(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2009-545724
(P2009-545724A)
(43)公表日　平成21年12月24日(2009.12.24)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/53	***(2006.01)***	G01N	33/53	ZNAD	2G045
G01N 33/50	***(2006.01)***	G01N	33/50	Z	4C084
G01N 33/15	***(2006.01)***	G01N	33/15	Z	4C085
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00		4H045
A61K 39/395	*(2006.01)*	A61K	39/395	E	

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 259 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2009-518353 (P2009-518353)
(86)(22)出願日　平成19年6月29日 (2007.6.29)
(85)翻訳文提出日　平成21年2月18日 (2009.2.18)
(86)国際出願番号　PCT/US2007/015423
(87)国際公開番号　WO2008/005469
(87)国際公開日　平成20年1月10日 (2008.1.10)
(31)優先権主張番号　60/818,004
(32)優先日　平成18年6月30日 (2006.6.30)
(33)優先権主張国　米国(US)

(71)出願人　596129215
シェーリング　コーポレイション
Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ
アメリカ合衆国　ニュージャージー　０７０３３－０５３０，ケニルワース，ギャロッピング　ヒル　ロード　２０００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100062409
弁理士　安村　高明
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＩＧＦＢＰ２インヒビター

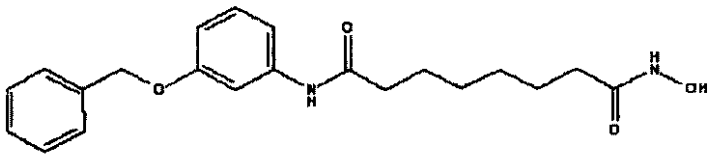
(57)【要約】
本発明は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの所与の治療計画が、例えば、被験体の体内でＩＧＦ１Ｒ受容体を飽和させるのに十分であるかどうかを迅速且つ都合良く決定する方法を提供する。いくつかの臨床的に関連する測定を、この点（例えば、投与計画の投薬量が十分であるのか増加させる必要があるのかが含まれる）に基づいて行うことができる。一つの実施形態において、本発明は、一連のＩＧＦ１Ｒインヒビターの治療中に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって測定する工程を含む、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦ１Ｒ受容体に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって評価する工程を含む、方法。
【請求項２】
ＩＧＦＢＰ２レベルが前記投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが前記投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害しないと判断される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記被験体がＩＧＦ１Ｒの活性または発現によって媒介される病状を罹患し、ＩＧＦＢＰ２レベルが前記インヒビターの第１の投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を十分に阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが前記インヒビターの第１の投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に前記インヒビターは前記受容体を十分に阻害しないと判断される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｉ）前記被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、
（ｉｉｉ）前記投与後の前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程
を含み、
ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害すると判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該インヒビターは該受容体を阻害しないと判断される、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記抗体またはフラグメントが、
【化１０４】
RASQSIGSSLH (配列番号　99);
YASQSLS (配列番号　100);
HQSSRLPHT (配列番号　101);
SFAMH (配列番号　102)
GFTFSSFAMH (配列番号　107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および
LGNFYYGMDV (配列番号　104);

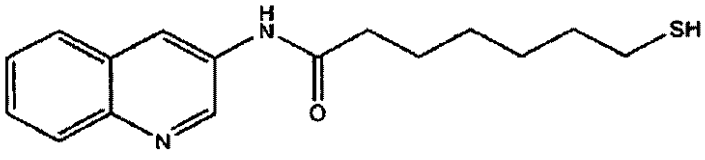
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記被験体が、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される医学的障害を罹患して

いる、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

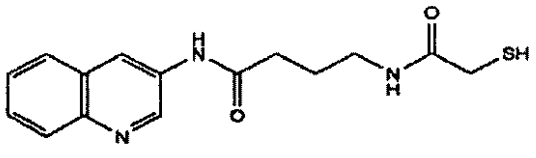
【化１０５】



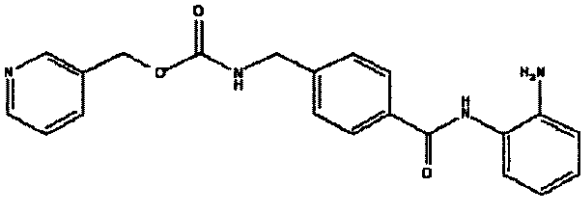
, CG-781, CG-



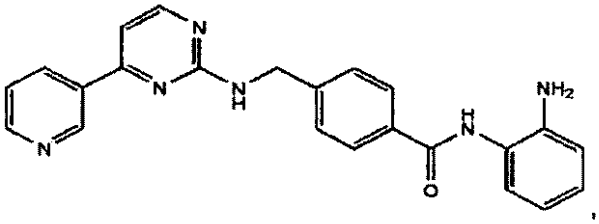
1521, , SB-556629,



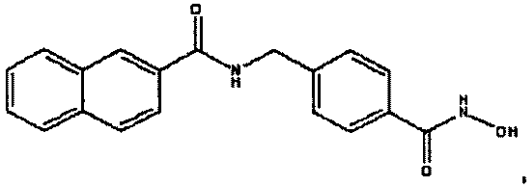
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



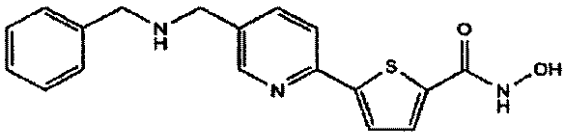
,



,



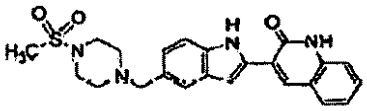
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

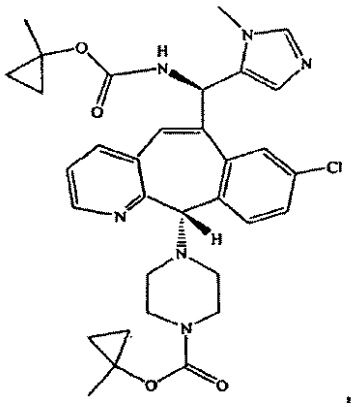
【化１０６】



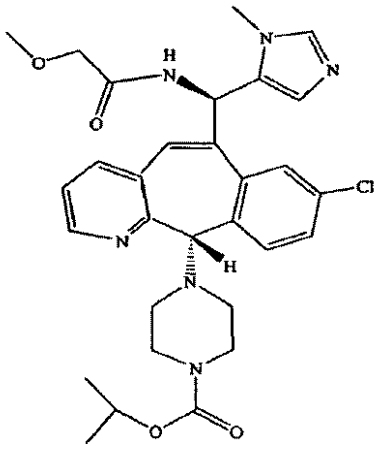
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１０７】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーもまた投与される、請求項１に記載の方法。

【請求項１０】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して決定される、請求項１に記載の方法。

【請求項１１】

ＩＧＦＢＰ２が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、請求項１に記載の方法。

【請求項１２】

ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を評価する方法であって、一定用量の該インヒビターを該被験体に投与して該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを評価する工程を含み、該インヒビターの投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％減少させることが観測されない場合に該投薬量は十分でないと判断されるか、該インヒビターの投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％減少されることが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、方法。

【請求項１３】

（ｉ）前記インヒビターでの任意の処置の前に、前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程
を含み、
該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に前記投薬量は十分でないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１５】
前記抗体またはフラグメントが、
【化１０８】

RASQSIGSSLH (配列番号　99);
YASQSLS (配列番号　100);
HQSSRLPHT (配列番号　101);
SFAMH (配列番号　102)
GFTFSSFAMH (配列番号　107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および
LGNFYYGMDV (配列番号　104);

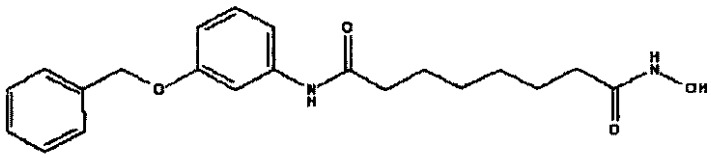
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、

グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項１２に記載の方法。

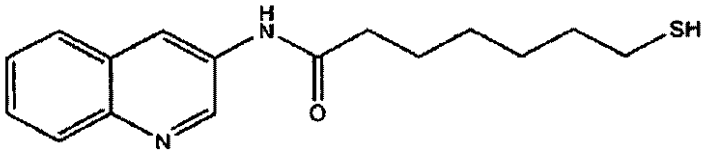
【請求項１８】

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

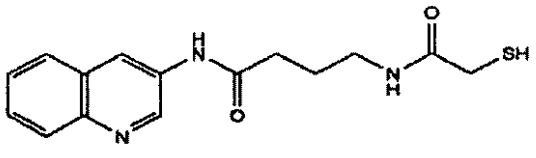
【化１０９】



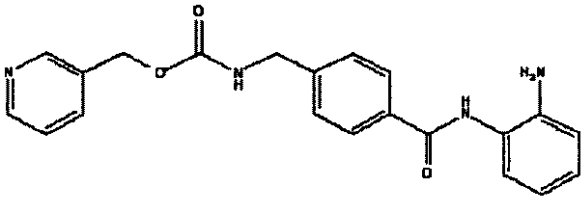
, CG-781, CG-



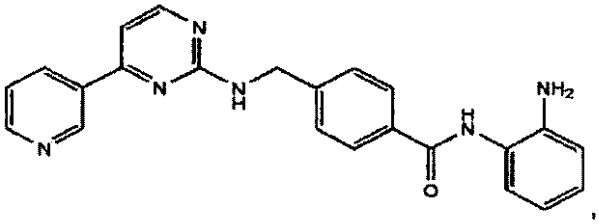
1521, , SB-556629,



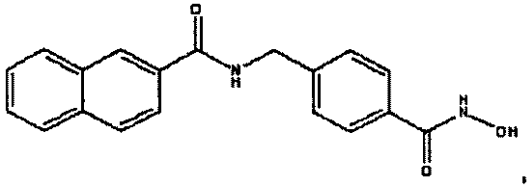
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



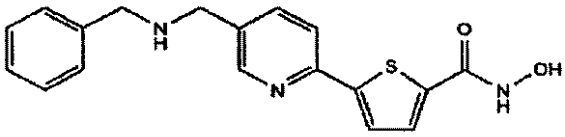
,



,



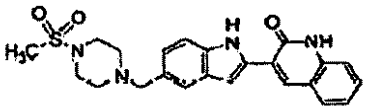
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

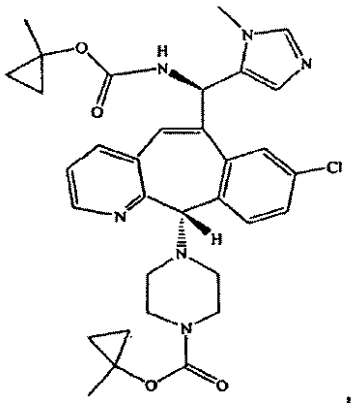
【化１１０】



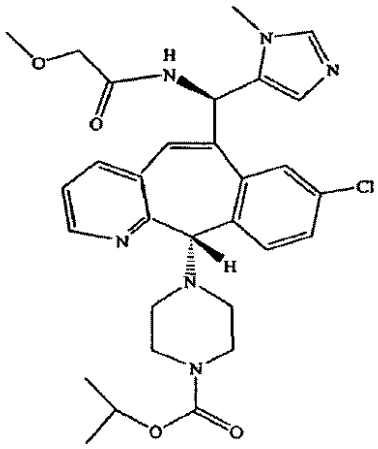
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１１】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、請求項１２に記載の方法。

【請求項１９】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して決定される、請求項１２に記載の方法。

【請求項２０】

ＩＧＦＢＰ２が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、請求項１２に記載の方法。

【請求項２１】

被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法であって、該インヒビターを該被験体に投与して該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該病状は該インヒビターに応答しないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに応答すると判断される、方法。

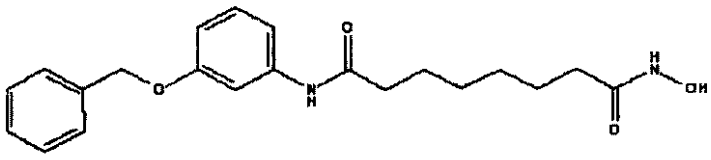
【請求項２２】

（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、
（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程

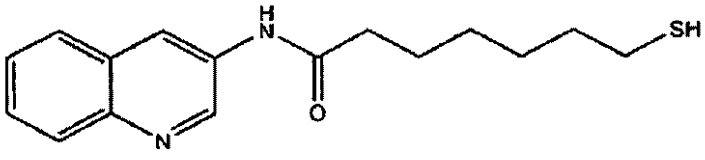
を含み、
該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に前記病状は該インヒビターに応答しないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに応答すると判断される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記抗体またはフラグメントが、
【化１１２】
RASQSIGSSLH (配列番号　99);
YASQSLS (配列番号　100);
HQSSRLPHT (配列番号　101);
SFAMH (配列番号　102)
GFTFSSFAMH (配列番号　107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および
LGNFYYGMDV (配列番号　104);
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記工程（ｉ）が、前記インヒビターの任意の投与の前に被験体に対して行われる、請求項２２に記載の方法。
【請求項２６】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである

、請求項２１に記載の方法。
【請求項２７】
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

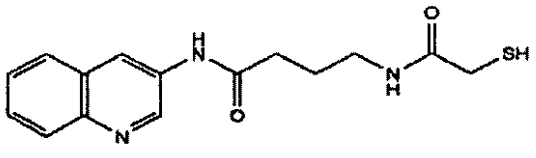
【化１１３】



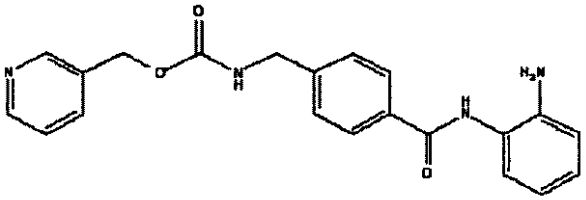
, CG-781, CG-



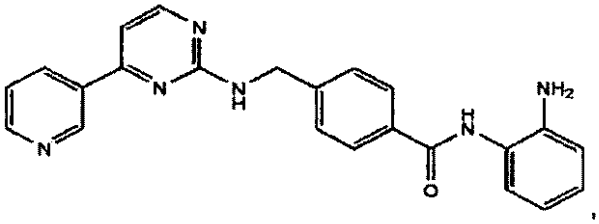
1521, , SB-556629,



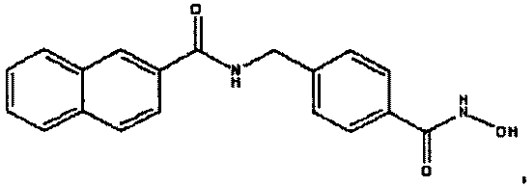
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



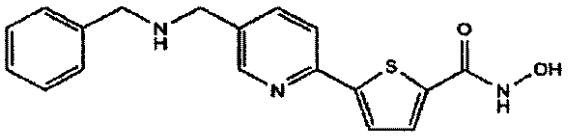
,



,



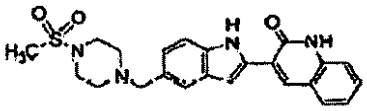
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

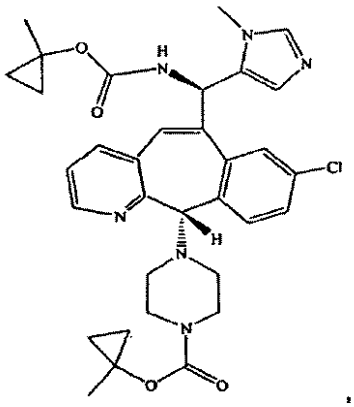
【化１１４】



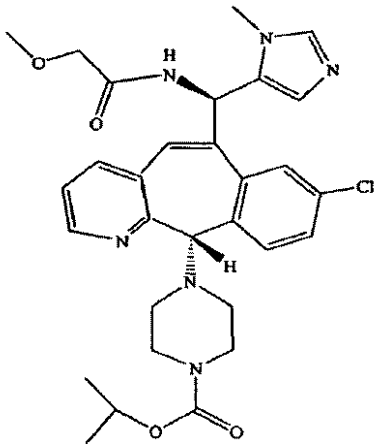
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ　１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１５】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、請求項２１に記載の方法。

【請求項２８】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して決定される、請求項２１に記載の方法。

【請求項２９】

ＩＧＦＢＰ２が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、請求項２１に記載の方法。

【請求項３０】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、該インヒビターでの一連の処置中の長期にわたる該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含む、方法。

【請求項３１】

（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、
（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、
（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程
を含み、
工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度より高い場合に該インヒビ

ターがＩＧＦＢＰ２濃度を低下させると判断され、工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度より高くない場合に該インヒビターがＩＧＦＢＰ２濃度を低下させないと判断される、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

工程（ｉ）が、前記インヒビターの任意の投与の前に行われる、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

被験体におけるＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法であって、

（ｉ）ＩＧＦ１Ｒインヒビターの任意の投与前に該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の該ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程、および

（ｖ）該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に少なくとも５１％減少しない場合に該インヒビターの投薬量を増加させるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に少なくとも５１％減少する場合に投薬量を維持または減少させる工程、

を含む方法。

【請求項３４】

前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記抗体またはフラグメントが、

【化１１６】

RASQSIGSSLH (配列番号　99);

YASQSLS (配列番号　100);

HQSSRLPHT (配列番号　101);

SFAMH (配列番号　102)

GFTFSSFAMH (配列番号　107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および

LGNFYYGMDV (配列番号　104);

または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３７】

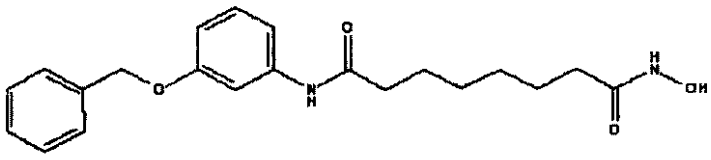
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉

腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項３３に記載の方法。

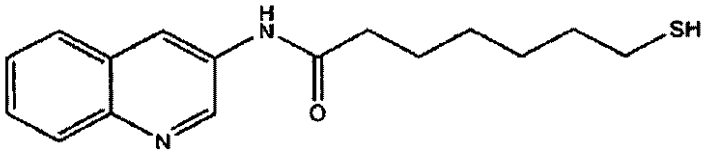
【請求項３８】

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

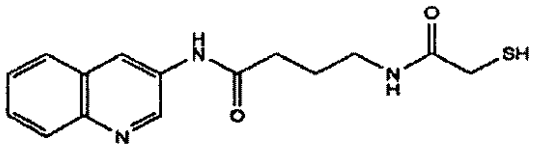
【化１１７】



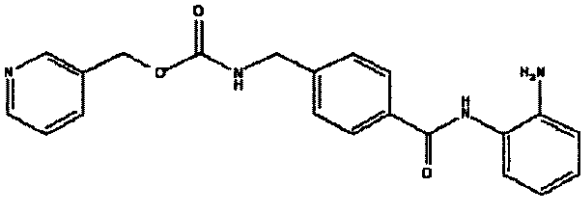
, CG-781, CG-



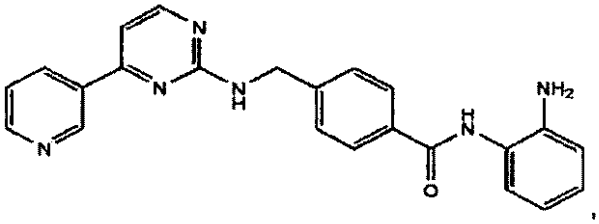
1521, , SB-556629,



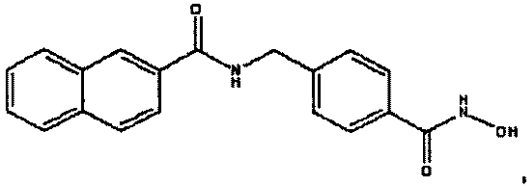
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



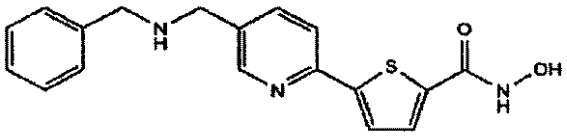
,



,



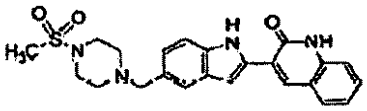
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

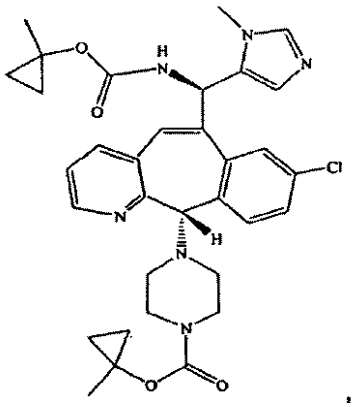
【化１１８】



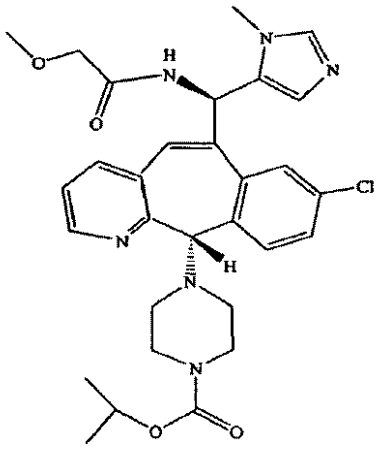
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１９】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ、アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、請求項３３に記載の方法。

【請求項３９】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターの用量を選択する方法であって、一定用量の該インヒビターをＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを評価する工程を含み、該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが、該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測される場合に、該投薬量を選択する、方法。

【請求項４０】

（ｉ）前記インヒビターでの第１の処置前に前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程

を含み、

該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測される場合に、該用量を選択するか、該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測されない場合に、該用量を選択しない、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項３９に記載の方法。

【請求項４２】

前記抗体またはフラグメントが、

【化１２０】

RASQSIGSSLH (配列番号　99);

YASQSLS (配列番号　100);

HQSSRLPHT (配列番号　101);

SFAMH (配列番号　102)

GFTFSSFAMH (配列番号　107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および

LGNFYYGMDV (配列番号　104);

または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項４１に記載の方法。

【請求項４３】

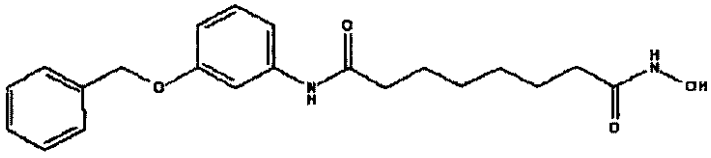
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項３９に記載の方法。

【請求項４４】

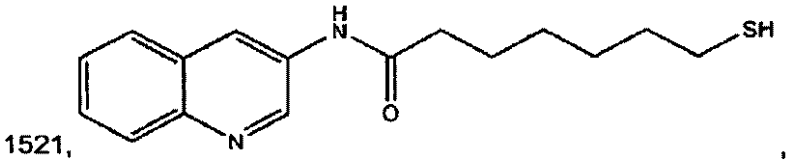
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２

インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

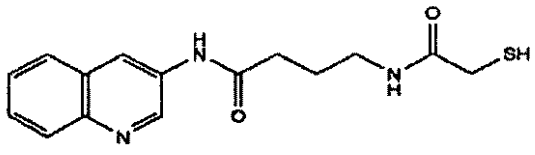
【化１２１】



, CG-781, CG-

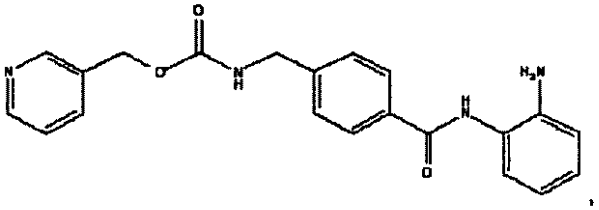


1521,

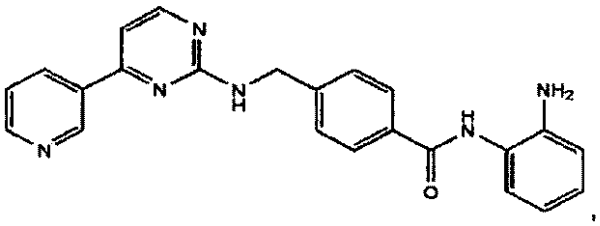


, SB-556629,

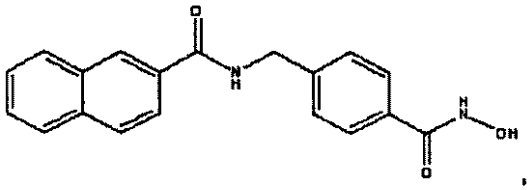
クラミドシン , JNJ-16241199,



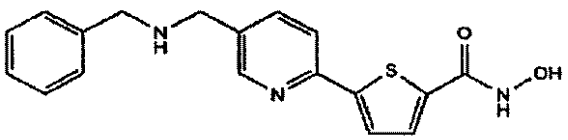
,



,



,

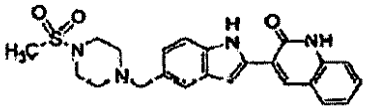


,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシ

ン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８

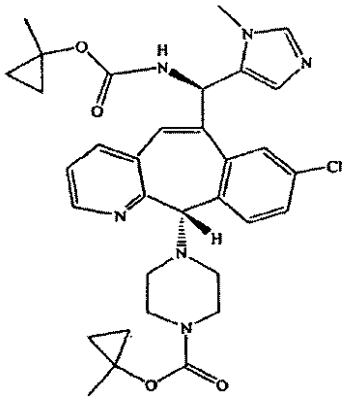
【化１２２】



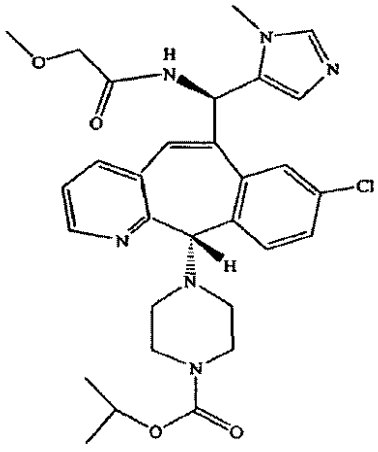
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ　１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}\cdot(C_2H_4O_2)_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１２３】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、

ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、請求項３９に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

（関連出願の相互参照）

本願は、２００６年６月３０日に出願された米国仮特許出願第６０／８１８，００４号の利益を請求し、この米国仮特許出願の全体は、本明細書中に参考として援用される。

【０００２】

（発明の分野）

本発明は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、例えば、癌を治療するためにインヒビターを投与された患者において有効であるかどうかを判断する方法に関する。

【背景技術】

【０００３】
（発明の背景）
ソマトメジンとしても公知のインスリン様成長因子には、インスリン様成長因子－Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）およびインスリン様成長因子－ＩＩ（ＩＧＦ－ＩＩ）が含まれる（非特許文献１および非特許文献２）。これらの成長因子は、インスリン様成長因子受容体－１（ＩＧＦ１Ｒ）と呼ばれる共通の受容体への結合によって種々の細胞型（腫瘍細胞（非特許文献３）が含まれる）に対して分裂促進活性を与える（非特許文献４）。ＩＧＦのＩＧＦ１Ｒとの相互作用は、チロシン残基上の受容体の自己リン酸化の誘発によって受容体を活性化させる（非特許文献５）。一旦活性化されると、ＩＧＦ１Ｒは、ＩＲＳ－１およびＳｃｈなどの細胞内基質に結合することができる。リン酸化ＩＲＳ－１は、ＰＩ３キナーゼのｐ８５調節サブユニットを活性化し、それにより、いくつかの下流基質（ｐ７０　Ｓ６キナーゼおよびタンパク質キナーゼＢ（Ａｋｔ）が含まれる）を活性化することができる。Ａｋｔリン酸化は、次に、ｍＴＯＲ活性化によってタンパク質合成を増強し、Ｂａｄのリン酸化および不活化によってＩＧＦ１Ｒの抗アポトーシス効果を誘発する。ＰＩ３キナーゼ駆動シグナルと並行して、リン酸化ＩＲＳ－１またはＳｈｃによるＧｒｂ２／ＳＯＳの動員によってＲａｓが動員されてＲａｆ１／ＭＥＫ／ＥＲＫ経路および下流核因子を活性化し、それにより、細胞増殖が誘導される。明らかに、この経路における活性の阻害は、この経路の任意のメンバー（例えば、ＩＧＦ１Ｒ）によって媒介される疾患を治療するための有益な手段であろう。ＩＧＦ１Ｒ活性の阻害は、ヒトの癌および他の増殖性疾患の成長を治療または防止する有益な方法であることが証明されている。例えば、インスリン様成長因子受容体－Ｉの過剰発現は、いくつかの癌細胞株および腫瘍組織中で証明されている。同様に、この経路の活性のモニタリングは、経路の下流効果（悪性細胞成長）に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響についての有益なマーカーである。
【０００４】
細胞成長の別のモジュレーターは、ＩＧＦＢＰ２である。ＩＧＦＢＰ２は、悪性細胞の有力な成長プロモーターとして同定されている。ＩＧＦＢＰ２発現は、少なくとも一部が、ＩＧＦ１媒介ＩＧＦ１Ｒ活性化に依存する（非特許文献６）。ＩＧＦ１Ｒシグナル伝達経路のＰＩ３キナーゼ部分の活性化は、ＩＧＦＢＰ２発現に関与している（非特許文献６）。
【０００５】
現在、ＩＧＦ１Ｒを標的化するいくつかの公知の抗癌療法（例えば、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体）が存在する（例えば、特許文献１を参照のこと）。現在の技術を使用したＩＧＦ１Ｒインヒビター療法を受ける被験体に与えられる適切な投薬量の評価は困難であり得る。例えば、臨床医は、投薬量が適切であるかどうかを判断するために療法の数週間後または数ヵ月後に腫瘍サイズまたは癌の進行を測定する必要があり得る。かかる過程は時間がかかり、従って、一定の癌が陽性の治療結果（例えば、生存）に到達するために迅速且つ有効に治療しなければならないという事実を考慮して危険であり得る。したがって、所与の投薬量が適切であるかどうかを迅速且つ都合良く判断することが当該分野で必要である。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００６】
【特許文献１】国際公開第２００３／１００００８号パンフレット
【非特許文献】
【０００７】
【非特許文献１】Ｋｌａｐｐｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，（１９８３）Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１１２：２２１５
【非特許文献２】Ｒｉｎｄｅｒｋｎｅｃｈｔ，ｅｔ　ａｌ．，（１９７８）Ｆｅｂｓ．Ｌｅｔｔ．８９：２８３
【非特許文献３】Ｍａｃａｕｌａｙ，（１９９２）Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　６５：３１１

【非特許文献４】Ｓｅｐｐ－Ｌｏｒｅｎｚｉｎｏ，（１９９８）Ｂｒｅａｓｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ４７：２３５
【非特許文献５】Ｂｕｔｌｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９９８）Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ １２１：１９
【非特許文献６】Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ（２００７）１４８（５）：２５３２－２５４１

【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００８】
（発明の要旨）
本発明は、本発明の方法を提供することによってこのニーズに取り組んでいる。本明細書中で考察するように、本発明は、一連のインヒビター処置にわたる被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２レベルのモニタリングによるＩＧＦ１Ｒインヒビター療法を受けた被験体の体内のＩＧＦ１Ｒ系またはカスケードの規模または阻害をモニタリングするための簡潔且つ都合の良い方法を提供する。ＩＧＦ１Ｒ処置によってＩＧＦＢＰ２レベルが、インヒビターを投与した被験体の体内で長期にわたって低下することが証明されている。ＩＧＦＢＰ２レベルとＩＧＦ１Ｒシグナル伝達カスケードにおける活性レベルとの関連により、血中ＩＧＦＢＰ２レベルは、インヒビター療法がカスケードに及ぼす影響の規模についての都合の良い指標となる。ＩＧＦＢＰ２レベルは最大量減少し、この量が従来の薬物動態学的標的を意味することも証明されている。ＩＧＦ１Ｒによって媒介される病状を有する被験体にＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する臨床医または他の開業医は、次に、被験体の体内に長期にわたって血中ＩＧＦＢＰ２レベルを追跡し、この所見に基づいて、処置を何らかの方法で変更すべきかどうか（例えば、投薬を増加、減少、維持、または中断すべきかどうか）を決定することができる。
【０００９】
例えば、本発明は、一連のＩＧＦ１Ｒインヒビターの治療中に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって測定する工程を含む、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。かかる臨床／薬物動態学データは、所与のＩＧＦ１Ｒインヒビター治療計画の有効性および投薬（例えば、量および／または頻度）の両方の評価で有益である。本発明のより特定の実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前の被験体（例えば、インヒビターに一度も曝露されていない未処置の被験体または治療計画の続行中の被験体）の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含む。例えば、工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度よりも高い場合にインヒビターはＩＧＦＢＰ２濃度を低下させると判断し、工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度よりも高くない場合にインヒビターはＩＧＦＢＰ２濃度を低下させないと判断する。
【００１０】
本発明は、被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって評価する工程を含む、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦ１Ｒ受容体に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。例えば、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与後に長期間にわたって少

なくとも５１％減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【００１１】

本発明はまた、一定用量のインヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって少なくとも５１％減少させることが観測されない場合に投薬量は不十分と判断されるか、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって少なくとも５１％減少させることが観測される場合に投薬量は十分であると判断される、被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を評価する方法を提供する。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に投薬量は不十分であると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に投薬量は十分であると判断される。例えば、本発明の１つの実施形態では、投薬量が許容可能であると判断される場合、被験体に、評価された用量の投与を含む治療計画を継続する。

【００１２】

本発明は、さらに、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される、被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法を含む。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される。本発明はまた、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される、被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法も提供する。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される。例えば、本発明の１つの実施形態では、例えば、０．３、１、３、１０、または２０ｍｇ／ｋｇの投薬量でＩＧＦ１Ｒインヒビターを１週間に１回投与する工程を含む治療

計画を被験体に施す。

【００１３】

本発明はまた、（ｉ）ＩＧＦ１Ｒインヒビターの任意の投与前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程、および（ｖ）ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に少なくとも５１％減少しない場合にインヒビターの投薬量を増加させる工程を含む、被験体のＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法を提供する。本発明の１つの実施形態では、５１％の目安に到達する場合に投薬量を維持する。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルが５１％未満に有意且つ許容不可能に減少する場合に投薬量を減少させる。

【００１４】

本発明は、さらに、一定用量のインヒビターをＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを評価する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルを少なくとも５１％減少させることが観測される場合にこの投薬量を選択する、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの用量を選択する方法を提供する。例えば、本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程（ここで、その投与は共通の量および頻度である）、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルを少なくとも５１％減少させることが観測される場合にこの用量を選択する。例えば、この用量を選択する場合、投与を含む治療計画を継続する。

【００１５】

本明細書中で考察した本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである。例えば、その抗体またはフラグメントは、

ＲＡＳＱＳＩＧＳＳＬＨ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｌ１である）；
ＹＡＳＱＳＬＳ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｌ２である）；
ＨＱＳＳＲＬＰＨＴ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｌ３である）；
ＳＦＡＭＨ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１である）
ＧＦＴＦＳＳＦＡＭＨ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１である）；
ＶＩＤＴＲＧＡＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ２である）；
ＬＧＮＦＹＹＧＭＤＶ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ３である）；
または配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント；配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント；あるいは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。

【００１６】

本明細書中で考察した本発明のいずれかの１つの実施形態では、被験体は、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される医学的障害（ｍｅｄｉｃａｌ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）（例えば、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌（ｒｅｎａｌ　ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎａｌ　ｃｅｌｌ　ｃａｎｃｅｒ）、ウェルナー・モリソン症候群（Ｗｅｒｎｅｒ－Ｍｏｒｒｉｓｏｎ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、先端巨大症（ａｃｒｏｍｅｇａｌｙ）、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性

動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患（ｈａｅｍｏｔｏｌｏｇｉｃａｌ　ｍａｌｉｇｎａｎｃｙ）、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病（Ｈｏｄｇｅｋｉｎ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）、非ホジキンリンパ腫（ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｅｋｉｎ’ｓ　ｌｙｍｐｈｏｍａ）、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫（ｄｉｆｆｕｓｅ　ｌａｒｇｅ　ｃｅｌｌ　ｌｙｍｐｈｏｍａ）、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群（ｓｅａｒｙ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ　ｍｙｅｌｆｉｂｒｏｓｉｓ）、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病（Ｂｅｃｈｅｔ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ））を罹患している。

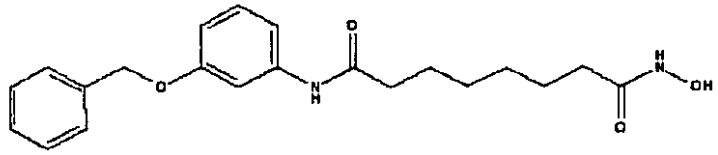
【００１７】

本明細書中で考察した本発明のいずれかの１つの実施形態では、被験体は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ（ｐａｚｏｐａｎｉｂ）、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ（ｖａｎｄｅｔａｎｉｂ）、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター（ｆｏｃａｌ　ａｄｈｅｓｉｏｎ　ｋｉｎａｓｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体（ＶＥＧＦ　ｔｒａｐ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ（ｄａｓａｔａｎｉｂ）、ニロチニブ、デカタニブ（ｄｅｃａｔａｎｉｂ）、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ（ｏｒｅｇｏｖｏｍａｂ）、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド（ｎｏｌａｔｒｅｘｅｄ）、ａｚｄ２１７１、バタブリン（ｂａｔａｂｕｌｉｎ）、オファツムマブ、ザノリムマブ（ｚａｎｏｌｉｍｕｍａｂ）、エドテカリン（ｅｄｏｔｅｃａｒｉｎ）、テトランドリン（ｔｅｔｒａｎｄｒｉｎｅ）、ルビテカン、テスミリフェン（ｔｅｓｍｉｌｉｆｅｎｅ）、オブリメルセン、チシリムマブ（ｔｉｃｉｌｉｍｕｍａｂ）、イピリムマブ（ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ）、ゴッシポール（ｇｏｓｓｙｐｏｌ）、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド（ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）、ギマテカン（ｇｉｍａｔｅｃａｎ）、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン（ｌｕｃａｎｔｈｏｎｅ）、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ（ｎｅｕｒａｄｉａｂ）、ビテスパン（ｖｉｔｅｓｐａｎ）、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル（ｔａｌａｍｐａｎｅｌ）、アトラセンタン（ａｔｒａｃｅｎｔａｎ）、Ｘｒ　３１１

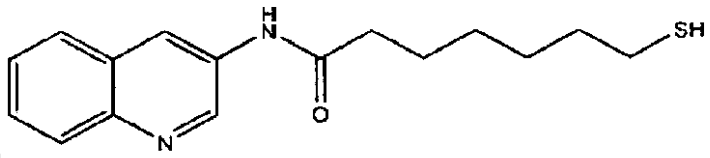
、ロミデプシン（ｒｏｍｉｄｅｐｓｉｎ）、ＡＤＳ－１００３８０、

【００１８】

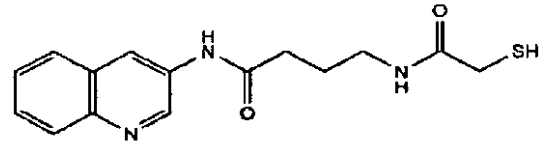
【化１】



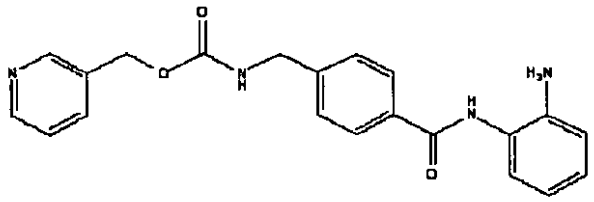
, CG-781, CG-



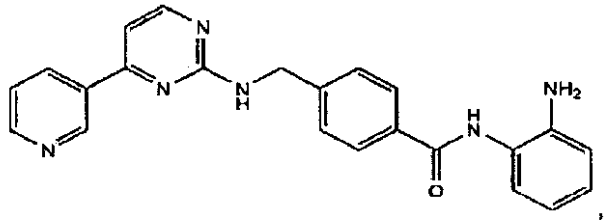
1521, , SB-556629,



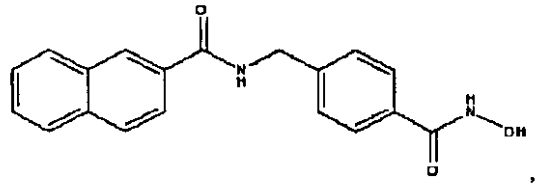
クラミドシン(chlamydocin), JNJ-16241199, ,



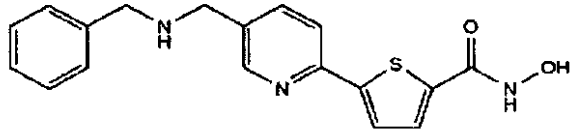
,



,



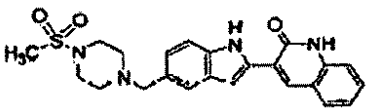
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ（ｓｅｌｉｃｉｃｌｉｂ）；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

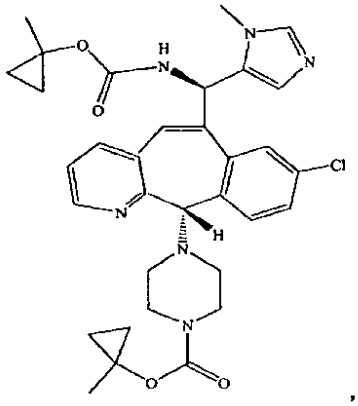
【化２】



）；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ（ｌａｐａｔａｎｉｂ）、カネルチニブ（ｃａｎｅｒｔｉｎｉｂ）、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ（ｌｏｎａｆａｒｎｉｂ）、

【００１９】

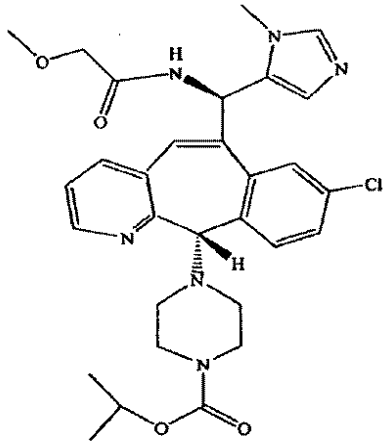
【化３】



，

【００２０】

【化４】



，

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸（ｓｕｂｅｒｏｙｌ　ａｎａｌｉｄｅ　ｈｙｄｒｏｘａｍｉｃ　ａｃｉｄ）、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット－ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラム

ブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン（６－ｍｅｃａｐｔｏｐｕｒｉｎｅ）、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン（ｒａｚｏｘｉｎ）、マリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）、ＣＯＬ－３、ネオバスタット（ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）、ドロロキシフェン、イドキシフェン（ｉｄｏｘｙｆｅｎｅ）、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ ｄｉｆｔｉｔｏｘ）、ゲフィチニブ、ボルテジミブ（ｂｏｒｔｅｚｉｍｉｂ）、パクリタキセル、クレモフォール非含有（ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ－ｆｒｅｅ）パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ（ｅｐｉｔｈｉｌｏｎｅ Ｂ）、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン（ｐｉｐｅｎｄｏｘｉｆｅｎｅ）、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン（ａｒｚｏｘｉｆｅｎｅ）、フルベストラント、アコルビフェン（ａｃｏｌｂｉｆｅｎｅ）、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ １８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ ２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ １８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン（ｗｏｒｔｍａｎｎｉｎ）、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート（ｚｏｌｅｎｄｒｏｎａｔｅ）、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン（ｄｅｘｒａｚｏｘａｎｅ）、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン（ｉｂｒｉｔｇｕｍｏｍａｂ ｔｉｕｘｅｔａｎ）、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート（ｅｄｉｔｒｏｎａｔｅ）、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント（ｃａｓｏｐｉｔａｎｔ）、ネツピタント（ｎｅｔｕｐｉｔａｎｔ）、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベ

ポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与される。本明細書中で考察した本発明のいずれかの１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルを、患者由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して決定する。また、本明細書中で考察した本発明のいずれかの１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２濃度を評価するサンプルは、患者由来の血液または血漿である。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

（発明の詳細な説明）

本明細書中で考察されるように、ＩＧＦＢＰ２レベルは、ＩＧＦ１Ｒインヒビターが被験体の体内における細胞（例えば、悪性細胞）中のＩＧＦ１Ｒ経路を阻害する規模についての非常に有用な薬物動態学的マーカーであることが証明された。このデータは、所与の投薬量のインヒビターの適切性の評価において臨床医に有益な情報を提供する。測定されたＩＧＦＢＰ２レベルを考慮して、臨床医の専門的判断においてＩＧＦ１Ｒ経路が十分に阻害されないと見なされる場合、投薬量を増加させることができる。投薬量および経路の阻害が十分であると見なされる場合、投薬量を維持することができる。経路阻害における投薬量が非常に多いと見なされる場合、投薬量を減少させることができる。

【００２２】

一連のＩＧＦ１Ｒインヒビター（例えば、本明細書中で考察される抗ＩＧＦ１Ｒ抗体）治療計画中に被験体の血中のＩＧＦＢＰ２レベルが少なくとも５１％（例えば、少なくとも５２％、少なくとも５３％、少なくとも５４％、少なくとも５５％、少なくとも５６％、少なくとも５７％、少なくとも５８％、少なくとも５９％、少なくとも６０％、少なくとも６１％、少なくとも６２％、少なくとも６３％、少なくとも６４％、少なくとも６５％、少なくとも６６％、少なくとも６７％、少なくとも６８％、少なくとも６９％、少なくとも７０％、少なくとも７１％、少なくとも７２％、少なくとも７３％、少なくとも７４％、少なくとも７５％、少なくとも７６％、少なくとも７７％、少なくとも７８％、少なくとも７９％、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、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１００％）減少する時点で、被験体の体内の受容体は、インヒビターで本質的に飽和されると判断した。上記時点は、５１％を、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される任意の疾患のＩＧＦ１Ｒインヒビターでの処置における非常に有用な薬物動態学的目安とする。上記で考察された５１％の目安または任意の目安の比率（例えば、少なくとも６０％、少なくとも７０％など）を、本明細書中で考察した任意の方法と組み合わせて目安として使用することができる。任意のかかる実施形態は、本発明の一部を形成する。

【００２３】

さらに、本発明の態様は、患者がＩＧＦＢＰ２レベルの上昇を示すかどうかの決定を含む。本明細書中で考察されるように、患者におけるＩＧＦＢＰ２レベルは、腫瘍サイズと相関した：より高いＩＧＦＢＰ２レベルは、巨大な腫瘍サイズに相関し、逆もまた同様である。

【００２４】

用語「インスリン様成長因子結合タンパク質２」、「ＩＧＦＢＰ－２」、「ＩＢＰ－２」、または「ＩＧＦ結合タンパク質２」は、当該分野で周知である。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２はヒトＩＧＦＢＰ２であり、例えば、以下のアミノ酸配列を含む。

【００２５】

【化５】

MLPRVGCPAL PLPPPPLLPL LPLLLLLLGA SGGGGGARAE VLFRCPPCTP
ERLAACGPPP VAPPAAVAAV AGGARMPCAE LVREPGCGCC SVCARLEGEA CGVYTPRCGQ
GLRCYPHPGS ELPLQALVMG EGTCEKRRDA EYGASPEQVA DNGDDHSEGG LVENHVDSTM
NMLGGGGSAG RKPLKSGMKE LAVFREKVTE QHRQMGKGGK HHLGLEEPKK LRPPPARTPC
QQELDQVLER ISTMRLPDER GPLEHLYSLH IPNCDKHGLY NLKQCKMSLN GQRGECWCVN
PNTGKLIQGA PTIRGDPECH LFYNEQQEAR GVHTQRMQ (配列番号 105)

ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｐ１８０６５、Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号ＮＰ－０００５８８；受託番号ＩＰＩ００２９７２８４．１およびＭ３５４１０、ならびにＥＭＢＬ受託番号Ａ０９８０９も参照のこと。

【００２６】

用語「ＩＧＦ１Ｒ」または「インスリン様成長因子－１受容体」などには、任意のＩＧＦ１Ｒ種（例えば、ヒトＩＧＦ１Ｒ）が含まれる。

【００２７】

１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒ（例えば、ヒトＩＧＦ１Ｒ）に「特異的に」結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは、約10^{-8}Ｍ、10^{-7}Ｍ、もしくはそれ未満の数値のＫｄで結合するか、あるいは、本発明の１つの実施形態では、Ｂｉａｃｏｒｅ測定による約1.28×10^{-10}ＭもしくはＫｄまたはＫｉｎＥｘＡ測定による約2.05×10^{-12}もしくはより低い数値のＫｄで結合する。別の実施形態では、ヒトＩＧＦ１Ｒに「特異的に」結合する抗体は、ヒトＩＧＦ１Ｒに排他的に結合し、他のタンパク質（例えば、非ヒトＩＧＦ１Ｒ）に結合しない。

【００２８】

ＩＧＦ１Ｒインヒビター

用語「ＩＧＦ１Ｒインヒビター」または「ＩＧＦ１Ｒアンタゴニスト」などには、管理者（研究者、医師、または獣医など）によって追求される組織、系、被験体、または患者の生物学的応答または医学的応答（癌（例えば、腫瘍成長）の徴候、症状、および／または臨床上の兆候の任意の測定可能な緩和および／または癌（例えば、神経芽細胞腫）の進行または転移の任意の程度への防止、遅延、または停止が含まれる）を誘発する、発現、リガンド結合（例えば、ＩＧＦ－１および／またはＩＧＦ－２への結合）、キナーゼ活性（例えば、自己リン酸化活性）、またはＩＧＦ１Ｒの任意の他の生物活性（例えば、足場非依存性細胞増殖の媒介）を減少させる任意の物質が含まれる。

【００２９】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、インスリン様成長因子－１受容体（例えば、ヒトＩＧＦ１Ｒ）またはその任意の可溶性フラグメントに特異的に結合する任意の単離抗体またはその抗原結合フラグメント（例えば、モノクローナル抗体（例えば、完全なヒトモノクローナル抗体）、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体、Ｆａｂ抗体フラグメント、$F(ab)_2$抗体フラグメント、Ｆｖ抗体フラグメント（例えば、ＶＨまたはＶＬ）、単鎖Ｆｖ抗体フラグメント、ｄｓＦｖ抗体フラグメント、ヒト化抗体、キメラ抗体、または抗イディオタイプ抗体）（Ｂｕｒｔｒｕｍ ｅｔ．ａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ６３：８９１２－８９２１（２００３）；仏国特許出願ＦＲ２８３４９９０、ＦＲ２８３４９９１、およびＦＲ２８３４９００、ならびにＰＣＴ出願公開番号ＷＯ０３／１０００００８号；ＷＯ０３／５９９５１号；ＷＯ０４／７１５２９号；ＷＯ０３／１０６６２１号；ＷＯ０４／８３２４８号；ＷＯ０４／８７７５６，ＷＯ０５／１６９７０号；およびＷＯ０２／５３５９６号のいずれかに開示のものなど）である。

【００３０】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、成熟１９Ｄ１２／１５Ｈ１２軽鎖（ＬＣ）－Ｃ、Ｄ、Ｅ、またはＦ、および成熟１９Ｄ１２／１５Ｈ１２重鎖（ＨＣ）－ＡまたはＢ（例えば、成熟ＬＣＦ／成熟ＨＣ

Ａ）を含む単離抗インスリン様成長因子－１受容体（ＩＧＦ１Ｒ）抗体である。本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、１９Ｄ１２／１５Ｈ１２軽鎖－Ｃ、Ｄ、Ｅ、またはＦおよび／または１９Ｄ１２／１５Ｈ１２重鎖－ＡまたはＢの１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）（例えば、３つ全ての軽鎖ＣＤＲおよび３つ全ての重鎖ＣＤＲ）を含むＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する単離抗体である。

【００３１】

本発明のいくつかの抗体鎖のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、以下に示す。点線の下線を引いた文字は、シグナルペプチドを示す。実線の下線を引いた文字は、ＣＤＲを示す。印のない文字は、フレームワーク領域を示す。成熟フラグメントまたはプロセシングされたフラグメントは、シグナルペプチドを欠く（かかる成熟フラグメントおよびかかる成熟フラグメントを含む抗体またはその抗原結合フラグメントは、それらの使用と共に本発明の一部を形成する）。

【００３２】

【化６】

改変 19D12/15H12　軽鎖　-C (配列番号　1)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA

GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG

TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA

TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT GCT

GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

【００３３】

【化７】

(配列番号 2)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

R G E I V L T Q S P D S L S V T P

G E R V T I T C R A S Q S I G S S

L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K

Y A S Q S L S G V P S R F S G S G

S G T D F T L T I S S L E A E D A

A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

G T K V E I K R T

改変 19D12/15H12 軽鎖 -D (配列番号 3)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA

GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG

TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA

TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT TTC

GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

(配列番号 4)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

R G E I V L T Q S P D S L S V T P

G E R V T I T C R A S Q S I G S S

L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K

Y A S Q S L S G V P S R F S G S G

S G T D F T L T I S S L E A E D F

A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

G T K V E I K R T

【００３４】

【化８】

改変 19D12/15H12 軽鎖 -E (配列番号 5)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC
AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA
GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG
TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA
TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT GCT
GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

(配列番号 6)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
R G E I V L T Q S P G T L S V S P
G E R A T L S C R A S Q S I G S S
L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K
Y A S Q S L S G I P D R F S G S G
S G T D F T L T I S R L E P E D A
A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q
G T K V E I K R T

改変 19D12/15H12 軽鎖 -F (配列番号 7)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC
AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA
GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC
TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG
TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA
TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTC
GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA
GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

(配列番号 8)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S
R G E I V L T Q S P G T L S V S P

【００３５】

【化９】

G E R A T L S C R A S Q S I G S S

L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K

Y A S Q S L S G I P D R F S G S G

S G T D F T L T I S R L E P E D F

A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

G T K V E I K R T

改変 19D12/15H12 重鎖 -A (配列番号 9)

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC

CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA AAG CCT GGG

GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT

GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA

GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA

TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC

AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC

TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC

TCA

(配列番号 10)

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val

Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser

Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn

Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

Ser

改変 19D12/15H12 重鎖 -B (配列番号 11)

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC

CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCC GGG

GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT

【００３６】

【化１０】

GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA
GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA
TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC
AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC
TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC
TCA

(配列番号 12)

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val
Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn
Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
Ser

１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖および重鎖に作動可能に連結されたＣＭＶプロモーターを含むプラスミドを含む細胞株は、２００３年５月２１日にＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）；１０８０１ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｂｏｕｌｅｖａｒｄ；Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖｉｒｇｉｎｉａ．２０１１０－２２０９に寄託されている。細胞株についての寄託名およびＡＴＣＣ受託番号を以下に示す。

【００３７】

【化１１】

CMVプロモーター -15H12/19D12 LCC (κ)-
寄託名 ："15H12/19D12 LCC (κ)";
ATCC 受託番号 ：PTA-5217
CMVプロモーター -15H12/19D12 LCD (κ)-
寄託名 ："15H12/19D12 LCD (κ)";
ATCC 受託番号 ：PTA-5218
CMVプロモーター -15H12/19D12 LCE (κ)-
寄託名 ："15H12/19D12 LCE (κ)";
ATCC 受託番号 ：PTA-5219
CMVプロモーター -15H12/19D12 LCF (κ)-
寄託名 ："15H12/19D12 LCF (κ)";
ATCC 受託番号 ：PTA-5220
CMVプロモーター -15H12/19D12 HCA (γ4)-
寄託名 ："15H12/19D12 HCA (γ4)"
ATCC 受託番号 ：PTA-5214
CMVプロモーター -15H12/19D12 HCB (γ4)-
寄託名 ："15H12/19D12 HCB (γ4)"
ATCC 受託番号 ：PTA-5215
CMVプロモーター -15H12/19D12 HCA (γ1)-
寄託名 ："15H12/19D12 HCA (γ1)";
ATCC 受託番号 ：PTA-5216

ＡＴＣＣに寄託された細胞株へのアクセスにおける全ての拘束は、特許付与の際に解除されるであろう。本発明は、ＡＴＣＣに寄託された任意の上記プラスミド中に配置した任意の軽鎖および／または重鎖免疫グロブリン鎖またはその成熟フラグメントを含む抗ＩＧＦ１Ｒ抗体およびその抗原結合フラグメントを含む方法および組成物（例えば、本明細書中に開示のいずれか）を含む。

【００３８】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは、１つまたは複数（例えば、３つ）の以下のＣＤＲ配列を含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントである：

【００３９】

【化１２】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);
YASQSLS (配列番号 100);
HQSSRLPHT (配列番号 101);
SFAMH (配列番号 102);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);
LGNFYYGMDV (配列番号 104).

例えば、本発明の１つの実施形態では、軽鎖免疫グロブリンは３つのＣＤＲを含み、そして／または重鎖免疫グロブリンは３つのＣＤＲを含む。

【００４０】

１つの実施形態では、ヒトＩＧＦ１Ｒに「特異的に」結合する抗体は、約10^{-8}Ｍ、

１０$^{-7}$Ｍ、またはそれ未満の数値のＫｄで結合するか、あるいは本発明の１つの実施形態では、Ｂｉａｃｏｒｅ測定による約１．２８×１０$^{-10}$Ｍもしくはより低い数値のＫｄ、またはＫｉｎＥｘＡ測定による約２．０５×１０$^{-12}$もしくはより低い数値のＫｄで結合する。別の実施形態では、ヒトＩＧＦ１Ｒに「特異的に」結合する抗体は、ヒトＩＧＦ１Ｒに排他的に結合し、有意なレベルまたは検出可能なレベルで他のタンパク質に結合しない。

【００４１】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００２／５３５９６号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００２／５３５９６号に記載の配列番号２、６、１０、１４、１８、２２、４７、および５１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００２／５３５９６号に記載の配列番号４、８、１２、１６、２０、２４、４５、および４９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００２／５３５９６号中の抗体２．１２．１；２．１３．２；２．１４．３；３．１．１；４．９．２；および４．１７．３から選択される軽鎖および／または重鎖を含む。

【００４２】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００３／５９９５１号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００３／５９９５１号に記載の配列番号５４、６１、および６５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００３／５９９５１号に記載の配列番号６９、７５、７９、および８３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００４３】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００４／８３２４８号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００４／８３２４８号に記載の配列番号１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、および１４３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００４／８３２４８号に記載の配列番号１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、および１４２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００４／８３２４８号中のＰＩＮＴ－６Ａ１；ＰＩＮＴ－７Ａ２；ＰＩＮＴ－７Ａ４；ＰＩＮＴ－７Ａ５；ＰＩＮＴ－７Ａ６；ＰＩＮＴ－８Ａ１；ＰＩＮＴ－９Ａ２；ＰＩＮＴ－１１Ａ１；ＰＩＮＴ－１１Ａ２；ＰＩＮＴ－１１Ａ３；ＰＩＮＴ－１１Ａ４；ＰＩＮＴ－１１Ａ５；ＰＩＮＴ－１１Ａ７；ＰＩＮＴ－１２Ａ１；ＰＩＮＴ－１２Ａ２；ＰＩＮＴ－１２Ａ３；ＰＩＮＴ－１２Ａ４、およびＰＩＮＴ－１２Ａ５から選択される軽鎖および／または重鎖を含む。

【００４４】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００３／１０６６２１号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００３／１０６６２１号に記載の配列番号８～１２、５８～６９、８２～８６、９０、９４、９６、９８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００

３／１０６６２１号に記載の配列番号７、１３、７０～８１、８７、８８、９２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００４５】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００４／８７７５６号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００４／８７７５６号に記載の配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００４／８７７５６号に記載の配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００４６】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００５／１６９７０号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００５／１６９７０号に記載の配列番号６または１０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００５／１６９７０号に記載の配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００４７】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域を含む：

【００４８】

【化１３】

```
        1 grlgqawrsl rlscaasgft fsdyymswir qapgkglewv syisssgstr
       51 dyadsvkgrf tisrdnakns lylqmnslra edtavyycvr dgvettfyyy
      101 yygmdvwgqg ttvtvssast kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf
      151 pepvtvswns galtsgvhtf psca
( 配列番号  13)

        1 vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfss yamnwvrqap gkglewvsai
       51 sgsggttfya dsvkgrftis rdnsrttlyl qmnslraedt avyycakdlg
      101 wsdsyyyyyg mdvwgqgttv tvss
( 配列番号  14)

        1 gpglvkpset lsltctvsgg sisnyywswi rqpagkglew igriytsgsp
       51 nynpslksrv tmsvdtsknq fslklnsvta adtavyycav tifgvviifd
      101 ywgqgtlvtv ss
( 配列番号  15)

        1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
       51 isgsggityy adsvkgrfti srdnskntly lqmnslraed tavyycakdl
      101 gygdfyyyyy gmdvwgqgtt vtvss
( 配列番号  16)

        1 pglvkpsetl sltctvsggs issyywswir qppgkglewi gyiyysgstn
       51 ynpslksrvt isvdtsknqf slklssvtaa dtavyycart ysssfyyygm
      101 dvwgqgttvt vss
(SEQ ID NO: 17)

        1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsg
       51 itgsggstyy adsvkgrfti srdnskntly lqmnslraed tavyycakdp
      101 gttvimswfd pwgqgtlvtv ss
( 配列番号  18)
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む：

【００４９】

【化１４】

```
  1 asvgdrvtft crasqdirrd lgwyqqkpgk apkrliyaas rlqsgvpsrf
 51 sgsgsgteft ltisslqped fatyyclqhn nyprtfgqgt eveiirtvaa
101 psvfifppsd eqlksgtasv vcllnnfypr eakvqw
```

(配列番号　19)

```
  1 diqmtqfpss lsasvgdrvt itcrasqgir ndlgwyqqkp gkapkrliya
 51 asrlhrgvps rfsgsgsgte ftltisslqp edfatyyclq hnsypcsfgq
101 gtkleik
```

(配列番号　20)

```
  1 sslsasvgdr vtftcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
 51 psrfsgsgsg teftltissl qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgteveiir
```

(配列番号　21)

```
  1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqgir sdlgwfqqkp gkapkrliya
 51 asklhrgvps rfsgsgsgte ftltisrlqp edfatyyclq hnsypltfgg
101 gtkveik
```

(配列番号　22)

```
  1 gdrvtitcra sqsistflnw yqqkpgkapk llihvasslq ggvpsrfsgs
 51 gsgtdftlti sslqpedfat yycqqsynap ltfgggtkve ik
```

(配列番号　23)

```
  1 ratlscrasq svrgrylawy qqkpgqaprl liygassrat gipdrfsgsg
 51 sgtdftltis rlepedfavf ycqqygsspr tfgqgtkvei k
```

(配列番号　24)

本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンまたはその成熟フラグメント（すなわち、シグナル配列を欠く）もしくはその可変領域：

【００５０】

【化１５】

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqg
 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasslqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypwtf gqgtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec;
```

(配列番号　25)

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtftcrasqd
 51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgteveiir tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec   ;
```

(配列番号　26)

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqg
 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasslqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypytf gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;
```

(配列番号　27)

または

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqfp sslsasvgdr vtitcrasqg
 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasrlhrgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypcsf gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec
```

(配列番号　28)

を含む。

【００５１】

本発明の１つの実施形態では、シグナル配列は、配列番号２５～２８のアミノ酸１～２２である。本発明の１つの実施形態では、成熟可変領域に下線を引いている。本発明の１

つの実施形態では、ＣＤＲを、太字／イタリック体で示す。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の１つまたは複数のＣＤＲ（例えば、３つの軽鎖ＣＤＲ）を含む。

【００５２】

本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、以下のアミノ酸を含む重鎖免疫グロブリンまたはその成熟フラグメント（すなわち、シグナル配列を欠く）もしくはその可変領域：

【００５３】

【化１６】

```
  1 mefglswvfl vaiikgvqcq vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
 51 yymswirqap gkglewvsyi sssgstiyya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnslraedt avyycarvlr flewllyyyy yygmdvwggg ttvtvssast
151 kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf pepvtvswns galtsgvhtf
201 pavlqssgly slssvvtvps snfgtqtytc nvdhkpsntk vdktverkcc
251 vecppcpapp vagpsvflfp pkpkdtlmis rtpevtcvvv dvshedpevq
301 fnwyvdgvev hnaktkpree qfnstfrvvs vltvvhqdwl ngkeykckvs
351 nkglpapiek tisktkgqpr epqvytlpps reemtknqvs ltclvkgfyp
401 sdiavewesn gqpennyktt ppmldsdgsf flyskltvdk srwqqgnvfs
451 csvmhealhn hytqkslsls pgk   ;
```

(配列番号　29)

```
  1 mefglswvfl vaiikgvqcq aqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
 51 yymswirqap gkglewvsyi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnslraedt avyycvrdgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkgp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk     ;
```

(配列番号　30)

```
  1 mefglswlfl vailkgvqce vqllesgggl vqpggslrls caasgftfss
 51 yamswvrqap gkglewvsai sgsggstyya dsvkgrftis rdnsknтlyl
101 qmnslraedt avyycakgys sgwyyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkgp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk          ;
```

(配列番号　31)

または

```
  1 mefglswlfl vailkgvqce vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfss
 51 yamnwvrqap gkglewvsai sgsggttfya dsvkgrftis rdnsrttlyl
101 qmnslraedt avyycakdlg wsdsyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkgp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk
```

(配列番号　32)

を含む。

【００５４】

本発明の１つの実施形態では、シグナル配列は、配列番号２９～３２のアミノ酸１～１９である。本発明の１つの実施形態では、成熟可変領域に下線を引いている。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の１つまたは複数のＣＤＲ（例えば、３つの軽鎖ＣＤＲ）を含む。

【００５５】
本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、それぞれ、配列番号１３～１８のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号１９～２４のいずれかのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、配列番号２９または３０のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号２５または２６のいずれかのアミノ酸配列を含む成熟軽鎖可変領域を含む。本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、配列番号３１または３２のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号２７または２８のいずれかのアミノ酸配列を含む成熟軽鎖可変領域を含む。

【００５６】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘの免疫グロブリン重鎖（配列番号３３）：

【００５７】
【化１７】

```
  1 mefglswvfl vaiikgvqcq vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
 51 yymswirqap gkglewvsyi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnslraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkgp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk
```

または成熟フラグメントもしくは可変領域を含む（本発明の１つの実施形態では、リーダー配列に下線を引いている；本発明の１つの実施形態では、ＣＤＲを、太字／イタリック体で示す）。

【００５８】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘのアミノ酸２０～４７０（配列番号３３）を含む。

【００５９】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘの成熟免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号３３のアミノ酸２０～１４４：または配列番号３４）：

【００６０】
【化１８】

```
q vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd yymswirqap gkglewvsyi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
qmnslraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvss
```

を含む。

【００６１】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘの免疫グロブリン軽鎖（配列番号３５）：

【００６２】
【化１９】

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqd
 51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec
```

または成熟フラグメントもしくは可変領域を含む（本発明の１つの実施形態では、リーダー配列に下線を引いている；本発明の１つの実施形態では、ＣＤＲを、太字／イタリック体で示す）。

【００６３】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２－１　ｆｘのアミノ酸２３～２３６（配列番号３５）を含む。
【００６４】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘの成熟免疫グロブリン軽鎖可変領域（配列番号３５のアミノ酸２３～１３０；配列番号３６）：
【００６５】
【化２０】

```
diqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
psrfsgsgsg teftltissl qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgtkveikr
```

を含む。
【００６６】
本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘのアミノ酸２３～２３６（配列番号３５）を含むかこれらからなる免疫グロブリン軽鎖、および２．１２．１　ｆｘのアミノ酸２０～４７０（配列番号３３）を含むかこれらからなる免疫グロブリン重鎖を含むかこれらからなる。
【００６７】
本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の１つまたは複数の２．１２．１　ｆｘのＣＤＲ（例えば、３つの軽鎖ＣＤＲおよび／または３つの重鎖ＣＤＲ）を含む。
【００６８】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン軽鎖可変領域；バージョン１（配列番号３７）を含む。
【００６９】
【化２１】

```
  1 dvvmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsngntylqw ylqkpgqspq
 51 lliykvsnrl ygvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedvgv yycfqgshvp
101 wtfgqgtkve ik
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン軽鎖可変領域；バージョン２（配列番号３８）を含む。
【００７０】
【化２２】

```
  1 divmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsngntylqw ylqkpgqspq
 51 lliykvsnrl ygvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedvgv yycfqgshvp
101 wtfgqgtkve ik
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン重鎖可変領域；バージョン１（配列番号３９）を含む。
【００７１】
【化２３】

```
  1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewmg
 51 yisydgtnny kpslkdriti srdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン重鎖可変領域；バージョン２（配列番号４０）を含む。

【００７２】
【化２４】

```
  1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewig
 51 yisydgtnny kpslkdrvti srdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン重鎖可変領域；バージョン３（配列番号４１）を含む。
【００７３】
【化２５】

```
  1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysis ggylwnwirq ppgkglewig
 51 yisydgtnny kpslkdrvti svdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のＡ１２免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号４２）を含む。
【００７４】
【化２６】

```
  1 evqlvqsgae vkkpgssvkv sckasggtfs syaiswvrqa pgqglewmgg
 51 iipifgtany aqkfqgrvti tadkststay melsslrsed tavyycarap
101 lrflewstqd hyyyyymdvw gkgttvtvss
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のＡ１２免疫グロブリン軽鎖可変領域（配列番号４３）：
【００７５】
【化２７】

```
  1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdslrsy yaswyqqkpg qapvlviygk
 51 nnrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycnsr dnsdnrlifg
101 ggtkltvls
```

または（配列番号１０６）：
【００７６】
【化２８】

```
  1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdslrsy yatwyqqkpg qapilviyge
 51 nkrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycksr dgsgqhlvfg
101 ggtkltvlg
```

を含む。
【００７７】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の１Ａ免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号４４）：
【００７８】
【化２９】

```
  1 evqlvqsggg lvhpggslrl scagsgftfr nyamywvrqa pgkglewvsa
 51 igsgggtyya dsvkgrftis rdnaknslyl qmnslraedm avyycarapn
101 wgsdafdiwg qgtmvtvss
```

（任意選択的に１つまたは複数の以下の変異体が含まれる：Ｒ３０、Ｓ３０、Ｎ３１、Ｓ３１、Ｙ９４、Ｈ９４、Ｄ１０４、Ｅ１０４）
を含む。
【００７９】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の１Ａ免疫グロブリン軽鎖可変領域（配列番号４５）：
【００８０】

【化３０】

```
  1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqgis swlawyqqkp ekapksliya
 51 asslqsgvps rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyycqq ynsypptfgp
101 gtkvdik
```

（任意選択的に１つまたは複数の以下の変異体が含まれる：Ｐ９６、Ｉ９６、Ｐ１００、Ｑ１００、Ｒ１０３、Ｋ１０３、Ｖ１０４、Ｌ１０４、Ｄ１０５、Ｅ１０５）
を含む。

【００８１】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）８Ａ１（配列番号４６）を含む。

【００８２】

【化３１】

```
1   evqlvqsgae vkkpgeslti sckgpgynff nywigwvrqm pgkglewmgi
51  iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg ggsggggsgg ggsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcqgdslr syyaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeadyycn srdssgnhvv fgggtkltvl
251 g
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）９Ａ２（配列番号４７）を含む。

【００８３】

【化３２】

```
1   qvqlvqsgae vrkpgasvkv scktsgytfr nydinwvrqa pgqglewmgr
51  isghygntdh aqkfqgrftm tkdtststay melrsltfdd tavyycarsq
101 wnvdywgrgt lvtvssgggg sggggsgggg salnfmltqp hsvsespgkt
151 vtisctrssg siasnyvqwy qqrpgssptt vifednrrps gvpdrfsgsi
201 dtssnsaslt isglktedea dyycqsfdst nlvvfgggtk vtvlg
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）１１Ａ４（配列番号４８）を含む。

【００８４】

【化３３】

```
1   evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
51  isgsggstyy adsvkgrfti srdnskntly lqmnslraed tavyycassp
101 yssrwysfdp wgqgtmvtvs sggggsgggg sggggsalsy eltqppsvsv
151 spgqtatitc sgddlgnkyv swyqqkpgqs pvlviyqdtk rpsgiperfs
201 gsnsgniatl tisgtqavde adyycqvwdt gtvvfgggtk ltvlg
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）７Ａ４（配列番号４９）を含む。

【００８５】

【化３４】

```
1   evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkdlewmgi
51  iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gssggggsgg ggsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcrgdslr nyyaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeadyycn srdssgnhmv fgggtkltvl
251 g
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）１１Ａ１（配列番号５０）を含む。

【００８６】

【化３５】

```
1   evqlvesggg vvqpgrslrl scaasgftfs dfamhwvrqi pgkglewlsg
51  lrhdgstayy agsvkgrfti srdnsrntvy lqmnslraed tatyycvtgs
101 gssgphafpv wgkgtlvtvs sggggsgggg sggggsalsy vltqppsasg
151 tpgqrvtisc sgsnsnigty tvnwfqqlpg tapklliysn nqrpsgvpdr
201 fsgsksgtsa slaisglqse deadyycaaw ddslngpvfg ggtkvtvlg
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）７Ａ６（配列番号５１）を含む。

【００８７】

【化３６】

```
1   evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkglewmgi
51  iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtlvtvssgg ggsggggsgg ggsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcqgdslr syytnwfqqk pgqapllvvy aknkrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeadyycn srdssgnhvv fgggtkltvl
251 g
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメント（例えば、重鎖または軽鎖免疫グロブリン）は、

【００８８】

【化３７】

sywmh（配列番号　52);

einpsngrtnynekfkr（配列番号　53);

grpdyygsskwyfdv（配列番号　54);

rssqsivhsnvntyle（配列番号　55);

kvsnrfs（配列番号　56);および

fqgshvppt（配列番号　57).

からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。

【００８９】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、

【００９０】

【化３８】

```
       1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
      51 inpsngrtny nqkfqgkatl tvdkssstay mqlssltscd savyyfargr
     101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvs
```

（配列番号　58);

```
       1 qvqfqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sylmhwikqr pgrglewigr
      51 idpnnvvtkf nekfkskatl tvdkpsstay melssltsed savyycarya
     101 ycrpmdywgq gttvtvss
```

（配列番号　59);

```
       1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
      51 inpsngrtny nekfkrkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
     101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvs
```

（配列番号　60);

```
       1 qvqlqqsgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
      51 ilpgsggthy nekfkgkatf tadkssntay mqlssltsed savyycargh
     101 syyfydgdyw gqgtsvtvss
```

（配列番号　61);

```
       1 qvqlqqpgsv lvrpgasvkl sckasgytft sswihwakqr pgqglewige
      51 ihpnsgntny nekfkgkatl tvdtssstay vdlssltsed savyycarwr
     101 ygspyyfdyw gqgttltvss
```

（配列番号　62);

【００９１】
【化３９】

```
        1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgrglewigr
       51 idpnsggtky nekfkskatl tvdkpsstay mqlssltsed savyycaryd
      101 yygssyfdyw gqgttltvss
```
(配列番号　63);

```
        1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
       51 inpsngrtny nqkfqgkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
      101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvs
```
(配列番号　64);

```
        1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
       51 inpsngrtny nekfkrkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
      101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss
```
(配列番号　65);

```
        1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
       51 inpsngrtny nqkfqgkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
      101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvss
```
(配列番号　66);

```
        1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgrglewigr
       51 idpnsggtky nekfkskatl tvdkpsstay mqlssltsed savyycaryd
      101 yygssyfdyw gqgttvtvss
```
(配列番号　67);

```
        1 qiqlqqsgpe lvrpgasvki sckasgytft dyyihwvkqr pgeglewigw
       51 iypgsgntky nekfkgkatl tvdtssstay mqlssltsed savyfcargg
      101 kfamdywgqg tsvtvss
```
(配列番号　68);

```
        1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
       51 inpsngrtny nekfkrkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
      101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss
```
(配列番号　69);

```
        1 qiqlqqsgpe lvkpgasvki sckasgytft dyyinwmkqk pgqglewigw
       51 idpgsgntky nekfkgkatl tvdtssstay mqlssltsed tavyfcarek
      101 ttyyyamdyw gqgtsvtvsa
```
(配列番号　70);

```
        1 vqlqqsgael mkpgasvkis ckasgytfsd ywiewvkqrp ghglewigei
       51 lpgsgstnyh erfkgkatft adtssstaym qlnsltseds gvyyclhgny
      101 dfdgwgqgtt ltvss
```
(配列番号　71);および

```
        1 qvqllcsgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
       51 ilpgsggthy nekfkgkatf tadkssntay mqlssltsed savyycargh
      101 syyfydgdyw gqgtsvtvss
```
(配列番号　72)

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン可変領域、および／または

【００９２】

【化４０】

```
        1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnngntylew ylqkpgqspq
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 ftfgsgtkle ikr
( 配列番号   73);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   74);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   75);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   76);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   77);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqxiv hsngntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 xtfgggtkle ikr
( 配列番号   78);

        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   79);

        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   80);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   81);

        1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnngntylew ylqkpgqspq
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 ftfgsgtkle ikr
( 配列番号   82);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrfsqsiv hsngntylew ylqksgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 rtfgggtkle ikr
( 配列番号   83);
```

【００９３】

【化４１】

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　84);

```
        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　85);

```
        1 elvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsngdtyldw flqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　86);

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　87);

```
        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　88);

```
        1 dvlmtqtpvs lsvslgdqas iscrssqsiv hstgntylew ylqkpgqspk
       51 lliykisnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqashap
      101 rtfgggtkle ikr
```
(配列番号　89);

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas isckssqsiv hssgntyfew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggship
      101 ftfgsgtkle ikr
```
(配列番号　90);

```
        1 dieltqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 ytfgggtkle ikr
```
(配列番号　91);

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　92);

```
        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　93);

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```

【００９４】

【化４２】

(配列番号　94);

```
  1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
101 ptfgggtkle ikr
```

(配列番号　95);

```
  1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrsnqtil lsdgdtylew ylqkpgqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqgshvp
101 ptfgggtkle ikr
```

(配列番号　96);

```
  1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsngntylew ylqkpgqspk
 51 lliykvtnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqgthap
101 ytfgggtkle ikr
```

(配列番号　97);および

```
  1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylqkpgqspk
 51 lliysissrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srvqaedlgv yycfqgshvp
101 ytfgggtkle ikr
```

(配列番号　98).

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む。

【００９５】

本発明の範囲には、患者に抗インスリン様成長因子受容体－１（ＩＧＦ１Ｒ）抗体を投与し、この抗体の可変領域を、任意の免疫グロブリン定常領域に連結する方法が含まれる。１つの実施形態では、軽鎖可変領域をκ鎖定常領域に連結する。１つの実施形態では、重鎖可変領域をγ１，γ２，γ３、またはγ４鎖定常領域に連結する。本明細書中に記載の任意の免疫グロブリン可変領域を、本発明の実施形態では、任意の上記定常領域に連結することができる。

【００９６】

さらに、本発明の範囲には、Ｃｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１８６：６５１－６６３（１９８５）；Ｎｏｖｏｔｎｙ　ａｎｄ　Ｈａｂｅｒ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８２：４５９２－４５９６（１９８５）またはＫａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，（１９８７）に記載の任意の方法によって同定される本明細書中に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンまたは重鎖免疫グロブリンの１つまたは複数のＣＤＲ（３つの軽鎖ＣＤＲおよび／または３つの重鎖ＣＤＲ）および／またはフレームワーク領域を含む任意の抗体または抗体フラグメントが含まれる。

【００９７】

本発明の１つの実施形態では、本明細書中で使用する場合、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得た抗体をいう（すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、より少ない量で存在し得る可能な自然発生的な変異を除いて同一である）。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。モノクローナル抗体は、他の免疫グロブリンで本質的に汚染されていないハイブリドーマ培養によって合成することができるという点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体の集団に共通する抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。上記のように、本発明で使用すべきモノクローナル抗体を、Ｋｏｈｌｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ　２５６；４９５に記載のハイブリドーマ法によって作製することができる。

【００９８】

本発明の１つの実施形態では、ポリクローナル抗体は、１つまたは複数の他の同一でない抗体の間またはその存在下で産生された抗体である。一般に、ポリクローナル抗体は、

同一でない抗体を産生したいくつかの他のＢリンパ球の存在下でＢリンパ球から産生される。通常、ポリクローナル抗体は、免疫化動物から直接得られる。

【００９９】

本発明の１つの実施形態では、二重特異性抗体または二機能性抗体は、２つの異なる重鎖／軽鎖および２つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。二重特異性抗体を、種々の方法（ハイブリドーマの融合またはＦａｂ’フラグメントの連結が含まれる）によって産生することができる。例えば、Ｓｏｎｇｓｉｖｉｌａｉ，ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７９：３１５－３２１，Ｋｏｓｔｅｌｎｙ，ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１５４７－１５５３を参照のこと。さらに、二重特異性抗体を、「ダイアボディ（ｄｉａｂｏｄｙ）」（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８）または「ヤヌシン（Ｊａｎｕｓｉｎ）」（Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９９１）ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５－３６５９およびＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｓｕｐｐｌ．７：５１－５２）として形成することができる。

【０１００】

本発明の１つの実施形態では、用語「完全ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体をいう。完全ヒト抗体は、マウス、マウス細胞、またはマウス細胞由来のハイブリドーマ中で産生される場合、一定のマウス炭水化物鎖を含むことができる。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体をいう。

【０１０１】

本発明は、「キメラ抗体」（本発明の１つの実施形態では、別のヒトまたは非ヒト種（例えば、マウス、ウマ、ウサギ、イヌ、ウシ、ニワトリ）由来の抗体領域（例えば、定常領域）と融合またはキメラ化した本発明の可変領域を含む抗体）を含む。これらの抗体を使用して、非ヒト種中のＩＧＦ１Ｒの発現または活性を調節することができる。

【０１０２】

「単鎖Ｆｖ」または「ｓＦｖ」抗体フラグメントは、本発明の１つの実施形態では、抗体のV_HドメインおよびV_Lドメインを有し、これらのドメインは、単一ポリペプチド鎖中に存在する。一般に、ｓＦｖポリペプチドは、さらに、V_HとV_Lドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、そのポリペプチドリンカーは、ｓＦｖが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にする。単鎖抗体の産生のために記載された技術（米国特許第５，４７６，７８６号；５，１３２，４０５号、および４，９４６，７７８号）を適応して、抗ＩＧＦ１Ｒ特異的単鎖抗体を産生することができる。ｓＦｖの概説については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎ．Ｙ．，ｐｐ．２６９－２８５（１９９４）を参照のこと。

【０１０３】

本発明の１つの実施形態では、「ジスルフィド安定化Ｆｖフラグメント」および「ｄｓＦｖ」は、ジスルフィド架橋によって連結された可変重鎖（V_H）および可変軽鎖（V_L）を含む免疫グロブリンをいう。

【０１０４】

本発明の範囲内の抗体の抗原結合フラグメントには、Ｆ（ａｂ）$_2$フラグメントも含まれ、これを、本発明の１つの実施形態では、ＩｇＧの酵素切断（例えば、ペプシン）によって産生することができる。Ｆａｂフラグメントを、例えば、ジチオトレイトールまたはメルカプトエチルアミンでのＦ（ａｂ）$_2$の還元によって産生することができる。Ｆａｂフラグメントは、本発明の１つの実施形態では、ジスルフィド架橋によってV_H－C_{H1}鎖に付加されるV_L－C_L鎖である。Ｆ（ａｂ）$_2$フラグメントは、本発明の１つの実施形態では、２つのＦａｂフラグメントであり、さらに、２つのジスルフィド架橋によって

付加する。Ｆ（ａｂ）$_2$分子のＦａｂ部分には、本発明の１つの実施形態では、Ｆｃ領域の一部が含まれ、この間にジスルフィド架橋が存在する。

【０１０５】

本発明の１つの実施形態では、Ｆｖフラグメントは、V_L領域またはV_H領域である。

【０１０６】

免疫グロブリンは、その重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、異なるクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンには、少なくとも５つの主なクラス（ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭ）が存在し、これらのうちのいくつかを、サブクラス（アイソタイプ）（例えば、ＩｇＧ－１、ＩｇＧ－２、ＩｇＧ－３、およびＩｇＧ－４；ＩｇＡ－１およびＩｇＡ－２）にさらに分類することができる。本明細書中で考察するように、任意のかかる抗体またはその抗原結合フラグメントは、本発明の範囲内である。

【０１０７】

本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を、本発明の１つの実施形態では、化学的部分に結合することができる。化学的部分は、とりわけ、ポリマー、放射性核種、または細胞傷害因子であり得る。本発明の１つの実施形態では、化学的部分は、被験体の体内の抗体またはその抗原結合フラグメントの半減期を増加させるポリマーである。適切なポリマーには、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）（例えば、分子量が２ｋＤａ、５ｋＤａ、１０ｋＤａ、１２ｋＤａ、２０ｋＤａ、３０ｋＤａ、または４０ｋＤａのＰＥＧ）、デキストラン、およびモノメトキシポリエチレングリコール（ｍＰＥＧ）が含まれるが、これらに限定されない。Ｌｅｅ，ｅｔ　ａｌ．，（１９９９）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１０：９７３－９８１）は、ＰＥＧ結合体化単鎖抗体を開示している。Ｗｅｎ，ｅｔ　ａｌ．，（２００１）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１２：５４５－５５３）は、放射性金属キレート剤（ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ））に結合するＰＥＧとの結合体化抗体を開示する。

【０１０８】

本発明の抗体および抗体フラグメントを、本発明の１つの実施形態では、

【０１０９】

【化４３】

$^{99}Tc, ^{90}Y, ^{111}In,$
$^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, ^{131}I, ^{11}C, ^{15}O, ^{13}N, ^{18}F, ^{35}S, ^{51}Cr, ^{57}To, ^{226}Ra, ^{60}Co, ^{59}Fe, ^{57}Se,$
$^{152}Eu, ^{67}CU, ^{217}Ci, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{47}Sc, ^{109}Pd, ^{234}Th, and ^{40}K, ^{157}Gd, ^{55}Mn, ^{52}Tr$および
$^{56}Fe.$

などの標識と結合することができる。

【０１１０】

本発明の抗体および抗体フラグメントを、本発明の１つの実施形態では、蛍光標識または化学発光標識（希土類キレート、フルオレセインおよびその誘導体、ローダミンおよびその誘導体、イソチオシアナート、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、ｏ－フタルアルデヒド、フルオレサミン、^{152}Ｅｕ、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン、ルミナール（ｌｕｍｕｉｎａｌ）標識、イソルミナール標識、芳香族アクリジニウムエステル標識、イミダゾール標識、アクリジニウム（ａｃｒｉｄｉｍｉｕｍ）塩標識、シュウ酸エステル標識、エクオリン標識、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、ビオチン／アビジン、スピン標識、および安定なフリーラジカルなどのフルオロフォアが含まれる）と結合することもできる。

【０１１１】

抗体および抗体フラグメントを、本発明の１つの実施形態では、ジフテリア毒素（ｄｉｐｔｈｅｒｉａ　ｔｏｘｉｎ）、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ外毒素Ａ鎖、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデッシン（ｍｏｄｅｃｃｉｎ）Ａ鎖、α－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ　ｆｏｒｄｉｉタンパク質および化合物（例えば、脂肪酸）、ジア

ンチン（ｄｉａｎｔｈｉｎ）タンパク質、Ｐｈｙｔｏｉａｃｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａタンパク質ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、およびＰＡＰ－Ｓ、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａインヒビター、クルシン（ｃｕｒｃｉｎ）、クロチン（ｃｒｏｔｉｎ）、ｓａｐｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓインヒビター、ミトゲリン（ｍｉｔｏｇｅｌｌｉｎ）、リストリクトシン（ｒｅｓｔｒｉｃｔｏｃｉｎ）、フェノマイシン（ｐｈｅｎｏｍｙｃｉｎ）、およびエノマイシン（ｅｎｏｍｙｃｉｎ）などの細胞傷害因子に結合することもできる。

【０１１２】

本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントの種々の部分への結合について当該分野で公知の任意の方法（Ｈｕｎｔｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９６２）Ｎａｔｕｒｅ １４４：９４５；Ｄａｖｉｄ，ｅｔ ａｌ．，（１９７４）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４；Ｐａｉｎ，ｅｔ ａｌ．，（１９８１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．４０：２１９；およびＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．，（１９８２）Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７によって記載された方法が含まれる）を使用することができる。抗体を結合体化するための方法は、慣例的であり、当該分野で非常に周知である。

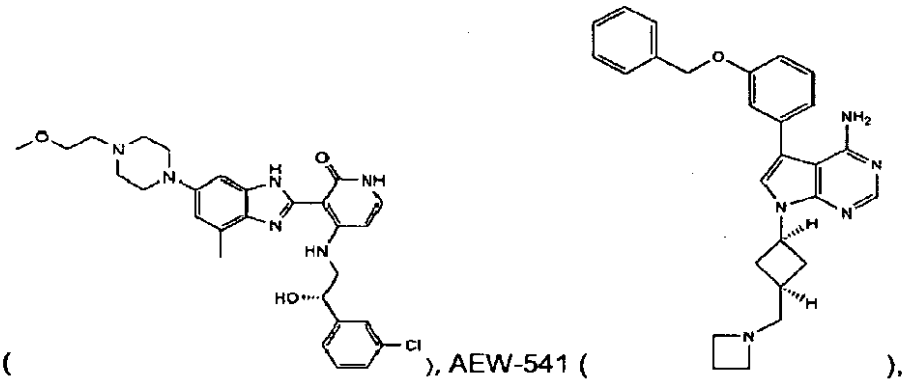
【０１１３】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは、

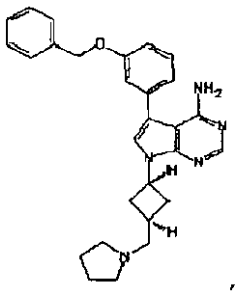
【０１１４】

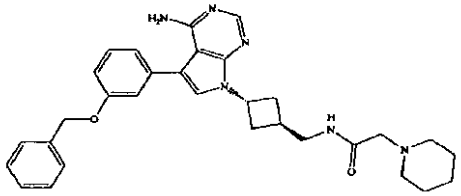
【化４４】

BMS-577098

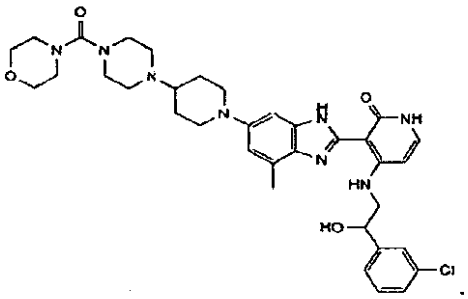


(), AEW-541 (),





;または



である。

【０１１５】

抗体の生成

任意の適切な方法を使用して、ＩＧＦ１Ｒを阻害するための所望の生物学的性質を有する抗体を誘発することができる。種々の哺乳動物宿主（マウス、げっ歯類、霊長類、ヒトなど）からモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を調製することが所望され得る。かかるモノクローナル抗体の調製技術の説明を、例えば、Ｓｔｉｔｅｓ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）ＢＡＳＩＣ ＡＮＤ ＣＬＩＮＩＣＡＬ ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＹ（４ｔｈ ｅｄ．）Ｌａｎｇｅ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｌｏｓ Ａｌｔｏｓ，ＣＡおよびその参考文献；Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ（１９８８）ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ：Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ ＣＳＨ Ｐｒｅｓｓ；Ｇｏｄｉｎｇ（１９８６）ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ：ＰＲＩＮＣＩＰＬＥＳ ＡＮＤ ＰＲＡＣＴＩＣＥ（２ｄ ｅｄ．）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．に見出すことができる。したがって、モノクローナル抗体を、当業者に周知の種々の技術によって得ることができる。典型的には、所望の抗原で免疫化した動物由来の脾臓細胞は、一般に、骨髄腫細胞との融合によって免疫化される。Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ（１９７６）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６：５１１－５１９を参照のこと。別の免疫化方法には、エプスタイン・バーウイルス、癌遺伝子、もしくはレトロウイルスでの形質転換または当該分野で公知の他の方法が含まれる。例えば、Ｄｏｙｌｅ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．１９９４ ａｎｄ ｐｅｒｉｏｄｉｃ ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔｓ）ＣＥＬＬ ＡＮＤ ＴＩＳＳＵＥ ＣＵＬＴＵＲＥ：ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＰＲＯＣＥＤＵＲＥＳ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．を参照のこと。単一の不死化細胞から惹起したコロニーを、抗原に対する所望の特異性および親和性の抗体の産生についてスクリーニングし、かかる細胞によって産生されたモノクローナル抗体の収率を、種々の技術（脊椎動物宿主の腹腔への注射が含まれる）によって増強することができる。あるいは、例えば、Ｈｕｓｅ，ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１によって概説された一般的プロトコールに従い、ヒトＢ細胞由来のＤＮＡライブラリーのスクリーニングによってモノクローナル抗体またはその結合フラグメントをコードするＤＮＡ配列を単離することができる。

【０１１６】

また、組換え免疫グロブリンを産生することができるか（Ｃａｂｉｌｌｙの米国特許第４，８１６，５６７号およびＱｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：１００２９－１００３３を参照のこと）、トランスジェニックマウス中で作製することができる（Ｍｅｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １５：１４６－１５６を参照のこと）。キメラ抗体、ヒト化抗体、およびヒト抗体のさらなる産生方法は、当該分野で周知である。例えば、Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌに発行された米国特許第５，５３０，１０１号、Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌに発行された米国特許第５，２２５，５３９号、Ｂｏｓｓ ｅｔ ａｌに発行された米国特許第４，８１６，３９７号（全て、その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。

【０１１７】

本発明の抗体の発現のための宿主として利用可能な哺乳動物細胞株は当該分野で周知であり、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から利用可能な多数の不死化細胞株が含まれる。これらには、とりわけ、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＮＳＯ、ＳＰ２細胞、ＨｅＬａ細胞、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、サル腎臓細胞（ＣＯＳ）、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Ｈｅｐ Ｇ２）、Ａ５４９細胞、３Ｔ３細胞、ＨＥＫ－２９３細胞、および多数の他の細胞株が含まれる。哺乳動物宿主細胞には、ヒト、マウス、ラット、イヌ、サル、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマ、およびハムスターの細胞が含まれる。特に好ましい細胞株を、どの細胞株が高い発現レベルを有するかを決定することによって選択する。使用することができる他の細胞株は、昆虫細胞株（Ｓｆ９など）、両生類細胞、細菌細胞、植物細胞、および真菌細胞である。重鎖またはその抗原結合部分および／または軽鎖および／またはその抗原結合部分をコードする組換え発現ベクターを哺乳動物宿主細胞に導入する場合、宿主細胞中の抗体の

発現、または、本発明の実施形態において、宿主細胞が増殖する培養培地中の抗体の分泌、を可能にするために十分な期間の間宿主細胞を培養することにより、抗体が産生される。

【０１１８】

標準的なタンパク質精製方法を使用して、抗体を培養培地から回収することができる。さらに、産生細胞株からの本発明の抗体（または抗体由来の他の部分）の発現を、多数の公知の技術を使用して増強することができる。例えば、グルタミンシンセターゼ遺伝子発現系（ＧＳ系）は、一定の条件下での発現を増強するための一般的なアプローチである。ＧＳ系は、欧州特許第０　２１６　８４６号、０　２５６　０５５号、および０　３２３　９９７号、ならびに欧州特許出願番号８９３０３９６４．４号に関連して考察されている。

【０１１９】

異なる細胞株によるかトランスジェニック動物中に発現された抗体はグリコシル化が相互に異なるようである。しかし、本明細書中に提供された核酸分子によってコードされるか、本明細書中に提供されたアミノ酸配列を含む全ての抗体は、抗体のグリコシル化と無関係に本発明の一部である。

【０１２０】

抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントの産生に有用な都合の良いプラスミド系は、公開された米国特許出願番号ＵＳ２００５／０１７６０９９号（ＷＯ２００５／４７５１２号も参照のこと）に記載されている。

【０１２１】

さらなる化学療法

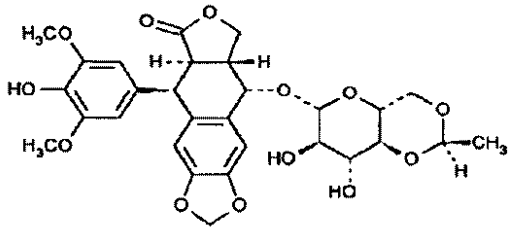
本発明の範囲には、さらなる化学療法薬または手順を組み合わせた、例えば、本明細書中で考察したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与によるＩＧＦ１Ｒを発現する腫瘍の治療方法が含まれる。さらなる化学療法薬は、投与される個体の有利な生理学的応答を誘発する任意の薬剤を含む。例えば、この薬剤は、投与される被験体内の疾患の症状または原因を緩和または除去する。さらなる化学療法薬には、任意の抗癌化学療法薬が含まれる。抗癌療法薬は、例えば、投与される被験体内の症状または原因を緩和または除去する任意の薬剤である。

【０１２２】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数のエトポシド（ＶＰ－１６；

【０１２３】

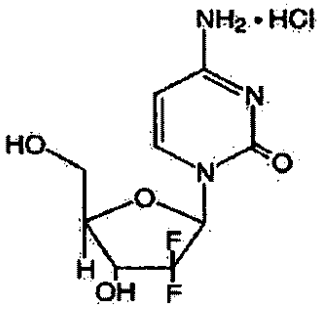
【化４５】



ゲムシタビン（

【０１２４】

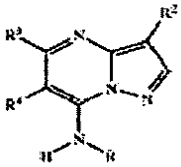
【化４６】



）、米国特許出願番号２００４／０２０９８７８Ａ１号に開示された任意の化合物（例えば、

【０１２５】

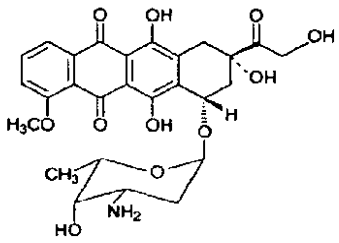
【化４７】



によって示されるコア構造を含む）、またはドキソルビシン（

【０１２６】

【化４８】



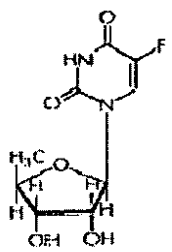
）（ＣａｅｌｙｘまたはＤｏｘｉｌ（登録商標）（ドキソルビシンＨＣｌリポソーム注射液；Ｏｒｔｈｏ Ｂｉｏｔｅｃｈ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ Ｌ．Ｐ；Ｒａｒｉｔａｎ，ＮＪが含まれる）である。Ｄｏｘｉｌ（登録商標）は、Ｎ－（カルボニル－メトキシポリエチレングリコール ２０００）－１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンナトリウム塩（ＭＰＥＧ－ＤＳＰＥ）、完全に水素化されたダイズホスファチジルコリン（ＨＳＰＣ）、およびコレステロールから構成されるＳＴＥＡＬＴＨ（登録商標）リポソームキャリア中にドキソルビシンを含む。

【０１２７】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の５’－デオキシ－５－フルオロウリジン（

【０１２８】

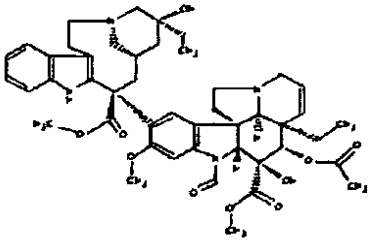
【化４９】



）；ビンクリスチン（

【０１２９】

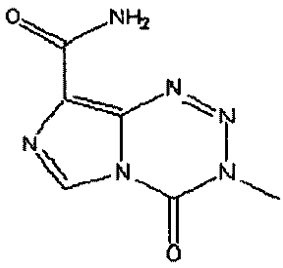
【化５０】



）；またはテモゾロミド（

【０１３０】

【化５１】



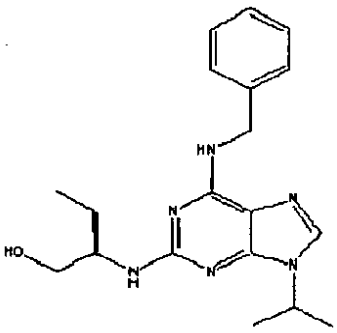
）である。

【０１３１】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のＣＤＫインヒビター（例えば、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ（Ｒ－ロスコビチン）（

【０１３２】

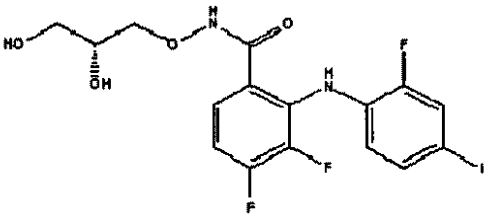
【化５２】



））または任意のＭＥＫインヒビター（例えば、ＰＤ０３２５９０１（

【０１３３】

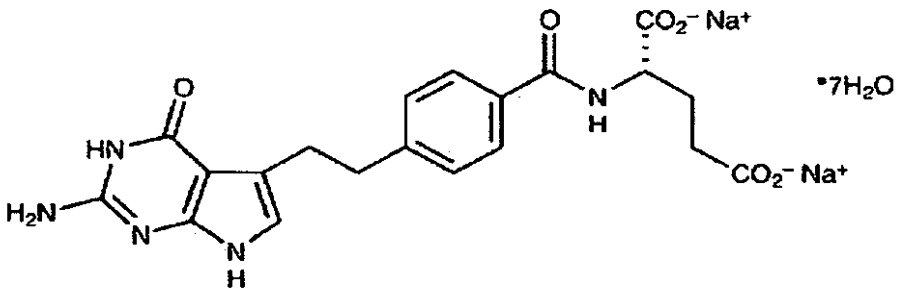
【化５３】



）、ＡＺＤ－６２４４；カペシタビン（５’－デオキシ－５－フルオロ－Ｎ－［（ペンチルオキシ）カルボニル］－シチジン）；またはＬ－グルタミン酸，Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物（

【０１３４】

【化５４】



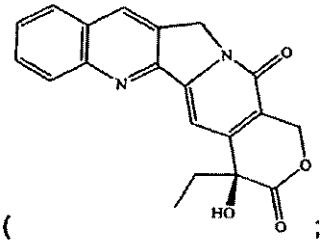
）；ペメトレキセド二ナトリウム七水和物））である。

【０１３５】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数のカンプトテシン

【０１３６】

【化５５】



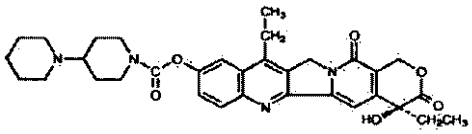
(; Stork *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 93(16): 4074-4075 (1971); Beisler *et al.*, J. Med. Chem. 14(11): 1116-1117 (1962));

またはイリノテカン

【０１３７】

【化５６】

(



; Camptosar®として販売; Pharmacia & Upjohn Co.; Kalamazoo, MI)

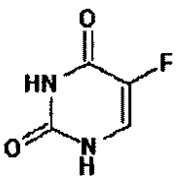
である。

【０１３８】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、ＦＯＬＦＯＸレジメン（注入投与用フルオロウラシル（

【０１３９】

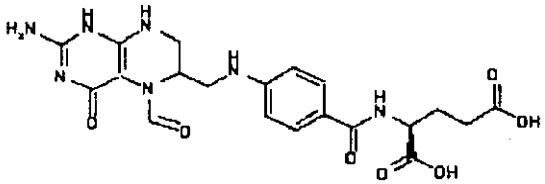
【化５７】



）およびフォリン酸（

【０１４０】

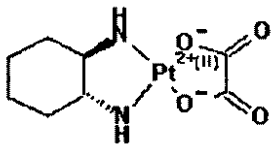
【化５８】



）を含むオキサリプラチン（

【０１４１】

【化５９】



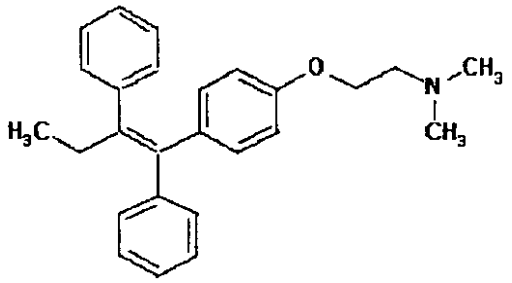
））（Ｃｈａｏｕｃｈｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２３（３）：２８８－２８９（２０００）；ｄｅ Ｇｒａｍｏｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１８（１６）：２９３８－２９４７（２０００））である。

【０１４２】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の抗エストロゲン（例えば、

【０１４３】

【化６０】

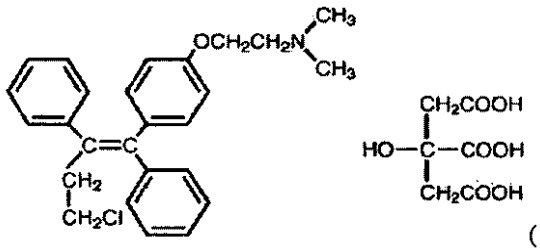


(タモキシフェン; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington , DE によって Nolvadex® として販売)

または

【０１４４】

【化６１】



（クエン酸トレミフェン; Shire US, Inc.; Florence, KYによって Fareston® として販売）

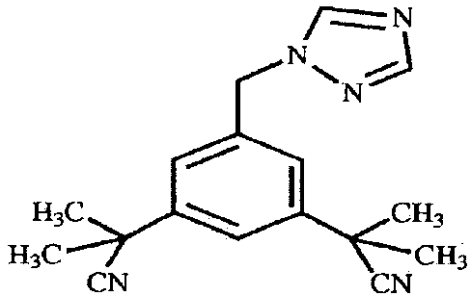
）である。

【０１４５】

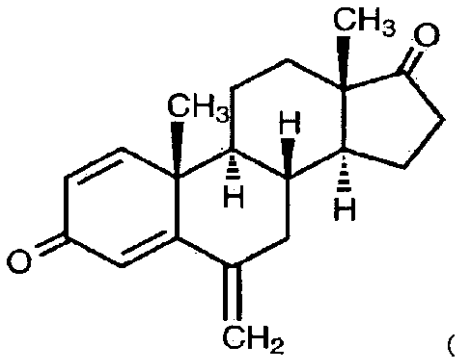
本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のアロマターゼインヒビター（例えば、

【０１４６】

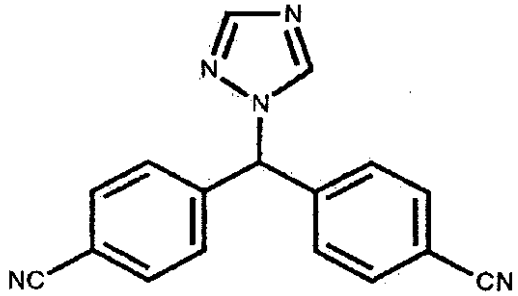
【化６２】



（アナストラゾール；AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington , DEによって Arimidex® として販売）



（エキセメスタン；Pharmacia Corporation; Kalamazoo, MIによって Aromasin® として販売）または



（レトロゾール；Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJによって Femara® として販売）

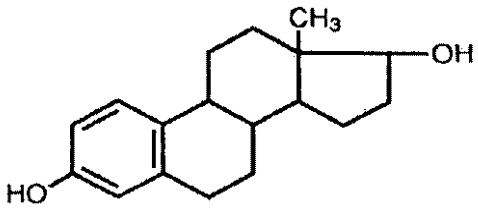
）である。

【０１４７】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のエストロゲン（例えば、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、

【０１４８】

【化６３】



（エストラジオール；Warner Chilcott, Inc.; Rockaway, NJによって Estrol® として販売）

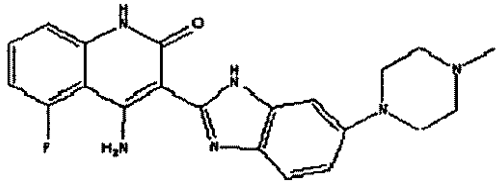
または結合型エストロゲン（Ｗｙｅｔｈ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．；Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ．によってＰｒｅｍａｒｉｎ（登録商標）として販売））である。

【０１４９】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の抗血管新生薬（ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標）；Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ；Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）、抗ＶＥＧＦＲ－２抗体ＩＭＣ－１Ｃ１１、他のＶＥＧＦＲインヒビター（ＣＨＩＲ－２５８（

【０１５０】

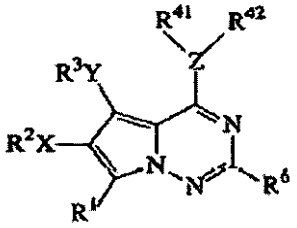
【化６４】



）など）、以下に記載の任意のインヒビター：ＷＯ２００４／１３１４５号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５１】

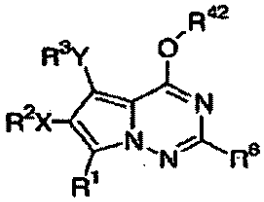
【化６５】



）、ＷＯ２００４／０９５４２号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５２】

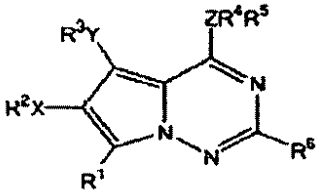
【化６６】



）、ＷＯ００／７１１２９号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５３】

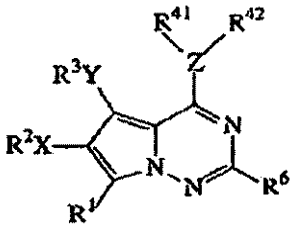
【化６７】



）、ＷＯ２００４／０９６０１号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５４】

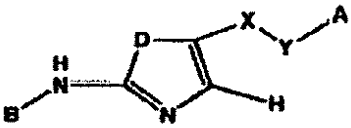
【化６８】



）、ＷＯ２００４／０１０５９号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５５】

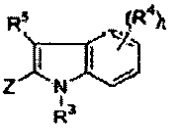
【化６９】



）、ＷＯ０１／２９０２５号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５６】

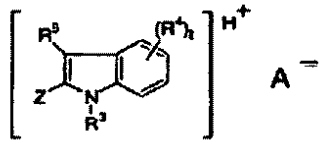
【化７０】



）、ＷＯ０２／３２８６１号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５７】

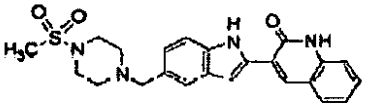
【化７１】



）、またはＷＯ０３／８８９００号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５８】

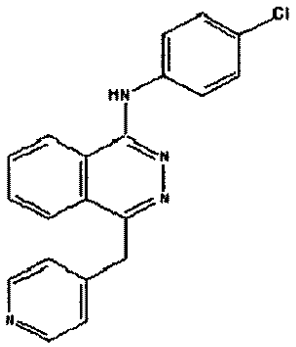
【化７２】



）；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン；バタラニブ（

【０１５９】

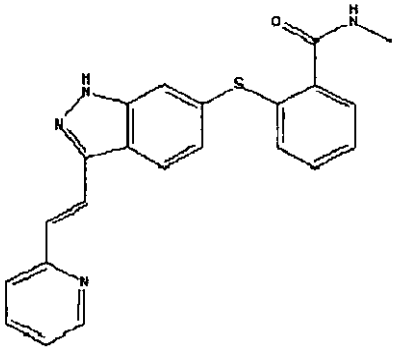
【化７３】



；ＰＴＫ／ＺＫ；ＣＰＧ－７９７８７；ＺＫ－２２２５８４）、ＡＧ－０１３７３６（

【０１６０】

【化７４】



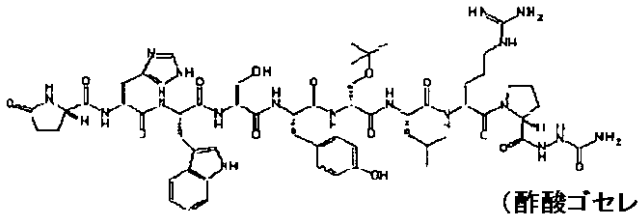
）；またはＶＥＧＦトラップ（ＡＶＥ－０００５）（ＶＥＧＦ受容体１および２の一部を含む可溶性デコイ受容体）が含まれる）である。

【０１６１】

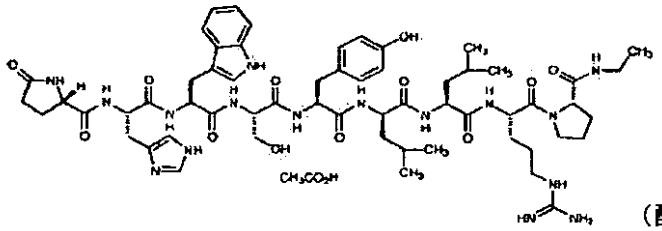
本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のＬＨＲＨ（黄体形成ホルモン放出ホルモン（Ｌｕｔｅｎｉｚｉｎｇ ｈｏｒｍｏｎｅ－ｒｅｌｅａｓｉｎｇ ｈｏｒｍｏｎｅ））アゴニスト（［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕ ｔ）６，Ａｚｇｌｙ １０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））；

【０１６２】

【化７５】



（酢酸ゴセレリン；AstraZeneca UK Limited; Macclesfield, Englandによって Zoladex® として販売）；

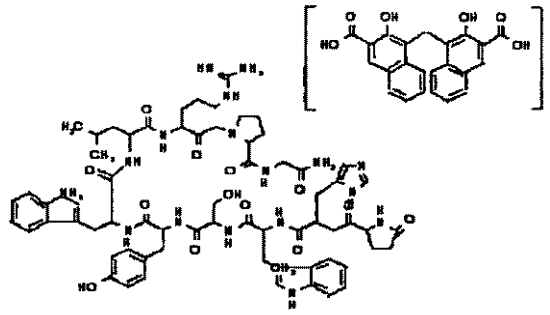


（酢酸ロイプロリド；Sanofi-Synthelabo Inc.; New York, NYによって Eligard® として販売）

または

【０１６３】

【化７６】



（パモ酸トリプトレリン;

Pharmacia Company, Kalamazoo, MIによって Trelstar® として販売）

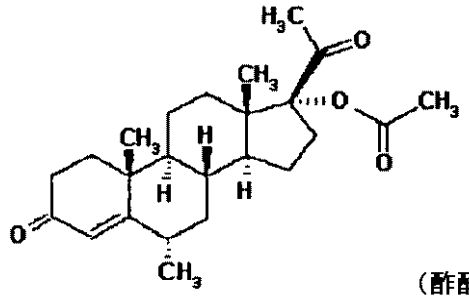
など）である。

【０１６４】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のプロゲステロン作用薬（

【０１６５】

【化７７】

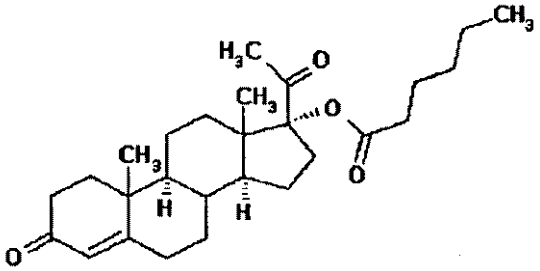


（酢酸メドロキシプロゲステロン;

Pharmacia & Upjohn Co.; Kalamazoo, MIによって Provera® として販売）;

【０１６６】

【化７８】



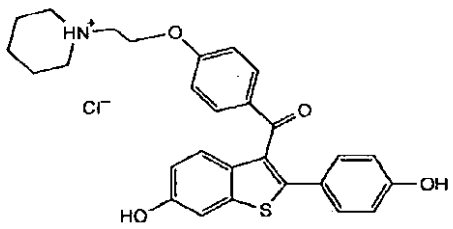
（カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン；１７－（（１－オキソヘキシル）オキシ）プロゲン－４－エン－３，２０－ジオン；）、酢酸メゲストロール、プロゲスチンなど）である。

【０１６７】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の選択的エストロゲン受容体調節因子（ＳＥＲＭ）（例えば、

【０１６８】

【化７９】



（ラロキシフェン； Eli Lilly and Company; Indianapolis, INによって Evista® として販売）

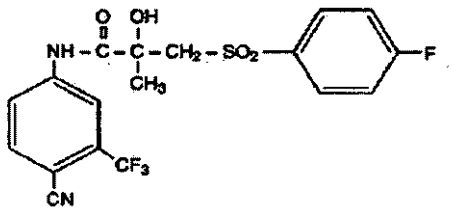
）である。

【０１６９】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の抗アンドロゲン（以下が含まれるが、これらに限定されない：

【０１７０】

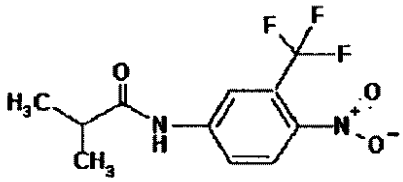
【化８０】



（ビカルタミド； AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DEによって CASODEX ® として販売）；

【０１７１】

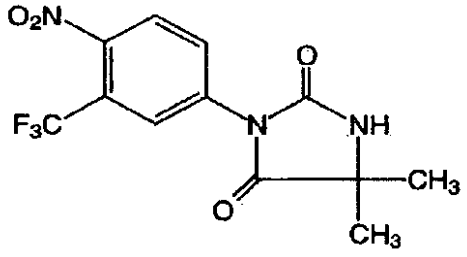
【化８１】



（フルタミド；２－メチル－Ｎ－［４－ニトロ－３（トリフルオロメチル）フェニル］プロパンアミド；Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ；Ｋｅｎｉｌｗｏｒｔｈ，ＮＪによってＥｕｌｅｘｉｎ（登録商標）として販売）；

【０１７２】

【化８２】

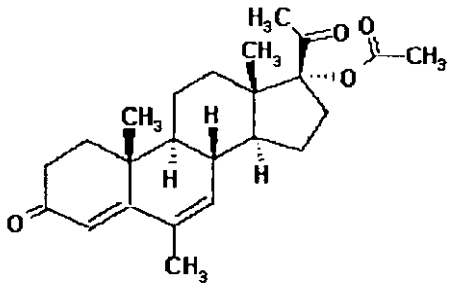


（ニルタミド； Aventis Pharmaceuticals Inc.; Kansas City, MOによって Nilandron® として販売）；

および

【０１７３】

【化８３】



（酢酸メゲストロール；Bristol-Myers Squibbによって Megace® として販売）

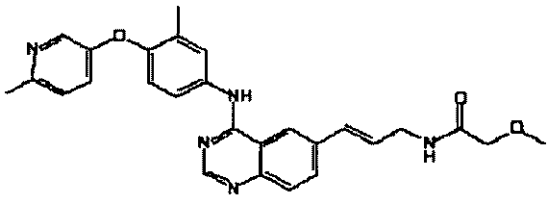
）である。

【０１７４】

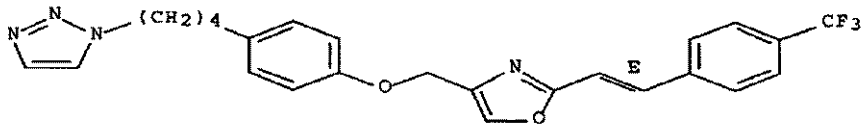
本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のＥＧＦ受容体またはＨＥＲ２アンタゴニスト（以下が含まれるが、これらに限定されない：

【０１７５】

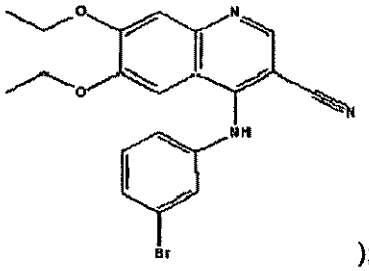
【化８４】



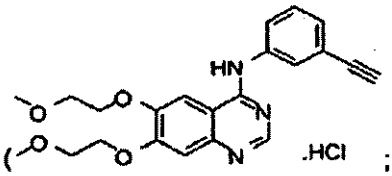
CP-724714 ( ); TAK-165



( ); HKI-

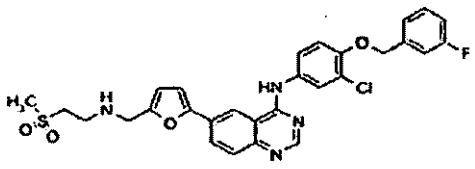


272 ( ); OSI-774 (



.HCl ;

エルロチニブ, Hidalgo *et al.*, J. Clin. Oncol. 19(13): 3267-3279 (2001)),ラパタニブ

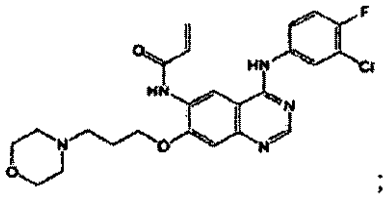


(; GW2016; Rusnak *et al.*, Molecular Cancer Therapeutics 1:85-94 (2001);

Ｎ－｛３－クロロ－４－［（３－フルオロベンジル）オキシ］フェニル｝－６－［５－（｛［２－（メチルスルホニル）エチル］アミノ｝メチル）－２－フリル］－４－キナゾリンアミン；ＰＣＴ出願番号ＷＯ９９／３５１４６号））、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３；

【０１７６】

【化８５】



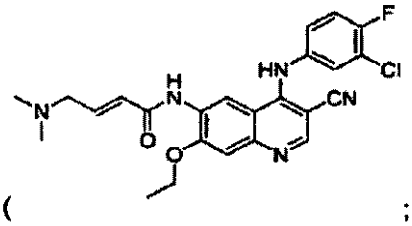
; Erlichman *et al.*, Cancer Res. 61(2):739-48 (2001); Smaill *et al.*, J. Med. Chem. 43(7):1380-97 (2000)),

ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体（Ａｂｇｅｎｉｘ，Ｉｎｃ．；Ｆｒｅｅｍｏｕｎｔ，ＣＡ；Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５９（６）：１２３６－４３（１９９９）；Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｏｎｃｏｌ Ｈｅｍａｔｏｌ．３８（１）：１７－２３（２００１））、エルビタックス（米国特許第６，２１７，８６６号；ＩＭＣ－Ｃ２２５、セツキシマブ；Ｉｍｃｌｏｎｅ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ）、

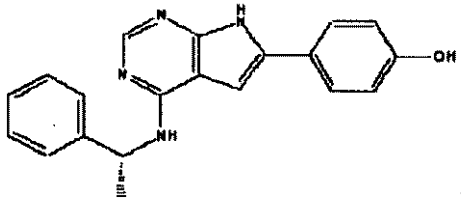
【０１７７】

【化８６】

EKB-569



(; Wissner *et al.*, J. Med. Chem. 46(1): 49-63 (2003)), PKI-166 (;CGP-75166), GW-572016,



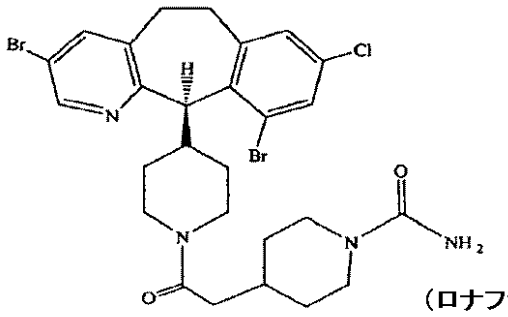
任意の抗ＥＧＦＲ抗体および任意の抗ＨＥＲ２抗体）である。

【０１７８】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター（

【０１７９】

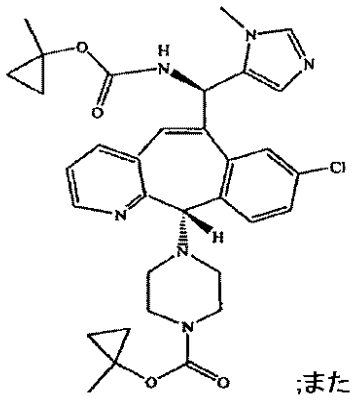
【化８７】



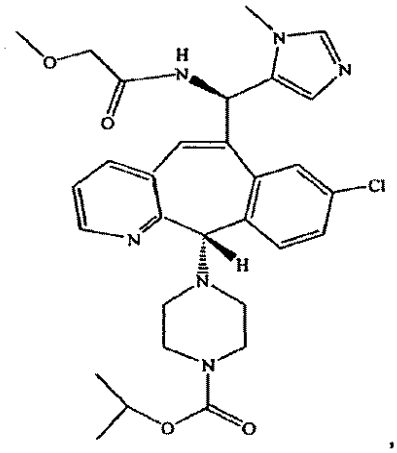
（ロナファーニブ； Sarasar™; Schering-Plough; Kenilworth, NJ),

【０１８０】

【化８８】



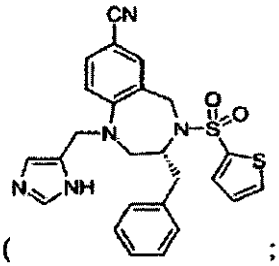
;または



,

【０１８１】

【化８９】

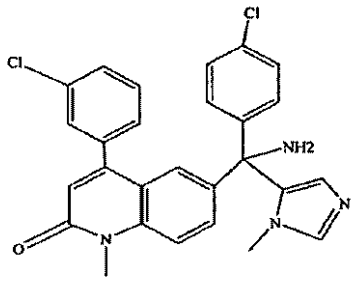


BMS-214662 (; Hunt *et al.*, J. Med. Chem. 43(20):3587-95 (2000); Dancey *et al.*, Curr. Pharm. Des. 8:2259-2267 (2002);

；（Ｒ）－７－シアノ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル）－３－（フェニルメチル）－４－（２－チエニルスルホニル）－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン））、およびＲ１５５７７７（ティピファニブ；Ｇａｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｐｏｓ．３０（７）：８２３－３０（２００２）；Ｄａｎｃｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．８：２２５９－２２６７（２００２）；（Ｂ）－６－［アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－メチル］－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン］；

【０１８２】

【化９０】



Zarnestra™ として販売；Johnson & Johnson; New Brunswick, NJ).

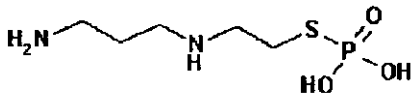
が含まれる）である。

【０１８３】

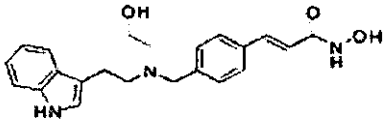
本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の

【０１８４】

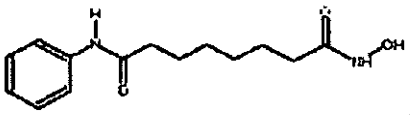
【化９１】



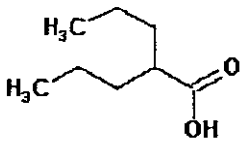
（アミホスチン）；



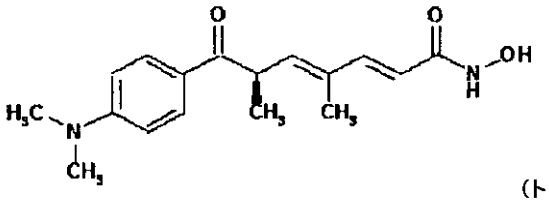
(NVP-LAQ824; Atadja *et al.*, Cancer Research 64:



689-695 (2004)),　（スベロイルアナリドヒドロキサム酸）、



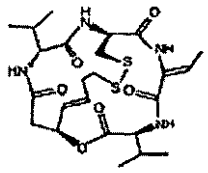
（バルプロ酸：Michaelis *et al.*, Mol. Pharmacol.



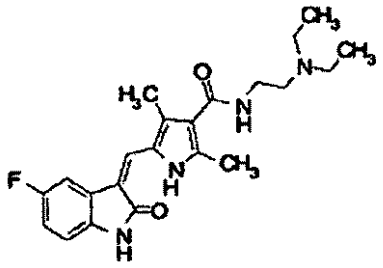
65:520-527 (2004)),　（トリコスタチンA）、

【０１８５】

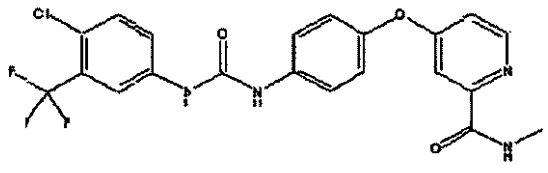
【化９２】



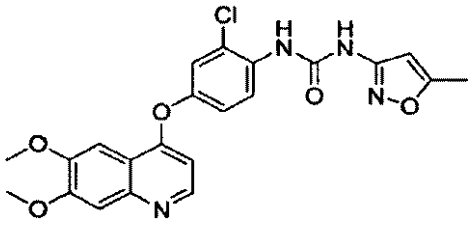
(FK-228; Furumai *et al.*, Cancer Research 62: 4916-4921 (2002)),



(SU11248; Mendel *et al.*, Clin. Cancer Res. 9(1):327-37 (2003)),



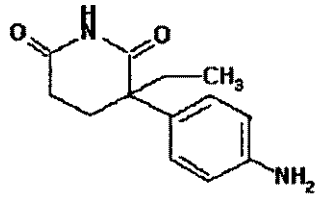
(BAY43-9006),



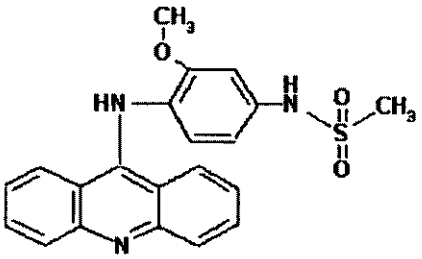
(KRN951),

【０１８６】

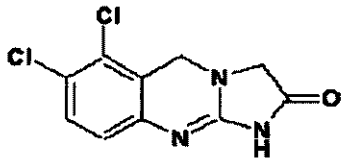
【化９３】

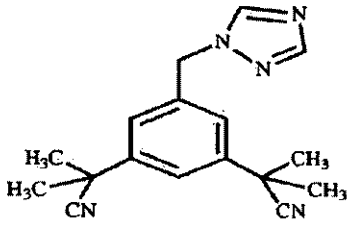


（アミノグルテチミド）；



（アムサクリン）；

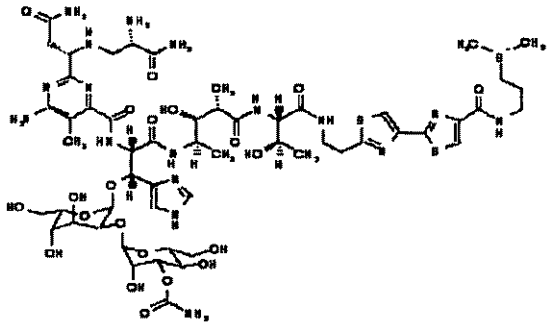




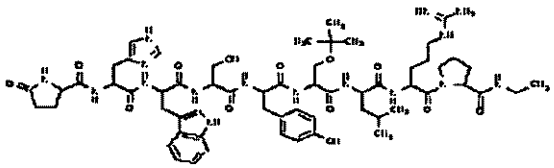
（アナグレリド）；

（アナストロゾール；AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE によって Arimidex として販売）；アスパラギナーゼ；

カルメット・ゲラン（BCG）ワクチン　(Garrido *et al.*, Cytobios. 90(360):47-65 (1997));



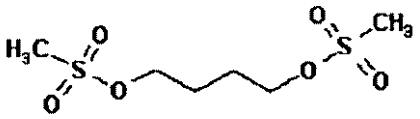
（ブレオマイシン）；



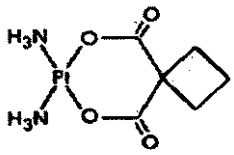
（ブセレリン）；

【０１８７】

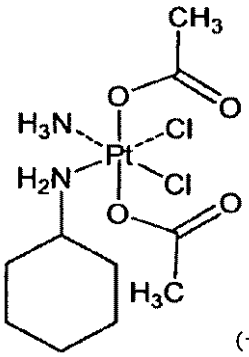
【化９４】



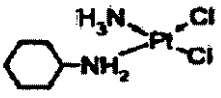
（ブスルファン；１，４－ブタンジオール，ジメタンスルホナート；ESP Pharma, Inc.; Edison, New Jersey によって Busulfex® として販売）；



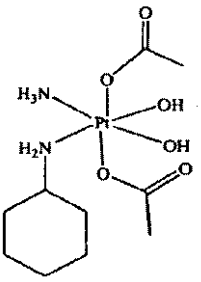
（カルボプラチン； Bristol-Myers Squibb; Princeton, NJ によって Paraplatin® として販売）；



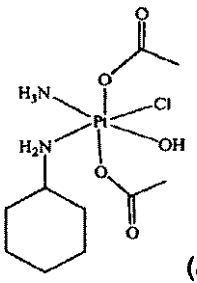
（サトラプラチン）、



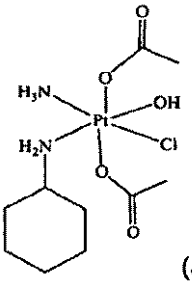
(JM118),



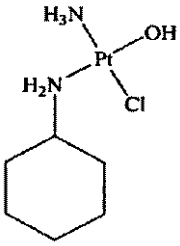
(JM383),



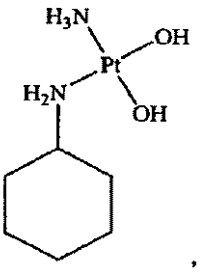
(JM559),



(JM518),



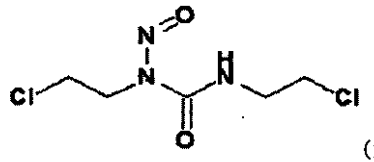
,



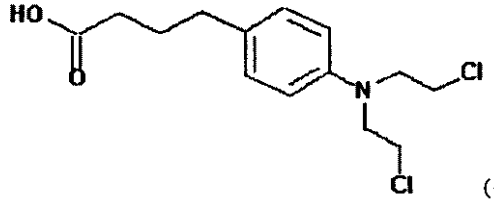
,

【０１８８】

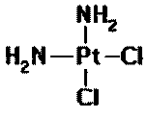
【化９５】



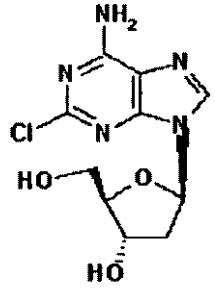
（カルムスチン）；



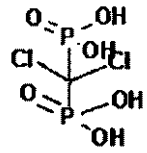
（クロラムブシル）；



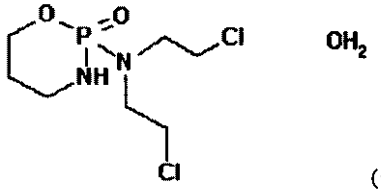
（シスプラチン）；



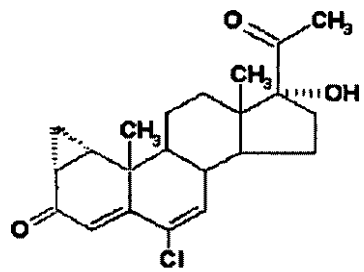
（クラドリビン）；



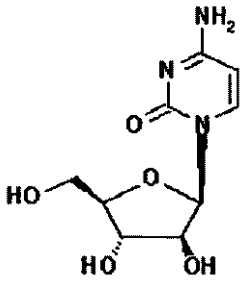
（クロドロネート）；



（シクロホスファミド）；



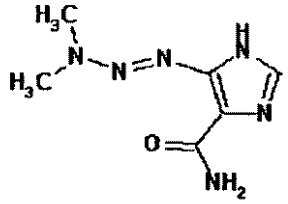
（シプロテロン）；



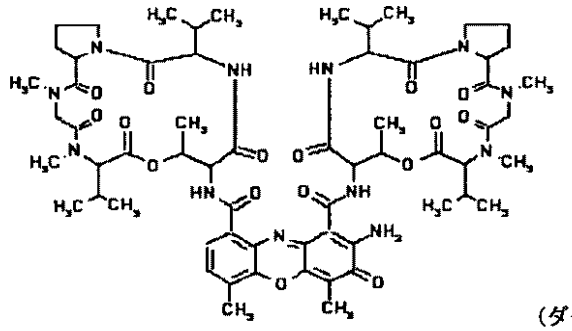
（シタラビン）；

【０１８９】

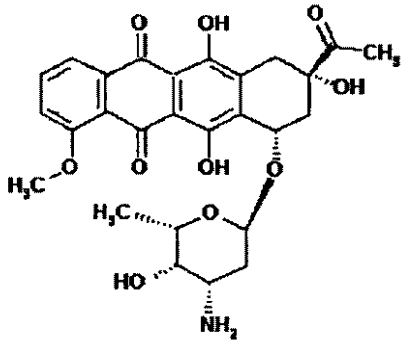
【化９６】



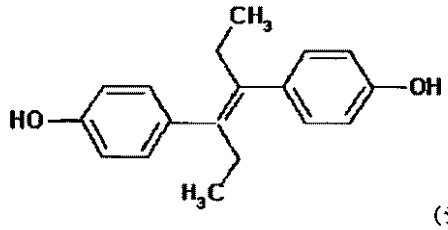
（ダカルバジン）；



（ダクチノマイシン）；



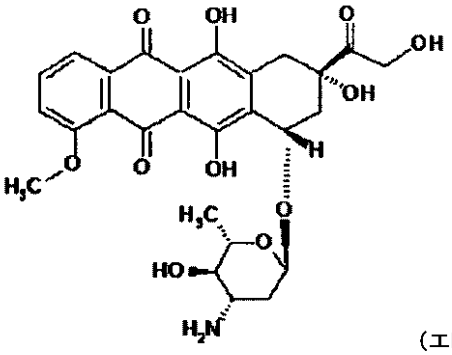
（ダウノルビシン）；



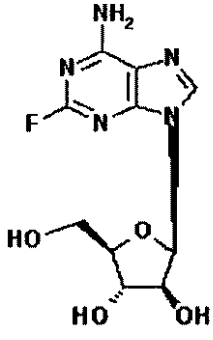
（ジエチルスチルベストロール）；

【０１９０】

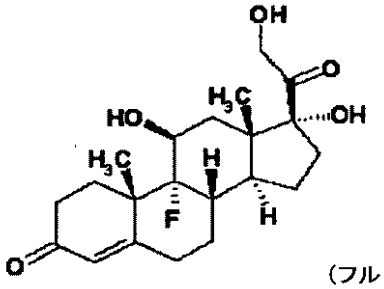
【化９７】



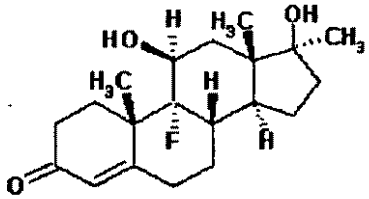
（エピルビシン）；



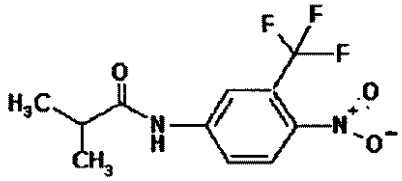
（フルダラビン）；



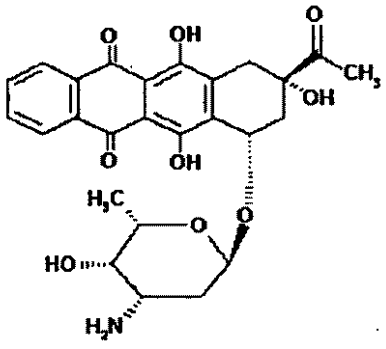
（フルドロコルチゾン）；



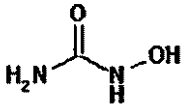
（フルオキシメステロン）；



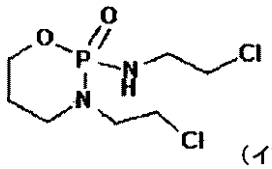
（フルタミド）；



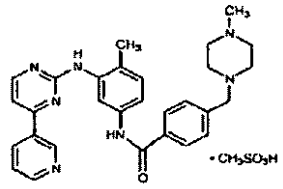
（イダルビシン）；



（ヒドロキシ尿素）；



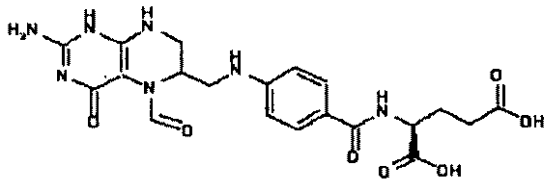
（イフォスファミド）；



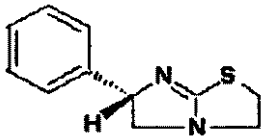
（イマチニブ；Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJによって Gleevec®として販売）；

【０１９１】

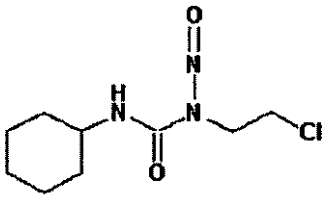
【化９８】



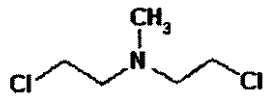
（ロイコボリン）；



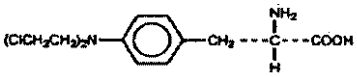
（ロイプロリド）；



（レバミゾール）；

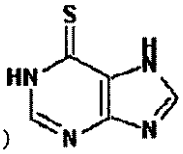


（ロムスチン）；

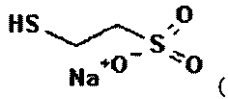


（メクロレタミン）；

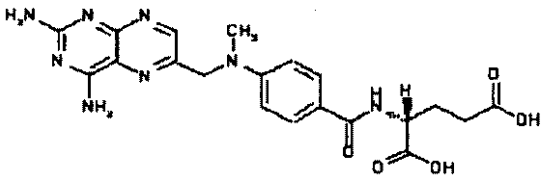
（メルファラン：Celgene Corporation;
Warren, NJによってAlkeran®として販売）

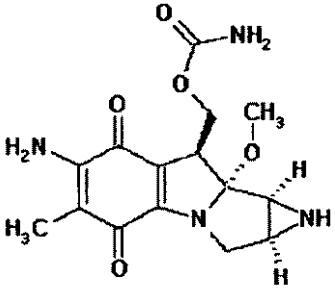


（メルカプトプリン）；



（メスナ）；



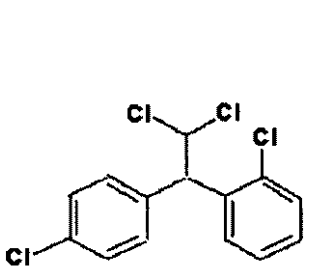


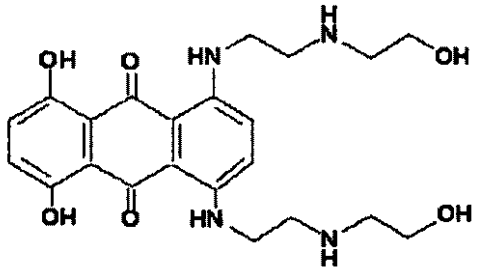
（メトトレキサート）；

（マイトマイシン）；

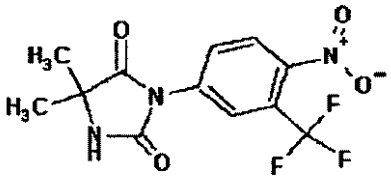
【０１９２】

【化９９】





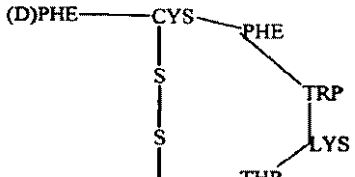
(ミトタン)；



(ミトキサントロン)；　(ニルタミド)；オクトレオチド(Ｌ－システイン

アミド，Ｄ－フェニルアラニル－Ｌ－システイニル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－トリプトフィル－Ｌ－リシル

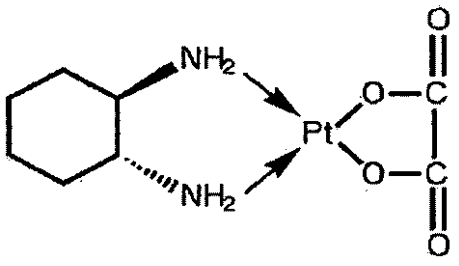
－Ｌ－トレオニル－Ｎ－[２－ヒドロキシ－１－(ヒドロキシメチル)プロピル]－，環式(２_７)－ジスルフィド；



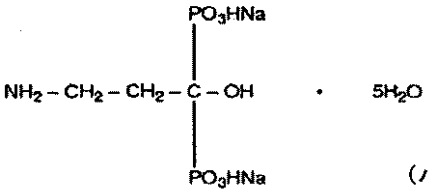
[R R*,R*)];　;

Katz *et al.*, Clin Pharm. 8(4):255-73 (1989); Sandostatin LAR® Depot として販売；

Novartis Pharm. Corp; E. Hanover, NJ);　オキサリプラチン(



; Sanofi- Synthelabo Inc.; New York, NY

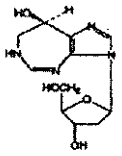


によって Eloxatin™ として販売)；　(パミドロネート；

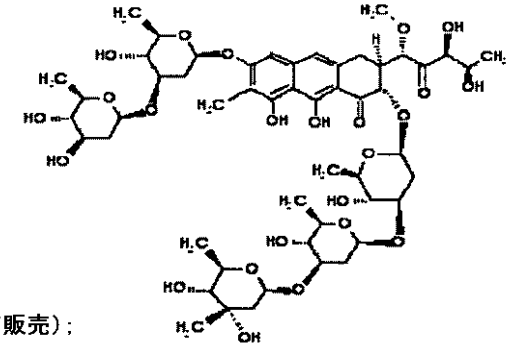
Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ によって Aredia® として販売)；

【０１９３】

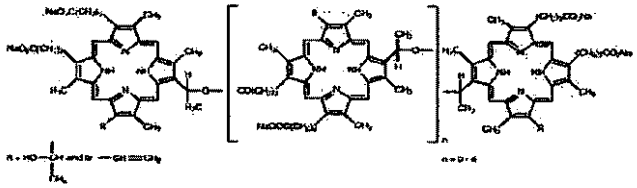
【化１００】



（ペントスタチン；Supergen; Dublin, CAによって

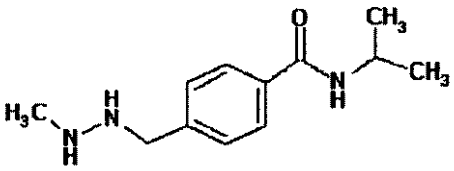


Nipent®として販売）；（プリカマイシン）；

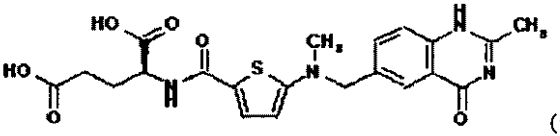


（ポルフィマー；

Axcan Scandipharm Inc.; Birmingham, ALによって Photofrin® として販売）；



（プロカルバジン）；

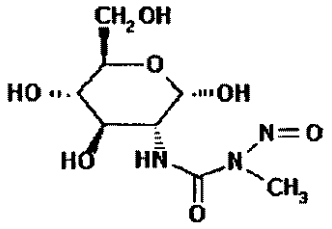


（ラルチトレキセド）；リツキシマブ(

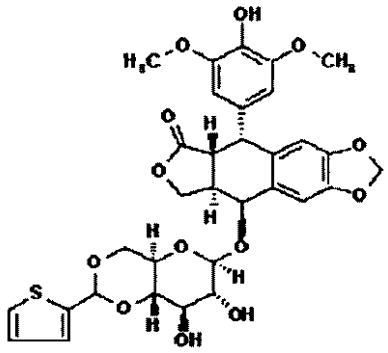
Genentech, Inc.; South San Francisco, CAによって Rituxan® として販売）；

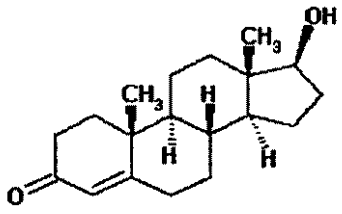
【０１９４】

【化１０１】



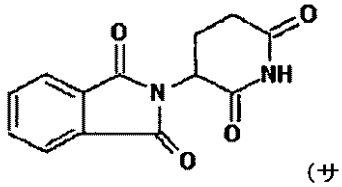
（ストレプトゾシン）；



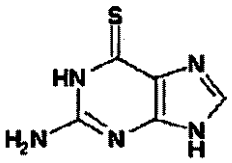


（テニポシド）；

（テストステロン）；

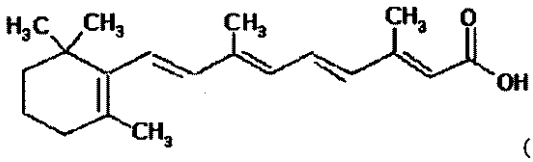


（サリドマイド）；



（チオグアニン）；

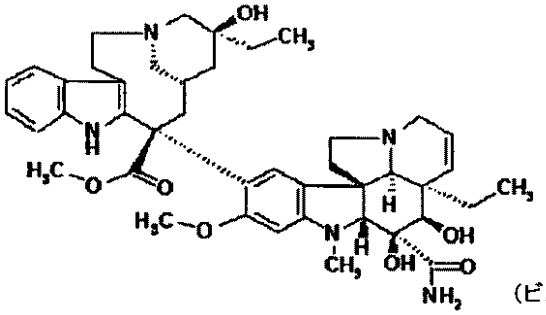
（チオテパ）；



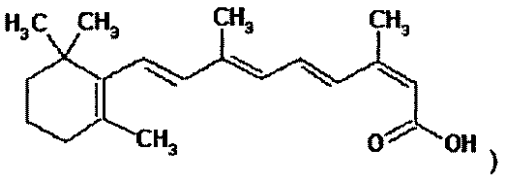
（トレチノイン）；

【０１９５】

【化１０２】



（ビンデシン）、または13－シス－レチノイン酸



（ ）

である。

【０１９６】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のフェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン

、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキン、ジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０（例えば、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７：１４２９－１４３７（２００１））、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン（３－ヒドロキシタモキシフェン）、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン（ＣＰ－３３６１５６）、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ ２２２５８４（Ｔｈｏｍａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ Ｏｎｃｏｌ．３０（３ Ｓｕｐｐｌ ６）：３２－８（２００３））、ヒト化抗ＶＥＧＦ抗体ベバシズマブ、ＶＸ－７４５（Ｈａｄｄａｄ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ ２（８）：１０７０－６（２００１））、ＰＤ １８４３５２（Ｓｅｂｏｌｔ－Ｌｅｏｐｏｌｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．５：８１０－８１６（１９９９））、ラパマイシン、ＣＣＩ－７７９（Ｓｅｈｇａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．，１４：１－２２（１９９４）；Ｅｌｉｔ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ ３（８）：１２４９－５３（２００２））、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６（Ｖｌａｈｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９（７）：５２４１－５２４８（１９９４））、ウォルトマンニン、ＢＡＹ－４３－９００６（Ｗｉｌｈｅｌｍ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ，Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．８：２２５５－２２５７（２００２））、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、Ｌｏｗｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ Ｄｅｓ．８：２２６９－２２７８（２００２）に開示の任意のＲａｆインヒビター；フラボピリドール（Ｌ８６－８２７５／ＨＭＲ １２７５；Ｓｅｎｄｅｒｏｗｉｃｚ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １９（５６）：６６００－６６０６（２０００））、またはＵＣＮ－０１（７－ヒドロキシスタウロスポリン；Ｓｅｎｄｅｒｏｗｉｃｚ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １９（５６）：６６００－６６０６（２０００））である。

【０１９７】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の以下に記載の化合物である：米国特許第５，６５６，６５５号（スチリル置換ヘテロアリールＥＧＦＲインヒビターを開示している）；米国特許第５，６４６，１５３号（ビス単環式および／または二環式アリールヘテロアリール炭素環式およびヘテロ炭素環式ＥＧＦＲおよびＰＤＧＦＲインヒビターを開示している）；米国特許第５，６７９，６８３号（ＥＧＦＲを阻害する三環系ピリミジン化合物を開示している）；米国特許第５，６１６，５８２号（受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有するキナゾリン誘導体を開示している）；Ｆｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６５ １０９３－１０９５（１９９４）（ＥＧＦＲを阻害する構造を有する化合物を開示している）（Ｆｒｙ ｅｔ ａｌ．の図１を参照のこと）；米国特許第５，１９６，４４６号（ＥＧＦＲを阻害するヘテロアリールエテンジイルまたはヘテロアリールエテンジイルアリール化合物を開示している）；Ｐａｎｅｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ２８３：１４３３－１４４４（１９９７）（受容体－ＰＤ１６６２８５のＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、およびＦＧＦＲファミリーを阻害するＰＤ１６６２８５と同定された化合物を開示している－ＰＤ１６６２８５は、６－（２，６－ジクロロフェニル）－２－（４－（２－ジエチルアミノエトキシ）フェニルアミノ）－８－メチル－８Ｈ－ピリド（２，３－ｄ）ピリミジン－７－オンと同定される）。

【０１９８】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のペグ化または非ペグ化インターフェロンα－２ａ、ペグ化または非ペグ化インターフェロンα－２ｂ、ペグ化または非ペグ化インターフェロンα－２ｃ、ペグ化または非ペグ化インターフェロンαｎ－１、ペグ化または非ペグ化インターフェロンαｎ－３、およびペグ化、非ペグ化コンセンサスインターフェロンまたはアルブミン－インターフェロン－αである。

【０１９９】

本発明の範囲には、１つまたは複数の制吐薬（パロノセトロン（ＭＧＩ Ｐｈａｒｍａによって Ａｌｏｘｉとして販売）、アプレピタント（Ｍｅｒｃｋ ａｎｄ Ｃｏ．；Ｒａｈｗａｙ，ＮＪによって Ｅｍｅｎｄとして販売）、ジフェンヒドラミン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ｂｅｎａｄｒｙｌ（登録商標）として販売）、ヒドロキシジン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ａｔａｒａｘ（登録商標）として販売）、メトクロプラミド（ＡＨ Ｒｏｂｉｎｓ Ｃｏ，；Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＶＡによって Ｒｅｇｌａｎ（登録商標）として販売）、ロラゼパム（Ｗｙｅｔｈ；Ｍａｄｉｓｏｎ，ＮＪによって Ａｔｉｖａｎ（登録商標）として販売）、アルプラゾラム（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ｘａｎａｘ（登録商標）として販売）、ハロペリドール（Ｏｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌ；Ｒａｒｉｔａｎ，ＮＪによって Ｈａｌｄｏｌ（登録商標）として販売）、ドロペリドール（Ｉｎａｐｓｉｎｅ（登録商標））、ドロナビノール（Ｓｏｌｖａｙ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．；Ｍａｒｉｅｔｔａ，ＧＡによって Ｍａｒｉｎｏｌ（登録商標）として販売）、デキサメタゾン（Ｍｅｒｃｋ ａｎｄ Ｃｏ．；Ｒａｈｗａｙ，ＮＪによって Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標）として販売）、メチルプレドニゾロン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）として販売）、プロクロルペラジン（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｔｒｉａｎｇｌｅ Ｐａｒｋ，ＮＣによって Ｃｏｍｐａｚｉｎｅ（登録商標）として販売）、グラニセトロン（Ｈｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ Ｒｏｃｈｅ Ｉｎｃ．；Ｎｕｔｌｅｙ，ＮＪによって Ｋｙｔｒｉｌ（登録商標）として販売）、オンダンセトロン（Ｇｌａｘｏｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｔｒｉａｎｇｌｅ Ｐａｒｋ，ＮＣによって Ｚｏｆｒａｎ（登録商標）として販売）、ドラセトロン（Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ａｎｚｅｍｅｔ（登録商標）として販売）、トロピセトロン（Ｎｏｖａｒｔｉｓ；Ｅａｓｔ Ｈａｎｏｖｅｒ，ＮＪによって Ｎａｖｏｂａｎ（登録商標）として販売）が含まれるが、これらに限定されない）と組み合わせてＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程を含む、治療方法も含まれる。

【０２００】

制吐薬を含む組成物は、嘔気（抗癌化学療法の一般的副作用）の防止または治療に有用である。したがって、本発明はまた、任意選択的に１つまたは複数の化学療法薬（例えば、本明細書中に記載）および／または任意選択的に１つまたは複数の制吐薬と組み合わせたＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与による被験体の癌を治療または防止する方法を含む。

【０２０１】

本発明は、さらに、外科的腫瘍摘出術または抗癌放射線治療、任意選択的にさらなる化学療法薬および／または制吐薬（例えば、上記のもの）などの治療手順と組み合わせてＩＧＦ１Ｒを投与する工程を含む、治療方法を含む。

【０２０２】

上記で考察するように、本発明は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターをさらなる抗癌化学療法薬または手順と組み合わせて投与する方法を含む。本発明の１つの実施形態では、用語「～と組み合わせて」は、本発明の組み合わせの成分を同時送達のために単一の組成物に処方するか、２つまたはそれを超える組成物（例えば、キット）に個別に処方することを示す。さらに、本発明の組み合わせの各成分を、他の成分を投与する場合よりも異なる時間で被験体に投与することができる。例えば、各投与を、所与の期間にわたっていくつかの間隔で同時でなく（例えば、個別または連続して）行うことができる。さらに、個別の成分を、同一の経路または異なる経路（例えば、経口経路、静脈内経路、皮下経路）によって被験体に投与することができる。

【０２０３】
ＩＧＦＢＰ２レベルの決定
ＩＧＦＢＰ２レベルを、当該分野で非常に周知のいくつかの方法のいずれかによって測定することができ、そのいくつかを以下で考察する。
【０２０４】
ＩＧＦＢＰ２を、例えば、アッセイを行うための商業的研究機関に単純に委託する（ｈｉｒｅ）または契約することによって定量することができる。あるいは、実施者自身がアッセイを行うことができる。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２を、放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）（例えば、Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ．７７（５）：１２９４－１２９９（１９９３）；Ｃｏｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ．７６（４）：１０３１－１０３５（１９９３）；Ｄａｗｃｚｙｎｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｏｎｅ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ，３７：５８９－５９４（２００６）；およびＣｌｅｍｍｏｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ．７３：７２７－７３３（１９９１））、ウェスタンブロット、ウェスタンリガンドブロット（ＷＬＢ）、またはＥＬＩＳＡ（酵素免疫測定法）によって定量する。例えば、本発明の１つの実施形態では、被験体の腫瘍組織、血漿、血液、または血清のサンプル中のＩＧＦＢＰ２を定量する。
【０２０５】
本発明の１つの実施形態では、ウェスタンリガンドブロットを、以下のように行う。サンプル（２．５μＬ）を、１０％ポリアクリルアミド－ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）ゲル（例えば、１０、１２、または１４％）で電気泳動し、ニトロセルロースにエレクトロブロッティングし、［^{125}Ｉ］－ＩＧＦ－Ｉとインキュベートし、フィルムに感光させる（例えば、約５から１０日間）。オートラジオグラフィの各レーンを発色させ、スキャンし、濃度計によって分析する。
【０２０６】
本発明の１つの実施形態では、ウェスタンブロットを以下のように行う。サンプルをポリアクリルアミド－ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）ゲル（例えば、１０、１２、または１４％）で電気泳動し、ニトロセルロースまたはいくつかの他の適切な膜に移す。次いで、膜を、一次抗体とインキュベートして評価されるタンパク質に結合させ、任意選択的に洗浄し、次いで、検出可能に標識した二次抗体とインキュベートして一次抗体に結合させ、任意選択的に再度洗浄する。次いで、二次抗体の存在を検出する。例えば、二次抗体を化学発光標識で標識する場合、膜をフィルムに感光させ、次いで、フィルムを発色させる。本発明の１つの実施形態では、オートラジオグラフィの各レーンを、スキャンし、濃度計によって分析する。
【０２０７】
本発明の１つの実施形態では、ＲＩＡを以下のように行う。０．５ｍＣｉ［^{125}Ｉ］－ヨウ化ナトリウムを、０．１ｍｌの０．５Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．５）に添加することによってＩＧＦＢＰ２をヨウ素化する。クロラミンＴ（６０μＭ）を添加し、混合物を３分間インキュベートする。ヨウ素化率を、混合物のアリコートを１ｍｌの１０％ウシ血清アルブミンに添加し、その後に同体積の氷冷２０％トリクロロ酢酸での沈殿によって決定する。６５％トリクロロ酢酸沈殿を達成する必要がある場合にさらなるクロラミン－Ｔを添加し、メタ重亜硫酸ナトリウム（最終濃度１２０μＭ）の添加によって反応を停止させる。混合物を、０．０１Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．５）中でのＳｅｐａｄｅｘＧ－７５クロマトグラフィによって精製する。非特異的結合を、１００ｎｇ／ｍｌの純粋なヒトＩＧＦＢＰ２の存在下で決定することができる。［^{125}Ｉ］－ＩＧＦＢＰ２を、０．２％ＢＳＡを含むシリコン処理チューブ中にて－７０℃で保存することができる。ＲＩＡを、０．０１Ｍ ＥＤＴＡ、０．０１ Ｔｗｅｅｎ－２０、および０．１％ウシ血清アルブミンを含む０．５ｍｌの０．０３Ｍ リン酸緩衝液（ｐＨ７．４）の使用によって行うことができる。試験サンプルを、血清または血漿の１０倍希釈およびその後の１０～４０μｌの体積の添加によって添加し、アッセイを、本発明の１つの実施形態では、二連で行うこ

とができる。４℃で２４時間のインキュベーション後、［^{125}Ｉ］－ＩＧＦＢＰ２（例えば、約１６０００ｃｐｍ／チューブ）を添加し、さらに１６時間インキュベーションを継続することができる。４μｌの抗ＩＧＦＢＰ２抗血清（例えば、ウサギ抗血清）および二次抗体を添加し、４℃で１時間インキュベーションを継続し、その後に２ｍｌのウサギ正常血清を添加し、最後に４℃で１時間インキュベートすることができる。結合および遊離の［^{125}Ｉ］－ＩＧＦＢＰ２を、９０００×ｇで３０分間の遠心分離によって分離し、結合した［^{125}Ｉ］－ＩＧＦＢＰ２をγ分光計によって決定することができる。全ての未知の結果を、例えば、５０ｐｇおよび１ｎｇ／チューブの純粋なＩＧＦＢＰ２を含む検量線に対して読み取ることができる（Ｃｌｅｍｍｏｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ ７３（４）：７２７－７３３（１９９１））。

【０２０８】

放射免疫アッセイは、抗体と抗原との間の反応に基づき、これらの濃度を定量しなければならない。既知量の放射性標識ＩＧＦＢＰ２を、一連の希釈度の「非放射性」ＩＧＦＢＰ２と混合する。一連の希釈物を、一定量の抗ＩＧＦＢＰ２抗体と反応させる。非放射性および放射性標識ＩＧＦＢＰ２抗原が相互に抗体結合部位を競合するので、高濃度の非放射性ＩＧＦＢＰ２により、抗体に結合した放射性ＩＧＦＢＰ２抗原はほとんどなく、逆もまた同様である。一定時間の経過後、第１の抗ＩＧＦＢＰ２抗体に指向する二次抗体を使用することによって巨大な複合体を形成し、その際に放射能測定装置（ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ ｃｏｕｎｔｅｒ）で遠心分離物（ｃｅｎｔｒｉｆｕｇａｔｉｏｎ）を測定する。この画分は、特異的抗体に結合した「非放射性」抗原および放射性抗原を含む一方で、遠心沈降物中の上清は非結合抗原を含む。連続希釈したプローブにより、非放射性ＩＧＦＢＰ２抗原の濃度に対する放射能数（ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ ｃｏｕｎｔ）に関する曲線（いわゆる（非放射性）基準線）上の点が得られる。この基準線を使用して、未知のＩＧＦＢＰ２抗原量を、遠心沈降物中の放射能数の同定および基準線の使用によって定量し、未知の抗原濃度を得ることができる。

【０２０９】

本発明の１つの実施形態では、ＥＬＩＳＡアッセイは、９６ウェルプレートにコーティングしたヒトＩＧＦＢ２に特異的な抗体を使用する。標準およびサンプルをウェルにピペッティングし、サンプル中に存在するＩＧＦＢＰ２を、免疫化抗体によってウェルに結合する。ウェルを洗浄し、ビオチン化抗ＩＧＦＢＰ２抗体を添加する。非結合ビオチン化抗体を洗い流した後、ＨＲＰ結合ストレプトアビジンを、ウェルにピペッティングする。ウェルを再度洗浄し、ＴＭＢ基質溶液をウェルに添加し、ＩＧＦＢＰ２の結合量と比例して発色させる。停止溶液は、青色から黄色に変化し、色の強度を４５０ｎｍで測定する（例えば、ＲａｙＢｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．；Ｎｏｒｃｒｏｓｓ，ＧＡのヒトＩＧＦＢＰ－２ＥＬＩＳＡキット；ならびにＡｎｇｅｒｖｏ Ｍ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ １８９：１１７７－８３（１９９２）；Ｋｒａｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０２：３８１－５（１９９２）；およびＦｒｏｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２６６：１８０８２－８（１９９１））。既知濃度のＩＧＦＢＰ２を使用した標準的なＥＬＩＳＡ曲線をプロットし、未知サンプル（例えば、患者の血清）中のＩＧＦＢＰ２の濃度を、ＩＧＦＢＰ２中で測定したシグナルと標準中で測定したシグナルとの比較によって決定することができる。

【０２１０】

本発明のアッセイで使用することができる抗ＩＧＦＢＰ２抗体を購入し、実施者は、当該分野で公知の従来の方法を使用して容易に生成することができる。例えば、Ｂｏｕｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．４８：２１５－２２６（１９９２）およびＣａｍａｃｈｏ－Ｈｏｂｎｅｒ，Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ ２６７：１１９４９－１１９５６（１９９２）（ウサギポリクローナル抗ＩＧＦＢＰ２抗体であるａｂ４２４４（Ａｂｃａｍ，Ｉｎｃ．；Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）を記載）

を参照のこと。例えば、Ａｌｌａｎｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ １６１：１５８７－１５９５（２００２）（ヤギ抗ＩＧＦＢＰ２ポリクローナルＩｇＧであるＣ－１８（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．；Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ，ＣＡ）を記載）を参照のこと。例えば、Ｓｕｚｕｋｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｏｍｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．４８２：７４－８４（２００５）；Ｌａ ｅｔ ａｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １４５：３４４３－３４５０（２００４）；およびＨｏｅｆｌｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．３２４：７０５－７１０（２００４）（抗ＩＧＦＢＰ２ヤギポリクローナルＩｇＧであるＭ－１８（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．；Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ，ＣＡ）を記載）を参照のこと。抗ＩＧＦＢＰ２ウサギポリクローナルＩｇＧであるＨ－７５および抗ＩＧＦＢＰ２マウスモノクローナルＩｇＧ１であるＣ－１０（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．；Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ，ＣＡ）も参照のこと。

【０２１１】

診断および患者の選択

本発明は、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される癌または任意の他の病状の存在を診断する方法を提供する。ここで、例えば、病状は癌であり、癌細胞または腫瘍細胞はＩＧＦ１Ｒを発現する。診断方法は、患者がＩＧＦＢＰ２レベルの上昇を示すかどうかを判断する工程を含む。患者がＩＧＦＢＰ２レベルの上昇を示すと判断される場合、患者は、ＩＧＦ１Ｒの発現および／または活性によって媒介される癌またはいくつかの他の医学的障害を罹患していると判断される。本発明の１つの実施形態では、病状は、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、またはベーチェット病である。本発明の１つの実施形態では、上記の患者における癌の診断を、例えば、従来の技術を使用して確認する。例えば、腫瘍の存在を、Ｘ線、ＭＲＩ、ＣＴスキャン、ＰＥＴスキャン、触診法、超音波検査法、または手術によって確認することができる。

【０２１２】

本発明の１つの実施形態では、患者中の癌の存在の診断の後に本明細書中に記載の治療有効量のＩＧＦ１Ｒインヒビターまたは抗癌治療薬または抗癌手順を使用した治療を行う。

【０２１３】

本発明の１つの実施形態では、ヒトＩＧＦＢＰ２の正常レベルまたは非上昇レベルは、約４８～３４０ｎｇ／ｍｌ（例えば、約２４１ｎｇ／ｍｌ±約２８ｎｇ／ｍｌまたは±約１０％；または約１５０ｎｇ／ｍｌ±６１ｎｇ／ｍｌ）の範囲である。本発明の１つの実施形態では、小児患者（例えば、約２ヶ月～約１歳）のヒトＩＧＦＢＰ２レベルは、約２６３ｎｇ／ｍｌ（１つの実施形態では、±８１ｎｇ／ｍｌ）である。本発明の１つの実施形態では、小児患者（例えば、１５～１８歳）のヒトＩＧＦＢＰ２レベルは、約１３６ｎｇ／ｍｌ（１つの実施形態では、±３８ｎｇ／ｍｌ）である。

【０２１４】

本発明の１つの実施形態では、正常なＩＧＦＢＰ２レベルを、ウェスタンリガンドブロット（ＷＬＢ）または放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）によって決定する。本発明の１つの実施形態では、患者の任意の体液（例えば、血液、血漿、血清、または腫瘍組織）中のＩＧＦＢＰ２を測定する。

【０２１５】

本発明の１つの実施形態では、患者の高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルは任意のレベルであり、このレベルは、当業者がそのようなものとして認識するであろう。本発明の１つの実施形態では、高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルは、４８～３４０ｎｇ／ｍｌまたは約２４１ｎｇ／ｍｌ（例えば、ＷＬＢまたはＲＩＡによって決定）の範囲である。本発明の１つの実施形態では、高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルは、正常レベルよりも少なくとも約５０％～約１００％（例えば、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、２００％、３００％、４００％、または５００％）高い。本発明の１つの実施形態では、高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルを、特定の患者に関して決定する。かかる実施形態では、患者のＩＧＦＢＰ２レベルを、最初の時点で測定し、その後の１つまたは複数の時点で測定する。１つまたは複数のさらなる測定値が最初の測定値よりも高い場合、患者は、高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルを示すと判断される。

【０２１６】

本発明は、さらに、ＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する可能性の高い癌を罹患した患者を選択する方法を提供する。本発明の１つの実施形態では、癌性腫瘍の（ｃａｎｃｅｒｏｕｓ　ｔｕｍｏｒ）細胞はＩＧＦ１Ｒを発現し、患者は高ＩＧＦＢＰ２レベルを示す。患者がＩＧＦ１Ｒを発現する腫瘍を保有すると同定されるか、または腫瘍がＩＧＦ１Ｒを発現することが公知であるか、そして患者が高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルを示すか、または高ＩＧＦＢＰ２と関連することが公知である腫瘍を有する場合、患者を、例えば、本明細書中に記載のように、ＩＧＦ１Ｒインヒビターで治療するために選択する。

【０２１７】

ＩＧＦ１Ｒインヒビター療法をモニタリングおよび評価するための投薬量および方法

本発明は、所与のＩＧＦ１Ｒインヒビター治療計画の種々の態様を迅速且つ都合良く評価する方法を提供する。例えば、本発明は、被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって測定する工程を含む、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。例えば、本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインＩＧＦＢＰ２レベルを、任意の投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する前に測定する。ＩＧＦ１Ｒ治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中または血漿中）のＩＧＦＢＰ２レベルを１回または複数回測定し、比較する。

【０２１８】

例えば、本発明は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦ１受容体またはＩＧＦ１Ｒ経路の任意の成分に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって評価する工程を含み、ここで、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少する（例えば、少なくとも５１％）ことが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少する（例えば、少なく

とも５１％）ことが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される、方法を含む。本発明の１つの実施形態では、初期のベースラインＩＧＦＢＰ２レベルを、任意の投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する前に測定する。ＩＧＦ１Ｒ治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中、血清中、または血漿中）のＩＧＦＢＰ２レベルを１回または複数回測定し、比較し、次いで、受容体または経路に及ぼすインヒビターの影響を決定する。本発明の１つの実施形態では、一連のＩＧＦ１Ｒインヒビターレジメンの間のＩＧＦＢＰ２レベルの減少または増加を、臨床医は、例えば、被験体の病状、健康状態、感受性、および病歴の特異点を考慮して評価し、レジメンによって許容可能な治療効果が得られると決定した場合に、（例えば、多数の要因のうちの）１つの要因を検討する。例えば、本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルを、レジメンの十分性を評価するために定量的に評価する。ＩＧＦ１受容体に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響のモニタリングが言及される場合、これには、受容体自体およびＩＧＦ１Ｒシグナル伝達経路の任意のメンバーに及ぼすインヒビターの影響のモニタリングが含まれる。

【０２１９】

本発明は、さらに、被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量（例えば、投薬量および／または投薬頻度および／または投与様式）を評価する方法であって、一定用量のインヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって減少する（例えば、少なくとも５１％）ことが観測されない場合に投薬量は十分でないと判断されるか、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって減少する（例えば、少なくとも５１％）ことが観測される場合に投薬量は十分であると判断される方法を含む。本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインＩＧＦＢＰ２レベルを、任意の投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する前に測定する。ＩＧＦ１Ｒ治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中または血漿中）のＩＧＦＢＰ２レベルを１回または複数回測定し、比較し、次いで、投薬量の十分性を決定する。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量は増減され、その結果インヒビターを投与した被験体において上昇したＩＧＦＢＰ２レベルは正常レベルに回復する。ＩＧＦＢＰ２の正常レベル、低レベル、および高レベルは、当業者に公知であり、本明細書中でも考察する。

【０２２０】

本発明の範囲には、被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法であって、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される方法も含まれる。被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに本質的に応答しない（例えば、ＩＧＦＢＰ２レベル（すなわち、ＩＧＦ１Ｒ経路自体）がインヒビターに応答して減少しない）と証明される場合、インヒビター療法を中断することができる。あるいは、ＩＧＦ１Ｒ経路がより高い投薬量への曝露の際に応答するようになるかどうかを判断するために、投薬量を増加させることができる。本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインＩＧＦＢＰ２レベルを、任意の投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する前に測定する。ＩＧＦ１Ｒ治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中または血漿中）のＩＧＦＢＰ２レベルを１回または複数回測定し、比較し、次いで、被験体における病状が応答するか応答しないかを判断する。

【０２２１】

本発明はまた、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの用量を選択する方法であって、一定用量のインヒビターをＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを評価する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルを少なくとも５１％減少させることが観測される場合にこの投薬量を選択する、方法を提供する。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの第１の処置前に被験体の体内のＩＧ

ＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量（すなわち、単回投与量（例えば、１０ｍｇ／ｋｇ）で１回または複数回投与）のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルを少なくとも５１％減少されることが観測される場合にこの用量を選択する、方法を提供する。例えば、この投薬量を選択する場合、選択した投薬量での被験体の処置を継続する。

【０２２２】

本発明はまた、被験体のＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法であって、（ｉ）ＩＧＦ１Ｒインヒビターの任意の投与前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程、および（ｖ）ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に少なくとも５１％減少しない場合にインヒビターの投薬量を増加させるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に少なくとも５１％減少する場合に投薬量を維持する工程を含む方法を提供する。

【０２２３】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルが最初の前処置ＩＧＦＢＰ２レベルから少なくとも約５１％減少しない場合、インヒビターの投薬量は、不十分であるかもしくは選択されないと判断されるか、またはインヒビターはＩＧＦ１Ｒまたはその経路を阻害しないと判断されるか、または被験体はＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答しないと判断される。任意選択的に、ＩＧＦＢＰ２レベルが十分に低下しない場合に投薬量を増加させる。例えば、投薬量が不十分であると判断される場合、投薬量または投薬頻度を増加させることができる。本発明の１つの実施形態では、評価される初期投薬量は、約０．３ｍｇ／ｋｇと２０ｍｇ／ｋｇとの間（例えば、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ）で１週間に１回である。

【０２２４】

例えば、ＩＧＦＢＰ２レベルが少なくとも約５１％減少せず、実質的に約５１％を超えて増加する場合、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を増加させることができる。投薬量の増加によってＩＧＦＢＰ２レベルが最初に設定した目安の５１％まで減少する場合、この増加させた投薬量を選択するか、十分および維持すると判断することができる。

【０２２５】

ＩＧＦＢＰ２レベルが５１％を超えて有意に減少する場合（例えば、ＩＧＦＢＰ２レベルが危険なほど低レベルに減少したと医師が判断した場合）、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を、本明細書中に記載の本発明のいずれかの１つの実施形態では、減少させることができる。

【０２２６】

本明細書中で考察した任意の方法に関連して、ＩＧＦ１受容体経路に及ぼすＩＧＦ１受容体インヒビターの影響を評価する。経路に及ぼす影響には、細胞（例えば、悪性細胞）の成長もしくは生存を低減させるか、（例えば、悪性細胞の）細胞アポトーシスが増加するようなＩＧＦ１Ｒキナーゼ活性、Ｓｏｓ－１、Ｒａｓ、Ｒａｆ、Ｍｅｋ、Ｅｒｋ、ＰＫＡ、ＰＩ３キナーゼ活性、Ｇｒｂ２活性、ＡＫＴキナーゼ活性、またはＭＡＰキナーゼ活性の調整（ＩＧＦＢＰ２レベルが経路調整のためのマーカーである）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２２７】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、任意の程度に疾患または容態（例えば、腫瘍成長）を優先的に阻害する「治療有効投薬量」または「治療有効量」で患者に投与する。本明細書中で考察するように、適切な投薬量を、臨床医、医師、または

獣医による所見にしたがって調整することができる。本発明の１つの実施形態では、用語「治療有効量」または「治療有効投薬量」は、管理者（研究者、医師、または獣医など）によって追求される組織、系、被験体、または患者の生物学的応答または医学的応答（被験体の生存（例えば、ＩＧＦ１Ｒインヒビターレジメンの完了後から３ヶ月、６ヶ月、１年、２年、３年、４年、または５年）および／または癌（例えば、腫瘍の成長または生存）の徴候、症状、および／または臨床的指標（ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｉｎｄｉｃｉａ）の任意の測定可能な緩和、および／または癌の進行または任意の程度への転移の防止、遅延、または停止が含まれる）を誘発するＩＧＦ１Ｒインヒビター（例えば、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメント）の量または投薬量を意味する。さらに、本発明の実施形態では、ＩＧＦ１Ｒが「十分に」阻害されるかどうかを判断するためにインヒビターまたはその用量を評価する。ＩＧＦＢＰ２の評価によって追求される影響には、上記で考察した任意の生物学的応答または臨床応答が含まれる。当業者は、被験体のサイズ、被験体の症状の重症度、選択された特定の組成物または投与経路などの容易に基づいてかかる量を決定することができるであろう。

【０２２８】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与は、標的部位（例えば、腫瘍）付近の注射による。１つの実施形態では、治療有効１日量のＩＧＦ１Ｒインヒビターまたはその薬学的組成物を、１日を通して適切な間隔をあけて個別に投与する２回、３回、４回、５回、６回、またはそれを超える部分用量（ｓｕｂｄｏｓｅ）として投与する。１つの実施形態では、任意の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（例えば、成熟１９Ｄ１２／１５Ｈ１２ＬＣＦ／ＨＣＡ）の「治療有効」投薬量は、約０．３ｍｇ／ｋｇ（体重）～約２０ｍｇ／ｋｇ（体重）（例えば、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、または２０ｍｇ／ｋｇ）の範囲であり、これを、約１週間に１回～約３週間毎に１回（例えば、約１週間に１回、２週間毎に１回、または３週間毎に１回）投与する。１つの実施形態では、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　２００３（Ｔｈｏｍｓｏｎ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；５７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｎｏｖ．１，２００２））（本明細書中で参考として援用される）に記載のように、化学療法薬（例えば、ＩＧＦ１Ｒインヒビター）の「治療有効投薬量」が常に実行可能である。例えば、本発明の１つの実施形態では、ＮＶＰ－ＡＤＷ－７４２の治療有効投薬量は、約１ｍｇ／ｋｇ／日～約５０ｍｇ／ｋｇ／日（例えば、５ｍｇ／ｋｇ／日、１０ｍｇ／ｋｇ／日、１５ｍｇ／ｋｇ／日、２０ｍｇ／ｋｇ／日、２５ｍｇ／ｋｇ／日、３０ｍｇ／ｋｇ／日、３５ｍｇ／ｋｇ／日、４０ｍｇ／ｋｇ／日、４５ｍｇ／ｋｇ／日）であるう。

【０２２９】

医師または臨床医は、任意選択的に、本明細書中で考察したＩＧＦＢＰ２レベルに加えて従来の技術および臨床的指標を使用して、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を調整することができる。かかるさらなる技術および指標を、以下に考察する。例えば、臨床医は、治療する腫瘍の実際のサイズおよび進行を評価することができる。腫瘍のサイズおよび進行を、例えば、Ｘ線、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、または外科的手順（視覚的）によって容易に決定することもできる。一般に、腫瘍のサイズおよび増殖を、チミジンＰＥＴスキャンの使用によって測定することができる（例えば、Ｗｅｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．８：７－１４（１９９６）を参照のこと）。一般に、チミジンＰＥＴスキャンは、放射性トレーサー（［２－^{11}Ｃ］－チミジンなど）の注入およびその後の患者の身体のＰＥＴスキャンを含む（Ｖａｎｄｅｒ　Ｂｏｒｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　１０１：７９４－７９９，１９９１；Ｖａｎｄｅｒ　Ｂｏｒｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｒａｄｉａｔ．Ａｐｐｌ．Ｉｎｓｔｒｕｍ．Ｐａｒｔ　Ａ，４２：１０３－１０４（１９９１））。使用することができる他のトレーサーには、［^{18}Ｆ］－ＦＤＧ（１８－フルオロデオキシグルコース）、［^{124}Ｉ］ＩＵｄＲ（５－

［^{124}Ｉ］ヨード－２’－デオキシウリジン）、［^{76}Ｂｒ］ＢｒｄＵｒｄ（ブロモデオキシウリジン）、［^{18}Ｆ］ＦＬＴ（３’－デオキシ－３’フルオロチミジン）、または［^{11}Ｃ］ＦＭＡＵ（２’－フルオロ－５－メチル－１－β－Ｄ－アラビノフラノシルウラシル）が含まれる。

【０２３０】

例えば、医師または獣医は、神経芽細胞腫の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。神経芽細胞腫をモニタリングする方法には、例えば、ＣＴスキャン（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、ＭＲＩスキャン（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、胸部Ｘ線（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、骨のスキャン、骨髄生検（例えば、骨髄への転移をチェックするため）、ホルモン試験（エピネフリンのようなホルモンのレベル）、全血試験（ＣＢＣ）（例えば、貧血または他の異常を試験するため）、尿中または血中のカテコールアミンの試験（神経芽細胞腫の腫瘍マーカー）、ホモバニリン酸（ＨＭＡ）またはバニリルマンデル酸（ＶＭＡ）レベル（神経芽細胞腫マーカー）のチェックのための２４時間尿検査、およびＭＩＢＧスキャン（注入した^{123}Ｉ標識メタヨードベタグアニジンのスキャン；例えば、副腎腫瘍をモニタリングするため）が含まれる。

【０２３１】

例えば、医師または獣医は、横紋筋肉腫の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。横紋筋肉腫をモニタリングする方法には、例えば、腫瘍生検、ＣＴスキャン（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、ＭＲＩスキャン（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、胸部のＣＴスキャン（例えば、転移をモニタリングするため）、骨のスキャン（例えば、転移をモニタリングするため）、骨髄生検（例えば、転移をモニタリングするため）、脊椎穿刺（例えば、脳内への転移をチェックするため）、および徹底的な身体検査が含まれる。

【０２３２】

例えば、医師または獣医は、骨肉種の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。骨肉種をモニタリングする方法には、例えば、罹患領域または胸部のＸ線（例えば、肺への拡大をチェックするため）、罹患領域のＣＴスキャン、血液検査（例えば、アルカリホスファターゼレベルを測定するため）、癌が肺に拡大しているかどうかを調べるための胸部のコンピュータ連動断層撮影スキャン（ＣＴ）、開放生検、または癌が他の骨に拡大しているかどうかを調べるための骨のスキャンが含まれる。

【０２３３】

例えば、医師または獣医は、ウィルムス癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。ウィルムス癌をモニタリングする方法には、腹部コンピュータ連動断層撮影スキャン（ＣＴ）、腹部超音波検査、腎臓および肝臓の機能を評価するための血液および尿の検査、転移をチェックするための胸部Ｘ線、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、腎臓機能をアッセイするための血液検査および尿検査、および生検が含まれる。

【０２３４】

例えば、医師または獣医は、膵臓癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。膵臓癌をモニタリングする方法には、腫瘍マーカーＣＡ１９－９および／または癌胎児性抗原（ＣＥＡ）をチェックするための血液検査、上部消化管造影（例えば、バリウム嚥下）、超音波内視鏡検査；内視鏡的逆行性胆道膵管造影（膵管および胆管のＸ線）；経皮経管胆道造影（胆管のＸ線）、腹部超音波画像診断、または腹部コンピュータ連動断層撮影スキャン（ＣＴ）が含まれる。

【０２３５】

例えば、医師または獣医は、乳癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。乳癌をモニタリングする方法には、マンモグラフィ、吸引もしくは針生検、または触診が含まれる。

【０２３６】
例えば、医師または獣医は、結腸直腸癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。結腸直腸癌をモニタリングする方法には、コンピュータ連動断層撮影スキャン（ＣＴ）、ＭＲＩスキャン、胸部Ｘ線、ＰＥＴスキャン、糞便潜血検査（ＦＯＢＴ）、軟性直腸Ｓ状結腸鏡検査、全結腸内視鏡検査、およびバリウム注腸が含まれる。
【０２３７】
例えば、医師または獣医は、胃癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。胃癌をモニタリングする方法には、食道胃十二指腸内視鏡検査（ＥＧＤ）、二重造影（ｄｏｕｂｌｅ－ｃｏｎｔｒａｓｔ）バリウム嚥下、内視鏡下生検、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャニング、核磁気共鳴映像法（ＭＲＩ）、または超音波内視鏡検査（ＥＵＳ）が含まれる。
【０２３８】
例えば、医師または獣医は、膀胱癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。膀胱癌をモニタリングする方法には、尿中の高レベルの腫瘍マーカー（例えば、核マトリックスタンパク質（ＮＭＰ２２））を検出するための尿検査、顕微鏡的血尿を検出するための尿検査、排尿中に膀胱から排出された細胞の試験によって癌細胞を検出するための尿細胞学、膀胱鏡検査、経静脈腎盂造影図（ＩＶＰ）、逆行性腎盂造影、転移を検出するための胸部Ｘ線、コンピュータ断層撮影法（ＣＴ）、骨のスキャン、ＭＲＩスキャン、ＰＥＴスキャン、または生検が含まれる。
【０２３９】
例えば、医師または獣医は、肺癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。肺癌をモニタリングする方法には、胸部Ｘ線、ＣＴスキャン、低線量ヘリカルＣＴスキャン（またはスパイラルＣＴスキャン）、ＭＲＩスキャン、ＰＥＴスキャン、骨のスキャン、喀痰細胞診、気管支鏡検査、縦隔鏡検査、生検（例えば、針生検または外科的生検）、ＰＴＨ（副甲状腺ホルモン）、ＣＥＡ（発癌性抗原）、またはＣＹＦＲＡ２１－１（サイトケラチンフラグメント１９）を検出するための胸腔穿刺または血液検査が含まれる。
【０２４０】
例えば、医師または獣医は、前立腺癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。前立腺癌をモニタリングする方法には、直腸指診、経直腸的超音波（ｔｒａｎｓｒｅｃｔａｌ　ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ）、前立腺特異抗原（ＰＳＡ）および前立腺酸性ホスファターゼ（ＰＡＰ）のレベルをチェックするための血液検査、生検、骨のスキャン、およびＣＴスキャンが含まれる。
【０２４１】
例えば、医師または獣医は、子宮頸癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。子宮頸癌をモニタリングする方法には、ＰＡＰ塗抹、内診、膣拡大鏡診、円錐切除診、子宮頸管内掻爬術、Ｘ線、ＣＴスキャン、膀胱鏡検査、および直腸鏡検査が含まれる。
【０２４２】
治療方法および投与
ＩＧＦ１Ｒインヒビターを使用して、任意の悪性細胞の成長または増殖を阻害または低減させるか、ＩＧＦ１Ｒによって媒介される病状を治療することができる。患者の体内におけるかかる治療または細胞の成長もしくは増殖の阻害もしくは低減を、（例えば、本明細書中で考察される）患者の体内におけるＩＧＦＢＰ２レベルに関する所見に従って調整または変更可能な治療有効投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与によって行うことができる。本発明の１つの実施形態では、例えば、化学文献に記されている当該分野で一般的に公知である知識によってＩＧＦ１Ｒ発現および高ＩＧＦＢＰ２レベルに関連するか関連することが公知の任意の腫瘍は、例えば、本明細書中で考察したＩＧＦ１Ｒインヒビター

での治療に適切である。

【０２４３】

ＩＧＦＢＰ２は、本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの有効性についてのマーカーとしての機能を果たすことができる。本発明の１つの実施形態は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与によって腫瘍を治療された患者においてＩＧＦ１Ｒインヒビターが腫瘍の成長または生存を阻害するかどうかを評価するか、患者におけるインヒビターの有効性を評価する方法であって、患者におけるＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって測定する工程を含み、治療中にＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって減少するか変化しないままである場合に、腫瘍の成長または生存が阻害されると判断するか、インヒビターが有効であると判断し、ＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって増加する場合に、腫瘍の成長または生存は阻害されると判断されないか、インヒビターが有効でないと判断する。

【０２４４】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法を使用してＩＧＦ１Ｒインヒビターによって治療可能な癌または他の病状には、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症　乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病が含まれる。

【０２４５】

用語「患者」または「被験体」には、任意の生物、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）、最も好ましくはヒトが含まれる。

【０２４６】

上記のように、本発明の１つの実施形態では、可能であれば、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　２００３（Ｔｈｏｍｓｏｎ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；５７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｎｏｖ．１，２００２））に従うか本明細書中に記載のようにＩＧＦ１Ｒインヒビターを被験体に投与する。

【０２４７】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、注射などの侵襲経路（ｉｎｖａｓｉｖｅ　ｒｏｕｔｅ）によって投与することができる。非侵襲経路（例えば、経口（例えば、丸薬、カプセル、または錠剤））による投与も、本発明の範囲内である。本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（例えば、１５Ｈ１２／１９Ｄ１２　ＬＣＦ／ＨＣＡ）またはその薬学的組成物を、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、動脈内投与、または腫瘍内投与する。

【０２４８】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、当該分野で公知の医療機器を使用して投与することができる。例えば、本発明の薬学的組成物を、皮下注射針での注射によって投与することができる。

【０２４９】

本発明の薬学的組成物を、無針皮下注射器（ｎｅｅｄｌｅｌｅｓｓ　ｈｙｐｏｄｅｒｍｉｃ　ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ　ｄｅｖｉｃｅ）（米国特許第６，６２０，１３５号；同第６，０９６，００２号；同第５，３９９，１６３号；同第５，３８３，８５１号；同第５，３１２，３３５号；同第５，０６４，４１３号；同第４，９４１，８８０号；同第４，７９０，８２４号、または同第４，５９６，５５６号に開示のデバイスなど）を使用して投与することもできる。

【０２５０】

薬学的組成物の投与のための周知の挿入物（ｉｍｐｌａｎｔ）およびモジュールの例には、以下が含まれる：米国特許第４，４８７，６０３号（速度を調節して薬物を分散させるための挿入可能な微量注入ポンプを開示している）；米国特許第４，４４７，２３３号（正確な注入速度で薬物を送達させるための薬物注入ポンプを開示している）；米国特許第４，４４７，２２４号（連続薬物送達のための変流植え込み型注入装置を開示している）；米国特許第４，４３９，１９６号（多室区画を有する浸透圧薬物送達系を開示している）。多数の他のかかる挿入物、送達系、およびモジュールは、当業者に周知である。

【０２５１】

本発明は、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法に関する。患者の腫瘍細胞によるＩＧＦ１Ｒの発現を、当該分野で一般的に知られている従来の技術を使用して決定することができる。例えば、ＩＧＦ１Ｒ発現を、市販されているいくつかの抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（例えば、Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ，ＣＡのＮ－２０、Ｃ－２０、またはＨ－６０；Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ／Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ；Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡのαＩＲ－３）のいずれかを使用した（例えば、生検腫瘍細胞の）ウェスタンブロット分析によって同定することができる。あるいは、一定の癌は、ＩＧＦ１Ｒを発現することが当業者に単純に公知である。ＩＧＦＢＰ２の発現を、例えば、上記のようにアッセイすることができる。

【０２５２】

薬学的組成物

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、ｉｎ　ｖｉｖｏでの被験体への投与に適切な薬学的に許容可能なキャリアと共に薬学的組成物に組み込む。本発明の範囲には、任意の経路（経口または非経口）（例えば、経口、眼内、局所、肺（吸入）、腫瘍内注射、静脈内注射、皮下注射、または筋肉内注射が含まれる）によって被験体に投与することが適切な薬学的組成物が含まれる。

【０２５３】

処方物に関する一般的な情報については、例えば、

【０２５４】

【化１０３】

Gilman, *et al.*, (eds.) (1990), The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press; A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.; Avis, *et al.*, (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Dekker, New York; Lieberman, *et al.*, (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Dekker, New York; and Lieberman, *et al.*, (eds.) (1990), Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Dekker, New York, Kenneth A. Walters (ed.) (2002) Dermatological and Transdermal Formulations (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Vol 119, Marcel Dekker.

を参照のこと。

【０２５５】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（例えば、成熟１５Ｈ１２／１９Ｄ１２　ＬＣＢ／ＨＣＢ、ＬＣＣ／ＨＣＢ、ＬＣＦ／ＨＣＡ、またはＬＣＤ／ＨＣＡ）であり、薬学的組成物は、２．３０ｇ／ｌの酢酸ナトリウム三水和物（例えば、ＵＳＰ）、０．１８ｇ／ｌの氷酢酸（例えば、ＵＳＰ／Ｐｈ．Ｅｕｒ．）、７０．０ｇ／ｌのスクロース（エクストラピュア）（例えば、ＮＦ，Ｐｈ．Ｅｕｒ，ＢＰ）、２０．０ｇ／ｌなどの任意の濃度の抗体、および注射用の水（例えば、ＵＳＰ／Ｐｈ．Ｅｕｒ）（約ｐＨ　５．５）を含む。本発明の１つの実施形態では、組成物を、凍結乾燥／乾燥させ（水分を欠く）、使用前に再構成する（水の添加による）。

【０２５６】

薬学的に許容可能なキャリアは、従来のもので、当該分野で非常に十分に知られている。例には、生理学的に適合可能な水性および非水性のキャリア、安定剤、抗酸化剤、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌薬、緩衝液、血清タンパク質、等張剤、および吸収遅延剤などが含まれる。本発明の１つの実施形態では、キャリアは、被験体の体内への注射に適切である。

【０２５７】

本発明の薬学的組成物中で使用することができる適切な水性および非水性のキャリアの例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールなど）、適切なその混合物、植物油（オリーブ油など）、および注射用有機エステル（オレイン酸エチルなど）が含まれる。例えば、コーティング材料（レシチンなど）の使用、分散物の場合の必要な粒子サイズの維持、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性を維持することができる。

【０２５８】

薬学的に許容可能な抗酸化剤の例には、以下が含まれる：水溶性抗酸化剤（アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど）；油溶性抗酸化剤（アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、およびα－トコフェロールなど）；および金属キレート剤（クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など）。

【０２５９】

微生物の存在の防止を、滅菌手順および種々の抗菌薬（ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸など）の封入の両方によって確実にすることができる。

【０２６０】

本発明の薬学的組成物中に含めることができる適切な緩衝液には、Ｌ－ヒスチジンベースの緩衝液、リン酸ベースの緩衝液（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水、約ｐＨ７）、ソ

ルビン酸ベースの緩衝液、またはグリシンベースの緩衝液が含まれる。

【０２６１】

本発明の薬学的組成物中に含めることができる血清タンパク質には、本発明の１つの実施形態では、ヒト血清アルブミンが含まれる。

【０２６２】

等張剤（糖（例えば、スクロース）、エタノール、ポリアルコール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、マンニトール、またはソルビトール）、クエン酸ナトリウム、または塩化ナトリウム（例えば、緩衝化生理食塩水）など）も、本発明の薬学的組成物中に含めることもできる。本発明の１つの実施形態では、糖（例えば、グルコースまたはスクロース）は、高濃度（例えば、約１０～１００ｍｇ／ｍｌ（例えば、５０ｍｇ／ｍｌ、６０ｍｇ／ｍｌ、または７０ｍｇ／ｍｌ））で存在する。

【０２６３】

モノステアリン酸アルミニウムおよび／またはゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含めることによって、注射用薬学的形態に持続性吸収を持たせることができる。

【０２６４】

分散物を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物、ならびに油中に調製することもできる。

【０２６５】

薬学的に許容可能なキャリアには、滅菌水溶液または分散液および滅菌注射液または分散液の即時調製のための滅菌粉末が含まれる。薬学的に活性な物質のためのかかる媒質および薬剤の使用は、当該分野で周知である。

【０２６６】

抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を含む滅菌注射液を、任意選択的に上記成分の１つまたは組み合わせと共に適切な溶媒中に必要量の抗体またはその抗原結合フラグメントを組み込み、必要に応じて、その後に滅菌精密濾過を行うことによって調製することができる。一般に、分散液を、基剤となる分散剤および上記列挙の必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルへの抗体の組み込みによって調製する。滅菌注射液の調製のための滅菌粉末の場合、可能な調製方法は、有効成分および任意のさらなる所望の成分の粉末が得られる真空乾燥およびフリーズドライ（凍結乾燥）である。

【０２６７】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、治療有効量の抗体、緩衝液、およびスクロースを含む薬学的処方物中に存在する。例えば、本発明の１つの実施形態では、緩衝液は、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、グリシン緩衝液、または酢酸緩衝液のいずれか１つである。薬学的処方物は、任意の適切なｐＨの範囲内にあり得る。本発明の１つの実施形態では、ｐＨは、約５．０、５．５、６．０、７．５、または約５．５と約６との間または約５と約７との間である。

【０２６８】

ＩＧＦ１Ｒインヒビター（抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントが含まれる）を、本発明の１つの実施形態では、経口投与することができる。経口投与用の薬学的組成物は、抗体またはその抗原結合フラグメントに加えて、デンプン（例えば、ジャガイモ、トウモロコシ、またがコムギのデンプンまたはセルロース）、デンプン誘導体（例えば、微結晶性セルロースまたはシリカ）、糖（例えば、ラクトース）、タルク、ステアリン酸塩、炭酸マグネシウム、またはリン酸カルシウムなどの添加物を含むことができる。本発明の抗体または抗原結合フラグメントを含む経口組成物が患者の消化系によって十分に許容されることを確実にするために、粘性形成剤または樹脂を含めることができる。胃液に不溶なカプセル中に抗体または抗原結合フラグメントを配合することによって耐性を改善することも望ましいかもしれない。カプセル形態の例示的な本発明の薬学的組成物は、標準的な二片硬ゼラチンカプセルを、粉末形態の本発明の抗体または抗原結合フラグメント、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウムで充填することによって調製され

る。免疫グロブリンの経口投与は、記載されている（Ｆｏｓｔｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，（２００１）Ｃｏｃｈｒａｎｅ　Ｄａｔａｂａｓｅ　Ｓｙｓｔｅｍ　ｒｅｖ．３：ＣＤ００１８１６）。

【０２６９】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、本発明の１つの実施形態では、吸入によって投与することもできる。吸入に適切な薬学的組成物は、エアゾールであり得る。本発明の抗体または抗原結合フラグメントの吸入用の例示的薬学的組成物には、噴射剤（フレオン、好ましくは、１，２－ジクロロテトラフルオロエタンとジフルオロクロロメタンとの組み合わせ）に分散した本発明の抗体または抗原結合フラグメント、潤滑剤（ポリソルベート８５またはオレイン酸など）を含む用量が１５～２０ｍｌのエアゾール容器が含まれ得る。本発明の１つの実施形態では、組成物は、鼻腔内または経口吸入投与のいずれかのために適合させた適切なエアゾール容器中に含まれる。

【０２７０】

キットおよび製品

本発明のキットおよび製品は、本発明の１つの実施形態では、薬学的処方物（例えば、薬学的投薬形態（丸薬、粉末、注射液またはその再構成可能な粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ、または座剤など））中の薬学的に許容可能なキャリアと合わせたＩＧＦ１Ｒインヒビターを含む。例えば、Ｇｉｌｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０），Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｅｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８ｔｈ　Ｅｄ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ；ａｎｄ　Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ｓｕｐｒａ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎ．；Ａｖｉｓ　ｅｔ　ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９３）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ　Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ；ａｎｄ　Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋを参照のこと。

【０２７１】

本発明のキットおよび製品は、例えば、本明細書中で考察するように、ＩＧＦ１Ｒ阻害薬の標的がＩＧＦ１Ｒであり、高レベルのＩＧＦＢＰ２を示す癌患者（例えば、ＩＧＦ１Ｒを発現する腫瘍を有する患者）がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する可能性が高いことを示す添付文書またはラベルの形態の情報も含む。本発明の１つの実施形態では、ラベルは、患者におけるＩＧＦ１Ｒインヒビターの有効性を、本明細書中に記載のように患者中のＩＧＦＢＰ２レベルのモニタリングによって評価することができることを示す。さらに、本発明の１つの実施形態では、ラベルは、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を本明細書中で考察した方法によって評価することができるか、ＩＧＦ１ＲまたはＩＧＦ１Ｒ経路の任意のメンバーに及ぼすインヒビターの影響を本明細書中で考察した方法によって評価することができることを示す。

【０２７２】

添付文書またはラベルは、任意の形態（紙または磁気記録媒体（例えば、フロッピー（登録商標）ディスク）またはＣＤ－ＲＯＭなどの電子媒体など）を取ることができる。

【０２７３】

ラベルまたは添付文書は、キットまたは製品中の薬学的組成物および投薬量に関する他の情報も含むことができる。一般に、かかる情報は、患者および医師が封入された薬学的組成物および投薬形態を有効且つ安全に使用する際の助けとなる。例えば、ＩＧＦ１Ｒ阻害薬に関する以下の情報を、添付文書中に提供することができる：薬物動態学、薬力学、臨床研究、有効性パラメーター、適応症および使用法、禁忌、警告、事前注意、副作用、過量、適切な投薬量および投与、供給方法、適切な保存条件、参考文献、および特許情報。

【０２７４】
本発明は、さらに、ＩＧＦ１Ｒインヒビターまたは薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物を製造する方法を含む。本方法は、パッケージ中にインヒビターまたは組成物；およびインヒビターもしくは組成物の投薬量、またはインヒビターもしくは組成物のＩＧＦ１ＲもしくはＩＧＦ１Ｒ経路の任意のメンバーの阻害を本明細書中で考察した任意の方法を使用して評価することができることを伝えるラベルとを組み合わせることを含む。

【実施例】
【０２７５】
本項は、本発明をさらに説明することを意図し、本発明をさらに制限すると解釈すべきではない。本明細書中に記載の任意の組成物または方法は、本発明の一部を構成する。
【０２７６】
（実施例１：抗ＩＧＦ１Ｒ　Ｍａｂである１９Ｄ１２は異種移植片腫瘍中のＩＧＦＢＰ２レベルを減少させた）
本実施例は、抗ＩＧＦ１Ｒ（配列番号８および１０のアミノ酸配列の成熟ポリペプチドＩｇ鎖を含む）が神経芽細胞腫腫瘍モデル中の総腫瘍タンパク１μｇあたりのＩＧＦＢＰ２レベルを減少させることを証明した。
【０２７７】
胸腺欠損ヌードマウスの右側腹部に、マトリゲル（１：１の細胞：ゲル比）と共にＳＫ－Ｎ－ＭＣまたはＳＫ－Ｎ－ＡＳ（ヒト神経芽細胞腫）腫瘍細胞を皮下接種した。これらの実験では、標準的なマトリゲルと１：１で混合した５×１０^{6}細胞／マウスを、皮下接種した。腫瘍サイズをカリパスで測定し、データをｌａｂｃａｔプログラムに入力した。マウスを１００ｍｍ^{3}の平均サイズでグループ化した。マウスに、抗体１９Ｄ１２を腹腔内に（ｉ．ｐ．）１週間に２回投与した。腫瘍サイズおよびマウスの体重を、処置後１週間に２回測定した。
【０２７８】
研究終了時に腫瘍を解剖し、瞬間凍結し、および分析まで－８０℃で保存した。凍結した異種移植片の腫瘍組織を均質化し、５０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１０％グリセロール、１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、１．５ｍＭ　ＭｇＣｌ$_{2}$、２ｍＭ　Ｎａ$_{3}$ＶＯ$_{4}$、およびプロテアーゼインヒビターカクテル（Ｃｏｍｐｌｅｔｅ（商標），Ｒｏｃｈｅ）を含む緩衝液中に溶解した。サンプルを、氷上で３０分間のインキュベーション後、１３，０００ｒｐｍにて４℃で１０分間スピンした。上清を回収し、溶解物のタンパク質濃度を、Ｂｉｏ－Ｒａｄアッセイによって決定した。
【０２７９】
【表３】

表3：SK－N－MC異種移植片腫瘍中のIGFBP2レベル

処置（n＝10）	平均 IGFBP2レベル（pg／ug）*	腫瘍体積（mm^3）	SD
IgG1 コントロール	4.66	665	0.78
0.004 mg 19D12/IgG1	1.99	331	0.48
0.1 mg 19D12/IgG1	1.98	344	0.34
0.5 mg 19D12/IgG1	1.79	335	0.47

* 総腫瘍タンパク質１μｇあたりのIGFBP2（pg）

【０２８０】

【表４】

表4:SK－N－AS異種移植片腫瘍中のIGFBP2レベル

処置(n＝5)	平均 IGFBP2レベル(pg／ug) *	腫瘍体積(mm^3)	SD
IgG1 コントロール	4.57	1735	2.36
0.5 mg 19D12/IgG1	0.40	327	0.21

* 総腫瘍タンパク質１μgあたりのIGFBP2(pg)

本発明は、被験体中のＩＧＦＢＰ２レベルを観測することによる、被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターレジメン（例えば、インヒビターの投薬量）を評価する方法に関する。腫瘍中のＩＧＦＢＰ２レベルの減少は、ＩＧＦ１Ｒ経路の阻害および経路の下流効果（ｄｏｗｎｓｔｒｅａｍ　ｅｆｆｅｃｔ）（例えば、腫瘍成長）の阻害と相関する。腫瘍組織中のＩＧＦＢＰ２の減少は、ＩＧＦＢＰ２が分泌タンパク質であることから、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の血液中のＩＧＦＢＰ２の減少を反映するはずである。本実施例中のデータは、これを支持する。

【０２８１】

（実施例２：抗ＩＧＦ１Ｒ　Ｍａｂである１９Ｄ１２の処置は、サルの血清ＩＧＦＢＰ２レベルを減少させた）

本実施例は、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を投与したサルにおいてＩＧＦＢＰ２レベルが低下することを証明する。

【０２８２】

投与。Ｃ１群中のサルに、ビヒクルコントロール（偽薬）を、０日目から開始して１週間に１回、１３週間投与した。Ｔ１群のサルに、抗ＩＧＦ１Ｒ　Ｍａｂである１９Ｄ１２（配列番号８および１０のアミノ酸配列の成熟ポリペプチドＩｇ鎖を含む）を、１０ｍｇ／ｍｇで０日目から開始して１週間に１回、１３週間投与した。

【０２８３】

血液サンプルを、指定された時点に大腿動脈／静脈を介して血清分離チューブに採取し、遠心分離して血清を得た。血清サンプルを、分析まで－８０℃で保存した。

【０２８４】

ＩＧＦＢＰ２の測定。Ｒ＆Ｄ　ＤｕｏｓｅｔヒトＩＧＦＢＰ２　ＥＬＩＳＡ構築システムを選択し、以下のプロトコールを使用した：プレートを、１００ｕｌの２ｕｇ／ｍｌ抗－Ｈｕ　ＩＧＦＢＰ２にて４℃で一晩コーティングした。各工程後、プレートを、４×２５０ｕｌの洗浄緩衝液でリンスした。１００ｕｌのブロック緩衝液を、１時間添加し、そしてリンスした。標準および希釈サンプルを添加し、振盪機にて室温で２時間インキュベートし、そしてリンスした。検出抗体として１００ｕｌの１００ｎｇ／ｍｌ二次抗ＩＧＦＢＰ２抗体を、振盪しながら２時間添加し、リンスした。振盪しながら１００ｕｌストレプトアビジン－ＨＲＰを２０分間添加し、リンスした。１００ｕｌの基質溶液の１：１混合物を、振盪しながら２０分間添加した。５０ｕｌの停止溶液を添加した。プレートをタッピングして完全に混合した。４５０ｎＭで読み取った。ＳＯＦＴｍａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを使用して、検量線を４パラメーターのカーブフィット（ｃｕｒｖｅ　ｆｉｔ）にて変形する。

【０２８５】

上記の実験結果を以下に示した。

【０２８６】

【表５－１】

表5:偽薬または抗IGF1R抗体を投与したサルで観測されるIGFBP2レベル

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
101	M	C1	5週目	151
101	M	C1	3週目	153
101	M	C1	1日目	169
101	M	C1	4日目	154
101	M	C1	7日目	148
101	M	C1	91日目	176
102	M	C1	5週目	151
102	M	C1	3週目	170
102	M	C1	1日目	195
102	M	C1	4日目	154
102	M	C1	7日目	187
102	M	C1	91日目	158
103	M	C1	5週目	74
103	M	C1	3週目	90
103	M	C1	1日目	89
103	M	C1	4日目	88
103	M	C1	7日目	96
103	M	C1	91日目	116
104	M	C1	5週目	165

【０２８７】

【表５－２】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
104	M	C1	3週目	199
104	M	C1	1日目	184
104	M	C1	4日目	170
104	M	C1	7日目	168
104	M	C1	91日目	191
105	M	C1	5週目	77
105	M	C1	3週目	90
105	M	C1	1日目	84
105	M	C1	4日目	95
105	M	C1	7日目	76
105	M	C1	91日目	89
106	M	C1	5週目	120
106	M	C1	3週目	142
106	M	C1	1日目	135
106	M	C1	4日目	114
106	M	C1	7日目	128
106	M	C1	91日目	148
501	F	C1	5週目	93
501	F	C1	3週目	119
501	F	C1	1日目	154
501	F	C1	4日目	131
501	F	C1	7日目	117
501	F	C1	91日目	145
502	F	C1	5週目	134
502	F	C1	3週目	211
502	F	C1	1日目	205
502	F	C1	4日目	161
502	F	C1	7日目	174
502	F	C1	91日目	227
503	F	C1	5週目	130
503	F	C1	3週目	158
503	F	C1	1日目	132
503	F	C1	4日目	154
503	F	C1	7日目	136
503	F	C1	91日目	150
504	F	C1	5週目	75
504	F	C1	3週目	66
504	F	C1	1日目	65
504	F	C1	4日目	62
504	F	C1	7日目	65
504	F	C1	91日目	56
505	F	C1	5週目	64
505	F	C1	3週目	68
505	F	C1	1日目	87
505	F	C1	4日目	70
505	F	C1	7日目	69

【０２８８】

【表５－３】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
505	F	C1	91日目	66
506	F	C1	5週目	85
506	F	C1	3週目	86
506	F	C1	1日目	93
506	F	C1	4日目	81
506	F	C1	7日目	79
506	F	C1	91日目	78
1001	M	T1	5週目	166
1001	M	T1	3週目	173
1001	M	T1	1日目	169
1001	M	T1	4日目	92
1001	M	T1	7日目	72
1001	M	T1	91日目	78
1002	M	T1	5週目	147
1002	M	T1	3週目	136
1002	M	T1	1日目	146
1002	M	T1	4日目	99
1002	M	T1	7日目	86
1002	M	T1	91日目	79
1003	M	T1	5週目	121
1003	M	T1	3週目	160
1003	M	T1	1日目	114
1003	M	T1	4日目	88
1003	M	T1	7日目	69
1003	M	T1	91日目	80
1004	M	T1	5週目	156
1004	M	T1	3週目	188
1004	M	T1	1日目	184
1004	M	T1	4日目	163
1004	M	T1	7日目	158
1004	M	T1	91日目	144
1005	M	T1	5週目	141
1005	M	T1	3週目	163
1005	M	T1	1日目	175
1005	M	T1	4日目	126
1005	M	T1	7日目	121
1005	M	T1	91日目	170
1006	M	T1	5週目	110
1006	M	T1	3週目	114
1006	M	T1	1日目	113
1006	M	T1	4日目	80
1006	M	T1	7日目	80
1006	M	T1	91日目	95
1501	F	T1	5週目	124
1501	F	T1	3週目	127

【０２８９】

【表５－４】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
1501	F	T1	1日目	138
1501	F	T1	4日目	114
1501	F	T1	7日目	94
1501	F	T1	91日目	82
1502	F	T1	5週目	141
1502	F	T1	3週目	138
1502	F	T1	1日目	145
1502	F	T1	4日目	92
1502	F	T1	7日目	72
1502	F	T1	91日目	85
1503	F	T1	5週目	281
1503	F	T1	3週目	316
1503	F	T1	1日目	253
1503	F	T1	4日目	274
1503	F	T1	7日目	296
1503	F	T1	91日目	274
1504	F	T1	5週目	100
1504	F	T1	3週目	106
1504	F	T1	1日目	89
1504	F	T1	4日目	65
1504	F	T1	7日目	62
1504	F	T1	91日目	63
1505	F	T1	5週目	70
1505	F	T1	3週目	70
1505	F	T1	1日目	60
1505	F	T1	4日目	44
1505	F	T1	7日目	43
1505	F	T1	91日目	58
1506	F	T1	5週目	96
1506	F	T1	3週目	110
1506	F	T1	1日目	107
1506	F	T1	4日目	92
1506	F	T1	7日目	70
1506	F	T1	91日目	55

Ｃ１群に偽薬を投与し、Ｔ１群に抗体を投与した。

（実施例３：抗ＩＧＦ１Ｒ　Ｍａｂである１９Ｄ１２の処置は、健康なヒト被験体における血清ＩＧＦＢＰ２レベルを減少させた）

本実施例は、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体でのＩＧＦ１Ｒ阻害に応答してＩＧＦＢＰ２レベルが減少することを証明する。

【０２９０】

ベースライン（非処置ＩＧＦＢＰ２レベル）の決定のための血液の最初のサンプリング後、健康なヒト被験体に、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（配列番号８および１０のアミノ酸配列の成熟ポリペプチドＩｇ鎖を含む）を０．３ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、１０．０ｍｇ／ｋｇ、および２０．０ｍｇ／ｋｇで６０分間、１回静脈注入した。処置後、１日目（投与前）ならびに投与から３、６、８、１０、１５、および５７日後（「終点」）にＩＧＦＢＰ２分析のために採血した。１５、１６、および１７日目に、全被験体に、組換えヒトＩＧＦ－１（皮下、ＢＩＤ）も注射した。これらの試験から収集したデータを、以下の表６に記載する。

【０２９１】

【表６】

表6:表示した用量の抗IGF1R抗体を投与した健康なヒト被験体中で観測されたIGFBP2レベルのまとめ

投与群	投与後の測定点	IGFBP2(ng/ml)	SD
0.3 mg/kg	ベースライン	241.9	129.6
	3日目	169.4	83.5
	6日目	153	103.9
	8日目	157	127.9
	10日目	200	172.5
	15日目	292	177.5
	終点	520	326.9
1.0 mg/kg	ベースライン	268	119.8
	3日目	180	97.7
	6日目	154	126.3
	8日目	125	85.8
	10日目	170	170.6
	15日目	180	147.9
	終点	279	196.2
3.0 mg/kg	ベースライン	237	122.7
	3日目	154	58.9
	6日目	119	54.3
	8日目	116	55.5
	10日目	99	50.0
	15日目	109	41.9
	終点	183	110.0
10 mg/kg	ベースライン	247	60.1
	3日目	156	51.2
	6日目	123	53.2
	8日目	129	49.4
	10日目	118	68.7
	15日目	136	89.9
	終点	211	172.0
20 mg/kg	ベースライン	190	100.1
	3日目	129	45.2
	6日目	84	30.6
	8日目	83	32.2
	10日目	99	38.6
	15日目	97	18.9
	終点	139	64.1

ＩＧＦＢＰ２値は、各投与群に８人の被験体（抗体を投与した６人の被験体および偽薬を投与した２人の被験体の両方を含む）で観測された平均レベルである。

【０２９２】

抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を投与した被験体中のＩＧＦ１受容体の飽和は、ベースラインＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％のＩＧＦＢＰ２レベルの減少と相関する。

【０２９３】

本発明は、本明細書中に記載の特定の実施形態によってその範囲が制限されるべきではない。実際、本明細書中に記載の実施形態に加えて、上記説明から本発明の種々の修正形態が当業者に明らかとなるであろう。かかる修正形態は、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが意図される。

【０２９４】

特許、特許出願、刊行物、製品説明書、およびプロトコールが本願を通して引用されており、その開示は、全ての目的のためにその全体が本明細書中で参考として援用される。

【配列表】

2009545724000001.xml

【手続補正書】
【提出日】平成21年2月18日(2009.2.18)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本願は、２００６年６月３０日に出願された米国仮特許出願第６０／８１８，００４号の利益を請求し、この米国仮特許出願の全体は、本明細書中に参考として援用される。
【０００２】
（発明の分野）
本発明は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、例えば、癌を治療するためにインヒビターを投与された患者において有効であるかどうかを判断する方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
（発明の背景）
ソマトメジンとしても公知のインスリン様成長因子には、インスリン様成長因子－Ｉ（ＩＧＦ－Ｉ）およびインスリン様成長因子－ＩＩ（ＩＧＦ－ＩＩ）が含まれる（非特許文献１および非特許文献２）。これらの成長因子は、インスリン様成長因子受容体－１（ＩＧＦ１Ｒ）と呼ばれる共通の受容体への結合によって種々の細胞型（腫瘍細胞（非特許文献３）が含まれる）に対して分裂促進活性を与える（非特許文献４）。ＩＧＦのＩＧＦ１Ｒとの相互作用は、チロシン残基上の受容体の自己リン酸化の誘発によって受容体を活性化させる（非特許文献５）。一旦活性化されると、ＩＧＦ１Ｒは、ＩＲＳ－１およびＳｃｈなどの細胞内基質に結合することができる。リン酸化ＩＲＳ－１は、ＰＩ３キナーゼのｐ８５調節サブユニットを活性化し、それにより、いくつかの下流基質（ｐ７０　Ｓ６キナーゼおよびタンパク質キナーゼＢ（Ａｋｔ）が含まれる）を活性化することができる。Ａｋｔリン酸化は、次に、ｍＴＯＲ活性化によってタンパク質合成を増強し、Ｂａｄのリン酸化および不活化によってＩＧＦ１Ｒの抗アポトーシス効果を誘発する。ＰＩ３キナーゼ駆動シグナルと並行して、リン酸化ＩＲＳ－１またはＳｈｃによるＧｒｂ２／ＳＯＳの動員によってＲａｓが動員されてＲａｆ１／ＭＥＫ／ＥＲＫ経路および下流核因子を活性化し、それにより、細胞増殖が誘導される。明らかに、この経路における活性の阻害は、この経路の任意のメンバー（例えば、ＩＧＦ１Ｒ）によって媒介される疾患を治療するための有益な手段であろう。ＩＧＦ１Ｒ活性の阻害は、ヒトの癌および他の増殖性疾患の成長を治療または防止する有益な方法であることが証明されている。例えば、インスリン様成長因子受容体－Ｉの過剰発現は、いくつかの癌細胞株および腫瘍組織中で証明されている。同様に、この経路の活性のモニタリングは、経路の下流効果（悪性細胞成長）に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響についての有益なマーカーである。
【０００４】
細胞成長の別のモジュレーターは、ＩＧＦＢＰ２である。ＩＧＦＢＰ２は、悪性細胞の有力な成長プロモーターとして同定されている。ＩＧＦＢＰ２発現は、少なくとも一部が、ＩＧＦ１媒介ＩＧＦ１Ｒ活性化に依存する（非特許文献６）。ＩＧＦ１Ｒシグナル伝達経路のＰＩ３キナーゼ部分の活性化は、ＩＧＦＢＰ２発現に関与している（非特許文献６）。
【０００５】
現在、ＩＧＦ１Ｒを標的化するいくつかの公知の抗癌療法（例えば、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体）が存在する（例えば、特許文献１を参照のこと）。現在の技術を使用したＩＧＦ１Ｒイ

ンヒビター療法を受ける被験体に与えられる適切な投薬量の評価は困難であり得る。例えば、臨床医は、投薬量が適切であるかどうかを判断するために療法の数週間後または数ヵ月後に腫瘍サイズまたは癌の進行を測定する必要があり得る。かかる過程は時間がかかり、従って、一定の癌が陽性の治療結果（例えば、生存）に到達するために迅速且つ有効に治療しなければならないという事実を考慮して危険であり得る。したがって、所与の投薬量が適切であるかどうかを迅速且つ都合良く判断することが当該分野で必要である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００６】

【特許文献１】国際公開第２００３／１００００８号パンフレット

【非特許文献】

【０００７】

【非特許文献１】Ｋｌａｐｐｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，（１９８３）Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌ．１１２：２２１５

【非特許文献２】Ｒｉｎｄｅｒｋｎｅｃｈｔ，ｅｔ　ａｌ．，（１９７８）Ｆｅｂｓ．Ｌｅｔｔ．８９：２８３

【非特許文献３】Ｍａｃａｕｌａｙ，（１９９２）Ｂｒ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ　６５：３１１

【非特許文献４】Ｓｅｐｐ－Ｌｏｒｅｎｚｉｎｏ，（１９９８）Ｂｒｅａｓｔ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ　４７：２３５

【非特許文献５】Ｂｕｔｌｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，（１９９８）Ｃｏｍｐａｒａｔｉｖｅ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ａｎｄ　Ｐｈｙｓｉｏｌｏｇｙ　１２１：１９

【非特許文献６】Ｍａｒｔｉｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ（２００７）１４８（５）：２５３２－２５４１

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００８】

（発明の要旨）

本発明は、本発明の方法を提供することによってこのニーズに取り組んでいる。本明細書中で考察するように、本発明は、一連のインヒビター処置にわたる被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２レベルのモニタリングによるＩＧＦ１Ｒインヒビター療法を受けた被験体の体内のＩＧＦ１Ｒ系またはカスケードの規模または阻害をモニタリングするための簡潔且つ都合の良い方法を提供する。ＩＧＦ１Ｒ処置によってＩＧＦＢＰ２レベルが、インヒビターを投与した被験体の体内で長期にわたって低下することが証明されている。ＩＧＦＢＰ２レベルとＩＧＦ１Ｒシグナル伝達カスケードにおける活性レベルとの関連により、血中ＩＧＦＢＰ２レベルは、インヒビター療法がカスケードに及ぼす影響の規模についての都合の良い指標となる。ＩＧＦＢＰ２レベルは最大量減少し、この量が従来の薬物動態学的標的を意味することも証明されている。ＩＧＦ１Ｒによって媒介される病状を有する被験体にＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する臨床医または他の開業医は、次に、被験体の体内に長期にわたって血中ＩＧＦＢＰ２レベルを追跡し、この所見に基づいて、処置を何らかの方法で変更すべきかどうか（例えば、投薬を増加、減少、維持、または中断すべきかどうか）を決定することができる。

【０００９】

例えば、本発明は、一連のＩＧＦ１Ｒインヒビターの治療中に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって測定する工程を含む、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。かかる臨床／薬物動態学データは、所与のＩＧＦ１Ｒインヒビター治療計画の有効性および投薬（例えば、量および／または頻度）の両方の評価で有益である。本発明のより特定の実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前の被験体（例えば、インヒビターに一度も曝露されていない未処置の被験体または治療計

画の続行中の被験体）の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含む。例えば、工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度よりも高い場合にインヒビターはＩＧＦＢＰ２濃度を低下させると判断し、工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度よりも高くない場合にインヒビターはＩＧＦＢＰ２濃度を低下させないと判断する。

【００１０】

本発明は、被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって評価する工程を含む、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦ１Ｒ受容体に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。例えば、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである。

【００１１】

本発明はまた、一定用量のインヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって少なくとも５１％減少させることが観測されない場合に投薬量は不十分と判断されるか、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって少なくとも５１％減少させることが観測される場合に投薬量は十分であると判断される、被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を評価する方法を提供する。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に投薬量は不十分であると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に投薬量は十分であると判断される。例えば、本発明の１つの実施形態では、投薬量が許容可能であると判断される場合、被験体に、評価された用量の投与を含む治療計画を継続する。

【００１２】

本発明は、さらに、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される、被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法を含む。

本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される。本発明はまた、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される、被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法も提供する。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される。例えば、本発明の１つの実施形態では、例えば、０．３、１、３、１０、または２０ｍｇ／ｋｇの投薬量でＩＧＦ１Ｒインヒビターを１週間に１回投与する工程を含む治療計画を被験体に施す。

【００１３】

本発明はまた、（ｉ）ＩＧＦ１Ｒインヒビターの任意の投与前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程、および（ｖ）ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に少なくとも５１％減少しない場合にインヒビターの投薬量を増加させる工程を含む、被験体のＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法を提供する。本発明の１つの実施形態では、５１％の目安に到達する場合に投薬量を維持する。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルが５１％未満に有意且つ許容不可能に減少する場合に投薬量を減少させる。

【００１４】

本発明は、さらに、一定用量のインヒビターをＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを評価する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルを少なくとも５１％減少させることが観測される場合にこの投薬量を選択する、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの用量を選択する方法を提供する。例えば、本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの処置前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のインヒビターを投与する工程（ここで、その投与は共通の量および頻度である）、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルを少なくとも５１％減少させることが観測される場合にこの用量を選択する。例えば、この用量を選択する場合、投与を含む治療計画を継続する。

【００１５】

本明細書中で考察した本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである。例えば、その抗体またはフラグメントは、

ＲＡＳＱＳＩＧＳＳＬＨ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｌ１である）；

ＹＡＳＱＳＬＳ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｌ２である）；

ＨＱＳＳＲＬＰＨＴ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｌ３である）；
ＳＦＡＭＨ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１である）
ＧＦＴＦＳＳＦＡＭＨ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ１である）；
ＶＩＤＴＲＧＡＴＹＹＡＤＳＶＫＧ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ２である）；
ＬＧＮＦＹＹＧＭＤＶ（配列番号）（例えば、ＣＤＲ－Ｈ３である）；
または配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント；配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント；あるいは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。

【００１６】

本明細書中で考察した本発明のいずれかの１つの実施形態では、被験体は、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される医学的障害（ｍｅｄｉｃａｌ　ｄｉｓｏｒｄｅｒ）（例えば、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌（ｒｅｎａｌ　ｔｒａｎｓｉｔｉｏｎａｌ　ｃｅｌｌ　ｃａｎｃｅｒ）、ウェルナー・モリソン症候群（Ｗｅｒｎｅｒ－Ｍｏｒｒｉｓｏｎ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、先端巨大症（ａｃｒｏｍｅｇａｌｙ）、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患（ｈａｅｍｏｔｏｌｏｇｉｃａｌ　ｍａｌｉｇｎａｎｃｙ）、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病（Ｈｏｄｇｅｋｉｎ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ）、非ホジキンリンパ腫（ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｅｋｉｎ’ｓ　ｌｙｍｐｈｏｍａ）、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫（ｄｉｆｆｕｓｅ　ｌａｒｇｅ　ｃｅｌｌ　ｌｙｍｐｈｏｍａ）、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群（ｓｅａｒｙ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ　ｍｙｅｌｆｉｂｒｏｓｉｓ）、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病（Ｂｅｃｈｅｔ’ｓ　ｄｉｓｅａｓｅ））を罹患している。

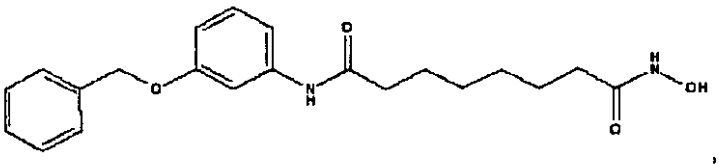
【００１７】

本明細書中で考察した本発明のいずれかの１つの実施形態では、被験体は、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ（ｐａｚｏｐａｎｉｂ）、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ（ｖａｎｄｅｔａｎｉｂ）、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－

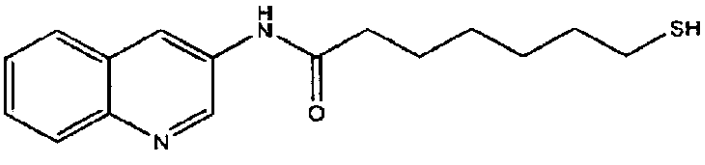
ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター（ｆｏｃａｌ　ａｄｈｅｓｉｏｎ　ｋｉｎａｓｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体（ＶＥＧＦ　ｔｒａｐ　ａｎｔｉｂｏｄｙ）、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ（ｄａｓａｔａｎｉｂ）、ニロチニブ、デカタニブ（ｄｅｃａｔａｎｉｂ）、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ（ｏｒｅｇｏｖｏｍａｂ）、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド（ｎｏｌａｔｒｅｘｅｄ）、ａｚｄ２１７１、バタブリン（ｂａｔａｂｕｌｉｎ）、オファツムマブ、ザノリムマブ（ｚａｎｏｌｉｍｕｍａｂ）、エドテカリン（ｅｄｏｔｅｃａｒｉｎ）、テトランドリン（ｔｅｔｒａｎｄｒｉｎｅ）、ルビテカン、テスミリフェン（ｔｅｓｍｉｌｉｆｅｎｅ）、オブリメルセン、チシリムマブ（ｔｉｃｉｌｉｍｕｍａｂ）、イピリムマブ（ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ）、ゴッシポール（ｇｏｓｓｙｐｏｌ）、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド（ｃｉｌｅｎｇｉｔｉｄｅ）、ギマテカン（ｇｉｍａｔｅｃａｎ）、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン（ｌｕｃａｎｔｈｏｎｅ）、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ（ｎｅｕｒａｄｉａｂ）、ビテスパン（ｖｉｔｅｓｐａｎ）、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル（ｔａｌａｍｐａｎｅｌ）、アトラセンタン（ａｔｒａｃｅｎｔａｎ）、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン（ｒｏｍｉｄｅｐｓｉｎ）、ＡＤＳ－１００３８０、

【００１８】

【化１】

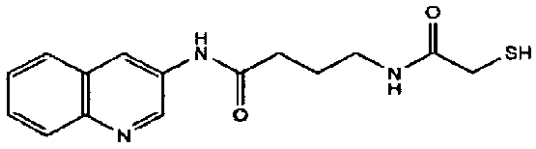


, CG-781, CG-

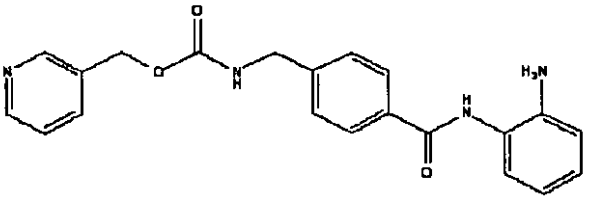


1521, , SB-556629,

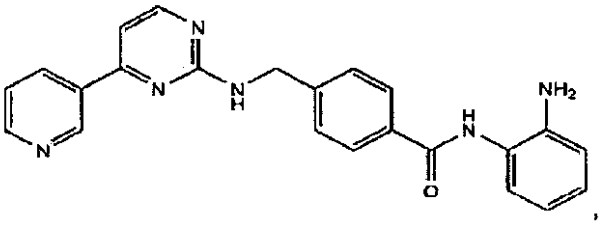
クラミドシン(chlamydocin), JNJ-16241199,



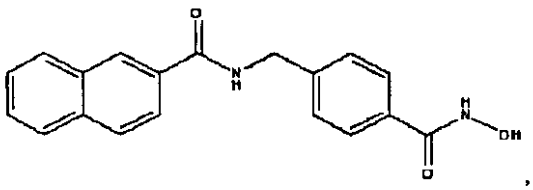
,



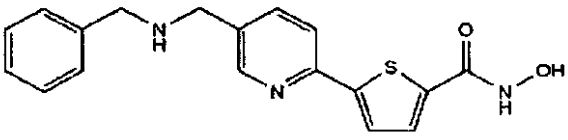
,



,



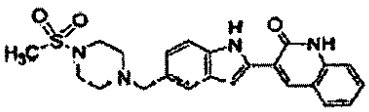
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ（ｓｅｌｉｃｉｃｌｉｂ）；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

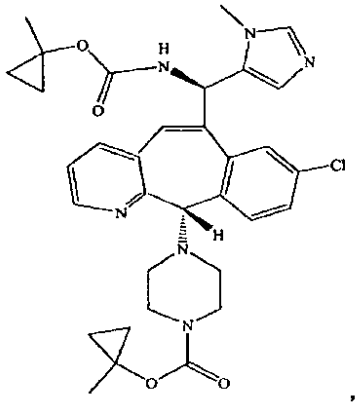
【化２】



）；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ（ｌａｐａｔａｎｉｂ）、カネルチニブ（ｃａｎｅｒｔｉｎｉｂ）、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ（ｌｏｎａｆａｒｎｉｂ）、

【００１９】

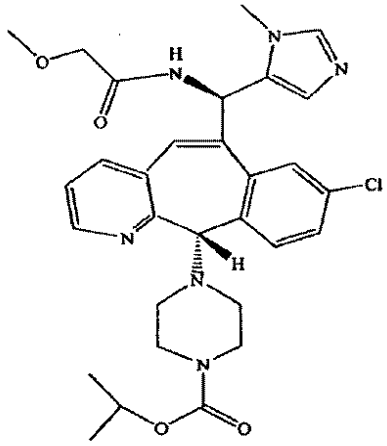
【化３】



,

【００２０】

【化４】



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸（ｓｕｂｅｒｏｙｌ　ａｎａｌｉｄｅ　ｈｙｄｒｏｘａｍｉｃ　ａｃｉｄ）、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラム

ブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン（６－ｍｅｃａｐｔｏｐｕｒｉｎｅ）、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン（ｒａｚｏｘｉｎ）、マリマスタット（ｍａｒｉｍａｓｔａｔ）、ＣＯＬ－３、ネオバスタット（ｎｅｏｖａｓｔａｔ）、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン（ｖｉｔａｘｉｎ）、ドロロキシフェン、イドキシフェン（ｉｄｏｘｙｆｅｎｅ）、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス（ｄｅｎｉｌｅｕｋｉｎ ｄｉｆｔｉｔｏｘ）、ゲフィチニブ、ボルテジミブ（ｂｏｒｔｅｚｉｍｉｂ）、パクリタキセル、クレモフォール非含有（ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ－ｆｒｅｅ）パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ（ｅｐｉｔｈｉｌｏｎｅ Ｂ）、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン（ｐｉｐｅｎｄｏｘｉｆｅｎｅ）、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン（ａｒｚｏｘｉｆｅｎｅ）、フルベストラント、アコルビフェン（ａｃｏｌｂｉｆｅｎｅ）、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ １８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ ２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ １８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン（ｗｏｒｔｍａｎｎｉｎ）、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート（ｚｏｌｅｎｄｒｏｎａｔｅ）、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン（ｄｅｘｒａｚｏｘａｎｅ）、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン（ｉｂｒｉｔｇｕｍｏｍａｂ ｔｉｕｘｅｔａｎ）、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート（ｅｄｉｔｒｏｎａｔｅ）、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント（ｃａｓｏｐｉｔａｎｔ）、ネツピタント（ｎｅｔｕｐｉｔａｎｔ）、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベ

ポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与される。本明細書中で考察した本発明のいずれかの１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルを、患者由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して決定する。また、本明細書中で考察した本発明のいずれかの１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２濃度を評価するサンプルは、患者由来の血液または血漿である。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

（項目１）

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦ１Ｒ受容体に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって評価する工程を含む、方法。

（項目２）

ＩＧＦＢＰ２レベルが前記投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが前記投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害しないと判断される、項目１に記載の方法。

（項目３）

前記被験体がＩＧＦ１Ｒの活性または発現によって媒介される病状を罹患し、ＩＧＦＢＰ２レベルが前記インヒビターの第１の投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を十分に阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが前記インヒビターの第１の投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に前記インヒビターは前記受容体を十分に阻害しないと判断される、項目１に記載の方法。

（項目４）

（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）前記被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）前記投与後の前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程

を含み、

ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害すると判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該インヒビターは該受容体を阻害しないと判断される、項目１に記載の方法。

（項目５）

前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目１に記載の方法。

（項目６）

前記抗体またはフラグメントが、

【化１０４】

RASQSIGSSLH (配列番号　99);

YASQSLS (配列番号　100);

HQSSRLPHT (配列番号　101);

SFAMH (配列番号　102)

GFTFSSFAMH (配列番号　107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および

LGNFYYGMDV (配列番号　104);

または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟

フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、項目５に記載の方法。

（項目７）

前記被験体が、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される医学的障害を罹患している、項目１に記載の方法。

（項目８）

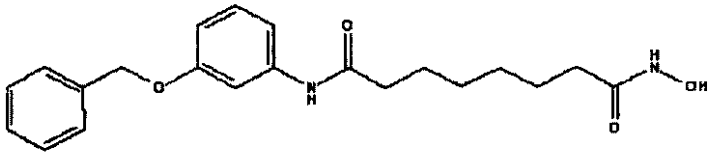
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、項目７に記載の方法。

（項目９）

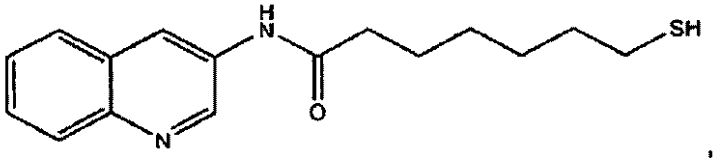
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タラ

ンパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

【化１０５】

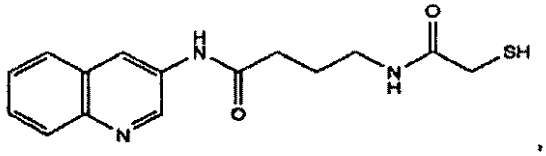


, CG-781, CG-



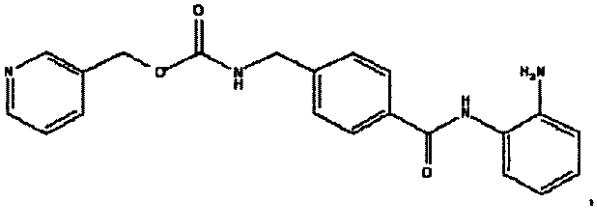
1521,

, SB-556629,

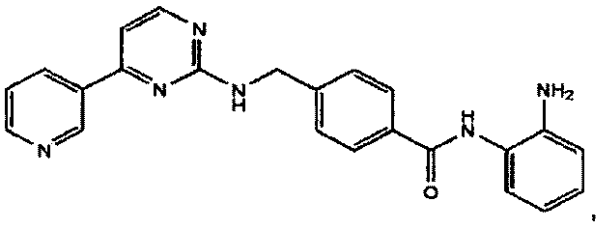


クラミドシン , JNJ-16241199,

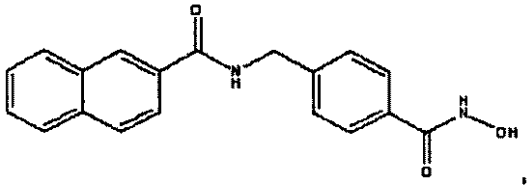
,



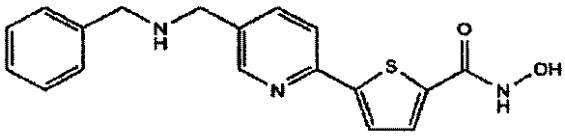
,



,



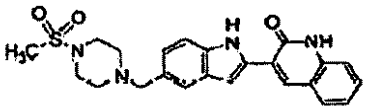
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

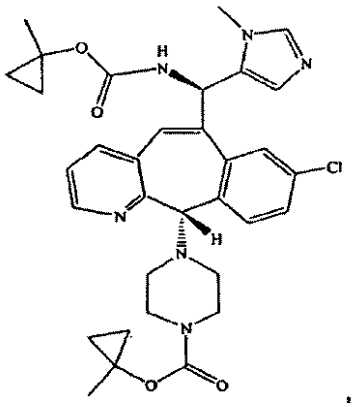
【化１０６】



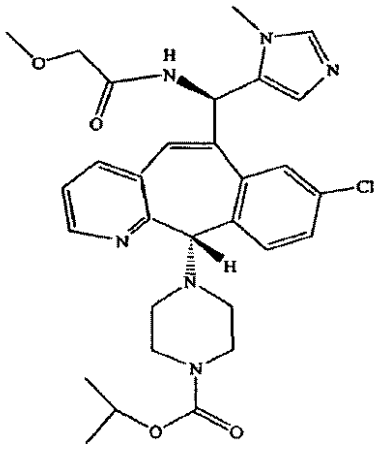
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１０７】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーもまた投与される、項目１に記載の方法。

（項目１０）

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して決定される、項目１に記載の方法。

（項目１１）

ＩＧＦＢＰ２が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、項目１に記載の方法。

（項目１２）

ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を評価する方法であって、一定用量の該インヒビターを該被験体に投与して該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを評価する工程を含み、該インヒビターの投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％減少させることが観測されない場合に該投薬量は十分でないと判断されるか、該インヒビターの投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％減少されることが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、方法。

（項目１３）

（ｉ）前記インヒビターでの任意の処置の前に、前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程
を含み、
該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に前記投薬量は十分でないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、項目１２に記載の方法。
（項目１４）
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目１２に記載の方法。
（項目１５）
前記抗体またはフラグメントが、
【化１０８】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);
YASQSLS (配列番号 100);
HQSSRLPHT (配列番号 101);
SFAMH (配列番号 102)
GFTFSSFAMH (配列番号 107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および
LGNFYYGMDV (配列番号 104);

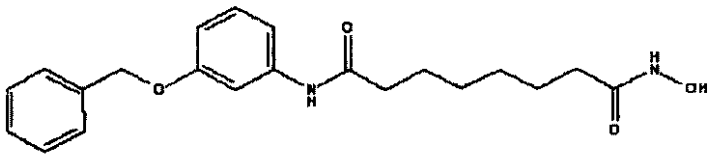
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、項目１４に記載の方法。
（項目１６）
前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、項目１５に記載の方法。
（項目１７）
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、

グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、項目１２に記載の方法。

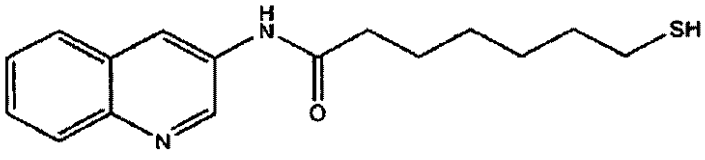
（項目１８）

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

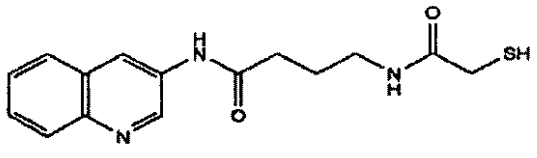
【化１０９】



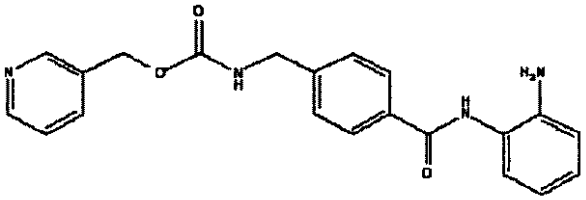
, CG-781, CG-



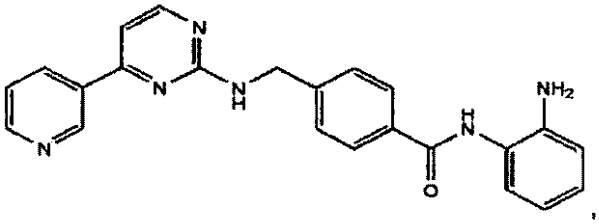
1521, , SB-556629,



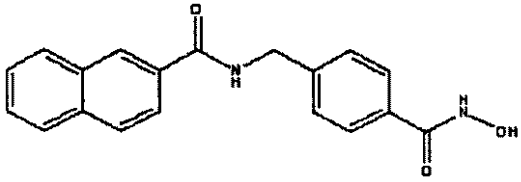
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



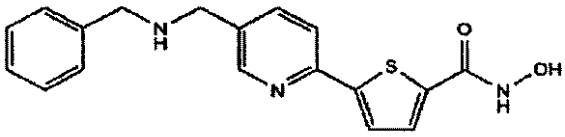
,



,



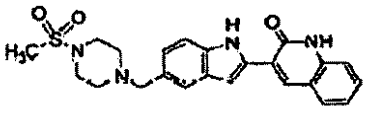
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

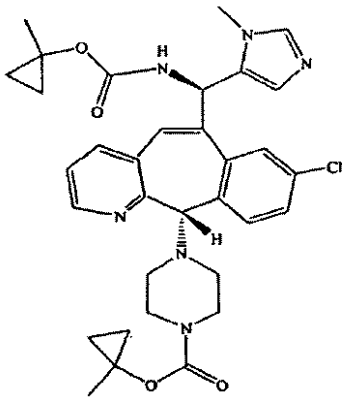
【化１１０】



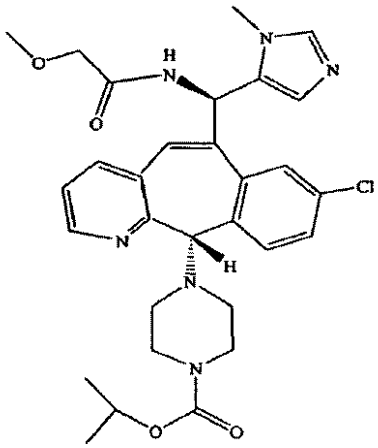
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（Ｃ$_{５９}$Ｈ$_{８４}$Ｎ$_{１８}$Ｏ$_{１４}$・（Ｃ$_2$Ｈ$_4$Ｏ$_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１１】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、項目１２に記載の方法。

（項目１９）

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して決定される、項目１２に記載の方法。

（項目２０）

ＩＧＦＢＰ２が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、項目１２に記載の方法。

（項目２１）

被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法であって、該インヒビターを該被験体に投与して該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該病状は該インヒビターに応答しないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに応答すると判断される、方法。

（項目２２）

（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

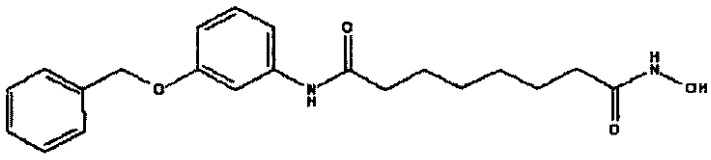
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程

を含み、
該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に前記病状は該インヒビターに応答しないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに応答すると判断される、項目２１に記載の方法。
（項目２３）
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目２１に記載の方法。
（項目２４）
前記抗体またはフラグメントが、
【化１１２】
RASQSIGSSLH (配列番号 99);
YASQSLS (配列番号 100);
HQSSRLPHT (配列番号 101);
SFAMH (配列番号 102)
GFTFSSFAMH (配列番号 107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および
LGNFYYGMDV (配列番号 104);

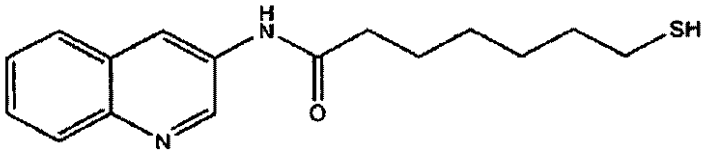
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、項目２３に記載の方法。
（項目２５）
前記工程（ｉ）が、前記インヒビターの任意の投与の前に被験体に対して行われる、項目２２に記載の方法。
（項目２６）
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである

、項目２１に記載の方法。
（項目２７）
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

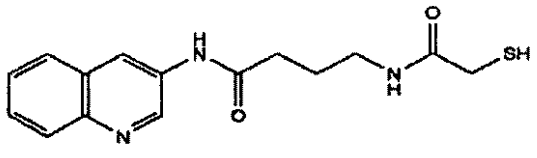
【化１１３】



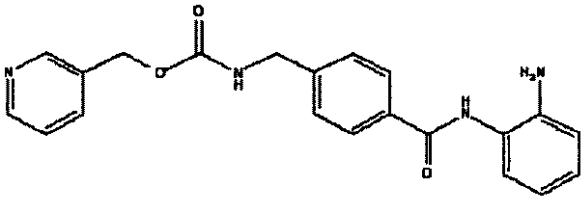
, CG-781, CG-



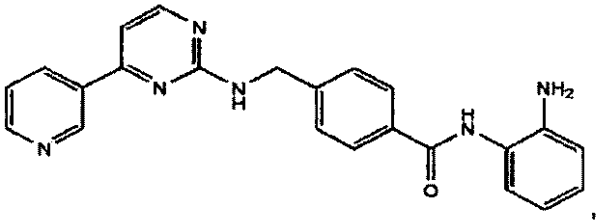
1521, , SB-556629,



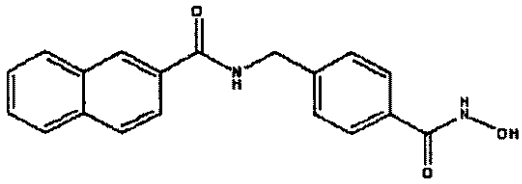
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



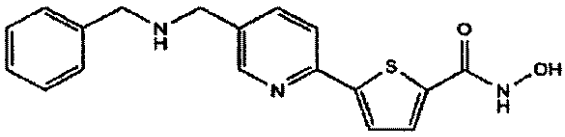
,



,



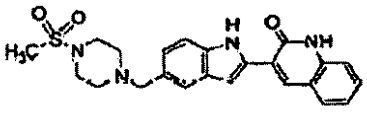
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

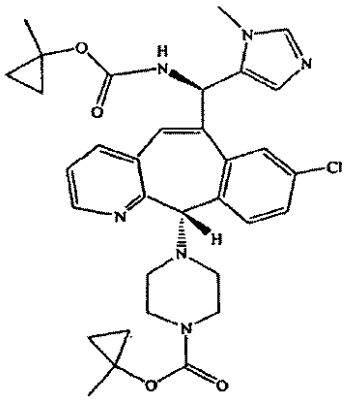
【化１１４】



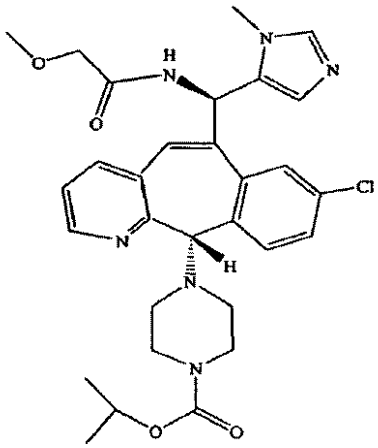
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１５】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、項目２１に記載の方法。

（項目２８）

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して決定される、項目２１に記載の方法。

（項目２９）

ＩＧＦＢＰ２が、前記被験体由来の血液中、血清中、または血漿中で測定される、項目２１に記載の方法。

（項目３０）

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、該インヒビターでの一連の処置中の長期にわたる該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含む、方法。

（項目３１）

（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、

（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程

を含み、

工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度より高い場合に該インヒビ

ターがＩＧＦＢＰ２濃度を低下させると判断され、工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度より高くない場合に該インヒビターがＩＧＦＢＰ２濃度を低下させないと判断される、項目３０に記載の方法。
（項目３２）
工程（ｉ）が、前記インヒビターの任意の投与の前に行われる、項目３１に記載の方法。
（項目３３）
被験体におけるＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法であって、
（ｉ）ＩＧＦ１Ｒインヒビターの任意の投与前に該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の該ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程、
（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程、および
（ｖ）該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に少なくとも５１％減少しない場合に該インヒビターの投薬量を増加させるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に少なくとも５１％減少する場合に投薬量を維持または減少させる工程、
を含む方法。
（項目３４）
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目３３に記載の方法。
（項目３５）
前記抗体またはフラグメントが、
【化１１６】
RASQSIGSSLH (配列番号　99);
YASQSLS (配列番号　100);
HQSSRLPHT (配列番号　101);
SFAMH (配列番号　102)
GFTFSSFAMH (配列番号　107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および
LGNFYYGMDV (配列番号　104);

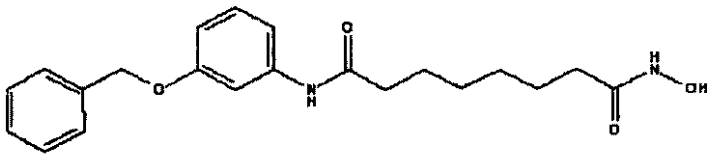
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、項目３４に記載の方法。
（項目３６）
前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、項目３３に記載の方法。
（項目３７）
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉

腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、項目３３に記載の方法。

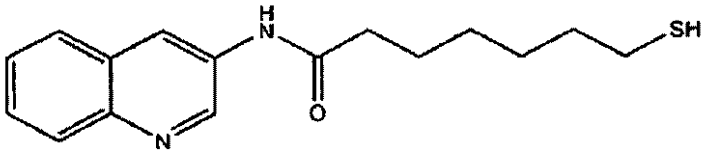
（項目３８）

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

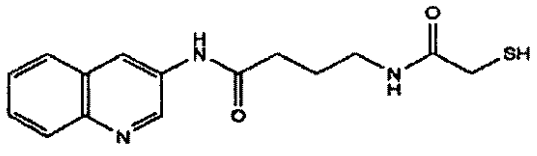
【化１１７】



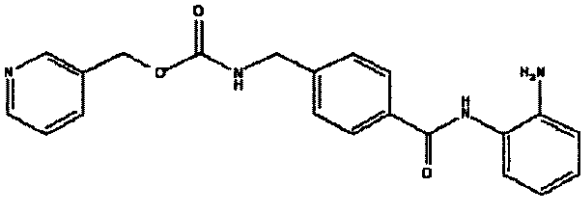
, CG-781, CG-



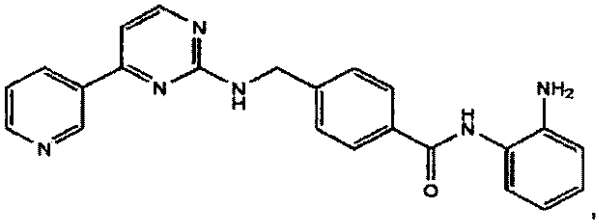
1521, , SB-556629,



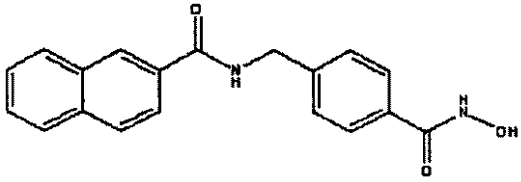
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



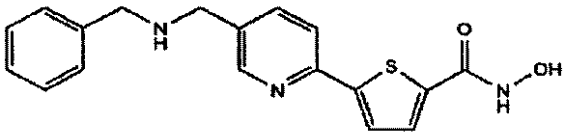
,



,



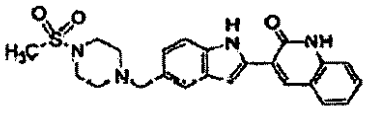
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

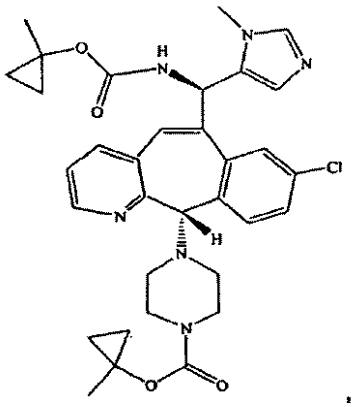
【化１１８】



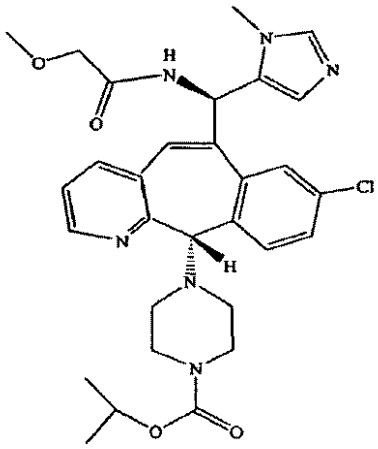
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１９】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ、アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、項目３３に記載の方法。

（項目３９）

ＩＧＦ１Ｒインヒビターの用量を選択する方法であって、一定用量の該インヒビターをＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを評価する工程を含み、該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが、該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測される場合に、該投薬量を選択する、方法。

（項目４０）

（ｉ）前記インヒビターでの第１の処置前に前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程

を含み、

該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測される場合に、該用量を選択するか、該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測されない場合に、該用量を選択しない、項目３９に記載の方法。

（項目４１）

前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、項目３９に記載の方法。

（項目４２）

前記抗体またはフラグメントが、

【化１２０】

RASQSIGSSLH (配列番号　99);

YASQSLS (配列番号　100);

HQSSRLPHT (配列番号　101);

SFAMH (配列番号　102)

GFTFSSFAMH (配列番号　107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および

LGNFYYGMDV (配列番号　104);

または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、項目４１に記載の方法。

（項目４３）

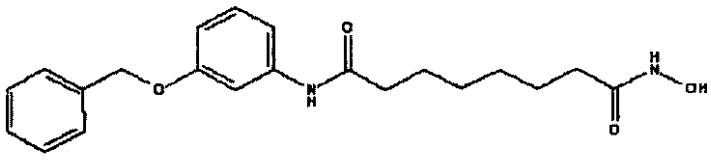
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、項目３９に記載の方法。

（項目４４）

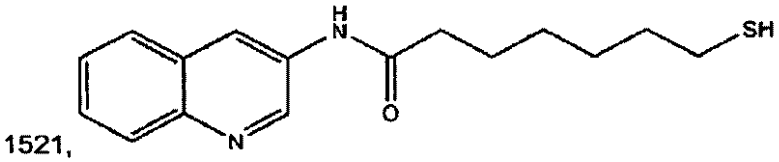
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２

インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

【化１２１】

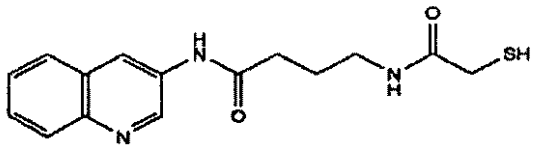


, CG-781, CG-



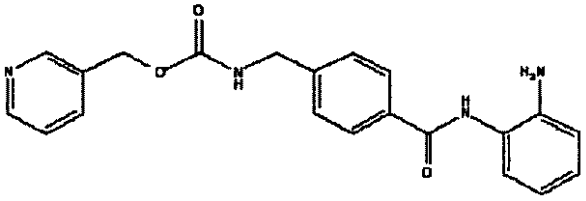
1521,

, SB-556629,

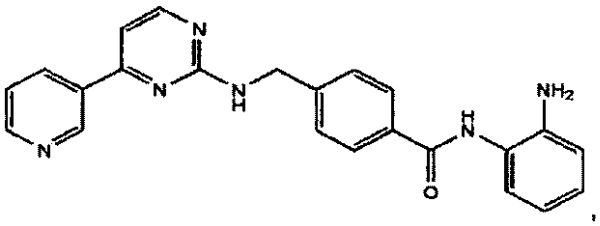


クラミドシン , JNJ-16241199,

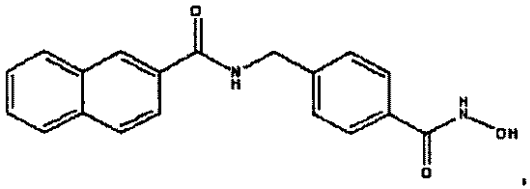
,



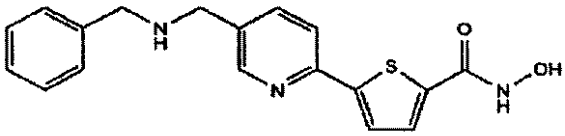
,



,



,

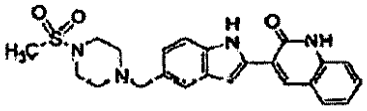


,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシ

ン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８

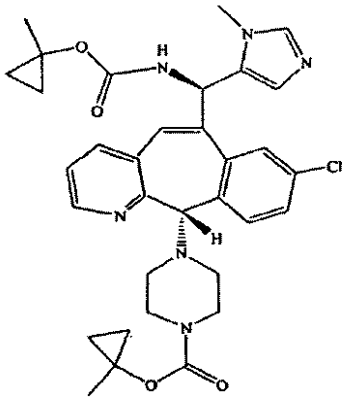
【化１２２】



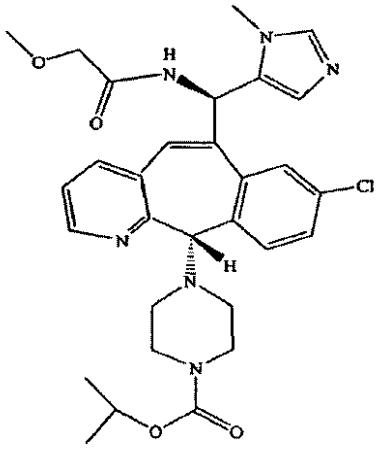
）；

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１２３】



，



，

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、

ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、項目３９に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

（発明の詳細な説明）

本明細書中で考察されるように、ＩＧＦＢＰ２レベルは、ＩＧＦ１Ｒインヒビターが被験体の体内における細胞（例えば、悪性細胞）中のＩＧＦ１Ｒ経路を阻害する規模についての非常に有用な薬物動態学的マーカーであることが証明された。このデータは、所与の投薬量のインヒビターの適切性の評価において臨床医に有益な情報を提供する。測定されたＩＧＦＢＰ２レベルを考慮して、臨床医の専門的判断においてＩＧＦ１Ｒ経路が十分に阻害されないと見なされる場合、投薬量を増加させることができる。投薬量および経路の阻害が十分であると見なされる場合、投薬量を維持することができる。経路阻害における投薬量が非常に多いと見なされる場合、投薬量を減少させることができる。

【００２２】

一連のＩＧＦ１Ｒインヒビター（例えば、本明細書中で考察される抗ＩＧＦ１Ｒ抗体）治療計画中に被験体の血中のＩＧＦＢＰ２レベルが少なくとも５１％（例えば、少なくとも５２％、少なくとも５３％、少なくとも５４％、少なくとも５５％、少なくとも５６％、少なくとも５７％、少なくとも５８％、少なくとも５９％、少なくとも６０％、少なくとも６１％、少なくとも６２％、少なくとも６３％、少なくとも６４％、少なくとも６５％、少なくとも６６％、少なくとも６７％、少なくとも６８％、少なくとも６９％、少なくとも７０％、少なくとも７１％、少なくとも７２％、少なくとも７３％、少なくとも７４％、少なくとも７５％、少なくとも７６％、少なくとも７７％、少なくとも７８％、少なくとも７９％、少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、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１００％）減少する時点で、被験体の体内の受容体は、インヒビターで本質的に飽和されると判断した。上記時点は、５１％を、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される任意の疾患のＩＧＦ１Ｒインヒビターでの処置における非常に有用な薬物動態学的目安とする。上記で考察された５１％の目安または任意の目安の比率（例えば、少なくとも６０％、少なくとも７０％など）を、本明細書中で考察した任意の方法と組み合わせて目安として使用することができる。任意のかかる実施形態は、本発明の一部を形成する。

【００２３】

さらに、本発明の態様は、患者がＩＧＦＢＰ２レベルの上昇を示すかどうかの決定を含む。本明細書中で考察されるように、患者におけるＩＧＦＢＰ２レベルは、腫瘍サイズと相関した：より高いＩＧＦＢＰ２レベルは、巨大な腫瘍サイズに相関し、逆もまた同様である。

【００２４】

用語「インスリン様成長因子結合タンパク質２」、「ＩＧＦＢＰ－２」、「ＩＢＰ－２」、または「ＩＧＦ結合タンパク質２」は、当該分野で周知である。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２はヒトＩＧＦＢＰ２であり、例えば、以下のアミノ酸配列を含む。

【００２５】

【化５】

MLPRVGCPAL PLPPPPLLPL LPLLLLLLGA SGGGGGARAE VLFRCPPCTP
ERLAACGPPP VAPPAAVAAV AGGARMPCAE LVREPGCGCC SVCARLEGEA CGVYTPRCGQ
GLRCYPHPGS ELPLQALVMG EGTCEKRRDA EYGASPEQVA DNGDDHSEGG LVENHVDSTM
NMLGGGGSAG RKPLKSGMKE LAVFREKVTE QHRQMGKGGK HHLGLEEPKK LRPPPARTPC
QQELDQVLER ISTMRLPDER GPLEHLYSLH IPNCDKHGLY NLKQCKMSLN GQRGECWCVN
PNTGKLIQGA PTIRGDPECH LFYNEQQEAR GVHTQRMQ　　(配列番号 105)

ＵｎｉＰｒｏｔＫＢ／Ｓｗｉｓｓ－Ｐｒｏｔ受託番号Ｐ１８０６５、Ｇｅｎｂａｎｋ受託番号ＮＰ－０００５８８；受託番号ＩＰＩ００２９７２８４．１およびＭ３５４１０、ならびにＥＭＢＬ受託番号Ａ０９８０９も参照のこと。

【００２６】

用語「ＩＧＦ１Ｒ」または「インスリン様成長因子－１受容体」などには、任意のＩＧＦ１Ｒ種（例えば、ヒトＩＧＦ１Ｒ）が含まれる。

【００２７】

１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒ（例えば、ヒトＩＧＦ１Ｒ）に「特異的に」結合する抗体またはその抗原結合フラグメントは、約10^{-8}Ｍ、10^{-7}Ｍ、もしくはそれ未満の数値のＫｄで結合するか、あるいは、本発明の１つの実施形態では、Ｂｉａｃｏｒｅ測定による約1.28×10^{-10}ＭもしくはそれＩ未満の数値のＫｄまたはＫｉｎＥｘＡ測定による約2.05×10^{-12}もしくはそれＩ未満の数値のＫｄで結合する。別の実施形態で

は、ヒトＩＧＦ１Ｒに「特異的に」結合する抗体は、ヒトＩＧＦ１Ｒに排他的に結合し、他のタンパク質（例えば、非ヒトＩＧＦ１Ｒ）に結合しない。

【００２８】

ＩＧＦ１Ｒインヒビター

用語「ＩＧＦ１Ｒインヒビター」または「ＩＧＦ１Ｒアンタゴニスト」などには、管理者（研究者、医師、または獣医など）によって追求される組織、系、被験体、または患者の生物学的応答または医学的応答（癌（例えば、腫瘍成長）の徴候、症状、および／または臨床上の兆候の任意の測定可能な緩和および／または癌（例えば、神経芽細胞腫）の進行または転移の任意の程度への防止、遅延、または停止が含まれる）を誘発する、発現、リガンド結合（例えば、ＩＧＦ－１および／またはＩＧＦ－２への結合）、キナーゼ活性（例えば、自己リン酸化活性）、またはＩＧＦ１Ｒの任意の他の生物活性（例えば、足場非依存性細胞増殖の媒介）を減少させる任意の物質が含まれる。

【００２９】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、インスリン様成長因子－１受容体（例えば、ヒトＩＧＦ１Ｒ）またはその任意の可溶性フラグメントに特異的に結合する任意の単離抗体またはその抗原結合フラグメント（例えば、モノクローナル抗体（例えば、完全なヒトモノクローナル抗体）、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体、Ｆａｂ抗体フラグメント、Ｆ（ａｂ）$_2$抗体フラグメント、Ｆｖ抗体フラグメント（例えば、ＶＨまたはＶＬ）、単鎖Ｆｖ抗体フラグメント、ｄｓＦｖ抗体フラグメント、ヒト化抗体、キメラ抗体、または抗イディオタイプ抗体）（Ｂｕｒｔｒｕｍ　ｅｔ．ａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　６３：８９１２－８９２１（２００３）；仏国特許出願ＦＲ２８３４９９０、ＦＲ２８３４９９１、およびＦＲ２８３４９００、ならびにＰＣＴ出願公開番号ＷＯ０３／１０００００８号；ＷＯ０３／５９９５１号；ＷＯ０４／７１５２９号；ＷＯ０３／１０６６２１号；ＷＯ０４／８３２４８号；ＷＯ０４／８７７５６，ＷＯ０５／１６９７０号；およびＷＯ０２／５３５９６号のいずれかに開示のものなど）である。

【００３０】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、成熟１９Ｄ１２／１５Ｈ１２軽鎖（ＬＣ）－Ｃ、Ｄ、Ｅ、またはＦ、および成熟１９Ｄ１２／１５Ｈ１２重鎖（ＨＣ）－ＡまたはＢ（例えば、成熟ＬＣＦ／成熟ＨＣＡ）を含む単離抗インスリン様成長因子－１受容体（ＩＧＦ１Ｒ）抗体である。本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、１９Ｄ１２／１５Ｈ１２軽鎖－Ｃ、Ｄ、Ｅ、またはＦおよび／または１９Ｄ１２／１５Ｈ１２重鎖－ＡまたはＢの１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）（例えば、３つ全ての軽鎖ＣＤＲおよび３つ全ての重鎖ＣＤＲ）を含むＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する単離抗体である。

【００３１】

本発明のいくつかの抗体鎖のアミノ酸配列およびヌクレオチド配列を、以下に示す。点線の下線を引いた文字は、シグナルペプチドを示す。実線の下線を引いた文字は、ＣＤＲを示す。印のない文字は、フレームワーク領域を示す。成熟フラグメントまたはプロセシングされたフラグメントは、シグナルペプチドを欠く（かかる成熟フラグメントおよびかかる成熟フラグメントを含む抗体またはその抗原結合フラグメントは、それらの使用と共に本発明の一部を形成する）。

【００３２】

【化６】

改変 19D12/15H12　軽鎖　-C (配列番号　1)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA

GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG

TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA

TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT GCT

GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

【００３３】

【化７】

(配列番号 2)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

R G E I V L T Q S P D S L S V T P

G E R V T I T C R A S Q S I G S S

L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K

Y A S Q S L S G V P S R F S G S G

S G T D F T L T I S S L E A E D A

A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

G T K V E I K R T

改変 19D12/15H12 軽鎖 -D (配列番号 3)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GAC TCT CTG TCT GTG ACT CCA

GGC GAG AGA GTC ACC ATC ACC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG TCT CCA AAG CTT CTC ATC AAG

TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG GTC CCC TCG AGG TTC AGT GGC AGT GGA

TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGC CTC GAG GCT GAA GAT TTC

GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACG

(配列番号 4)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

R G E I V L T Q S P D S L S V T P

G E R V T I T C R A S Q S I G S S

L H W Y Q Q K P G Q S P K L L I K

Y A S Q S L S G V P S R F S G S G

S G T D F T L T I S S L E A E D F

A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

G T K V E I K R T

【００３４】

【化８】

改変 19D12/15H12 軽鎖 -E (配列番号 5)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA

GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG

TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA

TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT GCT

GCA GCG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

(配列番号 6)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

R G E I V L T Q S P G T L S V S P

G E R A T L S C R A S Q S I G S S

L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K

Y A S Q S L S G I P D R F S G S G

S G T D F T L T I S R L E P E D A

A A Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

G T K V E I K R T

改変 19D12/15H12 軽鎖 -F (配列番号 7)

ATG TCG CCA TCA CAA CTC ATT GGG TTT CTG CTG CTC TGG GTT CCA GCC TCC

AGG GGT GAA ATT GTG CTG ACT CAG AGC CCA GGT ACC CTG TCT GTG TCT CCA

GGC GAG AGA GCC ACC CTC TCC TGC CGG GCC AGT CAG AGC ATT GGT AGT AGC

TTA CAC TGG TAC CAG CAG AAA CCA GGT CAG GCT CCA AGG CTT CTC ATC AAG

TAT GCA TCC CAG TCC CTC TCA GGG ATC CCC GAT AGG TTC AGT GGC AGT GGA

TCT GGG ACA GAT TTC ACC CTC ACC ATC AGT AGA CTG GAG CCT GAA GAT TTC

GCA GTG TAT TAC TGT CAT CAG AGT AGT CGT TTA CCT CAC ACT TTC GGC CAA

GGG ACC AAG GTG GAG ATC AAA CGT ACA

(配列番号 8)

M S P S Q L I G F L L L W V P A S

R G E I V L T Q S P G T L S V S P

【００３５】

【化９】

G E R A T L S C R A S Q S I G S S

L H W Y Q Q K P G Q A P R L L I K

Y A S Q S L S G I P D R F S G S G

S G T D F T L T I S R L E P E D F

A V Y Y C H Q S S R L P H T F G Q

G T K V E I K R T

改変 19D12/15H12 重鎖 -A (配列番号 9)

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC

CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA AAG CCT GGG

GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT

GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA

GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA

TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC

AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC

TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC

TCA

(配列番号 10)

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val

Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser

Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn

Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

Ser

改変 19D12/15H12 重鎖 -B (配列番号 11)

ATG GAG TTT GGG CTG AGC TGG GTT TTC CTT GTT GCT ATA TTA AAA GGT GTC

CAG TGT GAG GTT CAG CTG GTG CAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCC GGG

GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACC TTC AGT AGC TTT

【００３６】

【化１０】

GCT ATG CAC TGG GTT CGC CAG GCT CCA GGA AAA GGT CTG GAG TGG ATA TCA
GTT ATT GAT ACT CGT GGT GCC ACA TAC TAT GCA GAC TCC GTG AAG GGC CGA
TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT GCC AAG AAC TCC TTG TAT CTT CAA ATG AAC
AGC CTG AGA GCC GAG GAC ACT GCT GTG TAT TAC TGT GCA AGA CTG GGG AAC
TTC TAC TAC GGT ATG GAC GTC TGG GGC CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC
TCA

(配列番号 12)

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly Val
Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ser
Val Ile Asp Thr Arg Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Leu Gly Asn
Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
Ser

１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖および重鎖に作動可能に連結されたＣＭＶプロモーターを含むプラスミドを含む細胞株は、２００３年５月２１日にＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）；１０８０１ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｂｏｕｌｅｖａｒｄ；Ｍａｎａｓｓａｓ，Ｖｉｒｇｉｎｉａ．２０１１０－２２０９に寄託されている。細胞株についての寄託名およびＡＴＣＣ受託番号を以下に示す。

【００３７】

【化１１】

CMVプロモーター -15H12/19D12 LCC (κ)-

寄託名 ："15H12/19D12 LCC (κ)";

ATCC 受託番号 ：PTA-5217

CMVプロモーター -15H12/19D12 LCD (κ)-

寄託名 ："15H12/19D12 LCD (κ)";

ATCC 受託番号 ：PTA-5218

CMVプロモーター -15H12/19D12 LCE (κ)-

寄託名 ："15H12/19D12 LCE (κ)";

ATCC 受託番号 ：PTA-5219

CMVプロモーター -15H12/19D12 LCF (κ)-

寄託名 ："15H12/19D12 LCF (κ)";

ATCC 受託番号 ：PTA-5220

CMVプロモーター -15H12/19D12 HCA (γ4)-

寄託名 ："15H12/19D12 HCA (γ4)"

ATCC 受託番号 ：PTA-5214

CMVプロモーター -15H12/19D12 HCB (γ4)-

寄託名 ："15H12/19D12 HCB (γ4)"

ATCC 受託番号 ：PTA-5215

CMVプロモーター -15H12/19D12 HCA (γ1)-

寄託名 ："15H12/19D12 HCA (γ1)";

ATCC 受託番号 ：PTA-5216

ＡＴＣＣに寄託された細胞株へのアクセスにおける全ての拘束は、特許付与の際に解除されるであろう。本発明は、ＡＴＣＣに寄託された任意の上記プラスミド中に配置した任意の軽鎖および／または重鎖免疫グロブリン鎖またはその成熟フラグメントを含む抗ＩＧＦ１Ｒ抗体およびその抗原結合フラグメントを含む方法および組成物（例えば、本明細書中に開示のいずれか）を含む。

【００３８】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは、１つまたは複数（例えば、３つ）の以下のＣＤＲ配列を含む単離抗体またはその抗原結合フラグメントである：

【００３９】

【化１２】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);

YASQSLS (配列番号 100);

HQSSRLPHT (配列番号 101);

SFAMH (配列番号 102);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);

LGNFYYGMDV (配列番号 104).

例えば、本発明の１つの実施形態では、軽鎖免疫グロブリンは３つのＣＤＲを含み、そして／または重鎖免疫グロブリンは３つのＣＤＲを含む。

【００４０】

１つの実施形態では、ヒトＩＧＦ１Ｒに「特異的に」結合する抗体は、約10^{-8}Ｍ、

１０$^{-7}$Ｍ、またはそれ未満の数値のＫｄで結合するか、あるいは本発明の１つの実施形態では、Ｂｉａｃｏｒｅ測定による約１．２８×１０$^{-10}$Ｍもしくはより低い数値のＫｄ、またはＫｉｎＥｘＡ測定による約２．０５×１０$^{-12}$もしくはより低い数値のＫｄで結合する。別の実施形態では、ヒトＩＧＦ１Ｒに「特異的に」結合する抗体は、ヒトＩＧＦ１Ｒに排他的に結合し、有意なレベルまたは検出可能なレベルで他のタンパク質に結合しない。

【００４１】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与されるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００２／５３５９６号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００２／５３５９６号に記載の配列番号２、６、１０、１４、１８、２２、４７、および５１からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００２／５３５９６号に記載の配列番号４、８、１２、１６、２０、２４、４５、および４９からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００２／５３５９６号中の抗体２．１２．１；２．１３．２；２．１４．３；３．１．１；４．９．２；および４．１７．３から選択される軽鎖および／または重鎖を含む。

【００４２】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００３／５９９５１号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００３／５９９５１号に記載の配列番号５４、６１、および６５からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００３／５９９５１号に記載の配列番号６９、７５、７９、および８３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００４３】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００４／８３２４８号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００４／８３２４８号に記載の配列番号１０９、１１１、１１３、１１５、１１７、１１９、１２１、１２３、１２５、１２７、１２９、１３１、１３３、１３５、１３７、１３９、１４１、および１４３からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００４／８３２４８号に記載の配列番号１０８、１１０、１１２、１１４、１１６、１１８、１２０、１２２、１２４、１２６、１２８、１３０、１３２、１３４、１３６、１３８、１４０、および１４２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００４／８３２４８号中のＰＩＮＴ－６Ａ１；ＰＩＮＴ－７Ａ２；ＰＩＮＴ－７Ａ４；ＰＩＮＴ－７Ａ５；ＰＩＮＴ－７Ａ６；ＰＩＮＴ－８Ａ１；ＰＩＮＴ－９Ａ２；ＰＩＮＴ－１１Ａ１；ＰＩＮＴ－１１Ａ２；ＰＩＮＴ－１１Ａ３；ＰＩＮＴ－１１Ａ４；ＰＩＮＴ－１１Ａ５；ＰＩＮＴ－１１Ａ７；ＰＩＮＴ－１２Ａ１；ＰＩＮＴ－１２Ａ２；ＰＩＮＴ－１２Ａ３；ＰＩＮＴ－１２Ａ４、およびＰＩＮＴ－１２Ａ５から選択される軽鎖および／または重鎖を含む。

【００４４】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００３／１０６６２１号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００３／１０６６２１号に記載の配列番号８～１２、５８～６９、８２～８６、９０、９４、９６、９８からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００

３／１０６６２１号に記載の配列番号７、１３、７０～８１、８７、８８、９２からなる群から選択されるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００４５】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００４／８７７５６号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００４／８７７５６号に記載の配列番号２のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００４／８７７５６号に記載の配列番号１のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００４６】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法において患者に投与することができるＩＧＦ１Ｒインヒビターは、公開国際出願番号ＷＯ２００５／１６９７０号（その全体が本明細書中で参考として援用される）に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンおよび／または重鎖免疫グロブリンを含む。例えば、１つの実施形態では、抗体は、ＷＯ２００５／１６９７０号に記載の配列番号６または１０のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域、および／またはＷＯ２００５／１６９７０号に記載の配列番号２のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【００４７】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン重鎖可変領域を含む：

【００４８】

【化１３】

```
        1 grlgqawrsl rlscaasgft fsdyymswir qapgkglewv syisssgstr
       51 dyadsvkgrf tisrdnakns lylqmnslra edtavyycvr dgvettfyyy
      101 yygmdvwgqg ttvtvssast kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf
      151 pepvtvswns galtsgvhtf psca
( 配列番号  13)

        1 vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfss yamnwvrqap gkglewvsai
       51 sgsggttfya dsvkgrftis rdnsrttlyl qmnslraedt avyycakdlg
      101 wsdsyyyyyg mdvwgqgttv tvss
( 配列番号  14)

        1 gpglvkpset lsltctvsgg sisnyywswi rqpagkglew igriytsgsp
       51 nynpslksrv tmsvdtsknq fslklnsvta adtavyycav tifgvviifd
      101 ywgqgtlvtv ss
( 配列番号  15)

        1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
       51 isgsggityy adsvkgrfti srdnskntly lqmnslraed tavyycakdl
      101 gygdfyyyyy gmdvwgqgtt vtvss
( 配列番号  16)

        1 pglvkpsetl sltctvsggs issyywswir qppgkglewi gyiyysgstn
       51 ynpslksrvt isvdtsknqf slklssvtaa dtavyycart ysssfyyygm
      101 dvwgqgttvt vss
(SEQ ID NO: 17)

        1 evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsg
       51 itgsggstyy adsvkgrfti srdnskntly lqmnslraed tavyycakdp
      101 gttvimswfd pwgqgtlvtv ss
( 配列番号  18)
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下から選択されるアミノ酸配列を含む免疫グロブリン軽鎖可変領域を含む：

【００４９】

【化１４】

```
  1 asvgdrvtft crasqdirrd lgwyqqkpgk apkrliyaas rlqsgvpsrf
 51 sgsgsgteft ltisslqped fatyyclqhn nyprtfgqgt eveiirtvaa
101 psvfifppsd eqlksgtasv vcllnnfypr eakvqw
```

(配列番号　19)

```
  1 diqmtqfpss lsasvgdrvt itcrasqgir ndlgwyqqkp gkapkrliya
 51 asrlhrgvps rfsgsgsgte ftltisslqp edfatyyclq hnsypcsfgq
101 gtkleik
```

(配列番号　20)

```
  1 sslsasvgdr vtftcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
 51 psrfsgsgsg teftltissl qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgteveiir
```

(配列番号　21)

```
  1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqgir sdlgwfqqkp gkapkrliya
 51 asklhrgvps rfsgsgsgte ftltisrlqp edfatyyclq hnsypltfgg
101 gtkveik
```

(配列番号　22)

```
  1 gdrvtitcra sqsistflnw yqqkpgkapk llihvasslq ggvpsrfsgs
 51 gsgtdftlti sslqpedfat yycqqsynap ltfgggtkve ik
```

(配列番号　23)

```
  1 ratlscrasq svrgrylawy qqkpgqaprl liygassrat gipdrfsgsg
 51 sgtdftltis rlepedfavf ycqqygsspr tfgqgtkvei k
```

(配列番号　24)

本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、以下のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンまたはその成熟フラグメント（すなわち、シグナル配列を欠く）もしくはその可変領域：

【００５０】

【化１５】

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqg
 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasslqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypwtf gqgtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec;
```

(配列番号　25)

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtftcrasqd
 51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgteveiir tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec   ;
```

(配列番号　26)

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqg
 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasslqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypytf gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec ;
```

(配列番号　27)

または

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqfp sslsasvgdr vtitcrasqg
 51 irndlgwyqq kpgkapkrli yaasrlhrgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnsypcsf gqgtkleikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec
```

(配列番号　28)

を含む。

【００５１】

本発明の１つの実施形態では、シグナル配列は、配列番号２５～２８のアミノ酸１～２２である。本発明の１つの実施形態では、成熟可変領域に下線を引いている。本発明の１

つの実施形態では、ＣＤＲを、太字／イタリック体で示す。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の１つまたは複数のＣＤＲ（例えば、３つの軽鎖ＣＤＲ）を含む。

【００５２】

本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、以下のアミノ酸を含む重鎖免疫グロブリンまたはその成熟フラグメント（すなわち、シグナル配列を欠く）もしくはその可変領域：

【００５３】

【化１６】

```
  1 mefglswvfl vaiikgvqcq vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
 51 yymswirqap gkglewvsyi sssgstiyya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnslraedt avyycarvlr flewllyyyy yygmdvwggg ttvtvssast
151 kgpsvfplap csrstsesta algclvkdyf pepvtvswns galtsgvhtf
201 pavlqssgly slssvvtvps snfgtqtytc nvdhkpsntk vdktverkcc
251 vecppcpapp vagpsvflfp pkpkdtlmis rtpevtcvvv dvshedpevq
301 fnwyvdgvev hnaktkpree qfnstfrvvs vltvvhqdwl ngkeykckvs
351 nkglpapiek tisktkgqpr epqvytlpps reemtknqvs ltclvkgfyp
401 sdiavewesn gqpennyktt ppmldsdgsf flyskltvdk srwqqgnvfs
451 csvmhealhn hytqkslsls pgk   ;
```

(配列番号　29)

```
  1 mefglswvfl vaiikgvqcq aqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
 51 yymswirqap gkglewvsyi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnslraedt avyycvrdgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkgp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk     ;
```

(配列番号　30)

```
  1 mefglswlfl vailkgvqce vqllesgggl vqpggslrls caasgftfss
 51 yamswvrqap gkglewvsai sgsggstyya dsvkgrftis rdnsknтlyl
101 qmnslraedt avyycakgys sgwyyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkgp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk          ;
```

(配列番号　31)

または

```
  1 mefglswlfl vailkgvqce vqllesgggl vqpggslrls ctasgftfss
 51 yamnwvrqap gkglewvsai sgsggttfya dsvkgrftis rdnsrttlyl
101 qmnslraedt avyycakdlg wsdsyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkgp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk
```

(配列番号　32)

を含む。

【００５４】

本発明の１つの実施形態では、シグナル配列は、配列番号２９～３２のアミノ酸１～１９である。本発明の１つの実施形態では、成熟可変領域に下線を引いている。本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の１つまたは複数のＣＤＲ（例えば、３つの軽鎖ＣＤＲ）を含む。

【００５５】
本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、それぞれ、配列番号１３～１８のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号１９～２４のいずれかのアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、配列番号２９または３０のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号２５または２６のいずれかのアミノ酸配列を含む成熟軽鎖可変領域を含む。本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、配列番号３１または３２のいずれかのアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と対合した配列番号２７または２８のいずれかのアミノ酸配列を含む成熟軽鎖可変領域を含む。
【００５６】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘの免疫グロブリン重鎖（配列番号３３）：
【００５７】
【化１７】

```
  1 mefglswvfl vaiikgvqcq vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd
 51 yymswirqap gkglewvsyi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
101 qmnslraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvssastkgp
151 svfplapcsr stsestaalg clvkdyfpep vtvswnsgal tsgvhtfpav
201 lqssglysls svvtvpssnf gtqtytcnvd hkpsntkvdk tverkccvec
251 ppcpappvag psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevqfnw
301 yvdgvevhna ktkpreeqfn stfrvvsvlt vvhqdwlngk eykckvsnkg
351 lpapiektis ktkgqprepq vytlppsree mtknqvsltc lvkgfypsdi
401 avewesngqp ennykttppm ldsdgsffly skltvdksrw qqgnvfscsv
451 mhealhnhyt qkslslspgk
```

または成熟フラグメントもしくは可変領域を含む（本発明の１つの実施形態では、リーダー配列に下線を引いている；本発明の１つの実施形態では、ＣＤＲを、太字／イタリック体で示す）。
【００５８】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘのアミノ酸２０～４７０（配列番号３３）を含む。
【００５９】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘの成熟免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号３３のアミノ酸２０～１４４：または配列番号３４）：
【００６０】
【化１８】

```
q vqlvesgggl vkpggslrls caasgftfsd yymswirqap gkglewvsyi sssgstrdya dsvkgrftis rdnaknslyl
qmnslraedt avyycardgv ettfyyyyyg mdvwgqgttv tvss
```

を含む。
【００６１】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘの免疫グロブリン軽鎖（配列番号３５）：
【００６２】
【化１９】

```
  1 mdmrvpaqll gllllwfpga rcdiqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqd
 51 irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv psrfsgsgsg teftltissl
101 qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgtkveikr tvaapsvfif ppsdeqlksg
151 tasvvcllnn fypreakvqw kvdnalqsgn sqesvteqds kdstyslsst
201 ltlskadyek hkvyacevth qglsspvtks fnrgec
```

または成熟フラグメントもしくは可変領域を含む（本発明の１つの実施形態では、リーダー配列に下線を引いている；本発明の１つの実施形態では、ＣＤＲを、太字／イタリック体で示す）。

【００６３】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２－１　ｆｘのアミノ酸２３～２３６（配列番号３５）を含む。
【００６４】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘの成熟免疫グロブリン軽鎖可変領域（配列番号３５のアミノ酸２３～１３０；配列番号３６）：
【００６５】
【化２０】

```
diqmtqsp sslsasvgdr vtitcrasqd irrdlgwyqq kpgkapkrli yaasrlqsgv
psrfsgsgsg teftltissl qpedfatyyc lqhnnyprtf gqgtkveikr
```

を含む。
【００６６】
本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、２．１２．１　ｆｘのアミノ酸２３～２３６（配列番号３５）を含むかこれらからなる免疫グロブリン軽鎖、および２．１２．１　ｆｘのアミノ酸２０～４７０（配列番号３３）を含むかこれらからなる免疫グロブリン重鎖を含むかこれらからなる。
【００６７】
本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、上記の１つまたは複数の２．１２．１　ｆｘのＣＤＲ（例えば、３つの軽鎖ＣＤＲおよび／または３つの重鎖ＣＤＲ）を含む。
【００６８】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体もしくはその抗原結合フラグメントまたはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン軽鎖可変領域；バージョン１（配列番号３７）を含む。
【００６９】
【化２１】

```
  1 dvvmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsngntylqw ylqkpgqspq
 51 lliykvsnrl ygvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedvgv yycfqgshvp
101 wtfgqgtkve ik
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン軽鎖可変領域；バージョン２（配列番号３８）を含む。
【００７０】
【化２２】

```
  1 divmtqspls lpvtpgepas iscrssqsiv hsngntylqw ylqkpgqspq
 51 lliykvsnrl ygvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedvgv yycfqgshvp
101 wtfgqgtkve ik
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン重鎖可変領域；バージョン１（配列番号３９）を含む。
【００７１】
【化２３】

```
  1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewmg
 51 yisydgtnny kpslkdriti srdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン重鎖可変領域；バージョン２（配列番号４０）を含む。

【００７２】
【化２４】

```
  1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysit ggylwnwirq ppgkglewig
 51 yisydgtnny kpslkdrvti srdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のヒト化７Ｃ１０免疫グロブリン重鎖可変領域；バージョン３（配列番号４１）を含む。
【００７３】
【化２５】

```
  1 qvqlqesgpg lvkpsetlsl tctvsgysis ggylwnwirq ppgkglewig
 51 yisydgtnny kpslkdrvti svdtsknqfs lklssvtaad tavyycaryg
101 rvffdywgqg tlvtvss
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のＡ１２免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号４２）を含む。
【００７４】
【化２６】

```
  1 evqlvqsgae vkkpgssvkv sckasggtfs syaiswvrqa pgqglewmgg
 51 iipifgtany aqkfqgrvti tadkststay melsslrsed tavyycarap
101 lrflewstqd hyyyyymdvw gkgttvtvss
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下のＡ１２免疫グロブリン軽鎖可変領域（配列番号４３）：
【００７５】
【化２７】

```
  1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdslrsy yaswyqqkpg qapvlviygk
 51 nnrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycnsr dnsdnrlifg
101 ggtkltvls
```

または（配列番号１０６）：
【００７６】
【化２８】

```
  1 sseltqdpav svalgqtvri tcqgdslrsy yatwyqqkpg qapilviyge
 51 nkrpsgipdr fsgsssgnta sltitgaqae deadyycksr dgsgqhlvfg
101 ggtkltvlg
```

を含む。
【００７７】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の１Ａ免疫グロブリン重鎖可変領域（配列番号４４）：
【００７８】
【化２９】

```
  1 evqlvqsggg lvhpggslrl scagsgftfr nyamywvrqa pgkglewvsa
 51 igsgggtyya dsvkgrftis rdnaknslyl qmnslraedm avyycarapn
101 wgsdafdiwg qgtmvtvss
```

（任意選択的に１つまたは複数の以下の変異体が含まれる：Ｒ３０、Ｓ３０、Ｎ３１、Ｓ３１、Ｙ９４、Ｈ９４、Ｄ１０４、Ｅ１０４）
を含む。
【００７９】
本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の１Ａ免疫グロブリン軽鎖可変領域（配列番号４５）：
【００８０】

【化３０】

```
  1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrasqgis swlawyqqkp ekapksliya
 51 asslqsgvps rfsgsgsgtd ftltisslqp edfatyycqq ynsypptfgp
101 gtkvdik
```

（任意選択的に１つまたは複数の以下の変異体が含まれる：Ｐ９６、Ｉ９６、Ｐ１００、Ｑ１００、Ｒ１０３、Ｋ１０３、Ｖ１０４、Ｌ１０４、Ｄ１０５、Ｅ１０５）
を含む。

【００８１】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）８Ａ１（配列番号４６）を含む。

【００８２】

【化３１】

```
1   evqlvqsgae vkkpgeslti sckgpgynff nywigwvrqm pgkglewmgi
51  iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg ggsggggsgg ggsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcqgdslr syyaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeadyycn srdssgnhvv fgggtkltvl
251 g
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）９Ａ２（配列番号４７）を含む。

【００８３】

【化３２】

```
1   qvqlvqsgae vrkpgasvkv scktsgytfr nydinwvrqa pgqglewmgr
51  isghygntdh aqkfqgrftm tkdtststay melrsltfdd tavyycarsq
101 wnvdywgrgt lvtvssgggg ggggsgggg salnfmltqp hsvsespgkt
151 vtisctrssg siasnyvqwy qqrpgssptt vifednrrps gvpdrfsgsi
201 dtssnsaslt isglktedea dyycqsfdst nlvvfgggtk vtvlg
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）１１Ａ４（配列番号４８）を含む。

【００８４】

【化３３】

```
1   evqllesggg lvqpggslrl scaasgftfs syamswvrqa pgkglewvsa
51  isgsggstyy adsvkgrfti srdnskntly lqmnslraed tavyycassp
101 yssrwysfdp wgqgtmvtvs ggggsgggg ggggsgalsy eltqppsvsv
151 spgqtatitc sgddlgnkyv swyqqkpgqs pvlviyqdtk rpsgiperfs
201 gsnsgniatl tisgtqavde adyycqvwdt gtvvfgggtk ltvlg
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）７Ａ４（配列番号４９）を含む。

【００８５】

【化３４】

```
1   evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkdlewmgi
51  iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtmvtvssgg gssggggsgg ggsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcrgdslr nyyaswyqqk pgqapvlviy gknnrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeadyycn srdssgnhmv fgggtkltvl
251 g
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）１１Ａ１（配列番号５０）を含む。

【００８６】

【化３５】

```
1   evqlvesggg vvqpgrslrl scaasgftfs dfamhwvrqi pgkglewlsg
51  lrhdgstayy agsvkgrfti srdnsrntvy lqmnslraed tatyycvtgs
101 gssgphafpv wgkgtlvtvs sggggsgggg sggggsalsy vltqppsasg
151 tpgqrvtisc sgsnsnigty tvnwfqqlpg tapklliysn nqrpsgvpdr
201 fsgsksgtsa slaisglqse deadyycaaw ddslngpvfg ggtkvtvlg
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、以下の単鎖抗体（ｆｖ）７Ａ６（配列番号５１）を含む。

【００８７】

【化３６】

```
1   evqlvqsgae vkkpgeslti sckgsgynff nywigwvrqm pgkglewmgi
51  iyptdsdtry spsfqgqvti svdksistay lqwsslkasd tamyycarsi
101 rycpggrcys gyygmdvwgq gtlvtvssgg ggsggggsgg ggsseltqdp
151 avsvalgqtv ritcqgdslr syytnwfqqk pgqapllvvy aknkrpsgip
201 drfsgsssgn tasltitgaq aedeadyycn srdssgnhvv fgggtkltvl
251 g
```

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメント（例えば、重鎖または軽鎖免疫グロブリン）は、

【００８８】

【化３７】

sywmh（配列番号　52);

einpsngrtnynekfkr（配列番号　53);

grpdyygsskwyfdv（配列番号　54);

rssqsivhsnvntyle（配列番号　55);

kvsnrfs（配列番号　56);および

fqgshvppt（配列番号　57).

からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む。

【００８９】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントは、

【００９０】

【化３８】

```
  1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nqkfqgkatl tvdkssstay mqlssltscd savyyfargr
101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvs
```

（配列番号　58);

```
  1 qvqfqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sylmhwikqr pgrglewigr
 51 idpnnvvtkf nekfkskatl tvdkpsstay melssltsed savyycarya
101 ycrpmdywgq gttvtvss
```

（配列番号　59);

```
  1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
 51 inpsngrtny nekfkrkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvs
```

（配列番号　60);

```
  1 qvqlqqsgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
 51 ilpgsggthy nekfkgkatf tadkssntay mqlssltsed savyycargh
101 syyfydgdyw gqgtsvtvss
```

（配列番号　61);

```
  1 qvqlqqpgsv lvrpgasvkl sckasgytft sswihwakqr pgqglewige
 51 ihpnsgntny nekfkgkatl tvdtssstay vdlssltsed savyycarwr
101 ygspyyfdyw gqgttltvss
```

（配列番号　62);

【００９１】
【化３９】

```
        1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgrglewigr
       51 idpnsggtky nekfkskatl tvdkpsstay mqlssltsed savyycaryd
      101 yygssyfdyw gqgttltvss
```
(配列番号　63);

```
        1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
       51 inpsngrtny nqkfqgkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
      101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvs
```
(配列番号　64);

```
        1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
       51 inpsngrtny nekfkrkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
      101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss
```
(配列番号　65);

```
        1 qvqlvqsgae vvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
       51 inpsngrtny nqkfqgkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
      101 pdyygsskwy fdvwgqgttv tvss
```
(配列番号　66);

```
        1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgrglewigr
       51 idpnsggtky nekfkskatl tvdkpsstay mqlssltsed savyycaryd
      101 yygssyfdyw gqgttvtvss
```
(配列番号　67);

```
        1 qiqlqqsgpe lvrpgasvki sckasgytft dyyihwvkqr pgeglewigw
       51 iypgsgntky nekfkgkatl tvdtssstay mqlssltsed savyfcargg
      101 kfamdywgqg tsvtvss
```
(配列番号　68);

```
        1 qvqlqqsgae lvkpgasvkl sckasgytft sywmhwvkqr pgqglewige
       51 inpsngrtny nekfkrkatl tvdkssstay mqlssltsed savyyfargr
      101 pdyygsskwy fdvwgagttv tvss
```
(配列番号　69);

```
        1 qiqlqqsgpe lvkpgasvki sckasgytft dyyinwmkqk pgqglewigw
       51 idpgsgntky nekfkgkatl tvdtssstay mqlssltsed tavyfcarek
      101 ttyyyamdyw gqgtsvtvsa
```
(配列番号　70);

```
        1 vqlqqsgael mkpgasvkis ckasgytfsd ywiewvkqrp ghglewigei
       51 lpgsgstnyh erfkgkatft adtssstaym qlnsltseds gvyyclhgny
      101 dfdgwgqgtt ltvss
```
(配列番号　71);および

```
        1 qvqllcsgae lmkpgasvki sckatgytfs sfwiewvkqr pghglewige
       51 ilpgsggthy nekfkgkatf tadkssntay mqlssltsed savyycargh
      101 syyfydgdyw gqgtsvtvss
```
(配列番号　72)

からなる群から選択される重鎖免疫グロブリン可変領域、および／または
【００９２】

【化４０】

```
        1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnngntylew ylqkpgqspq
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 ftfgsgtkle ikr
( 配列番号   73);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   74);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   75);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   76);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   77);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqxiv hsngntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 xtfgggtkle ikr
( 配列番号   78);

        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   79);

        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   80);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
( 配列番号   81);

        1 dvlmtqipvs lpvslgdqas iscrssqiiv hnngntylew ylqkpgqspq
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 ftfgsgtkle ikr
( 配列番号   82);

        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrfsqsiv hsngntylew ylqksgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 rtfgggtkle ikr
( 配列番号   83);
```

【００９３】

【化４１】

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　84);

```
        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　85);

```
        1 elvmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsngdtyldw flqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　86);

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　87);

```
        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　88);

```
        1 dvlmtqtpvs lsvslgdqas iscrssqsiv hstgntylew ylqkpgqspk
       51 lliykisnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqashap
      101 rtfgggtkle ikr
```
(配列番号　89);

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas isckssqsiv hssgntyfew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggship
      101 ftfgsgtkle ikr
```
(配列番号　90);

```
        1 dieltqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqggshvp
      101 ytfgggtkle ikr
```
(配列番号　91);

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　92);

```
        1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspr
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```
(配列番号　93);

```
        1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
       51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlri srveaedlgi yycfqggshvp
      101 ptfgggtkle ikr
```

【００９４】

【化４２】

(配列番号　94);

```
  1 dvvmtqtpls lpvslgdpas iscrssqsiv hsnvntylew ylqkpgqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gagtdftlri srveaedlgi yycfqgshvp
101 ptfgggtkle ikr
```

(配列番号　95);

```
  1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrsnqtil lsdgdtylew ylqkpgqspk
 51 lliykvsnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqgshvp
101 ptfgggtkle ikr
```

(配列番号　96);

```
  1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqtiv hsngntylew ylqkpgqspk
 51 lliykvtnrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srveaedlgv yycfqgthap
101 ytfgggtkle ikr
```

(配列番号　97);および

```
  1 dvlmtqtpls lpvslgdqas iscrssqsiv hsngntylew ylqkpgqspk
 51 lliysissrf sgvpdrfsgs gsgtdftlki srvqaedlgv yycfqgshvp
101 ytfgggtkle ikr
```

(配列番号　98).

からなる群から選択される軽鎖免疫グロブリン可変領域を含む。

【００９５】

本発明の範囲には、患者に抗インスリン様成長因子受容体－１（ＩＧＦ１Ｒ）抗体を投与し、この抗体の可変領域を、任意の免疫グロブリン定常領域に連結する方法が含まれる。１つの実施形態では、軽鎖可変領域をκ鎖定常領域に連結する。１つの実施形態では、重鎖可変領域をγ１，γ２，γ３、またはγ４鎖定常領域に連結する。本明細書中に記載の任意の免疫グロブリン可変領域を、本発明の実施形態では、任意の上記定常領域に連結することができる。

【００９６】

さらに、本発明の範囲には、Ｃｈｏｔｈｉａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．１８６：６５１－６６３（１９８５）；Ｎｏｖｏｔｎｙ　ａｎｄ　Ｈａｂｅｒ，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ　８２：４５９２－４５９６（１９８５）またはＫａｂａｔ，Ｅ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ　ｏｆ　Ｐｒｏｔｅｉｎｓ　ｏｆ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｉｎｔｅｒｅｓｔ，Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅｓ　ｏｆ　Ｈｅａｌｔｈ，Ｂｅｔｈｅｓｄａ，Ｍｄ．，（１９８７）に記載の任意の方法によって同定される本明細書中に記載の任意の軽鎖免疫グロブリンまたは重鎖免疫グロブリンの１つまたは複数のＣＤＲ（３つの軽鎖ＣＤＲおよび／または３つの重鎖ＣＤＲ）および／またはフレームワーク領域を含む任意の抗体または抗体フラグメントが含まれる。

【００９７】

本発明の１つの実施形態では、本明細書中で使用する場合、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に均一な抗体の集団から得た抗体をいう（すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、より少ない量で存在し得る可能な自然発生的な変異を除いて同一である）。モノクローナル抗体は高度に特異的であり、単一の抗原部位に向けられる。モノクローナル抗体は、他の免疫グロブリンで本質的に汚染されていないハイブリドーマ培養によって合成することができるという点で有利である。修飾語「モノクローナル」は、実質的に均一な抗体の集団に共通する抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とすると解釈されるべきではない。上記のように、本発明で使用すべきモノクローナル抗体を、Ｋｏｈｌｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，（１９７５）Ｎａｔｕｒｅ　２５６；４９５に記載のハイブリドーマ法によって作製することができる。

【００９８】

本発明の１つの実施形態では、ポリクローナル抗体は、１つまたは複数の他の同一でない抗体の間またはその存在下で産生された抗体である。一般に、ポリクローナル抗体は、

同一でない抗体を産生したいくつかの他のＢリンパ球の存在下でＢリンパ球から産生される。通常、ポリクローナル抗体は、免疫化動物から直接得られる。

【００９９】

本発明の１つの実施形態では、二重特異性抗体または二機能性抗体は、２つの異なる重鎖／軽鎖および２つの異なる結合部位を有する人工ハイブリッド抗体である。二重特異性抗体を、種々の方法（ハイブリドーマの融合またはＦａｂ’フラグメントの連結が含まれる）によって産生することができる。例えば、Ｓｏｎｇｓｉｖｉｌａｉ，ｅｔ ａｌ．，（１９９０）Ｃｌｉｎ．Ｅｘｐ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．７９：３１５－３２１，Ｋｏｓｔｅｌｎｙ，ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．１４８：１５４７－１５５３を参照のこと。さらに、二重特異性抗体を、「ダイアボディ（ｄｉａｂｏｄｙ）」（Ｈｏｌｌｉｇｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８）または「ヤヌシン（Ｊａｎｕｓｉｎ）」（Ｔｒａｕｎｅｃｋｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９９１）ＥＭＢＯ Ｊ．１０：３６５５－３６５９およびＴｒａｕｎｅｃｋｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９９２）Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ Ｓｕｐｐｌ．７：５１－５２）として形成することができる。

【０１００】

本発明の１つの実施形態では、用語「完全ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体をいう。完全ヒト抗体は、マウス、マウス細胞、またはマウス細胞由来のハイブリドーマ中で産生される場合、一定のマウス炭水化物鎖を含むことができる。同様に、「マウス抗体」は、マウス免疫グロブリンタンパク質配列のみを含む抗体をいう。

【０１０１】

本発明は、「キメラ抗体」（本発明の１つの実施形態では、別のヒトまたは非ヒト種（例えば、マウス、ウマ、ウサギ、イヌ、ウシ、ニワトリ）由来の抗体領域（例えば、定常領域）と融合またはキメラ化した本発明の可変領域を含む抗体）を含む。これらの抗体を使用して、非ヒト種中のＩＧＦ１Ｒの発現または活性を調節することができる。

【０１０２】

「単鎖Ｆｖ」または「ｓＦｖ」抗体フラグメントは、本発明の１つの実施形態では、抗体のV_HドメインおよびV_Lドメインを有し、これらのドメインは、単一ポリペプチド鎖中に存在する。一般に、ｓＦｖポリペプチドは、さらに、V_HとV_Lドメインとの間にポリペプチドリンカーをさらに含み、そのポリペプチドリンカーは、ｓＦｖが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にする。単鎖抗体の産生のために記載された技術（米国特許第５，４７６，７８６号；５，１３２，４０５号、および４，９４６，７７８号）を適応して、抗ＩＧＦ１Ｒ特異的単鎖抗体を産生することができる。ｓＦｖの概説については、Ｐｌｕｃｋｔｈｕｎ ｉｎ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ，ｖｏｌ．１１３，Ｒｏｓｅｎｂｕｒｇ ａｎｄ Ｍｏｏｒｅ ｅｄｓ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎ．Ｙ．，ｐｐ．２６９－２８５（１９９４）を参照のこと。

【０１０３】

本発明の１つの実施形態では、「ジスルフィド安定化Ｆｖフラグメント」および「ｄｓＦｖ」は、ジスルフィド架橋によって連結された可変重鎖（V_H）および可変軽鎖（V_L）を含む免疫グロブリンをいう。

【０１０４】

本発明の範囲内の抗体の抗原結合フラグメントには、Ｆ（ａｂ）$_2$フラグメントも含まれ、これを、本発明の１つの実施形態では、ＩｇＧの酵素切断（例えば、ペプシン）によって産生することができる。Ｆａｂフラグメントを、例えば、ジチオトレイトールまたはメルカプトエチルアミンでのＦ（ａｂ）$_2$の還元によって産生することができる。Ｆａｂフラグメントは、本発明の１つの実施形態では、ジスルフィド架橋によってV_H－C_{H1}鎖に付加されるV_L－C_L鎖である。Ｆ（ａｂ）$_2$フラグメントは、本発明の１つの実施形態では、２つのＦａｂフラグメントであり、さらに、２つのジスルフィド架橋によって

付加する。Ｆ（ａｂ）$_2$分子のＦａｂ部分には、本発明の１つの実施形態では、Ｆｃ領域の一部が含まれ、この間にジスルフィド架橋が存在する。

【０１０５】

本発明の１つの実施形態では、Ｆｖフラグメントは、V_L領域またはV_H領域である。

【０１０６】

免疫グロブリンは、その重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、異なるクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンには、少なくとも５つの主なクラス（ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、およびＩｇＭ）が存在し、これらのうちのいくつかを、サブクラス（アイソタイプ）（例えば、ＩｇＧ－１、ＩｇＧ－２、ＩｇＧ－３、およびＩｇＧ－４；ＩｇＡ－１およびＩｇＡ－２）にさらに分類することができる。本明細書中で考察するように、任意のかかる抗体またはその抗原結合フラグメントは、本発明の範囲内である。

【０１０７】

本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を、本発明の１つの実施形態では、化学的部分に結合することができる。化学的部分は、とりわけ、ポリマー、放射性核種、または細胞傷害因子であり得る。本発明の１つの実施形態では、化学的部分は、被験体の体内の抗体またはその抗原結合フラグメントの半減期を増加させるポリマーである。適切なポリマーには、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）（例えば、分子量が２ｋＤａ、５ｋＤａ、１０ｋＤａ、１２ｋＤａ、２０ｋＤａ、３０ｋＤａ、または４０ｋＤａのＰＥＧ）、デキストラン、およびモノメトキシポリエチレングリコール（ｍＰＥＧ）が含まれるが、これらに限定されない。Ｌｅｅ，ｅｔ　ａｌ．，（１９９９）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１０：９７３－９８１）は、ＰＥＧ結合体化単鎖抗体を開示している。Ｗｅｎ，ｅｔ　ａｌ．，（２００１）（Ｂｉｏｃｏｎｊ．Ｃｈｅｍ．１２：５４５－５５３）は、放射性金属キレート剤（ジエチレントリアミン五酢酸（ＤＴＰＡ））に結合するＰＥＧとの結合体化抗体を開示する。

【０１０８】

本発明の抗体および抗体フラグメントを、本発明の１つの実施形態では、

【０１０９】

【化４３】

$^{99}Tc, ^{90}Y, ^{111}In,$
$^{32}P, ^{14}C, ^{125}I, ^{3}H, ^{131}I, ^{11}C, ^{15}O, ^{13}N, ^{18}F, ^{35}S, ^{51}Cr, ^{57}To, ^{226}Ra, ^{60}Co, ^{59}Fe, ^{57}Se,$
$^{152}Eu, ^{67}CU, ^{217}Ci, ^{211}At, ^{212}Pb, ^{47}Sc, ^{109}Pd, ^{234}Th, and ^{40}K, ^{157}Gd, ^{55}Mn, ^{52}Tr$および
$^{56}Fe.$

などの標識と結合することができる。

【０１１０】

本発明の抗体および抗体フラグメントを、本発明の１つの実施形態では、蛍光標識または化学発光標識（希土類キレート、フルオレセインおよびその誘導体、ローダミンおよびその誘導体、イソチオシアナート、フィコエリトリン、フィコシアニン、アロフィコシアニン、ｏ－フタルアルデヒド、フルオレサミン、^{152}Ｅｕ、ダンシル、ウンベリフェロン、ルシフェリン、ルミナール（ｌｕｍｕｉｎａｌ）標識、イソルミナール標識、芳香族アクリジニウムエステル標識、イミダゾール標識、アクリジニウム（ａｃｒｉｄｉｍｉｕｍ）塩標識、シュウ酸エステル標識、エクオリン標識、２，３－ジヒドロフタラジンジオン、ビオチン／アビジン、スピン標識、および安定なフリーラジカルなどのフルオロフォアが含まれる）と結合することもできる。

【０１１１】

抗体および抗体フラグメントを、本発明の１つの実施形態では、ジフテリア毒素（ｄｉｐｔｈｅｒｉａ　ｔｏｘｉｎ）、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ　ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ外毒素Ａ鎖、リシンＡ鎖、アブリンＡ鎖、モデッシン（ｍｏｄｅｃｃｉｎ）Ａ鎖、α－サルシン、Ａｌｅｕｒｉｔｅｓ　ｆｏｒｄｉｉタンパク質および化合物（例えば、脂肪酸）、ジア

ンチン（ｄｉａｎｔｈｉｎ）タンパク質、Ｐｈｙｔｏｉａｃｃａ ａｍｅｒｉｃａｎａタンパク質ＰＡＰＩ、ＰＡＰＩＩ、およびＰＡＰ－Ｓ、ｍｏｍｏｒｄｉｃａ ｃｈａｒａｎｔｉａインヒビター、クルシン（ｃｕｒｃｉｎ）、クロチン（ｃｒｏｔｉｎ）、ｓａｐｏｎａｒｉａ ｏｆｆｉｃｉｎａｌｉｓインヒビター、ミトゲリン（ｍｉｔｏｇｅｌｌｉｎ）、リストリクトシン（ｒｅｓｔｒｉｃｔｏｃｉｎ）、フェノマイシン（ｐｈｅｎｏｍｙｃｉｎ）、およびエノマイシン（ｅｎｏｍｙｃｉｎ）などの細胞傷害因子に結合することもできる。

【０１１２】

本発明の抗体またはその抗原結合フラグメントの種々の部分への結合について当該分野で公知の任意の方法（Ｈｕｎｔｅｒ，ｅｔ ａｌ．，（１９６２）Ｎａｔｕｒｅ １４４：９４５；Ｄａｖｉｄ，ｅｔ ａｌ．，（１９７４）Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ １３：１０１４；Ｐａｉｎ，ｅｔ ａｌ．，（１９８１）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈ．４０：２１９；およびＮｙｇｒｅｎ，Ｊ．，（１９８２）Ｈｉｓｔｏｃｈｅｍ．ａｎｄ Ｃｙｔｏｃｈｅｍ．３０：４０７によって記載された方法が含まれる）を使用することができる。抗体を結合体化するための方法は、慣例的であり、当該分野で非常に周知である。

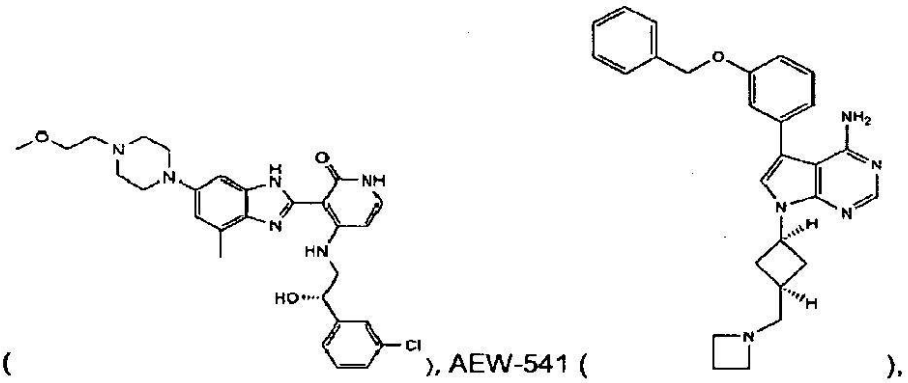
【０１１３】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは、

【０１１４】

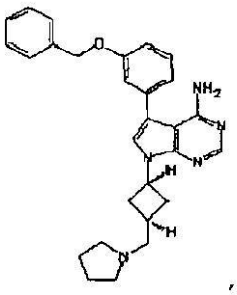
【化４４】

BMS-577098

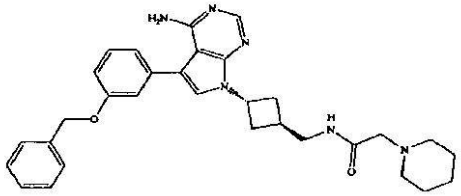


), AEW-541 (

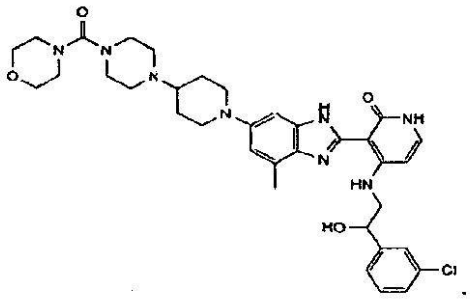
),



,



；または



である。

【０１１５】

抗体の生成

任意の適切な方法を使用して、ＩＧＦ１Ｒを阻害するための所望の生物学的性質を有する抗体を誘発することができる。種々の哺乳動物宿主（マウス、げっ歯類、霊長類、ヒトなど）からモノクローナル抗体（ｍＡｂ）を調製することが所望され得る。かかるモノクローナル抗体の調製技術の説明を、例えば、Ｓｔｉｔｅｓ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．）ＢＡＳＩＣ ＡＮＤ ＣＬＩＮＩＣＡＬ ＩＭＭＵＮＯＬＯＧＹ（４ｔｈ ｅｄ．）Ｌａｎｇｅ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｌｏｓ Ａｌｔｏｓ，ＣＡおよびその参考文献；Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ（１９８８）ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ：ＡＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ ＣＳＨ Ｐｒｅｓｓ；Ｇｏｄｉｎｇ（１９８６）ＭＯＮＯＣＬＯＮＡＬ ＡＮＴＩＢＯＤＩＥＳ：ＰＲＩＮＣＩＰＬＥＳ ＡＮＤ ＰＲＡＣＴＩＣＥ（２ｄ ｅｄ．）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．に見出すことができる。したがって、モノクローナル抗体を、当業者に周知の種々の技術によって得ることができる。典型的には、所望の抗原で免疫化した動物由来の脾臓細胞は、一般に、骨髄腫細胞との融合によって免疫化される。Ｋｏｈｌｅｒ ａｎｄ Ｍｉｌｓｔｅｉｎ（１９７６）Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．６：５１１－５１９を参照のこと。別の免疫化方法には、エプスタイン・バーウイルス、癌遺伝子、もしくはレトロウイルスでの形質転換または当該分野で公知の他の方法が含まれる。例えば、Ｄｏｙｌｅ，ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．１９９４ ａｎｄ ｐｅｒｉｏｄｉｃ ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔｓ）ＣＥＬＬ ＡＮＤ ＴＩＳＳＵＥ ＣＵＬＴＵＲＥ：ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＰＲＯＣＥＤＵＲＥＳ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．を参照のこと。単一の不死化細胞から惹起したコロニーを、抗原に対する所望の特異性および親和性の抗体の産生についてスクリーニングし、かかる細胞によって産生されたモノクローナル抗体の収率を、種々の技術（脊椎動物宿主の腹腔への注射が含まれる）によって増強することができる。あるいは、例えば、Ｈｕｓｅ，ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４６：１２７５－１２８１によって概説された一般的プロトコールに従い、ヒトＢ細胞由来のＤＮＡライブラリーのスクリーニングによってモノクローナル抗体またはその結合フラグメントをコードするＤＮＡ配列を単離することができる。

【０１１６】

また、組換え免疫グロブリンを産生することができるか（Ｃａｂｉｌｌｙの米国特許第４，８１６，５６７号およびＱｕｅｅｎ ｅｔ ａｌ．（１９８９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔ’ｌ Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ８６：１００２９－１００３３を参照のこと）、トランスジェニックマウス中で作製することができる（Ｍｅｎｄｅｚ ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ １５：１４６－１５６を参照のこと）。キメラ抗体、ヒト化抗体、およびヒト抗体のさらなる産生方法は、当該分野で周知である。例えば、Ｑｕｅｅｎ ｅｔ ａｌに発行された米国特許第５，５３０，１０１号、Ｗｉｎｔｅｒ ｅｔ ａｌに発行された米国特許第５，２２５，５３９号、Ｂｏｓｓ ｅｔ ａｌに発行された米国特許第４，８１６，３９７号（全て、その全体が本明細書中で参考として援用される）を参照のこと。

【０１１７】

本発明の抗体の発現のための宿主として利用可能な哺乳動物細胞株は当該分野で周知であり、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から利用可能な多数の不死化細胞株が含まれる。これらには、とりわけ、チャイニーズハムスター卵巣（ＣＨＯ）細胞、ＮＳＯ、ＳＰ２細胞、ＨｅＬａ細胞、ベビーハムスター腎臓（ＢＨＫ）細胞、サル腎臓細胞（ＣＯＳ）、ヒト肝細胞癌細胞（例えば、Ｈｅｐ Ｇ２）、Ａ５４９細胞、３Ｔ３細胞、ＨＥＫ－２９３細胞、および多数の他の細胞株が含まれる。哺乳動物宿主細胞には、ヒト、マウス、ラット、イヌ、サル、ブタ、ヤギ、ウシ、ウマ、およびハムスターの細胞が含まれる。特に好ましい細胞株を、どの細胞株が高い発現レベルを有するかを決定することによって選択する。使用することができる他の細胞株は、昆虫細胞株（Ｓｆ９など）、両生類細胞、細菌細胞、植物細胞、および真菌細胞である。重鎖またはその抗原結合部分および／または軽鎖および／またはその抗原結合部分をコードする組換え発現ベクターを哺乳動物宿主細胞に導入する場合、宿主細胞中の抗体の

発現、または、本発明の実施形態において、宿主細胞が増殖する培養培地中の抗体の分泌、を可能にするために十分な期間の間宿主細胞を培養することにより、抗体が産生される。

【０１１８】

標準的なタンパク質精製方法を使用して、抗体を培養培地から回収することができる。さらに、産生細胞株からの本発明の抗体（または抗体由来の他の部分）の発現を、多数の公知の技術を使用して増強することができる。例えば、グルタミンシンセターゼ遺伝子発現系（ＧＳ系）は、一定の条件下での発現を増強するための一般的なアプローチである。ＧＳ系は、欧州特許第０　２１６　８４６号、０　２５６　０５５号、および０　３２３　９９７号、ならびに欧州特許出願番号８９３０３９６４．４号に関連して考察されている。

【０１１９】

異なる細胞株によるかトランスジェニック動物中に発現された抗体はグリコシル化が相互に異なるようである。しかし、本明細書中に提供された核酸分子によってコードされるか、本明細書中に提供されたアミノ酸配列を含む全ての抗体は、抗体のグリコシル化と無関係に本発明の一部である。

【０１２０】

抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントの産生に有用な都合の良いプラスミド系は、公開された米国特許出願番号ＵＳ２００５／０１７６０９９号（ＷＯ２００５／４７５１２号も参照のこと）に記載されている。

【０１２１】

さらなる化学療法

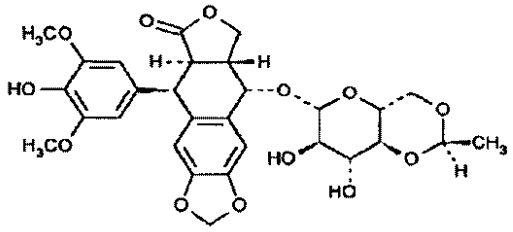
本発明の範囲には、さらなる化学療法薬または手順を組み合わせた、例えば、本明細書中で考察したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与によるＩＧＦ１Ｒを発現する腫瘍の治療方法が含まれる。さらなる化学療法薬は、投与される個体の有利な生理学的応答を誘発する任意の薬剤を含む。例えば、この薬剤は、投与される被験体内の疾患の症状または原因を緩和または除去する。さらなる化学療法薬には、任意の抗癌化学療法薬が含まれる。抗癌療法薬は、例えば、投与される被験体内の症状または原因を緩和または除去する任意の薬剤である。

【０１２２】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数のエトポシド（ＶＰ－１６；

【０１２３】

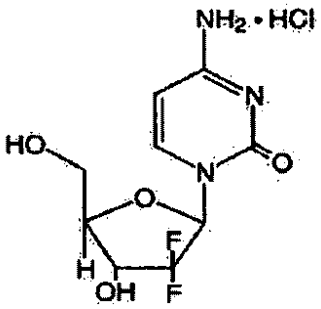
【化４５】



ゲムシタビン（

【０１２４】

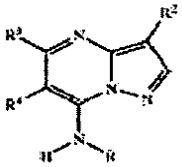
【化４６】



）、米国特許出願番号２００４／０２０９８７８Ａ１号に開示された任意の化合物（例えば、

【０１２５】

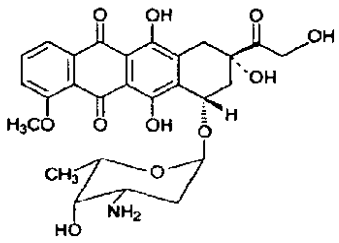
【化４７】



によって示されるコア構造を含む）、またはドキソルビシン（

【０１２６】

【化４８】



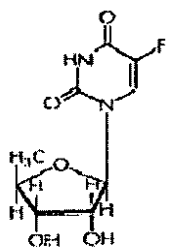
）（ＣａｅｌｙｘまたはＤｏｘｉｌ（登録商標）（ドキソルビシンＨＣｌリポソーム注射液；Ｏｒｔｈｏ Ｂｉｏｔｅｃｈ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ Ｌ．Ｐ；Ｒａｒｉｔａｎ，ＮＪが含まれる）である。Ｄｏｘｉｌ（登録商標）は、Ｎ－（カルボニル－メトキシポリエチレングリコール ２０００）－１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミンナトリウム塩（ＭＰＥＧ－ＤＳＰＥ）、完全に水素化されたダイズホスファチジルコリン（ＨＳＰＣ）、およびコレステロールから構成されるＳＴＥＡＬＴＨ（登録商標）リポソームキャリア中にドキソルビシンを含む。

【０１２７】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の５’－デオキシ－５－フルオロウリジン（

【０１２８】

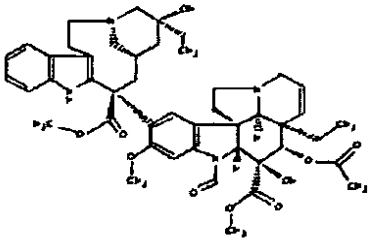
【化４９】



）；ビンクリスチン（

【０１２９】

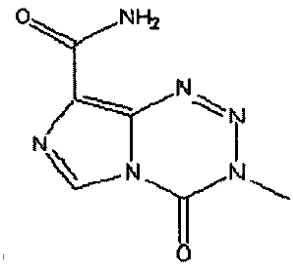
【化５０】



）；またはテモゾロミド（

【０１３０】

【化５１】



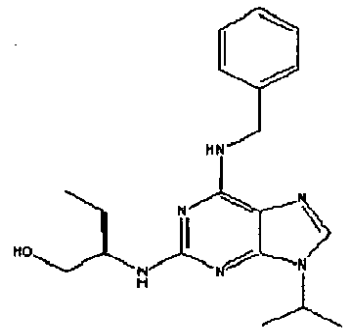
）である。

【０１３１】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のＣＤＫインヒビター（例えば、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ（Ｒ－ロスコビチン）（

【０１３２】

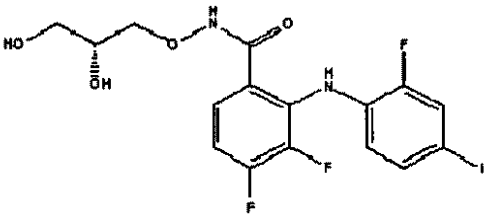
【化５２】



））または任意のＭＥＫインヒビター（例えば、ＰＤ０３２５９０１（

【０１３３】

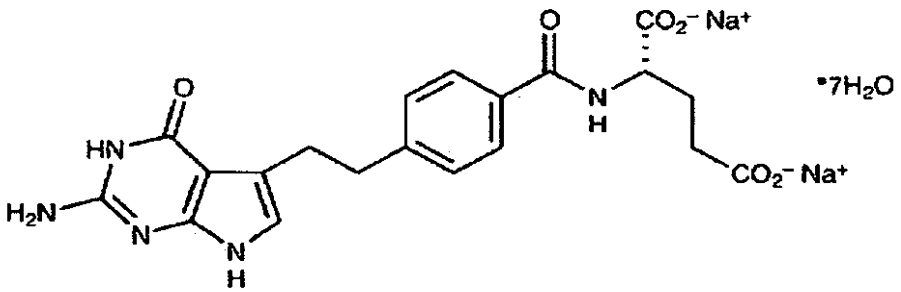
【化５３】



）、ＡＺＤ－６２４４；カペシタビン（５’－デオキシ－５－フルオロ－Ｎ－［（ペンチルオキシ）カルボニル］－シチジン）；またはＬ－グルタミン酸，Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物（

【０１３４】

【化５４】



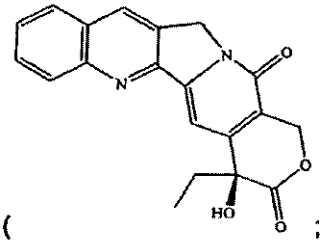
）；ペメトレキセド二ナトリウム七水和物））である。

【０１３５】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数のカンプトテシン

【０１３６】

【化５５】



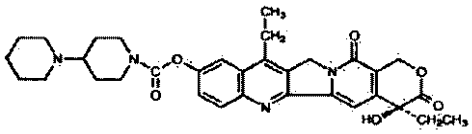
(; Stork *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 93(16): 4074-4075 (1971); Beisler *et al.*, J. Med. Chem. 14(11): 1116-1117 (1962));

またはイリノテカン

【０１３７】

【化５６】

(



; Camptosar®として販売; Pharmacia & Upjohn Co.; Kalamazoo, MI)

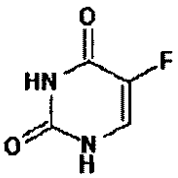
である。

【０１３８】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、ＦＯＬＦＯＸレジメン（注入投与用フルオロウラシル（

【０１３９】

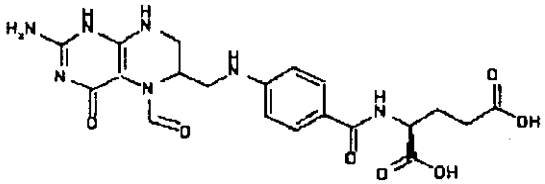
【化５７】



）およびフォリン酸（

【０１４０】

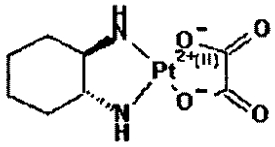
【化５８】



）を含むオキサリプラチン（

【０１４１】

【化５９】



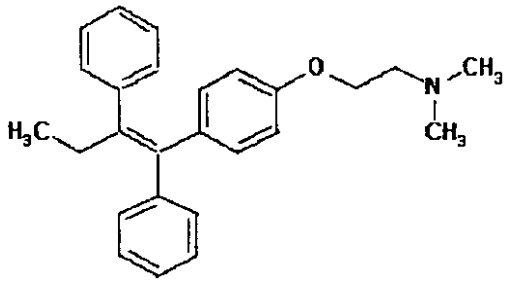
））（Ｃｈａｏｕｃｈｅ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．２３（３）：２８８－２８９（２０００）；ｄｅ Ｇｒａｍｏｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．１８（１６）：２９３８－２９４７（２０００））である。

【０１４２】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の抗エストロゲン（例えば、

【０１４３】

【化６０】

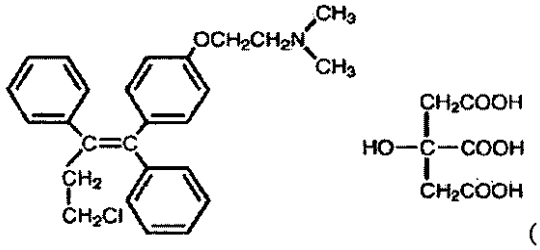


(タモキシフェン; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington , DE によって Nolvadex® として販売)

または

【０１４４】

【化６１】



（クエン酸トレミフェン; Shire US, Inc.; Florence, KYによって Fareston® として販売）

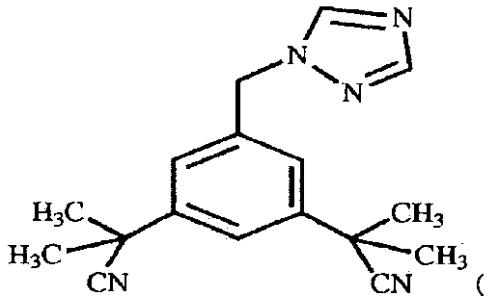
）である。

【０１４５】

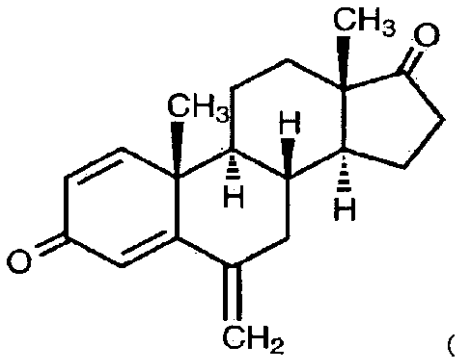
本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のアロマターゼインヒビター（例えば、

【０１４６】

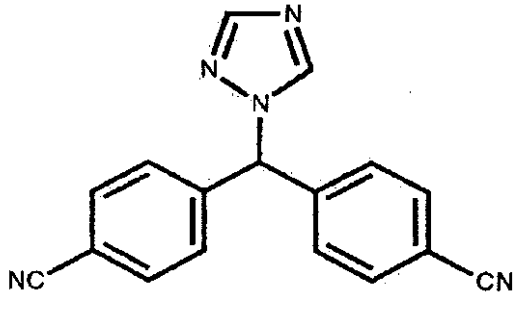
【化６２】



（アナストラゾール；AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington , DEによって Arimidex® として販売）



（エキセメスタン；Pharmacia Corporation; Kalamazoo, MIによって Aromasin® として販売）または



（レトロゾール；Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJによって Femara® として販売）

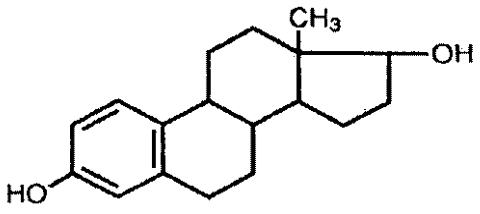
）である。

【０１４７】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のエストロゲン（例えば、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、

【０１４８】

【化６３】



（エストラジオール；Warner Chilcott, Inc.; Rockaway, NJによって Estrol® として販売）

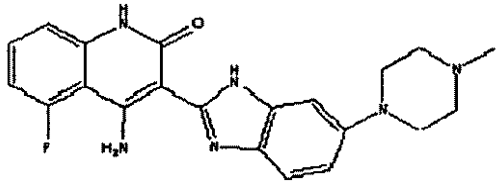
または結合型エストロゲン（Ｗｙｅｔｈ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．；Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ．によってＰｒｅｍａｒｉｎ（登録商標）として販売））である。

【０１４９】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の抗血管新生薬（ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標）；Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ；Ｓａｎ　Ｆｒａｎｃｉｓｃｏ，ＣＡ）、抗ＶＥＧＦＲ－２抗体ＩＭＣ－１Ｃ１１、他のＶＥＧＦＲインヒビター（ＣＨＩＲ－２５８（

【０１５０】

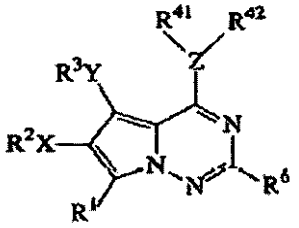
【化６４】



）など）、以下に記載の任意のインヒビター：ＷＯ２００４／１３１４５号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５１】

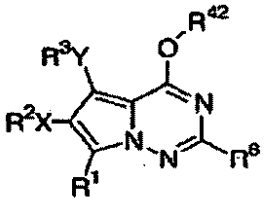
【化６５】



）、ＷＯ２００４／０９５４２号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５２】

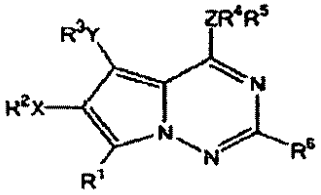
【化６６】



）、ＷＯ００／７１１２９号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５３】

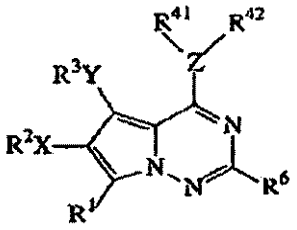
【化６７】



）、ＷＯ２００４／０９６０１号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５４】

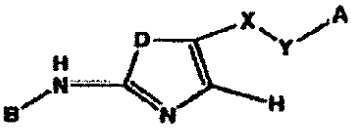
【化６８】



）、ＷＯ２００４／０１０５９号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５５】

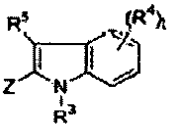
【化６９】



）、ＷＯ０１／２９０２５号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５６】

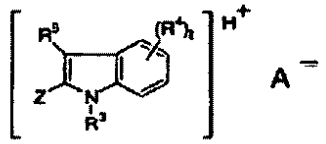
【化７０】



）、ＷＯ０２／３２８６１号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５７】

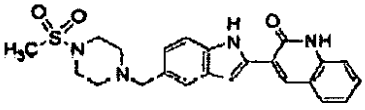
【化７１】



）、またはＷＯ０３／８８９００号（例えば、以下のコア構造式を含む：

【０１５８】

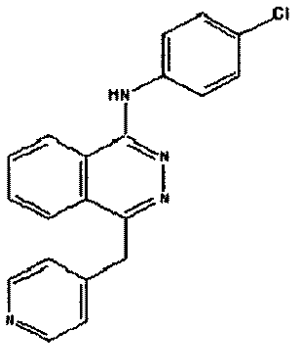
【化７２】



）；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン；バタラニブ（

【０１５９】

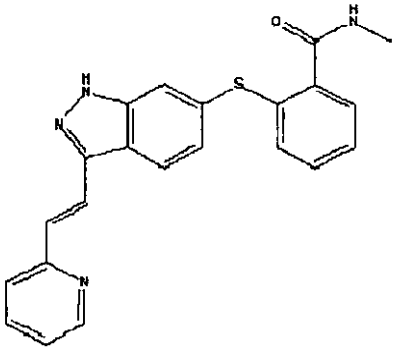
【化７３】



；ＰＴＫ／ＺＫ；ＣＰＧ－７９７８７；ＺＫ－２２２５８４）、ＡＧ－０１３７３６（

【０１６０】

【化７４】



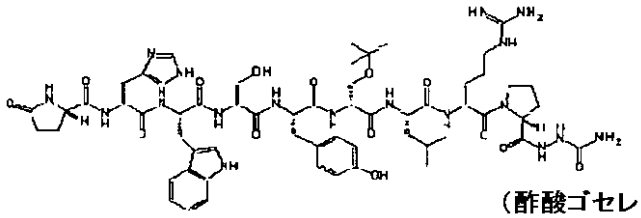
）；またはＶＥＧＦトラップ（ＡＶＥ－０００５）（ＶＥＧＦ受容体１および２の一部を含む可溶性デコイ受容体）が含まれる）である。

【０１６１】

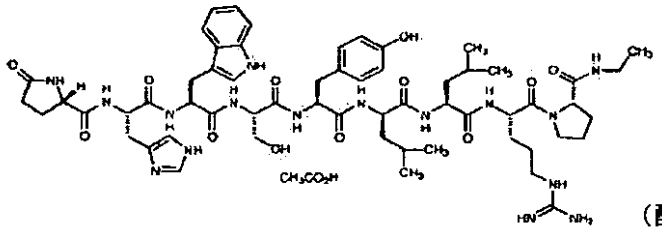
本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のＬＨＲＨ（黄体形成ホルモン放出ホルモン（Ｌｕｔｅｎｉｚｉｎｇ ｈｏｒｍｏｎｅ－ｒｅｌｅａｓｉｎｇ ｈｏｒｍｏｎｅ））アゴニスト（［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕ ｔ）６，Ａｚｇｌｙ １０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））；

【０１６２】

【化７５】



（酢酸ゴセレリン；AstraZeneca UK Limited; Macclesfield, Englandによって Zoladex® として販売）；

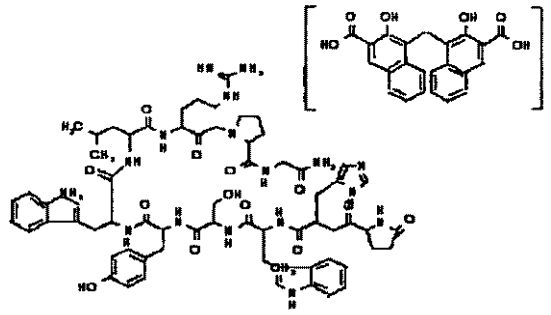


（酢酸ロイプロリド；Sanofi-Synthelabo Inc.; New York, NYによって Eligard® として販売）

または

【０１６３】

【化７６】



（パモ酸トリプトレリン;

Pharmacia Company, Kalamazoo, MIによって Trelstar® として販売）

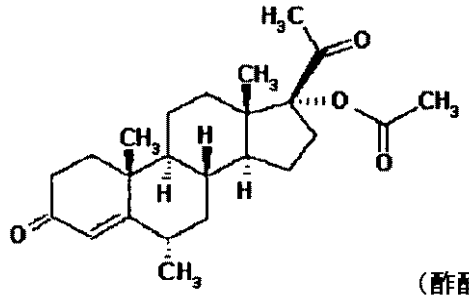
など）である。

【０１６４】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のプロゲステロン作用薬（

【０１６５】

【化７７】

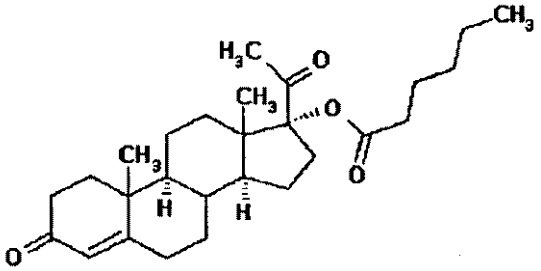


（酢酸メドロキシプロゲステロン;

Pharmacia & Upjohn Co.; Kalamazoo, MIによって Provera® として販売）;

【０１６６】

【化７８】



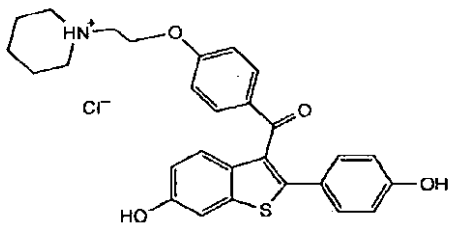
（カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン；１７－（（１－オキソヘキシル）オキシ）プロゲン－４－エン－３，２０－ジオン；）、酢酸メゲストロール、プロゲスチンなど）である。

【０１６７】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の選択的エストロゲン受容体調節因子（ＳＥＲＭ）（例えば、

【０１６８】

【化７９】



（ラロキシフェン； Eli Lilly and Company; Indianapolis, INによって Evista® として販売）

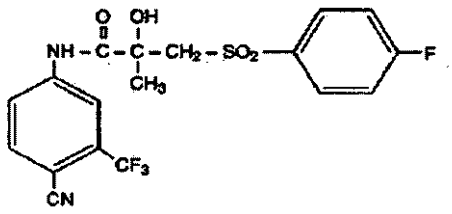
）である。

【０１６９】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の抗アンドロゲン（以下が含まれるが、これらに限定されない：

【０１７０】

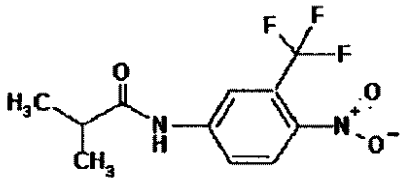
【化８０】



（ビカルタミド； AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DEによって CASODEX ® として販売）；

【０１７１】

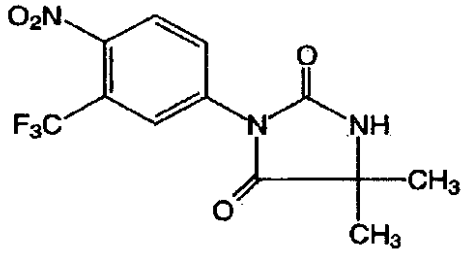
【化８１】



（フルタミド；２－メチル－Ｎ－［４－ニトロ－３（トリフルオロメチル）フェニル］プロパンアミド；Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ；Ｋｅｎｉｌｗｏｒｔｈ，ＮＪによってＥｕｌｅｘｉｎ（登録商標）として販売）；

【０１７２】

【化８２】

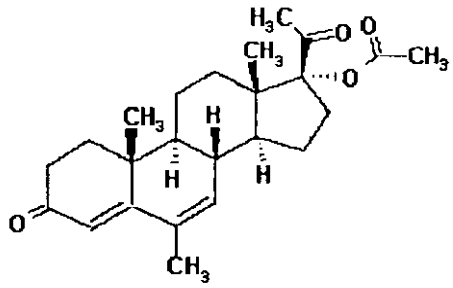


（ニルタミド； Aventis Pharmaceuticals Inc.; Kansas City, MOによって Nilandron® として販売）；

および

【０１７３】

【化８３】



（酢酸メゲストロール；Bristol-Myers Squibbによって Megace® として販売）

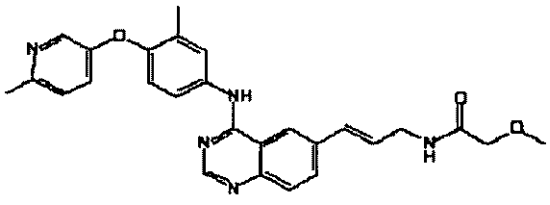
）である。

【０１７４】

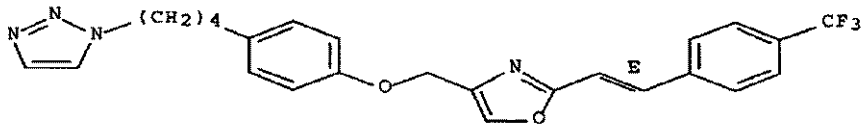
本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のＥＧＦ受容体またはＨＥＲ２アンタゴニスト（以下が含まれるが、これらに限定されない：

【０１７５】

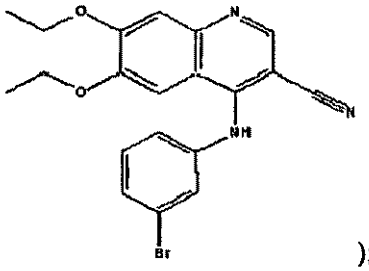
【化８４】



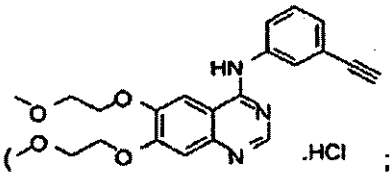
CP-724714 ( ); TAK-165



( ); HKI-

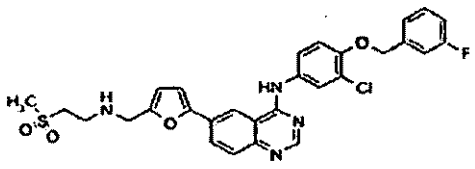


272 ( ); OSI-774 (



.HCl ;

エルロチニブ, Hidalgo *et al.*, J. Clin. Oncol. 19(13): 3267-3279 (2001)),ラパタニブ

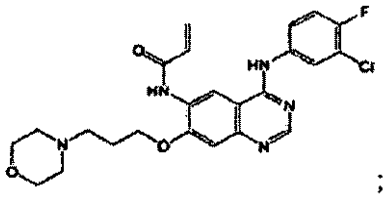


(; GW2016; Rusnak *et al.*, Molecular Cancer Therapeutics 1:85-94 (2001);

Ｎ－｛３－クロロ－４－［（３－フルオロベンジル）オキシ］フェニル｝－６－［５－（｛［２－（メチルスルホニル）エチル］アミノ｝メチル）－２－フリル］－４－キナゾリンアミン；ＰＣＴ出願番号ＷＯ９９／３５１４６号））、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３；

【０１７６】

【化８５】



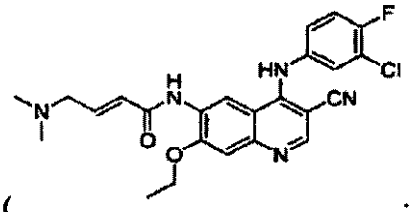
; Erlichman *et al.*, Cancer Res. 61(2):739-48 (2001); Smaill *et al.*, J. Med. Chem. 43(7):1380-97 (2000)),

ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体（Ａｂｇｅｎｉｘ，Ｉｎｃ．；Ｆｒｅｅｍｏｕｎｔ，ＣＡ；Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．５９（６）：１２３６－４３（１９９９）；Ｙａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｃｒｉｔ Ｒｅｖ Ｏｎｃｏｌ Ｈｅｍａｔｏｌ．３８（１）：１７－２３（２００１））、エルビタックス（米国特許第６，２１７，８６６号；ＩＭＣ－Ｃ２２５、セツキシマブ；Ｉｍｃｌｏｎｅ；Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ）、

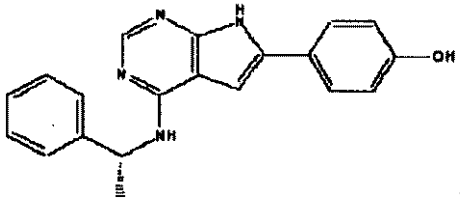
【０１７７】

【化８６】

EKB-569



(; Wissner *et al.*, J. Med. Chem. 46(1): 49-63



(2003)), PKI-166 (;CGP-75166), GW-572016,

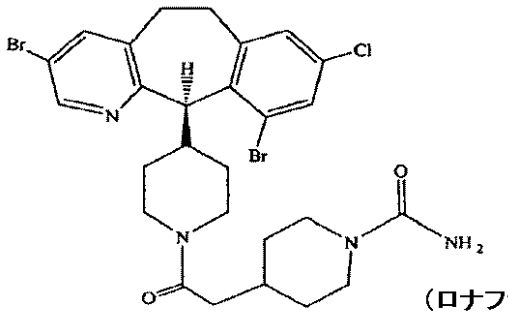
任意の抗ＥＧＦＲ抗体および任意の抗ＨＥＲ２抗体）である。

【０１７８】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター（

【０１７９】

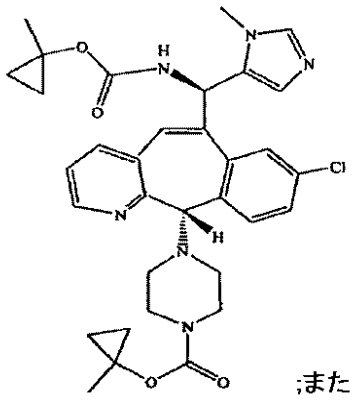
【化８７】



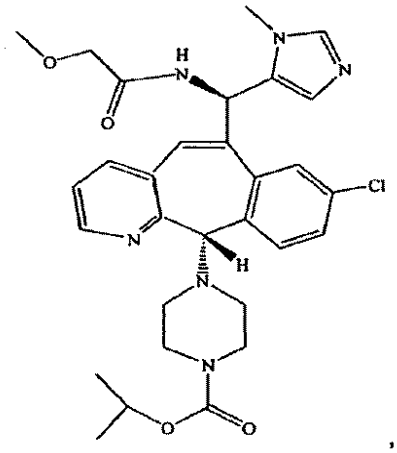
（ロナファーニブ； Sarasar™; Schering-Plough; Kenilworth, NJ),

【０１８０】

【化８８】



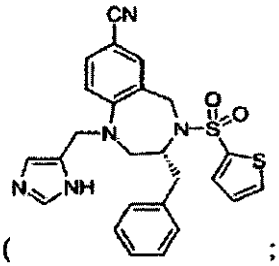
;または



,

【０１８１】

【化８９】

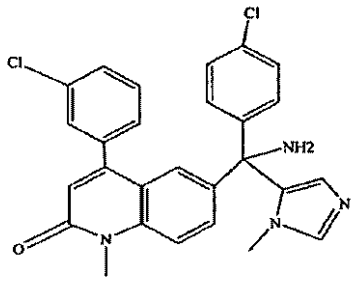


BMS-214662 (; Hunt *et al.*, J. Med. Chem. 43(20):3587-95 (2000); Dancey *et al.*, Curr. Pharm. Des. 8:2259-2267 (2002);

；（Ｒ）－７－シアノ－２，３，４，５－テトラヒドロ－１－（１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル）－３－（フェニルメチル）－４－（２－チエニルスルホニル）－１Ｈ－１，４－ベンゾジアゼピン））、およびＲ１５５７７７（ティピファニブ；Ｇａｒｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂ．Ｄｉｓｐｏｓ．３０（７）：８２３－３０（２００２）；Ｄａｎｃｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．８：２２５９－２２６７（２００２）；（Ｂ）－６－［アミノ（４－クロロフェニル）（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－メチル］－４－（３－クロロフェニル）－１－メチル－２（１Ｈ）－キノリノン］；

【０１８２】

【化９０】



Zarnestra™ として販売；Johnson & Johnson; New Brunswick, NJ).

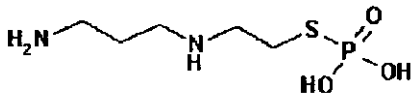
が含まれる）である。

【０１８３】

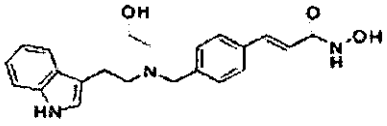
本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の

【０１８４】

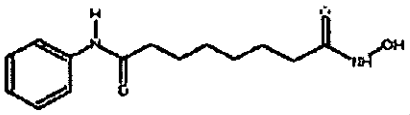
【化９１】



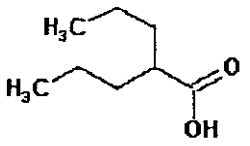
（アミホスチン）；



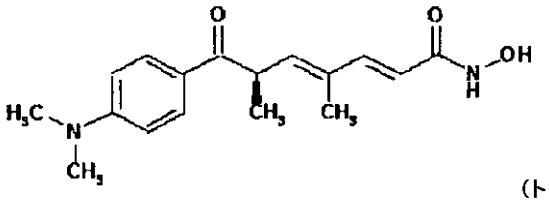
(NVP-LAQ824; Atadja *et al.*, Cancer Research 64:



689-695 (2004)), （スベロイルアナリドヒドロキサム酸）、



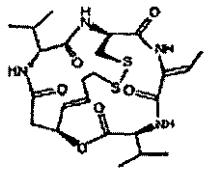
（バルプロ酸：Michaelis *et al.*, Mol. Pharmacol.



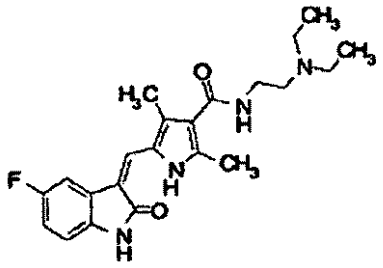
65:520-527 (2004)), （トリコスタチンA）、

【０１８５】

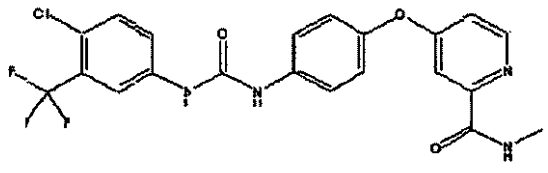
【化９２】



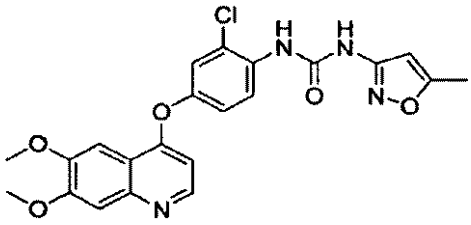
(FK-228; Furumai *et al.*, Cancer Research 62: 4916-4921 (2002)),



(SU11248; Mendel *et al.*, Clin. Cancer Res. 9(1):327-37 (2003)),



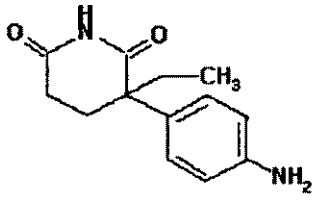
(BAY43-9006),



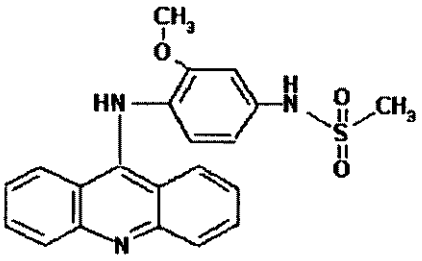
(KRN951),

【０１８６】

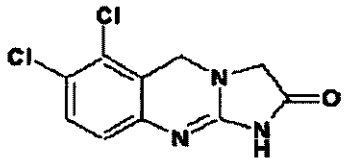
【化９３】



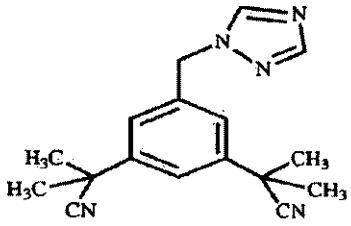
（アミノグルテチミド）；



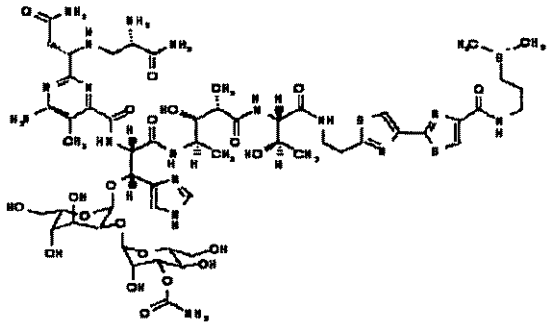
（アムサクリン）；



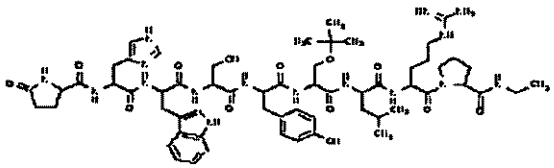
（アナグレリド）；



（アナストロゾール；AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Wilmington, DE によって Arimidex として販売）；アスパラギナーゼ；カルメット・ゲラン（BCG）ワクチン　(Garrido *et al.*, Cytobios. 90(360):47-65 (1997));



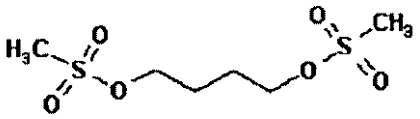
（ブレオマイシン）；



（ブセレリン）；

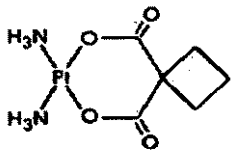
【０１８７】

【化９４】

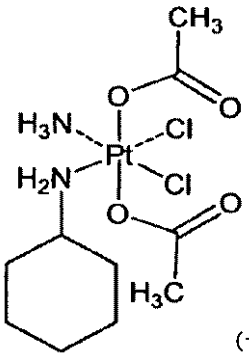


（ブスルファン；１，４－ブタンジオール，ジメタンスルホナート；

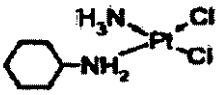
ESP Pharma, Inc.; Edison, New Jersey によって　Busulfex®　として販売）；



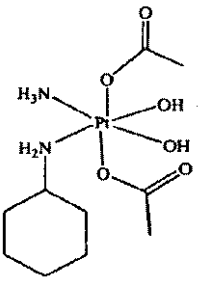
（カルボプラチン；　Bristol-Myers　Squibb; Princeton, NJ によって



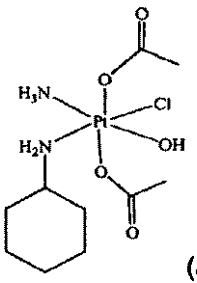
Paraplatin® として販売）；　（サトラプラチン）、



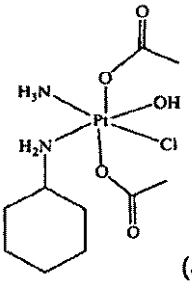
(JM118),



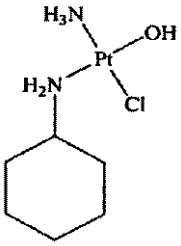
(JM383),



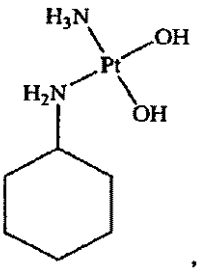
(JM559),



(JM518),



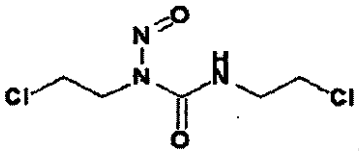
,



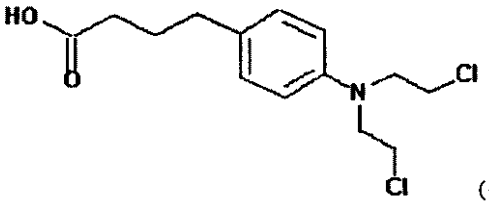
,

【０１８８】

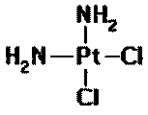
【化９５】



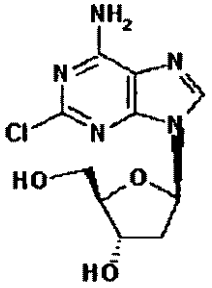
（カルムスチン）；



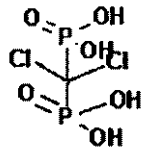
（クロラムブシル）；



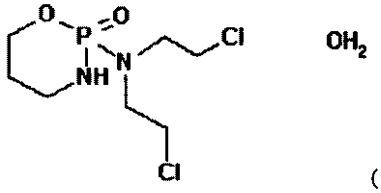
（シスプラチン）；



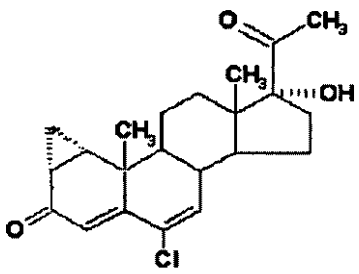
（クラドリビン）；



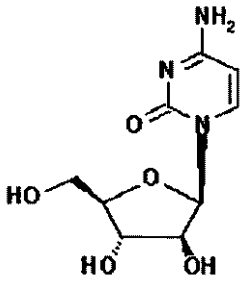
（クロドロネート）；



（シクロホスファミド）；



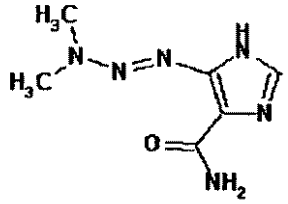
（シプロテロン）；



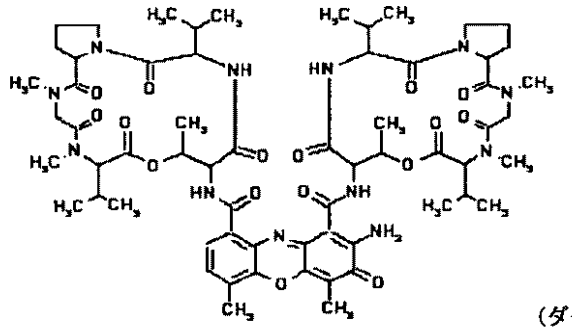
（シタラビン）；

【０１８９】

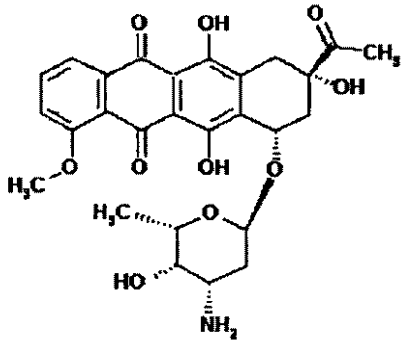
【化９６】



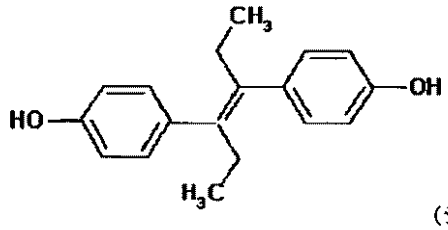
（ダカルバジン）；



（ダクチノマイシン）；



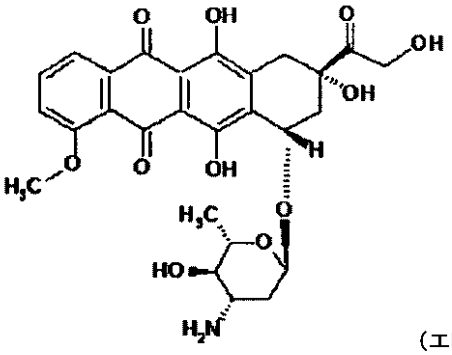
（ダウノルビシン）；



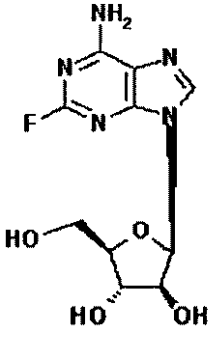
（ジエチルスチルベストロール）；

【０１９０】

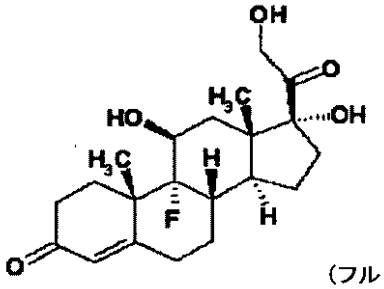
【化９７】



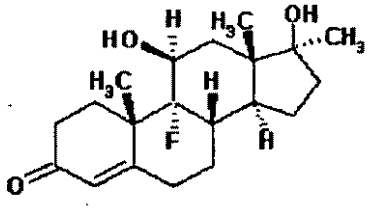
（エピルビシン）；



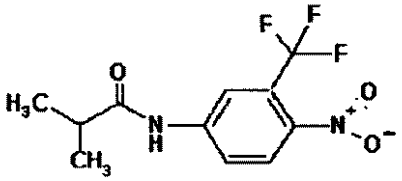
（フルダラビン）；



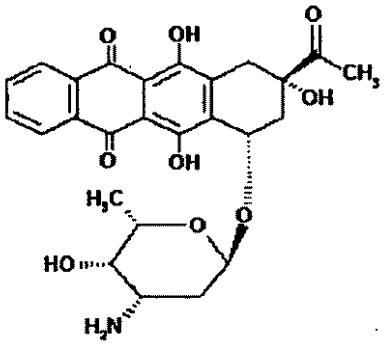
（フルドロコルチゾン）；

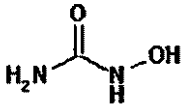


（フルオキシメステロン）；



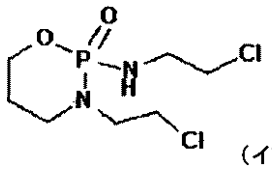
（フルタミド）；



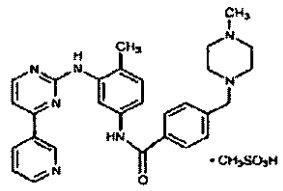


（ヒドロキシ尿素）；

（イダルビシン）；



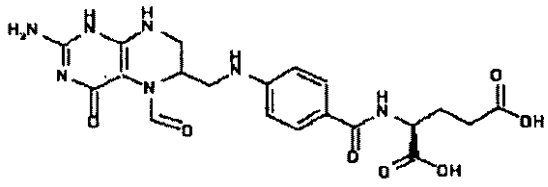
（イフォスファミド）；



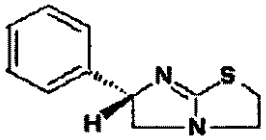
（イマチニブ；Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJによって Gleevec® として販売）；

【０１９１】

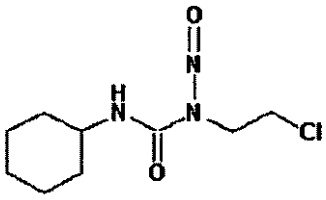
【化９８】



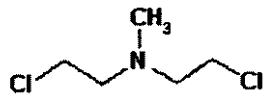
（ロイコボリン）；



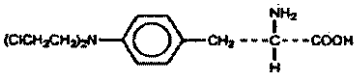
（ロイプロリド）；



（レバミゾール）；

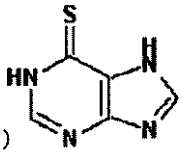


（ロムスチン）；

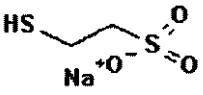


（メクロレタミン）；

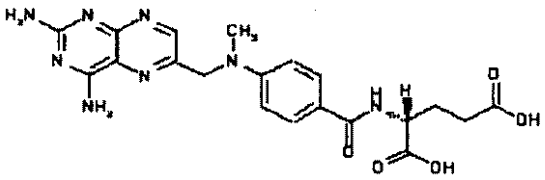
（メルファラン：Celgene Corporation;
Warren, NJによってAlkeran®として販売）

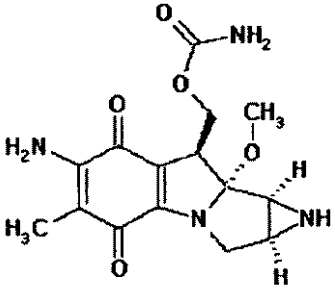


（メルカプトプリン）；



（メスナ）；



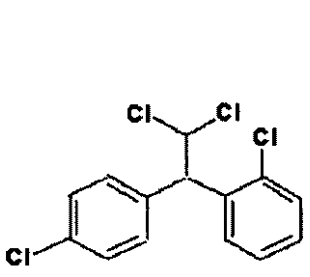


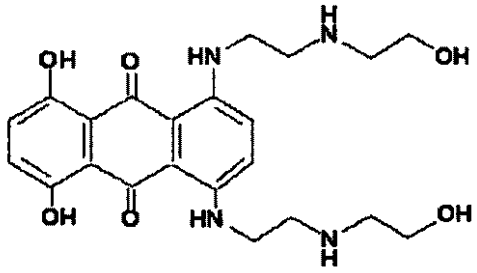
（メトトレキサート）；

（マイトマイシン）；

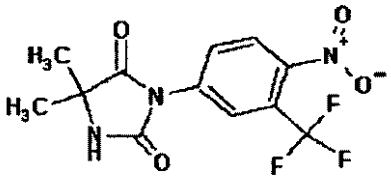
【０１９２】

【化９９】



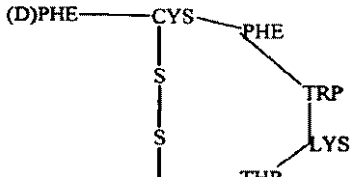


(ミトタン)；



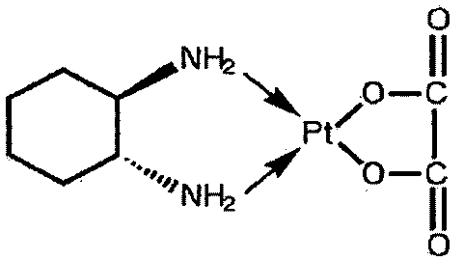
(ミトキサントロン)；

(ニルタミド)；オクトレオチド(Ｌ－システインアミド，Ｄ－フェニルアラニル－Ｌ－システイニル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｄ－トリプトフィル－Ｌ－リシル－Ｌ－トレオニル－Ｎ－[２－ヒドロキシ－１－(ヒドロキシメチル)プロピル]－，環式(２→７)－ジスルフィド；

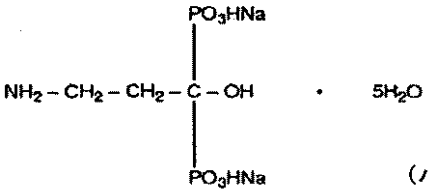


[R R*,R*)]；

Katz *et al.*, Clin Pharm. 8(4):255-73 (1989); Sandostatin LAR® Depot として販売；Novartis Pharm. Corp; E. Hanover, NJ)；オキサリプラチン(



；Sanofi- Synthelabo Inc.; New York, NY

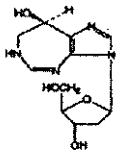


によって Eloxatin™ として販売)；(パミドロネート；

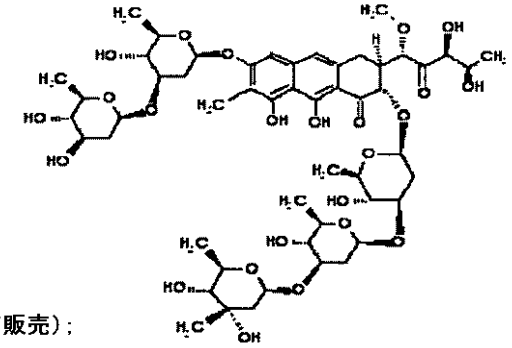
Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ によって Aredia® として販売)；

【０１９３】

【化１００】

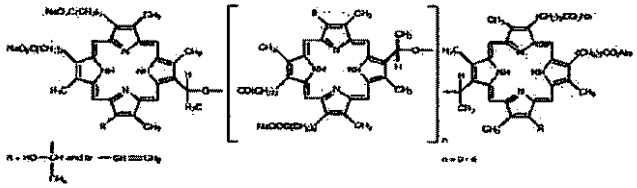


（ペントスタチン；Supergen; Dublin, CAによって



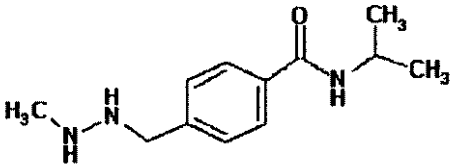
Nipent®として販売）；

（プリカマイシン）；

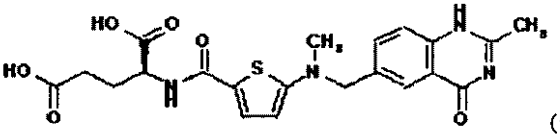


（ポルフィマー；

Axcan Scandipharm Inc.; Birmingham, ALによって Photofrin® として販売）；



（プロカルバジン）；

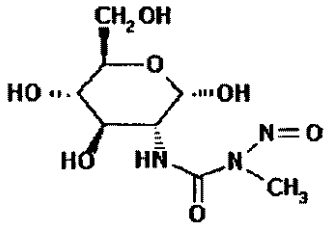


（ラルチトレキセド）；リツキシマブ(

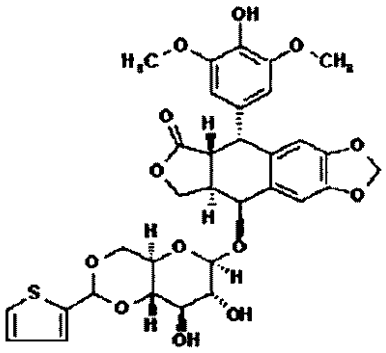
Genentech, Inc.; South San Francisco, CAによって Rituxan® として販売）；

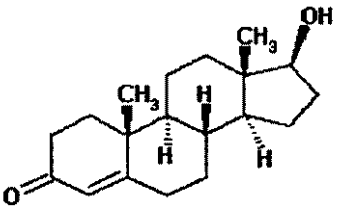
【０１９４】

【化１０１】



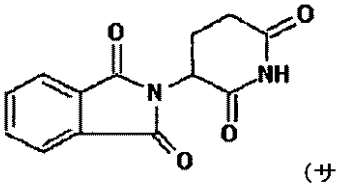
（ストレプトゾシン）；



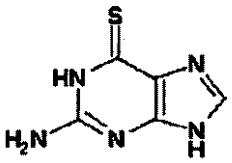


（テニポシド）；

（テストステロン）；

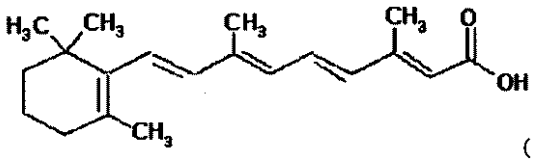


（サリドマイド）；



（チオグアニン）；

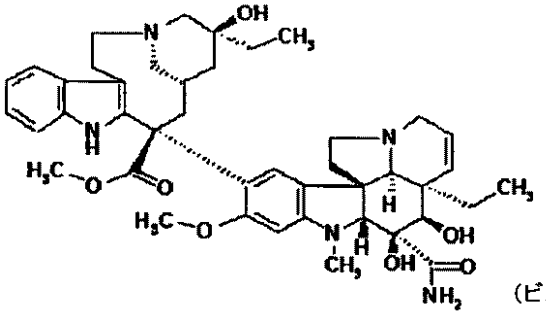
（チオテパ）；



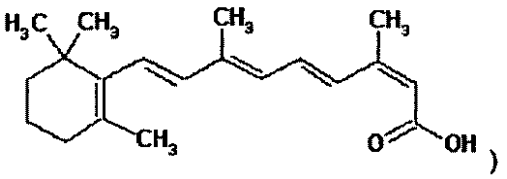
（トレチノイン）；

【０１９５】

【化１０２】



（ビンデシン）、または13－シス－レチノイン酸



である。

【０１９６】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のフェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン

、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキン、ジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０（例えば、Ｌｅｅ ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ．７：１４２９－１４３７（２００１））、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン（３－ヒドロキシタモキシフェン）、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン（ＣＰ－３３６１５６）、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ ２２２５８４（Ｔｈｏｍａｓ ｅｔ ａｌ．，Ｓｅｍｉｎ Ｏｎｃｏｌ．３０（３ Ｓｕｐｐｌ ６）：３２－８（２００３））、ヒト化抗ＶＥＧＦ抗体ベバシズマブ、ＶＸ－７４５（Ｈａｄｄａｄ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ ２（８）：１０７０－６（２００１））、ＰＤ １８４３５２（Ｓｅｂｏｌｔ－Ｌｅｏｐｏｌｄ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ．５：８１０－８１６（１９９９））、ラパマイシン、ＣＣＩ－７７９（Ｓｅｈｇａｌ ｅｔ ａｌ．，Ｍｅｄ．Ｒｅｓ．Ｒｅｖ．，１４：１－２２（１９９４）；Ｅｌｉｔ，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇ．Ｄｒｕｇｓ ３（８）：１２４９－５３（２００２））、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６（Ｖｌａｈｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２６９（７）：５２４１－５２４８（１９９４））、ウォルトマンニン、ＢＡＹ－４３－９００６（Ｗｉｌｈｅｌｍ ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ，Ｐｈａｒｍ．Ｄｅｓ．８：２２５５－２２５７（２００２））、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、Ｌｏｗｉｎｇｅｒ ｅｔ ａｌ，Ｃｕｒｒ．Ｐｈａｒｍ Ｄｅｓ．８：２２６９－２２７８（２００２）に開示の任意のＲａｆインヒビター；フラボピリドール（Ｌ８６－８２７５／ＨＭＲ １２７５；Ｓｅｎｄｅｒｏｗｉｃｚ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １９（５６）：６６００－６６０６（２０００））、またはＵＣＮ－０１（７－ヒドロキシスタウロスポリン；Ｓｅｎｄｅｒｏｗｉｃｚ，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １９（５６）：６６００－６６０６（２０００））である。

【０１９７】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意の以下に記載の化合物である：米国特許第５，６５６，６５５号（スチリル置換ヘテロアリールＥＧＦＲインヒビターを開示している）；米国特許第５，６４６，１５３号（ビス単環式および／または二環式アリールヘテロアリール炭素環式およびヘテロ炭素環式ＥＧＦＲおよびＰＤＧＦＲインヒビターを開示している）；米国特許第５，６７９，６８３号（ＥＧＦＲを阻害する三環系ピリミジン化合物を開示している）；米国特許第５，６１６，５８２号（受容体チロシンキナーゼ阻害活性を有するキナゾリン誘導体を開示している）；Ｆｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６５ １０９３－１０９５（１９９４）（ＥＧＦＲを阻害する構造を有する化合物を開示している）（Ｆｒｙ ｅｔ ａｌ．の図１を参照のこと）；米国特許第５，１９６，４４６号（ＥＧＦＲを阻害するヘテロアリールエテンジイルまたはヘテロアリールエテンジイルアリール化合物を開示している）；Ｐａｎｅｋ，ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ２８３：１４３３－１４４４（１９９７）（受容体－ＰＤ１６６２８５のＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、およびＦＧＦＲファミリーを阻害するＰＤ１６６２８５と同定された化合物を開示している－ＰＤ１６６２８５は、６－（２，６－ジクロロフェニル）－２－（４－（２－ジエチルアミノエトキシ）フェニルアミノ）－８－メチル－８Ｈ－ピリド（２，３－ｄ）ピリミジン－７－オンと同定される）。

【０１９８】

本発明の１つの実施形態では、さらなる化学療法薬は、１つまたは複数の任意のペグ化または非ペグ化インターフェロンα－２ａ、ペグ化または非ペグ化インターフェロンα－２ｂ、ペグ化または非ペグ化インターフェロンα－２ｃ、ペグ化または非ペグ化インターフェロンαｎ－１、ペグ化または非ペグ化インターフェロンαｎ－３、およびペグ化、非ペグ化コンセンサスインターフェロンまたはアルブミン－インターフェロン－αである。

【０１９９】

本発明の範囲には、１つまたは複数の制吐薬（パロノセトロン（ＭＧＩ　Ｐｈａｒｍａによって Ａｌｏｘｉとして販売）、アプレピタント（Ｍｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．；Ｒａｈｗａｙ，ＮＪによって Ｅｍｅｎｄとして販売）、ジフェンヒドラミン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ｂｅｎａｄｒｙｌ（登録商標）として販売）、ヒドロキシジン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ａｔａｒａｘ（登録商標）として販売）、メトクロプラミド（ＡＨ　Ｒｏｂｉｎｓ　Ｃｏ，；Ｒｉｃｈｍｏｎｄ，ＶＡによって Ｒｅｇｌａｎ（登録商標）として販売）、ロラゼパム（Ｗｙｅｔｈ；Ｍａｄｉｓｏｎ，ＮＪによって Ａｔｉｖａｎ（登録商標）として販売）、アルプラゾラム（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ｘａｎａｘ（登録商標）として販売）、ハロペリドール（Ｏｒｔｈｏ－ＭｃＮｅｉｌ；Ｒａｒｉｔａｎ，ＮＪによって Ｈａｌｄｏｌ（登録商標）として販売）、ドロペリドール（Ｉｎａｐｓｉｎｅ（登録商標））、ドロナビノール（Ｓｏｌｖａｙ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．；Ｍａｒｉｅｔｔａ，ＧＡによって Ｍａｒｉｎｏｌ（登録商標）として販売）、デキサメタゾン（Ｍｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏ．；Ｒａｈｗａｙ，ＮＪによって Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標）として販売）、メチルプレドニゾロン（Ｐｆｉｚｅｒ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ｍｅｄｒｏｌ（登録商標）として販売）、プロクロルペラジン（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｔｒｉａｎｇｌｅ　Ｐａｒｋ，ＮＣによって Ｃｏｍｐａｚｉｎｅ（登録商標）として販売）、グラニセトロン（Ｈｏｆｆｍａｎｎ－Ｌａ　Ｒｏｃｈｅ　Ｉｎｃ．；Ｎｕｔｌｅｙ，ＮＪによって Ｋｙｔｒｉｌ（登録商標）として販売）、オンダンセトロン（Ｇｌａｘｏｓｍｉｔｈｋｌｉｎｅ；Ｒｅｓｅａｒｃｈ　Ｔｒｉａｎｇｌｅ　Ｐａｒｋ，ＮＣによって Ｚｏｆｒａｎ（登録商標）として販売）、ドラセトロン（Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ；Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，ＮＹによって Ａｎｚｅｍｅｔ（登録商標）として販売）、トロピセトロン（Ｎｏｖａｒｔｉｓ；Ｅａｓｔ　Ｈａｎｏｖｅｒ，ＮＪによって Ｎａｖｏｂａｎ（登録商標）として販売）が含まれるが、これらに限定されない）と組み合わせてＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程を含む、治療方法も含まれる。

【０２００】

制吐薬を含む組成物は、嘔気（抗癌化学療法の一般的副作用）の防止または治療に有用である。したがって、本発明はまた、任意選択的に１つまたは複数の化学療法薬（例えば、本明細書中に記載）および／または任意選択的に１つまたは複数の制吐薬と組み合わせたＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与による被験体の癌を治療または防止する方法を含む。

【０２０１】

本発明は、さらに、外科的腫瘍摘出術または抗癌放射線治療、任意選択的にさらなる化学療法薬および／または制吐薬（例えば、上記のもの）などの治療手順と組み合わせてＩＧＦ１Ｒを投与する工程を含む、治療方法を含む。

【０２０２】

上記で考察するように、本発明は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターをさらなる抗癌化学療法薬または手順と組み合わせて投与する方法を含む。本発明の１つの実施形態では、用語「～と組み合わせて」は、本発明の組み合わせの成分を同時送達のために単一の組成物に処方するか、２つまたはそれを超える組成物（例えば、キット）に個別に処方することを示す。さらに、本発明の組み合わせの各成分を、他の成分を投与する場合よりも異なる時間で被験体に投与することができる。例えば、各投与を、所与の期間にわたっていくつかの間隔で同時でなく（例えば、個別または連続して）行うことができる。さらに、個別の成分を、同一の経路または異なる経路（例えば、経口経路、静脈内経路、皮下経路）によって被験体に投与することができる。

【０２０３】
ＩＧＦＢＰ２レベルの決定
ＩＧＦＢＰ２レベルを、当該分野で非常に周知のいくつかの方法のいずれかによって測定することができ、そのいくつかを以下で考察する。
【０２０４】
ＩＧＦＢＰ２を、例えば、アッセイを行うための商業的研究機関に単純に委託する（ｈｉｒｅ）または契約することによって定量することができる。あるいは、実施者自身がアッセイを行うことができる。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２を、放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）（例えば、Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ．７７（５）：１２９４－１２９９（１９９３）；Ｃｏｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ．７６（４）：１０３１－１０３５（１９９３）；Ｄａｗｃｚｙｎｓｋｉ ｅｔ ａｌ．，Ｂｏｎｅ Ｍａｒｒｏｗ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ，３７：５８９－５９４（２００６）；およびＣｌｅｍｍｏｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ．７３：７２７－７３３（１９９１））、ウェスタンブロット、ウェスタンリガンドブロット（ＷＬＢ）、またはＥＬＩＳＡ（酵素免疫測定法）によって定量する。例えば、本発明の１つの実施形態では、被験体の腫瘍組織、血漿、血液、または血清のサンプル中のＩＧＦＢＰ２を定量する。
【０２０５】
本発明の１つの実施形態では、ウェスタンリガンドブロットを、以下のように行う。サンプル（２．５μＬ）を、１０％ポリアクリルアミド－ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）ゲル（例えば、１０、１２、または１４％）で電気泳動し、ニトロセルロースにエレクトロブロッティングし、［^{125}Ｉ］－ＩＧＦ－Ｉとインキュベートし、フィルムに感光させる（例えば、約５から１０日間）。オートラジオグラフィの各レーンを発色させ、スキャンし、濃度計によって分析する。
【０２０６】
本発明の１つの実施形態では、ウェスタンブロットを以下のように行う。サンプルをポリアクリルアミド－ドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）ゲル（例えば、１０、１２、または１４％）で電気泳動し、ニトロセルロースまたはいくつかの他の適切な膜に移す。次いで、膜を、一次抗体とインキュベートして評価されるタンパク質に結合させ、任意選択的に洗浄し、次いで、検出可能に標識した二次抗体とインキュベートして一次抗体に結合させ、任意選択的に再度洗浄する。次いで、二次抗体の存在を検出する。例えば、二次抗体を化学発光標識で標識する場合、膜をフィルムに感光させ、次いで、フィルムを発色させる。本発明の１つの実施形態では、オートラジオグラフィの各レーンを、スキャンし、濃度計によって分析する。
【０２０７】
本発明の１つの実施形態では、ＲＩＡを以下のように行う。０．５ｍＣｉ［^{125}Ｉ］－ヨウ化ナトリウムを、０．１ｍｌの０．５Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．５）に添加することによってＩＧＦＢＰ２をヨウ素化する。クロラミンＴ（６０μＭ）を添加し、混合物を３分間インキュベートする。ヨウ素化率を、混合物のアリコートを１ｍｌの１０％ウシ血清アルブミンに添加し、その後に同体積の氷冷２０％トリクロロ酢酸での沈殿によって決定する。６５％トリクロロ酢酸沈殿を達成する必要がある場合にさらなるクロラミン－Ｔを添加し、メタ重亜硫酸ナトリウム（最終濃度１２０μＭ）の添加によって反応を停止させる。混合物を、０．０１Ｍリン酸緩衝液（ｐＨ７．５）中でのＳｅｐａｄｅｘＧ－７５クロマトグラフィによって精製する。非特異的結合を、１００ｎｇ／ｍｌの純粋なヒトＩＧＦＢＰ２の存在下で決定することができる。［^{125}Ｉ］－ＩＧＦＢＰ２を、０．２％ＢＳＡを含むシリコン処理チューブ中にて－７０℃で保存することができる。ＲＩＡを、０．０１Ｍ ＥＤＴＡ、０．０１ Ｔｗｅｅｎ－２０、および０．１％ウシ血清アルブミンを含む０．５ｍｌの０．０３Ｍ リン酸緩衝液（ｐＨ７．４）の使用によって行うことができる。試験サンプルを、血清または血漿の１０倍希釈およびその後の１０～４０μｌの体積の添加によって添加し、アッセイを、本発明の１つの実施形態では、二連で行うこ

とができる。４℃で２４時間のインキュベーション後、［^{125}Ｉ］－ＩＧＦＢＰ２（例えば、約１６０００ｃｐｍ／チューブ）を添加し、さらに１６時間インキュベーションを継続することができる。４μｌの抗ＩＧＦＢＰ２抗血清（例えば、ウサギ抗血清）および二次抗体を添加し、４℃で１時間インキュベーションを継続し、その後に２ｍｌのウサギ正常血清を添加し、最後に４℃で１時間インキュベートすることができる。結合および遊離の［^{125}Ｉ］－ＩＧＦＢＰ２を、９０００×ｇで３０分間の遠心分離によって分離し、結合した［^{125}Ｉ］－ＩＧＦＢＰ２をγ分光計によって決定することができる。全ての未知の結果を、例えば、５０ｐｇおよび１ｎｇ／チューブの純粋なＩＧＦＢＰ２を含む検量線に対して読み取ることができる（Ｃｌｅｍｍｏｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎ．Ｍｅｔａｂ ７３（４）：７２７－７３３（１９９１））。

【０２０８】

放射免疫アッセイは、抗体と抗原との間の反応に基づき、これらの濃度を定量しなければならない。既知量の放射性標識ＩＧＦＢＰ２を、一連の希釈度の「非放射性」ＩＧＦＢＰ２と混合する。一連の希釈物を、一定量の抗ＩＧＦＢＰ２抗体と反応させる。非放射性および放射性標識ＩＧＦＢＰ２抗原が相互に抗体結合部位を競合するので、高濃度の非放射性ＩＧＦＢＰ２により、抗体に結合した放射性ＩＧＦＢＰ２抗原はほとんどなく、逆もまた同様である。一定時間の経過後、第１の抗ＩＧＦＢＰ２抗体に指向する二次抗体を使用することによって巨大な複合体を形成し、その際に放射能測定装置（ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ ｃｏｕｎｔｅｒ）で遠心分離物（ｃｅｎｔｒｉｆｕｇａｔｉｏｎ）を測定する。この画分は、特異的抗体に結合した「非放射性」抗原および放射性抗原を含む一方で、遠心沈降物中の上清は非結合抗原を含む。連続希釈したプローブにより、非放射性ＩＧＦＢＰ２抗原の濃度に対する放射能数（ｒａｄｉｏａｃｔｉｖｅ ｃｏｕｎｔ）に関する曲線（いわゆる（非放射性）基準線）上の点が得られる。この基準線を使用して、未知のＩＧＦＢＰ２抗原量を、遠心沈降物中の放射能数の同定および基準線の使用によって定量し、未知の抗原濃度を得ることができる。

【０２０９】

本発明の１つの実施形態では、ＥＬＩＳＡアッセイは、９６ウェルプレートにコーティングしたヒトＩＧＦＢ２に特異的な抗体を使用する。標準およびサンプルをウェルにピペッティングし、サンプル中に存在するＩＧＦＢＰ２を、免疫化抗体によってウェルに結合する。ウェルを洗浄し、ビオチン化抗ＩＧＦＢＰ２抗体を添加する。非結合ビオチン化抗体を洗い流した後、ＨＲＰ結合ストレプトアビジンを、ウェルにピペッティングする。ウェルを再度洗浄し、ＴＭＢ基質溶液をウェルに添加し、ＩＧＦＢＰ２の結合量と比例して発色させる。停止溶液は、青色から黄色に変化し、色の強度を４５０ｎｍで測定する（例えば、ＲａｙＢｉｏｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．；Ｎｏｒｃｒｏｓｓ，ＧＡのヒトＩＧＦＢＰ－２ＥＬＩＳＡキット；ならびにＡｎｇｅｒｖｏ Ｍ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｐｈｙｓｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ １８９：１１７７－８３（１９９２）；Ｋｒａｔｚ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２０２：３８１－５（１９９２）；およびＦｒｏｓｔ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２６６：１８０８２－８（１９９１））。既知濃度のＩＧＦＢＰ２を使用した標準的なＥＬＩＳＡ曲線をプロットし、未知サンプル（例えば、患者の血清）中のＩＧＦＢＰ２の濃度を、ＩＧＦＢＰ２中で測定したシグナルと標準中で測定したシグナルとの比較によって決定することができる。

【０２１０】

本発明のアッセイで使用することができる抗ＩＧＦＢＰ２抗体を購入し、実施者は、当該分野で公知の従来の方法を使用して容易に生成することができる。例えば、Ｂｏｕｒｎｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．４８：２１５－２２６（１９９２）およびＣａｍａｃｈｏ－Ｈｏｂｎｅｒ，Ｃ．，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ ２６７：１１９４９－１１９５６（１９９２）（ウサギポリクローナル抗ＩＧＦＢＰ２抗体であるａｂ４２４４（Ａｂｃａｍ，Ｉｎｃ．；Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）を記載）

を参照のこと。例えば、Ａｌｌａｎｄｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ａｍ．Ｊ．Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ １６１：１５８７－１５９５（２００２）（ヤギ抗ＩＧＦＢＰ２ポリクローナルＩｇＧであるＣ－１８（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．；Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ，ＣＡ）を記載）を参照のこと。例えば、Ｓｕｚｕｋｉ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｃｏｍｐ．Ｎｅｕｒｏｌ．４８２：７４－８４（２００５）；Ｌａ ｅｔ ａｌ．Ｅｎｄｏｃｒｉｎｏｌｏｇｙ １４５：３４４３－３４５０（２００４）；およびＨｏｅｆｌｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍ Ｂｉｏｐｈｙｓ Ｒｅｓ Ｃｏｍｍｕｎ．３２４：７０５－７１０（２００４）（抗ＩＧＦＢＰ２ヤギポリクローナルＩｇＧであるＭ－１８（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．；Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ，ＣＡ）を記載）を参照のこと。抗ＩＧＦＢＰ２ウサギポリクローナルＩｇＧであるＨ－７５および抗ＩＧＦＢＰ２マウスモノクローナルＩｇＧ１であるＣ－１０（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ，Ｉｎｃ．；Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ，ＣＡ）も参照のこと。

【０２１１】

診断および患者の選択

本発明は、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される癌または任意の他の病状の存在を診断する方法を提供する。ここで、例えば、病状は癌であり、癌細胞または腫瘍細胞はＩＧＦ１Ｒを発現する。診断方法は、患者がＩＧＦＢＰ２レベルの上昇を示すかどうかを判断する工程を含む。患者がＩＧＦＢＰ２レベルの上昇を示すと判断される場合、患者は、ＩＧＦ１Ｒの発現および／または活性によって媒介される癌またはいくつかの他の医学的障害を罹患していると判断される。本発明の１つの実施形態では、病状は、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、またはベーチェット病である。本発明の１つの実施形態では、上記の患者における癌の診断を、例えば、従来の技術を使用して確認する。例えば、腫瘍の存在を、Ｘ線、ＭＲＩ、ＣＴスキャン、ＰＥＴスキャン、触診法、超音波検査法、または手術によって確認することができる。

【０２１２】

本発明の１つの実施形態では、患者中の癌の存在の診断の後に本明細書中に記載の治療有効量のＩＧＦ１Ｒインヒビターまたは抗癌治療薬または抗癌手順を使用した治療を行う。

【０２１３】

本発明の１つの実施形態では、ヒトＩＧＦＢＰ２の正常レベルまたは非上昇レベルは、約４８～３４０ｎｇ／ｍｌ（例えば、約２４１ｎｇ／ｍｌ±約２８ｎｇ／ｍｌまたは±約１０％；または約１５０ｎｇ／ｍｌ±６１ｎｇ／ｍｌ）の範囲である。本発明の１つの実施形態では、小児患者（例えば、約２ヶ月～約１歳）のヒトＩＧＦＢＰ２レベルは、約２６３ｎｇ／ｍｌ（１つの実施形態では、±８１ｎｇ／ｍｌ）である。本発明の１つの実施形態では、小児患者（例えば、１５～１８歳）のヒトＩＧＦＢＰ２レベルは、約１３６ｎｇ／ｍｌ（１つの実施形態では、±３８ｎｇ／ｍｌ）である。

【０２１４】

本発明の１つの実施形態では、正常なＩＧＦＢＰ２レベルを、ウェスタンリガンドブロット（ＷＬＢ）または放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）によって決定する。本発明の１つの実施形態では、患者の任意の体液（例えば、血液、血漿、血清、または腫瘍組織）中のＩＧＦＢＰ２を測定する。

【０２１５】

本発明の１つの実施形態では、患者の高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルは任意のレベルであり、このレベルは、当業者がそのようなものとして認識するであろう。本発明の１つの実施形態では、高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルは、４８～３４０ｎｇ／ｍｌまたは約２４１ｎｇ／ｍｌ（例えば、ＷＬＢまたはＲＩＡによって決定）の範囲である。本発明の１つの実施形態では、高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルは、正常レベルよりも少なくとも約５０％～約１００％（例えば、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、２００％、３００％、４００％、または５００％）高い。本発明の１つの実施形態では、高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルを、特定の患者に関して決定する。かかる実施形態では、患者のＩＧＦＢＰ２レベルを、最初の時点で測定し、その後の１つまたは複数の時点で測定する。１つまたは複数のさらなる測定値が最初の測定値よりも高い場合、患者は、高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルを示すと判断される。

【０２１６】

本発明は、さらに、ＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する可能性の高い癌を罹患した患者を選択する方法を提供する。本発明の１つの実施形態では、癌性腫瘍の（ｃａｎｃｅｒｏｕｓ　ｔｕｍｏｒ）細胞はＩＧＦ１Ｒを発現し、患者は高ＩＧＦＢＰ２レベルを示す。患者がＩＧＦ１Ｒを発現する腫瘍を保有すると同定されるか、または腫瘍がＩＧＦ１Ｒを発現することが公知であるか、そして患者が高いか過剰なＩＧＦＢＰ２レベルを示すか、または高ＩＧＦＢＰ２と関連することが公知である腫瘍を有する場合、患者を、例えば、本明細書中に記載のように、ＩＧＦ１Ｒインヒビターで治療するために選択する。

【０２１７】

ＩＧＦ１Ｒインヒビター療法をモニタリングおよび評価するための投薬量および方法

本発明は、所与のＩＧＦ１Ｒインヒビター治療計画の種々の態様を迅速且つ都合良く評価する方法を提供する。例えば、本発明は、被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって測定する工程を含む、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法を提供する。例えば、本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインＩＧＦＢＰ２レベルを、任意の投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する前に測定する。ＩＧＦ１Ｒ治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中または血漿中）のＩＧＦＢＰ２レベルを１回または複数回測定し、比較する。

【０２１８】

例えば、本発明は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦ１受容体またはＩＧＦ１Ｒ経路の任意の成分に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングする方法であって、被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期間にわたって評価する工程を含み、ここで、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少する（例えば、少なくとも５１％）ことが観測される場合にインヒビターは受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少する（例えば、少なく

とも５１％）ことが観測されない場合にインヒビターは受容体を阻害しないと判断される、方法を含む。本発明の１つの実施形態では、初期のベースラインＩＧＦＢＰ２レベルを、任意の投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する前に測定する。ＩＧＦ１Ｒ治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中、血清中、または血漿中）のＩＧＦＢＰ２レベルを１回または複数回測定し、比較し、次いで、受容体または経路に及ぼすインヒビターの影響を決定する。本発明の１つの実施形態では、一連のＩＧＦ１Ｒインヒビターレジメンの間のＩＧＦＢＰ２レベルの減少または増加を、臨床医は、例えば、被験体の病状、健康状態、感受性、および病歴の特異点を考慮して評価し、レジメンによって許容可能な治療効果が得られると決定した場合に、（例えば、多数の要因のうちの）１つの要因を検討する。例えば、本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルを、レジメンの十分性を評価するために定量的に評価する。ＩＧＦ１受容体に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響のモニタリングが言及される場合、これには、受容体自体およびＩＧＦ１Ｒシグナル伝達経路の任意のメンバーに及ぼすインヒビターの影響のモニタリングが含まれる。

【０２１９】

本発明は、さらに、被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量（例えば、投薬量および／または投薬頻度および／または投与様式）を評価する方法であって、一定用量のインヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって減少する（例えば、少なくとも５１％）ことが観測されない場合に投薬量は十分でないと判断されるか、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって減少する（例えば、少なくとも５１％）ことが観測される場合に投薬量は十分であると判断される方法を含む。本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインＩＧＦＢＰ２レベルを、任意の投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する前に測定する。ＩＧＦ１Ｒ治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中または血漿中）のＩＧＦＢＰ２レベルを１回または複数回測定し、比較し、次いで、投薬量の十分性を決定する。本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量は増減され、その結果インヒビターを投与した被験体において上昇したＩＧＦＢＰ２レベルは正常レベルに回復する。ＩＧＦＢＰ２の正常レベル、低レベル、および高レベルは、当業者に公知であり、本明細書中でも考察する。

【０２２０】

本発明の範囲には、被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定する方法であって、インヒビターを被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって評価する工程を含み、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に病状はインヒビターに応答しないと判断される方法も含まれる。被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに本質的に応答しない（例えば、ＩＧＦＢＰ２レベル（すなわち、ＩＧＦ１Ｒ経路自体）がインヒビターに応答して減少しない）と証明される場合、インヒビター療法を中断することができる。あるいは、ＩＧＦ１Ｒ経路がより高い投薬量への曝露の際に応答するようになるかどうかを判断するために、投薬量を増加させることができる。本発明のより特定の実施形態では、初期のベースラインＩＧＦＢＰ２レベルを、任意の投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する前に測定する。ＩＧＦ１Ｒ治療計画の開始後、被験体の体内（例えば、被験体の血中または血漿中）のＩＧＦＢＰ２レベルを１回または複数回測定し、比較し、次いで、被験体における病状が応答するか応答しないかを判断する。

【０２２１】

本発明はまた、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの用量を選択する方法であって、一定用量のインヒビターをＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与して被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを評価する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルを少なくとも５１％減少させることが観測される場合にこの投薬量を選択する、方法を提供する。本発明の１つの実施形態では、本方法は、（ｉ）インヒビターでの第１の処置前に被験体の体内のＩＧ

ＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量（すなわち、単回投与量（例えば、１０ｍｇ／ｋｇ）で１回または複数回投与）のインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程を含み、投与後のＩＧＦＢＰ２レベルがインヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルを少なくとも５１％減少されることが観測される場合にこの用量を選択する、方法を提供する。例えば、この投薬量を選択する場合、選択した投薬量での被験体の処置を継続する。

【０２２２】

本発明はまた、被験体のＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法であって、（ｉ）ＩＧＦ１Ｒインヒビターの任意の投与前に被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｉ）被験体に１回または複数回の用量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程、（ｉｉｉ）投与後の被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程、および（ｖ）ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に少なくとも５１％減少しない場合にインヒビターの投薬量を増加させるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが投与後に少なくとも５１％減少する場合に投薬量を維持する工程を含む方法を提供する。

【０２２３】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦＢＰ２レベルが最初の前処置ＩＧＦＢＰ２レベルから少なくとも約５１％減少しない場合、インヒビターの投薬量は、不十分であるかもしくは選択されないと判断されるか、またはインヒビターはＩＧＦ１Ｒまたはその経路を阻害しないと判断されるか、または被験体はＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答しないと判断される。任意選択的に、ＩＧＦＢＰ２レベルが十分に低下しない場合に投薬量を増加させる。例えば、投薬量が不十分であると判断される場合、投薬量または投薬頻度を増加させることができる。本発明の１つの実施形態では、評価される初期投薬量は、約０．３ｍｇ／ｋｇと２０ｍｇ／ｋｇとの間（例えば、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ）で１週間に１回である。

【０２２４】

例えば、ＩＧＦＢＰ２レベルが少なくとも約５１％減少せず、実質的に約５１％を超えて増加する場合、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を増加させることができる。投薬量の増加によってＩＧＦＢＰ２レベルが最初に設定した目安の５１％まで減少する場合、この増加させた投薬量を選択するか、十分および維持すると判断することができる。

【０２２５】

ＩＧＦＢＰ２レベルが５１％を超えて有意に減少する場合（例えば、ＩＧＦＢＰ２レベルが危険なほど低レベルに減少したと医師が判断した場合）、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を、本明細書中に記載の本発明のいずれかの１つの実施形態では、減少させることができる。

【０２２６】

本明細書中で考察した任意の方法に関連して、ＩＧＦ１受容体経路に及ぼすＩＧＦ１受容体インヒビターの影響を評価する。経路に及ぼす影響には、細胞（例えば、悪性細胞）の成長もしくは生存を低減させるか、（例えば、悪性細胞の）細胞アポトーシスが増加するようなＩＧＦ１Ｒキナーゼ活性、Ｓｏｓ－１、Ｒａｓ、Ｒａｆ、Ｍｅｋ、Ｅｒｋ、ＰＫＡ、ＰＩ３キナーゼ活性、Ｇｒｂ２活性、ＡＫＴキナーゼ活性、またはＭＡＰキナーゼ活性の調整（ＩＧＦＢＰ２レベルが経路調整のためのマーカーである）が含まれるが、これらに限定されない。

【０２２７】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、任意の程度に疾患または容態（例えば、腫瘍成長）を優先的に阻害する「治療有効投薬量」または「治療有効量」で患者に投与する。本明細書中で考察するように、適切な投薬量を、臨床医、医師、または

獣医による所見にしたがって調整することができる。本発明の１つの実施形態では、用語「治療有効量」または「治療有効投薬量」は、管理者（研究者、医師、または獣医など）によって追求される組織、系、被験体、または患者の生物学的応答または医学的応答（被験体の生存（例えば、ＩＧＦ１Ｒインヒビターレジメンの完了後から３ヶ月、６ヶ月、１年、２年、３年、４年、または５年）および／または癌（例えば、腫瘍の成長または生存）の徴候、症状、および／または臨床的指標（ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｉｎｄｉｃｉａ）の任意の測定可能な緩和、および／または癌の進行または任意の程度への転移の防止、遅延、または停止が含まれる）を誘発するＩＧＦ１Ｒインヒビター（例えば、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメント）の量または投薬量を意味する。さらに、本発明の実施形態では、ＩＧＦ１Ｒが「十分に」阻害されるかどうかを判断するためにインヒビターまたはその用量を評価する。ＩＧＦＢＰ２の評価によって追求される影響には、上記で考察した任意の生物学的応答または臨床応答が含まれる。当業者は、被験体のサイズ、被験体の症状の重症度、選択された特定の組成物または投与経路などの容易に基づいてかかる量を決定することができるであろう。

【０２２８】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与は、標的部位（例えば、腫瘍）付近の注射による。１つの実施形態では、治療有効１日量のＩＧＦ１Ｒインヒビターまたはその薬学的組成物を、１日を通して適切な間隔をあけて個別に投与する２回、３回、４回、５回、６回、またはそれを超える部分用量（ｓｕｂｄｏｓｅ）として投与する。１つの実施形態では、任意の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（例えば、成熟１９Ｄ１２／１５Ｈ１２ＬＣＦ／ＨＣＡ）の「治療有効」投薬量は、約０．３ｍｇ／ｋｇ（体重）～約２０ｍｇ／ｋｇ（体重）（例えば、０．３ｍｇ／ｋｇ、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇ、４ｍｇ／ｋｇ、５ｍｇ／ｋｇ、６ｍｇ／ｋｇ、７ｍｇ／ｋｇ、８ｍｇ／ｋｇ、９ｍｇ／ｋｇ、１０ｍｇ／ｋｇ、１１ｍｇ／ｋｇ、１２ｍｇ／ｋｇ、１３ｍｇ／ｋｇ、１４ｍｇ／ｋｇ、１５ｍｇ／ｋｇ、１６ｍｇ／ｋｇ、１７ｍｇ／ｋｇ、１８ｍｇ／ｋｇ、１９ｍｇ／ｋｇ、または２０ｍｇ／ｋｇ）の範囲であり、これを、約１週間に１回～約３週間毎に１回（例えば、約１週間に１回、２週間毎に１回、または３週間毎に１回）投与する。１つの実施形態では、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　２００３（Ｔｈｏｍｓｏｎ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；５７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｎｏｖ．１，２００２））（本明細書中で参考として援用される）に記載のように、化学療法薬（例えば、ＩＧＦ１Ｒインヒビター）の「治療有効投薬量」が常に実行可能である。例えば、本発明の１つの実施形態では、ＮＶＰ－ＡＤＷ－７４２の治療有効投薬量は、約１ｍｇ／ｋｇ／日～約５０ｍｇ／ｋｇ／日（例えば、５ｍｇ／ｋｇ／日、１０ｍｇ／ｋｇ／日、１５ｍｇ／ｋｇ／日、２０ｍｇ／ｋｇ／日、２５ｍｇ／ｋｇ／日、３０ｍｇ／ｋｇ／日、３５ｍｇ／ｋｇ／日、４０ｍｇ／ｋｇ／日、４５ｍｇ／ｋｇ／日）であるう。

【０２２９】

医師または臨床医は、任意選択的に、本明細書中で考察したＩＧＦＢＰ２レベルに加えて従来の技術および臨床的指標を使用して、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を調整することができる。かかるさらなる技術および指標を、以下に考察する。例えば、臨床医は、治療する腫瘍の実際のサイズおよび進行を評価することができる。腫瘍のサイズおよび進行を、例えば、Ｘ線、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、または外科的手順（視覚的）によって容易に決定することもできる。一般に、腫瘍のサイズおよび増殖を、チミジンＰＥＴスキャンの使用によって測定することができる（例えば、Ｗｅｌｌｓ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ．８：７－１４（１９９６）を参照のこと）。一般に、チミジンＰＥＴスキャンは、放射性トレーサー（［２－^{11}Ｃ］－チミジンなど）の注入およびその後の患者の身体のＰＥＴスキャンを含む（Ｖａｎｄｅｒ　Ｂｏｒｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ　１０１：７９４－７９９，１９９１；Ｖａｎｄｅｒ　Ｂｏｒｇｈｔ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｒａｄｉａｔ．Ａｐｐｌ．Ｉｎｓｔｒｕｍ．Ｐａｒｔ　Ａ，４２：１０３－１０４（１９９１））。使用することができる他のトレーサーには、［^{18}Ｆ］－ＦＤＧ（１８－フルオロデオキシグルコース）、［^{124}Ｉ］ＩＵｄＲ（５－

［^{124}Ｉ］ヨード－２’－デオキシウリジン）、［^{76}Ｂｒ］ＢｒｄＵｒｄ（ブロモデオキシウリジン）、［^{18}Ｆ］ＦＬＴ（３’－デオキシ－３’フルオロチミジン）、または［^{11}Ｃ］ＦＭＡＵ（２’－フルオロ－５－メチル－１－β－Ｄ－アラビノフラノシルウラシル）が含まれる。

【０２３０】

例えば、医師または獣医は、神経芽細胞腫の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。神経芽細胞腫をモニタリングする方法には、例えば、ＣＴスキャン（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、ＭＲＩスキャン（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、胸部Ｘ線（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、骨のスキャン、骨髄生検（例えば、骨髄への転移をチェックするため）、ホルモン試験（エピネフリンのようなホルモンのレベル）、全血試験（ＣＢＣ）（例えば、貧血または他の異常を試験するため）、尿中または血中のカテコールアミンの試験（神経芽細胞腫の腫瘍マーカー）、ホモバニリン酸（ＨＭＡ）またはバニリルマンデル酸（ＶＭＡ）レベル（神経芽細胞腫マーカー）のチェックのための２４時間尿検査、およびＭＩＢＧスキャン（注入した^{123}Ｉ標識メタヨードベタグアニジンのスキャン；例えば、副腎腫瘍をモニタリングするため）が含まれる。

【０２３１】

例えば、医師または獣医は、横紋筋肉腫の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。横紋筋肉腫をモニタリングする方法には、例えば、腫瘍生検、ＣＴスキャン（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、ＭＲＩスキャン（例えば、腫瘍サイズをモニタリングするため）、胸部のＣＴスキャン（例えば、転移をモニタリングするため）、骨のスキャン（例えば、転移をモニタリングするため）、骨髄生検（例えば、転移をモニタリングするため）、脊椎穿刺（例えば、脳内への転移をチェックするため）、および徹底的な身体検査が含まれる。

【０２３２】

例えば、医師または獣医は、骨肉種の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。骨肉種をモニタリングする方法には、例えば、罹患領域または胸部のＸ線（例えば、肺への拡大をチェックするため）、罹患領域のＣＴスキャン、血液検査（例えば、アルカリホスファターゼレベルを測定するため）、癌が肺に拡大しているかどうかを調べるための胸部のコンピュータ連動断層撮影スキャン（ＣＴ）、開放生検、または癌が他の骨に拡大しているかどうかを調べるための骨のスキャンが含まれる。

【０２３３】

例えば、医師または獣医は、ウィルムス癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。ウィルムス癌をモニタリングする方法には、腹部コンピュータ連動断層撮影スキャン（ＣＴ）、腹部超音波検査、腎臓および肝臓の機能を評価するための血液および尿の検査、転移をチェックするための胸部Ｘ線、磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）、腎臓機能をアッセイするための血液検査および尿検査、および生検が含まれる。

【０２３４】

例えば、医師または獣医は、膵臓癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。膵臓癌をモニタリングする方法には、腫瘍マーカーＣＡ１９－９および／または癌胎児性抗原（ＣＥＡ）をチェックするための血液検査、上部消化管造影（例えば、バリウム嚥下）、超音波内視鏡検査；内視鏡的逆行性胆道膵管造影（膵管および胆管のＸ線）；経皮経管胆道造影（胆管のＸ線）、腹部超音波画像診断、または腹部コンピュータ連動断層撮影スキャン（ＣＴ）が含まれる。

【０２３５】

例えば、医師または獣医は、乳癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。乳癌をモニタリングする方法には、マンモグラフィ、吸引もしくは針生検、または触診が含まれる。

【０２３６】
例えば、医師または獣医は、結腸直腸癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。結腸直腸癌をモニタリングする方法には、コンピュータ連動断層撮影スキャン（ＣＴ）、ＭＲＩスキャン、胸部Ｘ線、ＰＥＴスキャン、糞便潜血検査（ＦＯＢＴ）、軟性直腸Ｓ状結腸鏡検査、全結腸内視鏡検査、およびバリウム注腸が含まれる。
【０２３７】
例えば、医師または獣医は、胃癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。胃癌をモニタリングする方法には、食道胃十二指腸内視鏡検査（ＥＧＤ）、二重造影（ｄｏｕｂｌｅ－ｃｏｎｔｒａｓｔ）バリウム嚥下、内視鏡下生検、コンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャニング、核磁気共鳴映像法（ＭＲＩ）、または超音波内視鏡検査（ＥＵＳ）が含まれる。
【０２３８】
例えば、医師または獣医は、膀胱癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。膀胱癌をモニタリングする方法には、尿中の高レベルの腫瘍マーカー（例えば、核マトリックスタンパク質（ＮＭＰ２２））を検出するための尿検査、顕微鏡的血尿を検出するための尿検査、排尿中に膀胱から排出された細胞の試験によって癌細胞を検出するための尿細胞学、膀胱鏡検査、経静脈腎盂造影図（ＩＶＰ）、逆行性腎盂造影、転移を検出するための胸部Ｘ線、コンピュータ断層撮影法（ＣＴ）、骨のスキャン、ＭＲＩスキャン、ＰＥＴスキャン、または生検が含まれる。
【０２３９】
例えば、医師または獣医は、肺癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。肺癌をモニタリングする方法には、胸部Ｘ線、ＣＴスキャン、低線量ヘリカルＣＴスキャン（またはスパイラルＣＴスキャン）、ＭＲＩスキャン、ＰＥＴスキャン、骨のスキャン、喀痰細胞診、気管支鏡検査、縦隔鏡検査、生検（例えば、針生検または外科的生検）、ＰＴＨ（副甲状腺ホルモン）、ＣＥＡ（発癌性抗原）、またはＣＹＦＲＡ２１－１（サイトケラチンフラグメント１９）を検出するための胸腔穿刺または血液検査が含まれる。
【０２４０】
例えば、医師または獣医は、前立腺癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。前立腺癌をモニタリングする方法には、直腸指診、経直腸的超音波（ｔｒａｎｓｒｅｃｔａｌ　ｕｌｔｒａｓｏｕｎｄ）、前立腺特異抗原（ＰＳＡ）および前立腺酸性ホスファターゼ（ＰＡＰ）のレベルをチェックするための血液検査、生検、骨のスキャン、およびＣＴスキャンが含まれる。
【０２４１】
例えば、医師または獣医は、子宮頸癌の進行を種々の方法によってモニタリングすることもでき、結果的に、投与計画を変化させることができる。子宮頸癌をモニタリングする方法には、ＰＡＰ塗抹、内診、膣拡大鏡診、円錐切除診、子宮頸管内掻爬術、Ｘ線、ＣＴスキャン、膀胱鏡検査、および直腸鏡検査が含まれる。
【０２４２】
治療方法および投与
ＩＧＦ１Ｒインヒビターを使用して、任意の悪性細胞の成長または増殖を阻害または低減させるか、ＩＧＦ１Ｒによって媒介される病状を治療することができる。患者の体内におけるかかる治療または細胞の成長もしくは増殖の阻害もしくは低減を、（例えば、本明細書中で考察される）患者の体内におけるＩＧＦＢＰ２レベルに関する所見に従って調整または変更可能な治療有効投薬量のＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与によって行うことができる。本発明の１つの実施形態では、例えば、化学文献に記されている当該分野で一般的に公知である知識によってＩＧＦ１Ｒ発現および高ＩＧＦＢＰ２レベルに関連するか関連することが公知の任意の腫瘍は、例えば、本明細書中で考察したＩＧＦ１Ｒインヒビター

での治療に適切である。

【０２４３】

ＩＧＦＢＰ２は、本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの有効性についてのマーカーとしての機能を果たすことができる。本発明の１つの実施形態は、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投与によって腫瘍を治療された患者においてＩＧＦ１Ｒインヒビターが腫瘍の成長または生存を阻害するかどうかを評価するか、患者におけるインヒビターの有効性を評価する方法であって、患者におけるＩＧＦＢＰ２レベルを長期にわたって測定する工程を含み、治療中にＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって減少するか変化しないままである場合に、腫瘍の成長または生存が阻害されると判断するか、インヒビターが有効であると判断し、ＩＧＦＢＰ２レベルが長期にわたって増加する場合に、腫瘍の成長または生存は阻害されると判断されないか、インヒビターが有効でないと判断する。

【０２４４】

本発明の１つの実施形態では、本発明の方法を使用してＩＧＦ１Ｒインヒビターによって治療可能な癌または他の病状には、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症　乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病が含まれる。

【０２４５】

用語「患者」または「被験体」には、任意の生物、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）、最も好ましくはヒトが含まれる。

【０２４６】

上記のように、本発明の１つの実施形態では、可能であれば、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ　２００３（Ｔｈｏｍｓｏｎ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ；５７ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｎｏｖ．１，２００２））に従うか本明細書中に記載のようにＩＧＦ１Ｒインヒビターを被験体に投与する。

【０２４７】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、注射などの侵襲経路（ｉｎｖａｓｉｖｅ　ｒｏｕｔｅ）によって投与することができる。非侵襲経路（例えば、経口（例えば、丸薬、カプセル、または錠剤））による投与も、本発明の範囲内である。本発明の１つの実施形態では、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（例えば、１５Ｈ１２／１９Ｄ１２　ＬＣＦ／ＨＣＡ）またはその薬学的組成物を、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、動脈内投与、または腫瘍内投与する。

【０２４８】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、当該分野で公知の医療機器を使用して投与することができる。例えば、本発明の薬学的組成物を、皮下注射針での注射によって投与することができる。

【０２４９】

本発明の薬学的組成物を、無針皮下注射器（ｎｅｅｄｌｅｌｅｓｓ　ｈｙｐｏｄｅｒｍｉｃ　ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ　ｄｅｖｉｃｅ）（米国特許第６，６２０，１３５号；同第６，０９６，００２号；同第５，３９９，１６３号；同第５，３８３，８５１号；同第５，３１２，３３５号；同第５，０６４，４１３号；同第４，９４１，８８０号；同第４，７９０，８２４号、または同第４，５９６，５５６号に開示のデバイスなど）を使用して投与することもできる。

【０２５０】

薬学的組成物の投与のための周知の挿入物（ｉｍｐｌａｎｔ）およびモジュールの例には、以下が含まれる：米国特許第４，４８７，６０３号（速度を調節して薬物を分散させるための挿入可能な微量注入ポンプを開示している）；米国特許第４，４４７，２３３号（正確な注入速度で薬物を送達させるための薬物注入ポンプを開示している）；米国特許第４，４４７，２２４号（連続薬物送達のための変流植え込み型注入装置を開示している）；米国特許第４，４３９，１９６号（多室区画を有する浸透圧薬物送達系を開示している）。多数の他のかかる挿入物、送達系、およびモジュールは、当業者に周知である。

【０２５１】

本発明は、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法に関する。患者の腫瘍細胞によるＩＧＦ１Ｒの発現を、当該分野で一般的に知られている従来の技術を使用して決定することができる。例えば、ＩＧＦ１Ｒ発現を、市販されているいくつかの抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（例えば、Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ；Ｓａｎｔａ　Ｃｒｕｚ，ＣＡのＮ－２０、Ｃ－２０、またはＨ－６０；Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ／Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ；Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡのαＩＲ－３）のいずれかを使用した（例えば、生検腫瘍細胞の）ウェスタンブロット分析によって同定することができる。あるいは、一定の癌は、ＩＧＦ１Ｒを発現することが当業者に単純に公知である。ＩＧＦＢＰ２の発現を、例えば、上記のようにアッセイすることができる。

【０２５２】

薬学的組成物

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、ｉｎ　ｖｉｖｏでの被験体への投与に適切な薬学的に許容可能なキャリアと共に薬学的組成物に組み込む。本発明の範囲には、任意の経路（経口または非経口）（例えば、経口、眼内、局所、肺（吸入）、腫瘍内注射、静脈内注射、皮下注射、または筋肉内注射が含まれる）によって被験体に投与することが適切な薬学的組成物が含まれる。

【０２５３】

処方物に関する一般的な情報については、例えば、

【０２５４】

【化１０３】

Gilman, *et al.*, (eds.) (1990), The Pharmacological Bases of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press; A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.; Avis, *et al.*, (eds.) (1993) Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Dekker, New York; Lieberman, *et al.*, (eds.) (1990) Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Dekker, New York; and Lieberman, *et al.*, (eds.) (1990), Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems Dekker, New York, Kenneth A. Walters (ed.) (2002) Dermatological and Transdermal Formulations (Drugs and the Pharmaceutical Sciences), Vol 119, Marcel Dekker.

を参照のこと。

【０２５５】

本発明の１つの実施形態では、ＩＧＦ１Ｒインヒビターは抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（例えば、成熟１５Ｈ１２／１９Ｄ１２　ＬＣＢ／ＨＣＢ、ＬＣＣ／ＨＣＢ、ＬＣＦ／ＨＣＡ、またはＬＣＤ／ＨＣＡ）であり、薬学的組成物は、２．３０ｇ／ｌの酢酸ナトリウム三水和物（例えば、ＵＳＰ）、０．１８ｇ／ｌの氷酢酸（例えば、ＵＳＰ／Ｐｈ．Ｅｕｒ．）、７０．０ｇ／ｌのスクロース（エクストラピュア）（例えば、ＮＦ，Ｐｈ．Ｅｕｒ，ＢＰ）、２０．０ｇ／ｌなどの任意の濃度の抗体、および注射用の水（例えば、ＵＳＰ／Ｐｈ．Ｅｕｒ）（約ｐＨ　５．５）を含む。本発明の１つの実施形態では、組成物を、凍結乾燥／乾燥させ（水分を欠く）、使用前に再構成する（水の添加による）。

【０２５６】

薬学的に許容可能なキャリアは、従来のもので、当該分野で非常に十分に知られている。例には、生理学的に適合可能な水性および非水性のキャリア、安定剤、抗酸化剤、溶媒、分散媒、コーティング、抗菌薬、緩衝液、血清タンパク質、等張剤、および吸収遅延剤などが含まれる。本発明の１つの実施形態では、キャリアは、被験体の体内への注射に適切である。

【０２５７】

本発明の薬学的組成物中で使用することができる適切な水性および非水性のキャリアの例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコールなど）、適切なその混合物、植物油（オリーブ油など）、および注射用有機エステル（オレイン酸エチルなど）が含まれる。例えば、コーティング材料（レシチンなど）の使用、分散物の場合の必要な粒子サイズの維持、および界面活性剤の使用によって、適切な流動性を維持することができる。

【０２５８】

薬学的に許容可能な抗酸化剤の例には、以下が含まれる：水溶性抗酸化剤（アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムなど）；油溶性抗酸化剤（アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール（ＢＨＡ）、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、レシチン、没食子酸プロピル、およびα－トコフェロールなど）；および金属キレート剤（クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）、ソルビトール、酒石酸、およびリン酸など）。

【０２５９】

微生物の存在の防止を、滅菌手順および種々の抗菌薬（ＥＤＴＡ、ＥＧＴＡ、パラベン、クロロブタノール、およびフェノールソルビン酸など）の封入の両方によって確実にすることができる。

【０２６０】

本発明の薬学的組成物中に含めることができる適切な緩衝液には、Ｌ－ヒスチジンベースの緩衝液、リン酸ベースの緩衝液（例えば、リン酸緩衝化生理食塩水、約ｐＨ７）、ソ

ルビン酸ベースの緩衝液、またはグリシンベースの緩衝液が含まれる。

【０２６１】

本発明の薬学的組成物中に含めることができる血清タンパク質には、本発明の１つの実施形態では、ヒト血清アルブミンが含まれる。

【０２６２】

等張剤（糖（例えば、スクロース）、エタノール、ポリアルコール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、マンニトール、またはソルビトール）、クエン酸ナトリウム、または塩化ナトリウム（例えば、緩衝化生理食塩水）など）も、本発明の薬学的組成物中に含めることもできる。本発明の１つの実施形態では、糖（例えば、グルコースまたはスクロース）は、高濃度（例えば、約１０～１００ｍｇ／ｍｌ（例えば、５０ｍｇ／ｍｌ、６０ｍｇ／ｍｌ、または７０ｍｇ／ｍｌ））で存在する。

【０２６３】

モノステアリン酸アルミニウムおよび／またはゼラチンなどの吸収を遅延させる薬剤を含めることによって、注射用薬学的形態に持続性吸収を持たせることができる。

【０２６４】

分散物を、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、およびその混合物、ならびに油中に調製することもできる。

【０２６５】

薬学的に許容可能なキャリアには、滅菌水溶液または分散液および滅菌注射液または分散液の即時調製のための滅菌粉末が含まれる。薬学的に活性な物質のためのかかる媒質および薬剤の使用は、当該分野で周知である。

【０２６６】

抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を含む滅菌注射液を、任意選択的に上記成分の１つまたは組み合わせと共に適切な溶媒中に必要量の抗体またはその抗原結合フラグメントを組み込み、必要に応じて、その後に滅菌精密濾過を行うことによって調製することができる。一般に、分散液を、基剤となる分散剤および上記列挙の必要な他の成分を含む滅菌ビヒクルへの抗体の組み込みによって調製する。滅菌注射液の調製のための滅菌粉末の場合、可能な調製方法は、有効成分および任意のさらなる所望の成分の粉末が得られる真空乾燥およびフリーズドライ（凍結乾燥）である。

【０２６７】

本発明の１つの実施形態では、本発明の抗ＩＧＦ１Ｒ抗体は、治療有効量の抗体、緩衝液、およびスクロースを含む薬学的処方物中に存在する。例えば、本発明の１つの実施形態では、緩衝液は、リン酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ヒスチジン緩衝液、グリシン緩衝液、または酢酸緩衝液のいずれか１つである。薬学的処方物は、任意の適切なｐＨの範囲内にあり得る。本発明の１つの実施形態では、ｐＨは、約５．０、５．５、６．０、７．５、または約５．５と約６との間または約５と約７との間である。

【０２６８】

ＩＧＦ１Ｒインヒビター（抗ＩＧＦ１Ｒ抗体またはその抗原結合フラグメントが含まれる）を、本発明の１つの実施形態では、経口投与することができる。経口投与用の薬学的組成物は、抗体またはその抗原結合フラグメントに加えて、デンプン（例えば、ジャガイモ、トウモロコシ、またがコムギのデンプンまたはセルロース）、デンプン誘導体（例えば、微結晶性セルロースまたはシリカ）、糖（例えば、ラクトース）、タルク、ステアリン酸塩、炭酸マグネシウム、またはリン酸カルシウムなどの添加物を含むことができる。本発明の抗体または抗原結合フラグメントを含む経口組成物が患者の消化系によって十分に許容されることを確実にするために、粘性形成剤または樹脂を含めることができる。胃液に不溶なカプセル中に抗体または抗原結合フラグメントを配合することによって耐性を改善することも望ましいかもしれない。カプセル形態の例示的な本発明の薬学的組成物は、標準的な二片硬ゼラチンカプセルを、粉末形態の本発明の抗体または抗原結合フラグメント、ラクトース、タルク、ステアリン酸マグネシウムで充填することによって調製され

る。免疫グロブリンの経口投与は、記載されている（Ｆｏｓｔｅｒ，ｅｔ　ａｌ．，（２００１）Ｃｏｃｈｒａｎｅ　Ｄａｔａｂａｓｅ　Ｓｙｓｔｅｍ　ｒｅｖ．３：ＣＤ００１８１６）。

【０２６９】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを、本発明の１つの実施形態では、吸入によって投与することもできる。吸入に適切な薬学的組成物は、エアゾールであり得る。本発明の抗体または抗原結合フラグメントの吸入用の例示的薬学的組成物には、噴射剤（フレオン、好ましくは、１，２－ジクロロテトラフルオロエタンとジフルオロクロロメタンとの組み合わせ）に分散した本発明の抗体または抗原結合フラグメント、潤滑剤（ポリソルベート８５またはオレイン酸など）を含む用量が１５～２０ｍｌのエアゾール容器が含まれ得る。本発明の１つの実施形態では、組成物は、鼻腔内または経口吸入投与のいずれかのために適合させた適切なエアゾール容器中に含まれる。

【０２７０】

キットおよび製品

本発明のキットおよび製品は、本発明の１つの実施形態では、薬学的処方物（例えば、薬学的投薬形態（丸薬、粉末、注射液またはその再構成可能な粉末、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ、または座剤など））中の薬学的に許容可能なキャリアと合わせたＩＧＦ１Ｒインヒビターを含む。例えば、Ｇｉｌｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０），Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｅｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，８ｔｈ　Ｅｄ．，Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ；ａｎｄ　Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，ｓｕｐｒａ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎ．；Ａｖｉｓ　ｅｔ　ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９３）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｐａｒｅｎｔｅｒａｌ　Ｍｅｄｉｃａｔｉｏｎｓ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０）Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ；ａｎｄ　Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．（ｅｄｓ．）（１９９０），Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｄｏｓａｇｅ　Ｆｏｒｍｓ：Ｄｉｓｐｅｒｓｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋを参照のこと。

【０２７１】

本発明のキットおよび製品は、例えば、本明細書中で考察するように、ＩＧＦ１Ｒ阻害薬の標的がＩＧＦ１Ｒであり、高レベルのＩＧＦＢＰ２を示す癌患者（例えば、ＩＧＦ１Ｒを発現する腫瘍を有する患者）がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する可能性が高いことを示す添付文書またはラベルの形態の情報も含む。本発明の１つの実施形態では、ラベルは、患者におけるＩＧＦ１Ｒインヒビターの有効性を、本明細書中に記載のように患者中のＩＧＦＢＰ２レベルのモニタリングによって評価することができることを示す。さらに、本発明の１つの実施形態では、ラベルは、ＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を本明細書中で考察した方法によって評価することができるか、ＩＧＦ１ＲまたはＩＧＦ１Ｒ経路の任意のメンバーに及ぼすインヒビターの影響を本明細書中で考察した方法によって評価することができることを示す。

【０２７２】

添付文書またはラベルは、任意の形態（紙または磁気記録媒体（例えば、フロッピー（登録商標）ディスク）またはＣＤ－ＲＯＭなどの電子媒体など）を取ることができる。

【０２７３】

ラベルまたは添付文書は、キットまたは製品中の薬学的組成物および投薬量に関する他の情報も含むことができる。一般に、かかる情報は、患者および医師が封入された薬学的組成物および投薬形態を有効且つ安全に使用する際の助けとなる。例えば、ＩＧＦ１Ｒ阻害薬に関する以下の情報を、添付文書中に提供することができる：薬物動態学、薬力学、臨床研究、有効性パラメーター、適応症および使用法、禁忌、警告、事前注意、副作用、過量、適切な投薬量および投与、供給方法、適切な保存条件、参考文献、および特許情報。

【０２７４】
本発明は、さらに、ＩＧＦ１Ｒインヒビターまたは薬学的に許容可能なキャリアを含む薬学的組成物を製造する方法を含む。本方法は、パッケージ中にインヒビターまたは組成物；およびインヒビターもしくは組成物の投薬量、またはインヒビターもしくは組成物のＩＧＦ１ＲもしくはＩＧＦ１Ｒ経路の任意のメンバーの阻害を本明細書中で考察した任意の方法を使用して評価することができることを伝えるラベルとを組み合わせることを含む。

【実施例】

【０２７５】
本項は、本発明をさらに説明することを意図し、本発明をさらに制限すると解釈すべきではない。本明細書中に記載の任意の組成物または方法は、本発明の一部を構成する。

【０２７６】
（実施例１：抗ＩＧＦ１Ｒ　Ｍａｂである１９Ｄ１２は異種移植片腫瘍中のＩＧＦＢＰ２レベルを減少させた）
本実施例は、抗ＩＧＦ１Ｒ（配列番号８および１０のアミノ酸配列の成熟ポリペプチドＩｇ鎖を含む）が神経芽細胞腫腫瘍モデル中の総腫瘍タンパク１μｇあたりのＩＧＦＢＰ２レベルを減少させることを証明した。

【０２７７】
胸腺欠損ヌードマウスの右側腹部に、マトリゲル（１：１の細胞：ゲル比）と共にＳＫ－Ｎ－ＭＣまたはＳＫ－Ｎ－ＡＳ（ヒト神経芽細胞腫）腫瘍細胞を皮下接種した。これらの実験では、標準的なマトリゲルと１：１で混合した５×１０^{6}細胞／マウスを、皮下接種した。腫瘍サイズをカリパスで測定し、データをｌａｂｃａｔプログラムに入力した。マウスを１００ｍｍ^{3}の平均サイズでグループ化した。マウスに、抗体１９Ｄ１２を腹腔内に（ｉ．ｐ．）１週間に２回投与した。腫瘍サイズおよびマウスの体重を、処置後１週間に２回測定した。

【０２７８】
研究終了時に腫瘍を解剖し、瞬間凍結し、および分析まで－８０℃で保存した。凍結した異種移植片の腫瘍組織を均質化し、５０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ（ｐＨ７．４）、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１０％グリセロール、１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、１．５ｍＭ　ＭｇＣｌ$_{2}$、２ｍＭ　Ｎａ$_{3}$ＶＯ$_{4}$、およびプロテアーゼインヒビターカクテル（Ｃｏｍｐｌｅｔｅ（商標），Ｒｏｃｈｅ）を含む緩衝液中に溶解した。サンプルを、氷上で３０分間のインキュベーション後、１３，０００ｒｐｍにて４℃で１０分間スピンした。上清を回収し、溶解物のタンパク質濃度を、Ｂｉｏ－Ｒａｄアッセイによって決定した。

【０２７９】
【表３】

表3：SK－N－MC異種移植片腫瘍中のIGFBP2レベル

処置（n＝10）	平均 IGFBP2レベル（pg／ug）＊	腫瘍体積（mm^3）	SD
IgG1 コントロール	4.66	665	0.78
0.004 mg 19D12/IgG1	1.99	331	0.48
0.1 mg 19D12/IgG1	1.98	344	0.34
0.5 mg 19D12/IgG1	1.79	335	0.47

＊ 総腫瘍タンパク質１μｇあたりのIGFBP2（pg）

【０２８０】

【表４】

表4:SK－N－AS異種移植片腫瘍中のIGFBP2レベル

処置(n＝5)	平均 IGFBP2レベル(pg／ug) *	腫瘍体積(mm^3)	SD
IgG1 コントロール	4.57	1735	2.36
0.5 mg 19D12/IgG1	0.40	327	0.21

* 総腫瘍タンパク質１μgあたりのIGFBP2(pg)

本発明は、被験体中のＩＧＦＢＰ２レベルを観測することによる、被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターレジメン（例えば、インヒビターの投薬量）を評価する方法に関する。腫瘍中のＩＧＦＢＰ２レベルの減少は、ＩＧＦ１Ｒ経路の阻害および経路の下流効果（ｄｏｗｎｓｔｒｅａｍ　ｅｆｆｅｃｔ）（例えば、腫瘍成長）の阻害と相関する。腫瘍組織中のＩＧＦＢＰ２の減少は、ＩＧＦＢＰ２が分泌タンパク質であることから、ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の血液中のＩＧＦＢＰ２の減少を反映するはずである。本実施例中のデータは、これを支持する。

【０２８１】

（実施例２：抗ＩＧＦ１Ｒ　Ｍａｂである１９Ｄ１２の処置は、サルの血清ＩＧＦＢＰ２レベルを減少させた）

本実施例は、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を投与したサルにおいてＩＧＦＢＰ２レベルが低下することを証明する。

【０２８２】

投与。Ｃ１群中のサルに、ビヒクルコントロール（偽薬）を、０日目から開始して１週間に１回、１３週間投与した。Ｔ１群のサルに、抗ＩＧＦ１Ｒ　Ｍａｂである１９Ｄ１２（配列番号８および１０のアミノ酸配列の成熟ポリペプチドＩｇ鎖を含む）を、１０ｍｇ／ｍｇで０日目から開始して１週間に１回、１３週間投与した。

【０２８３】

血液サンプルを、指定された時点に大腿動脈／静脈を介して血清分離チューブに採取し、遠心分離して血清を得た。血清サンプルを、分析まで－８０℃で保存した。

【０２８４】

ＩＧＦＢＰ２の測定。Ｒ＆Ｄ　ＤｕｏｓｅｔヒトＩＧＦＢＰ２　ＥＬＩＳＡ構築システムを選択し、以下のプロトコールを使用した：プレートを、１００ｕｌの２ｕｇ／ｍｌ抗－Ｈｕ　ＩＧＦＢＰ２にて４℃で一晩コーティングした。各工程後、プレートを、４×２５０ｕｌの洗浄緩衝液でリンスした。１００ｕｌのブロック緩衝液を、１時間添加し、そしてリンスした。標準および希釈サンプルを添加し、振盪機にて室温で２時間インキュベートし、そしてリンスした。検出抗体として１００ｕｌの１００ｎｇ／ｍｌ二次抗ＩＧＦＢＰ２抗体を、振盪しながら２時間添加し、リンスした。振盪しながら１００ｕｌストレプトアビジン－ＨＲＰを２０分間添加し、リンスした。１００ｕｌの基質溶液の１：１混合物を、振盪しながら２０分間添加した。５０ｕｌの停止溶液を添加した。プレートをタッピングして完全に混合した。４５０ｎＭで読み取った。ＳＯＦＴｍａｘ　Ｐｒｏソフトウェアを使用して、検量線を４パラメーターのカーブフィット（ｃｕｒｖｅ　ｆｉｔ）にて変形する。

【０２８５】

上記の実験結果を以下に示した。

【０２８６】

【表５－１】

表5:偽薬または抗IGF1R抗体を投与したサルで観測されるIGFBP2レベル

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
101	M	C1	5週目	151
101	M	C1	3週目	153
101	M	C1	1日目	169
101	M	C1	4日目	154
101	M	C1	7日目	148
101	M	C1	91日目	176
102	M	C1	5週目	151
102	M	C1	3週目	170
102	M	C1	1日目	195
102	M	C1	4日目	154
102	M	C1	7日目	187
102	M	C1	91日目	158
103	M	C1	5週目	74
103	M	C1	3週目	90
103	M	C1	1日目	89
103	M	C1	4日目	88
103	M	C1	7日目	96
103	M	C1	91日目	116
104	M	C1	5週目	165

【０２８７】

【表５－２】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
104	M	C1	3週目	199
104	M	C1	1日目	184
104	M	C1	4日目	170
104	M	C1	7日目	168
104	M	C1	91日目	191
105	M	C1	5週目	77
105	M	C1	3週目	90
105	M	C1	1日目	84
105	M	C1	4日目	95
105	M	C1	7日目	76
105	M	C1	91日目	89
106	M	C1	5週目	120
106	M	C1	3週目	142
106	M	C1	1日目	135
106	M	C1	4日目	114
106	M	C1	7日目	128
106	M	C1	91日目	148
501	F	C1	5週目	93
501	F	C1	3週目	119
501	F	C1	1日目	154
501	F	C1	4日目	131
501	F	C1	7日目	117
501	F	C1	91日目	145
502	F	C1	5週目	134
502	F	C1	3週目	211
502	F	C1	1日目	205
502	F	C1	4日目	161
502	F	C1	7日目	174
502	F	C1	91日目	227
503	F	C1	5週目	130
503	F	C1	3週目	158
503	F	C1	1日目	132
503	F	C1	4日目	154
503	F	C1	7日目	136
503	F	C1	91日目	150
504	F	C1	5週目	75
504	F	C1	3週目	66
504	F	C1	1日目	65
504	F	C1	4日目	62
504	F	C1	7日目	65
504	F	C1	91日目	56
505	F	C1	5週目	64
505	F	C1	3週目	68
505	F	C1	1日目	87
505	F	C1	4日目	70
505	F	C1	7日目	69

【０２８８】

【表５－３】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
505	F	C1	91日目	66
506	F	C1	5週目	85
506	F	C1	3週目	86
506	F	C1	1日目	93
506	F	C1	4日目	81
506	F	C1	7日目	79
506	F	C1	91日目	78
1001	M	T1	5週目	166
1001	M	T1	3週目	173
1001	M	T1	1日目	169
1001	M	T1	4日目	92
1001	M	T1	7日目	72
1001	M	T1	91日目	78
1002	M	T1	5週目	147
1002	M	T1	3週目	136
1002	M	T1	1日目	146
1002	M	T1	4日目	99
1002	M	T1	7日目	86
1002	M	T1	91日目	79
1003	M	T1	5週目	121
1003	M	T1	3週目	160
1003	M	T1	1日目	114
1003	M	T1	4日目	88
1003	M	T1	7日目	69
1003	M	T1	91日目	80
1004	M	T1	5週目	156
1004	M	T1	3週目	188
1004	M	T1	1日目	184
1004	M	T1	4日目	163
1004	M	T1	7日目	158
1004	M	T1	91日目	144
1005	M	T1	5週目	141
1005	M	T1	3週目	163
1005	M	T1	1日目	175
1005	M	T1	4日目	126
1005	M	T1	7日目	121
1005	M	T1	91日目	170
1006	M	T1	5週目	110
1006	M	T1	3週目	114
1006	M	T1	1日目	113
1006	M	T1	4日目	80
1006	M	T1	7日目	80
1006	M	T1	91日目	95
1501	F	T1	5週目	124
1501	F	T1	3週目	127

【０２８９】

【表５－４】

動物	性別	投与群	測定点	IGFBP2 (ng/ml)
1501	F	T1	1日目	138
1501	F	T1	4日目	114
1501	F	T1	7日目	94
1501	F	T1	91日目	82
1502	F	T1	5週目	141
1502	F	T1	3週目	138
1502	F	T1	1日目	145
1502	F	T1	4日目	92
1502	F	T1	7日目	72
1502	F	T1	91日目	85
1503	F	T1	5週目	281
1503	F	T1	3週目	316
1503	F	T1	1日目	253
1503	F	T1	4日目	274
1503	F	T1	7日目	296
1503	F	T1	91日目	274
1504	F	T1	5週目	100
1504	F	T1	3週目	106
1504	F	T1	1日目	89
1504	F	T1	4日目	65
1504	F	T1	7日目	62
1504	F	T1	91日目	63
1505	F	T1	5週目	70
1505	F	T1	3週目	70
1505	F	T1	1日目	60
1505	F	T1	4日目	44
1505	F	T1	7日目	43
1505	F	T1	91日目	58
1506	F	T1	5週目	96
1506	F	T1	3週目	110
1506	F	T1	1日目	107
1506	F	T1	4日目	92
1506	F	T1	7日目	70
1506	F	T1	91日目	55

Ｃ１群に偽薬を投与し、Ｔ１群に抗体を投与した。

（実施例３：抗ＩＧＦ１Ｒ　Ｍａｂである１９Ｄ１２の処置は、健康なヒト被験体における血清ＩＧＦＢＰ２レベルを減少させた）

本実施例は、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体でのＩＧＦ１Ｒ阻害に応答してＩＧＦＢＰ２レベルが減少することを証明する。

【０２９０】

ベースライン（非処置ＩＧＦＢＰ２レベル）の決定のための血液の最初のサンプリング後、健康なヒト被験体に、抗ＩＧＦ１Ｒ抗体（配列番号８および１０のアミノ酸配列の成熟ポリペプチドＩｇ鎖を含む）を０．３ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、１０．０ｍｇ／ｋｇ、および２０．０ｍｇ／ｋｇで６０分間、１回静脈注入した。処置後、１日目（投与前）ならびに投与から３、６、８、１０、１５、および５７日後（「終点」）にＩＧＦＢＰ２分析のために採血した。１５、１６、および１７日目に、全被験体に、組換えヒトＩＧＦ－１（皮下、ＢＩＤ）も注射した。これらの試験から収集したデータを、以下の表６に記載する。

【０２９１】

【表６】

表6:表示した用量の抗IGF1R抗体を投与した健康なヒト被験体中で観測されたIGFBP2レベルのまとめ

投与群	投与後の測定点	IGFBP2(ng/ml)	SD
0.3 mg/kg	ベースライン	241.9	129.6
	3日目	169.4	83.5
	6日目	153	103.9
	8日目	157	127.9
	10日目	200	172.5
	15日目	292	177.5
	終点	520	326.9
1.0 mg/kg	ベースライン	268	119.8
	3日目	180	97.7
	6日目	154	126.3
	8日目	125	85.8
	10日目	170	170.6
	15日目	180	147.9
	終点	279	196.2
3.0 mg/kg	ベースライン	237	122.7
	3日目	154	58.9
	6日目	119	54.3
	8日目	116	55.5
	10日目	99	50.0
	15日目	109	41.9
	終点	183	110.0
10 mg/kg	ベースライン	247	60.1
	3日目	156	51.2
	6日目	123	53.2
	8日目	129	49.4
	10日目	118	68.7
	15日目	136	89.9
	終点	211	172.0
20 mg/kg	ベースライン	190	100.1
	3日目	129	45.2
	6日目	84	30.6
	8日目	83	32.2
	10日目	99	38.6
	15日目	97	18.9
	終点	139	64.1

ＩＧＦＢＰ２値は、各投与群に８人の被験体（抗体を投与した６人の被験体および偽薬を投与した２人の被験体の両方を含む）で観測された平均レベルである。

【０２９２】

抗ＩＧＦ１Ｒ抗体を投与した被験体中のＩＧＦ１受容体の飽和は、ベースラインＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％のＩＧＦＢＰ２レベルの減少と相関する。

【０２９３】

本発明は、本明細書中に記載の特定の実施形態によってその範囲が制限されるべきではない。実際、本明細書中に記載の実施形態に加えて、上記説明から本発明の種々の修正形態が当業者に明らかとなるであろう。かかる修正形態は、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれることが意図される。

【０２９４】

特許、特許出願、刊行物、製品説明書、およびプロトコールが本願を通して引用されており、その開示は、全ての目的のためにその全体が本明細書中で参考として援用される。

【手続補正２】

【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】
ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦ１Ｒ受容体に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングすることを補助する方法であって、該被験体の体内からの多数のサンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、ここで該サンプルは、異なる時間に採取される、方法。
【請求項２】
ＩＧＦＢＰ２レベルが前記投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは該受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該インヒビターは該受容体を阻害しないと判断される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記被験体がＩＧＦ１Ｒの活性または発現によって媒介される病状を罹患し、ＩＧＦＢＰ２レベルが前記インヒビターの投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に該インヒビターは前記受容体を十分に阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの該投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に該インヒビターは該受容体を十分に阻害しないと判断される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記抗体またはフラグメントが、
【化１０４】

RASQSIGSSLH (配列番号　99);
YASQSLS (配列番号　100);
HQSSRLPHT (配列番号　101);
SFAMH (配列番号　102)
GFTFSSFAMH (配列番号　107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および
LGNFYYGMDV (配列番号　104);

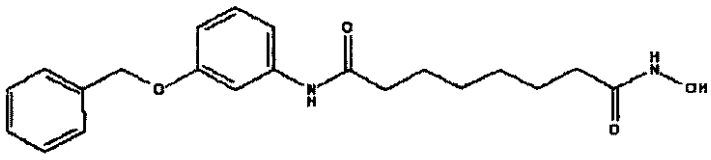
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記被験体が、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される医学的障害を罹患している、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨

大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項６に記載の方法。

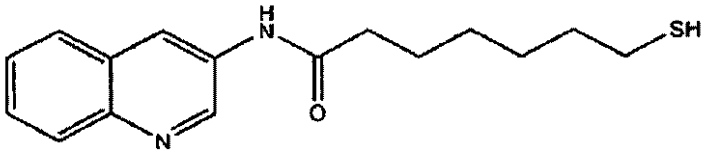
【請求項８】

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

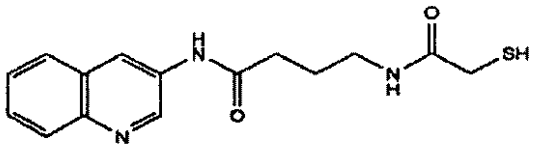
【化１０５】



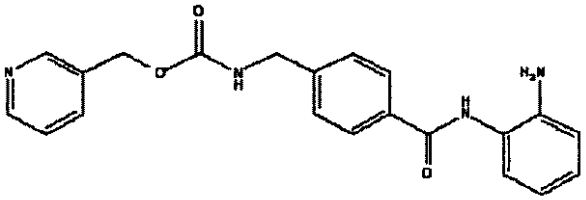
, CG-781, CG-



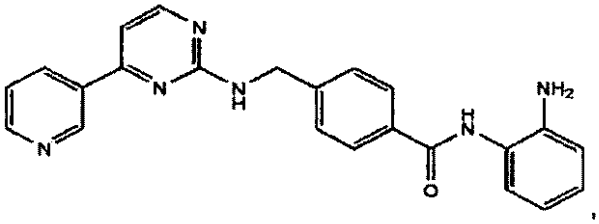
1521, , SB-556629,



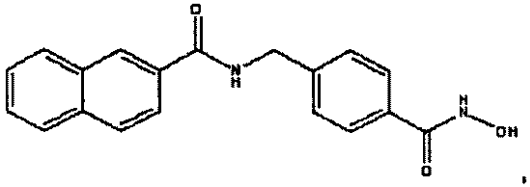
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



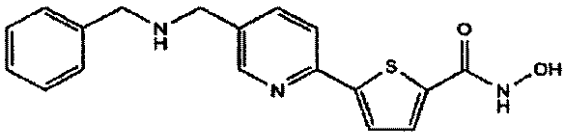
,



,



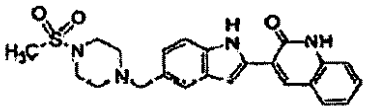
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

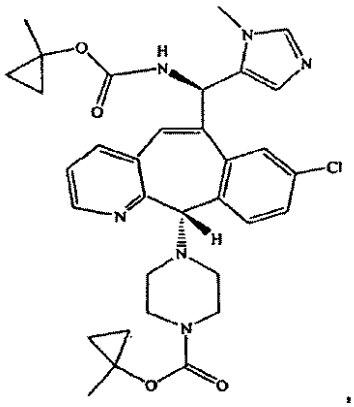
【化１０６】



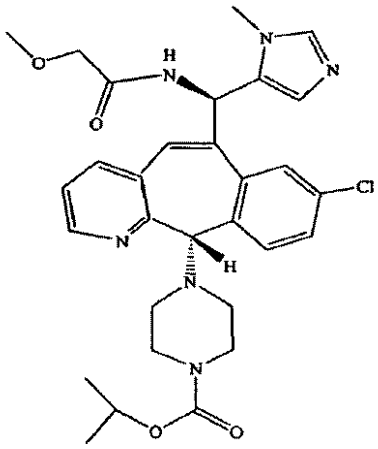
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（Ｃ$_{59}$Ｈ$_{84}$Ｎ$_{18}$Ｏ$_{14}$・（Ｃ$_2$Ｈ$_4$Ｏ$_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１０７】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーもまた投与されている、請求項１に記載の方法。

【請求項９】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して測定される、請求項１に記載の方法。

【請求項１０】

前記サンプルが、血液、血清、または血漿である、請求項１に記載の方法。

【請求項１１】

ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を評価することを補助する方法であって、該被験体の体内からの多数のサンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、該被験体は該インヒビターの投薬量を投与されており、ここで該インヒビターの投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％減少させることが観測されない場合に該投薬量は十分でないと判断されるか、該インヒビターの投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％減少されることが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、方法。

【請求項１２】

前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１１に記載の方法。

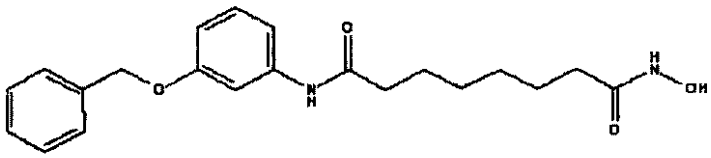
【請求項１３】

前記抗体またはフラグメントが、
【化１０８】
RASQSIGSSLH (配列番号 99);
YASQSLS (配列番号 100);
HQSSRLPHT (配列番号 101);
SFAMH (配列番号 102)
GFTFSSFAMH (配列番号 107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および
LGNFYYGMDV (配列番号 104);

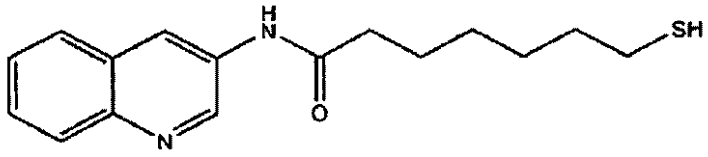
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項１１に記載の方法。
【請求項１６】
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ ２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ ７４４、ＯＮ ０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ ６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ １１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター

、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

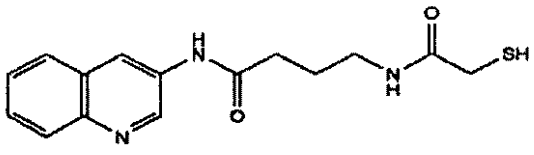
【化１０９】



, CG-781, CG-

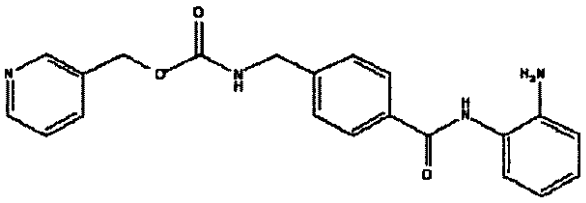


1521,

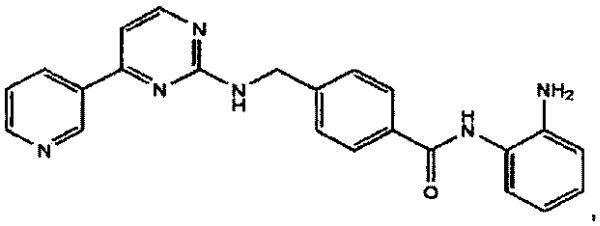


, SB-556629,

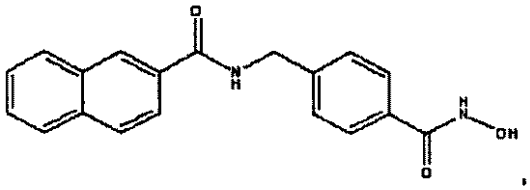
クラミドシン , JNJ-16241199,



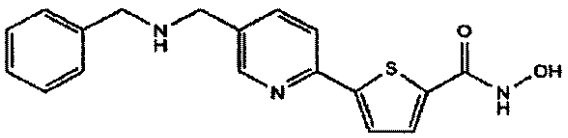
,



,



,

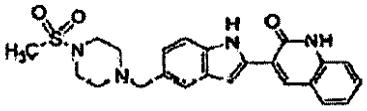


,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシ

ン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

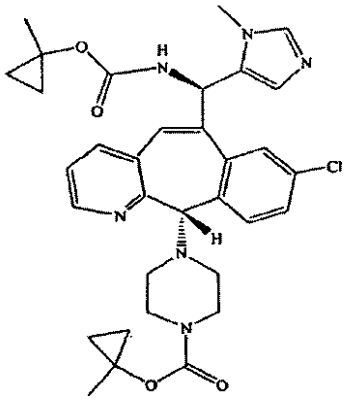
【化１１０】



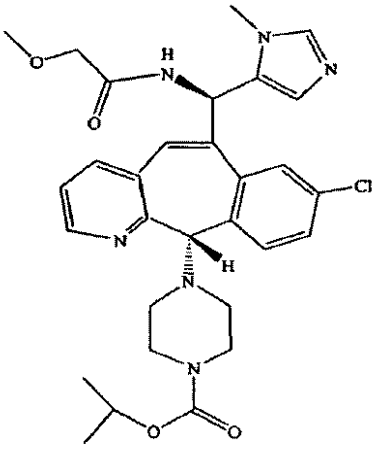
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}\cdot(C_2H_4O_2)_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１１】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、

ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与されている、請求項１１に記載の方法。

【請求項１７】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して測定される、請求項１１に記載の方法。

【請求項１８】

前記サンプルが、血液、血清、または血漿である、請求項１１に記載の方法。

【請求項１９】

被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定することを補助する方法であって、該被験体の体内からの多数のサンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、ここで、該サンプルは異なる時間に採取され、該被験体は該インヒビターを投与されており、そして該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少

することが観測されない場合に該病状は該インヒビターに応答しないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに応答すると判断される、方法。

【請求項２０】

前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１９に記載の方法。

【請求項２１】

前記抗体またはフラグメントが、

【化１１２】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);

YASQSLS (配列番号 100);

HQSSRLPHT (配列番号 101);

SFAMH (配列番号 102)

GFTFSSFAMH (配列番号 107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および

LGNFYYGMDV (配列番号 104);

または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

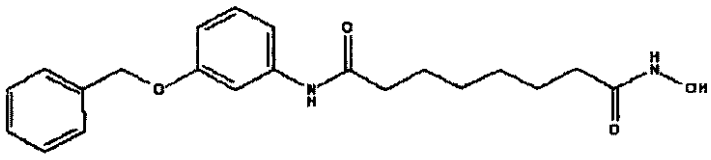
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項１９に記載の方法。

【請求項２３】

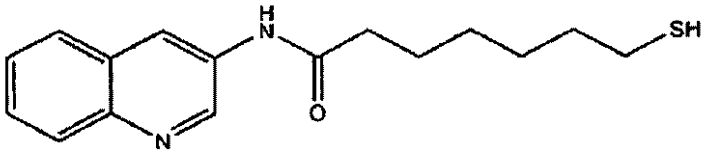
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ

－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

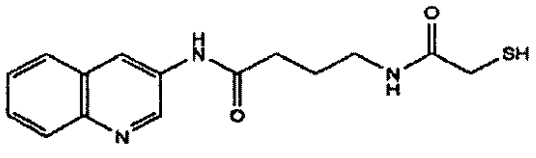
【化１１３】



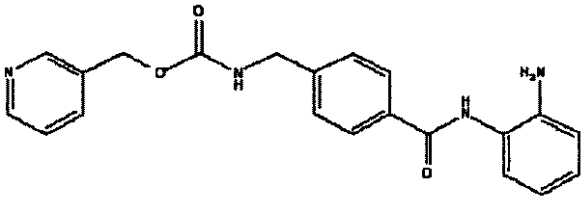
, CG-781, CG-



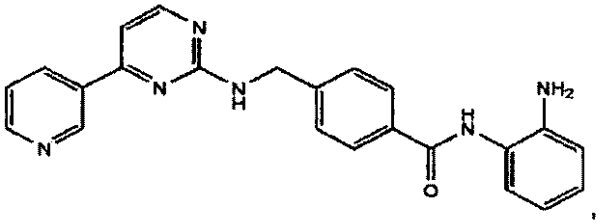
1521, , SB-556629,



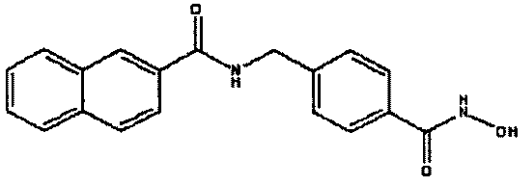
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



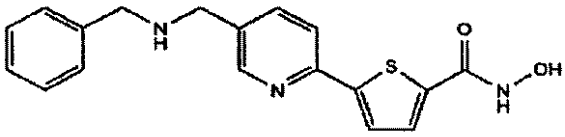
,



,



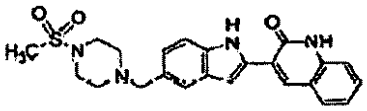
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

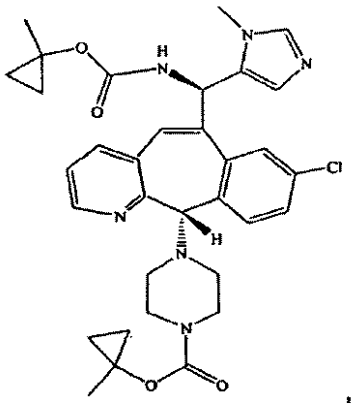
【化１１４】



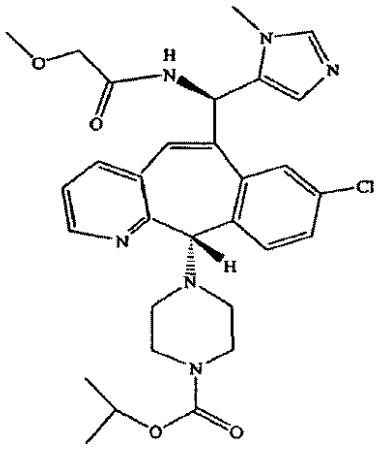
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１５】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与されている、請求項１９に記載の方法。

【請求項２４】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して測定される、請求項１９に記載の方法。

【請求項２５】

前記サンプルが、血液、血清、または血漿である、請求項１９に記載の方法。

【請求項２６】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内からのＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングすることを補助する方法であって、該インヒビターでの一連の処置中に該被験体の体内からの多数のサンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、ここで、該サンプルは異なる時間に採取される、方法。

【請求項２７】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターの用量を選択することを補助する方法であって、該インヒビターはＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体の身体からの多数のサンプルを含み、ここで、該患者は該インヒビターの投薬量が投与されており、そして該方法は、該サンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが、該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測される場合に、該投薬量を選択する、方法。

【請求項２８】

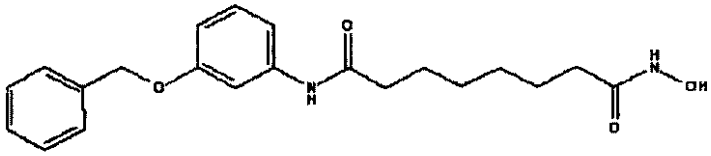
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結

合フラグメントである、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記抗体またはフラグメントが、
【化１２０】
RASQSIGSSLH (配列番号 99);
YASQSLS (配列番号 100);
HQSSRLPHT (配列番号 101);
SFAMH (配列番号 102)
GFTFSSFAMH (配列番号 107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および
LGNFYYGMDV (配列番号 104);

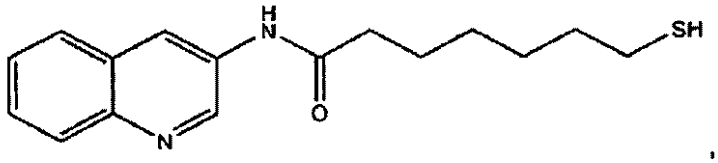
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項２７に記載の方法。
【請求項３１】
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター

、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

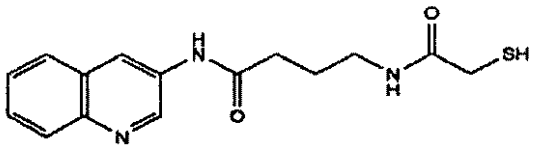
【化１２１】



, CG-781, CG-



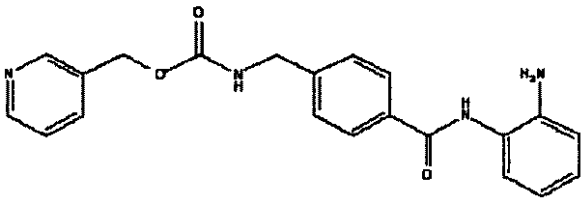
1521,



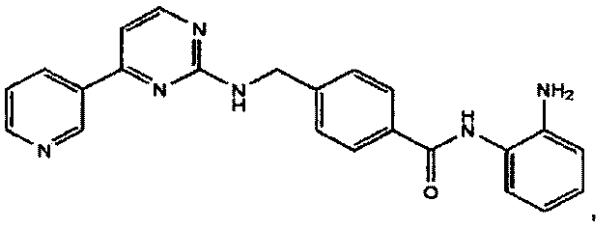
, SB-556629,

クラミドシン

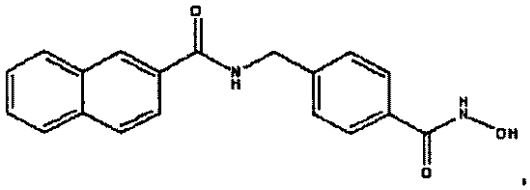
, JNJ-16241199,



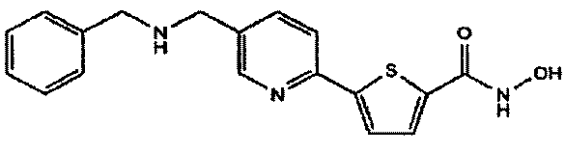
,



,



,

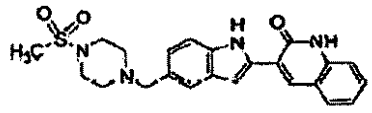


,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３

０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８

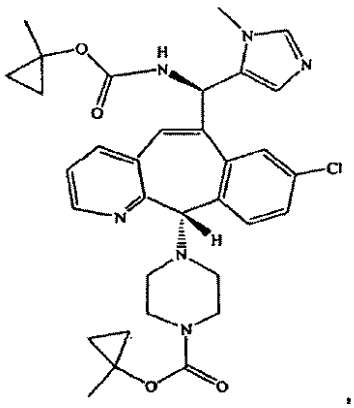
【化１２２】



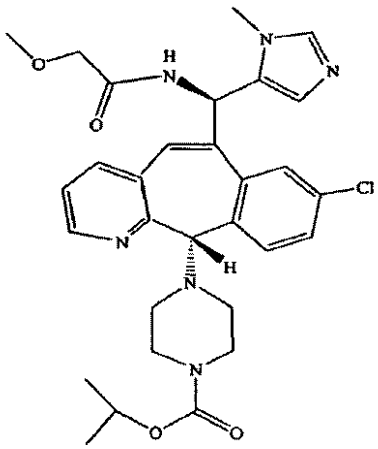
）；

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ　１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１２３】



，



，

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プ

リカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与されている、請求項２７に記載の方法。

【手続補正書】
【提出日】平成21年5月26日(2009.5.26)
【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】
ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内におけるＩＧＦ１Ｒ受容体に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングすることを補助する方法であって、該被験体の体内からの多数のサンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、ここで該サ

ンプルは、異なる時間に採取される、方法。
【請求項２】
ＩＧＦＢＰ２レベルが前記投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは該受容体を阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該インヒビターは該受容体を阻害しないと判断される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記被験体がＩＧＦ１Ｒの活性または発現によって媒介される病状を罹患し、ＩＧＦＢＰ２レベルが前記インヒビターの投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に該インヒビターは前記受容体を十分に阻害すると判断されるか、ＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの該投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に該インヒビターは該受容体を十分に阻害しないと判断される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｉ）前記被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、
（ｉｉｉ）前記投与後の前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程
を含み、
ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に前記インヒビターは前記受容体を阻害すると判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該インヒビターは該受容体を阻害しないと判断される、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記抗体またはフラグメントが、
【化１０４】
RASQSIGSSLH (配列番号　99);
YASQSLS (配列番号　100);
HQSSRLPHT (配列番号　101);
SFAMH (配列番号　102)
GFTFSSFAMH (配列番号　107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および
LGNFYYGMDV (配列番号　104);

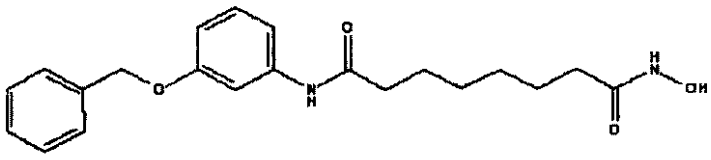
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
前記被験体が、ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される医学的障害を罹患している、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌

、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項７に記載の方法。

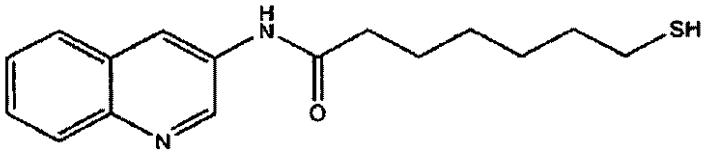
【請求項９】

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

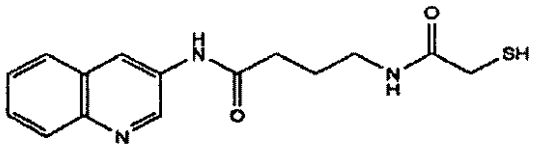
【化１０５】



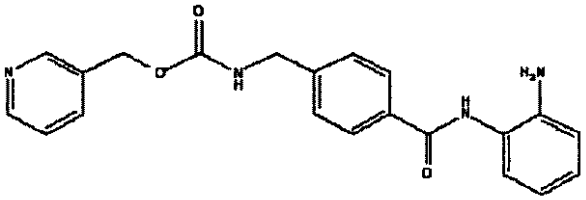
, CG-781, CG-



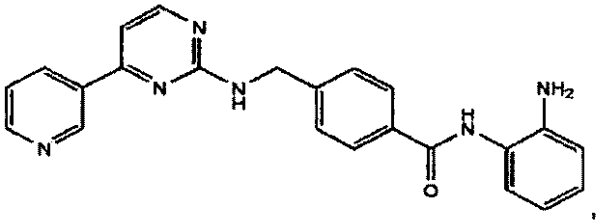
1521, , SB-556629,



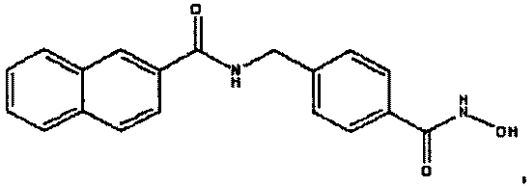
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



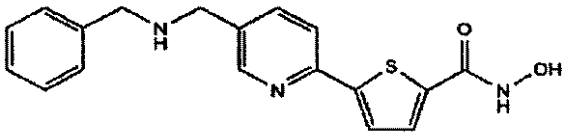
,



,



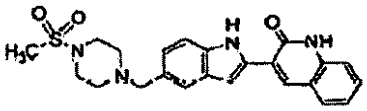
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

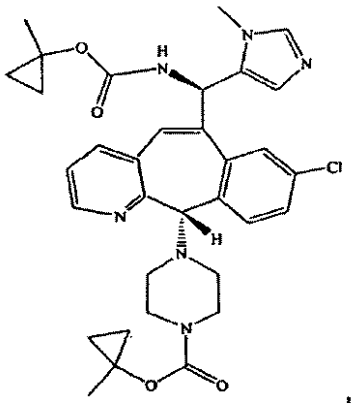
【化１０６】



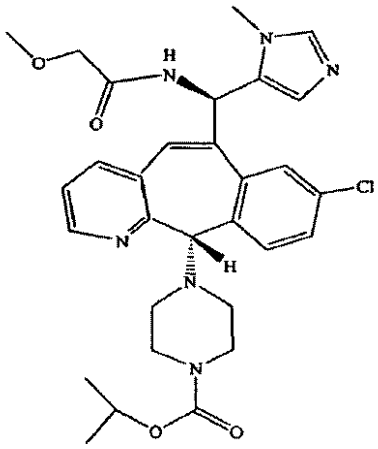
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１０７】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーもまた投与されている、請求項１に記載の方法。

【請求項１０】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して測定される、請求項１に記載の方法。

【請求項１１】

前記サンプルが、血液、血清、または血漿である、請求項１に記載の方法。

【請求項１２】

ＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体に投与したＩＧＦ１Ｒインヒビターの投薬量を評価することを補助する方法であって、該被験体の体内からの多数のサンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、該被験体は該インヒビターの投薬量を投与されており、ここで該インヒビターの投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％減少させることが観測されない場合に該投薬量は十分でないと判断されるか、該インヒビターの投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルの少なくとも５１％減少されることが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、方法。

【請求項１３】

（ｉ）前記インヒビターでの任意の処置の前に、前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程
を含み、
該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測されない場合に前記投薬量は十分でないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって少なくとも５１％減少することが観測される場合に該投薬量は十分であると判断される、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１２に記載の方法。

【請求項１５】
前記抗体またはフラグメントが、

【化１０８】

RASQSIGSSLH (配列番号 99);
YASQSLS (配列番号 100);
HQSSRLPHT (配列番号 101);
SFAMH (配列番号 102)
GFTFSSFAMH (配列番号 107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および
LGNFYYGMDV (配列番号 104);

または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項１４に記載の方法。

【請求項１６】
前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、請求項１５に記載の方法。

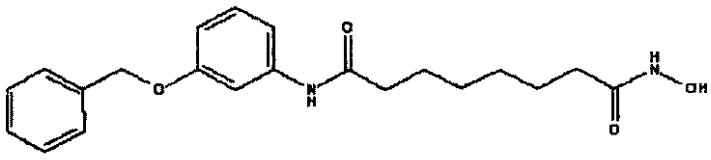
【請求項１７】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、

グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項１２に記載の方法。

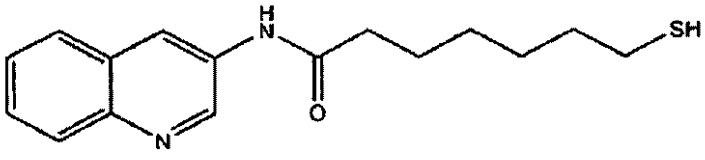
【請求項１８】

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

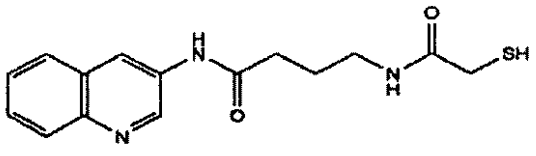
【化１０９】



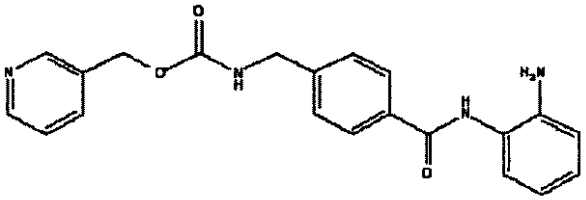
, CG-781, CG-



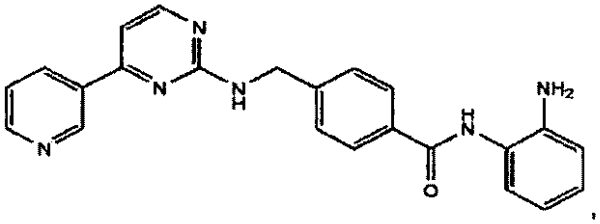
1521, , SB-556629,



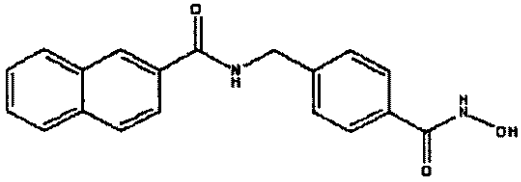
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



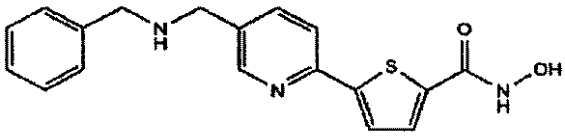
,



,



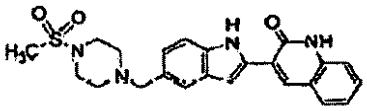
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

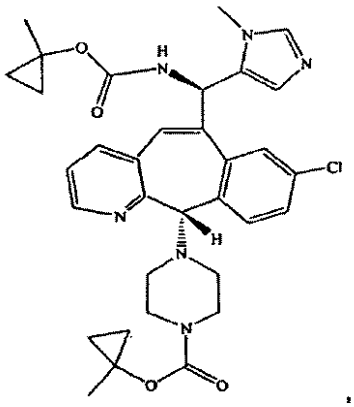
【化１１０】



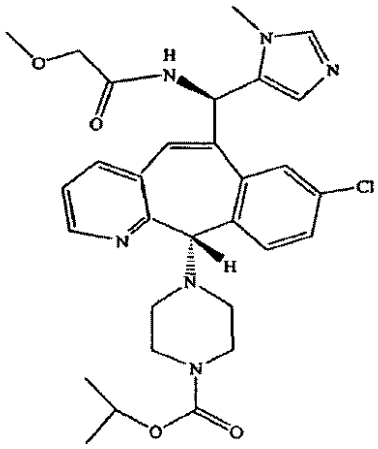
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１１】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与されている、請求項１２に記載の方法。

【請求項１９】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、前記被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して測定される、請求項１２に記載の方法。

【請求項２０】

前記サンプルが、血液、血清、または血漿である、請求項１２に記載の方法。

【請求項２１】

被験体がＩＧＦ１Ｒインヒビターに応答する病状を有するかどうかを決定することを補助する方法であって、該被験体の体内からの多数のサンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、ここで、該サンプルは異なる時間に採取され、該被験体は該インヒビターを投与されており、そして該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に該病状は該インヒビターに応答しないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに応答すると判断される、方法。

【請求項２２】

（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

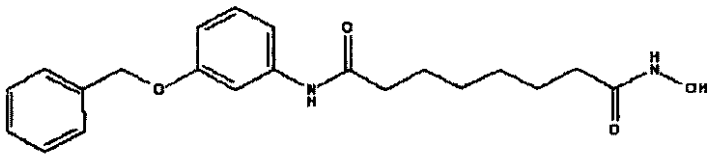
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程

を含み、
該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測されない場合に前記病状は該インヒビターに応答しないと判断されるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に長期間にわたって減少することが観測される場合に該病状は該インヒビターに応答すると判断される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項２１に記載の方法。
【請求項２４】
前記抗体またはフラグメントが、
【化１１２】
RASQSIGSSLH (配列番号 99);
YASQSLS (配列番号 100);
HQSSRLPHT (配列番号 101);
SFAMH (配列番号 102)
GFTFSSFAMH (配列番号 107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および
LGNFYYGMDV (配列番号 104);

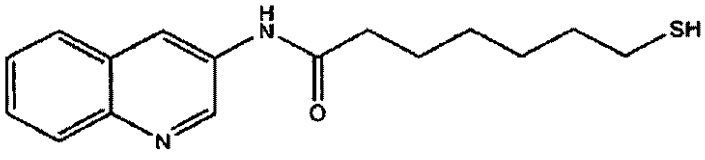
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記工程（ｉ）が、前記インヒビターの任意の投与の前に被験体に対して行われる、請求項２２に記載の方法。
【請求項２６】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである

、請求項２１に記載の方法。
【請求項２７】
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、ＩＧＦＲ－ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

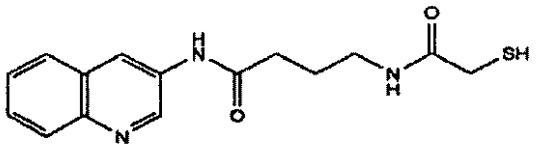
【化１１３】



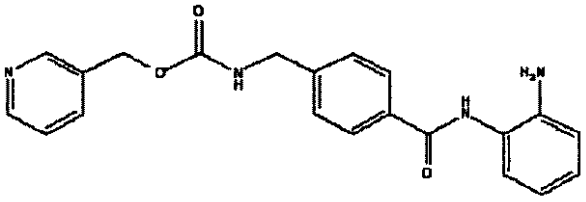
, CG-781, CG-



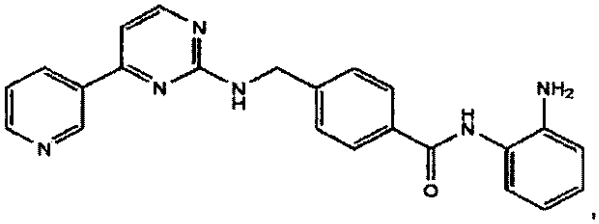
1521, , SB-556629,



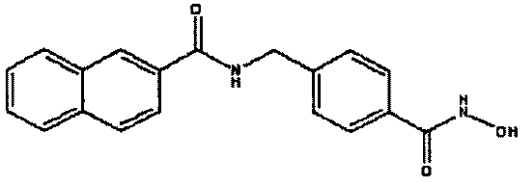
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



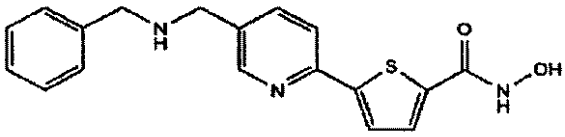
,



,



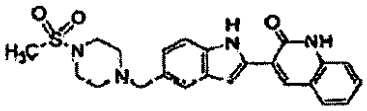
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

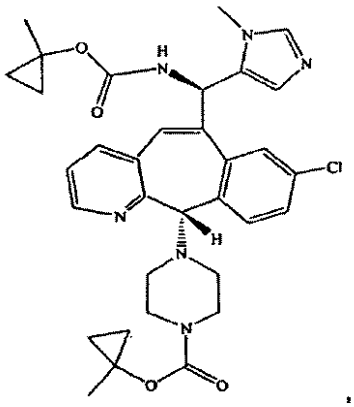
【化１１４】



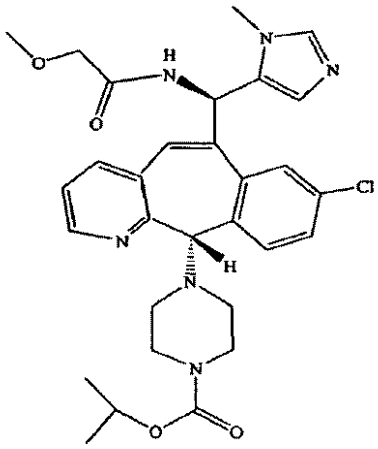
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１５】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ　１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与されている、請求項２１に記載の方法。

【請求項２８】

前記ＩＧＦＢＰ２レベルが、被験体由来のサンプルの放射免疫アッセイ（ＲＩＡ）、ウェスタンブロット、または酵素免疫測定法（ＥＬＩＳＡ）を使用して測定される、請求項２１に記載の方法。

【請求項２９】

前記サンプルが、血液、血清、または血漿である、請求項２１に記載の方法。

【請求項３０】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与した被験体の体内からのＩＧＦＢＰ２濃度に及ぼすＩＧＦ１Ｒインヒビターの影響をモニタリングすることを補助する方法であって、該インヒビターでの一連の処置中に該被験体の体内からの多数のサンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、ここで、該サンプルは異なる時間に採取される、方法。

【請求項３１】

（ｉ）前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、
（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、
（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２濃度を測定する工程、
（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程
を含み、
工程（ｉ）で測定したレベルが工程（ｉｉｉ）で測定した濃度より高い場合に該インヒビターがＩＧＦＢＰ２濃度を低下させると判断され、工程（ｉ）で測定したレベルが工程（

ｉｉｉ）で測定した濃度より高くない場合に該インヒビターがＩＧＦＢＰ２濃度を低下させないと判断される、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

工程（ｉ）が、前記インヒビターの任意の投与の前に行われる、請求項３１に記載の方法。

【請求項３３】

被験体におけるＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を治療する方法であって、

（ｉ）ＩＧＦ１Ｒインヒビターの任意の投与前に該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の該ＩＧＦ１Ｒインヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを、工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程、および

（ｖ）該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に少なくとも５１％減少しない場合に該インヒビターの投薬量を増加させるか、該ＩＧＦＢＰ２レベルが該投与後に少なくとも５１％減少する場合に投薬量を維持または減少させる工程、

を含む方法。

【請求項３４】

前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記抗体またはフラグメントが、

【化１１６】

RASQSIGSSLH (配列番号　99);

YASQSLS (配列番号　100);

HQSSRLPHT (配列番号　101);

SFAMH (配列番号　102)

GFTFSSFAMH (配列番号　107);

VIDTRGATYYADSVKG (配列番号　103);および

LGNFYYGMDV (配列番号　104);

または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項３４に記載の方法。

【請求項３６】

前記抗体またはフラグメントがモノクローナル抗体である、請求項３３に記載の方法。

【請求項３７】

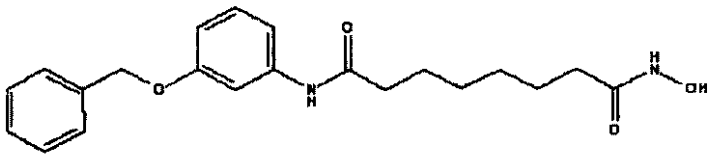
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性

白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項３３に記載の方法。

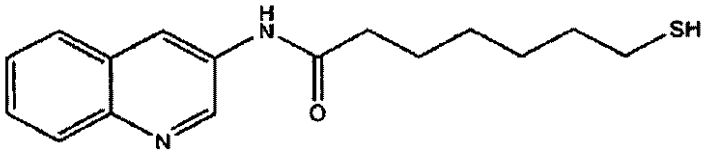
【請求項３８】

前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

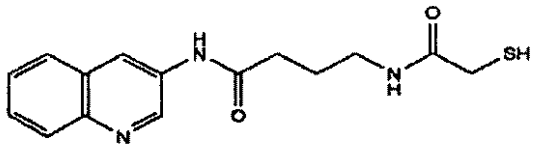
【化１１７】



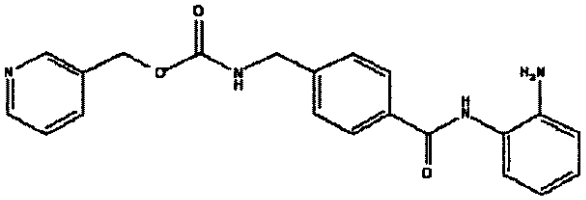
, CG-781, CG-



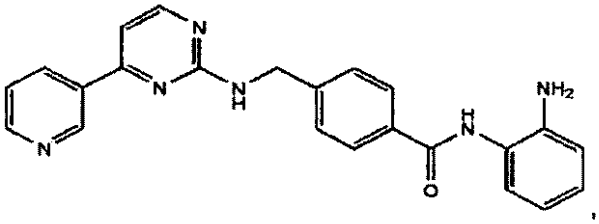
1521, , SB-556629,



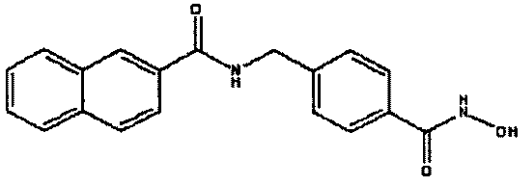
クラミドシン , JNJ-16241199, ,



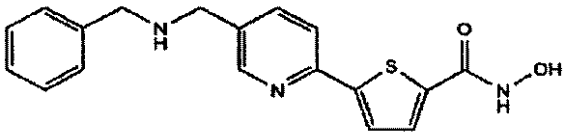
,



,



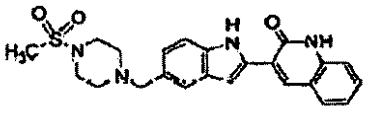
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８、

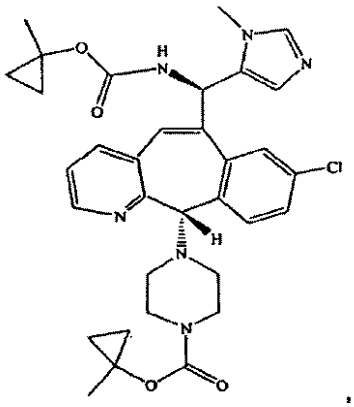
【化１１８】



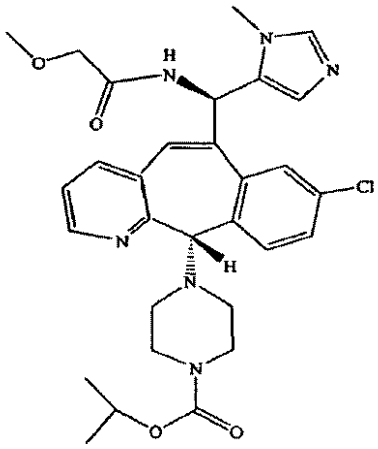
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－ＮＨ$_2$アセタート（Ｃ$_{59}$Ｈ$_{84}$Ｎ$_{18}$Ｏ$_{14}$・（Ｃ$_2$Ｈ$_4$Ｏ$_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１１９】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ、アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１

２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与する、請求項３３に記載の方法。

【請求項３９】

ＩＧＦ１Ｒインヒビターの用量を選択することを補助する方法であって、該インヒビターはＩＧＦ１Ｒの発現または活性によって媒介される病状を有する被験体の身体からの多数のサンプルを含み、ここで、該患者は該インヒビターの投薬量が投与されており、そして該方法は、該サンプル中のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程を含み、該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが、該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測される場合に、該投薬量を選択する、方法。

【請求項４０】

（ｉ）前記インヒビターでの第１の処置前に前記被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｉ）該被験体に１回または複数回の用量の前記インヒビターを投与する工程、

（ｉｉｉ）該投与後の該被験体の体内のＩＧＦＢＰ２レベルを測定する工程、

（ｉｖ）工程（ｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルを工程（ｉｉｉ）で測定したＩＧＦＢＰ２レベルと比較する工程

を含み、

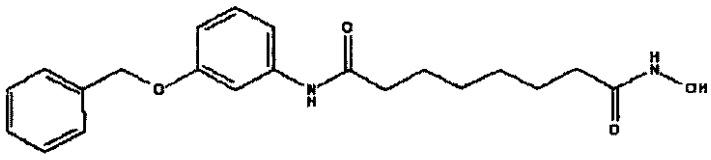
該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測される場合に、該用量を選択するか、該投与後のＩＧＦＢＰ２レベルが該インヒビターの第１の投与前に測定したＩＧＦＢＰ２レベルより少なくとも５１％減少されることが観測されない場合に、該用量を選択しない、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、ＩＧＦ１Ｒに特異的に結合する抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項３９に記載の方法。
【請求項４２】
前記抗体またはフラグメントが、
【化１２０】
RASQSIGSSLH (配列番号 99);
YASQSLS (配列番号 100);
HQSSRLPHT (配列番号 101);
SFAMH (配列番号 102)
GFTFSSFAMH (配列番号 107);
VIDTRGATYYADSVKG (配列番号 103);および
LGNFYYGMDV (配列番号 104);

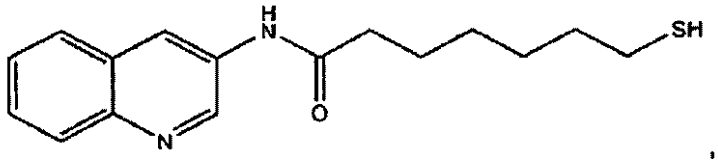
または、配列番号２、４、６、または８のアミノ酸配列を含む軽鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、配列番号１０または１２のアミノ酸配列を含む重鎖免疫グロブリンの成熟フラグメント、もしくは薬学的に許容可能なキャリアを含むその薬学的組成物からなる群から選択される１つまたは複数の相補性決定領域（ＣＤＲ）を含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
前記障害が、骨肉種、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫、任意の小児癌、腎臓癌、白血病、腎移行上皮癌、ウェルナー・モリソン症候群、先端巨大症、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺肥大、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌、胃癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、滑膜肉腫、転移カルチノイドに関連する下痢、血管作用性腸管ペプチド分泌性腫瘍、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌、黒色腫、腎横紋筋肉腫様腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液悪性疾患、慢性リンパ芽球性白血病、慢性骨髄単球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄芽球性白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、毛様細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉症、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性疾患、中枢神経系腫瘍、脳腫瘍、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳腫瘍、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、原始神経外胚葉腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、退形成星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、胚細胞腫瘍、肝臓癌、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄、不適切な微小血管増殖、先端巨大症、巨大症、乾癬、アテローム性動脈硬化症、平滑筋の血管再狭窄または不適切な微小血管増殖、グレーブス病、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫疾患甲状腺炎、およびベーチェット病からなる群から選択されるメンバーである、請求項３９に記載の方法。
【請求項４４】
前記被験体に、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫ

インヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、ＰＡＲＰインヒビター、Ｃｄｋインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、抗ＨＧＦ抗体、ＰＩ３キナーゼインヒビター、ＡＫＴインヒビター、ＪＡＫ／ＳＴＡＴインヒビター、チェックポイント－１または２インヒビター、病巣接着キナーゼインヒビター、Ｍａｐキナーゼキナーゼ（ｍｅｋ）インヒビター、ＶＥＧＦトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサタニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキセド、ａｚｄ２１７１、バタブリン、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴッシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ　１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ、ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ　３１７６１５、ノイラジアブ、ビテスパン、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、

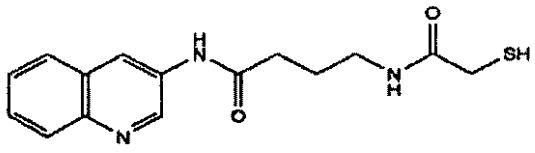
【化１２１】



, CG-781, CG-

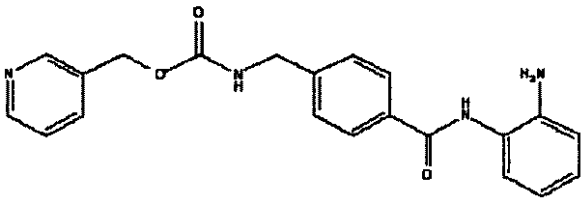


1521,

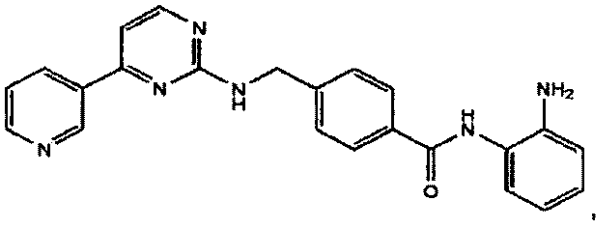


, SB-556629,

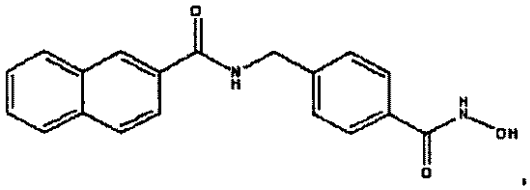
クラミドシン , JNJ-16241199,



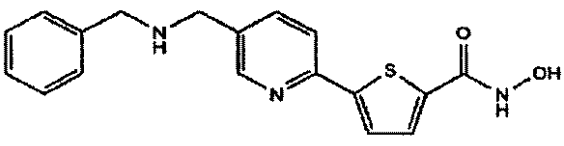
,



,



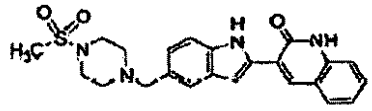
,



,

ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、イリノテカン；イリノテカン、５－フルオロウラシル、およびロイコボリンの組み合わせ；ＰＥＧ標識イリノテカン、ＦＯＬＦＯＸレジメン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８

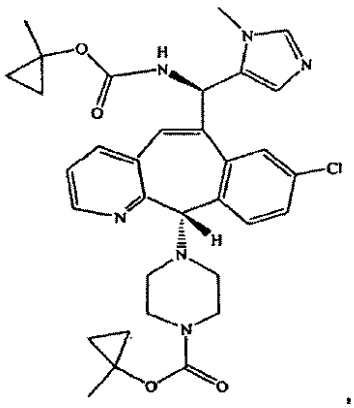
【化１２２】



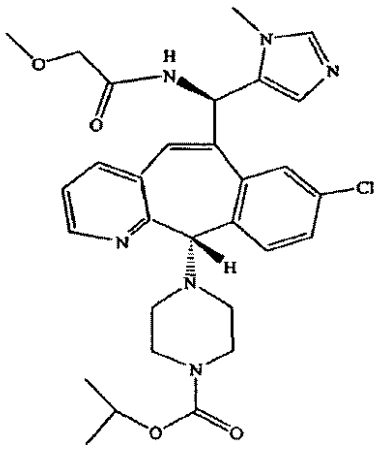
);

；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル］－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、［Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）６，Ａｚｇｌｙ　１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕｔ）－Ｌｅｕ－Ａｒｇ－Ｐｒｏ－Ａｚｇｌｙ－NH_2アセタート（$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}$・（$C_2H_4O_2$）$_x$（式中、ｘ＝１～２．４））、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、スニチニブ、リンゴ酸スニチニブ、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパタニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、エルビタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファーニブ、

【化１２３】



,



,

ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット‐ゲラン杆菌（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブ、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプ

トプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコフォルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテジミブ、パクリタキセル、クレモフォール非含有パクリタキセル、ドセタキセル、エピチオロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ　２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒドロキシエチル－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ウォルトマンニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、５－フルオロウラシル、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロナート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドマイド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デクスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エジトロナート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、およびダルベポエチンアルファからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーも投与されている、請求項３９に記載の方法。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
2009545724000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/015423

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/574

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)
G01N

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, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/111603 A (GENOMIC HEALTH INC [US]; BAKER JOFFRE B [US]; MILLER KATHY D [US]; SHA) 23 December 2004 (2004-12-23) the whole document	
A	WO 2006/060419 A (SCHERING CORP [US]; WANG YAN [US]; PACHTER JONATHAN [US]; WANG YAOLIN) 8 June 2006 (2006-06-08) the whole document	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"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
"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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 December 2007	04/01/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Lunter, Pim

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

International Application No. PCT/US2007/015423

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-44 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.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/015423

Box No. 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 No. 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 allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/015423

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004111603 A	23-12-2004	AU 2004248120 A1	23-12-2004
		CA 2527285 A1	23-12-2004
		EP 1631689 A2	08-03-2006
		JP 2007507222 T	29-03-2007
WO 2006060419 A	08-06-2006	CA 2589885 A1	08-06-2006
		EP 1828249 A2	05-09-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	
Ａ６１Ｐ	*17/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06		
Ａ６１Ｐ	*9/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06		
Ａ６１Ｐ	*21/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１	
Ａ６１Ｐ	*5/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ｃ０７Ｋ	*16/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
			Ａ６１Ｐ	21/04		
			Ａ６１Ｐ	5/14		
			Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
			Ｃ０７Ｋ	16/28		

(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,MT,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

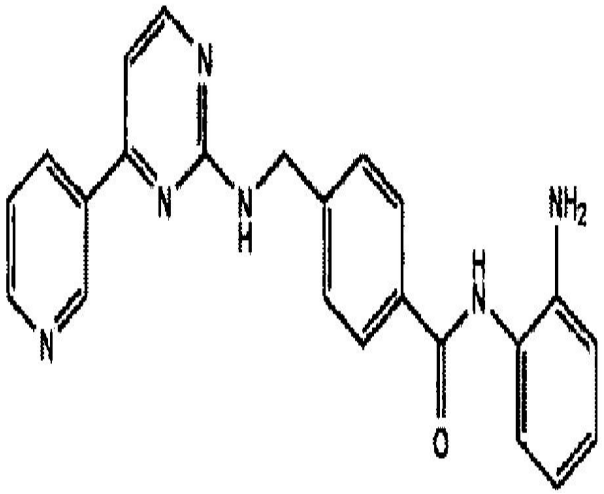
(72)発明者 ワン, ヤン
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７０７６, スコッチ プレーンズ, クライズデール ロード ７３

Ｆターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 DA36 FB03
4C084 AA17 AA19 MA13 MA16 MA44 MA52 MA55 MA57 MA58 MA59 MA66 NA05 NA06 ZA021 ZA022 ZA421 ZA422 ZA891 ZA892 ZA941 ZA942 ZB051 ZB052 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC061 ZC062 ZC201 ZC202 ZC421 ZC422
4C085 AA13 AA14 AA16 AA19 BB31 BB41 BB43 BB44 CC22 CC23 GG01 GG08 GG10
4H045 AA30 BA10 BA41 DA75 DA76 EA28 EA50 EA51 FA71 FA74

专利名称(译)	IGFBP2抑制剂		
公开(公告)号	JP2009545724A	公开(公告)日	2009-12-24
申请号	JP2009518353	申请日	2007-06-29
[标]申请(专利权)人(译)	先灵公司 先灵葆雅有限公司		
申请(专利权)人(译)	先灵公司		
[标]发明人	ワンヤン		
发明人	ワン, ヤン		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/50 G01N33/15 A61K45/00 A61K39/395 A61K45/06 A61P35/00 A61P35/02 A61P17/06 A61P9/10 A61P25/00 A61P37/02 A61P21/04 A61P5/14 A61P43/00 C07K16/28		
CPC分类号	A61K2039/505 A61P5/14 A61P9/10 A61P17/06 A61P21/04 A61P25/00 A61P35/00 A61P35/02 A61P37/00 A61P37/02 A61P43/00 C07K16/2863 C07K2317/56 C07K2317/565 G01N33/6872 G01N2333/65 A61K39/39558 A61K45/06 C07K2317/76		
FI分类号	G01N33/53.ZNA.D G01N33/50.Z G01N33/15.Z A61K45/00 A61K39/395.E A61K39/395.T A61K39/395.D A61K39/395.N A61K45/06 A61P35/00 A61P35/02 A61P17/06 A61P9/10.101 A61P9/10 A61P25/00 A61P37/02 A61P21/04 A61P5/14 A61P43/00.111 C07K16/28		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA36 2G045/FB03 4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/MA13 4C084/MA16 4C084/MA44 4C084/MA52 4C084/MA55 4C084/MA57 4C084/MA58 4C084/MA59 4C084/MA66 4C084/NA05 4C084/NA06 4C084/ZA021 4C084/ZA022 4C084/ZA421 4C084/ZA422 4C084/ZA891 4C084/ZA892 4C084/ZA941 4C084/ZA942 4C084/ZB051 4C084/ZB052 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZB271 4C084/ZB272 4C084/ZC061 4C084/ZC062 4C084/ZC201 4C084/ZC202 4C084/ZC421 4C084/ZC422 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/AA19 4C085/BB31 4C085/BB41 4C085/BB43 4C085/BB44 4C085/CC22 4C085/CC23 4C085/GG01 4C085/GG08 4C085/GG10 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/BA41 4H045/DA75 4H045/DA76 4H045/EA28 4H045/EA50 4H045/EA51 4H045/FA71 4H045/FA74		
代理人(译)	夏木森下		
优先权	60/818004 2006-06-30 US		
其他公开文献	JP5399900B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了快速方便地确定IGF1R抑制剂的给定治疗方案是否足够，例如使受试者体内的IGF1R受体饱和的方法。基于这一点可以进行几种临床相关的测定，包括例如方案的剂量是否足够或应该增加。


N
N
N
H
N
H
NH2
O