

【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6部門第3区分  
 【発行日】令和6年11月26日(2024.11.26)

【公開番号】特開2024-84802(P2024-84802A)  
 【公開日】令和6年6月25日(2024.6.25)  
 【年通号数】公開公報(特許)2024-117  
 【出願番号】特願2024-60146(P2024-60146)  
 【国際特許分類】  
**G 1 6 B 4 0 / 2 0 ( 2 0 1 9 . 0 1 )**  
 【 F I 】  
 G 1 6 B 4 0 / 2 0

10

【手続補正書】  
 【提出日】令和6年11月8日(2024.11.8)  
 【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】

20

【特許請求の範囲】  
 【請求項1】

試料のマイクロサテライト不安定性(MSI)ステータスを決定するための指標として、配列情報から複数のマイクロサテライト遺伝子座の各々に存在する多数の異なるリピート長から生成される部位スコア(SS)を得る方法であって、前記試料が、無細胞核酸を含み、前記方法は、

(a) 配列情報から複数のマイクロサテライト遺伝子座の各々に存在する多数の異なるリピート長を定量化して、前記複数の前記マイクロサテライト遺伝子座の各々についての前記SSを生成するステップであって、前記配列情報が、前記試料中のマイクロサテライト遺伝子座の集団からのものであり、

30

前記複数の前記マイクロサテライト遺伝子座の前記SSは、

(i)

(A) 所与のマイクロサテライト遺伝子座が安定であるという帰無仮説への観測配列の支持を測定するスコアと、

(B) 所与のマイクロサテライト遺伝子座が不安定であるという対立仮説への観測配列の支持を測定するスコアとの差または比を含み、ならびに

(ii) 尤度基準、log尤度基準、事後確率基準、およびベイズ情報量基準のうちの1つまたは複数を使用して生成され、

前記方法は、少なくとも2つのパラメータを使用して、前記試料からの前記配列情報における個々のマイクロサテライト遺伝子座についての確率的log尤度に基づくスコアを決定することを含み、前記少なくとも2つのパラメータが、

40

(iii) 前記試料からの前記配列情報における異なるリピート長を含む核酸の頻度を含むアレル頻度(AF)、ならびに

(iv) ランダムエラーモードおよび鎖特異的エラーモードを含む少なくとも1つのエラーモード

を含む、ステップと、

(b) 所与のマイクロサテライト遺伝子座の前記SSを、前記複数の前記マイクロサテライト遺伝子座の各々について、前記所与のマイクロサテライト遺伝子座についての部位特異的訓練済み閾値と比較するステップ、

50

(c) 前記所与のマイクロサテライト遺伝子座の前記 S S が、前記所与のマイクロサテライト遺伝子座についての前記部位特異的訓練済み閾値を超える場合、前記所与のマイクロサテライト遺伝子座を不安定であるとコールして、前記複数の前記マイクロサテライト遺伝子座からの多数の不安定なマイクロサテライト遺伝子座を含むマイクロサテライト不安定性 (M I) スコアを生成するステップ、ならびに

(d) 前記 M I スコアが、前記試料中のマイクロサテライト遺伝子座の前記集団についての集団訓練済み閾値を超える場合、前記試料の前記 M S I ステータスを不安定であると分類し、それによって、前記試料の前記 M S I ステータスを決定するステップ、を含む、方法。

【請求項 2】

(e) 前記試料の前記 M S I ステータスを、1 つまたは複数の療法でインデックス化されている 1 つまたは複数のコンパレーター結果と比較するステップをさらに含み、前記試料の前記 M S I ステータスと前記コンパレーター結果とが実質的にマッチする場合、対象が、前記対象における疾患を処置するための 1 つまたは複数のカスタマイズされた療法の候補である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ランダムエラーモードおよび鎖特異的エラーモードを含む少なくとも 1 つのエラーモードは、

(1) シークエンシングリード内で観測されるマイクロサテライト長が、起源となる核酸分子の鎖についての予想マイクロサテライト長より 1 リピート単位長い、リードレベルのエラー率；

(2) シークエンシングリード内で観測されるマイクロサテライト長が、起源となる核酸分子の鎖についての予想マイクロサテライト長より 1 リピート単位短い、リードレベルのエラー率；

(3) センス鎖の予想マイクロサテライト長が、核酸由来分子の予想マイクロサテライト長より 1 リピート単位長い、鎖レベルのエラー率；

(4) アンチセンス鎖の予想マイクロサテライト長が、核酸由来分子の予想マイクロサテライト長より 1 リピート単位長い、鎖レベルのエラー率；

(5) センス鎖の予想マイクロサテライト長が、核酸由来分子の予想マイクロサテライト長より 1 リピート単位短い、鎖レベルのエラー率；および / または

(6) アンチセンス鎖の予想マイクロサテライト長が、核酸由来分子の予想マイクロサテライト長より 1 リピート単位短い、鎖レベルのエラー率、を含む、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4】

1 つまたは複数の訓練 DNA 試料中のマイクロサテライト遺伝子座の集団からの配列情報から前記部位特異的訓練済み閾値および / または前記集団訓練済み閾値を決定するステップを含み、

前記訓練 DNA 試料が、非腫瘍 c f DNA 試料、1 つもしくは複数の腫瘍型からの DNA、またはその両方を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記試料中の核酸の 0 . 2 % 腫瘍割合の検出限界 (L O D) で少なくとも 9 4 % の感度を有する、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記試料中の非腫瘍 DNA について少なくとも 9 9 % の特異度を有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

1 . 4 % ~ 1 5 % の腫瘍割合範囲にわたって P C R に基づく M S I 評価技法を使用して決定される前記試料の対応する M S I ステータスとの少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8 % または 9 9 % の一致を有する前記試料の前記 M S I ステータスを決定するステップを含み、例えば前記一致が 1 0 0 % である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法

10

20

30

40

50

—

## 【請求項 8】

前記複数の前記マイクロサテライト遺伝子座からの 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50 またはそれを超える不安定なマイクロサテライト遺伝子座数を超える M I スコアに基づき、前記試料の前記 M S I ステータスを高度 M S I ( M S I - H ) と分類するステップを含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法

—

## 【請求項 9】

前記複数のマイクロサテライト遺伝子座の 0 . 1 %、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、10 %、15 %、20 % または 25 % を含む不安定なマイクロサテライト遺伝子座の数に基づき、前記試料の前記 M S I ステータスを高度 M S I ( M S I - H ) と分類するステップを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

10

## 【請求項 10】

( a ) 前記疾患が、胆道がん、膀胱がん、移行細胞癌、尿路上皮癌、脳がん、神経膠腫、星細胞腫、乳癌、化生性癌、子宮頸がん、子宮頸部扁平上皮癌、直腸がん、結腸直腸癌、結腸がん、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸がん、結腸直腸腺癌、消化管間質腫瘍 ( G I S T )、子宮内膜癌、子宮内膜間質肉腫、食道がん、食道扁平上皮癌、食道腺癌、眼黒色腫、ぶどう膜黒色腫、胆嚢癌、胆嚢腺癌、腎細胞癌、腎明細胞癌、移行細胞癌、尿路上皮癌、ウィルムス腫瘍、白血病、急性リンパ球性白血病 ( A L L )、急性骨髄性白血病 ( A M L )、慢性リンパ球性 ( C L L )、慢性骨髄性 ( C M L )、慢性骨髄単球性 ( C M M L )、肝臓がん、肝臓癌、ヘパトーマ、肝細胞癌、胆管細胞癌、肝芽腫、肺がん、非小細胞肺癌 ( N S C L C )、中皮腫、B 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、T 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、前駆 T リンパ芽球性リンパ腫 / 白血病、末梢性 T 細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、上咽頭癌 ( N P C )、神経芽腫、中咽頭がん、口腔扁平上皮癌、骨肉腫、卵巣癌、膝臓がん、膝管腺癌、偽乳頭新生物、腺房細胞癌、前立腺がん、前立腺腺癌、皮膚がん、黒色腫、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、小腸癌、胃がん、胃癌、消化管間質腫瘍 ( G I S T )、子宮がん、および子宮肉腫からなる群より選択される少なくとも 1 つの腫瘍型を含むがんを含み、

20

( b ) 前記療法が、少なくとも 1 つの免疫療法を含み、例えば、前記免疫療法が、少なくとも 1 つのチェックポイント阻害抗体、

30

P D - 1、P D - 2、P D - L 1、P D - L 2、C T L A - 4、O X 4 0、B 7 . 1、B 7 H e、L A G 3、C D 1 3 7、K I R、C C R 5、C D 2 7、C D 4 0 もしくは C D 4 7 に対する抗体、

少なくとも 1 つの腫瘍型に対する炎症促進性サイトカインの投与、または

少なくとも 1 つの腫瘍型に対する T 細胞の投与

を含む、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記試料は対象から得られたものである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記試料が、組織、血液、血漿、血清、痰、尿、精液、腔液、糞便、滑液、脊髄液および唾液からなる群より選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

40

## 【請求項 13】

前記対象が、哺乳動物対象である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 14】

前記試料が、循環腫瘍核酸を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記方法は、前記試料から生成された前記配列情報を受け取るステップを含み、前記配列情報が、前記試料中のマイクロサテライト遺伝子座の前記集団からの c f D N A シークエンシングリードを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 16】

50

前記配列情報が、前記試料中の核酸の標的化されたセグメントから得られる、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記試料が、突然変異型アレル割合を含む、および/または前記試料が、腫瘍割合を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記腫瘍割合が、前記試料中の前記核酸において同定された全ての体細胞突然変異の最大突然変異型アレル割合 (MAF) を含み、前記腫瘍割合が、前記試料中の全ての核酸の 0.05%、0.1%、0.2%、0.5%、1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14% または 15% 未満である、請求項 17 に記載の方法。

10

【請求項 19】

異なるリピート長の数が、前記複数のマイクロサテライト遺伝子座の各々に存在する各々の異なるリピート長の頻度を含む、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

20

30

40

50