

【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9月16日(2021.9.16)

【公開番号】特開2021-112205(P2021-112205A)

【公開日】令和3年8月5日(2021.8.5)

【年通号数】公開・登録公報2021-035

【出願番号】特願2021-74634(P2021-74634)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/06 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 33/24 (2019.01)

A 6 1 K 31/282 (2006.01)

A 6 1 K 31/555 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/166 (2006.01)

A 6 1 K 31/501 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6827 (2018.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/06

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 K 33/24

A 6 1 K 31/282

A 6 1 K 31/555

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/166

A 6 1 K 31/501

A 6 1 K 31/4184

C 1 2 Q 1/6827 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年5月26日(2021.5.26)

【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】

DNA傷害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害薬、またはPARP阻害薬を含む癌治療レジメンに対する患者の反応を予測するインビトロ方法であって、

(1) 卵巣癌細胞を含む試料において、癌患者の癌細胞の少なくとも1対のヒト染色体における、インジケーターLOH領域、インジケーターTAI領域、およびインジケーターLST領域を含むインジケーターCA領域の数を決定する段階、

ここで、

(a) インジケーターLOH領域は、10メガベースよりも長い、そのLOH領域が内部に位置する各々の染色体の全長よりも短いLOH領域であり、

(b) インジケーターTAI領域は、(i) サブテロメアの1つに広がり、(ii) セントロメアを越えず、かつ (iii) 11メガベースまたはそれよりも長い、アレル不均衡を伴うTAI領域であり、

(c) インジケーターLST領域は、3メガベースよりも短い領域をふり落とした後に、少なくとも10メガベースの長さの2つの領域の間に存在する、染色体の長さに沿った体細胞コピー数の不連続点であり；および

(2) その試料におけるインジケーターLOH領域、インジケーターTAI領域、およびインジケーターLST領域の合算数が参照数32よりも多い場合に、該患者が、該癌治療レジメンに反応する見込みが高いと示される段階を含む、方法。

【請求項 2】

少なくとも1対のヒト染色体がゲノム全体を代表する、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

インジケーターCA領域が少なくとも2対、3対、4対、5対、6対、7対、8対、9対、10対、11対、12対、13対、14対、15対、16対、17対、18対、19対、20対または21対のヒト染色体において決定される、請求項1または請求項2記載の方法。

【請求項 4】

参照数が、インジケーターLOH領域の参照数、インジケーターTAI領域の参照数、およびインジケーターLST領域の参照数の組み合わせを含み、インジケーターLOH領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、インジケーターTAI領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、かつインジケーターLST領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回る、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

参照数が、40である、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

DNA傷害剤がシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンもしくはピコプラチンであり、アントラサイクリンがエピルビシンもしくはドキソルビシンであり、トポイソメラーゼII阻害薬がカンプトテシン、トポテカンもしくはイリノテカンであり、またはPARP阻害薬がイニパリブ、オラパリブもしくはベリパリブである、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

該患者が該癌治療レジメンに反応する見込みが高いと示された場合に、該患者に対して癌治療レジメンを推奨する、処方する、開始する、もしくは継続する可能性が示される段階をさらに含む、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

白金系抗癌剤 (platinum agent) を含む癌治療レジメンに対する患者反応を予測するインビトロ方法であって、

(1) 卵巣癌細胞を含む試料において、癌患者の癌細胞の少なくとも1対のヒト染色体における、インジケーターLOH領域、インジケーターTAI領域、およびインジケーターLST領域を含むインジケーターCA領域の数を決定する段階、

ここで、

(a) インジケーターLOH領域は、15メガベースよりも長い、そのLOH領域が内部に位置する各々の染色体の全長よりも短いLOH領域であり、

(b) インジケーターTAI領域は、(i) サブテロメアの1つに広がり、(ii) セントロメアを越えず、かつ (iii) 11メガベースまたはそれよりも長い、アレル不均衡を伴うTAI領域であり、

(c) インジケーターLST領域は、3メガベースよりも短い領域をふるい落とした後に、少なくとも10メガベースの長さの2つの領域の間に存在する、染色体の長さに沿った体細胞コピー数の不連続点であり；

(2) 該患者からの癌細胞を含む試料がBRCA1またはBRCA2を欠損しているか否かを決定する段階；および

(3) その試料において、(a) インジケーターLOH領域、インジケーターTAI領域、およびインジケーターLST領域の合算数が参照数32より大きい、または(b) BRCA1もしくはBRCA2が欠損しているか、または(a)と(b)の両方のいずれかである場合に、該患者が、該癌治療レジメンに反応する見込みが高いと示される段階を含む、方法。

【請求項9】

少なくとも1対のヒト染色体がゲノム全体を代表する、請求項8記載の方法。

【請求項10】

インジケーターCA領域が少なくとも2対、3対、4対、5対、6対、7対、8対、9対、10対、11対、12対、13対、14対、15対、16対、17対、18対、19対、20対または21対のヒト染色体において決定される、請求項8または請求項9記載の方法。

【請求項11】

参照数が、インジケーターLOH領域の参照数、インジケーターTAI領域の参照数、およびインジケーターLST領域の参照数の組み合わせを含み、インジケーターLOH領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、インジケーターTAI領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、かつインジケーターLST領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回る、請求項8～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項12】

参照数が、40である、請求項8～11のいずれか一項記載の方法。

【請求項13】

白金系抗癌剤がシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン(oxaloplatin)もしくはピコプラチンである、請求項8～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

試料においてBRCA1またはBRCA2のいずれかに有害な突然変異、ヘテロ接合性消失または高度メチル化が検出される場合に、該試料がBRCA1またはBRCA2を欠損している、請求項8～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

メチル化が、分析したBRCA1またはBRCA2のプロモーターCpGの少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、もしくは50%に、またはそれを上回って検出される場合に、高度メチル化が検出される、請求項14記載の方法。

【請求項16】

DNA傷害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害薬、またはPARP阻害薬を含む癌治療レジメンに対する患者反応を予測するインビトロ方法であって、

(1) 卵巣癌細胞を含む試料において、癌患者の癌細胞の少なくとも1対のヒト染色体における、インジケーターLOH領域、インジケーターTAI領域、およびインジケーターLST領

域を含むインジケータ-CA領域の数を決定する段階、
ここで、

(a) インジケータ-LOH領域は、10メガベースよりも長い、そのLOH領域が内部に位置する各々の染色体の全長よりも短いLOH領域であり、

(b) インジケータ-TAI領域は、(i) サブテロメアの1つに広がり、(ii) セントロメアを越えず、かつ (iii) 11メガベースまたはそれよりも長い、アレル不均衡を伴うTAI領域であり、

(c) インジケータ-LST領域は、3メガベースよりも短い領域をふり落とした後に、少なくとも10メガベースの長さの2つの領域の間に存在する、染色体の長さに沿った体細胞コピー数の不連続点であり；

(2) 該インジケータ-CA領域の数から導き出される試験値を提供する段階；

(3) 該試験値を、参照集団における該インジケータ-CA領域の参照数から導き出される1つまたは複数の参照値と比較する段階であって、該参照数が、32よりも大きい、段階；および

(4) その試料において該試験値が該1つまたは複数の参照値より大きい場合に、該患者が、該癌治療レジメンに反応する見込みが高いと示される段階を含む、方法。

【請求項 17】

少なくとも1対のヒト染色体がゲノム全体を代表する、請求項16記載の方法。

【請求項 18】

インジケータ-CA領域が少なくとも2対、3対、4対、5対、6対、7対、8対、9対、10対、11対、12対、13対、14対、15対、16対、17対、18対、19対、20対または21対のヒト染色体において決定される、請求項16または請求項17記載の方法。

【請求項 19】

参照集団におけるインジケータ-LOH領域の数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、参照集団におけるインジケータ-TAI領域の数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、かつ参照集団におけるインジケータ-LST領域の数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回る、請求項16～18のいずれか一項記載の方法。

【請求項 20】

参照値が、32である、請求項16～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項 21】

DNA傷害剤がシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン (oxaloplatin) もしくはピコプラチンであり、アントラサイクリンがエピルビシン (epirubicin) もしくはドキソルビシンであり、トポイソメラーゼI阻害薬がカンプトテシン (camptothecin)、トポテカンもしくはイリノテカンであり、またはPARP阻害薬がイニパリブ、オラパリブもしくはベリパリブ (velipirib) である、請求項16～20のいずれか一項記載の方法。

【請求項 22】

その試料において前記試験値が前記1つまたは複数の参照値より大きくない場合に、該患者が、前記癌治療レジメンに反応する見込みが低いと示される段階、および (5)

(a) 該患者が該癌治療レジメンに反応する見込みが高いと示された場合に、該患者に対して、DNA傷害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害薬、またはPARP阻害薬を含む治療レジメンを推奨する、処方する、開始する、もしくは継続する可能性が示される段階；または (5) (b) 該患者が該癌治療レジメンに反応する見込みが低いと示された場合に、該患者に対して、DNA傷害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害薬、またはPARP阻害薬を含まない治療レジメンを推奨する、処方する、開始する、もしくは継続する可能性が示される段階のいずれか、をさらに含む、請求項16～21のいずれか一項

記載の方法。

【請求項 2 3】

試験値が、以下のように、試料におけるインジケーターLOH領域、インジケーターTAI領域およびインジケーターLST領域の数の算術平均を算出すること：

$$\text{試験値} = \frac{(\text{インジケーターLOH領域の数}) + (\text{インジケーターTAI領域の数}) + (\text{インジケーターLST領域の数})}{3}$$

によって導き出され、かつ、1つまたは複数の参照値が、以下のように、参照集団からの試料におけるインジケーターLOH領域、インジケーターTAI領域およびインジケーターLST領域の数の算術平均を算出すること：

$$\text{参照値} = \frac{(\text{インジケーターLOH領域の数}) + (\text{インジケーターTAI領域の数}) + (\text{インジケーターLST領域の数})}{3}$$

によって導き出される、請求項16～22のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 4】

その試料において試験値が、1つまたは複数の参照値の少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは10倍大きい、もしくは少なくとも1標準偏差、2標準偏差、3標準偏差、4標準偏差、5標準偏差、6標準偏差、7標準偏差、8標準偏差、9標準偏差もしくは10標準偏差大きい、または少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%大きい場合に、該患者が、前記癌治療レジメンに反応する見込みが高いと示される段階を含む、請求項16～23のいずれか一項記載の方法。

【請求項 2 5】

DNA傷害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害薬もしくはPARP阻害薬を含む治療レジメンにより、癌患者が治療される可能性を予測する方法であって、

(1) 卵巣癌細胞を含む試料において、該癌患者の癌細胞の少なくとも1対のヒト染色体における、インジケーターLOH領域、インジケーターTAI領域およびインジケーターLST領域を含むインジケーターCA領域の数を決定する段階、

ここで、

(a) インジケーターLOH領域は、10メガベースよりも長い、そのLOH領域が内部に位置する各々の染色体の全長よりも短いLOH領域であり、

(b) インジケーターTAI領域は、(i) サブテロメアの1つに広がり、(ii) セントロメアを越えず、かつ (iii) 11メガベースまたはそれよりも長い、アレル不均衡を伴うTAI領域であり、

(c) インジケーターLST領域は、3メガベースよりも短い領域をふり落とし後に、少なくとも10メガベースの長さの2つの領域の間に存在する、染色体の長さに沿った体細胞コピー数の不連続点であり；

(2) 該インジケーターCA領域の数から導き出される試験値を提供する段階；

(3) 該試験値を、参照集団における該インジケーターCA領域の参照数から導き出される1つまたは複数の参照値と比較する段階であって、該参照数が、32である、段階；および

(4) (a) その試料において試験値が少なくとも1つの該参照値より大きい場合に、該患者に対して、DNA傷害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害薬もしくはPARP阻害薬を含む治療レジメンを推奨する、処方する、開始する、もしくは継続する可能性が示される段階；または

(4) (b) その試料において試験値が少なくとも1つの該参照値より大きくない場合に、該患者に対して、DNA傷害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害薬もしくはPARP阻害薬を含まない治療レジメンを推奨する、処方する、開始する、もしくは継続する

可能性が示される段階、のいずれかを含む、方法。

【請求項 26】

少なくとも1対のヒト染色体がゲノム全体を代表する、請求項25記載の方法。

【請求項 27】

インジケータ-CA領域が少なくとも2対、3対、4対、5対、6対、7対、8対、9対、10対、11対、12対、13対、14対、15対、16対、17対、18対、19対、20対または21対のヒト染色体において決定される、請求項25または請求項26記載の方法。

【請求項 28】

参照集団におけるインジケータ-LOH領域の数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、参照集団におけるインジケータ-TAI領域の数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、かつ参照集団におけるインジケータ-LST領域の数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回る、請求項25～27のいずれか一項記載の方法。

【請求項 29】

参照数が、40である、請求項25～28のいずれか一項記載の方法。

【請求項 30】

DNA傷害剤がシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン (oxalaplatin) もしくはピコプラチンであり、アントラサイクリンがエピルビシン (epirubicin) もしくはドキソルビシンであり、トポイソメラーゼI阻害薬がカンプトテシン (camptothecin)、トポテカンもしくはイリノテカンであり、またはPARP阻害薬がイニパリブ、オラパリブもしくはベリパリブ (velapirib) である、請求項25～29のいずれか一項記載の方法。

【請求項 31】

試験値が、以下のように、試料におけるインジケータ-LOH領域、インジケータ-TAI領域およびインジケータ-LST領域の数の算術平均を算出すること：

$$\text{試験値} = \frac{(\text{インジケータ-LOH領域の数}) + (\text{インジケータ-TAI領域の数}) + (\text{インジケータ-LST領域の数})}{3}$$

によって導き出され、かつ、1つまたは複数の参照値が、以下のように、参照集団からの試料におけるインジケータ-LOH領域、インジケータ-TAI領域およびインジケータ-LST領域の数の算術平均を算出すること：

$$\text{参照値} = \frac{(\text{インジケータ-LOH領域の数}) + (\text{インジケータ-TAI領域の数}) + (\text{インジケータ-LST領域の数})}{3}$$

によって導き出される、請求項25～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項 32】

その試料において試験値が、1つまたは複数の参照値の少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは10倍大きいか、少なくとも1標準偏差、2標準偏差、3標準偏差、4標準偏差、5標準偏差、6標準偏差、7標準偏差、8標準偏差、9標準偏差もしくは10標準偏差大きいか、または少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%大きい場合に、該患者が、前記癌治療レジメンにより治療される見込みが高いと示される段階を含む、請求項25～31のいずれか一項記載の方法。

【請求項 33】

試験値が、以下：

試験値 = (インジケータ-LOH領域の数) + (インジケータ-TAI領域の数) + (インジケータ-LST領域の数)

のように決定される、請求項16～22ならびに25～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項34】

該患者のその試料における該試験値が、段階(4)(b)における1または複数の参照値よりも多くない患者を、タキサン剤、増殖因子受容体阻害薬、および／または代謝拮抗剤に反応する見込みが高いと判定する段階をさらに含む、請求項25～30のいずれか一項記載の方法。

【請求項35】

タキサン剤が、ドキシタキセル、パクリタキセル、またはアブラキサンである、請求項34記載の方法。

【請求項36】

増殖因子受容体阻害薬が、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、スニチニブ、ペバシズマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、またはパニツムマブである、請求項34記載の方法。

【請求項37】

代謝拮抗剤が、5-フルオロウラシルまたはメトトレキサートである、請求項34記載の方法。

【請求項38】

DNA傷害剤、アントラサイクリン、トポイソメラーゼI阻害薬またはPARP阻害薬を含む、患者における癌を治療するための医薬であって、該医薬は、以下：

(1) 卵巣癌細胞を含む試料において、該癌患者の癌細胞の少なくとも1対のヒト染色体における、インジケータ-LOH領域、インジケータ-TAI領域およびインジケータ-LST領域を含む複合インジケータ-CA領域の数を決定する段階；

(2) 該複合インジケータ-CA領域の数から導き出される試験値を提供する段階；

(3) 該試験値を、参照集団における該複合インジケータ-CA領域の参照数から導き出される1つまたは複数の参照値と比較する段階であって、該参照数が、少なくとも32である、段階；および

(4) その試料において試験値が少なくとも1つの該参照値より大きい患者を同定する段階を含む方法により同定される患者に投与されることを特徴とする、医薬。

【請求項39】

少なくとも1対のヒト染色体がゲノム全体を代表する、請求項38記載の医薬。

【請求項40】

該複合インジケータ-CA領域が少なくとも2対、3対、4対、5対、6対、7対、8対、9対、10対、11対、12対、13対、14対、15対、16対、17対、18対、19対、20対または21対のヒト染色体において決定される、請求項38または請求項39記載の医薬。

【請求項41】

該参照数が、少なくとも40である、請求項38～40のいずれか一項記載の医薬。

【請求項42】

インジケータ-LOH領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、インジケータ-TAI領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回り、かつインジケータ-LST領域の参照数が2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50であるかまたはそれを上回る、請求項38～41のいずれか一項記載の医薬。

【請求項43】

インジケータ-LOH領域が、長さが少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50メガベース

であるかまたはそれを上回るが完全な染色体または完全な染色体腕のどちらよりも短いLOH領域と定義され、インジケーター-TAI領域が、長さが少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50メガベースであるかまたはそれを上回るがセントロメアを越えては広がらないTAI領域と定義され、かつインジケーター-LST領域が、長さが少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45、50メガベースであるかまたはそれを上回るLST領域と定義される、請求項38～42のいずれか一項記載の医薬。

【請求項44】

DNA傷害剤がシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン (oxalapl原因) もしくはピコプラチンであり、アントラサイクリンがエピルビシン (epirubicin) もしくはドキソルビシンであり、トポイソメラーゼI阻害薬がカンプトテシン (camptothecin)、トポテカンもしくはイリノテカンであり、またはPARP阻害薬がイニパリブ、オラパリブもしくはベリパリブ (velipirib) である、請求項38～43のいずれか一項記載の医薬。

【請求項45】

試験値が、(a) 試料に関するLOH領域スコア；(b) 試料に関するTAI領域スコア；および(c) 試料に関するLST領域スコアを組み合わせることにより試験値を算出することによって導き出される、請求項38～44のいずれか一項記載の医薬。

【請求項46】

試験値が、以下のように、試料におけるインジケーター-LOH領域、インジケーター-TAI領域およびインジケーター-LST領域の総数を算出すること：

$$\text{試験値} = (\text{インジケーター-LOH領域の数}) + (\text{インジケーター-TAI領域の数}) + (\text{インジケーター-LST領域の数})$$

によって導き出され、かつ、1つまたは複数の参照値が、以下のように、参照集団からの1つまたは複数の試料におけるインジケーター-LOH領域、インジケーター-TAI領域およびインジケーター-LST領域の総数を算出すること：

$$\text{参照値} = (\text{インジケーター-LOH領域の数}) + (\text{インジケーター-TAI領域の数}) + (\text{インジケーター-LST領域の数})$$

によって導き出される、請求項38～44のいずれか一項記載の医薬。

【請求項47】

試験値が、以下のように、試料におけるインジケーター-LOH領域、インジケーター-TAI領域およびインジケーター-LST領域の数の算術平均を算出すること：

$$\text{試験値} = \frac{(\text{インジケーター-LOH領域の数}) + (\text{インジケーター-TAI領域の数}) + (\text{インジケーター-LST領域の数})}{3}$$

によって導き出され、かつ、1つまたは複数の参照値が、以下のように、参照集団からの1つまたは複数の試料におけるインジケーター-LOH領域、インジケーター-TAI領域およびインジケーター-LST領域の数の算術平均を算出すること：

$$\text{参照値} = \frac{(\text{インジケーター-LOH領域の数}) + (\text{インジケーター-TAI領域の数}) + (\text{インジケーター-LST領域の数})}{3}$$

によって導き出される、請求項38～44のいずれか一項記載の医薬。

【請求項48】

その試料において試験値が、1つまたは複数の参照値の少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍もしくは10倍大きいか、少なくとも1標準偏差、2標準偏差、3標準偏差、4標準偏差、5標準偏差、6標準偏差、7標準偏差、8標準偏差、9標準偏差もしくは10標準偏差大きいか、または少なくとも5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%大きい患者を、

前記医薬に反応する見込みが高いと判定する段階を含む、請求項38～46のいずれか一項記載の医薬。