

【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28年8月4日 (2016.8.4)

【公表番号】特表2015-521050(P2015-521050A)

【公表日】平成27年7月27日 (2015.7.27)

【年通号数】公開・登録公報2015-047

【出願番号】特願2015-515598(P2015-515598)

【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 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/713 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/23 (2006.01)

A 6 1 K 31/675 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 37/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/713

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 K 48/00

A 6 1 K 37/30

A 6 1 K 31/675

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 37/00 1 0 2

G 0 1 N 33/574 A

G 0 1 N 33/53 M

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成28年6月6日 (2016.6.6)

【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】

c - M A F 遺伝子発現レベルおよび / またはコピー数の増加を、肺がんを有する被験体における転移および / または肺がんを有する被験体において転移を起こす傾向の指標とするインビトロでの方法であって、

( i ) 前記被験体の腫瘍サンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベルおよび / またはコピー数を定量する工程、ならびに

( i i ) 以前に得られた発現レベルおよび / またはコピー数をコントロールサンプル中の前記遺伝子の発現レベルおよび / またはコピー数と比較する工程を含み、前記遺伝子の発現レベルおよび / またはコピー数が、前記コントロールサンプル中の前記遺伝子の発現レベルおよび / またはコピー数と比較して上昇している場合、前記被験体は、転移について陽性の診断を有するかまたは転移を起こす傾向がより高い、方法。

【請求項 2】

c - M A F 遺伝子発現レベルおよび / またはコピー数の増加を、肺がんを有する被験体のための個別化治療のデザインの指標とするインビトロでの方法であって、

( i ) 前記被験体の腫瘍サンプル中の c - M A F 遺伝子発現レベルおよび / またはコピー数を定量する工程、ならびに

( i i ) 以前に得られた発現レベルおよび / またはコピー数をコントロールサンプル中の前記遺伝子の発現レベルおよび / またはコピー数と比較する工程を含み、前記腫瘍サンプル中の前記発現レベルおよび / またはコピー数が、前記コントロールサンプル中の前記遺伝子の発現レベルおよび / またはコピー数と比較して上昇している場合、前記被験体は、転移の予防および / または処置を目指す治療、ならびに / あるいは骨分解の予防を目指す治療を受けるのに適格である、方法。

【請求項 3】

前記骨分解を予防する薬剤が、ビスホスホネート、RANKL インヒビター、PTH または PTHrP (中和抗体およびペプチドを包含する) または PRG アナログ、ラネル酸ストロンチウム、カルシトニン、およびカテプシン K インヒビターからなる群より選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 RANKL インヒビターが、RANKL 特異的抗体およびオステオプロテゲリンからなる群より選択され、および / または前記ビスホスホネートが、ゾレドロン酸である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 RANKL 特異的抗体が、デノスマブである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 c - M A F 遺伝子発現レベルの定量が、前記遺伝子のメッセンジャー RNA (mRNA) または前記 mRNA のフラグメント、前記遺伝子の相補 DNA (cDNA) または前記 cDNA のフラグメントを定量する工程、あるいは前記遺伝子によってコードされるタンパク質またはそのバリエーションのレベルを定量する工程を含む、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

c - M A F 遺伝子発現レベルを、肺がんを有する被験体における転移および / または肺がんを有する被験体において転移を起こす傾向の指標とするインビトロでの方法であって、c - M A F 遺伝子が前記被験体の腫瘍サンプルにおいて増幅しているかどうかを決定する工程を含み、前記遺伝子が増幅している場合、前記被験体は、転移について陽性の診断を有するかまたは転移を起こす傾向がより高い、方法。

【請求項 8】

前記肺がんが、SCLC または NSCLC である、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記 c - M A F 遺伝子の増幅が、遺伝子座 16q22 - q24 の増幅を決定することによって決定される、請求項 7 または請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記 c - M A F 遺伝子の増幅が、c - M A F 遺伝子特異的プローブを使用することによって決定される、請求項 7 または請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記コントロールサンプルが、転移に罹患していない被験体由来の肺がんの腫瘍組織サンプルである、請求項 7 ~ 10 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 12】

前記増幅、発現レベルまたはコピー数が、インサイチュハイブリダイゼーションまたは P C R によって決定される、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 13】

前記転移が、骨転移である、請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 14】

肺がんから骨転移を処置および / または予防するための医薬製品の調製における c - M A F 阻害剤の使用。

## 【請求項 15】

前記 c - M A F 阻害剤が、c - M A F 特異的 s i R N A、c - M A F 特異的アンチセンスオリゴヌクレオチド、c - M A F 特異的リボザイム、c - M A F 阻害性抗体、ドミナント陰性 c - M A F バリエーション、および表 1 または表 2 からの化合物からなる群から選択される、請求項 14 に記載の使用。

## 【請求項 16】

肺がん罹患しており、転移性腫瘍サンプルにおいてコントロールサンプルと比較して上昇した c - M A F レベルを有すると同定された被験体における骨転移の処置のための医薬製品の調製における、骨分解を回避または予防することができる薬剤の使用。

## 【請求項 17】

前記骨分解を回避または予防することができる薬剤が、ビスホスホネート、R A N K L インヒビター、P T H または P T H L H (中和抗体およびペプチドを包含する) または P R G アナログ、ランメル酸ストロンチウム、E G F R インヒビター、カルシトニン、ならびにカテプシン K インヒビターからなる群から選択される、請求項 16 に記載の使用。

## 【請求項 18】

前記 R A N K L インヒビターが、R A N K L 特異的抗体およびオステオプロテゲリンの群から選択されるか、および / または前記ビスホスホネートが、ゾレドロン酸である、請求項 17 に記載の使用。

## 【請求項 19】

前記 R A N K L 特異的抗体が、デノスマブである、請求項 18 に記載の使用。

## 【請求項 20】

前記肺がんが、S C L C または N S C L C である、請求項 14 ~ 19 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 21】

肺がん罹患している被験体における前記がんの骨転移を予測するためのキットであって、前記キットは：a) 前記被験体のサンプル中の c - M A F の発現レベルおよび / またはコピー数を定量するための手段；および b) 前記サンプル中の定量された c - M A F のレベルを参照 c - M A F のレベルと比較するための手段を備える、キット。

## 【請求項 22】

c - M A F 遺伝子発現レベルを、肺がん罹患している被験体のサンプルのタイプ分けのための指標とするインビトロでの方法であって、前記方法は：

- a) 前記被験体からのサンプルを提供する工程；
- b) 前記サンプル中の c - M A F の発現レベルおよび / またはコピー数を定量する工程；
- c) 定量された c - M A F の発現レベルおよび / またはコピー数を c - M A F 発現および / またはコピー数の所定の参照レベルと比較することによって前記サンプルをタイプ分けする工程；

を含み、ここで、前記タイプ分けは、前記被験体における骨転移のリスクに関する予後情報を提供する、インピトロでの方法。

【請求項 23】

肺がん罹患している被験体における骨転移のリスクを予防するためまたは減少させるための組成物であって、前記被験体は、上昇した c - M A F レベルを有すると同定されており、前記組成物は、骨転移を予防するかまたは減少させる薬剤ならびに / あるいは骨分解を予防または回避する薬剤を含み、前記薬剤は、前記被験体における c - M A F の発現レベルおよび / またはコピー数の定量から決定された処置レジメンに従って投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 24】

c - M A F 遺伝子発現レベルを、肺がん罹患している被験体のコホートへの分類の指標とするインピトロでの方法であって、前記方法は、a) 前記被験体のサンプル中の c - M A F の発現レベルおよび / またはコピー数を決定する工程 ; b) 前記サンプル中の c - M A F の発現レベルおよび / またはコピー数を c - M A F 発現および / またはコピー数の所定の参照レベルと比較する工程を含み、前記被験体は、前記サンプル中の c - M A F の前記発現レベルおよび / またはコピー数に基づいて、コホートに分類されることを特徴とする、方法。

【請求項 25】

前記薬剤が c - M A F 阻害剤である、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記 c - M A F 阻害剤が、c - M A F 特異的 s i R N A、c - M A F 特異的アンチセンスオリゴヌクレオチド、c - M A F 特異的リボザイム、c - M A F 阻害性抗体、ドミナント陰性 c - M A F パリアント、および表 1 または表 2 からの化合物からなる群から選択される、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

前記骨分解を回避または予防することができる薬剤が、ビスホスホネート、R A N K L インヒビター、P T H または P T H L H ( 中和抗体およびペプチドを包含する ) または P R G アナログ、ラネル酸ストロンチウム、E G F R インヒビター、カルシトニン、ならびにカテプシン K インヒビターからなる群から選択される、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 28】

前記 R A N K L インヒビターが、R A N K L 特異的抗体およびオステオプロテゲリンの群から選択されるか、および / または前記ビスホスホネートが、ゾレドロン酸である、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記 R A N K L 特異的抗体が、デノスマブである、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

前記肺がんが、S C L C または N S C L C である、請求項 23 または 26 ~ 29 のいずれかに記載の組成物。