

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-525814
(P2013-525814A)

(43) 公表日 平成25年6月20日(2013.6.20)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/574 (2006.01)	GO 1 N 33/574 A	2 GO 4 5
GO 1 N 33/48 (2006.01)	GO 1 N 33/48 P	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53 Y	
GO 1 N 33/543 (2006.01)	GO 1 N 33/543 5 7 5	
GO 1 N 37/00 (2006.01)	GO 1 N 37/00 1 0 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2013-509225 (P2013-509225)
 (86) (22) 出願日 平成23年5月4日 (2011.5.4)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年12月25日 (2012.12.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2011/035213
 (87) 国際公開番号 W02011/140234
 (87) 国際公開日 平成23年11月10日 (2011.11.10)
 (31) 優先権主張番号 61/332, 545
 (32) 優先日 平成22年5月7日 (2010.5.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

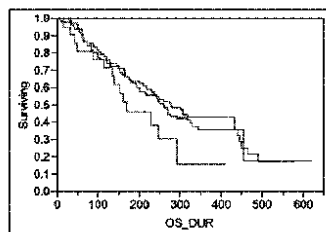
(71) 出願人 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国、イリノイ・60064、
 ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロ
 ード・1
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 マツキーガン, エブリン・エム
 アメリカ合衆国、イリノイ・60045、
 レイク・フオレスト、イースト・ウツドラ
 ンド・ロード・290
 (72) 発明者 アンセル, ピーター
 アメリカ合衆国、イリノイ・60030、
 グレイズレイク、サウス・シーモア・アベ
 ニュー・287

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 標的化チロシンキナーゼインヒビターでの治療に対する感受性の予測方法

(57) 【要約】

標的化チロシンキナーゼインヒビターでの治療に対する癌の感受性を予測するための方法およびキットを開示する。



M05-780: N=83 Median OS =260
 M05-782: N=21 Median OS=170
 M05-880: N=103 Median OS= 277

Treatment Summary:
 M05-780: Airmta ± ABT-751. All treatments combined
 M05-782: Docetaxel ± ABT-751. All treatments combined
 M05-880: ABT-889

FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

被験者から得たサンプルにおいて、ニューロン特異的エノラーゼ、癌抗原 125 (CA 125)、CYFRA 21-1 および癌胎児性抗原 (CEA) からなる群から選択される少なくとも 1 つのマーカーのレベルを決定する工程を含む、被験者への A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者における癌の感受性を予測するための方法であって、NSE に関する所定レベル未満のNSEのレベル、CYFRA 21-1 に関する所定レベル未満のCYFRA 21-1 のレベル、CA 125 に関する所定レベル未満のCA 125 のレベル、CEA に関する所定レベルを超えるCEAのレベルのいずれか 1 つ又はそれらのいずれかの組合せが、各マーカーに関する所定レベルを超えるNSE、CA 125 またはCYFRA 21-1 のレベルを有する被験者と比較した場合または各マーカーに関する所定レベル未満のCEAのレベルを有する被験者と比較した場合、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性の増加を示す、方法。

10

【請求項 2】

該癌が非小細胞肺癌である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

該サンプルが血液サンプルである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

該サンプルが血清または血漿サンプルである、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

該方法が、該被験者からサンプルを得ることを更に含む、請求項 1 記載の方法。

20

【請求項 6】

各マーカーのレベルを免疫組織化学的方法またはイムノアッセイにより決定する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

NSE、CYFRA 21-1、CA 125 およびCEA からなる群から選択される少なくとも 2 つのマーカーのレベルを決定することを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

NSE、CA 125、CYFRA 21-1 およびCEAのレベルを決定することを含む、請求項 1 記載の方法。

30

【請求項 9】

該方法が、それらの 2 以上のマーカーのレベルから該被験者に関するマーカー特性を得ることを更に含み、所定パターンを有するマーカー特性が、該所定パターンを欠くマーカー特性と比較した場合、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の感受性の増加を示す、請求項 7 または 8 記載の方法。

【請求項 10】

該方法が、分類樹分析を適用することにより、該サンプルにおける 2 以上のマーカーのレベルを対照サンプルにおける同じマーカーのレベルと比較することを更に含む、請求項 7 または 8 記載の方法。

【請求項 11】

該分類樹分析をコンピュータ処理により行う、請求項 10 記載の方法。

40

【請求項 12】

被験者から得たサンプルにおいて、NSE、CA 125、CYFRA 21-1 およびCEAを含むマーカーパネルにおけるマーカーのレベルを決定し、該サンプルにおける各マーカーのレベルを各マーカーに関する所定レベルと比較する工程を含む、A B T - 8 6 9 の投与に対する被験者における癌の感受性を予測するための方法であって、各マーカーに関する所定レベルと比較した場合の、該サンプルにおける各マーカーのレベルが、該被験者へのA B T - 8 6 9 の投与に対する該癌の感受性を示す、方法。

【請求項 13】

該サンプルにおける各マーカーのレベルを各マーカーに関する所定レベルと比較するこ

50

とが、該マーカーレベルを参照サンプルにおける該マーカーのそれぞれのレベルと比較することを含み、該参照サンプルが、各マーカーに関する所定レベルに対応するレベルの該マーカーのそれぞれを含む、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 4】

該癌が非小細胞肺癌である、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 5】

該被験者のサンプルにおけるNSEレベルがNSEに関する所定レベル未満である、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 6】

該被験者のサンプルにおけるCYFRA21-1レベルがCYFRA21-1に関する所定レベル未満である、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 7】

該被験者のサンプルにおけるCEAレベルがCEAに関する所定レベルを超えている、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 8】

該被験者のサンプルにおけるCA125レベルがCA125に関する所定レベル未満である、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 1 9】

該被験者からのサンプルが血液サンプルである、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 20】

該被験者からのサンプルが血清または血漿サンプルである、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 2 1】

該方法が、該被験者からサンプルを得ることを更に含む、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 2 2】

該被験者のサンプルにおける各マーカーのレベルを免疫組織化学的方法または免疫アッセイにより決定する、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 2 3】

該方法が、該マーカーのレベルから該被験者に関するマーカー特性を得ることを更に含み、所定パターンを有するマーカー特性が、該所定パターンを欠くマーカー特性を有する被験者と比較した場合、ABT-869の投与に対する該被験者の感受性の増加を示す、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 2 4】

該方法が、分類樹分析を適用することにより、該被験者のサンプルにおけるマーカーのレベルを該参照サンプルにおけるマーカーのレベルと比較することを更に含む、請求項 1 2 記載の方法。

【請求項 2 5】

該分類樹分析をコンピュータ処理により行う、請求項 2 4 記載の方法。

【請求項 2 6】

癌の治療のためのABT-869の投与の予測効力に関して、それぞれが癌を有する又は癌を有する疑いのある1以上の被験者を分類するための方法であって、該方法が、各被験者からのサンプルにおいて、NSE、CA125、CYFRA21-1およびCEAからなる群から選択される少なくとも1つのマーカーのレベルを決定することを含み、参照サンプルにおけるNSEのレベルと比較して減少したNSEのレベル、参照サンプルにおけるCYFRA21-1のレベルと比較して減少したCYFRA21-1のレベル、参照サンプルにおけるCEAのレベルと比較して増加したCEAのレベル、参照サンプルにおけるCA125のレベルと比較して減少したCA125のレベルのいずれか1つ、またはそれらのいずれかの組合せが、該被験者へのABT-869の投与に対する該癌の感受性を示す、方法。

【請求項 2 7】

該方法が、NSE、CYFRA21-1、CA125およびCEAの少なくとも1つの

10

20

30

40

50

レベルに基づいて A B T - 8 6 9 での治療に対して感受性であるものとして各被験者を分類することを更に含む、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 2 8】

該被験者が非小細胞肺癌を有する、または非小細胞肺癌を有する疑いがある、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 2 9】

該被験者のサンプルにおける N S E レベルが該参照サンプルにおける N S E のレベルと比較して減少している、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 0】

該被験者のサンプルにおける C Y F R A 2 1 - 1 レベルが該参照サンプルにおける C Y F R A 2 1 - 1 のレベルと比較して減少している、請求項 2 6 記載の方法。

10

【請求項 3 1】

該被験者のサンプルにおける C E A レベルが該参照サンプルにおける C E A のレベルと比較して増加している、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 2】

該被験者のサンプルにおける C A 1 2 5 レベルが該参照サンプルにおける C A 1 2 5 のレベルと比較して減少している、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 3】

該サンプルが血液サンプルである、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 4】

該サンプルが血清または血漿サンプルである、請求項 2 6 記載の方法。

20

【請求項 3 5】

該方法が、各被験者からサンプルを得ることを更に含む、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 6】

各マーカーのレベルを免疫組織化学的方法またはイムノアッセイにより決定する、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 7】

該方法が、前記の 1 以上のマーカーのレベルから各被験者に関するマーカー特性を得ることを更に含み、所定パターンを有するマーカー特性が、該所定パターンを欠くマーカー特性を有する被験者と比較した場合、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の感受性の増加を示す、請求項 2 6 記載の方法。

30

【請求項 3 8】

該方法が、分類樹分析を適用することにより、各被験者のサンプルにおけるマーカーのレベルを該参照サンプルにおける同じマーカーのレベルと比較することを更に含む、請求項 2 6 記載の方法。

【請求項 3 9】

a) 1 以上の結合試薬 (各結合試薬は、N S E、C Y F R A 2 1 - 1、C A 1 2 5 および C E A からなる群から選択される少なくとも 1 つのマーカーに対する、独立した結合特異性を有し、各結合試薬は、独立して、少なくとも 1 つの基体上の別々の位置に結合する) を含むアレイ、および

40

b) 該アレイ内に所定レベルの該マーカーを含有する対照サンプル (ここで、各マーカーに関する所定レベルは、そのマーカーに関するレベルが A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す際の比較対象となるレベルである) を含む、被験者への A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者における癌の感受性を予測するためのキット。

【請求項 4 0】

該癌が非小細胞肺癌である、請求項 3 9 記載のキット。

【請求項 4 1】

被験者のサンプルにおける N S E のレベルが、該対照サンプルにおける N S E のレベル未満であれば、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す、請求項 3 9 記載のキット。

50

【請求項 4 2】

被験者のサンプルにおける C Y F R A 2 1 - 1 のレベルが、該対照サンプルにおける C Y F R A 2 1 - 1 のレベル未満であれば、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す、請求項 3 9 記載のキット。

【請求項 4 3】

被験者のサンプルにおける C A 1 2 5 のレベルが、該対照サンプルにおける C A 1 2 5 のレベル未満であれば、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す、請求項 3 9 記載のキット。

【請求項 4 4】

被験者のサンプルにおける C E A のレベルが、該対照サンプルにおける C E A のレベルを超えていれば、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す、請求項 3 9 記載のキット。

10

【請求項 4 5】

前記の 1 以上の基体がそれぞれ、検出可能標識に結合した固体支持体を含む、請求項 3 9 記載のキット。

【請求項 4 6】

該検出可能標識が蛍光化合物を含む、請求項 4 5 記載のキット。

【請求項 4 7】

該被験者からのサンプルにおける各マーカーのレベルを決定するための説明を更に含む、請求項 3 9 記載のキット。

20

【請求項 4 8】

該被験者からのサンプルが血液サンプルである、請求項 4 7 記載のキット。

【請求項 4 9】

該被験者からのサンプルが血漿サンプルである、請求項 4 7 記載のキット。

【請求項 5 0】

該被験者からのサンプルが血清サンプルである、請求項 4 7 記載のキット。

【請求項 5 1】

a) N S E、C Y F R A 2 1 - 1、C A 1 2 5、C E A およびそれらのトランケート化形態からなる群から選択される 1 以上を含むマーカーのマイクロアレイ、ならびに

b) 所定レベルの該マーカーを含有する対照サンプル(ここで、各マーカーに関する所定レベルは、そのマーカーに関するレベルが A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す際の比較対象となるレベルである)を含む、被験者への A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者における癌の感受性を予測するためのキット。

30

【請求項 5 2】

該癌が非小細胞肺癌である、請求項 5 1 記載のキット。

【請求項 5 3】

被験者のサンプルにおける N S E のレベルが、該対照サンプルにおける N S E のレベル未満であれば、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す、請求項 5 1 記載のキット。

【請求項 5 4】

被験者のサンプルにおける C Y F R A 2 1 - 1 のレベルが、該対照サンプルにおける C Y F R A 2 1 - 1 のレベル未満であれば、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す、請求項 5 1 記載のキット。

40

【請求項 5 5】

被験者のサンプルにおける C A 1 2 5 のレベルが、該対照サンプルにおける C A 1 2 5 のレベル未満であれば、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す、請求項 5 1 記載のキット。

【請求項 5 6】

被験者のサンプルにおける C E A のレベルが、該対照サンプルにおける C E A のレベルを超えていれば、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す、請求項 5

50

1 記載のキット。

【請求項 57】

該被験者からのサンプルにおける各マーカーのレベルを決定するための説明を更に含む、請求項 51 記載のキット。

【請求項 58】

該被験者からのサンプルが血液サンプルである、請求項 51 記載のキット。

【請求項 59】

該被験者からのサンプルが血漿サンプルである、請求項 51 記載のキット。

【請求項 60】

該被験者からのサンプルが血清サンプルである、請求項 51 記載のキット。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、全般的には、腫瘍状態を有する又はその疑いのある被験者の評価および/または治療に関するものであり、特に、ある薬物療法に対して感受性である患者を特定するための、およびそのような療法に対する患者の応答のモニターを可能にする、生物マーカーの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

癌の遺伝的異質性は、有効な抗癌薬の開発を困難にしている要因である。古典的な組織病理学的分類によれば単一疾患であるとみなされている癌は、分子プロファイリングに付されると複数のゲノムサブタイプを示すことが多い。場合によっては、異なるゲノムサブタイプが或る薬物の効力に対する機能的関連性を有するらしい。例えば、ある標的化抗癌薬の効力は遺伝子増幅のようなゲノムの特徴の存在に相関されている(例えば、T. J. Lynchら, "Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib", N. Engl. J. Med., 350: 2129-2139, 2004を参照されたい)。

20

【0003】

臨床研究は、肺癌患者を細分するために使用されうる或る血漿および血清マーカーをも特定している。National Association of Clinical Biochemistryは診療所における腫瘍マーカーの使用に関する実施指針および推奨を公開している(The NACB Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic. Lung Cancer Section 3P)。腫瘍マーカー放出のパターンは腫瘍の組織学的バックグラウンドに相関されており、混合組織学的成分を表しうる。表1はマーカーCYFRA 21-1、CEA、NSEおよびProGRPと腫瘍組織学との相関性を要約している。

30

【0004】

40

【表 1】

表 1:

組織学	治療前	治療後追跡
不明	CYFRA21-1, CEA, NSE, ProGRP	手術後: 進行性疾患における組織学に従う: リードマーカーを使用
腺癌	CYFRA21-1 及び CEA	CYFRA21-1 及び/又は CEA
扁平上皮癌	CYFRA21-1 及び CEA(及び SCCA)	CYFRA21-1 及び/又は CEA(及び/又は SCCA)
大細胞癌	CYFRA21-1 及び CEA	CYFRA21-1 及び/又は CEA
小細胞癌	NSE 及び ProGRP	NSE 及び/又は ProGRP

CEA:癌胎児性抗原; CYFRA21-1: サイトケラチン 19 断片; NSE:ニューロン特異的エノラーゼ; ProGRP:プロガストリン放出性ペプチド; SCCA:扁平上皮癌抗原

【0005】

或るマーカーと肺癌の或るサブクラスとの相関性は、異なる組織学的サブタイプを区別するのに有用かもしれないが、そのようなマーカーの機能的な重要性は一般に十分には理解されていない。

【0006】

ABT-869 (リニファニブ (Linifanib)) [N-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル)-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素] は、VEGF および PDGF 受容体ファミリーの全メンバーを抑制し (例えば、4 nM の KDR IC₅₀ 値)、無関係な受容体チロシンキナーゼ、可溶性チロシンキナーゼおよびセリン/トレオニンキナーゼに対して、より低い活性を有する (IC₅₀ 値 > 1 μM) ことが示されている多標的化受容体チロシンキナーゼインヒビターである。また、それは、突然変異体の構成的に活性な FLT3 および KIT キナーゼに依存する腫瘍細胞に対して強力な抗増殖およびアポトーシス作用を示す。その強力な抗腫瘍活性にもかかわらず、多数の悪性細胞型は ABT-869 に対して治療抵抗性である。抵抗性の原因は不明である。

【0007】

ABT-869 は種々の癌に対する潜在的な治療用途を有するため、ABT療法に対して最も感受性である患者を特定する付随的診断アッセイが必要とされている。また、ABT-869での治療の効力をモニターするために用いられうる診断方法が必要とされている。血液または血漿画分のような容易に入手可能な組織サンプルにおいて測定されうるマーカーを使用する付随的アッセイが更に必要とされている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献 1】T. J. Lynchら, N. Engl. J. Med., 350: 2129-2139, 2004

【非特許文献 2】The NACB Practice Guidelines and Recommendations for Use of Tumor Markers in the Clinic. Lung Cancer Section 3P

【発明の概要】

【0009】

発明の概要

マーカーであるニューロン特異的エノラーゼ (NSE)、サイトケラチン 19 の血清可

10

20

30

40

50

溶性断片 (CYFRA 21-1)、癌抗原 125 (CA 125) および癌胎児性抗原 (CEA) のレベルは薬物 ABT-869 の投与に対する被験者の癌の感受性を示すことが判明している。本明細書に記載されている方法およびキットは、1 つには、NSE に関する所定レベル未満の NSE のレベル、CA 125 に関する所定レベル未満の CA 125 のレベル、CEA に関する所定レベルを超える CEA のレベル、および CYFRA 21-1 に関する所定レベル未満の CYFRA 21-1 のレベルのいずれか 1 以上またはそれらの組合せが、該マーカーのいずれかに関する比較しうるレベルを有さない被験者と比較した場合、ABT-869 の投与に対する被験者の癌の感受性の増加を示すという知見に基づいている。

【0010】

したがって、1 つの態様においては、本開示は、被験者から得たサンプルにおいて、ニューロン特異的エノラーゼ、サイトケラチン 19 の血清可溶性断片 (CYFRA 21-1)、癌抗原 125 (CA 125) および癌胎児性抗原 (CEA) からなる群から選択される少なくとも 1 つのマーカーのレベルを決定する工程を含む、被験者への ABT-869 の投与に対する該被験者における癌の感受性を予測するための方法を提供し、ここで、NSE に関する所定レベル未満の NSE のレベル、CA 125 に関する所定レベル未満の CA 125 のレベル、CEA に関する所定レベルを超える CEA のレベル、および CYFRA 21-1 に関する所定レベル未満の CYFRA 21-1 のレベルのいずれか 1 つ又はそれらのいずれかの組合せは、各マーカーに関する所定レベルを超える NSE、CYFRA 21-1 または CA 125 のレベルを有する被験者と比較した場合または各マーカーに関する所定レベル未満の CEA のレベルを有する被験者と比較した場合の、ABT-869 の投与に対する被験者の癌の感受性の増加を示す。該癌は非小細胞肺癌でありうる。該方法は、例えば、NSE、CA 125、CYFRA 21-1 および CEA からなる群から選択される少なくとも 2 つのマーカーのレベルを決定することを含みうる。該方法は、NSE、CA 125、CYFRA 21-1 および CEA のレベルを決定することを含みうる。該方法は更に、例えば、それらの 2 以上のマーカーのレベルから該被験者に関するマーカー特性 (marker signature) を得ることを含みうる。この場合、所定パターンを有するマーカー特性は、該所定パターンを欠くマーカー特性と比較した場合、ABT-869 の投与に対する該被験者の感受性の増加を示す。該方法は更に、分類樹 (classification tree) 分析を適用することにより、サンプルにおける 2 以上のマーカーのレベルを対照サンプルにおける同じマーカーのレベルと比較することを含みうる。分類樹分析はコンピュータ処理により行われうる。

【0011】

もう 1 つの態様においては、本開示は、被験者から得たサンプルにおいて、NSE、CA 125、CYFRA 21-1 および CEA を含むマーカーパネルにおけるマーカーのレベルを決定し、該サンプルにおける各マーカーのレベルを各マーカーに関する所定レベルと比較する工程を含む、ABT-869 の投与に対する被験者における癌の感受性を予測するための方法を提供し、ここで、各マーカーに関する所定レベルと比較した場合の、該サンプルにおける各マーカーのレベルは、該被験者への ABT-869 の投与に対する該癌の感受性を示す。該方法においては、該サンプルにおける各マーカーのレベルを各マーカーに関する所定レベルと比較することは、該マーカーレベルを参照サンプルにおける該マーカーのそれぞれのレベルと比較することを含み、ここで、該参照サンプルは、各マーカーに関する所定レベルに対応するレベルの該マーカーのそれぞれを含む。該癌は非小細胞肺癌でありうる。該方法においては、被験者のサンプルにおける NSE レベルは、例えば、NSE に関する所定レベル未満であることが可能であり、被験者のサンプルにおける CA 125 レベルは CA 125 に関する所定レベル未満であることが可能であり、被験者のサンプルにおける CYFRA 21-1 レベルは CYFRA 21-1 に関する所定レベル未満であることが可能であり、あるいは被験者のサンプルにおける CEA レベルは CEA に関する所定レベルを超えており、あるいは 4 つ全ての条件のいずれかの組合せが存在しうる。該方法は更に、例えば、それらの 1 以上のマーカーのレベルから該被験者に関する

10

20

30

40

50

マーカ-特性 (marker signature) を得ることを含みうる。この場合、所定パターンを有するマーカ-特性は、該所定パターンを欠くマーカ-特性を有する被験者と比較した場合、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の感受性の増加を示す。該方法は更に、分類樹 (classification tree) 分析を適用することにより、被験者のサンプルにおけるマーカ-のレベルを参照サンプルにおけるマーカ-のレベルと比較することを含みうる。分類樹分析は、例えばコンピュータ処理により行われうる。

【 0 0 1 2 】

もう1つの態様においては、本開示は、癌の治療のためのA B T - 8 6 9 の投与の予測効力に関して、それぞれが癌を有する又は癌を有する疑いのある1以上の被験者を分類するための方法を提供し、該方法は、各被験者からのサンプルにおいて、N S E、C Y F R A 2 1 - 1、C A 1 2 5 およびC E A からなる群から選択される少なくとも1つのマーカ-のレベルを決定することを含み、ここで、参照サンプルにおけるN S E のレベルと比較して減少したN S E のレベル、参照サンプルにおけるC A 1 2 5 のレベルと比較して減少したC A 1 2 5 のレベル、参照サンプルにおけるC Y F R A 2 1 - 1 のレベルと比較して減少したC Y F R A 2 1 - 1 のレベル、参照サンプルにおけるC E A のレベルと比較して増加したC E A のレベルのいずれか1つ、またはそれらのいずれかの組合せは、該被験者へのA B T - 8 6 9 の投与に対する該癌の感受性を示す。該方法は更に、N S E、C A 1 2 5、C Y F R A 2 1 - 1 およびC E A の少なくとも1つのレベルに基づいてA B T - 8 6 9 での治療に対して感受性であるものとして各被験者を分類することを含みうる。該方法においては、該被験者または被験者らは非小細胞肺癌を有しうる、または非小細胞肺癌を有する疑いがありうる。該方法においては、例えば、被験者のサンプルにおけるN S E レベルは該参照サンプルにおけるN S E のレベルと比較して低いことが可能である。被験者のサンプルにおけるC A 1 2 5 レベルは該参照サンプルにおけるC A 1 2 5 のレベルと比較して低いことが可能である。被験者のサンプルにおけるC Y F R A 2 1 - 1 レベルは該参照サンプルにおけるC Y F R A 2 1 - 1 のレベルと比較して低いことが可能である。被験者のサンプルにおけるC E A レベルは該参照サンプルにおけるC E A のレベルと比較して高いことが可能である。該方法は更に、それらの1以上のマーカ-のレベルから各被験者に関するマーカ-特性 (marker signature) を得ることを含みうる。この場合、所定パターンを有するマーカ-特性は、該所定パターンを欠くマーカ-特性を有する被験者と比較した場合、A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の感受性の増加を示す。該方法は更に、コンピュータ処理により行われうる分類樹 (classification tree) 分析を適用することにより、各被験者のサンプルにおけるマーカ-のレベルを参照サンプルにおける同じマーカ-のレベルと比較することを含みうる。前記方法のいずれにおいても、該サンプルは、血清または血漿サンプルを含む血液サンプルでありうる。前記方法はいずれも、被験者からサンプルを得る工程を更に含みうる。前記方法のいずれにおいても、各マーカ-のレベルは、例えば免疫組織化学的方法またはイムノアッセイにより決定されうる。

【 0 0 1 3 】

もう1つの態様においては、本開示は、a) 1以上の結合試薬 (各結合試薬は、N S E、C A 1 2 5、C Y F R A 2 1 - 1 およびC E A からなる群から選択される少なくとも1つのマーカ-に対する、独立した結合特異性を有し、各結合試薬は、独立して、少なくとも1つの基体上の別々の位置に結合する) を含むアレイ、およびb) 該アレイ内に所定レベルの該マーカ-を含有する対照サンプル (ここで、各マーカ-に関する所定レベルは、そのマーカ-に関するレベルがA B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す際の比較対象となるレベルである) を含む、被験者へのA B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者における癌の感受性を予測するためのキットを提供する。該キットの構成によりA B T - 8 6 9 の投与の感受性を予測する対象となる癌は非小細胞肺癌でありうる。該キットにおいては、該対照サンプルにおけるN S E のレベルは、例えば、被験者のサンプルにおけるN S E のレベルが、該対照サンプルN S E レベル未満であれば、A B T - 8 6 9

10

20

30

40

50

の投与に対する該被験者の癌の感受性を示すようなレベルでありうる。該対照サンプルにおけるC A 1 2 5のレベルは、被験者のサンプルにおけるC A 1 2 5のレベルが、該対照サンプルC A 1 2 5レベル未満であれば、A B T - 8 6 9の投与に対する該被験者の癌の感受性を示すようなレベルでありうる。該対照サンプルにおけるC Y F R A 2 1 - 1のレベルは、被験者のサンプルにおけるC Y F R A 2 1 - 1のレベルが、該対照サンプルC Y F R A 2 1 - 1レベル未満であれば、A B T - 8 6 9の投与に対する該被験者の癌の感受性を示すようなレベルでありうる。該対照サンプルにおけるC E Aのレベルは、被験者のサンプルにおけるC E Aのレベルが、該対照サンプルC E Aレベルを超えれば、A B T - 8 6 9の投与に対する該被験者の癌の感受性を示すようなレベルでありうる。該キットにおいては、前記の1以上の基体はそれぞれ、検出可能な標識に結合した固体支持体を含みうる。該検出可能標識は、例えば蛍光化合物を含みうる。該キットは更に、被験者からのサンプルにおける各マーカーのレベルを決定するための説明を含みうる。被験者のサンプルは、血漿サンプルまたは血清サンプルを含む血液サンプルでありうる。

10

20

30

40

50

【0014】

もう1つの態様においては、本開示は、a) N S E、C A 1 2 5、C Y F R A 2 1 - 1、C E Aおよびそれらのトランケート化形態からなる群から選択される1以上を含むマーカーのマイクロアレイ、ならびにb) 所定レベルの該マーカーを含有する対照サンプル(ここで、各マーカーに関する所定レベルは、そのマーカーに関するレベルがA B T - 8 6 9の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す際の比較対象となるレベルである)を含む、被験者へのA B T - 8 6 9の投与に対する該被験者における癌の感受性を予測するためのキットを提供する。該キットの構成によりA B T - 8 6 9の投与の感受性を予測する対象となる癌は非小細胞肺癌でありうる。該キットにおいては、該対照サンプルにおけるN S Eのレベルは、例えば、被験者のサンプルにおけるN S Eのレベルが、該対照サンプルN S Eレベル未満であれば、A B T - 8 6 9の投与に対する該被験者の癌の感受性を示すようなレベルでありうる。該対照サンプルにおけるC A 1 2 5のレベルは、被験者のサンプルにおけるC A 1 2 5のレベルが、該対照サンプルC A 1 2 5レベル未満であれば、A B T - 8 6 9の投与に対する該被験者の癌の感受性を示すようなレベルでありうる。該対照サンプルにおけるC Y F R A 2 1 - 1のレベルは、被験者のサンプルにおけるC Y F R A 2 1 - 1のレベルが、該対照サンプルC Y F R A 2 1 - 1レベル未満であれば、A B T - 8 6 9の投与に対する該被験者の癌の感受性を示すようなレベルでありうる。該対照サンプルにおけるC E Aのレベルは、被験者のサンプルにおけるC E Aのレベルが、該対照サンプルC E Aレベルを超えれば、A B T - 8 6 9の投与に対する該被験者の癌の感受性を示すようなレベルでありうる。該キットにおいては、前記の1以上の基体はそれぞれ、検出可能な標識に結合した固体支持体を含みうる。該検出可能標識は、例えば蛍光化合物を含みうる。該キットは更に、被験者からのサンプルにおける各マーカーのレベルを決定するための説明を含みうる。被験者のサンプルは、血漿サンプルまたは血清サンプルを含む血液サンプルでありうる。

【0015】

詳細な説明

A. 定義

この節および本明細書における全開示において用いられている表題は限定的なものではない。

【0016】

a) 本明細書中で用いる単数形は、文脈と明らかに矛盾しない限り、複数指示物を含む。本明細書における数的範囲の列挙に関しては、同程度の精度を伴ってそれらの間に介在する各数値が明らかに含まれる。例えば、範囲6 ~ 9の場合、6および9に加えて数字7および8が含まれ、範囲6 . 0 ~ 7 . 0の場合、数字6 . 0、6 . 1、6 . 2、6 . 3、6 . 4、6 . 5、6 . 6、6 . 7、6 . 8、6 . 9および7 . 0が明らかに含まれる。

【0017】

b) ニューロン特異的エノラーゼ(「N S E」)

本明細書中で互換的に用いる「ニューロン特異的エノラーゼ」および「NSE」なる語は、エノラーゼ2（正式記号ENO2）としても公知であるヒト遺伝子によりコードされるタンパク質およびその保存的変異体を意味する。本明細書中で用いる「正式記号」なる語は、United States National Center for Biotechnology Informationにより保有されているEntrez Geneデータベースにおいて用いられているものを意味する。

【0018】

c) 癌抗原125（「CA125」）

本明細書中で互換的に用いる「癌抗原125」および「CA125」なる語は、ヒトMUC16遺伝子によりコードされるタンパク質（正式記号MUC16）であるMUC16としても公知の細胞表面結合性のMucin16から誘導される、卵巣癌に関する腫瘍マーカーとして認識されている炭水化物抗原、およびCA125の保存的変異体を意味する。

10

【0019】

d) サイトケラチン19の血清可溶性断片（「CYFRA21-1」）

本明細書中で互換的に用いる「サイトケラチン19の血清可溶性断片」および「CYFRA21-1」なる語は、ヒトケラチン19遺伝子によりコードされるタンパク質であるサイトケラチン19（正式記号KRT19）から誘導される、肺癌を含む複数の癌に関する腫瘍マーカーとして認識されている抗原、およびKRT19の保存的変異体を意味する。

20

【0020】

e) 癌胎児性抗原（「CEA」）

本明細書中で互換的に用いる「癌胎児性抗原」および「CEA」なる語は、GenBankアクセッション番号CAE75559としてのアミノ酸配列を有するヒトタンパク質およびその保存的変異体を意味する。

【0021】

f) 検出可能標識

本明細書中で用いる「検出可能（な）標識」なる語は、シグナルを生成する任意の部分の意味し、この場合、該シグナルは、該部分に結合した分子の状態の変化の光学的、電氣的または他の物理的表示により測定可能である。そのような物理的表示手段は、分光学的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電磁氣的、放射化学的および化学的手段、例えば蛍光、化学蛍光、化学発光など（これらに限定されるものではない）を含む。

30

【0022】

g) 被験者

本明細書中で用いる「被験者」および「患者」なる語は、該被験者がいずれかの形態の治療を受けた又は現在受けているかどうかに関係なく、互換的に用いられる。本明細書中で用いる「被験者」および「被験者ら」なる語は、哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ラクダ、ラマ、ウマ、ヤギ、ウサギ、ヒツジ、ハムスター、モルモット、ネコ、イヌ、ラットおよびマウス、非ヒト霊長類（例えば、サル、例えば、シノモルグスサル、チンパンジーなど）およびヒト）（これらに限定されるものではない）を含むいずれかの脊椎動物を意味する。好ましくは、被験者はヒトである。

40

【0023】

h) 試験サンプル

本明細書中で用いる「試験サンプル」なる語は、一般に、1以上の癌マーカーに関して試験されている及び/又は1以上の癌マーカーを含有する疑いのある生物学的物質を意味する。該生物学的物質はいずれかの生物学的起源に由来しうる。生物学的物質の例には、末梢血サンプル、腫瘍または疑わしい腫瘍組織、薄層細胞学的サンプル、細針吸引サンプル、骨髄サンプル、リンパ節サンプル、尿サンプル、腹水サンプル、洗浄サンプル、食道ブラッシングサンプル、膀胱または肺洗浄サンプル、脊髄液サンプル、脳液サンプル、管吸引サンプル、乳頭分泌物サンプル、胸膜滲出液サンプル、新鮮凍結組織サンプル、バラ

50

フィン包埋組織サンプル、または血液サンプルの血清もしくは血漿画分、末梢血サンプルのいずれかからの抽出もしくは加工サンプルが含まれるが、これらに限定されるものではない。試験サンプルは、該生物学的起源から得られたままの状態です直接的に、または該サンプルの特性を変化させるための前処理の後で使用される。例えば、そのような前処理は、血液から血漿を調製し、粘液を希釈することなどを含みうる。前処理方法は、濾過、沈殿、希釈、蒸留、混合、濃縮、阻害性化合物の不活性化、試薬の添加、細胞溶解などをも含みうる。そのような前処理方法を試験サンプルに対して用いる場合、そのような前処理方法は、癌細胞が試験サンプル内に保持されるようなものである。

【0024】

B. A B T - 8 6 9 に対する癌感受性を予測するマーカー

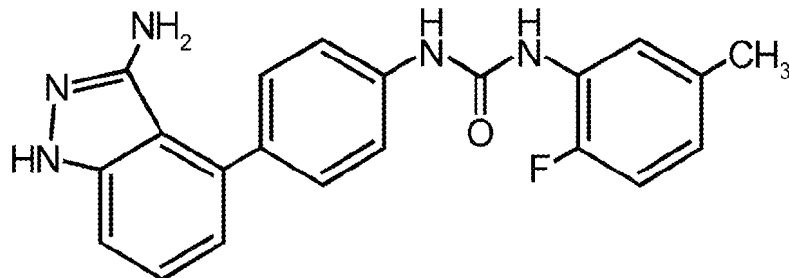
本開示方法およびキットは、1つには、被験者から得られた試験サンプルにおいて見出される或るマーカー（または「生物マーカー」）のレベルが A B T - 8 6 9 の投与に対する該被験者の癌の感受性を予測するという驚くべき知見に基づいている。これらの予測マーカーには、N S E、C A 1 2 5、C Y F R A 2 1 - 1 および C E A が含まれる。

【0025】

本発明方法は化合物 A B T - 8 6 9（リニファニブ（L i n i f a n i b）；[N -（4 -（3 - アミノ - 1 H - インダゾール - 4 - イル）フェニル） - N' -（2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル）尿素]）に関して特に有用であり、該化合物は、血管内皮増殖因子（V E G F）および血小板由来増殖因子（P D G F）受容体ファミリーのメンバーの強力なインヒビターである A T P 競合性受容体チロシンキナーゼ（R T K）インヒビターである。S h a n k a r D . B . ら、B l o o d , A p r 1 5 : 1 0 9（8）, 3 4 0 0 - 8（2 0 0 7）を参照されたい。A B T - 8 6 9 の化学構造は以下のとおりである。

【0026】

【化1】



【0027】

A B T - 8 6 9 の他の合成方法は既に記載されている（例えば、A . K r u g e r ら、O r g . P r o c e s s R e s . D e v . 1 3（6）, 1 4 1 9 - 2 5（2 0 0 9）を参照されたい）。A B T - 8 6 9 を含有する医薬組成物ならびに癌治療のためのその投与の経路および方法は公知であり、例えば、米国特許出願第 1 1 / 6 3 6 , 1 8 9 号（U S 2 0 0 7 / 0 1 3 5 3 8 7）（その全開示を参照により本明細書に組み入れることとする）に詳細に記載されている。

【0028】

予測マーカーは、被験者からの試験サンプル（例えば、血漿または血清サンプルでありうる血液サンプル）において見出され測定されうるいずれかのマーカーであり、そのマーカーのレベル（すなわち、量）は特定の治療用化合物および/または化合物のクラスに対する癌の応答に相関される。本明細書に記載されているとおり、マーカー N S E、C A 1 2 5、C Y F R A 2 1 - 1 および C E A は、A B T - 8 6 9 の投与を意味する A B T - 8 6 9 での治療に対する被験者の感受性またはより詳しくは被験者の癌の感受性を予測することが見出された。臨床的結果、より詳しくは A B T - 8 6 9 に対する感受性に対するマーカーの相関性を決定するために、関心のある特定の癌を有する被験者におけるマーカー濃度を、例えば、ベースライン尺度に関して開始時点で、ついで治療計画の開始の後の約

10

20

30

40

50

3週間、例えば第21日または第22日の時点における第2の時点で測定する。マーカー閾値または「カットオフ」は、例えば、特定の癌の型に関する中央値として、または値の分布におけるそのようなカットオフ値が選択されうるいずれかの他の統計的アプローチを用いることにより確定されうる。各マーカーに関して、該閾値を超える又はそれ未満のマーカーレベルを有するものとして被験者を分類する。ついで生存、例えば総生存時間を治療クラスの間数として決定し、各マーカーおよび治療に関して比較する。

【0029】

このようにして、各マーカーに関して、所定のカットオフレベルを特定し、これは、本明細書に記載されている方法およびキットにおいて後に用いられうる参照レベルとなる。より詳しくは、本明細書に記載されているとおり、NSEに関する所定レベル未満のNSEのレベル、CYFRA21-1に関する所定レベル未満のCYFRA21-1のレベル、CA125に関する所定レベル未満のCA125のレベル、CEAに関する所定レベルを超えるCEAのレベルまたはそれらのいずれかの組合せは、各マーカーに関する所定レベルを超えるNSE、CA125もしくはCYFRA21-1のレベルを有する被験者またはCEAに関する所定レベル未満のCEAのレベルを有する被験者と比較した場合、ABT-869の投与に対する被験者の癌の感受性の増加を示す。

10

【0030】

典型的に、被験者からの試験サンプルにおける各マーカーのレベルは、免疫組織化学的方法またはイムノアッセイ技術、例えばエンザイムイムノアッセイ(EIA)を用いて決定され、そのためのキットは幾つかの商業的供給業者から容易に商業的に入手可能である。典型的な微粒子エンザイムイムノアッセイ技術は、Abbott Laboratoriesから入手可能なASYM(登録商標)Systemである。該アッセイは多重(マルチプレックス)技術を含みうる。したがって、単一アッセイ法の出力から2以上のマーカーのレベルが決定されうる。試験サンプルにおけるNSE、CA125、CYFRA21-1およびCEAのいずれか2以上のマーカーレベルを組合せて、それらの2以上のマーカーレベルから構成されるパターンにより特徴づけられるマーカー特性(「生物マーカープロファイル」と称されることもある)を得ることが可能である。典型的なそのようなパターンは、例えば、CA125に関する所定カットオフ未満のCA125のレベル、CYFRA21-1に関する所定カットオフ未満のCYFRA21-1のレベルおよびCEAに関する所定カットオフを超えるCEAのレベルの1以上と共に、NSEに関する所定カットオフ未満のNSEのレベルから構成される。該マーカー特性はNSE、CA125、CYFRA21-1およびCEA以外の1以上のマーカーのレベルを含みうる。所定パターンを有する、すなわち、それぞれの少なくとも2つのマーカーに関するカットオフ基準のような或る基準を満たすマーカー特性は、該所定パターンを欠くマーカー特性と比較した場合、ABT-869の投与に対する被験者の感受性の増加を示す。

20

30

【0031】

本開示の方法およびキットにおけるこれらのマーカーの使用は、ABT-869を使用する標的化癌療法を開発するための基礎となる。該方法は、例えば、単独療法として又は他の化学療法(例えば、通常化学療法)との併用療法の一部として被験者に投与されるABT-869療法のための付随的アッセイの基礎として特に有用でありうる。ABT-869の投与に対する癌の感受性を該マーカーレベルが予測することが決定される対象となるいずれかの癌型に関して、該方法は行われうる。典型的なそのような癌はいずれかの癌腫、例えば非小細胞肺癌、またはいずれかの充実性腫瘍である。

40

【0032】

C. 方法

被験者へのABT-869の投与に対する該被験者における癌の感受性を予測するための方法は、本明細書に記載されている予測マーカー、すなわち、ニューロン特異的エノラーゼ(NSE)、癌抗原125(CA125)、サイトケラチン19の血清可溶性断片(CYFRA21-1)および癌胎児性抗原(CEA)の少なくとも1つのレベルを決定することを含む。1)NSEに関する所定レベル未満のNSEのレベル、2)CA125に

50

関する所定レベル未満の C A 1 2 5 のレベル、 C Y F R A 2 1 - 1 に関する所定レベル未満の C Y F R A 2 1 - 1 のレベル、および 3) C E A に関する所定レベルを超える C E A のレベルのいずれか 1 以上、またはそれらのいずれかの組合せは、各マーカーに関する所定レベルを超える N S E、 C A 1 2 5 または C Y F R A 2 1 - 1 のレベルを有する被験者と比較した場合または各マーカーに関する所定レベル未満の C E A のレベルを有する被験者と比較した場合の、 A B T - 8 6 9 の投与に対する被験者の癌の感受性の増加を示す。該方法は、例えば、 N S E、 C A 1 2 5、 C Y F R A 2 1 - 1 および C E A の 4 つ全てのレベルを決定することを含みうる。本開示の対象となる癌は、抗血管新生療法、例えば A B T - 8 6 9 療法が想定される任意の癌、特に、任意の充実性腫瘍、例えば乳房腫瘍、および癌腫、例えば肝細胞癌、腎細胞癌、小細胞および大細胞癌、ならびにそれらの組合せを含み、例えば非小細胞肺癌 (N S C L C) を含む。

10

【 0 0 3 3 】

薬物が癌細胞を殺す、または腫瘍細胞を減少させる、および/または全体的な癌の成長もしくは広がり(転移)を低減する能力に基づいて、癌または被験者(患者)は、 A B T - 8 6 9 の投与を含む選択された薬物治療計画に対して感受性または抵抗性であると示されうる。感受性でない癌細胞または腫瘍は治療計画に対して抵抗性であるとみなされ、該薬物療法に応答しないもの、例えば、該薬物療法が腫瘍サイズを有意に減少させず、また、腫瘍の成長や広がりを抑制もしないものである。該治療計画に感受性である癌細胞は該薬物療法に反応して、腫瘍サイズの減少および/または腫瘍の成長もしくは広がりの抑制、ひいては総生存期間(「OS」)の延長をももたらすものである。治療計画に対する応答のモニターは、多数の病理学的、臨床的およびイメージング方法、例えば、本明細書に記載されている方法および医学分野で一般によく知られている方法により達成されうる。例えば、腫瘍サイズは、軟組織イメージング技術、例えば超音波、 C T および/または D C E - M R I を用いて評価されうる。また、該方法は、採血およびフィンガースティック(これらに限定されるものではない)を含むいずれかの組織サンプル採取技術、ならびに針生検を含む組織生検技術を用いて、被験者から試験サンプルを得ることを更に含みうると理解されるであろう。

20

【 0 0 3 4 】

2 以上のマーカーのレベルを決定する場合には、該方法は、それらの 2 以上のマーカーのレベルから被験者に関するマーカー特性を得ることを更に含みうる。該マーカー特性は、例えば、2 以上のマーカーレベルを含むことが可能であり、この場合、そのマーカーに関するカットオフ値と比較した場合の各レベルは該マーカー特性の特徴を決定し、該特徴も該特性を構成する。所定パターン(すなわち、各マーカーに関するカットオフ値と比較した場合の或る関係をそれぞれが有するマーカーレベルを表すパターン)を有する特性は、該所定パターンを欠くマーカー特性と比較した場合、 A B T - 8 6 9 の投与に対する被験者の感受性の増加を示す。例えば、 A B T - 8 6 9 の投与に対する被験者の感受性の増加を示し N S E、 C A 1 2 5、 C Y F R A 2 1 - 1 および C E A の全てに関するマーカーレベルに基づく所定特性パターンは、 1) N S E に関する所定レベル未満の N S E のレベル、 2) C Y F R A 2 1 - 1 に関する所定レベル未満の C Y F R A 2 1 - 1 のレベル、 3) C A 1 2 5 に関する所定レベル未満の C A 1 2 5 のレベル、および 3) C E A に関する所定レベルを超える C E A のレベルにより特徴づけられるパターンである。これらのパターンの特徴の全てを有する特性はいずれも、 A B T - 8 6 9 の投与に対する被験者の感受性を示す特性の典型例である。

30

40

【 0 0 3 5 】

該マーカーレベルの分析は、少なくとも 2 つのマーカーのレベルを対照サンプルにおける同じマーカーのレベルと比較することを更に含むことが可能であり、これは、分類樹分析を適用することにより行われうる。分類樹分析は一般によく知られており、コンピュータ処理を用いるマーカーレベルの分析に容易に適用されうる。例えば、 A B T - 8 6 9 の治療に対する癌の感受性と相関する本明細書に記載のマーカーレベルを表す参照 3 D 等高線プロットを作成することが可能である。いずれかの与えられた被験者に関して、比較

50

しうる3Dプロットを作成し、該プロットを該参照3Dプロットと比較して、ABT-869の投与に対する該被験者の感受性を示すマーカー特性を該被験者が有するかどうかを決定することが可能である。分類樹分析はマーカーレベルの分析に好適である。なぜなら、それはグラフ表示に特に適しており、解釈が容易だからである。しかし、本明細書に記載されている方法に基づいて、2つの異なる被験者からの又は参照サンプルおよび被験者からの複数のマーカーレベルを比較し、ABT-869の投与に対する被験者の感受性を示す出力を与える、コンピュータに基づくあらゆる適用が用いられうる、と理解されるであろう。

【0036】

該方法は、被験者における癌の治療のためのABT-869の投与の予測効力に関して、癌を有する又は癌を有する疑いのある各被験者からなる1以上の被験者を分類するために用いられうる。そのようなアプローチは、各被験者からのサンプルにおいて、マーカーNSE、CA125、CYFRA21-1およびCEAの少なくとも1つのレベルを決定し、各マーカーのレベルを参照サンプルにおけるそのレベルと比較することを含む。該参照サンプルはマーカーに関する所定カットオフ値に対応する量の各マーカーを含む。1)参照サンプルにおけるNSEのレベルと比較して減少したNSEのレベル、2)参照サンプルにおけるCYFRA21-1のレベルと比較して減少したCYFRA21-1のレベル、参照サンプルにおけるCEAのレベルと比較して増加したCEAのレベル、参照サンプルにおけるCA125のレベルと比較して減少したCA125のレベル、またはそれらのいずれかの組合せは、該被験者へのABT-869の投与に対する癌の感受性を示す。したがって、該方法は、例えば、ABT-869での治療が別の療法と比べて優れた結果をもたらす可能性がある患者集団を対象とするために用いられうる。

【0037】

D. キット

本開示はまた、被験者へのABT-869の投与に対する該被験者における癌の感受性を予測するためのキットを提供する。該キットは、例えば、1以上の結合試薬を含むアレイ、および所定レベルのマーカーを含有する対照サンプルを含むことが可能であり、ここで、各マーカーに関する所定レベルは、そのマーカーに関するレベルがABT-869の投与に対する該被験者の癌の感受性を示す際の比較対象となるレベルである。各マーカーに関する所定レベルは、例えば、統計分析(例えば、本明細書、例えば実施例に記載されているもの)により決定されるカットオフまたは閾値である。各結合試薬はNSE、CA125、CYFRA21-1およびCEAの少なくとも1つに対する独立した結合特異性を有する。典型的なそのような結合試薬は抗体である。あるいは、キットは2以上の該マーカーまたはそのトランケート化形態もしくは断片のアレイを含みうる。

【0038】

抗体

結合試薬は、例えばポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト抗体、アフィニティ成熟抗体または抗体フラグメントでありうる。各マーカーに対する捕捉抗体および検出抗体の両方が使用されるサンドイッチイムノアッセイ形態が使用されうる。抗体は検出可能標識に結合(例えば、コンジュゲート化)されうる。モノクローナル抗体は該マーカー/抗原に高特異的であるが、好ましくは、可能な限り多くの該マーカー/抗原を固定化するためには、捕捉抗体としてポリクローナル抗体が使用されうる。ついで、各マーカー/抗原に対する検出抗体として、該マーカー/抗原に対する固有の高い結合特異性を有するモノクローナル抗体が使用されうる。いずれの場合も、該捕捉抗体および検出抗体は、好ましくは他方の結合を妨げることなく、各マーカー上の非重複エピトープを認識する。

【0039】

ポリクローナル抗体は、適当な非ヒト哺乳動物(例えば、マウスまたはウサギ)に免疫原を注射(例えば、皮下または筋肉内注射)することにより産生される。一般に、該免疫原は、標的抗原に対する比較的高いアフィニティを有する高力価の抗体の産生を誘発する

はずである。所望により、当技術分野でよく知られた結合技術により、担体タンパク質に該マーカーをコンジュゲート化（結合）する。一般に使用される担体には、キーホールリンペットヘモシアニン（KLH）、チログロブリン、ウシ血清アルブミン（BSA）および破傷風トキソイドが含まれる。ついで該コンジュゲートを、該動物を免疫するために使用する。ついで、該動物から採取した血液サンプルから該抗体を得る。ポリクローナル抗体を製造するために用いられる技術は文献に詳細に記載されている（Methods of Enzymology, "Production of Antisera with Small Doses of Immunogen: Multiple Intradermal Injections", Langoneら編（Acad. Press, 1981））。該動物により産生されたポリクローナル抗体を更に、標的抗原が結合しているマトリックスへの結合および該マトリックスからの溶出により精製することが可能である。ポリクローナルおよびモノクローナル抗体の精製および/または濃縮のための、免疫学の分野において一般的な種々の技術が当業者に知られている（例えば、Coliganら, (1991) Unit 9, Current Protocols in Immunology, Wiley Interscienceを参照されたい）。

10

20

30

40

50

【0040】

多数の用途にはモノクローナル抗体（mAb）が好ましい。mAbを分泌するハイブリドーマの製造のための一般的な方法はよく知られている（KohlerおよびMilstein (1975) Nature, 256: 495）。簡潔に説明すると、KohlerおよびMilsteinにより記載されているとおり、該技術は、メラノーマ、奇形癌または頸部、神経膠腫もしくは肺の癌を有する5人の異なる癌患者の局所流出リンパ節からリンパ球を単離し（外科的試料からサンプルを得た場合）、該細胞をプールし、該細胞をSHFP-1と融合させることを含む。ハイブリドーマを、癌細胞系に結合した抗体の産生に関してスクリーニングした。関心のあるmAbの基本的反応パターンを決定するために、通常のスクリーニング技術（例えば、酵素結合イムノソルベントアッセイまたは「ELISA」）を用いてmAb間の特異性の確認を行うことが可能である。

【0041】

本明細書中で用いる「抗体」なる語は、抗原結合性抗体フラグメント、例えば一本鎖抗体（scFvなど）をも含み、これは、ファージ提示技術を用いて製造/選択されうる。細菌に感染するウイルス（バクテリオファージまたはファージ）の表面上で抗体フラグメントを発現させうることにより、例えば1010個を超える非結合性クローンのライブラリーから単一の結合抗体フラグメントを単離することが可能となる。抗体フラグメントをファージの表面上で発現させる（ファージ提示）ために、抗体フラグメント遺伝子を、ファージ表面タンパク質（例えば、pIII）をコードする遺伝子内に挿入し、該抗体フラグメント-pIII融合タンパク質を該ファージ表面上で提示させる（McCaffertyら(1990) Nature, 348: 552-554; Hoogenboomら(1991) Nucleic Acids Res. 19: 4133-4137）。

【0042】

ファージの表面上の抗体フラグメントは機能性であるため、ファージ含有抗原結合性抗体フラグメントは抗原アフィニティクマトグラフィーにより非結合性ファージから分離されうる（McCaffertyら(1990) Nature, 348: 552-554）。該抗体フラグメントのアフィニティに応じて、1ラウンドのアフィニティ選択で20倍~1,000,000倍の富化（濃縮）率が得られる。しかし、細菌に該溶出ファージを感染させることにより、より多数のファージが増殖し、もう1つのラウンドの選択に付すことが可能である。このようにして、1ラウンドにおける1000倍の富化は2ラウンドの選択において1,000,000倍になりうる（McCaffertyら(1990) Nature, 348: 552-554）。したがって、富化が低い場合であっても（Marksら(1991) J. Mol. Biol. 222: 581-597）、複数のラウンドのアフィニティ選択は稀有ファージの単離をもたらす。抗原上のファージ抗体ライブラリーの選択は富化をもたらすため、僅か3~4ラウンドの選択の後で大多数のク

ローンは抗原に結合する。したがって、比較的少数のクローン（数百個）を抗原への結合に関して分析する必要があるに過ぎない。

【0043】

非常に大きく且つ多様なV遺伝子レパトワをファージ上で提示させることにより、前免疫化を行うことなくヒト抗体を製造することが可能である（Marksら（1991）*J. Mol. Biol.* 222: 581-597）。1つの実施形態においては、ヒト末梢血リンパ球に存在する天然VHおよびVLレパトワをPCRにより未免疫化ドナーから単離する。3000万個のファージ抗体のライブラリーを作製するためにファージベクター内にクローニングされうるscFv遺伝子レパトワを作製するために、PCRを用いて、V遺伝子レパトワをランダムに互いにスプライシングさせることが可能である（同誌）。単一の「ナープ」ファージ抗体ライブラリーから、ハプテン、多糖およびタンパク質を含む17個を超える異なる抗原に対して結合性抗体フラグメントが単離されている（Marksら（1991）*J. Mol. Biol.* 222: 581-597；Marksら（1993）*Bio/Technology* 10: 779-783；Griffithsら（1993）*EMBO J.* 12: 725-734；Clacksonら（1991）*Nature* 352: 624-628）。ヒトチログロブリン、免疫グロブリン、腫瘍壊死因子およびCEAを含む自己タンパク質に対して抗体が産生されている（Griffithsら（1993）*EMBO J.* 12: 725-734）。該抗体フラグメントは、選択に使用される抗原に対して高特異的であり、1nM~100nMの範囲のアフィニティを有する（Marksら（1991）*J. Mol. Biol.* 222: 581-597；Griffithsら（1993）*EMBO J.* 12: 725-734）。より大きなファージ抗体ライブラリーは、より大きな比率の抗原に対する、より高い結合アフィニティの、より多くの抗体の単離をもたらす。

10

20

【0044】

当業者が容易に認識しているとおり、抗体は多数の商業的サービス業者（例えば、Berkeley Antibody Laboratories、Bethyl Laboratories、Anawa、Eurogenetecなど）のいずれかによっても製造されうる。

【0045】

固相

本開示のキットにおいては、各結合試薬は固相に結合されうる。固相は、抗体に結合する十分な表面アフィニティを有するいずれかの適当な物質でありうる。例えば、各捕捉抗体は該マーカの1つに対して特異的結合を示す。該固相は、磁性粒子、ビーズ、試験管、マイクロタイプレート、キュベット、膜、骨格分子、石英結晶、フィルム、濾紙、ディスクまたはチップのような多数の形態のいずれかをとりうる。有用な固相分子には以下のものが含まれる：天然重合体炭水化物およびその合成修飾、架橋または置換誘導体、例えば寒天、アガロース、架橋アルギン酸、置換および架橋グアーガム、セルロースエステル（特に硝酸およびカルボン酸とのもの）、混合セルロースエステルならびにセルロースエーテル；窒素を含有する天然重合体、例えばタンパク質、および誘導体、例えば架橋または修飾ゼラチン；天然炭化水素重合体、例えばラテックスおよびゴム；合成重合体、例えばビニル重合体、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリビニルクロリド、ポリビニルアセタートおよびその部分的に加水分解された誘導体、ポリアクリルアミド、ポリメタクリラート、前記縮合重合体の共重合体および三元共重合体、例えばポリエステル、ポリアミドおよび他の重合体、例えばポリウレタンまたはポリエポキシド；無機物質、例えばアルカリ土類金属およびマグネシウムのスルファートまたはカルボナート、例えば硫酸バリウム、硫酸カルシウム、炭酸カルシウム、アルカリおよびアルカリ土類金属、アルミニウムおよびマグネシウムのシリケート；ならびにアルミニウムまたはケイ素オキシドまたはヒドレート、例えばクレー、アルミナ、タルク、カオリン、ゼオライト、シリカゲルまたはガラス（これらの物質は前記重合体物質と共にフィルターとして使用されうる）；ならびに前記クラスの混合物または共重合体、例えば、既存天然重合体

30

40

50

上で合成重合体の重合を開始させることにより得られるグラフト共重合体。これらの物質の全ては、例えばフィルム、シート、チューブ、粒子またはプレートのような適当な形状で使用されることが可能であり、あるいはそれらは例えば紙、ガラス、プラスチックフィルムまたは織物などのような適当な不活性担体上にコーティングされ又はそれらに結合もしくは積層されうる。ニトロセルロースは、モノクローナル抗体を含む多種多様な試薬に対する優れた吸収および吸着特性を有する。ナイロンも類似特性を有し、同様に好適である。前記物質はいずれも、1以上の特異的結合試薬の例えばマイクロアレイのようなアレイを形成させるために使用されうる。

【0046】

あるいは、該固相は微粒子でありうる。本開示において有用な微粒子は、いずれかの適当なタイプの粒状物質から当業者により選択されることが可能であり、ポリスチレン、ポリメタクリレート、ポリプロピレン、ラテックス、ポリテトラフルオロエチレン、ポリアクリロニトリル、ポリカルボナートまたは類似物質から構成されるものを包含する。更に、磁界内の微粒子の扱いが容易となるよう、該微粒子は磁性または常磁性微粒子でありうる。典型的な実施形態においては、該微粒子はカルボキシル化磁性微粒子である。微粒子は可溶性試薬と試験サンプルとの混合物に懸濁されることが可能であり、あるいは支持物質により保持され固定化されうる。後者の場合、支持物質上または支持物質内の微粒子は該支持物質内のどの位置へも実質的に移動できない。あるいは、該微粒子は、沈降または遠心分離により、可溶性試薬と試験サンプルとの混合物中の懸濁液から分離されうる。該微粒子が磁性または常磁性である場合、該微粒子は、磁界により、可溶性試薬と試験サンプルとの混合物中の懸濁液から分離されうる。本開示の方法は、固相が微粒子を含む自動化および半自動化系を含む微粒子技術を利用する系における使用に適合化されうる。そのような系には、公開EPO出願番号EP 0 425 633およびEP 0 424 634に対応する係属中の米国特許出願第425,651号および米国特許第5,089,424号ならびに米国特許第5,006,309号に記載されているものが含まれる。

【0047】

固相の選択に影響を及ぼす他の考慮事項には、標識物の非特異的結合を最小にしうること、および使用される標識系との適合性が含まれる。例えば、蛍光標識と共に使用される固相は、シグナル検出を可能にする十分に低いバックグラウンド蛍光を有するべきである。特異的捕捉抗体の結合の後、固体支持体の表面は更に、非特異的結合を最少にするために例えば血清、タンパク質または他のブロッキング剤のような物質で処理されうる。

【0048】

検出系

本開示のキットは1以上の検出可能標識を含みうる。1以上の特異的結合試薬、例えば抗体は、検出可能標識に結合されうる。使用に適した検出可能標識には、分光的、光化学的、生化学的、免疫化学的、電気的、光学的または化学的手段により検出可能な部分を有するいずれかの化合物または組成物が含まれる。そのような標識には、例えば酵素、オリゴヌクレオチド、ナノ粒子、化学発光団、発蛍光団、蛍光消光剤、化学発光消光剤またはビオチンが含まれる。したがって、例えば、光学的シグナルを用いるように意図されたイムノアッセイキットにおいては、化学発光、蛍光、りん光電気化学的発光、紫外吸収、可視吸収、赤外吸収、屈折、表面プラズモン共鳴におけるアナライト濃度依存性変化として光学的シグナルが測定される。電気的シグナルを用いるように意図されたイムノアッセイキットにおいては、電流、抵抗、電位、質量対荷電比またはイオン数におけるアナライト濃度依存性変化として電気的シグナルが測定される。状態変化シグナルを用いるように意図されたイムノアッセイキットにおいては、サイズ、溶解度、質量または共鳴におけるアナライト濃度依存性変化として状態変化シグナルが測定される。

【0049】

本開示における有用な標識には、磁性ビーズ(例えば、Dynabeads(商標))、蛍光色素(例えば、フルオレセイン、テキサス・レッド、ローダミン、緑色蛍光タンパク質)など(例えば、Molecular Probes, Eugene, Oreg.,

U S A を参照されたい) 化学発光化合物、例えばアクリジニウム (例えば、アクリジニウム - 9 - カルボキサミド)、フェナントリジニウム、ジオキセタン、ルミノールなど、放射能標識 (例えば、 ^3H 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C または ^{32}P)、触媒、例えば酵素 (例えば、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータ - ガラクトシダーゼおよびその他の E L I S A において一般に使用されるもの) および比色標識、例えばコロイド金 (例えば、 $40 \sim 80 \text{ nm}$ 径サイズの範囲の金粒子は緑色光を高効率で散乱させる) または着色ガラスもしくはプラスチック (例えば、ポリスチレン、ポリプロピレン、ラテックスなど) ビーズが含まれる。そのような標識の使用を教示している特許には、米国特許第 3, 817, 837 号、第 3, 850, 752 号、第 3, 939, 350 号、第 3, 996, 345 号、第 4, 277, 437 号、第 4, 275, 149 号および第 4, 366, 241 号が含まれる。

10

【0050】

該標識は、生物学的サンプルとの接触の前または途中または後で、各抗体、例えば、サンドイッチイムノアッセイ形態における検出抗体に結合されうる。いわゆる「直接標識」は、該アッセイにおける使用の前に抗体に直接的に結合している又は組込まれている検出可能標識である。直接標識は、当業者によく知られた幾つかの手段のいずれかにより、検出抗体に結合または組込まれうる。

【0051】

一方、いわゆる「間接標識」は、典型的に、アッセイ中の或る時点で各抗体に結合する。しばしば、間接標識は、使用の前に検出剤に結合している又は組込まれている部分に結合する。したがって、例えば、各抗体はアッセイにおける使用の前にビオチン化されうる。アッセイ中に、アビジン結合発蛍光団はビオチン含有検出剤に結合して、容易に検出されうる標識を与えうる。

20

【0052】

間接標識のもう1つの例においては、免疫グロブリン定常領域に特異的に結合するポリペプチド、例えばポリペプチド A またはポリペプチド G も、検出抗体に対する標識として使用されうる。これらのポリペプチドは連鎖球菌の細胞壁の通常の構成成分である。それらは、種々の種に由来する免疫グロブリン定常領域に対する強力な非免疫原性反応性を示す (全般的には、Kronvald, (1973) J. Immunol., 111: 1401 - 1406 および Akerstrom (1985) J. Immunol., 135: 2589 - 2542 を参照されたい)。そのようなポリペプチドをこのようにして標識し、アッセイ混合物に加えることが可能であり、この場合、それらは各捕捉および検出抗体ならびに自己抗体に結合して全てを標識し、サンプル中に存在するアナライトおよび自己抗体に起因する合成シグナルを与える。

30

【0053】

幾つかの標識は、検出可能シグナル生成させるために追加的試薬の使用を要しうる。E L I S A においては、例えば、酵素標識 (例えば、ベータ - ガラクトシダーゼ) は、検出可能シグナルを生成するために基質 (例えば、X - gal) の添加を要するであろう。直接標識としてアクリジニウム化合物を使用するように意図されたイムノアッセイキットにおいては、ベース溶液および過酸化水素源も該キットに含まれうる。

40

【0054】

本開示の試験キットは、好ましくは、例えば1以上のイムノアッセイを行うことにより、被験者からのサンプルにおける各マーカーのレベルを決定するための説明を含む。該説明は更に、特定のタイプの試験サンプル、例えば血液サンプル、より詳しくは血清サンプルまたは血漿サンプルを分析するための説明を含みうる。本開示のキットに含まれる説明はパッケージング (包装) 材に添付されることが可能であり、あるいはパッケージ挿入物として含まれることが可能である。該説明は、典型的には、書かれた又は印刷された資料であるが、それらはそのようなものには限定されない。そのような説明を記憶しそれらを最終使用者に伝達しうる任意の媒体が本開示において想定される。そのような媒体には、電子記憶媒体 (例えば、磁気ディスク、テープ、カートリッジ、チップ)、光学的媒体 (

50

例えば、CD ROM)などが含まれるが、それらに限定されるものではない。本明細書中で用いる「説明」なる語は、該説明を提供するインターネットサイトのアドレスを含まうる。

【0055】

E. 本開示の方法の応用

本明細書に記載されている生物マーカー、オリゴヌクレオチド、方法、キットおよび関連組成物は典型的な実施形態の代表例であり、本発明の範囲を限定するものではない、と当業者は容易に理解するであろう。本発明の範囲および精神から逸脱することなく、本明細書に開示されている本開示に種々の置換および修飾が施されうることが当業者に明らかであろう。

10

【0056】

本明細書に挙げられている全ての特許および刊行物は、本開示が関連している当業者の水準を示す。全ての特許および刊行物を、各刊行物が参照により本明細書中に組み入れられると具体的かつ個別に示されている場合と同様に、参照により本明細書に組み入れることとする。

【0057】

本明細書に例示的に適切に記載されている本開示は、本明細書に具体的に開示されていないいずれの要素、限定をも伴うことなく実施されうる。したがって、例えば、本明細書における各場合において、「含む」、「から実質的になる」および「からなる」なる語はいずれも、それらのうちのその他の2つの用語で置き換えられうる。用いられている用語および表現は説明のための用語として用いられており、限定のための用語として用いられているのではなく、そのような用語および表現の使用においては、示され記載されている特徴またはその一部のいずれの均等物をも除外する意図はなく、特許請求されている本開示の範囲内で種々の修飾が可能であると認識される。したがって、本開示は好ましい実施形態および随意的特徴により具体的に開示されているが、本明細書に開示されている概念の修飾および変更が当業者により施されることが可能であり、そのような修飾および変更は、添付の特許請求の範囲により定められる本発明の範囲内であるとみなされると理解されるべきである。

20

【図面の簡単な説明】

【0058】

30

【図1】ABT-869で治療された又は治療されていない病期3/4 NSCLC患者の3つの異なるコホートに関する総生存日数(OS)を示す Kaplan-Meier プロットである。

【図2】ABT-751を使用して又は使用しないで Alimta (登録商標) で治療された患者コホート (M05-780) に関する一連の Kaplan-Meier プロットであり、評価した8つのマーカーのそれぞれに関するOSが、NSCLC中央値閾値と比較して該マーカーのベースライン血漿レベルに従いプロットされている。

【図3】ABT-869で治療されていないクラスター患者と比較した場合の、ABT-869で治療した後のOSの増加により特徴づけられる患者クラスター(「クラスター2」)の分析に基づく2つの Kaplan-Meier プロットを示す。

40

【実施例】

【0059】

限定としてではなく例示として、本開示の具体例を以下に示すこととする。

【0060】

実施例1：種々の治療剤を使用する多重NSCLC試験におけるデータに基づく臨床結果とのマーカーの相関

治療計画により区別される3つの患者コホートを総生存に関して評価した。全患者は病期3/4 NSCLCを有すると診断された。NSCLC試験におけるベースラインにおけるマーカー濃度をイムノアッセイにより測定した。NSCLC被験者を以下のとおり3つのコホートのうちの1つに割り当てた：ABT-751 (Abbott Labor

50

atories, Abbott Park, ILから入手可能であるN-[2-[(4-ヒドロキシフェニル)アミノ]-3-ピリミジニル]-4-メトキシベンゼンスルホンアミド)と共に又はそれを伴わずにペメトレキセド(pemetrexed)(Eli Lilly and Company, Indianapolis, INから入手可能であるAlimta(登録商標))が被験者に投与されたM05-780(N=83); ABT-751と共に又はそれを伴わずにドセタキセル(Docetaxel)が被験者に投与されたM05-782(N=21); およびABT-869のみが被験者に投与されたM06-880(N=103)。

【0061】

閾値マーカーレベルを超える又はそれ未満のマーカーレベルを有するものとして患者を分類した。分類の関数としての生存を各マーカーおよび治療に関して比較した。中央値決定、最適閾値に関する統計的モデリング、良性肺疾患との比較においてNSCLCを予測するものであると当技術分野において確定されている値、およびABT-869での治療の場合の急速な進行の疾患との比較における安定な疾患を有する患者におけるマーカーの相対濃度の比較(これらに限定されるものではない)を含む複数の方法によりマーカー閾値を評価した。

10

【0062】

図1は、病期3/4 NSCLC患者の3つの異なるコホートに関する総生存日数(OS-DUR)を示す Kaplan-Meierプロットであり、M05-780に関しては赤色で、M05-782に関しては緑色で、そしてM06-880に関しては青色で結果が示されている。図2は、ABT-751と共に又はそれを伴わずにAlimta(登録商標)で治療された患者コホート(M05-780)に関する一連の Kaplan-Meierプロットであり、評価した8つの血漿マーカーのそれぞれに関するOSが、NSCLC中央値閾値と比較して各マーカーのベースライン血漿レベルに従いプロットされている。表2は、ABT-869で治療された又はABT-751で治療された患者における、図2における8つのマーカーのうち7つ(Cyfra21-1、NSE、CEA、SCC、ProGRP、CA15-3およびCA125)に関する観察された生マーカーレベルおよび閾値の概要を示す。

20

【0063】

図3は2つの Kaplan-Meierプロットを示し、これらは共に、クラスター2として特定された患者クラスターの更なる分析に基づくものである。図3において理解されうるとおり、クラスター2の患者は、ABT-751と共に又はそれを伴わずにAlimta(登録商標)で治療された患者と比較された場合に、ABT-869での治療の後でOSにおける顕著な増加を示す、NSCLC治療を経た患者であった。クラスター2の患者をベースライン血漿マーカーレベルに関して特徴づけし、全ての患者は、NSEに関する閾値未満のNSEのレベル、CYFRA21-1に関する閾値未満のCYFRA21-1のレベル、CA125に関する閾値未満のCA125のレベル、CEAに関する閾値を超えるCEAのレベルの1以上を示した。

30

【0064】

【表 2】

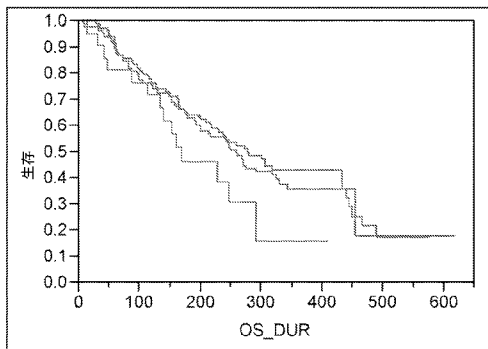
表 2:

マーカー	C o xモデル (生データ)		ログランク (閾値データ)	
	ABT869	ABT751	ABT869	ABT751
CYFRA21	0.0005	0.0004	0.0039	0.0065
NSE	0.0006	0.8684	0.0005	0.5489
CEA	0.6331	0.8115	0.8190	0.8558
SCC	0.4554	0.0212	0.2258	0.1539
ProGRP	0.7279	0.5873	0.0811	0.7121
CA15.3	0.0063	0.0580	0.0431	0.6802
CA125	0.0004	0.0004	0.0008	0.0004

10

20

【図 1】



M05-780: N=83 中央値 OS =260
M05-782: N=21 中央値 OS=170
M06-880: N=103 中央値 OS= 277

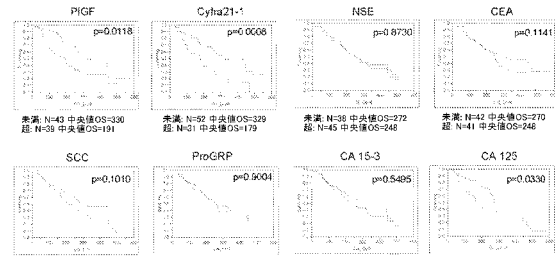
治療概要:

M05-780: Alimta ± ABT-751, 全治療の合計
M05-782: Docetaxel ± ABT-751, 全治療の合計
M06-880: ABT-869

FIG. 1

【図 2】

NSCLC中央値閾値を用いるベースライン血漿マーカーによる層別- M05-780



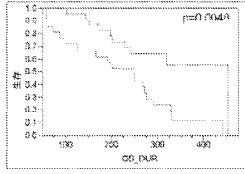
全被験者: N=83 中央値OS=260

Alimta及Alimta±ABT-751患者の合計

FIG. 2

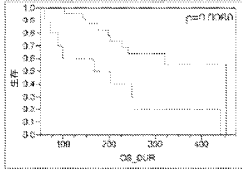
【 図 3 】

クラスター2
M05-780 (Alimta ± ABT-751)
M06-880 (ABT-869)



M05-780 Alimta ± プラセボ N=21 中央値 OS = 248
M06-880 ABT-869 N=23 中央値 OS = 456

クラスター2
M05-780 (Alimta ± プラセボ)
M06-880 (ABT-869)



M05-780 (Alimta ± ABT-751) N=10 中央値 OS = 163
M06-880 (ABT-869) N=20 中央値 OS = 454

FIG. 3

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/035213

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/50 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CA 1 330 545 C (ROUGIER INC [CA]) 5 July 1994 (1994-07-05) claim 5	39, 45
A	TRAPÉ JAUME ET AL: "Tumor markers as prognostic factors in treated non-small cell lung cancer", ANTICANCER RESEARCH, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, GR, vol. 23, no. 5B, 1 September 2003 (2003-09-01), pages 4277-4281, XP009149545, ISSN: 0250-7005 abstract	1-60
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
22 June 2011		06/07/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Moreno de Vega, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2011/035213

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WONG, C.I. ET AL: "Phase I and Biomarker study of ABT-869, a multiple receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with refractory solid malignancies.", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 27, no. 28, 1 October 2009 (2009-10-01), pages 4718-4726, XP002644359, the whole document</p> <p>-----</p>	1-60
X	<p>WO 2009/129569 A1 (HEALTHLINX LTD [AU]; AUTELITANO DOMINIC J [AU]; EDGELL TRACEY A [AU];) 29 October 2009 (2009-10-29) page 31; claims 16-24</p> <p>-----</p>	39, 45-51, 57-60
X	<p>WO 2009/006323 A2 (ABBOTT LAB [US]; COLPITTS TRACEY [US]; RUSSELL ERIC L [US]; FROST STEP) 8 January 2009 (2009-01-08) claims 1-30</p> <p>-----</p>	39,45-50
A	<p>HADDLEY K: "Linifanib: Receptor tyrosine kinase inhibitor oncolytic", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 35, no. 2, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 106-112, XP009149541, ISSN: 0377-8282, DOI: DOI:10.1358/DOF.2010.35.2.1440660 the whole document</p> <p>-----</p>	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2011/035213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CA 1330545	C	05-07-1994	NONE
-----	-----	-----	-----
WO 2009129569	A1	29-10-2009	AU 2009240781 A1 29-10-2009
			CA 2725442 A1 29-10-2009
			CN 102066939 A 18-05-2011
			EP 2281200 A1 09-02-2011
			GB 2464647 A 28-04-2010
			KR 20100126258 A 01-12-2010
			US 2011033377 A1 10-02-2011
-----	-----	-----	-----
WO 2009006323	A2	08-01-2009	CA 2691852 A1 08-01-2009
			EP 2171464 A2 07-04-2010
			JP 2010532480 T 07-10-2010
			US 2008160546 A1 03-07-2008
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ダウエル, バリー・エル

アメリカ合衆国、イリノイ・60060、マンデレイン、ナイツブリッジ・197

(72)発明者 ジャン, コー

アメリカ合衆国、ノース・ダコタ・58203、グランド・フォークス、ノース・フォーティース・ストリート・715、アパートメント・102・ケイ

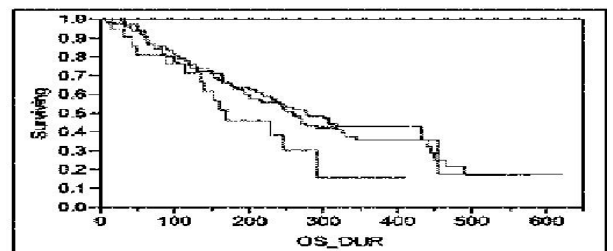
(72)発明者 デバナラヤン, ビスワナス

アメリカ合衆国、ペンシルバニア・18964、ソーダートン、ナイツ・クレスト・コート・32
Fターム(参考) 2G045 AA26 BB24 CA25 CA26 DA36 FB03 FB12

专利名称(译)	预测用靶向酪氨酸激酶抑制剂治疗的易感性的方法		
公开(公告)号	JP2013525814A	公开(公告)日	2013-06-20
申请号	JP2013509225	申请日	2011-05-04
[标]申请(专利权)人(译)	阿布维公司		
申请(专利权)人(译)	AVVI公司		
[标]发明人	マツキーガンエブリンエム アンセルピーター ダウエルバリーエル ジャンコー デバナラヤンビスワナス		
发明人	マツキーガン,エブリン・エム アンセル,ピーター ダウエル,バリー・エル ジャン,コー デバナラヤン,ビスワナス		
IPC分类号	G01N33/574 G01N33/48 G01N33/53 G01N33/543 G01N37/00		
CPC分类号	G01N33/57423 G01N33/57484 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/574.A G01N33/48.P G01N33/53.Y G01N33/543.575 G01N37/00.102		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/BB24 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA36 2G045/FB03 2G045/FB12		
优先权	61/332545 2010-05-07 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

公开了用于预测癌症对靶向酪氨酸激酶抑制剂治疗的敏感性的方法和试剂盒。



M05-760: N=83 Median OS=260
M05-762: N=21 Median OS=170
M05-880: N=108 Median OS=277

Treatment Summary:
M05-760: Afatinib ± ABT-751, All treatments combined
M05-762: Docetaxel ± ABT-751, All treatments combined
M05-880: ABT-869

FIG. 1