

【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 1 2 Q 1/68 (2018.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 M 1/00 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 N 15/00 A

C 1 2 N 15/00 F

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 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)、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、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、ウェスタンブ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、i n s i t u 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での該 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べきであることを示す、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、ウェスタンブ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での該 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)、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記 B A P 1 バイオマーカが、B A P 1 タンパク質バイオマーカである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

前記 B A P 1 バイオマーカが、B A P 1 核酸バイオマーカである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 B A P 1 バイオマーカの発現を、免疫蛍光法により決定する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 24】

前記 B A P 1 バイオマーカの発現を、ウェスタンブロットにより決定する、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 25】

B A P 1 タンパク質バイオマーカの発現レベルを、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 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 B A P 1 変異非定型皮内腫瘍 (M B A I T)、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

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 バイオマーカを検出するための手段を含むキット。

【請求項 28】

B A P 1 バイオマーカ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、バイオマーカ特異的抗体、および / またはビーズを含む、請求項 27 に記載のキット。

【請求項 29】

B A P 1 バイオマーカを検出するための前記手段が、B A P 1 バイオマーカを検出するための 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 27 に記載のキット。

【請求項 30】

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、バイオマーカ特異的抗体、および / またはビーズをさらに含む、請求項 27 に記載のキット。

【請求項 31】

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、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、ＥＺＨ２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）

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、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ＥＺＨ２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（ＭＢＡＩＴ）、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、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、ウェスタンブ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 1 1)

前記がんが、腎細胞癌である、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 2)

試料中の 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、項目 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

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、B A P 1 バイオマーカの発現レベル、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とを含み、該 B A P 1 バイオマーカが非存在であるか、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、治療有効量の E Z H 2 阻害剤による該被験体の処置を開始する、方法。

(項目 1 4)

前記がんが、悪性中皮腫である、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 5)

前記がんが、ブドウ膜黒色腫である、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 6)

前記がんが、腎細胞癌である、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記 B A P 1 バイオマーカ、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、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 8)

前記 B A P 1 バイオマーカ、S U Z 1 2、および E Z H 2 の発現を、ウェスタンブロットにより決定する、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 1 9)

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、B A P 1 バイオマーカの発現レベルを決定するステップとを含み、該 B A P 1 バイオマーカが、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 E Z H 2 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 2 0)

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、脾臓がん、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)、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 1)

前記 B A P 1 バイオマーカが、B A P 1 タンパク質バイオマーカである、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 2)

前記 B A P 1 バイオマーカが、B A P 1 核酸バイオマーカである、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 3)

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

(項目 2 4)

前記 B A P 1 バイオマーカの発現を、ウェスタンブロットにより決定する、項目 1 9 に記載の方法。

(項目 2 5)

E Z H 2 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 B A P 1 タンパク質バイオマーカの発現レベルを決定するステップとを含み、該 B A P 1 バイオマーカが非存在であるか、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、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、方法。

(項目 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、脾臓がん、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)、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、および膀胱がんからなる群から選択される、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 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 バイオマーカを検出するための手段を含むキット。

(項目 2 8)

B A P 1 バイオマーカ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、バイオマーカ特異的抗体、および / またはビーズを含む、項目 2 7 に記載のキット。

(項目 2 9)

B A P 1 バイオマーカを検出するための前記手段が、B A P 1 バイオマーカを検出するための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 2 7 に記載のキット。

(項目 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、バイオマーカ特異的抗体、および / またはビーズをさらに含む、項目 2 7 に記載のキット。