

【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18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2005-504759(P2005-504759A)

【公表日】平成17年2月17日(2005.2.17)

【年通号数】公開・登録公報2005-007

【出願番号】特願2003-518543(P2003-518543)

【国際特許分類】

**A 6 1 K 31/4709 (2006.01)**

**A 6 1 K 45/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 491/052 (2006.01)**

**C 1 2 Q 1/68 (2006.01)**

**C 1 2 N 15/09 (2006.01)**

【F I】

A 6 1 K 31/4709 Z N A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

C 0 7 D 491/052

C 1 2 Q 1/68 Z

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成17年7月25日(2005.7.25)

【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】

がん罹患し、且つCYP3A5遺伝子の1以上の変異アレルを有する患者を治療するための医薬組成物であって、変異アレルを有する患者を治療するのに十分な量のイリノテカンを含み、該量は、患者のCYP3A5遺伝子のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やされるか又は減らされる、前記組成物。

【請求項2】

がんが、結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、又は膀胱がんである、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】

(a) 1以上の変異アレルが患者のCYP3A5遺伝子産物の発現を低下させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が毒性を避けるために減らされる；又は

(b) 1以上の変異アレルが患者のCYP3A5遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が効力を高めるために増やされる、請求項2に記載の組成物。

【請求項4】

1以上の変異アレルがCYP3A5遺伝子のプロモーター領域にある、請求項3に記載

の組成物。

【請求項 5】

1 以上の変異アレルが CYP3A5 遺伝子のコード領域にある、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 6】

1 以上の変異アレルが CYP3A5 遺伝子のプロモーター領域にもコード領域にもない、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 7】

1 以上の変異アレルが CYP3A5 遺伝子のプロモーター領域とコード領域の両方にある、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 8】

1 以上の変異アレルが：

(a) 配列番号 137、138、141、142、145、146、149、及び/又は 150 のいずれか 1 つの核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(b) シトクロム P450、サブファミリー IIA (ニフェジピンオキシダーゼ)、ポリペプチド 5 (CYP3A5) 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチド、ここで該ポリヌクレオチドは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 47518 位及び/又は 9736 位に対応する位置に少なくとも 1 つのヌクレオチドの置換、あるいは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 11177452) の 145601 位及び/又は 145929 位に対応する位置に少なくとも 1 つのヌクレオチドの置換を有している；

(c) CYP3A5 へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチド、ここで該ポリヌクレオチドは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 47518 位に対応する位置に C、CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 11177452) の 145601 位及び/又は 145929 位に対応する位置に G、あるいは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 9736 位に対応する位置に G を有している、

から成る群より選択されるポリヌクレオチドを含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 9】

1 以上の変異アレルが：

(a) 配列番号 137、141、145、又は 149 のいずれか 1 つの核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(b) CYP3A5 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチド、ここで該ポリヌクレオチドは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 47518 位又は 9736 位、あるいは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 11177452) の 145601 位又は 145929 位に対応する位置に置換を有している；

(c) CYP3A5 へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチド、ここで該ポリヌクレオチドは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 47518 位に対応する位置に C、あるいは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 9736 位、又は CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 11177452) の 145601 位若しくは 145929 位に対応する位置に G を有している、

から成る群より選択されるポリヌクレオチドを含む、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

1 以上の変異アレルが患者の CYP3A5 遺伝子産物の発現を低下させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が減らされる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 11】

1 以上の変異アレルが患者の CYP3A5 遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が増やされる、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 12】

1 以上の変異アレルが患者の CYP3A5 遺伝子産物の発現を低下させるものであり、

よって組成物中に含有するイリノテカンの量が減らされる、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 13】

1 以上の変異アレルが患者の CYP3A5 遺伝子産物の発現を増加させるものであり、よって組成物中に含有するイリノテカンの量が増やされる、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 14】

イリノテカンを用いた治療に対して患者に中毒反応のリスクがあるかどうかを決定する方法であって、患者が CYP3A5 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有するかどうかを決定することを含む、前記方法。

【請求項 15】

患者が CYP3A5 遺伝子の発現低下をもたらす 1 以上の変異アレルを有する場合は、患者に投与すべきイリノテカンの量を減らすことをさらに含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

がん罹患患者へイリノテカンを投与するための最適治療方式を決定する方法であって：

(a) 該患者が CYP3A5 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有するかどうかを決定すること；

(b) 1 以上の変異アレルを有する患者において、イリノテカンの量を、CYP3A5 遺伝子の患者のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やすか又は減らすことを含む、前記方法。

【請求項 17】

CYP3A5 遺伝子産物の発現レベルが一般集団より低い場合はイリノテカンへの高感受性を示すような CYP3A5 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者においてがんを治療するための医薬組成物であって、減らした量のイリノテカンを含む、前記組成物。

【請求項 18】

CYP3A5 遺伝子産物の発現レベルが一般集団より高い場合はイリノテカンへの耐性又は耐性素質を示すような CYP3A5 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者においてがんを治療するための医薬組成物であって、増やした量のイリノテカンを含む、前記組成物。

【請求項 19】

患者のがんを治療するための体内投与用医薬組成物であって、有効量のイリノテカンを含み、ここで治療方式は、患者の CYP3A5 遺伝子の遺伝子型に基づいて変更される、前記組成物。

【請求項 20】

がんに罹患し、且つ CYP3A5 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者の集団を治療するための医薬組成物であって、変異アレルを有する患者を治療するのに十分な量のイリノテカンを含み、該量は、患者の CYP3A5 遺伝子のアレルを考慮せずに投与される量と比較して増やされるか又は減らされる、前記組成物。

【請求項 21】

がん罹患患者においてイリノテカンへの感受性を予測する方法であって、該患者が CYP3A5 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有するかどうかを決定することを含み、該アレルは、患者から採取したがん性細胞が少量又は多量の CYP3A5 遺伝子産物を発現することを示し、それにより低発現はイリノテカンへの高感受性を示し、高発現はイリノテカンへの耐性又は耐性素質を示す、前記方法。

【請求項 22】

耐性又は耐性素質を示す遺伝子型を有する患者が CYP3A5 阻害剤による治療対象である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

CYP3A5 阻害剤が、クラリスロマイシン、エリスロマイシン、ジルチアゼム、ミベフラジル、グレープフルーツジュース、シメチジン、シプロフロキサシン、ノルフロキサ

シン、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルボキサミン、ノルフルオキセチン、ネファゾドン、トロレアンドマイシン、デラビリジン、インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、ミフェプリストン、及びゲストデンから成る群より選択される、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

耐性又は耐性素質を示す遺伝子型を有する患者を、患者から採取したがん性細胞における CYP3A5 遺伝子産物の発現レベルをアッセイすることによって、治療の間にモニターする、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 5】

第一の変異アレルがあるゲノムを有する被検者において、がん、特に結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、及び膵臓がんを治療するための医薬組成物を製造するためのイリノテカン又はその誘導体の使用であって、

(a) 配列番号 137、138、141、142、145、146、149、及び/又は 150 のいずれか 1 つの核酸配列を有するポリヌクレオチド；

(b) シトクロム P450、サブファミリー IIA (ニフェジピンオキシダーゼ)、ポリペプチド 5 (CYP3A5) 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチド、ここで該ポリヌクレオチドは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 47518 位及び/又は 9736 位に対応する位置に少なくとも 1 つのヌクレオチドの置換、あるいは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 11177452) の 145601 位及び/又は 145929 位に対応する位置に少なくとも 1 つのヌクレオチドの置換を有している；

(c) CYP3A5 遺伝子へハイブリダイズすることが可能なポリヌクレオチド、ここで該ポリヌクレオチドは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 47518 位に対応する位置に C、あるいは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 11177452) の 145601 位及び/又は 145929 位に対応する位置に G、あるいは CYP3A5 遺伝子 (受入番号: GI: 10281451) の 9736 位に対応する位置に G を有している、

から成る群より選択されるポリヌクレオチドを含む、前記使用。

【請求項 2 6】

前記ポリヌクレオチドに含まれるヌクレオチドの欠失、付加、及び/又は置換が、対応する野生型アレルに比べて変異アレルの発現を改変させる、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記発現の改変が発現の減少又は増加である、請求項 2 6 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記ポリヌクレオチドに含まれるヌクレオチドの欠失、付加、及び/又は置換が、対応する野生型アレルによりコードされるポリペプチドに比べて、変異アレルによりコードされるポリペプチドの活性を改変させる、請求項 2 5 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記活性の改変が活性の減少又は増加である、請求項 2 8 に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記被検者が動物である、請求項 2 5 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記被検者がマウスである、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記被検者がヒトである、請求項 2 5 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記ヒトがアフリカ人又はアジア人である、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

結直腸がん、子宮頸がん、胃がん、肺がん、悪性神経膠腫、卵巣がん、及び膵臓がんに罹患している被検者に適正な療法を選択する方法であって：

( a ) 被検者から入手した試料中の前記被検者のゲノムにおいて請求項 2 5 で特定される変異アレルが存在するか否かを決定すること；及び

( b ) ( a ) で得られた結果に基づいて前記被検者に適正な療法を選択すること、を含む、前記方法。

【請求項 3 5】

がんに罹患し、且つ C Y P 3 A 5 遺伝子の 1 以上の変異アレルを有する患者に投与するイリノテカンの量を決定する方法であって、患者の C Y P 3 A 5 遺伝子のアレルを考慮して量を増やすか又は減らすことを含む、前記方法。