

請求の範囲

- [請求項1] マウス親抗体 I G F 1 1 - 1 6 に由来する重鎖及び軽鎖の各相補性決定領域 (C D R) と、ヒト抗体に由来する重鎖及び軽鎖の各フレームワーク領域 (F R) とを含むと共に、少なくとも1つのC D R が、マウス親抗体 I G F 1 1 - 1 6 の対応するC D R に対して、少なくとも1箇所のアミノ酸残基の置換を含む、抗 I G F - 1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。
- [請求項2] 重鎖可変領域のフレームワーク領域 1 (F R - H 1) の25位のアミノ酸残基がプロリンである、請求項1に記載の抗 I G F - 1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。
- [請求項3] 重鎖可変領域のC D R - 1 (C D R - H 1) 配列として、配列番号1のアミノ酸配列、又は、配列番号1の何れか1箇所のアミノ酸残基が置換されたアミノ酸配列、
- 重鎖可変領域のC D R - 2 (C D R - H 2) 配列として、配列番号3若しくは配列番号5のアミノ酸配列、又は、配列番号3若しくは配列番号5の何れか1箇所、2箇所、若しくは3箇所のアミノ酸残基が置換されたアミノ酸配列、
- 重鎖可変領域のC D R - 3 (C D R - H 3) 配列として、配列番号7のアミノ酸配列、又は、配列番号7の何れか1箇所若しくは2箇所のアミノ酸残基が置換されたアミノ酸配列、
- 軽鎖可変領域のC D R - 1 (C D R - L 1) 配列として、配列番号9のアミノ酸配列、又は、配列番号9の何れか1箇所若しくは2箇所のアミノ酸残基が置換されたアミノ酸配列、
- 軽鎖可変領域のC D R - 2 (C D R - L 2) 配列として、配列番号11のアミノ酸配列、又は、配列番号11の何れか1箇所のアミノ酸残基が置換されたアミノ酸配列、
- 軽鎖可変領域のC D R - 3 (C D R - L 3) 配列として、配列番号13のアミノ酸配列、又は、配列番号13の何れか1箇所若しくは2

箇所のアミノ酸残基が置換されたアミノ酸配列

を含む、請求項1又は2に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項4]

重鎖可変領域のCDR-1 (CDR-H1) 配列として、配列番号1と80%以上の同一性を有するアミノ酸配列、

重鎖可変領域のCDR-2 (CDR-H2) 配列として、配列番号3又は配列番号5と82%以上の同一性を有するアミノ酸配列、

重鎖可変領域のCDR-3 (CDR-H3) 配列として、配列番号7と75%以上の同一性を有するアミノ酸配列、

軽鎖可変領域のCDR-1 (CDR-L1) 配列として、配列番号9と81%以上の同一性を有するアミノ酸配列、

軽鎖可変領域のCDR-2 (CDR-L2) 配列として、配列番号11と85%以上の同一性を有するアミノ酸配列、

軽鎖可変領域のCDR-3 (CDR-L3) 配列として、配列番号13と77%以上の同一性を有するアミノ酸配列

を含む、請求項1又は2に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項5]

重鎖可変領域のCDR-1 (CDR-H1) 配列として、配列番号1の3位のTrpが維持され、又は、類似のアミノ酸残基に置換されたアミノ酸配列であって、当該3位のアミノ酸残基以外の何れか1箇所のアミノ酸残基が置換され、又は、配列番号1と80%以上の同一性を有するアミノ酸配列、

重鎖可変領域のCDR-2 (CDR-H2) 配列として、

配列番号3の1位のGlu及び3位のAsnが各々維持され、又は、類似のアミノ酸残基に置換されると共に、6位のAsnが維持され、又は、Ser若しくはGlnに置換されたアミノ酸配列であって、当該1位、3位、及び6位のアミノ酸残基以外の何れか1箇所、2箇所、若しくは3箇所のアミノ酸残基が置換され、又は、配列番号3

と82%以上の相同性を有するアミノ酸配列、或いは、

配列番号5の1位のG l u及び3位のA s nが各々維持され、又は、類似のアミノ酸残基に置換されると共に、6位のS e rが維持され、又は、A s n若しくはG l nに置換されたアミノ酸配列であって、当該1位、3位、及び6位のアミノ酸残基以外の何れか1箇所、2箇所、若しくは3箇所のアミノ酸残基が置換され、又は、配列番号5と82%以上の相同性を有するアミノ酸配列、

重鎖可変領域のC D R－3（C D R－H 3）配列として、配列番号7の4位のA r gが維持され、又は、類似のアミノ酸残基に置換されたアミノ酸配列であって、当該4位のアミノ酸残基以外の何れか1箇所若しくは2箇所のアミノ酸残基が置換され、又は、配列番号7と75%以上の相同性を有するアミノ酸配列、

軽鎖可変領域のC D R－1（C D R－L 1）配列として、配列番号9の9位のT r pが維持され、又は、類似のアミノ酸残基に置換されたアミノ酸配列であって、当該9位のアミノ酸残基以外の何れか1箇所若しくは2箇所のアミノ酸残基が置換され、又は、配列番号9と81%以上の相同性を有するアミノ酸配列、

軽鎖可変領域のC D R－2（C D R－L 2）配列として、配列番号11の何れか1箇所のアミノ酸残基が置換され、又は、配列番号11と85%以上の相同性を有するアミノ酸配列、

軽鎖可変領域のC D R－3（C D R－L 3）配列として、配列番号13の何れか1箇所若しくは2箇所のアミノ酸残基が置換され、又は、配列番号13と77%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1又は2に記載の抗I G F－1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項6]

配列番号71のアミノ酸配列を有するヒトI G F－1受容体の細胞外ドメインに特異的に結合する、請求項1～5の何れか一項に記載の抗I G F－1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導

体。

[請求項7] 重鎖可変領域として、配列番号43、47、49、53、55、若しくは59のアミノ酸配列、配列番号43、47、49、53、55、若しくは59のアミノ酸配列において1若しくは数箇所のアミノ酸残基が置換、欠失、若しくは付加されたアミノ酸配列、又は、配列番号43、47、49、53、55、若しくは59と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列、及び、

軽鎖可変領域として、配列番号65、67、若しくは69のアミノ酸配列、配列番号65、67、若しくは69のアミノ酸配列において1若しくは数箇所のアミノ酸残基が置換、欠失、若しくは付加されたアミノ酸配列、又は、配列番号65、67、若しくは69と90%以上の相同性を有するアミノ酸配列を含む、請求項1～6の何れか一項に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項8] 重鎖及び／又は軽鎖の定常領域として、ヒト免疫グロブリンの何れかのクラスの重鎖及び／又は軽鎖の定常領域を含む、請求項1～7の何れか一項に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項9] 重鎖定常領域が、ヒトIgG4クラスの重鎖定常領域又はその1～10箇所のアミノ酸が置換された定常領域である、請求項1～8の何れか一項に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項10] 重鎖定常領域が、ヒトIgG1クラスの重鎖定常領域又はその1～10箇所のアミノ酸が置換された定常領域である、請求項1～8の何れか一項に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項11] IGF-1受容体に対して平衡解離定数(KD) 1×10^{-7} M以下の親和性で結合する、請求項1～10の何れか一項に記載の抗IGF

ー 1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項12] IGF-1 受容体シグナル活性化能を有する、請求項 1～11 の何れか一項に記載の抗 IGF-1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項13] 筋芽細胞増殖試験において、増殖活性を有する、請求項 1～12 の何れか一項に記載の抗 IGF-1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項14] BIACOREによる組換え可溶性 IGF-1 受容体への結合性試験において、マウス親抗体 IGF11-16 と同等以上の結合親和性を有する、請求項 1～13 の何れか一項に記載の抗 IGF-1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項15] 正常哺乳動物において、低血糖症状を誘導せず、筋量増加作用を誘導しうる、請求項 1～14 の何れか一項に記載の抗 IGF-1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項16] 下垂体摘出モデル動物において、低血糖症状を誘導せず、成長板軟骨伸長作用を誘導しうる、請求項 1～15 の何れか一項に記載の抗 IGF-1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項17] 脊椎動物の筋肉量及び／又は体長の増加を誘導する用量において当該脊椎動物に投与された場合に、当該脊椎動物の血糖値を低下させない、請求項 1～16 の何れか一項に記載の抗 IGF-1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項18] 脊椎動物の筋肉量及び／又は体長の増加を誘導する有効用量に対して 10 倍以上の血中曝露量においても、当該脊椎動物の血糖値を低下させない、請求項 1～16 の何れか一項に記載の抗 IGF-1 受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

[請求項19] IGF-1 受容体シグナル活性化抑制能を有する、請求項 1～18 の何れか一項に記載のヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

- [請求項20] 筋芽細胞増殖試験において、IGF-1受容体を活性化しうるリガンドであるIGF-1、IGF-2、及びインスリンの少なくとも一つの増殖活性を抑制する、請求項1～18の何れか一項に記載のヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。
- [請求項21] がん細胞増殖試験において、細胞増殖を抑制する活性を有する、請求項1～20の何れか一項に記載のヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。
- [請求項22] 抗IGF-1受容体抗体もしくはその断片、又はそれらの誘導体が、1)～4)の少なくとも一つの特徴を有する、請求項1～21のいずれか一項に記載の抗IGF-1受容体抗体もしくはその断片、又はそれらの誘導体。
- 1) IGF-1受容体活性化リガンドによる脊椎動物由来細胞の増殖を阻害する。
 - 2) 脊椎動物におけるIGF-1受容体活性化リガンドに起因する細胞増殖性疾患における細胞増殖を抑制する。
 - 3) IGF-1受容体活性化リガンドによる脊椎動物由来細胞の増殖を阻害する用量において、分化筋細胞でのグルコース取込みに影響しない。
 - 4) 脊椎動物におけるIGF-1受容体活性化リガンドに起因する細胞増殖性疾患における細胞増殖を抑制する用量において、当該脊椎動物の血糖値を変動させない。
- [請求項23] 担癌モデル動物において、血糖値に影響を与えることなく、がん細胞増殖抑制作用を誘導しうる、請求項1～22の何れか一項に記載のヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。
- [請求項24] 担癌モデル動物において、がん細胞増殖抑制作用を誘導しうる有効用量に対して10倍以上の血中曝露量においても、当該モデル動物の血糖値に影響を与えない、請求項23に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体。

- [請求項25] 請求項1～24の何れか一項に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体をコードするポリヌクレオチド配列を含む核酸分子。
- [請求項26] 請求項25に記載の核酸分子を少なくとも一つ含むクローニングベクター又は発現ベクター。
- [請求項27] 請求項26に記載のベクターが宿主細胞に導入された組換え体細胞。
- [請求項28] 請求項1～24の何れか一項に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体を製造する方法であって、請求項27に記載の組換え体細胞を培養し、前記組換え体細胞から産生される当該抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体を精製する工程を含む方法。
- [請求項29] 請求項1～24の何れか一項に記載の抗IGF-1受容体ヒト化抗体若しくはその断片、又はそれらの誘導体、請求項25に記載の核酸分子、請求項26に記載のベクター、或いは請求項27に記載の組換え体細胞を有効成分として含む、医薬組成物。
- [請求項30] 筋萎縮性疾患又は低身長症の治療に用いられる、請求項29に記載の医薬組成物。
- [請求項31] 筋萎縮性疾患が、廃用性筋萎縮、サルコペニア、又はカヘキシアである、請求項30に記載の医薬組成物。
- [請求項32] 低身長症が、ラロン型低身長症又は成長ホルモン抵抗性低身長症である、請求項30に記載の医薬組成物。
- [請求項33] IGF-1受容体に関連した疾患の治療に用いられる、請求項29に記載の医薬組成物。
- [請求項34] IGF-1受容体に関連した疾患が、肝臓がん、神経芽細胞腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、小児がん、先端巨大症、卵巣がん、膵臓がん、良性前立腺肥大症、乳がん、前立腺がん、骨がん、肺がん、結腸直腸がん、頸部がん、滑膜肉腫、膀胱がん、胃がん、ウィルムス腫瘍、転移

性カルチノイド及び血管作動性腸管ペプチド分泌腫瘍に関連する下痢、ビポーマ、ウェルナー－モリソン症候群、ベックウィズ－ヴィーデマン症候群、腎臓がん、腎細胞がん、移行上皮がん、ユーイング肉腫、白血病、急性リンパ芽球性白血病、脳腫瘍、膠芽腫、非膠芽腫性脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、未分化神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、脳室上衣腫、脈絡叢乳頭腫、巨人症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、血管の平滑筋再狭窄、不適切な微小血管増殖、糖尿病性網膜症、グレーブズ病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症、自己免疫性甲状腺疾患、橋本甲状腺炎、甲状腺眼症、甲状腺機能亢進症ならびにベーチェット病からなる群より選択される疾患である、請求項 33 に記載の医薬組成物。