

【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 29 年 1 月 19 日 (2017.1.19)

【公表番号】特表 2015-536667 (P2015-536667A)
 【公表日】平成 27 年 12 月 24 日 (2015.12.24)
 【年通号数】公開・登録公報 2015-081
 【出願番号】特願 2015-544542 (P2015-544542)
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

C 1 2 Q 1/04 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 Q 1/04

【手続補正書】

【提出日】平成 28 年 11 月 29 日 (2016.11.29)

【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】

対象の抗血管新生治療剤に対する応答性を予測する方法であって、
対象から得た検査サンプルからのバイオマーカーパネルの発現レベルを測定し、ここで、
該バイオマーカーパネルは表 2 C から選択される 1 個以上のバイオマーカーを含み；
該バイオマーカーパネルのサンプル発現スコアを決定し；
サンプル発現スコアと閾値スコアを比較し；そして
該サンプル発現スコアが閾値発現スコアより高いか低いかに基づき、該対象を抗血管新生
治療剤に対して応答性または非応答性として分類することを含む、方法。

【請求項 2】

対象において癌を処置する方法において使用するための抗血管新生治療剤であって、
該対象は
該対象から得た検査サンプルからのバイオマーカーパネルの発現レベルを測定し、ここで
、該バイオマーカーパネルは表 2 C から選択される 1 個以上のバイオマーカーを含み；
該バイオマーカーパネルのサンプル発現スコアを決定し；
サンプル発現スコアと閾値スコアを比較し；そして
(i) 該サンプル発現スコアが閾値スコアより高いとき、該対象は処置するために選択され
れず；または (i i) 該サンプル発現スコアが閾値スコアより低いとき、該対象は処置す
るために選択される
によって処置するために選択される、抗血管新生治療剤。

【請求項 3】

対象において癌を処置する方法において使用するための抗血管新生治療剤であって、
該対象は、表 2 C から選択される 1 個以上のバイオマーカーを含むバイオマーカーパネル
の発現レベルに基づき、閾値スコアより低いサンプル発現スコアを示す、抗血管新生治療
剤。

【請求項 4】

対象に抗血管新生治療剤を投与するか否かを選択するための方法であって、対象から得た検査サンプルからのバイオマーカーパネルの発現レベルを測定し、ここで、該バイオマーカーパネルは表 2 C から選択される 1 個以上のバイオマーカーを含み；該バイオマーカーパネルのサンプル発現スコアを決定し；サンプル発現スコアと閾値スコアを比較し；そして
(i) 該サンプル発現スコアが閾値スコアより高いとき、該対象は抗血管新生治療剤を投与するために選択されず；または (i i) 該サンプル発現スコアが閾値スコアより低いとき、該対象は抗血管新生治療剤を投与するために選択されるを含む、方法。

【請求項 5】

バイオマーカーパネルが I G F 2、S O X 1 1、I N S、C X C L 1 7、S L C 5 A 1、T M E M 4 5 A、C X C R 2 P 1、M F A P 2、M A T N 3 または R T P 4 の 1 個以上を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 6】

バイオマーカーパネルが表 2 C に挙げるバイオマーカーを含む、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 7】

サンプル発現スコアを各バイオマーカーの発現レベルを測定し、対応する重みを乗算することにより決定し、ここで、発現サインが各バイオマーカーの重みを規定する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 8】

バイオマーカーパネルにおける各バイオマーカーの発現レベルをマイクロアレイ、定量的 P C R または免疫アッセイを使用して測定する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 9】

発現サインを
罹患組織のサンプルセットから全 R N A を単離し；
単離した全 R N A をマイクロアレイとハイブリダイズさせてサンプル発現データセットを得て；
規定の有意性閾値を超える可変性を有するマイクロアレイ上のプローブを選択して予備的バイオマーカーセットを形成し；
クラスタリングアルゴリズムを使用して類似の発現プロファイルを有する予備的バイオマーカーセット内のバイオマーカーのクラスターを生成し；
各バイオマーカーのクラスターについて生物学的過程または生物学的経路を同定し；
目的の生物学的過程または生物学的経路に対応するクラスターを選択し；そして
罹患組織のサンプルセットにおける選択したクラスターにおけるバイオマーカーの発現レベルを監督または無監督トレーニングアルゴリズムを使用して解析することにより発現サインを規定する
ことを含む方法により導く、請求項 7 に記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 10】

発現サインを P L S 分類器、S V M 分類器、S D A 分類器または D S D A 分類器を使用して規定する、請求項 9 に記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 11】

罹患組織が癌組織である、請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 12】

癌が卵巣癌、前立腺、乳癌、結腸癌または結腸直腸癌である、請求項 11 に記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 13】

抗血管新生治療剤が V E G F 経路標的治療剤、アンジオポエチン - T I E 2 経路阻害剤、内在性血管新生阻害剤または免疫調節剤である、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方

法または抗血管新生治療剤。

【請求項 1 4】

V E G F 経路標的治療剤がベバシズマブ(アバスチン)、アフリバーセプト(VEGF Trap)、IMC - 1121B(ラムシルマブ)、イマチニブ(グリベック)、ソラフェニブ(ネクサバル)、ゲフィチニブ(イレッサ)、スニチニブ(スーテント)、エルロチニブ、チボザニブ、セディラニブ(Recentin)、パゾパニブ(ヴォトリエント)、BIBF 1120(バルガテフ)、ドピチニブ、セマクサニブ(Sugen)、アクシチニブ(AG013736)、バンデタニブ(ザクティマ)、ニロチニブ(タシグナ)、ダサチニブ(スプリセル)、パタラニブ、モテサニブ、ABT - 869、TKI - 258またはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 3 に記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 1 5】

アンジオポエチン - T I E 2 経路阻害剤がAMG - 386、PF - 4856884 CVX - 060、CEP - 11981、CE - 245677、MEDI - 3617、CVX - 241、トラスツマブ(ハーセプチン)またはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 3 に記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 1 6】

内在性血管新生阻害剤がトロンボスポンジン、エンドスタチン、タムスタチン、カンスタチン、アレスタチン、アンジオスタチン、パソスタチン、インターフェロンアルファまたはこれらの組み合わせを含む、請求項 1 3 に記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 1 7】

免疫調節剤がサリドマイドおよびレナリドマイドを含む、請求項 1 3 に記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 1 8】

対象の予後を決定することをさらに含み、ここで、抗血管新生治療剤に対する応答性の分類が予後良好を示し、予後良好は抗血管新生治療剤に非応答性との分類と比較して少なくとも予測余命が長いことを示す、請求項 1 ~ 1 7 のいずれかに記載の方法または抗血管新生治療剤。

【請求項 1 9】

癌を有する対象の予後を決定する方法であって、
対象から得た検査サンプルからのバイオマーカーパネルの発現レベルを測定し、ここで、
該バイオマーカーパネルは表 2 C から選択される 1 個以上のバイオマーカーを含み；
該バイオマーカーパネルのサンプル発現スコアを決定し；
サンプル発現スコアと閾値スコアを比較し；そして
該サンプル発現スコアが閾値スコアより高いか低いかに基づき、該対象を予後良好または予後不良と分類することを含む、方法。

【請求項 2 0】

抗血管新生治療剤に対する対象の応答性を予測し、処置予後を提供する方法であって、
疾患または障害を有する対象から得た罹患組織の検査サンプルから第一バイオマーカーパネルの発現レベルを測定し、ここで、該バイオマーカーパネルは表 2 C から選択される 1 個以上のバイオマーカーを含み；
該第一バイオマーカーパネルについて第一サンプル発現スコアを決定し；
該第一サンプル発現スコアと第一閾値スコアを比較し、
該第一サンプル発現スコアが該第一閾値スコアより高いか低いかに基づき、対象を予後良好または予後不良と分類し、ここで、予後良好は予後不良と比較して少なくとも予測余命が長いことを示し、予後不良の場合には、該対象から得た罹患組織の検査サンプルから第二バイオマーカーパネルの発現レベルを測定し、ここで、該第二バイオマーカーパネルは表 2 A または表 2 B から選択される 1 個以上のバイオマーカーを含み；
該第二バイオマーカーパネルについて第二サンプル発現スコアを決定し；
該第二サンプル発現スコアと第二閾値スコアを比較し；そして
第二サンプル発現スコアが第二閾値スコアより高いか低いかに基づき、対象を抗血管新生治療剤に対して応答性または非応答性として分類することを含む、方法。

【請求項 2 1】

第一バイオマーカーパネルが IGF2、SOX11、INS、CXCL17、SLC5A1、TMEM45A、CXCR2P1、MFAP2、MATN3またはRTP4の1個以上を含み、第二バイオマーカーパネルがCCDC80、INHBA、THBS2、SFRP2、MMP2、PLAU、FAP、FN1、COL8A1またはRAB31の1個以上を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

第一バイオマーカーパネルが IGF2、SOX11、INS、CXCL17、SLC5A1、TMEM45A、CXCR2P1、MFAP2、MATN3またはRTP4の1個以上を含み、第二バイオマーカーパネルがTMEM200A、GJB2、MMP13、GFPT2、POSTN、BICC1、CDH11、MRVI1、PMP22またはCOL11A1の1個以上を含む、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

第一バイオマーカーパネルが表2Cにおけるバイオマーカーからなり、第二バイオマーカーパネルが表2Aまたは2Bにおけるバイオマーカーからなる、請求項20に記載の方法。

【請求項24】

バイオマーカーパネルにおける各バイオマーカーの発現レベルをマイクロアレイ、定量的PCRまたは免疫アッセイを使用して測定する、請求項19～23のいずれかに記載の方法。

【請求項25】

対象を、抗血管新生治療剤に応答性である癌を有するとしてまたは癌の発症の素因があるとして診断する方法であって、
癌を有するまたは癌を有する疑いがある対象から得た検査サンプルからのバイオマーカーパネルの発現レベルを測定し、ここで、該バイオマーカーパネルは表2Cから選択される1個以上のバイオマーカーを含み；
該バイオマーカーパネルのサンプル発現スコアを決定し；
サンプル発現スコアと閾値スコアを比較し；そして
サンプル発現スコアが閾値発現スコアより高いか低いかに基づき、対象を、抗血管新生治療に対して応答性である癌を有するまたは癌の発症の素因があるとして診断することを含む、方法。

【請求項26】

バイオマーカーパネルが IGF2、SOX11、INS、CXCL17、SLC5A1、TMEM45A、CXCR2P1、MFAP2、MATN3またはRTP4の1個以上を含む、請求項19または25に記載の方法。

【請求項27】

バイオマーカーパネルが表2Cに挙げるバイオマーカーを含む、請求項19または25に記載の方法。

【請求項28】

サンプル発現スコアを各バイオマーカーの発現レベルを測定し、対応する重みを乗算することにより決定し、ここで、発現サインが各バイオマーカーの重みを規定する、請求項19～27のいずれかに記載の方法。

【請求項29】

発現サインをPLS分類器、SVM分類器、SDA分類器またはDSDA分類器を使用して規定する、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

癌が卵巣癌、神経膠芽腫、乳癌、前立腺癌、結腸直腸癌または結腸癌である、請求項19～29のいずれかに記載の方法。

【請求項31】

バイオマーカーパネルにおける各バイオマーカーの発現レベルをマイクロアレイ、定量的PCRまたは免疫アッセイを使用して測定する、請求項25～30のいずれかに記載の

方法。