

【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7月9日(2020.7.9)

【公表番号】特表2019-523641(P2019-523641A)

【公表日】令和1年8月29日(2019.8.29)

【年通号数】公開・登録公報2019-035

【出願番号】特願2018-561228(P2018-561228)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)  
 G 0 1 N 33/50 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/6841 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/686 (2018.01)  
 C 1 2 Q 1/6837 (2018.01)  
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)  
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/675 (2006.01)  
 A 6 1 K 31/47 (2006.01)  
 A 6 1 P 15/00 (2006.01)  
 A 6 1 P 19/08 (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)  
 C 1 2 Q 1/6886 (2018.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/6851 Z N A Z  
 G 0 1 N 33/50 P  
 G 0 1 N 33/574 A  
 G 0 1 N 33/53 Y  
 C 1 2 Q 1/6841 Z  
 C 1 2 Q 1/686 Z  
 C 1 2 Q 1/6837 Z  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 K 39/395 D  
 A 6 1 K 39/395 N  
 A 6 1 K 31/675  
 A 6 1 K 31/47  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 19/08  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/04  
 A 6 1 P 43/00 1 1 1  
 C 1 2 Q 1/6886 Z

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月25日(2020.5.25)

【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】

乳がんを有する被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを、前記被験体がカスタマイズ治療を受けることが許容されるかの指標とするインビトロ方法であって、

i ) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i ) i ) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを基準値と比較すること

を含み、

前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが前記基準値に対して増加していない場合、前記被験体が、クロドロネート、イバンドロネートおよびゾレドロン酸からなる群より選択される治療を受けることを許容される、インビトロ方法。

【請求項 2】

前記被験体が非閉経後である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記被験体が閉経後である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

乳がんを有する非閉経後被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを、前記被験体がカスタマイズ治療を受けることが許容されるかの指標とするインビトロ方法であって、

i ) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i ) i ) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを基準値と比較すること

を含み、

前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが前記基準値に対して増加している場合、前記被験体が、クロドロネート、イバンドロネートおよびゾレドロン酸からなる群より選択される治療を受けることは許容されない、インビトロ方法。

【請求項 5】

骨リモデリングを予防および/または処置し、無病生存または全生存を改善することを目的とする治療が、前記被験体に施される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

骨リモデリングを予防および/または処置し、無病生存または全生存を改善することを目的とする治療が、前記被験体に施されない、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 c - M A F 遺伝子発現レベルの定量が、前記遺伝子のメッセンジャー R N A ( m R N A ) もしくは前記 m R N A のフラグメント、前記遺伝子の相補的 D N A ( c D N A ) もしくは前記 c D N A のフラグメントを定量すること、または前記遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを定量することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

定量的ポリメラーゼ連鎖反応 ( P C R ) または D N A もしくは R N A アレイ、F I S H またはヌクレオチドハイブリダイゼーション技術によって、前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

ウエスタンブロット、E L I S A、免疫組織化学またはタンパク質アレイによって、前

記タンパク質のレベルを定量する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

c - M A F 遺伝子特異的プローブを使用することによって、前記 c - M A F 遺伝子の前記増幅またはゲインを決定する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記基準値が、転移を患っていない被験体由来の乳がんの腫瘍組織サンプルのものである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が、 2 . 1、2 . 2、2 . 3、2 . 4、2 . 5、2 . 6、2 . 7、2 . 8、2 . 9 または 3 . 0 である、請求項 1 ~ 4、6 および 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

乳がんを有する患者のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを、前記患者の骨再発を除く無浸潤疾患生存 ( I D F S ) の指標とするインビトロ方法であって、基準と比べた、前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを決定することを含み、前記基準に対する前記 c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加が、骨再発を除く不良な I D F S を示す、インビトロ方法。

【請求項 14】

前記 c - M A F 発現レベルの定量が、前記遺伝子のメッセンジャー R N A ( m R N A ) もしくは前記 m R N A のフラグメント、前記遺伝子の相補的 D N A ( c D N A ) もしくは前記 c D N A のフラグメントを定量すること、または前記遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを定量することを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記インサイチューハイブリダイゼーションが、蛍光インサイチューハイブリダイゼーション ( F I S H )、発色インサイチューハイブリダイゼーション ( C I S H ) または銀インサイチューハイブリダイゼーション ( S I S H ) である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が、 < 2 . 1、2 . 2、2 . 3、2 . 4、2 . 5、2 . 6、2 . 7、2 . 8、2 . 9 または 3 . 0、請求項 1 ~ 4、6 および 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

細胞当たりの平均コピー数として前記コピー数を決定する、請求項 1 ~ 4、6 および 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記乳がんが E R + 乳がん、E R - 乳がん、トリプルネガティブ乳がん、基底様サブタイプのもの、または H E R + 乳がんである、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

遺伝子座 16 q 23 または 16 q 22 - q 24 の発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを決定することによって、前記 c - M A F 遺伝子の前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを決定する、請求項 1 ~ 4、5 および 7 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

乳がんを有する被験体の処置のための医薬の製造のための、クロドロネート、イバンドロネートまたはゾレドロン酸の使用であって、前記被験体が、腫瘍サンプル中の c - M A F 発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが対照サンプルに対して増加を有しないことが同定されている、使用。

【請求項 21】

転移のない乳がんを有する被験体の処置のための医薬の製造のための、クロドロネート

、イバンドロネートまたはゾレドロン酸の使用であって、前記被験体が、腫瘍サンプル中の c - M A F 発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが対照サンプルに対して増加を有しないことが同定されている、使用。

**【請求項 2 2】**

ステージ I I / I I I 乳がんを有する被験体の処置のための医薬の製造のための、クロドロネート、イバンドロネートまたはゾレドロン酸の使用であって、前記被験体が、腫瘍サンプル中の c - M A F 発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが対照サンプルに対して増加を有しないことが同定されている、使用。

**【請求項 2 3】**

乳がんを有し、基準値と比較して試料中の c - M A F 発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加を有しない被験体の処置のための医薬の製造のための、ゾレドロン酸の使用であって、

i ) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i ) i ) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを前記基準値と比較すること

を含む、使用。

**【請求項 2 4】**

転移のない乳がんを有し、基準値と比較して試料中の c - M A F 発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加を有しない被験体の処置のための医薬の製造のための、ゾレドロン酸の使用であって、

i ) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i ) i ) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを前記基準値と比較すること

を含む、使用。

**【請求項 2 5】**

ステージ I I / I I I 乳がんを有し、基準値と比較して試料中の c - M A F 発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加を有しない被験体の処置のための医薬の製造のための、ゾレドロン酸の使用であって、

i ) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i ) i ) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを前記基準値と比較すること

を含む、使用。

**【請求項 2 6】**

乳がんを有し、基準値と比較して試料中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加を有さず、前記医薬から利益を受ける被験体の同定のための医薬の製造のための、クロドロネート、イバンドロネートまたはゾレドロン酸の使用であって、

i ) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i ) i ) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを前記基準値と比較すること

を含む、使用。

**【請求項 2 7】**

乳がんを有し、対照サンプルに対して腫瘍サンプル中の c - M A F 発現レベル、増幅、コピー数またはゲインの増加を有しない被験体における骨転移の処置のための医薬の製造のための、クロドロネート、イバンドロネートまたはゾレドロン酸の使用。

**【請求項 2 8】**

前記被験体が非閉経後である、請求項 2 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 29】

前記被験体が閉経前である、請求項 21 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 30】

前記被験体が閉経後である、請求項 21 ~ 27 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 31】

前記乳がんが ER + 乳がん、ER - 乳がん、トリプルネガティブ乳がん、基底様サブタイプのもの、または HER2 + 乳がんである、請求項 21 ~ 30 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 32】

前記 c - MAF 発現レベル、増幅、ゲインまたはコピー数の定量が、前記遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) もしくは前記 mRNA のフラグメント、前記遺伝子の相補的 DNA (cDNA) もしくは前記 cDNA のフラグメントを定量すること、または前記遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを定量することを含む、請求項 21 ~ 31 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 33】

配列番号 21 の重鎖 CDR1 および / もしくは配列番号 22 の重鎖 CDR2 および / もしくは配列番号 23 の重鎖 CDR3 を含み ; ならびに / または配列番号 18 の軽鎖 CDR1 および / もしくは配列番号 19 の軽鎖 CDR2 および / もしくは配列番号 20 の軽鎖 CDR3 を含む抗体を使用して、前記タンパク質のレベルを定量する、請求項 1 ~ 4、5、6、10、13、15 および 16 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 21 ~ 32 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 34】

インサイチュウハイブリダイゼーションまたは PCR によって、前記増幅を決定する、請求項 1 ~ 4、5、6、10、13、15 および 16 のいずれか一項に記載の方法、または請求項 21 ~ 33 のいずれか一項に記載の使用。

## 【請求項 35】

前記インサイチュウハイブリダイゼーションが、蛍光インサイチュウハイブリダイゼーション (FISH)、発色インサイチュウハイブリダイゼーション (CISH) または銀インサイチュウハイブリダイゼーション (SISH) である、請求項 34 に記載の方法または使用。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0050

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0050】

いくつかの実施形態において、患者の閉経状態はまた、患者の生存状態を予測するために使用される。いくつかの実施形態において、被験体は、非閉経後である。特定の実施形態において、被験体は、閉経前である。特定の実施形態において、被験体は、閉経後である。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目 1)

乳がんを有する被験体のためのカスタマイズ治療を設計するためのインビトロ方法であって、

i) 前記被験体のサンプル中の c - MAF 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

ii) i) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを基準値と比較すること

を含み、

前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが前記基準値に対して増加していない場合、前記被験体が、骨リモデリングを予防および/または処置し、無病生存または全生存を改善することを目的とする治療を受けることを許容される、インビトロ方法。

(項目2)

前記被験体が非閉経後である、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記被験体が閉経後である、項目1に記載の方法。

(項目4)

乳がんを有する非閉経後被験体のためのカスタマイズ治療を設計するためのインビトロ方法であって、

i) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i) i) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを基準値と比較すること

を含み、

前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが前記基準値に対して増加している場合、前記被験体が、骨リモデリングを予防および/または処置し、無病生存または全生存を改善することを目的とする治療を受けることは許容されない、インビトロ方法。

(項目5)

乳がんを有する閉経後被験体のためのカスタマイズ治療を設計するためのインビトロ方法であって、

i) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i) i) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを基準値と比較すること

を含み、

前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが前記基準値に対して増加している場合、前記被験体が、骨リモデリングを予防および/または処置し、無病生存または全生存を改善することを目的とする治療を受けることを許容される、インビトロ方法。

(項目6)

骨リモデリングを予防および/または処置し、無病生存または全生存を改善することを目的とする治療を前記被験体に施す、項目1~3または5のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

骨リモデリングを予防および/または処置し、無病生存または全生存を改善することを目的とする治療を前記被験体に施さない、項目4に記載の方法。

(項目8)

骨リモデリング(限定されないが、分解を含む)を予防および/もしくは処置し、または無病生存もしくは全生存を改善することを目的とする前記治療が、骨リモデリングを予防もしくは阻害し、または無病生存もしくは全生存を改善することを意図とする薬剤であって、ビスホスホネート、RANKLインヒビター、PTH、PTHrPインヒビター(中和抗体およびペプチドを含む)、PRG類似体、ラネル酸ストロンチウム、DKK-1インヒビター、二重METおよびVEGFR2インヒビター、エストロゲン受容体モジュレーター、カルシトニン、ラジウム-223、CCR5アンタゴニスト、Srcキナーゼインヒビター、COX-2インヒビター、mTORインヒビターおよびカテプシンKインヒビターからなる群より選択される薬剤である、項目1~7のいずれか一項に記載の方法

。

(項目9)

前記RANKLインヒビターが、RANKL特異的抗体、RANKL特異的ナノボディおよびオステオプロテゲリンからなる群より選択される、項目8に記載の方法。

(項目10)

前記 RANKL 特異的抗体がデノスマブである、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記ビスホスホネートがゾレドロン酸である、項目 8 に記載の方法。

(項目 12)

前記 RANKL 特異的ナノボディが ALX-0141 である、項目 9 に記載の方法。

(項目 13)

前記二重 MET および VEGFR2 インヒビターが Cabozantinib である、項目 8 に記載の方法。

(項目 14)

前記 c-MAF 遺伝子発現レベルの定量が、前記遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) もしくは前記 mRNA のフラグメント、前記遺伝子の相補的 DNA (cDNA) もしくは前記 cDNA のフラグメントを定量すること、または前記遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを定量することを含む、項目 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) または DNA もしくは RNA アレイ、FISH またはヌクレオチドハイブリダイゼーション技術によって、前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量する、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 16)

ウエスタンブロット、ELISA、免疫組織化学またはタンパク質アレイによって、前記タンパク質のレベルを定量する、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

配列番号 21 の重鎖 CDR1 および / もしくは配列番号 22 の重鎖 CDR2 および / もしくは配列番号 23 の重鎖 CDR3 を含み ; ならびに / または配列番号 18 の軽鎖 CDR1 および / もしくは配列番号 19 の軽鎖 CDR2 および / もしくは配列番号 20 の軽鎖 CDR3 を含む抗体を使用して、前記タンパク質のレベルを定量する、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

c-MAF 遺伝子特異的プローブを使用することによって、前記 c-MAF 遺伝子の前記増幅またはゲインを決定する、項目 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記 c-MAF 遺伝子特異的プローブが Vysis LSI/IGH MAF 二色二重融合プローブである、項目 18 に記載の方法。

(項目 20)

前記基準値が、転移を患っていない被験体由来の乳がんの腫瘍組織サンプルのものである、項目 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

インサイチュ-ハイブリダイゼーションまたは PCR によって、前記増幅またはゲインを決定する、項目 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

乳がんを有する被験体であって、転移性腫瘍サンプル中の c-MAF 発現レベルが対照サンプルに対して増加しているまたは増加していない被験体における骨転移を処置するための方法であって、骨リモデリングを予防もしくは阻害することができ、または無病生存もしくは全生存を改善することができる薬剤を投与することを含み、骨分解を回避もしくは予防することができ、または無病生存もしくは全生存を改善することができる前記薬剤が、ビスホスホネート、RANKL インヒビター、PTH、PTHrP インヒビター (中和抗体およびペプチドを含む)、PRG 類似体、ラネル酸ストロンチウム、DKK-1 インヒビター、二重 MET および VEGFR2 インヒビター、エストロゲン受容体モジュレーター、EGFR インヒビター、カルシトニン、ラジウム-223、CCR5 アンタゴニスト、Src キナーゼ インヒビター、COX-2 インヒビター、mTOR インヒビターお

よびカテプシンKインヒビターからなる群より選択される、方法。

(項目23)

前記被験体が非閉経後である、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記被験体が閉経後である、項目22に記載の方法。

(項目25)

乳がんを有する閉経後被験体であって、転移性腫瘍サンプル中のc-MAF発現レベルが対照サンプルに対して増加している被験体における骨転移を処置するための方法であって、骨リモデリングを予防もしくは阻害することができ、または無病生存もしくは全生存を改善することができる薬剤を投与することを含み、骨リモデリングを回避もしくは予防することができ、または無病生存もしくは全生存を改善することができる前記薬剤が、ビスホスホネート、RANKLインヒビター、PTH、PTHrPインヒビター(中和抗体およびペプチドを含む)、PRG類似体、ラネル酸ストロンチウム、DKK-1インヒビター、二重METおよびVEGFR2インヒビター、エストロゲン受容体モジュレーター、EGFRインヒビター、カルシトニン、ラジウム-223、CCR5アンタゴニスト、Srcキナーゼインヒビター、COX-2インヒビター、mTORインヒビターおよびカテプシンKインヒビターからなる群より選択される、方法。

(項目26)

前記RANKLインヒビターが、RANKL特異的抗体、RANKL特異的ナノボディおよびオステオプロテゲリンからなる群より選択される、項目22~25のいずれか一項に記載の方法。

(項目27)

前記RANKL特異的抗体がデノスマブである、項目26に記載の方法。

(項目28)

前記ビスホスホネートがゾレドロン酸である、項目22~25のいずれか一項に記載の方法。

(項目29)

前記RANKL特異的ナノボディがALX-9141である、項目26に記載の使用。

(項目30)

前記二重METおよびVEGFR2インヒビターがCabozantinibである、項目22~25のいずれか一項に記載の使用。

(項目31)

乳がんを患っている被験体をコホートに分類する方法であって、a)前記被験体の乳房腫瘍サンプル中のc-MAFの発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを決定すること；b)前記サンプル中のc-MAFの前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインをc-MAF発現の所定の基準レベルと比較すること；およびc)前記サンプル中のc-MAFの前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインと、閉経後または非閉経後としての前記被験体の状態とに基づいて、前記被験体をコホートに分類することを含む、方法。

(項目32)

c-MAF発現レベルおよび/または閉経後もしくは非閉経後状態に基づいて、異なる処置を前記被験体に施す、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記c-MAF発現レベルの定量が、前記遺伝子のメッセンジャーRNA(mRNA)もしくは前記mRNAのフラグメント、前記遺伝子の相補的DNA(cDNA)もしくは前記cDNAのフラグメントを定量すること、または前記遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを定量することを含む、項目22~32のいずれか一項に記載の方法。

(項目34)

配列番号21の重鎖CDR1および/もしくは配列番号22の重鎖CDR2および/もしくは配列番号23の重鎖CDR3を含み；ならびに/または配列番号18の軽鎖CDR1および/もしくは配列番号19の軽鎖CDR2および/もしくは配列番号20の軽鎖C

D R 3 を含む抗体を使用して、前記タンパク質のレベルを定量する、項目 2 2 ~ 3 3 に記載の方法。

(項目 3 5)

インサイチュ-ハイブリダイゼーションまたは P C R によって、前記増幅を決定する、項目 1 ~ 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記インサイチュ-ハイブリダイゼーションが、蛍光インサイチュ-ハイブリダイゼーション ( F I S H )、発色インサイチュ-ハイブリダイゼーション ( C I S H ) または銀インサイチュ-ハイブリダイゼーション ( S I S H ) である、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記インサイチュ-ハイブリダイゼーションが蛍光インサイチュ-ハイブリダイゼーション ( F I S H ) である、項目 3 6 に記載の方法。

(項目 3 8)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が、 2 . 1、2 . 2、2 . 3、2 . 4、2 . 5、2 . 6、2 . 7、2 . 8、2 . 9 または 3 . 0 である、項目 1 ~ 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が 2 . 2 である、項目 1 ~ 3 8 に記載の方法。

(項目 4 0)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が 2 . 3 である、項目 1 ~ 3 9 に記載の方法。

(項目 4 1)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が 2 . 4 である、項目 1 ~ 4 0 に記載の方法。

(項目 4 2)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が 2 . 5 である、項目 1 ~ 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が、 < 2 . 1、2 . 2、2 . 3、2 . 4、2 . 5、2 . 6、2 . 7、2 . 8、2 . 9 または 3 . 0 である、項目 1 ~ 3 7 に記載の方法。

(項目 4 4)

細胞当たりの平均コピー数として前記コピー数を決定する、項目 1 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 5)

乳がんを有する患者の I D F S を予測するためのインビトロ方法であって、  
i ) 前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子の発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを定量すること、および

i i ) 工程 i ) で得られた前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲイン 1 を基準値と比較すること

を含み、

前記基準値に対する前記遺伝子の発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加が、不良な I D F S を示す、インビトロ方法。

(項目 4 6)

乳がんを有する患者の I D F S を予測するためのインビトロ方法であって、基準と比べた、前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを決定することを含み、前記基準に対する前記 c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加が、不良な I D F S を示す、インビトロ方法。

(項目 4 7)

乳がんを有する患者の骨再発を除く I D F S を予測するためのインビトロ方法であって、基準と比べた、前記被験体のサンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを決定することを含み、前記基準に対する前記 c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加が、骨再発を除く不良な I D F S を示す、インビトロ方法。

(項目 4 8)

前記 c - M A F 発現レベルの定量が、前記遺伝子のメッセンジャー R N A ( m R N A ) もしくは前記 m R N A のフラグメント、前記遺伝子の相補的 D N A ( c D N A ) もしくは前記 c D N A のフラグメントを定量すること、または前記遺伝子によってコードされるタンパク質のレベルを定量することを含む、項目 4 5 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 4 9)

配列番号 2 1 の重鎖 C D R 1 および / もしくは配列番号 2 2 の重鎖 C D R 2 および / もしくは配列番号 2 3 の重鎖 C D R 3 を含み ; ならびに / または配列番号 1 8 の軽鎖 C D R 1 および / もしくは配列番号 1 9 の軽鎖 C D R 2 および / もしくは配列番号 2 0 の軽鎖 C D R 3 を含む抗体を使用して、前記タンパク質のレベルを定量する、項目 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 0)

インサイチュウハイブリダイゼーションまたは P C R によって、前記増幅を決定する、項目 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 1)

前記インサイチュウハイブリダイゼーションが、蛍光インサイチュウハイブリダイゼーション ( F I S H )、発色インサイチュウハイブリダイゼーション ( C I S H ) または銀インサイチュウハイブリダイゼーション ( S I S H ) である、項目 5 0 に記載の方法。

(項目 5 2)

前記インサイチュウハイブリダイゼーションが蛍光インサイチュウハイブリダイゼーション ( F I S H ) である、項目 5 1 に記載の方法。

(項目 5 3)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が、 2 . 1、2 . 2、2 . 3、2 . 4、2 . 5、2 . 6、2 . 7、2 . 8、2 . 9 または 3 . 0 である、項目 4 5 ~ 5 2 に記載の方法。

(項目 5 4)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が 2 . 2 である、項目 4 5 ~ 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が 2 . 3 である、項目 4 5 ~ 5 4 に記載の方法。

(項目 5 6)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が 2 . 4 である、項目 4 5 ~ 5 5 に記載の方法。

(項目 5 7)

F I S H を使用して測定した場合の c - M A F の前記コピー数が 2 . 5 である、項目 4 5 ~ 5 6 に記載の方法。

(項目 5 8)

細胞当たりの平均コピー数として前記コピー数を決定する、項目 4 5 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5 9)

前記乳がんが E R + 乳がんである、項目 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 0)

前記乳がんが E R - 乳がんである、項目 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6 1)

前記乳がんがトリプルネガティブ乳がんである、項目1～58のいずれか一項に記載の方法。

(項目62)

前記乳がんが基底様サブタイプのものである、項目1～58のいずれか一項に記載の方法。

(項目63)

前記乳がんがHER2+乳がんである、項目1～58のいずれか一項に記載の方法。

(項目64)

骨リモデリングを予防または阻害することができる前記薬剤が、骨分解を予防または阻害することができる薬剤である、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

(項目65)

遺伝子座16q23または16q22-q24の発現レベル(representation level)、コピー数、増幅またはゲインを決定することによって、前記c-MAF遺伝子の前記発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを決定する、項目1～64のいずれか一項に記載の方法。

(項目66)

無病生存または全生存を改善する前記治療が、mTORインヒビターまたはCDK4/6インヒビターである、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

(項目67)

無病生存または全生存を改善する前記治療が、標準治療を超えて延長されたホルモン療法である、項目1～30のいずれか一項に記載の方法。

(項目68)

乳がんを有する被験体であって、転移性腫瘍サンプル中のc-MAF発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが対照サンプルに対して増加している被験体を処置するための方法であって、mTORインヒビターまたはCDK4/6インヒビターを投与することを含む、方法。

(項目69)

乳がんを有する被験体であって、転移性腫瘍サンプル中のc-MAF発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが対照サンプルに対して増加している被験体を処置するための方法であって、標準治療を超えて延長されたホルモン療法を施すことを含む、方法。

(項目70)

乳がんを有する被験体であって、転移性腫瘍サンプル中のc-MAF発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが対照サンプルに対して増加していない被験体を処置するための方法であって、mTORインヒビターまたはCDK4/6インヒビターを投与しないことを含む、方法。

(項目71)

乳がんを有する被験体であって、転移性腫瘍サンプル中のc-MAF発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが対照サンプルに対して増加していない被験体を処置するための方法であって、標準治療を超えて延長されたホルモン療法を施さないことを含む、方法。

(項目72)

患者の無病生存状態を予測するための方法であって、基準に対するc-MAF遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを測定すること、および前記c-MAF遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを使用して前記患者の全生存を予測することを含む、方法。

(項目73)

基準に対する前記c-MAF遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加が、c-MAF遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが基準に対して増加していない患者よりも短い無病生存を予測する、項目72に記載の方法。

(項目74)

患者の全生存状態を予測するための方法であって、基準に対するc-MAF遺伝子発現

レベル、コピー数、増幅またはゲインを測定すること、および前記 c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインを使用して前記患者の全生存を予測することを含む方法。

(項目 7 5)

基準に対する前記 c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインの増加が、c - M A F 遺伝子発現レベル、コピー数、増幅またはゲインが基準に対して増加していない患者よりも短い全生存を予測する、項目 7 4 に記載の方法。

(項目 7 6)

前記被験体が非閉経後である、項目 6 8 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 7)

前記被験体が閉経前である、項目 6 8 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 8)

前記被験体が閉経後である、項目 6 8 ~ 7 3 のいずれか一項に記載の方法。

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	<a href="#">JP2019523641A5</a>	公开(公告)日	2020-07-09
申请号	JP2018561228	申请日	2017-05-25
申请(专利权)人(译)	在生物运动Essey耶.		
[标]发明人	テルセロフアンカルロス ゴミスロジェル		
发明人	グレゴリー, ウォルター マーティン テルセロ, フアン カルロス ゴミス, ロジェル コールマン, ロバート イー.		
IPC分类号	C12Q1/6851 G01N33/50 G01N33/574 G01N33/53 C12Q1/6841 C12Q1/686 C12Q1/6837 A61K45/00 A61K39/395 A61K31/675 A61K31/47 A61P15/00 A61P19/08 A61P35/00 A61P35/04 A61P43/00 C12Q1/ /6886		
CPC分类号	A61P15/00 A61P19/08 C12Q1/6886 C12Q2600/106 C12Q2600/118 C12Q2600/158 A61K9/0019 A61K9/0053 A61K31/47 A61K31/663 A61P35/04 C07K16/2878 C12Q1/6841 C12Q1/686 C12Q1/6874 C12Q2563/107		
FI分类号	C12Q1/6851.ZNA.Z G01N33/50.P G01N33/574.A G01N33/53.Y C12Q1/6841.Z C12Q1/686.Z C12Q1/ /6837.Z A61K45/00 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K31/675 A61K31/47 A61P15/00 A61P19/08 A61P35/00 A61P35/04 A61P43/00.111 C12Q1/6886.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA26 2G045/CB02 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 4B063 /QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR08 4B063/QR55 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/NA10 4C084/ZA811 4C084/ZA961 4C084 /ZB261 4C084/ZC411 4C085/AA13 4C085/AA14 4C085/CC23 4C085/EE01 4C086/AA01 4C086/BC28 4C086/DA38 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA10 4C086/ZA81 4C086/ZA96 4C086/ZB26 4C086 /ZC41		
代理人(译)	夏木森下 饭田TakashiSatoshi 石川大介 山本健作		
优先权	62/341333 2016-05-25 US 62/344836 2016-06-02 US		
其他公开文献	JP2019523641A		

#### 摘要(译)

本发明涉及基于c-MAF表达水平和患有乳腺癌的受试者的绝经状态的受试者的定制疗法的设计。在一些实施方案中，定制治疗包括用于避免或预防骨质降解的药剂。在一些实施方案中，用于避免或预防骨降解的药剂是唑来膦酸。在一个方面，提供了用于设计针对患有乳腺癌的受试者的定制治疗的体外方法，该方法包括：i) 受试者样品中的c-MAF基因表达水平，拷贝数，扩增或增益ii) 将i) 中获得的表达水平，拷贝数，扩增或增益与参考值进行比较。

