【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5月28日(2020.5.28)

【公表番号】特表2019-518426(P2019-518426A)
【公表日】令和1年7月4日(2019.7.4)
【年通号数】公開・登録公報2019-026
【出願番号】特願2018-554110(P2018-554110)
【国際特許分類】
Ｃ１２Ｑ　1/6869　(2018.01)
Ｇ０１Ｎ　33/50　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/68　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　37/00　(2006.01)
Ｃ１２Ｑ　1/6837　(2018.01)
Ｃ１２Ｑ　1/686　(2018.01)
Ｃ１２Ｑ　1/6886　(2018.01)
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　11/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　17/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　43/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　45/06　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4523　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/519　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4184　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/18　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/437　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4045　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/506　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4439　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/44　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/5377　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/4375　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/517　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/12　(2006.01)
Ｃ１２Ｎ　15/55　(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ１２Ｑ　1/6869　ＺＮＡＺ
Ｇ０１Ｎ　33/50　Ｐ
Ｇ０１Ｎ　33/68
Ｇ０１Ｎ　37/00　１０２
Ｃ１２Ｑ　1/6837　Ｚ
Ｃ１２Ｑ　1/686　Ｚ
Ｃ１２Ｑ　1/6886　Ｚ
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　11/00
Ａ６１Ｐ　17/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｐ　35/04

Ａ６１Ｐ　43/00　１１１
Ａ６１Ｐ　43/00　１２１
Ａ６１Ｋ　45/06
Ａ６１Ｋ　31/4523
Ａ６１Ｋ　31/519
Ａ６１Ｋ　31/4184
Ａ６１Ｋ　31/18
Ａ６１Ｋ　31/437
Ａ６１Ｋ　31/4045
Ａ６１Ｋ　31/506
Ａ６１Ｋ　31/4439
Ａ６１Ｋ　31/44
Ａ６１Ｋ　31/5377
Ａ６１Ｋ　31/4375
Ａ６１Ｋ　31/517
Ｃ１２Ｎ　15/12
Ｃ１２Ｎ　15/55

【手続補正書】
【提出日】令和2年4月10日(2020.4.10)
【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】
１つ以上のＭＡＰＫ（分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ）シグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受け得るがんに罹患してい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ＤＵＳＰ６、ＥＴＶ４、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、ＰＨＬＤＡ１、ＥＴＶ５、ＤＵＳＰ４、ＣＣＮＤ１、ＥＰＨＡ２、及びＥＰＨＡ４から成る群から選択される少なくとも１つの遺伝子の発現レベルを決定することを含み、参照レベルと比較して、前記試料中の前記少なくとも１つの遺伝子の増加した発現レベルが、１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療が有効であり得る者として前記患者を特定する、方法。
【請求項２】
がんに罹患している患者の治療に対する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ＤＵＳＰ６、ＥＴＶ４、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、ＰＨＬＤＡ１、ＥＴＶ５、ＤＵＳＰ４、ＣＣＮＤ１、ＥＰＨＡ２、及びＥＰＨＡ４から成る群から選択される少なくとも１つの遺伝子の発現レベルを決定することを含み、参照レベルと比較して、前記試料中の前記少なくとも１つの遺伝子の増加した発現レベルが、前記患者が１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受ける可能性が高いことを示す、方法。
【請求項３】
１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療に対するがんに罹患してい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ＤＵＳＰ６、ＥＴＶ４、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、ＰＨＬＤＡ１、ＥＴＶ５、ＤＵＳＰ４、ＣＣＮＤ１、ＥＰＨＡ２、及びＥＰＨＡ４から成る群から選択される少なくとも１つの遺伝子の発現レベルを決定することを含み、参照レベルと比較して、前記試料中の前記少なくとも１つの遺伝子の増加した発現レベルが、前記患者が１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受ける可能性が高いことを示す、方法。

【請求項４】
がんに罹患している患者に対する治療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ＤＵＳＰ６、ＥＴＶ４、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、ＰＨＬＤＡ１、ＥＴＶ５、ＤＵＳＰ４、ＣＣＮＤ１、ＥＰＨＡ２、及びＥＰＨＡ４から成る群から選択される少なくとも１つの遺伝子の発現レベルを決定することを含み、参照レベルと比較して、前記試料中の前記少なくとも１つの遺伝子の増加した発現レベルが、前記患者が１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受ける可能性が高いことを示す、方法。
【請求項５】
ＭＡＰＫ活性スコアを決定することをさらに含み、前記ＭＡＰＫ活性スコアが、アルゴリズム：

$$\frac{\sum z_i}{\sqrt{n}}$$

に従って決定され、式中、z_iは、全ての試料にわたってまたはハウスキーピング遺伝子のセットに対して正規化された各遺伝子のｚスコアであり、ｎは、前記セットを構成する遺伝子の数である、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
ＭＡＰＫ活性スコア中央値よりも高いＭＡＰＫ活性スコアが、高いＭＡＰＫ活性スコアであり、１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受ける可能性が高い患者を特定する、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
ＭＡＰＫ活性スコア中央値よりも低いＭＡＰＫ活性スコアが、低いＭＡＰＫ活性スコアであり、１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受ける可能性が低い患者を特定する、請求項５に記載の方法。
【請求項８】
がんに罹患している患者を治療するための、１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む医薬であって、 前記患者が、請求項５または６に記載の方法に従う高いＭＡＰＫ活性スコアに基づいて、１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受け得るとして特定されている、医薬。
【請求項９】
がんに罹患している患者を治療するための、１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む医薬であって、前記患者から得られた試料中のＤＵＳＰ６、ＥＴＶ４、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、ＰＨＬＤＡ１、ＥＴＶ５、ＤＵＳＰ４、ＣＣＮＤ１、ＥＰＨＡ２、及びＥＰＨＡ４から成る群から選択される少なくとも１つの遺伝子の発現レベルが、参照レベルと比較して増加することが決定されている、医薬。
【請求項１０】
高いＭＡＰＫ活性スコアが、アルゴリズム：

$$\frac{\sum z_i}{\sqrt{n}}$$

に従って、前記患者に対して決定されており、式中、z_iは、全ての試料にわたってまたはハウスキーピング遺伝子のセットに対して正規化された各遺伝子のｚスコアであり、ｎは、前記セットを構成する遺伝子の数であり、前記高いＭＡＰＫ活性スコアが、前記ＭＡＰＫ活性スコア中央値よりも高く、１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受ける可能性が高い患者を特定する、請求項９に記載の医薬。
【請求項１１】
前記ＭＡＰＫ活性スコア中央値が、前記がんに対して予め定義されたＭＡＰＫ活性スコア中央値である、請求項１０に記載の医薬。
【請求項１２】
前記予め定義されたＭＡＰＫ活性スコア中央値が、前記がんに罹患している患者からの

複数の試料から決定される、請求項１１に記載の医薬。
【請求項１３】
前記患者から得られた前記試料が、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８～１２のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項１４】
前記組織試料が、腫瘍組織試料である、請求項１３に記載の医薬。
【請求項１５】
前記発現レベルが、ｍＲＮＡ発現レベルである、請求項８～１４のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項１６】
前記ｍＲＮＡ発現レベルが、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、ＰＣＲ、ＲＴ－ＰＣＲ、遺伝子発現プロファイリング、遺伝子発現の連続分析、マイクロアレイ分析、または全ゲノム配列決定によって決定される、請求項１５に記載の医薬。
【請求項１７】
前記ｍＲＮＡ発現レベルが、ＲＮＡ－Ｓｅｑによって決定される、請求項１６に記載の医薬。
【請求項１８】
前記発現レベルが、タンパク質発現レベルである、請求項８～１４のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項１９】
前記がんが、肺癌、乳癌、皮膚癌、結腸直腸癌、胃癌、リンパ癌、卵巣癌、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、及び頭頸部癌から成る群から選択される、請求項８～１８のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項２０】
前記がんが、肺癌、乳癌、皮膚癌、結腸直腸癌、胃癌、リンパ癌、卵巣癌、及び子宮頸癌から成る群から選択される、請求項８～１９のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項２１】
前記がんが、肺癌、乳癌、皮膚癌、結腸直腸癌、または胃癌である、請求項２０に記載の医薬。
【請求項２２】
前記がんが、肺癌である、請求項２１に記載の医薬。
【請求項２３】
前記肺癌が、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、請求項２２に記載の医薬。
【請求項２４】
前記がんが、皮膚癌である、請求項２１に記載の医薬。
【請求項２５】
前記皮膚癌が、黒色腫である、請求項２４に記載の医薬。
【請求項２６】
前記黒色腫が、転移性黒色腫である、請求項２５に記載の医薬。
【請求項２７】
前記黒色腫が、局所進行性黒色腫である、請求項２５に記載の医薬。
【請求項２８】
前記１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤が、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＢＲＡＦ阻害剤、ＣＲＡＦ阻害剤、ＲＡＦ阻害剤、またはこれらの組み合わせから成る群から選択される、請求項８～２７のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項２９】
ＭＥＫ阻害剤が、コビメチニブ、トラメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、ピマセチニブ、レファメチニブ、ＧＤＣ－０６２３、ＰＤ－０３２５９０１、及びＢＩ－８４７３２５、またはその薬学的に許容される塩から成る群から選択される、請求項２８に記載

の医薬。
【請求項３０】
前記ＭＥＫ阻害剤が、コビメチニブまたはコビメチニブヘミフマレートである、請求項２９に記載の医薬。
【請求項３１】
前記ＥＲＫ阻害剤が、ラボキセルチニブ（ＧＤＣ－０９９４）、ウリキセルチニブ（ＢＶＤ－５２３）、またはその薬学的に許容される塩である、請求項２８に記載の医薬。
【請求項３２】
前記ＥＲＫ阻害剤が、ラボキセルチニブまたはラボキセルチニブベシレート（ラボキセルチニブ　ｂｅｓｙｌａｔｅ）である、請求項３１に記載の医薬。
【請求項３３】
前記ＢＲＡＦ阻害剤が、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、エコラフェニブ（ＬＧＸ８１８）、ＧＤＣ－０８７９、ＸＬ２８１、ＡＲＱ７３６、ＰＬＸ３６０３、ＲＡＦ２６５、及びソラフェニブ、またはその薬学的に許容される塩から成る群から選択される、請求項２８に記載の医薬。
【請求項３４】
前記ＢＲＡＦ阻害剤が、ベムラフェニブである、請求項３３に記載の医薬。
【請求項３５】
前記ＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤が、ＣＲＡＦ阻害剤である、請求項２８に記載の医薬。
【請求項３６】
前記ＲＡＦ阻害剤が、汎ＲＡＦ阻害剤である、請求項２８に記載の医薬。
【請求項３７】
前記汎ＲＡＦ阻害剤が、ＬＹ－３００９１２０、ＨＭ９５５７３、ＬＸＨ－２５４、ＭＬＮ２４８０、ＢｅｉＧｅｎｅ－２８３、ＲＸＤＸ－１０５、ＢＡＬ３８３３、レゴラフェニブ、及びソラフェニブ、またはその薬学的に許容される塩から成る群から選択される、請求項３６に記載の医薬。
【請求項３８】
前記医薬が、さらなる治療剤と組み合わせた使用のために製剤化される、請求項８～３７のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項３９】
前記さらなる治療剤が、さらなるＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤である、請求項３８に記載の医薬。
【請求項４０】
前記ＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤が、併用投与される、請求項３９に記載の医薬。
【請求項４１】
前記ＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤が、連続的に投与される、請求項３９に記載の医薬。
【請求項４２】
前記医薬が、コビメチニブ及びベムラフェニブ、またはそれらの薬学的に許容される塩と組み合わせた使用のために製剤化される、請求項３９～４１のいずれか１項に記載の医薬。
【請求項４３】
前記さらなる治療剤が、抗癌剤である、請求項３８に記載の医薬。
【請求項４４】
前記抗癌剤及び前記１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤が、併用投与のために製剤化される、請求項４３に記載の医薬。
【請求項４５】
前記抗癌剤及び前記１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤が、連続的投与のために製剤化される、請求項４３に記載の医薬。
【請求項４６】

前記抗癌剤が、化学療法剤、成長阻害剤、細胞毒性剤、放射線療法で使用される薬剤、抗血管新生剤、アポトーシス剤、抗チューブリン剤、及び免疫療法剤から成る群から選択される、請求項４３～４５のいずれか１項に記載の医薬。

【請求項４７】

前記抗癌剤が、化学療法剤である、請求項４６に記載の医薬。

【請求項４８】

１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療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）ＤＵＳＰ６、ＥＴＶ４、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、ＰＨＬＤＡ１、ＥＴＶ５、ＤＵＳＰ４、ＣＣＮＤ１、ＥＰＨＡ２、及びＥＰＨＡ４から成る群から選択される少なくとも１つの遺伝子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）１つ以上のＭＡＰＫシグナル伝達阻害剤を含む治療から利益を受け得る患者を特定するために、前記ポリペプチドまたはポリヌクレオチドを使用するための取扱説明書と、を含む、キット。

【請求項４９】

ＤＵＳＰ６、ＥＴＶ４、ＳＰＲＹ２、ＳＰＲＹ４、ＰＨＬＤＡ１、ＥＴＶ５、ＤＵＳＰ４、ＣＣＮＤ１、ＥＰＨＡ２、及びＥＰＨＡ４から成る群から選択される少なくとも４つの遺伝子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を含む、組成物。