

【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】平成30年8月30日(2018.8.30)

【公表番号】特表2017-523776(P2017-523776A)

【公表日】平成29年8月24日(2017.8.24)

【年通号数】公開・登録公報2017-032

【出願番号】特願2017-502121(P2017-502121)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2018.01)
C 1 2 Q	1/04	(2006.01)
G 0 1 N	33/53	(2006.01)
G 0 1 N	33/574	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/4188	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/517	(2006.01)
A 6 1 K	31/506	(2006.01)
A 6 1 K	31/63	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 K	31/365	(2006.01)
A 6 1 K	31/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/131	(2006.01)
A 6 1 K	31/198	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/537	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
C 0 7 K	16/22	(2006.01)
C 0 7 D	487/04	(2006.01)
C 0 7 D	239/94	(2006.01)
C 0 7 D	401/04	(2006.01)
C 0 7 D	231/12	(2006.01)
C 0 7 D	305/14	(2006.01)
C 0 7 D	491/22	(2006.01)
C 0 7 D	493/22	(2006.01)
C 0 7 D	273/08	(2006.01)
C 0 7 H	15/252	(2006.01)
C 0 7 D	475/08	(2006.01)
C 0 7 D	498/18	(2006.01)
C 0 7 D	519/04	(2006.01)
C 0 7 J	5/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	Z N A A
C 1 2 Q	1/04	
G 0 1 N	33/53	M

G 0 1 N	33/574	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/4188	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/63	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/365	
A 6 1 K	31/395	
A 6 1 K	31/131	
A 6 1 K	31/198	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/537	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	31/573	
C 0 7 K	16/22	
C 0 7 D	487/04	1 4 4
C 0 7 D	239/94	
C 0 7 D	401/04	
C 0 7 D	231/12	C
C 0 7 D	305/14	
C 0 7 D	491/22	
C 0 7 D	493/22	
C 0 7 D	273/08	
C 0 7 H	15/252	
C 0 7 D	475/08	
C 0 7 D	498/18	3 1 1
C 0 7 D	519/04	
C 0 7 J	5/00	

**【手続補正書】****【提出日】**平成30年7月17日(2018.7.17)**【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】**

膠芽腫を有する患者がV E G F アンタゴニストでの治療に応答する可能性があるかどうかを決定するためのデータを収集する方法であって、

( a ) 前記患者にV E G F アンタゴニストを投与する前に、前記患者から得られた生体試料における少なくとも1つの遺伝子の発現を検出することであって、前記少なくとも1つの遺伝子が、A K T 3、C D H 1、C Y P 2 7 B 1、D N M 3、D Y N L L 1、E R B B 3、K L R K 1、M B P、M D M 2、N C A M 1、P D G F R A、P R K C Z、S N C

A、TNFRSF21、AXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGFBI、TNFRSF4、TNFSF4、及びZBTB16からなる群から選択される、前記検出することと、

(b) 前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを前記少なくとも1つの遺伝子の基準発現レベルと比較することであって、(i) 前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFRα、PRKCZ、SNCA、及び／もしくはTNFRSF21の発現レベルの増加、ならびに／または(ii) 前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGFBI、TNFRSF4、TNFSF4、及び／もしくはZBTB16の発現レベルの減少が、VEGFアンタゴニストでの治療に応答する可能性がある患者を特定する、前記比較することと、を含む、前記方法。

#### 【請求項2】

膠芽腫を有する患者に対する抗がん療法の治療有効性を最適化するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記患者にVEGFアンタゴニストを投与する前に、前記患者から得られた生体試料における少なくとも1つの遺伝子の発現を検出することであって、前記少なくとも1つの遺伝子が、AKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFRα、PRKCZ、SNCA、TNFRSF21、AXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGFBI、TNFRSF4、TNFSF4、及びZBTB16からなる群から選択される、前記検出することと、

(b) 前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを前記少なくとも1つの遺伝子の基準発現レベルと比較することであって、(i) 前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFRα、PRKCZ、SNCA、及び／もしくはTNFRSF21の発現レベルの増加、ならびに／または(ii) 前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGFBI、TNFRSF4、TNFSF4、及び／もしくはZBTB16の発現レベルの減少が、VEGFアンタゴニストでの治療に応答する可能性がある患者を特定する、前記比較することと、を含む、前記方法。

#### 【請求項3】

膠芽腫を有する患者に対する療法を選択するためのデータを収集する方法であって、

(a) 前記患者にVEGFアンタゴニストを投与する前に、前記患者から得られた生体試料における少なくとも1つの遺伝子の発現を検出することであって、前記少なくとも1つの遺伝子が、AKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFRα、PRKCZ、SNCA、TNFRSF21、AXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGFBI、TNFRSF4、TNFSF4、及びZBTB16からなる群から選択される、前記検出することと、

(b) 前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルを前記少なくとも1つの遺伝子の基準発現レベルと比較することであって、(i) 前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFRα、PRKCZ、SNCA、及び／もしくはTNFRSF21の発現レベルの増加、ならびに／または(ii) 前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGFBI、TNFRSF4、TNFSF4、及び／もしくはZBTB16の発現レベルの減少が、VEGFアンタ

ゴニストでの治療に応答する可能性がある患者を特定する、前記比較することと、を含む、前記方法。

【請求項 4】

前記患者が、膠芽腫を有し、かつ VEGF アンタゴニストへの応答性について試験される患者集団に属し、前記基準レベルが、前記患者集団における前記少なくとも 1 つの遺伝子の中央値発現レベルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記基準レベルが、膠芽腫を有し、かつ VEGF アンタゴニスト治療に応答しないと特定された患者における前記少なくとも 1 つの遺伝子の中央値発現レベルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記患者から得られた前記生体試料における前記少なくとも 1 つの遺伝子の発現が、mRNA の測定によって検出される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者から得られた前記生体試料における前記少なくとも 1 つの遺伝子の発現が、血漿タンパク質レベルの測定によって検出される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記生体試料が腫瘍組織である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記方法が、前記患者由来の前記生体試料における前記遺伝子のうちの少なくとも 2 つの発現を検出することを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記方法が、前記患者由来の前記生体試料における前記遺伝子のうちの少なくとも 3 つの発現を検出することを含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法が、の前記患者由来の前記生体試料における前記遺伝子のうちの少なくとも 4 つの発現を検出することを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記方法が、前記患者由来の前記生体試料における前記遺伝子のうちの少なくとも 13 の発現を検出することを含む、請求項 11 に記載の前記方法。

【請求項 13】

前記患者由来の前記生体試料における前記遺伝子のうちの少なくとも 3 分の 1 の発現を検出することをさらに含む、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記方法が、前記患者由来の前記生体試料における前記遺伝子のうちの少なくとも 14 の発現を検出することを含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記方法が、前記患者由来の前記生体試料における ACT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFRA、PRK CZ、SNCA、及び TNFRSF21 の発現を検出することを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記方法が、前記患者由来の前記生体試料における前記遺伝子のうちのすべての発現を検出することを含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記 VEGF アンタゴニストが抗 VEGF 抗体である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記抗 VEGF 抗体が A4.6.1 エピトープに結合する、請求項 17 に記載の方法。

**【請求項 19】**

前記抗 V E G F 抗体がベバシズマブである、請求項17に記載の方法。

**【請求項 20】**

前記抗 V E G F 抗体が可変重鎖 (V H) 及び可変軽鎖 (V L) を含み、前記 V H が配列番号 2 のアミノ酸配列を有し、前記 V L が配列番号 1 のアミノ酸配列を有する、請求項17に記載の方法。

**【請求項 21】**

前記患者に V E G F アンタゴニストを投与することをさらに含む、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 22】**

前記投与される V E G F アンタゴニストが抗 V E G F 抗体である、請求項21に記載の方法。

**【請求項 23】**

前記投与される抗 V E G F 抗体が A 4 . 6 . 1 エピトープに結合する、請求項22に記載の方法。

**【請求項 24】**

前記投与される抗 V E G F 抗体がベバシズマブである、請求項22に記載の方法。

**【請求項 25】**

前記投与される抗 V E G F 抗体が可変重鎖 (V H) 及び可変軽鎖 (V L) を含み、前記 V H が配列番号 2 のアミノ酸配列を有し、前記 V L が配列番号 1 のアミノ酸配列を有する、請求項22に記載の方法。

**【請求項 26】**

(i) 抗腫瘍薬、化学療法薬、成長阻害薬、及び細胞毒性薬からなる群から選択される薬剤、(ii) 放射線療法、または(iii) それらの組み合わせを投与することをさらに含む、請求項1～25のいずれか一項に記載の前記方法。

**【請求項 27】**

前記投与される化学療法薬が T M Z である、請求項26に記載の方法。

**【請求項 28】**

V E G F アンタゴニストでの治療への応答性が全生存期間 (OS) の増加である、請求項1～27のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 29】**

前記方法が、A X L、B C L 2 L 1、C D 3 6、E T S 1、I C A M 2、I L 1 7 A、I R S 2、P D G F R B、R P L 1 3 A、T G F B 1、T N F R S F 4、T N F S F 4、及び / または Z B T B 1 6 の発現を検出することを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 30】**

V E G F アンタゴニストでの治療に応答する可能性があることが判明した患者が、非前神経型の膠芽腫を有する、請求項29に記載の方法。

**【請求項 31】**

膠芽腫を有する患者の治療するための医薬であって、V E G F アンタゴニストを含み、前記患者が、A K T 3、C D H 1、C Y P 2 7 B 1、D N M 3、D Y N L L 1、E R B B 3、K L R K 1、M B P、M D M 2、N C A M 1、P D G F R A、P R K C Z、S N C A、T N F R S F 2 1、A X L、B C L 2 L 1、C D 3 6、E T S 1、I C A M 2、I L 1 7 A、I R S 2、P D G F R B、R P L 1 3 A、T G F B 1、T N F R S F 4、T N F S F 4、及び Z B T B 1 6 からなる群から選択される前記少なくとも 1 つの遺伝子の発現レベルの変化を、少なくとも 1 つの遺伝子の基準発現レベルに対して有すると事前決定されている、前記医薬。

**【請求項 32】**

前記変化が、前記基準レベルに対する前記少なくとも 1 つの遺伝子の前記発現レベルの増加であり、前記少なくとも 1 つの遺伝子が、A K T 3、C D H 1、C Y P 2 7 B 1、D

N M 3、D Y N L L 1、E R B B 3、K L R K 1、M B P、M D M 2、N C A M 1、P D G F R A、P R K C Z、S N C A、及び／またはT N F R S F 2 1である、請求項3 1に記載の医薬。

【請求項 3 3】

前記変化が、前記基準レベルに対する前記少なくとも1つの遺伝子の前記発現レベルの減少であり、前記少なくとも1つの遺伝子が、A X L、B C L 2 L 1、C D 3 6、E T S 1、I C A M 2、I L 1 7 A、I R S 2、P D G F R B、R P L 1 3 A、T G F B 1、T N F R S F 4、T N F S F 4、及び／またはZ B T B 1 6である、請求項3 1または3 2に記載の医薬。

【請求項 3 4】

前記患者が、膠芽腫を有し、かつV E G F アンタゴニストへの応答性について試験される患者集団に属し、前記基準レベルが、前記患者集団における前記少なくとも1つの遺伝子の中央値発現レベルである、請求項3 1～3 3のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 5】

前記基準レベルが、膠芽腫を有し、かつV E G F アンタゴニスト治療に応答しないと特定された患者における前記少なくとも1つの遺伝子の中央値発現レベルである、請求項3 1～3 3のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 6】

前記投与されるV E G F アンタゴニストが抗V E G F 抗体である、請求項3 1～3 5のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 3 7】

前記投与される抗V E G F 抗体がA 4 . 6 . 1 エピトープに結合する、請求項3 6に記載の医薬。

【請求項 3 8】

前記投与される抗V E G F 抗体がベバシズマブである、請求項3 6に記載の医薬。

【請求項 3 9】

前記投与される抗V E G F 抗体がV H 及びV L を含み、前記V H が配列番号2のアミノ酸配列を有し、前記V L が配列番号1のアミノ酸配列を有する、請求項3 6に記載の医薬。

【請求項 4 0】

( i ) 抗腫瘍薬、化学療法薬、成長阻害薬、及び細胞毒性薬からなる群から選択される薬剤、( i i ) 放射線療法、または( i i i ) それらの組み合わせを投与することをさらに含む、請求項3 1～3 9のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 1】

前記投与される化学療法薬がT M Z である、請求項4 0に記載の医薬。

【請求項 4 2】

前記患者が、非前神経型の膠芽腫を有する、請求項3 1～4 1のいずれか一項に記載の医薬。

【請求項 4 3】

患者がV E G F アンタゴニストでの治療の恩恵を受け得るかどうかを決定するためのキットであって、

( a ) A K T 3、C D H 1、C Y P 2 7 B 1、D N M 3、D Y N L L 1、E R B B 3、K L R K 1、M B P、M D M 2、N C A M 1、P D G F R A、P R K C Z、S N C A、T N F R S F 2 1、A X L、B C L 2 L 1、C D 3 6、E T S 1、I C A M 2、I L 1 7 A、I R S 2、P D G F R B、R P L 1 3 A、T G F B 1、T N F R S F 4、T N F S F 4、及びZ B T B 1 6からな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 ) A K T 3、C D H 1、C Y P 2 7 B 1、D N M 3、D Y N L L 1、E R B B 3、K L R K 1、M B P、M D M 2、N C A M 1、P D G F R A、P R K C Z、S N C A、T N F R S F 2 1、A X L、B C L 2 L 1、C D 3 6、E T S 1、I C A M 2、I L 1 7 A

、 IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGF B1、TNFRSF4、TNFSF4、及びZBTB16からなる群から選択される前記遺伝子のうちの少なくとも1つの前記発現レベルを決定するための前記ポリペプチドまたは前記ポリヌクレオチドの使用説明書であって、基準レベルに対する前記少なくとも1つの遺伝子の前記発現レベルの変化が、前記患者がVEGFアンタゴニストでの治療の恩恵を受け得ることを示す、前記使用説明書と、を含む、前記キット。

【請求項44】

前記方法が、前記患者由来の前記生体試料におけるAXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGF B1、TNFRSF4、TNFSF4、及びZBTB16の発現を検出することを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項45】

膠芽腫を有する患者がVEGFアンタゴニストでの治療に応答する可能性があるかどうかを決定するための、前記患者にVEGFアンタゴニストを投与する前に、前記患者から得られた生体試料における少なくとも1つの遺伝子の発現を検出する手段を含むキットであって、前記少なくとも1つの遺伝子が、AKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFR A、PRKCZ、SNCA、TNFRSF21、AXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGF B1、TNFRSF4、TNFSF4、及びZBTB16からなる群から選択され、前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルが前記少なくとも1つの遺伝子の基準発現レベルと比較され、かつ(i)前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFR A、PRKCZ、SNCA、及び/もしくはTNFRSF21の発現レベルの増加、ならびに/または(ii)前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGF B1、TNFRSF4、TNFSF4、及び/もしくはZBTB16の発現レベルの減少が、VEGFアンタゴニストでの治療に応答する可能性がある患者を特定する、前記キット。

【請求項46】

膠芽腫を有する患者に対する抗がん療法の治療有効性を最適化するための、前記患者にVEGFアンタゴニストを投与する前に、前記患者から得られた生体試料における少なくとも1つの遺伝子の発現を検出する手段を含むキットであって、前記少なくとも1つの遺伝子が、AKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFR A、PRKCZ、SNCA、TNFRSF21、AXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGF B1、TNFRSF4、TNFSF4、及びZBTB16からなる群から選択され、前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルが前記少なくとも1つの遺伝子の基準発現レベルと比較され、かつ(i)前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFR A、PRKCZ、SNCA、及び/もしくはTNFRSF21の発現レベルの増加、ならびに/または(ii)前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGF B1、TNFRSF4、TNFSF4、及び/もしくはZBTB16の発現レベルの減少が、VEGFアンタゴニストでの治療に応答する可能性がある患者を特定する、前記キット。

【請求項47】

膠芽腫を有する患者に対する療法を選択するための、前記患者にVEGFアンタゴニストを投与する前に、前記患者から得られた生体試料における少なくとも1つの遺伝子の発

現を検出する手段を含むキットであって、前記少なくとも1つの遺伝子が、AKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFRA、PRKCZ、SNCA、TNFRSF21、AXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGFBI、TNFRSF4、TNFSF4、及びZBTB16からなる群から選択され、前記少なくとも1つの遺伝子の発現レベルが前記少なくとも1つの遺伝子の基準発現レベルと比較され、かつ(i)前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAKT3、CDH1、CYP27B1、DNM3、DYNLL1、ERBB3、KLRK1、MBP、MDM2、NCAM1、PDGFRA、PRKCZ、SNCA、及び/もしくはTNFRSF21の発現レベルの増加、ならびに/または(ii)前記基準レベルに対する、前記患者試料におけるAXL、BCL2L1、CD36、ETS1、ICAM2、IL17A、IRS2、PDGFRB、RPL13A、TGFBI、TNFRSF4、TNFSF4、及び/もしくはZBTB16の発現レベルの減少が、VEGFアンタゴニストでの治療に応答する可能性がある患者を特定する、前記キット。