

【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2年10月15日(2020.10.15)

【公表番号】特表2019-517781(P2019-517781A)

【公表日】令和1年6月27日(2019.6.27)

【年通号数】公開・登録公報2019-025

【出願番号】特願2018-553958(P2018-553958)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/6869 (2018.01)

G 01 N 33/50 (2006.01)

C 12 Q 1/686 (2018.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/6869 Z

G 01 N 33/50 P

C 12 Q 1/686 Z

C 12 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月2日(2020.9.2)

【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】

肺癌を有する個体の腫瘍の変異を追跡する方法であって、前記方法が、  
前記個体由来のサンプルから、一組の患者特有の変異、及び、前記一組の患者特有の変異  
に対応する一組の一塩基バリアント遺伝子座を同定し、  
前記個体からの血液又はそのフラクションのサンプルから単離した核酸に対して多重増幅  
反応を行うことによって、一組のアンプリコンを生成し、ここで前記アンプリコンの各々  
が、前記一組の一塩基バリアント遺伝子座のうちの少なくともひとつの一塩基バリアント  
遺伝子座に跨っていると共に、50～70 bpの長さを有し、  
前記一組のアンプリコンの各アンプリコンの少なくともひとつのセグメントであって、一  
塩基バリアント遺伝子座を含むセグメントの配列を決定することによって、前記肺癌中に  
存在する一塩基バリアントを決定することを含む、方法。

【請求項2】

前記肺癌は、ステージ1a、1b又は2aの扁平上皮癌である、請求項1記載の方法。

【請求項3】

前記肺癌は、ステージ1a又は1bの扁平上皮癌である、請求項1記載の方法。

【請求項4】

前記個体は外科手術を受けていない、請求項1記載の方法。

【請求項5】

前記個体は生検を受けていない、請求項1記載の方法。

【請求項6】

前記個体に化合物を投与することをさらに含むものであって、前記化合物は、決定され  
た一塩基バリアントのうちの1つ又は複数を有する肺扁平上皮癌の治療に特に有効である  
ことがわかっている、請求項1記載の方法。

**【請求項 7】**

配列の決定から、前記一塩基バリアントのそれぞれについて、バリアントアレル頻度 (variant allele frequency) を決定することをさらに含む、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 8】**

前記バリアントアレル頻度の決定に基づいて、肺癌の治療計画を決める、請求項 7 記載の方法。

**【請求項 9】**

前記一塩基バリアントのうちのひとつであって、決定されたその他の一塩基バリアントの少なくとも 1 / 2 よりも可変アレル頻度が高い、前記一塩基バリアントのうちのひとつを有する肺の扁平上皮癌の治療に特に有効であることがわかっている化合物を、前記個体に投与することをさらに含む、請求項 7 記載の方法。

**【請求項 10】**

核酸は、前記個体の腫瘍から単離されたものであり、一塩基バリアントは、血液又はそのフラクションの前記サンプルに関して、前記一組のアンプリコンの各アンプリコンのうち少なくともひとつのセグメントの配列を決定する前に、前記一組の一塩基バリアント遺伝子座に対して腫瘍中で特定される、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 11】**

肺癌が疑われる個体からの血液又はそのフラクションのサンプル中において肺扁平上皮癌の患者特有の変異を検出する方法であって、前記方法は、

前記個体由来の腫瘍組織サンプルから、一組の患者特有の変異、及び、前記一組の患者特有の変異に対応する一組の一塩基バリアント遺伝子座を同定し、

前記サンプルから単離した核酸に対して多重増幅反応を実行することによって、一組のアンプリコンを生成し、ここで前記アンプリコンの各々が、前記一組の一塩基バリアント遺伝子座のうちの少なくともひとつの一塩基バリアント遺伝子座に跨っていると共に、50 ~ 70 d p の長さを有し、

前記一組のアンプリコンの各アンプリコンの少なくともひとつのセグメントであって、一塩基バリアント遺伝子座を含むセグメントの配列を決定することによって、前記一組の一塩基バリアント遺伝子座のうち 1 つ又は複数の一塩基バリアント遺伝子座が存在するか否かを決定することを含み、ここで前記複数の一塩基バリアント遺伝子座のいずれかに関する、前記サンプル中に前記一塩基バリアント遺伝子が存在することが、扁平上皮癌が存在することの示唆である、方法。

**【請求項 12】**

前記セグメントの配列の決定が、前記一組のアンプリコンについてハイスループット DNA シークエンシングを行うことを含む、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

個体の肺腫瘍中においてクローン性一塩基バリアントを検出する方法であって、前記方法は、

前記個体由来の腫瘍組織サンプルから、一組の患者特有のクローン性変異、及び、前記一組の患者特有のクローン性変異に対応する一組のクローン性一塩基バリアント遺伝子座を同定し、

前記個体の血漿サンプルから単離した核酸に対して多重増幅反応を実行することによって、一組のアンプリコンを生成し、ここで前記一組のアンプリコンの各々が、前記一組の一塩基バリアント遺伝子座のうちの少なくともひとつの一塩基バリアント遺伝子座に跨っていると共に、50 ~ 70 d p の長さを有し、

前記一組のアンプリコンの各アンプリコンのうちの少なくともひとつのセグメントであって、一塩基バリアント遺伝子座を含むセグメントの配列を決定し、

前記一連のアンプリコンの複数のコピーの配列に基づいて、前記一塩基バリアント遺伝子座のそれぞれについて、バリアントアレル頻度を決定することを含むと共に、前記複数の一塩基バリアント遺伝子座のうちのあるクローン性一塩基バリアントのアレル頻度が、他の一塩基バリアントと比較して高いことが、前記腫瘍中に当該クローン性一塩基バリアント

トが存在することの示唆である、方法。

【請求項 14】

前記他の一塩基バリアント以外の 1 つ又は複数のクローン性一塩基バリアントを標的とする化合物を個体に投与することをさらに含む、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

前記バリアントアレル頻度が 1 . 0 % を超えることが、クローン性一塩基バリアントが存在することの示唆である、請求項 13 記載の方法。