

【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】平成31年2月7日(2019.2.7)

【公表番号】特表2018-508183(P2018-508183A)
 【公表日】平成30年3月29日(2018.3.29)
 【年通号数】公開・登録公報2018-012
 【出願番号】特願2017-534208(P2017-534208)
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)
 C 1 2 Q 1/06 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)
 A 6 1 P 15/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A
 C 1 2 Q 1/06
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 P 15/00
 A 6 1 P 15/02
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 25/00
 G 0 1 N 33/574
 G 0 1 N 33/53 M
 C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月20日(2018.12.20)

【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】

化学療法耐性であるがんを有する患者を識別する方法であって、前記方法は、
 (a) 前記患者から得た試料中の1つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現レベル

を決定すること、

(b) 前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現レベルを、がん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の中央値レベルと比較すること、及び
(c) 前記患者のがんが化学療法耐性であるかどうか決定することであって、がん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の中央値レベルよりも高い前記患者の試料の前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現は、前記患者が、化学療法耐性であるがんを有していることを示す、前記決定すること、
を含む、方法。

【請求項 2】

前記患者のがんが、前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子をがん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の 75 パーセントイルを超えるレベルで発現すると決定されているとき、前記患者は、化学療法耐性であるがんを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、LOX、TIMP3、FAP、BGN、FGF1、FN1、ANGPTL2、ACTA2、MMP11、RBP4、CD36、PLVAP、PECAM1、GZMK、CD247、ABCC9、PCOLCE、CD1C、MS4A1、CD44、PMEPA1、IL7R、FBLN1、TWIST1、ID1、RAC2、GFRA1、CCR7、MAN1A1、EVI2A、PTPRC、CD45RA、FCRL5、NNMT、CD27、SLA、TDO2、NUAK1、またはCOL4A1を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、FAP及びLOX；POSTN及びFAP；POSTN及びTIMP3；POSTN及びLOX；POSTN、FAP、及びTIMP3；POSTN、TIMP3、及びLOX；またはPOSTN、FAP、TIMP3、及びLOXである、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、FAP及びLOXである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記試料が、腫瘍組織試料、血液試料、または血清試料である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

化学療法耐性である前記がんが、白金耐性であるがんである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法が、投与前診断を提供するために、化学療法薬を投与前に行われる、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記患者が化学療法を受けたことがない、または前記患者が現在化学療法を受けている、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記患者が、化学療法耐性であるがんを有していると決定されるとき、VEGFアンタゴニストの投与から利益を受けると前記患者を識別するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記患者が化学療法耐性であるがんを有していると決定される場合、前記患者がVEGFアンタゴニストを投与される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記VEGFアンタゴニストが、抗VEGF抗体である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗 V E G F 抗体が、ペバシズマブである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記患者が、化学療法耐性であるがんを有していると決定されるとき、間質標的療法から利益を受けうると患者を識別するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記患者が化学療法耐性であるがんを有していると決定される場合、前記患者が間質標的薬を投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記間質標的薬が、抗ペリオスチン (P O S T N) 抗体である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記患者が、化学療法耐性であるがんを有していると決定されるとき、免疫療法から利益を受けうると患者を識別するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記患者が化学療法耐性であるがんを有していると決定される場合、前記患者が免疫調節薬を投与される、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記免疫調節薬が、T D O 2、C D 3 6、G Z M K、C D 2 4 7、C D 1 C、C S F 1 R、I D O 1、I L 7 R、または C C R 7 アンタゴニストを含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記がんが、原発性、進行性、難治性、または再発性である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記がんが、婦人科がんである、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記婦人科がんが、卵巣がん、腹膜がん、卵管がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、膣がん、または外陰がんである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記がんが、結腸直腸がん、乳がん、非小細胞肺がん (N S C L C)、腎がん (腎細胞がん)、または脳がん (神経膠芽腫)から成る群から選択される、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

化学療法感受性であるがんを有する患者を識別する方法であって、前記方法は、
(a) 前記患者から得た試料中の 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現レベルを決定すること、
(b) 前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現レベルを、がん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の中央値レベルと比較すること、及び
(c) 前記患者が、化学療法感受性のがんを有するかどうかを決定することであって、がん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の中央値レベル未満のレベルの前記患者の試料における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現は、前記患者が、化学療法感受性であるがんを有していることを示す、前記決定すること、を含む、前記方法。

【請求項 25】

前記患者のがんが、がん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の 2.5 パーセント未満のレベルで前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子を発現すると決定されているとき、前記患者が、化学療法感受性であるがんを有している、

請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、LOX、TIMP3、FAP、BGN、FGF1、FN1、ANGPTL2、ACTA2、MMP11、RBP4、CD36、PLVAP、PECAM1、GZMK、CD247、ABCC9、PCOLCE、CD1C、MS4A1、CD44、PMEPA1、IL7R、FBLN1、TWIST1、ID1、RAC2、GFRA1、CCR7、MAN1A1、EVI2A、PTPRC/CD45RA、FCRL5、NNMT、CD27、SLA、TDO2、NUAK1、またはCOL4A1を含む、請求項 24 または 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、FAP、及びLOX；POSTN及びFAP；POSTN及びTIMP3；POSTN及びLOX；POSTN、FAP、及びTIMP3；POSTN、TIMP3、及びLOX；またはPOSTN、FAP、TIMP3、及びLOXである、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、FAP、及びLOXである、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記試料が、腫瘍組織試料、血液試料、または血清試料である、請求項 24 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記患者が化学療法感受性であるがんを有していると決定される場合、前記患者が化学療法レジメンの 1 つまたは複数の化学療法薬を投与される、請求項 24 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

(i) 前記 1 つまたは複数の化学療法薬が、HER 抗体、腫瘍関連抗原に対する抗体、抗ホルモン化合物、心保護薬、サイトカイン、EGFR 標的薬、抗血管新生薬、チロシンキナーゼ阻害薬、COX 阻害薬、非ステロイド系抗炎症薬、ファルネシル基転移酵素阻害薬、がん胎児蛋白 CA 125 と結合する抗体、Her2 ワクチン、HER 標的薬、raf または ras 阻害薬、リポソームドキシソルピシン、トポテカン、タキサン、二重チロシンキナーゼ阻害薬、TLK286、EMD-7200、悪心を治療する医薬品、皮疹を予防または治療する医薬品または標準的にきび治療、下痢を治療または予防する医薬品、体温降下薬、及び造血因子から成る群から選択される；

(ii) 前記 1 つまたは複数の化学療法薬が、ゲムシタピン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、フルオロピリミジン（例えば 5-FU）、パクリタキセル（例えば nab-パクリタキセル）、ドセタキセル、トポテカン、カペシタピン、レコボリン（lecovorin）、テモゾロミド、インターフェロン-アルファ、またはリポソームドキシソルピシン（例えばベグ化リポソームドキシソルピシン）である；

(iii) 前記化学療法レジメンが、カルボプラチン及びパクリタキセル；カルボプラチン及びゲムシタピン；またはパクリタキセル、トポテカン、もしくはベグ化リポソームドキシソルピシンを含む；

(iv) 前記化学療法レジメンが、カペシタピン及びパクリタキセル；またはカペシタピン及びドセタキセルを含む；

(v) 前記化学療法レジメンが、テモゾロミド及び任意に放射線療法を含む；

(vi) 前記化学療法レジメンが、フルオロピリミジン、イリノテカン、シスプラチン；フルオロピリミジン及びオキサリプラチン；フルオロピリミジン及びイリノテカン；フルオロピリミジン、レコボリン（lecovorin）、及びオキサリプラチン；またはイリノテカン（ironotecan）、フルオロピリミジン及びロイコボリンを含む；

(vii) 前記化学療法レジメンが、パクリタキセル及びトポテカン、またはパクリタキセル及びシスプラチンを含む；または

(v i i i) 前記化学療法レジメンが、インターフェロン - アルファ 2 a を含む
請求項 3 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記がんが、原発性、進行性、難治性、または再発性である、請求項 2 4 ~ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記がんが、婦人科がんである、請求項 2 4 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記婦人科がんが、卵巣がん、腹膜がん、卵管がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、膣がん、または外陰がんである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記がんが、結腸直腸がん、乳がん、非小細胞肺がん (N S C L C)、腎がん (腎細胞がん)、または脳がん (神経膠芽腫) から成る群から選択される、請求項 2 4 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 6】

V E G F アンタゴニストまたは免疫調節薬の投与から利益を受けうる、がんに罹患した患者を識別する方法であって、前記方法は、

(a) 前記患者から得た試料中の 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現レベルを決定することであって、がん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の中央値を超えるレベルの前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現が、前記患者が V E G F アンタゴニストまたは免疫調節薬の投与から利益を受けうることを示す、前記決定すること、及び任意に、

(b) 前記患者が前記 V E G F アンタゴニストまたは免疫調節薬を投与されること、を含む、前記方法。

【請求項 3 7】

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 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記抗 V E G F 抗体が、ベバシズマブである、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記免疫調節薬が、T D O 2、C D 3 6、G Z M K、C D 2 4 7、C D 1 C、C S F 1 R、I D O 1、I L 7 R、または C C R 7 アンタゴニストを含む、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 4 0】

1 つまたは複数の化学療法薬が、前記患者に投与される、請求項 3 6 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記患者のがんが、がん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の 7 5 パーセントイルを超えるレベルで前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子を発現すると決定されている、請求項 3 6 ~ 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、P O S T N、L O X、T I M P 3、F A P、B G N、F G F 1、F N 1、A N G P T L 2、A C T A 2、M M P 1 1、R B P 4、C D 3 6、P L V A P、P E C A M 1、G Z M K、C D 2 4 7、A B C C 9、P C O L C E、C D 1 C、M S 4 A 1、C D 4 4、P M E P A 1、I L 7 R、F B L N 1、T W I S T 1、I D 1、R A C 2、G F R A 1、C C R 7、M A N 1 A 1、E V I 2 A、P T P R C、C D 4 5 R A、F C R L 5、N N M T、C D 2 7、S L A、T D O 2、N U A K 1、及び C O L 4 A 1 から成る群から選択される、請求項 3 6 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、P O S T N、F A P、及び L O X；

POSTN及びFAP；POSTN及びTIMP3；POSTN及びLOX；POSTN、FAP、及びTIMP3；POSTN、TIMP3、及びLOX；またはPOSTN、FAP、TIMP3、及びLOXである、請求項42に記載の方法。

【請求項44】

前記1つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、FAP、及びLOXである、請求項43に記載の方法。

【請求項45】

前記がんが、化学療法耐性、化学療法感受性、原発性、進行性、難治性、または再発性である、請求項36～44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項46】

前記がんが、婦人科がんである、請求項36～45のいずれか1項に記載の方法。

【請求項47】

前記婦人科がんが、卵巣がん、腹膜がん、卵管がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、膣がん、または外陰がんである、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記がんが、結腸直腸がん、乳がん、非小細胞肺がん（NSCLC）、腎がん（腎細胞がん）、または脳がん（神経膠芽腫）から成る群から選択される、請求項36～45のいずれか1項に記載の方法。

【請求項49】

患者の卵巣がんのステージを決定する方法であって、前記方法は、前記患者から得た試料のPOSTNの発現レベルを決定することであって、対照に対して、前記患者の試料で、増加したレベルのPOSTNの発現を検出することが、進行期の卵巣がんであることを示す、前記決定すること、を含む、前記方法。

【請求項50】

(i) 前記対照が、卵巣がんを有する患者集団の中で、中央値レベルのPOSTN発現である；

(ii) 前記対照が、FIGOステージIまたはFIGOステージII卵巣がんを有する患者集団の中で、中央値レベルのPOSTN発現である；

(iii) 前記患者が進行期の卵巣がんを有することが決定される場合、前記患者が療法を施される；または

(iv) 進行期の卵巣がんが、FIGO卵巣がんステージIIIまたはIVであり、任意選択的に前記試料が、腫瘍組織試料、血液試料、または血清試料である

請求項49に記載の方法。

【請求項51】

VEGFアンタゴニストまたは免疫調節薬を含む、患者におけるがんを治療するための医薬であって、患者のがんが、1つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子を、がん種における前記1つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の中央値レベルより高いレベルで発現すると決定されている、医薬。

【請求項52】

前記VEGFアンタゴニストが、抗VEGF抗体である、請求項51に記載の医薬。

【請求項53】

前記抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、請求項52に記載の医薬。

【請求項54】

前記免疫調節薬が、TDO2、CD36、GZMK、CD247、CD1C、CSF1R、IDO1、IL7R、またはCCR7アンタゴニストを含む、請求項51に記載の医薬。

【請求項55】

間質標的薬を含む、患者におけるがんを治療するための医薬であって、患者のがんが、1つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子を、がん種における前記1つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の中央値レベルを超えるレベルで発現すると決定されている、

医薬。

【請求項 5 6】

1 つまたは複数の化学療法剤とともに投与されるために製剤化されている、請求項 5 1 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 7】

患者のがんが、1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子を、がん種における前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子の発現の 7 5 パーセントイルを超えるレベルで発現すると決定されている、請求項 5 1 ~ 5 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 8】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、LOX、TIMP3、FAP、BGN、FGF1、FN1、ANGPTL2、ACTA2、MMP11、RBP4、CD36、PLVAP、PECAM1、GZMK、CD247、ABCC9、PCOLCE、CD1C、MS4A1、CD44、PMEPA1、IL7R、FBLN1、TWIST1、ID1、RAC2、GFRA1、CCR7、MAN1A1、EVI2A、PTPRC、CD45RA、FCRL5、NNMT、CD27、SLA、TDO2、NUAK1、及びCOL4A1 からなる群から選択される、請求項 5 1 ~ 5 7 の何れか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 9】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、FAP、及びLOX；POSTN 及び FAP；POSTN 及び TIMP3；POSTN 及び LOX；POSTN、FAP、及び TIMP3；POSTN、TIMP3、及び LOX；または POSTN、FAP、TIMP3、及び LOX である、請求項 5 8 に記載の医薬。

【請求項 6 0】

前記 1 つまたは複数の間質シグネチャー遺伝子が、POSTN、FAP、及び LOX である、請求項 5 9 に記載の医薬。

【請求項 6 1】

前記がんが、化学療法耐性、化学療法感受性、原発性、進行性、難治性、または再発性である、請求項 5 1 ~ 6 0 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 2】

前記がんが、婦人科がんである、請求項 5 1 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 3】

前記婦人科がんが、卵巣がん、腹膜がん、卵管がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、膣がん、または外陰がんである、請求項 6 2 に記載の医薬。

【請求項 6 4】

前記がんが、結腸直腸がん、乳がん、非小細胞肺癌 (NSCLC)、腎がん (腎細胞がん)、または脳がん (神経膠芽腫) から成る群から選択される、請求項 5 1 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

专利名称(译)	用于治疗 and 诊断化疗耐药性癌症的组合物和方法		
公开(公告)号	JP2018508183A5	公开(公告)日	2019-02-07
申请号	JP2017534208	申请日	2015-12-22
[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		
当前申请(专利权)人(译)	Genentech公司		
[标]发明人	ワンユイレイ		
发明人	ワン, ユイレイ		
IPC分类号	C12Q1/68 C12Q1/06 A61K45/00 A61P35/00 A61K39/395 A61P15/00 A61P15/02 A61P1/00 A61P11/00 A61P13/12 A61P25/00 G01N33/574 G01N33/53 C12N15/09		
CPC分类号	A61K39/3955 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/158 A61K38/212 A61P1/00 A61P11/00 A61P13/12 A61P15/00 A61P15/02 A61P25/00 A61K31/337 A61K33/24 C12Q1/6806 G01N33/57449 A61K31/4745 A61K31/495 A61K31/7068 A61K45/06 C07K16/18 C07K16/22 C07K2317/24 C12Q2600/112		
FI分类号	C12Q1/68.ZNA.A C12Q1/06 A61K45/00 A61P35/00 A61K39/395.N A61P15/00 A61P15/02 A61P1/00 A61P11/00 A61P13/12 A61P25/00 G01N33/574 G01N33/53.M C12N15/00.A		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QS32 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/AA20 4C084/MA02 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZA011 4C084/ZA012 4C084/ZA591 4C084/ZA592 4C084/ZA661 4C084/ZA662 4C084/ZA811 4C084/ZA812 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C085/AA14 4C085/BB11		
优先权	62/096355 2014-12-23 US 62/200340 2015-08-03 US		
其他公开文献	JP2018508183A		

摘要(译)

本发明提供鉴定患有可受益于特异性抗癌疗法(例如间质靶向疗法, 抗血管生成疗法和/或免疫疗法)的化疗耐受性癌症的患者的方法, 一个或多个间质标签基因的表达提供一种使用级别的方法。本发明还提供了使用一种或多种间质标签基因的表达水平作为用间质靶向剂治疗癌症患者例如卵巢癌患者的选择标准的方法。【选型图】无