

【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】令和 4 年 2 月 9 日(2022.2.9)

【公開番号】特開 2022-59(P2022-59A)

【公開日】令和 4 年 1 月 4 日(2022.1.4)

【年通号数】公開公報(特許)2022-001

【出願番号】特願 2021-165655(P2021-165655)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6827(2018.01)

10

C 1 2 Q 1/6851(2018.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 31/573(2006.01)

A 6 1 K 31/675(2006.01)

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/7048(2006.01)

A 6 1 K 33/24(2019.01)

A 6 1 K 31/69(2006.01)

A 6 1 K 31/7064(2006.01)

20

A 6 1 K 39/395(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/6827 Z

C 1 2 Q 1/6851 Z

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/573

A 6 1 K 31/675

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/7048

30

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 31/69

A 6 1 K 31/7064

A 6 1 K 39/395 N

【手続補正書】

【提出日】令和 4 年 1 月 31 日(2022.1.31)

【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

40

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

多発性骨髄腫の治療に対する個体の応答をモニタリングすることを補助するための方法であって、該方法が：

- 多発性骨髄腫の治療を受けた個体からの末梢血サンプルから得られたセルフリー核酸を準備し；

- K R A S、N R A S、B R A F、および / または T P 5 3 遺伝子からの任意の 1 もしくは複数のヌクレオチド配列における突然変異に関してセルフリー核酸を評価し；

50

- 前記サンプルにおける K R A S、N R A S、B R A F、および / または T P 5 3 遺伝子の突然変異を、前記治療を受ける前に前記個体から取得したサンプルにおける K R A S、N R A S、B R A F、および / または T P 5 3 遺伝子の前記突然変異と比較すること、を含み、

ここで、治療前の前記末梢血サンプルには存在しなかった、治療後の前記末梢血サンプルにおける K R A S、N R A S、B R A F、および / または T P 5 3 遺伝子からのヌクレオチド配列に突然変異がある場合、これは多発性骨髄腫の治療に対する個体の非応答を示す前記方法。

【請求項 2】

治療前の前記サンプルと比較して、治療後の前記サンプルにおける K R A S、N R A S、B R A F、および / または T P 5 3 遺伝子からのヌクレオチド配列における突然変異の不存在または数の減少が、多発性骨髄腫の治療に対する前記個体の応答を示す、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

K R A S、N R A S、B R A F、および / または T P 5 3 遺伝子から 1 もしくは複数の配列中の突然変異について骨髄単核細胞からの核酸を評価することを含み、ここで骨髄単核細胞からの核酸は、前記個体が多発性骨髄腫の治療を受ける前または後に得られるものである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

治療前に得られる末梢血または骨髄単核細胞からの核酸には存在しなかった、治療後の末梢血サンプル中の K R A S、N R A S、B R A F および / または T P 5 3 遺伝子からの 1 つまたは複数のヌクレオチド配列における突然変異の同定が、多発性骨髄腫の治療に対する前記個体の非応答を示す、請求項 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

治療前に得られる末梢血または治療後の骨髄単核細胞からの核酸には存在しなかった、治療後の末梢血サンプル中の K R A S、N R A S、B R A F および / または T P 5 3 遺伝子からの 1 つまたは複数のヌクレオチド配列における突然変異の同定が、多発性骨髄腫の治療に対する前記個体の非応答を示す、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

治療後の前記末梢血サンプルにおける K R A S、N R A S、B R A F、および / または T P 5 3 遺伝子からのヌクレオチド配列における新規突然変異の出現が、多発性骨髄腫に対する異なる治療が前記個体に投与されるべきであることを示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 7】

治療前の前記サンプルと比較して、治療後の前記サンプル中の K R A S、N R A S、B R A F および / または T P 5 3 遺伝子からのヌクレオチド配列における突然変異の不存在または数の減少が、前記個体が多発性骨髄腫の治療が継続されるべきであることを示す、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

検出された前記 K R A S、N R A S、B R A F および / または T P 5 3 遺伝子の突然変異が、表 1 - 1 及び 1 - 2 に示される K R A S、N R A S、B R A F および / または T P 5 3 遺伝子突然変異の群から選択される突然変異をコードする、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【表 1 - 1】

遺伝子	エクソン	突然変異	遺伝子	エクソン	突然変異
BRAF	11	G469A	EGFR	19	L747_P753>Q
BRAF	15	K601E	EGFR	19	L747_T751>S
BRAF	15	V600E cpx	EGFR	19	L747_P753>S
BRAF	15	V600E	EGFR	20	T790M
BRAF	15	V600K	EGFR	21	L858R
BRAF	15	L597R	EGFR	21	L861Q
CTNNB1	3	S33Y	FOXL2	1	C134W
CTNNB1	3	T41A	GNAS	8	R201C
CTNNB1	3	S45P	GNAS	8	R201H
CTNNB1	3	S45F	KRAS	2	G13A
EGFR	18	G719S	KRAS	2	G13V
EGFR	18	G719C	KRAS	2	G13D
EGFR	18	G719A	KRAS	2	G13C
EGFR	19	K745_E749del	KRAS	2	G13S
EGFR	19	E746_A750>IP	KRAS	2	G12A
EGFR	19	E746_A750del	KRAS	2	G12D
EGFR	19	E746_T751>IP	KRAS	2	G12V
EGFR	19	E746_T751>I	KRAS	2	G12R
EGFR	19	E746_S752>I	KRAS	2	G12C
EGFR	19	E746_A750del	KRAS	2	G12S
EGFR	19	E746_T751del	KRAS	3	Q61H
EGFR	19	E746_T751>A	KRAS	3	Q61H
EGFR	19	E746_T751>V	KRAS	3	Q61L
EGFR	19	E746_T751>VA	KRAS	3	Q61R
EGFR	19	E746_S752>A	KRAS	3	Q61K
EGFR	19	E746_S752>V	KRAS	4	A146V
EGFR	19	E746_P753>VS	KRAS	4	A146T
EGFR	19	L747_A750>P	NRAS	2	G13D
EGFR	19	L747_T751>Q	NRAS	2	G13R
EGFR	19	L747_T751del	NRAS	2	G12D
EGFR	19	E746_S752>D	NRAS	2	G12V
EGFR	19	L747_E749del	NRAS	2	G12C
EGFR	19	L747_A750>P	NRAS	2	G12S
EGFR	19	L747_T751>P	NRAS	3	Q61H
EGFR	19	L747_S752del	NRAS	3	Q61L
EGFR	19	L747_S752>Q	NRAS	3	Q61R
			NRAS	3	Q61K

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

遺伝子	エクソン	突然変異
PIK3CA	2	E81K
PIK3CA	2	R88Q
PIK3CA	2	R108H
PIK3CA	2	K111E
PIK3CA	5	N345K
PIK3CA	8	C420R
PIK3CA	10	E542K
PIK3CA	10	E545K
PIK3CA	10	E545Q
PIK3CA	10	Q546E
PIK3CA	21	H1047Y
PIK3CA	21	H1047L
PIK3CA	21	H1047R
PIK3CA	21	M1043I
TP53	5	R175H
TP53	7	G245D
TP53	7	G245S
TP53	7	R248Q
TP53	7	R248W
TP53	7	R249S
TP53	8	R273C
TP53	8	R273H
TP53	8	R282W

10

20

30

【請求項 9】

前記検出された突然変異が、KRAS G12D、KRAS G12C、KRAS G12V、KRAS G12S、KRAS G12R、KRAS G12A、KRAS G13C、NRAS Q61K、NRAS Q61H、NRAS G13D、NRAS Q61H、NRAS Q61L、NRAS G13R、BRAF V600E、およびTP53 R273Hから成る群から選択される突然変異をコードする、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

40

50