

【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7日(2015.5.7)

【公表番号】特表2013-543114(P2013-543114A)

【公表日】平成25年11月28日(2013.11.28)

【年通号数】公開・登録公報2013-064

【出願番号】特願2013-528375(P2013-528375)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/15 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

A 6 1 K 31/7076 (2006.01)

C 0 7 H 19/167 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/48 P

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/50 Z

G 0 1 N 33/15 Z

G 0 1 N 33/574 A

A 6 1 K 31/7076

C 0 7 H 19/167 C S P

A 6 1 P 35/00

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 Q 1/68 Z

【手続補正書】

【提出日】平成27年3月20日(2015.3.20)

【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】

EZH2の阻害剤を含む、EZH2変異を有する対象を治療するための薬学的組成物。

【請求項2】

対象から得られたサンプルにおけるEZH2の変異を検出することによって対象がEZH2変異を有すると同定されている、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

EZH2の変異がEZH2のSETドメインにおける変異である、請求項2記載の薬学的組成物。

【請求項4】

変異がY641変異である、請求項3記載の薬学的組成物。

【請求項5】

Y641変異が、Y641F、Y641H、Y641N、およびY641Sからなる群より選択される、請求項4

記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

対象が、リンパ腫および黒色腫から選択されるがんを有するかまたは有すると疑われる、請求項1～5のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

がんが、濾胞性リンパ腫またはびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)である、請求項1～6のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

EZH2の変異を検出することが、

- a. 全ゲノム再配列決定、
 - b. EZH2ポリペプチドの変異体をコードする核酸を検出する標的領域再配列決定、
 - c. EZH2ポリペプチドの変異体に特徴的なポリペプチドもしくはその断片に特異的に結合する抗体、または
 - d. EZH2ポリペプチドの変異体に特徴的なポリペプチドもしくはその断片をコードする核酸とハイブリダイズする核酸プローブ
- によるものである、請求項2～7のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

標的領域再配列決定が少なくとも1つのPCRプライマーを用いて前記核酸の少なくとも一部分を増幅することを含む、請求項8記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記核酸がSEQ ID NO:7またはSEQ ID NO:7に相補的な配列の少なくとも一部分を含む、請求項9記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

EZH2の阻害剤がヒストンH3のLys27(H3-K27)のトリメチル化を阻害するかまたはEZH2の変異体のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害するかまたは野生型EZH2のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害する、請求項1～10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

阻害が選択的阻害である、請求項11記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

EZH2の阻害剤が小分子である、請求項11～12のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

EZH2変異を有する対象を治療するための薬剤の製造における、EZH2の阻害剤の使用。

【請求項 15】

対象から得られたサンプルにおけるEZH2の変異を検出することによって対象がEZH2変異を有すると同定されている、請求項14記載の使用。

【請求項 16】

対象がEZH2の阻害剤による処置の候補であるかを決定するためのキットの製造における、対象から得られたサンプルにおける、存在すればEZH2の変異を検出する1つまたは複数の検出試薬の使用。

【請求項 17】

EZH2の変異がEZH2のSETドメインにおける変異である、請求項14～16のいずれか一項記載の使用。

【請求項 18】

変異がY641変異である、請求項14～17のいずれか一項記載の使用。

【請求項 19】

Y641変異が、Y641F、Y641H、Y641N、およびY641Sからなる群より選択される変異である、請求項18記載の使用。

【請求項 20】

対象が、がんを有するかまたは有すると疑われる、請求項14～19のいずれか一項記載の

使用。

【請求項 2 1】

対象が白血病、黒色腫、およびリンパ腫から選択されるがんを有するかまたは白血病、黒色腫、およびリンパ腫から選択されるがんを発症するリスクがある、請求項14～19のいずれか一項記載の使用。

【請求項 2 2】

リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫、濾胞性リンパ腫および胚中心B細胞様(GCB)サブタイプのびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)からなる群より選択される、請求項21記載の使用。

【請求項 2 3】

EZH2の阻害剤が、

a. H3-K27のトリメチル化を阻害する、

b. EZH2のY641変異体のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害する、および／または

c. 野生型EZH2のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害する、

請求項14～22のいずれか一項記載の使用。

【請求項 2 4】

EZH2の阻害剤が小分子である、請求項23記載の使用。

【請求項 2 5】

EZH2の変異の検出が、

a. 全ゲノム再配列決定、または

b. EZH2ポリペプチドの変異体をコードする核酸を検出する標的領域再配列決定によるものである、請求項15～24のいずれか一項記載の使用。

【請求項 2 6】

1つまたは複数の検出試薬が、

a. EZH2ポリペプチドの変異体に特徴的なポリペプチドまたはその断片に特異的に結合する抗体、および

b. EZH2ポリペプチドの変異体に特徴的なポリペプチドまたはその断片をコードする核酸とハイブリダイズする核酸プローブから選択される、請求項16～24のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 2 7】

標的領域再配列決定が少なくとも1つのPCRプライマーを用いて前記核酸の少なくとも一部分を増幅することを含む、請求項25記載の使用。

【請求項 2 8】

前記核酸がSEQ ID NO:7またはSEQ ID NO:7に相補的な配列の少なくとも一部分を含む、請求項26または27記載の使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0048

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0048】

[本発明1001]

a) 対象から組織サンプルを得る段階;

b) 該組織サンプルにおけるH3-K27の、存在すればそのジメチル化(me2)レベルを検出する段階、および該ジメチル化(me2)レベルを対照のジメチル化(me2)レベルと比較する段階;

c) 任意で、該組織サンプルにおけるH3-K27の、存在すればそのトリメチル化(me3)レベルを検出する段階、および該トリメチル化(me3)レベルを対照のトリメチル化(me3)レベルと比較する段階

を含む方法であって、

該ジメチル化(me2)レベルが存在しないかもしくは該対照のジメチル化(me2)レベルよりも低い場合に、または該トリメチル化(me3)レベルが該対照のトリメチル化(me3)レベルと同じかもしくは該対照のトリメチル化(me3)レベルよりも高くかつ該ジメチル化(me2)レベルが存在しないかしくは該対照のジメチル化(me2)レベルよりも低い場合に、該対象がEZH2阻害剤に対して反応性である、

前記方法。

[本発明1002]

d) 組織サンプルにおけるH3-K27のジメチル化(me2)レベルとトリメチル化(me3)レベルの比率を得て、試験比率を得る段階、および該試験比率を対照比率と比較する段階をさらに含み、

該試験比率が該対照比率よりも低い場合に、該対象がEZH2阻害剤に対して反応性である、

本発明1001の方法。

[本発明1003]

対象が、がんを有する、本発明1001の方法。

[本発明1004]

検出する段階が、ウェスタンブロット分析、免疫組織化学(IHC)、免疫蛍光(IF)、および質量分析(MS)より選択されるアッセイによって行われる、本発明1001の方法。

[本発明1005]

検出する段階が、組織サンプルを、ジメチル化H3-K27および/またはトリメチル化H3-K27に特異的に結合する薬剤と接触させることを含む、本発明1001の方法。

[本発明1006]

薬剤が、抗体、ポリペプチド、アプタマー、またはそれらの断片である、本発明1005の方法。

[本発明1007]

前記本発明のいずれかの方法によりEZH2阻害剤に対して反応性であると判定されている対象に投与する段階

を含む、その必要がある対象においてがんを処置する方法。

[本発明1008]

がんが、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)より選択される、本発明1003の方法。

[本発明1009]

対象がY641変異EZH2ポリペプチドを発現する、本発明1001～1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

Y641変異体が、Y641F、Y641H、Y641N、およびY641Sより選択される、本発明1009の方法

。

[本発明1011]

EZH2ポリペプチドのY641変異体を発現している対象に、治療的有効量のEZH2阻害剤を投与する段階

を含む方法。

[本発明1012]

EZH2ポリペプチドのY641変異体を発現している細胞を、治療的有効量のEZH2阻害剤と接触させる段階

を含む方法。

[本発明1013]

対象由来のサンプルにおけるEZH2ポリペプチドの、存在すればそのY641変異体を検出する段階

を含む方法であって、

Y641変異体の存在は、対象がEZH2阻害剤による処置の候補であることを示す、

前記方法。

[本発明1014]

阻害剤がY641変異EZH2ポリペプチドのヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害する、本発明1011～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

阻害が選択的阻害である、本発明1014の方法。

[本発明1016]

EZH2ポリペプチドのY641変異体が、Y641F、Y641H、Y641N、およびY641Sからなる群より選択される変異を有する、本発明1011～1015のいずれかの方法。

[本発明1017]

EZH2のY641変異体を検出する段階が

a. 全ゲノム再配列決定、

b. EZH2ポリペプチドのY641変異体をコードする核酸を検出する標的領域再配列決定、

c. EZH2ポリペプチドのY641変異体に特徴的なポリペプチドもしくはその断片に特異的に結合する抗体、または

d. EZH2ポリペプチドのY641変異体に特徴的なポリペプチドもしくはその断片をコードする核酸とハイブリダイズする核酸プローブ

によるものである、本発明1011～1016のいずれかの方法。

[本発明1018]

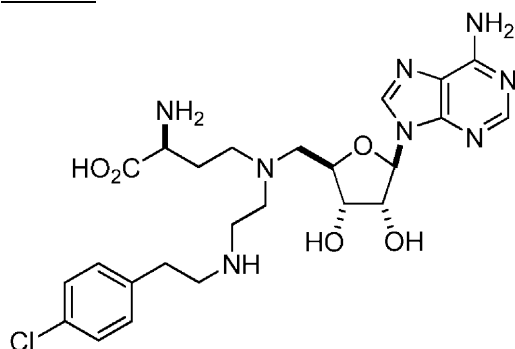
対象が、がんを有する、本発明1011の方法。

[本発明1019]

がんが、濾胞性リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)からなる群より選択される、本発明1018の方法。

[本発明1020]

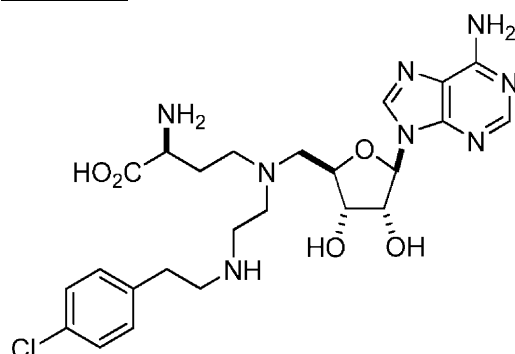
EZH2阻害剤が、S-アデノシル-L-ホモシステインもしくはその薬学的に許容される塩、または



もしくはその薬学的に許容される塩である、前記本発明のいずれかの方法。

[本発明1021]

化合物



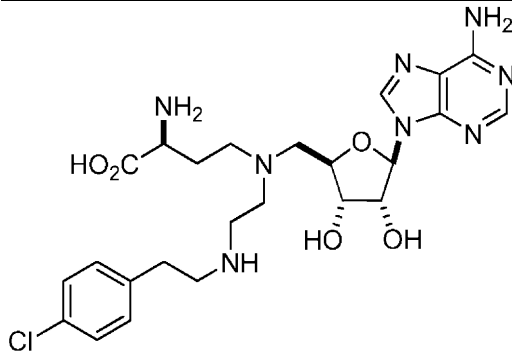
またはその薬学的に許容される塩。

[本発明1022]

本発明1021の化合物を含む、薬学的組成物。

[本発明1023]

濾胞性リンパ腫またはびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)の処置における、



またはその薬学的に許容される塩の使用。

[本発明1024]

非メチル化H3-K27、モノメチル化H3-K27、ジメチル化H3-K27、およびそれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるH3-K27の形態を含むヒストン基質、メチル基供与体、ならびに試験化合物と、単離されたEZH2ポリペプチドのY641変異体とを混ぜ合わせて、試験混合物を形成させる段階；および

ヒストン基質におけるH3-K27のメチル化を検出し、それによって、試験化合物の存在下でのH3-K27のメチル化が試験化合物の非存在下でのH3-K27のメチル化よりも少ない場合に、試験化合物をEZH2のY641変異体の阻害剤と特定する段階を含む方法。

[本発明1025]

ヒストン基質におけるトリメチル化H3-K27の形成を検出し、それによって、試験化合物の存在下でのトリメチル化H3-K27の形成が試験化合物の非存在下でのトリメチル化H3-K27の形成よりも少ない場合に、試験化合物をEZH2のY641変異体の阻害剤と特定する段階をさらに含む、本発明1024の方法。

[本発明1026]

モノメチル化H3-K27、ジメチル化H3-K27、およびモノメチル化H3-K27とジメチル化H3-K27との組み合わせからなる群より選択されるH3-K27の形態を含むヒストン基質、メチル基供与体、ならびに試験化合物と、単離された野生型EZH2とを混ぜ合わせ、それによって対照混合物を形成させる段階；

試験混合物および対照混合物のそれぞれにおけるヒストン基質のトリメチル化を検出する段階；

(a)試験化合物ありでのEZH2のY641変異体(M+)によるトリメチル化と(b)試験化合物なしでのEZH2のY641変異体(M-)によるトリメチル化の比率を算出する段階；

(c)試験化合物ありでの野生型EZH2(WT+)によるトリメチル化と(d)試験化合物なしでの野生型EZH2(WT-)によるトリメチル化の比率を算出する段階；

比率(a)/(b)を比率(c)/(d)と比較する段階；ならびに

比率(a)/(b)が比率(c)/(d)未満である場合に、試験化合物をEZH2のY641変異体の選択的阻害剤と特定する段階

をさらに含む、本発明1025の方法。

[本発明1027]

EZH2ポリペプチドのY641変異体が、Y641F、Y641H、Y641N、およびY641Sからなる群より選択される変異を有する、本発明1024～1026のいずれかの方法。

[本発明1028]

検出する段階が、標識されたメチル基の取り込みを測定することを含む、本発明1024～1027の方法。

[本発明1029]

標識されたメチル基が同位体で標識されたメチル基である、本発明1028の方法。

[本発明1030]

検出する段階が、ヒストン基質を、トリメチル化H3-K27に特異的に結合する抗体と接触させることを含む、本発明1024～1026のいずれかの方法。

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになると考えられる。