

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
 【部門区分】第3部門第2区分
 【発行日】令和3年1月7日(2021.1.7)

【公表番号】特表2020-502059(P2020-502059A)
 【公表日】令和2年1月23日(2020.1.23)
 【年通号数】公開・登録公報2020-003
 【出願番号】特願2019-526282(P2019-526282)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/517 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 31/519 (2006.01)
 A 6 1 K 31/436 (2006.01)
 A 6 1 K 31/675 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)
 C 1 2 Q 1/6876 (2018.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)
 C 0 7 K 14/705 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/517 Z N A
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/519
 A 6 1 K 31/436
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 31/675
 C 1 2 Q 1/6869 Z
 C 1 2 Q 1/6876 Z
 C 1 2 N 15/12
 G 0 1 N 33/50 P
 C 0 7 K 14/705

【手続補正書】

【提出日】令和2年11月17日(2020.11.17)

【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】

ポジオチニブを含む、対象においてがんを治療するための薬学的組成物であって、前記対象が1つ以上のEGFRエクソン20変異を有すると判定されている、前記薬学的組成物。

【請求項2】

1つ以上のEGFRエクソン20変異を有すると判定された対象において使用するため

の、ポジオチニブを含む薬学的組成物。

【請求項3】

前記1つ以上のEGFRエクソン20変異が、EGFR20挿入変異としてさらに定義される、または

前記1つ以上のEGFRエクソン20変異が、アミノ酸763～778の間の3～18個のヌクレオチドの点変異、挿入、および/もしくは欠失を含む、または

前記1つ以上のエクソン20変異が、A763insFQEA、A767insASV、S768dupSVD、V769insASV、D770insSVD、D770insNPG、H773insNPH、N771delinsGY、N771delinsFH、およびN771dupNPHからなる群より選択される、または

前記エクソン20変異が、D770insNPGである、

請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記対象が、2、3、または4個のEGFRエクソン20変異を有すると判定されている、または

前記対象が、C797残基においてEGFR変異を有しないと判定されている、または

前記対象が、前記対象由来のゲノム試料を分析することにより、EGFRエクソン20変異を有すると判定されている、または

EGFRエクソン20変異の存在が、核酸配列決定またはPCR分析により判定される、

請求項1または2に記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記1つ以上のEGFRエクソン20変異が、アミノ酸763～778の間の3～18個のヌクレオチドの点変異、挿入、および/または欠失を含み、かつ該1つ以上のEGFRエクソン20変異が、A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、およびH773からなる群より選択される1つ以上の残基にある、請求項3に記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記対象が、前記対象由来のゲノム試料を分析することにより、EGFRエクソン20変異を有すると判定されており、かつ該ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、請求項4に記載の薬学的組成物。

【請求項7】

さらなる抗がん療法と組み合わせて使用される、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項8】

前記さらなる抗がん療法が、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である、請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項9】

前記薬学的組成物および/もしくは抗がん療法が、静脈内、皮下、骨内、経口、経皮、持続型放出にて、制御型放出にて、遅延型放出にて、坐剤として、もしくは舌下に、投与される、または

前記薬学的組成物および/もしくは抗がん療法が、局所的、局部的、もしくは全身的に投与される、または

前記薬学的組成物および/もしくは抗がん療法が、2回以上投与される、

請求項7に記載の薬学的組成物。

【請求項10】

前記がんが、口腔がん、口腔咽頭がん、上咽頭がん、呼吸器がん、泌尿生殖器がん、消化器がん、中枢もしくは末梢神経系組織のがん、内分泌もしくは神経内分泌がんまたは造血系のがん、神経膠腫、肉腫、がん腫、リンパ腫、黒色腫、線維腫、髄膜腫、脳がん、口腔咽頭がん、上咽頭がん、腎臓がん、胆道がん、褐色細胞腫、膵島細胞がん、リー・フラウメ二腫瘍、甲状腺がん、副甲状腺がん、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、骨肉腫、多発性神経内

分泌腫瘍Ⅰ型およびⅡ型、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、食道がん、気管がん、肝臓がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、結腸がん、直腸がん、皮膚がん、または非小細胞肺癌である、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項11】

前記対象が、ヒトである、請求項1に記載の薬学的組成物。

【請求項12】

前記対象が、抗がん療法によって治療されている、請求項2に記載の組成物。

【請求項13】

がんを有する対象におけるポジチニブ単独または第2の抗がん療法との組み合わせに対する応答性を予測する方法であって、前記患者から得られたゲノム試料におけるEGFRエクソン20変異を検出することを含み、前記試料が前記EGFRエクソン20変異の存在について陽性である場合に、前記患者は前記ポジチニブ単独または抗がん療法との組み合わせに対して好ましい応答性を有すると予測される、前記方法。

【請求項14】

前記EGFRエクソン20変異が、エクソン20挿入変異としてさらに定義される、または

前記EGFRエクソン20変異が、A763insFQEA、A767insASV、S768dupSVD、V769insASV、D770insSVD、D770insNPG、H773insNPH、H773insNPH、N771del insGY、N771del insFH、およびN771dupNPHからなる群より選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、請求項13に記載の方法。

【請求項16】

前記EGFRエクソン20変異の存在が、核酸配列決定またはPCR分析により判定される、請求項13に記載の方法。

【請求項17】

前記EGFRエクソン20変異が、アミノ酸763～778の間の3～18個のヌクレオチドの点変異、挿入、および/または欠失を含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記EGFRエクソン20変異が、A763、H773、A767、S768、V769、D770、N771、および/またはD773残基にある、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

ポジチニブ単独または抗がん療法との組み合わせに対する好ましい応答性が、腫瘍の大きさもしくは腫瘍量の減少、腫瘍成長の阻害、腫瘍関連疼痛の軽減、がん関連病態の軽減、がん関連症状の軽減、がんの非進行、無病期間の延長、進行までの期間の延長、寛解の誘導、転移の減少、または患者の生存性の向上を含む、請求項13に記載の方法。

【請求項20】

ポジチニブまたはアファチニブを含む、対象においてがんを治療するための薬学的組成物であって、前記対象が、A775insV G776C、A775insYVMA、G776V、G776C V777insV、G776C V777insC、G776del insVV、G776del insVC、およびP780insGSPからなる群より選択される1つ以上のHER2エクソン20変異を有すると判定されている、前記薬学的組成物。

【請求項21】

A775insV G776C、A775insYVMA、G776C V777insC、G776del insVV、G776del insVC、およびP780in

s G S P からなる群より選択される 1 つ以上の H E R 2 エクソン 2 0 変異を有すると判定された対象において使用するための、ポジチニブまたはアフチニブを含む薬学的組成物。

【請求項 2 2】

前記 1 つ以上の H E R 2 エクソン 2 0 変異が、アミノ酸 7 7 0 ~ 7 8 5 の間の 3 ~ 1 8 個のヌクレオチドの 1 つ以上の点変異、挿入、および / もしくは欠失をさらに含む、または

前記 H E R 2 エクソン 2 0 変異が、H E R 2 エクソン 2 0 挿入変異としてさらに定義される、

請求項 2 0 または 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 3】

前記 1 つ以上の H E R 2 エクソン 2 0 変異が、アミノ酸 7 7 0 ~ 7 8 5 の間の 3 ~ 1 8 個のヌクレオチドの 1 つ以上の点変異、挿入、および / または欠失をさらに含み、かつ該 1 つ以上の H E R 2 エクソン 2 0 変異が、A 7 7 5、G 7 7 6、S 7 7 9、および / または P 7 8 0 残基にある、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 4】

前記 H E R 2 エクソン 2 0 変異が、H E R 2 エクソン 2 0 挿入変異としてさらに定義され、かつ該 H E R 2 エクソン 2 0 挿入変異が、A 7 7 5 i n s Y V M A である、請求項 2 2 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 5】

m T O R 阻害剤またはさらなる抗がん療法と組み合わせて使用される、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 6】

m T O R 阻害剤と組み合わせて使用され、かつ該 m T O R 阻害剤が、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、または M L N 4 9 2 4 である、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

前記ポジチニブもしくはアフチニブおよび / または m T O R 阻害剤が、静脈内、皮下、骨内、経口、経皮、持続型放出にて、制御型放出にて、遅延型放出にて、坐剤として、または舌下に、投与される、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 8】

前記対象が、前記対象由来のゲノム試料を分析することにより、H E R 2 エクソン 2 0 変異を有すると判定されている、または

H E R 2 エクソン 2 0 変異の存在が、核酸配列決定もしくは P C R 分析により判定される、

請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 9】

前記対象が、前記対象由来のゲノム試料を分析することにより、H E R 2 エクソン 2 0 変異を有すると判定され、かつ該ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、請求項 2 8 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 0】

さらなる抗がん療法と組み合わせて使用され、かつ該さらなる抗がん療法が、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である、請求項 2 5 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 1】

前記がんが、口腔がん、口腔咽頭がん、上咽頭がん、呼吸器がん、泌尿生殖器がん、消化器がん、中枢もしくは末梢神経系組織のがん、内分泌もしくは神経内分泌のがんまたは造血系のがん、神経膠腫、肉腫、がん腫、リンパ腫、黒色腫、線維腫、髄膜腫、脳がん、口腔咽頭がん、上咽頭がん、腎臓がん、胆道がん、褐色細胞腫、膵島細胞がん、リー・フラウメニ腫瘍、甲状腺がん、副甲状腺がん、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、骨肉腫、多発性神経

内分泌腫瘍 I 型および II 型、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、食道がん、気管がん、肝臓がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、結腸がん、直腸がん、皮膚がん、または非小細胞肺がんである、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 2】

前記対象が、ヒトである、請求項 2 0 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 3】

前記対象が、抗がん療法によって治療されている、請求項 2 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

がんを有する対象におけるポジチニブもしくはアファチニブ単独または抗がん療法との組み合わせに対する応答性を予測する方法であって、前記対象から得られたゲノム試料における、A 7 7 5 i n s V G 7 7 6 C、A 7 7 5 i n s Y V M A、G 7 7 6 C V 7 7 7 i n s C、G 7 7 6 d e l i n s V V、G 7 7 6 d e l i n s V C、および P 7 8 0 i n s G S P からなる群より選択される H E R 2 エクソン 2 0 変異を検出することを含み、前記試料が前記 H E R 2 エクソン 2 0 変異の存在について陽性である場合に、前記患者は前記ポジチニブもしくはアファチニブ単独または抗がん療法との組み合わせに対して好ましい応答性を有すると予測される、前記方法。

【請求項 3 5】

前記 H E R 2 エクソン 2 0 変異が、H E R 2 エクソン 2 0 挿入変異としてさらに定義される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記 H E R 2 エクソン 2 0 変異の存在が、核酸配列決定または P C R 分析により判定される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記抗がん療法が、m T O R 阻害剤である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 9】

ポジチニブもしくはアファチニブ阻害剤単独または抗がん療法との組み合わせに対する好ましい応答性が、腫瘍の大きさもしくは腫瘍量の減少、腫瘍成長の阻害、腫瘍関連疼痛の軽減、がん関連病態の軽減、がん関連症状の軽減、がんの非進行、無病期間の延長、進行までの期間の延長、寛解の誘導、転移の減少、または患者の生存性の向上を含む、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 0】

(a) ヒトがん細胞から単離された核酸 ; および

(b) ヒト E G F R または H E R 2 のコード配列のエクソン 2 0 の少なくとも第 1 の部分を増幅することができるプライマー対を含む、組成物。

【請求項 4 1】

前記配列中に変異が存在する場合に前記ヒト E G F R もしくは H E R のコード配列のエクソン 2 0 の前記第 1 の部分に特異的にハイブリダイズすることができる標識されたプローブ分子、または

熱安定性 D N A ポリメラーゼ、または

d N T P

をさらに含む、請求項 4 0 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

前記配列中に変異が存在する場合に前記ヒト E G F R または H E R のコード配列のエクソン 2 0 の前記第 1 の部分に特異的にハイブリダイズすることができる標識されたプローブ分子をさらに含む、かつ、

A 7 6 3 i n s F Q E A、A 7 6 7 i n s A S V、S 7 6 8 d u p S V D、V 7 6 9 i n s A S V、D 7 7 0 i n s S V D、D 7 7 0 i n s N P G、H 7 7 3 i n s N P H、N 7 7 1 d e l i n s G Y、N 7 7 1 d e l i n s F H、および N 7 7 1 d u p N P H からなる群より選択される変異が存在する場合に、前記標識されたプローブが、前記ヒト E G F R コード配列のエクソン 20 の前記第 1 の部分にハイブリダイズする、または、
A 7 7 5 i n s V G 7 7 6 C、A 7 7 5 i n s Y V M A、G 7 7 6 V、G 7 7 6 C V 7 7 7 i n s V、G 7 7 6 C V 7 7 7 i n s C、G 7 7 6 d e l i n s V V、G 7 7 6 d e l i n s V C、および P 7 8 0 i n s G S P からなる群より選択される変異が存在する場合に、前記標識されたプローブが、前記ヒト H E R 2 コード配列のエクソン 20 の前記第 1 の部分にハイブリダイズする、

請求項 4 1 に記載の組成物。

【請求項 4 3】

変異 E G F R タンパク質をコードする単離された核酸であって、前記変異タンパク質が、アミノ酸 7 6 3 ~ 7 7 8 の間の 3 ~ 1 8 個のヌクレオチドの点変異、挿入、および / または欠失を含む 1 つ以上の E G F R エクソン 20 変異だけ野生型ヒト E G F R と異なる、前記単離された核酸。

【請求項 4 4】

前記 1 つ以上の E G F R エクソン 20 変異が、A 7 6 3、A 7 6 7、S 7 6 8、V 7 6 9、D 7 7 0、N 7 7 1、P 7 7 2、および H 7 7 3 からなる群より選択される 1 つ以上の残基にある、または

前記 1 つ以上のエクソン 20 変異が、A 7 6 3 i n s F Q E A、A 7 6 7 i n s A S V、S 7 6 8 d u p S V D、V 7 6 9 i n s A S V、D 7 7 0 i n s S V D、D 7 7 0 i n s N P G、H 7 7 3 i n s N P H、N 7 7 1 d e l i n s G Y、N 7 7 1 d e l i n s F H、および N 7 7 1 d u p N P H からなる群より選択される、

請求項 4 3 に記載の単離された核酸。

【請求項 4 5】

前記核酸が、S E Q I D N O : 8、9、10、11、または 12 の配列を含む、請求項 4 3 に記載の単離された核酸。

【請求項 4 6】

変異 H E R 2 タンパク質をコードする単離された核酸であって、前記変異タンパク質が、アミノ酸 7 7 0 ~ 7 8 5 の間の 3 ~ 1 8 個のヌクレオチドの 1 つ以上の点変異、挿入、および / または欠失を含む 1 つ以上の H E R 2 エクソン 20 変異だけ野生型ヒト H E R 2 と異なる、前記単離された核酸。

【請求項 4 7】

前記 1 つ以上の H E R 2 エクソン 20 変異が、A 7 7 5、G 7 7 6、S 7 7 9、および / もしくは P 7 8 0 残基にある、または

前記 1 つ以上の H E R 2 エクソン 20 変異が、A 7 7 5 i n s V G 7 7 6 C、A 7 7 5 i n s Y V M A、G 7 7 6 V、G 7 7 6 C V 7 7 7 i n s V、G 7 7 6 C V 7 7 7 i n s C、G 7 7 6 d e l i n s V V、G 7 7 6 d e l i n s V C、および P 7 8 0 i n s G S P からなる群より選択される、

請求項 4 6 に記載の単離された核酸。

【請求項 4 8】

前記核酸が、S E Q I D N O : 14、15、16、17、または 18 の配列を含む、請求項 4 6 に記載の単離された核酸。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

[本発明1001]

対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に有効量のボジオチニブを投与することを含み、前記対象が1つ以上のEGFRエクソン20変異を有すると判定されている、前記方法。

[本発明1002]

前記1つ以上のEGFRエクソン20変異が、EGFR 20挿入変異としてさらに定義される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記1つ以上のEGFRエクソン20変異が、アミノ酸763～778の間の3～18個のヌクレオチドの点変異、挿入、および/または欠失を含む、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記対象が、2、3、または4個のEGFRエクソン20変異を有すると判定されている、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記1つ以上のEGFRエクソン20変異が、A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、およびH773からなる群より選択される1つ以上の残基にある、本発明1003の方法。

[本発明1006]

前記対象が、C797残基においてEGFR変異を有しないと判定されている、本発明1001の方法。

[本発明1007]

前記1つ以上のエクソン20変異が、A763 *ins* FQEA、A767 *ins* ASV、S768 *dup* SVD、V769 *ins* ASV、D770 *ins* SVD、D770 *ins* NPG、H773 *ins* NPH、N771 *del ins* GY、N771 *del ins* FH、およびN771 *dup* NPHからなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1008]

前記エクソン20変異が、D770 *ins* NPGである、本発明1001の方法。

[本発明1009]

前記対象が、前記患者由来のゲノム試料を分析することにより、EGFRエクソン20変異を有すると判定されている、本発明1001の方法。

[本発明1010]

前記ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、本発明1010の方法。

[本発明1011]

EGFRエクソン20変異の存在が、核酸配列決定またはPCR分析により判定される、本発明1001の方法。

[本発明1012]

さらなる抗がん療法を施すことをさらに含む、本発明1001の方法。

[本発明1013]

前記さらなる抗がん療法が、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である、本発明1012の方法。

[本発明1014]

前記ボジオチニブおよび/または抗がん療法が、静脈内、皮下、骨内、経口、経皮、持続型放出にて、制御型放出にて、遅延型放出にて、坐剤として、または舌下に、投与される、本発明1012の方法。

[本発明1015]

前記ボジオチニブを投与することおよび/または抗がん療法を施すことが、局所、局部、または全身投与を含む、本発明1012の方法。

[本発明1016]

前記ボジオチニブおよび/または抗がん療法が、2回以上投与される、本発明1012の方

法。

[本発明1017]

前記がんが、口腔がん、口腔咽頭がん、上咽頭がん、呼吸器がん、泌尿生殖器がん、消化器がん、中枢もしくは末梢神経系組織のがん、内分泌もしくは神経内分泌がんまたは造血系のがん、神経膠腫、肉腫、がん腫、リンパ腫、黒色腫、線維腫、髄膜腫、脳がん、口腔咽頭がん、上咽頭がん、腎臓がん、胆道がん、褐色細胞腫、膵島細胞がん、リー・フラウメニ腫瘍、甲状腺がん、副甲状腺がん、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、骨肉腫、多発性神経内分泌腫瘍Ⅰ型およびⅡ型、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、食道がん、気管がん、肝臓がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、結腸がん、直腸がん、または皮膚がんである、本発明1001の方法。

[本発明1018]

前記がんが、非小細胞肺がんである、本発明1001の方法。

[本発明1019]

前記患者が、ヒトである、本発明1001の方法。

[本発明1020]

1つ以上のEGFRエクソン20変異を有すると判定された対象において使用するための、ポジオチニブを含む薬学的組成物。

[本発明1021]

前記1つ以上のEGFRエクソン20変異が、EGFR20挿入変異としてさらに定義される、本発明1020の組成物。

[本発明1022]

前記1つ以上のEGFRエクソン20変異が、アミノ酸763～778の間の3～18個のヌクレオチドの点変異、挿入、および/または欠失を含む、本発明1020の組成物。

[本発明1023]

前記対象が、2、3、または4個のEGFRエクソン20変異を有すると判定されている、本発明1020の組成物。

[本発明1024]

前記1つ以上のEGFRエクソン20挿入変異が、A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、およびH773からなる群より選択される1つ以上の残基にある、本発明1022の組成物。

[本発明1025]

前記対象が、C797残基においてEGFR変異を有しないと判定されている、本発明1020の組成物。

[本発明1026]

前記1つ以上のエクソン20変異が、A763 ins FQEA、A767 ins ASV、S768 dup SVD、V769 ins ASV、D770 ins SVD、D770 ins NPG、H773 ins NPH、N771 del ins GY、N771 del ins FH、およびN771 dup NPHからなる群より選択される、本発明1020の組成物。

[本発明1027]

前記対象が、抗がん療法によって治療されている、本発明1020の組成物。

[本発明1028]

がんを有する対象におけるポジオチニブ単独または第2の抗がん療法との組み合わせに対する応答性を予測する方法であって、前記患者から得られたゲノム試料におけるEGFRエクソン20変異を検出することを含み、前記試料が前記EGFRエクソン20変異の存在について陽性である場合に、前記患者は前記ポジオチニブ単独または抗がん療法との組み合わせに対して好ましい応答性を有すると予測される、前記方法。

[本発明1029]

前記EGFRエクソン20変異が、エクソン20挿入変異としてさらに定義される、本発明1028の方法。

[本発明1030]

前記ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、本発明1028の方法。

[本発明1031]

前記E G F Rエクソン20変異の存在が、核酸配列決定またはPCR分析により判定される、本発明1028の方法。

[本発明1032]

前記E G F Rエクソン20変異が、アミノ酸763~778の間の3~18個のヌクレオチドの点変異、挿入、および/または欠失を含む、本発明1031の方法。

[本発明1033]

前記E G F Rエクソン20変異が、A763、H773、A767、S768、V769、D770、N771、および/またはD773残基にある、本発明1032の方法。

[本発明1034]

前記E G F Rエクソン20変異が、A763 i n s F Q E A、A767 i n s A S V、S768 d u p S V D、V769 i n s A S V、D770 i n s S V D、D770 i n s N P G、H773 i n s N P H、H773 i n s N P H、N771 d e l i n s G Y、N771 d e l i n s F H、およびN771 d u p N P Hからなる群より選択される、本発明1028の方法。

[本発明1035]

ポジオチニブ単独または抗がん療法との組み合わせに対する好ましい応答性が、腫瘍の大きさもしくは腫瘍量の減少、腫瘍成長の阻害、腫瘍関連疼痛の軽減、がん関連病態の軽減、がん関連症状の軽減、がんの非進行、無病期間の延長、進行までの期間の延長、寛解の誘導、転移の減少、または患者の生存性の向上を含む、本発明1028の方法。

[本発明1036]

好ましい応答性を有すると予測された前記患者にポジオチニブを単独でまたは第2の抗がん療法と組み合わせて投与することをさらに含む、本発明1028の方法。

[本発明1037]

対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に有効量のポジオチニブまたはアフチニブを投与することを含み、前記対象が、A775 i n s V G776 C、A775 i n s Y V M A、G776 V、G776 C V777 i n s V、G776 C V777 i n s C、G776 d e l i n s V V、G776 d e l i n s V C、およびP780 i n s G S Pからなる群より選択される1つ以上のH E R2エクソン20変異を有すると判定されている、前記方法。

[本発明1038]

前記1つ以上のH E R2エクソン20変異が、アミノ酸770~785の間の3~18個のヌクレオチドの1つ以上の点変異、挿入、および/または欠失をさらに含む、本発明1037の方法。

[本発明1039]

前記1つ以上のH E R2エクソン20変異が、A775、G776、S779、および/またはP780残基にある、本発明1038の方法。

[本発明1040]

前記H E Rエクソン20変異が、H E R2エクソン20挿入変異としてさらに定義される、本発明1037の方法。

[本発明1041]

前記H E Rエクソン20挿入変異が、A775 i n s Y V M Aである、本発明1040の方法。

[本発明1042]

m T O R阻害剤を投与することをさらに含む、本発明1037の方法。

[本発明1043]

前記m T O R阻害剤が、ラパマイシン、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス、またはM L N4924である、本発明1042の方法。

[本発明1044]

前記m T O R阻害剤が、エベロリムスである、本発明1042の方法。

[本発明1045]

前記ポジオチニブもしくはアフチニブおよび/またはm T O R阻害剤が、静脈内、皮

下、骨内、経口、経皮、持続型放出にて、制御型放出にて、遅延型放出にて、坐剤として、または舌下に、投与される、本発明1042の方法。

[本発明1046]

前記対象が、前記患者由来のゲノム試料を分析することにより、HER2エクソン20変異を有すると判定されている、本発明1037の方法。

[本発明1047]

前記ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、本発明1046の方法。

[本発明1048]

HER2エクソン20変異の存在が、核酸配列決定またはPCR分析により判定される、本発明1037の方法。

[本発明1049]

さらなる抗がん療法を施すことをさらに含む、本発明1037の方法。

[本発明1050]

前記さらなる抗がん療法が、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である、本発明1037の方法。

[本発明1051]

前記がんが、口腔がん、口腔咽頭がん、上咽頭がん、呼吸器がん、泌尿生殖器がん、消化器がん、中枢もしくは末梢神経系組織のがん、内分泌もしくは神経内分泌のがんまたは造血系のがん、神経膠腫、肉腫、がん腫、リンパ腫、黒色腫、線維腫、髄膜腫、脳がん、口腔咽頭がん、上咽頭がん、腎臓がん、胆道がん、褐色細胞腫、膵島細胞がん、リー・フラウメニ腫瘍、甲状腺がん、副甲状腺がん、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、骨肉腫、多発性神経内分泌腫瘍I型およびII型、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、食道がん、気管がん、肝臓がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、結腸がん、直腸がん、または皮膚がんである、本発明1037の方法。

[本発明1052]

前記がんが、非小細胞肺がんである、本発明1037の方法。

[本発明1053]

前記対象が、ヒトである、本発明1037の方法。

[本発明1054]

A775insV G776C、A775insYVMA、G776C V777insC、G776del insVV、G776del insVC、およびP780insGSPからなる群より選択される1つ以上のHER2エクソン20変異を有すると判定された対象において使用するための、ポジチニブまたはアフチニブを含む薬学的組成物。

[本発明1055]

前記HER2エクソン20変異が、HER2エクソン20挿入変異としてさらに定義される、本発明1054の組成物。

[本発明1056]

前記HER2エクソン20変異が、アミノ酸770~785の間の3~18個のヌクレオチドの1つ以上の点変異、挿入、および/または欠失をさらに含む、本発明1054の組成物。

[本発明1057]

前記1つ以上のHER2エクソン20変異が、A775、G776、S779、および/またはP780残基にある、本発明1056の組成物。

[本発明1058]

前記患者が、抗がん療法によって治療されている、本発明1049の薬学的組成物。

[本発明1059]

がんを有する対象におけるポジチニブもしくはアフチニブ単独または抗がん療法との組み合わせに対する応答性を予測する方法であって、前記対象から得られたゲノム試料における、A775insV G776C、A775insYVMA、G776C V777insC、G776del insVV、G776del insVC、およびP780insGSPからな

る群より選択されるHER2エクソン20変異を検出することを含み、前記試料が前記HER2エクソン20変異の存在について陽性である場合に、前記患者は前記ポジオチニブもしくはアファチニブ単独または抗がん療法との組み合わせに対して好ましい応答性を有すると予測される、前記方法。

[本発明1060]

前記HER2エクソン20変異が、HER2エクソン20挿入変異としてさらに定義される、本発明1059の方法。

[本発明1061]

前記ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、本発明1059の方法。

[本発明1062]

前記HER2エクソン20変異の存在が、核酸配列決定またはPCR分析により判定される、本発明1059の方法。

[本発明1063]

前記抗がん療法が、mTOR阻害剤である、本発明1059の方法。

[本発明1064]

ポジオチニブもしくはアファチニブ阻害剤単独または抗がん療法との組み合わせに対する好ましい応答性が、腫瘍の大きさもしくは腫瘍量の減少、腫瘍成長の阻害、腫瘍関連疼痛の軽減、がん関連病態の軽減、がん関連症状の軽減、がんの非進行、無病期間の延長、進行までの期間の延長、寛解の誘導、転移の減少、または患者の生存性の向上を含む、本発明1059の方法。

[本発明1065]

好ましい応答性を有すると予測された前記対象にポジオチニブもしくはアファチニブを単独でまたは第2の抗がん療法と組み合わせて投与することをさらに含む、本発明1058の方法。

[本発明1066]

(a) ヒトがん細胞から単離された核酸；および

(b) ヒトEGFRまたはHER2のコード配列のエクソン20の少なくとも第1の部分を増幅することができるプライマー対を含む、組成物。

[本発明1067]

前記配列中に変異が存在する場合に前記ヒトEGFRまたはHERのコード配列のエクソン20の前記第1の部分に特異的にハイブリダイズすることができる標識されたプローブ分子をさらに含む、本発明1066の組成物。

[本発明1068]

熱安定性DNAポリメラーゼをさらに含む、本発明1066の組成物。

[本発明1069]

dNTPをさらに含む、本発明1066の組成物。

[本発明1070]

A763insFQE A、A767insASV、S768dupSVD、V769insASV、D770insSVD、D770insNPG、H773insNPH、N771delinsGY、N771delinsFH、およびN771dupNPHからなる群より選択される変異が存在する場合に、前記標識されたプローブが、前記ヒトEGFRコード配列のエクソン20の前記第1の部分にハイブリダイズする、本発明1067の組成物。

[本発明1071]

A775insV G776C、A775insYVMA、G776V、G776C V777insV、G776C V777insC、G776delinsVV、G776delinsVC、およびP780insGSPからなる群より選択される変異が存在する場合に、前記標識されたプローブが、前記ヒトHER2コード配列のエクソン20の前記第1の部分にハイブリダイズする、本発明1067の組成物。

[本発明1072]

変異 E G F R タンパク質をコードする単離された核酸であって、前記変異タンパク質が、アミノ酸763～778の間の3～18個のヌクレオチドの点変異、挿入、および/または欠失を含む1つ以上の E G F R エクソン20変異だけ野生型ヒト E G F R と異なる、前記単離された核酸。

[本発明1073]

前記1つ以上の E G F R エクソン20変異が、A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、およびH773からなる群より選択される1つ以上の残基にある、本発明1072の単離された核酸。

[本発明1074]

前記1つ以上のエクソン20変異が、A763 i n s F Q E A、A767 i n s A S V、S768 d u p S V D、V769 i n s A S V、D770 i n s S V D、D770 i n s N P G、H773 i n s N P H、N771 d e l i n s G Y、N771 d e l i n s F H、およびN771 d u p N P Hからなる群より選択される、本発明1072の単離された核酸。

[本発明1075]

前記核酸が、S E Q I D N O : 8、9、10、11、または12の配列を含む、本発明1072の単離された核酸。

[本発明1076]

変異 H E R 2 タンパク質をコードする単離された核酸であって、前記変異タンパク質が、アミノ酸770～785の間の3～18個のヌクレオチドの1つ以上の点変異、挿入、および/または欠失を含む1つ以上の H E R 2 エクソン20変異だけ野生型ヒト H E R 2 と異なる、前記単離された核酸。

[本発明1077]

前記1つ以上の H E R 2 エクソン20変異が、A775、G776、S779、および/またはP780残基にある、本発明1076の単離された核酸。

[本発明1078]

前記1つ以上の H E R 2 エクソン20変異が、A775 i n s V G776 C、A775 i n s Y V M A、G776 V、G776 C V777 i n s V、G776 C V777 i n s C、G776 d e l i n s V V、G776 d e l i n s V C、およびP780 i n s G S Pからなる群より選択される、本発明1076の単離された核酸。

[本発明1079]

前記核酸が、S E Q I D N O : 14、15、16、17、または18の配列を含む、本発明1076の単離された核酸。

本発明の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなるだろう。しかし、本明細書の詳細な説明から、本発明の精神および範囲内での様々な変更および修飾が当業者には明らかとなるので、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すものではあるが、例示のみを目的としていることが理解されるべきである。

。