

【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1月5日 (2017.1.5)

【公表番号】特表2016-508026(P2016-508026A)

【公表日】平成28年3月17日 (2016.3.17)

【年通号数】公開・登録公報2016-016

【出願番号】特願2015-542310(P2015-542310)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 27/62 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【 F I 】

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 M 1/00 A

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 27/62 V

C 1 2 N 15/00 F

【手続補正書】

【提出日】平成28年11月16日 (2016.11.16)

【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】

前立腺癌と診断された個体が積極的治療を必要としないかを推定するための、冗長的に設計されたデータ組み合わせに基づく方法であって、下記ステップを含んでなる方法：

- 1．前記個体からの少なくとも 1 つの生物学的サンプルを用意し；
- 2．前記生物学的サンプルにおいて、P C a に関連する S N P ( S N P p c ) のカテゴリーを、少なくとも 8 0 の S N P p c のそれぞれの存在または不存在を測定することにより解析し；
- 3．前記 S N P p c カテゴリーに関するデータを組み合わせ、S N P p c 複合値を形成し、ここで、該方法は、S N P p c 複合値の形成の際、S N P p c カテゴリーの S N P p c の約 1 0 %のサブセットの無視を許容し；
- 4．前記 S N P p c 複合値を、コントロールサンプルを用いて確立された、予め定められたカットオフ値と比較することにより、前記個体が積極的治療を必要とする可能性に関連付け、ここで、前記コントロールサンプルを提供した個体は、積極的治療を要したか要しなかったかがわかっている。

【請求項 2】

S N P p c が、657del5, rs10086908, rs1016343, rs10187424, rs1041449, rs10486567, rs1054564, rs10875943, rs10896449, rs10934853, rs10993994, rs11067228, rs11135910, rs11228565, rs11568818, rs11649743, rs11650494, rs11672691, rs11704416, rs12130132, rs12409639, rs12418451, rs12500426, rs12543663, rs12621278, rs12653946

, rs1270884, rs130067, rs13252298, rs13385191, rs1354774, rs1363120, rs137853007, rs138213197, rs1447295, rs1465618, rs1512268, rs1571801, rs16901979, rs16902094, rs17021918, rs17632542, rs17879961, rs1859962, rs1894292, rs1933488, rs1983891, rs2018334, rs2121875, rs2242652, rs2273669, rs2292884, rs2405942, rs2660753, rs2735839, rs2736098, rs2928679, rs3213764, rs339331, rs3771570, rs3850699, rs3863641, rs401681, rs4245739, rs4430796, rs445114, rs4643253, rs4857841, rs4962416, rs5759167, rs5919432, rs5945619, rs6062509, rs620861, rs6465657, rs6763931, rs684232, rs6869841, rs6983267, rs6983561, rs7127900, rs7210100, rs721048, rs7241993, rs7611694, rs7679673, rs7931342, rs8008270, rs8102476, rs888663, rs902774, rs9364554, rs9600079, およびrs9623117からなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

#### 【請求項3】

前記生物学的サンプルにおいて、P C a バイオマーカーのカテゴリの複数のP C a バイオマーカーのそれぞれの存在または濃度を測定することにより、P C a バイオマーカーカテゴリを解析し；前記P C a バイオマーカーカテゴリに関するデータを組み合わせるバイオマーカー複合値を形成し；前記バイオマーカー複合値および前記S N P p c 複合値を組み合わせる総複合値を形成し；前記総複合値を、コントロールサンプルを用いて確立された、予め定められた値と比較することにより、前記個体が積極的治療を必要とする可能性に関連付けることをさらに含み、ここで、前記コントロールサンプルを提供した個体は、積極的治療を要したか要しなかったかがわかっている、請求項1または2に記載の方法。

#### 【請求項4】

少なくとも部分的に冗長なP C a バイオマーカーの存在または濃度を測定することを含み、ここで、P C a バイオマーカーの少なくとも1つ、例えば2つが、(i) P S A、(ii) 総P S A ( t P S A )、(iii) インタクトP S A ( i P S A )、(iv) 遊離P S A ( f P S A )、および(v) h K 2 からなる群から選択される、請求項3に記載の方法。

#### 【請求項5】

前記バイオマーカー複合値の形成の際、P C a バイオマーカーカテゴリの前記P C a バイオマーカー(i) ~ (v) の少なくとも1つのサブセット、例えば前記P C a バイオマーカー(i) ~ (v) の1つ、2つ、3つまたは4つのサブセットの無視を許容する、請求項4に記載の方法。

#### 【請求項6】

前記S N P p c カテゴリに関するデータを、予め定められた式にしたがって組み合わせる、前記S N P p c 複合値を形成する、請求項1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項7】

前記P C a バイオマーカーカテゴリに関するデータを、予め定められた式にしたがって組み合わせる、前記バイオマーカー複合値を形成する、請求項3 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項8】

前記バイオマーカー複合値および前記S N P p c 複合値を、予め定められた式にしたがって組み合わせる、前記総複合値を形成する、請求項3 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項9】

前記S N P p c 複合値または前記総複合値がカットオフ値を上回る場合に、個体に積極的治療を勧めるステップをさらに含む、請求項1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項10】

P C a に関する家族歴、治療歴、および身体データを前記個体から収集することをさらに含み、ここで、前記家族歴、治療歴、および/または身体データは、前記総複合値に組み込まれる、請求項1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

#### 【請求項11】

付加的なP C a バイオマーカーカテゴリを、該付加的バイオマーカーカテゴリの複

数の P C a バイオマーカーの 1 つまたはそれぞれの存在または濃度を測定することにより解析し；前記付加的 P C a バイオマーカーカテゴリに関するデータを組み合わせる前記付加的 P C a バイオマーカーカテゴリの付加的バイオマーカー複合値を形成し；前記付加的バイオマーカー複合値を前記総複合値に組み込むことをさらに含み；ここで、前記付加的バイオマーカー複合値を形成するデータの組み合わせは冗長的に設計され、前記付加的 P C a バイオマーカーカテゴリは 1 つを超える P C a バイオマーカーを含み、前記付加的 P C a バイオマーカーカテゴリは、バイオマーカー M I C - 1 および場合により他の M I C - 1 関連バイオマーカー、またはバイオマーカー M S M B および場合により他の M S M B 関連バイオマーカーを含む、請求項 3 ~ 1 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2】

前記 P C a バイオマーカーの存在または濃度の測定を、マイクロアレイ技術を用いて行う、請求項 1 ~ 1 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3】

アッセイ装置であって、請求項 2 に記載される S N P から選択される少なくとも 8 0 の S N P p c のそれぞれに特異的に結合する複数の異なるリガンドを含むリガンドのカテゴリが固定された固相を含んでなるアッセイ装置。

【請求項 1 4】

試験キットであって、請求項 1 3 に記載のアッセイ装置、および請求項 2 に記載される S N P のリストから選択される少なくとも 8 0 の S N P p c を検出することができる検出分子のカテゴリを含む試験キット。

【請求項 1 5】

少なくとも請求項 1 に記載されるステップ 3 および 4、例えば請求項 1 に記載されるステップ 1 ~ 4 を行うためのソフトウェアコード手段を含んでなる、デジタルコンピューターの内部メモリに直接ロード可能なコンピュータープログラムプロダクト。

【請求項 1 6】

請求項 3 に記載の方法を行うためのソフトウェアコード手段をさらに含む、請求項 1 5 に記載のコンピュータープログラムプロダクト。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 4】

用語「カリクレイン様バイオマーカー」は、カリクレインファミリーのタンパク質に属するかまたはそれに関連するタンパク質バイオマーカーを意味し、それには、遊離形態または複合体化形態の前立腺特異抗原 ( P S A )、プロ P S A ( 一群の P S A アイソフォーム)、特に欠失型 ( - 2 ) プロ P S A、インタクト P S A、ヒト前立腺酸性ホスファターゼ ( P A P )、およびヒトカリクレイン 2 ( 本願において、h K 2 または H K 2 または h k 2 と略される ) が包含されるが、それに限定されない。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 8 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 8 1】

P C a 予後診断に適切なバイオマーカーは、遊離形態または複合体化形態の前立腺特異抗原 ( P S A )、プロ P S A ( 一群の P S A アイソフォーム)、特に欠失型 ( - 2 ) プロ P S A、インタクト P S A、ヒト前立腺酸性ホスファターゼ ( P A P )、ヒトカリクレイン 2 ( h K 2 )、早期前立腺癌抗原 ( early prostate cancer antigen ( E P C A ) )、前立腺分泌タンパク質 ( P S P 9 4 ; beta-microseminoprotein および M S M B としても

知られる)、グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GSTP1)、および -メチルアシルCoAラセマーゼ (AMACR) を包含するが、それに限定されない。本発明の方法の診断精度を向上するのに有用でありうる関連バイオマーカには、マクロファージ抑制サイトカイン1 (Macrophage Inhibitory Cytokine 1) (MIC-1; GDF-15としても知られる) がある。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0088

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0088】

PCa関連のバイオマーカ、例えば遊離形態または複合体化形態の前立腺特異抗原 (PSA)、プロPSA (一群のPSAアイソフォーム)、特に欠失型 (-2) プロPSA、インタクトPSA、ヒト前立腺酸性ホスファターゼ (PAP)、ヒトカリクレイン2 (hK2)、早期前立腺癌抗原 (early prostate cancer antigen (EPCA))、前立腺分泌タンパク質 (PSP94; beta-microseminoproteinおよびMSMBとしても知られる)、グルタチオンS-トランスフェラーゼ (GSTP1)、 -メチルアシルCoAラセマーゼ (AMACR)、およびマクロファージ抑制サイトカイン1 (Macrophage Inhibitory Cytokine 1) (MIC-1; GDF-15としても知られる) の濃度または発現レベルに関連するSNPを含むパラメータカテゴリーを、「PCaバイオマーカ濃度に関連するSNP」または「PCaバイオマーカ発現レベルに関連するSNP」と定義することが可能である。このカテゴリーのメンバーのサブセットは、予測モデルにおいて、該カテゴリーを代表するのに十分でありうる。