

【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】平成29年10月19日 (2017.10.19)

【公表番号】特表2016-536004(P2016-536004A)

【公表日】平成28年11月24日 (2016.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2016-065

【出願番号】特願2016-542081(P2016-542081)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/138 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/138

G 0 1 N 33/50 P

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成29年9月8日 (2017.9.8)

【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】

被験者の乳癌を評価する方法であって、

前記被験者由来の E R + 乳癌細胞のサンプルにおいて H o x B 1 3、I L 1 7 B R、B u b 1 B、C E N P A、N E K 2、R A C G A P 1、および R R M 2 の m R N A 発現レベルを測定すること；

H o x B 1 3 / I L 1 7 B R の発現レベルの比 (H : I) を計算すること；

B u b 1 B、C E N P A、N E K 2、R A C G A P 1、および R R M 2 の発現レベルを、M G I 指数を得るための係数を用いて合計すること；

H : I と M G I を連続変数として連結して、乳癌指数 (B C I) 値とすること；および

前記サンプルを B C I 値に基づき、

(i) 前記被験者において、中リスクカテゴリーを用いずに、癌再発の低リスクまたは高リスクを示すもの、ここで、より高い B C I 値はより高い癌再発リスクと相関し、より低い B C I 値はより低い癌再発リスクと相関する、または

(i i) 処置の必要が有ることまたは無いことを示すもの、ここで、より低い B C I 値は 5 年以下のアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法による初期治療後にアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法による処置を必要としないことと相関する、として分類すること

を含んでなる、方法。

【請求項 2】

前記係数が主成分分析から決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記癌が非浸潤性乳管癌（DCIS）であり、前記癌再発が局所再発を含んでなる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記再発が初期療法後 5 年超経過した後の再発である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

（a）前記サンプルを、5 年以下の初期期間中、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置された場合の被験者における高リスク遠隔再発を示すものとして分類し、場合により前記被験者を化学療法で処置することを推奨することをさらに含んでなるか；

（b）前記サンプルを、5 年以下の初期期間中、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置された場合の被験者における低リスク遠隔再発を示すものとして分類し、場合により前記被験者を前記アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置することを推奨することをさらに含んでなるか；または

（c）前記サンプルを、最初の 5 年の期間の後の次の 5 年の間、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置されない場合の被験者における高リスク遠隔再発を示すものとして分類し、場合により前記被験者をアロマターゼ阻害剤、標的療法、内分泌療法またはアジュバント療法で処置することを推奨することをさらに含んでなる、
請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記被験者が 5 年以下の期間、乳癌治療を受けた被験者であり、さらに必要が有るまたは無いことが示される処置が、5 年以上の処置である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記被験者がリンパ節転移陰性乳癌を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記被験者が H E R 2 陰性乳癌を有する、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記サンプルが前記被験者の組織から切り出される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記サンプルがホルマリン固定パラフィン包埋サンプルである、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法がタモキシフェンである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記再発リスクが遠隔再発リスク、局所再発リスク、または 5 年後再発リスクである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記低リスクが、およそ 5 年のアジュバント療法を受けた後の約 5 % 未満の癌再発リスクである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

癌再発の低リスクと高リスクとが、選択されたカットオフ値に対して区別され、場合により、カットオフ値は、参照集団における E R + 被検者の 50 % 超、55 % 超、または 60 % 超が低リスクとして分類されるように選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

H : I および M G I の連続変数としての連結が、線形結合である、請求項 1 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】0151

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0151】

本明細書に引用されている総ての参照文献は、引用することにより本明細書の一部とされる。本明細書の参照文献の記述は、著者らによって行われる主張の単に概略を述べることに意図され、参照文献が従来技術を構成することを何ら承認するものではない。さらに、それらの引例は、関連の開示の検索を示すものではない。出願者は引用されている参照文献の正確性および適切性に疑問を呈する権利を有する。

本願は、以下の態様を含む。

[項 1]

乳癌に罹患している被験者において癌再発リスクを決定する方法であって、

前記被験者由来の ER + 乳癌細胞のサンプルにおいて複数の遺伝子の mRNA 発現レベルを決定すること；および

乳癌疾患の診断における前記複数の遺伝子の mRNA 発現レベルの分析に基づき、被験者の癌再発リスクが低いか高いかを分類することを含んでなり、

前記複数の遺伝子の分析が、およそ 5 年のアジュバント療法を受けた後の癌再発リスクを、5 年を超える転帰を有する後向き ER + 乳癌患者データセット、またはその代表サンプルと比べた場合に、低リスク群において約 5 % 未満とし、かつ、

前記被験者がおよそ 5 年のアジュバント療法を受けており、その療法後に無病である、方法。

[項 2]

中リスクカテゴリーもまた分類される、項 1 に記載の方法。

[項 3]

低リスク群が ER + 患者の 50 % 超を含んでなる、項 1 に記載の方法。

[項 5]

低リスク群が ER + 患者の 55 % 超を含んでなる、項 1 に記載の方法。

[項 6]

低リスク群が ER + 患者の 60 % 超を含んでなる、項 1 に記載の方法。

[項 7]

5 年後再発リスクが決定される、項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

[項 8]

遠隔再発リスクが決定される、項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 9]

局所再発リスクが決定される、項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

[項 10]

複数の遺伝子のうちの 1 つが HoxB13 である、項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

[項 11]

複数の遺伝子のうちの 1 つが IL17BR である、項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

[項 12]

HoxB13 / IL17BR の発現レベルの比が決定される、項 11 に記載の方法。

[項 13]

複数の遺伝子のうちの 1 つが Bub1B である、項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 4]

複数の遺伝子のうちの少なくとも1つがCENPA、NEK2、RACGAP1、およびRRM2から選択される、項1～13のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 5]

Bub1B、CENPA、NEK2、RACGAP1、およびRRM2の発現レベルが決定される、項1～12のいずれか一項に記載の方法。

[項 1 6]

HoxB13 / IL17BR (H : I) の発現レベルの比が決定される、項15記載の方法。

[項 1 7]

Bub1B、CENPA、NEK2、RACGAP1、およびRRM2の発現レベルが合計され、MGI指数を得るために適用される係数、およびH : IおよびMGIを連続変数として連結してBCI値とされる、項16に記載の方法。

[項 1 8]

BCIが、個々の癌再発リスクを連続BCI変数の一部として評価することにより計算され、再発リスクがBCI変数と直線的関係で増加する、項17に記載の方法。

[項 1 9]

乳癌に罹患している被験者において癌再発リスクを決定する方法であって、

前記被験者由来のER+乳癌細胞のサンプルにおいてHoxB13、IL17BR、Bub1B、CENPA、NEK2、RACGAP1、およびRRM2のmRNA発現レベルを決定すること；

前記発現レベルを合計して乳癌指数 (BCI) 値とし、より高いBCI値がより高い癌再発リスクと相関し、より低いBCI値がより低い癌再発リスクと相関すること；ならびに

前記サンプルをBCI値に基づき、前記被験者において中リスクカテゴリーを用いずに、癌再発の低リスクまたは高リスクを示すとして分類することを含んでなる、方法。

[項 2 0]

前記発現レベルが、

HoxB13 / IL17BRの発現レベルの比 (「H : I」) を計算すること；

Bub1B、CENPA、NEK2、RACGAP1、およびRRM2の発現レベルを、MGI指数を得るための係数を用いて合計すること；ならびに

H : IとMGIを連続変数として連結すること

によって合計される、項19に記載の方法。

[項 2 1]

前記係数が主成分分析から決定される、項20に記載の方法。

[項 2 2]

前記癌が非浸潤性乳管癌 (DCIS) であり、前記癌再発が局所再発を含んでなる、項1～21のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 3]

前記再発が晩期再発 (初期療法後5年を超える) である、項1～22のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 4]

前記指示が、5年以下の初期期間中、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置された場合の被験者における高リスク遠隔再発であり、かつ、前記被験者を化学療法で処置することをさらに含んでなる、項19～23のいずれか一項に記載の方法。

[項 2 5]

前記指示が、5年以下の初期期間中、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置された場合の被験者における低リスク遠隔再発であり、かつ、前記被験者を前記アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置することをさらに含んでなる、項1

9 ～ 23 のいずれか一項に記載の方法。

[項 26]

前記指示が、さらに5年の間、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置されない場合の被験者における高リスク遠隔再発であり、かつ、前記被験者をアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法または別のアジュバント療法で処置することをさらに含んでなる、項19～23のいずれか一項に記載の方法。

[項 27]

前記被験者を、癌再発無く最大5年の期間、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法による処置を受けたと同定すること；

前記被験者をBCI値に基づき、前記処置の終了後に癌の高い遠隔再発リスクを有するまたは有しないと分類すること；ならびに

前記被験者が高い再発リスクを有する場合には、前記被験者をさらなる期間、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置すること

をさらに含んでなる、項19～23のいずれか一項に記載の方法。

[項 28]

乳癌に罹患している被験者の長期処置の必要性を決定する方法であって、

前記被験者由来のER+乳癌細胞のサンプルにおいてHoxB13、IL17BR、Bub1B、CENPA、NEK2、RACGAP1、およびRRM2のmRNA発現レベルを決定すること；

前記発現レベルを合計して乳癌指数（BCI）値とし、より低いBCI値が、5年以下のアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法による初期治療後にアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法による追加処理を必要としないことと相関すること；ならびに

前記サンプルをBCIに基づき、追加処置の必要が有ることまたは無いことを示すとして分類すること

を含んでなる、方法。

[項 29]

前記追加処置が5年以下の初期治療後、5年以上の期間である、項28に記載の方法。

[項 30]

乳癌に罹患している被験者を処置する方法であって、

前記被験者由来のER+乳癌細胞のサンプルにおいてHoxB13、IL17BR、Bub1B、CENPA、NEK2、RACGAP1、およびRRM2のmRNA発現レベルを決定すること；

前記発現レベルを合計して乳癌指数（BCI）値とし、より低いBCI値がより低い遠隔再発リスクと相関すること；ならびに

前記被験者に前記被験者のBCI値決定と一致した処置を施すこと
を含んでなる、方法。

[項 31]

被験者における高い遠隔再発リスクが、5年以下の初期期間中にアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置された場合に示され、前記被験者が化学療法で処置される、項30に記載の方法。

[項 32]

被験者における低い遠隔再発リスクが、5年以下のアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置された場合に示され、前記被験者がアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置される、項30に記載の方法。

[項 33]

被験者における高い遠隔再発リスクが、さらに5年の期間、アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法で処置されない場合に示され、前記被験者がアロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法または別のアジュバント療法で処置される、項30に記載の方法。

[項 3 4]

前記被験者がリンパ節転移陰性（N0）乳癌を有する、項1～33のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 5]

前記被験者がHER2陰性乳癌を有する、項1～34のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 6]

前記mRNA発現レベルが、mRNAからcDNAを作製することにより決定される、項1～35のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 7]

前記cDNAがポリメラーゼ連鎖反応（PCR）を用いてさらに増幅される、項36に記載の方法。

[項 3 8]

前記決定がアレイの使用を含んでなる、項1～37のいずれか一項に記載の方法。

[項 3 9]

前記サンプルが前記被験者から摘出された組織から切り出される、項1～38のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 0]

前記サンプルがホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）サンプルである、項1～39のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 1]

BCIが、個々の癌再発リスクを連続BCI変数の一部として評価することにより計算され、再発リスクがBCI変数と直線的關係で増加する、項19～40のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 2]

前記アロマターゼ阻害剤、標的療法または内分泌療法がタモキシフェンである、項24～41のいずれか一項に記載の方法。

[項 4 3]

前記再発リスクが遠隔再発リスクである、項19～42のいずれか一項に記載の方法。