

【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】平成29年12月28日 (2017.12.28)

【公表番号】特表2015-518724(P2015-518724A)

【公表日】平成27年7月6日 (2015.7.6)

【年通号数】公開・登録公報2015-043

【出願番号】特願2015-514143(P2015-514143)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

C 1 2 N 15/00 A

【誤訳訂正書】

【提出日】平成29年11月15日 (2017.11.15)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 6 2

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 6 2】

乳癌腫瘍試験サンプル及び試験キットの一部として提供される基準サンプルを用いて乳癌内因性サブタイプ分類試験を実施した後に、ピアソンの相関に基づく計算アルゴリズムでは、試験サンプルのNANO46内因性遺伝子セットに関する正規化・スケール化遺伝子発現プロファイルを4つの乳癌内因性サブタイプの典型的な発現特性と比較する。内因性サブタイプ分析は、NANO50セットの遺伝子の発現を決定すること（NANO46セットの遺伝子の発現を決定することであり、且つMYBL2、BIRC5、GRB7及びCCNB1の発現を決定することを更に含む）によって決定され、そして、再発リスク（「R O R」）は、NANO46セットの遺伝子を使用することで決定される。具体的には、内因性サブタイプは、生物学的サンプルにおけるNANO50セットの遺伝子の発現を4つの内因性サブタイプの予想される発現プロファイルと比較することによって同定される。最も類似した発現プロファイルを有するサブタイプがその生物学的サンプルに割り当てられる。R O Rスコアは、規定した用途集団に関する10年以内の個々の患者の遠隔再発の確率に関連する0～100等級の整数値である。R O Rスコアの算出には、上記のように、生物学的サンプルにおけるNANO46の遺伝子発現プロファイルを、4つの内因性サブタイプの予想されるプロファイルと比較し、4つの異なる相関値を算出する。次に、これらの相関値を増殖スコア（及び任意により腫瘍サイズ等の1又は2以上の臨床病理学的変数）と組み合わせることにより、R O Rスコアを算出する。好ましくは、R O Rスコアは、NANO46遺伝子の発現プロファイルだけを比較することによって算出される。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 6 4

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 6 4】

R O Rスコア

R O Rスコアは、規定した用途集団に関する10年以内の個々の患者の遠隔再発の確率に関連する0～100等級の整数値である。R O Rスコアの算出には、上記のように、未

知のサンプルにおける 4 6 個の遺伝子発現プロファイルを、4 つの内因性サブタイプの予想されるプロファイルと比較し、4 つの異なる相関値を算出する。次に、これらの相関値を増殖スコア及び腫瘍サイズと組み合わせることにより、R O R スコアを算出する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乳癌を有する対象の転帰を予測する方法であって、

前記対象の乳癌腫瘍の腫瘍サイズを決定し、

前記乳癌腫瘍について、基底様 (Basal-like)、ルミナル A (Luminal A)、ルミナル B (Luminal B) 及び H E R 2 豊富 (HER2-enriched) を含む少なくとも 4 つの内因性サブタイプの各々との相関値を算出し、ここで前記各内因性サブタイプとの相関値の決定は、少なくとも ACTR3B、ANLN、BAG1、BCL2、BLVRA、CCNE1、CDC20、CDC6、CDCA1、CDH3、CENPF、CEP55、CXXC5、EGFR、ERBB2、ESR1、EXO1、FGFR4、FOXA1、FOXC1、GPR160、HSPC150 (UBE2T)、KIF2C、KNTC2、KRT14、KRT17、KRT5、MAPT、MDM2、MELK、MIA、MKI67、MLPH、MMP11、MYC、NAT1、ORC6L、PGR、PHGDH、PTTG1、RRM2、SFRP1、SLC39A6、TMEM45B、TYMS、及び UBE2C を含む遺伝子の R N A 発現を測定することにより行われ、

前記乳癌腫瘍の増殖遺伝子のサブセットの R N A 発現を測定することにより、前記乳癌腫瘍の増殖スコアを決定し、ここで前記増殖遺伝子のサブセットは、ANLN、CCNE1、CDC20、CDC6、CDCA1、CENPF、CEP55、EXO1、KIF2C、KNTC2、MELK、MKI67、ORC6L、PTTG1、RRM2、TYMS、UBE2C 及び UBE2T を含み、

下記式：

$$\begin{aligned} \text{R O R - P T} = & - 0.0067 \times [\text{基底様}] \\ & + 0.4317 \times [\text{H e r 2 豊富}] \\ & + - 0.3172 \times [\text{ルミナル A}] \\ & + 0.4894 \times [\text{ルミナル B}] \\ & + 0.1981 \times [\text{増殖スコア}] \\ & + 0.1133 \times [\text{腫瘍サイズ}] \end{aligned}$$

を用いて、再発リスクスコア (risk of recurrence score: R O R - P T) を算出し、ここで前記式中、[基底様]、[H e r 2 豊富]、[ルミナル A]、及び [ルミナル B] は、前記乳癌腫瘍の各内因性サブタイプとの相関値を表し、[増殖スコア] は、前記乳癌腫瘍の増殖スコアを表し、[腫瘍サイズ] は、前記乳癌腫瘍の腫瘍サイズを表し、前記算出された再発リスクスコアに基づいて、前記対象の再発リスクの高低を決定することを含む方法。

【請求項 2】

腫瘍グレード、腫瘍倍数性 (tumor ploidy)、結節状態、エストロゲン受容体発現、プロゲステロン受容体発現、及び HER2/ERBB2 発現のうち少なくとも 1 つを決定することを更に含む、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

腫瘍グレード、腫瘍倍数性、結節状態、エストロゲン受容体発現、プロゲステロン受容体発現、及び HER2/ERBB2 発現の各々を決定することを更に含む、請求項 1 又は 2 の方法。

【請求項 4】

前記転帰が、乳癌特異的生存率、無症候生存率、又は治療応答である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項の方法。

【請求項 5】

前記 R N A 発現を、アッセイ対象の核酸標的の各々に割り当てられた特有のコードを含むシステムを用いて決定し、ここで前記特有のコードは、アッセイ対象の各核酸標的に特

有のバーコードを生成するよう配列された複数の発色蛍光からなる、請求項 1 ~ 4 の何れか一項の方法。

【請求項 6】

乳癌を有する対象の転帰を予測する請求項 1 ~ 5 の何れか一項の方法に用いられるキットであって、少なくとも ACTR3B、ANLN、BAG1、BCL2、BLVRA、CCNE1、CDC20、CDC6、CDCA1、CDH3、CENPF、CEP55、CXXC5、EGFR、ERBB2、ESR1、EXO1、FGFR4、FOXA1、FOXC1、GPR160、HSPC150 (UBE2T)、KIF2C、KNTC2、KRT14、KRT17、KRT5、MAPT、MDM2、MELK、MIA、MKI67、MLPH、MMP11、MYC、NAT1、ORC6L、PGR、PHGDH、PTTG1、RRM2、SFRP1、SLC39A6、TMEM45B、TYMS、及び UBE2C を含む遺伝子の発現を決定するための複数のプローブを含むキット。

【請求項 7】

前記複数のプローブの各々が、前記遺伝子のうち 2 以上の遺伝子にハイブリダイズしない標的特異的配列を含むと共に、任意により少なくとも 2 つの標識付着領域を含み、前記標識付着領域が、発光する 1 又は 2 以上の標識モノマーを含む、請求項 6 のキット。

【請求項 8】

前記複数のプローブが、前記遺伝子を検出するためのプローブ対を含み、ここで前記プローブ対の各プローブが、前記遺伝子のうち 2 以上の遺伝子にハイブリダイズしない標的特異的配列を含み、ここで前記標的特異的配列が、同一の遺伝子の異なる領域に結合する、請求項 7 のキット。

【請求項 9】

前記プローブ対の一方のプローブが、少なくとも 2 つの標識付着領域を含み、前記標識付着領域が、発光する 1 又は 2 以上の標識モノマーを含む、請求項 8 のキット。

【請求項 10】

前記腫瘍サンプルについて、腫瘍サイズ、腫瘍グレード、腫瘍倍数性、結節状態、エストロゲン受容体発現、プロゲステロン受容体発現、及び HER2/ERBB2 発現から選択される 1 又は 2 以上の臨床病理学的変数を決定するための、1 又は 2 以上の試薬を更に含む、請求項 6 ~ 9 の何れか一項のキット。