

【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 12 Q 1/6827(2018.01)

10

C 12 Q 1/6851(2018.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 43/00(2006.01)

A 61 K 31/573(2006.01)

A 61 K 31/675(2006.01)

A 61 K 31/454(2006.01)

A 61 K 31/7048(2006.01)

A 61 K 33/24(2019.01)

A 61 K 31/69(2006.01)

A 61 K 31/7064(2006.01)

20

A 61 K 39/395(2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/6827 Z

C 12 Q 1/6851 Z

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 1 1

A 61 K 31/573

A 61 K 31/675

A 61 K 31/454

A 61 K 31/7048

30

A 61 K 33/24

A 61 K 31/69

A 61 K 31/7064

A 61 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もしくは複数のス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。

【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も含み、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。

【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。

【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。

10

20

30

40

50

【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

40

【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。

50