

【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9月28日(2017.9.28)

【公表番号】特表2016-528914(P2016-528914A)

【公表日】平成28年9月23日(2016.9.23)

【年通号数】公開・登録公報2016-056

【出願番号】特願2016-537848(P2016-537848)

【国際特許分類】

C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
C 1 2 M	1/34	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	1/16	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q	1/68	Z N A A
C 1 2 Q	1/68	Z
C 1 2 M	1/34	Z
C 1 2 N	15/00	F
A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成29年8月15日(2017.8.15)

【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】

マルチキナーゼ阻害剤に対する対象の応答性判定のためのキットの製造における遺伝子マーカーのパネルの使用であって、

前記遺伝子マーカーのパネルはSEC14L2、H6PD、TMEM140、SLC2A5、ACTA1、IRF8、STAT2、及びUGT2A1からなる群から選択される少なくとも1種以上のマーカーを含み、

前記パネルの前記活性プロファイルが測定され、および所定の活性プロファイルと比較され、

前記対象の応答性が、前記遺伝子マーカーのパネルの前記活性プロファイルと前記所定の活性プロファイルとの比較に基づいて判定され、

前記マルチキナーゼ阻害剤が、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)が介在する血管形成を標的とし、かつRAF/細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)キナーゼ(MEK)/ERKカスケードを阻害する、前記使用。

【請求項2】

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが、遺伝子発現レベル、RNA活性レベル、またはタンパク質活性レベルを含む、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

前記パネルが、少なくとも 2 種、3 種、または 4 種の遺伝子マーカーを含む、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 4】

前記所定の活性プロファイルが遺伝子発現レベルである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

前記マルチキナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、バンデタニブ、バゾパニブ、カボザンチニブ、またはそれらの混合物である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 6】

前記対象が、肝細胞がんを有するヒトである、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 7】

必要な対象を治療するための医薬の製造におけるマルチキナーゼ阻害剤の使用であって

S E C 1 4 L 2 、 H 6 P D 、 T M E M 1 4 0 、 S L C 2 A 5 、 A C T A 1 、 I R F 8 、 S T A T 2 、 及び U G T 2 A 1 からなる群から選択される少なくとも 1 種以上のマーカーを含む遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルについて対象を試験する段階、

前記パネルの前記活性プロファイルを、所定の活性プロファイルと比較する段階を含み、

前記パネルの前記活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルの範囲内である場合に、前記対象に前記マルチキナーゼ阻害剤が投与され、前記マルチキナーゼ阻害剤が、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) が介在する血管形成を標的とし、かつ R A F / 細胞外シグナル調節キナーゼ (E R K) キナーゼ (M E K) / E R K カスケードを阻害する、前記使用。

【請求項 8】

S E C 1 4 L 2 、 H 6 P D 、 T M E M 1 4 0 、 S L C 2 A 5 、 A C T A 1 、 I R F 8 、 S T A T 2 、 及び U G T 2 A 1 からなる群から選択される少なくとも 2 種以上の遺伝子マーカーを含む遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルのコレクション。

【請求項 9】

S E C 1 4 L 2 、 H 6 P D 、 T M E M 1 4 0 、 S L C 2 A 5 、 A C T A 1 、 I R F 8 、 S T A T 2 、 及び U G T 2 A 1 からなる群から選択される少なくとも 2 種以上の遺伝子マーカーの検出のためのプローブを含むアレイ。

【請求項 10】

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルの範囲内である場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性であると判定される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 11】

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルの範囲外である場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性でないと判定される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 12】

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルと同様であるかまたはより低い場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性であると判定される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 13】

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルより高い場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性でないと判定される、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 14】

マルチキナーゼ阻害剤に対する対象の応答性判定のためのキットの製造における遺伝子

マークーのパネルの使用であって、

前記遺伝子マークーのパネルは S E C 1 4 L 2 、 H 6 P D 、 T M E M 1 4 0 、 S L C 2 A 5 、 A C T A 1 、 I R F 8 、 S T A T 2 、 及び U G T 2 A 1 からなる群から選択される少なくとも 1 種以上のマークーを含み、

前記パネルの前記活性プロファイルが測定され、および所定の陰性の活性プロファイルと比較され、

前記対象の応答性が、前記遺伝子マークーのパネルの前記活性プロファイルと前記所定の陰性の活性プロファイルとの比較に基づいて判定され、

前記マルチキナーゼ阻害剤が、血管内皮細胞増殖因子（ V E G F ）が介在する血管形成を標的とし、かつ R A F / 細胞外シグナル調節キナーゼ（ E R K ）キナーゼ（ M E K ） / E R K カスケードを阻害する、前記 使用。

【請求項 1 5】

必要な対象を治療するための医薬の製造におけるマルチキナーゼ阻害剤の使用であって

S E C 1 4 L 2 、 H 6 P D 、 T M E M 1 4 0 、 S L C 2 A 5 、 A C T A 1 、 I R F 8 、 S T A T 2 、 及び U G T 2 A 1 からなる群から選択される少なくとも 1 種以上のマークーを含む遺伝子マークーのパネルの活性プロファイルについて対象を試験する段階、

前記パネルの前記活性プロファイルを、所定の陰性の活性プロファイルと比較する段階を含み、

前記パネルの前記活性プロファイルが前記所定の陰性の活性プロファイルの範囲外である場合に、前記対象に前記マルチキナーゼ阻害剤が投与され、前記マルチキナーゼ阻害剤が、血管内皮細胞増殖因子（ V E G F ）が介在する血管形成を標的とし、かつ R A F / 細胞外シグナル調節キナーゼ（ E R K ）キナーゼ（ M E K ） / E R K カスケードを阻害する、前記 使用。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 7】

また、本発明は、少なくとも 2 種以上の遺伝子マークーの検出のためのプローブを含むアレイを提供する。いくつかの実施形態では、遺伝子マークーは、 S E C 1 4 L 2 、 H 6 P D 、 T M E M 1 4 0 、 S L C 2 A 5 、 A C T A 1 、 I R F 8 、 S T A T 2 、 及び U G T 2 A 1 からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、アレイはマイクロアレイである。

[本発明1001]

S E C 1 4 L 2 、 H 6 P D 、 T M E M 1 4 0 、 S L C 2 A 5 、 A C T A 1 、 I R F 8 、 S T A T 2 、 及び U G T 2 A 1 からなる群から選択される少なくとも 1 種以上のマークーを含む遺伝子マークーのパネルの活性プロファイルを測定する段階、

前記パネルの前記活性プロファイルを、所定の活性プロファイルと比較する段階を含む、マルチキナーゼ阻害剤に対する対象の応答性判定方法であって、

前記対象の応答性が、前記遺伝子マークーのパネルの前記活性プロファイルと前記所定の活性プロファイルとの比較に基づいて判定され、

前記マルチキナーゼ阻害剤が、血管内皮細胞増殖因子（ V E G F ）が介在する血管形成を標的とし、かつ R A F / 細胞外シグナル調節キナーゼ（ E R K ）キナーゼ（ M E K ） / E R K カスケードを阻害する、前記方法。

[本発明1002]

前記遺伝子マークーのパネルの活性プロファイルが、遺伝子発現レベル、 R N A 活性レベル、またはタンパク質活性レベルを含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記パネルが、少なくとも2種、3種、または4種の遺伝子マーカーを含む、本発明1001の方法。

[本発明1004]

前記所定の活性プロファイルが遺伝子発現レベルである、本発明1001の方法。

[本発明1005]

前記マルチキナーゼ阻害剤が、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、バンデタニブ、パゾパニブ、カボザンチニブ、またはそれらの混合物である、本発明1001の方法。

[本発明1006]

前記対象が、肝細胞がんを有するヒトである、本発明1001の方法。

[本発明1007]

S E C 14 L 2、H 6 P D、T M E M 140、S L C 2 A 5、A C T A 1、I R F 8、S T A T 2、及びU G T 2 A 1からなる群から選択される少なくとも1種以上のマーカーを含む遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルについて対象を試験する段階、

前記パネルの前記活性プロファイルを、所定の活性プロファイルと比較する段階を含む、対象へのマルチキナーゼ阻害剤投与方法であって、

前記パネルの前記活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルの範囲内である場合に、前記対象に前記マルチキナーゼ阻害剤が投与され、前記マルチキナーゼ阻害剤が、血管内皮細胞増殖因子（V E G F）が介在する血管形成を標的とし、かつR A F / 細胞外シグナル調節キナーゼ（E R K）キナーゼ（M E K）/ E R Kカスケードを阻害する、前記方法。

[本発明1008]

S E C 14 L 2、H 6 P D、T M E M 140、S L C 2 A 5、A C T A 1、I R F 8、S T A T 2、及びU G T 2 A 1からなる群から選択される少なくとも2種以上の遺伝子マーカーを含む遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルのコレクション。

[本発明1009]

S E C 14 L 2、H 6 P D、T M E M 140、S L C 2 A 5、A C T A 1、I R F 8、S T A T 2、及びU G T 2 A 1からなる群から選択される少なくとも2種以上の遺伝子マーカーの検出のためのプローブを含むアレイ。

[本発明1010]

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルの範囲内である場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性であると判定される、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルの範囲外である場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性でないと判定される、本発明1001の方法。

[本発明1012]

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルと同様であるかまたはより低い場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性であると判定される、本発明1001の方法。

[本発明1013]

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の活性プロファイルより高い場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性でないと判定される、本発明1001の方法。

[本発明1014]

S E C 14 L 2、H 6 P D、T M E M 140、S L C 2 A 5、A C T A 1、I R F 8、S T A T 2、及びU G T 2 A 1からなる群から選択される少なくとも1種以上のマーカーを含む遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルを測定する段階、

前記パネルの前記活性プロファイルを、所定の陰性の活性プロファイルと比較する段階を含む、マルチキナーゼ阻害剤に対する対象の応答性判定方法であって、

前記対象の応答性が、前記遺伝子マーカーのパネルの前記活性プロファイルと前記所定の陰性の活性プロファイルとの比較に基づいて判定され、

前記マルチキナーゼ阻害剤が、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）が介在する血管形成を標的とし、かつRAF／細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）キナーゼ（MEK）／ERKカスケードを阻害する、前記方法。

[本発明1015]

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の陰性の活性プロファイルの範囲外である場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性であると判定される、本発明1014の方法。

[本発明1016]

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の陰性の活性プロファイルの範囲内である場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性でないと判定される、本発明1014の方法。

[本発明1017]

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の陰性の活性プロファイルより低い場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性であると判定される、本発明1014の方法。

[本発明1018]

前記遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルが前記所定の陰性の活性プロファイルと同様であるかまたはより高い場合に、前記対象が前記マルチキナーゼ阻害剤治療に応答性でないと判定される、本発明1014の方法。

[本発明1019]

S E C 14 L 2、H 6 P D、T M E M 140、S L C 2 A 5、A C T A 1、I R F 8、S T A T 2、及びU G T 2 A 1からなる群から選択される少なくとも1種以上のマーカーを含む遺伝子マーカーのパネルの活性プロファイルについて対象を試験する段階、

前記パネルの前記活性プロファイルを、所定の陰性の活性プロファイルと比較する段階を含む、対象へのマルチキナーゼ阻害剤投与方法であって、

前記パネルの前記活性プロファイルが前記所定の陰性の活性プロファイルの範囲外である場合に、前記対象に前記マルチキナーゼ阻害剤が投与され、前記マルチキナーゼ阻害剤が、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）が介在する血管形成を標的とし、かつRAF／細胞外シグナル調節キナーゼ（ERK）キナーゼ（MEK）／ERKカスケードを阻害する、前記方法。