【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】平成24年6月7日(2012.6.7)

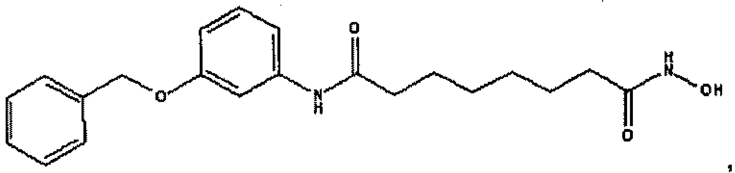
【公表番号】特表2011-519868(P2011-519868A)
【公表日】平成23年7月14日(2011.7.14)
【年通号数】公開・登録公報2011-028
【出願番号】特願2011-507707(P2011-507707)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/675　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4745　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　39/395　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/436　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　38/22　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00　ＺＮＡ
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｋ　31/675
Ａ６１Ｋ　31/4745
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｅ
Ａ６１Ｋ　39/395　Ｔ
Ａ６１Ｋ　31/436
Ａ６１Ｋ　37/02
Ａ６１Ｋ　37/24

【手続補正書】
【提出日】平成24年4月18日(2012.4.18)
【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】
被験体におけるインスリン様成長因子Ｉ受容体の上昇した発現もしくは活性、またはＩＧＦ－１の上昇した発現、またはＩＧＦ－ＩＩの上昇した発現によって媒介される過剰増殖性障害を処置または予防するための薬であって、治療上有効な量の細胞傷害性抗癌化学療法剤と、治療上有効な量のＩＧＦ１Ｒインヒビターとの組み合わせを含み、該細胞傷害性抗癌化学療法剤が先に投与され、次いで該ＩＧＦ１Ｒインヒビターが投与されることを特徴とする、薬。
【請求項２】
被験体におけるインスリン様成長因子Ｉ受容体の上昇した発現もしくは活性、またはＩＧＦ－１の上昇した発現、またはＩＧＦ－ＩＩの上昇した発現によって媒介される過剰増殖性障害を処置または予防するための薬であって、治療上有効な量のシクロホスファミドまたはイリノテカンと、治療上有効な量のＩＧＦ１Ｒインヒビターとの組み合わせを含み、シクロホスファミドまたはイリノテカンが先に投与され、次いで該ＩＧＦ１Ｒインヒビタ

ーが投与されることを特徴とする、薬。
【請求項３】
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、：
（ａ）１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖Ｃ、１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖Ｄ、１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖Ｅ、もしくは１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖Ｆの可変領域のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、およびＣＤＲ－Ｌ３；または
（ｂ）１５Ｈ１２／１９Ｄ１２重鎖Ａもしくは１５Ｈ１２／１９Ｄ１２重鎖ｂの可変領域のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、およびＣＤＲ－Ｈ３；または両方
からなる群から選択される１つまたは複数のメンバーを含む単離した抗体またはその抗原結合フラグメントである、請求項１に記載の薬。
【請求項４】
ＣＤＲ－Ｌ１がアミノ酸配列：
Ａｒｇ　Ａｌａ　Ｓｅｒ　Ｇｌｎ　Ｓｅｒ　Ｉｌｅ　Ｇｌｙ　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｌｅｕ　Ｈｉｓ（配列番号１）を含み；
ＣＤＲ－Ｌ２がアミノ酸配列：
Ｔｙｒ　Ａｌａ　Ｓｅｒ　Ｇｌｎ　Ｓｅｒ　Ｌｅｕ　Ｓｅｒ（配列番号２）を含み；
ＣＤＲ－Ｌ３がアミノ酸配列：
Ｈｉｓ　Ｇｌｎ　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ａｒｇ　Ｌｅｕ　Ｐｒｏ　Ｈｉｓ　Ｔｈｒ（配列番号３）を含み；
ＣＤＲ－Ｈ１がアミノ酸配列：
Ｓｅｒ　Ｐｈｅ　Ａｌａ　Ｍｅｔ　Ｈｉｓ（配列番号４）もしくはＧｌｙ　Ｐｈｅ　Ｔｈｒ　Ｐｈｅ　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｐｈｅ　Ａｌａ　Ｍｅｔ　Ｈｉｓ（配列番号５）を含み；
ＣＤＲ－Ｈ２がアミノ酸配列：
Ｖａｌ　Ｉｌｅ　Ａｓｐ　Ｔｈｒ　Ａｒｇ　Ｇｌｙ　Ａｌａ　Ｔｈｒ　Ｔｙｒ　Ｔｙｒ　Ａｌａ　Ａｓｐ　Ｓｅｒ　Ｖａｌ　Ｌｙｓ　Ｇｌｙ（配列番号６）を含み；かつ／または、
ＣＤＲ－Ｈ３がアミノ酸配列：
Ｌｅｕ　Ｇｌｙ　Ａｓｎ　Ｐｈｅ　Ｔｙｒ　Ｔｙｒ　Ｇｌｙ　Ｍｅｔ　Ａｓｐ　Ｖａｌ（配列番号７）を含む、請求項３に記載の薬。
【請求項５】
前記抗体またはフラグメントが薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中にある、請求項３に記載の薬。
【請求項６】
前記抗体またはフラグメントが、配列番号９、１１、１３、または１５のアミノ酸２０－１２８を含む軽鎖可変領域、および配列番号１７または１９のアミノ酸２０－１３７を含む重鎖可変領域を含む、請求項３に記載の薬。
【請求項７】
前記抗体または抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体である抗体である、請求項６に記載の薬。
【請求項８】
前記モノクローナル抗体が薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中にある、請求項７に記載の薬。
【請求項９】
前記抗体またはフラグメントが抗体であって、かつ該抗体が標識抗体、二価抗体、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、組換え抗体、抗イディオタイプ抗体、ヒト化抗体、または二重特異性抗体である、請求項３に記載の薬。
【請求項１０】
前記抗体またはフラグメントがフラグメントであって、かつ該フラグメントがラクダ化単一ドメイン抗体、ダイアボディ、ｓｃｆｖ、ｓｃｆｖ二量体、ｄｓｆｖ、（ｄｓｆｖ）２、ｄｓＦｖ－ｄｓｆｖ’、二重特異性ｄｓダイアボディ、ナノボディ、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆ

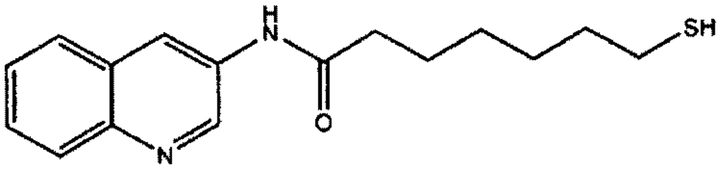
ａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、またはドメイン抗体である、請求項３に記載の薬。
【請求項１１】
前記抗体またはフラグメントが定常領域に連結されている、請求項３に記載の薬。
【請求項１２】
前記定常領域がκ軽鎖、γ１重鎖、γ２重鎖、γ３重鎖、またはγ４重鎖である、請求項１１に記載の薬。
【請求項１３】
前記薬が、さらなる化学療法剤または抗癌治療手段と組み合わせて投与されるものであることを特徴とする、請求項１に記載の薬。
【請求項１４】
前記抗癌治療手段が抗癌放射線療法または外科的腫瘍摘出術である、請求項１３に記載の薬。
【請求項１５】
前記さらなる化学療法剤が抗癌化学療法剤である、請求項１３に記載の薬。
【請求項１６】
治療上有効な量のイリノテカンと、治療上有効な量のＩＧＦ１Ｒインヒビターとの組み合わせを含み、イリノテカンが先に投与され、次いで該ＩＧＦ１Ｒインヒビターが投与されることを特徴とする、請求項１に記載の薬。
【請求項１７】
治療上有効な量のシクロホスファミドと治療上有効な量のＩＧＦ１Ｒインヒビターとの組み合わせを含み、シクロホスファミドが先に投与され、次いで該ＩＧＦ１Ｒインヒビターが投与されることを特徴とする、請求項１に記載の薬。
【請求項１８】
前記被験体がヒトである、請求項１に記載の薬。
【請求項１９】
前記薬が追加の化学療法剤と組み合わせて投与されるものであることを特徴とする、請求項１８に記載の薬。
【請求項２０】
前記障害が結腸直腸癌である、請求項１に記載の薬。
【請求項２１】
前記障害が骨肉腫である、請求項１に記載の薬。
【請求項２２】
前記障害が、
骨肉腫、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、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺過形成、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、転移性カルチノイドを伴う下痢、血管作動性腸管ペプチド分泌性腫瘍、乾癬、血管の平滑筋再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌腫、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、生殖細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌腫、黒色腫、腎臓のラブドイド腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液系悪性腫瘍、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、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、有毛細胞白血病、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、菌状息肉腫、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性障害、中枢神経系腫瘍、脳の癌、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳癌、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、未分化神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、未分化星状細胞腫、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、軟部組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、生殖細胞腫瘍、肝臓癌からなる群から選択されるメンバーである、請求項１に記載の薬。

【請求項２３】
前記さらなる化学療法剤が、
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、接着斑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、スニチニブ、５－フルオロウラシル、ロイコボリン、
【化６５】



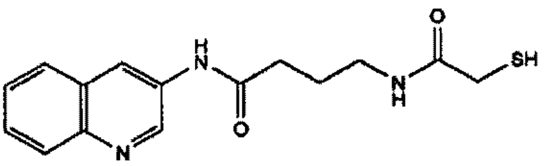
, CG-781,

CG-1521,

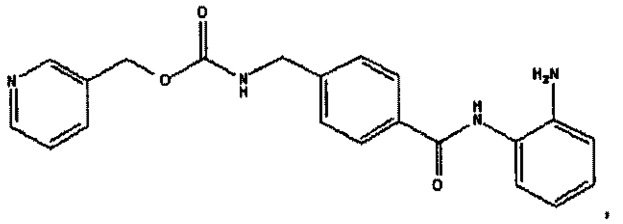


, SB-556629,

クラミドシン, JNJ-16241199,

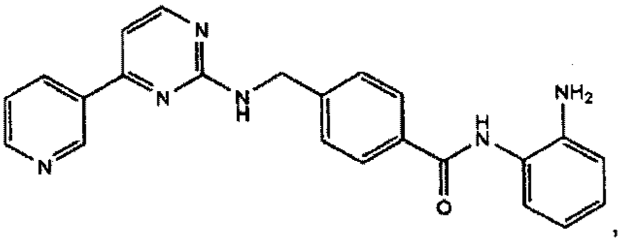


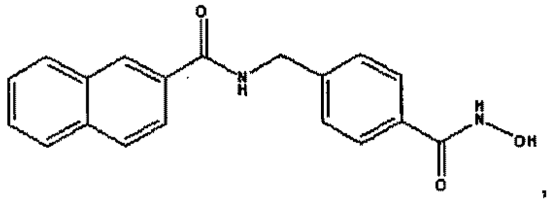
,

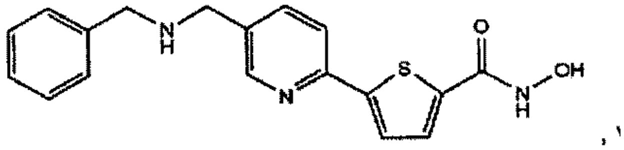


,

【化６６】

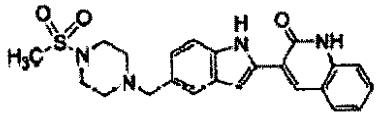






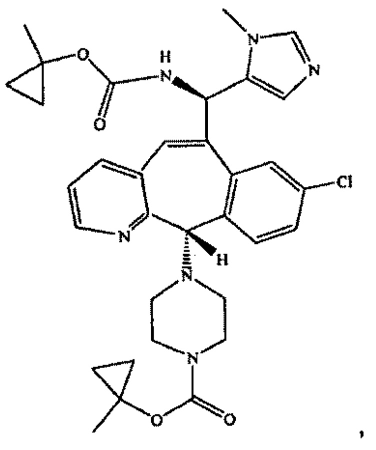
、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソーマルドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、ＰＥＧ標識イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エスト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

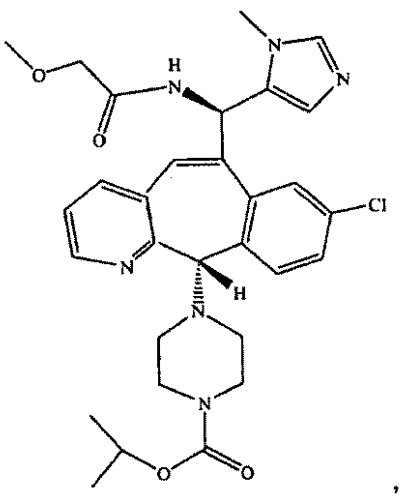
【化６７】



、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（Ｂｕ　ｔ）６，Ａｚｇｌｙ　１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕ　ｔ）－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、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６８】

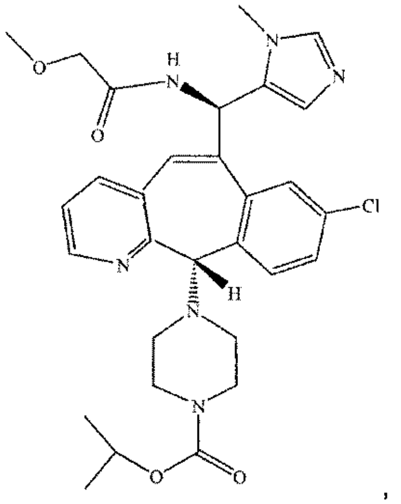




、ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファーニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、バチルスカルメットーゲラン（ＢＣＧ）ワクチン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、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、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、ミトーテン、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、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、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、エジドロネート、ミトーテン、シクロスポリン、リポソーマルダウノルビシン、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α、およびダルベポエチンαからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーである、請求項１３に記載の薬。

【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】００１１
【補正方法】変更
【補正の内容】
【００１１】
【化４】



、ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファーニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアナリドヒドロキサム酸（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、バチルスカルメットーゲラン（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、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、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、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、ミトーテン、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－シスーレチノイン酸、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（５－ｄｅｏｏｘｙｕｒｉｄｉｎｅ）、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、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（ｃｉｍｉｔｉｄｉｎｅ）、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（ｂｏｒｔｅｚｉｍｉｂ）、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、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、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、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（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、エジドロネート（ｅｄｉｔｒｏｎａｔｅ）、ミトーテン、シクロスポリン、リポソーマルダウノルビシン、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α、およびダルベポエチンαからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーである。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目１）
被験体におけるインスリン様成長因子Ｉ受容体の上昇した発現もしくは活性、またはＩＧＦ－１の上昇した発現、またはＩＧＦ－ＩＩの上昇した発現によって媒介される過剰増殖性障害を処置または予防するための方法であって、先に治療上有効な量の細胞傷害性抗癌化学療法剤を該被験体に投与する工程、次いで治療上有効な量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを該被験体に投与する工程を含む、方法。
（項目２）
被験体におけるインスリン様成長因子Ｉ受容体の上昇した発現もしくは活性、またはＩＧＦ－１の上昇した発現、またはＩＧＦ－ＩＩの上昇した発現によって媒介される過剰増殖性障害を処置または予防するための方法であって、先に治療上有効な量のシクロホスファミドまたはイリノテカンを該被験体に投与する工程、次いで治療上有効な量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを該被験体に投与する工程を含む、方法。
（項目３）
前記ＩＧＦ１Ｒインヒビターが、：
（ａ）１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖Ｃ、１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖Ｄ、１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖Ｅ、もしくは１５Ｈ１２／１９Ｄ１２軽鎖Ｆの可変領域のＣＤＲ－Ｌ１、ＣＤＲ－Ｌ２、およびＣＤＲ－Ｌ３；または
（ｂ）１５Ｈ１２／１９Ｄ１２重鎖Ａもしくは１５Ｈ１２／１９Ｄ１２重鎖ｂの可変領域のＣＤＲ－Ｈ１、ＣＤＲ－Ｈ２、およびＣＤＲ－Ｈ３；または両方
からなる群から選択される１つまたは複数のメンバーを含む単離した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４）
ＣＤＲ－Ｌ１がアミノ酸配列：
Ａｒｇ　Ａｌａ　Ｓｅｒ　Ｇｌｎ　Ｓｅｒ　Ｉｌｅ　Ｇｌｙ　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｌｅｕ　Ｈｉｓ（配列番号１）を含み；
ＣＤＲ－Ｌ２がアミノ酸配列：
Ｔｙｒ　Ａｌａ　Ｓｅｒ　Ｇｌｎ　Ｓｅｒ　Ｌｅｕ　Ｓｅｒ（配列番号２）を含み；
ＣＤＲ－Ｌ３がアミノ酸配列：
Ｈｉｓ　Ｇｌｎ　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ａｒｇ　Ｌｅｕ　Ｐｒｏ　Ｈｉｓ　Ｔｈｒ（配列番号３）を含み；
ＣＤＲ－Ｈ１がアミノ酸配列：
Ｓｅｒ　Ｐｈｅ　Ａｌａ　Ｍｅｔ　Ｈｉｓ（配列番号４）もしくはＧｌｙ　Ｐｈｅ　Ｔｈｒ　Ｐｈｅ　Ｓｅｒ　Ｓｅｒ　Ｐｈｅ　Ａｌａ　Ｍｅｔ　Ｈｉｓ（配列番号５）を含み；
ＣＤＲ－Ｈ２がアミノ酸配列：
Ｖａｌ　Ｉｌｅ　Ａｓｐ　Ｔｈｒ　Ａｒｇ　Ｇｌｙ　Ａｌａ　Ｔｈｒ　Ｔｙｒ　Ｔｙｒ　Ａｌａ　Ａｓｐ　Ｓｅｒ　Ｖａｌ　Ｌｙｓ　Ｇｌｙ（配列番号６）を含み；かつ／または、
ＣＤＲ－Ｈ３がアミノ酸配列：
Ｌｅｕ　Ｇｌｙ　Ａｓｎ　Ｐｈｅ　Ｔｙｒ　Ｔｙｒ　Ｇｌｙ　Ｍｅｔ　Ａｓｐ　Ｖａｌ（配列番号７）を含む、項目１に記載の方法。
（項目５）
前記抗体またはフラグメントが薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中にある、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、配列番号９、１１、１３、または１５のアミノ酸２０－１２８を含む軽鎖可変領域、および配列番号１７または１９のアミノ酸２０－１３７を含む重鎖可変領域を含む、項目１に記載の方法。
（項目７）
前記抗体または抗原結合フラグメントが、モノクローナル抗体である抗体である、項目６に記載の方法。

（項目８）
前記モノクローナル抗体が薬学的に許容される担体を含む医薬組成物中にある、項目７に記載の方法。
（項目９）
前記抗体またはフラグメントが抗体であって、かつ該抗体が標識抗体、二価抗体、ポリクローナル抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、組換え抗体、抗イディオタイプ抗体、ヒト化抗体、または二重特異性抗体である、項目１に記載の方法。
（項目１０）
前記抗体またはフラグメントがフラグメントであって、かつ該フラグメントがラクダ化単一ドメイン抗体、ダイアボディ、ｓｃｆｖ、ｓｃｆｖ二量体、ｄｓｆｖ、（ｄｓｆｖ）２、ｄｓＦｖ－ｄｓｆｖ’、二重特異性ｄｓダイアボディ、ナノボディ、Ｆｖ、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、またはドメイン抗体である、項目１に記載の方法。
（項目１１）
前記抗体またはフラグメントが定常領域に連結されている、項目１に記載の方法。
（項目１２）
前記定常領域がκ軽鎖、γ１重鎖、γ２重鎖、γ３重鎖、またはγ４重鎖である、項目１１に記載の方法。
（項目１３）
前記被験体にさらなる化学療法剤または抗癌治療手段を施す、項目１に記載の方法。
（項目１４）
前記抗癌治療手段が抗癌放射線療法または外科的腫瘍摘出術である、項目１３に記載の方法。
（項目１５）
前記さらなる化学療法剤が抗癌化学療法剤である、項目１３に記載の方法。
（項目１６）
先に治療上有効な量のイリノテカンを前記被験体に投与する工程、次いで治療上有効な量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを該被験体に投与する工程を含む、項目１に記載の方法。
（項目１７）
先に治療上有効な量のシクロホスファミドを前記被験体に投与する工程、次いで治療上有効な量のＩＧＦ１Ｒインヒビターを該被験体に投与する工程を含む、項目１に記載の方法。
（項目１８）
前記被験体がヒトである、項目１に記載の方法。
（項目１９）
被験体に追加の化学療法剤をさらに投与する、項目１８に記載の方法。
（項目２０）
前記障害が結腸直腸癌である、項目１に記載の方法。
（項目２１）
前記障害が骨肉腫である、項目１に記載の方法。
（項目２２）
前記障害が、
骨肉腫、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、膀胱癌、ウィルムス癌、卵巣癌、膵臓癌、良性前立腺過形成、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、転移性カルチノイドを伴う下痢、血管作動性腸管ペプチド分泌性腫瘍、乾癬、血管の平滑筋再狭窄および不適切な微小血管増殖、頭頸部癌、扁平上皮癌腫、多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、生殖細胞腫瘍、肝芽腫、肝細胞癌腫、黒色腫、腎臓のラブドイド腫瘍、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、血液系悪性腫瘍、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、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血

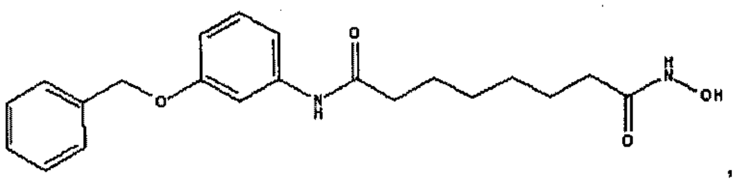
病、骨髄異形成症候群、有毛細胞白血病、肥満細胞性白血病、肥満細胞新生物、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、菌状息肉腫、シーリー症候群、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、慢性骨髄増殖性障害、中枢神経系腫瘍、脳の癌、膠芽細胞腫、非膠芽細胞腫脳癌、髄膜腫、下垂体腺腫、前庭神経鞘腫、未分化神経外胚葉性腫瘍、髄芽腫、星状細胞腫、未分化星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫および脈絡叢乳頭腫、骨髄増殖性障害、真性赤血球増加症、血小板血症、特発性骨髄線維症、軟部組織肉腫、甲状腺癌、子宮内膜癌、カルチノイド癌、生殖細胞腫瘍、肝臓癌からなる群から選択されるメンバーである、項目１に記載の方法。

（項目２３）

前記さらなる化学療法剤が、

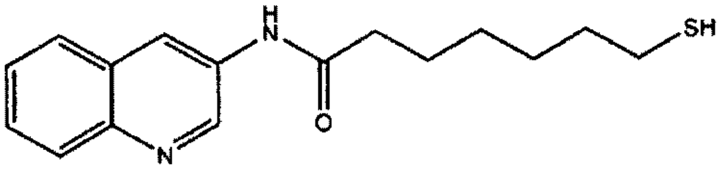
エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３インヒビター、ＶＥＧＦＲインヒビター、ＥＧＦＲ　ＴＫインヒビター、オーロラキナーゼインヒビター、ＰＩＫ－１モジュレーター、Ｂｃｌ－２インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、ｃ－ＭＥＴインヒビター、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、接着斑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、スニチニブ、５－フルオロウラシル、ロイコボリン、

【化６５】



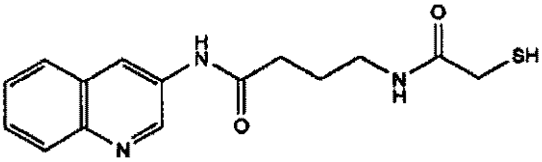
, CG-781,

CG-1521,

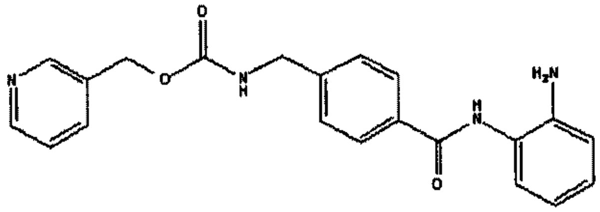


, SB-556629,

クラミドシン, JNJ-16241199,

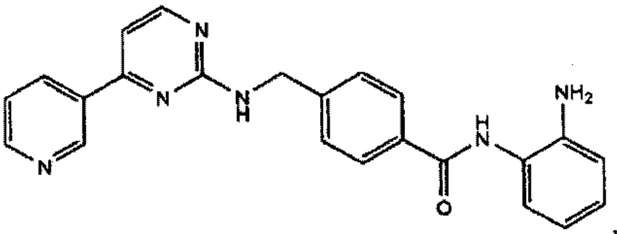


,

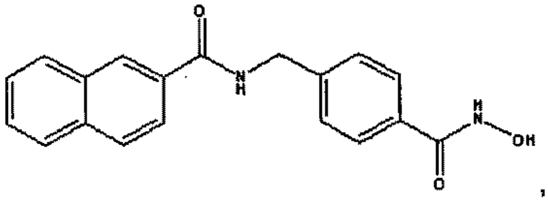


,

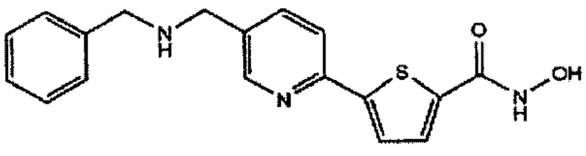
【化６６】



,

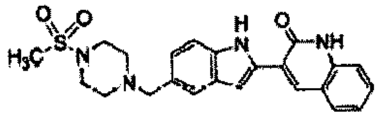


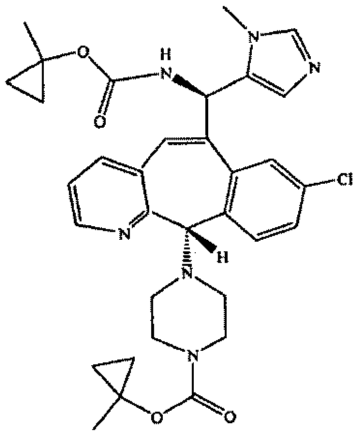
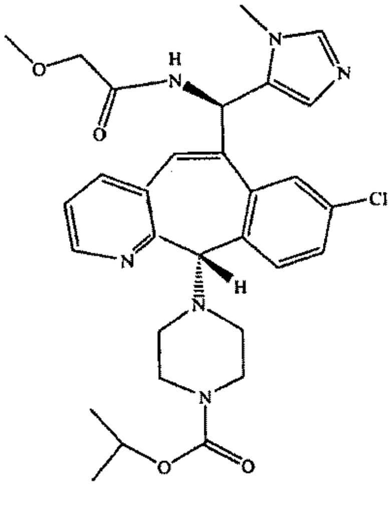
,



,'

、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、リポソーマルドキソルビシン、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、ＰＥＧ標識イリノテカン、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６７】


、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（Ｂｕ　ｔ）６，Ａｚｇｌｙ　１０］の酢酸塩（ピロ－Ｇｌｕ－Ｈｉｓ－Ｔｒｐ－Ｓｅｒ－Ｔｙｒ－Ｄ－Ｓｅｒ（Ｂｕ　ｔ）－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、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６８】

，

，

、ＢＭＳ－２１４６６２、ティピファーニブ；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、バチルスカルメット－ゲラン（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、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、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、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、ミトーテン、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、エリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、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、エジドロネート、ミトーテン、シクロスポリン、リポソーマルダウノルビシン、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α、およびダルベポエチンαからなる群から選択される１つまたは複数のメンバーである、項目１３に記載の方法。