

【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28年11月24日(2016.11.24)

【公表番号】特表2015-536642(P2015-536642A)  
 【公表日】平成27年12月24日(2015.12.24)  
 【年通号数】公開・登録公報2015-081  
 【出願番号】特願2015-534819(P2015-534819)  
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 A

C 1 2 N 15/00 A

G 0 1 N 33/53 M

【手続補正書】

【提出日】平成28年9月30日(2016.9.30)

【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】

免疫治療に対する試験対象の免疫学的反応を予測するための方法であって、  
 リンパ球を含む1つ以上の固形腫瘍試料から核酸配列を増幅することであって、  
 前記試料は、前記免疫治療による処置の前および後の1つ以上の時点において前記  
 試験対象から取得されたものであり、

前記核酸配列は、複数の適応免疫受容体(AIR) V-セグメントオリゴヌクレ  
 オチドプライマーと、複数のAIR J-セグメントオリゴヌクレオチドプライマーまた  
 は1種以上のAIR C-セグメントオリゴヌクレオチドプライマーと、を用いて多重P  
 CRアッセイで増幅される、  
 増幅することと；

増幅された核酸配列から核酸配列情報を取得することであって、

それぞれが適応免疫受容体(AIR)ポリペプチドをコードする複数の一意の再配  
 列された核酸配列についての配列を前記核酸配列情報が含む、  
 取得することと；

前記核酸配列情報を定量することによって前記1つ以上の固形腫瘍試料についての試  
 験対象免疫格付スコアを決定することと；

前記試験対象免疫格付スコアを、前記免疫治療に対する既知の反応を有する対象の免  
 疫格付スコアの組と比較することと；

前記比較に基づいて前記免疫治療に対する前記試験対象の免疫学的反応を予測するこ  
 とと；

を含む、方法。

【請求項2】

前記1つ以上の試料についての前記試験対象免疫格付スコアを、前記免疫治療に対する  
 既知の反応を有する対象の免疫格付スコアの組と比較することは、前記試験対象免疫格付  
 スコアが、既知の反応を有する対象の免疫格付スコアの前記組から決定される閾値スコア

と統計的に有意に異なるかどうかを決定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記核酸がゲノム DNA、cDNA、または mRNA を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

試験対象免疫格付スコアを決定することが、

前記試料中の観察される再配列された配列の総数の 50%、40%、30%、20% または 10% までの統合発生頻度を有する一意の再配列された AIR 配列の数を決定することと；

前記試料中の観察される再配列された配列の総数の前記統合発生頻度を有する一意の再配列された AIR 配列の数が、所定の閾値以下である場合に前記 AIR 配列分布スコアを低スコアとして特徴づけることと、

によって前記試験対象についての AIR 配列分布スコアを定量することを含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記 1 つ以上の試料中の一意の再配列された DNA 配列の総数に基づいて前記 1 つ以上の試料の AIR 配列多様性を定量することと、

それにより前記 1 つ以上の試料中の一意のクローンの総数を決定することと、をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記試験対象は、(i) 前記免疫治療に対する既知の反応を有する前記対象と比較して、免疫治療に対する反応の結果が同一であると予測されるか、または (ii) 前記免疫治療に対する既知の反応を有する前記対象と比較して、免疫治療に対する反応の結果が異なると予測される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記免疫治療が、

(i) 免疫治療抗体、サイトカイン、免疫抑制剤、またはワクチン；

(ii) 免疫系の負の調節因子の阻害剤（任意選択で、(a) 前記負の調節因子は、CTLA-4、LAG3、および PD-1 からなる群より選択されるか、あるいは (b) 前記阻害剤は、抗 PD-1 抗体、または、イピリムマブおよびトレメリムマブからなる群より選択される抗 CTLA-4 抗体である）；または

(iii) 免疫反応の増強物質を標的とする薬剤（任意選択で、前記免疫反応の増強物質は、41BB/CD137、OX40/CD134 および CD40 から選択される）；

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記免疫治療の後に前記試験対象から得られた試料中の少なくとも 1 つのクローンのクローン性増殖の存在を判定することをさらに含み、

前記少なくとも 1 つのクローンは、前記試料中の残りのクローンの組の平均発生頻度と統計的に有意に異なる発生頻度を有し、かつ、以前には、前記免疫治療の前に前記試験対象から得られた試料中の残りのクローンの組の平均発生頻度と統計的に有意に異なる発生頻度を有さなかったものである、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記残りのクローンの組が、それぞれ前記試料中の全クローンの上位 50%、40%、30%、20% または 10% 以内にある発生頻度を有するクローンを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記少なくとも 1 つのクローンの前記クローン性増殖は、前記免疫治療に対する前記試験対象の不良な反応を示す、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 1 1】**

試験対象免疫格付スコアを決定することが、前記試料のうちの1つにおいて、前記1つ以上の試料中の他の一意の再配列された配列により設定される閾値発生頻度と比較して統計的に有意に、より高い発生頻度を有する一意の再配列された配列の組を選択することによって前記1つ以上の試料のAIR配列分布スコアを決定することを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 1 2】**

免疫治療に対する既知の免疫反応を有する対象の組と比較して、前記1つ以上の試料における前記試験対象免疫格付スコアに基づいて前記対象を免疫治療に対する非反応者または反応者として分類することと；

免疫治療に反応する相対的可能性に従って試験対象の患者集団を階層化することと；  
をさらに含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 1 3】**

(i) 前記試験対象免疫格付スコアを決定することが、数学モデルに基づいて、前記試料の1つから前記核酸配列を配列決定することにより前記試験対象の全AIRレパートリー多様性を外挿することと、前記全AIRレパートリー多様性から試験対象格付けスコアを決定することを含むか、または

(ii) 前記試験対象免疫格付スコアを決定することが、AIR配列分布スコアを定量することを含み、前記AIR配列分布スコアを定量することが、前記1つ以上の試料からの前記核酸配列情報を用いてシャノンエントロピースコアを算出することを含む、請求項1に記載の方法。

**【請求項 1 4】**

前記適応免疫受容体(AIR)ポリペプチドが哺乳動物AIRポリペプチドであり、T細胞受容体ガンマ(TCRG)ポリペプチド、T細胞受容体ベータ(TCRB)ポリペプチド、T細胞受容体アルファ(TCRA)ポリペプチド、T細胞受容体デルタ(TCRD)ポリペプチド、免疫グロブリン重鎖(IGH)ポリペプチド、および免疫グロブリン軽鎖(IGL)ポリペプチドから選択される(任意選択で、(i)前記IGHポリペプチドは、IgM、IgAポリペプチド、IgGポリペプチド、IgDポリペプチドおよびIgEポリペプチドから選択される；(ii)前記IGLポリペプチドは、IGL-ラムダポリペプチドおよびIGL-カッパポリペプチドから選択される；または(iii)前記哺乳動物AIRポリペプチドは、ヒトAIRポリペプチド、非ヒト霊長類AIRポリペプチド、げっ歯類AIRポリペプチド、イヌAIRポリペプチド、ネコAIRポリペプチドおよび有蹄動物AIRポリペプチドから選択される)、請求項1に記載の方法。

**【請求項 1 5】**

前記試験対象は、悪性状態を有するか、有する疑いのある対象であり、

任意選択で(i)前記悪性状態は血液悪性腫瘍、黒色腫、肉腫およびがん腫から選択される；または(ii)前記悪性状態は悪性黒色腫、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、腎細胞がん、膵臓がん、乳がん、卵巣がんおよび前立腺がんから選択される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 1 6】**

前記核酸配列情報が、増幅された核酸配列を配列決定することにより取得される、請求項1に記載の方法。