

【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26年1月30日(2014.1.30)

【公開番号】特開2011-121944(P2011-121944A)

【公開日】平成23年6月23日(2011.6.23)

【年通号数】公開・登録公報2011-025

【出願番号】特願2010-273484(P2010-273484)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4704	(2006.01)
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)
A 6 1 K	31/565	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/675	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/436	(2006.01)
G 01 N	33/68	(2006.01)
G 01 N	33/53	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 K	31/4704	
A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/565	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/675	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/475	
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	31/436	
G 01 N	33/68	
G 01 N	33/53	M
G 01 N	33/53	D

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月6日(2013.12.6)

【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】

対象において乳癌を治療するための組成物であって、組成物は、pan-ErbBチロシンキナーゼ阻害剤を含み、ここで、対象は、対象からのサンプルにおいて、PIK3CA遺伝子増幅、PIK3CAの変異、およびPTENタンパク質発現の減少の1つまたは複数の存在または不在を検出することにより、PIK3CA遺伝子増幅、PIK3CAの変異、およびPTENタンパク質発現の減少の1つまたは複数の存在について陽性であると決定されている、組成物。

【請求項2】

pan-ErbBチロシンキナーゼ阻害剤が、不可逆性であり、PIK3CAがErbBの細胞内部分に結合するのを妨げる、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

不可逆性pan-ErbBチロシンキナーゼ阻害剤が、ネラチニブである、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

PIK3CAの変異が、エクソン9において、成熟タンパク質配列の542位でEがKで置換されている点変異、アミノ酸545でEがKまたはDで置換されている点変異、およびエクソン20において、成熟タンパク質配列のアミノ酸1047でHがRで置換されている点変異の1つまたは複数を含む、請求項1から3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】

PIK3CAの変異を検出する方法が、ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）アッセイ、またはPIK3CA遺伝子に特異的な核酸プローブによる直接核酸配列決定もしくはハイブリダイゼーションを含む、請求項1から4のいずれかに記載の組成物。

【請求項6】

PTEN発現の検出が、逆相タンパク質アレイ、ウェスタンブロッティング、半定量的または定量的免疫組織化学（IHC）法の1つまたは複数を含む、請求項1から5のいずれかに記載の組成物。

【請求項7】

対象がPIK3CA遺伝子増幅、PIK3CAの変異、およびPTENタンパク質発現の減少の1つまたは複数の存在について陽性である場合、組成物が、手術、放射線、またはレトロゾール（Femara）、アナストロゾール（Arimidex）、フルベストラント（Faslodex）、およびエキセメスタン（Aromasin）を含めたアロマターゼ阻害剤；ゴセレリン（Zoledex）；ドキソルビシン（Adriamycin）、エピルビシン（Eלeancе）、およびリボソーム化ドキソルビシン（Doxil）を含めたアントラサイクリン；ドセタキセル（Taxotere）、パクリタキセル（Taxol）、およびタンパク質結合パクリタキセル（Abraxane）、シクロホスファミド（Cytosan）を含めたタキサン；カベシタピン（Xeloda）および5フルオロウラシル（5FU）；ビノレルビン（Navelbine）；ゲムシタピン（Gemzar）；トラスツズマブ（Herceptin）、ラバチニブ、BIBW2992、PI3K阻害剤（たとえば、XL147、PX-866）、mTOR阻害剤（たとえば、テムシロリムス、エベロリムス）、およびデュアルPI3K-mTOR阻害剤（たとえば、BEZ235）の1種または複数から選択される追加の化学療法剤のうちの1種または複数と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項1から6のいずれかに記載の組成物。

【請求項8】

対象のサンプルが、PIK3CA遺伝子増幅、PIK3CAの変異、およびPTENタンパク質発現の減少について陰性である場合、対象にトラスツズマブが投与されることを

特徴とする、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

P I K 3 C A 遺伝子増幅、P I K 3 C A の変異、および P T E N タンパク質発現の減少の 1 つまたは複数の存在または不在を、乳癌を有する対象がネラチニブによる治療の候補であるかどうかの指標とする方法であって、

対象からのサンプルにおいて P I K 3 C A 遺伝子増幅、P I K 3 C A の変異、および P T E N タンパク質発現の減少の存在または不在を検出するステップを含み、

対象が P I K 3 C A 遺伝子増幅、P I K 3 C A の変異、および P T E N タンパク質発現の減少の 1 つまたは複数の存在に関して陽性である場合、対象が p a n - E r b B チロシンキナーゼ阻害剤による治療の候補として示される方法。

【請求項 10】

p a n - E r b B チロシンキナーゼ阻害剤が、不可逆性であり、P I K 3 C A が E r b B の細胞内部分に結合するのを妨げる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

不可逆性 p a n - E r b B チロシンキナーゼ阻害剤が、ネラチニブである、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

P I K 3 C A の変異が、エクソン 9 において、タンパク質配列の 542 位で E が K で置換されている点変異、アミノ酸 545 で E が K または D で置換されている点変異、およびエクソン 20 において、アミノ酸 1047 で H が R で置換されている点変異から選択される、請求項 9 から 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

P I K 3 C A の変異を検出する方法が、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) アッセイ、直接 P I K 3 C A 遺伝子配列決定、患者のサンプルから生じる cDNA の配列決定を含む、請求項 9 から 12 のいずれかに記載の方法。

【請求項 14】

P T E N 発現の検出が、逆相タンパク質アレイ、ウェスタンプロットティング、半定量的または定量的 IHC の 1 つまたは複数を含む、請求項 9 から 13 のいずれかに記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

いくつかの実施形態において、対象が p a n - E r b B チロシンキナーゼ阻害剤、またはたとえばネラチニブによる治療の候補であるかどうかを判定する方法は、逆相タンパク質アレイ、ウェスタンプロットティング、半定量的または定量的 IHC の 1 つまたは複数による、P T E N 発現の検出を含む。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目 1)

対象において乳癌を治療する方法であって、

a) 対象からサンプルを得るステップ、

b) P I K 3 C A 遺伝子増幅、P I K 3 C A の変異、および P T E N タンパク質発現の減少の 1 つまたは複数の存在または不在を検出するステップ、ならびに

p a n - E r b B チロシンキナーゼ阻害剤を対象に投与することによって、P I K 3 C A 遺伝子増幅、P I K 3 C A の変異、および P T E N タンパク質発現の減少の 1 つまたは複数の存在に関して陽性である対象を治療するステップを含む方法。

(項目 2)

p a n - E r b B チロシンキナーゼ阻害剤が、不可逆性であり、P I K 3 C A が E r b

Bの細胞内部分に結合するのを妨げる、項目1に記載の方法。

(項目3)

不可逆性pan-ErbBチロシンキナーゼ阻害剤が、ネラチニブである、項目2に記載の方法。

(項目4)

PIK3CA遺伝子の変異が、エクソン9において、成熟タンパク質配列の542位でEがKで置換されている点変異、アミノ酸545でEがKまたはDで置換されている点変異、およびエクソン20において、成熟タンパク質配列のアミノ酸1047でHがRで置換されている点変異の1つまたは複数を含む、項目1から3のいずれかに記載の方法。

(項目5)

PIK3CA遺伝子の変異を検出する方法が、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)アッセイ、またはPIK3CA遺伝子に特異的な核酸プローブによる直接核酸配列決定もしくはハイブリダイゼーションを含む、項目1から4のいずれかに記載の方法。

(項目6)

PTEN発現の検出が、逆相タンパク質アレイ、ウェスタンブロッティング、半定量的または定量的免疫組織化学(IHC)法の1つまたは複数を含む、項目1から5のいずれかに記載の方法。

(項目7)

対象がPIK3CA遺伝子増幅、PIK3CAの変異、およびPTENタンパク質発現の減少の1つまたは複数の存在に関して陽性である場合、対象に1種または複数の組成物または療法：手術、放射線、またはレトロゾール(Femara)、アナストロゾール(Arimidex)、フルペストラント(Faslodex)、およびエキセメスタン(Aromasin)を含めたアロマターゼ阻害剤；ゴセレリン(Zoladex)；ドキソルビシン(Adriamycin)、エピルビシン(Elence)、およびリポソーム化ドキソルビシン(Doxil)を含めたアントラサイクリン；ドセタキセル(Taxotere)、パクリタキセル(Taxol)、およびタンパク質結合パクリタキセル(Abraxane)、シクロホスファミド(Cytosan)を含めたタキサン；カベシタビン(Xeloda)および5フルオロウラシル(5FU)；ビノレルビン(Navelbine)；ゲムシタビン(Gemzar)；トラスツズマブ(Herceptin)、ラパチニブ、BIBW2992、PI3K阻害剤(たとえば、XL147、PX-866)、mTOR阻害剤(たとえば、テムシロリムス、エベロリムス)、およびデュアルPI3K-mTOR阻害剤(たとえば、BEZ235)の1種または複数から選択される追加の化学療法剤を投与するステップをさらに含む、項目1から6のいずれかに記載の方法。

(項目8)

対象のサンプルが、PIK3CA遺伝子増幅、PIK3CAの変異、およびPTENタンパク質発現の減少に関して陰性である場合、対象にトラスツズマブを投与する、項目1に記載の方法。

(項目9)

乳癌を有する対象がネラチニブによる治療の候補であるかどうかを判定する方法であって、

a) 対象からサンプルを得るステップ、

b) PIK3CA遺伝子増幅の存在または不在を検出するステップを含み、

対象がPIK3CA遺伝子増幅、PIK3CAの変異、およびPTENタンパク質発現の減少の1つまたは複数の存在に関して陽性である場合、対象をpan-ErbBチロシンキナーゼ阻害剤による治療の候補として同定する方法。

(項目10)

pan-ErbBチロシンキナーゼ阻害剤が、不可逆性であり、PIK3CAがErbBの細胞内部分に結合するのを妨げる、項目9に記載の方法。

(項目11)

不可逆性 p a n - E r b B チロシンキナーゼ阻害剤が、ネラチニブである、項目 10 に記載の方法。

(項目 12)

P I K 3 C A 遺伝子の変異が、エクソン 9 において、タンパク質配列の 5 4 2 位で E が K で置換されている点変異、エクソン 9 において、アミノ酸 5 4 5 で E が K または D で置換されている点変異、およびエクソン 20 において、アミノ酸 1 0 4 7 で H が R で置換されている点変異から選択される、項目 9 から 11 のいずれかに記載の方法。

(項目 13)

P I K 3 C A 遺伝子の変異の検出が、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) アッセイ、直接 P I K 3 C A 遺伝子配列決定、患者のサンプルから生じる c D N A の配列決定を含む、項目 9 から 12 のいずれかに記載の方法。

(項目 14)

P T E N 発現の検出が、逆相タンパク質アレイ、ウェスタンブロッティング、半定量的または定量的 I H C の 1 つまたは複数を含む、項目 9 から 13 のいずれかに記載の方法。