

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6663347号
(P6663347)

(45) 発行日 令和2年3月11日(2020.3.11)

(24) 登録日 令和2年2月18日(2020.2.18)

(51) Int.Cl.		F I			
GO 1 N 33/50	(2006.01)	GO 1 N	33/50	P	
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	D	
C 1 2 Q 1/68	(2018.01)	GO 1 N	33/53	M	
		C 1 2 Q	1/68	Z N A A	

請求項の数 5 (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願2016-501839 (P2016-501839)	(73) 特許権者	397060175
(86) (22) 出願日	平成26年3月13日 (2014.3.13)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ. ベー.
(65) 公表番号	特表2016-514827 (P2016-514827A)		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(43) 公表日	平成28年5月23日 (2016.5.23)	(74) 代理人	100092783
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/025383		弁理士 小林 浩
(87) 国際公開番号	W02014/151290	(74) 代理人	100095360
(87) 国際公開日	平成26年9月25日 (2014.9.25)		弁理士 片山 英二
審査請求日	平成29年3月13日 (2017.3.13)	(74) 代理人	100093676
(31) 優先権主張番号	61/793, 133		弁理士 小林 純子
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013.3.15)	(74) 代理人	100120134
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 大森 規雄
前置審査		(74) 代理人	100194423
			弁理士 植竹 友紀子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 予測バイオマーカーのためのアッセイ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

T M P R S S 2 : E R G 融合遺伝子 (T M P : E R G) と、完全長アンドロゲン受容体 (A R)、A R 変異体 1 (A R V 1)、A R 変異体 3 / 変異体 7 (A R V 3 / V 7)、A R 変異体 5 6 7 (A R V 5 6 7)、A R 変異体 8 (A R V 8)、T M P R S S 2 完全長野生型、E R G 完全長野生型、E T V 1 完全長野生型、および T M P R S S 2 : E T V 1 融合遺伝子 (T M P : E T V) からなる群から選択される少なくとも一つのバイオマーカーとを検出するためのアッセイを用いて、患者由来の生体試料中の 1 つまたは 2 つ以上のバイオマーカーの存在又は量を判定することにより、前立腺癌患者における酢酸アピラテロンおよびプレドニゾンによる治療に対する応答を予測する方法であって、

前記生体試料中の前記 T M P R S S 2 : E R G 融合遺伝子 (T M P : E R G) の存在、および、前記少なくとも一つのバイオマーカーの存在、非存在又は量は、前記治療に対する望ましい応答をする可能性が高いことに相関する、方法。

【請求項 2】

前記癌は、原発性癌、転移性癌、難治性癌及び再発性癌から選択される少なくとも 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

バイオマーカーの検出は、直接測定、免疫組織化学的検査、免疫プロット、免疫蛍光染色、免疫吸着、免疫沈降、プロテインアレイ、蛍光インサイツハイブリダイゼーション、F A C S 解析、ハイブリダイゼーション、インサイツハイブリダイゼーション、ノザンプ

ロット、サザンブロット、ウェスタンブロット、E L I S A、放射免疫測定、遺伝子アレイ/チップ、P C R、R T - P C R、又は細胞遺伝学的分析により実施される、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

生体試料は、痰、血液、血球、羊水、血漿、血清、精液、唾液、骨髄、組織又は細針生検試料、尿、腹水、胸水及び細胞培養物から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

生体試料は、ホルマリン固定されている、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【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、あらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる、2013年3月15日に出版された米国特許出願第61/793,133号の優先権を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明は、癌患者のバイオマーカーを判定及び検出するためのアッセイ、並びに治療法に関する。

【背景技術】

20

【0003】

成功率の高い癌治療法の開発により、治療効果が示されるようになってきているものの、特定の治療に対し応答を示す患者はほんの一部に限定されている。多くの有効な癌治療は治療指数が狭く、毒性を有することから、このような応答性の差異により、患者が、不必要であり、無効であり、かつ更には危険性を伴う治療レジメンにより処置を受ける可能性がある。

【0004】

個々の患者を治療するための治療法を最適化する方法の1つは、治療応答における特定の結果と相関する、1つ又は2つ以上の予測因子を患者が有するかを判定するということである。薬物応答は、標的細胞に対する固有の特性及び投与を受ける患者の代謝特性の両方を反映するため、患者の薬物感度を予測することは、特に困難である。

30

【0005】

特定の癌治療を施された場合に望ましい結果を示すものと予測される特定の癌患者を同定するための、更なる予測マーカーを同定することが求められている。一度に複数のバイオマーカーが試料中に存在することを判定するのに有用なアッセイを同定することが更に求められている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明は、生体試料中の複数のバイオマーカーの存在、非存在又は量を判定する方法を提供する。

40

【0007】

本発明は、癌治療に対する応答において望ましい結果を示す可能性が高い患者を治療する方法を提供し、この方法は、患者における1つ又は2つ以上の予測因子の存在、非存在、又は量を判定することを含み、予測因子の存在、非存在、又は量は、少なくとも1つの望ましい結果と相関する、予測因子の存在、非存在、又は量に基づいて、患者に治療を施すことを含む。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本発明者らは、生体試料において、一度に複数のバイオマーカーを検出し、定量化する

50

のに有用な遺伝子発現アッセイを発見した。かかるバイオマーカーは、疾患を発生させるリスクが高い患者、良好な予後である見込みが高い患者、特定の治療に対する応答において望ましい結果を示しやすい患者、又は特定の治療に対する応答において望ましくない結果を示しやすい患者を識別するのに使用され得る。

【0009】

限定はされないが、本発明は、(a) 1つ又は2つ以上の予測因子の存在又は量を判定することによって、癌患者において治療に対する応答を予測する方法、(c) 1つ又は2つ以上の予測因子の存在又は量に基づき患者を選択することによって癌を治療する方法、並びに(d) 患者のバイオマーカー特性に基づいて患者において癌を治療する方法、を提供する。

10

【0010】

特定の実施形態では、癌患者において、癌治療(例えば、アピラテロンなどのCYP17阻害剤又はこれらの薬剤として許容される塩)に対する応答を予測する方法が提供され、この方法は、患者又は患者由来の生体試料において、予測因子の存在又は量を判定する工程を含み、予測因子の存在又は量が、少なくとも1つの良好な結果と相関する。特定の実施形態は、患者、又は患者由来の生体試料中の第2の予測因子の存在又は量を判定することを含み、第2の予測因子の存在又は量は少なくとも1つの良好な結果と相関する。

【0011】

本発明は、癌治療に対して望ましい応答をする可能性が高いことに相関する、本明細書において「変異体」、「マーカー」、「バイオマーカー」及び/又は「因子」としても参照される予測因子の同定を包含する。癌治療に対する患者の応答と、これらの予測因子との関連性により、特定の治療に関し安全性及び/又は有効性における信頼度をより高くすることができる。予測因子は、遺伝子、タンパク質、患者特性、又は患者病歴の状況であり得る。

20

【0012】

本発明による、本発明のアッセイにおいて有用である予測因子としては：完全長アンドロゲン受容体(AR)；AR変異体1(ARV1)、AR変異体3/変異体7(ARV/V7)、AR変異体567(ARV567)、AR変異体8(ARV8)、TMPRSS2完全長野生型；ERG完全長野生型；ETV1完全長野生型；TMPRSS2：ETV1融合遺伝子(TMP：ETV)；及びTMPRSS2：ERG融合遺伝子(TMP：ERG)；CYP17；CYP11；HSD3B1；AKRIC3；NPY；PSA；KLK2；AGR2；BST1；PTPRC；及びSNPs L701H、H974Y、T877A、V715M；ESR1；Her2；エストロゲン受容体(ER)；PR；CYP19、及びDelta3ARが挙げられる。

30

【0013】

本発明のアッセイは、生体試料において複数のバイオマーカーを検出し、試料中のバイオマーカーの任意の組み合わせを検出し得る。1つの実施形態では、アッセイは、TMP：ERG並びにAR、ARV1、ARV3/V7、ARV567、ARV8、TMPRSS2、ERG、ETV及びTMP：ETVからなる群から選択される1つ又は2つ以上のバイオマーカーを検出する。

40

【0014】

本明細書で使用するとき、「含む」、「含有する」、「有する」及び「包含する」は、これらのオープンで非限定的な意味で用いられる。

【0015】

「量(Quantity)」は、値、強度、濃度、量(amount)、程度又は発現レベルを意味する。例えば、遺伝子の量とは、遺伝子又はそれらの一部が、対象者のゲノム中に、又は対象者の細胞中に存在する時間数であり得る。量は、生体試料中でマーカーを発現している細胞の数、あるいは生体試料中のマーカーの全体的な発現レベル又は強度も意味する。量は、患者がそれまでに処置を受けた治療の種類又は系統数についても指すことができる。量は、健常者由来の参照試料との比較、健常者由来の平均数との比較、又は類似する疾患

50

を有する患者由来の平均数との比較において、絶対数で比較され得る。

【 0 0 1 6 】

癌治療には、単一の薬剤又は治療法による処置、あるいは複数の薬剤又は治療法による処置を含む併用療法を含んでよい。癌治療は、化学療法、放射線療法、又は免疫療法による処置であってよく、あるいは癌治療は骨髄移植であってよい。

【 0 0 1 7 】

特定の実施形態では、癌治療は、CYP17阻害剤を患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、CYP17阻害剤は、アピラテロン又はこれらの薬剤として許容される塩であり、特に酢酸アピラテロンである。

【 0 0 1 8 】

特定の実施形態では、癌治療には、限定するものではないが、アセマンナン、アクラルピシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アミホスチン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンセスチム、アスパラギナーゼ、ペバシズマブ、ベキサロテン、プロクスウリジン、カペシタピン、セルモロイキン、セトロレリクス、セツキシマブ、クラドリピン、クロファラビン、クロトリマゾール、ダクリズマブ、デクスラゾキサソ、ジラゼブ、ドコサノール、ドキシフルリジン、プロモクリブチン、カルムスチン、シクロホスファミド、シタラビン、ジクロフェナク、エデルフォシン (edelfosine)、エドレコロマブ、エフロルニチン、エミテフル、エキセメスタン、エクシスリンド、ファドロゾール、フィルグラスチム、フィナスチリド、リン酸フルダラビン、ホルメスタン、フォテムスチン、硝酸ガリウム、ゲムシタピン、グリコピン (glycopine)、ヘプタプラチン (heptaplatin)、ヒドロキシ尿素、イバンドロン酸 (ibandronic acid)、イミキモド、イオベングアン (iobenguane)、イリノテカン、イルソグラジン、ランレオチド、レフルノミド、レノグラスチム、レンチナンスルファート (lentinan sulfate)、レトロゾール、リアロゾール、ロバプラチン、ロニダミン、マソプロコール、メラルソプロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトクロプラミド、ミフェプリストン、ミルテホシン、ミリモスチム、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン、ミトキサントロン、モルグラモスチム、ナファレリン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ニルタミド、ノスカピン、オブレルベキン、オサテロン (osaterone)、オキサリプラチン、パミドロン酸、ペグアスパラガーゼ、ペントサンポリ硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ピシパニール、ピラルピシン、ポルフィマーナトリウム、プレドニゾン、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ロムルチド、サルグラモスチム、シゾフラン (sizofuran)、ソブゾキサソ、ソネルミン (sonermin)、ステロイド、スラミン、タソネルミン、タザロテン、テガフル、テモポルフィン、テモゾロミド、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、サリドマイド、チマルファシン (thymalfasin)、チロトロピン、トポテカン、トレミフェン、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリロスタン、トリメトトレキサート、ウベニメクス、バルルピシン、ベルテポルフィン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、及びビノレルピンなどの抗癌剤による治療を含む好ましい実施形態では、癌治療はリツキシマブを含む。他の好ましい実施形態では、癌治療は、メルファリン又はプレドニゾン、あるいはメルファリン及びプレドニゾンの組み合わせを含む。

【 0 0 1 9 】

特定の実施形態では、癌治療は併用療法である。併用療法は、CYP17阻害剤による治療と、別の癌治療又は抗癌剤とを含み得る。特定の実施形態では、他の抗癌剤はコルチコステロイド (例えば、プレドニゾン) である。

【 0 0 2 0 】

望ましい結果は、奏効率、全生存率、客観的全奏効率、応答持続時間、次回の治療までの期間延長、無治療期間、治療に対する陽性応答、腫瘍増殖停止時間の延長、生存期間の延長及び/又は無増悪生存期間の延長などであってよい。望ましい結果は、用量依存性のものであっても、用量非依存性のものであってもよい。望ましい結果は、未治療の場合と

10

20

30

40

50

比較して望ましいものであってよく、あるいは別の癌治療又は癌治療（単数又は複数）と比較して望ましいものであり得る。

【0021】

「癌」又は「腫瘍」には、原発腫瘍及び何らかの腫瘍転移などといった、患者における何らかの腫瘍増殖を含むことを意図する。癌は、血液系の腫瘍であっても、又は固形腫瘍であってもよい。血液癌としては、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、白血病（例えば、ワルデンストレーム症候群、急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、顆粒球性白血病、単球性白血病、リンパ球性白血病）、及びリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、悪性リンパ腫、形質細胞腫、細網肉腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫又は濾胞性B細胞非ホジキンリンパ腫）などが挙げられる。固形腫瘍は、臓器において生じ、脳、肌、肺、乳房、前立腺、卵巣、大腸、腎臓、及び肝臓などの癌を挙げることができる。癌は、原発性癌、転移性癌、難治性癌（例えば、1つ又は2つ以上の治療ラインに対し難治性である）及び/又は再発性癌であり得る。特定の実施形態では、癌は前立腺癌又は乳癌である。

10

【0022】

予測因子が患者の体内に存在するとき、予測因子の存在、非存在又は量は、患者由来の生体試料を得て、この生体試料が予測因子を含有しているかどうかを、あるいは生体試料が予測因子をどの程度の量で含有しているかを判定することにより、評価することができる。本明細書で使用するとき、「生体試料」は、対象者から単離された組織、細胞、体液、及びそれらの単離物、並びに、対象者内に存在する組織、細胞及び流体を含有する、又はこれらから構成される試料を指す。生体試料の例としては、例えば、痰、血液、血球（例えば、白血球）、羊水、血漿、血清、精液、唾液、骨髄、組織又は細針生検試料、尿、腹水、胸水及び細胞培養物（cell cultures）が挙げられる。生体試料はまた、組織学的目的のために採取された凍結切片などの、組織の切片を含んでもよい。特定の実施形態では、生体試料は、腫瘍細胞であっても、又は腫瘍細胞を含んでいてもよい。特定の実施形態においては、生体試料は、ホルマリン固定されてもよい。特定の実施形態では、生体試料は、循環性腫瘍細胞であってもよい。

20

【0023】

生体試料中の予測因子の検出は、予測因子の種類を決定する際の任意の従来法、例えば、直接測定、免疫組織化学的検査、免疫プロット、免疫蛍光染色、免疫細胞の吸光度測定、免疫沈降、プロテインアレイ、蛍光インサイツハイブリダイゼーション、FACS解析、ハイブリッド形成、インサイツハイブリダイゼーション、ノザンプロット、サザンプロット、ウェスタンプロット、ELISA、放射免疫測定、遺伝子アレイ/チップ、PCR、RT-PCR、又は細胞遺伝学的分析により実施することができる。

30

【0024】

予測因子が特定の遺伝型又は多型に基づくものである場合、生体試料は遺伝子型解析により解析することができる。「遺伝子型」という用語は、被験体又は患者からのDNA中に存在する対立遺伝子を指し、ここで対立遺伝子は、特定の部位における核酸配列中に存在する特定のヌクレオチドにより定義することができる。遺伝子型は、ヒトの個体群において変動することが知られている一塩基多型部位として存在するヌクレオチドであることが多い。「遺伝子型解析」とは、生物学的アッセイの使用により個体の遺伝子型を判定するプロセスを指す。これを行う現在の方法としては、PCR、DNAシーケンシング、アンチセンスオリゴヌクレオチドプローブ、及びDNAマイクロアレイ若しくはビーズへのハイブリダイゼーションが挙げられる。

40

【0025】

「一塩基多型」（SNP、スニップと発音される）は、ゲノム（又は他の共有配列）中の一塩基A、T、C、又はGが、ある種のメンバー間で（又は個体の染色体対間で）異なるときに生じるDNA配列変異である。例えば、異なる個体の2つの配列決定されたDNA断片であるAAGCCCTAとAAGCTTAでは、一塩基が異なっている。この場合、2つの対立遺伝子C及びTが存在していると言われる。殆ど全ての一般的なSNPは、2

50

つの対立遺伝子のみを有する。

【0026】

少なくとも1つの遺伝型分散の有無の検出には、本明細書において同定される遺伝子のうちの1つに対応する核酸配列又はそのような遺伝子産物とプローブとを接触させることを包含する。プローブは、例えば、異なる結合又はハイブリダイゼーションによって、遺伝子若しくは遺伝子産物の特定の形態、又は存在、又は特定の分散を区別することができる。

【0027】

予測因子が、特定の遺伝子又はタンパク質の存在又は量（発現レベルなど）である場合、存在又は量（発現レベルなど）は、生体試料の免疫組織化学的検査により判定することができる。

10

【0028】

特定の実施形態では、患者の癌を治療するための方法は、患者、又はこの患者由来の生体試料における第1の予測因子の存在又は量を判定する工程；並びにこの患者、又はこの患者由来の生体試料における第2の予測因子の存在又は量を判定する工程；並びに、この患者が、この治療法に応答する可能性があるかどうかに基づき治療法を選択する工程；を含む。

【0029】

本発明は、患者において癌を治療する際のCYR17阻害剤の使用も提供し、患者は、CYP17阻害剤に対する応答における少なくとも1つの良好な結果と相関する少なくとも1つの予測因子の存在、非存在、又は量により特徴づけられる。

20

【0030】

本明細書で引用する全ての刊行物は、参照により組み込まれる。特に規定のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する分野の当業者に一般的に理解されるのと同じ意味を有する。

【実施例】

【0031】

（実施例1）

いくつかの上記で同定されたARスプライス変異体（ARV1、ARV3/V7、ARV567及びARV8など）、AR体細胞突然変異（L701H、V715M、H874Y及びT877Aなど）の存在を評価するために、TMPRSS2融合遺伝子であるTMPRSS2:ERG及びTMPRSS2:ETV1とともに、2つの独立した前立腺癌FFPET試料試験でTaqMan qRT-PCRアッセイを行った。第1試料セットは、I期～IV期の範囲の42個の前立腺癌から構成される。ARV1及びARV3/V7は、全試料のうちの92%が一方又は両方の変異体の発現を示す最も一般的な変異体であるという結果が示された。TMPRSS2:ERGは、試験した全試料のうちの72%に存在し、AR変異体発現との一致率が高く、後期（III/IV）前立腺癌試料において一般的であった。第2試料セットは、一致する隣接した正常なFFPETを含む8個の前立腺癌から構成される。腫瘍試料及び一致する正常な試料の両方においてAR変異体の同様の発現が観察されたが、前立腺腫瘍試料は、一致する正常な試料（33%）よりもTMPRSS2:ERG融合遺伝子において高く、より一般的な発現（66.67%）を示した。4個のAR変異体は、いずれの試料セットにおいても検出されなかった。

30

40

【0032】

【表 1】

表 1. 実施例 1 で使用されるプライマー

略語	TaqMan レポーター	プローブ配列	順方向プライマー	逆方向プライマー5' - 3'
ARFULL	VIC	TGCAGCCTATTGCG AG	GCTTCTACCAGCTCAC CAAGCT	GATTAGCAGGTCAAA AGTGAAGCTGAT
ARV1	FAM	ACTCTGGGAGCA GCT	CGGAAATGTTATGA AGCAGGGA	CAAACACCCTCAA GATTCTTTCAGA
ARV3/7	FAM	CTGGGAGAAAAA TTCCGGGT	GGAAATGTTATGAA GCAGGGATG	TTTGAGATGCTTGC AATTGCC
ARV567	FAM	CTTGCCTGATTG CGAGAG	CTGGGAGAGAGAC AGCTTGTACAC	CAGGTCAAAAGTG AACTGATGCA
TMP:ERG	VIC	CGGCAGGAAGCCTT AT	GAGCTAAGCAGGAGG CGGA	TAGGCACACTCAAAC AACGACTG
TMP:ETV	FAM	TTGAACTCACTCAG GTACC	TACCTATCATTACTCG ATGCTGTTGA	CTGGTACAAACTGCTC ATCATTGTC

10

【 0 0 3 3 】

【表 2】

前立腺癌関連遺伝子アッセイ			
アッセイID (Life Technologies)	標的	略語	TaqMan レポーター
hs00897322__g1	CYP11	CYP11	FAM
hs00356521__m1	AGR2	AGR2	FAM
hs00173470__m1	NPY	NPY	FAM
hs00894732__m1	PTPRC	PTPRC	FAM
hs00426435__m1	HSD381	HSD381	FAM
hs00428383__m1	KLK2	KLK2	FAM
hs02576345__m1	KLK3	KLK3	FAM
hs00174709__m1	BST1	BST1	FAM
h01124136__m1	CYP17	CYP17	FAM

20

【 0 0 3 4 】

【表 3】

標的	TaqMan レポーター	プローブ配列	順方向プライマー	逆方向プライマー5' - 3'
RPL13A	FAM	CCACAAAACC AAGCGAG	GCCACCGTGC GAGGTAT	CACCATCCGCTTTTTC TTGTC
RPL19	VIC	CCACAAGCTG AAGGC	GCGGATTCTCA TGGAACACA	GGTCAGCCAGGAGCT TCTTG

30

【 0 0 3 5 】

(実施例 2)

TaqMan qRT-PCR 213を使用して、女性乳癌FFPET試料、80ER-PR-Her2-試料、68ER-PR-Her2+試料、及び64ER+PR+Her2-試料、並びにESR1、CYP17、CYP19、完全長AR並びにARスプライス変異体ARV1、ARV3/V7、ARV567、及びデルタ3ARの存在用の8個の乳癌細胞系を試験した。ARV3/V7及びデルタ3ARは、ER+PR+Her2-及びER-PR-Her2+試料セットにおいて最も一般的な変異体であり、85%を超えるこれらの試料は、これらの変異体の一方若しくは両方の発現を示した。一方、ARV1、ARV3/V7、及びARV567は、ER-PR-Her2-試料セットにおいて最も一般的な変異体であり、90%を超えるこれらの試料は、これらのうちの1つ又は組み合わせの発現を示した。高級グレードのER+PR+Her2-及びER-PR-Her2+試料は、低級グレード試料と比較して、ほとんどの変異体において低発現値であることが観察された。CYP19は、全ての試料セットにおいて非常に一般的であり、全試

40

50

料のうちの75%を超えるものが発現を示し、CYP17の発現は、試験した全試料のうちの30%未満で観察された。

以下に、本願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1] 患者を治療する方法であって、

a . 患者から生体試料を得る工程と、

b . 前記生体試料を複数のバイオマーカーにおいて試験する工程と、

c . 前記バイオマーカーの存在、非存在又は量に基づいて、前記患者に治療を施す工程と、を含む、方法。

[2] 前記バイオマーカーが、完全長アンドロゲン受容体 (AR) ; AR変異体 1 (ARV1)、AR変異体 3 / 変異体 7 (ARV3 / V7)、AR変異体 5 6 7 (ARV5 6 7)、AR変異体 8 (ARV8)、TMPRSS2完全長野生型 ; ERG完全長野生型 ; ETV1完全長野生型 ; TMPRSS2 : ETV1融合遺伝子 (TMP : ETV) ; 及び TMPRSS2融合遺伝子 (TMP : ERG) ; CYP17 ; CYP11 ; HSD3B1 ; AKRIC3 ; NPY ; PSA ; KLK2 ; AGR2 ; BST1 ; PTPRC ; ESR1 ; Her2 ; エストロゲン受容体 (ER) ; PR ; CYP19 ; Delta3AR ; L701H、H974Y、T877A及びV715M、からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

10

[3] 前記患者が癌を有する、請求項 1 に記載の方法。

[4] 前記癌が、前立腺癌及び乳癌からなる群から選択される、請求項 3 に記載の方法

20

。

フロントページの続き

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 リッチ, デボラ

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08869, ラリタン, ボックス 300, ルート 202 920

(72)発明者 カーケラ, ジャヤブラカッシュ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 19477, スプリングハウス, マッキーン ロード 1400

審査官 高田 亜希

(56)参考文献 特表2010-517510(JP, A)

特表2011-514522(JP, A)

特表2009-507492(JP, A)

特表2002-535628(JP, A)

特表2009-509502(JP, A)

国際公開第2012/116294(WO, A1)

国際公開第2011/057064(WO, A1)

米国特許出願公開第2011/0110926(US, A1)

特開2006-166823(JP, A)

特表2005-532780(JP, A)

米国特許出願公開第2011/0097717(US, A1)

米国特許出願公開第2009/0023136(US, A1)

特表2006-526383(JP, A)

特表2007-532113(JP, A)

Xian Zhu, et al., IDENTIFICATION OF AN EXON 3 DELETION SPLICE VARIANT ANDROGEN RECEPTOR mRNA IN HUMAN BREAST CANCER, International Journal of Cancer, 1997年, 72, P574-580

E. EFSTATHIOU, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, 2011年12月19日, V30 N6, P637-643

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/48 - 33/98

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

专利名称(译)	预测性生物标志物的测定		
公开(公告)号	JP6663347B2	公开(公告)日	2020-03-11
申请号	JP2016501839	申请日	2014-03-13
[标]申请(专利权)人(译)	詹森药业有限公司		
申请(专利权)人(译)	扬森制药, 锡卡NV.基地.		
当前申请(专利权)人(译)	扬森制药, 锡卡NV.基地.		
[标]发明人	リッチデボラ カーケラジャヤプラカッシュ		
发明人	リッチ,デボラ カーケラ,ジャヤプラカッシュ		
IPC分类号	G01N33/50 G01N33/574 G01N33/53 C12Q1/68		
CPC分类号	C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/156 C12Q2600/158		
FI分类号	G01N33/50.P G01N33/574.A G01N33/53.D G01N33/53.M C12Q1/68.ZNA.A		
代理人(译)	小林 浩 片山英二 小林顺子 铃木康仁		
优先权	61/793133 2013-03-15 US		
其他公开文献	JP2016514827A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了用于检测一个生物样品中多种生物标志物的存在或数量的测定法。

(19) 日本国特許庁(JP)	(12) 特許公報(B2)	(11) 特許番号 特許第6663347号 (P6663347)
(45) 発行日 令和2年3月11日(2020.3.11)		(24) 登録日 令和2年2月18日(2020.2.18)
(51) Int. Cl.	F I	
G O 1 N 33/50 (2006.01)	G O 1 N 33/50	P
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	D
C 1 2 Q 1/68 (2018.01)	G O 1 N 33/53	M
	C 1 2 Q 1/68	Z N A A
		請求項の数 5 (全 9 頁)
(21) 出願番号 特願2016-501839 (P2016-501839)	(73) 特許権者 397060175	
(86) (22) 出願日 平成26年3月13日(2014.3.13)	ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.	
(65) 公表番号 特表2016-514827 (P2016-514827A)	ベー.	
(43) 公表日 平成28年5月23日(2016.5.23)	ベルギー国 ベー. -2340 ベルセ	
(86) 国際出願番号 PCT/US2014/025363	トルンハウッサーヴェヒ 30	
(87) 国際公開番号 W02014/151290	(74) 代理人 100092783	
(87) 国際公開日 平成26年9月25日(2014.9.25)	弁理士 小林 浩	
審査請求日 平成29年3月13日(2017.3.13)	(74) 代理人 100095360	
(31) 優先権主張番号 61/793,133	弁理士 片山 英二	
(32) 優先日 平成25年3月15日(2013.3.15)	(74) 代理人 100093676	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)	弁理士 小林 純子	
前置審査	(74) 代理人 100120134	
	弁理士 大森 規雄	
	(74) 代理人 100194423	
	弁理士 檀竹 友紀子	
		最終頁に続く
(54) 【発明の名称】 予測バイオマーカーのためのアッセイ		