

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6695837号  
(P6695837)

(45) 発行日 令和2年5月20日(2020.5.20)

(24) 登録日 令和2年4月24日(2020.4.24)

(51) Int.Cl.	F I
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574 A
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 Y
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04

請求項の数 28 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-160956 (P2017-160956)	(73) 特許権者	500049716 アムジエン・インコーポレーテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 91320, サウザンド オークス, ワン アムジエン センター ドライブ
(22) 出願日	平成29年8月24日 (2017.8.24)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(62) 分割の表示	特願2014-529891 (P2014-529891) の分割	(72) 発明者	ジェフリー・スコット・ウィゾレック アメリカ合衆国、カリフォルニア・90265、マリブ、クール・オーク・ウェイ・20749
原出願日	平成24年9月7日 (2012.9.7)	(72) 発明者	ブルース・アレン・バック アメリカ合衆国、カリフォルニア・91320、サウザンド・オークス、アベニダ・デ・ロイヤル・342
(65) 公開番号	特開2017-227645 (P2017-227645A)		最終頁に続く
(43) 公開日	平成29年12月28日 (2017.12.28)		
審査請求日	平成29年9月25日 (2017.9.25)		
(31) 優先権主張番号	61/533,082		
(32) 優先日	平成23年9月9日 (2011.9.9)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 癌治療での、EGFRに結合する薬剤を確立することにおける、ヒトパピローマウイルスステータスの使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

腫瘍を有する患者がパニツムマブを含む治療から恩恵を受けるかどうかの予測を補助する方法であって、前記患者の腫瘍がHPV陽性またはHPV陰性であるかを決定することを含み、前記患者の腫瘍がHPV陰性である場合、前記患者がパニツムマブを用いた治療から恩恵を受けることが予測される、方法。

【請求項2】

前記決定が、前記患者から得た腫瘍試料において p16<sup>INK4A</sup> の有無の決定をすることを含み、p16<sup>INK4A</sup> が存在する場合、前記患者がHPV陽性であることを示し、p16<sup>INK4A</sup> が存在しない場合、前記患者がHPV陰性であることを示す、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

腫瘍における p16<sup>INK4A</sup> の有無の決定が、腫瘍試料において p16<sup>INK4A</sup> の有無を特定する免疫組織化学 (IHC) アッセイを実施することを含む、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記腫瘍が局所進行性HNSCC腫瘍である、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記腫瘍が口腔咽頭腫瘍である、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記腫瘍が喉頭腫瘍である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記腫瘍が口腔腫瘍である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 8】

前記腫瘍が下咽頭腫瘍である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 9】

前記腫瘍が局所進行性腫瘍である、請求項 1 または 4 に記載の方法。

【請求項 10】

前記腫瘍が再発転移性腫瘍である、請求項 1 または 4 に記載の方法。

【請求項 11】

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）腫瘍を有する患者の無増悪生存期間および/または全生存期間を延長させるための、パニツムマブを含む医薬組成物であって、前記患者は前記腫瘍における p16<sup>INK4A</sup> の不在に基づきヒトパピローマウイルス（HPV）陰性であり、および前記パニツムマブが化学療法と組み合わせて使用される、前記医薬組成物。

【請求項 12】

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）腫瘍を有する患者の無増悪生存期間および/または全生存期間を延長させるための医薬の調製のためのパニツムマブの使用であって、前記患者は前記腫瘍における p16<sup>INK4A</sup> の不在に基づきヒトパピローマウイルス（HPV）陰性であり、および前記パニツムマブが化学療法と組み合わせて使用される、前記使用。

【請求項 13】

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）腫瘍を有する患者を治療するための、パニツムマブを含む医薬組成物であって、前記患者は前記腫瘍における p16<sup>INK4A</sup> の不在に基づきヒトパピローマウイルス（HPV）陰性であり、および前記パニツムマブが化学療法と組み合わせて使用される、前記医薬組成物。

【請求項 14】

頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）腫瘍を有する患者を治療するための医薬の調製のためのパニツムマブの使用であって、前記患者は前記腫瘍における p16<sup>INK4A</sup> の不在に基づきヒトパピローマウイルス（HPV）陰性であり、および前記パニツムマブが化学療法と組み合わせて使用される、前記使用。

【請求項 15】

前記腫瘍が、免疫組織化学（IHC）によってヒトパピローマウイルス（HPV）陰性であると決定されている、請求項 11 又は 13 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記腫瘍が口腔咽頭腫瘍である、請求項 11 又は 13 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記腫瘍が喉頭腫瘍である、請求項 11 又は 13 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記腫瘍が口腔腫瘍である、請求項 11 又は 13 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記腫瘍が下咽頭腫瘍である、請求項 11 又は 13 に記載の組成物。

【請求項 20】

前記腫瘍が局所進行性腫瘍である、請求項 11 又は 13 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記腫瘍が再発転移性腫瘍である、請求項 11 又は 13 に記載の組成物。

【請求項 22】

前記腫瘍が、免疫組織化学（IHC）によってヒトパピローマウイルス（HPV）陰性であると決定されている、請求項 12 又は 14 に記載の使用。

【請求項 23】

前記腫瘍が口腔咽頭腫瘍である、請求項 12 又は 14 に記載の使用。

【請求項 24】

10

20

30

40

50

前記腫瘍が喉頭腫瘍である、請求項 1 2 又は 1 4 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記腫瘍が口腔腫瘍である、請求項 1 2 又は 1 4 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記腫瘍が下咽頭腫瘍である、請求項 1 2 又は 1 4 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記腫瘍が局所進行性腫瘍である、請求項 1 2 又は 1 4 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記腫瘍が再発転移性腫瘍である、請求項 1 2 又は 1 4 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2011年9月9日に出願された米国特許仮出願第61/533,082号の利益を主張するものであり、該特許仮出願は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

本開示は、ヒトパピローマウイルス（HPV）に関し、また、頭頸部扁平上皮癌（HNSCC）腫瘍などの腫瘍の存在を特徴とする癌を含む少なくとも1種類の癌を有する患者での予後指標としてHPVステータスを使用する方法、具体的には、抗上皮成長因子受容体（EGFR）特異的結合剤を含む治療計画に関連した方法に関する。本開示はまた、HNSCC腫瘍などの腫瘍を有する患者を、抗EGFR特異的結合剤を用いて治療する方法、また、当該患者を、HPVステータスに基づいて階層化する方法に関する。抗EGFR特異的結合剤は、例えばモノクローナル抗体などの抗体であり得る。

20

【背景技術】

【0003】

癌治療でのモノクローナル抗体のある応用は、抗体が、免疫増強アイソタイプ、毒素、または薬物などの細胞傷害性エフェクタ機能を、癌組織に特異的に送達する能力に依存する。別の代替手法は、モノクローナル抗体を利用して、腫瘍細胞から必須の細胞外増殖シグナル、例えば成長因子がその細胞受容体を通して介在するシグナルなどを取り除くことにより、腫瘍細胞の生存に直接影響を及ぼすものである。この手法での格好の標的の1つは、上皮成長因子受容体（EGFR）であり、これはEGFに結合し、かつ形質転換成長因子（TGF）とも結合することができる（例えば、Ullrich et al., Cell 61: 203-212, 1990; Baselga et al., Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelsohn et al., in Biologic Therapy of Cancer 607-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995; および Fan et al., Curr. Opin. Oncol. 10: 67-73, 1998を参照のこと）。EGFまたはTGFのEGFR（170kDaである膜貫通型の細胞表面糖タンパク質）への結合が、細胞増殖に至る細胞での生化学的事象（例えば、EGFRの自己リン酸化および内在化など）の連鎖を引き起こす（例えば、Ullrich et al., Cell 61: 203-212, 1990を参照のこと）。

30

40

【0004】

ヒトEGFRに特異的なモノクローナル抗体が、マウスおよびラットで生成されている（例えば、Baselga et al., Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelsohn et al., in Biologic Therapy of Cancer pp. 607-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995; Fan et al., Curr. Opin. Oncol. 10: 67-73, 1998; Modjtahedi et al., Intl. J. Oncology 4: 277-296, 1994を参照のこと）。これらの抗体のいくつか（例えばマウス抗体108、225（例えば、Aboud-Pirak et al., J. Natl. Cancer Inst. 80: 1605-1611, 1988を参照のこと）および528（例えば、Baselga et al., Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994; Mendelsohn et al., in Biologic Therapy of Cancer pp. 607-623, Philadelphia: J

50

.B. Lippincott Co., 1995を参照のこと)またはラットICR16、ICR62およびICR64(例えば、Modjtajedi et al., Intl. J. Oncology 4: 277-296, 1994; Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 67:247-253, 1993; Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 67: 254-261, 1993を参照のこと)モノクローナル抗体などが、異種移植マウスモデルでの腫瘍成長に影響を与える能力について大規模に評価された。マウス抗体の可変領域がヒト定常領域に結合する225モノクローナル抗体のキメラ型(C225)は、高用量においてのみであるが、向上した*in vivo*抗腫瘍活性を示した(例えば、Goldstein et al., Clinical Cancer Res. 1: 1311-1318, 1995; Prewett et al., J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. 19: 419-427, 1996を参照のこと)。この抗体は、最終的にセツキシマブ(Erbiximab(登録商標)、Eli Lilly)となった。

10

#### 【0005】

生物学的技術分野(biological art)でのある特定の進歩により、完全ヒト型抗EGFR抗体の生成が可能となった。ヒト免疫グロブリン遺伝子導入マウス(Xenomouse(登録商標) technology, Abgenix, Inc.)を使用して、ヒトEGFRに特異的なヒト抗体が開発された(例えば、Mendez, Nature Genetics, 15: 146-156, 1997; Jakobovits, Adv. Drug Deliv. Rev., 31(1-2): 33-42, 1998; Jakobovits, Expert Opin. Invest. Drugs, 7(4): 607-614, 1998; Yang et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 38(1):17-23, 2001; 国際公開第98/24893号; 国際公開第98/50433号を参照のこと)。そのような抗体の一種であるパニツムマブ(Vectibix(登録商標)、Amgen Inc)は、ヒトEGFRに対して $5 \times 10^{-11}$  Mの親和性をもつヒトIgG2モノクローナル抗体であり、EGFRのEGFRへの結合を遮断、受容体シグナル伝達を遮断、および腫瘍細胞の活性化および増殖を*in vitro*で阻害することが示されている(例えば、国際公開第98/50433号を参照のこと;例えば、米国特許第6,235,883号参照のこと)。無胸腺マウスでの研究により、パニツムマブはまた、*in vivo*活性を有し、無胸腺マウスでのヒト類表皮癌A431異種移植片の形成を抑制するだけでなく、既に認められた大型のA431腫瘍異種移植片を根絶させることも実証されている(例えば、Yang et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 38(1):17-23, 2001; Yang et al., Cancer Res. 59(6):1236-43, 1999を参照のこと)。パニツムマブは、他の癌のなかでも、腎癌、結腸直腸腺癌、前立腺癌、および非小細胞扁平上皮肺癌の治療用に検討されている(例えば、米国特許公報第2004/0033543号を参照のこと)。パニツムマブは、転移性結腸直腸癌をもつある患者の治療のために、米国食品医薬品局により承認済みである。

20

30

#### 【0006】

パピローマウイルスは、皮膚および粘膜上皮の良性、異形成、および悪性の過剰増殖を誘発する(パピローマウイルスの分子、細胞、および臨床の側面の考察については、例えば、Mansur and Androphy, (1993) Biochim Biophys Acta 1155:323-345; Pfister (1984) Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 99:111-181; およびBroker et al. (1986) Cancer Cells 4:17-36を参照のこと)。大部分のHPV誘発型上皮性病変は、良性であるが、あるパピローマウイルス型、例えばHPV-16およびHPV-18から誘発される病変は、悪性進行を起こす可能性がある。

40

#### 【0007】

様々な癌(例えば頭頸部癌など)の発症および自然経過でのHPVの役割が研究されている。例えば、Joseph & Pai, (2011) ASCO; Lassen et al., (2009) J Clin Onc. 27:1992-98; Perrone et al., (2006) Human Cancer Biol. 12:6643-6651; Stetlow et al., (2010) Am J Surg. Path. 34:e15-e24; Ihloff et al., (2010) Oral Onc. 46:705-11; Klussman et al., (2003) Am J Path. 162:747-53を参照のこと。より具体的には、Lassenらは、p16<sup>INK4A</sup>がHPV感染と相関があり、したがって、p16<sup>INK4A</sup>はHPV陽性のHNSCC患者で予後

50

効果を示すことを実証している。P e r r o n eらは、H N S C Cには様々な形態（例えばH P V関連H N S C Cおよび環境誘発型（environmentally-driven）H N S C Cなど）があり；H N S C Cのこれらの形態のそれぞれがp 5 3ステータスおよびE G F r 遺伝子増幅に顕著な違いが示されることを実証した。S t e t l o wらは、H P V陽性のH N S C C患者の組織病理学的指標について記載している。K l u s s m a nらは、H P V陽性のH N S C C患者とH P V陰性のH N S C C患者との間の分子のおよび組織病理学的分類を実証した。最後に、I l h o f fらは、H P V陽性の腫瘍状態が、H N S C C患者に、関連する予後因子としての役割をもち得るという発想を裏付ける最近の臨床研究を考察している。

【0008】

10

H P V陽性の局所進行性H N S C C患者は、H P V陰性のH N S C C患者に比べて、D N A変異の異なる範囲を有し、良好な予後であることが認められている。引用される研究が、H N S C C患者でのH P Vステータスの予後の役割を集約して指摘しているかどうか定かではないが、H P Vステータスが信頼性のある予後指標であるかどうかに関わらず、本開示までに、薬物、例えばパニツムマブまたはセツキシマブに関するH N S C C患者の予後指標としてのH P Vステータスの議論は存在せず、H P V陰性のH N S C C患者の全生存期間および/または無憎悪生存期間に対する、薬物例えばパニツムマブまたはセツキシマブの増強効果のいかなる実証もなされていなかった。

【0009】

いくつかの試験で、E G F r 阻害剤は、任意抽出集団でさえも有意な生存率の向上が得られることが示されているが、他方では、実質的な有効性は存在しなかった。認可されたE G F r 阻害剤のいくつかの場合においてさえも、効率的かつ信頼性のある試験が、E G F R阻害剤による治療が重要な有効性を有し得る患者およびそのような治療が重要な有効性を有する可能性が低い患者を特定する場合に、有効であることがいっそう明らかになってきた。例えば、Ladanyi et al., Mod Pathol. 2008 May; 21 Suppl 2:S16-22を参照のこと。本明細書に記載のように、H N S C C患者での腫瘍のH P Vステータスは、そのような指標としての役割をもち得る。本開示によれば、E G F r 阻害剤（パニツムマブなど）は、H P V陰性の腫瘍、具体的にはH N S C C腫瘍をもつ患者の無憎悪生存期間および全生存期間を改善することを見いだした。このデータと一致して、本開示はまた、E G F r 阻害剤の患者への投与が治療的有用性をもたらすかを判定するための、患者のスクリーニングに関する。

20

30

【先行技術文献】

【特許文献】

【0010】

【特許文献1】国際公開第98/24893号

【特許文献2】国際公開第98/50433号

【特許文献3】米国特許第6,235,883号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2004/0033543号明細書

【非特許文献】

【0011】

40

【非特許文献1】Ullrich et al., Cell 61:203-212, 1990

【非特許文献2】Baselga et al., Pharmacol. Ther. 64: 127-154, 1994

【非特許文献3】Mendelsohn et al., in Biologic Therapy of Cancer pp. 60 7-623, Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1995

【非特許文献4】Fan et al., Curr. Opin. Oncol. 10: 67-73, 1998

【非特許文献5】Modjtahedi et al., Intl. J. Oncology 4: 277-296, 1994

【非特許文献6】Aboud-Pirak et al., J. Natl. Cancer Inst. 80: 1605-1611, 1988

【非特許文献7】Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 67:247-253, 1993

【非特許文献8】Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 67: 254-261, 1993

50

【非特許文献 9】Goldstein et al., *Clinical Cancer Res.* 1: 1311-1318, 1995

【非特許文献 10】Prewett et al., *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.* 19: 419-427, 1996

【非特許文献 11】Mendez, *Nature Genetics*, 15: 146-156, 1997

【非特許文献 12】Jakobovits, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 31(1-2): 33-42, 1998

【非特許文献 13】Jakobovits, *Expert Opin. Invest. Drugs*, 7(4): 607-614, 1998

【非特許文献 14】Yang et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 38(1):17-23, 2001

【非特許文献 15】Yang et al., *Cancer Res.* 59(6):1236-43, 1999

【非特許文献 16】Mansur and Androphy, (1993) *Biochim Biophys Acta* 1155:323-345

【非特許文献 17】Pfister (1984) *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 99:111-181

【非特許文献 18】Broker et al. (1986) *Cancer Cells* 4:17-36

【非特許文献 19】Joseph & Pai, (2011) *ASCO*; Lassen et al., (2009) *J Clin Onc.* 27:1992-98

【非特許文献 20】Perrone et al., (2006) *ヒト Cancer Biol.* 12:6643-6651

【非特許文献 21】Stetlow et al., (2010) *Am J Surg. Path.* 34:e15-e24

【非特許文献 22】Ihloff et al., (2010) *Oral Onc.* 46:705-11

【非特許文献 23】Klussman et al, (2003) *Am J Path.* 162:747-53

【非特許文献 24】Ladanyi et al., *Mod Pathol.* 2008 May; 21 Suppl 2:S16-22

#### 【発明の概要】

##### 【0012】

1つの態様では、腫瘍を有する患者に対する、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤を含む治療の有効性を予測する方法を提供する。1つの実施形態では、方法は、患者の腫瘍がHPV陽性であるかまたはHPV陰性であるかを判定することを含み、本方法では、患者の腫瘍がHPV陰性である場合、患者に対してEGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤による治療が有効であることが予測される。

##### 【0013】

1つの実施形態では、判定は、患者から得られた腫瘍試料でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定を含み、判定において、p16<sup>INK4A</sup>の存在が患者がHPV陽性であることを示し、また、p16<sup>INK4A</sup>の不在が患者がHPV陰性であることを示す。1つの実施形態では、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤は、EGFR抗体であり得る。1つの実施形態では、EGFR抗体はパニツムマブである。さらなる実施形態では、腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定は、腫瘍試料でのp16<sup>INK4A</sup>の有無を特定する免疫組織化学(IHC)分析を実施することを含む。さらなる実施形態では、腫瘍は局所進行性HNSCC腫瘍であり、なおさらなる実施形態では、腫瘍は口腔咽頭腫瘍または喉頭腫瘍、または、口腔腫瘍、または下咽頭腫瘍である。種々の実施形態では、腫瘍は局所進行性腫瘍である。他の実施形態では、腫瘍は再発転移性腫瘍である。

##### 【0014】

別の態様では、HPV陰性と判定された腫瘍を有する患者の無憎悪生存期間および/または全生存期間を延長させる方法を提供する。1つの実施形態では、方法は、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤を患者に投与することを含み、これにより、患者の無憎悪生存期間および/または全生存期間を延長させる。1つの実施形態では、判定は、患者から得られた腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無を判定することを含み、この判定より、p16<sup>INK4A</sup>の存在は患者がHPV陽性であることを示し、p16<sup>INK4A</sup>の不在は患者がHPV陰性であることを示す。1つの実施形態では、EGFRポリペプチドに特

10

20

30

40

50

異的に結合する薬剤は、EGFR抗体であり得る。1つの実施形態では、EGFR抗体はパニツムマブである。さらなる実施形態では、腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定は、腫瘍試料でのp16<sup>INK4A</sup>の有無を特定する免疫組織化学(IHC)分析を実施することを含む。さらなる実施形態では、腫瘍は局所進行性HNSCC腫瘍であり、なおさらなる実施形態では、腫瘍は口腔咽頭腫瘍または喉頭腫瘍、または口腔腫瘍、または下咽頭腫瘍である。種々の実施形態では、腫瘍は局所進行性腫瘍である。他の実施形態では、腫瘍は再発転移性腫瘍である。なお他の実施形態では、方法は、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤に加えて、さらに化学療法剤を投与することを含む。

#### 【0015】

別の態様では、腫瘍を有する患者群を階層化する方法を提供する。1つの態様では、方法は、(a)患者の腫瘍がHPV陽性であるかまたはHPV陰性であるかを判定すること；および、(b)EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤を含む治療剤による治療のために、腫瘍がHPV陰性である患者を選択することを含む。1つの実施形態では、判定が、患者から得られた腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定を含み、p16<sup>INK4A</sup>の存在が患者がHPV陽性であることを示し、p16<sup>INK4A</sup>の不在が患者がHPV陰性であることを示す。1つの実施形態では、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤はEGFR抗体であり得る。1つの実施形態では、EGFR抗体はパニツムマブである。さらなる実施形態では、腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定は、腫瘍試料でのp16<sup>INK4A</sup>の有無を特定する免疫組織化学(IHC)分析を実施することを含む。さらなる実施形態では、腫瘍は局所進行性HNSCC腫瘍であり、なおさらなる実施形態では、腫瘍は口腔咽頭腫瘍または喉頭腫瘍、または口腔腫瘍、または下咽頭腫瘍である。種々の実施形態では、腫瘍は局所進行性腫瘍である。他の実施形態では、腫瘍は再発転移性腫瘍である。

#### 【0016】

さらなる態様では、腫瘍を有する患者を治療する方法を提供する。1つの実施形態では、方法は、(a)患者の腫瘍がHPV陽性であるかまたはHPV陰性であるかを判定すること；および、(b)患者の腫瘍がHPV陰性である場合に、患者にEGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤を投与することを含む。1つの実施形態では、判定は、患者から得られた腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定を含み、p16<sup>INK4A</sup>の存在が患者がHPV陽性であることを示し、p16<sup>INK4A</sup>の不在が患者がHPV陰性であることを示す。1つの実施形態では、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤はEGFR抗体であり得る。1つの実施形態では、EGFR抗体はパニツムマブである。さらなる実施形態では、腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定は、腫瘍試料でのp16<sup>INK4A</sup>の有無を特定する免疫組織化学(IHC)分析を実施することを含む。さらなる実施形態では、腫瘍が局所進行性HNSCC腫瘍であり、なおさらなる実施形態では、腫瘍は口腔咽頭腫瘍または喉頭腫瘍、または口腔腫瘍、または下咽頭腫瘍である。種々の実施形態では、腫瘍は局所進行性腫瘍である。他の実施形態では、腫瘍は再発転移性腫瘍である。別の実施形態では、方法は、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤に加えて、さらに化学療法剤を投与することを含む。

#### 【0017】

なおさらなる態様では、HPV陰性と判定された腫瘍を有する患者を治療する方法を提供する。1つの実施形態では、方法は、患者に、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤を投与することを含む。1つの実施形態では、判定は、患者から得られた腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定を含み、p16<sup>INK4A</sup>の存在が患者がHPV陽性であることを示し、p16<sup>INK4A</sup>の不在が患者がHPV陰性であることを示す。1つの実施形態では、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤はEGFR抗体であり得る。1つの実施形態では、EGFR抗体はパニツムマブである。さらなる実施形態では、腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定が、腫瘍試料でのp16<sup>INK4A</sup>の有無を特定する免疫組織化学(IHC)分析を実施することを含む。さらなる実施形態では、腫瘍が局所進行性HNSCC腫瘍であり、なおさらなる実施形態では、腫瘍は、口腔咽頭腫瘍または

10

20

30

40

50

喉頭腫瘍、または口腔腫瘍、または下咽頭腫瘍である。種々の実施形態では、腫瘍は局所進行性腫瘍である。他の実施形態では、腫瘍は再発転移性腫瘍である。別の実施形態では、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤に加えて、さらに化学療法剤を投与することを含む。

【0018】

さらなる態様では、腫瘍を有する患者の無憎悪生存期間および/または全生存期間を延長させる方法を提供する。1つの実施形態では、方法は、(a)患者の腫瘍がHPV陽性であるかまたはHPV陰性であるかを判定すること；および(b)患者の腫瘍がHPV陰性である場合に、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤を患者に投与すること、を含む。1つの実施形態では、判定は、患者から得られた腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定を含み、p16<sup>INK4A</sup>の存在が患者がHPV陽性であることを示し、p16<sup>INK4A</sup>の不在が患者がHPV陰性であることを示す。1つの実施形態では、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤はEGFR抗体であり得る。1つの実施形態では、EGFR抗体はパニツムマブである。さらなる実施形態では、腫瘍でのp16<sup>INK4A</sup>の有無の判定が、腫瘍試料でのp16<sup>INK4A</sup>の有無を特定する免疫組織化学(IHC)分析を実施することを含む。さらなる実施形態では、腫瘍は局所進行性HNSCC腫瘍であり、なおさらなる実施形態では、腫瘍は、口腔咽頭腫瘍または喉頭腫瘍、または口腔腫瘍、または下咽頭腫瘍である。種々の実施形態では、腫瘍は局所進行性腫瘍である。他の実施形態では、腫瘍は再発転移性腫瘍である。1つの実施形態では、方法は、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤に加えて、さらに化学療法剤を投与することを含む。

【0019】

別の態様では腫瘍を有する患者に対するEGFR阻害剤による治療の有効性を予測する方法を提供する。1つの実施形態では、方法は、患者の腫瘍がHPV陰性であるかを判定することを含む。

【0020】

さらなる態様では、腫瘍を有する患者に対するEGFR阻害剤による治療の有効性を予測する方法を提供する。1つの実施形態では、方法は、患者の腫瘍がHPV陽性であるかを判定することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】HPV陰性対象での、パニツムマブおよび化学療法剤を投与された患者と、化学療法剤を単独投与された患者とを比較した全生存期間に対する効果を示すKaplan-Meier生存率曲線である。

【図2】HPV陽性対象での、パニツムマブおよび化学療法剤を投与された患者と、化学療法剤を単独投与された患者とを比較した全生存期間に対する効果を示すKaplan-Meier生存率曲線である。

【図3】HPV陰性対象での、パニツムマブおよび化学療法剤を投与された患者と、化学療法剤を単独投与された患者とを比較した無憎悪生存期間に対する効果を示すKaplan-Meier生存率曲線である。

【図4】HPV陽性対象での、パニツムマブおよび化学療法剤を投与された患者と、化学療法剤を単独投与された患者とを比較した無憎悪生存期間に対する効果を示すKaplan-Meier生存率曲線である。

【図5】全生存期間に対するHPVステータスの効果を示すプロットである。

【図6】無憎悪生存期間に対するHPVステータスの効果を示すプロットである。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本明細書に引用される全ての参考文献(特許、特許出願、論文、教科書等を含む)、およびそれらにおいて引用される参考文献は、それらがまだ引用されていない範囲まで、任意の目的に対し、その全体で、ここに参照により本明細書に援用される。参照により援用

10

20

30

40

50

される一つ以上の書面が用語を定義し、本開示におけるその用語の定義と矛盾する場合、本開示が優先されるものとする。本明細書に使用される項目の見出しは、構成目的のためのみであり、記述される本主題を限定するものとは解釈されない。

【0023】

定義

別様に定義されない限り、本発明に関連して使用される科学的用語および技術的用語は、当分野の当業者により一般に理解される意味を有するものとする。さらに、別様に文脈から必要とされない限り、単数形用語は、複数形を含むものとし、複数形用語は、単数形を含むものとする。

【0024】

一般に、本明細書に記述される、細胞および組織培養物、分子生物学、ならびにタンパク質化学およびオリゴ化学またはポリヌクレオチド化学ならびにハイブリダイゼーションに関連して使用される用語、ならびにそれらの技術は、当分野に公知であり、一般に使用されているものである。組み換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織培養および形質転換（たとえば、エレクトロポレーション、リポフェクション）に対し、標準的な技術が用いられる。酵素反応、精製、および分析技術は、メーカーの仕様書もしくはサービス業者の仕様書に従い、または当分野において通常達成されるように、または本明細書に記述されているように、実施される。前述の技術および手順は、概して、当分野に良く知られ、本明細書全体を通じて引用および考察される様々な一般およびより具体的な参考文献に記述される従来法に従って、実施される。たとえば、Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)) (参照により本明細書に援用される)を参照のこと。本明細書に記述される、分析化学、有機合成化学ならびに医科学および薬化学に関連して用いられる用語、ならびにそれらの検査法および実験技術は、当分野に公知であり、一般的に用いられているものである。化学合成、化学分析、医薬品の調製、製剤および送達、ならびに患者の治療のために、標準法が用いられている。

【0025】

標準的な慣例に従い、本明細書において、「一つの(a, an)」という用語は、別様に文脈上、または明確な言葉の用法が要求しない限り、「一つ以上(one or more)」を意味する。

【0026】

本開示において、「または」という用語は、別様に述べられない限り、「および/または」を意味する。多数従属項との関連での「または」の使用は、選択的に、一つより前の従属項または独立項へと戻ることを指す。さらに、「含むこと(including)」という用語、ならびに他の形態（たとえば、「含む(include)」および「含まれる(included)」）は、限定的なものではない。また、「要素(element)」または「成分(component)」等の用語は、別様に具体的に明言されない限り、一つより多い副次単位を含有する一単位および要素および成分を含有する要素および成分の両方を包含する。

【0027】

本明細書において、「特異的結合剤」という用語は、標的に特異的に結合する天然または非天然分子を指す。特異的結合剤の例としては、限定されないが、タンパク質、ペプチド、核酸、炭水化物、脂質および小分子化合物が挙げられる。ある特定の実施形態において、特異的結合剤は抗体であり、ヒト抗体、ヒト化抗体または他の形態の抗体（たとえば、キメラ抗体）であってもよい。他の実施形態において、特異的結合剤はペプチボディ(peptibody)である。ある特定の実施形態において、特異的結合剤は、抗原結合領域であり、それは必ずしもそうである必要はないが、抗体から誘導されるものであってもよい。

【0028】

本明細書において、「EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質」という用語は、

10

20

30

40

50

E G F r ポリペプチドの任意の部分に特異的に結合する特異的結合剤を指す。ある特定の  
 実施形態において、E G F r ポリペプチドに対する特異的結合剤は、E G F r ポリペプチ  
 ドに対する抗体であり、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体の他の形態であっても  
 よい。ある特定の実施形態において、E G F r ポリペプチドに対する特異的結合剤は、抗  
 原結合領域であり、必ずしもそうである必要はないが、抗体から誘導されるものであつて  
 もよい。ある特定の実施形態において、E G F r ポリペプチドに対する特異的結合剤は、  
 E G F r に対する抗体である。ある特定の実施形態において、E G F r ポリペプチドに対  
 する特異的結合剤は、V e c t i b i x (登録商標) (パニツムマブ) およびその変異体  
 および同等物である。他の例において、E G F r ポリペプチドに対する特異的結合剤は、  
 セツキシマブ (アービタックス (登録商標))、イレッサ (登録商標) (ゲフィチニブ) 10  
 、タルセバ (登録商標) (エルロチニブ)、タイカーブ (登録商標) (ラパチニブ)、カ  
 プレルサ (Caprelsa) (登録商標) (バンデタニブ)、ザルツムマブ (GenM  
 ab)、ニモツズマブ (YM Biosciences)、および、マツズマブ (Mer  
 ck Serono / Takeda)、アフアチニブ (Boehringer - Inge  
 lheim)、ネラチニブ (Pfizer)、カネルチニブ (PD183805、Pfi  
 zer)、AP26113 (Ariad)、AEE788 (Novartis)、BMS  
 -599626 (AC480、Bristol - Myers Squibb)、XL - 6  
 47 (Exelixis)、たとえばジャガイモカルボキシペプチダーゼ阻害剤 (PCI  
 ) 等の天然 E G F r 阻害剤、ならびにこれら分子の任意の変異体および同等物である。E  
 G F r ポリペプチドに特異的に結合する物質には、E G F r および少なくとも一つの付加  
 20  
 的な所望される標的への特異性を有する二重阻害剤 (たとえば、本明細書に列挙されるも  
 の) が含まれても良いことが認識される。

#### 【0029】

本明細書において、「特異的に結合する」という用語は、非標的への結合よりも大きな  
 親和性と共に、標的に結合する特異的結合剤の能力を指す。ある特定の実施形態において  
 、特異的結合とは、非標的に対する親和性より少なくとも10、50、100、250、  
 500、または1000倍大きい親和性で標的に結合することを指す。ある特定の実施形  
 態において、親和性は親和性 E L I S A 分析により測定される。ある特定の実施形態にお  
 いて、親和性は B I A c o r e (登録商標) 分析により測定される。ある特定の実施形態  
 において、親和性は反応速度論的方法により測定される。ある特定の実施形態において、  
 30  
 親和性は平衡 / 溶液法により測定される。ある特定の実施形態において、抗体は、その抗  
 体および一つ以上のその認識エピトープとの間の解離定数が  $1 \mu\text{M}$  以下、好ましくは  $10$   
 $0 \text{ nM}$  以下、およびもっとも好ましくは  $10 \text{ nM}$  以下の際に、抗原に特異的に結合すると  
 言われる。

#### 【0030】

本明細書において、「抗体」とは、完全抗体、および標的への特異的結合について完全  
 抗体と競合する、その抗原結合断片の両方を指す。「その抗原結合断片」とは、抗体に関  
 する文脈において用いられた場合、抗原結合機能を保有している完全抗体分子の部分また  
 は断片を意味する。結合断片は、組換え DNA 技術により、または、たとえばパパインで  
 40  
 の開裂等の天然抗体の酵素的もしくは化学的開裂により産生することができる。結合断片  
 としては、F a b、F a b'、F ( a b' )<sub>2</sub>、F v、単鎖抗体 (s c F v)、F d'、  
 F d 断片、および抗体の可変領域を含有する断片が挙げられる。モノクローナル抗体から  
 様々な断片を作製する方法は当分野の当業者に公知である (たとえば、Pluckthun, (199  
 2) Immunol. Rev. 130:151-188を参照のこと)。本開示に関連し、抗体は、i n v  
 i t r o での競合結合分析で測定された際に、少なくとも約20%、40%、60%または  
 80%、より好ましくは少なくとも約85%、90%、95%、96%、97%、98  
 %、または99%で、過剰量の抗体が、対抗受容体へ結合される受容体の量を減少させる  
 時、「対抗受容体への受容体接着 (たとえば、E G F r への E G F) を実質的に阻害する  
 もの」とされる。

#### 【0031】

10

20

30

40

50

「単離された」抗体またはEGFRポリペプチドに特異的に結合する物質は、抗体、または、合成された環境（たとえば、CHO細胞）の成分から単離および/または回収され、特定されたEGFRポリペプチドに特異的に結合する物質である。合成された環境の混合成分には、抗体を用いる診断または治療に干渉しうる物質を含み、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性の溶質または非タンパク質性の溶質を含み得る。好ましい実施形態において、抗体は、(1)Lowry法、およびスピニングカップシーケネーター(spinning cup sequenator)の使用による末端または内部アミノ酸のシーケンシングにより測定して、抗体の95重量%超まで精製され、または、(2)クマシーブルー染色もしくは好ましくは銀染色を用いた、還元条件下または非還元条件下で、SDS-PAGEによる均質性にまで精製される。少なくとも一つの抗体の天然環境成分が存在しないため、単離抗体には、組換え細胞内でのin situの抗体が含まれる。必ずしもそうとは限らないが、通常、単離された抗体は、少なくとも一つの精製ステップにより調製される。

10

#### 【0032】

抗体の「Fv」または「Fv断片」(EGFRポリペプチドに特異的に結合する物質を含む)は、完全抗原認識部位および結合部位を含有する抗体の最小断片である。二鎖Fv類では、この領域は、密接な、非共有結合性会合での、一つの重鎖および一つの軽鎖可変ドメインの二量体が含有される。単鎖Fv類では、軽鎖および重鎖が二鎖Fv類でのものと類似の「二量体の」構造で結び付けられるような、可塑性のあるペプチドリンカーにより、一つの重鎖および一つの軽鎖可変ドメインが、共有結合性に結合され得る。それは、各可変領域の3つのCDRが、VH-VL二量体の表面上の抗原結合部位を定義づけるように相互作用するこの構造にある。まとめると、6つのCDRが、抗体の抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン(または抗原特異的な3つのCDRのみを含有するFvの半分)でさえ、結合部位全体よりは低い親和性ではあるが、抗原を認識し、結合する能力を有する。

20

#### 【0033】

抗体の「超可変領域」という用語(EGFRポリペプチドに対し特異的に結合する物質を含む)は、抗原結合に關与する抗体のアミノ酸残基を意味する。超可変領域は通常、「相補性決定領域」または「CDR」由来のアミノ酸残基(たとえば、Kabatra(Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))により定義される、軽鎖可変ドメインの24-34(L1)、50-62(L2)、および89-97(L3)、および重鎖可変ドメインの31-55(H1)、50-65(H2)、および95-102(H3)の残基)、および/または、超可変ループ由来のアミノ酸残基(たとえば、Chothia & Lesk(J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))により定義される、軽鎖可変ドメインの26-32(L1)、50-52(L2)、および91-96(L3)、および重鎖可変ドメインの26-32(H1)、53-55(H2)、および96-101(H3))を含有する。「フレームワーク領域」または「FR」残基は、本明細書で定義される超可変領域以外の、可変ドメイン残基である。CDRおよび超可変ループを定義するとして列記される残基は、Kabatra、およびChothia & Leskの付番方式を用いて、上述のように提示され、CDRおよび様々な他の抗体の特性を定義づけるために、これらおよび他の方式(たとえば、Aho方式、Honegger & Pluckthun, (2001) J. Mol. Biol. 309:657-70)を、相互交換可能に用いることができる。

30

40

#### 【0034】

「相補性決定領域」または「CDR」という用語は、本明細書において用いられる場合、特定のリガンドとの接触、およびその特異性を決定する抗体(EGFRポリペプチドに特異的に結合する物質を含む)の部分を目指す。抗体のCDRは、タンパク質のもっとも変化する部分であり、抗体に多様性を与え、抗体の可変ドメインの遠位末端で6つのループ上にあり、3つのループは抗体の2つの可変ドメインそれぞれに由来する。

50

## 【0035】

「エピトープ」という用語には、イムノグロブリンおよび/またはT細胞受容体に特異的に結合することができる任意のタンパク質決定基が含まれる。エピトープの決定基は、通常、たとえばアミノ酸または糖鎖等の分子の化学的に活性な表面集団からなり、多くの場合、特定の3次元構造特性ならびに特定の電荷特性を有する。

## 【0036】

「物質」という用語は、本明細書において、化学的な化合物、化学的な化合物の混合物、生物学的な高分子（たとえば、EGFRポリペプチドに特異的に結合する抗体または他の物質等）または、生物学的材料から作製された抽出物を表すために用いられる。

## 【0037】

本明細書において、「標識」または「標識された」という用語は、検出可能なマーカ（たとえば、放射性標識アミノ酸の取り込みにより、または、標識アビジンにより検出することができるビオチニル部分（たとえば、光学法または比色法により検出することができる蛍光マーカまたは酵素活性を有するストレプトアビジン）のポリペプチドの付加により、または、試験されるマーカ（たとえば、p16<sup>INK4A</sup>）に対する特異的な抗体の付着により、検出可能であるマーカ）の取り込みを指す。ある特定の場において、標識またはマーカはまた、治療剤であっても良い。様々なポリペプチド標識法および糖タンパク質標識法が当分野に公知であり、用いられても良い。ポリペプチドの標識の例としては、限定されないが、以下が挙げられる：放射性同位体または放射性核種（たとえば、<sup>3</sup>H、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>35</sup>S、<sup>90</sup>Y、<sup>99</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>125</sup>I、<sup>131</sup>I）、蛍光標識（たとえば、FITC、ローダミン、ランタニド、蛍光物質）、酵素標識（たとえば、セイヨウワサビペルオキシダーゼ、 $\alpha$ -ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光基、ビオチニル基、および第二のレポーターにより認識される所定のポリペプチドエピトープ（たとえば、ロイシンジッパー対配列、2次抗体に対する結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ）。いくつかの実施形態において、標識は、潜在的な立体障害を低下させるために様々な長さのスペーサーアームにより付着される。

## 【0038】

本明細書において、「薬学的な物質または薬物」という用語は、患者に適切に投与された際に治療効果（好ましくは、望ましい治療効果）を誘導することができる化学的な化合物または組成物を指す。本明細書において、他の化学的な用語は、The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco (1985))、参照により本明細書に援用される）により例示されるような、当分野における従来的な用法に従う。

## 【0039】

本明細書において、「抗新生物剤」という用語は、ヒトにおける新生物、特に悪性（癌性）病変部位（たとえば、癌腫、肉腫、リンパ腫または白血病）の発生または進行を阻害する機能的な性質を有する物質を指すために用いられる。転移抑制が、抗新生物剤の特性であることが多い。ある特定の実施形態において、抗新生物剤は、パニツムマブである。

## 【0040】

本明細書において用いられる「実質的に純粋な」とは、対象の種類が、主要な存在する種類であり（すなわち、モル基準で、組成物中の任意の他の個々の種類よりも、より豊富であること）、好ましくは、実質的に純粋な分画が、存在するすべての高分子種類の中で、対象の種類が少なくとも（モル基準で）約50%を構成する組成物であることを意味する。一般的に、実質的に純粋な組成物は、その組成物中に存在する全ての高分子種類の約80%超、より好ましくは、約85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%を構成する。最も好ましくは、対象の種類が、本質的に均質（従来的な検出法で組成物中の混合種類が検出できない）にまで精製され、組成物は、本質的に単一の高分子種類からなる。

## 【0041】

10

20

30

40

50

本明細書において、「患者」という用語には、ヒトおよび動物の対象が含まれる。

【0042】

治療の目的に対し、「哺乳類」および「動物」という用語は、哺乳類に分類される任意の動物（ヒト、家畜、および動物園動物、競技用動物または愛玩動物（たとえば、イヌ、ウマ、ネコ、ウシ等））を指す。好ましくは、哺乳類はヒトである。

【0043】

「疾患状態」という用語は、細胞機能もしくは身体機能、細胞システムもしくは身体システム、または器官の、遮断、停止、または障害が発生している、細胞の生理学的な状態、または哺乳類全体の生理学的な状態を指す。

【0044】

「治療する」または「治療」という用語は、治療の処置および予防的手段の両方を指し、目的は、たとえば癌の発症または拡散等の望ましくない生理学的な変化もしくは障害を防止または減速（減少）することである。本発明の目的のために、有益なまたは所望される臨床結果とは、限定されないが、検出可能または検出不可能のいずれにかかわらず、症状の緩和、疾患の度合いの縮小、疾患状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患進行の遅延または減速、疾患状態の改善または緩和、および、寛解（部分的または完全のいずれも）が挙げられる。「治療」はまた、治療を受けなかった場合に予期される生存期間と比較して、生存期間が延長することを意味し得る。治療を必要とするものには、疾患または障害を既に有するもの、ならびに疾患または障害を有する傾向があるもの、または疾患または障害を予防すべきものが含まれる。

【0045】

本明細書において、「反応性の」という用語は、RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) スケジュールに従い、物質の投与の後に反応性を示す患者または腫瘍を意味する。反応性は、完全反応であってもよく、または部分反応であってもよい。「非反応性の」という用語は、本明細書において、RECISTに従い、物質の投与の後も疾患の安定または疾患の進行を示す患者または腫瘍を意味する。RECISTは、たとえば、Therasse et al., (2000) J. Natl. Cancer Inst. 92(3): 205-216 (参照により本明細書にその全体が援用される) に記述されている。例示的な物質としては、EGFRポリペプチドに対する特異的結合剤（限定されないが、EGFRに特異的に結合する抗体が含まれる）が挙げられる。

【0046】

「障害」は、一つ以上の治療から利益を得る任意の状態である。これには、問題となっている障害に哺乳類を罹りやすくさせる病理学的な状態を含む、慢性障害および急性障害、または、慢性疾患および急性疾患が含まれる。本明細書において、治療される障害の非限定的な例示としては、良性腫瘍および悪性腫瘍、白血病、ならびにリンパ性悪性疾患が挙げられる。本発明に基づいて治療される好ましい障害は、悪性腫瘍（口腔腫瘍、咽頭腫瘍、喉頭腫瘍または下咽頭腫瘍）である。

【0047】

「EGFRポリペプチドに関連した疾患または状態」には、以下の一つ以上が含まれる：EGFRポリペプチドにより引き起こされる疾患または状態；EGFRポリペプチドが一因となっている疾患または状態；および、EGFRポリペプチドの存在に関連する疾患または状態。ある特定の実施形態において、EGFRポリペプチドに関連した疾患または状態は、癌である。例示的な癌としては、限定されないが、口腔腫瘍、咽頭腫瘍、喉頭腫瘍、または下咽頭腫瘍が挙げられる。

【0048】

「組み合わせ療法」において、患者は、化学療法剤もしくは抗新生物剤および/または放射線治療と組み合わせ、標的抗原に対する特異的結合剤で治療される。ある特定の実施形態において、特異的結合剤はパニツムマブである。プロトコルデザインは、腫瘍質量の減少により評価される有効性、ならびに標準的な化学療法の常用量を減少させる能力

10

20

30

40

50

を検討する。用量に関連した化学療法剤の毒性を減少させることによって、これら投薬量の減少は、さらなる治療および/または治療の延長を可能とする。

【0049】

「単剤療法 ( Monotherapy ) 」とは、化学療法剤または抗新生物剤の併用を伴わずに、患者に免疫療法を投与することにより、疾患を治療することを指す。ある特定の実施形態において、単剤療法には、化学療法剤もしくは抗新生物剤および/または放射線療法を行わずにパニツムマブを投与することが含有される。

【0050】

本明細書において、「HPV陽性」という用語は、p16<sup>INK4A</sup>に特異的に結合するモノクローナル抗体試薬を含有するIHCアッセイにおいて、HNSCC腫瘍を有する患者から採取された試料中の10%以上の腫瘍細胞が、均一に染色されることを意味する。たとえば、Klussmannら(2003)、および、Belgumら(2005)を参照のこと。特定の実施形態の背景において、その用語は、ドイツ、ハイデルベルグのmtm Laboratoriesにより作製、販売されているCINtec(登録商標)Histologyキットにより測定された、患者から採取されたホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)試料において、10パーセント陽性で均質に染色されるスコアを意味する。他の様々なHPV検出キットが市販されており、当業者により認識されている。

10

【0051】

本明細書において、「HPV陰性」という用語は、p16<sup>INK4A</sup>に特異的に結合する試薬を含有するIHCアッセイにおいて、HNSCC腫瘍を有する患者から採取された試料中の10%未満のHNSCC腫瘍細胞が、まれに限局性染色を示す、またはびまん性染色を示すことを意味する。特定の実施形態において、その用語は、ドイツ、ハイデルベルグのmtm Laboratoriesにより作製、販売されているCINtec(登録商標)Histologyキットにより測定された、患者から採取された試料において、10%未満が染色されることを意味する。

20

【0052】

本明細書において、「HNSCC腫瘍」という用語は、頭頸部領域に起源する、扁平上皮細胞腫瘍または類基底腫瘍を意味し、鼻腔、副鼻腔、唇、口および口腔、唾液腺、咽頭または喉頭の腫瘍を含む。

【0053】

本明細書において、「EGFrポリペプチド」という用語は、170kDaの膜貫通細胞表面糖タンパク質を含有する、ポリペプチド、またはその変異体を意味し、EGFrの自己リン酸化および内在化(それらは、最終的には細胞増殖に至る)を含む、細胞生化学的事象のカスケードを引き起こす(Ullrich et al., Cell 61:203-212, 1990)。

30

【0054】

本明細書において、「p16<sup>INK4A</sup>」という用語は、Genbank受け入れ番号(GI):4502749のアミノ酸配列を含有するポリペプチド、またはその変異体を意味する。

【0055】

本明細書において、「癌」という用語は、望ましくない細胞増殖に起因する疾患を意味し、望ましくない腫瘍の存在により特徴付けられる。「癌」という用語には、望ましくない細胞増殖が腫瘍を形成する状態、ならびに、腫瘍が無いまたは未だ発生していない望ましくない細胞増殖の状態を包含することに注意されたい。その用語は、具体的には、良性および悪性腫瘍、白血病、ならびにリンパ性悪性疾患を含み、特に、乳癌、直腸癌、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、唾液腺癌、腎癌、大腸癌、甲状腺癌、膵臓癌、前立腺癌または膀胱癌を含む。ある特定の実施形態において、癌は、EGFrポリペプチドにより引き起こされた疾患もしくは状態であり、ならびに/または、EGFrポリペプチドが一因となっている疾患もしくは状態であり、ならびに/または、EGFrポリペプチドの存在に関連する疾患または状態である。ある実施形態において、EGFrポリペプチドに関連する疾患または状態は癌であり、たとえば、非小細胞性肺癌、乳癌、大腸癌、直腸癌、胃癌、脳

40

50

腫瘍、膀胱癌、頭頸部癌、卵巣癌、前立腺癌、またはHNSCC腫瘍（たとえば、喉頭腫瘍、中咽頭腫瘍、咽頭腫瘍または口腔腫瘍等）である。

【0056】

最初の考慮事項

本明細書において、腫瘍を有する患者を目的とする方法、および、特定の態様において、HNSCC腫瘍を有する患者、特に局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者を目的とする方法が提示される。そのような腫瘍としては、口腔咽頭腫瘍、喉頭腫瘍、口腔腫瘍、および下咽頭腫瘍が挙げられる。そのような腫瘍は、日常的に、腫瘍分野の実践者（たとえば、医師、腫瘍内科医、組織病理学者および腫瘍科の臨床医等）により特定されている。これらの腫瘍型の発生は、多くの場合、喫煙、特に巻きタバコの喫煙と関連しているが、本開示方法においては、患者が喫煙していたことは必要条件ではなく、ゆえに、HPV陰性である腫瘍（たとえば、HNSCC腫瘍）を有する任意の患者が、本開示方法により利益を得る可能性がある。患者の腫瘍病期についても必須条件ではなく、腫瘍は、たとえばT2、T3またはT4等の増殖の任意の病期にあってもよい。腫瘍はまた、たとえばN0、N1、N2a、N2b、N2cまたはN3等の任意のリンパ節病期にあってもよい。さらに、腫瘍は、たとえばAJCCシステムまたはTNM病期分類システム等の任意のシステムにより、そのように病期分類されることができる。

10

【0057】

本明細書において記述されるように、「患者」という用語は、腫瘍を有する患部を有する任意の生物を指し、特定の態様において、局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者を指す。好ましくは、患者は哺乳類であり、より好ましくは、患者はヒトである。「患者」という用語に年齢制限は無く、ゆえに、患者は、任意の年齢の成人男性もしくは成人女性、または、幼児を含む男子もしくは女子であってもよい。さらに、患者は任意の人種であってもよい。

20

【0058】

本開示方法はまた、そのような患者を、EGF受容体ポリペプチドに特異的に結合する物質で治療する処置に関する。EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質という条件で、任意のタイプの物質を用いることができる。そのような物質は、生物製剤であってもよく、多くの物質がそのような腫瘍を目的とした治療計画において普遍的に用いられている。そのような物質の非限定的なリストには、パニツムマブ（Vectibix）（登録商標）、セツキシマブ（アービタックス（登録商標））、イレッサ（登録商標）（ゲフィチニブ）、タルセバ（登録商標）（エルロチニブ）、タイカーブ（登録商標）（ラパチニブ）、カプレルサ（Caprelsa）（登録商標）（バンデタニブ）、ザルツムマブ（GenMab）、ニモツズマブ（YM Biosciences）、および、マツズマブ（Merck Serono / Takeda）、アフアチニブ（Boehringer-Ingelheim）、ネラチニブ（Pfizer）、カネルチニブ（PD183805、Pfizer）、AP26113（Ariad）、AEE788（Novartis）、BMS-599626（AC480、Bristol-Myers Squibb）、XL-647（Exelixis）、たとえばジャガイモカルボキシペプチダーゼ阻害剤（PCI）等の天然EGFr阻害剤が含まれる。

30

40

【0059】

EGFrポリペプチドに対する特異的結合剤での治療に対する反応性または非反応性は、任意の確立された基準を用いて測定することができる。特定の例において、反応性または非反応性は、広く採用されているRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）基準を用いて測定することができる。たとえば、上述の、Therasseら（任意の目的に対し、本明細書に参照により援用される）を参照のこと。RECISTに従う、完全反応および部分的反応は、両方とも、EGFrポリペプチドに対する特異的結合剤を用いる治療に対し、反応性があるものとみなされる。安定性疾患および進行性疾患は、両方とも、EGFrポリペプチドに対する特異的結合剤を用いる治療に対し、非反応性であるものとみなされる。

50

## 【 0 0 6 0 】

本開示方法のすべては、所望されるように補完されることができる。たとえば、本開示方法は、任意選択的に、付加的に、腫瘍を有する患部を有する患者の反応性の測定実施を含有することができ、そして特定の態様において、局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者の、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を含む治療への反応性の測定実施を含有することができる。そのような測定は、本明細書に記述されるように、RECIST基準を用いて行うことができる。

## 【 0 0 6 1 】

他の態様において、本開示方法は、本方法の結果の評価に基づき、腫瘍を有する患部を有する患者の治療を調節することにより、補完することができ、そして特定の態様において、局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者の治療を調節することにより、補完することができる。一つの実施形態において、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を含有する治療を受けていない患者に、その患者の腫瘍がHPV陰性であることが確立されたことに基づき、そのような治療計画を施すことができる。一つの実施形態において、治療は、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質（たとえば、Vectibix（登録商標））を、6mg/kgで、14日毎に、静脈内注射として、投与される物質の量に基づき、60分または90分にわたり、投与することを含むことができる。

## 【 0 0 6 2 】

さらに他の態様において、腫瘍のHPVステータスの状態の評価に基づき、EGFrポリペプチドに特異的に結合する剤を含有する治療を受けている、腫瘍を有する患部を有する患者、特定の態様においては、局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者は、患者の現在の治療計画に加えて、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質の治療を含有する治療剤の投与計画から、利益を得る。

## 【 0 0 6 3 】

HNSCC腫瘍には異なる形態があり、それらは多くの場合、口腔咽頭腫瘍、喉頭腫瘍、口腔腫瘍、および下咽頭腫瘍を含み、これら腫瘍が発生する上部気道消化管内の部位により分類される。本明細書において、「HNSCC腫瘍」という用語には、腫瘍のこれらの型のすべてが含まれる。このことは、ケルチニン化(keratinization)形態、混合形態、非ケルチニン化形態の変異体を含む。ゆえに、局所進行性または再発転移性HNSCCが陽性または陰性であるかどうかを測定する際、その測定は、局所進行性または再発転移性HNSCC腫瘍の任意の型で実施することができる。

## 【 0 0 6 4 】

腫瘍（たとえば、HNSCC腫瘍）を有する患者が、EGFrポリペプチドに対する特異的結合剤を含有する治療から利益を得られるかどうかを予測する方法。

## 【 0 0 6 5 】

タンパク質p16<sup>ink4A</sup>の発現上昇により特徴付けられるHNSCCのHPV感染が、局所進行性HNSCCにおける可能性のある予測マーカーとして特定されている（たとえば、Ang et al., (2010) N. Engl. J. Med. 363:24-35を参照のこと）。しかしながら、本開示まで、HPVは、特に、EGFr阻害剤をベースとした治療の領域における、治療反応性予測の役割を果たすとはみなされていなかった。ゆえに、本開示の一つの態様において、腫瘍を有する患者、特定の態様においては、HNSCC腫瘍を有する患者が、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を含有する治療から利益を得られるかどうかを予測する方法が開示される。一つの実施形態において、当該方法は、患者の腫瘍がHPV陽性またはHPV陰性であるかどうかを判定することを含み、その患者の腫瘍がHPV陰性であった場合、その患者は、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を伴う治療から利益を得ると予測される。

## 【 0 0 6 6 】

最初に、患者の腫瘍がHPV陽性またはHPV陰性であることが判定される。判定のために、任意の都合の良い方法を用いることができる。たとえば、IHC、FISH、qPCRまたは質量分析法を基にした手法といった多様な技術を用いることができる。ほとん

10

20

30

40

50

どの場合、患者の腫瘍の試料を採取し、たとえばホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）試料を用いる検証のための試料調整の後、*in vitro*のセッティングで測定を実施する必要がある。

【0067】

本開示方法の様々な実施形態において、患者の腫瘍がHPV陽性であるか、またはHPV陰性であるかの判定は、腫瘍に関連するHPVマーカーの任意の一つまたは組み合わせの評価に基づき実施することができる。一つの特にな有用マーカーは、p16<sup>INK4A</sup>である。このマーカーは、HPVの存在を示唆するものであり、様々な手法を用いて容易に検出することができる。HPVの存在または非存在を示唆するために使用できる他のマーカーとしては、HPV E7が挙げられる。

10

【0068】

一つの特定の実施形態において、p16<sup>INK4A</sup>の存在または非存在を用いて、患者の腫瘍がHPV陽性または陰性であるかどうかを判定することができる。もし患者がp16<sup>INK4A</sup>を発現していた場合、その患者は、HPV陽性であると指定され、もし患者がp16<sup>INK4A</sup>を発現していなかった場合、その患者は、HPV陰性であると指定される。p16<sup>INK4A</sup>の存在または非存在は、市販のキットまたは、必要な特異性を有するモノクローナル抗体もしくはポリクローナル抗体を用いて容易に判定することができる。たとえば、CINtec（登録商標）Histologyキット（mtm Laboratories AG, Heidelberg, Germany）を用いて、p16<sup>INK4A</sup>を特定することができる。CINtec（登録商標）Histologyキットは、子宮頸癌との関連でp16<sup>INK4A</sup>の検出のために設計され、標識されたIHCキットである。そのようなキットを用いた場合、単独の実験室によるHNSCC腫瘍の使用について検証を行うことができる。あるいは、患者腫瘍の試料を、IHC分析を実施し、結果を報告することができる業者に供給することができる。さらに他の例において、抗p16<sup>INK4A</sup>抗体を作製し、IHC法の構成要素として用いることができる。

20

【0069】

p16<sup>INK4A</sup>タンパク質のパターンおよび分布に基づく、患者腫瘍がHPV陽性であるか、陰性であるかの判定は、スコアリングガイドラインに基づいて実施することができる。ガイドラインは、定量、半定量または定性的であってもよい。一つの例において、p16<sup>INK4A</sup>がマーカーとして用いられ、CINtec（登録商標）Histologyキットを用いてマーカーの存在が判定される場合、CINtec（登録商標）Staining Atlas（CINtec（登録商標）p16<sup>INK4A</sup> Staining Atlas, Trunk et al., mtm Laboratories AG, Heidelberg, Germany）を用いて、HPV陽性およびHPV陰性腫瘍を特定することができる。あるいは、スコアリングガイドラインのセットを、HPV遺伝子E6およびE7から転写されたmRNA発現に対する分子プローブまたは従来の組織学的手法により評価されたSCCHNの参照集団において観察される、p16<sup>ink4a</sup>染色パターンを用いて確立することができる。

30

【0070】

実施例において示されるデータにより明らかにされたように、腫瘍がHPV陰性であり、EGFRポリペプチドに特異的に結合する物質を含有する治療を受けた患者は、無進行生存期間および全生存期間の延長を示した。ゆえに、患者の腫瘍（たとえば、HNSCC腫瘍）がHPV陰性であれば、患者は、EGFRポリペプチドに特異的に結合する物質を伴う治療から利益を得ることができると予測される。

40

【0071】

たとえばHNSCC腫瘍等の、腫瘍を有する患者の全生存期間の延長方法

【0072】

本明細書に提示される実施例において示されるデータにより明らかにされたように、腫瘍がHPV陰性であり、EGFRポリペプチドに特異的に結合する薬剤を含有する治療を受けた患者は、全生存期間ならびに無進行生存期間の延長を示した。ゆえに、本開示の他

50

の態様において、腫瘍を有する患者の全生存期間の延長方法、および特定の態様においては、局所進行性HNSCCまたは再発腫瘍または転移腫瘍を有する患者の全生存期間の延長方法が提示される。一つの実施形態において、当該方法は、患者腫瘍がHPV陽性またはHPV陰性であるかどうかを判定すること、および、もし患者腫瘍がHPV陰性である場合、患者にEGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を投与することを含み、これにより、患者の全生存期間および/または無進行生存期間は延長される。

#### 【0073】

当該方法を実施する場合、患者の腫瘍状態が、HPV陽性またはHPV陰性であることが判定される。本開示方法のすべてと同様、測定実施のために、任意の都合の良い当業者公知の方法を用いることができる。たとえば、IHC、FISH、qPCRまたは質量分析10  
法を基にした手法といった多様な技術を用いることができる。ほとんどの場合、患者腫瘍の試料を得て、*in vitro*の設定で判定を実施することが望ましい。

#### 【0074】

本開示方法の様々な実施形態において、患者腫瘍がHPV陽性であるかHPV陰性であるかの判定は、腫瘍に関連するHPVマーカーの任意の一つ、または組み合わせの評価に基づき、実施することができる。一つの特に有用なマーカーは、 $16^{INK4A}$ である。このマーカーは、HPVの存在、およびウイルス性癌遺伝子E6およびE7と記述される2つの発現の指標であり、様々な手法を用いて容易に検出できる。HPVの存在または非存在を示すために用いることができる他のマーカーとしては、HPV E7が挙げられる。20

#### 【0075】

一つの特の実施形態において、 $16^{INK4A}$ の存在または非存在を用いて、患者腫瘍がHPV陽性であるか、または陰性であるかを判定することができる。もし患者が、腫瘍細胞の識別に要求される染色度合および分布で $16^{INK4A}$ を発現している場合、その患者はHPV陽性であると指定され、もし患者が $16^{INK4A}$ を発現していない場合、その患者はHPV陰性であると指定される。 $16^{INK4A}$ の存在または非存在は、市販のキットまたはサービス業者を用いて容易に判定することができる。たとえば、CINtec (登録商標) Histologyキット (mtm Laboratories AG, Heidelberg, Germany) を用いて、 $p16^{INK4A}$ を特定することができる。CINtec (登録商標) Histologyキットは、子宮頸癌との30  
関連で $p16^{INK4A}$ の検出のために設計され、標識されたIHCキットである。そのようなキットを用いた場合、単独の実験室で、検証を行うことができる。あるいは、患者腫瘍の試料を、IHC分析を実施し、結果を報告することができる業者に供給することができる。さらに他の例において、抗 $p16^{INK4A}$ 抗体を作製し、IHC法の構成要素として用いることができる。

#### 【0076】

患者腫瘍がHPV陽性であるか、陰性であるかの決定は、スコアリングガイドラインに基づいて実施することができる。ガイドラインは、定量、半定量または定性的であってもよい。一つの例において、 $p16^{INK4A}$ がマーカーとして用いられ、CINtec (登録商標) Histologyキットを用いてマーカーの存在が判定される場合、CINtec (登録商標) Staining Atlas (CINtec (登録商標)  $p16^{INK4A}$  Staining Atlas, Trunk et al., mtm Laboratories AG, Heidelberg, Germany) を用いて、HPV陽性腫瘍およびHPV陰性腫瘍を特定することができる。あるいは、スコアリングガイドラインのセットは、従来の組織学的手法を用いて確立することができる。40

#### 【0077】

引き続き、もし腫瘍がHPV陰性である場合、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質が患者に投与される。本明細書において記述されるように、実施例で提示されるデータにより、患者の腫瘍がHPV陰性であり、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質が投与される場合、患者の全生存期間および/または無進行生存期間が延長されるこ50

とが示されている。

【0078】

たとえばHNSCC腫瘍等の腫瘍を有する患者群の階層化方法

【0079】

実施例に示されるデータにより明らかであるように、腫瘍を有する患者、および特定の態様においてはHPV陰性の局所進行性または再発転移性HNSCC腫瘍を有する患者は、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を含有する治療から利益を得る。従って、HPVステータスを指標として使用して、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を伴う治療に対して、そのような患者を特定または階層化することが望ましいであろう。ゆえに、本開示の他の態様において、局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者群を、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を含有する治療から利益を得る群、および、より利益を得る群に階層化する方法が開示される。

10

【0080】

本方法を実施する際、患者の腫瘍状態が、HPV陽性またはHPV陰性であると判定される。本開示方法のすべてと同様、判定を実施するために、任意の都合の良い方法を用いることができる。たとえば、IHC、FISH、qPCRまたは質量分析に基にした手法といった多様な技術を用いることができる。ほとんどの場合、患者腫瘍の試料を得て、*in vitro*の設定で測定を実施することが望ましい。

【0081】

様々な実施形態において、患者腫瘍がHPV陽性であるかHPV陰性であるかの判定は、腫瘍に関連するHPVマーカーの任意の一つ、または組み合わせの評価に基づき、実施することができる。一つの特に有用なマーカーは、 $16^{INK4A}$ である。このマーカーは、HPVの存在の指標であり、様々な手法を用いて容易に検出できる。HPVの存在または非存在を示すために用いることができる他のマーカーとしては、HPV E7が挙げられる。

20

【0082】

一つの特定の実施形態において、 $16^{INK4A}$ の存在または非存在を用いて、患者腫瘍がHPV陽性であるか、または陰性であるかを判定することができる。もし患者が、 $16^{INK4A}$ を発現している場合、その患者はHPV陽性であると指定され、もし患者が $16^{INK4A}$ を発現していない場合、その患者はHPV陰性であると指定される。 $16^{INK4A}$ の存在または非存在は、市販のキットまたはサービス業者を用いて容易に判定することができる。たとえば、CINtec(登録商標)Histologyキット(mtm Laboratories AG, Heidelberg, Germany)を用いて、 $p16^{INK4A}$ を特定することができる。CINtec(登録商標)Histologyキットは、子宮頸癌との関連で $p16^{INK4A}$ の検出のために設計されたIHCキットである。そのようなキットを用いた場合、単独の実験室で、検証を行うことができる。あるいは、患者腫瘍の試料を、IHC分析を実施し、結果を報告することができる業者に供給することができる。さらに他の例において、抗 $p16^{INK4A}$ 抗体を製し、IHC法の構成要素として用いることができる。

30

【0083】

患者腫瘍がHPV陽性であるか、陰性であるかの判定は、スコアリングガイドラインに基づいて実施することができる。ガイドラインは、定量、半定量または定性的であってもよい。一つの例において、 $p16^{INK4A}$ がマーカーとして用いられ、CINtec(登録商標)Histologyキットを用いてマーカーの存在が測定される場合、CINtec(登録商標)Staining Atlas(CINtec(登録商標) $p16^{INK4A}$  Staining Atlas、Trunk et al.、mtm Laboratories AG、Heidelberg、Germany)を用いて、HPV陽性腫瘍およびHPV陰性腫瘍を特定することができる。あるいは、スコアリングガイドラインのセットは、従来の組織学的手法を用いて確立することができる。

40

【0084】

50

引き続き、腫瘍がHPV陰性である患者が、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を含有する療法を伴う治療に対し選択される。これらの患者は、HPV陽性の患者よりも、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質を含有する療法において、より利益を得ることができることが期待される。腫瘍を有する患者群、および特定の態様においては、局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者群の階層化により、医療専門家は、患者の特定のニーズに対する療法を調整し、患者が治療に良く応答する可能性を高めることができる。

【0085】

腫瘍（たとえば局所進行性HNSCC腫瘍）を有する患者の治療方法

【0086】

本明細書および実施例に記述されるように、腫瘍を有する患者、および特定の態様においては、HPV陰性の局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者は、EGFrポリペプチドに特異的に結合する物質と共に治療された場合、全生存期間および/または無進行生存期間の延長を示すことが見出されている。従って、そのような患者を治療する方法が提示される。局所進行性HNSCC腫瘍を有する患者を治療する方法の一つの実施形態において、患者の腫瘍状態を、HPV陽性である、またはHPV陰性であることを判定することができる。本開示方法の全てと同様、判定のために、任意の都合の良い方法を用いることができる。たとえば、IHC、FISH、qPCRまたは質量分析に基にした手法といった多様な技術を用いることができる。ほとんどの場合、患者腫瘍の試料を得て、*in vitro*のセッティングで測定を実施することが望ましい。

【0087】

様々な実施形態において、患者腫瘍がHPV陽性であるか、またはHPV陰性であるかの判定は、腫瘍と関連しているHPVマーカーの任意の一つ、または組み合わせの評価を基にして実施することができる。一つの特に有用なマーカーは、16<sup>INK4A</sup>である。このマーカーは、HPVの存在の指標であり、様々な手法を用いて容易に検出できる。HPVの存在または非存在を示すために用いることができる他のマーカーとしては、HPV E7が挙げられる。

【0088】

一つの特の実施形態において、16<sup>INK4A</sup>の存在または非存在を用いて、患者腫瘍がHPV陽性であるか、または陰性であるかを判定することができる。もし患者が、16<sup>INK4A</sup>を発現している場合、その患者はHPV陽性であると指定され、もし患者が16<sup>INK4A</sup>を発現していない場合、その患者はHPV陰性であると指定される。16<sup>INK4A</sup>の存在または非存在は、市販のキットまたはサービス業者を用いて容易に判定することができる。たとえば、CINtec（登録商標）Histologyキット（mtm Laboratories AG, Heidelberg, Germany）を用いて、p16<sup>INK4A</sup>を特定することができる。CINtec（登録商標）Histologyキットは、子宮頸癌との関連でp16<sup>INK4A</sup>の検出のために設計されたIHCキットである。あるいは、患者腫瘍の試料を、IHC分析を実施し、結果を報告することができる業者に供給することができる。さらに他の例において、抗p16<sup>INK4A</sup>抗体を作製し、IHC法の構成要素として用いることができる。

【0089】

患者腫瘍がHPV陽性であるか、陰性であるかの判定は、スコアリングガイドラインに基づいて実施することができる。ガイドラインは、定量、半定量または定性的であってもよい。一つの例において、p16<sup>INK4A</sup>がマーカーとして用いられ、CINtec（登録商標）Histologyキットを用いてマーカーの存在が判定される場合、CINtec（登録商標）Staining Atlas（CINtec（登録商標）p16<sup>INK4A</sup> Staining Atlas、Trunk et al., mtm Laboratories AG, Heidelberg, Germany）を用いて、HPV陽性腫瘍およびHPV陰性腫瘍を特定することができる。あるいは、スコアリングガイドラインのセットを、従来の組織学的手法を用いて確立することができる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 0 】

本方法に引き続き、もし患者の腫瘍がHPV陰性である場合、その患者はEGFRポリペプチドに特異的に結合する物質を投与される。本明細書に提示されるデータにおいて示されるように、HPV陰性である腫瘍を有する患者は、EGFRポリペプチドに特異的に結合する物質を投与された場合、全生存期間および/または無進行生存期間の延長を示す。本開示方法を実施することにより、医療専門家は、この疾患に罹患している患者に対し、より効果的な治療計画を提供することができるようになる。

## 【 0 0 9 1 】

本方法はさらに、EGFRポリペプチドに特異的に結合する特定の物質に有効であると知られている治療計画を含有する。たとえば、パニツムマブの場合においては、そのような治療計画は、以下を含有することができる。

10

## 実施例

## 【 0 0 9 2 】

実施した実験および成し得た結果を含む以下の実施例は、例証目的のみに提供されるものであり、特許請求の範囲を限定するものと解釈されない。開示された方法のさらなる実施形態は、本開示および以下の実施例を考慮すると、当業者には明白であろう。したがって、以下の実施例を含む本開示は、開示された方法の具体的ではあるが、非限定の実施形態を提供するものとみなされることが意図される。

## 【 実施例 1 】

## 【 0 0 9 3 】

20

## HPV陽性/陰性ステータスの特定

試験に参加する対象のHPVステータスを特定するために、HNSCC腫瘍試料を、パニツムマブを含む、および含まない全身性の細胞傷害性化学療法に関するHNSCC臨床試験に参加した対象から採取した。臨床試験での657対象のうち、67%または411対象により、少なくとも10%の腫瘍細胞試料を含む評価可能な永久記録保存用のFFPE腫瘍試料が得られた。

## 【 0 0 9 4 】

臨床試験に参加した患者の人口学的特徴および疾病特性を表1に要約する。

## 【 0 0 9 5 】

【表 1】

患者の人口学的特徴および疾病特性

	ITT		HPV+		HPV-	
	パニツムマブ + 化学療法剤 (n = 327)	化学療法剤 (n = 330)	パニツムマブ + 化学療法剤 (n = 56)	化学療法剤 (n = 37)	パニツムマブ + 化学療法剤 (n = 165)	化学療法剤 (n = 153)
性別、男性 - %	87	87	84	81	87	89
人種、白人種 - %	82	82	80	86	85	84
年齢、年齢中央値	58	59	58	60	57	59
ECOG 0 - %	30	30	38	38	33	26
£ 10 パックイヤー - %	26	22	43	24	19	15

10

20

	ITT		HPV+		HPV-	
	パニツムマブ + 化学療法剤 (n = 327)	化学療法剤 (n = 330)	パニツムマブ + 化学療法剤 (n = 56)	化学療法剤 (n = 37)	パニツムマブ + 化学療法剤 (n = 165)	化学療法剤 (n = 153)
>10 パックイヤー - %	61	65	52	57	64	71
プラチナ製剤歴 - %	39	34	38	54	40	31
体重の減少 5%以下 - %	81	79	80	81	82	80
体重の減少 5%超 - %	18	21	18	19	18	20
地域 - %						
北/南アメリカ	15	17	23	32	15	18
西ヨーロッパ	31	35	32	41	34	38
アジア太平洋	17	13	16	5	16	10
東ヨーロッパ	38	35	29	22	35	33

30

40

## 【 0 0 9 6 】

病理評価および腫瘍マイクロアレイ作製のため、腫瘍標本を独立研究所に送った。頭頸部の扁平上皮癌のリーディングにかなりの経験をもつ病理学者が、提出されたすべての

50

試料毎に標準的なヘマトキシリン (hemotoxylin) ・エオシンで染色した 5 μm 組織片を調査した。病理学的評価には以下が含まれた：診断結果 (HNSCCの有無)；標本型 (腫瘍切除/リンパ節/転移 (例えば肺、肝臓))；組織型 (腺扁平上皮癌を含むHNSCC (NOS)、対、乳頭、対、紡錘細胞 (sarcomatoid)、対、類基底、対、その他)；分化状態 (高分化、中分化、低分化、未分化または検出不能)；腫瘍境界 (浸潤性、対、pushing)；炎症応答；壊死 (面皸壊死など)；および、適宜、他の所見。この分析の結果として、臨床試験での 657 対象のうち、67%が、10%超の残存腫瘍を有する試料を有することが判明した。各 1mm の 1083 コアを含む腫瘍マイクロアレイセットを、IHC 分析の標準化を進めるため、また、腫瘍組織と認められる複数のレプリカを得るために作製した。

10

【0097】

市販の CINTec (商標) Histology kit (mtm Laboratories, Heidelberg, Germany) を使用して、HPV ステータスを測定した。CINTec (商標) Histology kit は、ホルマリン固定されたパラフィン包埋組織片での、過剰発現されたサイクリン依存性キナーゼ阻害因子、p16<sup>INK4A</sup> タンパク質の評価に関する半定量的な免疫細胞化学的分析である。p16<sup>INK4A</sup> タンパク質の有無は、試料が HPV 陽性かまたは HPV 陰性であることを示す。抗体クローンは E6H4 である。市販のキットは、FDA 認可済で、子宮頸癌組織用に分類されている。

20

【0098】

より詳細には、対象の腫瘍標本は、予め設定された IHC スコアリングガイドラインに準じ、陽性、陰性、判定不能に評点された。基本的には、一様な p16<sup>INK4A</sup> タンパク質発現が腫瘍細胞で少なくとも 10% 検出された場合、対象は、HPV 陽性腫瘍 (HPV+) をもつと判定された。p16<sup>INK4A</sup> タンパク質が存在しなかった、または腫瘍細胞で 10% 未満しか認められなかった場合、対象は HPV 陰性腫瘍 (HPV-) をもつと判定された。

【0099】

臨床試験で対象から採取した試料の分析を行う前に、ホルマリン固定されたパラフィン包埋 (FFPE) HNSCC 腫瘍標本での CINTec (商標) Histology kit の性能検証を、臨床検査室改善法 (Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)) に準じて実施した。独立研究所 (independent testing laboratory) が、CINTec (商標) Histology kit の分析的検証を HNSCC での使用のために実施し、これにより検証パッケージが得られた。さらに、免疫組織化学的スコアリングガイドラインを策定し、試料検査中はこれを順守した。試料を、確認された分析結果に基づき、陽性または陰性に二分に評点した。

30

【0100】

HPVの有無に関する試料解析により、表2に示すデータが得られた。

【0101】

【表2】

HPV解析結果

40

組織部位	全腫瘍 N=657	HPV評価可能 N=377 (57%)	HPV陽性 N=83	HPV陰性 N=294	HPV評価不能 N=280 (43%)
下咽頭	13%	14%	8%	16%	13%
喉頭	30%	32%	28%	33%	27%
口腔	29%	27%	19%	29%	32%
中咽頭	27%	28%	45%	23%	28%

【実施例2】

【0102】

50

### 全生存期間に対するパニツムマブ治療法でのHPVステータスの効果

臨床試験でのHPV陽性およびHPV陰性対象の全生存期間について検討を行った。図1および図2は、試験結果を要約するKaplan-Meier生存率曲線である。図1および図2の比較から、HNSCC腫瘍がHPV陰性でありパニツムマブおよび化学療法剤により治療された対象は、HNSCC腫瘍がHPV陽性であった対象より、全生存期間の増加(enhancement)が見られたことが示された。

#### 【0103】

より具体的には、腫瘍がHPV陽性でありパニツムマブおよび化学療法剤により治療された対象は、全生存期間中央値は10.9ヶ月を示したのに対して、腫瘍がHPV陰性でありパニツムマブおよび化学療法剤により治療された対象は、全生存期間中央値は11.8ヶ月を示した。腫瘍がHPV陰性でありパニツムマブおよび化学療法剤により治療された対象は、化学療法剤単独の投与を受けた対象より、3.1ヶ月の全生存期間中央値の増加が見られたことも、留意されたい。

#### 【0104】

全生存期間の独立予後因子を表3に要約する。

#### 【0105】

#### 【表3】

#### 全生存期間の独立予後因子

	因子	HR	P値	
HPV陰性	ECOG(0対1/2)	0.66	0.004	20
	CTまたはRT歴(あり対なし)	1.345	0.078	
	プラチナ製剤(platin)歴(あり対なし)	1.246	0.097	
HPV陽性	ECOG(0対1/2)	0.567	0.03	40
	パックイヤー(>10対<=10)	1.963	0.011	
	>6ヶ月以内での5%の意図的でない体重減少(あり対なし)	2.542	0.002	
	プラチナ製剤(platin)歴(あり対なし)	1.498	0.096	

#### 【実施例3】

【0106】

無憎悪生存期間に対するパニツムマブ治療法でのHPVステータスの効果

臨床試験でのHPV陽性およびHPV陰性対象の全生存期間について検討を行った。図3および図4は、試験結果を要約するKaplan-Meier生存率曲線である。図3および図4の比較から、HNSCC腫瘍がHPV陰性でありパニツムマブおよび化学療法剤により治療された対象は、HNSCC腫瘍がHPV陽性であった対象より、無憎悪生存期間の増加(enhancement)が見られたことが示された。

【0107】

より具体的には、腫瘍がHPV陽性でかつパニツムマブおよび化学療法剤で治療された対象は、5.5ヶ月の無憎悪生存期間中央値を示したが、腫瘍がHPV陰性でかつパニツムマブおよび化学療法剤で治療した対象は、6.3ヶ月の全生存期間中央値を示した。腫瘍がHPV陰性でありパニツムマブおよび化学療法剤により治療された対象は、化学療法剤単独の投与を受けた対象より、1.2ヶ月の全生存期間中央値の増加が見られたことも、留意されたい。

10

【0108】

実施例1~3の総括

HPVステータスが、臨床試験に参加した657対象のうち57%で判定された。HPVステータスを判定したHNSCC対象の21%が、HPV陽性と認められることが判定された。本データにより、パニツムマブおよび化学療法剤による治療は、腫瘍がHPV陰性と判定された対象での全生存期間が、腫瘍がHPV陽性と判定された対象に比べて、平均0.9ヶ月改善したことが示される。本データにより、パニツムマブおよび化学療法剤による治療は、腫瘍がHPV陰性と判定された対象での無憎悪生存期間が、腫瘍がHPV陽性と判定された対象に比べて、平均0.8ヶ月改善したことが示される。

20

【図1】

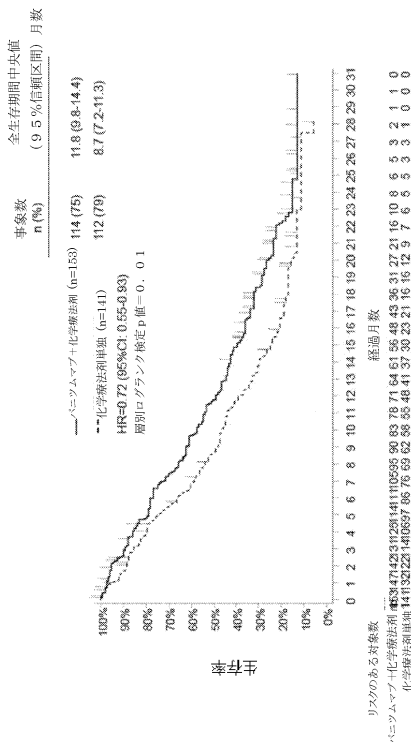


図1

【図2】

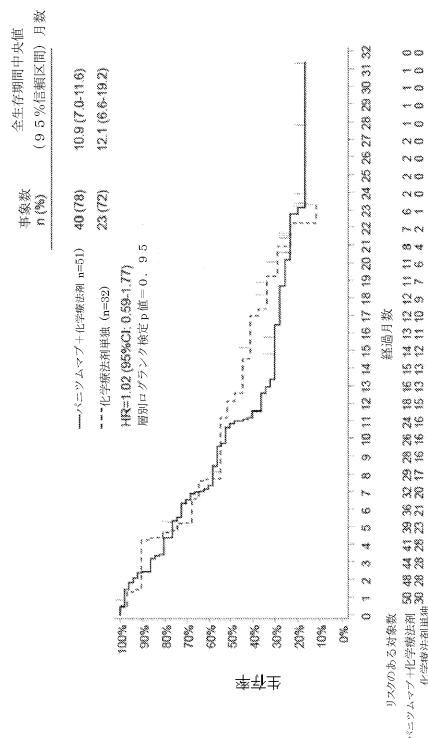


図2



---

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I  
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00

審査官 三木 隆

(56) 参考文献 LE QUYNH-THU, SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY, 米国, 2009年 1月 1日, V19 N1, P5  
3-62

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

G 0 1 N 3 3 / 5 7 4

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 4

G 0 1 N 3 3 / 5 3

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CPlus/MEDLINE/BIOSIS(STN)

专利名称(译)	人类乳头瘤病毒状态在建立抗癌药物中的应用		
公开(公告)号	<a href="#">JP6695837B2</a>	公开(公告)日	2020-05-20
申请号	JP2017160956	申请日	2017-08-24
[标]申请(专利权)人(译)	安姆根有限公司		
申请(专利权)人(译)	每次Amujien酒店股份有限公司的Rete		
当前申请(专利权)人(译)	每次Amujien酒店股份有限公司的Rete		
[标]发明人	ジェフリースコットウィゾレック ブルースアレンバック		
发明人	ジェフリースコットウィゾレック ブルースアレンバック		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/53 A61K39/395 A61P35/00 A61P35/04 A61K45/00		
CPC分类号	A61P35/00 A61P35/04 G01N33/56983 G01N33/57484 G01N2333/025 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/574.A G01N33/53.Y A61K39/395.T A61P35/00 A61P35/04 A61K45/00		
F-TERM分类号	4C084/AA19 4C084/MA02 4C084/NA14 4C084/ZB261 4C085/AA14 4C085/BB01 4C085/EE01 4C085/EE03		
审查员(译)	三木隆		
優先権	61/533082 2011-09-09 US		
其他公开文献	JP2017227645A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

### 摘要(译)

本申请涉及预测包括HNSCC患者在内的HPV阳性和HPV阴性癌症患者对药物的反应的方法，所述药物包括与EGFr多肽特异性结合的化合物。本申请还涉及预测在HPV阳性和阴性患者中特异性结合EGFr多肽的试剂在治疗癌症（包括HNSCC）中的有效性的方法和试剂盒。

(19) 日本国特許庁(JP)	(12) 特許公報(B2)	(11) 特許番号 特許第6695837号 (P6695837)
(45) 発行日 令和2年5月20日(2020.5.20)	(24) 登録日 令和2年4月24日(2020.4.24)	
(51) Int. Cl.	F I	
G O 1 N 33/574 (2006.01)	G O 1 N 33/574	A
G O 1 N 33/53 (2006.01)	G O 1 N 33/53	Y
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
請求項の数 28 (全 27 頁) 最終頁に続く		
(21) 出願番号 特願2017-160956(P2017-160956)	(73) 特許権者 500049716 アムジェン・インコーポレーテッド	
(22) 出願日 平成29年8月24日(2017.8.24)	アメリカ合衆国、カリフォルニア州 91320、サウザンド・オークス、ワン・アムジェン・センター・ドライブ	
(62) 分割の表示 特願2014-529891(P2014-529891)の分割	(74) 代理人 110001173 特許業務法人川口国際特許事務所	
原出願日 平成24年9月7日(2012.9.7)	(72) 発明者 ジェフリー・スコット・ウィゾレック	
(65) 公開番号 特願2017-227645(P2017-227645A)	アメリカ合衆国、カリフォルニア州 90265、マリブ、クルー・オーク・ウェイ・20749	
(43) 公開日 平成29年12月28日(2017.12.28)	(72) 発明者 ブルース・アレン・バック	
審査請求日 平成29年9月25日(2017.9.25)	アメリカ合衆国、カリフォルニア州 91320、サウザンド・オークス、アベニダ・デ・ロイヤル・342	
(31) 優先権主張番号 61/533,082		
(32) 優先日 平成23年9月9日(2011.9.9)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国(US)		
最終頁に続く		
(54) 【発明の名称】 癌治療での、EGFrに結合する薬剤を確立することにおける、ヒトパピローマウイルスステータスの使用		