

【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30年3月15日 (2018.3.15)

【公表番号】特表2017-506506(P2017-506506A)

【公表日】平成29年3月9日 (2017.3.9)

【年通号数】公開・登録公報2017-010

【出願番号】特願2016-550631(P2016-550631)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2018.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 31/337 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/50 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 31/337

A 6 1 P 35/00

G 0 1 N 33/50 P

G 0 1 N 33/68

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月31日 (2018.1.31)

【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】

対象に抗血管新生治療剤を投与するかどうかを選択する方法であって：

対象由来のサンプルにおける表 2 または表 3 から選択される 1 個以上のバイオマーカーの発現レベルを測定すること；

1 個以上のバイオマーカーの発現レベルから、対象由来のサンプルがバイオマーカーサインについて陽性であるかまたは陰性であるかを評価することを含み、

サンプルがバイオマーカーサインについて陽性である場合、抗血管新生治療剤が禁忌である、方法。

【請求項 2】

サンプルがバイオマーカーサインについて陽性であるかまたは陰性であるかを評価することが：

1 個以上のバイオマーカーについてサンプル発現スコアを決定すること；

該サンプル発現スコアを閾値スコアと比較すること；および

該サンプル発現スコアが閾値発現スコアを上回るかまたは同等であるかを決定することを含み、該サンプル発現スコアが閾値スコアを上回るかまたは同等である場合、該サンプルはバイオマーカーサインについて陽性である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

対象が、

i がんに罹患している、

i i 卵巣がんまたは結腸直腸がんに罹患している、

i i i ハイグレード漿液性卵巣がんに罹患している、および / または

i v 化学療法剤による処置を受けているか、または、受けたことがある、

請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

対象におけるがんを処置するのに使用するための化学療法剤であって、

対象が、処置のために、請求項 1 ~ 3 のいずれか記載の方法に基づいて選択され、対象がバイオマーカーサインについて陽性である場合、該対象を抗血管新生治療剤で処置しない、化学療法剤。

【請求項 5】

対象におけるがんの処置に使用するための化学療法剤であって、

対象が、

対象由来のサンプルにおける表 2 または表 3 から選択される 1 個以上のバイオマーカーの発現レベルを測定すること；

バイオマーカーの発現レベルから、対象由来のサンプルがバイオマーカーサインについて陽性であるか、または陰性であるかを評価することにより処置のために選択され、

サンプルがバイオマーカーサインについて陽性である場合、該対象を処置のために選択し、該対象を抗血管新生治療剤で処置しない、化学療法剤。

【請求項 6】

対象におけるがんの処置に使用するための化学療法剤であって、

対象が、表 2 または表 3 から選択される 1 個以上のバイオマーカーの発現レベルにより定義されるバイオマーカーサインについて陽性であり、該対象が抗血管新生剤で処置されない、化学療法剤。

【請求項 7】

i 化学療法剤が、プラチナベースの化学療法剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤またはその組合せを含む、

i i 化学療法剤が、プラチナベースの化学療法剤、有糸分裂阻害剤またはその組合せを含む、

i i i 化学療法剤がカルボプラチンおよび / またはパクリタキセルを含む、

i v 抗血管新生治療剤が、VEGF 経路標的治療剤、アンジオポエチン - T I E 2 経路阻害剤、内在性血管新生阻害剤または免疫調節剤である、

v 抗血管新生治療剤が V E G F 経路標的治療剤であり、V E G F 経路標的治療剤が、ベバシズマブ(アバスタチン)、アフリパーセプト(VEGF Trap)、I M C - 1 1 2 1 B (ラムシルマブ)、イマチニブ(グリベック)、ソラフェニブ(ネクサバル)、ゲフィチニブ(イレッサ)、スニチニブ(スーテント)、エルロチニブ、チボザニブ、セディラニブ(Recentin)、バゾパニブ(ヴォトリエント)、B I B F 1 1 2 0 (バルガテフ)、ドビチニブ、セマクサニブ(Sugen)、アキシチニブ(AG013736)、バンデタニブ(ザクティマ)、ニロチニブ(タシグナ)、ダサチニブ(スプリセル)、パタラニブ、モテサニブ、A B T - 8 6 9、T K I - 2 5 8 またはその組合せから選択される、

v i 抗血管新生治療剤がアンジオポエチン - T I E 2 経路阻害剤であり、アンジオポエチン - T I E 2 経路阻害剤が、A M G - 3 8 6、P F - 4 8 5 6 8 8 4 C V X - 0 6 0、C E P - 1 1 9 8 1、C E - 2 4 5 6 7 7、M E D I - 3 6 1 7、C V X - 2 4 1、トラスツズマブ (ハーセプチン) またはその組合せから選択される、

v i i 抗血管新生治療剤が内在性血管新生阻害剤であり、内在性血管新生阻害剤が、トロンスポンジン、エンドスタチン、ツムスタチン、カンスタチン、アレスタチン、アンジオスタチン、バソスタチン、インターフェロンアルファまたはその組合せから選択される、および / または

v i i i 抗血管新生治療剤が免疫調節剤であり、免疫調節剤が、サリドマイドおよびレナリドミドから選択される、

請求項 3 記載の方法、または、請求項 4 ~ 6 のいずれか記載の使用のための化学療法剤。

【請求項 8】

バイオマーカーが、

i IGF 2、SOX 11、INS、CXCL 17、SLC 5 A 1、TMEM 45 A、CXCR 2 P 1、MFAP 2、MATN 3 または RTP 4 の 1 個以上、および / または

i i 表 2 に記載のバイオマーカー

を含む、請求項 1 ~ 3 および 7 のいずれか記載の方法、または、請求項 4 ~ 7 のいずれか記載の使用のための化学療法剤。

【請求項 9】

サンプルが、バイオマーカーサインについて陽性であるか、または陰性であるかを評価することが、

1 個以上のバイオマーカーについてのサンプル発現スコアを決定すること；

サンプル発現スコアを閾値スコアと比較すること；および

サンプル発現スコアが閾値発現スコアを上回るかまたは同等であるかを決定することを含み、

該サンプル発現スコアが閾値スコアを上回るかまたは同等である場合、該サンプルはバイオマーカーサインについて陽性である、請求項 4 ~ 8 のいずれか記載の使用のための化学療法剤。

【請求項 10】

対象が、

i がんに罹患している、

i i 卵巣がんまたは結腸直腸がんに罹患している、

i i i ハイグレード漿液性卵巣がんに罹患している、および / または

i v 化学療法剤による処置を受けているか、または、受けたことがある、

請求項 4 ~ 9 のいずれか記載の使用のための化学療法剤。

【請求項 11】

発現スコアを、

i 各バイオマーカーについての重み値およびバイアス値を用いて計算し、各バイオマーカーについての重み値およびバイアス値が、表 2 に定義される、または

i i 各バイオマーカーについての重み値を用いて計算し、各バイオマーカーについての重みが、表 3 に定義するように、絶対値が順番に減少するようにランク付けされる、

請求項 2 に記載の方法、または、請求項 9 に記載の使用のための化学療法剤。

【請求項 12】

バイオマーカーパネルが、

i IGF 2、CDR 1、COL 3 A 1、SPARC、TIMP 3、INS、COL 8 A 1、NUAK 1、MATN 3、TMEM 45 A の 1 個以上、または

i i INS、SPARC、COLA 1、COL 3 A 1、CDR 1、NUAK 1、TIMP 3 および MMP 1 4 の 1 個以上

を含む、請求項 1 ~ 3、7 ~ 8 および 11 のいずれか記載の方法、または、請求項 4 ~ 11 のいずれか記載の使用のための化学療法剤。

【請求項 13】

がんに罹患している対象の臨床予後を決定する方法であって：

対象由来のサンプルにおける表 2 または表 3 から選択される 1 個以上のバイオマーカーの発現レベルを測定すること；

1 個以上のバイオマーカーの発現レベルから、対象由来のサンプルがバイオマーカーサインについて陽性であるかまたは陰性であるかを評価すること

を含み、サンプルがバイオマーカーサインについて陽性である場合、対象は良好な予後を有する、方法。

## 【請求項 1 4】

サンプルがバイオマーカーサインについて陽性であるか、または陰性であるかを評価することが：

バイオマーカーについてのサンプル発現スコアを決定すること；

該サンプル発現スコアを閾値スコアと比較すること；および

該サンプル発現スコアが閾値発現スコアを上回るかまたは同等であるかを決定することを含み、

該サンプル発現スコアが閾値スコアを上回るかまたは同等である場合、該サンプルはバイオマーカーサインについて陽性である、請求項 1 3 記載の方法。

## 【請求項 1 5】

良好な予後が、バイオマーカーサインについて陰性であるサンプル（閾値スコアを下回るサンプル発現スコアを有する）と比較して、無増悪生存率または全生存率の上昇を示す、請求項 1 3 または 1 4 記載の方法。

## 【請求項 1 6】

がんが、

i 卵巣がんまたは結腸直腸がん、または

i i ハイグレード漿液性卵巣がん

である、請求項 1 3 ~ 1 5 のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 7】

対象が、化学療法処置を受けている、受けたことがある、および/または受ける予定があり、かつ/または抗血管新生治療剤による処置を受ける予定がない、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか記載の方法。

## 【請求項 1 8】

化学療法処置が、プラチナベースの化学療法剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤またはその組合せの投与またはパクリタキセルおよびカルボプラチンの投与を含む、請求項 1 7 記載の方法。

## 【請求項 1 9】

バイオマーカーが、

i IGF2、SOX11、INS、CXCL17、SLC5A1、TMEM45A、CXCR2P1、MFAP2、MATN3またはRTP4の1個以上、または

i i 表2に記載のバイオマーカー

を含む、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか記載の方法。

## 【請求項 2 0】

発現スコアを、

i 各バイオマーカーについての重み値およびバイアス値を用いて計算し、各バイオマーカーについての重み値およびバイアス値が、表2に定義される、または

i i 各バイオマーカーについての重み値を用いて計算し、各バイオマーカーについての重みが、表3に定義するように、絶対値が順番に減少するようにランク付けされる、

請求項 1 3 ~ 1 9 のいずれか記載の方法。

## 【請求項 2 1】

バイオマーカーが、

i IGF2、CDR1、COL3A1、SPARC、TIMP3、INS、COL8A1、NUAK1、MATN3、TMEM45A、または

i i INS、SPARC、COLA1、COL3A1、CDR1、NUAK1、TIMP3およびMMP14

の1個以上を含む、請求項 1 3 ~ 2 0 のいずれか記載の方法。

## 【請求項 2 2】

ベパシズマブを対象に投与するかどうかを選択する方法であって：

プラチナベースの化学療法剤および/または有糸分裂阻害剤を用いた処置を受けているか、受けたことがあるか、および/または受ける予定がある、卵巣がん罹患している対

象より得た試験サンプルにおいて；

1 個、2 個、またはそれより多い、最大で全ての、表 2 または 3 から選択されるバイオマーカーの発現レベルを評価すること；

1 個、2 個またはそれより多くのバイオマーカーの発現レベルから、対象由来のサンプルが、バイオマーカーサインについて陽性であるか陰性であるかを評価すること；

サンプルがバイオマーカーサインについて陽性であるかどうかに基づいて、処置を選択すること、を含み、

該サンプルがバイオマーカーサインについて陽性である場合、ペバシズマブが禁忌である、方法。

【請求項 2 3】

サンプルが、バイオマーカーサインについて陽性であるかまたは陰性であるかを評価することが；

1 個、2 個またはそれより多くのバイオマーカーについてサンプル発現スコアを決定すること；

サンプル発現スコアを閾値スコアと比較すること；および

サンプル発現スコアが閾値発現スコアを上回るかまたは同等であるかを決定することを含み、

該サンプル発現スコアが閾値スコアを上回るかまたは同等である場合、該サンプルはバイオマーカーサインについて陽性である、請求項 2 2 記載の方法。

【請求項 2 4】

卵巣がんが、

i 漿液性卵巣がんを含む、または

i i ハイグレード漿液性卵巣がんである、

請求項 2 2 または 2 3 記載の方法。

【請求項 2 5】

ペバシズマブが禁忌である場合、該患者を、プラチナベースの化学療法剤および/または有糸分裂阻害剤で処置されるべきと選択する、請求項 2 2 ~ 2 4 のいずれか記載の方法。

【請求項 2 6】

サンプル発現スコアが閾値スコアを下回る場合、該患者を、プラチナベースの化学療法剤および/または有糸分裂阻害剤を、ペバシズマブとともに用いて処置されるべきと選択する、請求項 2 2 ~ 2 5 のいずれか記載の方法。

【請求項 2 7】

i プラチナベースの化学療法剤がカルボプラチンを含む、および/または

i i 有糸分裂阻害剤がタキサン、所望によりパクリタキセルを含む、

請求項 2 2 ~ 2 6 のいずれか記載の方法。

【請求項 2 8】

バイオマーカーが、

i IGF2、SOX11、INS、CXCL17、SLC5A1、TMEM45A、CXCR2P1、MFAP2、MATN3またはRTP4の1個以上

i i 表 2 に記載のバイオマーカー

を含む、請求項 2 2 ~ 2 7 のいずれか記載の方法。

【請求項 2 9】

該発現スコアを、

i 各バイオマーカーについての重み値およびバイアス値を用いて計算し、各バイオマーカーについての重み値およびバイアス値が表 2 に定義される、または

i i 各バイオマーカーについての重み値を用いて計算し、各バイオマーカーについての重みが、表 3 に定義するように、絶対値が順番に減少するようにランク付けされる、

請求項 2 2 ~ 2 8 のいずれか記載の方法。

【請求項 3 0】

バイオマーカーパネルが、

- i IGF2、CDR1、COL3A1、SPARC、TIMP3、INS、COL8A1、NUAK1、MATN3、TMEM45A、または
- ii INS、SPARC、COLA1、COL3A1、CDR1、NUAK1、TIMP3およびMMP14

の1個以上を含む、請求項22～29のいずれか記載の方法。

【請求項31】

対象の臨床予後を決定する方法であって：

- a．プラチナベースの化学療法剤および/または有糸分裂阻害剤を用いて処置されている、処置されたことがある、および/または処置される予定がある、卵巣がんまたは結腸直腸がん罹患している対象より得た試験サンプルにおいて；
- b．表2または表3から選択される1個以上、最大で全てのバイオマーカーの発現レベルを測定すること；
- c．1個以上のバイオマーカーの発現レベルから、対象由来のサンプルがバイオマーカーサインについて陽性であるかまたは陰性であるかを評価することを含み、該サンプルがバイオマーカーサインについて陽性である場合、該対象が良好な予後を有する、方法。

【請求項32】

サンプルがバイオマーカーサインについて陽性であるか陰性であるかを評価することが：

- a．1個以上のバイオマーカーについてサンプル発現スコアを決定すること；
- b．サンプル発現スコアを閾値スコアと比較すること；および
- c．サンプル発現スコアが閾値発現スコアを上回るかまたは同等であるかを決定することを含み、該サンプル発現スコアが閾値スコアを上回るかまたは同等である場合、該サンプルはバイオマーカーサインについて陽性である、請求項31記載の方法。

【請求項33】

卵巣がんが、

- i 漿液性卵巣がんを含む、または
  - ii ハイグレード漿液性卵巣がんである、
- 請求項31または32記載の方法。

【請求項34】

患者が良好な予後を有する場合、ペバシズマブを用いた処置が禁忌である、請求項31～33のいずれか記載の方法。

【請求項35】

サンプル発現スコアが、閾値スコアを下回る場合、該患者を、プラチナベースの化学療法剤および/または有糸分裂阻害剤を、ペバシズマブとともに用いて処置されるべきと選択する、請求項31～34のいずれか記載の方法。

【請求項36】

- i プラチナベースの化学療法剤がカルボプラチンを含む、および/または
  - ii 有糸分裂阻害剤がタキサン、所望によりパクリタキセルを含む、
- 請求項31～35のいずれか記載の方法。

【請求項37】

バイオマーカーパネルが、

- i IGF2、SOX11、INS、CXCL17、SLC5A1、TMEM45A、CXCR2P1、MFAP2、MATN3またはRTP4の1個以上、または
  - ii 表2に記載のバイオマーカー
- を含む、請求項31～36のいずれか記載の方法。

【請求項38】

発現スコアを、

- i 各バイオマーカーについての重み値およびバイアス値を用いて計算し、各バイオマ-

カーについての重み値およびバイアス値が表 2 に定義される、または

i i 各バイオマーカーについての重み値を用いて計算し、各バイオマーカーについての重みが、表 3 に定義するように、絶対値が順番に減少するようにランク付けされる、

請求項 3 1 ~ 3 7 のいずれか記載の方法。

【請求項 3 9】

バイオマーカーが、

i IGF2、CDR1、COL3A1、SPARC、TIMP3、INS、COL8A1、NUAK1、MATN3、TMEM45A、または

i i INS、SPARC、COLA1、COL3A1、CDR1、NUAK1、TIMP3 および MMP14

の 1 個以上を含む、請求項 3 1 ~ 3 8 のいずれか記載の方法。

【請求項 4 0】

良好な予後が、バイオマーカーサインについて陰性であるサンプル（閾値スコアを下回るサンプル発現スコアを有する）と比較して、無増悪生存率または全生存率の上昇を示す、請求項 3 1 ~ 3 9 のいずれか記載の方法。

【請求項 4 1】

対象由来のサンプルにおいて、表 2 または表 3 から選択される 2 つ以上のバイオマーカーの発現レベルを測定することを含む、請求項 1 ~ 3、7 ~ 8 および 1 1 ~ 4 0 のいずれか記載の方法、または、請求項 4 ~ 1 2 のいずれか記載の使用のための化学療法剤。

【請求項 4 2】

対象由来のサンプルにおいて、表 2 または表 3 から選択される 5 つ以上のバイオマーカーの発現レベルを測定することを含む、請求項 1 ~ 3、7 ~ 8 および 1 1 ~ 4 0 のいずれか記載の方法、または、請求項 4 ~ 1 2 のいずれか記載の使用のための化学療法剤。

【請求項 4 3】

サンプルが、バイオマーカーサインについて陽性であるか陰性であるかを評価することが、分類ツリーまたはランダムフォレストを用いることを含む、請求項 1 ~ 3、7 ~ 8 および 1 1 ~ 4 0 のいずれか記載の方法、または、請求項 4 ~ 1 2 のいずれかに記載の使用のための化学療法剤。