

【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3部門第2区分
 【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-505526(P2005-505526A)
 【公表日】平成17年2月24日(2005.2.24)
 【年通号数】公開・登録公報2005-008
 【出願番号】特願2003-518545(P2003-518545)
 【国際特許分類】

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)
A 6 1 K 31/235 (2006.01)
A 6 1 K 31/352 (2006.01)
A 6 1 K 31/353 (2006.01)
A 6 1 K 31/409 (2006.01)
A 6 1 K 31/565 (2006.01)
A 6 1 K 31/566 (2006.01)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
C 1 2 N 15/09 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/4745 Z N A
 A 6 1 K 31/235
 A 6 1 K 31/352
 A 6 1 K 31/353
 A 6 1 K 31/409
 A 6 1 K 31/565
 A 6 1 K 31/566
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/00
 C 1 2 N 15/00 A
 C 1 2 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成17年7月25日(2005.7.25)

【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】

がん罹患し、且つUGT1A1遺伝子の1以上の変異アレルを有する患者を治療するための医薬組成物であって、変異アレルを有する患者を治療するのに十分な量のイリノテカンを含み、該量は、患者のUGT1A1遺伝子のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やされるか又は減らされる、前記組成物。

【請求項2】

がんが、結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、又は膵臓がんである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

(a) 1 以上の変異アレルが患者の U G T 1 A 1 遺伝子産物の発現を低下させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が毒性を避けるために減らされる；又は

(b) 1 以上の変異アレルが患者の U G T 1 A 1 遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が効力を高めるために増やされる、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

1 以上の変異アレルが U G T 1 A 1 遺伝子のプロモーター領域にある、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

1 以上の変異アレルが U G T 1 A 1 遺伝子のコード領域にある、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

1 以上の変異アレルが U G T 1 A 1 遺伝子のプロモーター領域にもコード領域にもない、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】

1 以上の変異アレルが U G T 1 A 1 遺伝子のプロモーター領域とコード領域の両方にある、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

1 以上の変異アレルが：

(a) 配列番号 0 0 1、0 0 2、0 0 5、0 0 6、0 0 9、0 1 0、0 1 3、0 1 4、0 1 7、0 1 8、0 2 1、0 2 2、0 2 5、0 2 6、0 2 9、0 3 0、0 3 3、0 3 4、0 3 7、0 3 8、0 4 1、0 4 2、0 4 5、0 4 6、0 4 9、0 5 0、0 5 3、0 5 4、0 5 7、0 5 8、0 6 1、0 6 2、0 6 5、0 6 6、0 6 9、0 7 0、0 7 3、0 7 4、0 7 7、0 7 8、0 8 1、0 8 2、0 8 5、0 8 6、0 8 9、0 9 0、0 9 3、0 9 4、0 9 7、0 9 8、1 0 1、1 0 2、1 0 5、1 0 6、1 0 9、1 1 0、1 1 3、1 1 4、1 2 9、1 3 0、1 3 3、及び/又は 1 3 4 のいずれか 1 つの核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(b) 配列番号 5 3 8、5 4 0、5 4 2、5 4 4、5 4 6、5 4 8、5 5 0、5 5 2、5 5 4、5 5 6、5 5 8、5 6 0、5 6 2、5 6 4、5 6 6、5 6 8、5 7 0、5 7 2、5 7 4、5 7 6、5 7 8、5 8 0、5 8 2、5 8 4、5 8 6、5 8 8、5 9 0、5 9 2、5 9 4、5 9 6、及び/又は 5 9 8 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；

(c) ウリジン二リン酸グリコシルトランスフェラーゼ 1 メンバー A 1 (U G T 1 A 1) 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、U G T 1 A 1 遺伝子 (受入番号：G I：8 8 5 0 2 3 5) の 5 9、1 6 0、2 2 6、5 3 9、5 4 4、6 4 0、7 0 1、8 4 1、8 5 5、8 9 0、9 3 8、1 0 0 6、1 0 0 7、1 0 2 0、1 0 8 4、1 0 8 5、1 1 1 4、1 1 1 7、1 1 3 9、1 1 5 8、1 1 7 5 ~ 1 1 7 6、1 2 1 6、1 2 9 7、1 3 2 4、1 4 7 1、1 4 7 8、3 7 2 ~ 3 7 3、5 2 3 ~ 5 2 5、及び/又は 8 9 2 ~ 9 0 5 位に対応する位置に少なくとも 1 つのヌクレオチドの置換若しくは欠失、又は U G T 1 A 1 遺伝子 (受入番号：G I：8 8 5 0 2 3 5) の 4 7 0 / 4 7 1、及び/又は 1 2 2 2 / 1 2 2 3 位に対応する位置に少なくとも 1 つのヌクレオチドの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド；

(d) U G T 1 A 1 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、U G T 1 A 1 遺伝子 (受入番号：G I：8 8 5 0 2 3 5) の 2 2 6、5 3 9、7 0 1、8 5 5、9 3 8、1 0 2 0、及び/又は 1 1 1 7 位に対応する位置に A、U G T 1 A 1 遺伝子 (受入番号：G I：8 8 5 0 2 3 5) の 1 6 0、6 4 0、8 9 0、1 0 0 6、1 0 8 4、1 1 3 9、1 1 7 6、1 3 2 4、及び/又は 1 4 7 8 位に対応する位置に T、U G T 1 A 1 遺伝子 (受入番号：G I：8 8 5 0 2 3 5) の 5 4 4、8 4 1、及び/又は 1 2 1 6 位に対応する位置に C、U G T 1 A 1 遺伝子 (受入番号：G I：1 8 1 3 0 3) の 5

9、1007、1085、1114、1158、1175、1297、及び/又は1471位に対応する位置にG、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850235)の372~373位に対応する位置にCTの欠失、UGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850235)の523~525位に対応する位置にTTCの欠失、UGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850235)の892~905位に対応する位置にTACATAATGCTTCの欠失、UGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850235)の470/471位に対応する位置にTの挿入、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850235)の1222/1223位に対応する位置にGの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

(e) UGT1A1ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドあって、UGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の15位に対応する位置でLeuからArgへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の71位に対応する位置でGlyからArgへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の175位に対応する位置でLeuからGlnへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の177位に対応する位置でCysからArgへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の209位に対応する位置でArgからTrpへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の229位に対応する位置でProからGlnへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の276位に対応する位置でGlyからArgへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の292位に対応する位置でAlaからValへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の293位に対応する位置でTyrからTrpへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の308位に対応する位置でGlyからGluへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の331位に対応する位置でGlnからArgへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の357位に対応する位置でGlnからArgへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の367位に対応する位置でArgからGlyへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の368位に対応する位置でAlaからThrへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の387位に対応する位置でProからArgへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の375位に対応する位置でSerからPheへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の381位に対応する位置でSerからArgへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の401位に対応する位置でAlaからProへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の428位に対応する位置でLysからGluへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の486位に対応する位置でTyrからAspへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の488位に対応する位置でSerからPheへのアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド;

(f) UGT1A1ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドであって、UGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850235)の372~373位に対応する位置にCTの欠失を有し{それにより前記ポリペプチドにおいて、UGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の119位に対応する位置のアミノ酸Aspに続く1以上のアミノ酸が、置換、付加、及び/又は欠失される}、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850236)の470/471位に対応する位置にTの挿入を有し{それにより前記ポリペプチドにおいて、UGT1A1ポリペプチド(受入番号

： G 8 8 5 0 2 3 6) の 1 5 2 位 に対 応 す る 位 置 の ア ミ ノ 酸 P r o に 続 く 1 以 上 の ア ミ ノ 酸 が、置 換、付 加、及 び / 又 は 欠 失 さ れ る }、及 び / 又 は U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G I : 8 8 5 0 2 3 6) の 5 2 3 ~ 5 2 5 位 に対 応 す る 位 置 に T T C の 欠 失 を 有 し { そ れ に よ り 前 記 ポ リ ペ プ チ ド に お い て、U G T 1 A 1 ポ リ ペ プ チ ド (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 1 6 8 位 に対 応 す る 位 置 の ア ミ ノ 酸 T h r に 続 く 1 以 上 の ア ミ ノ 酸 が、置 換、付 加、及 び / 又 は 欠 失 さ れ る }、及 び / 又 は U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G I : 8 8 5 0 2 3 6) の 8 9 2 ~ 9 0 5 位 に対 応 す る 位 置 に T A C A T T A A T G C T T C の 欠 失 を 有 し { そ れ に よ り 前 記 ポ リ ペ プ チ ド に お い て、U G T 1 A 1 ポ リ ペ プ チ ド (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 2 9 2 位 に対 応 す る 位 置 の ア ミ ノ 酸 A l a に 続 く 1 以 上 の ア ミ ノ 酸 が、置 換、付 加、及 び / 又 は 欠 失 さ れ る }、及 び / 又 は U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G I : 8 8 5 0 2 3 6) の 1 2 2 2 / 1 2 2 3 位 に対 応 す る 位 置 に G の 挿 入 を 有 す る { そ れ に よ り 前 記 ポ リ ペ プ チ ド に お い て、U G T 1 A 1 ポ リ ペ プ チ ド (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 4 0 2 位 に対 応 す る 位 置 の ア ミ ノ 酸 L y s に 続 く 1 以 上 の ア ミ ノ 酸 が、置 換、付 加、及 び / 又 は 欠 失 さ れ る }、前 記 ポ リ ペ プ チ ド ; 並 び に

(g) U G T 1 A 1 ポ リ ペ プ チ ド 又 は そ の 断 片 を コ ー ド す る ポ リ ヌ ク レ オ チ ド あ っ て、U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 4 9 位 に対 応 す る 位 置 で G l n か ら 終 止 コ ド ン へ の ア ミ ノ 酸 置 換、及 び / 又 は U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 2 8 0 位 に対 応 す る 位 置 で C y s か ら 終 止 コ ド ン へ の ア ミ ノ 酸 置 換、及 び / 又 は U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 3 3 1 位 に対 応 す る 位 置 で G l n か ら 終 止 コ ド ン へ の ア ミ ノ 酸 置 換、及 び / 又 は U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 3 3 5 位 に対 応 す る 位 置 で T r p か ら 終 止 コ ド ン へ の ア ミ ノ 酸 置 換、及 び / 又 は U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 3 5 7 位 に対 応 す る 位 置 で G l n か ら 終 止 コ ド ン へ の ア ミ ノ 酸 置 換、及 び / 又 は U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G 8 8 5 0 2 3 6) の 4 3 7 位 に対 応 す る 位 置 で L y s か ら 終 止 コ ド ン へ の ア ミ ノ 酸 置 換 を 含 む、前 記 ポ リ ヌ ク レ オ チ ド ;

か ら 成 る 群 よ り 選 択 さ れ る ポ リ ヌ ク レ オ チ ド を 含 む、請 求 項 3 に 記 載 の 組 成 物。

【 請 求 項 9 】

1 以 上 の 変 異 ア レ ル が :

(a) 配 列 番 号 3 7、6 9、又 は 9 7 の い ず れ か 1 つ の 核 酸 配 列 を 有 す る ポ リ ヌ ク レ オ チ ド ;

(b) 配 列 番 号 5 5 8、5 7 0、又 は 5 8 4 の ア ミ ノ 酸 配 列 を 有 す る ポ リ ペ プ チ ド を コ ー ド す る ポ リ ヌ ク レ オ チ ド ;

(c) U G T 1 A 1 遺 伝 子 へ ハ イ ブ リ ダ イ ズ す る こ と が 可 能 な ポ リ ヌ ク レ オ チ ド あ っ て、U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G I : 8 8 5 0 2 3 5) の 8 9 0、1 1 1 7、又 は 1 4 7 1 位 に対 応 す る 位 置 に 置 換 を 有 し て い る、前 記 ポ リ ヌ ク レ オ チ ド ;

(d) U G T 1 A 1 遺 伝 子 へ ハ イ ブ リ ダ イ ズ す る こ と が 可 能 な ポ リ ヌ ク レ オ チ ド あ っ て、U G T 1 A 1 遺 伝 子 (受 入 番 号 : G I : 8 8 5 0 2 3 5) の 1 1 1 7 位 に対 応 す る 位 置 に A、8 9 0 位 に対 応 す る 位 置 に T、又 は 1 4 7 1 位 に対 応 す る 位 置 に G を 有 し て い る、前 記 ポ リ ヌ ク レ オ チ ド ;

(e) U G T 1 A 1 ポ リ ペ プ チ ド 又 は そ の 断 片 を コ ー ド す る ポ リ ヌ ク レ オ チ ド あ っ て、前 記 ポ リ ペ プ チ ド は、U G T 1 A 1 ポ リ ペ プ チ ド (受 入 番 号 : G I : 8 8 5 0 2 3 6) の 2 9 2、3 6 8、又 は 4 8 6 位 に対 応 す る 位 置 で ア ミ ノ 酸 置 換 を 含 む、前 記 ポ リ ヌ ク レ オ チ ド ; 並 び に

(f) U G T 1 A 1 ポ リ ペ プ チ ド 又 は そ の 断 片 を コ ー ド す る ポ リ ヌ ク レ オ チ ド あ っ て、前 記 ポ リ ペ プ チ ド は、U G T 1 A 1 ポ リ ペ プ チ ド (受 入 番 号 : G I : 8 8 5 0 2 3 6) の 2 9 2 位 に対 応 す る 位 置 で A l a か ら V a l へ、3 6 8 位 に対 応 す る 位 置 で A l a か ら T h r へ、又 は 4 8 6 位 に対 応 す る 位 置 で T y r か ら A s p へ の ア ミ ノ 酸 置 換 を 含 む、前 記 ポ リ ヌ ク レ オ チ ド ;

か ら 成 る 群 よ り 選 択 さ れ る ポ リ ヌ ク レ オ チ ド を 含 む、請 求 項 8 に 記 載 の 組 成 物。

【 請 求 項 1 0 】

1 以上の変異アレルが患者の UGT1A1 遺伝子産物の発現を低下させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が減らされる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 1】

1 以上の変異アレルが患者の UGT1A1 遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が増やされる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 1 2】

1 以上の変異アレルが患者の UGT1A1 遺伝子産物の発現を低下させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が減らされる、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 3】

1 以上の変異アレルが患者の UGT1A1 遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が増やされる、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

患者が UGT1A1 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有するかどうかを決定することを含む、イリノテカンを用いた治療に対して患者に中毒反応のリスクがあるかどうかを決定する方法。

【請求項 1 5】

UGT1A1 遺伝子の発現低下をもたらす 1 以上の変異アレルを患者が有するならば、患者に投与すべきイリノテカンの量を減らすことをさらに含む、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

がん罹患患者へイリノテカンを投与するための最適治療方式を決定する方法であって：

(1) 該患者が UGT1A1 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有するかどうかを決定すること；

(2) 変異アレルの 1 以上を有する患者において、イリノテカンの量を、UGT1A1 遺伝子の患者のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やすか又は減らすことを含む、前記方法。

【請求項 1 7】

UGT1A1 遺伝子産物の発現レベルが一般集団より低い場合はイリノテカンへの高い感受性を示すような UGT1A1 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者においてがんを治療するための医薬組成物であって、減らした量のイリノテカンを含む、前記組成物。

【請求項 1 8】

UGT1A1 遺伝子産物の発現レベルが一般集団より高い場合はイリノテカンへの耐性又は耐性素質を示すような UGT1A1 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者においてがんを治療するための医薬組成物であって、増やした量のイリノテカンを含む、前記組成物。

【請求項 1 9】

耐性又は耐性素質を示す変異アレルを有する患者が UGT1A1 阻害剤による治療対象である、請求項 1 8 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

UGT1A1 阻害剤が、1 - エストラジオール、4 - ヒドロキシエストロン、2 - ヒドロキシエストロン、7, 8 - ベンゾフラボン、クエルセチン、ナリングニン、クリシン、ピリルピン、及び没食子酸オクチルから成る群より選択される、請求項 1 9 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

UGT1A1 遺伝子産物のがん性細胞における発現レベルの変化をアッセイすることによって治療の間に患者をモニタリングすることをさらに含み、それにより UGT1A1 遺伝子産物の発現レベルの増加を、組成物中に含有するイリノテカンの量の増加により補填する、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

患者のがんを治療するための体内投与用医薬組成物であって、有効量のイリノテカンを含む。

含み、ここで治療方式は、患者のUGT1A1遺伝子の遺伝子型に基づいて変更される、前記組成物。

【請求項23】

がんに罹患し、且つUGT1A1遺伝子の1以上の変異アレルを有する患者の集団を治療するための医薬組成物であって、変異アレルを有する患者を治療するのに十分であるイリノテカンの量を含み、該量が、UGT1A1遺伝子中の患者のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やされるか又は減らされる、前記組成物。

【請求項24】

がんに罹患し、且つUGT1A1遺伝子の対応タンパク質の低い産生又はグルクロン酸化活性をもたらす該遺伝子の1以上の変異アレルを有している、ギルバート症候群を有する患者を治療するための医薬組成物であって、ある量のイリノテカンを含み、該量が、UGT1A1遺伝子の患者のアレルを考慮せずに投与される量と比較して減らされる、前記組成物。

【請求項25】

ギルバート症候群を有する患者においてがんを治療するための体内投与用医薬組成物であって、有効量のイリノテカンを含み、ここで治療方式は、患者のUGT1A1遺伝子の遺伝子型に基づいて変更される、前記組成物。

【請求項26】

がん罹患患者においてイリノテカンへの感受性を予測する方法であって、該患者がUGT1A1遺伝子の1以上の変異アレルを有するかどうかを決定することを含み、該アレルは、患者から採取したがん性細胞が少量又は多量のUGT1A1遺伝子産物を発現することを示し、それにより低い発現はイリノテカンへの高い感受性を示し、高い発現はイリノテカンへの耐性又は耐性素質を示す、前記方法。

【請求項27】

耐性又は耐性素質を示す遺伝子型を有する患者がUGT1A1阻害剤による治療対象である、請求項26に記載の方法。

【請求項28】

UGT1A1阻害剤が、 - エストラジオール、4 - ヒドロキシエストロン、2 - ヒドロキシエストロン、7, 8 - ベンゾフラボン、クエルセチン、ナリングニン、クリシン、ビルルビン、及び没食子酸オクチルから成る群より選択される、請求項27に記載の方法。

【請求項29】

耐性又は耐性素質を示す遺伝子型を有する患者を、患者から採取したがん性細胞におけるUGT1A1遺伝子産物の発現レベルをアッセイすることによって、治療の間にモニターする、請求項26に記載の方法。

【請求項30】

(a) 配列番号001、002、005、006、009、010、013、014、017、018、021、022、025、026、029、030、033、034、037、038、041、042、045、046、049、050、053、054、057、058、061、062、065、066、069、070、073、074、077、078、081、082、085、086、089、090、093、094、097、098、101、102、105、106、109、110、113、114、129、130、133、及び/又は134のいずれか1つの核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(b) 配列番号538、540、542、544、546、548、550、552、554、556、558、560、562、564、566、568、570、572、574、576、578、580、582、584、586、588、590、592、594、596、及び/又は598のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；

(c) ウリジン二リン酸グリコシルトランスフェラーゼ1メンバーA1 (UGT1A1

) 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の59、160、226、539、544、640、701、841、855、890、938、1006、1007、1020、1084、1085、1114、1117、1139、1158、1175~1176、1216、1297、1324、1471、1478、372~373、523~525、及び/又は892~905位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はUGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の470/471、及び/又は1222/1223位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

(d) UGT1A1 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の226、539、701、855、938、1020、及び/又は1117位に対応する位置にA、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の166、640、890、1006、1084、1139、1176、1324、及び/又は1478位に対応する位置にT、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の544、841、及び/又は1216位に対応する位置にC、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 181303) の59、1007、1085、1114、1158、1175、1297、及び/又は1471位に対応する位置にG、及び/又はUGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の372~373位に対応する位置にCTの欠失、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の523~525位に対応する位置にTTCの欠失、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の892~905位に対応する位置にTACATTAATGCTTCの欠失、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の470/471位に対応する位置にTの挿入、及び/又はUGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の1222/1223位に対応する位置にGの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド; ウリジンニリン酸グリコシルトランスフェラーゼ1メンバーA1 (UGT1A1) 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、UGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の58、166、226、539、544、640、701、841、855、890、938、1006、1007、1020、1084、1085、1114、1117、1139、1158、1175~1176、1216、1297、1324、1471、1488、372~373、523~525、及び/又は892~905位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はUGT1A1 遺伝子 (受入番号: GI: 8850235) の470/471、及び/又は1222/1223位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

(e) UGT1A1 ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドであって、前記ポリペプチドは、UGT1A1 ポリペプチド (受入番号: G8850236) の538、540、542、544、546、548、550、552、554、556、558、560、562、564、566、568、570、572、574、576、578、580、582、584、及び/又は586位に対応する位置でアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド;

(f) UGT1A1 ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドであって、前記ポリペプチドは、UGT1A1 ポリペプチド (受入番号: G8850236) の15位に対応する位置でLeuからArgへ、及び/又はUGT1A1 ポリペプチド (受入番号: G8850236) の71位に対応する位置でGlyからArgへ、及び/又はUGT1A1 ポリペプチド (受入番号: G8850236) の175位に対応する位置でLeuからGlnへ、及び/又はUGT1A1 ポリペプチド (受入番号: G8850236) の177位に対応する位置でCysからArgへ、及び/又はUGT1A1 ポリペプチド (受入番号: G8850236) の209位に対応する位置でArgからTrpへ、及び/又はUGT1A1 ポリペプチド (受入番号: G8850236) の229位に対応する位置でProからGlnへ、及び/又はUGT1A1 ポリペプチド (受入番号: G885

0236)の276位に対応する位置でGlyからArgへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の292位に対応する位置でAlaからValへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の293位に対応する位置でTyrからTrpへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の308位に対応する位置でGlyからGluへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の331位に対応する位置でGlnからArgへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の357位に対応する位置でGlnからArgへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の367位に対応する位置でArgからGlyへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の368位に対応する位置でAlaからThrへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の387位に対応する位置でProからArgへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の375位に対応する位置でSerからPheへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の381位に対応する位置でSerからArgへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の401位に対応する位置でAlaからProへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の428位に対応する位置でLysからGluへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の486位に対応する位置でTyrからAspへ、及び/又はUGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の488位に対応する位置でSerからPheへのアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド;

(g)UGT1A1ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドであって、UGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850235)の372~373位に対応する位置にCTの欠失を有し{それにより前記ポリペプチドにおいて、UGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の119位に対応する位置のアミノ酸Aspに続く1以上のアミノ酸が、置換、付加、及び/又は欠失される}、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850236)の470/471位に対応する位置にTの挿入を有し{それにより前記ポリペプチドにおいて、UGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の152位に対応する位置のアミノ酸Proに続く1以上のアミノ酸が、置換、付加、及び/又は欠失される}、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850236)の523~525位に対応する位置にTTCの欠失を有し{それにより前記ポリペプチドにおいて、UGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の168位に対応する位置のアミノ酸Thrに続く1以上のアミノ酸が、置換、付加、及び/又は欠失される}、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850236)の892~905位に対応する位置にTACATAATGCTTCの欠失を有し{それにより前記ポリペプチドにおいて、UGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の292位に対応する位置のアミノ酸Alaに続く1以上のアミノ酸が、置換、付加、及び/又は欠失される}、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:GI:8850236)の1222/1223位に対応する位置にGの挿入を有する{それにより前記ポリペプチドにおいて、UGT1A1ポリペプチド(受入番号:G8850236)の402位に対応する位置のアミノ酸Lysに続く1以上のアミノ酸が、置換、付加、及び/又は欠失される}、前記ポリペプチド;並びに

(h)UGT1A1ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドであって、UGT1A1遺伝子(受入番号:G8850236)の49位に対応する位置でGlnから終止コドンへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:G8850236)の280位に対応する位置でCysから終止コドンへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:G8850236)の331位に対応する位置でGlnから終止コドンへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:G8850236)の335位に対応する位置でTrpから終止コドンへのアミノ酸置換、及び/又はUGT1A1遺伝子(受入番号:G8850236)の357位に対応する位置で

G 1 n から終止コドンへのアミノ酸置換、及びノ又は U G T 1 A 1 遺伝子（受入番号：G 8 8 5 0 2 3 6）の 4 3 7 位に対応する位置で L y s から終止コドンへのアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド；

から成る群より選択されるポリヌクレオチドを含む第一の変異アレルがあるゲノムを有する被検者において、結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、及び膵臓がんを治療又は予防するための医薬組成物の調製へのイリノテカン又はその誘導体の使用。

【請求項 3 1】

前記ポリヌクレオチドに含まれるヌクレオチドの欠失、付加、及びノ又は置換が、対応する野生型アレルに比べて、変異アレルの発現を改変させる、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記発現の改変が発現の低下又は増加である、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記ポリヌクレオチドに含まれるヌクレオチドの欠失、付加、及びノ又は置換が対応する野生型アレルによりコードされるポリペプチドに比べて変異アレルによりコードされるポリペプチドの活性を改変させる、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記活性の改変が活性の低下又は増加である、請求項 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記被検者が動物である、請求項 3 0 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記被検者がマウスである、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 3 7】

前記被検者がヒトである、請求項 3 0 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記ヒトがアフリカ人かアジア人である、請求項 3 7 に記載の使用。

【請求項 3 9】

結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、及び膵臓がん罹患している被検者に適正な療法を選択する方法であって：

（ a ）被検者から入手した試料中の前記被検者のゲノムにおける請求項 3 0 で特定される変異アレルが存在するか否かを決定すること；及び

（ b ）（ a ）で得られた結果に基づいて前記被検者に適正な療法を選択することを含む、前記方法。

【請求項 4 0】

がんに罹患し、且つ U G T 1 A 1 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者に投与するイリノテカンの量を決定する方法であって、患者の U G T 1 A 1 遺伝子のアレルを考慮して量を増やすか又は減らすことを含む、前記方法。