【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３部門第２区分
【発行日】平成25年11月7日(2013.11.7)

【公表番号】特表2013-505268(P2013-505268A)
【公表日】平成25年2月14日(2013.2.14)
【年通号数】公開・登録公報2013-008
【出願番号】特願2012-529971(P2012-529971)
【国際特許分類】
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)
Ａ６１Ｋ　31/337　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/04　(2006.01)
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/48　(2006.01)
Ｇ０１Ｎ　33/574　(2006.01)
【ＦＩ】
Ａ６１Ｋ　45/00
Ａ６１Ｐ　35/00
Ａ６１Ｋ　31/337
Ａ６１Ｐ　35/04
Ａ６１Ｐ　35/02
Ｇ０１Ｎ　33/48　Ｐ
Ｇ０１Ｎ　33/574　Ａ

【手続補正書】
【提出日】平成25年9月19日(2013.9.19)
【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】
化学療法レジメンに対する哺乳動物中の腫瘍の応答を予測する方法であって、
ａ．ＳＰＡＲＣ微小環境シグネチャ（ＳＭＳ）を得るために腫瘍の複数の組織切片を調製する工程；
ｂ．該腫瘍の１以上の組織切片を第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、腫瘍細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；
ｃ．該腫瘍の１以上の組織切片を第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、繊維芽細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；
ｄ．第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体による腫瘍内の腫瘍細胞、繊維芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせの染色を決定し、かつ第二の抗体による腫瘍血管及び腫瘍間質の染色を決定する工程；
ｅ．所定のＳＭＳが免疫染色によって実証される場合に、該化学療法レジメンに対するポジティブ応答を予測する工程、
を含む、方法。
【請求項２】
所定のＳＭＳが、第一の抗体での少なくとも８２％の間質染色ポジティブと、第二の抗体での少なくとも８７の繊維芽細胞スコア、６８の繊維芽細胞強度、４９の腫瘍強度、４

２の炎症細胞強度、６７の炎症細胞スコア、６８の血管％、７６の腫瘍スコア、４６の血管強度、５１の繊維芽細胞％、７５の血管強度、５９の炎症細胞％及び６２の間質スコアの染色とを有する複合プロフィールでの免疫染色を含み、療法がｎａｂ－パクリタキセルを含むレジメンであり、腫瘍が膵臓癌である、請求項１に記載の方法。

【請求項３】

腫瘍が、口腔腫瘍、咽頭腫瘍、消化器系腫瘍、呼吸器系腫瘍、骨腫瘍、軟骨腫瘍、骨転移、肉腫、皮膚腫瘍、黒色腫、乳房腫瘍、生殖器系腫瘍、泌尿器腫瘍、眼窩腫瘍、脳及び中枢神経系の腫瘍、神経膠腫、内分泌系腫瘍、甲状腺腫瘍、食道腫瘍、胃腫瘍、小腸腫瘍、結腸腫瘍、直腸腫瘍、肛門腫瘍、肝臓腫瘍、胆嚢腫瘍、膵臓腫瘍、喉頭腫瘍、肺の腫瘍、気管支腫瘍、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸部腫瘍、子宮体腫瘍、卵巣腫瘍、外陰部腫瘍、膣腫瘍、前立腺腫瘍、前立腺癌腫、精巣腫瘍、陰茎の腫瘍、膀胱腫瘍、腎臓の腫瘍、腎盂の腫瘍、尿管の腫瘍、頭頸部腫瘍、副甲状腺癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病及び慢性骨髄性白血病からなる群より選択される、請求項１又は２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４】

腫瘍が膵臓腫瘍である、請求項３に記載の方法。

【請求項５】

哺乳動物がヒトである、請求項１～４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項６】

化学療法レジメンがパクリタキセルを含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項７】

化学療法レジメンがｎａｂ－パクリタキセルを含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項８】

腫瘍を有する哺乳動物が、該腫瘍の低リスクの進行を有するか否かを予測する方法であって、

ａ．ＳＰＡＲＣ微小環境シグネチャ（ＳＭＳ）を得るために腫瘍の複数の組織切片を調製する工程；

ｂ．該腫瘍の１以上の組織切片を第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、腫瘍細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；

ｃ．該腫瘍の１以上の組織切片を第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、繊維芽細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；

ｄ．第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体による腫瘍内の腫瘍細胞、繊維芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせの染色を決定し、かつ第二の抗体による腫瘍内の腫瘍細胞、繊維芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせの染色を決定する工程；及び

ｅ．腫瘍ＳＭＳが所定のＳＭＳの基準を満たす場合に、低リスクの進行が存在すると決定する工程、

を含む、方法。

【請求項９】

腫瘍が乳癌であり、所定のＳＭＳが、第一の抗体での少なくとも８２％の間質染色ポジティブと、第二の抗体での少なくとも８７の繊維芽細胞スコア、６８の繊維芽細胞強度、４９の腫瘍強度、４２の炎症細胞強度、６７の炎症細胞スコア、６８の血管％、７６の腫瘍スコア、４６の血管強度、５１の繊維芽細胞％、７５の血管強度、５９の炎症細胞％及び６２の間質スコアの染色とを有する複合プロフィールでの免疫染色を含み、療法がｎａｂ－パクリタキセルを含むレジメンであり、腫瘍が膵臓癌である、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】
腫瘍が、口腔腫瘍、咽頭腫瘍、消化器系腫瘍、呼吸器系腫瘍、骨腫瘍、軟骨腫瘍、骨転移、肉腫、皮膚腫瘍、黒色腫、乳房腫瘍、生殖器系腫瘍、泌尿器腫瘍、眼窩腫瘍、脳及び中枢神経系の腫瘍、神経膠腫、内分泌系腫瘍、甲状腺腫瘍、食道腫瘍、胃腫瘍、小腸腫瘍、結腸腫瘍、直腸腫瘍、肛門腫瘍、肝臓腫瘍、胆嚢腫瘍、膵臓腫瘍、喉頭腫瘍、肺の腫瘍、気管支腫瘍、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸部腫瘍、子宮体腫瘍、卵巣腫瘍、外陰部腫瘍、膣腫瘍、前立腺腫瘍、前立腺癌腫、精巣腫瘍、陰茎の腫瘍、膀胱腫瘍、腎臓の腫瘍、腎盂の腫瘍、尿管の腫瘍、頭頸部腫瘍、副甲状腺癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病及び慢性骨髄性白血病からなる群より選択される、請求項８又は９に記載の方法。
【請求項１１】
腫瘍が膵臓癌である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
腫瘍が乳癌である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１３】
哺乳動物がヒトである、請求項８～１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
化学療法レジメンがパクリタキセルを含む、請求項８～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
化学療法レジメンがｎａｂ－パクリタキセルを含む、請求項８～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
哺乳動物中の腫瘍を治療する化学療法剤であって、以下の工程で決定された腫瘍ＳＰＡＲＣ微小環境シグネチャ（ＳＭＳ）が所定のＳＭＳの基準を満たすかどうかの判定に基づいて、治療有効量が投与されることを特徴とする化学療法剤：
ａ．免疫組織学のために腫瘍の複数の組織切片を調製する工程；
ｂ．該腫瘍の１以上の組織切片を第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、腫瘍細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；
ｃ．該腫瘍の１以上の組織切片を第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、繊維芽細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；
ｄ．第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体による腫瘍内の腫瘍細胞、繊維芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせの染色を決定し、かつ第二の抗体による腫瘍内の腫瘍細胞、繊維芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせの染色を決定し、それにより、ＳＰＡＲＣ微小環境シグネチャ（ＳＭＳ）を決定する工程。
【請求項１７】
所定のＳＭＳが、第一の抗体での少なくとも４９％の間質染色ポジティブと、第二の抗体での少なくとも６６の繊維芽細胞スコア、４１の繊維芽細胞強度、２６の腫瘍強度、５１の炎症細胞強度、５５の炎症細胞スコア、３３の血管％、５４の腫瘍スコア、６４の血管強度、５４の繊維芽細胞％、６４の血管強度、４３の炎症細胞％及び６２の間質スコアの染色とを有する複合プロフィールでの免疫染色を含み、化学療法剤がｎａｂ－パクリタキセルを含み、腫瘍が膵臓癌である、請求項１６に記載の化学療法剤。
【請求項１８】
腫瘍が、口腔腫瘍、咽頭腫瘍、消化器系腫瘍、呼吸器系腫瘍、骨腫瘍、軟骨腫瘍、骨転移、肉腫、皮膚腫瘍、黒色腫、乳房腫瘍、生殖器系腫瘍、泌尿器腫瘍、眼窩腫瘍、脳及び中枢神経系の腫瘍、神経膠腫、内分泌系腫瘍、甲状腺腫瘍、食道腫瘍、胃腫瘍、小腸腫瘍、結腸腫瘍、直腸腫瘍、肛門腫瘍、肝臓腫瘍、胆嚢腫瘍、膵臓腫瘍、喉頭腫瘍、肺の腫瘍、気管支腫瘍、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸部腫瘍、子宮体腫瘍、卵巣腫瘍、外陰

部腫瘍、膣腫瘍、前立腺腫瘍、前立腺癌腫、精巣腫瘍、陰茎の腫瘍、膀胱腫瘍、腎臓の腫瘍、腎盂の腫瘍、尿管の腫瘍、頭頸部腫瘍、副甲状腺癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病及び慢性骨髄性白血病からなる群より選択される、請求項１６又は１７のいずれか１項に記載の化学療法剤。

【請求項１９】

腫瘍が膵臓癌である、請求項１８に記載の化学療法剤。

【請求項２０】

哺乳動物がヒトである、請求項１６～１９のいずれか１項に記載の化学療法剤。

【請求項２１】

パクリタキセルを含む、請求項１６～２０のいずれか１項に記載の化学療法剤。

【請求項２２】

ｎａｂ－パクリタキセルを含む、請求項１６～２０のいずれか１項に記載の化学療法剤。

【請求項２３】

第一の哺乳動物由来の腫瘍の治療剤であって、以下の工程で分類された第一の哺乳動物のＳＭＳ由来の腫瘍が、該治療剤に応答する転帰グループにマッピングされるかどうかの判定に基づいて、治療有効量が該第一の哺乳動物に投与されることを特徴とする治療剤：

ａ．以下を含む、該治療剤につき２つ以上の予測的ＳＭＳを決定する工程：

ｉ．該治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物から、腫瘍の複数の組織切片を調製する工程；

ｉｉ．該治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の腫瘍のそれぞれの１以上の組織切片を第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、腫瘍細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；

ｉｉｉ．該治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の腫瘍のそれぞれの１以上の組織切片を第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、繊維芽細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；

ｉｖ．第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体による、該治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の腫瘍のそれぞれに、該治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の腫瘍内の腫瘍細胞、繊維芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせの免疫染色パターンを決定し、かつ第二の抗体による、該治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の腫瘍内の腫瘍細胞、繊維芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせの免疫染色を決定することによって、該治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の各腫瘍のＳＭＳを決定する工程；

ｖ．該治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の各腫瘍の腫瘍ＳＭＳを、２つ以上の転帰グループにクラスタリングする工程であって、各転帰グループのＳＭＳ重心が予測的ＳＭＳを規定する、工程；

ｂ．以下を含むプロセスによって、第一の哺乳動物由来の腫瘍のＳＭＳを決定する工程：

ｉ．第一の哺乳動物由来の腫瘍の複数の組織切片を調製する工程；

ｉｉ．該第一の哺乳動物由来の腫瘍の１以上の組織切片を第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、腫瘍細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；

ｉｉｉ．該第一の哺乳動物由来の腫瘍の１以上の組織切片を第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体で免疫染色する工程であって、該第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、繊維芽細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、工程；

ｉｖ．第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体による、該第一の哺乳動物由来の腫瘍内の腫瘍細胞、繊維芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせについて、第一の哺乳動物における腫瘍の免疫染色パターンを決定し、かつ第二の抗体による、該第一の哺乳動物由来の腫瘍内の腫瘍細胞、繊維

芽細胞、炎症細胞、無細胞間質／マトリックス、血管、神経組織及び正常な解剖学的形態、又はそれらの任意の組合わせの、第一の哺乳動物由来の腫瘍の免疫染色を決定することによって、第一の哺乳動物の腫瘍ＳＭＳを決定する工程；
ｃ．第一の哺乳動物のＳＭＳからａで決定した予測的ＳＭＳまでの該腫瘍のユークリッド距離を決定し、第一の哺乳動物由来の腫瘍を、最も近い予測的ＳＭＳを有する転帰グループの一員として分類する工程。
【請求項２４】
第一の哺乳動物由来の腫瘍が、前記治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の腫瘍と同じ型の腫瘍である、請求項２３に記載の治療剤。
【請求項２５】
ｎａｂ－パクリタキセルを含む、請求項２３に記載の治療剤。
【請求項２６】
第一の哺乳動物由来の腫瘍が膵臓癌である、請求項２３に記載の治療剤。
【請求項２７】
前記治療剤につき既知の転帰を有する他の哺乳動物由来の各腫瘍の腫瘍ＳＭＳのクラスタリングが、Ｋ平均、自己組織化マップ及び階層的クラスタリングの１以上によって実施される、請求項２３に記載の治療剤。
【請求項２８】
化学療法レジメンに対する哺乳動物中の腫瘍の応答を予測するためのキットであって、以下を含むキット：
ａ．第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体による免疫染色、ここで該第一の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、腫瘍細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する、及び
ｂ．第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体による免疫染色、ここで該第二の抗ＳＰＡＲＣ抗体は、繊維芽細胞中のＳＰＡＲＣを選択的に染色する。