

【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25年3月7日(2013.3.7)

【公表番号】特表2012-515353(P2012-515353A)

【公表日】平成24年7月5日(2012.7.5)

【年通号数】公開・登録公報2012-026

【出願番号】特願2011-546408(P2011-546408)

【国際特許分類】

G 01 N 33/574 (2006.01)

【F I】

G 01 N 33/574 A

【手続補正書】

【提出日】平成25年1月15日(2013.1.15)

【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】

Her - 2 のレベルを、がんを有する被験体が Her - 2 作用剤による治療に応答する可能性があるかどうかの、疾患の時間経過の、そして / または前記被験体のがんの時間経過における重要事象の可能性の指標とする方法であって、前記方法は、

前記被験体のがん由来の生物学的試料における Her - 2 の発現を測定する工程を含み、ここで、

前記生物学的試料が、低レベルの Her - 2 、中程度に高レベルの Her - 2 、または極めて高レベルの Her - 2 を有するかが決定され、ここで、

前記低レベルは、Her - 2 の量が第1の Her - 2 閾値レベル以下であることを含み、

前記中程度に高レベルは、前記第1の Her - 2 閾値レベルよりも高く、第2の Her - 2 閾値レベル未満である Her - 2 の量を含み、そして、

前記極めて高レベルは、前記第2の閾値レベル以上の Her - 2 の量を含み、ここで、前記第2の閾値レベルは、前記第1の閾値レベルより高く；

前記生物学的試料において測定された Her - 2 の前記量は、前記被験体が Her - 2 作用剤による治療に応答する可能性、疾患の時間経過、および / または前記被験体のがんの時間経過における重要事象の可能性のうちの少なくとも一つと相關付けられ；そして

前記生物学的試料における中程度に高レベルの Her - 2 は、Her - 2 の前記量が低いかまたは極めて高い場合と比較して、前記被験体が、Her - 2 作用剤による治療に応答する可能性がより高く、長い疾患の時間経過を有する可能性がより高く、そして / または重要事象を有する可能性がより低いことの指標となる、方法。

【請求項2】

前記方法が、

前記生物学的試料における少なくとも一つの他のバイオマーカーの発現を測定する工程をさらに含み、ここで、

前記生物学的試料における前記少なくとも一つの他のバイオマーカーの量が低いかまたは高いかが決定され、ここで、低いレベルは、第1の閾値レベル未満の前記少なくとも一つの他のバイオマーカーの量を含み、そして高いレベルは、第2の閾値レベル以上の前記少なくとも一つの他のバイオマーカーの量を含み；

前記生物学的試料において測定された前記少なくとも一つの他のバイオマーカーの前記量は、前記被験体がHer-2作用剤による治療に応答する相対的な可能性、疾患の時間経過、および／または前記被験体のがんの時間経過における重要事象の可能性のうちの少なくとも一つと相關付けられ；そして

前記生物学的試料におけるHer-2の前記量が中程度に高レベルである場合、前記被験体がHer-2作用剤による治療に応答する可能性、前記被験体が長い疾患の時間経過を有する可能性、および／または前記被験体が重要事象を有する可能性が示される、方法。

#### 【請求項3】

前記少なくとも一つの他のバイオマーカーが、Her-3を含み、中程度に高レベルのHer-2、および低い量のHer-3は、前記被験体が、Her-2作用剤による治療に応答する可能性がより高く、長い疾患の時間経過を有する可能性がより高く、そして／または重要事象を有する可能性がより低いことの指標となる、請求項2に記載の方法。

#### 【請求項4】

前記少なくとも1つの他のバイオマーカーが、FOX M1、PRAME、Bc12、STK15、CEGP1、Ki-67、GSTM1、CA9、PR、BBC3、NME1、SURV、GATA3、TFRC、YB-1、DPYD、GSTM3、RPS6KB1、Src、Chk1、ID1、EstR1、p27、CCNB1、XIAP、Chk2、CDC25B、IGF1R、AK055699、P13KC2A、TGF B3、BAG1、CYP3A4、EpCAM、VEGFC、pS2、hENT1、WISP1、HNF3A、NFKBp65、BRCA2、EGFR、TK1、VDR、Contig51037、pENT1、EPHX1、IF1A、CDH1、HIF1、IGFBP3、CTS B、DIABLO、VEGFR、CD31、KDR、Her3、またはp95のうちの少なくとも1つを含む、請求項2に記載の方法。

#### 【請求項5】

前記被験体のがんが、乳がんを含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項6】

前記がんが、Her2陽性がんを含む、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項7】

Her-2および／またはHer-3の前記量が、

前記生物学的試料を、Her-2またはHer-3に特異的な結合化合物、および切断誘導部分を有する切断プローブと接触させる工程であって、各結合化合物は切断可能な結合によって前記結合化合物に結合した分子タグを含む、工程、ならびに、

Her-2および／またはHer-3に特異的な前記結合化合物に対応する前記分子タグが放出されるかどうかを検出する工程

により測定される、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項8】

前記Her-2発現が、全Her-2、Her-2ホモ二量体、Her-2ヘテロ二量体を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項9】

前記Her-3発現が、Her-3、Her-3ホモ二量体、またはHer-3/Her-2ヘテロ二量体を含む、請求項2または4に記載の方法。

#### 【請求項10】

前記被験体のがんが、癌腫(carcinoma)、リンパ腫、芽腫、肉腫、または白血病である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項11】

前記被験体のがんが、扁平上皮がん、肺がん、消化器がん、膵臓がん、神経膠芽腫、子宮頸がん、卵巣がん、肝がん(liver cancer)、膀胱がん、肝がん(hepatoma)、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜癌、唾液腺癌、腎臓がん、前列腺がん、外陰がん、甲状腺がん、肝癌(hepatocarcinoma)、およ

び／または頭頸部がんを含む、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記被験体のがんが、転移性がんまたは原発性がんを含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記応答する可能性が、全生存率に関して、無増悪期間に関して、かつ／または RECIST もしくは他の効果判定基準を用いて測定される、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記 Her - 2 作用剤が、トラスツズマブ、ラパチニブ、AEE - 788、または 4D5 のうちの少なくとも一つを含む、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記 Her - 2 作用剤が、トラスツズマブを含む、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記重要事象が、前記がんに関する診断と、初回の診断、前記がんの 1 つの病期からより進行した病期への増悪、転移性疾患への増悪、再発、手術、または死亡のうちの少なくとも 1 つとの間の期間の短縮である、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記生物学的試料が、ホルマリン固定されたパラフィン包埋 (FFPE) 試料を含む、請求項 1～16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

Her - 2 発現および／もしくは Her - 3 発現の量が、VERATAG (登録商標) アッセイ、FRET アッセイ、BRET アッセイ、ならびに／または生体分子補完および近接アッセイを用いて測定される、請求項 1～17 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 19】

Her - 2 発現および／または Her - 3 発現の前記量が、試料におけるタンパク質間相互作用の量を測定および／または定量化することが可能なアッセイを用いて測定される、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

前記 Her - 3 発現が、Her - 3 / Her - 2 ヘテロ二量体を含む、請求項 1～19 のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

被験体に由来する生物学的試料における Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの少なくとも 1 つの量の相対レベルを、Her - 2 作用剤による治療が前記被験体に奏効する可能性についての予後診断と関連付ける方法であって、

(a) 前記被験体のがんに由来する生物学的試料において、前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの少なくとも 1 つの量を検出するステップと、

(b) 前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体の量を、Her - 2 作用剤による治療が前記被験体に奏効する可能性についての予後診断と関連付けるステップとを含む方法。

(項目2)

がんが、転移性乳がん、または原発性早期乳がん（すなわち、アジュvant療法）のうちの少なくとも1つである、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記Her-2またはHer-2ホモ二量体のうちの前記少なくとも1つの前記量が、第1の閾値レベル以上であれば、前記Her-2作用剤が奏効する可能性があると前記被験体が予後診断される、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記Her-2またはHer-2ホモ二量体のうちの前記少なくとも1つの前記量が、前記第1の閾値レベルより高い第2の閾値レベル以上であれば、前記Her-2作用剤が奏効する可能性がないと前記被験体が予後診断される、項目1に記載の方法。

(項目5)

複数の患者試料を、少なくとも3つのサブグループに分割することにより所定の量を創出し、第1のサブグループは、前記Her-2またはHer-2ホモ二量体が低レベルである試料を含み、前記低レベルは、前記Her-2またはHer-2ホモ二量体のうちの前記少なくとも1つの量が第1の閾値レベル以下であることを含み、前記Her-2またはHer-2ホモ二量体のうちの前記少なくとも1つの量が前記第1の閾値を上回る前記試料は、前記Her-2またはHer-2ホモ二量体が高レベルである試料を含み、次いで、前記Her-2またはHer-2ホモ二量体が高レベルである前記試料を、前記Her-2またはHer-2ホモ二量体のうちの前記少なくとも1つの量が、前記第1の閾値レベルより高い第2の閾値レベル以上である試料を含む極めて高いサブグループと、前記Her-2またはHer-2ホモ二量体のうちの前記少なくとも1つの量が、前記第1の閾値レベル以上であり、かつ、前記第2の閾値レベル以下である試料を含む中程度に高いサブグループとの2つのサブグループに分割する、項目1に記載の方法。

(項目6)

試料におけるタンパク質間相互作用の量を測定および／または定量化することが可能なアッセイを用いて前記Her-2ホモ二量体の量を測定する、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記Her-2が中程度に高いサブグループを、少なくとも1つの他のバイオマーカーを発現するサブグループにさらに細分化する、項目5に記載の方法。

(項目8)

前記少なくとも1つの他のバイオマーカーが、FOX M1、PRAME、Bc12、STK15、CEGP1、Ki-67、GSTM1、CA9、PR、BBC3、NME1、SURV、GATA3、TFRC、YB-1、DPYD、GSTM3、RPS6KB1、Src、Chk1、ID1、EstR1、p27、CCNB1、XIAP、Chk2、CDC25B、IGF1R、AK055699、P13KC2A、TGFb3、BAG1、CYP3A4、EpCAM、VEGFC、pS2、hENT1、WISP1、HNF3A、NFKBp65、BRCA2、EGFR、TK1、VDR、Contig51037、pENT1、EPHX1、IF1A、CDH1、HIF1、IGFBP3、CTS B、Her3、DIABLO、VEGF、CD31、KDR、またはp95のうちの少なくとも1つを含む、項目7に記載の方法。

(項目9)

前記少なくとも1つの他のバイオマーカーのレベルに基づき、前記Her-2が中程度量である試料および／または前記Her-2が高量である試料を、少なくとも2つのサブグループに分割することにより所定の量を作製する、項目7に記載の方法。

(項目10)

前記中程度に高いサブグループを、Her-3発現に基づきさらに分割し、ここで、高レベルは、Her-3が第1の閾値レベルを上回ることを含み、低レベルは、Her-3が第2の閾値レベルを下回ることを含み、前記Her-2作用剤は、前記少なくとも1つのHer-2および／もしくはHer-2二量体が中程度に高レベルであり、かつ、He

r - 3 が低レベルである被験体に奏効する可能性があり、かつ／または前記 Her - 2 作用剤は、前記少なくとも 1 つの Her - 2 および／もしくは Her - 2 ホモ二量体が中程度に高レベルであり、かつ、Her - 3 が高レベルである被験体に奏効する可能性がないかもしくは可能性が低い、項目 9 に記載の方法。

(項目 11)

前記 Her - 3 発現が、Her - 3、Her - 3 ホモ二量体、または Her - 3 / Her - 2 ヘテロ二量体を含む、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

試料におけるタンパク質間相互作用の量を測定および／または定量化することが可能なアッセイを用いて前記 Her - 3 ホモ二量体および／または Her - 2 / Her - 3 ヘテロ二量体の量を測定する、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

がんを有し、Her - 2 作用剤により治療されている被験体に重要事象が生じる可能性があるかどうかを予測する方法であって、

(a) 前記被験体のがんに由来する生物学的試料において、Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの少なくとも 1 つの量を検出するステップと、

(b) 前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体の量を、前記被験体に重要事象が生じる可能性と関連付けるステップとを含む方法。

(項目 14)

前記がんが、転移性乳がん、または原発性早期乳がん（すなわち、アジュvant療法）のうちの少なくとも 1 つである、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記重要事象が、前記がんに関する診断と、初回の診断、前記がんの 1 つの病期からより進行した病期への増悪、転移性疾患への増悪、再発、手術、または死亡のうちの少なくとも 1 つとの間の期間の短縮である、項目 13 に記載の方法。

(項目 16)

前記重要事象が生じうる間の時間経過を予測するステップをさらに含む、項目 13 に記載の方法。

(項目 17)

前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの前記少なくとも 1 つの前記量が、第 1 の閾値レベル以下であれば、前記重要事象は、前記 Her - 2 作用剤が前記被験体に奏効する可能性が低いことである、項目 13 に記載の方法。

(項目 18)

前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの前記少なくとも 1 つの前記量が、前記第 1 の閾値レベルより高い第 2 の閾値レベル以上であれば、前記 Her - 2 作用剤が前記被験体に奏効する可能性がないと前記被験体が予後診断される、項目 13 に記載の方法。

(項目 19)

複数の患者試料を、少なくとも 3 つのサブグループに分割することにより所定の量を創出し、第 1 のサブグループは、前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体が低レベルである試料を含み、前記低レベルは、前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの前記少なくとも 1 つの量が第 1 の閾値レベル以下であることを含み、前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの前記少なくとも 1 つの量が前記第 1 の閾値以上である試料は、前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体が高レベルである試料を含み、次いで、前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体が高レベルである前記試料を、前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの前記少なくとも 1 つの量が、前記第 1 の閾値レベルより高い第 2 の閾値レベル以上である試料を含む極めて高いサブグループと、前記 Her - 2 または Her - 2 ホモ二量体のうちの前記少なくとも 1 つの量が、前記第 1 の閾値レベル以上であり、かつ、前記第 2 の閾値レベル以下である試料を含む中程度に高いサ

グループとの2つのサブグループに分割する、項目13に記載の方法。

(項目20)

試料におけるタンパク質間相互作用の量を測定および/または定量化することが可能なアッセイを用いて前記Her-2ホモ二量体の量を測定する、項目13に記載の方法。

(項目21)

前記中程度量であるサブグループを、少なくとも1つの他のバイオマーカーを発現するサブグループにさらに細分化する、項目13に記載の方法。

(項目22)

前記少なくとも1つの他のバイオマーカーが、FOXM1、PRAME、Bc12、STK15、CEGP1、Ki-67、GSTM1、CA9、PR、BBC3、NME1、SURV、GATA3、TFRC、YB-1、DPYD、GSTM3、RPS6KB1、Src、Chk1、ID1、EstR1、p27、CCNB1、XIAP、Chk2、CDC25B、IGF1R、AK055699、P13KC2A、TGFB3、BAG11、CYP3A4、EpCAM、VEGFC、pS2、hENT1、WISP1、HNF3A、NFKBp65、BRCA2、EGFR、TK1、VDR、Contig51037、pENT1、EPHX1、IF1A、CDH1、HIF1、IGFBP3、CTS B、Her3、DIABLO、VEGF、CD31、KDR、またはp95を含む、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記Her-2が中程度に高い試料を、前記少なくとも1つの他のバイオマーカーのレベルに基づき、重要事象が生じる時間経過が異なる可能性がある、少なくとも2つのサブグループに分割することにより所定の量を作製する、項目21に記載の方法。

(項目24)

被験体に由来する生物学的試料におけるHer-2またはHer-2ホモ二量体のうちの少なくとも1つの量の相対レベルを、Her-2作用剤による治療が前記被験体に奏効する可能性についての予後診断と関連付けるためのキットであって、

(a) 前記被験体のがんに由来する生物学的試料において、前記Her-2またはHer-2ホモ二量体のうちの少なくとも1つの量を検出するための試薬と、

(b) 前記Her-2またはHer-2ホモ二量体の量を、Her-2作用剤による治療が前記被験体に奏効する可能性についての予後診断と関連付けるための指示書とを含むキット。

本発明は、以下の非限定的な図を参照することにより、よく理解されうる。

### 【手続補正3】

【補正対象書類名】図面

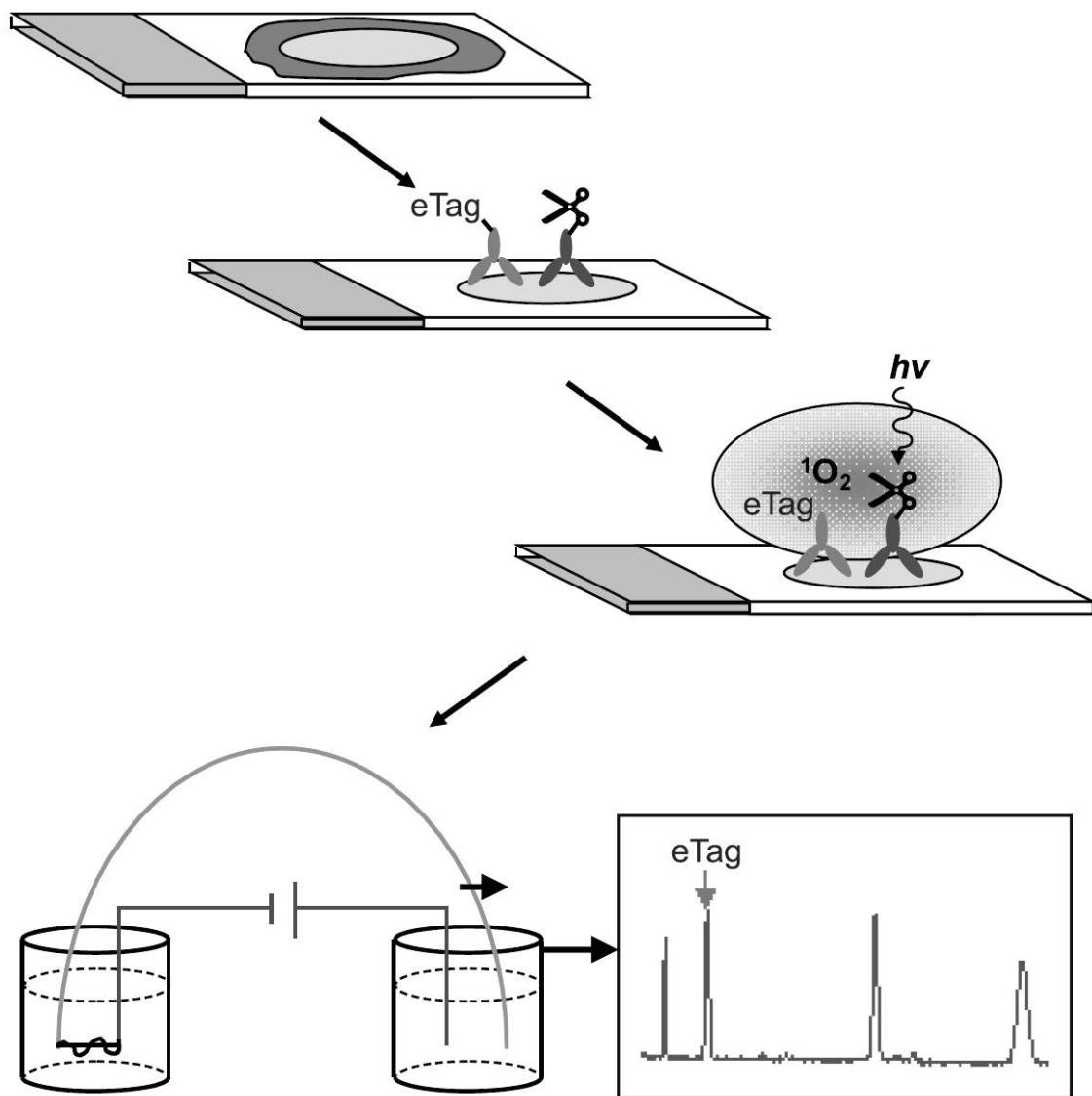
【補正対象項目名】全図

【補正方法】変更

【補正の内容】

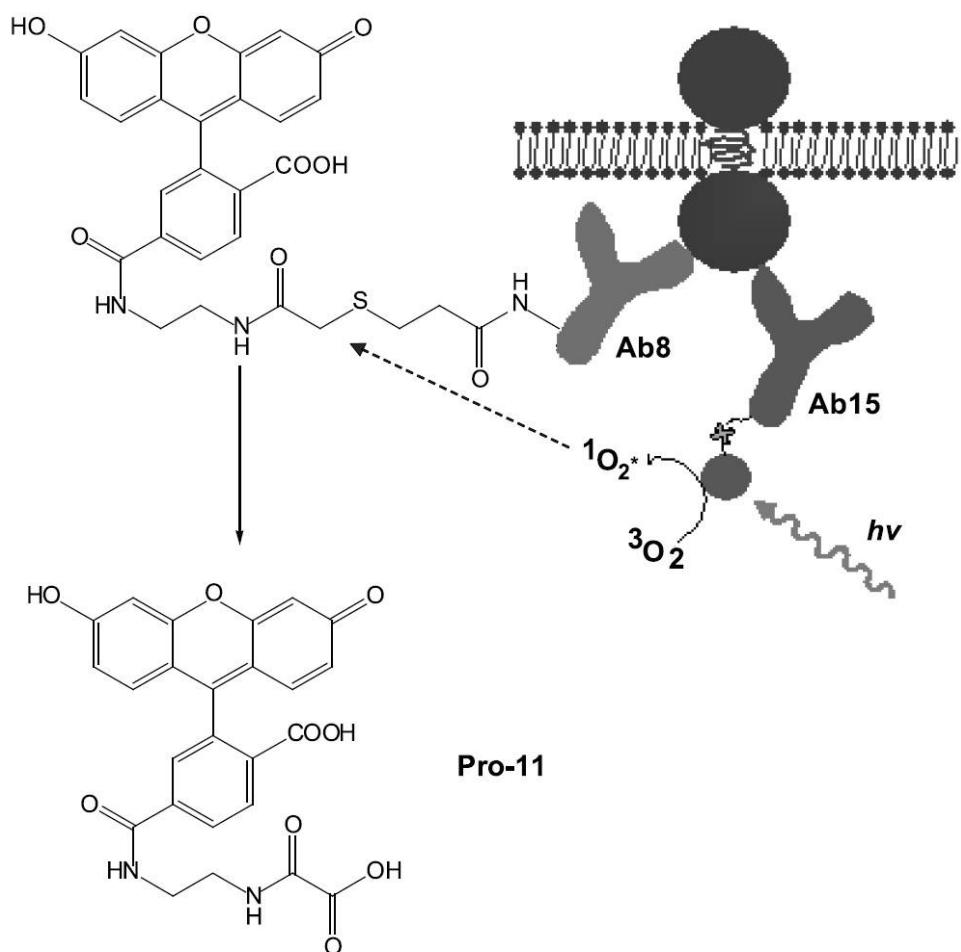
【図1】

FIGURE 1



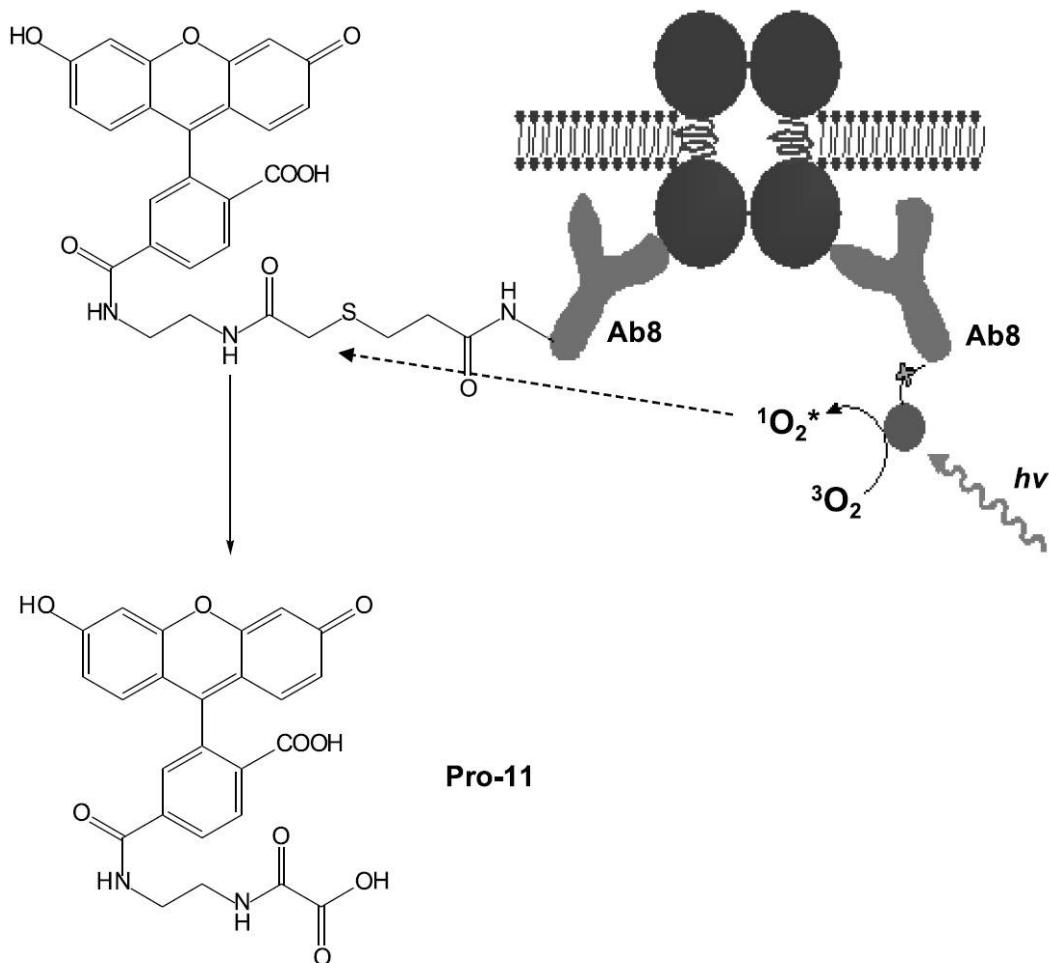
【図 2A】

FIGURE 2A



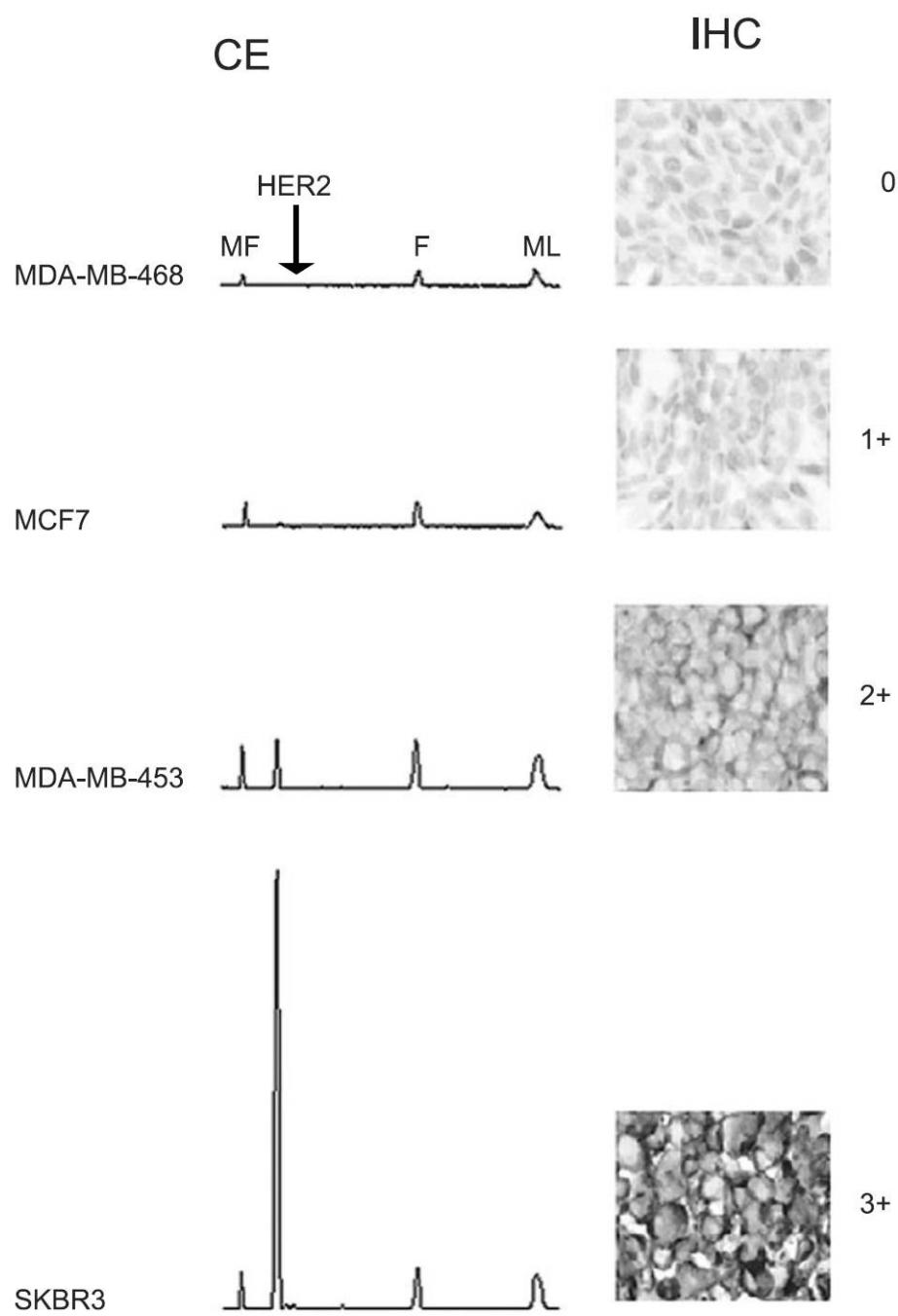
【図 2B】

FIGURE 2B



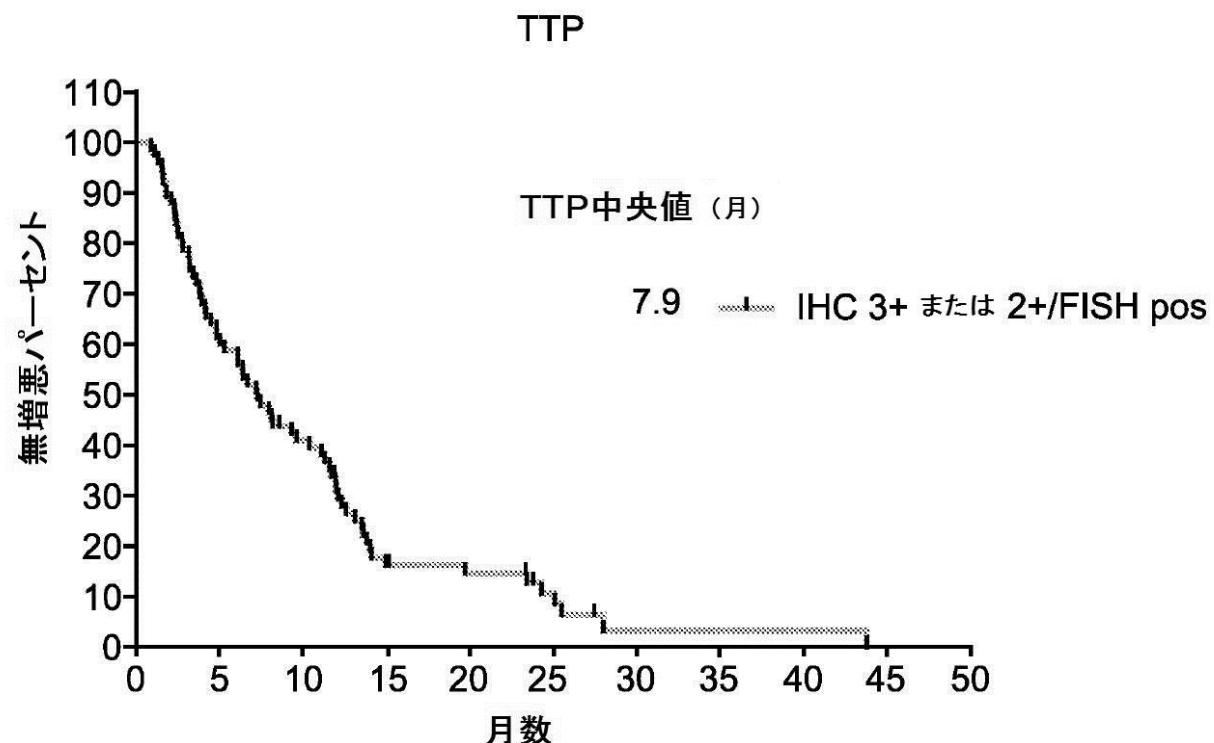
【図3】

## FIGURE 3



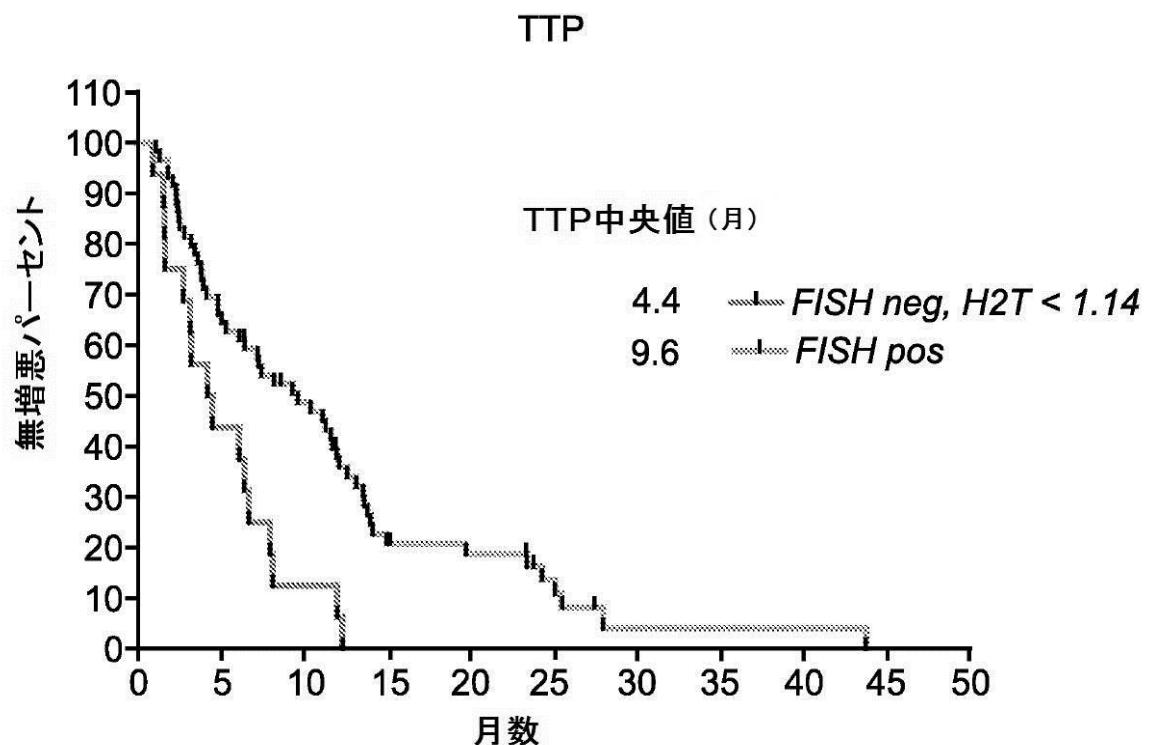
【図4】

## FIGURE 4



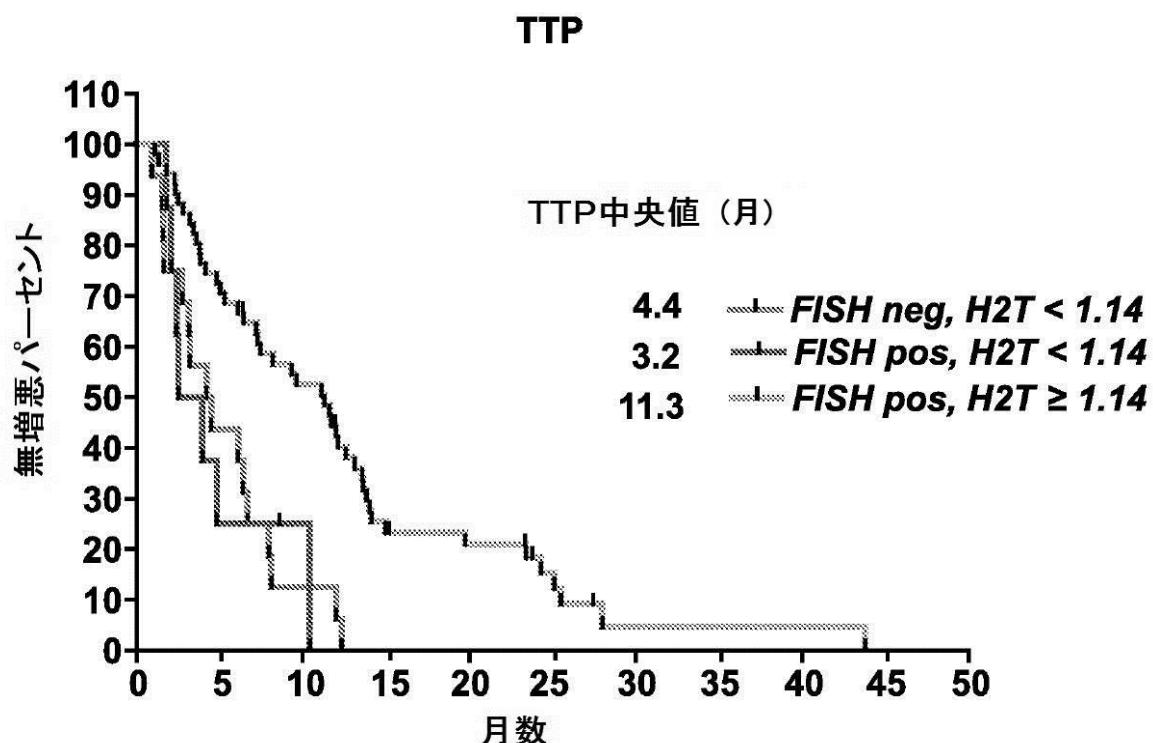
【図5】

## FIGURE 5



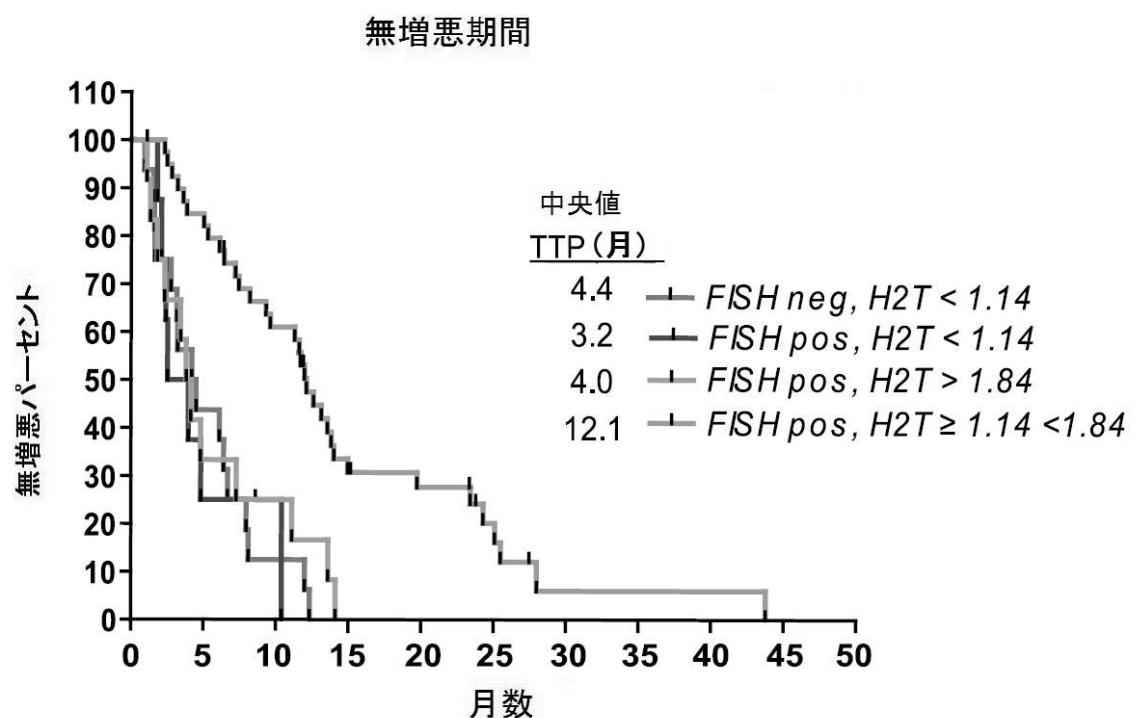
【図6】

## FIGURE 6



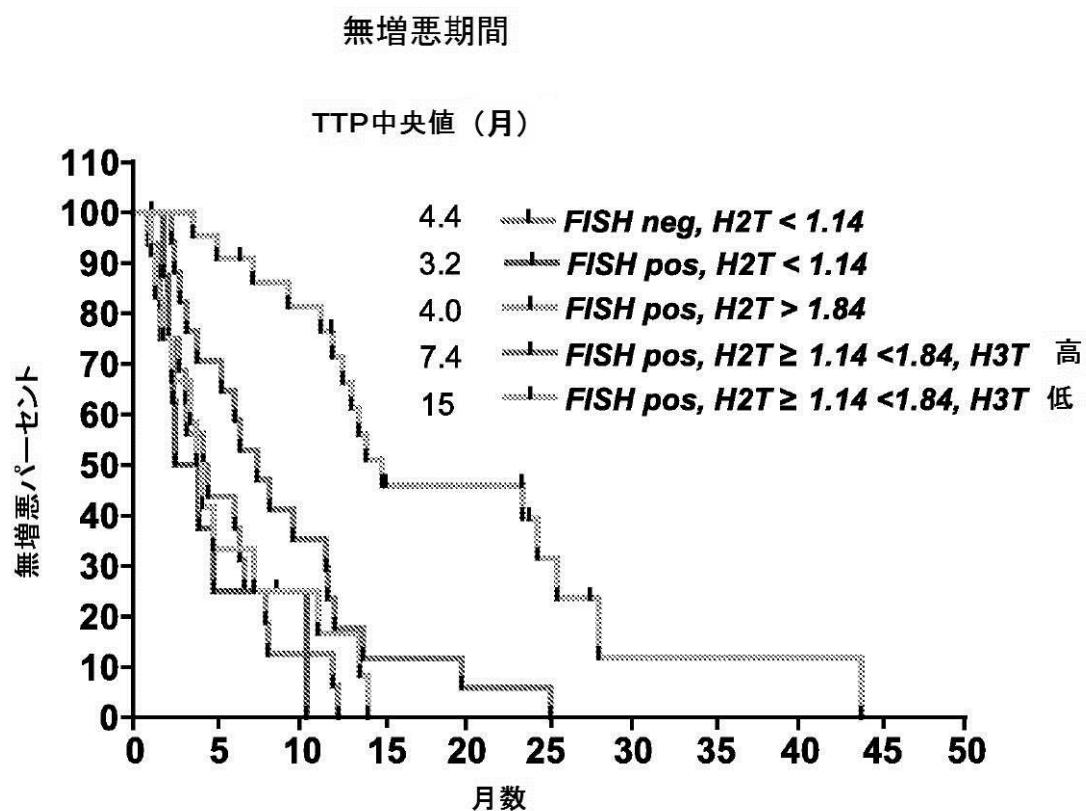
【図7】

## FIGURE 7



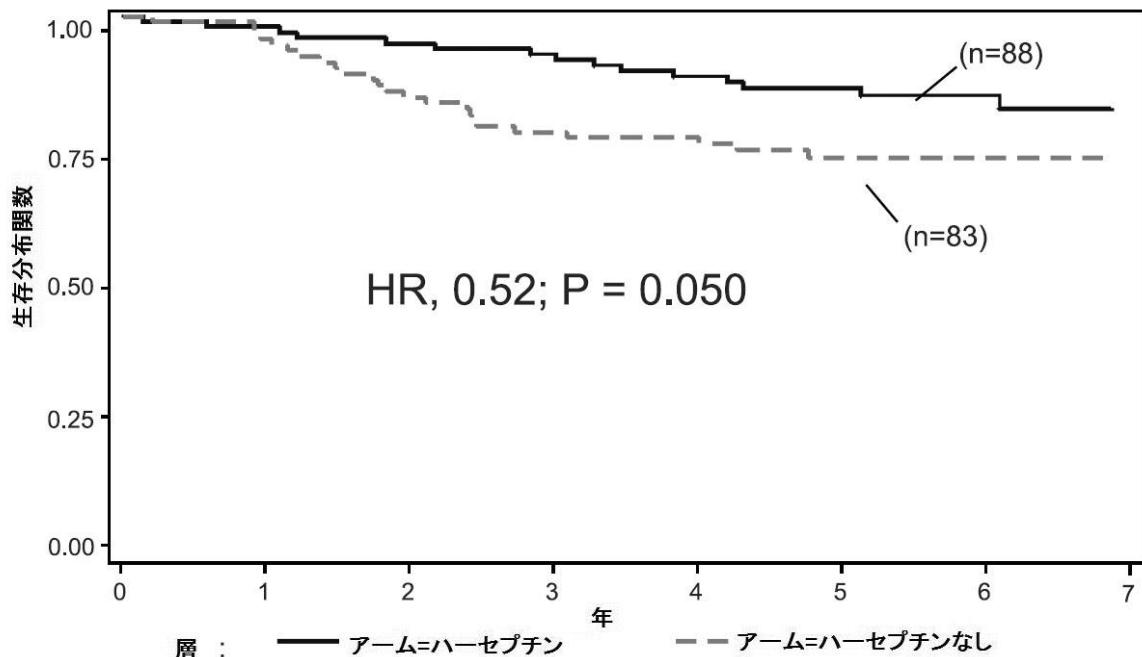
【図 8】

## FIGURE 8



【図9】

## FIGURE 9A

 $\log H2T < 2.1$  である HER-2 陽性患者についての遠隔再発までの期間

## FIGURE 9B

 $\log H2T \geq 2.1$  である HER-2 陽性患者についての遠隔再発までの期間