

【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22年9月24日 (2010.9.24)

【公表番号】特表2010-500565(P2010-500565A)
 【公表日】平成22年1月7日 (2010.1.7)
 【年通号数】公開・登録公報2010-001
 【出願番号】特願2009-523844(P2009-523844)
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/68

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成22年8月6日 (2010.8.6)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 0 1 8 】

さらなる方法は、癌治療、例えばプロテアソーム阻害および/またはグルココルチコイド治療レジメンに対する長期または短期生存者について患者の予測マーカープロファイルを検討し、支払いを行うべきかどうかに関して決定を下すまたは助言することにより、癌、例えば血液癌（例えば多発性骨髄腫、白血病、リンパ腫等）または固形腫瘍由来の癌（例えば肺、乳房、前立腺、卵巣、結腸、腎臓または肝臓における）を治療するまたは治療の代金を支払うかどうかを評価するための方法を含む。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

（項目 1）

癌を有する患者が、治療レジメンで治療されたとき短期生存または長期生存すると予測されるかどうかを判定するための方法であって、

a) 患者の試料において予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

b) 該予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルが情報的発現レベルであるかどうかを判定するために、該予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを対照発現レベルと比較すること；および

c) 該予測マーカーまたは複数のマーカーが、表 1 および/または表 2 において同定される予測マーカーから選択され；および情報的発現レベルが、該患者が治療レジメンで治療されたとき短期生存者または長期生存者のいずれかであると予測されることを指示する、患者が短期生存者または長期生存者であると予測されるかどうかを判定することを含む、方法。

（項目 2）

前記患者の試料が腫瘍由来の細胞を含む、項目 1 に記載の方法。

（項目 3）

前記腫瘍が、骨髄腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、B細胞リンパ腫、ワルデンストレーム症候群、慢性リンパ性白血病および他の白血病から成る群より選択される、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記治療レジメンが、プロテアソーム阻害治療またはグルココルチコイド治療である、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記プロテアソーム阻害治療がボルテゾミブ治療である、項目4に記載の方法。

(項目6)

前記予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルがmRNAの検出によって測定される、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルがタンパク質の検出によって測定される、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記複数のマーカーが、表1および/または表2からの少なくとも5つの予測マーカーである、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記複数のマーカーが、表1および/または表2からの少なくとも20の予測マーカーである、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記複数のマーカーが、表2からの少なくとも95の予測マーカーである、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記情発現レベルが前記複数のマーカーの少なくとも50%から組み合わせられる、項目1に記載の方法。

(項目12)

表1からの予測マーカーまたは複数のマーカーが各々、短期生存マーカーについては少なくとも1.3のハザード比、または長期生存マーカーについては0.80以下のハザード比を有する、項目1に記載の方法。

(項目13)

表2からの予測マーカーまたは複数のマーカーが各々、短期生存マーカーについては少なくとも2.2のSuperPCスコア、または長期生存マーカーについては-2.35以下のSuperPCスコアを有する、項目1に記載の方法。

(項目14)

表1および/または表2からの予測マーカーまたは複数のマーカーが生物学的カテゴリーに分類される、項目1に記載の方法。

(項目15)

患者をプロテアソーム阻害剤で治療するかどうかを判定するための方法であって、該方法は、

a) 患者の試料において予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

b) 該予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルが情発現レベルであるかどうかを判定するために、該予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを対照発現レベルと比較すること；

c) 該患者が、治療レジメンで治療されたとき短期生存者または長期生存者であると予測されるかどうかを判定すること；および

d) 該患者が長期生存者であると予測される場合、該患者をプロテアソーム阻害剤で治療することを決定すること

を含み、該予測マーカーまたは複数のマーカーが、表1および/または表2において同定

される予測マーカーから選択され；および該情報的発現レベルが、該患者が短期生存者または長期生存者のいずれかであると予測されることを指示する、方法。

(項目16)

治療レジメンで治療されたときの患者の短期または長期生存を予測するための予測マーカーまたは予測マーカーセットを同定するための方法であって、

a) 試料中で、表1および/または表2において同定される予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

b) 応答性または非応答性に関連する特徴を選択するために、各マーカーの発現レベルに統計解析を適用すること；および

c) 選択した特徴を含むマーカーまたはマーカーセットを同定することを含む、方法。

(項目17)

項目16において同定されるマーカーを検出するための試薬を含むキット。

(項目18)

患者において癌の治療を継続するかどうかを決定するための方法であって、該方法は、

a) 治療の前に患者の試料において予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

b) 治療中の患者の試料において予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

c) a)とb)の予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを比較すること；および

d) 該比較が長期生存を予測する場合は治療を継続すること、または該比較が短期生存を予測する場合は治療を中止することを決定すること

を含み、該予測マーカーまたは複数のマーカーが、表1および/または表2において同定される予測マーカーから選択される、方法。

(項目19)

前記治療がボルテゾミブ治療である、項目18に記載の方法。

(項目20)

表1および/または表2からの少なくとも5つの予測マーカーを含む分類器。

(項目21)

項目20の分類器において予測マーカーの発現を評価するための試薬、および使用のための指示書を含むキット。

(項目22)

癌の治療のための代金を支払うかどうかを決定する方法であって、

a) 該患者が、治療レジメンで治療されたとき短期生存または長期生存すると予測されるかどうかを項目1の方法によって判定すること；および

d) 該患者が、該治療レジメンで治療されたとき長期生存者であると予測される場合に支払いを許可すること

を含む、方法。

【**手続補正2**】

【**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**】

癌を有する患者が、プロテアソーム阻害治療またはグルココルチコイド治療で治療されたとき短期生存または長期生存すると予測されるかどうかの判定を補助する方法であって、

a) 患者の試料において予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

b) 該予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルが情動的発現レベルであるかどうかを判定するために、該予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを対照発現レベルと比較すること；および

c) 情動的発現レベルが、該患者がプロテアソーム阻害治療またはグルココルチコイド治療で治療されたとき短期生存者または長期生存者のいずれかであると予測されることを指示する、患者が短期生存者または長期生存者であると予測されるかどうかを判定すること

を含む、方法。

【請求項 2】

前記予測マーカーまたは複数の予測マーカーが各々、短期生存マーカーについては少なくとも 1 . 3 のハザード比、または長期生存マーカーについては 0 . 8 0 以下のハザード比を有するか；あるいは、各々、短期生存マーカーについては少なくとも 2 . 2 の Super PC スコア、または長期生存マーカーについては - 2 . 3 5 以下の Super PC スコアを有する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者の試料が腫瘍由来の細胞を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記腫瘍は、液体腫瘍である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記腫瘍が、骨髄腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、B 細胞リンパ腫、ワルデンストレーム症候群、慢性リンパ性白血病および他の白血病から成る群より選択される、請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記プロテアソーム阻害治療がボルテゾミブ治療である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルが、(I) m R N A または (I I) タンパク質の検出によって測定される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記複数のマーカーが、少なくとも 5 つの予測マーカーであり；必要に応じて前記複数のマーカーは少なくとも 2 0 の予測マーカーであり；必要に応じて前記複数のマーカーは少なくとも 9 5 の予測マーカーである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記情動的発現レベルが前記複数のマーカーの少なくとも 5 0 % から組み合わされる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0】

前記予測マーカーまたは複数のマーカーが生物学的カテゴリーに分類される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記予測マーカーまたは複数の予測マーカーが表 1 または表 2 に示されるマーカーから選択される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

患者をプロテアソーム阻害剤で治療するかどうかの判定を補助する方法であって、該方法は、

a) 患者の試料において予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

b) 該予測マーカーまたは複数のマーカーのそれぞれの発現のレベルが情動的発現レベルであるかどうかを判定するために、該予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベ

ルを対照発現レベルと比較すること；

c) 該患者が、治療レジメンで治療されたとき短期生存者または長期生存者であると予測されるかどうかを判定すること；および

d) 該患者が長期生存者であると予測される場合、該患者をプロテアソーム阻害剤で治療することを判定すること

を含み、情報の発現レベルが、該患者が短期生存者または長期生存者のいずれかであると予測されることを指示する、方法。

【請求項 13】

前記予測マーカーまたは複数のマーカーが、表 1 および / または表 2 において同定される予測マーカーから選択される、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

治療レジメンで治療されたときの患者の短期または長期生存を予測するための予測マーカーまたは予測マーカーセットを同定するための方法であって、

a) 試料中で、予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

b) 短期生存または長期生存に関連する特徴を選択するために、各マーカーの発現レベルに統計解析を適用すること；および

c) 選択した特徴を含むマーカーまたはマーカーセットを同定することを含む、方法。

【請求項 15】

請求項 14 において同定されるマーカーを検出するための試薬を含むキット。

【請求項 16】

患者において癌の治療を継続するかどうかの判定を補助する方法であって、該方法は、

a) 治療の前に患者の試料において予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

b) 治療中の患者の試料において予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを測定すること；

c) a) と b) の予測マーカーまたは複数のマーカーの発現のレベルを比較すること；
および

d) 該比較が長期生存を予測する場合は治療を継続すること、または該比較が短期生存を予測する場合は治療を中止することを判定すること

を含み、必要に応じて該治療はボルテゾミブ治療である、方法。

【請求項 17】

表 1 および / または表 2 からの少なくとも 5 つの予測マーカーを含む分類器。

【請求項 18】

請求項 17 の分類器において予測マーカーの発現を評価するための試薬、および使用のための指示書を含むキット。