

【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7月26日(2018.7.26)

【公表番号】特表2017-525337(P2017-525337A)

【公表日】平成29年9月7日(2017.9.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-034

【出願番号】特願2016-573588(P2016-573588)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2018.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

C 12 M 1/00 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z N A A

C 12 N 15/00 A

C 12 N 15/00 F

G 01 N 33/53 D

C 12 M 1/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月14日(2018.6.14)

【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】

B A P 1 バイオマーカーの発現を、E Z H 2 阻害剤により、がんにおいて、抗がん効果が生じる可能性があるのかどうかの指標とする方法であって、該方法は、該がんの1または複数の細胞における該B A P 1 バイオマーカーの発現を決定するステップを含み、該B A P 1 バイオマーカーが、該がんにおいて非存在であるか、または基準対照レベルと比較して低レベルで発現する場合、そのことは、抗がん効果を生じさせるための治療有効量のE Z H 2 阻害剤を投与するべきであることを示す、方法。

【請求項2】

前記がんが、悪性中皮腫、ブドウ膜黒色腫、腎細胞癌、皮膚黒色腫、肺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫でない皮膚がん、髄膜腫、胆管癌、平滑筋肉腫、神経内分泌腫瘍、膵臓がん、傍神経節腫、悪性線維性組織球腫、メラノサイトB A P 1 変異非定型皮内腫瘍(M B A I T)、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、および膀胱がん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B A P 1 バイオマーカーの発現を、免疫蛍光法により決定する、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記B A P 1 バイオマーカーの発現を、ウェスタンプロットにより決定する、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記B A P 1 バイオマーカーの発現を、in situハイブリダイゼーションにより決定する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記 B A P 1 バイオマーカーの発現を、ポリメラーゼ連鎖反応により決定する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記 B A P 1 バイオマーカーの発現を、該 B A P 1 バイオマーカーと特異的に結合する試薬を使用することにより検出する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記試薬が、抗体またはその抗原結合性断片である、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記がんが、悪性中皮腫である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記がんが、ブドウ膜黒色腫である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記がんが、腎細胞癌である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記がんの 1 または複数の細胞中の E Z H 2 の発現レベルを決定するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 13】**

B A P 1 バイオマーカーの発現レベル、ならびに / または E Z H 2 および / もしくは S U Z 1 2 の発現レベルを、がんを有する被験体の処置を開始すべきかどうかについての指標とする方法であって、該方法は、該被験体から得た試料中の該 B A P 1 バイオマーカーの発現レベル、ならびに / または E Z H 2 および / もしくは S U Z 1 2 の発現レベルを決定するステップを含み、該 B A P 1 バイオマーカーが非存在であるか、もしくは B A P 1 の基準対照レベルより低レベルで発現し、かつ / または E Z H 2 および / もしくは S U Z 1 2 の発現が、E Z H 2 の基準対照レベルと比較して増大する場合、そのことは、治療有効量の E Z H 2 阻害剤による該被験体の処置が開始されることを示す、方法。

**【請求項 14】**

前記がんが、悪性中皮腫である、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

前記がんが、ブドウ膜黒色腫である、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記がんが、腎細胞癌である、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 17】**

前記 B A P 1 バイオマーカー、S U Z 1 2 、および E Z H 2 の発現を、免疫蛍光法により決定する、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記 B A P 1 バイオマーカー、S U Z 1 2 、および E Z H 2 の発現を、ウェスタンプロットにより決定する、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 19】**

B A P 1 バイオマーカーの発現レベルを、E Z H 2 阻害剤により、がんにおいて、抗がん効果が生じる可能性があるのかどうかの指標とする方法であって、該方法は、被験体から得た該がんの試料中の該 B A P 1 バイオマーカーの発現レベルを決定するステップを含み、該 B A P 1 バイオマーカーが、該がんにおいて非存在であるか、または基準対照レベルと比較して低レベルで発現する場合、そのことは、該 E Z H 2 阻害剤が、該がんに対して抗がん効果を有する可能性が高いことを示す、方法。

**【請求項 20】**

前記がんが、悪性中皮腫、ブドウ膜黒色腫、腎細胞癌、皮膚黒色腫、肺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫でない皮膚がん、髄膜腫、胆管癌、平滑筋肉腫、神経内分泌腫瘍、膵臓がん、傍神経節腫、悪性線維性組織球腫、メラノサイト B A P 1 変異非定型皮内腫瘍 (M

B A I T )、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記 B A P 1 バイオマーカーが、B A P 1 タンパク質バイオマーカーである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記 B A P 1 バイオマーカーが、B A P 1 核酸バイオマーカーである、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 B A P 1 バイオマーカーの発現を、免疫蛍光法により決定する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 B A P 1 バイオマーカーの発現を、ウェスタンプロットにより決定する、請求項 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 5】

B A P 1 タンパク質バイオマーカーの発現レベルを、E Z H 2 阻害剤に対する、患者におけるがんの感受性の指標とする方法であって、該方法は、該患者から得た該がんの試料を含む細胞における該 B A P 1 タンパク質バイオマーカーの発現レベルを決定するステップを含み、該 B A P 1 バイオマーカーが非存在であるか、または発現レベルが基準対照レベルと比較して低減されている場合、そのことは、該がんが、E Z H 2 阻害剤に対して感受性であることが予測されることを示す、方法。

【請求項 2 6】

前記がんが、悪性中皮腫、ブドウ膜黒色腫、腎細胞癌、皮膚黒色腫、肺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫でない皮膚がん、髄膜腫、胆管癌、平滑筋肉腫、神経内分泌腫瘍、膵臓がん、傍神経節腫、悪性線維性組織球腫、メラノサイト B A P 1 変異非定型皮内腫瘍 (M B A I T )、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

E Z H 2 阻害剤により、がんにおいて、抗がん効果が生じる可能性があるのかどうかを決定するためのキットであって、B A P 1 バイオマーカーを検出するための手段を含むキット。

【請求項 2 8】

B A P 1 バイオマーカーを検出するための前記手段が、1 もしくは複数のパッケージングされたプライマー、プローブ、アレイ / マイクロアレイ、バイオマーカー特異的抗体、および / またはビーズを含む、請求項 2 7 に記載のキット。

【請求項 2 9】

B A P 1 バイオマーカーを検出するための前記手段が、B A P 1 バイオマーカーを検出するための 1 もしくは複数の抗体、またはその抗原結合性断片を含む、請求項 2 7 に記載のキット。

【請求項 3 0】

E Z H 2 の発現、L 3 M B T L 2 の発現、および / または S U Z 1 2 の発現を検出するための 1 もしくは複数のプライマー、プローブ、アレイ / マイクロアレイ、バイオマーカー特異的抗体、および / またはビーズをさらに含む、請求項 2 7 に記載のキット。

【請求項 3 1】

がんを有する被験体を処置するための組成物であって、該組成物は、E Z H 2 阻害剤を含み、該組成物は、該被験体由来の該がんの試料において B A P 1 バイオマーカーが非存在であるか、もしくは B A P 1 の基準対照レベルより低レベルで発現し、かつ / または該被験体由来の該がんの試料中の E Z H 2 および / もしくは S U Z 1 2 の発現が、E Z H 2 の基準対照レベルと比較して増大する場合、該被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

**【手続補正2】****【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0013****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0013】**

本発明は、EZ H 2 阻害剤により、がんにおいて、抗がん効果が生じる可能性があるかどうかを決定するためのキットを提供する。ある非限定的な実施形態では、キットは、BAP1バイオマーカーを検出するための手段を含む。ある特定の実施形態では、BAP1バイオマーカーを検出するための手段は、1もしくは複数のパッケージングされたプライマー、プローブ、アレイ／マイクロアレイ、バイオマーカー特異的抗体、および／またはビーズを含む。ある特定の実施形態では、BAP1バイオマーカーを検出するための手段は、BAP1バイオマーカーを検出するための1もしくは複数の抗体、またはその抗原結合性断片を含む。ある特定の実施形態では、キットは、EZ H 2 および／またはSUZ12の発現を検出するための1もしくは複数のプライマー、プローブ、アレイ／マイクロアレイ、バイオマーカー特異的抗体、および／またはビーズをさらに含む。

特定の実施形態では、例えば以下が提供される：

(項目1)

EZ H 2 阻害剤により、がんにおいて、抗がん効果が生じる可能性があるのかどうかを決定するための方法であって、該がんの1または複数の細胞におけるBAP1バイオマーカーの発現を決定するステップを含み、該BAP1バイオマーカーが、該がんにおいて非存在であるか、または基準対照レベルと比較して低レベルで発現する場合、抗がん効果を生じさせるための治療有効量のEZ H 2 阻害剤を投与する、方法。

(項目2)

前記がんが、悪性中皮腫、ブドウ膜黒色腫、腎細胞癌、皮膚黒色腫、肺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫でない皮膚がん、髄膜腫、胆管癌、平滑筋肉腫、神経内分泌腫瘍、膵臓がん、傍神経節腫、悪性線維性組織球腫、メラノサイトBAP1変異非定型皮内腫瘍(MBAP1)、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記BAP1バイオマーカーの発現を、免疫蛍光法により決定する、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記BAP1バイオマーカーの発現を、ウェスタンプロットにより決定する、項目1に記載の方法。

(項目5)

前記BAP1バイオマーカーの発現を、in situハイブリダイゼーションにより決定する、項目1に記載の方法。

(項目6)

前記BAP1バイオマーカーの発現を、ポリメラーゼ連鎖反応により決定する、項目1に記載の方法。

(項目7)

前記BAP1バイオマーカーの発現を、該BAP1バイオマーカーと特異的に結合する試薬を使用することにより検出する、項目1に記載の方法。

(項目8)

前記試薬が、抗体またはその抗原結合性断片である、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記がんが、悪性中皮腫である、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記がんが、ブドウ膜黒色腫である、項目1に記載の方法。

(項目11)

前記がんが、腎細胞癌である、項目1に記載の方法。

(項目12)

試料中のEZH2の発現レベルを決定するステップをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目13)

がんを有する被験体を処置するための方法であって、該被験体から該がんの試料を得るステップと、該試料中において、BAP1バイオマーカーの発現レベル、ならびに／またはEZH2および／もしくはSUZ12の発現レベルを決定するステップとを含み、該BAP1バイオマーカーが非存在であるか、もしくはBAP1の基準対照レベルより低レベルで発現し、かつ／またはEZH2および／もしくはSUZ12の発現が、EZH2の基準対照レベルと比較して増大する場合、治療有効量のEZH2阻害剤による該被験体の処置を開始する、方法。

(項目14)

前記がんが、悪性中皮腫である、項目13に記載の方法。

(項目15)

前記がんが、ブドウ膜黒色腫である、項目13に記載の方法。

(項目16)

前記がんが、腎細胞癌である、項目13に記載の方法。

(項目17)

前記BAP1バイオマーカー、SUZ12、およびEZH2の発現を、免疫蛍光法により決定する、項目13に記載の方法。

(項目18)

前記BAP1バイオマーカー、SUZ12、およびEZH2の発現を、ウェスタンプロットにより決定する、項目13に記載の方法。

(項目19)

EZH2阻害剤により、がんにおいて、抗がん効果が生じる可能性があるのかどうかを決定するための方法であって、被験体から該がんの試料を得るステップと、該試料中において、BAP1バイオマーカーの発現レベルを決定するステップとを含み、該BAP1バイオマーカーが、該がんにおいて非存在であるか、または基準対照レベルと比較して低レベルで発現する場合、該EZH2阻害剤は、該がんに対して抗がん効果を有する可能性が高い、方法。

(項目20)

前記がんが、悪性中皮腫、ブドウ膜黒色腫、腎細胞癌、皮膚黒色腫、肺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫でない皮膚がん、髄膜腫、胆管癌、平滑筋肉腫、神経内分泌腫瘍、膵臓がん、傍神経節腫、悪性線維性組織球腫、メラノサイトBAP1変異非定型皮内腫瘍(MBAIT)、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記BAP1バイオマーカーが、BAP1タンパク質バイオマーカーである、項目19に記載の方法。

(項目22)

前記BAP1バイオマーカーが、BAP1核酸バイオマーカーである、項目19に記載の方法。

(項目23)

前記BAP1バイオマーカーの発現を、免疫蛍光法により決定する、項目19に記載の方法。

(項目24)

前記BAP1バイオマーカーの発現を、ウェスタンプロットにより決定する、項目19に記載の方法。

(項目 25)

EZH2阻害剤に対する、患者におけるがんの感受性を予測する方法であって、該患者から該がんの試料を得るステップと、該試料を含む細胞におけるBAP1タンパク質バイオマーカーの発現レベルを決定するステップとを含み、該BAP1バイオマーカーが非存在であるか、または発現レベルが基準対照レベルと比較して低減されている場合、該がんは、EZH2阻害剤に対して感受性であることが予測される、方法。

(項目 26)

前記がんが、悪性中皮腫、ブドウ膜黒色腫、腎細胞癌、皮膚黒色腫、肺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫でない皮膚がん、髄膜腫、胆管癌、平滑筋肉腫、神経内分泌腫瘍、膵臓がん、傍神経節腫、悪性線維性組織球腫、メラノサイトBAP1変異非定型皮内腫瘍(MBAIT)、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、項目25に記載の方法。

(項目 27)

EZH2阻害剤により、がんにおいて、抗がん効果が生じる可能性があるのかどうかを決定するためのキットであって、BAP1バイオマーカーを検出するための手段を含むキット。

(項目 28)

BAP1バイオマーカーを検出するための前記手段が、1もしくは複数のパッケージングされたプライマー、プローブ、アレイ／マイクロアレイ、バイオマーカー特異的抗体、および／またはビーズを含む、項目27に記載のキット。

(項目 29)

BAP1バイオマーカーを検出するための前記手段が、BAP1バイオマーカーを検出するための1もしくは複数の抗体、またはその抗原結合性断片を含む、項目27に記載のキット。

(項目 30)

EZH2の発現、L3MBTL2の発現、および／またはSUZ12の発現を検出するための1もしくは複数のプライマー、プローブ、アレイ／マイクロアレイ、バイオマーカー特異的抗体、および／またはビーズをさらに含む、項目27に記載のキット。