

【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25年3月28日(2013.3.28)

【公表番号】特表2012-517238(P2012-517238A)

【公表日】平成24年8月2日(2012.8.2)

【年通号数】公開・登録公報2012-030

【出願番号】特願2011-550131(P2011-550131)

【国際特許分類】

C 12 Q	1/68	(2006.01)
G 01 N	33/15	(2006.01)
G 01 N	33/53	(2006.01)
G 01 N	37/00	(2006.01)
G 01 N	33/48	(2006.01)
G 01 N	33/50	(2006.01)
C 12 N	15/09	(2006.01)

【F I】

C 12 Q	1/68	A
G 01 N	33/15	Z
G 01 N	33/53	M
G 01 N	37/00	1 0 2
G 01 N	33/53	Y
G 01 N	33/48	P
G 01 N	33/50	Z
G 01 N	33/53	D
C 12 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成25年2月8日(2013.2.8)

【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】

以下の段階を含む、その治療を必要とする対象に対する候補治療を同定する報告書を作成する方法：

- (a) 対象由来の試料において免疫組織化学(IHC)解析を行い、SPARC、PGP、Her2/neu、ER、PR、c-kit、AR、CD52、PDGFR、TOP2A、TS、ERCC1、RRM1、BCRP、TOP01、PTEN、MGMT、およびMRP1のうちの少なくとも5つに関するIHCプロファイルを決定する段階；
- (b) 該試料において遺伝子発現解析を行い、ABCC1、ABCG2、ADA、AR、ASNS、BCL2、BIRC5、BRCA1、BRCA2、CD33、CD52、CDA、CES2、DCK、DHFR、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、ECGF1、EGFR、EPHA2、ERBB2、ERCC1、ERCC3、ESR1、FLT1、FOLR2、FYN、GART、GNRH1、GSTP1、HCK、HDAC1、HIF1A、HSP90AA1、IL2RA、HSP90AA1、KDR、KIT、LCK、LYN、MGMT、MLH1、MS4A1、MSH2、NFKB1、NFKB2、OGFR、PDGFC、PDGFRA、PDGFRB、PGR、POLA1、PTEN、PTGS2、RAF1、RARA、RRM1、RRM2、RRM2B、RXRB、RXRG、SPARC、SRC、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TK1、TNF、TOP1、TOP2A、TOP2B、TXNRD1、TYMS、VDR、VEGFA、VHL、YES1、およびZAP70のうちの少なくとも5つに関する遺伝子発現プロファイルを決定する段階；
- (c) 該試料において蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)解析を行い、EGFR

および/またはHER2に関するFISHプロファイルを決定する段階；

(d) 試料において配列決定を行い、KRAS、BRAF、c-KIT、およびEGFRのうちの少なくとも1つに関する配列プロファイルを決定する段階；ならびに

(e) i. 該IHCプロファイル中に含まれる1種もしくは複数種のタンパク質を過剰発現もしくは過小発現するがん細胞、

ii. 該遺伝子発現プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子を過剰発現もしくは過小発現するがん細胞、

iii. 該FISHプロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子において突然変異を有さないか、1つもしくは複数の突然変異を有するか、または遺伝子コピー数の変化を有するがん細胞、および/または

iv. 該配列プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子において突然変異を有さないか、または1つもしくは複数の突然変異を有するがん細胞

に対する生物活性が判明している治療についてのマッピングを含む規則データベースに対して、該IHCプロファイル、遺伝子発現プロファイル、FISHプロファイル、および配列プロファイルを比較する段階；ならびに

(f) 該候補治療を同定する報告書を作成する段階であって、該候補治療が、

i. 段階(e)の比較によって、治療が該がんに対する生物活性を有するはずであることが示されて、かつ

ii. 段階(e)の比較によって、該がんの治療に関して該治療の禁忌が示されない  
かどうか同定される段階。

#### 【請求項2】

(a) 免疫組織化学(IHC)プロファイルが、SPARC、PGP、Her2/neu、ER、PR、c-kit、AR、CD52、PDGFR、TOP2A、TS、ERCC1、RRM1、BCRP、TOP01、PTEN、MGMT、およびMRP1からなる少なくともタンパク質群に関するIHC解析を含み；

(b) 遺伝子発現プロファイルが、ABCC1、ABCG2、ADA、AR、ASNS、BCL2、BIRC5、BRCA1、BRCA2、CD33、CD52、CDA、CES2、DCK、DHFR、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、ECGF1、EGFR、EPHA2、ERBB2、ERCC1、ERCC3、ESR1、FLT1、FOLR2、FYN、GART、GNRH1、GSTP1、HCK、HDAC1、HIF1A、HSP90AA1、IL2RA、HSP90AA1、KDR、KIT、LCK、LYN、MGMT、MLH1、MS4A1、MSH2、NFKB1、NFKB2、OGFR、PDGFC、PDGFRA、PDGFRB、PGR、POLA1、PTEN、PTGS2、RAF1、RARA、RRM1、RRM2、RRM2B、RXRB、RXRG、SPARC、SRC、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TK1、TNF、TOP1、TOP2A、TOP2B、TXNRD1、TYMS、VDR、VEGFA、VHL、YES1、およびZAP70からなる少なくとも遺伝子群に関する遺伝子発現解析を含み；

(c) 蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)プロフィールが、EGFRおよびHER2からなる少なくとも遺伝子群に関するFISH解析を含み；且つ

配列プロファイルが、KRAS、BRAF、c-KIT、およびEGFRからなる少なくとも遺伝子群に関する配列解析を含む、

請求項1記載の方法。

#### 【請求項3】

試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織、新鮮凍結(FF)組織、または核酸もしくはタンパク質分子を保存する溶液中に含まれる組織を含む、請求項1または2記載の方法。

#### 【請求項4】

遺伝子発現解析が、低密度マイクロアレイ、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)、定量的リアルタイムPCR、発現マイクロアレイ、比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)マイクロアレイ、一塩基多型(SNP)マイクロアレイ、プロテオミクスアレイ、抗体アレイ、大規模並列シグネチャー配列決定(MPSS)、次世代シーケンシング、または遺伝子発現の連続解析(SAGE)を用いて行われる、請求項1または2記載の方法。

#### 【請求項5】

IHCプロファイルが、1) 少なくともSPARC、TOP2A、および/もしくはPTEN；2) DCK、EGFR、BRCA1、CK 14、CK 17、CK 5/6、E-カドヘリン、p95、PARP-1、TLE3のうちの1つもしく

は複数；3) Cox-2および/もしくはKi-67；ならびに/または4) EGFRに関するIHC解析を含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項6】

遺伝子発現プロファイルが、少なくともCD52に関する遺伝子発現解析を含む、請求項1記載の方法。

【請求項7】

遺伝子発現プロファイルがさらに、EGFR、SP ARC、C-kit、ER、PR、アンドロゲン受容体、PGP、RRMI、TOPO1、BRCP1、MRP1、MGMT、PDGFR、DCK、ERCC1、チミジル酸合成酵素、Her2/neu、TOP02A、ADA、AR、ASNA、BCL2、BRCA2、CD33、CDW52、CES2、DNMT1、EGFR、ERBB2、ERCC3、ESRI、FOLR2、GART、GSTP1、HDAC1、HIF1A、HSPCA、IL2RA、KIT、MLH1、MS4A1、MASH2、NFKB2、NFKB1A、OGFR、PDGFC、PDGFRA、PDGFRB、PGR、POLA、PTEN、PTGS2、RAF1、RARA、RXRB、SPARC、SSTR1、TK1、TNF、TOP1、TOP2A、TOP2B、TXNRD1、TYMS、VDR、VEGF、VHL、またはZAP70のうちの1つまたは複数の遺伝子発現解析を含む、請求項1記載の方法。

【請求項8】

FISHプロファイルがさらに、c-Mycおよび/またはTOP2AのFISH解析を含む、請求項1記載の方法。

【請求項9】

配列プロファイルがさらに、PI3Kの配列解析を含む、請求項1記載の方法。

【請求項10】

IHCプロファイリング、遺伝子発現プロファイリング、FISHプロファイリング、および配列プロファイリングに用いられる遺伝子が、ABCC1、ABCG2、ACE2、ADA、ADH1C、ADH4、AGT、アンドロゲン受容体、AR、AREG、ASNS、BCL2、BCRP、BDCA1、BIRC5、B-RAF、BRCA1、BRCA2、CA2、カベオリン、CD20、CD25、CD52、CDA、CDK2、CDW52、CES2、CK 14、CK 17、CK 5/6、c-KIT、c-MET、c-Myc、COX-2、サイクリンD1、DCK、DHFR、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、E-カドヘリン、ECGF1、EGFR、EPHA2、エピレギュリン、ER、ERBR2、ERCC1、ERCC3、EREG、ESR1、FLT1、葉酸受容体、FOLR1、FOLR2、FSHB、FSHPRH1、FSHR、FYN、GART、GNRH1、GNRHR1、GSTP1、HCK、HDAC1、Her2/Neu、HGF、HIF1A、HIG1、HSP90、HSP90AA1、HSPCA、IL13RA1、IL2RA、KDR、KIT、K-RAS、LCK、LTB、リンホトキシン受容体、LYN、MGMT、MLH1、MRP1、MS4A1、MSH2、Myc、NFKB1、NFKB2、NFKB1A、ODC1、OGFR、p53、p95、PARP-1、PDGFC、PDGFR、PDGFRA、PDGFRB、PGP、PGR、PI3K、POLA、POLA1、PPARG、PPARGC1、PR、PTEN、PTGS2、RAF1、RARA、RRM1、RRM2、RRM2B、RXRB、RXRG、SPARC、SPARC M C、SPARC PC、SRC、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5、サバイビン、TK1、TLE3、TNF、TOP1、TOP2A、TOP2B、TOP01、TOP02B、トポイソメラーゼII、TS、TXN、TXNRD1、TYMS、VDR、VEGF、VEGFA、VEGFC、VHL、YES1、およびZAP70のうちの1つまたは複数を独立して含む、請求項1記載の方法。

【請求項11】

規則データベースが、表1および/または表2に記載される規則を含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項12】

規則データベース内に含まれる規則が、標的遺伝子または遺伝子産物に特有の様々な治療の有効性に基づいている、請求項1または2記載の方法。

【請求項13】

報告書が、同定された候補治療の優先順位リストを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項14】

優先順位づけが、1) 遺伝子発現解析、およびIHC解析またはFISH解析のいずれかの結果；2) 遺伝子発現解析ではなく、IHC解析の結果；ならびに3) IHC解析ではなく、遺伝子発現解析の結果に基づく治療に則して、優先順位の高いものから優先順位の低いものへと治療を順序づけることを含む、請求項13記載の方法。

【請求項15】

候補治療が1つまたは複数の候補治療薬を含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項16】

1つまたは複数の候補治療薬が、5-フルオロウラシル、アバレリックス、アレムツズマブ、アミノグルテチミド、アナストラゾール(Anastrazole)、アロマターーゼ阻害薬(アナストラゾール、レトロゾール)、アスピラギナーゼ、アスピリン、ATRA、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ボルテゾミブ、カルシトリオール、カペシタビン、カルボプラチン、セレコキシブ、セツキシマブ、化学内分泌療法、コレカルシフェロール、シスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、シクロホスファミド/ビンクリスチン、シタラビン、ダサチニブ、デシタビン、ドキソルビシン、エピルビシン、エピルビシン、エルロチニブ、エトポシド、エキセメスタン、フルオロピリミジン、フルタミド、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲフィチニブおよびトラスツズマブ、ゲムシタビン、ゴナドレリン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イマチニブ、イリノテカン、イクサベピロン、ラパチニブ、レトロゾール、リューブロリド、リポソームドキソルビシン、メドロキシプロゲステロン、メgestrol、メトトレキサート、マイトマイシン、nab-パクリタキセル、オクトレオチド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パニツムマブ、ペグアスバルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ソラフェニブ、スニチニブ、タモキシフェン、タモキシフェンに基づく治療、テモゾロミド、トポテカン、トレミフェン、トラスツズマブ、VBMCP/シクロホスファミド、ビンクリスチン、セツキシマブ+ゲムシタビン、セツキシマブ+イリノテカン、ジエチルスチベスロール(diethylstibesterol)、ゲムシタビン+エトポシド、ゲムシタビン+ペメトレキセド、イリノテカン+ソラフェニブ、ラパチニブ+タモキシフェン、レトロゾール+カペシタビン、nab-パクリタキセル+ゲムシタビン、nab-パクリタキセル+トラスツズマブ、オキサリプラチン+5FU+トラスツズマブ、スニチニブ+マイトマイシン、テモゾロミド+ベバシズマブ、テモゾロミド+ソラフェニブ、またはそれらの任意の組み合わせを含む、請求項15記載の方法。

【請求項17】

試料ががん細胞を含み、任意で該がん細胞が転移性がん細胞である、請求項1または2記載の方法。

【請求項18】

対象が、がんを治療するための1つまたは複数の治療薬で以前に治療を受けている、請求項1または2記載の方法。

【請求項19】

対象が、段階(f)で同定された1つまたは複数の候補治療薬で以前に治療を受けていない、請求項1または2記載の方法。

【請求項20】

がんが以前の治療に対して難治性であり、任意で以前の治療ががんの標準ケアを含む、請求項18記載の方法。

【請求項21】

がんが、前立腺癌、肺癌、黒色腫、小細胞癌(食道/後腹膜)、胆管癌、中皮腫、頭頸部癌(SCC)、膵癌、膵臓神経内分泌癌、小細胞癌、胃癌、腹膜偽粘液腫、肛門管癌(SCC)、膀胱癌(SCC)、子宮頸癌、腎癌、エクリン汗腺腺癌、唾液腺腺癌、子宮軟部組織肉腫(子宮)、GIST(胃)、甲状腺未分化癌、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆管癌、中皮腫、汗腺癌、または副鼻腔(accessory, sinuses)、中耳および内耳、副腎、虫垂、造血系、骨および関節、脊髄、乳房、小脳、子宮頸部、結合軟部組織、子宮体、食道、眼、鼻、眼球、卵管、肝外胆管、口腔、肝内胆管、腎臓、虫垂-結腸、喉頭、口唇、肝臓、肺および気管支、リンパ節、大脳、脊髄、鼻軟骨、網膜、眼、中咽頭、内分泌腺、女性生殖器、卵巣、膵臓、陰茎および陰嚢、脳下垂体、胸膜、前立腺、直腸、腎孟、尿管、腹膜、唾液腺、皮膚、小腸、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、未知、膀胱、子宮、腔、陰唇、ならびに外陰のがんを含む、請求項1または2記載の方法。

【請求項22】

試料が、脂肪、副腎皮質、副腎、副腎-髓質、虫垂、膀胱、血液、血管、骨、骨軟骨、

脳、乳房、軟骨、子宮頸部、結腸、S状結腸、樹状細胞、骨格筋、子宮内膜、食道、卵管、線維芽細胞、胆嚢、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節、メラニン細胞、中皮内層、筋上皮細胞、骨芽細胞、卵巣、胰臓、耳下腺、前立腺、唾液腺、副鼻腔組織、骨格筋、皮膚、小腸、平滑筋、胃、滑膜、関節内層組織(joint lining tissue)、腱、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、および子宮体からなる群より選択される細胞を含む、請求項1または2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】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0026】

本発明の方法を用いて、対象の無進行生存期間(PFS)または無病生存期間(DFS)が延長され得る。例えば、PFSまたはDFSは、以前の治療と比較して少なくとも約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または少なくとも約100%延長され得る。加えて、候補治療を選択するために本発明の方法を用いて、患者の寿命が延長され得る。例えば、患者の寿命は、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、1ヶ月、5週間、6週間、7週間、8週間、2ヶ月、9週間、10週間、11週間、12週間、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、2年、2年半、3年、4年、または少なくとも5年延長され得る。

#### [本発明1001]

以下の段階を含む、その治療を必要とする対象に対する候補治療を同定する方法：

(a) 対象由来の試料において免疫組織化学(IHC)解析を行い、少なくとも5種類のタンパク質に関するIHC発現プロファイルを決定する段階；

(b) 該試料においてマイクロアレイ解析を行い、少なくとも10種類の遺伝子に関するマイクロアレイ発現プロファイルを決定する段階；

(c) 該試料において蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)解析を行い、少なくとも1種類の遺伝子に関するFISH突然変異プロファイルを決定する段階；

(d) 該試料においてDNA配列決定を行い、少なくとも1種類の遺伝子に関する配列決定突然変異プロファイルを決定する段階；ならびに

(e) i. 該IHC発現プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種のタンパク質を過剰発現もしくは過小発現するがん細胞、

ii. 該マイクロアレイ発現プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子を過剰発現もしくは過小発現するがん細胞、

iii. 該FISH突然変異プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子において突然変異を有さないか、もしくは1つもしくは複数の突然変異を有するがん細胞、および/または

iv. 該配列決定突然変異プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子において突然変異を有さないか、もしくは1つもしくは複数の突然変異を有するがん細胞

に対する生物活性が判明している治療についてのマッピングを含む規則データベースに対して、該IHC発現プロファイル、マイクロアレイ発現プロファイル、FISH突然変異プロファイル、および配列決定突然変異プロファイルを比較する段階；ならびに

(f) i. 段階(e)の比較によって、治療が該がんに対する生物活性を有するはずであることが示されて、かつ

ii. 段階(e)の比較によって、該がんの治療に関して該治療の禁忌が示されない場合に、候補治療を同定する段階。

#### [本発明1002]

以下の段階を含む、その治療を必要とする対象に対する候補治療を同定する方法：

(a) 対象由来の試料において免疫組織化学(IHC)解析を行い、SPARC、PGP、Her2/neu、ER

、PR、c-kit、AR、CD52、PDGFR、TOP2A、TS、ERCC1、RRM1、BCRP、TOP01、PTEN、MGMT、およびMRP1のうちの少なくとも5つに関するIHC発現プロファイルを決定する段階；

(b) 試料においてマイクロアレイ解析を行い、ABCC1、ABCG2、ADA、AR、ASNS、BCL2、BIRC5、BRCA1、BRCA2、CD33、CD52、CDA、CES2、DCK、DHFR、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、ECGF1、EGFR、EPHA2、ERBB2、ERCC1、ERCC3、ESR1、FLT1、FOLR2、FYN、GART、GNRH1、GSTP1、HCK、HDAC1、HIF1A、HSP90AA1、IL2RA、HSP90AA1、KDR、KIT、LCK、LYN、MGMT、MLH1、MS4A1、MSH2、NFKB1、NFKB2、OGFR、PDGFC、PDGFRA、PDGFRB、PGR、POLA1、PTEN、PTGS2、RAF1、RARA、RRM1、RRM2、RRM2B、RXRB、RXRG、SPARC、SRC、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTTR4、SSTR5、TK1、TNF、TOP1、TOP2A、TOP2B、TXNRD1、TYMS、VDR、VEGFA、VHL、YES1、およびZAP70のうちの少なくとも5つに関するマイクロアレイ発現プロファイルを決定する段階；

(c) 試料において蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)解析を行い、EGFRおよび/またはHER2に関するFISH突然変異プロファイルを決定する段階；

(d) 試料においてDNA配列決定を行い、KRAS、BRAF、c-KIT、およびEGFRのうちの少なくとも1つに関する配列決定突然変異プロファイルを決定する段階；ならびに

(e) i. 該IHC発現プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種のタンパク質を過剰発現もしくは過小発現するがん細胞、

ii. 該マイクロアレイ発現プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子を過剰発現もしくは過小発現するがん細胞、

iii. 該FISH突然変異プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子において突然変異を有さないか、もしくは1つもしくは複数の突然変異を有するがん細胞、および/または

iv. 該配列決定突然変異プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子において突然変異を有さないか、もしくは1つもしくは複数の突然変異を有するがん細胞に対する生物活性が判明している治療についてのマッピングを含む規則データベースに対して、該IHC発現プロファイル、マイクロアレイ発現プロファイル、FISH突然変異プロファイル、および配列決定突然変異プロファイルを比較する段階；ならびに

(f) i. 段階(e)の比較によって、治療が該がんに対する生物活性を有するはずであることが示されて、かつ

ii. 段階(e)の比較によって、該がんの治療に関して該治療の禁忌が示されない場合に、候補治療を同定する段階。

### [本発明1003]

以下の段階を含む、その治療を必要とする対象のがんに対する候補治療を同定する方法：

(a) 対象由来の試料において免疫組織化学(IHC)解析を行い、SPARC、PGP、Her2/neu、ER、PR、c-kit、AR、CD52、PDGFR、TOP2A、TS、ERCC1、RRM1、BCRP、TOP01、PTEN、MGMT、およびMRP1からなる少なくともタンパク質群に関するIHC発現プロファイルを決定する段階；

(b) 試料においてマイクロアレイ解析を行い、ABCC1、ABCG2、ADA、AR、ASNS、BCL2、BIRC5、BRCA1、BRCA2、CD33、CD52、CDA、CES2、DCK、DHFR、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、ECGF1、EGFR、EPHA2、ERBB2、ERCC1、ERCC3、ESR1、FLT1、FOLR2、FYN、GART、GNRH1、GSTP1、HCK、HDAC1、HIF1A、HSP90AA1、IL2RA、HSP90AA1、KDR、KIT、LCK、LYN、MGMT、MLH1、MS4A1、MSH2、NFKB1、NFKB2、OGFR、PDGFC、PDGFRA、PDGFRB、PGR、POLA1、PTEN、PTGS2、RAF1、RARA、RRM1、RRM2、RRM2B、RXRB、RXRG、SPARC、SRC、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTTR4、SSTR5、TK1、TNF、TOP1、TOP2A、TOP2B、TXNRD1、TYMS、VDR、VEGFA、VHL、YES1、およびZAP70からなる少なくとも遺伝子群に関するマイクロアレイ発現プロファイルを決定する段階；

(c) 試料において蛍光インサイチューハイブリダイゼーション(FISH)解析を行い、EGFRおよびHER2からなる少なくとも遺伝子群に関するFISH突然変異プロファイルを決定する段階；

(d) 試料においてDNA配列決定を行い、KRAS、BRAF、c-KIT、およびEGFRからなる少なくとも遺伝子群に関する配列決定突然変異プロファイルを決定する段階；ならびに

(e) i. 該IHC発現プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種のタンパク質を過剰発現もしくは過小発現するがん細胞、

ii. 該マイクロアレイ発現プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子を過剰発現もしくは過小発現するがん細胞、

iii. 該FISH突然変異プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子において突然変異を有さないか、もしくは1種以上の突然変異を有するがん細胞、および/または

iv. 該配列決定突然変異プロファイル中に含まれる1種もしくは複数種の遺伝子において突然変異を有さないか、もしくは1種以上の突然変異を有するがん細胞

に対する生物活性が判明している治療についてのマッピングを含む規則データベースに対して、該IHC発現プロファイル、マイクロアレイ発現プロファイル、FISH突然変異プロファイル、および配列決定突然変異プロファイルを比較する段階；ならびに

(f) i. 段階(e)の比較によって、治療が該がんに対する生物活性を有するはずであることが示されて、かつ

ii. 段階(e)の比較によって、該がんの治療に関して該治療の禁忌が示されない場合に、候補治療を同定する段階。

[本発明1004]

試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)組織、新鮮凍結(FF)組織、または核酸もしくはタンパク質分子を保存する溶液中に含まれる組織を含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1005]

マイクロアレイ解析、FISH突然変異解析、または配列決定突然変異解析のうちのいずれか1つが行われない、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1006]

試料が品質管理試験に合格している、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1007]

品質管理試験がA260/A280比またはRPL13a mRNAのRT-PCRのCt値を含む、本発明1006の方法。

[本発明1008]

品質管理試験が、1.5より低いA260/A280比または30より高いRPL13a Ct値を含む、本発明1007の方法。

[本発明1009]

IHC発現プロファイリングが、段階(a)に記載されるバイオマーカーの少なくとも50%、60%、70%、80%、または90%に関して行われる、本発明1002の方法。

[本発明1010]

マイクロアレイ発現プロファイリングが、段階(b)に記載されるバイオマーカーの少なくとも50%、60%、70%、80%、または90%に関して行われる、本発明1002の方法。

[本発明1011]

マイクロアレイ発現プロファイリングが、低密度マイクロアレイ、発現マイクロアレイ、比較ゲノムハイブリダイゼーション(CGH)マイクロアレイ、一塩基多型(SNP)マイクロアレイ、プロテオミクスアレイ、または抗体アレイを用いて行われる、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1012]

IHC発現プロファイリングが少なくともSPARC、TOP2A、および/またはPTENに関して行われる、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1013]

マイクロアレイ発現プロファイリングが少なくともCD52に関して行われる、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1014]

IHC発現プロファイリングがさらに、DCK、EGFR、BRCA1、CK 14、CK 17、CK 5/6、E-カドヘリン、p95、PARP-1、SPARC、およびTLE3のうちの1つまたは複数をアッセイすることからなる、本発明1002の方法。

[本発明1015]

IHC発現プロファイリングがさらに、Cox-2および/またはKi-67をアッセイすることからなる、本発明1002の方法。

[本発明1016]

マイクロアレイ発現プロファイリングがさらに、HSPCAをアッセイすることからなる、本発明1002の方法。

[本発明1017]

FISH突然変異プロファイリングがさらに、c-Mycおよび/またはTOP2Aをアッセイすることからなる、本発明1002の方法。

[本発明1018]

配列決定突然変異プロファイリングがさらに、PI3Kをアッセイすることからなる、本発明1002の方法。

[本発明1019]

IHC発現プロファイリング、マイクロアレイ発現プロファイリング、FISH突然変異プロファイリング、および配列決定突然変異プロファイリングに用いられる遺伝子が、ABCC1、ABCG2、ACE2、ADA、ADH1C、ADH4、AGT、アンドロゲン受容体、AR、AREG、ASNS、BCL2、BCRP、BDCA1、BIRC5、B-RAF、BRCA1、BRCA2、CA2、カベオリン、CD20、CD25、CD33、CD52、CDA、CDK2、CDW52、CES2、CK 14、CK 17、CK 5/6、c-KIT、c-Myc、COX-2、サイクリンD1、DCK、DHFR、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、E-カドヘリン、ECGF1、EGFR、EPHA2、エピレギュリン、ER、ERBR2、ERCC1、ERCC3、EREG、ESR1、FLT1、葉酸受容体、FOLR1、FOLR2、FSH B、FSHPRH1、FSHR、FYN、GART、GNRH1、GNRHR1、GSTP1、HCK、HDAC1、Her2/Neu、HGF、HIF1A、HIG1、HSP90、HSP90AA1、HSPCA、IL13RA1、IL2RA、KDR、KIT、K-RAS、LCK、LTB、リンホトキシン受容体、LYN、MGMT、MLH1、MRP1、MS4A1、MSH2、Myc、NFkB1、NFkB2、NFKBIA、ODC1、OGFR、p53、p95、PARP-1、PDGFC、PDGFR、PDGFRA、PDGFRB、PGP、PGR、PI3K、POLA、POLA1、PPARG、PPARGC1、PR、PTEN、PTGS2、RAF1、RARA、RRM1、RRM2、RRM2B、RXRB、RXRG、SPARC、SPARC MC、SPARC PC、SRC、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5、サバイビン、TK1、TLE3、TNF、TOP1、TOP2A、TOP2B、TOP01、TOP02B、トポイソメラーゼII、TS、TXN、TXNRD1、TYMS、VDR、VEGF、VEGFA、VEGFC、VHL、YES1、およびZAP70のうちの1つまたは複数を独立して含む、本発明1001の方法。

[本発明1020]

IHC発現プロファイリングが、SPARC、PGP、Her2/neu、ER、PR、c-kit、AR、CD52、PDGFR、TOP2A、TS、ERCC1、RRM1、BCRP、TOP01、PTEN、MGMT、およびMRP1のうちの1つまたは複数をアッセイすることを含む、本発明1001の方法。

[本発明1021]

マイクロアレイ発現プロファイリングが、ABCC1、ABCG2、ADA、AR、ASNS、BCL2、BIRC5、BRCA1、BRCA2、CD33、CD52、CDA、CES2、DCK、DHFR、DNMT1、DNMT3A、DNMT3B、ECGF1、EGFR、EPHA2、ERBB2、ERCC1、ERCC3、ESR1、FLT1、FOLR2、FYN、GART、GNRH1、GSTP1、HCK、HDAC1、HIF1A、HSP90AA1、IL2RA、HSP90AA1、KDR、KIT、LCK、LYN、MGMT、MLH1、MS4A1、MSH2、NFkB1、NFkB2、OGFR、PDGFC、PDGFRA、PDGFRB、PGR、POLA1、PTEN、PTGS2、RAF1、RARA、RRM1、RRM2、RRM2B、RXRB、RXRG、SPARC、SPARC MC、SPARC PC、SRC、SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5、TK1、TNF、TOP1、TOP2A、TOP2B、TXNRD1、TYMS、VDR、VEGFA、VEGFC、VHL、YES1、およびZAP70のうちの1つまたは複数をアッセイすることを含む、本発明1001の方法。

[本発明1022]

FISH突然変異プロファイリングが、EGFRおよび/またはHER2をアッセイすることを含む、本発明1001の方法。

[本発明1023]

配列決定突然変異プロファイリングが、KRAS、BRAF、c-KIT、およびEGFRのうちの1つま

たは複数をアッセイすることを含む、本発明1001の方法。

[本発明1024]

マイクロアレイ発現解析が、遺伝子が参照と比べて統計的有意性をもって上方制御されるかまたは下方制御されるかを同定することを含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1025]

統計的有意性が、0.05、0.01、0.005、0.001、0.0005、または0.0001以下のp値で判定される、本発明1024の方法。

[本発明1026]

p値が多重比較に関して補正される、本発明1025の方法。

[本発明1027]

多重比較の補正がボンフェローニ補正またはその改良法を含む、本発明1026の方法。

[本発明1028]

IHC解析が、試料の30%またはそれ以上が+2またはそれ以上の染色強度であるかどうかを判定することを含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1029]

規則データベースが、表1および/または表2に記載される規則を含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1030]

規則データベース内に含まれる規則が、標的遺伝子または遺伝子産物に特有の様々な治療の有効性に基づいている、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1031]

候補治療の優先順位リストが同定される、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1032]

優先順位づけが、マイクロアレイ解析、およびIHC解析またはFISH解析のいずれかに基づく治療；マイクロアレイ解析ではなく、IHC解析に基づく治療；ならびにIHC解析ではなく、マイクロアレイ解析に基づく治療に則して、優先順位の高いものから優先順位の低いものへと治療を順序づけることを含む、本発明1031の方法。

[本発明1033]

治療が1つまたは複数の候補治療薬の投与を含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1034]

1つまたは複数の候補治療薬が、5-フルオロウラシル、アバレリックス、アレムツズマブ、アミノグルテチミド、アナストラゾール(Anastrazole)、アロマターーゼ阻害薬(アナストラゾール、レトロゾール)、アスピラギナーゼ、アスピリン、ATRA、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ボルテゾミブ、カルシトリオール、カペシタピン、カルボプラチニン、セレコキシブ、セツキシマブ、化学内分泌療法、コレカルシフェロール、シスプラチニン、カルボプラチニン、シクロホスファミド、シクロホスファミド/ビンクリスチン、シタラビン、ダサチニブ、デシタビン、ドキソルビシン、エビルビシン、エビルビシン、エルロチニブ、エトボシド、エキセメスタン、フルオロピリミジン、フルタミド、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲフィチニブおよびトラスツズマブ、ゲムシタビン、ゴナドレリン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イマチニブ、イリノテカン、イクサベピロン、ラパチニブ、レトロゾール、リュープロリド、リポソームドキソルビシン、メドロキシプロゲステロン、メgestrol、メトトレキサート、マイトマイシン、na b-パクリタキセル、オクトレオチド、オキサリプラチニン、パクリタキセル、パニツムマブ、ペグアスバルガーゼ、ペメトレキセド、ペントスタチン、ソラフェニブ、スニチニブ、タモキシフェン、タモキシフェンに基づく治療、テモゾロミド、トポテカン、トレミフェン、トラスツズマブ、VBMCP/シクロホスファミド、ビンクリスチン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1033の方法。

[本発明1035]

1つまたは複数の候補治療薬が、5FU、ベバシズマブ、カペシタビン、セツキシマブ、セツキシマブ + ゲムシタビン、セツキシマブ + イリノテカン、シクロホスファミド、ジエチルスチベスチロール(diethylstibesterol)、ドキソルビシン、エルロチニブ、エトポシド、エキセメスタン、フルオロピリミジン、ゲムシタビン、ゲムシタビン + エトポシド、ゲムシタビン + ペメトレキセド、イリノテカン、イリノテカン + ソラフェニブ、ラパチニブ、ラパチニブ + タモキシフェン、レトロゾール、レトロゾール + カペシタビン、マイトイシン、nab-パクリタキセル、nab-パクリタキセル + ゲムシタビン、nab-パクリタキセル + トラスツズマブ、オキサリプラチン、オキサリプラチン + 5FU + トラスツズマブ、パニツムマブ、ペメトレキセド、ソラフェニブ、スニチニブ、スニチニブ、スニチニブ + マイトイシン、タモキシフェン、テモゾロミド、テモゾロミド + ベバシズマブ、テモゾロミド + ソラフェニブ、トラスズマブ、ピンクリスチン、またはそれらの任意の組み合わせを含む、本発明1033の方法。

[本発明1036]

試料ががん細胞を含む、本発明1001または1002の方法。

[本発明1037]

対象が、がんを治療するための1つまたは複数の治療薬で以前に治療を受けている、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1038]

対象が、段階(f)で同定された1つまたは複数の候補治療薬で以前に治療を受けていない、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1039]

がんが転移性がんを含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1040]

がんが以前の治療に対して難治性である、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1041]

以前の治療ががんの標準ケアを含む、本発明1040の方法。

[本発明1042]

がんが、前立腺癌、肺癌、黒色腫、小細胞癌(食道/後腹膜)、胆管癌、中皮腫、頭頸部癌(SCC)、膵癌、膵臓神経内分泌癌、小細胞癌、胃癌、腹膜偽粘液腫、肛門管癌(SCC)、膀胱癌(SCC)、子宮頸癌、腎癌、エクリン汗腺腺癌、唾液腺腺癌、子宮軟部組織肉腫(子宮)、GIST(胃)、または甲状腺未分化癌を含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1043]

がんが、副鼻腔(accessory, sinuses)、中耳、および内耳、副腎、虫垂、造血系、骨および関節、脊髄、乳房、小脳、子宮頸部、結合軟部組織、子宮体、食道、眼、鼻、眼球、卵管、肝外胆管、口腔、肝内胆管、腎臓、虫垂-結腸、喉頭、口唇、肝臓、肺および気管支、リンパ節、大脳、脊髄、鼻軟骨、網膜、眼、中咽頭、内分泌腺、女性生殖器、卵巢、膵臓、陰茎および陰嚢、脳下垂体、胸膜、前立腺、直腸腎孟、尿管、腹膜、唾液腺、皮膚、小腸、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、未知、膀胱、子宮、腎、陰唇、ならびに外陰のがんを含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1044]

試料が、脂肪、副腎皮質、副腎、副腎-髓質、虫垂、膀胱、血液、血管、骨、骨軟骨、脳、乳房、軟骨、子宮頸部、結腸、S状結腸、樹状細胞、骨格筋、子宮内膜、食道、卵管、線維芽細胞、胆囊、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節、メラニン細胞、中皮内層、筋上皮細胞、骨芽細胞、卵巢、膵臓、耳下腺、前立腺、唾液腺、副鼻腔組織、骨格筋、皮膚、小腸、平滑筋、胃、滑膜、関節内層組織(joint lining tissue)、腱、精巣、胸腺、甲状腺、子宮、および子宮体からなる群より選択される細胞を含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1045]

がんが、乳癌、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆管癌、中皮腫、汗腺癌、またはGIST癌を含む、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1046]

対象の無進行生存期間(PFS)または無病生存期間(DFS)が延長される、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1047]

PFSまたはDFSが、以前の治療と比較して少なくとも約10%、約15%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、または少なくとも約100%延長される、本発明1046の方法。

[本発明1048]

候補治療の選択により対象の寿命が延長される、本発明1001、1002、または1003の方法。

[本発明1049]

患者の寿命が、少なくとも1週間、2週間、3週間、4週間、1ヶ月、5週間、6週間、7週間、8週間、2ヶ月、9週間、10週間、11週間、12週間、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、12ヶ月、13ヶ月、14ヶ月、15ヶ月、16ヶ月、17ヶ月、18ヶ月、19ヶ月、20ヶ月、21ヶ月、22ヶ月、23ヶ月、24ヶ月、2年、2年半、3年、4年、または少なくとも5年延長される、本発明1048の方法。