

【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1部門第1区分

【発行日】令和2年5月28日(2020.5.28)

【公表番号】特表2019-515670(P2019-515670A)

【公表日】令和1年6月13日(2019.6.13)

【年通号数】公開・登録公報2019-022

【出願番号】特願2018-553880(P2018-553880)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/6851	(2018.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
C 1 2 Q	1/6869	(2018.01)
C 1 2 Q	1/6841	(2018.01)
C 1 2 Q	1/6837	(2018.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/04	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	37/02	(2006.01)
A 6 1 P	13/12	(2006.01)
A 6 1 K	51/00	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q	1/6851	Z N A Z
G 0 1 N	33/574	Z
G 0 1 N	33/53	M
G 0 1 N	33/574	A
C 1 2 Q	1/6869	Z
C 1 2 Q	1/6841	Z
C 1 2 Q	1/6837	Z
C 1 2 Q	1/02	
C 0 7 K	16/22	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	13/12	
A 6 1 K	51/00	1 0 0
C 0 7 K	16/28	

【手続補正書】

【提出日】令和2年4月14日(2020.4.14)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

がんを有する患者のVEGFアンタゴニストによる治療に対する応答をモニタリングする方法であって、

(a) 前記VEGFアンタゴニストの投与後の時点で前記患者から得られた生体試料において以下の遺伝子のうちの1つ以上の発現レベルを決定すること：

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくはPRF1

；

CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくはCXCL13；または

GZMB、KLRK1、もしくはSLAMF7；及び

(b) 前記生体試料中の前記1つ以上の遺伝子の前記発現レベルを参照レベルと比較し、それにより前記VEGFアンタゴニストによる治療に対する前記患者における前記応答をモニタリングすること、を含む、前記方法。

【請求項2】

前記CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベルが、腫瘍微小環境中のCD8⁺Tエフェクター(T_ef)細胞の存在と相関する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13のうちの1つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中のTh1ケモカインの存在と相関する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記GZMB、KLRK1、またはSLAMF7の存在が、前記腫瘍微小環境中のナチュラルキラー(NK)細胞の存在と相関する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの1つ以上の発現レベルが決定される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、またはPRF1のうちの少なくとも2個、少なくとも3個、少なくとも4個、少なくとも5個、または少なくとも6個の発現レベルが決定される、請求項5に記載の方法。

【請求項7】

前記CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、及びPRF1の発現レベルが決定される、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

前記CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13のうちの1つ以上の発現レベルが決定される、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記CXCL9、CXCL10、CXCL11、またはCXCL13のうちの少なくとも2個または少なくとも3個の発現レベルが決定される、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記CXCL9、CXCL10、CXCL11、及びCXCL13の発現レベルが決定

される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの少なくとも 2 個の発現レベルが決定される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記 G Z M B、K L R K 1、及び S L A M F 7 の発現レベルが決定される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記参照レベルが、(i) 前記 V E G F アンタゴニストの投与前に得られた前記患者由来の生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル；(i i) 参照集団における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル；(i i i) 前記 1 つ以上の遺伝子についての事前に割り当てられた発現レベル；(i v) 前の時点で前記患者から得られた生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルであって、前記前の時点が前記 V E G F アンタゴニストの投与の後である、前記発現レベル；または(v) 次なる時点で前記患者から得られた生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル、からなる群から選択される、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルが、前記参照レベルと比べて前記患者から得られた前記生体試料において増加する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 2 倍増加する、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 4 倍増加する、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 7 倍増加する、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記 C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、または C X C L 1 3 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 2 倍増加する、請求項 1 5 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、または C X C L 1 3 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 4 倍増加する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、または C X C L 1 3 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 6 倍増加する、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 2 倍増加する、請求項 1 5 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 4 倍増加する、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 8 倍増加する、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記 1 つ以上の遺伝子の前記増加した発現レベルにより、前記患者が前記 V E G F アンタゴニストに应答していることが示される、請求項 1 5 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

がんを有する患者の V E G F アンタゴニストによる治療に対する应答をモニタリングする方法であって、

(a) 前記 V E G F アンタゴニストの投与後の時点で前記患者から得られた生体試料における前記 M H C - I の発現レベルを決定すること；及び

(b) 前記生体試料中の前記 M H C - I の発現レベルを参照レベルと比較し、それにより前記 V E G F アンタゴニストによる治療に対する前記患者における前記应答をモニタリングすること、を含む、前記方法。

【請求項 2 7】

前記参照レベルが、(i) 前記 V E G F アンタゴニストの投与前に得られた前記患者由来の生体試料における前記 M H C - I の発現レベル；(i i) 参照集団における前記 M H C - I の発現レベル；(i i i) M H C - I についての事前に割り当てられた発現レベル；(i v) 前の時点で前記患者から得られた生体試料における前記 M H C - I の発現レベルであって、前記前の時点が前記 V E G F アンタゴニストの投与の後である、前記発現レベル；または(v) 次なる時点で前記患者から得られた生体試料における前記 M H C - I の発現レベル、からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記 M H C - I の発現レベルが、前記参照レベルと比べて前記患者から得られた前記生体試料において増加する、請求項 2 6 または 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記 M H C - I の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 2 倍増加する、請求項 2 6 ~ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記 M H C - 1 の増加した発現により、前記患者が前記 V E G F アンタゴニストに应答していることが示される、請求項 2 8 または 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

がんを有する患者の V E G F アンタゴニストによる治療に対する应答をモニタリングする方法であって、

(a) 前記 V E G F アンタゴニストの投与後の時点で前記患者から得られた生体試料において以下の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルを決定すること；

C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、または C X C L 1 0；及び

(b) 前記生体試料中の前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルを参照レベルと比較し、それにより前記 V E G F アンタゴニストによる治療に対する前記患者における前記应答をモニタリングすること、を含む、前記方法。

【請求項 3 2】

前記 C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、または C X C L 1 0 のうちの少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、または少なくとも 5 個の発現レベルが決定される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記 C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、及び C X C L 1 0 の発

現レベルが決定される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記参照レベルが、(i) 前記 V E G F アンタゴニストの投与前に得られた前記患者由来の生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル；(i i) 参照集団における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル；(i i i) 前記 1 つ以上の遺伝子についての事前に割り当てられた発現レベル；(i v) 前の時点で前記患者から得られた生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルであって、前記前の時点が前記 V E G F アンタゴニストの投与の後である、前記発現レベル；または(v) 次なる時点で前記患者から得られた生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル、からなる群から選択される、請求項 3 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルが、前記参照レベルと比べて増加する、請求項 3 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 1 つ以上の遺伝子の前記増加した発現レベルにより、前記患者が前記 V E G F アンタゴニストに応答していることが示される、請求項 3 1 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記患者由来の前記生体試料が、前記 V E G F アンタゴニストの投与から約 1 5 ~ 約 1 8 日後に得られる、請求項 1 ~ 3 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 8】

1 つ以上の追加用量の V E G F アンタゴニストを、M H C - I または前記 1 つ以上の遺伝子の発現レベルが前記参照レベルと比べて増加する患者に投与するステップを更に含む、請求項 1 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

がんを有する患者を V E G F アンタゴニストによって治療するための医薬であって、(a) 前記 V E G F アンタゴニストの投与後の時点で前記患者から得られた生体試料において以下の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定され：

C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、もしくは P R F 1

；

C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、もしくは C X C L 1 3；または

G Z M B、K L R K 1、もしくは S L A M F 7；

(b) 前記生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルが参照レベルと比較され；且つ

(c) 前記患者の 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルが前記参照レベルと比べて増加する場合に、前記 V E G F アンタゴニストの前記患者への投与が継続される、前記医薬。

【請求項 4 0】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、腫瘍微小環境中の C D 8 ⁺ T エフェクター (T _e f) 細胞の存在と相関する、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 1】

前記 C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、または C X C L 1 3 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記腫瘍微小環境中の T h 1 ケモカインの存在と相関する、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 2】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S M A L F 7 の存在が、前記腫瘍微小環境中のナチュラルキラー (N K) 細胞の存在と相関する、請求項 3 9 に記載の医薬。

【請求項 4 3】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定される、請求項 3 9 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載

の医薬。

【請求項 4 4】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、少なくとも 5 個、または少なくとも 6 個の発現レベルが決定される、請求項 4 3 に記載の医薬。

【請求項 4 5】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、及び P R F 1 の発現レベルが決定される、請求項 4 4 に記載の医薬。

【請求項 4 6】

前記 C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、または C X C L 1 3 のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定される、請求項 3 9 ~ 4 5 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 4 7】

前記 C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、または C X C L 1 3 のうちの少なくとも 2 個または少なくとも 3 個の発現レベルが決定される、請求項 4 6 に記載の医薬。

【請求項 4 8】

前記 C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、及び C X C L 1 3 の発現レベルが決定される、請求項 4 7 に記載の医薬。

【請求項 4 9】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定される、請求項 3 9 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 0】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの少なくとも 2 個の発現レベルが決定される、請求項 4 9 に記載の医薬。

【請求項 5 1】

前記 G Z M B、K L R K 1、及び S L A M F 7 の発現レベルが決定される、請求項 5 0 に記載の医薬。

【請求項 5 2】

前記参照レベルが、(i) 前記 V E G F アンタゴニストの投与前に得られた前記患者由来の生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル；(i i) 参照集団における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル；(i i i) 前記 1 つ以上の遺伝子についての事前に割り当てられた発現レベル；(i v) 前の時点で前記患者から得られた生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルであって、前記前の時点が前記 V E G F アンタゴニストの投与の後である、前記発現レベル；または(v) 次なる時点で前記患者から得られた生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル、からなる群から選択される、請求項 3 9 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 3】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 2 倍増加する、請求項 3 9 ~ 5 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 4】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 4 倍増加する、請求項 5 3 に記載の医薬。

【請求項 5 5】

前記 C D 8 A、C D 8 B、E O M E S、G Z M A、G Z M B、I F N G、または P R F 1 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 7 倍増加する、請求項 5 4 に記載の医薬。

【請求項 5 6】

前記 C X C L 9、C X C L 1 0、C X C L 1 1、または C X C L 1 3 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 2 倍増加する、請求項 3 9 ~ 5 5

のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 57】

前記 C X C L 9、C X C L 10、C X C L 11、または C X C L 13 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 4 倍増加する、請求項 56 に記載の医薬。

【請求項 58】

前記 C X C L 9、C X C L 10、C X C L 11、または C X C L 13 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 6 倍増加する、請求項 57 に記載の医薬。

【請求項 59】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 2 倍増加する、請求項 39 ~ 58 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 60】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 4 倍増加する、請求項 59 に記載の医薬。

【請求項 61】

前記 G Z M B、K L R K 1、または S L A M F 7 のうちの 1 つ以上の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 8 倍増加する、請求項 60 に記載の医薬。

【請求項 62】

がんを有する患者を V E G F アンタゴニストによって治療するための医薬であって、
(a) 前記 V E G F アンタゴニストの投与後の時点で前記患者から得られた生体試料における前記 M H C - I の発現レベルが決定され；且つ
(b) 前記生体試料における前記 M H C - I の発現レベルが参照レベルと比較され；且つ
(c) 前記患者の 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルが前記参照レベルと比べて増加する場合に、前記 V E G F アンタゴニストの前記患者への投与が継続される、前記医薬。

【請求項 63】

前記参照レベルが、(i) 前記 V E G F アンタゴニストの投与前に得られた前記患者由来の生体試料における前記 M H C - I の発現レベル；(i i) 参照集団における前記 M H C - I の発現レベル；(i i i) M H C - I についての事前に割り当てられた発現レベル；(i v) 前の時点で前記患者から得られた生体試料における前記 M H C - I の発現レベルであって、前記前の時点が前記 V E G F アンタゴニストの投与の後である、前記発現レベル；または(v) 次なる時点で前記患者から得られた生体試料における前記 M H C - I の発現レベル、からなる群から選択される、請求項 62 に記載の医薬。

【請求項 64】

前記 M H C - I の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約 2 倍増加する、請求項 62 または 63 に記載の医薬。

【請求項 65】

がんを有する患者を V E G F アンタゴニストによって治療するための医薬であって、
(a) 前記 V E G F アンタゴニストの投与後の時点で前記患者から得られた生体試料において以下の遺伝子のうちの 1 つ以上の発現レベルが決定され：
C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、または C X C L 10；
(b) 前記生体試料中の前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルが参照レベルと比較され、それにより前記 V E G F アンタゴニストによる治療に対する前記患者における前記応答がモニタリングされ；及び
(c) 前記患者の 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルが前記参照レベルと比べて増加する場合に、前記 V E G F アンタゴニストの前記患者への投与が継続される、前記医薬。

【請求項 66】

前記 C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、または C X C L 10 のうちの少なくとも 2 個、少なくとも 3 個、少なくとも 4 個、または少なくとも 5 個の発現

レベルが決定される、請求項 4 4 に記載の医薬。

【請求項 6 7】

前記 C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、及び C X C L 1 0 の発現レベルが決定される、請求項 4 5 に記載の医薬。

【請求項 6 8】

前記参照レベルが、(i) 前記 V E G F アンタゴニストの投与前に得られた前記患者由来の生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル；(i i) 参照集団における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル；(i i i) 前記 1 つ以上の遺伝子についての事前に割り当てられた発現レベル；(i v) 前の時点で前記患者から得られた生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベルであって、前記前の時点が前記 V E G F アンタゴニストの投与の後である、前記発現レベル；または(v) 次なる時点で前記患者から得られた生体試料における前記 1 つ以上の遺伝子の前記発現レベル、からなる群から選択される、請求項 6 5 ~ 6 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 9】

前記患者由来の前記生体試料が、前記 V E G F アンタゴニストの投与から約 1 5 ~ 約 1 8 日後に得られる、請求項 1 ~ 6 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 0】

前記 V E G F アンタゴニストが抗 V E G F 抗体である、請求項 1 ~ 6 9 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 1】

前記抗 V E G F 抗体がペバシズマブである、請求項 7 0 に記載の医薬。

【請求項 7 2】

第 2 の治療薬が前記患者に更に投与される、請求項 1 ~ 7 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 3】

前記第 2 の治療薬が、免疫療法剤、細胞毒性剤、増殖阻害剤、放射線療法剤、抗血管新生剤、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 2 に記載の医薬。

【請求項 7 4】

前記免疫療法剤が P D - L 1 軸結合アンタゴニストである、請求項 7 3 に記載の医薬。

【請求項 7 5】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが、P D - L 1 結合アンタゴニスト、P D - 1 結合アンタゴニスト、及び P D - L 2 結合アンタゴニストからなる群から選択される、請求項 7 4 に記載の医薬。

【請求項 7 6】

前記 P D - L 1 軸結合アンタゴニストが P D - L 1 結合アンタゴニストである、請求項 7 5 に記載の医薬。

【請求項 7 7】

前記 P D - L 1 結合アンタゴニストが抗体である、請求項 7 4 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 8】

前記抗体が、M P D L 3 2 8 0 A (アテゾリズマブ)、Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0、M D X - 1 1 0 5、M E D I 4 7 3 6 (デュルバルマブ)、及び M S B 0 0 1 0 7 1 8 C (アベルマブ) からなる群から選択される、請求項 7 7 に記載の医薬。

【請求項 7 9】

前記がんが、乳癌、黒色腫、非小細胞肺癌 (N S C L C)、膀胱癌、腎細胞癌腫、大腸癌、卵巣癌、胃癌、または肝臓癌である、請求項 1 ~ 7 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 0】

前記がんが腎細胞癌腫である、請求項 7 9 に記載の医薬。

【請求項 8 1】

前記腎細胞癌腫が転移性腎細胞癌腫である、請求項 8 0 に記載の医薬。

【請求項 8 2】

前記発現レベルが mRNA 発現レベルである、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 3】

前記 mRNA 発現レベルが、ポリメラーゼ連鎖反応 (qPCR)、逆転写 qPCR (RT-qPCR)、RNA シークエンシング、マイクロアレイ分析、インサイトハイブリダイゼーション、及び遺伝子発現の逐次分析 (SAGE) からなる群から選択される方法を使用して決定される、請求項 8 2 に記載の医薬。

【請求項 8 4】

前記発現レベルがタンパク質発現レベルである、請求項 1 ~ 8 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 5】

前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学 (IHC)、免疫蛍光、質量分析、フローサイトメトリー、及びウェスタンブロットからなる群から選択される方法を使用して決定される、請求項 8 4 に記載の医薬。

【請求項 8 6】

前記患者から得られる前記生体試料が、腫瘍試料または細胞試料である、請求項 1 ~ 6 4 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 7】

前記腫瘍試料が、ホルマリン固定及びパラフィン包埋されるか、新鮮であるか、保管されるか、または凍結される、請求項 8 6 に記載の医薬。

【請求項 8 8】

前記細胞試料が末梢 CD8⁺T 細胞を含む、請求項 8 6 に記載の医薬。

【請求項 8 9】

前記患者がヒト患者である、請求項 1 ~ 8 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 0】

がん罹患している患者の治療方法に使用するための VEGF アンタゴニストであって、前記患者から得られる生体試料が、参照レベルと比べて、以下の遺伝子：

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくは PRF1

；
CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくは CXCL13；または
GZMB、KLRK1、もしくは SLAMF7 のうちの 1 つ以上の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記 VEGF アンタゴニスト。

【請求項 9 1】

がん罹患している患者の治療に使用するための医薬品の製造における有効量の VEGF アンタゴニストの使用であって、前記患者から得られた生体試料が、参照レベルと比べて、以下の遺伝子：

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくは PRF1

；
CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくは CXCL13；または
GZMB、KLRK1、もしくは SLAMF7 のうちの 1 つ以上の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記使用。

【請求項 9 2】

がん罹患している患者の治療方法に使用するための有効量の VEGF アンタゴニストを含む組成物であって、前記患者から得られた生体試料が、参照レベルと比べて増加した免疫遺伝子特性の発現レベルを有することが決定されており、前記免疫遺伝子特性が、以下の遺伝子：

CD8A、CD8B、EOMES、GZMA、GZMB、IFNG、もしくは PRF1

；
CXCL9、CXCL10、CXCL11、もしくは CXCL13；または

G Z M B、K L R K 1、もしくはS L A M F 7のうちの一つ以上を含む、前記組成物。

【請求項 9 3】

がんに罹患している患者の治療方法に使用するためのV E G Fアンタゴニストであって、前記患者から得られた生体試料が、参照レベルと比べて増加したM H C - Iの発現レベルを有することが決定されている、前記V E G Fアンタゴニスト。

【請求項 9 4】

がんに罹患している患者の治療に使用するための医薬品の製造における有効量のV E G Fアンタゴニストの使用であって、前記患者から得られた生体試料が、参照レベルと比べて増加したM H C - Iの発現レベルを有することが決定されている、前記使用。

【請求項 9 5】

がんに罹患している患者の治療方法に使用するための有効量のV E G Fアンタゴニストを含む組成物であって、前記患者から得られた生体試料が、参照レベルと比べて増加したM H C - Iの発現レベルを有することが決定されている、前記組成物。

【請求項 9 6】

がんに罹患している患者の治療方法に使用するためのV E G Fアンタゴニストであって、前記患者から得られた生体試料が、参照レベルと比べて、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、またはC X C L 1 0から選択される一つ以上の遺伝子の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記V E G Fアンタゴニスト。

【請求項 9 7】

がんに罹患している患者の治療に使用するための医薬品の製造における有効量のV E G Fアンタゴニストの使用であって、前記患者から得られた生体試料が、参照レベルと比べて、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、またはC X C L 1 0から選択される一つ以上の遺伝子の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記使用。

【請求項 9 8】

がんに罹患している患者の治療方法に使用するための有効量のV E G Fアンタゴニストを含む組成物であって、前記患者から得られた生体試料が、参照レベルと比べて、C C L 2、C C L 5、C C R 5、C X 3 C L 1、C C R 7、またはC X C L 1 0から選択される一つ以上の遺伝子の増加した発現レベルを有することが決定されている、前記組成物。

【請求項 9 9】

前記V E G Fアンタゴニストが抗V E G F抗体である、請求項 9 0 ~ 9 8のいずれか1項に記載のV E G Fアンタゴニスト、使用、または組成物。

【請求項 1 0 0】

前記抗V E G F抗体がベバシズマブである、請求項 9 9に記載のV E G Fアンタゴニスト、使用、または組成物。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2019515670A5	公开(公告)日	2020-05-28
申请号	JP2018553880	申请日	2017-04-14
[标]申请(专利权)人(译)	健泰科生物技术公司		
申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
[标]发明人	ウォーリンジェフリー ヘッジプリティ		
发明人	ウォーリン, ジェフリー ヘッジ, プリティ		
IPC分类号	C12Q1/6851 G01N33/574 G01N33/53 C12Q1/6869 C12Q1/6841 C12Q1/6837 C12Q1/02 C07K16/22 A61K45/00 A61K45/06 A61P35/00 A61P35/04 A61P43/00 A61K39/395 A61P37/02 A61P13/12 A61K51 /00 C07K16/28		
FI分类号	C12Q1/6851.ZNA.Z G01N33/574.Z G01N33/53.M G01N33/574.A C12Q1/6869.Z C12Q1/6841.Z C12Q1 /6837.Z C12Q1/02 C07K16/22 A61K45/00 A61K45/06 A61P35/00 A61P35/04 A61P43/00.121 A61P43 /00.111 A61K39/395.T A61K39/395.E A61P37/02 A61P13/12 A61K51/00.100 C07K16/28		
F-TERM分类号	4B063/QA05 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR36 4B063 /QR48 4B063/QR56 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS25 4B063/QS33 4B063/QS34 4B063/QS36 4B063/QX02 4C084/AA12 4C084/AA17 4C084/AA19 4C084/AA20 4C084/MA13 4C084/MA28 4C084 /MA52 4C084/MA55 4C084/MA56 4C084/MA58 4C084/MA59 4C084/MA60 4C084/MA63 4C084/MA65 4C084/MA66 4C084/MA67 4C084/MA70 4C084/NA05 4C084/NA20 4C084/ZA811 4C084/ZB072 4C084 /ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C084/ZC751 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085 /BB01 4C085/EE01 4C085/EE03 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG06 4C085/GG08 4C085/GG10 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA10 4H045/CA40 4H045 /DA76 4H045/EA28 4H045/FA74		
优先权	62/323280 2016-04-15 US		
其他公开文献	JP2019515670A		

摘要(译)

本发明提供了用于癌症的治疗和诊断方法以及组合物。本发明尤其提供治疗癌症的方法和监测患有癌症的患者对用VEGF拮抗剂(例如,抗VEGF抗体)治疗的反应的方法。[选择图]无