニスト（例えば、中和抗体）；ならびに他の生理活性および有機の化学薬剤、等が含まれる。これらの組み合わせもまた、本発明に含まれる。

【００６６】

「化学療法剤」は、がんの治療に有用な化学化合物である。化学療法剤の例には、下記が含まれる：アルキル化剤、例えば、チオテパおよびシクロスホスファミド（シトキサン（登録商標））；スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピポスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレントリホスホラミドおよびトリメチロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチルアメラミン；アセトゲニン（特に、ブラタシンおよびブラタシノン）；Δ９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、マリノール（登録商標））；βラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似体トポテカン（ハイカムチン（登録商標）を含む）、ＣＰＴ－１１（イリノテカン、ＣＡＭＰＴＯＳＡＲ（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコポレクチン、および９－アミノカンプトテシン）；

ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼルシンおよびビセレシン合成類似体を含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１およびクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、ＫＷ－２１８９およびＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン；パンクラスタチン；サルコジクチイン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロランブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミン酸化物塩酸塩、メルファラン、ノブエンビキン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチン；抗生物質、例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンｇａｍｍａ１ＩおよびカリケアマイシンｏｍｅｇａＩ１（例えば、Ｎｉｃｏｌａｏｕ　ｅｔ　ａｌ．、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ　Ｉｎｔｌ．Ｅｄ．Ｅｎｇｌ．、３３：１８３－１８６（１９９４）を参照）；ＣＤＰ３２３、経口アルファ－４インテグリン阻害剤；ダイネマイシンＡを含むダイネマイシン；エスペラミシン；ならびにネオカルチノスタチン発色団および関連色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジオリピン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン（登録商標）、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノドキソルビシン、２－ピロリノドキソルビシン、ドキソルビシンＨＣｌリポソーム注射剤（ドキシル（登録商標））、リポソームドキソルビシンＴＬＣＤ－９９（ＭＹＯＣＥＴ（登録商標））、ペグ化リポソームドキソルビシン（ＣＡＥＬＹＸ（登録商標））、およびデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンＣ等のマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；抗代謝物、例えば、メトトレキサート、ゲムシタビン（ジェムザール（登録商標））、ペメトレキセド（アリムタ（登録商標））；テガフール（ＵＦＴＯＲＡＬ（登録商標））、カペシタビン（ゼローダ（登録商標））、エポチロン、および５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）；葉酸類似体、例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート；プリン類似体、例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン；ピリミジン類似体、例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン；抗副腎物質、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；葉酸補充液、例えば、フォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォルニチン；エリプチニウム酢酸塩；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；マイタンシノイド、例えば、マイタンシンおよびアンサマイトシン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標）多糖複合体（ＪＨＳ　Ｎａｔｕｒａｌ　Ｐｒｏｄｕｃｔｓ、Ｅｕｇｅｎｅ、ＯＲ）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２、２'、２'－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン類（特にＴ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡおよびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン（ＥＬＤＩＳＩＮＥ（登録商標）、フィルデシン（登録商標））；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（ｇａｃｙｔｏｓｉｎｅ）；アラ

ビノシッド（「Ａｒａ－Ｃ」）；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル（タキソール（登録商標））、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（ＡＢＲＡＸＡＮＥ（商標））、およびドセタキセル（タキソテール（登録商標））；クロランブシル；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金薬剤、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン（例えば、エロキサチン（登録商標））、およびカルボプラチン；ビンブラスチン（ＶＥＬＢＡＮ（登録商標））、ビンクリスチン（オンコビン（登録商標））、ビンデシン（ＥＬＤＩＳＩＮＥ（登録商標）、フィルデシン（登録商標））、およびビノレルビン（ナベルビン（登録商標））を含むｖｉｎｃａｓ（チューブリン重合の微小管形成を防ぐ）；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ロイコボリン；ノバントロン；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；イバンドロネート；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；ベキサロテン（ＴＡＲＧＲＥＴＩＮ（登録商標））を含むレチノイド、例えば、レチノイン酸；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート（例えば、ＢＯＮＥＦＯＳ（登録商標）またはＯＳＴＡＣ（登録商標））、エチドロネート（ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標））、ＮＥ－５８０９５、ゾレドロン酸／ゾレドロネート（ゾメタ（登録商標））、アレンドロネート（ＦＯＳＡＭＡＸ（登録商標））、パミドロネート（アレディア（登録商標））、チルドロネート（ＳＫＥＬＩＤ（登録商標））、またはリセドロネート（アクトネル（登録商標））；トロキサシタビン（１、３－ジオキソランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、例えば、ＰＫＣ－アルファ、Ｒａｆ、Ｈ－Ｒａｓ、および上皮増殖因子受容体（ＥＧＦ－Ｒ）のような異常な細胞増殖性に関わるシグナル伝達経路の遺伝子の発現を阻害するもの；ワクチン剤、例えば、ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチンおよび遺伝子治療ワクチン剤、例えば、ＡＬＬＯＶＥＣＴＩＮ（登録商標）ワクチン、ロイベクチン（登録商標）ワクチン、およびＶＡＸＩＤ（登録商標）ワクチン；トポイソメラーゼ１阻害剤（例えば、ＬＵＲＴＯＴＥＣＡＮ（登録商標））；ｒｍＲＨ（例えば、アバレリックス（登録商標））；ＢＡＹ４３９００６（ソラフェニブ、ＮＥＸＡＶＡＲ（登録商標）；Ｂａｙｅｒ）；ＳＵ－１１２４８（スニチニブ、スーテント（登録商標）、Ｐｆｉｚｅｒ）；ペリホシン、ＣＯＸ－２阻害剤（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、ＰＳ３４１）；ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））；ＣＣＩ－７７９；ティピファニブ（Ｒ１１５７７）；オラフェニブ、ＡＢＴ５１０；Ｂｃｌ－２阻害剤、例えば、オブリメルセンナトリウム（ゲナセンス（登録商標））；ピクサントロン；ＥＧＦＲ阻害剤（下記定義参照）；チロシンキナーゼ阻害剤（下記定義参照）；セリン－トレオニンキナーゼ阻害剤、例えば、ラパマイシン（シロリムス、ラパミューン（登録商標））；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えば、ロナファーニブ（ＳＣＨ６６３６、ＳＡＲＡＳＡＲ（商標））；および上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体；ならびにＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの併用療法略称）やＦＯＬＦＯＸ（オキサリプラチン（エロキサチン（商標））と５－ＦＵおよびロイコボリンとの組み合わせ療法の略称）のような上記の２つ以上の組み合わせ。

【００６７】

本明細書で定義される化学療法剤には、「抗ホルモン薬」または「内分泌治療薬」が含まれ、これらは、がんの増殖を促進できるホルモンの効果を、調節する、減らす、遮断する、または抑制する作用をする。これらはそれら自体ホルモンであってもよく、限定されないが、次記を含む：タモキシフェン（ノルバデックス（登録商標））、４－ヒドロキシタモキシフェン、トレミフェン（フェアストン（登録商標））、イドキシフェン、ドロロキシフェン、ラロキシフェン（エビスタ（登録商標））、トリオキシフェン、ケオキシフェン、および選択的エストロゲン受容体調節薬（ＳＥＲＭ）、例えば、ＳＥＲＭ３を含む混合アゴニスト／アンタゴニストプロファイルを有する抗エストロゲン；アゴニスト特性のない純粋な抗エストロゲン、例えば、フルベストラント（ファスロデックス（登録商標））、およびＥＭ８００（このような薬剤は、エストロゲン受容体（ＥＲ）二量体化を遮断し、ＤＮＡ結合を阻害し、ＥＲ代謝回転を増加させ、および／またはＥＲレベルを抑制

できる）；ステロイド性アロマターゼ阻害剤、例えば、ホルメスタンおよびエキセメスタン（アロマシン（登録商標））、ならびに非ステロイド性アロマターゼ阻害剤、例えば、アナストロゾール（アリミデックス（登録商標））、レトロゾール（フェマーラ（登録商標））およびアミノグルテチミド、ならびにボロゾール（ＲＩＶＩＳＯＲ（登録商標））、メゲストロール酢酸塩（ＭＥＧＡＳＥ（登録商標））、ファドロゾール、および４（５）－イミダゾール等の他のアロマターゼ阻害剤を含むアロマターゼ阻害剤；リュープロリド（リュープロン（登録商標）およびエリガード（登録商標））、ゴセレリン、ブセレリン、およびトリプトレリンを含む黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト；プロゲスチン、例えば、メゲストロール酢酸塩およびメドロキシプロゲステロン酢酸塩、エストロゲン、例えば、ジエチルスチルベストロールおよびプレマリン、およびアンドロゲン／レチノイド、例えば、フルオキシメステロン、全てのトランス型レチノイン酸およびフェンレチニドを含む性ステロイド；オナプリストン；抗プロゲステロン；エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（ＥＲＤ）；抗アンドロゲン、例えば、フルタミド、ニルタミドおよびビカルタミド；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸または誘導体；ならびに上記の２つ以上の組み合わせ。

【００６８】

「血管新生因子または薬剤」は、血管発生を刺激する増殖因子、例えば、血管新生、内皮細胞増殖、血管の安定性、および／または脈管形成、等、を促進する増殖因子である。例えば、血管新生因子には、限定されないが、例えば、次記が含まれる：ＶＥＧＦおよびＶＥＧＦファミリーのメンバー（ＶＥＧＦ－Ｂ、ＶＥＧＦ－ＣおよびＶＥＧＦ－Ｄ）、ＰｌＧＦ、ＰＤＧＦファミリー、線維芽細胞増殖因子ファミリー（ＦＧＦ）、ＴＩＥリガンド（アンジオポエチン）、エフリン、デルタ様リガンド４（ＤＬＬ４）、ｄｅｌ－１、線維芽細胞増殖因子：酸性（ａＦＧＦ）および塩基性（ｂＦＧＦ）、フォリスタチン、顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）、肝細胞増殖因子（ＨＧＦ）／分散因子（ＳＦ）、インターロイキン－８（ＩＬ－８）、レプチン、ミッドカイン、ニューロピリン、胎盤増殖因子（ＰｌＧＦ）、血小板由来内皮細胞増殖因子（ＰＤ－ＥＣＧＦ）、血小板由来増殖因子、特にＰＤＧＦ－ＢＢまたはＰＤＧＦＲ－ベータ、プレイオトロフィン（ＰＴＮ）、プログラニュリン、プロリフェリン、形質転換増殖因子－アルファ（ＴＧＦ－アルファ）、形質転換増殖因子－ベータ（ＴＧＦ－ベータ）、腫瘍壊死因子－アルファ（ＴＮＦ－アルファ）、等。また、創傷治癒を加速する因子、例えば、成長ホルモン、インスリン様増殖因子－Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）、ＶＩＧＦ、上皮増殖因子（ＥＧＦ）、ＣＴＧＦおよびそのファミリーメンバー、およびＴＧＦ－アルファおよびＴＧＦ－ベータ、も含まれる。例えば、Ｋｌａｇｓｂｒｕｎ ａｎｄ Ｄ'Ａｍｏｒｅ（１９９１）Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．５３：２１７－３９；Ｓｔｒｅｉｔ ａｎｄ Ｄｅｔｍａｒ（２００３）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２２：３１７２－３１７９；Ｆｅｒｒａｒａ ＆ Ａｌｉｔａｌｏ（１９９９）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ５（１２）：１３５９－１３６４；Ｔｏｎｉｎｉ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２２：６５４９－６５５６（例えば、表１の既知の血管新生因子のリスト）；および、Ｓａｔｏ（２００３）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．８：２００－２０６、を参照されたい。

【００６９】

「抗血管新生薬」または「血管新生阻害剤」は、血管新生、脈管形成、または望ましくない血管透過性を直接、間接的に阻害する、低分子量物質、ポリヌクレオチド（例えば、阻害性ＲＮＡ（ＲＮＡｉまたはｓｉＲＮＡ）を含む）、ポリペプチド、単離タンパク質、組換えタンパク質、抗体、またはそれらのコンジュゲートもしくは融合タンパク質、を意味する。抗血管新生薬には、血管新生因子またはその受容体の血管新生活性に結合し、遮断する薬剤が含まれることは理解されよう。例えば、抗血管新生薬は、例えば、次記に示す上記で定義の血管新生薬剤に対する抗体または他のアンタゴニストである：ＶＥＧＦ－Ａに結合する融合タンパク質、例えば、ＺＡＬＴＲＡＰ（商標）（アフリベルセプト）、ＶＥＧＦ－Ａに対する抗体、例えば、アバスチン（登録商標）（ベバシズマブ）またはＶＥＧＦ－Ａ受容体（例えば、ＫＤＲ受容体またはＦｌｔ－１受容体）に対する抗体、抗Ｐ

ＤＧＦＲ阻害剤、例えば、グリベック（登録商標）（イマチニブメシレート）、ＶＥＧＦ受容体シグナル伝達を遮断する小分子（例えば、ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２８４、ＳＵ６６６８、スーテント（登録商標）／ＳＵ１１２４８（スニチニブリンゴ酸塩）、ＡＭＧ７０６、または例えば、国際公開第２００４／１１３３０４号に記載のもの）。また、抗血管新生薬には、ネイティブ血管新生阻害剤、例えば、アンジオスタチン、エンドスタチン、等が含まれる。例えば、Ｋｌａｇｓｂｒｕｎ ａｎｄ Ｄ'Ａｍｏｒｅ（１９９１）Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｐｈｙｓｉｏｌ．５３：２１７－３９；Ｓｔｒｅｉｔ ａｎｄ Ｄｅｔｍａｒ（２００３）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２２：３１７２－３１７９（例えば、表３の悪性黒色腫の抗血管新生療法のリスト）；Ｆｅｒｒａｒａ ＆ Ａｌｉｔａｌｏ（１９９９）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ５（１２）：１３５９－１３６４；Ｔｏｎｉｎｉ ｅｔ ａｌ．（２００３）Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２２：６５４９－６５５６（例えば、表２の既知の抗血管新生因子リスト）；および、Ｓａｔｏ（２００３）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．ｄ Ｏｎｃｏｌ．８：２００－２０６（例えば、表１の臨床試験で使われる抗血管新生薬のリスト）、を参照されたい。

【００７０】

本明細書で使われる用語「ＶＥＧＦ」または「ＶＥＧＦ－Ａ」は、１６５－アミノ酸ヒト血管内皮細胞増殖因子ならびに関連する１２１－、１８９－、および２０６－アミノ酸ヒト血管内皮細胞増殖因子を意味し、これらは、Ｌｅｕｎｇ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１３０６、およびＨｏｕｃｋ ｅｔ ａｌ．（１９９１）Ｍｏｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ、５：１８０６、中で、天然対立遺伝子およびそのプロセッシング型と一緒に記載されている。用語「ＶＥＧＦ」は、また、非ヒト種、例えば、マウス、ラットまたは霊長類由来のＶＥＧＦを意味する。特定の種由来のＶＥＧＦは、ヒトＶＥＧＦをｈＶＥＧＦ、マウスＶＥＧＦをｍＶＥＧＦ、等の用語で示される場合もある。また、用語「ＶＥＧＦ」は、１６５アミノ酸ヒト血管内皮細胞増殖因子のアミノ酸８～１０９または１～１０９を含む切断型のポリペプチドの意味で使用される。いずれかのこのようなＶＥＧＦの型への参照は、本出願では、例えば、「ＶＥＧＦ（８－１０９）」、「ＶＥＧＦ（１－１０９）」、「ＶＥＧＦ－Ａ$_{109}$」または「ＶＥＧＦ１６５」等の表現により特定できる。「切断型」ネイティブＶＥＧＦのアミノ酸の位置は、ネイティブＶＥＧＦ配列で示されるようにナンバリングされる。例えば、切断型ネイティブＶＥＧＦ中のアミノ酸位置１７（メチオニン）は、また、ネイティブＶＥＧＦ中の位置１７（メチオニン）である。切断型ネイティブＶＥＧＦは、ネイティブＶＥＧＦに相当する、ＫＤＲおよびＦｌｔ－１受容体に対する結合親和性を有する。

【００７１】

「ＶＥＧＦアンタゴニスト」は、限定されないが、１つまたは複数のＶＥＧＦ受容体に対する結合を含む、ＶＥＧＦの作用を中和、遮断、阻害、抑止、低減または妨害することができる分子を意味する。ＶＥＧＦアンタゴニストには、限定されないが、抗ＶＥＧＦ抗体およびその抗原結合断片、特異的にＶＥＧＦに結合して１つまたは複数の受容体に対する結合を封鎖する受容体分子および誘導体、抗ＶＥＧＦ受容体抗体、ＶＥＧＦ受容体アンタゴニスト、例えば、ＶＥＧＦＲチロシンキナーゼの小分子阻害剤、およびＶＥＧＦに結合するイムノアドヘシン、例えば、ＶＥＧＦトラップ（例えば、アフリベルセプト）、が含まれる。本明細書で使われる用語「ＶＥＧＦアンタゴニスト」には、特に、ＶＥＧＦに結合し、ＶＥＧＦ作用を中和、遮断、阻害、抑止、低減または妨害できる抗体、抗体断片、他の結合ポリペプチド、ペプチド、および非ペプチド小分子、等の分子が含まれる。従って、用語「ＶＥＧＦ作用」は、特に、ＶＥＧＦ媒介ＶＥＧＦ生物活性を含む。

【００７２】

本明細書で使われる用語「ＶＥＧＦトラップ」は、タンパク質、例えば、ＶＥＧＦに結合し、ＶＥＧＦ作用を中和、遮断、阻害、抑止、低減または妨害できる融合分子を意味する。ＶＥＧＦトラップの例は、アフリベルセプトである。

【００７３】

用語「抗ＶＥＧＦ抗体」または「ＶＥＧＦに結合する抗体」は、充分な親和性と特異性

を持ち、ターゲティングＶＥＧＦにおける診断薬および／または治療薬として有用な、ＶＥＧＦに結合できる抗体を意味する。抗ＶＥＧＦ抗体は、ヌードマウス中の種々のヒト腫瘍細胞株の増殖を抑制し（Ｋｉｍ　ｅｔ　ａｌ．、Ｎａｔｕｒｅ　３６２：８４１－８４４（１９９３）；Ｗａｒｒｅｎ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．９５：１７８９－１７９７（１９９５）；Ｂｏｒｇｓｔｒｏｍ　ｅｔ　ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５６：４０３２－４０３９（１９９６）；Ｍｅｌｎｙｋ　ｅｔ　ａｌ．、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５６：９２１－９２４（１９９６））、また、虚血性網膜障害モデルの眼内血管新生を抑制する。Ａｄａｍｉｓ　ｅｔ　ａｌ．、Ａｒｃｈ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌ．１１４：６６－７１（１９９６）。例えば、抗ＶＥＧＦ抗体は、ＶＥＧＦ活性が関与する疾患または状態のターゲティングおよび干渉における治療薬として使用できる。例えば、米国特許第６，５８２，９５９号、同６，７０３，０２０号；国際公開第９８／４５３３２号；同９６／３００４６号；同９４／１０２０２号、同２００５／０４４８５３号；欧州特許第０６６６８６８Ｂ１号；米国特許公開第２００３０２０６８９９号、同２００３０１９０３１７号、同２００３０２０３４０９号、同２００５０１１２１２６号、同２００５０１８６２０８号、および同２００５０１１２１２６号；Ｐｏｐｋｏｖ　ｅｔ　ａｌ．、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｍｅｔｈｏｄｓ　２８８：１４９－１６４（２００４）；および国際公開第２００５０１２３５９号、を参照されたい。選択された抗体は、通常、ＶＥＧＦに対する充分強力な結合親和性を有するであろう。例えば、抗体は、１００ｎＭ～１ｐＭのK_d値でｈＶＥＧＦと結合できる。抗体親和性は、例えば、表面プラズモン共鳴法ベースアッセイ（例えば、国際出願第２００５／０１２３５９号に記載のＢＩＡｃｏｒｅアッセイ）；酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）；および競合アッセイ（例えば、ＲＩＡの）、により測定できる。抗体は、例えば、治療薬としての有効性を評価するために、他の生物活性アッセイに供してもよい。このようなアッセイは、当技術分野で既知であり、標的抗原および目的の抗体の用途に依存する。例には、ＨＵＶＥＣ抑制アッセイ；腫瘍細胞増殖抑制アッセイ（例えば、国際公開第８９／０６６９２号に記載のような）；抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）および補体媒介細胞傷害（ＣＤＣ）アッセイ（米国特許第５，５００，３６２号）；およびアゴニスト活性または造血アッセイ（国際公開第９５／２７０６２号、参照）、が含まれる。抗ＶＥＧＦ抗体は、通常、他のＶＥＧＦ相同体例えば、ＶＥＧＦ－Ｂ、ＶＥＧＦ－Ｃ、ＶＥＧＦ－ＤまたはＶＥＧＦ－Ｅにも、他の増殖因子、例えば、ＰｌＧＦ、ＰＤＧＦまたはｂＦＧＦ、にも結合しない。

【００７４】

一態様では、抗ＶＥＧＦ抗体は、ハイブリドーマＡＴＣＣ　ＨＢ１０７０９により産生されたモノクローナル抗ＶＥＧＦ抗体Ａ４．６．１；限定されないが、「ベバシズマブ」（「ｒｈｕＭＡｂＶＥＧＦ」または「アバスチン（登録商標）」としても知られる）として知られる抗体を含む、組換え型ヒト化抗ＶＥＧＦモノクローナル抗体（Ｐｒｅｓｔａ　ｅｔ　ａｌ．（１９９７）Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５７：４５９３－４５９９、参照）、と同じエピトープと結合するモノクローナル抗体を含む。アバスチン（登録商標）は、現在市販されている。ベバシズマブで治療できる非制限的代表的がんには、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、乳癌、腎癌、卵巣癌、多形神経膠芽腫、小児科の骨肉腫、胃癌および膵臓癌、が含まれる。ベバシズマブは、ヒトＶＥＧＦのその受容体に対する結合を遮断するマウス抗体Ａ．４．６．１由来の抗原結合相補性決定領域および変異ヒトＩｇＧ１フレームワーク領域を含む。ベバシズマブおよび他のヒト化抗ＶＥＧＦ抗体は、米国特許第６，８８４，８７９号、および同７，１６９，９０１号、にさらに記載されている。さらなる抗ＶＥＧＦ抗体は、国際公開第２００５／０１２３５９号および同２００９／０７３１６０号；米国特許第７，０６０，２６９号、同６，５８２，９５９号、同６，７０３，０２０号；同６，０５４，２９７号；ＷＯ９８／４５３３２号；同９６／３００４６号；同９４／１０２０２；ＥＰ０６６６８６８Ｂ１号；米国特許公開第２００６００９３６０号、同２００５０１８６２０８号、同２００３０２０６８９９号、同２００３０１９０３１７号、同２００３０２０３４０９号、および同２００５０１１２１２６号；ならびにＰｏｐｋｏ

ｖ ｅｔ ａｌ.、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ ２８８：１４９－１６４（２００４）、に記載されている。

【００７５】

「有効量」または「治療有効量」は、対象の疾患または障害の治療に有効な薬剤の量を意味する。特定の態様では、有効量は、投薬時、および必要な時間の間、所望の治療または予防の結果を得るために有効な量を意味する。治療有効量の本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質は、例えば、それぞれの疾患状態、年齢、性別、および体重ならびに個体中で物質／分子、アゴニストまたはアンタゴニストの所望の応答を誘発する能力、等の因子に応じて変化してもよい。治療有効量は、また、ＦＧＦＲ１融合タンパク質の有毒なまたは有害な効果のいずれかより、治療薬効が勝るような量である。がんの場合には、薬剤の有効量は、がん細胞の数を減らす；腫瘍の大きさを減らす；がん細胞の末梢器官への湿潤を抑制する（すなわち、ある程度遅らせ、典型的には停止させる）；腫瘍転移を抑制する（すなわち、ある程度遅らせ、典型的には停止させる）；ある程度、腫瘍増殖を抑制する；腫瘍の治療を可能とする、および／または１つまたは複数の障害関連症状をある程度軽減することができる。増殖を防ぐ、および／または現存がん細胞を死滅させることができる範囲で、薬剤は、細胞増殖抑制性および／または細胞傷害性であってもよい。

【００７６】

「予防的有効量」は、投与時および必要な時間の間、所望の予防の結果を実現するのに有効な量を意味する。必ずではないが、典型的には、予防の用量は、疾患の早期段階の前に、またはその段階で対象に使用されるので、予防的有効量は、治療有効量よりも少なくなる。

【００７７】

本明細書における「同時（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔ）」投薬は、２つの治療用分子の８時間以内の投与を意味する。一部の態様では、２つの治療用分子は、同じ時間に投与される。各治療用分子の少なくとも一部の用量が、１時間以内に投与される場合、２つの治療用分子は、同じ時間（すなわち、同時に）投与されると見なされる。少なくとも１つの用量が同時に投与される場合で、たとえ、１つまたは複数の他の用量が同時に投与されない場合でも、２つの治療用分子は、同時に投与されることになる。一部の態様では、同時投与には、１つまたは複数の他の治療用分子の投与の中断後に、１つまたは複数の治療用分子の投与が継続される場合の投与計画を含む。

【００７８】

１つまたは複数の追加の治療薬と「組み合わせた」投与は、同時（一斉投与を含む）および任意の順番の逐次（すなわち、順次）投与を含む。

[本発明1001]

がんを有するヒトの治療方法であって、

該ヒトが、少なくとも6ｐｇ／ｍｌの線維芽細胞増殖因子－2（ＦＧＦ－2）血漿中濃度を有し、

該方法が、可溶性線維芽細胞増殖因子受容体1（ＦＧＦＲ1）融合タンパク質を、少なくとも約2ｍｇ／ｋｇ体重の用量で該ヒトに投与する工程を含み、

該融合タンパク質が、融合パートナーに結合した、ＦＧＦＲ1ポリペプチドの細胞外ドメインを含む、方法。

[本発明1002]

前記融合パートナーが、Ｆｃポリペプチドである、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記ＦＧＦＲ1細胞外ドメインが、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：5のアミノ酸配列を含む、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：8のアミノ酸配列を含む、本発明1001、1002または1003の方法。

[本発明1005]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、約2ｍｇ／ｋｇ体重～約20ｍｇ／ｋｇ体重の用量、例えば、約8ｍｇ／ｋｇ体重～約16ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される、本発明1001～1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、約8ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される、本発明1005の方法。

[本発明1007]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、約16ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される、本発明1005の方法。

[本発明1008]

前記がんが、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、喉頭癌、肝癌、腎癌、神経膠芽細胞腫、または膵臓癌である、本発明1001～1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

前記ヒトが、前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質の投与の前に、少なくとも10ｐｇ／ｍｌのＦＧＦ－2血漿中濃度を有する、本発明1001～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、化学療法剤またはＶＥＧＦアンタゴニストと組み合わせて投与される、本発明1001～1009のいずれかの方法。

[本発明1011]

がんを有するヒトの治療方法であって、
該がんが、リガンド依存性活性化変異を有する線維芽細胞増殖因子受容体2（ＦＧＦＲ2）を特徴とし、
該方法が、可溶性線維芽細胞増殖因子受容体1（ＦＧＦＲ1）融合タンパク質を、少なくとも約2ｍｇ／ｋｇ体重の用量で該ヒトに投与する工程を含み、
該融合タンパク質が、融合パートナーに結合した、ＦＧＦＲ1ポリペプチドの細胞外ドメインを含む、方法。

[本発明1012]

前記融合パートナーが、Ｆｃポリペプチドである、本発明1011の方法。

[本発明1013]

前記ＦＧＦＲ1細胞外ドメインが、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：5のアミノ酸配列を含む、本発明1011または1012の方法。

[本発明1014]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：8のアミノ酸配列を含む、本発明1011または1012の方法。

[本発明1015]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、約2ｍｇ／ｋｇ体重～約20ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、約8ｍｇ／ｋｇ体重～約16ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される、本発明1011～1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、約8ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される、本発明1015の方法。

[本発明1017]

前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、約16ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される、本発明1015の方法。

[本発明1018]

前記がんが、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、喉頭癌、肝癌、腎癌、神経膠芽細胞腫または膵臓癌である、本発明1011～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

前記ヒトが、前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質の投与の前に、少なくとも10ｐｇ／ｍｌのＦＧＦ－2血漿中濃度を有する、本発明1011～1018のいずれかの方法。

[本発明1020]
前記可溶性ＦＧＦＲ1融合タンパク質が、化学療法剤またはＶＥＧＦアンタゴニストと組み合わせて投与される、本発明1011の方法。
[本発明1021]
がんの治療に使用するための、可溶性線維芽細胞増殖因子受容体1（ＦＧＦＲ1）融合タンパク質を含む組成物であって、
ヒトが、少なくとも6ｐｇ／ｍｌの線維芽細胞増殖因子－2（ＦＧＦ－2）血漿中濃度を有し、
該組成物が少なくとも約2ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与され、かつ、
該融合タンパク質が、融合パートナーに結合した、ＦＧＦＲ1ポリペプチドの細胞外ドメインを含む、組成物。
【図面の簡単な説明】
【００７９】
【図１】０．５～１６．０ｍｇ／ｋｇの用量でのＦＰ－１０３９の薬物動態を示す。矢印は、ＦＰ－１０３９投与の日を示す。８および１５日目のＰＫ試料は、投与前のもの（トラフ値）で、詳細ＰＫサンプリングは、１回投与後（１日目）、および４回目の毎週投与後（２２日目）行われる。
【図２】全投薬コホート（０．５～１６ｍｇ／ｋｇ）にわたる異なる時点での血漿中遊離ＦＧＦ－２レベルのまとめである。遊離ＦＧＦ－２は、投与前１日目、１回目投与から２４時間後、投与前８日目、１５日目、および３６日目に測定した。３６日目の試料は、ＦＰ－１０３９投薬の２週後である。
【図３】正常な対象およびＦＰ－１０３９単回投与前後の患者の遊離ＦＧＦ－２血漿中レベルである。全患者は、正常な対象由来の血漿に比べて、高いＦＧＦ－２血漿中レベルであった。ＦＰ－１０３９で治療したがん患者の血漿中遊離ＦＧＦ－２レベルは、投与前レベルに比べて、全員、減少した（全体平均で７６％の減少）。
【発明を実施するための形態】
【００８０】
発明の詳細な説明
Ｉ．緒言
ここで提供されるデータは、可溶性線維芽細胞増殖因子受容体１（ＦＧＦＲ１）／Ｆｃ融合タンパク質、ＦＰ－１０３９を、約０．５ｍｇ／ｋｇ体重（すなわち、少なくとも約１６ｍｇ／ｋｇまで）の濃度でヒト患者に安全に投与でき、また、このような濃度に耐容性良好であることを初めて示す。従って、本発明は、約２ｍｇ／ｋｇ体重～少なくとも約３０ｍｇ／ｋｇの用量の濃度のＦＰ－１０３９（すなわち、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８）のヒト個体、例えば、がん患者への投与を提供する。これらの新規データを考慮すれば、他の可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質も、これらの同じ高い濃度で、例えば、がんの治療用として、ヒトに安全に投与可能であると考えられる。
【００８１】
ＩＩ．治療方法
本発明は、がんを有するヒトを治療する方法を提供し、この方法は、本明細書記載の可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質（例えば、ＦＰ－１０３９）を約２ｍｇ／ｋｇ体重～約３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量でヒトに投与することを含む。
【００８２】
一部の態様では、がんを有するヒトは、がんでないヒトの平均ＦＧＦ－２血漿中濃度以上のＦＧＦ－２血漿中濃度を有する。一部の態様では、がんを有するヒトは、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質の投与の前に、少なくとも６ｐｇ／ｍｌまたは少なくとも１０ｐｇ／ｍｌのＦＧＦ－２血漿中濃度を有する。一部の態様では、本明細書で使われるように、ＦＧＦ－２レベルは、電気化学発光（ＥＣＬ）アッセイ（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ）による測定により求められ、この方法は、抗ＦＧＦ－２抗体（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ）を一次抗体として

利用し、ルテニウム金属キレート（Ｓｕｌｆｏ－Ｔａｇ）抗ヒト増殖因子抗体混合物を二次抗体として利用する。検出は、ＭＳＤ　ＳＩ２４００リーダー（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅ　２４００、Ｍｏｄｅｌ＃１２５０）等の読み取り装置を使って行われる。ＦＧＦ－２レベルの検出は、次の変更を伴い、メーカーのインストラクションに従って行う：Ａｓｓａｙ　Ｄｉｌｕｅｎｔ　ＧＦ１はＣａｌｉｂｒａｔｏｒ　Ｄｉｌｕｅｎｔ　ＧＦ１に代えられる。

【００８３】

別の局面では、がんを有するヒトの治療方法は、投与後７日またはそれ以降後でも血漿中で持続的ターゲット結合をもたらす用量の可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質（例えば、ＦＰ－１０３９）を投与することを含む。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、投与後７日またはそれ以降後でも血漿中での標的ＦＧＦ－２との持続的結合をもたらす用量で投与される。従って、一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、投与７日後に、ヒトが４ｐｇ／ｍｌ未満の遊離ＦＧＦ－２血漿中濃度を有するような用量で投与される。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、投与７日後に、ヒトが３ｐｇ／ｍｌ未満の遊離ＦＧＦ－２血漿中濃度を有するような用量で投与される。一部の態様では、この段落で記載のように、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８から構成されるか、またはＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８を含む。

【００８４】

Ａ．治療に適する状態

本発明の可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質（限定されないが、ＦＰ－１０３９を含む）は、転移性および非転移性型のがんの両方の治療に使用される。これらのがんには、限定されないが、次記が含まれる：膵臓癌、乳癌、胃癌、膀胱癌、口腔癌、卵巣癌、甲状腺癌、肺癌、前立腺癌、子宮癌、子宮内膜癌、精巣癌、神経芽細胞腫、頭部、頸部、子宮頸部および膣の扁平上皮癌、多発性骨髄腫、軟部組織および骨肉腫、結腸直腸癌、肝癌（すなわち、肝細胞癌）、腎癌、（すなわち、腎細胞癌）、中皮腫、子宮頸癌、肛門癌、胆管癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質性腫瘍（ＧＩＳＴ）、食道癌、喉頭癌、胆嚢癌、小腸癌、中枢神経系の癌、皮膚癌、絨毛癌；骨肉腫、横紋筋肉腫、線維肉腫、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、黒色腫、Ｂ細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、小細胞リンパ腫、大細胞型リンパ腫、単球性白血病、骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、ならびに急性骨髄性白血病。一部の態様では、治療されるがんは、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、喉頭癌、肝癌、腎癌、神経膠芽細胞腫または膵臓癌、である。

【００８５】

一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質で治療されるヒトは、リガンド依存性活性化変異を有する線維芽細胞増殖因子受容体２（ＦＧＦＲ２）を特徴とするがんを有する。リガンド依存性活性化変異は、ＦＧＦＲ２のリガンド結合特性の変化を起こす変異等の、その生物学的影響が、ＦＧＦＲ２の１つまたは複数のそのリガンドに対する結合に依存するＦＧＦＲ２変異である。子宮内膜腫瘍細胞中で観察されたＦＧＦＲ２変異は、Ｓ２５２Ｗであり、症例の約７％に認められる。さらに、Ｐ２５３Ｒ変異が、子宮内膜癌の症例の約２％で発生する。これらのＳ２５２ＷおよびＰ２５３Ｒ変異は、遺伝性疾患アペール症候群の患者の生殖系列中で見つかったものと同じ変異で、頭蓋骨癒合症および合指症の原因である。ＦＧＦＲ２　Ｓ２５２Ｗ変異体の受容体の構造的および生化学的調査から、Ｓ２５２ＷおよびＰ２５３Ｒ変異体が、ＦＧＦＲ２タンパク質が通常結合するＦＧＦリガンドに、より緊密に結合し、さらに、それが通常は結合しない他のＦＧＦリガンドに結合する原因となることが示唆されている。Ｋ．Ｙｕ　ｅｔ　ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９７：１４５３６－４１（２０００）；Ｏ．Ａ．Ｉｂｒａｈｉｍｉ　ｅｔ　ａｌ．、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　９８：７１８２－８７（２００１）、を参照されたい。

【００８６】

一部の態様では、リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２の発現は、がんを生検

し、がんの腫瘍細胞の核酸を分析することにより検出される。リガンド依存性活性化変異が検出可能なように核酸中で発現している否かは、限定されないが、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、定量ＰＣＲ、ＲＴ－ＰＣＲ、または配列解析、等の当技術分野で既知のいずれかの方法を使って分析できる。一部の態様では、リガンド依存性活性化変異を有するＦＧＦＲ２の発現は、腫瘍細胞で、Ｄｕｔｔ　ｅｔ　ａｌ．、ＰＮＡＳ　１０５（２５）：８７１３－７（２００８）に記載のプライマー配列を使って、ＰＣＲ増幅およびゲノムＦＧＦＲ２遺伝子のエキソン７の配列解析により検出される。

【００８７】

Ｂ．投薬量、製剤および持続期間

本発明の組成物は、良質の医療のための原則に従った方法で処方、用量決定、さらに投与される。これに関連して考慮すべき因子には、限定されないが、治療される特定の障害、治療される特定の哺乳動物、個別患者の臨床的状態、障害の原因、薬剤送達の部位、投与方法、投与計画、および開業医に既知の他の因子が含まれる。疾患の予防または治療のために、本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質の適切な投与量（単独で、または１つもしくは複数の他の追加の治療薬と組み合わせて使用される場合）は、治療される疾患のタイプ、疾患の重症度および経過、ＦＧＦＲ１融合タンパク質の投与の目的（予防か治療か）、治療計画の目的とする積極性、前治療、患者の臨床的病歴およびＦＧＦＲ１融合タンパク質に対する応答、ならびに、主治医の自由裁量に依存する。

【００８８】

投与用組成物は、通常、薬学的に許容可能なキャリア、例えば、水性キャリア中に溶解された可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質（すなわち、限定されないが、ＦＰ－１０３９等のＦｃポリペプチドに結合されたＦＧＦＲ１ポリペプチドの細胞外ドメイン）を含む。例えば、緩衝食塩水、等の種々の水性キャリアが使用可能である。これらの溶液は、無菌で、一般的に望ましくない物質を含まない。これらの組成物は、従来の、よく知られた滅菌技術で滅菌してもよい。組成物は、近似的生理学的条件の必要に応じ、薬学的に許容可能な補助物質、例えば、ｐＨ調整剤および緩衝剤、毒性調節剤、等、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、カルシウム塩化物、乳酸ナトリウム、等を含んでもよい。これらの製剤中の可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質の濃度は、広範に変化してもよく、主に、選択された特定の投与形式および患者のニーズに一致する液量、粘度、体重、等に基づいて選択される。

【００８９】

従って、典型的な投与用医薬組成物は、薬剤および投与方法（例えば、静脈内または皮下）に応じて変化する。実際の非経口的に投与可能な組成物の調製方法は、当業者には既知、または明らかであり、また、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ'ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、１５ｔｈ　ｅｄ．、Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐａ．（１９８０）、等の出版物にさらに詳細に記載されている。

【００９０】

本発明で使われる医薬製剤は、所望の純度の可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質を任意選択の薬学的に許容可能なキャリア、賦形剤または安定剤と混合して調製できる。このような製剤は、凍結乾燥製剤または水性溶液であってもよい。受容可能な賦形剤、または安定剤は、使用される投与量と濃度でレシピエントに対し無毒である。受容可能なキャリア、賦形剤または安定剤は、酢酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸；抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）；防腐剤；低分子量ポリペプチド；血清アルブミンまたはゼラチン等のタンパク質、またはポリビニルピロリドン等の親水性高分子；ならびにアミノ酸、単糖類、二糖類、およびブドウ糖、マンノース、またはデキストリンを含む他の炭水化物；キレート化剤；ならびにイオン性および非イオン性界面活性剤（例えば、ポリソルベート）；ナトリウム等の塩形成対イオン；金属錯体（例えば、Ｚｎ－タンパク質錯体）；および／または非イオン性界面活性剤、であってもよい。

【００９１】

一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質（限定されないが、ＦＰ－１０３９

を含む）が、約２ｍｇ／ｋｇ体重～約３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質（限定されないが、ＦＰ－１０３９を含む）は、約８ｍｇ／ｋｇ体重～約２０ｍｇ／ｋｇ体重の用量で投与される。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質（限定されないが、ＦＰ－１０３９を含む）は、約８ｍｇ／ｋｇ体重、約１０ｍｇ／ｋｇ体重、約１１ｍｇ／ｋｇ体重、約１２ｍｇ／ｋｇ体重、約１３ｍｇ／ｋｇ体重、約１４ｍｇ／ｋｇ体重、約１５ｍｇ／ｋｇ体重、約１６ｍｇ／ｋｇ体重、約１７ｍｇ／ｋｇ体重、約１８ｍｇ／ｋｇ体重、約１９ｍｇ／ｋｇ体重、約２０ｍｇ／ｋｇ体重、約２４ｍｇ／ｋｇ体重、もしくは約３０ｍｇ／ｋｇ体重の用量、または上記の１つの値から別の値の範囲の用量で、投与される。一部の態様では、投薬は、週２回で、毎週で、隔週で、毎週～隔週の間の頻度で、３週毎に、４週毎に、または毎月、投与できる。

【００９２】

特定の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質の投与量は、使用される消衰係数（ＥＣ）に応じて、２つの方法で計算できる。消衰係数は、タンパク質のグリコシル化を考慮するかどうかに応じて異なる。一態様では、ＦＰ－１０３９のアミノ酸組成物に基づく消衰係数は、例えば、１．４２ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍである。別の態様では、ＦＰ－１０３９の炭水化物成分ならびにタンパク質成分を考慮すると、消衰係数は、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍである。１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍのＥＣを使ったＦＰ－１０３９用量の計算は、表１に示すように、計算結果の用量を２８％増加させる。２つの消衰係数を使って計算した用量は異なるが、モル濃度、または実際の投与される薬剤量は、同じである。特に断りのない限り、本明細書で考察する用量は、それぞれ、グリコシル化を考慮しない消衰係数を使って計算される。ＦＰ－１０３９に関しては、この消衰係数は、１．４２ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍである。これらの投与量を、グリコシル化を考慮した消衰係数を使ったものとの比較を表１に示す。表１から解るように、１．４２ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍのＥＣを使った８ｍｇ／ｋｇ（例えば、７．８と８．０ｍｇ／ｋｇ）の投与量は、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍのＥＣで計算した場合の１０ｍｇ／ｋｇ（例えば、１０．０と１０．２ｍｇ／ｋｇ）の投与量に相当する。本明細書で、１．４２ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍのＥＣを使った１６ｍｇ／ｋｇ（例えば、１５．６と１６．０ｍｇ／ｋｇ）の投与量は、１．１１ｍＬ／ｍｇ＊ｃｍのＥＣで計算した場合の約２０ｍｇ／ｋｇ（例えば、２０．０と２０．５ｍｇ／ｋｇ）の投与量に相当する。上記「定義」セクションで述べたように、本明細書で提供される測定された数字は、近似値であり、追加の丸められた有効数字を有する値を含む。例えば、８ｍｇ／ｋｇは、２つの有効桁数を有する値、例えば、７．６、７．８、８．０、８．２、８．４、および８．４５を包含する。これらの数値は、それぞれ、８に丸められる。同様に、１６ｍｇ／ｋｇ、等の数値は、１６に丸められる３桁の有効数字を持つ値、例えば、１５．６および１６．０を包含する。

【００９３】

（表１）ＦＰ－１０３９の用量の変換

用量[a] EC = 1.42 mL/mg*cm	用量[a] EC = 1.11 mL/mg*cm
0.5	0.6
0.75	1.0
1.0	1.3
2.0	2.6
3.0	3.8
4.0	5.1
5.0	6.4
6.0	7.7
7.0	9.0
7.8	10.0
8.0	10.2
9.0	11.5
10.0	12.8
11.0	14.1
12.0	15.4
13.0	16.6
14.0	17.9
15.0	19.2
15.6	20.0
16.0	20.5
17.0	21.8
18.0	23.0
19.0	24.3
20.0	25.6
30.0	38.4

[a] 用量：mg/kgで示す。

【００９４】

一部の態様では、患者は、ＦＧＦＲ１融合タンパク質（例えば、ＦＰ－１０３９）および１つまたは複数の他の治療薬との組み合わせを使って治療される。組み合わせ投与には、別々の製剤または単一の医薬製剤を使った同時投与（ｃｏａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）または同時投与（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔ　ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）、および、どちらかを先に投与する逐次投与が含まれ、任意選択で、両方の（または全）活性薬剤が同時にそれらの生物活性を発揮する時間帯が存在する。ＦＧＦＲ１融合タンパク質と組み合わせて投与される治療薬の治療有効量は、医師の、または獣医師の自由裁量であろう。投与量の投与と調整は、治療される状態の最大の治療成果を達成するように行われる。用量は、さらに、使われる治療薬のタイプ、治療される患者の特異性といった因子に依存するであろう。

【００９５】

一部の態様では、患者は、ＦＧＦＲ１融合タンパク質（例えば、ＦＰ－１０３９）およびＶＥＧＦアンタゴニストの組み合わせで治療される。一部の態様では、ＶＥＧＦアンタゴニストは、ＶＥＧＦトラップ、例えば、アフリベルセプトである。一部の態様では、ＶＥＧＦアンタゴニストは、ＶＥＧＦ抗体である。一部の態様では、ＶＥＧＦ抗体は、ベバシズマブである。ベバシズマブの１つの代表的投与量は、約０．０５ｍｇ／ｋｇ～約２０ｍｇ／ｋｇの範囲であろう。従って、約０．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、７．５ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇまたは１５ｍｇ／ｋｇ（またはそれらのずれかの組み合わせ）の内の１つまたは複数の用量が患者に投与できる。このような用量は、断続的に、例えば、毎週、２週毎に、または３週毎に投与できる。

【００９６】

一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質（例えば、ＦＰ－１０３９）は、別の治療薬、例えば、化学療法剤または抗血管新生薬と組み合わせて、その治療薬の推奨された、または処方された投与量および／または頻度で投与される。

【００９７】
Ｃ．投与方法
本発明の可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、静脈内投与、例えば、ボーラスとしてまたはある期間にわたる持続注入によって、筋肉内、腹腔内、脳脊髄内、皮下、関節内、滑液嚢内、鞘内の、経口、局所的、または吸入経路、等による既知の方法に従って、ヒト患者に投与される。投与は、局所的でも、全身性であってもよい。一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、静脈内に投与される。本明細書記載の方法は、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質のヒト患者への３０分間にわたる持続注入としての投与に基づいている。しかし、本発明は、また、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質を、より短いまたはより長い期間にわたり、例えば、１時間にわたり投与することを意図している。

【００９８】
本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質を含む組成物は、必要に応じ、対象に投与できる。特定の態様では、有効量の本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質は、１回または複数回、対象に投与される。種々の態様では、有効量の本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質は、少なくとも月１回、少なくとも月２回、週１回、週２回、または週３回、対象に投与される。種々の態様では、有効量の本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質は、少なくとも１週間、少なくとも１ヶ月、少なくとも３ヶ月、少なくとも６ヶ月、または少なくとも１年、対象に投与される。

【００９９】
Ｄ．併用療法
本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質は、単独でも、または他の方法の治療と一緒に適用してもよい。これらは、他の方法の治療、例えば、手術、化学療法、放射線療法、または、例えば、小分子および他の生物学的製剤、例えば、抗体医薬を含む他の治療の適用の前に、実質的に同時に、または後で提供してもよい。

【０１００】
一部の態様では、本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質は、患者に投与される唯一の治療活性薬剤である。特定の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、限定されないが、抗血管新生薬、化学療法剤、サイトカイン、増殖抑制剤、抗ホルモン薬、キナーゼ阻害剤、細胞傷害性薬剤、心臓保護剤、または他の治療薬を含む１つまたは複数の他の治療薬と組み合わせて投与される。ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、１つまたは複数の他の治療法と同時に投与してもよい。一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、１つまたは複数の抗体と組み合わせて投与できる。

【０１０１】
がんに関連する抗血管新生治療法は、腫瘍増殖を支援する栄養素の供給に必要な腫瘍血管の発生を抑制することを狙ったがん治療戦略である。一部の態様では、血管新生が原発性腫瘍増殖および転移の両方に関与するために、本発明により提供される抗血管新生治療法は、原発部位での腫瘍の増殖を抑制し、さらに２次部位への腫瘍の転移を防ぐことができ、従って、他の治療薬による腫瘍への攻撃を可能とする。本発明の一態様では、抗がん剤または抗がん治療薬は、抗血管新生薬である。別の態様では、抗がん剤は、化学療法剤である。

【０１０２】
多くの抗血管新生薬が特定され、当技術分野で既知である。これらには、本明細書で、例えば、定義の下部にリストされたもの、および、例えば、Ｃａｒｍｅｌｉｅｔ ａｎｄ Ｊａｉｎ、Ｎａｔｕｒｅ ４０７：２４９－２５７（２０００）；Ｆｅｒｒａｒａ ｅｔ ａｌ．、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ：Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、３：３９１－４００（２００４）；およびＳａｔｏ、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．、８：２００－２０６（２００３）、によるものが含まれる。また、米国特許第２００３００５５００６号も参照されたい。一部の態様では、本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質に加えて、患者に２つ以上の血管新生阻害剤を、任意選択で同時投与してもよい。

【０１０３】

一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質と組み合わせることができる他の治療薬は、ＶＥＧＦアンタゴニストまたはＶＥＧＦ受容体アンタゴニストである。一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質との組み合わせ腫瘍療法に有用なほかの治療薬には、腫瘍増殖に関与する他の因子のアンタゴニスト、例えば、ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２（Ｈｅｒ２としても知られる）ＥｒｂＢ３、ＥｒｂＢ４、またはＴＮＦが含まれる。一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、１つまたは複数のチロシンキナーゼ受容体、例えば、ＶＥＧＦ受容体、ＦＧＦ受容体、ＥＧＦ受容体およびＰＤＧＦ受容体を標的にする小分子受容体チロシンキナーゼ阻害剤（ＲＴＫＩ）と組み合わせて使用できる。多くの治療用小分子ＲＴＫＩが当技術分野で知られており、これらには、限定されないが、バタラニブ（ＰＴＫ７８７）、エルロチニブ（タルセバ（登録商標））、ＯＳＩ－７９０４、ＺＤ６４７４（ＺＡＣＴＩＭＡ（登録商標））、ＺＤ６１２６（ＡＮＧ４５３）、ＺＤ１８３９、スニチニブ（スーテント（登録商標））、セマキサニブ（ＳＵ５４１６）、ＡＭＧ７０６、ＡＧ０１３７３６、イマチニブ（グリベック（登録商標））、ＭＬＮ－５１８、ＣＥＰ－７０１、ＰＫＣ－４１２、ラパチニブ（ＧＳＫ５７２０１６）、ベルケイド（登録商標）、ＡＺＤ２１７１、ソラフェニブ（ネクサバール（登録商標））、ＸＬ８８０、およびＣＨＩＲ－２６５、が含まれる。

【０１０４】

一部の態様では、ＦＧＦＲ１融合タンパク質および１つまたは複数の他の治療薬が、腫瘍の発生または再発、休眠中の腫瘍、または微小転移を減らすか、または除くのに充分な量と時間で、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）、一斉に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、または逐次的に投与できる。ＦＧＦＲ１融合タンパク質および１つまたは複数の他の治療薬は、腫瘍の再発の可能性を防ぐか、または減らすための維持療法薬として投与できる。

【０１０５】

ＩＩＩ．可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質

Ａ．ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ融合分子

可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質またはＦＧＦＲ１　ＥＣＤ融合分子は、少なくとも１つの融合パートナーに結合したＦＧＦＲ１　ＥＣＤポリペプチドを含むタンパク質を意味し、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質は、膜貫通ドメイン（例えば、ＦＧＦＲ１膜貫通ドメイン）を欠き、細胞膜に結合していない。融合パートナーは、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤポリペプチドのＮ末端またはＣ末端に結合できる。融合パートナーがポリペプチドの場合には、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、融合パートナーのＮ末端またはＣ末端に結合できる。

【０１０６】

Ｂ．ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ

ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ分子が提供される。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、ネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤ、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ変異体、ＩＩＩｂおよびＩＩＩｃから選択されたＩｇドメインＩＩＩを含むＦＧＦＲ１　ＥＣＤ、ネイティブＦＧＦＲ１－ＩＩＩｂＥＣＤ、ネイティブＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃ　ＥＣＤ、ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｂＥＣＤ変異体、ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃ　ＥＣＤ変異体、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片、ネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片の変異体、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤグリコシル化変異体、およびＦＧＦＲ１　ＥＣＤ融合分子、ならびに非ヒトＦＧＦＲ１　ＥＣＤから構成される。全てのＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、ＦＧＦ－２に結合できる。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、ＦＧＦＲ１由来の、もしくは別のＦＧＦＲ由来の、または別のタンパク質由来のシグナルペプチドを含む。他の態様では、シグナルペプチドは、含まれない。

【０１０７】

本発明のＦＧＦＲ１　ＥＣＤタンパク質は、野生型ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｂまたは野生型ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃ　ＥＣＤを含む全てのＦＧＦＲ１　ＥＣＤ、または例えば、ＦＧＦ－２に結合する能力を保持しているＦＧＦＲ１　ＥＣＤの変異体もしくは断片（例えば、野生型ＦＧＦＲ１　ＥＣＤに対し少なくとも９５％アミノ酸配列同一性を有する変異体も

しくは断片）を含むことができる。一部の態様では、ネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤの変異体、例えば、最初の免疫グロブリンドメインを欠いている変異体が提供される。例えば、米国特許第６，３８４，１９１号を参照されたい。一部の態様では、およびＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１のネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤのＣ末端から数えて２２アミノ酸残基までの１つまたは複数の欠失を有するネイティブＦＧＦＲ１　ＥＣＤの変異体が提供される。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、Ｃ末端の最後の２２のアミノ酸欠失を有し、一方、他のものでは、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１に比較して、最後の１９、１４、９、８、または４個のＣ末端アミノ酸欠失を有する。例えば、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：２～６を参照されたい。

【０１０８】

一部の態様では、本発明のＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、野生型ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃ　ＥＣＤ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１）に対し、少なくとも９０％、少なくとも９２％、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％、またはさらに高いアミノ酸配列同一性を有する。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤは、野生型ＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃ　ＥＣＤ（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１）に対し、少なくとも９０％、少なくとも９２％、少なくとも９５％、本発明の少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、少なくとも９９％、またはさらに高いアミノ酸配列同一性を有し、ＦＧＦ－２に結合する能力を有する。

【０１０９】

非制限的な例としてのＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片には、アミノ酸３３９（成熟型の最初のアミノ酸から数えて；シグナルペプチド無しの場合）で末端となるヒトＦＧＦＲ１　ＥＣＤが含まれる。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片は、アミノ酸３３９～アミノ酸３６０（成熟型の最初のアミノ酸から数えて；シグナルペプチド無しの場合）の間のアミノ酸で末端となる。

【０１１０】

ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ断片の例には、ネイティブＦＧＦＲ１－ＩＩＩｂまたはＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃに比較して、Ｃ末端アミノ酸残基
LYLE (SEQ ID NO:9)またはMTSPLYLE (SEQ ID NO:10)またはVMTSPLYLE (SEQ ID NO:11)またはAVMTSPLYLE (SEQ ID NO:12)またはEERPAVMTSPLYLE (SEQ ID NO:13)またはLEERPAVMTSPLYLE (SEQ ID NO:14)またはALEERPAVMTSPLYLE (SEQ ID NO:15)
の欠失を有するものが含まれる。さらなる例には、ネイティブＦＧＦＲ１－ＩＩＩｂに比較して、Ｃ末端アミノ酸残基
KALEERPAVMTSPLYLE (SEQ ID NO:16)またはRPVAKALEERPAVMTSPLYLE (SEQ ID NO:17)
の欠失を有するもの、またはネイティブＦＧＦＲ１－ＩＩＩｃに比較して、
EALEERPAVMTSPLYLE (SEQ ID NO:18)
の欠失を有するものが含まれる。ＦＧＦ－２結合活性が保持されている限り、点変異、切断、またはＥＣＤアミノ酸配列内での内部欠失もしくは挿入が、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ内で作られてもよい。

【０１１１】

Ｃ．融合パートナーおよびコンジュゲート

特定の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤタンパク質に好ましい薬物動態学および／または薬力学を付与する融合パートナーが選択される。例えば、特定の態様では、対応する融合パートナーのないＦＧＦＲ１　ＥＣＤに比べ、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ融合分子の半減期を延長する融合パートナーが選択される。分子の半減期を延長することにより、少ない用量および／または少ない投与頻度計画の治療で充分となる可能性がある。さらに、得られたＦＧＦＲ１　ＥＣＤ血清レベルの変動の低下により、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤベース治療薬の安全性と耐容性が改善できる。

【０１１２】

多くの異なるタイプの融合パートナーが当技術分野で知られている。当業者なら、目的

の用途に応じて適切な融合パートナーを選択できる。非制限的代表的融合パートナーには、ポリマー、ポリペプチド、親油性成分、およびサクシニル基が含まれる。代表的ポリペプチド融合パートナーには、血清アルブミン（例えば、ヒト血清アルブミンまたはＨＳＡ）および抗体Ｆｃドメインが含まれる。代表的ポリマー融合パートナーには、限定されないが、分岐および／または直鎖を持つポリエチレングリコール等のポリエチレングリコールが含まれる。

【０１１３】

Ｄ．オリゴマー化ドメイン融合パートナー

種々の態様では、限定されないが、オリゴマー化は、多価性、増加した結合強度、および異なるドメインの組み合わせ機能、等の特定の機能的利点を融合タンパク質に与える。従って、特定の態様では、融合パートナーは、オリゴマー化ドメイン、例えば、二量体化ドメインを含む。代表的オリゴマー化ドメインには、限定されないが、アルファヘリックスコイルドコイルドメインを含むコイルドコイルドメイン；コラーゲンドメイン；コラーゲン様ドメイン；および特定の免疫グロブリンドメイン、が含まれる。特定の代表的コイルドコイルポリペプチド融合パートナーには、テトラネクチンコイルドコイルドメイン；軟骨オリゴマーのマトリックスタンパク質；アンジオポエチンコイルドコイルドメイン；およびロイシンジッパードメイン、が含まれる。特定の代表的コラーゲンまたはコラーゲン様オリゴマー化ドメインには、限定されないが、コラーゲン中に見つかったもの、マンノース結合レクチン、肺界面活性剤タンパク質ＡおよびＤ、アディポネクチン、フィコリン、コングルチニン、マクロファージスカベンジャー受容体、およびエミリン（ｅｍｉｌｉｎ）が含まれる。

【０１１４】

Ｅ．抗体Ｆｃ免疫グロブリンドメイン融合パートナー

融合パートナーとして使用可能な多くのＦｃドメインが当技術分野で既知である。当業者なら、目的用途に応じて、適切なＦｃドメイン融合パートナーを選択できる。特定の態様では、融合パートナーは、Ｆｃ免疫グロブリンドメインである。Ｆｃ融合パートナーは、天然の抗体に含まれる野性型Ｆｃ、その変異体、またはその断片であってもよい。非制限的代表的Ｆｃ融合パートナーには、ヒトＩｇＧ、例えば、ヒトＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、またはＩｇＧ４のヒンジおよびＣＨ２およびＣＨ３定常ドメインを含むＦｃが含まれる。一部の態様では、Ｆｃ融合パートナーは、Ｆｃヒンジ部を含まない。特定の追加のＦｃ融合パートナーには、限定されないが、ヒトＩｇＡおよびＩｇＭが含まれる。特定の態様では、Ｆｃ融合パートナーは、Ｃ２３７Ｓ変異を含む。特定の態様では、Ｆｃ融合パートナーは、米国特許第６，９００，２９２号に記載のように、Ｐ３３１Ｓ変異を含むヒトＩｇＧ２のヒンジ、ＣＨ２、およびＣＨ３ドメインを含む。

【０１１５】

Ｆ．アルブミン融合パートナーおよびアルブミン結合分子融合パートナー

特定の態様では、融合パートナーは、アルブミンである。特定の代表的アルブミンには、限定されないが、融合相手のポリペプチドの血清半減期を延長、またはバイオアベイラビリティを高めることができるヒト血清アルブミン（ＨＳＡ）およびＨＳＡの断片が含まれる。特定の態様では、融合パートナーは、アルブミン結合分子、例えば、アルブミンに結合するペプチド、または脂質とコンジュゲートする分子、またはアルブミンと結合する他の分子である。特定の態様では、ＨＳＡ含有融合分子は、例えば、米国特許第６，６８６，１７９号に記載のように調製される。

【０１１６】

Ｇ．ポリマー融合パートナー

特定の態様では、融合パートナーは、ポリマー、例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。ＰＥＧは、分岐および／または直鎖を含んでもよい。特定の態様では、融合パートナーは、少なくとも１つの結合ＰＥＧ成分を有する化学的に誘導体化されたポリペプチドを含む。ポリペプチドのペグ化は、当技術分野で既知のいずれかの方法で行うことができる。当業者なら、ポリペプチドの目的の用途を考慮して、特定のポリペプチドを

ペグ化する適切な方法を選択できる。特定の代表的ＰＥＧ付加方法には、例えば、欧州特許第０４０１３８４号；Ｍａｌｉｋ　ｅｔ　ａｌ．、Ｅｘｐ．Ｈｅｍａｔｏｌ．、２０：１０２８－１０３５（１９９２）；Ｆｒａｎｃｉｓ、Ｆｏｃｕｓ　ｏｎ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒｓ、３：４－１０（１９９２）；欧州特許第０１５４３１６号；欧州特許第０４０１３８４号；国際公開第９２／１６２２１号；および国際公開第９５／３４３２６号、に記載の方法が含まれる。非制限的例として、ペグ化は、アシル化反応またはアルキル化反応により行うことができ、アシルまたはアルキル基を介して１つまたは複数のＰＥＧ成分の付加が得られる。特定の態様では、ＰＥＧ成分は、１つまたは複数のアミノ酸のα－またはε－アミノ基を介してポリペプチドに結合されるが、当技術分野で既知の他のいずれかの結合点も意図されている。

【０１１７】

アシル化によるペグ化は、典型的には、ＰＥＧ成分の活性化エステル誘導体とポリペプチドを反応させることを含む。非制限的代表的活性化ＰＥＧエステルは、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）にエステル化されたＰＥＧである。本明細書で使われるアシル化は、限定されないが、ポリペプチドとＰＥＧの間の以下のタイプの結合を含むことが意図されている：アミド、カルバマート、およびウレタン。例えば、Ｃｈａｍｏｗ、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ．、５：１３３－１４０（１９９４）、を参照されたい。アルキル化によるペグ化は、典型的には、還元剤の存在下での、ＰＥＧ成分の末端アルデヒド誘導体とポリペプチドとの反応を含む。非制限的代表的反応性ＰＥＧアルデヒドには、水に安定なＰＥＧプロピオンアルデヒド、およびモノＣ１～Ｃ１０アルコキシまたはそのアリールオキシ誘導体、が含まれる。例えば、米国特許第５，２５２，７１４号を参照されたい。

【０１１８】

特定の態様では、ペグ化反応は、ポリペグ化ポリペプチドを生ずる。特定の態様では、ペグ化反応は、モノ、ジ、および／またはトリペグ化ポリペプチドを生ずる。さらに、特に、透析、塩析、限外濾過、イオン交換クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、および電気泳動、等の、当技術分野で既知の種々の精製技術を使って、所望のペグ化種を、他のペグ化種および／または未反応出発材料を含む混合物から分離できる。

【０１１９】

Ｈ．融合パートナーの典型的結合

融合パートナーは、共有結合でまたは非共有結合で、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤのアミノ末端またはカルボキシ末端に付加できる。また、結合は、例えば、アミノ酸側鎖（例えば、システイン、リシン、ヒスチジン、セリン、またはトレオニンの側鎖）を介して、アミノ末端またはカルボキシ末端以外のＦＧＦＲ１　ＥＣＤ内の位置でも起こりうる。

【０１２０】

共有結合、または非共有結合の態様では、リンカーは、融合パートナーとＦＧＦＲ１　ＥＣＤの間に挿入してもよい。このようなリンカーは、アミノ酸または化学成分から構成できる。融合パートナーをＦＧＦＲ１　ＥＣＤに共有結合させる代表的方法には、限定されないが、融合パートナーおよびＦＧＦＲ１　ＥＣＤを単一のアミノ酸配列として翻訳、および融合パートナーのＦＧＦＲ１　ＥＣＤへの化学的付加が含まれる。融合パートナーおよびＦＧＦＲ１　ＥＣＤが単一のアミノ酸配列として翻訳される場合は、追加のアミノ酸は、融合パートナーおよびＦＧＦＲ１　ＥＣＤの間にリンカーとして含むことができる。特定の態様では、リンカーは、融合パートナーおよび／またはＦＧＦＲ１　ＥＣＤの単一発現構築物への挿入を促進するために、それをコードするポリヌクレオチド配列に基づいて選択される（例えば、特定の制限酵素部位を含むポリヌクレオチドを、融合パートナーをコードするポリヌクレオチドおよびＦＧＦＲ１　ＥＣＤをコードするポリヌクレオチドの間に配置することができ、この場合、制限酵素部位を含むポリヌクレオチドが短いアミノ酸リンカー配列をコードする）。

【０１２１】

融合パートナーとＦＧＦＲ１　ＥＣＤが、化学的手段により、共有結合でカップリング

する場合、通常、カップリング反応の間に、種々の大きさのリンカーを含むことができる。ポリペプチドと他の分子（すなわち、融合パートナー）を共有結合でカップリングする方法がいくつか知られている。ポリペプチドと融合パートナーは、また、非共有結合でカップリングできる。融合パートナーをＦＧＦＲ１　ＥＣＤに非共有結合で結合させる代表的方法には、限定されないが、結合対を介した付加が含まれる。代表的結合対には、限定されないが、ビオチンとアビジンまたはストレプトアビジン、抗体とその抗原、等が含まれる。

【０１２２】

Ｉ．ＦＧＦＲ１融合タンパク質をコードするポリヌクレオチド

ＦＧＦＲ１　ＥＣＤおよび／または可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質をコードする核酸分子は、化学的方法により合成でき、また当技術分野でよく知られた技術で調製できる。例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ、ｅｔ　ａｌ．、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ、Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ、Ｖｏｌｓ．１－３、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｐｒｅｓｓ、Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ、ＮＹ（１９８９）、を参照されたい。

【０１２３】

一部の態様では、本発明のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドは、シグナルペプチドをコードするヌクレオチド配列を含み、これは、翻訳されると、ＦＧＦＲ１ポリペプチドのアミノ末端に融合される。他の態様では、ヌクレオチド配列は、シグナルペプチドをコードする配列を含まない。上記で考察のように、シグナルペプチドは、ネイティブシグナルペプチドでも、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、もしくはＦＧＦＲ４のシグナルペプチドであっても、または別の異種のシグナルペプチドであってもよい。代表的シグナルペプチドは、当技術分野で既知であり、例えば、国際公開第２００６／０８１４３０号に記載されている。

【０１２４】

一部の態様では、可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質をコードするポリヌクレオチドを含む核酸分子は、選択宿主細胞中での発現に適した発現ベクターである。一部の態様では、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤポリペプチドをコードするポリヌクレオチド（例えば、ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：１～６のポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）が、リンカー部位で発現ベクター中に挿入され、融合パートナーポリペプチド（例えば、ヒトＩｇＧ１のＦｃポリペプチドをコードするポリヌクレオチド）をコードするポリヌクレオチドが、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤの後ろの部位に挿入され、それにより、核酸分子が転写、翻訳されるときに、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤおよびＦｃ成分がインフレームになる。

【０１２５】

Ｊ．ＦＧＦＲ１融合タンパク質の産生および精製

可溶性ＦＧＦＲ１融合タンパク質を産生する細胞株および方法は、米国特許第７，６７８，８９０号に記載されている。

【０１２６】

本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質は、宿主細胞中のベクターから発現できる。一部の態様では、ＣＨＯ－ＳまたはＣＨＯ－Ｓ由来細胞中でのポリペプチドの発現用に最適化されたベクターが選択される。代表的なこのようなベクターは、例えば、Ｒｕｎｎｉｎｇ　Ｄｅｅｒ　ｅｔ　ａｌ．、Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．Ｐｒｏｇ．２０：８８０－８８９（２００４）、に記載されている。一部の態様では、ベクターは、ヒトを含む動物中での本発明のポリペプチドのインビボ発現用に選択される。一部の態様では、ポリペプチドの発現は、組織特異的方式で機能するプロモーターの制御下にある。

【０１２７】

適切な本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質発現用の宿主細胞には、例えば、細菌性細胞等の原核細胞；または真菌細胞、植物細胞、昆虫細胞、および哺乳動物細胞等の真核細胞、が含まれる。ポリペプチドの発現に使用可能な代表的真核細胞には、限定されないが、Ｃｏｓ７細胞を含むＣｏｓ細胞；２９３－６Ｅおよび２９３－Ｔ細胞を含む２９３細胞；

ＣＨＯ－ＳおよびＤＧ４４細胞を含むＣＨＯ細胞；ならびにＮＳ０細胞、が含まれる。
【０１２８】
核酸ベクターの所望の宿主細胞への導入は、いずれかの当技術分野で既知の方法により実現できる。これらの方法には、限定されないが、リン酸カルシウム形質移入、ＤＥＡＥ－デキストラン媒介形質移入、カチオン性脂質媒介形質移入、電気穿孔、形質導入、感染、等、が含まれる。特定の代表的方法は、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ　ｅｔ　ａｌ．、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃｌｏｎｉｎｇ、Ａ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｍａｎｕａｌ、３rd ed. Ｃｏｌｄ　Ｓｐｒｉｎｇ　Ｈａｒｂｏｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｐｒｅｓｓ（２００１）、に記載されている。核酸は、当技術分野で既知の方法を使って、一時的にまたは長期的に所望の宿主細胞中へ形質移入できる
【０１２９】
一部の態様では、ポリペプチドは、当技術分野で既知の方法を使って、操作された、またはポリペプチドをコードする核酸分子を形質移入された動物中でインビボ産生可能である。
【０１３０】
本発明のＦＧＦＲ１融合タンパク質は、当技術分野で既知の種々の方法で精製できる。このような方法には、限定されないが、アフィニティーマトリックス、イオン交換クロマトグラフィー、および／または疎水性相互作用クロマトグラフィー、の使用が含まれる。適切な親和性リガンドには、ＦＧＦＲ１　ＥＣＤまたは融合パートナーのいずれかのリガンド、またはそれに対する抗体が含まれる。例えば、融合タンパク質の場合には、タンパク質Ａ、タンパク質Ｇ、タンパク質Ａ／Ｇ、または抗体アフィニティーカラムを使って、Ｆｃ融合パートナーに結合させ、本発明のポリペプチドを精製できる。本発明のポリペプチドに対する抗体は、また、本発明のポリペプチドの精製に使用できる。疎水性のインタラクティブクロマトグラフィー、例えば、ブチルまたはフェニルカラムは、特定のポリペプチドの精製に適する可能性がある。多くのポリペプチドの精製方法が当技術分野で知られている。
【０１３１】
ＦＧＦＲ１　ＥＣＤ用のＤＮＡコード配列、ベクター、および宿主細胞の構築方法、ならびにＦＧＦＲ１　ＥＣＤの発現と精製方法は、また、例えば、国際出願第２００７／０１４１２３号、ならびに、米国特許出願第１２／５３５，４７９号および国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ０９／５２７０４号（両方共２００９年８月４日に出願）に記載されている。
【実施例】
【０１３２】
以下の実施例は、例示のために提供されているが、請求発明を限定するものではない。上述の一般的説明を考慮すれば、種々の他の態様を採用できることは理解されよう。
【０１３３】
実施例１：進行悪性腫瘍の患者におけるＦＧＦＲ１－Ｆｃ融合タンパク質ＦＰ－１０３９の安全性および耐容性を評価するための用量設定試験
ＦＰ－１０３９（ＳＥＱ　ＩＤ　ＮＯ：８）は、高度にグリコシル化され、二量体化された、ヒトＩｇＧ$_1$のＦｃ領域に結合したヒトＦＧＦＲ１の切断型細胞外ドメインから構成される可溶性融合タンパク質である。前臨床の調査では、ＦＰ－１０３９は、種々の異なる異種移植モデルで、有意な抗腫瘍活性；細胞傷害性または標的化抗がん薬剤と組み合わせた場合に、強化された抗腫瘍活性；ならびにＦＧＦ－およびＶＥＧＦ－媒介血管新生の抑制を示した。
【０１３４】
ＦＰ－１０３９を用いた第Ｉ相臨床試験を、０．５ｍｇ／ｋｇ体重～１６ｍｇ／ｋｇ体重の投薬コホートで行った。選択規準には、組織学的もしくは細胞学的に転移性または局所的に進行した切除不能固形腫瘍で、標準的治療法、または緩和療法が存在しないか、またはもはや有効ではない対象；Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータスグレード０～２（Ｏｋｅｎ　ｅ

ｔ　ａｌ．、Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．５：６４９－６５５（１９８２）を参照。本文献は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる）；および前の抗がん治療薬の失格者を含めた。

【０１３５】

ＦＰ－１０３９を、対象に、週１回、３０分間の静脈内注入を４回投与し、続けて、２週間の観察期間をおいた。１ｍｇ／ｋｇを投与した３人の対象の２種の用量規制毒性（ＤＬＴ）の観察（１人は腸穿孔と敗血症を発症、およびもう１人はグレード３好中球減少症を発症）に基づいて、０．５ｍｇ／ｋｇおよび０．７５ｍｇ／ｋｇの用量について調査した。６人の対象に０．５ｍｇ／ｋｇを投与し、６人の対象に０．７５ｍｇ／ｋｇを投与した。下表３に示すように、有害作用には、０．５ｍｇ／ｋｇで観察された１つの有害作用（グレード１紅斑）、および０．７５ｍｇ／ｋｇで観察された１つの有害作用（グレード２蕁麻疹）を含めた。他の有害事象が観察されたが、有害作用による対象の治療の中止の原因とはならなかった。

【０１３６】

プロトコルで規定のＤＬＴは、１ｍｇ／ｋｇと０．７５ｍｇ／ｋｇの用量の患者で観察されたが、漸増投与を１ｍｇ／ｋｇを越えて続け、対象のコホートを、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、および１６．０ｍｇ／ｋｇのＦＰ－１０３９用量レベルで試験した。全体で、３３人の対象が現在まで投与を受けている（上述の対象を含む）。臨床試験に登録された対象の腫瘍タイプを表２に示す。

【０１３７】

（表２）治療対象のコホートと割り付け

腫瘍タイプ	対象数(n = 33)
前立腺癌	5
乳癌	7
[a]肉腫	6
[b]肝胆道	2
[c]結腸直腸癌	4
肺癌	3
子宮内膜癌	1
喉頭癌	1
[d]唾液腺の癌腫	2
カルチノイド	1
膵臓癌	1

[a] 組み合わせ: 脂肪肉腫、脚の肉腫、平滑筋肉腫、軟骨肉腫、および混合ミュラー管肉腫
[b] 組み合わせ: 肝細胞癌および胆管肉腫
[c] 組み合わせ: 結腸の腺癌および直腸細胞腫および小腸腺癌
[d] 組み合わせ: 唾液腺癌および腺様嚢胞癌

【０１３８】

安全性

各コホートに対し、ＦＰ－１０３９を週１回、３０分間を、静脈内に４回注入投与し、続けて、２週間の観察期間をおいた。投薬レベルの安全性を、各来院時に有害事象を査定することにより評価した。有害事象を有害事象共通用語基準ｖ３．０（ＣＴＣＡＥ）によりグレード付けした。ＤＬＴをＣＴＣＡＥグレード３以上のいずれかのＦＰ－１０３９関連有害事象として定義した。最初の治療と観察期間の完了後、４回注入後に疾患進行またはＤＬＴの証拠のない対象を追加のＦＰ－１０３９毎週注入の適格者とした。対象コホートおよび割り付けまたは各コホートの最大応答を表３に示す。

【０１３９】

（表３）治療対象のコホートおよび傾向

元のFP-1039 用量レベル (mg/kg)	対象数	割り付け/最大応答 [a]
16.0	4	3 SD, 1 PD
8.0	5	4 PD, 1 SD,
4.0	3	3 SD
2.0	3	3 PD
1.0	6	2 SD, 3 PD, 1 SAE [b]
0.75	6	2 SD, 1 AE [d], 3 PD
0.5	6	3 SD, 1 AE [c], 2 PD

AE:有害事象; PD:進行性疾患; SAE:重篤有害事象; SD:安定疾患

[a] カラムは、最大応答、または対象がAEにより治療を中止した場合を示す

[b] 腸壁に腫瘍を有する患者の腸穿孔 および 敗血症

[c] グレード1 紅斑

[d] アレルギー病歴のある患者のグレード2 蕁麻疹

【０１４０】

一般的に、ＦＰ－１０３９は、薬剤関連体重減少、高血圧症、または軟部組織石灰化が認められず、１６ｍｇ／ｋｇまでの用量で耐容性良好であった。２ｍｇ／ｋｇ～１６ｍｇ／ｋｇを投与された１５人の対象で、ＤＬＴは認められなかった。

【０１４１】

薬物動態学

ＦＰ１－１０３９投薬コホート（０．５ｍｇ／ｋｇ、０．７５ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、２ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、および８ｍｇ／ｋｇ）の薬物動態学を複数の時点で分析した。最初の注入後の種々の時点、８、１５、および２２日目の投薬直後、および２２日目の投薬後の種々の時点で血漿試料を採取した。試料捕集に関しては、一般的に、全血をK_2ＥＤＴＡチューブに集め、血漿に加工し、いくつかの０．５ｍｌの容積に分注して、７０℃以下で貯蔵した。その後、集めた試料をドライアイスと共にＰｒｅｖａｌｅｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（Ｒｏｍｅ、ＮＹ）に輸送した。別の一定分量を、下記で考察する各パラメータ（薬物動態学、薬力学、抗薬剤抗体、および中和抗体）の分析用に調製した。Ｐｒｅｖａｌｅｒｅで受領された試料は、分析まで、７０℃以下で保持された。

【０１４２】

対象由来の血漿中ＦＰ－１０３９濃度をK_2ＥＤＴＡ血漿中の遊離の活性ＦＰ－１０３９を測定する定量酵素イムノアッセイ法を使って測定した。簡単に説明すると、試料および対照を、過剰ヘパリンを含むアッセイ希釈剤で希釈し、組換え型ヒトＦＧＦ－２で予めコートされ、予めブロッキングされたプレート上に置いた。１時間のインキュベーション後、プレートを洗浄し、標準的比色ＥＬＩＳＡ検出を使って結合ＦＰ－１０３９を検出するための抗ヒトＩｇＧ－Ｆｃ西洋ワサビペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）抗体を加えた。Ｐｒｅｖａｌｅｒｅ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓでの臨床試料の試験に先立ち、生化学分析方法検証ガイドラインおよび優良試験所基準（ＧＬＰ）に従って、方法を検証した。

【０１４３】

血漿中濃度－時間曲線を生成した。ＷｉｎＮｏｎｌｉｎプロフェッショナルバージョン５．２．１（Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ、ＣＡ．）またはＰＫ Ｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ２．０（商標）ソフトウェア（バージョン２．０．６：Ｗｉｎｄｏｗｓ、Ｅｘｃｅｌ ２００２エディション用；Ｓｕｍｍｉｔ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｓｅｒｖｉｃｅｓ、Ｍｏｎｔｒｏｓｅ、ＣＯ）、を使ってノンコンパートメント解析を行った。時間ゼロから最後の測定可能時点までの曲線下面積（AUC_{0-t}）を、台形法を使って推定した。最後の３つ以上の時点の直鎖回帰を使って、消失速度定数（λ）を推定し、これを使って終末相半減期（$t_{1/2}$）およびゼロから無限大までのＡＵＣ（$AUC_{0-\infty}$）を、下記の式に従い推定した：

$t_{1/2} = \ln(2) / \lambda$

$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t / \lambda$

式中、C_tは、最後の測定可能濃度である。血漿クリアランス（ＣＬ）は、下記の式から求められる：

ＣＬ＝用量／$AUC_{0-\infty}$

最大濃度（C_{max}）および最大濃度の注入開始からの時間（T_{max}）は、データから直接求めた。

【０１４４】

図１に示すように、標準偏差データと共に各用量コホートに対する平均血漿中濃度を時間に対しプロットした。ＦＰ－１０３９の薬物動態学的プロファイルは、初期分布相および第２の（終末／消失）相を有する大型タンパク質の特色をよく示している。図１から解るように、血漿コンパートメント中で、薬剤露出の直線的用量依存増加が認められた。８ｍｇ／ｋｇ体重の用量で、個別対象の終末相半減期（$t_{1/2}$）は、２２日目の４回目の投与後、１１３～１２０時間の範囲で、平均１１７時間（４．９日）であった。薬物動態学的パラメータのC_{max}、C_{min}、およびＡＵＣは、用量に比例して増加した。図１に示すように、ＦＰ－１０３９の血漿中濃度は、投薬の１週間後でも、１０μｇ／ｍｌ超残存する。さらに、１日目および２２日目の投与（第１と、第４の投与）の間のC_{max}、C_{min}、およびＡＵＣデータを比較すると、血漿中にＦＰ－１０３９の蓄積が認められた。要約すれば、ＦＰ－１０３９の薬物動態学的プロファイルは、週２回、毎週、またはより少ない頻度の投薬を支持する。

【０１４５】

薬力学

種々の用量のＦＰ－１０３９でのＦＧＦ－２のターゲット結合を、複数の時点で測定した。投与前（１日目）、最初の投与の２４時間後（２日目）、および３６日目（４回目／最後の投与後１４日目）に血漿試料を採取した。

【０１４６】

血漿中遊離ＦＧＦ－２レベルを、改良した市販イムノアッセイキット（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、ＭＳＤ）を使って測定した。このアッセイは、ＦＧＦ－２検出用の対形成抗体に基づく電気化学発光（ＥＣＬ）技術を利用する。検出系は、ＥＣＬ標識としてルテニウム金属キレート（ＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ）抗体を採用している。血漿または血清試料中の天然ＦＧＦ－２の相対質量値が、キットに用意された組換えタンパク質標準を使って測定される。簡単に説明すると、試料と対照をアッセイ希釈剤で希釈し、ＦＧＦ－２に対する抗体で予めコーティングし、予めブロッキングされたプレートにおいた。２時間のインキュベーション後、プレートを洗浄し、検出抗体（Ｓｕｌｆｏ－Ｔａｇ抗ヒト増殖因子検出抗体混合物）を加えた。２時間のインキュベーション後、プレートを洗浄し、ＭＳＤ　ＳＩ２４００リーダー（Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ、Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅ　２４００、モデル＃１２５０）で読み取り、データを解析した。

【０１４７】

ＦＧＦ－２レベル：ＦＰ－１０３９治療に先立ち、臨床対象は、正常なドナーに比べ高い平均ＦＧＦ－２血漿中濃度であった。図２～３に示すように、ＦＰ－１０３９による治療は、遊離血漿ＦＧＦ－２の減少を生じ、ＦＰ－１０３９が血液中に存在するＦＧＦ－２を捕捉することを示唆する。図２は、ＦＰ－１０３９投薬後４８時間以内に、血漿ＦＧＦ－２レベルの顕著な減少が認められることを示している。図２～３に示す全ての投薬レベルの中で、がん患者の血漿中遊離ＦＧＦ－２レベルが、投与前レベルに比べて減少した（７６％の全平均減少）。このデータは、ＦＰ－１０３９が、血漿中で高度のターゲット結合を示すことを実証している。さらに、ターゲット結合は、毎週投薬の投薬計画中、維持される。データは、さらに、ターゲット結合は、２週後にも維持でき、より少ない頻度の投薬を支持していることを示唆している。

【０１４８】

免疫応答

患者が、ＦＰ－１０３９に対する免疫応答を生じたかどうかを評価するために、最初の投与後の１日目、１５日目、３６日目、および３ヶ月毎に、試料を採取した。対象血漿試料中のＦＰ－１０３９に対する抗薬剤抗体を、ルテニウム金属キレート（Ｓｕｌｆｏ－Ｔａｇ）をＥＣＬ標識として採用したＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）技術を利用して、電気化学発光のイムノアッセイ（ＥＣＬＡ）により分析した。

【０１４９】

抗薬剤抗体の予備分析は、１５日目に、約３３％の対象が、一過性の、低力価抗体を有していたことを示した。ＡＤＡのＰＫ、ターゲット結合、または安全性の観察に対する関連性は認められなかった。

【０１５０】

非公式配列表

SEQ ID NO:1

ヒトFGFR1アイソフォームIIIc細胞外ドメイン

RPSPTLPEQ AQPWGAPVEV ESFLVHPGDL LQLRCRLRDD VQSINWLRDG VQLAESNRTR
ITGEEVEVQD SVPADSGLYA CVTSSPSGSD TTYFSVNVSD ALPSSEDDDD DDDSSSEEKE
TDNTKPNPVA PYWTSPEKME KKLHAVPAAK TVKFKCPSSG TPNPTLRWLK NGKEFKPDHR
IGGYKVRYAT WSIIMDSVVP SDKGNYTCIV ENEYGSINHT YQLDVVERSP HRPILQAGLP
ANKTVALGSN VEFMCKVYSD PQPHIQWLKH IEVNGSKIGP DNLPYVQILK TAGVNTTDKE
MEVLHLRNVS FEDAGEYTCL AGNSIGLSHH SAWLTVLEAL EERPAVMTSP LYLE

SEQ ID NO:2

ヒトFGFR1アイソフォームIIIc細胞外ドメインΔ4

RPSPTLPEQ AQPWGAPVEV ESFLVHPGDL LQLRCRLRDD VQSINWLRDG VQLAESNRTR
ITGEEVEVQD SVPADSGLYA CVTSSPSGSD TTYFSVNVSD ALPSSEDDDD DDDSSSEEKE
TDNTKPNPVA PYWTSPEKME KKLHAVPAAK TVKFKCPSSG TPNPTLRWLK NGKEFKPDHR
IGGYKVRYAT WSIIMDSVVP SDKGNYTCIV ENEYGSINHT YQLDVVERSP HRPILQAGLP
ANKTVALGSN VEFMCKVYSD PQPHIQWLKH IEVNGSKIGP DNLPYVQILK TAGVNTTDKE
MEVLHLRNVS FEDAGEYTCL AGNSIGLSHH SAWLTVLEAL EERPAVMTSP

SEQ ID NO:3
ヒトFGFR1アイソフォームIIIc細胞外ドメインΔ8
RPSPTLPEQ AQPWGAPVEV ESFLVHPGDL LQLRCRLRDD VQSINWLRDG VQLAESNRTR
ITGEEVEVQD SVPADSGLYA CVTSSPSGSD TTYFSVNVSD ALPSSEDDDD DDDSSSEEKE
TDNTKPNPVA PYWTSPEKME KKLHAVPAAK TVKFKCPSSG TPNPTLRWLK NGKEFKPDHR
IGGYKVRYAT WSIIMDSVVP SDKGNYTCIV ENEYGSINHT YQLDVVERSP HRPILQAGLP
ANKTVALGSN VEFMCKVYSD PQPHIQWLKH IEVNGSKIGP DNLPYVQILK TAGVNTTDKE
MEVLHLRNVS FEDAGEYTCL AGNSIGLSHH SAWLTVLEAL EERPAV

SEQ ID NO:4
ヒトFGFR1アイソフォームIIIc細胞外ドメインΔ9
RPSPTLPEQ AQPWGAPVEV ESFLVHPGDL LQLRCRLRDD VQSINWLRDG VQLAESNRTR
ITGEEVEVQD SVPADSGLYA CVTSSPSGSD TTYFSVNVSD ALPSSEDDDD DDDSSSEEKE
TDNTKPNPVA PYWTSPEKME KKLHAVPAAK TVKFKCPSSG TPNPTLRWLK NGKEFKPDHR
IGGYKVRYAT WSIIMDSVVP SDKGNYTCIV ENEYGSINHT YQLDVVERSP HRPILQAGLP
ANKTVALGSN VEFMCKVYSD PQPHIQWLKH IEVNGSKIGP DNLPYVQILK TAGVNTTDKE
MEVLHLRNVS FEDAGEYTCL AGNSIGLSHH SAWLTVLEAL EERPA

SEQ ID NO:5
ヒトFGFR1アイソフォームIIIc細胞外ドメインΔ14
RPSPTLPEQ AQPWGAPVEV ESFLVHPGDL LQLRCRLRDD VQSINWLRDG VQLAESNRTR
ITGEEVEVQD SVPADSGLYA CVTSSPSGSD TTYFSVNVSD ALPSSEDDDD DDDSSSEEKE
TDNTKPNPVA PYWTSPEKME KKLHAVPAAK TVKFKCPSSG TPNPTLRWLK NGKEFKPDHR
IGGYKVRYAT WSIIMDSVVP SDKGNYTCIV ENEYGSINHT YQLDVVERSP HRPILQAGLP
ANKTVALGSN VEFMCKVYSD PQPHIQWLKH IEVNGSKIGP DNLPYVQILK TAGVNTTDKE
MEVLHLRNVS FEDAGEYTCL AGNSIGLSHH SAWLTVLEAL

SEQ ID NO:6
ヒトFGFR1アイソフォームIIIc細胞外ドメインΔ19
RPSPTLPEQ AQPWGAPVEV ESFLVHPGDL LQLRCRLRDD VQSINWLRDG VQLAESNRTR
ITGEEVEVQD SVPADSGLYA CVTSSPSGSD TTYFSVNVSD ALPSSEDDDD DDDSSSEEKE
TDNTKPNPVA PYWTSPEKME KKLHAVPAAK TVKFKCPSSG TPNPTLRWLK NGKEFKPDHR
IGGYKVRYAT WSIIMDSVVP SDKGNYTCIV ENEYGSINHT YQLDVVERSP HRPILQAGLP
ANKTVALGSN VEFMCKVYSD PQPHIQWLKH IEVNGSKIGP DNLPYVQILK TAGVNTTDKE
MEVLHLRNVS FEDAGEYTCL AGNSIGLSHH SAWLT

SEQ ID NO:7
C237S変異を有する、遺伝子操作されたヒトIgG1Fcドメイン
EPKSSDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD VSHEDPEVKF
NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP
PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK

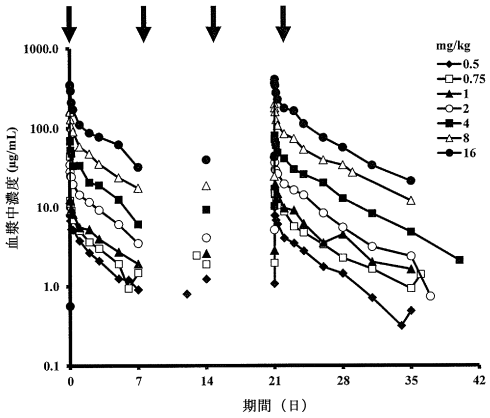
SEQ ID NO:8
ヒトIgG1Fcドメインに結合したヒトFGFR1アイソフォームIIIc細胞外ドメインΔ14
RPSPTLPEQAQPWGAPVEVESFLVHPGDLLQLRCRLRDD
VQSINWLRDGVQLAESNRTRITGEEVEVQDSVPADSGLYACVTSSPSGSDTTYFSVNVSD
ALPSSEDDDDDDDSSSEEKETDNTKPNPVAPYWTSPEKMEKKLHAVPAAKTVKFKCPSSG
TPNPTLRWLKNGKEFKPDHRIGGYKVRYATWSIIMDSVVPSDKGNYTCIVENEYGSINHT
YQLDVVERSPHRPILQAGLPANKTVALGSNVEFMCKVYSDPQPHIQWLKHIEVNGSKIGP
DNLPYVQILKTAGVNTTDKEMEVLHLRNVSFEDAGEYTCLAGNSIGLSHHSAWLTVLEAL
EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【０１５１】

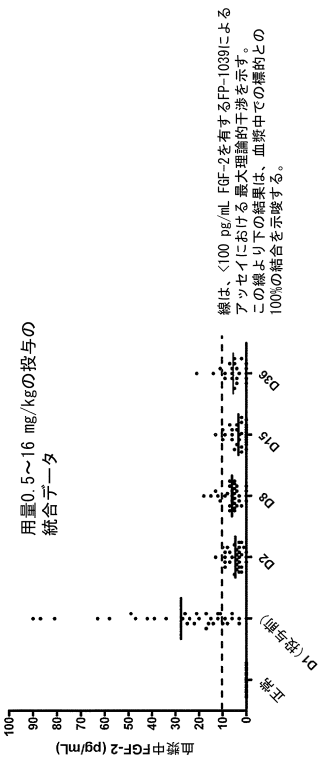
本明細書記載の実施例および態様は、例示的目的のみのためであり、これらを考慮すると、当業者には、種々の改変または変更が考えられ、これらは本出願の趣旨および添付の請求項の範囲に含まれるであろうことは理解されよう。本明細書で引用された全ての出版物、特許、および特許出願は、これによる参照によってその全体が、あらゆる目的のため

に組み込まれる。

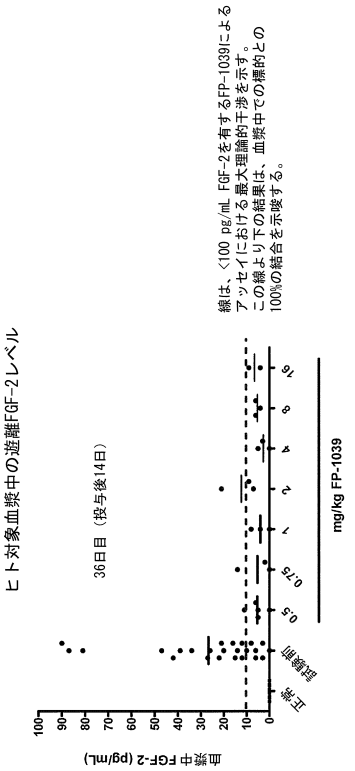
【図１】



【図２】



【図３】



【配列表】

0006178240000001.app

フロントページの続き

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 キール ハロルド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 エメラルド ヒルズ ファーンデール ウェー 230

合議体
審判長 福井 美穂
審判官 井上 明子
審判官 關 政立

(56)参考文献 国際公開第2007／014123（WO, A1）
AACR−EORTC−NCI MOLECULAR TARGETS AND CANCER THERAPEUTICS CONFERENCE, 2009, URL<http://www.fiveprime.com/file.cfm/4/docs/2009_AACREORTCNCI_Poster.pdf>, ONLINE, ［2015／9／3検索］
AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH (AACR) 101ST ANNUAL MEETING, 2010, URL<http://www.fiveprime.com/file.cfm/4/docs/FP−1039EndoCaAACRposter.pdf>, ONLINE, ［2015／9／3検索］

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A61K38/00-38/58
Caplus, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE(STN)
JSTPlus, JMEDPlus, JST7580(JDream3)