

【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28年2月4日(2016.2.4)

【公表番号】特表2015-506678(P2015-506678A)

【公表日】平成27年3月5日(2015.3.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-015

【出願番号】特願2014-548965(P2014-548965)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2006.01)

G 01 N 33/15 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z

G 01 N 33/15 Z

【手続補正書】

【提出日】平成27年12月11日(2015.12.11)

【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】

以下の工程を含む、癌細胞または該癌細胞のゲノムDNAにおいてLOHを評価するための方法：

(a)癌細胞または該癌細胞から得られたゲノムDNAにおいて、該癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中のLOH領域を検出する工程であって、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対でない、工程；および

(b)該少なくとも一対のヒト染色体中の該LOH領域の総数を決定する工程であって、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短く、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、工程。

【請求項2】

以下の工程を含む、癌細胞におけるBRCA1遺伝子およびBRCA2遺伝子の状態を予測する方法：

該癌細胞において、該癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中のLOH領域の総数を決定する工程であって、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短く、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対ではなく、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、工程；および

参照数を上回る該総数を、BRCA1遺伝子またはBRCA2遺伝子における欠損の可能性の増加と相関付ける工程。

【請求項3】

以下の工程を含む、癌細胞におけるHDRの状態を予測する方法：

該癌細胞において、該癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中のLOH領域の総数を決定する工程であって、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短く、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対ではなく、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、工程；および

参照数を上回る該総数を、HDRにおける欠損の可能性の増加と相関付ける工程。

【請求項4】

以下の工程を含む、DNA損傷物質、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害物質、

放射線、および/またはPARP阻害物質を含む癌治療レジメンに対する癌患者の反応を試験する方法：

該癌患者に由来する癌細胞において、該癌患者の癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中のLOH領域の数を決定する工程であって、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短く、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対ではなく、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、工程；および

参照数を上回る総数を、該癌治療レジメンに該癌患者が反応し得る可能性の増加と相關付ける工程。

【請求項5】

以下の工程を含む、治療レジメンに対する癌患者の反応を試験する方法：

該癌患者に由来する癌細胞において、該癌患者の癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中のLOH領域の総数を決定する工程であって、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短く、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対ではなく、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、工程；および

参照数を上回る該総数を、パクリタキセルまたはドセタキセルを含む治療レジメンに該癌患者が反応し得ない可能性の増加と相關付ける工程。

【請求項6】

以下の工程を含む、癌患者に対する、1種または複数種の薬物を含む癌治療レジメンの適用可能性を試験する方法：

(a)癌患者に由来する癌細胞または該癌細胞から得られたゲノムDNAにおいて、該癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中のLOH領域の総数を決定する工程であって、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短く、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対ではなく、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、工程；ならびに

(b)該LOH領域の総数が参照数を上回る場合に、該患者に対し該治療レジメンを適用可能であることが示される工程。

ここで、該治療レジメンは、DNA損傷物質、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害物質、およびPARP阻害物質からなる群より選択される1種または複数種の薬物を含む癌治療レジメンである。

【請求項7】

合計5個またはそれ以上の指標LOH領域を有すると判定された癌細胞を有していると特定された患者において癌を治療するのに有用である医薬を製造するための、DNA損傷物質、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害物質、およびPARP阻害物質からなる群より選択される1種または複数種の薬物の使用。

【請求項8】

(a)癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体のゲノムDNAについて複数のシグナルを発生するように構成された、試料分析器、および

(b)該少なくとも一対のヒト染色体中の指標LOH領域の数を該複数のシグナルに基づいて算出するようにプログラムされた、コンピュータサブシステムを備える、癌患者の該癌細胞のLOH状態を判定するためのシステム。

【請求項9】

前記コンピュータサブシステムが、前記指標LOH領域の数を参照数と比較して、

(a)前記癌細胞中のBRCA1遺伝子および/もしくはBRCA2遺伝子における欠損の可能性、

(b)該癌細胞中のHDRにおける欠損の可能性、または

(c)DNA損傷物質、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害物質、放射線、もしくはPARP阻害物質を含む癌治療レジメンに前記癌患者が反応し得る可能性を判定するようにプログラムされている、請求項8に記載のシステム。

【請求項10】

コンピュータ上で実行する場合に、

癌患者の癌細胞において、ヒトXおよびY性染色体以外のヒト染色体の1つまたは複数に沿った任意のLOH領域の有無を検出する段階であって、該LOH領域の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上であるが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短い、段階；ならびに

該癌細胞からの1つまたは複数の染色体対中の該LOH領域の総数を決定する段階
を含む工程を実施する、コンピュータ可読媒体に組み入れられたコンピュータプログラム製品。

【請求項 1 1】

ヒトゲノムDNAの複数の多型領域にハイブリダイズすることができる、少なくとも500個のオリゴヌクレオチド；および

請求項10に記載のコンピュータプログラム製品
を含む、診断キット。

【請求項 1 2】

癌患者から得られたヒト癌細胞からの少なくとも1つの染色体対中の指標LOH領域の総数を決定するのに有用であり、かつ

(a)該癌細胞中のBRCA1遺伝子もしくはBRCA2遺伝子における欠損の可能性の増加、
(b)該癌細胞中のHDRにおける欠損の可能性の増加、または
(c)DNA損傷物質、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害物質、放射線、もしくはPARP阻害物質を含む癌治療レジメンに該癌患者が反応し得る可能性の増加
を検出するのに有用である診断キットを製造するための、ヒトゲノムDNAの複数の多型領域にハイブリダイズすることができる複数のオリゴヌクレオチドの使用。

【請求項 1 3】

前記LOH領域が、少なくとも2対、5対、10対、または21対のヒト染色体において決定される、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記癌細胞が卵巣癌細胞、乳癌細胞、または食道癌細胞である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記LOH領域の総数が、9個、15個、20個、またはそれ以上である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記第1の長さが、約6メガベース、12メガベース、もしくは15メガベース、またはそれ以上である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記参照数が、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、もしくは13個、またはそれ以上である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記指標LOH領域が、少なくとも2対、5対、10対、または21対のヒト染色体において決定される、請求項7または12に記載の使用。

【請求項 1 9】

前記癌細胞が卵巣癌細胞、乳癌細胞、または食道癌細胞である、請求項7または12に記載の使用。

【請求項 2 0】

前記指標LOH領域の総数が、9個、15個、20個、またはそれ以上である、請求項7または12に記載の使用。

【請求項 2 1】

前記指標LOH領域の長さが、約6メガベース、12メガベース、もしくは15メガベース、またはそれ以上である、請求項7または12に記載の使用。

【請求項 2 2】

前記指標LOH領域が、少なくとも2対、5対、10対、または21対のヒト染色体において決定される、請求項8または9に記載のシステム。

【請求項23】

前記癌細胞が卵巣癌細胞、乳癌細胞、または食道癌細胞である、請求項8または9に記載のシステム。

【請求項24】

前記指標LOH領域の総数が、9個、15個、20個、またはそれ以上である、請求項8または9に記載のシステム。

【請求項25】

前記指標LOH領域の長さが、約6メガベース、12メガベース、もしくは15メガベース、またはそれ以上である、請求項8または9に記載のシステム。

【請求項26】

前記LOH領域が、少なくとも2対、5対、10対、または21対のヒト染色体において決定される、請求項10に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項27】

前記癌細胞が卵巣癌細胞、乳癌細胞、または食道癌細胞である、請求項10に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項28】

前記LOH領域の総数が、9個、15個、20個、またはそれ以上である、請求項10に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項29】

前記LOH領域の長さが、約6メガベース、12メガベース、もしくは15メガベース、またはそれ以上である、請求項10に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項30】

前記少なくとも一対のヒト染色体がヒト17番染色体でない、請求項1~6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項31】

前記指標LOH領域がヒト17番染色体に存在しない、請求項7または12に記載の使用。

【請求項32】

前記指標LOH領域がヒト17番染色体に存在しない、請求項8または9に記載のシステム。

【請求項33】

前記LOH領域がヒト17番染色体に存在しない、請求項10に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項34】

前記DNA損傷物質が、シスプラチン、カルボプラチン、オキサラプラチン、もしくはピコプラチンであるか、前記アントラサイクリンがエピルビンシンもしくはドキソルビシンであるか、前記トポイソメラーゼI阻害物質が、カンポテシン、トポテカン、もしくはイリノテカンであるか、または、前記PARP阻害物質が、イニパリブ、オラパリブ、もしくはベラピリブである、請求項4または6に記載の方法。

【請求項35】

前記DNA損傷物質が白金系化学療法薬であるか、前記アントラサイクリンがエピルビンシンもしくはドキソルビシンであるか、前記トポイソメラーゼI阻害物質が、カンポテシン、トポテカン、もしくはイリノテカンであるか、または、前記PARP阻害物質が、イニパリブ、オラパリブ、もしくはベラピリブである、請求項12に記載の使用。

【請求項36】

前記DNA損傷物質が白金系化学療法薬であるか、前記アントラサイクリンがエピルビンシンもしくはドキソルビシンであるか、前記トポイソメラーゼI阻害物質が、カンポテシン、トポテカン、もしくはイリノテカンであるか、または、前記PARP阻害物質が、イニパリブ、オラパリブ、もしくはベラピリブである、請求項9に記載のシステム。

【請求項37】

該工程が、DNA損傷物質、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害物質、放射線、もしくはPARP阻害物質を含む癌治療レジメンに該癌患者が反応し得る可能性を判定する段階をさらに含む、請求項10に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項38】

前記DNA損傷物質が白金系化学療法薬であるか、前記アントラサイクリンがエピルビンシンもしくはドキソルビンであるか、前記トポイソメラーゼI阻害物質が、カンポテシン、トポテカン、もしくはイリノテカンであるか、または、前記PARP阻害物質が、イニパリブ、オラパリブ、もしくはベラピリブである、請求項37に記載のコンピュータプログラム製品。

【請求項39】

(a)癌細胞または該癌細胞から得られたゲノムDNAにおいて、該癌細胞からの代表的な数のヒト染色体対中のLOH領域を検出する工程;ならびに

(b)該LOH領域の数およびサイズを決定する工程を含む、方法。

【請求項40】

前記代表的な数のヒト染色体対が全ゲノムを代表する、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

特定のサイズのLOH領域の数の増加をHDRにおける欠損の可能性の増加と相關付ける工程をさらに含む、請求項39に記載の方法。

【請求項42】

前記特定のサイズが、約1.5メガベース、2メガベース、2.5メガベース、3メガベース、4メガベース、5メガベース、6メガベース、7メガベース、8メガベース、9メガベース、10メガベース、11メガベース、12メガベース、13メガベース、14メガベース、15メガベース、16メガベース、17メガベース、18メガベース、19メガベース、20メガベース、25メガベース、30メガベース、35メガベース、40メガベース、45メガベース、50メガベース、75メガベース、または100メガベースより長く、かつ、前記LOH領域を含有する染色体全体の長さより短い、請求項41に記載の方法。

【請求項43】

6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、もしくは13個、またはそれ以上の前記特定のサイズのLOH領域が、HDRにおける欠損の可能性の増加と相關付けられる、請求項41または42に記載の方法。

【請求項44】

以下の工程を含む、患者において予後を試験する方法:

(a)LOHシグネチャー(signature)を有する癌細胞を該患者が含むかどうかを判定する工程であって、癌患者の癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中の参照数より多いLOH領域の存在が、該LOHシグネチャーを該癌細胞が有することを示し、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短く、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対ではなく、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、工程;および

(b)(1)該LOHシグネチャーの存在に少なくとも部分的に基づいて、該患者の予後が比較的良好であると示される工程;または

(b)(2)該LOHシグネチャーの非存在に少なくとも部分的に基づいて、該患者の予後が比較的不良であると示される工程。

【請求項45】

患者における、疾患の治療、乳癌、卵巣癌、肝臓癌、食道癌、肺癌、頭頸部癌、前立腺癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、および膵臓癌からなる群より選択される癌の治療において使用するための、DNA損傷物質、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害物質、およびPARP阻害物質からなる群より選択される治療物質を含む組成物であって、該患者が、該患者の癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中の参照数より多いLOH領域を有しており、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さよ

り短く、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対ではなく、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、組成物。

【請求項 4 6】

前記LOH領域が、少なくとも2対、5対、10対、または21対のヒト染色体において決定される、請求項45に記載の組成物。

【請求項 4 7】

前記LOH領域の総数が9個、15個、20個、またはそれ以上である、請求項45に記載の組成物。

【請求項 4 8】

前記第1の長さが、約6メガベース、12メガベース、もしくは15メガベース、またはそれ以上である、請求項45に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記参照数が、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、もしくは13個であるか、またはそれを上回る、請求項45に記載の組成物。

【請求項 5 0】

以下の工程を含む、癌患者に対する、抗癌薬または治療レジメンの適用可能性を試験する方法：

該患者に由来する試料において、癌患者の癌細胞からの少なくとも一対のヒト染色体中のLOH領域の数を決定する工程であって、該LOH領域が、第1の長さより長いが、該LOH領域を含有する染色体全体の長さより短く、LOHシグネチャーを該癌細胞が有することを示し、該少なくとも一対のヒト染色体がヒトX/Y性染色体対ではなく、該第1の長さが、約1.5メガベースまたはそれ以上である、工程；

該LOH領域の数から導き出された試験値を提供する工程；

該試験値を、参照集団における該LOH領域の数から導き出された1つまたは複数の参照値(例えば、平均、中央値、三分位値(tercile)、四分位数、五分位数など)と比較する工程；ならびに

少なくとも1つの該参照値を該試験値が上回る(例えば、該参照値の少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、または10倍；該参照値より少なくとも1標準偏差、2標準偏差、3標準偏差、4標準偏差、5標準偏差、6標準偏差、7標準偏差、8標準偏差、9標準偏差、または10標準偏差大きい)ことを明らかにする該比較する工程に少なくとも部分的に基づいて、該患者に抗癌薬を投与するか、または、化学療法および/もしくは合成致死性の剤を含む治療レジメンを推奨もしくは処方もしくは開始するかについての可能性が示される工程；あるいは

少なくとも1つの該参照値を該試験値が上回らない(例えば、該参照値の1/2、1/3、1/4、1/5、1/6、1/7、1/8、1/9、または1/10以下；該参照値の1標準偏差、2標準偏差、3標準偏差、4標準偏差、5標準偏差、6標準偏差、7標準偏差、8標準偏差、9標準偏差、または10標準偏差以下である)ことを明らかにする該比較する工程に少なくとも部分的に基づいて、化学療法および/または合成致死性の剤を含まない治療レジメンを推奨または処方または開始するかについての可能性が示される工程。

【請求項 5 1】

前記LOH領域が、少なくとも2対、5対、10対、または21対のヒト染色体において決定される、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記LOH領域の総数が9個、15個、20個、またはそれ以上である、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記第1の長さが、約6メガベース、12メガベース、もしくは15メガベース、またはそれ以上である、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記参照数が、6、7、8、9、10、11、12、もしくは13であるか、またはそれを上回る、

請求項50に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記化学療法が、DNA損傷物質、アントラサイクリン、およびトポイソメラーゼI阻害物質からなる群より選択され、かつ/または、前記合成致死性の剤がPARP阻害薬である、請求項50に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記DNA損傷物質が、シスプラチニン、カルボプラチニン、オキサラプラチニン、もしくはピコプラチニンであり、前記アントラサイクリンが、エビルビンシンもしくはドキソルビシンであり、前記トポイソメラーゼI阻害物質が、カンポテシン、トポテカン、もしくはイリノテカンであり、かつ/または、前記PARP阻害物質が、イニパリブ、オラパリブ、もしくはベラパリブである、請求項55に記載の方法。