

【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27日(2020.7.27)

【公表番号】特表2019-527037(P2019-527037A)
 【公表日】令和1年9月26日(2019.9.26)
 【年通号数】公開・登録公報2019-039
 【出願番号】特願2018-564409(P2018-564409)
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6874 (2018.01)
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)
 G 0 1 N 33/574 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/6851 (2018.01)
 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 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 K 45/06 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4545 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/6874 Z N A Z
 G 0 1 N 33/53 M
 G 0 1 N 33/574 A
 G 0 1 N 33/53 Y
 C 1 2 Q 1/6851 Z
 C 1 2 Q 1/6841 Z
 C 1 2 Q 1/686 Z
 C 1 2 Q 1/6837 Z
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 K 45/06
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 K 31/4545
 A 6 1 K 31/496

【手続補正書】
 【提出日】令和2年6月8日(2020.6.8)
 【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】

ヒストン3リジン27(H3K27)メチル化の1つ以上の阻害剤を含む処置の利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法であって、前記患者から得られた試料中のSMARCA2の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した前記試料中のSMARCA2の発現レベルにより、前記患者が前記1つ以上のH3K27メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者として特定される、前記方法。

【請求項2】

がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する方法であって、前記患者から得られた試料中のSMARCA2の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した前記試料中のSMARCA2の発現レベルにより、前記患者が1つ以上のH3K27メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項3】

1つ以上のH3K27メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法であって、前記患者から得られた試料中のSMARCA2の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した前記試料中のSMARCA2の発現レベルにより、前記患者が1つ以上のH3K27メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項4】

がんを有する患者のために処置を選択する方法であって、前記患者から得られた試料中のSMARCA2の発現レベルを決定することを含み、参照発現レベルと比較して減少した前記試料中のSMARCA2の発現レベルにより、前記患者が1つ以上のH3K27メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項5】

前記患者から得られた試料中のSMARCA2の発現レベルが、前記参照レベルと比べて少なくとも約10%減少する、請求項1~4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記SMARCA2の発現レベルが、発現レベルの中央値又は平均値である、請求項1~5のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記参照発現レベルが、(i)前の時点で前記患者から得られた試料中の前記SMARCA2の発現レベル、(ii)参照集団内の前記SMARCA2の発現レベル、または(iii)SMARCA2について事前に割り当てられた発現レベルからなる群から選択される、請求項1~6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項8】

前記SMARCA2の参照発現レベルが、発現レベルの中央値又は平均値である、請求項1~7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記発現レベルがmRNA発現レベルである、請求項1~8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記mRNA発現レベルが、RNA-Seq、PCR、qPCR、RT-PCR、インサイツハイブリダイゼーション、遺伝子発現プロファイリング、遺伝子発現の逐次分析、またはマイクロアレイ分析によって決定される、請求項9に記載の方法。

【請求項11】

前記発現レベルがタンパク質発現レベルである、請求項1~8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記タンパク質発現レベルが、免疫組織化学(IHC)、免疫蛍光、質量分析、フローサイトメトリー、及びウエスタンブロットからなる群から選択される方法を使用して決定

される、請求項 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記タンパク質発現レベルが I H C によって決定される、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記患者から得られた試料中の S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルを決定することをさらに含む、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得るがんを有する患者を特定する方法であって、前記患者から得られた試料中の S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加した前記 S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルにより、前記患者が前記 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者として特定される、前記方法。

【請求項 1 6】

がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する方法であって、前記患者から得られた試料中の S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加した前記 S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルにより、前記患者が 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項 1 7】

1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する方法であって、前記患者から得られた試料中の S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加した前記 S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルにより、前記患者が前記 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項 1 8】

がんを有する患者のために処置を選択する方法であって、前記患者から得られた試料中の S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルを決定することを含み、参照占有レベルと比較して増加した前記 S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルにより、前記患者が 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受ける増加した可能性を有することが示される、前記方法。

【請求項 1 9】

前記患者から得られた試料中の H 3 K 2 7 の占有レベルが、前記参照占有レベルと比べて少なくとも約 1 0 % 増加する、請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記 S M A R C A 2 プロモーターにおける前記 H 3 K 2 7 の占有レベルが、発現レベルの中央値又は平均値である、請求項 1 4 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記参照占有レベルが、(i) 前の時点で前記患者から得られた試料中の S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベル、(i i) 参照集団内の S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベル、または(i i i) 事前に割り当てられた S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルからなる群から選択される、請求項 1 4 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の前記参照占有レベルが、発現レベルの中央値又は平均値である、請求項 1 4 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の前記参照占有レベルが、C h I P - s e q または C h I P - P C R によって決定される、請求項 1 4 ~ 2 2 のいずれか 1

項に記載の方法。

【請求項 24】

前記患者から得られた試料中の S M A R C A 2 の発現レベルを決定することをさらに含む、請求項 15 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

ヌクレオソーム再構成タンパク質をコードする 1 つ以上の遺伝子における突然変異を特定することをさらに含む、請求項 1 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記ヌクレオソーム再構成タンパク質が、S W I / S N F ファミリータンパク質である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記 S W I / S N F ファミリータンパク質が、B R G 1、S N F 5 (I N I 1)、S W I / S N F 複合体 1 5 5 k D a サブユニット、S W I / S N F 複合体 1 7 0 k D a サブユニット、B A F、z i p z a p タンパク質、または B A F 1 8 0 である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記 S W I / S N F ファミリータンパク質をコードする 1 つ以上の遺伝子が、S M A R C A 4、S M A R C B 1、S M A R C C 1、S M A R C C 2、A R I D 1 A、A R I D 2、及び P B R M 1 からなる群から選択される、請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記患者から得られた前記試料が、細胞試料、組織試料、全血試料、血漿試料、または血清試料である、請求項 1 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

前記細胞試料が腫瘍細胞試料である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記組織試料が腫瘍組織試料である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

前記がんが、S W I / S N F ファミリータンパク質をコードする 1 つ以上の遺伝子における突然変異を含む、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記 S W I / S N F ファミリータンパク質をコードする 1 つ以上の遺伝子が、S M A R C A 4、S M A R C B 1、S M A R C C 1、S M A R C C 2、A R I D 1 A、A R I D 2、及び P B R M 1 からなる群から選択される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記がんが、S M A R C A 4、S M A R C B 1、または A R I D 1 A のうちの 1 つ以上における突然変異を含む、請求項 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記がんが、卵巣癌、肺癌、胃癌 (g a s t r i c c a n c e r)、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌 (s t o m a c h c a n c e r)、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肛門癌、陰茎癌、及び頭頸部癌からなる群から選択される、請求項 1 ~ 34 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 36】

前記癌が卵巣癌である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記卵巣癌が卵巣明細胞癌又は卵巣の小細胞癌である、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記卵巣の小細胞癌が高カルシウム血症型の卵巣の小細胞癌である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記がんが肺癌、胃癌、または膀胱癌である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記がんがラブドイド腫瘍である、請求項 1 ~ 3 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記ラブドイド腫瘍が腎臓癌または脳腫瘍である、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記ラブドイド腫瘍が悪性ラブドイド腫瘍である、請求項 4 0 または 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記悪性ラブドイド腫瘍が S M A R C B 1 変異型悪性ラブドイド腫瘍である、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤が、H 3 K 2 7 トリメチル化の阻害剤を含む、請求項 1 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記 H 3 K 2 7 トリメチル化の阻害剤が E Z H 2 阻害剤である、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記 E Z H 2 阻害剤が小分子である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 E Z H 2 阻害剤が、E P Z - 6 4 3 8、C P I - 1 6 9、C P I - 1 2 0 5、E P Z 0 0 5 6 8 7、G S K - 1 2 6、G S K 3 4 3、及び G S K 5 0 3 からなる群から選択される、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤が、ポリコーム抑制性複合体 2 (P R C 2) の形成または活性を妨害する、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤が、S U Z 1 2 アンタゴニスト、E E D アンタゴニスト、または j u m o n j i アンタゴニストを含む、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記患者がヒトである、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 1】

がん罹患している患者を処置する方法において使用するための 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む組成物であって、前記患者から得られた試料が、参照発現レベルと比較して減少した試料中の S M A R C A 2 の発現レベルを有することが決定されている、前記組成物。

【請求項 5 2】

がん罹患している患者を処置する方法において使用するための 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む組成物であって、前記患者から得られた試料が、参照占有レベルと比較して増加した試料中の S M A R C A 2 プロモーターにおける H 3 K 2 7 の占有レベルを有することが決定されている、前記組成物。

【請求項 5 3】

前記患者がヒトである、請求項 5 1 または 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するためのキットであって、

(a) 試料中の S M A R C A 2 の発現レベルを決定することができるポリペプチドまたはポリヌクレオチドと、

(b) 前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドを使用して 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するための説明書と、を含む、前

記キット。

【請求項55】

1つ以上のH3K27メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するためのキットであって、

(a) 試料中のSMARCA2プロモーターにおけるH3K27の占有レベルを決定することができる試薬と、

(b) 前記試薬を使用して1つ以上のH3K27メチル化の阻害剤を含む処置から利益を受け得る患者を特定するための説明書と、を含む、前記キット。

【請求項56】

前記患者がヒト患者である、請求項54または55に記載のキット。

【請求項57】

H3K27メチル化の1つ以上の阻害剤を含む処置の利益を受け得るがんを有する患者を特定する；

がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する；

1つ以上のH3K27メチル化の阻害剤を含む処置に対するがんを有する患者の応答性を予測する；または

がんを有する患者のために処置を選択する

ためのキットであって、前記患者から得られた試料中のSMARCA2の発現レベルを決定する手段を含むキット。

【請求項58】

H3K27メチル化の1つ以上の阻害剤を含む処置の利益を受け得るがんを有する患者を特定する；

がんを有する患者の処置の治療有効性を最適化する；

がんを有する患者の応答性を予測する；または

がんを有する患者のために処置を選択する

ためのキットであって、前記患者から得られた試料中のSMARCA2プロモーターにおけるH3K27の占有レベルを決定する手段を含むキット。

【請求項59】

がんを有する患者を治療するための医薬であって、治療有効量のH3K27メチル化の1つ以上の阻害剤を含み、前記患者から得られた試料中のSMARCA2の発現レベルが、参照発現レベルと比較して減少していることが決定されている医薬。

【請求項60】

前記患者から得られた試料中のSMARCA2プロモーターにおけるH3K27の占有レベルが決定されている、請求項59に記載の医薬。

【請求項61】

前記患者から得られた試料中のH3K27の占有レベルが、参照占有レベルと比べて少なくとも約10%減少している、請求項60に記載の医薬。

【請求項62】

前記参照占有レベルが、(i)前の時点で前記患者から得られた試料中のSMARCA2プロモーターにおけるH3K27の占有レベル、(ii)参照集団内のSMARCA2プロモーターにおけるH3K27の占有レベル、または(iii)事前に割り当てられたSMARCA2プロモーターにおけるH3K27の占有レベルからなる群から選択される、請求項61に記載の医薬。

【請求項63】

前記SMARCA2プロモーターにおけるH3K27の前記参照占有レベルが、発現レベルの中央値又は平均値である、請求項61または62に記載の医薬。

【請求項64】

前記SMARCA2プロモーターにおけるH3K27の前記参照占有レベルが、ChIP-seqまたはChIP-PCRによって決定される、請求項61～63のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 65】

がんを有する患者を治療するための医薬であって、治療有効量のH3K27メチル化の1つ以上の阻害剤を含み、前記患者から得られた試料中のSMARCA2プロモーターにおけるH3K27の占有レベルが、参照発現レベルと比較して増加していることが決定されている医薬。

【請求項 66】

前記患者から得られた試料中のSMARCA2の発現レベルが決定されている、請求項65に記載の医薬。

【請求項 67】

ヌクレオソーム再構成タンパク質をコードする1つ以上の遺伝子における突然変異が特定されている、請求項59～66のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 68】

前記ヌクレオソーム再構成タンパク質が、SWI/SNFファミリータンパク質である、請求項67に記載の医薬。

【請求項 69】

前記SWI/SNFファミリータンパク質が、BRG1、SNF5(INI1)、SWI/SNF複合体155kDaサブユニット、SWI/SNF複合体170kDaサブユニット、BAF、zipzapタンパク質、またはBAF180である、請求項68に記載の医薬。

【請求項 70】

前記SWI/SNFファミリータンパク質をコードする1つ以上の遺伝子が、SMARCA4、SMARCB1、SMARCC1、SMARCC2、ARID1A、ARID2、及びPBRM1からなる群から選択される、請求項68または69に記載の医薬。

【請求項 71】

前記患者から得られた前記試料が、細胞試料、組織試料、全血試料、血漿試料、または血清試料である、請求項59～70のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 72】

前記細胞試料が腫瘍細胞試料である、請求項71に記載の医薬。

【請求項 73】

前記組織試料が腫瘍組織試料である、請求項71に記載の医薬。

【請求項 74】

前記がんが、SWI/SNFファミリータンパク質をコードする1つ以上の遺伝子における突然変異を含む、請求項59～73のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 75】

前記SWI/SNFファミリータンパク質をコードする1つ以上の遺伝子が、SMARCA4、SMARCB1、SMARCC1、SMARCC2、ARID1A、ARID2、及びPBRM1からなる群から選択される、請求項74に記載の医薬。

【請求項 76】

前記がんが、SMARCA4、SMARCB1、またはARID1Aのうちの1つ以上における突然変異を含む、請求項75に記載の医薬。

【請求項 77】

前記がんが、卵巣癌、肺癌、胃癌(gastric cancer)、膀胱癌、乳癌、皮膚癌、大腸癌、胃癌(stomach cancer)、リンパ癌、子宮頸癌、腹膜癌、膵臓癌、膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌、結腸癌、直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肛門癌、陰茎癌、及び頭頸部癌からなる群から選択される、請求項59～76のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 78】

前記癌が卵巣癌である、請求項77に記載の医薬。

【請求項 79】

前記卵巣癌が卵巣明細胞癌又は卵巣の小細胞癌である、請求項78に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記卵巣の小細胞癌が高カルシウム血症型の卵巣の小細胞癌である、請求項 7 9 に記載の医薬。

【請求項 8 1】

前記がんが肺癌、胃癌、または膀胱癌である、請求項 7 7 に記載の医薬。

【請求項 8 2】

前記がんがラブドイド腫瘍である、請求項 5 9 ~ 7 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 3】

前記ラブドイド腫瘍が腎臓癌または脳腫瘍である、請求項 8 2 に記載の医薬。

【請求項 8 4】

前記ラブドイド腫瘍が悪性ラブドイド腫瘍である、請求項 8 2 または 8 3 に記載の医薬。

【請求項 8 5】

前記悪性ラブドイド腫瘍が S M A R C B 1 変異型悪性ラブドイド腫瘍である、請求項 8 4 に記載の医薬。

【請求項 8 6】

前記 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤が、H 3 K 2 7 トリメチル化の阻害剤を含む、請求項 5 9 ~ 8 5 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 7】

前記 H 3 K 2 7 トリメチル化の阻害剤が E Z H 2 阻害剤である、請求項 5 9 ~ 8 6 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 8 8】

前記 E Z H 2 阻害剤が小分子である、請求項 8 7 に記載の医薬。

【請求項 8 9】

前記 E Z H 2 阻害剤が、E P Z - 6 4 3 8、C P I - 1 6 9、C P I - 1 2 0 5、E P Z 0 0 5 6 8 7、G S K - 1 2 6、G S K 3 4 3、及び G S K 5 0 3 からなる群から選択される、請求項 8 8 に記載の医薬。

【請求項 9 0】

前記 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤が、ポリコーム抑制性複合体 2 (P R C 2) の形成または活性を妨害する、請求項 5 9 ~ 8 9 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 9 1】

前記 1 つ以上の H 3 K 2 7 メチル化の阻害剤が、S U Z 1 2 アンタゴニスト、E E D アンタゴニスト、または j u m o n j i アンタゴニストを含む、請求項 9 0 に記載の医薬。

【請求項 9 2】

前記患者がヒトである、請求項 5 9 ~ 9 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。