

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-506971(P2005-506971A)  
 【公表日】平成17年3月10日(2005.3.10)  
 【年通号数】公開・登録公報2005-010  
 【出願番号】特願2003-518542(P2003-518542)  
 【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/4709 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/277 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/341 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/343 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/352 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4152 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/49 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/496 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/519 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/575 (2006.01)**  
**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/18 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 15/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**  
**C 1 2 Q 1/68 (2006.01)**  
**A 6 1 K 38/00 (2006.01)**  
**C 1 2 N 15/09 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 31/4709 Z N A  
 A 6 1 K 31/277  
 A 6 1 K 31/341  
 A 6 1 K 31/343  
 A 6 1 K 31/352  
 A 6 1 K 31/4152  
 A 6 1 K 31/49  
 A 6 1 K 31/496  
 A 6 1 K 31/519  
 A 6 1 K 31/575  
 A 6 1 K 45/00  
 A 6 1 P 1/00  
 A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 15/00  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 35/00  
 C 1 2 Q 1/68 Z  
 A 6 1 K 37/02  
 C 1 2 N 15/00 A

## 【手続補正書】

【提出日】平成17年7月25日(2005.7.25)

## 【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】

がん罹患し、且つMRP1遺伝子の1以上の変異アレルをがん性組織に有する患者を治療するための医薬組成物であって、変異アレルを有する患者を治療するのに十分であるイリノテカンの量を含み、該量が、MRP1遺伝子の患者のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やされるか又は減らされる、前記組成物。

【請求項2】

がんが、結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、又は膀胱がんである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

(1) 1以上の変異アレルが患者のMRP1遺伝子産物の発現を低下させるものであり、よって患者へ投与されるイリノテカンの量が毒性を避けるために減らされる；又は

(2) 1以上の変異アレルが患者のMRP1遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって患者へ投与されるイリノテカンの量が効力を高めるために増やされる、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

1以上の変異アレルがMRP1遺伝子のプロモーター領域にある、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

1以上の変異アレルがMRP1遺伝子のコード領域にある、請求項3に記載の組成物。

【請求項6】

1以上の変異アレルがMRP1遺伝子のプロモーター領域にもコード領域にもない、請求項3に記載の組成物。

【請求項7】

1以上の変異アレルがMRP1遺伝子のプロモーター領域とコード領域の両方にある、請求項3に記載の組成物。

【請求項8】

1以上の変異アレルが：

(a) 配列番号169、170、173、174、177、178、181、182、185、186、189、190、193、194、197、198、201、202、205、206、209、210、213、214、217、218、221、222、225、226、229、230、233、234、237、238、241、242、245、246、249、250、253、254、257、258、261、262、265、266、269、270、273、274、277、278、281、282、285、286、289、290、293、294、297、298、301、302、305、306、309、310、313、314、317、318、321、322、325、326、329、330、333、及び/又は334のいずれか1つの核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(b) 配列番号600、602、及び/又は604のいずれか1つのアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；

(c) 多剤耐性タンパク質1(MRP1)遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、MRP1遺伝子(受入番号:GI:7209451)の579

98、57853、53282、及び/又は39508位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC026452)の137667、137647、137710、124667、及び/又は38646位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC003026)の27258、27159、34218、34215、55472、及び/又は34206~34207位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:U91318)の21133、14008、18067、17970、17900、及び/又は18195位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022830)の79、88、及び/又は249位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC025277)の150727及び/又は33551位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022828)の174位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022829)の248及び/又は258位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の1884、1625、1163、381、233、189、440、及び/又は1720~1723位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の926927、及び/又は437/438位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの挿入、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC003026)の55156/55157位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

(d) MRP1遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、MRP1遺伝子(受入番号:U91318)の21133、14008、及び/又は18195位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC003026)の27258及び/又は34218位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022830)の79位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:GI:7209451)の57998及び/又は57853位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC026452)の137667及び/又は137647位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC025277)の150727及び/又は33551位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022829)の248位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の1884、1625、233、及び/又は189位に対応する位置にA、MRP1遺伝子(受入番号:GI:7209451)の39508位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:U91318)の17900、18067、及び/又は18195位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022828)の174位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の440及び/又は1163位に対応する位置にT、MRP1遺伝子(受入番号:AF022830)の88位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022831)の95位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC003026)の27159、55472、及び/又は34215位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC026452)の124667及び/又は38646位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:GI:7209451)の53282位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC026452)の137710位に対応する位置にC、MRP1遺伝子(受入番号:AF022830)の249位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022829)の258位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:AF022831)の259位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の381位に対応する位置にG、MRP1遺伝子(受入番号:U91318)の17970位に対応する位置にTの

欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC003026)の34206~34207位に対応する位置にATの欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の1720~1723位に対応する位置にGGTAの欠失、MRP1遺伝子(受入番号:U07050)の926/927位に対応する位置にTの挿入、及び/又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の437/438位に対応する位置にTCCCTCCの挿入、MRP1遺伝子(受入番号:AC003026)の55156/55157位に対応する位置にTGGGGCの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

(e)MRP1ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドあって、前記ポリペプチドは、MRP1ポリペプチド(受入番号:G2828206)の600、602、及び/又は604位に対応する位置でアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド;

(f)MRP1ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドであって、前記ポリペプチドは、MRP1ポリペプチド(受入番号:G2828206)の239位に対応する位置でPheからCysへ、及び/又はMRP1ポリペプチド(受入番号:G2828206)の433位に対応する位置でArgからSerへ、及び/又はMRP1ポリペプチド(受入番号:G2828206)の723位に対応する位置でArgからGlnへのアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド;

から成る群より選択されるポリヌクレオチドを含む、請求項3に記載の組成物。

#### 【請求項9】

1以上の変異アレルが:

(a)配列番号181、209、217、205、277、281、301、325、229、193、313、293、又は253のいずれか1つの核酸配列を有するポリヌクレオチド;

(b)配列番号600のアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド;

(c)MRP1遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、MRP1遺伝子(受入番号:AC026452)の137647位、MRP1遺伝子(受入番号:AF022831)の95位、MRP1遺伝子(受入番号:GI:7209451)の53282位、MRP1遺伝子(受入番号:AF022830)の249位、MRP1遺伝子(受入番号:AF022831)の259位、MRP1遺伝子(受入番号:AC026452)の124667位、MRP1遺伝子(受入番号:U07050)の381、440、1625位、MRP1遺伝子(受入番号:AC003026)の34218位、MRP1遺伝子(受入番号:U91318)の18067又は17900位に対応する位置に置換、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の926/927位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

(d)MRP1遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、MRP1遺伝子(受入番号:AC026452)の137647位、MRP1遺伝子(受入番号:U91318)の18067又は17900位、MRP1遺伝子(受入番号:U07050)の440位に対応する位置にT、MRP1遺伝子(受入番号:AF022831)の95位、MRP1遺伝子(受入番号:AC026452)の124667位に対応する位置にC、MRP1遺伝子(受入番号:GI:7209451)の53282位、MRP1遺伝子(受入番号:AF022830)の249位、MRP1遺伝子(受入番号:AF022831)の259位、MRP1遺伝子(受入番号:U07050)の381位に対応する位置にG、又はMRP1遺伝子(受入番号:AC003026)の34218位、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の1625位に対応する位置にA、又はMRP1遺伝子(受入番号:U07050)の926/927位に対応する位置にTの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

(e)MRP1ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドあって、前記ポリペプチドは、MRP1ポリペプチド(受入番号:G2828206)の329位に対応する位置でアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド;並びに

(f) MRP1ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドであって、前記ポリペプチドは、MRP1ポリペプチド(受入番号:G2828206)の329位に対応する位置でPheからCysへのアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド; から成る群より選択されるポリヌクレオチドを含む、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

1以上の変異アレルが患者のMRP1遺伝子産物の発現を低下させるものであり、よって患者へ投与されるイリノテカンの量が減らされる、請求項8に記載の組成物。

【請求項11】

1以上の変異アレルが患者のMRP1遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって患者へ投与されるイリノテカンの量が増やされる、請求項8に記載の組成物。

【請求項12】

1以上の変異アレルが患者のMRP1遺伝子産物の発現を低下させるものであり、よって患者へ投与されるイリノテカンの量が減らされる、請求項9に記載の組成物。

【請求項13】

1以上の変異アレルが患者のMRP1遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって患者へ投与されるイリノテカンの量が増やされる、請求項9に記載の組成物。

【請求項14】

患者がMRP1遺伝子の1以上の変異アレルを有するかどうかを決定することを含む、イリノテカンを用いた治療に対して患者に中毒反応のリスクがあるかどうかを決定する方法。

【請求項15】

患者に投与すべきイリノテカンの量を減らすことをさらに含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

がん罹患患者へイリノテカンを投与するための最適治療方式を決定する方法であって:

(1) 該患者がMRP1遺伝子の1以上の変異アレルを有するかどうかを決定すること;

(2) 変異アレルの1以上を有する患者において、イリノテカンの量を、MRP1遺伝子の患者のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やすか又は減らすことを含む、前記方法。

【請求項17】

MRP1遺伝子産物の発現レベルが一般集団より低い場合はイリノテカンへの高い感受性を示すようなMRP1遺伝子の1以上の変異アレルを有する患者においてがんを治療するための医薬組成物であって、減らした量のイリノテカンを含む、前記組成物。

【請求項18】

MRP1遺伝子産物の発現レベルが一般集団より高い場合はイリノテカンへの耐性又は耐性素質を示すようなMRP1遺伝子の1以上の変異アレルを有する患者においてがんを治療するための医薬組成物であって、増やした量のイリノテカンを含む、前記組成物。

【請求項19】

耐性又は耐性素質を示す変異アレルを有する患者がMRP1阻害剤による治療対象である、請求項18に記載の組成物。

【請求項20】

MRP1阻害剤が、SDZ-PSC 833、SDZ 280-446、MK571、MS209(キノロン誘導体)、PAK-104p、ベラパミル、ベンズプロマロン、ジピリダモール、フロセミド、-GS(ナフチル)システイニル-グリシンジエチルエステル、ゲニステイン、キニジン、リファンピシン、RU486、スルフィンピラゾンから成る群より選択される、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

MRP1遺伝子産物の、患者から採取したがん性細胞における発現レベルの変化をアッセイすることによって治療の間に患者をモニターし、それによりMRP1遺伝子産物の発

現レベルの増加を、組成物中に含有するイリノテカンの量の増加により補填する、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 22】

患者のがんを治療するための体内投与用医薬組成物であって、有効量のイリノテカンを含み、ここで治療方式は、患者の MRP1 遺伝子の遺伝子型に基づいて変更される、前記組成物。

【請求項 23】

がん罹患者、且つ MRP1 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者の集団を治療するための医薬組成物であって、変異アレルを有する患者を治療するのに十分であるイリノテカンの量を含み、該量が、MRP1 遺伝子の患者のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やされるか又は減らされる、前記組成物。

【請求項 24】

がん罹患者においてイリノテカンへの感受性を予測する方法であって、該患者が MRP1 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有するかどうかを決定することを含み、該アレルは、患者から採取したがん性細胞が少量又は多量の MRP1 遺伝子産物を発現することを示し、それにより低い発現はイリノテカンへの高い感受性を示し、高い発現はイリノテカンへの耐性又は耐性素質を示す、前記方法。

【請求項 25】

耐性又は耐性素質を示す遺伝子型を有する患者が MRP1 阻害剤による治療対象である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

MRP1 阻害剤が、SDZ - PSC 833、SDZ 280 - 446、MK571、MS209 (キノロン誘導体)、PAK - 104p、ベラパミル、ベンズプロマロン、ジピリダモール、フロセミド、-GS (ナフチル) システニル - グリシンジエチルエステル、ゲニステイン、キニジン、リファンピシン、RU486、スルフィンピラゾンから成る群より選択される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

耐性又は耐性素質を示す遺伝子型を有する患者を、患者から採取したがん性細胞における MRP1 遺伝子産物の発現レベルをアッセイすることによって、治療の間にモニターする、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

(a) 配列番号 169、170、173、174、177、178、181、182、185、186、189、190、193、194、197、198、201、202、205、206、209、210、213、214、217、218、221、222、225、226、229、230、233、234、237、238、241、242、245、246、249、250、253、254、257、258、261、262、265、266、269、270、273、274、277、278、281、282、285、286、289、290、293、294、297、298、301、302、305、306、309、310、313、314、317、318、321、322、325、326、329、330、333、及び/又は 334 のいずれか 1 つの核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(b) 配列番号 600、602、及び/又は 604 のいずれか 1 つのアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするポリヌクレオチド；

(c) 多剤耐性タンパク質 1 (MRP1) 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、MRP1 遺伝子 (受入番号: GI: 7209451) の 57998、57853、53282、及び/又は 39508 位に対応する位置に少なくとも 1 つのヌクレオチドの置換又は欠失、又は MRP1 遺伝子 (受入番号: AC026452) の 137667、137647、137710、124667、及び/又は 38646 位に対応する位置に少なくとも 1 つのヌクレオチドの置換又は欠失、又は MRP1 遺伝子 (受入番号: AC003026) の 27258、27159、34218、34215、5

5 4 7 2、及び/又は3 4 2 0 6 ~ 3 4 2 0 7位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: U 9 1 3 1 8)の2 1 1 3 3、1 4 0 0 8、1 8 0 6 7、1 7 9 7 0、1 7 9 0 0、及び/又は1 8 1 9 5位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 3 0)の7 9、8 8、及び/又は2 4 9位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 3 1)の9 5及び/又は2 5 9位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 2 5 2 7 7)の1 5 0 7 2 7及び/又は3 3 5 5 1位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 2 8)の1 7 4位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 2 9)の2 4 8及び/又は2 5 8位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: U 0 7 0 5 0)の1 8 8 4、1 6 2 5、1 1 6 3、3 8 1、2 3 3、1 8 9、4 4 0、及び/又は1 7 2 0 ~ 1 7 2 3位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの置換又は欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: U 0 7 0 5 0)の9 2 6 9 2 7、及び/又は4 3 7 / 4 3 8位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの挿入、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 0 3 0 2 6)の5 5 1 5 6 / 5 5 1 5 7位に対応する位置に少なくとも1つのヌクレオチドの挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

(d) MRP1遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチドであって、MRP1遺伝子(受入番号: U 9 1 3 1 8)の2 1 1 3 3、1 4 0 0 8、及び/又は1 8 1 9 5位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 0 3 0 2 6)の2 7 2 5 8及び/又は3 4 2 1 8位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 3 0)の7 9位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: G I : 7 2 0 9 4 5 1)の5 7 9 9 8及び/又は5 7 8 5 3位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 2 6 4 5 2)の1 3 7 6 6 7及び/又は1 3 7 6 4 7位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 2 5 2 7 7)の1 5 0 7 2 7及び/又は3 3 5 5 1位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 2 9)の2 4 8位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: U 0 7 0 5 0)の1 8 8 4、1 6 2 5、2 3 3、及び/又は1 8 9位に対応する位置にA、MRP1遺伝子(受入番号: G I : 7 2 0 9 4 5 1)の3 9 5 0 8位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: U 9 1 3 1 8)の1 7 9 0 0、1 8 0 6 7、及び/又は1 8 1 9 5位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 2 8)の1 7 4位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: U 0 7 0 5 0)の4 4 0及び/又は1 1 6 3位に対応する位置にT、MRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 3 0)の8 8位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 3 1)の9 5位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 0 3 0 2 6)の2 7 1 5 9、5 5 4 7 2、及び/又は3 4 2 1 5位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 2 6 4 5 2)の1 2 4 6 6 7及び/又は3 8 6 4 6位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: G I : 7 2 0 9 4 5 1)の5 3 2 8 2位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 2 6 4 5 2)の1 3 7 7 1 0位に対応する位置にC、MRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 3 0)の2 4 9位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 2 9)の2 5 8位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: A F 0 2 2 8 3 1)の2 5 9位に対応する位置、又はMRP1遺伝子(受入番号: U 0 7 0 5 0)の3 8 1位に対応する位置にG、MRP1遺伝子(受入番号: U 9 1 3 1 8)の1 7 9 7 0位に対応する位置にTの欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: A C 0 0 3 0 2 6)の3 4 2 0 6 ~ 3 4 2 0 7位に対応する位置にATの欠失、又はMRP1遺伝子(受入番号: U 0 7 0 5 0)の1 7 2 0 ~ 1 7 2 3位に対応する位置にGGTAの欠失、MRP1遺伝子(受入番号: U 0 7 0 5 0)の9 2 6 / 9 2 7位に対応する位置にTの挿入、及び/又はMRP1遺伝子(受入番号: U 0 7 0 5 0)の4 3 7 / 4 3 8位に対応する位置にT C C T T C Cの挿入、MR

P 1 遺伝子 (受入番号: A C 0 0 3 0 2 6) の 5 5 1 5 6 / 5 5 1 5 7 位に対応する位置に T G G G G C の挿入を有している、前記ポリヌクレオチド;

( e ) M R P 1 ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドあって、前記ポリペプチドは、M R P 1 ポリペプチド (受入番号: G 2 8 2 8 2 0 6) の 6 0 0、6 0 2、及び / 又は 6 0 4 位に対応する位置でアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド;

( f ) M R P 1 ポリペプチド又はその断片をコードするポリヌクレオチドであって、前記ポリペプチドは、M R P 1 ポリペプチド (受入番号: G 2 8 2 8 2 0 6) の 2 3 9 位に対応する位置で P h e から C y s へ、及び / 又は M R P 1 ポリペプチド (受入番号: G 2 8 2 8 2 0 6) の 4 3 3 位に対応する位置で A r g から S e r へ、及び / 又は M R P 1 ポリペプチド (受入番号: G 2 8 2 8 2 0 6) の 7 2 3 位に対応する位置で A r g から G l n へのアミノ酸置換を含む、前記ポリヌクレオチド;

から成る群より選択されるポリヌクレオチドを含む変異アレルがあるゲノムを有する被検者において、結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、及び膵臓がんを治療するための医薬組成物の調製へのイリノテカン又はその誘導体の使用。

【請求項 2 9】

前記ポリヌクレオチドに含まれるヌクレオチドの欠失、付加、及び / 又は置換が、対応する野生型アレルに比べて変異アレルの発現を改変させる、請求項 2 8 に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記発現の改変が発現の低下又は増加である、請求項 2 9 に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記ポリヌクレオチドに含まれるヌクレオチドの欠失、付加、及び / 又は置換が対応する野生型アレルによりコードされるポリペプチドに比べて変異アレルによりコードされるポリペプチドの活性を改変させる、請求項 2 8 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記活性の改変が活性の低下又は増加である、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記被検者が動物である、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記被検者がマウスである、請求項 3 3 に記載の使用。

【請求項 3 5】

前記被検者がヒトである、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記ヒトがアフリカ人かアジア人である、請求項 3 5 に記載の使用。

【請求項 3 7】

結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、及び膵臓がんに罹患している被検者に適正な療法を選択する方法であって:

( a ) 被検者から入手した試料中の前記被検者のゲノムにおける請求項 2 8 で特定される変異アレルが存在するか否かを決定すること; 及び

( b ) ( a ) で得られた結果に基づいて前記被検者に適正な療法を選択することを含む、前記方法。

【請求項 3 8】

がん罹患し、且つ M R P 1 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者に投与するイリノテカンの量を決定する方法であって、患者の M R P 1 遺伝子のアレルを考慮して量を増やすか又は減らすことを含む、前記方法。