

【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】令和3年7月29日(2021.7.29)

【公表番号】特表2020-529194(P2020-529194A)

【公表日】令和2年10月8日(2020.10.8)

【年通号数】公開・登録公報2020-041

【出願番号】特願2019-571025(P2019-571025)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/6851 (2018.01)

C 12 Q 1/686 (2018.01)

G 01 N 33/50 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/6851

C 12 Q 1/686

G 01 N 33/50 P

【手続補正書】

【提出日】令和3年6月21日(2021.6.21)

【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】

移植対象からの試料を評価する方法であって、

(a) 各々異なる時点において対象から採取された少なくとも2つの試料中のドナー特異的セルフリーDNA(DS cf - DNA)および/または全cf-DNAの量を決定すること、ここで、少なくとも1つの試料は、移植の8日以内に採取される;ならびに

(b) DS cf - DNAおよび/または全cf-DNAの量を報告および/または記録すること

を含む、前記方法。

【請求項2】

(c) DS cf - DNAおよび/または全cf-DNAの量を、閾値および/または1つ以上の前の時点からの量と比較すること

をさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

移植対象からの試料を評価する方法であって、

(a) 各々異なる時点において対象から採取された少なくとも2つの試料中のドナー特異的セルフリーDNA(DS cf - DNA)および/または全cf-DNAの量を得ること、ここで、少なくとも1つの試料が、移植の8日以内に採取される;ならびに

(b) DS cf - DNAおよび/または全cf-DNAに対するDS cf - DNAおよび/または全cf-DNAの量を、閾値および/または1つ以上の前の時点からの量と比較すること;ならびに

(c) 閾値および/または1つ以上の時点からの量と比較した、DS cf - DNAおよび/または全cf-DNAの量に基づいて、対象のための処置またはモニタリングのレジメンを決定すること

を含む、前記方法。

【請求項4】

( i ) 少なくとも 1 つの試料が、移植の 7 、 6 、 5 または 4 日以内に採取され、任意にここで、少なくとも 1 つの試料が、移植の直後に採取され、および任意にここで、少なくとも 1 つの試料が、クロスクリンプ除去の直後に採取される；および / または

( i i ) 少なくとも 1 つの試料が、クロスクリンプ除去の時点から 3 6 時間以内に採取される；および / または

( i i i ) 他の試料がまた、移植の 8 日以内、任意にここで、移植の 7 、 6 、 5 または 4 日以内に採取される；および / または

( i v ) 試料が、移植後の最初の 4 、 5 、 6 、 7 または 8 日にわたり毎日採取される；および / または

( v ) 1 つ以上のさらなる D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量が、各々が対象から異なる時点において採取された試料から得られ、任意にここで、1 つ以上のさらなる D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量が、異なる時点においてであるが少なくとも 2 つの試料の後で対象から採取された試料から各々得られる、および / または、1 つ以上のさらなる D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量が、対象から 1 カ月ごとまたは 2 カ月ごとに採取された試料から得られる；および / または ( v i ) 対象が、6 カ月まで、8 カ月まで、10 カ月まで、または 1 年までにわたり評価される；および / または

( v i i ) 方法が、以下：

( d ) D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量の、閾値および / または 1 つ以上の前の時点からの量との比較に基づいて、対象にとってのリスクを決定および / または評価すること

をさらに含む、

請求項 1 または 3 に記載の方法。

#### 【請求項 5】

D S c f - D N A の量が、移植後の各 1 日に、例えば最初の 8 日以内に、少なくとも 0 . 9 8 % 低下しない場合、リスクは、より高いかまたは増大中である、および / または全 c f - D N A の量が、移植後の各 1 日に、例えば最初の 8 日以内に、少なくとも 7 % 低下しない場合、リスクは、より高いかまたは増大中である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 6】

拒絶のために処置された移植対象からの試料を評価する方法であって、

( a ) 各々異なる時点において対象から採取された少なくとも 2 つの試料中のドナー特異的セルフリー-DNA ( D S c f - D N A ) および / または全 c f - D N A の量を決定すること、ここで、少なくとも 1 つの試料は、拒絶処置の前に採取され、他方は処置後に採取される、

任意にここで：

( i ) 方法が、( b ) 対象におけるリスクを評価するために量を比較することをさらに含む、および / または、方法が、( c ) D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量を報告および / または記録することをさらに含む；および / または

( i i ) 少なくとも 1 つの試料が、処置の 3 日以内に採取される；および / または

( i i i ) 少なくとも 1 つの試料が、処置の前、例えば処置の直前に採取される；および / または

( i v ) 試料が、毎日、例えば処置の最初の 3 日にわたり採取される；および / または

( v ) 1 つ以上のさらなる D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量が、異なる時点、例えば拒絶のための処置の間の異なる時点において対象から採取された試料から各々決定され、任意にここで、1 つ以上のさらなる D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量が、異なる時点においてであるが少なくとも 2 つの試料の後に対象から採取された試料から、各々決定される；および / または

( v i ) 方法が、以下：

( d ) D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量を、閾値および / または 1

つ以上の前の時点からの量と比較すること

をさらに含む、および／または、

(v i i) 方法が、以下：

(e) D S c f - D N A および／または全 c f - D N A の量の、閾値および／または 1 つ以上の前の時点からの量との比較に基づいて、対象にとってのリスクを決定および／または評価すること

をさらに含む、および／または、方法が、以下：

(f) 閾値および／または 1 つ以上の時点からの量と比較した、D S c f - D N A および／または全 c f - D N A の量に基づいて、対象のための処置またはモニタリングのレジメンを決定すること

をさらに含む、

を含む、前記方法。

#### 【請求項 7】

1 つ以上の閾値を提供することをさらに含み、任意にここで、閾値が、D S c f - D N A および／または全 c f - D N A の量が決定される各々の時点について提供される、請求項 1～4 および 6 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 8】

量および／または値が、レポートにおいて提供されるかまたは、データベースにおいて記録される、請求項 1～4、6 および 7 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 9】

D S c f - D N A および／または全 c f - D N A の量が、

(a) 複数の単一ヌクレオチドバリアント (S N V) 標的について、試料またはその一部に対して、少なくとも 2 つのプライマーペアを用いて、ポリメラーゼ連鎖反応 (P C R) 定量アッセイなどの増幅ベースの定量アッセイを行うこと、ここで、各々のプライマーペアは、フォワードプライマーおよびリバースプライマーを含み、ここで、少なくとも 2 つのプライマーペアのうちの一方は、プライマー中に、S N V 標的の 1 つのアレルと比較して、3' の最後から 2 番目のミスマッチを含むが、S N V 標的の別のアレルと比較した 3' の二重ミスマッチは含まず、S N V 標的の 1 つのアレルを特異的に増幅し、少なくとも 2 つのプライマーペアの他方は、S N V 標的の別のアレルを特異的に増幅する、ならびに

(b) 結果に基づいて、D S c f - D N A および／または全 c f - D N A の量を評価すること

により決定されるかまたは得られる、請求項 1～4 および 6～8 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 10】

D S c f - D N A および／または全 c f - D N A の量が、

(a) 複数の遺伝子座の各々のアレルを決定すること；

(b) アレルの決定に基づいて、複数の遺伝子座から少なくとも 1 つのインフォーマティブな遺伝子座を選択すること；

(c) 複数の遺伝子座、対象の第 1 の核酸および対象にとってネイティブではない第 2 の核酸を含む核酸を同定すること；

(d) 統計学的分布を用いて、少なくとも 1 つのインフォーマティブな遺伝子座における第 1 のアレルの推定アレル頻度を計算すること；ならびに

(e) 推定アレル頻度に基づいて、D S c f - D N A の量を決定すること

により決定されるかまたは得られる、請求項 1～4 および 6～8 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 11】

ドナーの遺伝子型が既知であるか、またはドナーの遺伝子型が不明である、請求項 9 または 10 に記載の方法。

#### 【請求項 12】

(i) 閾値が、本明細書において提供されるような任意の 1 つ以上の閾値を含む；および

/ または

( i i ) 閾値よりも高いか、および / またはより早い時点からの量と比較して高いかもしくは増大中の D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量が、より高いかまたは増大中のリスクを表し、閾値より低いか、および / またはより早い時点からの量と比較して低いかもしくは低下中の D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量は、より低いかまたは低下中のリスクを表す；および / または

( i i i ) モニタリングのレジメンを決定することが、経時的に、またはその後の時点において、対象における D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量を決定すること、またはかかるモニタリングを対象に提案することを含む；および / または

( i v ) D S c f - D N A および / または全 c f - D N A の量が、閾値またはより早い時点からの量と比較してより高い場合、試料採取の間の時間が短縮される；および / または

( v ) モニタリングのレジメンを決定することが、対象を評価するためのさらなる検査を使用することまたはこれの使用を提案することを含む；および / または

( v i ) 処置レジメンを決定することが、対象のための処置を選択もしくは提案すること、または対象の処置を変更することもしくはかかる変更を提案することを含む；および / または

( v i i ) 処置レジメンを決定することが、対象を処置することを含む；および / または  
( v i i i ) 処置レジメンを決定することが、対象に対する処置についての情報を提供することを含む；および / または

( i x ) 試料が、血液、血漿または血清試料であり、任意にここで、血液試料が、血漿試料である；および / または

( x ) 移植対象が、小児心臓移植対象などの心臓移植対象である；および / または

( x i ) 対象が、少なくとも 1 回、拒絶のために処置されたことがある、

請求項 1 ~ 4 および 6 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 1 3】

対象が、本明細書において提供される対象のいずれか 1 つであるか、または本明細書において提供される状態のいずれか 1 つを有するか、もしくはこれを有することが疑われるものである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 1 4】

処置が、本明細書において提供される決定または比較に基づく処置のいずれか 1 つである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

#### 【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 4 および 6 ~ 8 のいずれか一項に記載の量および / または値を含む、レポートまたはデータベース。