【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６部門第１区分
【発行日】平成27年5月14日(2015.5.14)

【公表番号】特表2014-515477(P2014-515477A)
【公表日】平成26年6月30日(2014.6.30)
【年通号数】公開・登録公報2014-034
【出願番号】特願2014-511615(P2014-511615)
【国際特許分類】
Ｇ０１Ｎ　33/68　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/68　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｇ０１Ｎ　33/68
Ｃ１２Ｑ　1/68　Ａ

【手続補正書】
【提出日】平成27年3月23日(2015.3.23)
【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】
ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体からの生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つを、被験体を脳への転移についてスクリーニングすべきであるか否かの指標とする方法であって、
（ａ）該被験体の癌から得た腫瘍の該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つを測定するステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つが、それぞれ、ＨＥＲ２タンパク質カットオフまたはｐ９５タンパク質カットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
を含み、ここで、該ＨＥＲ２タンパク質カットオフを上回るＨＥＲ２タンパク質量または該ｐ９５タンパク質カットオフを上回るｐ９５タンパク質量の少なくとも１つは、該被験体を、脳への転移についてスクリーニングすべきであることを示す、方法。
【請求項２】
ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体からの生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つを、被験体がＨＥＲ２作用剤を用いる治療および第２の形態の癌治療を受けるべきであるか否かの指標とする方法であって、
（ａ）該被験体の癌から得た腫瘍の該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つを測定するステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つが、それぞれ、ＨＥＲ２タンパク質カットオフまたはｐ９５タンパク質カットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
を含み、ここで、該ＨＥＲ２タンパク質カットオフを上回るＨＥＲ２タンパク質量または該ｐ９５タンパク質カットオフを上回るｐ９５タンパク質量の少なくとも１つは、該被験体は、ＨＥＲ２作用剤を用いる治療および第２の形態の癌治療を受けるべきであることを示す方法。
【請求項３】
ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体からの生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ

９５タンパク質量の少なくとも１つを、ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体において予想される脳への転移までの時間（ＴＴＢＭ）の指標とする方法であって、
（ａ）該被験体の癌から得た腫瘍の該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つを測定するステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つが、それぞれ、ＨＥＲ２タンパク質カットオフまたはｐ９５タンパク質カットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
を含み、ここで、それぞれ、該ＨＥＲ２タンパク質カットオフまたはｐ９５タンパク質カットオフを上回るかまたは下回る、該生物学的サンプル中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量、および該ＨＥＲ２タンパク質カットオフまたはｐ９５タンパク質カットオフと相関させた、ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体の参照集団における脳への転移の既知の経時的な発生率に基づいて、該被験体の予想されるＴＴＢＭが示される方法。
【請求項４】
ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体からの生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つを、ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体が、脳への転移が発生するリスクを有するかどうかの相対的可能性の指標とする方法であって、
（ａ）該被験体の癌から得た腫瘍の該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つの量を測定するステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つが、それぞれ、ＨＥＲ２タンパク質カットオフまたはｐ９５タンパク質カットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
を含み、ここで、該ＨＥＲ２タンパク質カットオフを上回るＨＥＲタンパク質量またはｐ９５タンパク質カットオフを上回るｐ９５タンパク質量の少なくとも１つは、該被験体は、脳への転移が発生するリスクを有する可能性がより高いことを示す方法。
【請求項５】
ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体からの生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つを、ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体が、脳への転移についてスクリーニングすべきである、ＨＥＲ２陽性癌被験体のサブセットに属するかどうかの指標とする方法であって、
（ａ）該被験体の癌から得た腫瘍の該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つを測定するステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２タンパク質量またはｐ９５タンパク質量の少なくとも１つが、それぞれ、ＨＥＲ２タンパク質カットオフまたはｐ９５タンパク質カットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
を含み、ここで、該ＨＥＲ２タンパク質カットオフを上回るＨＥＲ２タンパク質量または該ｐ９５タンパク質カットオフを上回るｐ９５タンパク質量の少なくとも１つが、被験体を、脳への転移についてスクリーニングすべきであることを示す方法。
【請求項６】
前記被験体の癌が、ＨＥＲ２遺伝子の発現レベルの上昇、ＨＥＲ２タンパク質のレベル、またはＨＥＲ２遺伝子の増幅に基づいて、ＨＥＲ２陽性であることが特徴付けられている、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記被験体の癌が乳癌を含む、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記被験体の癌が原発性乳癌を含む、請求項１から７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記被験体が、血液脳関門を横断しないＨＥＲ２作用剤を用いる治療を受けている、請求項１から８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記ＨＥＲ２作用剤が、モノクローナル抗体である、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】
前記モノクローナル抗体が、トラスツズマブである、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記ＨＥＲ２タンパク質カットオフが、
（ｉ）ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団において決定されるＨＥＲ２の量の中央値、または
（ｉｉ）ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団において決定される、ＨＥＲ２の最適化された量
のうちの少なくとも１つを含む、請求項１から１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記ｐ９５タンパク質カットオフが、
（ｉ）ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団において決定されるｐ９５の量の中央値；または
（ｉｉ）ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団において決定される、ｐ９５の最適化された量
のうちの少なくとも１つを含む、請求項１から１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体の参照集団または前記ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団が、血液脳関門を横断しないＨＥＲ２作用剤を用いる治療を受けている、請求項３または６から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２タンパク質量が、前記ＨＥＲ２タンパク質カットオフを上回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約７３％、約２年で約６１％、約３年で約３７％である、請求項３から１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２タンパク質量が、前記ＨＥＲ２タンパク質カットオフを下回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約８９％、約２年で約７８％、約３年で約６９％である、請求項３から１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記生物学的試料中の前記ｐ９５タンパク質量が、前記ｐ９５タンパク質カットオフを上回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約７７％、約２年で約６３％、約３年で約４０％である、請求項３から１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記生物学的試料中の前記ｐ９５タンパク質量が、前記ｐ９５タンパク質カットオフを下回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約８５％、約２年で約７７％、約３年で約６７％である、請求項３から１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２タンパク質量が前記ＨＥＲ２タンパク質カットオフを下回り、前記ｐ９５タンパク質量が前記ｐ９５タンパク質カットオフを上回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約８０％、約２年で約６６％、約３年で約５０％である、請求項３から１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２タンパク質量が前記ＨＥＲ２タンパク質カットオフを下回り、前記ｐ９５タンパク質量が前記ｐ９５タンパク質カットオフを下回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約９４％、約２年で約８６％、約３年で約８０％である、請求項３から１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２タンパク質量が、前記ＨＥＲ２タンパク質カットオフを上回る場合、該量が該ＨＥＲ２タンパク質カットオフを下回るときと比較して、前記被験体が、脳への転移の約２．６倍増加したリスクを有する、請求項３から２０のいずれ

か一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記生物学的試料中の前記ｐ９５タンパク質量が、前記ｐ９５タンパク質カットオフを上回る場合、該量が該ｐ９５タンパク質カットオフを下回るときと比較して、前記被験体が、脳への転移の約２倍増加したリスクを有する、請求項３から２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記被験体の癌がグレード１または２でありかつ前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２タンパク質量が前記ＨＥＲ２タンパク質カットオフを下回る場合、該被験体の癌がグレード３であったとき、または該被験体の癌がグレード１もしくは２でありかつ該生物学的試料中の該ＨＥＲ２タンパク質量が該ＨＥＲ２タンパク質カットオフを上回ったときと比較して、該被験体が、脳への転移の約５．７分の１に減少したリスクを有する、請求項３から２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記第２の形態の癌治療が、ＨＥＲ２標的化低分子薬物、化学療法および／または放射線療法を含む、請求項２または６から２２のいずれか一項に記載の方法。
【手続補正２】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】０００９
【補正方法】変更
【補正の内容】
【０００９】
本発明の実施形態は、生物学的試料中のＨＥＲ２の発現総量（Ｈ２Ｔ）、ｐ９５およびＨＥＲ２ホモダイマー（Ｈ２Ｄ）を正確に定量化する新規のアッセイを含む。
特定の実施形態では、例えば以下が提供される：
（項目１）
脳への転移についてスクリーニングすべきである、ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体を同定する方法であって、
（ａ）該被験体の癌から腫瘍の生物学的試料を得るステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２またはｐ９５の少なくとも１つの量を測定するステップと、
（ｃ）該被験体の試料中のＨＥＲ２タンパク質またはｐ９５タンパク質の少なくとも１つの量が、ＨＥＲ２のカットオフまたはｐ９５のカットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
（ｄ）該ＨＥＲ２またはｐ９５の少なくとも１つの量が、該ＨＥＲ２のカットオフまたは該ｐ９５のカットオフを上回る場合、該被験体を、脳への転移についてスクリーニングすべきであることを示すステップと
を含む方法。
（項目２）
ＨＥＲ２作用剤を用いる治療および第２の形態の癌治療を受けるべきである、ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体を同定する方法であって、
（ａ）該被験体の癌から腫瘍の生物学的試料を得るステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２またはｐ９５の少なくとも１つの量を測定するステップと、
（ｃ）該被験体の試料中のＨＥＲ２タンパク質またはｐ９５タンパク質の少なくとも１つの量が、ＨＥＲ２のカットオフまたはｐ９５のカットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
（ｄ）該ＨＥＲ２またはｐ９５の少なくとも１つの量が、該ＨＥＲ２のカットオフまたは該ｐ９５のカットオフを上回る場合、該被験体は、ＨＥＲ２作用剤を用いる治療および第２の形態の癌治療を受けるべきであることを示すステップと

を含む方法。
（項目３）
ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体において予想される脳への転移までの時間（ＴＴＢＭ）を決定するための方法であって、
（ａ）該被験体の癌から腫瘍の生物学的試料を得るステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２またはｐ９５の少なくとも１つの量を測定するステップと、
（ｃ）該被験体の試料中のＨＥＲ２タンパク質またはｐ９５タンパク質の少なくとも１つの量が、ＨＥＲ２のカットオフまたはｐ９５のカットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
（ｄ）該ＨＥＲ２のカットオフまたはｐ９５のカットオフを上回るかまたは下回るＨＥＲ２またはｐ９５のレベルを有する参照集団における脳への転移の経時的な発生率に基づいて、該被験体の予想されるＴＴＢＭを示すステップと
を含む方法。
（項目４）
ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体が、脳への転移が発生するリスクを有するかどうかの相対的可能性を決定するための方法であって、
（ａ）該被験体の癌から腫瘍の生物学的試料を得るステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２またはｐ９５の少なくとも１つの量を測定するステップと、
（ｃ）該被験体の試料中のＨＥＲ２タンパク質またはｐ９５タンパク質の少なくとも１つの量が、ＨＥＲ２のカットオフまたはｐ９５のカットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
（ｄ）該生物学的試料中の該ＨＥＲ２タンパク質またはｐ９５タンパク質の量が、該ＨＥＲ２のカットオフまたはｐ９５のカットオフを上回る場合、該被験体は、脳への転移が発生するリスクを有する可能性がより高いことを示すステップと
を含む方法。
（項目５）
ＨＥＲ２陽性癌を有する被験体が、脳への転移についてスクリーニングすべきである、ＨＥＲ２陽性癌被験体のサブセットに属するかを決定する方法であって、
（ａ）該被験体の癌から腫瘍の生物学的試料を得るステップと、
（ｂ）該生物学的試料中のＨＥＲ２またはｐ９５の少なくとも１つの量を測定するステップと、
（ｃ）該被験体の試料中のＨＥＲ２タンパク質またはｐ９５タンパク質の少なくとも１つの量が、ＨＥＲ２のカットオフまたはｐ９５のカットオフを上回るかどうかを決定するステップと、
（ｄ）該ＨＥＲ２またはｐ９５の少なくとも１つの量が、該ＨＥＲ２のカットオフまたは該ｐ９５のカットオフを上回る場合、被験体を、脳への転移についてスクリーニングすべきであることを示すステップと
を含む方法。
（項目６）
前記被験体の癌が、ＨＥＲ２遺伝子の発現レベルの上昇、ＨＥＲ２タンパク質のレベル、またはＨＥＲ２遺伝子の増幅に基づいて、ＨＥＲ２陽性であることが特徴付けられている、項目１から５のいずれか一項に記載の方法。
（項目７）
前記被験体の癌が乳癌を含む、項目１から６のいずれか一項に記載の方法。
（項目８）
前記被験体の癌が原発性乳癌を含む、項目１から７のいずれか一項に記載の方法。
（項目９）
前記被験体が、血液脳関門を横断しないＨＥＲ２作用剤を用いる治療を受けている、項

目１から８のいずれか一項に記載の方法。
（項目１０）
前記ＨＥＲ２作用剤が、モノクローナル抗体である、項目９に記載の方法。
（項目１１）
前記モノクローナル抗体が、トラスツズマブである、項目１０に記載の方法。
（項目１２）
前記ＨＥＲ２のカットオフが、
（ｉ）ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団において決定されるＨＥＲ２の量の中央値、または
（ｉｉ）ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団において決定される、ＨＥＲ２の最適化された量
のうちの少なくとも１つを含む、項目１から１１のいずれか一項に記載の方法。
（項目１３）
前記ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団が、血液脳関門を横断しないＨＥＲ２作用剤を用いる治療を受けている、項目１から１２のいずれか一項に記載の方法。
（項目１４）
前記ｐ９５のカットオフが、
（ｉ）ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団において決定されるｐ９５の量の中央値；または
（ｉｉ）ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団において決定される、ｐ９５の最適化された量
のうちの少なくとも１つを含む、項目１から１３のいずれか一項に記載の方法。
（項目１５）
前記ＨＥＲ２陽性乳癌を有する被験体の参照集団が、血液脳関門を横断しないＨＥＲ２作用剤を用いる治療を受けている、項目１４に記載の方法。
（項目１６）
前記第２の形態の癌治療が、ＨＥＲ２標的化低分子薬物、化学療法および／または放射線療法を含む、項目２に記載の方法。
（項目１７）
前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２の量が、前記ＨＥＲ２のカットオフを上回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約７３％、約２年で約６１％、約３年で約３７％である、項目２および１６のいずれか一項に記載の方法。
（項目１８）
前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２の量が、前記ＨＥＲ２のカットオフを下回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約８９％、約２年で約７８％、約３年で約６９％である、項目２、１６および１７のいずれか一項に記載の方法。
（項目１９）
前記生物学的試料中の前記ｐ９５の量が、前記ｐ９５のカットオフを上回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約７７％、約２年で約６３％、約３年で約４０％である、項目２および項目１６から１８のいずれか一項に記載の方法。
（項目２０）
前記生物学的試料中の前記ｐ９５の量が、前記ｐ９５のカットオフを下回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約８５％、約２年で約７７％、約３年で約６７％である、項目２および項目１６から１９のいずれか一項に記載の方法。
（項目２１）
前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２の量が前記ＨＥＲ２のカットオフを下回り、前記ｐ９５の量が前記ｐ９５のカットオフを上回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約８０％、約２年で約６６％、約３年で約５０％である、項目２および項目１６から２０のいずれか一項に記載の方法。
（項目２２）

前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２の量が前記ＨＥＲ２のカットオフを下回り、前記ｐ９５の量が前記ｐ９５のカットオフを下回る場合、前記被験体が脳への転移を免れる見込みが、約１年で約９４％、約２年で約８６％、約３年で約８０％である、項目２および項目１６から２１のいずれか一項に記載の方法。

（項目２３）

前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２の量が、前記ＨＥＲ２のカットオフを上回る場合、該量が前記ＨＥＲ２のカットオフを下回るときと比較して、前記被験体が、脳への転移の約２．６倍増加したリスクを有する、項目２および項目１６から２２のいずれか一項に記載の方法。

（項目２４）

前記生物学的試料中の前記ｐ９５の量が、前記ｐ９５のカットオフを上回る場合、該量が前記ｐ９５のカットオフを下回るときと比較して、前記被験体が、脳への転移の約２倍増加したリスクを有する、項目２５のいずれか一項に記載の方法。

（項目２５）

前記被験体の癌がグレード１または２でありかつ前記生物学的試料中の前記ＨＥＲ２の量が前記ＨＥＲ２のカットオフを下回る場合、該被験体の癌がグレード３であったとき、または該被験体の癌がグレード１もしくは２でありかつ該生物学的試料中の該ＨＥＲ２の量が該ＨＥＲ２のカットオフを上回ったときと比較して、該被験体が、脳への転移の約５．７分の１に減少したリスクを有する、項目２５のいずれか一項に記載の方法。