

【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】令和1年11月28日(2019.11.28)

【公表番号】特表2018-537519(P2018-537519A)

【公表日】平成30年12月20日(2018.12.20)

【年通号数】公開・登録公報2018-049

【出願番号】特願2018-536719(P2018-536719)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	38/46	(2006.01)
A 6 1 K	31/407	(2006.01)
A 6 1 K	31/52	(2006.01)
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)
A 6 1 K	31/416	(2006.01)
A 6 1 K	31/497	(2006.01)
A 6 1 K	31/5375	(2006.01)
A 6 1 K	31/69	(2006.01)
A 6 1 K	38/07	(2006.01)
A 6 1 K	31/282	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/454	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
G 01 N	33/574	(2006.01)
A 6 1 K	38/05	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	38/46	
A 6 1 K	31/407	
A 6 1 K	31/52	
A 6 1 K	31/4196	
A 6 1 K	31/416	
A 6 1 K	31/497	
A 6 1 K	31/5375	
A 6 1 K	31/69	
A 6 1 K	38/07	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/454	

A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00
G 0 1 N	33/574
A 6 1 K	38/05

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月18日(2019.10.18)

【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】

H S P 9 0 の阻害剤を含む、癌を治療するための組成物であって、前記組成物がタンパク質毒性ストレッサーによる前処置後に癌患者投与されることを特徴とし、前記タンパク質毒性ストレッサーが、エピシャペロームの形成を増大するために前記組成物の投与前の十分な時点で投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項2】

癌を治療するための組成物であって、H S P 9 0 の阻害剤を含み、前記組成物が、エピシャペロームの形成を増大するために前記組成物の投与前の十分な時点でタンパク質毒性ストレッサーを受けている癌患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項3】

癌を治療するための組成物であって、タンパク質毒性ストレッサーを含み、前記組成物が、H s p 9 0 の阻害剤を受けている癌患者に、エピシャペロームの形成を増大するために前記H S P 9 0 阻害剤の投与前の十分な時点で投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項4】

前記H S P 9 0 阻害剤が、腫瘍細胞にタンパク質毒性ストレスを誘導する薬剤を投与してから少なくとも1時間後に投与されることを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項5】

前記タンパク質毒性ストレッサーが化学療法薬である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項6】

前記化学療法薬が微小管安定剤である、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】

前記化学療法薬がプロテアソーム阻害剤である、請求項5に記載の組成物。

【請求項8】

前記タンパク質毒性ストレッサーが放射線である、請求項1又は2に記載の組成物。

【請求項9】

前記タンパク質毒性ストレッサーが、温熱療法を誘導する薬剤である、請求項1～4のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項10】

癌を治療するための組成物であって、H S P 9 0 の阻害剤を含み、前記組成物が、H S P 9 0 の翻訳後修飾(P T M)状態のモジュレータによる前処置後に癌患者に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項11】

前記H S P 9 0 の翻訳後修飾(P T M)状態のモジュレータが、エピシャペローム複合体の形成を増大するために前記組成物の投与前の十分な時点で投与されることを特徴とする、請求項10に記載の組成物。

【請求項 1 2】

前記組成物が、前記HSP90の翻訳後修飾(PTM)状態のモジュレータの投与から少なくとも1時間後に投与されることを特徴とする、請求項10に記載の組成物。

【請求項 1 3】

前記HSP90の翻訳後修飾(PTM)状態のモジュレータがホスファターゼである、請求項11又は12に記載の組成物。

【請求項 1 4】

前記HSP90の翻訳後修飾(PTM)状態のモジュレータがキナーゼ阻害剤である、請求項11又は12に記載の組成物。

【請求項 1 5】

前記キナーゼ阻害剤がPD407824である、請求項14項に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記HSP90阻害剤が8-(6-ヨード-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルスルファニル)-9-(3-イソプロピルアミノ-プロピル)-9H-プリン-6-イルアミン(PU-H71)又はその薬学的に許容される塩である、請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記PU-H71の塩がHC1塩である、請求項16に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記HSP90阻害剤がSNX-5422、SNX-2112、AT13387、KW-2478、又はSTA-9090である、請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記HSP90阻害剤が、図16又は図17に示される化合物である、請求項1~15のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 0】

前記HSP90阻害剤がGRP94を選択的に阻害する、請求項1~19のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物がHSP70阻害剤と共に投与されることを特徴とする、請求項1~20のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記HSP70阻害剤が前記タンパク質毒性ストレッサーの後に投与されることを特徴とする、請求項21に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記HSP70阻害剤が、前記HSP90阻害剤の前記投与と同時に又はその前に投与されることを特徴とする、請求項22に記載の組成物。

【請求項 2 4】

前記癌が、乳癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を含む肺癌、子宮頸癌、結腸癌、絨毛癌、膀胱癌、子宮頸癌、基底細胞癌、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部及び頸部癌、急性リンパ性癌(ACL)、急性骨髓性白血病(AML)及び慢性骨髓性慢性骨髓性白血病(CML)を含む骨髓性白血病、多発性骨髓腫、T細胞白血病リンパ腫、肝臓癌、ホジキン病、リンパ性リンパ腫、神経芽細胞腫、濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むリンパ腫、口腔癌、卵巣癌、肺臓癌、前立腺癌、直腸癌、肉腫、黒色腫などの皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、腎臓癌、骨髓増殖性疾患、胃腸間質性腫瘍、食道癌、胃癌、膀胱癌、肛門癌を含む消化管癌、神経膠腫を含む脳腫瘍、濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むリンパ腫から選択される、請求項1~23のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 2 5】

癌を治療するための組み合わせ物であって、タンパク質毒性ストレッサーおよびHSP

90 阻害剤を含み、前記組み合わせ物が7～31日のサイクルにわたって投与されることを特徴とし、前記組み合わせ物が、前記サイクルにわたって少なくとも1回投与されることを特徴とし、前記タンパク質毒性ストレッサーの各投与後に前記HSP90阻害剤が投与されることを特徴とする、組み合わせ物。

【請求項26】

前記治療サイクルが7日である、請求項25に記載の組み合わせ物。

【請求項27】

前記組み合わせ物が前記治療サイクルの第1日にのみ投与されることを特徴とする、請求項26に記載の組み合わせ物。

【請求項28】

前記治療サイクルが21日である、請求項25に記載の組み合わせ物。

【請求項29】

前記組み合わせ物が前記治療サイクルの第1日にのみ投与されることを特徴とする、請求項28に記載の組み合わせ物。

【請求項30】

前記タンパク質毒性ストレッサーが化学療法薬である、請求項25～29のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項31】

前記化学療法薬が微小管安定剤である、請求項30に記載の組み合わせ物。

【請求項32】

前記化学療法薬がプロテアソーム阻害剤である、請求項30に記載の組み合わせ物。

【請求項33】

前記プロテアソーム阻害剤がボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、及びCEP-18770(デランゾミブ)から選択される、請求項32に記載の組み合わせ物。

【請求項34】

前記HSP90阻害剤の前に投与される前記化学療法薬が、ペメトレキセド、オキサリプラチン、5-FU、ドキソルビシン、レナリドミド、アピオシリブ、PD407824及びMK1775から選択される化学療法薬である、請求項30に記載の組み合わせ物。

【請求項35】

前記タンパク質毒性ストレッサーが、温熱療法を誘導する薬剤である、請求項25～29のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項36】

前記HSP90阻害剤が8-(6-ヨード-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルスルファニル)-9-(3-イソプロピルアミノ-プロピル)-9H-プリン-6-イルアミン(PU-H71)又はその薬学的に許容される塩である、請求項25～35のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項37】

前記PU-H71の塩がHC1塩である、請求項36に記載の組み合わせ物。

【請求項38】

前記組み合わせ物がHSP70阻害剤と共に投与されることを特徴とする、請求項25～37のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項39】

前記HSP70阻害剤が前記タンパク質毒性ストレッサーの後に投与されることを特徴とする、請求項38に記載の組み合わせ物。

【請求項40】

前記HSP70阻害剤が前記HSP90阻害剤の投与と同時に又はその前に投与されることを特徴とする、請求項39に記載の組み合わせ物。

【請求項41】

前記癌が、乳癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を含む肺癌、子宮頸癌、結腸癌、絨毛癌、膀胱癌、子宮頸癌、基底細胞癌、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌

、頭部及び頸部癌、急性リンパ性癌（A C L）、急性骨髓性白血病（A M L）及び慢性骨髓性慢性骨髓性白血病（C M L）を含む骨髓性白血病、多発性骨髓腫、T細胞白血病リンパ腫、肝臓癌、ホジキン病、リンパ性リンパ腫、神経芽細胞腫、濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むリンパ腫、口腔癌、卵巣癌、肺臓癌、前立腺癌、直腸癌、肉腫、黒色腫などの皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、腎臓癌、骨髓増殖性疾患、胃腸間質性腫瘍、食道癌、胃癌、膀胱癌、肛門癌を含む消化管癌、神経膠腫を含む脳腫瘍、濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むリンパ腫から選択される、請求項26～40のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項42】

癌を治療する方法において使用するための、H S P 9 0 の阻害剤を含む組成物であって、前記方法が、

癌患者からのサンプル中におけるエピシャペロームの存在を検出するステップ、前記癌患者に前記組成物を投与するステップを含む組成物。

【請求項43】

前記エピシャペロームがタンパク質毒性ストレッサーによる前記癌患者の前処置後に検出される、請求項42に記載の組成物。

【請求項44】

前記エピシャペロームが、ネイティブ多量体タンパク質複合体の等電点電気泳動と、その後の1つ又は複数の抗体による固定化複合体のプロービングとによって検出される、請求項42に記載の組成物。

【請求項45】

前記1つ又は複数の抗体がH S P 9 0 抗体を含む、請求項44に記載の組成物。

【請求項46】

前記組成物が、タンパク質毒性ストレッサーによる前処置後に投与されることを特徴とし、前記タンパク質毒性ストレッサーが、前記エピシャペロームの形成を増大するために前記組成物の投与前の十分な時点で投与されることを特徴とする、請求項42に記載の組成物。

【請求項47】

前記患者が、前記エピシャペロームの形成を増大するために前記組成物の投与前の十分な時点でタンパク質毒性ストレッサーを受けている、請求項42に記載の組成物。

【請求項48】

H S P 9 0 阻害剤を含む、癌を治療するための組成物であって、前記組成物が7～31日のサイクルにわたって投与されることを特徴とし、前記組成物が、前記サイクルにわたって少なくとも1回投与されることを特徴とし、前記タンパク質毒性ストレッサーの各投与後に前記組成物が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項49】

前記タンパク質毒性ストレッサーが放射線である、請求項48に記載の組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

一実施形態では、エピシャペローム複合体の存在又はその欠乏は、等電点電気泳動をイムノプロット能力と組み合わせるキャピラリーベースのプラットホームを用いて決定される。この方法は、固定化したp H勾配を用いて、等電点（p I）に基づいてネイティブ多量体タンパク質複合体を分離した後、特定の抗体を含む固定化複合体のプロービングを行う。さらに、これは、微量のサンプルのみを使用するため、1次試料の検査が可能になる

。別の実施形態では、エピシャペローム複合体の存在又はその欠如は、ネイティブPAG Eを用いて決定される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

タンパク質毒性ストレッサーによる前処置後、HSP90の阻害剤を癌患者に投与することによって癌を治療する方法であって、前記タンパク質毒性ストレッサーが、エピシャペロームの形成を増大するために前記HSP90阻害剤の投与前の十分な時点で投与される、方法。

(項目 2)

癌を治療する方法であって、HSP90の阻害剤を癌患者に投与するステップを含み、前記患者が、エピシャペロームの形成を増大するために前記HSP90阻害剤の投与前の十分な時点でタンパク質毒性ストレッサーを受けている、方法。

(項目 3)

癌を治療する方法であって、Hsp90の阻害剤を受けている癌患者に、エピシャペロームの形成を増大するために前記HSP90阻害剤の投与前の十分な時点でタンパク質毒性ストレッサーを投与するステップを含む方法。

(項目 4)

前記HSP90阻害剤が、腫瘍細胞にタンパク質毒性ストレスを誘導する薬剤を投与してから少なくとも1時間後に投与される、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目 5)

前記タンパク質毒性ストレッサーが化学療法薬である、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

(項目 6)

前記化学療法薬が微小管安定剤である、項目5に記載の方法。

(項目 7)

前記化学療法薬がプロテアソーム阻害剤である、項目5に記載の方法。

(項目 8)

前記タンパク質毒性ストレッサーが放射線である、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記タンパク質毒性ストレッサーが、温熱療法を誘導する薬剤である、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

(項目 10)

HSP90の翻訳後修飾(PTM)状態のモジュレータによる前処置後にHSP90の阻害剤を癌患者に投与することによって癌を治療する方法。

(項目 11)

前記HSP90の翻訳後修飾(PTM)状態のモジュレータが、エピシャペローム複合体の形成を増大するために前記HSP90阻害剤の投与前の十分な時点で投与される、項目10に記載の方法。

(項目 12)

前記HSP90阻害剤が、前記HSP90の翻訳後修飾(PTM)状態のモジュレータの投与から少なくとも1時間後に投与される、項目10に記載の方法。

(項目 13)

前記HSP90の翻訳後修飾(PTM)状態のモジュレータがホスファターゼである、項目11又は12に記載の方法。

(項目 14)

前記HSP90の翻訳後修飾(PTM)状態のモジュレータがキナーゼ阻害剤である、項目11又は12に記載の方法。

(項目 15)

前記キナーゼ阻害剤がP D 4 0 7 8 2 4である、項目14項に記載の方法。

(項目 16)

前記 H S P 9 0 阻害剤が 8 - (6 - ヨード - ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イルスルファニル) - 9 - (3 - イソプロピルアミノ - プロピル) - 9 H - プリン - 6 - イルアミン (P U - H 7 1) 又はその薬学的に許容される塩である、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 17)

前記 P U - H 7 1 の塩が H C 1 塩である、項目 1 6 に記載の方法。

(項目 18)

前記 H S P 9 0 阻害剤が S N X - 5 4 2 2 、 S N X - 2 1 1 2 、 A T 1 3 3 8 7 、 K W - 2 4 7 8 、 又は S T A - 9 0 9 0 である、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 19)

前記 H S P 9 0 阻害剤が、図 1 6 又は図 1 7 に示される化合物である、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

前記 H S P 9 0 阻害剤が G R P 9 4 を選択的に阻害する、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

H S P 7 0 阻害剤を投与するステップをさらに含む、項目 1 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 22)

前記 H S P 7 0 阻害剤が前記タンパク質毒性ストレッサーの後に投与される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目 23)

前記 H S P 7 0 阻害剤が、前記 H S P 9 0 阻害剤の前記投与と同時に又はその前に投与される、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 24)

前記癌が、乳癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を含む肺癌、子宮頸癌、結腸癌、絨毛癌、膀胱癌、子宮頸癌、基底細胞癌、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部及び頸部癌、急性リンパ性癌 (A C L) 、急性骨髓性白血病 (A M L) 及び慢性骨髓性慢性骨髓性白血病 (C M L) を含む骨髓性白血病、多発性骨髓腫、T 細胞白血病リンパ腫、肝臓癌、ホジキン病、リンパ性リンパ腫、神経芽細胞腫、濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫、口腔癌、卵巣癌、肺臓癌、前立腺癌、直腸癌、肉腫、黒色腫などの皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、腎臓癌、骨髄増殖性疾患、胃腸間質性腫瘍、食道癌、胃癌、膀胱癌、肛門癌を含む消化管癌、神経膠腫を含む脳腫瘍、濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫から選択される、項目 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

7 ~ 3 1 日のサイクルにわたってタンパク質毒性ストレッサーと H S P 9 0 阻害剤との組合せを投与することによって癌を治療する方法であって、前記タンパク質毒性ストレッサー及び前記 H S P 9 0 阻害剤が、前記サイクルにわたって少なくとも 1 回投与され、前記タンパク質毒性ストレッサーの各投与後に前記 H S P 9 0 阻害剤が投与される、方法。

(項目 26)

前記治療サイクルが 7 日である、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 27)

前記タンパク質毒性ストレッサー及び H S P 9 0 阻害剤が前記治療サイクルの第 1 日にのみ投与される、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 28)

前記治療サイクルが 2 1 日である、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 29)

前記タンパク質毒性ストレッサー及び H S P 9 0 阻害剤が前記治療サイクルの第 1 日に

のみ投与される、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記タンパク質毒性ストレッサーが化学療法薬である、項目 25 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 31)

前記化学療法薬が微小管安定剤である、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

前記化学療法薬がプロテアソーム阻害剤である、項目 30 に記載の方法。

(項目 33)

前記プロテアソーム阻害剤がボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、及び CEP - 18770 (デランゾミブ) から選択される、項目 32 に記載の方法。

(項目 34)

前記 HSP90 阻害剤の前に投与される前記化学療法薬が、ペメトレキセド、オキサリプラチン、5-FU、ドキソルビシン、レナリドミド、アピオシリブ、PD407824 及び MK1775 から選択される化学療法薬である、項目 30 に記載の方法。

(項目 35)

前記タンパク質毒性ストレッサーが放射線である、項目 25 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 36)

前記タンパク質毒性ストレッサーが、温熱療法を誘導する薬剤である、項目 25 ~ 29 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 37)

前記 HSP90 阻害剤が 8-(6-ヨード-ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イルスルファニル)-9-(3-イソプロピルアミノ-プロピル)-9H-プリン-6-イルアミン (PNU-H71) 又はその薬学的に許容される塩である、項目 25 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 38)

前記 PNU-H71 の塩が HC1 塩である、項目 37 に記載の方法。

(項目 39)

HSP70 阻害剤を投与するステップをさらに含む、項目 25 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 40)

前記 HSP70 阻害剤が前記タンパク質毒性ストレッサーの後に投与される、項目 39 に記載の方法。

(項目 41)

前記 HSP70 阻害剤が前記 HSP90 阻害剤の投与と同時に又はその前に投与される、項目 40 に記載の方法。

(項目 42)

前記癌が、乳癌、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を含む肺癌、子宮頸癌、結腸癌、緜毛癌、膀胱癌、子宮頸癌、基底細胞癌、緜毛癌、結腸癌、大腸癌、子宮内膜癌、食道癌、胃癌、頭部及び頸部癌、急性リンパ性癌 (ALL)、急性骨髓性白血病 (AML) 及び慢性骨髓性慢性骨髓性白血病 (CML) を含む骨髓性白血病、多発性骨髓腫、T 細胞白血病リンパ腫、肝臓癌、ホジキン病、リンパ性リンパ腫、神経芽細胞腫、濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫、口腔癌、卵巣癌、肺臓癌、前立腺癌、直腸癌、肉腫、黑色腫などの皮膚癌、精巣癌、甲状腺癌、腎臓癌、骨髓増殖性疾患、胃腸間質性腫瘍、食道癌、胃癌、膀胱癌、肛門癌を含む消化管癌、神経膠腫を含む脳腫瘍、濾胞性リンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫を含むリンパ腫から選択される、項目 26 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 43)

癌を治療する方法であって、

癌患者からのサンプル中におけるエピシャペロームの存在を検出するステップ、
前記癌患者にHSP90の阻害剤を投与するステップ
を含む方法。

(項目44)

前記エピシャペロームがタンパク質毒性ストレッサーによる前記癌患者の前処置後に検出される、項目43に記載の方法。

(項目45)

前記エピシャペロームが、ネイティブ多量体タンパク質複合体の等電点電気泳動と、その後の1つ又は複数の抗体による固定化複合体のプロービングとによって検出される、項目43に記載の方法。

(項目46)

前記1つ又は複数の抗体がHSP90抗体を含む、項目45に記載の方法。

(項目47)

前記HSP90の阻害剤が、タンパク質毒性ストレッサーによる前処置後に投与され、前記タンパク質毒性ストレッサーが、前記エピシャペロームの形成を増大するために前記HSP90阻害剤の投与前の十分な時点での投与される、項目43に記載の方法。

(項目48)

前記患者が、前記エピシャペロームの形成を増大するために前記HSP90阻害剤の投与前の十分な時点でのタンパク質毒性ストレッサーを受けている、項目43に記載の方法。