

【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23年11月4日 (2011.11.4)

【公表番号】特表2010-523680(P2010-523680A)

【公表日】平成22年7月15日 (2010.7.15)

【年通号数】公開・登録公報2010-028

【出願番号】特願2010-503084(P2010-503084)

【国際特許分類】

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/517 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/517

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/404

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年3月24日 (2011.3.24)

【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】

抗 E r b B 治療剤を用いた処置に耐性である癌に罹患している被験体を処置するための薬剤であって、抗 E r b B 治療剤および抗 M E T 治療剤の組み合わせを含む薬剤。

【請求項 2】

前記癌が、肺癌、脳の癌、乳癌、頭頸部癌、大腸癌、卵巣癌、胃癌、または膵癌である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 3】

前記癌が非小細胞肺癌（N S C L C）である、請求項 2 に記載の薬剤。

【請求項 4】

前記被験体が、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、またはE r b B 4 活性化変異または遺伝子増幅を有する、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 5】

前記被験体が、E G F R 活性化変異またはE G F R 遺伝子増幅を有する、請求項 4 に記載の薬剤。

【請求項 6】

前記被験体が、M E T 活性化変異またはM E T 遺伝子増幅を有する、請求項 1 ～ 5 のい

ずれかに記載の薬剤。

【請求項 7】

前記癌が、以下の抗 E r b B 治療剤：抗 E G F R 治療剤、抗 E r b B 2 治療剤、抗 E r b B 3 治療剤、または抗 E r b B 4 治療剤の 1 つまたは複数を用いた処置に耐性である、請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 8】

前記癌が、以下の抗 E r b B 治療剤：小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤の 1 つまたは複数を用いた処置に耐性である、請求項 1 または 7 に記載の薬剤。

【請求項 9】

前記癌が、抗 E r b B 抗体を用いた処置に耐性である、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 10】

前記癌が、E r b B 遺伝子を標的にした s i R N A を用いた処置に耐性である、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 11】

前記癌が、E r b B キナーゼ阻害剤を用いた処置に耐性である、請求項 8 に記載の薬剤。

【請求項 12】

前記癌が、E G F R キナーゼ阻害剤を用いた処置に耐性である、請求項 11 に記載の薬剤。

【請求項 13】

前記癌が、以下の抗 E G F R 治療剤：ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、P F 0 0 2 9 9 8 0 4、C I - 1 0 3 3、E K B - 5 6 9、B I B W 2 9 9 2、Z D 6 4 7 4、A V - 4 1 2、E X E L - 7 6 4 7、H K I - 2 7 2、セツキシマブ、パンチヌムマブ、またはトラスツズマブの 1 つまたは複数を用いた処置に耐性である、請求項 7 に記載の薬剤。

【請求項 14】

以下の抗 E r b B 治療剤：抗 E G F R 治療剤、抗 E r b B 2 治療剤、抗 E r b B 3 治療剤、または抗 E r b B 4 治療剤の 1 つまたは複数が前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 15】

以下の抗 E r b B 治療剤：小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤の 1 つまたは複数が前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 1 または 14 に記載の薬剤。

【請求項 16】

以下の抗 E G F R 治療剤：ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、P F 0 0 2 9 9 8 0 4、C I - 1 0 3 3、E K B - 5 6 9、B I B W 2 9 9 2、Z D 6 4 7 4、E X E L - 7 6 4 7、A V - 4 1 2、H K I - 2 7 2、セツキシマブ、パンチヌムマブ、またはトラスツズマブの 1 つまたは複数が前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 14 に記載の薬剤。

【請求項 17】

以下の抗 M E T 治療剤：小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤の 1 つまたは複数が前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 18】

以下の抗 M E T 治療剤：P H A - 6 6 5、7 5 2、S U 1 1 2 7 4、S U 5 4 1 6、P F - 0 2 3 4 1 0 6 6、X L - 8 8 0、M G C D 2 6 5、X L 1 8 4、A R Q 1 9 7、M P - 4 7 0、S G X - 5 2 3、J N J 3 8 8 7 7 6 0 5、A M G 1 0 2、または O A - 5 D 5 の 1 つまたは複数が前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 17 に記載の薬剤。

【請求項 19】

前記抗 E r b B 治療剤および前記抗 M E T 治療剤が、前記被験体に同時に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 20】

前記抗 E r b B 治療剤および前記抗 M E T 治療剤が、同時製剤として前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 21】

前記薬剤が、少なくとも 1 つの追加の処置と組み合わせて前記被験体に投与されることを特徴とする、請求項 1 ～ 20 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 22】

前記追加の処置が、以下のうちの 1 つまたは複数である、請求項 21 に記載の薬剤：追加の治療剤の投与、照射、光ダイナミック療法、レーザー療法、または手術。

【請求項 23】

前記被験体が哺乳動物である、請求項 1 に記載の薬剤。

【請求項 24】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 21 に記載の薬剤。

【請求項 25】

E r b B 活性化変異または E r b B 遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための薬剤であって、該被験体は、抗 E r b B 治療剤を用いた処置に対する耐性を発生しており、該被験体は、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を有することが決定されており、該薬剤は、抗 E r b B 治療剤および抗 M E T 治療剤を含む、薬剤。

【請求項 26】

E r b B 活性化変異または E r b B 遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための薬剤であって、
抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含み、ここで該被験体は、抗 E r b B 治療剤を用いて処置されており、そして M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を発生させていることが決定されている、薬剤。

【請求項 27】

E r b B 活性化変異または E r b B 遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための薬剤であって、
抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含み、ここで該被験体は、抗 E r b B 治療剤を用いて処置されており、そして該被験体は、該治療剤に対する耐性を発生させていること、および M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を有することが決定されている、薬剤。

【請求項 28】

抗 E r b B 治療剤を評価するのを補助するための方法であって、
(i) 抗 E r b B 治療剤を用いて処置されている被験体の集団をモニターすることによって、該治療剤に対する耐性を発生させる被験体を特定するステップと、
(i i) 該耐性の被験体から得た生体試料を検査することによって、該被験体が、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を有するかどうかを判定するステップと、
(i i i) 該被験体が、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を有する場合、該被験体の処置レジメンを修正することによって、該抗 E r b B 治療剤に加えて抗 M E T 治療剤を含めるステップとを含む方法。

【請求項 29】

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞中の E r b B リン酸化を低減するための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含む薬剤。

【請求項 30】

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞中の P I 3 K 媒介シグナル伝達を低減するための薬剤であって、抗 M E

T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含む薬剤。

【請求項 3 1】

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞中の E r b B 媒介シグナル伝達を低減するための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含む薬剤。

【請求項 3 2】

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞の、抗 E r b B 治療剤に対する感受性を回復させるための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含む薬剤。

【請求項 3 3】

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞の成長または増殖を低減するための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含む薬剤。

【請求項 3 4】

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞のアポトーシスを増大させるための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含む薬剤。

【請求項 3 5】

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞の、抗 E r b B 治療剤に対する耐性を低減するための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含む薬剤。

【請求項 3 6】

M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞中の、獲得された抗 E r b B 治療剤耐性を処置するための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含む薬剤。

【請求項 3 7】

前記癌細胞が哺乳動物癌細胞である、請求項 2 9～3 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 3 8】

前記哺乳動物癌細胞がヒト癌細胞である、請求項 2 9～3 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 3 9】

前記癌細胞が細胞株である、請求項 3 7 または 3 8 に記載の薬剤。

【請求項 4 0】

前記癌細胞が初代組織試料由来である、請求項 3 7 または 3 8 に記載の薬剤。

【請求項 4 1】

前記癌細胞が、肺癌細胞、脳の癌細胞、乳癌細胞、頭頸部癌細胞、大腸癌細胞、卵巣癌細胞、胃癌細胞または膵癌細胞からなる群から選択される、請求項 2 9～3 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 4 2】

前記癌細胞が任意の E r b B 誘導性癌である、請求項 2 9～3 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 4 3】

前記癌細胞が E r b B 活性化変異を含む、請求項 2 9～3 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 4 4】

前記 E r b B 活性化変異が E G F R 活性化変異である、請求項 4 3 に記載の薬剤。

【請求項 4 5】

前記癌細胞が E r b B 遺伝子増幅を含む、請求項 2 9～3 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 4 6】

前記 E r b B 遺伝子増幅が E G F R 遺伝子増幅である、請求項 4 5 に記載の薬剤。

【請求項 4 7】

前記 E r b B 遺伝子増幅が少なくとも 2 倍である、請求項 4 5 に記載の薬剤。

【請求項 48】

前記MET増幅が少なくとも2倍である、請求項29～47のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 49】

前記癌細胞が、抗Erbb治療剤に対する耐性の増大に関連するErbb遺伝子変異を含む、請求項29～36のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 50】

抗Erbb治療剤に対する耐性の増大に関連する前記Erbb遺伝子変異が、EGFRのT790M変異である、請求項49に記載の薬剤。

【請求項 51】

前記抗Erbb治療剤が、抗EGFR治療剤、抗Erbb2治療剤、抗Erbb3治療剤、または抗Erbb4治療剤からなる群から選択される、請求項29～50のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 52】

前記抗Erbb治療剤が、小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤である、請求項29～51のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 53】

前記抗Erbb治療剤が、抗体、アンチセンス分子、または小分子キナーゼ阻害剤である、請求項52に記載の薬剤。

【請求項 54】

前記抗Erbb治療剤が、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、PF00299804、CI-1033、EKB-569、BIBW2992、ZD6474、AV-112、HKI-272、EXEL-7647、セツキシマブ、パンチヌムマブ、またはトラスツズマブからなる群から選択されるEGFRキナーゼ阻害剤である、請求項52に記載の薬剤。

【請求項 55】

前記抗体が、セツキシマブ、パニツムマブ、およびトラスツズマブからなる群から選択される抗EGFR抗体である、請求項52に記載の薬剤。

【請求項 56】

前記核酸治療剤がsiRNA分子である、請求項52に記載の薬剤。

【請求項 57】

前記抗MET治療剤が、小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤である、請求項29～56のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 58】

前記抗MET治療剤が、METに対する抗体、または肝細胞成長因子（HGF）に対する抗体である、請求項57に記載の薬剤。

【請求項 59】

前記抗MET治療剤が、PHA-665, 752、SU11274、SU5416、PF-02341066、XL-880、MGC265、XL184、ARQ197、MP-470、SGX-523、JNJ38877605、AMG102、またはOA-5D5である、請求項57に記載の薬剤。

【請求項 60】

前記核酸治療剤がsiRNA分子である、請求項57に記載の薬剤。

【請求項 61】

前記薬剤が、少なくとも1つの追加の処置様式と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項29～60のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 62】

前記少なくとも1つの追加の処置様式が、前記細胞を1つまたは複数の追加の治療剤と接触させること、照射、光ダイナミック療法、レーザー療法、および手術からなる群から選択される、請求項61に記載の薬剤。

【請求項 63】

抗 E r b B 治療剤を用いて処置されており、該抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得した癌に罹患している被験体を、抗 E r b B 治療剤および抗 M E T 治療剤を用いて処置するための候補として特定することを補助する方法であって、該被験体由来の癌細胞中の M E T 活性化化変異または M E T 遺伝子増幅を検出するステップを含む方法。

【請求項 6 4】

抗 M E T 治療剤を特定するためのインビトロでの方法であって、抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得し、M E T 活性化化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞を、抗 E r b B 治療剤および試験化合物と接触させるステップと、抗 E r b B 治療剤のみと接触させた同じ細胞中の細胞の過程と比較した、E r b B リン酸化の減少、M E T リン酸化の減少、E r b B－M E T 会合の減少、E G F R リン酸化の減少、A K T リン酸化の減少、細胞成長の減少、細胞増殖の減少、およびアポトーシスの増大からなる群から選択される該細胞の過程の変化を検出するステップとを含む方法。

【請求項 6 5】

抗 E r b B 治療剤を用いて処置されており、該抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得するリスクのある被験体を特定することを補助するための方法であって、該被験体由来の癌細胞中の M E T 活性化化変異または M E T 遺伝子増幅の存在を検出するステップを含み、該 M E T 活性化化変異または M E T 遺伝子増幅の存在が、該耐性を獲得するリスクを示す方法。

【請求項 6 6】

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得した細胞を作製するためのインビトロでの方法であって、抗 E r b B 治療剤に感受性である細胞を、少なくとも 1 つの抗 E r b B 治療剤と少なくとも 4 週間接触させるステップと、該抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得する細胞を特定するステップとを含む方法。

【請求項 6 7】

前記細胞が、前記抗 E r b B 治療剤に対する耐性を付与する E r b B 遺伝子中に変異を含まない、請求項 6 6 に記載のインビトロでの方法。

【請求項 6 8】

請求項 6 6 に記載の方法によって作製される細胞。

【請求項 6 9】

抗 E r b B 治療剤を用いた処置に耐性である癌に罹患している被験体を処置するための薬剤であって、抗 E r b B 治療剤、および M E T の H G F 媒介活性化を阻害する薬剤を含む薬剤。

【請求項 7 0】

前記薬剤が、H G F が M E T に結合するのを妨げる抗体である、請求項 6 9 に記載の薬剤。

【請求項 7 1】

前記抗体が抗 H G F 抗体である、請求項 7 0 に記載の薬剤。

【請求項 7 2】

前記抗体が抗 M E T 抗体である、請求項 7 0 に記載の薬剤。

【請求項 7 3】

前記 E r b B が E r b B－3 である、請求項 2 5、2 6、2 7、または 2 9 に記載の薬剤。

【請求項 7 4】

前記抗 E r b B 治療剤が抗 E r b B 3 治療剤である、請求項 1 または 2 5～3 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 7 5】

前記癌細胞の成長および／または生存が E r b B によって促進される、請求項 2 9～3 6 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 7 6】

E r b B 活性化化変異または E r b B 遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処

置するための薬剤であって、該被験体は、抗 E r b B 治療剤を用いた処置に対する耐性を発生させており、M E T レベルおよび／または活性が上昇しており、該薬剤は、抗 E r b B 治療剤および抗 M E T 治療剤を含む薬剤。

【請求項 7 7】

E r b B 活性化変異または E r b B 遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含み、ここで該被験体は、抗 E r b B 治療剤を用いて処置されており、そして該被験体は、M E T レベルおよび／または活性の上昇を発生させていることが決定されている、薬剤。

【請求項 7 8】

E r b B 活性化変異または E r b B 遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための薬剤であって、抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤を含み、ここで該被験体は抗 E r b B 治療剤を用いて処置されており、そして該被験体は、該治療剤に対する耐性を発生させており、M E T レベルおよび／または活性が上昇していることが決定されている、薬剤。

【請求項 7 9】

前記 M E T 活性の上昇が、M E T 遺伝子増幅、M E T 活性化変異、または H G F 媒介 M E T 活性化に関連する、請求項 7 6～7 8 のいずれか一項に記載の薬剤。

【請求項 8 0】

前記 H G F 媒介 M E T 活性化が、H G F 発現レベルの上昇または H G F 活性の上昇に関連する、請求項 7 6～7 9 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 8 1】

前記 H G F 媒介 M E T 活性化が、H G F 遺伝子増幅または H G F 活性化変異に関連する、請求項 8 0 に記載の薬剤。

【請求項 8 2】

前記抗 M E T 治療剤が、M E T の H G F 媒介活性化を阻害する薬剤である、請求項 7 6～7 8 のいずれかに記載の薬剤。

【請求項 8 3】

前記薬剤が、H G F が M E T に結合するのを妨げる抗体である、請求項 8 2 に記載の薬剤。

【請求項 8 4】

前記抗体が、抗 H G F 抗体または抗 M E T 抗体である、請求項 8 3 に記載の薬剤。

【請求項 8 5】

E G F R のエクソン 1 9 中の欠失および M E T 遺伝子増幅を含む細胞株。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 9】

本発明の前述のおよび他の特徴および利点が、以下の添付の図面と併せて以下の例示的な実施形態の詳細な説明から、より完全に理解されるであろう。

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)

抗 E r b B 治療剤を用いた処置に耐性である癌に罹患している被験体を処置するための方法であって、抗 E r b B 治療剤および抗 M E T 治療剤を該被験体に投与するステップを含む方法。

(項目 2)

前記癌が、肺癌、脳の癌、乳癌、頭頸部癌、大腸癌、卵巣癌、胃癌、または膵癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 3)

前記癌が非小細胞肺癌 (N S C L C) である、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

前記被験体が、E G F R、E r b B 2、E r b B 3、または E r b B 4 活性化変異または遺伝子増幅を有する、項目 1 ～ 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 5)

前記被験体が、E G F R 活性化変異または E G F R 遺伝子増幅を有する、項目 4 に記載の方法。

(項目 6)

前記被験体が、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を有する、項目 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 7)

前記癌が、以下の抗 E r b B 治療剤：抗 E G F R 治療剤、抗 E r b B 2 治療剤、抗 E r b B 3 治療剤、または抗 E r b B 4 治療剤の 1 つまたは複数を用いた処置に耐性である、項目 1 ～ 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 8)

前記癌が、以下の抗 E r b B 治療剤：小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤の 1 つまたは複数を用いた処置に耐性である、項目 1 または 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記癌が、抗 E r b B 抗体を用いた処置に耐性である、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記癌が、E r b B 遺伝子を標的にした s i R N A を用いた処置に耐性である、項目 8 に記載の方法。

(項目 11)

前記癌が、E r b B キナーゼ阻害剤を用いた処置に耐性である、項目 8 に記載の方法。

(項目 12)

前記癌が、E G F R キナーゼ阻害剤を用いた処置に耐性である、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

前記癌が、以下の抗 E G F R 治療剤：ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、P F 0 0 2 9 9 8 0 4、C I - 1 0 3 3、E K B - 5 6 9、B I B W 2 9 9 2、Z D 6 4 7 4、A V - 4 1 2、E X E L - 7 6 4 7、H K I - 2 7 2、セツキシマブ、パンチヌムマブ、またはトラスツズマブの 1 つまたは複数を用いた処置に耐性である、項目 7 に記載の方法。

(項目 14)

以下の抗 E r b B 治療剤：抗 E G F R 治療剤、抗 E r b B 2 治療剤、抗 E r b B 3 治療剤、または抗 E r b B 4 治療剤の 1 つまたは複数が前記被験体に投与される、項目 1 ～ 13 のいずれかに記載の方法。

(項目 15)

以下の抗 E r b B 治療剤：小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤の 1 つまたは複数が前記被験体に投与される、項目 1 または 14 に記載の方法。

(項目 16)

以下の抗 E G F R 治療剤：ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、P F 0 0 2 9 9 8 0 4、C I - 1 0 3 3、E K B - 5 6 9、B I B W 2 9 9 2、Z D 6 4 7 4、E X E L - 7 6 4 7、A V - 4 1 2、H K I - 2 7 2、セツキシマブ、パンチヌムマブ、またはトラスツズマブの 1 つまたは複数が前記被験体に投与される、項目 14 に記載の方法。

(項目 17)

以下の抗 M E T 治療剤：小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤の 1 つまたは複数が前記被験体に投与される、項目 1 ～ 16 のいずれかに記載の方法。

(項目 18)

以下の抗M E T治療剤：P H A－6 6 5、7 5 2、S U 1 1 2 7 4、S U 5 4 1 6、P F－0 2 3 4 1 0 6 6、X L－8 8 0、M G C D 2 6 5、X L 1 8 4、A R Q 1 9 7、M P－4 7 0、S G X－5 2 3、J N J 3 8 8 7 7 6 0 5、A M G 1 0 2、またはO A－5 D 5の1つまたは複数が前記被験体に投与される、項目17に記載の方法。

(項目19)

前記抗E r b B治療剤および前記抗M E T治療剤が、前記被験体に同時に投与される、項目1に記載の方法。

(項目20)

前記抗E r b B治療剤および前記抗M E T治療剤が、同時製剤として前記被験体に投与される、項目1に記載の方法。

(項目21)

少なくとも1つの追加の処置を前記被験体に施すステップをさらに含む、項目1～20のいずれかに記載の方法。

(項目22)

前記追加の処置が、以下のうちの1つまたは複数である、項目21に記載の方法：追加の治療剤の投与、照射、光ダイナミック療法、レーザー療法、または手術。

(項目23)

前記被験体が哺乳動物である、項目1に記載の方法。

(項目24)

前記哺乳動物がヒトである、項目21に記載の方法。

(項目25)

E r b B活性化変異またはE r b B遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための方法であって、該被験体は、抗E r b B治療剤を用いた処置に対する耐性を発生しており、該被験体がM E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅を有するかどうかを判定するステップと、M E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅を有する被験体に、抗E r b B治療剤および抗M E T治療剤を投与するステップとを含む方法。

(項目26)

E r b B活性化変異またはE r b B遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための方法であって、

(i) 抗E r b B治療剤を用いて処置されている被験体をモニターすることによって、該被験体が、M E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅を発生させるかどうかを判定するステップと、

(i i) 該被験体が、M E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅を発生させている場合、該被験体の処置レジメンを修正することによって、該抗E r b B治療剤に加えて抗M E T治療剤を含めるステップと

を含む方法。

(項目27)

E r b B活性化変異またはE r b B遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための方法であって、

(i) 抗E r b B治療剤を用いて処置されている被験体をモニターすることによって、該被験体が阻害剤に対する耐性を発生させるかどうかを判定するステップと、

(i i) 該被験体を検査することによって、該被験体が、M E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅を有するかどうかを判定するステップと、

(i i i) 該被験体が、M E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅を有する場合、該被験体の処置レジメンを修正することによって、該抗E r b B治療剤に加えて抗M E T治療剤を含めるステップと

を含む方法。

(項目28)

抗E r b B治療剤を評価するための方法であって、

(i) 抗E r b B治療剤を用いて処置されている被験体の集団をモニターすることによ

て、該治療剤に対する耐性を発生させる被験体を特定するステップと、

(i i) 該耐性の被験体を検査することによって、該被験体が、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を有するかどうかを判定するステップと、

(i i i) 該被験体が、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を有する場合、該被験体の処置レジメンを修正することによって、該抗 E r b B 治療剤に加えて抗 M E T 治療剤を含めるステップと

を含む方法。

(項目 2 9)

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞中の E r b B リン酸化を低減するための方法であって、該細胞を抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 0)

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞中の P I 3 K 媒介シグナル伝達を低減するための方法であって、該細胞を抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 1)

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞中の E r b B 媒介シグナル伝達を低減するための方法であって、該細胞を抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 2)

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞の、抗 E r b B 治療剤に対する感受性を回復させるための方法であって、該細胞を抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 3)

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞の成長または増殖を低減するための方法であって、該細胞を抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 4)

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞のアポトーシスを増大させるための方法であって、該細胞を抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 5)

抗 E r b B 治療剤に対する耐性を獲得しており、M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞の、抗 E r b B 治療剤に対する耐性を低減するための方法であって、該細胞を抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 6)

M E T 活性化変異または M E T 遺伝子増幅を含む癌細胞中の、獲得された抗 E r b B 治療剤耐性を処置するための方法であって、該細胞を抗 M E T 治療剤および抗 E r b B 治療剤と接触させるステップを含む方法。

(項目 3 7)

前記癌細胞が哺乳動物癌細胞である、項目 2 9 ～ 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 8)

前記哺乳動物癌細胞がヒト癌細胞である、項目 2 9 ～ 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 3 9)

前記癌細胞が細胞株である、項目 3 7 または 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

前記癌細胞が初代組織試料由来である、項目 3 7 または 3 8 に記載の方法。

(項目 4 1)

前記癌細胞が、肺癌細胞、脳の癌細胞、乳癌細胞、頭頸部癌細胞、大腸癌細胞、卵巣癌細胞、胃癌細胞または膵癌細胞からなる群から選択される、項目 2 9 ～ 3 6 のいずれかに

記載の方法。

(項目 4 2)

前記癌細胞が任意の E r b B 誘導性癌である、項目 2 9 ～ 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 3)

前記癌細胞が E r b B 活性化変異を含む、項目 2 9 ～ 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 4)

前記 E r b B 活性化変異が E G F R 活性化変異である、項目 4 4 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記癌細胞が E r b B 遺伝子増幅を含む、項目 2 9 ～ 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 6)

前記 E r b B 遺伝子増幅が E G F R 遺伝子増幅である、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 7)

前記 E r b B 遺伝子増幅が少なくとも 2 倍である、項目 4 5 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記 M E T 増幅が少なくとも 2 倍である、項目 2 9 ～ 4 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 9)

前記癌細胞が、抗 E r b B 治療剤に対する耐性の増大に関連する E r b B 遺伝子変異を含む、項目 2 9 ～ 3 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 0)

抗 E r b B 治療剤に対する耐性の増大に関連する前記 E r b B 遺伝子変異が、E G F R の T 7 9 0 M 変異である、項目 4 9 に記載の方法。

(項目 5 1)

前記抗 E r b B 治療剤が、抗 E G F R 治療剤、抗 E r b B 2 治療剤、抗 E r b B 3 治療剤、または抗 E r b B 4 治療剤からなる群から選択される、項目 2 9 ～ 5 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 2)

前記抗 E r b B 治療剤が、小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤である、項目 2 9 ～ 5 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 3)

前記抗 E r b B 治療剤が、抗体、アンチセンス分子、または小分子キナーゼ阻害剤である、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記抗 E r b B 治療剤が、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、P F 0 0 2 9 9 8 0 4、C I - 1 0 3 3、E K B - 5 6 9、B I B W 2 9 9 2、Z D 6 4 7 4、A V - 4 1 2、H K I - 2 7 2、E X E L - 7 6 4 7、セツキシマブ、パンチヌムマブ、またはトラスツズマブからなる群から選択される E G F R キナーゼ阻害剤である、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記抗体が、セツキシマブ、パニツムマブ、およびトラスツズマブからなる群から選択される抗 E G F R 抗体である、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記核酸治療剤が s i R N A 分子である、項目 5 2 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記抗 M E T 治療剤が、小分子治療剤、核酸治療剤、またはタンパク質治療剤である、項目 2 9 ～ 5 6 のいずれかに記載の方法。

(項目 5 8)

前記抗 M E T 治療剤が、M E T に対する抗体、または肝細胞成長因子 (H G F) に対する抗体である、項目 5 7 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記抗M E T治療剤が、P H A－6 6 5、7 5 2、S U 1 1 2 7 4、S U 5 4 1 6、P F－0 2 3 4 1 0 6 6、X L－8 8 0、M G C D 2 6 5、X L 1 8 4、A R Q 1 9 7、M P－4 7 0、S G X－5 2 3、J N J 3 8 8 7 7 6 0 5、A M G 1 0 2、またはO A－5 D 5である、項目5 7に記載の方法。

(項目6 0)

前記核酸治療剤がs i R N A分子である、項目5 7に記載の方法。

(項目6 1)

前記細胞を抗M E T治療剤およびE r b B治療剤と接触させる前記ステップが、少なくとも1つの追加の処置様式を含む治療レジメンの一部である、項目2 9～6 0のいずれかに記載の方法。

(項目6 2)

前記少なくとも1つの追加の処置様式が、前記細胞を1つまたは複数の追加の治療剤と接触させること、照射、光ダイナミック療法、レーザー療法、および手術からなる群から選択される、項目6 1に記載の方法。

(項目6 3)

抗E r b B治療剤を用いて処置されており、該抗E r b B治療剤に対する耐性を獲得した癌に罹患している被験体を、抗E r b B治療剤および抗M E T治療剤を用いて処置するための候補として特定するための方法であって、該被験体由来の癌細胞中のM E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅を検出するステップを含む方法。

(項目6 4)

抗M E T治療剤を特定するための方法であって、抗E r b B治療剤に対する耐性を獲得し、M E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅を含む癌細胞を、抗E r b B治療剤および試験化合物と接触させるステップと、抗E r b B治療剤のみと接触させた同じ細胞中の細胞の過程と比較した、E r b Bリン酸化の減少、M E Tリン酸化の減少、E r b B－M E T会合の減少、E G F Rリン酸化の減少、A K Tリン酸化の減少、細胞成長の減少、細胞増殖の減少、およびアポトーシスの増大からなる群から選択される該細胞の過程の変化を検出するステップとを含む方法。

(項目6 5)

抗E r b B治療剤を用いて処置されており、該抗E r b B治療剤に対する耐性を獲得するリスクのある被験体を特定するための方法であって、該被験体由来の癌細胞中のM E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅の存在を検出するステップを含み、該M E T活性化変異またはM E T遺伝子増幅の存在が、該耐性を獲得するリスクを示す方法。

(項目6 6)

抗E r b B治療剤に対する耐性を獲得した細胞を作製するための方法であって、抗E r b B治療剤に感受性である細胞を、少なくとも1つの抗E r b B治療剤と少なくとも4週間接触させるステップと、該抗E r b B治療剤に対する耐性を獲得する細胞を特定するステップとを含む方法。

(項目6 7)

前記細胞が、前記抗E r b B治療剤に対する耐性を付与するE r b B遺伝子中に変異を含まない、項目6 6に記載の方法。

(項目6 8)

項目6 6に記載の方法によって作製される細胞。

(項目6 9)

抗E r b B治療剤を用いた処置に耐性である癌に罹患している被験体を処置するための方法であって、該被験体に、抗E r b B治療剤、およびM E TのH G F媒介活性化を阻害する薬剤を投与するステップを含む方法。

(項目7 0)

前記薬剤が、H G FがM E Tに結合するのを妨げる抗体である、項目6 9に記載の方法。

(項目7 1)

前記抗体が抗HGF抗体である、項目70に記載の方法。

(項目72)

前記抗体が抗MET抗体である、項目70に記載の方法。

(項目73)

前記Erbb3がErbb3である、項目25、26、27、または29に記載の方法。

(項目74)

前記抗Erbb3治療剤が抗Erbb3治療剤である、項目1または25～36に記載の方法。

(項目75)

前記癌細胞の成長および／または生存がErbb3によって促進される、項目29～36のいずれかに記載の方法。

(項目76)

Erbb3活性化変異またはErbb3遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための方法であって、該被験体は、抗Erbb3治療剤を用いた処置に対する耐性を発生させており、該方法は、該被験体のMETレベルおよび／または活性が上昇しているかどうかを判定するステップと、MET活性が上昇している被験体に、抗Erbb3治療剤および抗MET治療剤を投与するステップとを含む方法。

(項目77)

Erbb3活性化変異またはErbb3遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための方法であって、

(i) 抗Erbb3治療剤を用いて処置されている被験体をモニターすることによって、該被験体が、レベルおよび／またはMET活性の上昇を発生させるかどうかを判定するステップと、

(ii) 該被験体が、METレベルおよび／または活性の上昇を発生させている場合、該被験体の処置レジメンを修正することによって、該抗Erbb3治療剤に加えて抗MET治療剤を含めるステップと

を含む方法。

(項目78)

Erbb3活性化変異またはErbb3遺伝子増幅に関連する癌に罹患している被験体を処置するための方法であって、

(i) 抗Erbb3治療剤を用いて処置されている被験体をモニターすることによって、該被験体が、阻害剤に対する耐性を発生させるかどうかを判定するステップと、

(ii) 該被験体を検査することによって、該被験体のMETレベルおよび／または活性が上昇しているかどうかを判定するステップと、

(iii) 該被験体のMETレベルおよび／または活性が上昇している場合、該被験体の処置レジメンを修正することによって、該抗Erbb3治療剤に加えて抗MET治療剤を含めるステップと

を含む方法。

(項目79)

前記MET活性の上昇が、MET遺伝子増幅、MET活性化変異、またはHGF媒介MET活性化に関連する、項目76～78のいずれか一項に記載の方法。

(項目80)

前記HGF媒介MET活性化が、HGF発現レベルの上昇またはHGF活性の上昇に関連する、項目76～79のいずれかに記載の方法。

(項目81)

前記HGF媒介MET活性化が、HGF遺伝子増幅またはHGF活性化変異に関連する、項目80に記載の方法。

(項目82)

前記抗MET治療剤が、METのHGF媒介活性化を阻害する薬剤である、項目76～

7 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 8 3)

前記薬剤が、H G F が M E T に結合するのを妨げる抗体である、項目 8 2 に記載の方法

。

(項目 8 4)

前記抗体が、抗 H G F 抗体または抗 M E T 抗体である、項目 8 3 に記載の方法。

(項目 8 5)

E G F R のエクソン 1 9 中の欠失および M E T 遺伝子増幅を含む細胞株。