

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】令和 2 年 10 月 1 日 (2020.10.1)

【公表番号】特表 2019-529371 (P2019-529371A)

【公表日】令和 1 年 10 月 17 日 (2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報 2019-042

【出願番号】特願 2019-511517 (P2019-511517)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/12 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5585 (2006.01)

C 0 7 K 16/24 (2006.01)

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/395 Z N A D

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 11/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 31/5585

A 6 1 K 39/395 N

C 0 7 K 16/24

C 0 7 K 16/46

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 8 月 21 日 (2020.8.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

肺動脈性肺高血圧 ( P A H ) を有する対象を処置するための、抗グレルミン - 1 ( G R E M 1 ) 抗体またはその抗原結合性断片を含む組成物であって、  
前記対象への前記組成物の投与の治療的効果が、  
前記対象における肺動脈の肥厚を阻害すること、  
前記対象における一回拍出量を増加させること、  
前記対象における右心室の心拍出量を増加させること、および  
前記対象の生存期間を延長し、それによって、前記 P A H を有する対象を処置すること  
からなる群から選択される、組成物。

【請求項 2】

前記対象が、ヒトである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記対象が、グループ I ( W H O ) の P A H を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物が、少なくとも 1 つの追加の治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記治療剤が、抗凝血剤、利尿剤、強心性配糖体、カルシウムチャネル遮断剤、血管拡張剤、プロスタサイクリン類似体、内皮アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エンドペプチダーゼ阻害剤、脂質降下剤、およびトロンボキサン阻害剤からなる群から選択される、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、G R E M 1 の、骨形成タンパク質 - 2 ( B M P 2 )、B M P 4、B M P 7、またはヘパリンのうちの 1 つへの結合を遮断する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

- ( a ) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、3 7 において、約 2 7 5 n M よりも低い結合解離平衡定数 (  $K_D$  ) で、G R E M 1 に結合すること、
  - ( b ) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、3 7 において、約 3 分を上回る解離半減期 (  $t_{1/2}$  ) で、G R E M 1 に結合すること、
  - ( c ) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、2 5 において、約 2 8 0 n M よりも低い  $K_D$  で、G R E M 1 に結合すること、
  - ( d ) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、2 5 において、約 2 分を上回る  $t_{1/2}$  で、G R E M 1 に結合すること、
  - ( e ) 2 5 での競合 E L I S A アッセイにおいて測定される場合、約 1 . 9 n M よりも低い  $I C_{50}$  で、G R E M 1 の、B M P 4 への結合を遮断すること、
  - ( f ) G R E M 1 によって媒介される B M P シグナル伝達の阻害を遮断し、細胞分化を促進すること、および
  - ( g ) G R E M 1 のヘパリンへの結合を遮断すること
- からなる群から選択される 1 つまたは複数の特性を呈する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、G R E M 1 への特異的結合に関して、重鎖可変領域 ( H C V R ) の相補性決定領域 ( C D R ) を含む抗体またはその抗原結合性断片と競合し、前記 H C V R が、配列番号 2、1 8、3 4、5 0、6 6、8 2、9 8、1 1 4、1 3 0、1 4 6、1 6 2、1 7 8、1 9 4、2 1 0、2 2 6、2 4 2、2 5 8、2 7 4、2 9 0、3 0 6、3 2 2、3 3 8、3 5 4、3 7 0、3 8 6、4 0 2、4 1 8、4 3 4、4 5 0、4 6 6、4 8 2、4 9 8、5 1 4、5 3 0、5 4 6、5 6 2、および 5 7 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、G R E M 1 への特異的結合に関して、軽鎖可変領域 ( L C V R ) の C D R を含む抗体またはその抗原結合性断片と競合し、前記 L C V R が、配列番号 1 0、2 6、4 2、5 8、7 4、9 0、1 0 6、1 2 2、1 3 8、1 5 4、1 7 0、1 8 6、2 0 2、2 1 8、2 3 4、2 5 0、2 6 6、2 8 2、2 9 8、3 1 4、3 3 0、3 4 6、3 6 2、3 7 8、3 9 4、4 1 0、4 2 6、4 4 2、4 5 8、4 7 4、4 9 0、5 0 6、5 2 2、5 3 8、5 5 4、5 7 0、および 5 8 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 0】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 2、1 8、3 4、5 0、6 6、8 2、9 8、1 1 4、1 3 0、1 4 6、1 6 2、1 7 8、1 9 4、2 1 0、2 2 6、2 4 2、2 5 8、2 7 4、2 9 0、3 0 6、3 2 2、3 3 8、3 5 4、3 7 0、3 8 6、4 0 2、4 1 8、4 3 4、4 5 0、4 6 6、4 8 2、4 9 8、5 1 4、5 3 0、5 4 6、5 6 2、お

よび５７８からなる群から選択される前記重鎖可変領域（ＨＣＶＲ）配列のうちのいずれか１つ内に含まれる３つの重鎖相補性決定領域（ＣＤＲ）（ＨＣＤＲ１、ＨＣＤＲ２、およびＨＣＤＲ３）、ならびに配列番号１０、２６、４２、５８、７４、９０、１０６、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、および５８６からなる群から選択される前記軽鎖可変領域（ＬＣＶＲ）配列のうちのいずれか１つ内に含まれる３つの軽鎖ＣＤＲ（ＬＣＤＲ１、ＬＣＤＲ２、およびＬＣＤＲ３）を含む、請求項１に記載の組成物。

【請求項１１】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号２、１８、３４、５０、６６、８２、９８、１１４、１３０、１４６、１６２、１７８、１９４、２１０、２２６、２４２、２５８、２７４、２９０、３０６、３２２、３３８、３５４、３７０、３８６、４０２、４１８、４３４、４５０、４６６、４８２、４９８、５１４、５３０、５４６、５６２、および５７８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＣＶＲを含む、請求項１０に記載の組成物。

【請求項１２】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号１０、２６、４２、５８、７４、９０、１０６、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、および５８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＬＣＶＲを含む、請求項１０に記載の組成物。

【請求項１３】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、（ａ）配列番号２、１８、３４、５０、６６、８２、９８、１１４、１３０、１４６、１６２、１７８、１９４、２１０、２２６、２４２、２５８、２７４、２９０、３０６、３２２、３３８、３５４、３７０、３８６、４０２、４１８、４３４、４５０、４６６、４８２、４９８、５１４、５３０、５４６、５６２、および５７８からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＣＶＲ、ならびに（ｂ）配列番号１０、２６、４２、５８、７４、９０、１０６、１２２、１３８、１５４、１７０、１８６、２０２、２１８、２３４、２５０、２６６、２８２、２９８、３１４、３３０、３４６、３６２、３７８、３９４、４１０、４２６、４４２、４５８、４７４、４９０、５０６、５２２、５３８、５５４、５７０、および５８６からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＬＣＶＲを含む、請求項１０に記載の組成物。

【請求項１４】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、  
 （ａ）配列番号４、２０、３６、５２、６８、８４、１００、１１６、１３２、１４８、１６４、１８０、１９６、２１２、２２８、２４４、２６０、２７６、２９２、３０８、３２４、３４０、３５６、３７２、３８８、４０４、４２０、４３６、４５２、４６８、４８４、５００、５１６、５３２、５４８、５６４、および５８０からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＣＤＲ１ドメイン、  
 （ｂ）配列番号６、２２、３８、５４、７０、８６、１０２、１１８、１３４、１５０、１６６、１８２、１９８、２１４、２３０、２４６、２６２、２７８、２９４、３１０、３２６、３４２、３５８、３７４、３９０、４０６、４２２、４３８、４５４、４７０、４８６、５０２、５１８、５３４、５５０、５６６、および５８２からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するＨＣＤＲ２ドメイン、  
 （ｃ）配列番号８、２４、４０、５６、７２、８８、１０４、１２０、１３６、１５２、１６８、１８４、２００、２１６、２３２、２４８、２６４、２８０、２９６、３１２、３２８、３４４、３６０、３７６、３９２、４０８、４２４、４４０、４５６、４７２、４８８、５０４、５２０、５３６、５５２、５６８、および５８４からなる群から選択さ

れるアミノ酸配列を有するHCDR3ドメイン、

(d) 配列番号12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572、および588からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR1ドメイン、

(e) 配列番号14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574、および590からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR2ドメイン、ならびに/または

(f) 配列番号16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320、336、352、368、384、400、416、432、448、464、480、496、512、528、544、560、576、および592からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCDR3ドメインを含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項15】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2/10、18/26、34/42、50/58、66/74、82/90、98/106、114/122、130/138、146/154、162/170、178/186、194/202、210/218、226/234、242/250、258/266、274/282、290/298、306/314、322/330、338/346、354/362、370/378、386/394、402/410、418/426、434/442、450/458、466/474、482/490、498/506、514/522、530/538、546/554、562/570、および578/586からなる群から選択されるHCV R/LCVRアミノ酸配列ペアを含む、請求項10に記載の組成物。

【請求項16】

前記抗体またはその抗原結合性断片が、重鎖可変領域(HCVR)の相補性決定領域(CDR)および軽鎖可変領域(LCVR)のCDRを含む抗体または抗原結合性断片と同じ、GREM1上のエピトープに結合し、前記HCVRが、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択されるアミノ酸配列を有し、前記LCVRが、配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、請求項1に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

別の実施形態では、本発明の方法は、配列番号3、19、35、51、67、83、99、115、131、147、163、179、195、211、227、243、259、275、291、307、323、339、355、371、387、403、419、435、451、467、483、499、515、531、547、563、およ

び579からなる群から選択されるヌクレオチド配列、または少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%の配列同一性を有するその実質的に類似の配列によってコードされるHCDR1ドメイン、配列番号5、21、37、53、69、85、101、117、133、149、165、181、197、213、229、245、261、277、293、309、325、341、357、373、389、405、421、437、453、469、485、501、517、533、549、565、および581からなる群から選択されるヌクレオチド配列、または少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%の配列同一性を有するその実質的に類似の配列によってコードされるHCDR2ドメイン、配列番号11、27、43、59、75、91、107、123、139、155、171、187、203、219、235、251、267、283、299、315、331、347、363、379、395、411、427、443、459、475、491、507、523、539、555、571、および587からなる群から選択されるヌクレオチド配列、または少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%の配列同一性を有するその実質的に類似の配列によってコードされるLCDR1ドメイン、ならびに配列番号13、29、45、61、77、93、109、125、141、157、173、189、205、221、237、253、269、285、301、317、333、349、365、381、397、413、429、445、461、477、493、509、525、541、557、573、および589からなる群から選択されるヌクレオチド配列、または少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%、もしくは少なくとも99%の配列同一性を有するその実質的に類似の配列によってコードされるLCDR2ドメインをさらに含む抗体またはその断片の使用を含む。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

肺動脈性肺高血圧(PAH)を有する対象を処置する方法であって、  
前記対象に、治療有効量の抗グレルミン-1(GREM1)抗体またはその抗原結合性断片を投与することを含み、  
前記対象への前記抗GREM1抗体またはその抗原結合性断片の投与の治療的効果が、  
前記対象における肺動脈の肥厚を阻害すること、  
前記対象における一回拍出量を増加させること、  
前記対象における右心室の心拍出量を増加させること、および  
前記対象の生存期間を延長し、それによって、前記PAHを有する対象を処置すること  
からなる群から選択される、方法。

(項目2)

前記対象が、ヒトである、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記対象が、グループI(WHO)のPAHを有する、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記対象に、少なくとも1つの追加の治療剤を投与することをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記治療剤が、抗凝血剤、利尿剤、強心性配糖体、カルシウムチャネル遮断剤、血管拡張剤、プロスタサイクリン類似体、内皮アンタゴニスト、ホスホジエステラーゼ阻害剤、エンドペプチダーゼ阻害剤、脂質降下剤、およびトロンボキサン阻害剤からなる群から選択される、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、GREM1の、骨形成タンパク質-2(BMP2)、BMP4、BMP7、またはヘパリンのうちの1つへの結合を遮断する、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

(a) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、37 において、約275 nMよりも低い結合解離平衡定数 ( $K_D$ ) で、GREM1に結合すること、

(b) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、37 において、約3分を上回る解離半減期 ( $t_{1/2}$ ) で、GREM1に結合すること、

(c) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、25 において、約280 nMよりも低い  $K_D$  で、GREM1に結合すること、

(d) 表面プラズモン共鳴によって測定される場合、25 において、約2分を上回る  $t_{1/2}$  で、GREM1に結合すること、

(e) 25 での競合ELISAアッセイにおいて測定される場合、約1.9 nMよりも低い  $IC_{50}$  で、GREM1の、BMP4への結合を遮断すること、

(f) GREM1によって媒介されるBMPシグナル伝達の阻害を遮断し、細胞分化を促進すること、および

(g) GREM1のヘパリンへの結合を遮断すること

からなる群から選択される1つまたは複数の特性を呈する、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、GREM1への特異的結合に関して、重鎖可変領域 (HCVR) の相補性決定領域 (CDR) を含む抗体またはその抗原結合性断片と競合し、前記HCVRが、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、GREM1への特異的結合に関して、軽鎖可変領域 (LCVR) のCDRを含む抗体またはその抗原結合性断片と競合し、前記LCVRが、配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択される前記重鎖可変領域 (HCVR) 配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの重鎖相補性決定領域 (CDR) (HCDR1、HCDR2、およびHCDR3)、ならびに配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択される前記軽鎖可変領域 (LCVR) 配列のうちのいずれか1つ内に含まれる3つの軽鎖CDR (LCDR1、LCDR2、およびLCDR3) を含む、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、4

18、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCV Rを含む、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCV Rを含む、項目10に記載の方法。

(項目13)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、(a)配列番号2、18、34、50、66、82、98、114、130、146、162、178、194、210、226、242、258、274、290、306、322、338、354、370、386、402、418、434、450、466、482、498、514、530、546、562、および578からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCV R、ならびに(b)配列番号10、26、42、58、74、90、106、122、138、154、170、186、202、218、234、250、266、282、298、314、330、346、362、378、394、410、426、442、458、474、490、506、522、538、554、570、および586からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCV Rを含む、項目10に記載の方法。

(項目14)

前記抗体またはその抗原結合性断片が、

(a)配列番号4、20、36、52、68、84、100、116、132、148、164、180、196、212、228、244、260、276、292、308、324、340、356、372、388、404、420、436、452、468、484、500、516、532、548、564、および580からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCD R1ドメイン、

(b)配列番号6、22、38、54、70、86、102、118、134、150、166、182、198、214、230、246、262、278、294、310、326、342、358、374、390、406、422、438、454、470、486、502、518、534、550、566、および582からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCD R2ドメイン、

(c)配列番号8、24、40、56、72、88、104、120、136、152、168、184、200、216、232、248、264、280、296、312、328、344、360、376、392、408、424、440、456、472、488、504、520、536、552、568、および584からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するHCD R3ドメイン、

(d)配列番号12、28、44、60、76、92、108、124、140、156、172、188、204、220、236、252、268、284、300、316、332、348、364、380、396、412、428、444、460、476、492、508、524、540、556、572、および588からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCD R1ドメイン、

(e)配列番号14、30、46、62、78、94、110、126、142、158、174、190、206、222、238、254、270、286、302、318、334、350、366、382、398、414、430、446、462、478、494、510、526、542、558、574、および590からなる群から選択されるアミノ酸配列を有するLCD R2ドメイン、ならびに/または

(f)配列番号16、32、48、64、80、96、112、128、144、160、176、192、208、224、240、256、272、288、304、320

、 3 3 6、 3 5 2、 3 6 8、 3 8 4、 4 0 0、 4 1 6、 4 3 2、 4 4 8、 4 6 4、 4 8 0  
、 4 9 6、 5 1 2、 5 2 8、 5 4 4、 5 6 0、 5 7 6、 および 5 9 2 からなる群から選択  
されるアミノ酸配列を有する L C D R 3 ドメインを含む、項目 1 0 に記載の方法。

( 項目 1 5 )

前記抗体またはその抗原結合性断片が、配列番号 2 / 1 0、 1 8 / 2 6、 3 4 / 4 2、  
5 0 / 5 8、 6 6 / 7 4、 8 2 / 9 0、 9 8 / 1 0 6、 1 1 4 / 1 2 2、 1 3 0 / 1 3 8  
、 1 4 6 / 1 5 4、 1 6 2 / 1 7 0、 1 7 8 / 1 8 6、 1 9 4 / 2 0 2、 2 1 0 / 2 1 8  
、 2 2 6 / 2 3 4、 2 4 2 / 2 5 0、 2 5 8 / 2 6 6、 2 7 4 / 2 8 2、 2 9 0 / 2 9 8  
、 3 0 6 / 3 1 4、 3 2 2 / 3 3 0、 3 3 8 / 3 4 6、 3 5 4 / 3 6 2、 3 7 0 / 3 7 8  
、 3 8 6 / 3 9 4、 4 0 2 / 4 1 0、 4 1 8 / 4 2 6、 4 3 4 / 4 4 2、 4 5 0 / 4 5 8  
、 4 6 6 / 4 7 4、 4 8 2 / 4 9 0、 4 9 8 / 5 0 6、 5 1 4 / 5 2 2、 5 3 0 / 5 3 8  
、 5 4 6 / 5 5 4、 5 6 2 / 5 7 0、 および 5 7 8 / 5 8 6 からなる群から選択される H  
C V R / L C V R アミノ酸配列ペアを含む、項目 1 0 に記載の方法。

( 項目 1 6 )

前記抗体またはその抗原結合性断片が、重鎖可変領域 ( H C V R ) の相補性決定領域 ( C D R ) および軽鎖可変領域 ( L C V R ) の C D R を含む抗体または抗原結合性断片と同じ、 G R E M 1 上のエピトープに結合し、前記 H C V R が、配列番号 2、 1 8、 3 4、 5 0、 6 6、 8 2、 9 8、 1 1 4、 1 3 0、 1 4 6、 1 6 2、 1 7 8、 1 9 4、 2 1 0、 2 2 6、 2 4 2、 2 5 8、 2 7 4、 2 9 0、 3 0 6、 3 2 2、 3 3 8、 3 5 4、 3 7 0、 3 8 6、 4 0 2、 4 1 8、 4 3 4、 4 5 0、 4 6 6、 4 8 2、 4 9 8、 5 1 4、 5 3 0、 5 4 6、 5 6 2、 および 5 7 8 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有し、前記 L C V R が、配列番号 1 0、 2 6、 4 2、 5 8、 7 4、 9 0、 1 0 6、 1 2 2、 1 3 8、 1 5 4、 1 7 0、 1 8 6、 2 0 2、 2 1 8、 2 3 4、 2 5 0、 2 6 6、 2 8 2、 2 9 8、 3 1 4、 3 3 0、 3 4 6、 3 6 2、 3 7 8、 3 9 4、 4 1 0、 4 2 6、 4 4 2、 4 5 8、 4 7 4、 4 9 0、 5 0 6、 5 2 2、 5 3 8、 5 5 4、 5 7 0、 および 5 8 6 からなる群から選択されるアミノ酸配列を有する、項目 1 に記載の方法。