

【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6部門第1区分

【発行日】令和1年10月31日(2019.10.31)

【公表番号】特表2018-535432(P2018-535432A)

【公表日】平成30年11月29日(2018.11.29)

【年通号数】公開・登録公報2018-046

【出願番号】特願2018-536062(P2018-536062)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 15/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6841 (2018.01)

【F I】

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 15/00 B

C 1 2 Q 1/02

C 1 2 Q 1/6841 Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月18日(2019.9.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0078

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0078】

この実施例は、AR-V7陽性CTCの存在と、タキサン抵抗性ではなくAR療法抵抗性の間の関係を明らかにし、このことは、mCRPC患者における治療選択の情報をもたらすために、AR-V7バイオマーカーを利用することを確認している。

本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

アンドロゲン受容体(AR)標的療法と比べ、タキサン療法に対し改善された反応を伴う転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者を特定する方法であって：

(a)患者から得られた血液試料中の有核細胞の免疫蛍光染色及び形態学的特徴決定を含む直接分析を実行し、循環腫瘍細胞(CTC)データを作製する工程であって、この分析が、該細胞中のアンドロゲン受容体パリアント7(AR-V7)の存在を検出することを含む、前記工程；並びに

(c)このCTCデータを評価し、アンドロゲン受容体シグナル伝達-指向型(ARS-指向型)療法と比べ、タキサン療法に対し改善された反応を伴うmCRPC患者を特定する工程を含む、前記方法。

(構成2)

前記ARS-指向型療法と比べタキサン療法に対し改善された反応を伴うmCRPC患者が、CTC中のAR-V7の核局在化を基に特定される、構成1記載の方法。

(構成3)

前記AR-V7の核局在化が、ARS-指向型療法に対する抵抗性に対応している、構成2記載の方法。

(構成4)

前記AR-V7の核局在化が、ARS-指向型療法と比べ、タキサン療法に対する有益な反応に対応している、構成2記載の方法。

(構成5)

前記核局在化が、隣接白血球(WBC)からのバックグラウンド染色よりも3倍以上高いシグナル強度を伴う、染色パターンを含む、構成2記載の方法。

(構成6)

ARS-指向型療法と比べ、タキサン療法に対し改善された反応を有すると特定された場合に、患者はタキサン療法により治療される追加工程(d)を含む、構成1記載の方法。

(構成7)

スライド上に単層として有核細胞を沈着する初期工程をさらに含む、構成1記載の方法。

(構成8)

前記直接分析が、走査型蛍光顕微鏡検査を含む、構成1記載の方法。

(構成9)

前記顕微鏡検査が、CTC及び少なくとも200個の周囲の白血球(WBC)を含む視野を提供する、構成8記載の方法。

(構成10)

前記CTCが、周囲の有核細胞と比べ識別できる形態学的特徴を含む、構成1記載の方法。

(構成11)

前記形態学的特徴が、核サイズ、核形状、核内の細孔の存在、細胞サイズ、細胞形状、及び核対細胞質の比、核の詳細、核輪郭、核小体の存在又は非存在、細胞質の質及び細胞質の量からなる群の1以上を含む、構成10記載の方法。

(構成12)

前記CTCの検出が、周囲の有核細胞に対して、汎サイトケラチン(CK)蛍光染色の強度を比較することをさらに含む、構成1記載の方法。

(構成13)

前記血液試料に関する白血球(WBC)数を得る初期工程をさらに含む、構成1記載の方法。

(構成14)

前記血液試料中の赤血球を溶解する初期工程をさらに含む、構成1記載の方法。

(構成15)

前記CTCを検出するための有核細胞の免疫蛍光染色が、汎サイトケラチン(CK)、分化抗原群(CD)45、及びジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI)を含む、構成1記載の方法。

(構成16)

転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者から得られた血液試料中の有核細胞の免疫蛍光染色及び形態学的特徴決定を含む直接分析を実行し、循環腫瘍細胞(CTC)データを作製する方法であって、この分析が、該細胞中のアンドロゲン受容体バリエーション7(AR-V7)の存在を検出することを含む、前記方法。

(構成17)

前記AR-V7が、CTCの核内に局在化されている、構成16記載の方法。

(構成18)

前記AR-V7の核局在化が、mCRPC患者に関するARS-指向型療法に対する抵抗性に対応している、構成17記載の方法。

(構成19)

前記AR-V7の核局在化が、mCRPC患者に関するARS-指向型療法と比べ、タキサン療法に対する陽性反応に対応している、構成18記載の方法。

(構成20)

前記核局在化が、隣接白血球(WBC)からのバックグラウンド染色よりも3倍以上高いシグナル強度を伴う、染色パターンを含む、構成17記載の方法。

(構成21)

周囲の有核細胞と比べ、CTCにおける識別できる形態学的特徴を検出することをさらに

含む、構成16記載の方法。

(構成22)

前記形態学的特徴が、核サイズ、核形状、核内の細孔の存在、細胞サイズ、細胞形状、及び核対細胞質の比、核の詳細、核輪郭、核小体の存在又は非存在、細胞質の質及び細胞質の量からなる群の1以上を含む、構成21記載の方法。

(構成23)

前記CTCの検出が、周囲の有核細胞に対する、汎サイトケラチン(CK)蛍光染色の強度を比較することをさらに含む、構成16記載の方法。

(構成24)

前記CTCを検出するための有核細胞の免疫蛍光染色が、汎サイトケラチン(CK)、分化抗原群(CD)45、及びジアミジノ-2-フェニルインドール(DAPI)を含む、構成16記載の方法。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2018535432A5	公开(公告)日	2019-10-31
申请号	JP2018536062	申请日	2016-09-23
发明人	ライアン デイッタモア		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/53 G01N15/00 C12Q1/02 C12Q1/6841		
FI分类号	G01N33/574.A G01N33/53.Y G01N15/00.B C12Q1/02 C12Q1/6841.Z		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ53 4B063/QR32 4B063/QR55 4B063/QS34 4B063/QX02		
代理人(译)	石川彻		
优先权	62/233206 2015-09-25 US		
其他公开文献	JP2018535432A		

摘要(译)

本发明提供了一种与雄激素受体 (AR) 靶向疗法相比, 对紫杉烷疗法具有改善的反应的转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC) 患者的鉴定方法, 包括: 进行直接分析, 包括免疫荧光染色和给定血样中有核细胞的形态表征, 以生成循环肿瘤细胞 (CTC) 数据, 该分析包括: 上述步骤, 包括检测雄激素受体变体7 (AR-V7) 的存在, 以及 (c) 评估了该 CTC数据, 以显示与ARS指导的治疗相比, 紫杉烷治疗的反应有所改善。提供了一种方法, 该方法包括识别mCRPC患者的步骤。[选型图]图1A