

【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28年11月17日(2016.11.17)

【公表番号】特表2016-502083(P2016-502083A)

【公表日】平成28年1月21日(2016.1.21)

【年通号数】公開・登録公報2016-005

【出願番号】特願2015-544204(P2015-544204)

【国際特許分類】

G 01 N 33/574 (2006.01)

【F I】

G 01 N	33/574	E
G 01 N	33/574	A

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月26日(2016.9.26)

【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】

腫瘍マーカーのレベルを、乳癌を有する対象におけるSN-38及びイリノテカンから選択される長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬による治療に対する反応の指標とする方法であって、

(i) 前記対象から得られた体液試料中の腫瘍マーカーのレベルを決定して前記腫瘍マーカーの基準レベルを提供するステップであって、前記腫瘍マーカーが、CA27.29、CA15-3及びCEAから選択される、ステップと、

(ii) ある投薬量の前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬を所与の投薬スケジュールで投与することによる前記対象の少なくとも2週間の期間にわたる治療の後に前記対象から得られた体液試料中の前記腫瘍マーカーのレベルを決定するステップであって、前記体液がステップ(i)と同じである、ステップと、

(iii) ステップ(ii)における前記腫瘍マーカーの前記レベルを前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬による治療に対する前記乳癌の反応と相關付けるステップであって、ステップ(i)における前記基準レベルと変わらないか又はそれより低下しているステップ(ii)における前記腫瘍マーカーのレベルは、正の治療反応を示し、及びステップ(i)における前記基準レベルより増加しているステップ(ii)における腫瘍マーカーのレベルは、負の治療反応を示す、ステップとを含む方法。

【請求項2】

前記治療により生じるSN-38に対する前記乳癌の曝露が、前記対象における前記腫瘍マーカーのレベル及び前記治療レジメンの有効性と相關する、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬が、1つ以上の水溶性ポリマーとの遊離可能な共有結合により修飾されているSN-38を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬が、1つ以上の水溶性ポリマーとの遊離可能な共有結合により修飾されているイリノテカンを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記 1 つ以上の水溶性ポリマーがポリエチレングリコールを含む、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

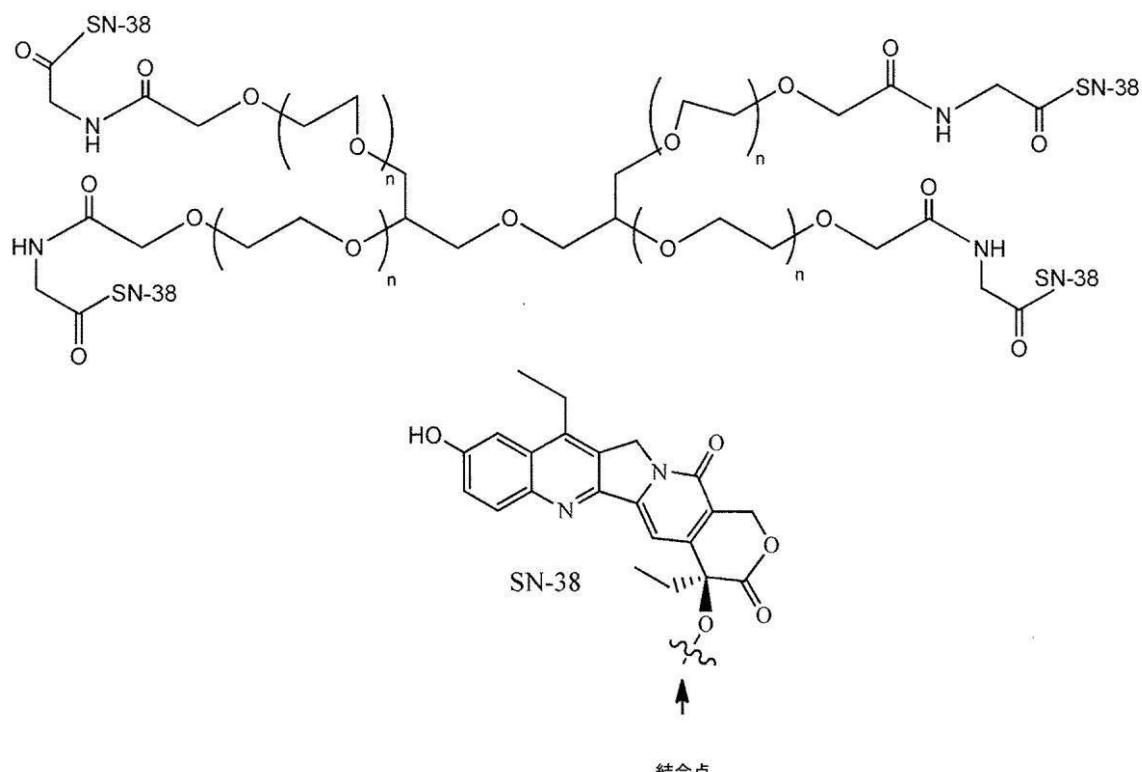
**【請求項 6】**

前記長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬が、ペンタエリスリトリル - 4 - アーム - (ポリエチレングリコール - 1 - メチレン - 2 オキソ - ビニルアミノアセテート結合イリノテカン) である、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬が構造 :

**【化 6】**



を有する、請求項 5 に記載の方法。

**【請求項 8】**

ステップ ( i ) において、前記長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬による治療の前に前記腫瘍マーカーのレベルが決定される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 9】**

ステップ ( i ) 及び ( i i ) における前記体液試料が、血漿、血清、及び血液から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 10】**

ステップ ( i ) における前記腫瘍マーカーの前記基準レベルが正常ベースラインレベルと比べて高い、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記腫瘍マーカーが C A 2 7 . 2 9 であり、C A 2 7 . 2 9 の前記基準レベルが 3 8 U / m l 超である、請求項 1 0 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記腫瘍マーカーが C A 1 5 - 3 であり、C A 1 5 - 3 の前記基準レベルが 3 0 U / m l 超である、請求項 1 0 に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記治療期間が少なくとも 3 週間である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法

。

【請求項 1 4】

前記治療期間が少なくとも 6 週間である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記治療期間が少なくとも 12 週間である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記腫瘍マーカーのレベルがイムノアッセイにより決定される、請求項 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

第 6 週までの少なくとも 25 % の前記腫瘍マーカーのレベルの低下が、少なくとも 4 ヶ月の前記対象における無進行生存と正の相関を示す、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記長時間作用型トポイソメラーゼ阻害薬 I による追加的な治療後か又は治療中止後のはれかに、ステップ (i i) が任意選択で繰り返される、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

ステップ (i i i) において負の治療反応が、前記治療における前記投薬量又は投薬スケジュールの一方又は両方の変更が必要であることを示す、請求項 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 0】

血液、血清、及び血漿から選択される体液中における CA 27 . 29 、 CA 15 - 3 及び CEA から選択される腫瘍マーカーのレベルの、乳癌と診断された対象における長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬による治療の有効性の指標としての使用であって、前記長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬が長時間作用型イリノテカン及び長時間作用型 SN - 38 から選択される、使用。

【請求項 2 1】

血液、血清、及び血漿から選択される体液中における CA 27 . 29 、 CA 15 - 3 及び CEA から選択される腫瘍マーカーのレベルの、乳癌と診断された対象における長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬による前記乳癌の治療によりもたらされる諸レベルの SN - 38 に対する前記乳癌の曝露の指標としての使用であって、前記長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬が長時間作用型イリノテカン及び長時間作用型 SN - 38 から選択され、及び SN - 38 に対する前記乳癌の曝露が治療の有効性と相關する、使用。

【請求項 2 2】

前記対象が転移性乳癌を有する、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法又は請求項 2 0 又は 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記方法又は使用以前、前記対象は前記乳癌に対するタキサン系治療が不奏効であった、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法又は請求項 2 0 又は 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 4】

乳癌を有する対象を治療するための組成物であって、前記組成物は、 SN - 38 及びイリノテカンから選択される長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬を含み、 CA 27 . 29 、 CA 15 - 3 及び CEA から選択される腫瘍マーカーのレベルが、ある投薬量の前記長時間作用型トポイソメラーゼ - I 阻害薬を所与の投薬スケジュールで投与することによる少なくとも 2 週間の期間にわたる前記対象の治療前および治療後に決定されることを特徴とし、前記治療後に決定された前記腫瘍マーカーの前記レベルが前記治療前に決定された基準レベルより増加している場合、前記治療における前記組成物の投薬量又は投薬スケジュールの一方又は両方が変更される、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 3 0

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 0 3 0】

本発明のさらなる実施形態が、以下の説明及び特許請求の範囲に示される。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

乳癌を有する対象におけるSN-38及びイリノテカンから選択される長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬による治療に対する反応を評価する方法であって、

(i) 前記対象の体液試料中の腫瘍マーカーのレベルを決定して前記腫瘍マーカーの基準レベルを提供するステップであって、前記腫瘍マーカーが、CA27.29、CA15-3及びCEAから選択される、ステップと、

(ii) ある投薬量の前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬を所与の投薬スケジュールで投与することにより、前記対象を少なくとも2週間の期間にわたり治療するステップと、

(iii) 前記ステップ(ii)における前記治療の後に前記対象の体液試料中の前記腫瘍マーカーのレベルを決定するステップであって、前記体液がステップ(i)と同じである、ステップと、

(iv) ステップ(iii)における前記腫瘍マーカーの前記レベルを前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬による治療に対する前記乳癌の反応と相関付けるステップであって、ステップ(iii)における前記腫瘍マーカーのレベルがステップ(i)における前記基準レベルと変わらないか又はそれより低下している場合、正の治療反応と判定され、及びステップ(iii)における腫瘍マーカーのレベルがステップ(i)における前記基準レベルより増加している場合、負の治療反応と判定される、ステップとを含む方法。

(項目2)

前記治療ステップにより生じるSN-38に対する前記乳癌の曝露が、前記対象における前記腫瘍マーカーのレベル及び前記治療レジメンの有効性と相関する、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬が、1つ以上の水溶性ポリマーとの遊離可能な共有結合により修飾されているSN-38を含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬が、1つ以上の水溶性ポリマーとの遊離可能な共有結合により修飾されているイリノテカンを含む、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記1つ以上の水溶性ポリマーがポリエチレングリコールを含む、項目3又は4に記載の方法。

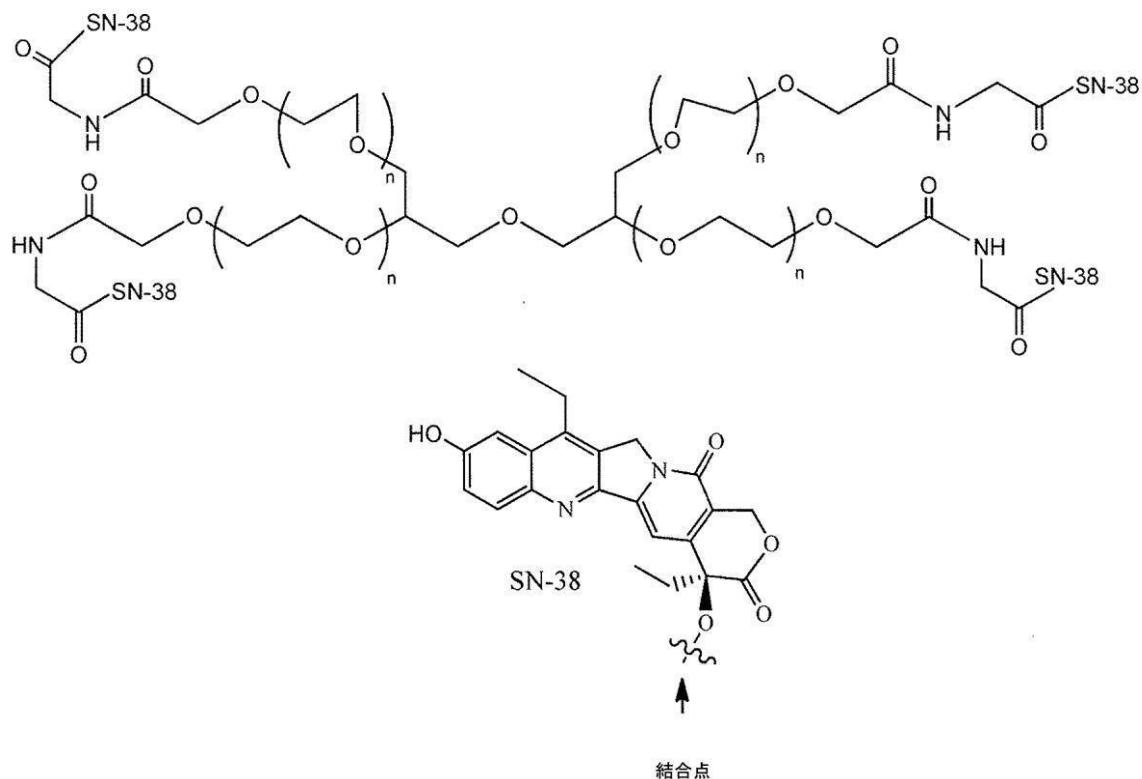
(項目6)

前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬が、ペンタエリスリトリル-4-アーム-(ポリエチレングリコール-1-メチレン-2オキソ-ビニルアミノアセテート結合イリノテカン)である、項目5に記載の方法。

(項目7)

前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬が構造：

## 【化6】



を有する、項目5に記載の方法。

(項目8)

ステップ(i)において、前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬による治療の前に前記腫瘍マーカーのレベルが決定される、項目1~7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

ステップ(i)及び(iii)における前記体液試料が、血漿、血清、及び血液から選択される、項目1~7のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

ステップ(i)における前記腫瘍マーカーの前記基準レベルが正常ベースラインレベルと比べて高い、項目1~7のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記腫瘍マーカーがCA27.29であり、CA27.29の前記基準レベルが38U/m1超である、項目10に記載の方法。

(項目12)

前記腫瘍マーカーがCA15-3であり、CA15-3の前記基準レベルが30U/m1超である、項目10に記載の方法。

(項目13)

前記治療期間が少なくとも3週間である、項目1~12のいずれか一項に記載の方法。

(項目14)

前記治療期間が少なくとも6週間である、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記治療期間が少なくとも12週間である、項目14に記載の方法。

(項目16)

前記腫瘍マーカーのレベルがイムノアッセイにより決定される、項目1~15のいずれか一項に記載の方法。

(項目17)

第6週までの少なくとも25%の前記腫瘍マーカーのレベルの低下が、少なくとも4ヶ月の前記対象における無進行生存と正の相関を示す、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目18)

前記長時間作用型トポイソメラーゼ阻害薬Iによる追加的な治療後か又は治療中止後の一いずれかに、ステップ(i i i)が任意選択で繰り返される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目19)

ステップ(i v)において負の治療反応を判定する場合、ステップ(i i)における前記投薬量又は投薬スケジュールの一方又は両方が変更される、項目1～16のいずれか一項に記載の方法。

(項目20)

乳癌と診断された対象における長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬による治療の有効性を予測するための、血液、血清、及び血漿から選択される体液中におけるCA27.29、CA15-3及びCEAから選択される腫瘍マーカーのレベルの使用であって、前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬が長時間作用型イリノテカン及び長時間作用型SN-38から選択される、使用。

(項目21)

乳癌と診断された対象における長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬による前記乳癌の治療によりもたらされる諸レベルのSN-38に対する前記乳癌の曝露を予測するための、血液、血清、及び血漿から選択される体液中におけるCA27.29、CA15-3及びCEAから選択される腫瘍マーカーのレベルの使用であって、前記長時間作用型トポイソメラーゼ-I阻害薬が長時間作用型イリノテカン及び長時間作用型SN-38から選択され、及びSN-38に対する前記乳癌の曝露が治療の有効性と相關する、使用。

(項目22)

前記対象が転移性乳癌を有する、項目1～19のいずれか一項に記載の方法又は項目20又は21に記載の使用。

(項目23)

前記方法又は使用以前、前記対象は前記乳癌に対するタキサン系治療が不奏効であった、項目1～19のいずれか一項に記載の方法又は項目20又は21に記載の使用。