

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-505023

(P2023-505023A)

(43)公表日 令和5年2月8日(2023.2.8)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
G 1 6 H 20/00 (2018.01)	G 1 6 H 20/00	2 G 0 4 5
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	P 4 B 0 6 5
G 0 1 N 33/49 (2006.01)	G 0 1 N 33/49	X 4 H 0 4 5
G 1 6 H 50/20 (2018.01)	G 1 6 H 50/20	5 L 0 9 9
G 1 6 H 30/00 (2018.01)	G 1 6 H 30/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全22頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-529069(P2022-529069)	(71)出願人	590000248 コーニンクレッカ フィリップス エヌ ヴェ Koninklijke Philips N.V. オランダ国 5 6 5 6 アーヘー アイ ドーフエン ハイテック キャンパス 5 2 High Tech Campus 52, 5 6 5 6 AG Eindhoven, N etherlands
(86)(22)出願日	令和2年11月17日(2020.11.17)	(74)代理人	110001690 弁理士法人M&Sパートナーズ
(85)翻訳文提出日	令和4年5月25日(2022.5.25)	(72)発明者	ファン デル ザーハ ピーテル ヤン オランダ国 5 6 5 6 アーヘー アイ ドーフエン ハイ テック キャンパス 5 最終頁に続く
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/082312		
(87)国際公開番号	WO2021/099280		
(87)国際公開日	令和3年5月27日(2021.5.27)		
(31)優先権主張番号	19210005.5		
(32)優先日	令和1年11月19日(2019.11.19)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 診断画像取得決定のための装置

(57)【要約】

本発明は診断画像取得のための装置 10 に関し、該装置は入力ユニット 20、処理ユニット 30 及び出力ユニット 40 を有する。入力ユニットは、患者の測定血液サンプル中の少なくとも 1 つのバイオマーカーに関するデータ値を受信するように構成される。処理ユニットは、患者の診断画像を取得する時点を決定するように構成され、該決定は上記データ値の使用を含む。出力ユニットは、患者の診断画像を取得する時点の指示情報を出力するように構成される。

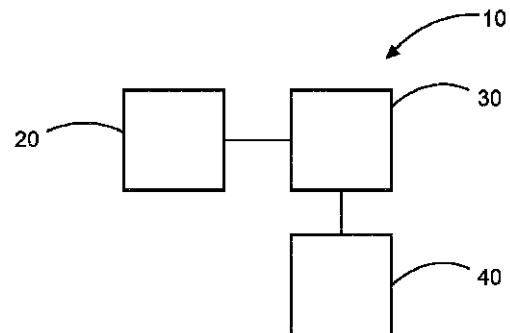


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

入力ユニット、処理ユニット、及び出力ユニットを有する、診断画像取得のための装置であって、

前記入力ユニットは患者の測定血液サンプル中の少なくとも 1 つのバイオマーカに関するデータ値を受信し、

前記処理ユニットは前記患者の診断画像を取得する時点を決し、ここで、該決定は前記データ値の利用を含み、

前記出力ユニットが前記患者の診断画像を取得する時点の指示情報を出力する、装置。

10

【請求項 2】

前記入力ユニットは前記患者のベースライン血液サンプル中の前記少なくとも 1 つのバイオマーカに関するベースラインデータ値を受信し、前記診断画像を取得する時点の決定が該ベースラインデータ値の利用を含む、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

前記診断画像を取得する時点の決定が前記データ値と少なくとも 1 つの閾データ値との比較を含む、請求項 1 又は 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記処理ユニットは前記少なくとも 1 つの閾データ値を決し、該少なくとも 1 つの閾データ値の決定が前記ベースラインデータ値の利用を含む、請求項 2 に従属する請求項 3 に記載の装置。

20

【請求項 5】

前記少なくとも 1 つの閾データ値における各閾データ値が前記ベースラインデータ値の割合として計算される、請求項 4 に記載の装置。

【請求項 6】

前記診断画像を取得する時点の決定が、前記データ値が前記少なくとも 1 つの閾データ値における少なくとも 1 つの第 1 の閾データ値以下であることの決定を含み、又は前記診断画像を取得する時点の決定が、前記データ値が前記少なくとも 1 つの閾データ値における第 2 の閾データ値以上であることの決定を含む、請求項 3 から 5 の何れか一項に記載の装置。

30

【請求項 7】

前記少なくとも 1 つの閾データ値の決定が、前記患者の腫瘍の寸法変化又は体積変化を示す 1 以上の閾データ値の決定を含む、請求項 4 から 6 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 つの閾データ値における閾データ値が前記ベースラインデータ値の 0.34 として計算される、請求項 4 から 7 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの閾データ値における閾データ値が前記ベースラインデータ値の 1.73 として計算される、及び / 又は前記少なくとも 1 つの閾データ値における閾データ値が前記ベースラインデータ値の 1.33 として計算される、請求項 4 から 8 の何れか一項に記載の装置。

40

【請求項 10】

前記入力ユニットは前記診断画像取得のために構成された少なくとも 1 つの画像取得ユニットに関する画像解像度情報を受信し、前記少なくとも 1 つの閾データ値における 1 以上の閾データ値の決定が前記画像解像度情報の利用を含む、請求項 3 から 9 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの閾データ値における閾データ値が前記ベースラインデータ値の 0.73 として計算される、請求項 4 から 10 の何れか一項に記載の装置。

【請求項 12】

50

分析ユニット、及び、診断画像取得のための請求項 1 から 1 1 の何れか一項に記載の装置を有する、診断画像取得のためのシステムであって、

前記分析ユニットが、患者の血液サンプルを分析して、該血液サンプル中の少なくとも 1 つのバイオマーカに関するデータ値を決定する、システム。

【請求項 1 3】

画像取得ユニット、及び、請求項 1 から 1 1 の何れか一項に記載の装置又は請求項 1 2 に記載のシステムを有する、画像取得システム。

【請求項 1 4】

診断画像取得のための方法であって、

c) 入力ユニットにより、患者の測定血液サンプル中の少なくとも 1 つのバイオマーカに関するデータ値を受信するステップと、 10

e) 処理ユニットにより、前記患者の診断画像を取得する時点を決めるステップであって、該決定が前記データ値を利用するステップを含む、決定するステップと、

f) 出力ユニットにより、前記患者の診断画像を取得する時点の指示情報を出力するステップと

を有する、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 から 1 1 の何れか一項に記載の装置、請求項 1 2 に記載のシステム、及び/又は請求項 1 3 に記載の画像取得システムを制御するためのコンピュータプログラムであって、プロセッサにより実行された場合に、請求項 1 4 に記載の方法を実行する、コンピュータプログラム。 20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、診断画像取得決定のための装置、診断画像取得決定のためのシステム、画像取得システム、診断画像取得決定のための方法、並びにコンピュータプログラム要素及びコンピュータ可読媒体に関する。

【背景技術】

【0002】

現在、いわゆるネオアジュバント療法（術前補助療法：NAT）において、全ての癌患者は、化学療法、放射線療法及び/又はアブレーション治療の一形態を含む標準的又は標準化された薬物治療を受ける。現在のところ、画像化法（イメージング）が、腫瘍が、治療が奏功して（治療に反応して）縮小している、変化しないままである又は更に増殖しているか（縮退、安定又は進行）を確認するために治療の有効性（薬物、放射線、アブレーションによらず）を評価するための最良の基準である。N. M. Desouza による ISMRM - 2018 要約「Monitoring response to therapy」は、治療計画を適応させるために放射線療法中にイメージングに注意を向けることが有利であり得ると述べている。しかしながら、一層好結果な手術を可能にするために腫瘍を縮小させるべく患者が薬物治療を付与されるネオアジュバント療法の間において、付与された治療の有効性をチェックするためのイメージングにとっての最適な時点（時期）が何時であるかが分からない。これは、奏功（反応）の時間推移が個々の患者毎に異なり得るからである。現在の臨床慣用手順において、イメージングは、固定された治療法に従って、典型的に治療の中間で適用されている。 30 40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

治療に対する患者の反応の画像化評価に対して固定された時点を使用することの欠点は：

- 治療に迅速に反応する患者は、手術を受ける前に過度に長く治療を受け続ける可能性があり、不必要な治療の悪影響を受け得る；

- 治療に遅く反応する患者は、過度に早く画像化され、十分な腫瘍の縮小を確認するために後に別の画像化手続きを受ける必要がある；及び
 - 低く反応するか又は全く反応しない患者は、画像化による確認のために過度に長く待つ必要があり、別の治療法が選択されるまで過度に長く待たねばならず、その間に副作用を受ける可能性がある、
- ことである。

【0004】

したがって、個々の患者に対して適切な時点で画像化（撮像）を実行し、外科的介入が可能な場合には、早期に治療が停止されることを可能にするか、又は現在の治療法に反応していない患者に対して新たな治療法が採用されることを可能にすることが有利であろう。

10

【課題を解決するための手段】

【0005】

患者が治療に反応しているかどうかを決定するために該患者を何時画像化（撮像）すべきかを決定する改善された手段を有することが有利であり、本開示が示すものは、1以上の血液サンプルからの少なくとも1つのバイオマーカに基づいて導出され得る。本発明の目的は、独立請求項の主題により解決され、更なる実施形態は従属請求項に含まれる。本発明の以下に記載される態様及び例は、診断画像取得決定のための装置、診断画像取得決定のためのシステム、画像取得システム、診断画像取得決定のための方法、並びにコンピュータプログラム要素及びコンピュータ可読媒体にも適用されることに留意されたい。

20

【0006】

第1の態様においては、診断画像取得のための装置が提供され、該装置は：

- 入力ユニット；
- 処理ユニット；及び
- 出力ユニット；

を有する。

【0007】

前記入力ユニットは、患者の測定血液サンプル中の少なくとも1つのバイオマーカに関連するデータ値を受信するように構成される。前記処理ユニットは、患者の診断画像を取得する時点（時期）を決定するように構成され、該決定は前記データ値の利用を含む。前記出力ユニットは、患者の診断画像を取得する時点の指示情報を出力するように構成される。

30

【0008】

このようにして、1以上のバイオマーカを例えばNTAの時間経過にわたって監視することができ、実際に患者が治療に反応しているか又は反応していないかを決定するために診断画像スキャンを何時有利に実行できるかの決定がなされ得る。1以上のバイオマーカに関連する値の変化を腫瘍反応と相関させることができ、したがって、患者の血液中のバイオマーカ又は複数のバイオマーカの監視（モニタリング）を、何時該患者の画像スキャンが保証されるかを決定するために使用できることが確認された。当該装置は、例えば、手術後の癌患者のモニタリングにも有用性を有し、その場合、患者が再発を示す可能性があるので何時画像化が実行されるべきかを、1以上のバイオマーカの形態の液体生検（リキッドバイオプシ）情報に基づいて決定できる。

40

【0009】

言い換えれば、患者の診断画像を取得するための最適な時点を、治療の過程の間に採取される患者の血液中のバイオマーカからの情報から決定できる。これを使用して、画像取得が実行されることのきっかけとし、又は医師が斯かる決定を一層適切に行えるようにする。以下において、治療反応を管理するための画像取得は「診断画像」と呼ばれる。

【0010】

したがって、前記出力ユニットは、患者の診断画像を取得するための提案される最適な時点の指示情報を出力して、患者の反応を可能な限り早期に評価できるようにする。

50

【 0 0 1 1 】

一例において、患者の血液サンプルを治療における異なる時点で採取でき、これらデータサンプルの各々の少なくとも1つのバイオマーカに関連するデータ値を前記入力ユニットにより受信できる。したがって、少なくとも1つのバイオマーカに関連するデータ値の時間履歴を決定でき、将来への予想又は予測を可能にすると共に、現在のデータ値及び何らかの予測される将来データ値の精度の統計的妥当性を提供するためのエラー分析も可能にし、これを患者の診断画像を取得する時点を決断するために使用できる。

【 0 0 1 2 】

前記入力ユニットは、患者に関連する腫瘍（サブ）タイプ及び治療のタイプ（薬剤タイプ、放射線量等）に関して利用可能な一般情報も受信できることに留意されたい。この情報は、前記1以上のデータ値と共に、前記処理ユニットにより、患者の診断画像を取得する時点を決断するために利用できる。

10

【 0 0 1 3 】

一例において、前記入力ユニットは、患者のベースライン（基準）血液サンプル中の少なくとも1つのバイオマーカに関連するベースラインデータ値を受信するように構成され、前記診断画像を取得する時点の決定は、該ベースラインデータ値の利用を含む。

【 0 0 1 4 】

このように、例えば患者が治療を開始する時点 $t = 0$ において採取されるベースライン血液サンプルを得ることができ、該血液中の1以上のバイオマーカに関連するデータ値を決定できる。次いで、患者が治療を受けるのに伴い、患者から更なる血液サンプルを採取でき、血液中の1以上のバイオマーカに関連するデータ値を決定するために分析できる。次いで、当該装置には、前記ベースラインサンプルの1以上のバイオマーカに関連するデータ値、及び上記の新たに取得された血液サンプルの1以上のバイオマーカに関連するデータ値が供給される。次いで、該ベースラインデータ値及び新たに導出されたデータ値を利用して、当該バイオマーカの組成の変化が、患者が治療に良く反応していることを示すか又は（未だ）反応していないことを示すかを判断でき、何の時点が、患者に関連する腫瘍サイズの変化を確認するための画像スキャンを受けるのに最適であるかの決定がなされることを可能にする。新たに導出されたデータ値と組み合わせた前記ベースラインデータ値は、腫瘍のサイズの予想される変化を決定するために利用することもできる。これは、患者が治療に良く反応しているか又は未だ反応していないことを示し得、これも、患者が腫瘍サイズの変化を確認するための画像スキャンを受けるのに最適な時点であろう時点についての決定がなされることを可能にする。

20

30

【 0 0 1 5 】

このようにして、患者の画像を取得するための最適な時点を決断できる。この時点は、最後の採血の直後とすることができるが、時間の経過に伴うバイオマーカ値の変化から、将来のイメージング評価に最適な時点について予測を行うこともできる。

【 0 0 1 6 】

要約すると、本発明は、患者の血液サンプル中のバイオマーカデータから画像診断に最適な時点を決断できるという新規で発明的な洞察に基づいている。本発明により達成される技術的効果は、(i) 腫瘍体積を画像情報から正確に評価できる高い可能性が存在する治療から十分な遅延での画像化；(ii) 検査対象の患者に負担を掛けるだけで、腫瘍体積の評価が成功しそうな早すぎる画像化の回避；及び(iii) 反応しない患者に対して治療が変更されない又は変更されるが遅すぎるような遅い段階での画像化の回避；のバランスを見つける、治療後の画像診断のための最適なきっかけの決定ということになる。すなわち、本発明の技術的効果は、腫瘍体積が画像情報から高信頼度で且つ定量的に評価され得るという点で、改善された画像品質のために画像化を適切に時間合わせすることである。上記画像情報は、医師が治療をどの様に継続すべきかを決定するのを支援するよう機能する中間的な技術的結果を形成する。

40

【 0 0 1 7 】

一例において、前記診断画像を取得するための時点の決定は、前記データ値と少なくとも

50

も1つの閾データ値との比較を含む。

【0018】

一例において、前記処理ユニットは上記少なくとも1つの閾データ値を決定するように構成され、該少なくとも1つの閾データ値の決定は前記ベースラインデータ値の利用を含む。

【0019】

このように、閾データ値は前記ベースラインデータ値から導出でき、前記新たに決定されたデータ値が特定の閾データ値を下回る又は上回る場合、腫瘍が、今や画像化ユニットにより解像され得る寸法により縮小され若しくは治療に対する肯定的反応の指標である寸法により縮小されることが期待されるとの、又は腫瘍が成長しているとの予測がなされ得る。該予測は、次いで、これらの所見を確認するための適切な時点での患者の画像スキャンを推奨するために使用できる。

10

【0020】

一例において、前記少なくとも1つの閾データ値の各閾データ値は、前記ベースラインデータ値の割合として計算される。

【0021】

一例において、前記診断画像を取得する時点の決定は、前記データ値が前記少なくとも1つの閾データ値のうちの少なくとも1つの第1の閾データ値以下であるという決定を含む。

【0022】

一例において、前記診断画像を取得するための時点の決定は、前記データ値が前記少なくとも1つの閾データ値のうちの第2の閾データ値以上であるという決定を含む。

20

【0023】

一例において、前記少なくとも1つの閾データ値の決定は、患者の腫瘍の寸法の変化又は体積の変化を示す1以上の閾データ値の決定を含む。

【0024】

1以上のバイオマーカに関連するデータ値は腫瘍の体積に伴い増減することが確認されており、したがって、患者が治療を受けるにつれての1以上のバイオマーカに関連する値の変化を、該変化が十分に有意である場合、実行される画像スキャンを保証するために使用できる。このようにして、閾値を、ベースラインデータ値に対するデータ値の変化に逆相関し得る腫瘍の体積又は寸法の変化に関連して決定することができ、これにより、閾データ値を提供する。

30

【0025】

一例において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は、前記ベースラインデータ値の0.34として計算される。

【0026】

このようにして、3つの全ての次元での腫瘍の均一な30%の線形的寸法減少の場合、前記1つ以上のバイオマーカに関連する予想データ値は、ベースラインデータ値の0.34となる($0.7^3 = 0.34$)。

【0027】

一例において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は前記ベースラインデータ値の1.73として計算され；及び/又は前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は前記ベースラインデータ値の1.33として計算される。

40

【0028】

このようにして、全ての3つの次元における腫瘍の均一な20%の線形的寸法増加の場合、前記1つ以上のバイオマーカに関連する予想データ値は前記ベースラインデータ値の1.73となる($1.2^3 = 1.73$)。

【0029】

一例において、前記入力ユニットは、診断画像取得用に構成された少なくとも1つの画像取得ユニットに関する撮像解像度情報を受信するように構成される。この場合、前記少

50

なくとも1つの閾データ値における1以上の閾データ値の決定は、該画像解像度情報の利用を含み得る。

【0030】

このようにして、閾データ値を前記ベースラインデータ値及びMRIシステム又はCTシステム等のスキャナの解像度に基づいて決定でき、前記ベースラインデータ値に対するデータ値の変化が、通常サイズの腫瘍に対して該データ値の変化が当該スキャナにより検出可能な腫瘍のサイズの変化が発生したことを示すことを示すようにする。

【0031】

一例において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は、前記ベースラインデータ値の0.73として計算される。

【0032】

このようにして、前記1以上のバイオマーカに関するデータ値の変化から10%のサイズ減少($0.9^3 = 0.73$)が予想され、約3cmの治療開始時の標準的腫瘍の場合、3mmの寸法の変化はMRI及びCT等の撮像システムの分解能の範囲内となる。

【0033】

第2の態様においては、診断画像取得のためのシステムが提供され、該システムは：

- 分析ユニット；及び
- 第1の態様による装置；

を有する。

【0034】

前記分析ユニットは、患者の血液サンプルを分析し、該血液サンプル中の少なくとも1つのバイオマーカに関するデータ値を決定するように構成される。

【0035】

第3の態様においては、画像取得システムが提供され、該画像取得システムは：

- 画像取得ユニット；及び
- 第1の態様による装置、又は第2の態様によるシステム；

を有する。

【0036】

第4の態様においては、診断画像取得のための方法が提供され、該方法は：

c) 入力ユニットにより患者の測定血液サンプル中の少なくとも1つのバイオマーカに関するデータ値を受信するステップ；

e) 処理ユニットにより前記患者の診断画像を取得する時点を決するステップであって、該決定するステップが前記データ値を利用するステップを含む、決定するステップ；及び

f) 出力ユニットにより前記患者の診断画像を取得する時点の指示情報を出力するステップ；

を有する。

【0037】

他の態様によれば、前述した装置又はシステムの1以上を制御するコンピュータプログラム要素が提供され、該コンピュータプログラム要素は、処理ユニットにより実行された場合に、前述した方法の1以上を実行するように適合される。

【0038】

他の態様によれば、前述したコンピュータプログラム要素を格納したコンピュータ可読媒体が提供される。

【0039】

前記コンピュータプログラム要素は、例えば、ソフトウェアプログラムとすることができるが、FPGA、PLD又は他の任意の適切なデジタル手段とすることもできる。

【0040】

有利にも、上記態様の何れかにより提供される利点は、他の態様の全てにも等しく当てはまり、逆もまた同様である。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

上記態様及び例は、後述される実施形態から明らかになり、斯かる実施形態を参照して解明されるであろう。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 4 2 】

【 図 1 】 図 1 は、診断画像取得のための装置、診断画像取得決定のためのシステムの一例の概略構成を示す。

【 図 2 】 図 2 は、診断画像取得決定のためのシステムの一例の概略構成を示す。

【 図 3 】 図 3 は、画像取得システムの一例の概略構成を示す。

【 図 4 】 図 4 は、診断画像取得決定のための方法を示す。

10

【 図 5 】 図 5 は、手術後の残存病変を c t - D N A 負荷に基づいてどの様に検出できるかの一例を示す（この図は、D i e h l 他による文献 N a t . M e d 1 4 (2 0 0 8) 9 8 5 から引用されている）。

【 図 6 】 図 6 は、P E T スキャンにより及び c t - D N A を検出するための A g e n a M a s s A R R A Y 技術を使用して変異（K R A S 及び N R A S 遺伝子における）を監視することにより決定された結腸直腸癌患者の治療に対する反応を示す（写真提供：A g e n a ）。

【 図 7 】 図 7 は、変異対立遺伝子（対立遺伝子とも呼ばれる）頻度（%）の監視の例を示す。

【 発明を実施するための形態 】

20

【 0 0 4 3 】

以下、例示的实施形態を図面を参照して説明する。

【 0 0 4 4 】

当該診断画像取得決定のための装置、診断画像取得決定のためのシステム、画像取得システム、及び診断画像取得決定のための方法の文脈を理解するために、以下は、該新たな技術の有用性に関する関連情報を提供する。

【 0 0 4 5 】

ネオアジュバント療法（N A T）は、腫瘍を縮小させて手術可能にするために通常行われる治療（薬物、放射線、又は両方の組み合わせ）が患者に行われる療法である（通常、手術が癌に対する最も一般的な形の治療法であることに注意されたい）。N A T は、ここに説明される装置、システム及び方法が適用可能である非常に顕著なケースである。しかしながら、ここに説明される装置、システム及び方法は、（恐らくは）成功した手術の後に患者が典型的に監視される期間に関しても有用である。現在のところ、患者はその後複数の時点で画像化（撮像）される。最初の2年における結腸癌の場合、腫瘍の再発が検出されるかを判定するために、6か月毎の、その後は毎年の画像化が、C T により実施される。5年後、再発が無ければ、当該患者は健全/治癒したと見なされる。したがって、手術後の患者の状況において、1以上のリキッドバイオプシの形の血液サンプル又は複数の血液サンプルを使用して、再発が何時発生したであろうかを判断するための関連するバイオマーカデータを供給でき、このことは、次いで画像診断により確認できる。

30

【 0 0 4 6 】

以下は、これらの方法で使用できる特定の実施形態の詳細に関するものである。

40

【 0 0 4 7 】

図 1 は、診断画像取得のための装置 1 0 の一例を示している。この装置は、入力ユニット 2 0、処理ユニット 3 0 及び出力ユニット 4 0 を備える。前記入力ユニットは、患者の測定血液サンプル中の少なくとも1つのバイオマーカに関するデータ値を受信するように構成される。前記処理ユニットは、患者の診断画像を取得する時点を決定するように構成される。該決定は、前記データ値の利用を含む。前記出力ユニットは、患者の診断画像を取得するための時点の指示情報を出力するように構成される。

【 0 0 4 8 】

一例において、前記データ値は、c t - D N A（循環腫瘍 D N A）、C T C（循環腫瘍

50

細胞)、エクソソーム、血小板のうちの1以上を含む。

【0049】

一例において、前記データ値は1以上のバイオマーカの合計を含む。

【0050】

一例において、前記データ値は変異対立遺伝子頻度を含む。

【0051】

一例において、前記データ値は合計された変異対立遺伝子頻度を含む。

【0052】

一例において、前記データ値は全ての変異対立遺伝子頻度の合計を含む。

【0053】

一例によれば、前記入力ユニットは、患者のベースライン血液サンプル中の少なくとも1つのバイオマーカに関するベースラインデータ値を受信するように構成される。この場合、前記診断画像を取得する時点の決定は、該ベースラインデータ値の利用を含み得る。

【0054】

一例において、前記ベースラインデータ値は、ct-DNA(循環腫瘍DNA)、CTC(循環腫瘍細胞)、エクソソーム、血小板のうちの1以上を含む。

【0055】

一例において、前記ベースラインデータ値は、1以上のバイオマーカの合計を含む。

【0056】

一例において、前記ベースラインデータ値は、変異対立遺伝子頻度を含む。

【0057】

一例において、前記ベースラインデータ値は、合計された変異対立遺伝子頻度を含む。

【0058】

一例において、前記ベースラインデータ値は、変異対立遺伝子頻度の合計を含む。

【0059】

一例によれば、前記診断画像を取得するための時点の決定は、前記データ値と少なくとも1つの閾データ値との比較を含む。

【0060】

一例によれば、前記処理ユニットは、前記少なくとも1つの閾データ値を決定するように構成される。この場合、該少なくとも1つの閾データ値の決定は、前記ベースラインデータ値の利用を含み得る。

【0061】

一例によれば、前記少なくとも1つの閾データ値における各閾データ値は、前記ベースラインデータ値の割合として計算される。

【0062】

一例によれば、前記診断画像を取得する時点の決定は、前記データ値が前記少なくとも1つの閾データ値のうちの少なくとも1つの第1の閾データ値以下であるとの決定を含む。

【0063】

一例によれば、前記診断画像を取得する時点の決定は、前記データ値が前記少なくとも1つの閾データ値のうちの第2の閾データ値以上であるとの決定を含む。

【0064】

一例によれば、前記少なくとも1つの閾データ値の決定は、患者の腫瘍の寸法の変化又は体積の変化を示す1以上の閾データ値の決定を含む。

【0065】

一例において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は、30%の線形的寸法減少又は66%の体積減少を示す値として決定される。

【0066】

一例によれば、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は、前記ベースラインデータ値の0.34として計算される。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 7 】

一例において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は、20%の線形的寸法増加又は73%の体積増加を示す値として決定される。

【 0 0 6 8 】

一例によれば、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は、前記ベースラインデータ値の1.73として計算され；及び/又は前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は前記ベースラインデータ値の1.33として計算される。

【 0 0 6 9 】

一例によれば、前記入力ユニットは、診断画像取得のために構成された少なくとも1つの画像取得ユニットに関連する画像化解像度情報を受信するように構成される。この場合、前記少なくとも1つの閾データ値の1以上の閾データ値の決定は該画像化解像度情報の利用を含むことができる。

10

【 0 0 7 0 】

一例において、前記入力ユニットは、前記ベースライン血液が患者から採取された際の、又は採取された際に時間的に近い時点の患者の腫瘍サイズに関する情報を受信するように構成される。このように、開始時点における腫瘍の正確なサイズが分かり、前記データ値に対して前記ベースラインデータ値と比較した判定を行うことができ、腫瘍の寸法変化を決定し、このサイズの変化をスキャナが解像できるか否かを判定できる。

【 0 0 7 1 】

一例によれば、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は、前記ベースラインデータ値の0.73として計算される。

20

【 0 0 7 2 】

図2は、診断画像取得のためのシステム100の一例を示している。システム100は、分析ユニット110、及び図1に関して上述した装置10を備える。当該分析ユニットは、患者の血液サンプルを分析し、該血液サンプル中の少なくとも1つのバイオマーカに関するデータ値を決定するように構成される。

【 0 0 7 3 】

一例において、上記データ値は、ct-DNA（循環腫瘍DNA）、CTC（循環腫瘍細胞）、エクソソーム、血小板のうちの1以上を含む。

【 0 0 7 4 】

一例において、前記データ値は1以上のバイオマーカの合計を含む。

30

【 0 0 7 5 】

一例において、前記データ値は変異対立遺伝子頻度を含む。

【 0 0 7 6 】

一例において、前記データ値は合計された変異対立遺伝子頻度を含む。

【 0 0 7 7 】

一例において、前記ベースラインデータ値は変異対立遺伝子頻度の合計を含む。

【 0 0 7 8 】

一例において、前記データ値は全ての変異対立遺伝子頻度の合計を含む。

【 0 0 7 9 】

図3は、画像取得システム200の一例を示している。画像取得システム200は、画像取得ユニット210、及び図1に関して説明した装置10又は図2に関して説明したシステム100を備える。

40

【 0 0 8 0 】

一例において、上記画像取得ユニットは、磁気共鳴画像化（MRI）ユニットである。

【 0 0 8 1 】

一例において、該画像取得ユニットはコンピュータ断層撮影（CT）ユニットである。

【 0 0 8 2 】

一例において、該画像取得ユニットは、陽電子放出断層撮影（PET）ユニットである。

50

【 0 0 8 3 】

一例において、該画像取得ユニットは X 線撮影ユニットである。

【 0 0 8 4 】

図 4 は、診断画像取得のための方法 3 0 0 を基本的なステップで示すもので、必須のステップは実線で示され、オプションとしてのステップは点線で示されている。この方法は：

- 受信ステップ 3 1 0 (ステップ c) とも呼ばれる)において、入力ユニットにより、患者の測定血液サンプル中の少なくとも 1 つのバイオマーカに関するデータ値を受信するステップ；

- 決定ステップ 3 2 0 (ステップ e) とも呼ばれる)において、処理ユニットにより、患者の診断画像を取得する時点を決めるステップであって、該決定が前記データ値を利用することを含む、決定するステップ；

- 出力ステップ 3 3 0 (ステップ f) とも呼ばれる)において、出力ユニットにより、患者の診断画像を取得する時点の指示情報を出力するステップ；

を有する。

【 0 0 8 5 】

一例において、前記データ値は、c t - D N A (循環腫瘍 D N A)、C T C (循環腫瘍細胞)、エクソソーム、血小板のうちの 1 以上を含む。

【 0 0 8 6 】

一例において、該データ値は 1 以上のバイオマーカの合計を含む。

【 0 0 8 7 】

一例において、該データ値は変異対立遺伝子頻度を含む。

【 0 0 8 8 】

一例において、該データ値は合計された変異対立遺伝子頻度を含む。

【 0 0 8 9 】

一例において、前記ベースラインデータ値は変異対立遺伝子頻度の合計を含む。

【 0 0 9 0 】

一例において、前記データ値は全ての変異対立遺伝子頻度の合計を含む。

【 0 0 9 1 】

一例において、この方法は、前記入力ユニットにより患者のベースライン血液サンプル中の前記少なくとも 1 つのバイオマーカに関するベースラインデータ値を受信するステップ a) (3 4 0) を有し、ステップ e) は該ベースラインデータ値を利用するステップを含む。

【 0 0 9 2 】

一例において、前記ベースラインデータ値は、c t - D N A (循環腫瘍 D N A)、C T C (循環腫瘍細胞)、エクソソーム、血小板のうちの 1 以上を含む。

【 0 0 9 3 】

一例において、該ベースラインデータ値は 1 以上のバイオマーカの合計を含む。

【 0 0 9 4 】

一例において、該ベースラインデータ値は変異対立遺伝子頻度を含む。

【 0 0 9 5 】

一例において、該ベースラインデータ値は合計された変異対立遺伝子頻度を含む。

【 0 0 9 6 】

一例において、ステップ e) は、前記データ値を前記少なくとも 1 つの閾データ値と比較するステップを含む。

【 0 0 9 7 】

一例において、当該方法は、前記処理ユニットにより少なくとも 1 つの閾データ値を決定するステップ d) (3 5 0) を含み、該決定するステップは前記ベースラインデータ値を利用するステップを含む。

【 0 0 9 8 】

10

20

30

40

50

一例において、前記少なくとも1つの閾データ値における各閾データ値は、前記ベースラインデータ値の割合として計算される。

【0099】

一例において、ステップe)は、前記データ値が前記少なくとも1つの閾データ値のうちの少なくとも1つの第1の閾データ値以下であることを決定するステップを含むか、又は前記データ値が前記少なくとも1つの閾データ値のうちの第2の閾データ値以上であると決定するステップを含む。

【0100】

一例において、ステップd)は、患者の腫瘍の寸法変化又は体積変化を示す1以上の閾データ値を決定するステップを含む。

【0101】

一例においては、ステップd)において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は30%の線形的寸法減少又は66%の体積減少を示す値として決定される。

【0102】

一例においては、ステップd)において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は前記ベースラインデータ値の0.34として計算される。

【0103】

一例においては、ステップd)において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は20%の線形的寸法増加又は73%の体積増加を示す値として決定される。

【0104】

一例においては、ステップd)において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は前記ベースラインデータ値の1.73として計算され；及び/又は前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は前記ベースラインデータ値の1.33として計算される。

【0105】

一例において、当該方法は、前記入力ユニットにより診断画像取得用に構成された少なくとも1つの画像取得ユニットに関する画像化解像度情報を受信するステップb)(360)を有し、ステップd)において、前記少なくとも1つの閾データ値の1以上の閾データ値を決定するステップは該画像化解像度情報を利用するステップを含む。

【0106】

一例において、当該方法は、入力ユニットにより、前記ベースライン血液が患者から採取された際の又は採取された際に時間的に近い時点での該患者の腫瘍のサイズに関する情報を受信するステップを有し、前記ステップd)は該腫瘍のサイズの利用を含む。

【0107】

一例においては、ステップd)において、前記少なくとも1つの閾データ値における閾データ値は前記ベースラインデータ値の0.73として計算される。

【0108】

発明者は、治療(薬物療法、放射線療法、免疫療法、又はこれらの組み合わせ)に対する癌患者の治療反応を監視して該患者の腫瘍を何時診断のために画像化すべきかを決定するために、該患者の血液中のバイオマーカが利用できることを理解した。腫瘍は血流中に複数のバイオマーカ：例えば、ct-DNAなる循環腫瘍DNA(死にかけている腫瘍細胞に由来する)；CTCなる循環腫瘍細胞(原発腫瘍及び転移から血流に流れ込む)；エクソソーム(腫瘍mRNA、miRNA、タンパク質及びdsDNAを含む細胞由来の小胞)；血小板(循環血小板で拾われた腫瘍RNA)を放出する。このように、患者の血液中のバイオマーカは、RBC；食細胞；ct-DNA；正常なcf-DNA；循環腫瘍細胞；健康な細胞；等の多くの形態で提供される。したがって、発明者は、いわゆるリキッドバイオプシを使用すれば、癌患者が治療にどの様に反応しているかを決定すると共に、患者が何時画像スキャンを受けるべきかを決定することを、単純な採血及び血液中のバイオマーカの解析から、極めて容易且つ効果的に実行できることを理解した。これを、以下で更に詳細に説明する。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 9 】

現在のところ、いわゆる循環腫瘍DNA (c t - D N A) 及び循環腫瘍細胞 (C T C) が、治療反応を監視するために使用される臨床的に最も関連性の高いバイオマーカーである。これらのうち、c t - D N A が主に追跡されるものである。C T C は、ほとんどの癌患者において、転移性疾患を有さない限り、少ないカウント (< 1 0) で発生するからである。以下の議論では、焦点がc t - D N A に当てられる。これは、これら2つの中でより顕著であり、原発腫瘍の手術後の残存病変の決定等の多くの重要な用途を有するからである (一例として図5を参照) 。

【 0 1 1 0 】

現在、治療に対する患者の反応の監視は、MRI又はCT等の医用撮像装置を使用して行われている。これらの方法は腫瘍の位置を提供するという利点を有するが、腫瘍の体積の変化を評価することは常に容易ということではない。医用画像化の解像度は通常mmの範囲内であるからである。したがって、現在のところ、画像化は当該腫瘍が画像化システムにより解像可能な体積又は寸法だけ変化しているだろうと予想される時に行われるが、これは、治療に非常に良く反応している患者にとっては遅すぎ得、又は治療に良く反応していない患者にとっては早すぎ得る。発明者は、c t - D N A は分子情報を、すなわち、患者のDNAのどの突然変異が当該癌の原因であり得るか、したがってどの薬剤を与えるべきかの情報を提供するだけでなく、c t - D N A は治療に対する腫瘍の反応が画像化よりも大幅に早く検出されることを可能にする情報も提供するという理解をした。図6は一例を示している。

【 0 1 1 1 】

発明者は、突然変異対立遺伝子頻度 (M A F) (%) とも呼ばれる突然変異対立遺伝子の頻度の監視を介して、治療に対する患者の反応 (これが、薬物療法、免疫療法又は放射線療法に対するものによらず) を追跡できることを理解した。患者が、新たな突然変異の出現により治療に対して抵抗性になるかを判断することができる。一般的に、患者が治療に反応しているか否かを、時間にわたる突然変異反応に基づいて分類することができる。これが図7に示されている。c t - D N A 対立遺伝子頻度、すなわち正常又は野生型対立遺伝子に対する変異対立遺伝子の発生の傾向の各々について、分類を導入できる。例えば、対立遺伝子頻度が0に低下した場合、これは完全な反応と呼ぶことができ、対立遺伝子頻度が0に低下しなかった場合、これは部分的反応と呼ぶことができ、対立遺伝子頻度が増加した場合、これは進行性疾患と呼ぶことができる。

【 0 1 1 2 】

発明者が理解したことは、リキッドバイオプシのM A F (%) データから、治療の反応又は耐性を確認するために画像化が行われるべきかを決定することも可能であるということであった。

【 0 1 1 3 】

このように、変異対立遺伝子頻度の傾向、又はネオアジュバント治療設定 (例えば、手術前に腫瘍がまだ存在している場合) で観察された初期開始値と比較した値に基づいて画像化を実行できる。画像化が腫瘍の臨床的に意味があるサイズの違いを検出できるか又は何時できるかに関するR E C I S T v 1 . 1 基準が存在する [<http://www.eortc.be/Services/Doc/RECIST.pdf>] 。MRI、CT、US撮像方式に対して、R E C I S T v 1 . 1 基準は：

- 線形直径の - 3 0 % の減少は反応に関する閾値である ; 及び
- + 2 0 % の増加は進行の兆候である。

【 0 1 1 4 】

上記のような線形直径の30%の減少は、66%の体積変化に対応する (すなわち、 $(0.7)^3 = 0.34$) であり、腫瘍体積の66%の減少を意味する) 。

【 0 1 1 5 】

発明者は、原発腫瘍が存在する場合、変異体の全て (又は少なくとも大部分) は原発腫瘍に由来すると理解した。したがって、これらの合計：

【数 1】

$$\sum_{i=1}^n MAF_i (at t = 0)$$

は初期腫瘍サイズに比例する。次に、この情報が収集される後の時点 $t = x$ における該合計の値：

【数 2】

$$\sum_{i=1}^n MAF_i (at t = x)$$

は、 $t = 0$ のものの $0.34 (1 - 0.66)$ を下回った場合、これは当該腫瘍の 30% の線形寸法変化に等しい予想される 66% の体積変化を示すであろう。このように、発明者は、バイオマーカ情報を使用して、治療が成功しているかを確認するために何時画像化を実行すべきかを決定できると理解した。この時点では、腫瘍は臨床的に意味のあるサイズの変化を受けていると予想されるからである。このようにして、治療に反応しているかも知れない患者は、早期に画像スキャンを受け、該患者が手術の候補者であるかを決定し、かくして、該患者の不要な（化学）治療を無しにし、当該医療システムに費用的便益を与えることができる。

【0116】

両時点において上記合計に全ての変異対立遺伝子頻度（MAF）を含めることにより、より正確な時間決定を行うことができる。失敗している又は成功している（細胞増殖抑制）治療により、変異は出現し又は抑制され得るからである。

【0117】

更に、発明者は、バイオマーカ情報が時間に伴いどの様に変化されるかに基づいて、患者の画像スキャンを何時取得すべきかを決定する際に、MRI、CT等の画像取得ユニットの解像度を考慮に入れることができると理解した。通常、ネオアジュバント治療において、腫瘍の典型的な直径は 3 cm であろう。したがって、MRIボクセルサイズが 1 mm の場合、変化を高信頼度で検出するには、少なくとも 2 mm の寸法変化が必要である。これは、 17% の直径の変化に相当する。CTの空間分解能は、より高いが、病変の目立ちやすさは低い。MR及びCTについて、発明者は、 10% の病変サイズの変化が高信頼度で検出可能であろうと判断した。したがって、初期腫瘍（治療前）に対して、これは 30% の体積変化に対応するであろう（すなわち、 $(0.9)^3 = 0.73$ は、腫瘍体積の 27% の減少である）。したがって、標準的サイズの腫瘍に対して撮像システムの解像度を考慮に入れれば、バイオマーカ（MAF等）の合計の減少は、初期値の 73% に低下した場合、該腫瘍の寸法変化は該撮像システムにより解像可能であることを示すであろう。バイオマーカ情報も取得される治療の開始点で腫瘍の初期画像化スキャンが行われる場合、腫瘍の寸法変化が撮像システムにより解像可能となるために何の程度のバイオマーカ数の減少が必要とされるかを正確に決定するために、該腫瘍の実際のサイズを上記で詳述した計算に入力することができる（ $t = 0$ ）。

【0118】

更に、発明者は、バイオマーカ情報は、疾患の進行の度合いを予測し、何時患者の画像スキャンが実行されるべきかを決定するためにも使用できることを理解した。上で詳述したように、RECIST基準は、腫瘍の直径の 20% の増加が進行を示し得ることを示している。これは、 $(1.2)^3 = 1.73$ の体積増加に対応する。したがって、 73% の開始位置からのバイオマーカ数の増加を使用して、腫瘍が進行していることを確認するために患者が撮像されるべき時点のきっかけとし、該患者に対する治療の早期の変更を可能にすることができる。しかしながら、発明者は、将来において、特定のタイプの特定の腫瘍（例えば、HER2陽性乳癌）について、対立遺伝子頻度の合計間の相関が、他の癌、例えば、特定の結腸癌よりも強いことが分かる可能性があるかと予測している。このように、幾つかの例において、バイオマーカ情報は全ての対立遺伝子頻度にわたる合計の形で利

10

20

30

40

50

用できるが、他の例において、幾つかの（1以上の）分子サブタイプに関するバイオマーカー情報は、この分子サブタイプの癌に関連する変異対立遺伝子頻度の幾つか（より限定された組）に制限され得、何時撮像を行えるかを予測するために一層適切に使用され得ることが期待される。

【0119】

[要約]

患者は、該患者が治療に反応していることを確認するために：

【数3】

$$\sum_{i=1}^n MAF_i(at t = x) \leq \alpha_1 \sum_{i=1}^n MAF_i(at t = 0) \quad \text{但し } 0 \leq \alpha_1 \leq 0.34$$

10

の場合に画像化されるべきである。

【0120】

ここで、 MAF_i は、時間の関数としての遺伝子修飾 i の変異対立遺伝子頻度（%）を示す。

【0121】

撮像システムの解像度を考慮するために（以下の状況は、3 cmの公称開始腫瘍サイズに関して詳述される）患者を一層早く画像化することができ、したがって、

【数4】

$$\sum_{i=1}^n MAF_i(at t = x) \leq \alpha_2 \sum_{i=1}^n MAF_i(at t = 0) \quad \text{但し } \alpha_2 < 0.73$$

20

の場合に撮像される。

【0122】

これは、この時点で撮像が実行されることに加えて、該変異対立遺伝子頻度は患者が治療に反応していることを判断するために使用できることも示唆している。これまでのところ、画像化はこれを決定するための「絶対的基準」であるが、MAF又はバイオマーカー値の監視に置き換えることもできる。

【0123】

更に、患者が反応していないことを確認すべく何時画像化を実行すべきかを決定するために、リキッドバイオプシ情報に基づく予測を行なうことができる。

30

【0124】

【数5】

$$\sum_{i=1}^n MAF_i(at t = x) \geq \beta \sum_{i=1}^n MAF_i(at t = 0) \quad \text{但し } \beta \geq 1.33$$

【0125】

また、経時的な変異対立遺伝子頻度の変化を使用して、将来の変異対立遺伝子頻度を予測でき、これにより、患者を診断画像化する時点を決定することを可能にすることも理解されよう。

40

【0126】

他の例示的实施形態においては、コンピュータプログラム又はコンピュータプログラム要素が提供され、該コンピュータプログラム又はコンピュータプログラム要素は、適切な装置又はシステム上で前記実施形態の1つによる方法のステップを実行するように構成されることを特徴とする。

【0127】

したがって、上記コンピュータプログラム要素は、一実施形態の一部でもあり得るコンピュータユニットに格納され得る。このコンピュータユニットは、前述した方法のステップを実行し又は実行を誘導するように構成できる。更に、該コンピュータユニットは、前記装置及び/又はシステムの構成要素を動作させるように構成され得る。該コンピュータ

50

ユニットは、自動的に動作し、及び/又はユーザの命令を実行するように構成できる。コンピュータプログラムは、データプロセッサの作業メモリにロードされ得る。したがって、該データプロセッサは、前述した実施形態のうちの1つによる方法を実行するように装備され得る。

【0128】

本発明のこの例示的实施形態は、最初から本発明を使用するコンピュータプログラム、及び更新により既存のプログラムを本発明を使用するプログラムに変化させるコンピュータプログラムの両方をカバーする。

【0129】

更に、前記コンピュータプログラム要素は、前述した方法の例示的实施形態の手順を実行するために必要な全てのステップを提供することができる。 10

【0130】

本発明の更なる例示的实施形態によれば、CD-ROM、USBスティック等のコンピュータ可読媒体が提供され、該コンピュータ可読媒体上には、前段落により説明されたコンピュータプログラム要素が記憶されている。

【0131】

コンピュータプログラムは、他のハードウェアと一緒に又は他のハードウェアの一部として供給される光学記憶媒体又は固体媒体等の適切な媒体に保存及び/又は配布することができるのみならず、インターネット又は他の有線若しくは無線通信システムを介して等のように、他の形態で配布することもできる。 20

【0132】

しかしながら、当該コンピュータプログラムは、ワールドワイドウェブ等のネットワークを介して提供することもでき、そのようなネットワークからデータプロセッサの作業メモリにダウンロードすることもできる。本発明の更なる例示的实施形態によれば、コンピュータプログラム要素をダウンロード可能にするための媒体も提供され、該コンピュータプログラム要素は、本発明の前述した実施形態の1つによる方法を実行するように構成される。

【0133】

本発明の実施形態は、異なる主題に関連して説明されていることに留意されたい。特に、幾つかの実施形態は方法のタイプの請求項に関連して説明されている一方、他の実施形態は装置のタイプの請求項に関連して説明されている。しかしながら、当業者であれば、上記及び以下の説明から、特に言及しない限り、或るタイプの主題に属する特徴の任意の組み合わせに加えて、異なる主題に関連する特徴間の任意の組み合わせも、本出願により開示されていると見なされることが分かる。しかしながら、全ての特徴は組み合わせることができ、斯かる特徴の単なる寄せ集め以上の相乗効果を提供することができる。 30

【0134】

本発明は、図面及び上記記載において詳細に図示及び説明されてきたが、そのような図示及び説明は、解説的又は例示的であり、限定するものではないと見なされるべきである。本発明は、開示された実施形態に限定されるものではない。開示された実施形態に対する他の変形は、図面、開示及び従属請求項の精査から、請求項に記載の発明を実施する当業者により理解され、実施され得る。 40

【0135】

請求項において、「有する(含む)」という語は、他の要素又はステップを除外せず、単数形は、複数を除外しない。単一のプロセッサ又は他のユニットは、請求項に記載されている幾つかの項目の機能を果たすことができる。特定の手段が相互に異なる従属請求項に記載されているという単なる事実は、これらの手段の組み合わせを有利に使用できないことを示すものではない。請求項における如何なる参照記号も、当該範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。

【 図面 】

【 図 1 】

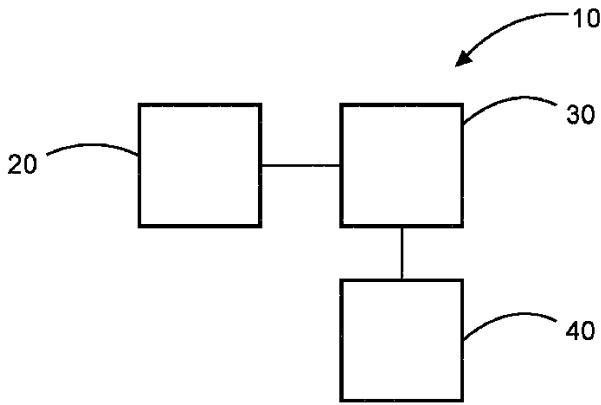


FIG. 1

【 図 2 】

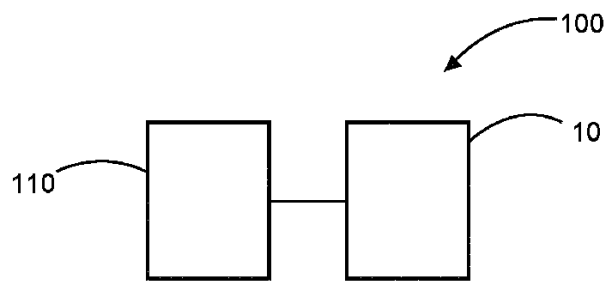


FIG. 2

【 図 3 】

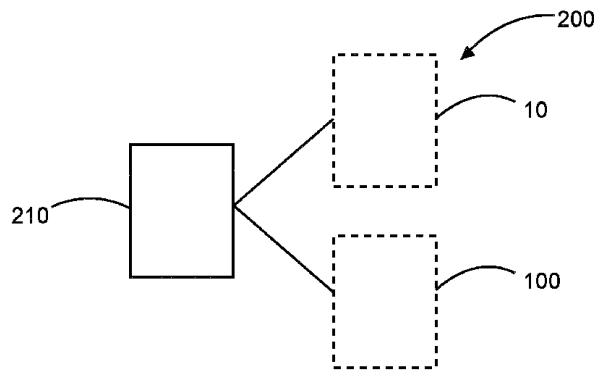


FIG. 3

【 図 4 】

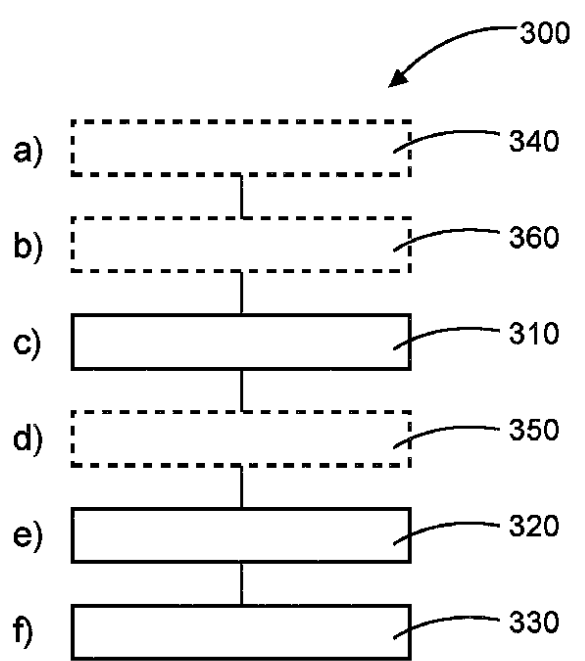


FIG. 4

10

20

30

40

50

【 図 5 】

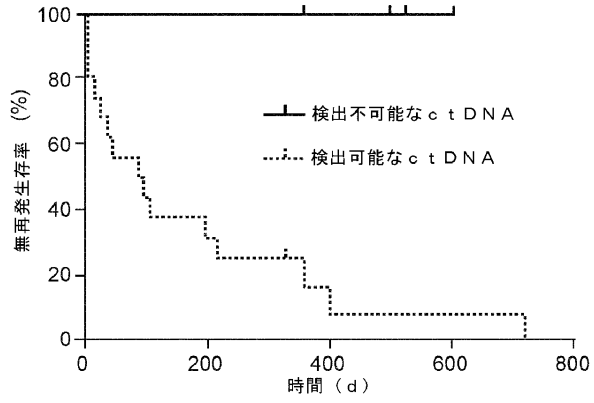


図 5

【 図 6 】

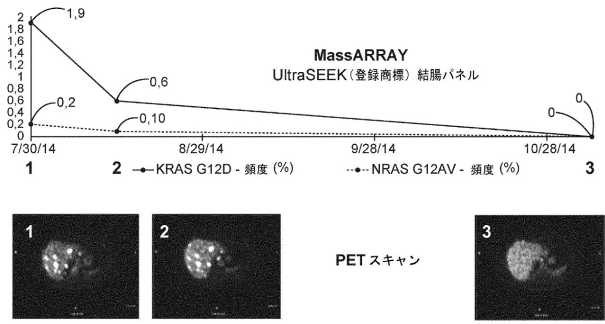
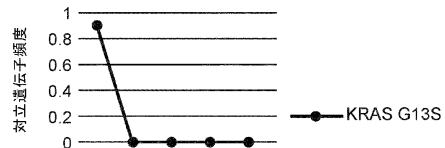


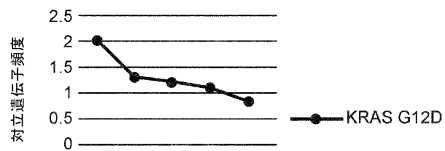
図 6

10

【 図 7 】



20



30

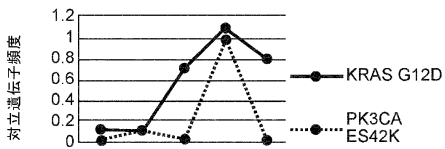


図 7

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2020/082312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G16H20/10 G16H20/17 G16H20/40 G16H30/00 G16H40/63 G16H50/20 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G16H Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	INTERNATIONAL SOCIETY FOR MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, ISMRM, 2030 ADDISON STREET, 7TH FLOOR, BERKELEY, CA 94704 USA, no. E1024, 1 June 2018 (2018-06-01), XP040704877, the whole document ----- -/--	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28 January 2021		05/02/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Reinbold, Bernhard

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2020/082312

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>MANFRED KAUFMANN ET AL: "Recommendations from an International Consensus Conference on the Current Status and Future of Neoadjuvant Systemic Therapy in Primary Breast Cancer", ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY, SPRINGER-VERLAG, NE, vol. 19, no. 5, 23 December 2011 (2011-12-23), pages 1508-1516, XP035046316, ISSN: 1534-4681, DOI: 10.1245/S10434-011-2108-2 page 1511</p> <p>-----</p>	1-15
Y	<p>US 2016/032396 A1 (DIEHN MAXIMILIAN [US] ET AL) 4 February 2016 (2016-02-04) paragraphs [0012], [0797] - [0798]</p> <p>-----</p>	1-15
Y	<p>WO 2018/083467 A1 (UCL BUSINESS PLC [GB]; NATERA INC [US]) 11 May 2018 (2018-05-11) page 42</p> <p>-----</p>	1-15
A	<p>Wikipedia: "Response evaluation criteria in solid tumors", 11 February 2019 (2019-02-11), XP055675700, Retrieved from the Internet: URL:https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Response_evaluation_criteria_in_solid_tumors&oldid=882751552 [retrieved on 2020-03-11] the whole document</p> <p>-----</p>	1-15

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/082312

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016032396 A1	04-02-2016	CN 105518151 A	20-04-2016
		EP 2971152 A1	20-01-2016
		EP 3421613 A1	02-01-2019
		US 2014296081 A1	02-10-2014
		US 2016032396 A1	04-02-2016
		WO 2014151117 A1	25-09-2014

WO 2018083467 A1	11-05-2018	AU 2017354900 A1	16-05-2019
		CA 3041825 A1	11-05-2018
		CN 110462065 A	15-11-2019
		EP 3535419 A1	11-09-2019
		JP 2019533464 A	21-11-2019
		US 2020248266 A1	06-08-2020
		WO 2018083467 A1	11-05-2018

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 14/82 (2006.01)	C 0 7 K 14/82	
C 1 2 N 5/09 (2010.01)	C 1 2 N 5/09	
C 1 2 N 15/113 (2010.01)	C 1 2 N 15/113	Z
C 1 2 N 15/12 (2006.01)	C 1 2 N 15/12	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,K
E,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,N
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

フィリップス インターナショナル ビー . ヴィ . インテレクチュアル プロパティー アンド ス
タンダーズ

(72)発明者 フェルハーフ ウィルヘルムス フランシスクス ヨハネス
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5 フィリップス イ
ンターナショナル ビー . ヴィ . インテレクチュアル プロパティー アンド スタンダーズ

(72)発明者 ケアップ ヨヘン
オランダ国 5 6 5 6 アーエー アインドーフエン ハイ テック キャンパス 5 フィリップス イ
ンターナショナル ビー . ヴィ . インテレクチュアル プロパティー アンド スタンダーズ

F ターム (参考) 2G045 AA25 CA25 DA13
4B065 AA90X AB10 BD25 BD32 BD39 CA46
4H045 AA10 BA10 CA40 EA50
5L099 AA04 AA26