

【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23年12月15日(2011.12.15)

【公表番号】特表2011-504102(P2011-504102A)

【公表日】平成23年2月3日(2011.2.3)

【年通号数】公開・登録公報2011-005

【出願番号】特願2010-533308(P2010-533308)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2006.01)

G 01 N 33/574 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z N A A

G 01 N 33/574 Z

C 12 N 15/00 A

【誤訳訂正書】

【提出日】平成23年10月26日(2011.10.26)

【誤訳訂正1】

【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】

抗CD40抗体治療に対するB細胞リンパ腫を有する患者の応答性を予測するための方法であって、

(a) 前記患者から得られたBリンパ腫細胞を含む試料における1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを測定する工程であって、前記1又は複数のマーカー遺伝子がIFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1及びPUS7からなる群から選択される工程；及び

(b) 工程(a)から前記1又は複数のマーカー遺伝子の測定された発現レベルに基づいて抗CD40抗体治療に対して患者が応答する可能性があるかについて予測する工程を含む方法。

【請求項2】

測定された発現レベルが正規化されている、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

抗CD40抗体治療はアゴニスト抗CD40抗体による治療であり、対照標準レベルと比較した、1又は複数のIFITM1、CD79B、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1及びPUS7の増大した発現は、前記患者がアゴニスト抗CD40抗体治療に応答する可能性が低いことを示す、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

対照標準レベルは、抗CD40抗体治療後に増大した腫瘍体積を有する患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される、請求項3に記載の方法。

【請求項5】

対照標準レベル決定用の患者由来の試料は、抗CD40抗体治療に対する応答性が予測される患者由来の試料と同タイプのBリンパ腫細胞を含む、請求項4に記載の方法。

**【請求項 6】**

抗 C D 4 0 抗体治療はアゴニスト抗 C D 4 0 抗体による治療であり、対照標準レベルと比較した、1又は複数の C D 4 0 、 R G S 1 3 、 V N N 2 、 L M O 2 、 C D 2 2 、 B T G 2 及び U A P 1 の増大した発現は、前記患者がアゴニスト抗 C D 4 0 抗体治療に応答する可能性が高いことを示す、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

**【請求項 7】**

対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

対照標準レベル決定用の患者由来の試料は、抗 C D 4 0 抗体治療に対する応答性が予測される患者由来の試料と同タイプの B リンパ腫細胞を含む、請求項 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、 C D 4 0 を刺激し、 C D 4 0 と C D 4 0 リガンドとの間の相互作用を促進する、請求項 3 から 8 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 10】**

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、配列番号 1 に示す重鎖アミノ酸配列と配列番号 2 に示す軽鎖アミノ酸配列とを含む、請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

アゴニスト抗 C D 4 0 抗体は、 C D 4 0 を刺激し、 C D 4 0 と C D 4 0 リガンドとの間の相互作用を促進あるいは阻害しない、請求項 3 から 8 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 12】**

少なくとも 2 、少なくとも 3 、少なくとも 4 、少なくとも 5 、少なくとも 6 、少なくとも 7 、少なくとも 8 、少なくとも 9 、少なくとも 1 0 、少なくとも 1 1 、少なくとも 1 2 、少なくとも 1 3 又は 1 4 のマーカー遺伝子の発現レベルが測定される、請求項 1 から 1 1 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 13】**

I F I T M 1 、 R G S 1 3 、 C D 7 9 B 、 C D 2 2 、 B T G 2 、 C D 4 4 、 E P D R 1 及び U A P 1 の発現レベルが測定される、請求項 1 2 に記載の方法。

**【請求項 14】**

B 細胞リンパ腫がびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 ( D L B C L ) である、請求項 1 から 1 3 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 15】**

B 細胞リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である、請求項 1 から 1 3 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 16】**

非ホジキンリンパ腫が、ろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、周縁帯リンパ腫又は小リンパ球性リンパ腫である、請求項 1 5 に記載の方法。

**【請求項 17】**

B リンパ腫細胞はホルマリン固定されパラフィン包埋された生検試料である、請求項 1 から 1 6 に記載の方法。

**【請求項 18】**

1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルが 1 又は複数のマーカー遺伝子の R N A 転写産物のレベルによって測定される、請求項 1 から 1 7 に記載の方法。

**【請求項 19】**

R N A 転写産物は q R T - P C R によって測定される、請求項 1 8 に記載の方法。

**【請求項 20】**

1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルは、1 又は複数のマーカー遺伝子のタンパク質発現レベルによって測定される、請求項 1 から 1 7 の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 21】**

B C L 6 の発現レベルを測定することを更に含む、請求項 1 から 2 0 の何れか一項に記載の方法であって、対照標準レベルと比較した B C L 6 のより高い発現レベルは、患者が抗 C D 4 0 抗体治療に対して応答する可能性が高いことを示す、方法。

【請求項 2 2】

対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、B C L 6 の発現レベルに基づいて決定される、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

B 細胞リンパ腫を有する患者のための個人用のゲノミクス・プロフィールを調製する方法であって、

( a ) I F I T M 1 、 C D 4 0 、 R G S 1 3 、 V N N 2 、 L M O 2 、 C D 7 9 B 、 C D 2 2 、 B T G 2 、 I G F 1 R 、 C D 4 4 、 C T S C 、 E P D R 1 、 U A P 1 、 P U S 7 及び B C L 6 からなる群から選択される 1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルを前記患者から得られた B リンパ腫細胞を含む試料において測定する工程；および

( b ) 工程 ( a ) から得られた 1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルをまとめた報告書を作成する工程を含む方法。

【請求項 2 4】

発現レベルが正規化されている、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

少なくとも 2 、少なくとも 3 、少なくとも 4 、少なくとも 5 、少なくとも 6 、少なくとも 7 、少なくとも 8 、少なくとも 9 、少なくとも 1 0 、少なくとも 1 1 、少なくとも 1 2 、少なくとも 1 3 、少なくとも 1 4 又は 1 5 のマーカー遺伝子の発現レベルが測定される、請求項 2 3 又は 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

I F I T M 1 、 R G S 1 3 、 C D 7 9 B 、 C D 2 2 、 B T G 2 、 C D 4 4 、 E P D R 1 及び U A P 1 の発現レベルが測定される、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

報告書は、患者用の抗 C D 4 0 抗体治療の推奨事項を含む、請求項 2 3 から 2 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

抗 C D 4 0 抗体治療はアゴニスト抗 C D 4 0 抗体による治療であり、対照標準レベルと比較した、1 又は複数の I F I T M 1 、 C D 7 9 B 、 I G F 1 R 、 C D 4 4 、 C T S C 、 E P D R 1 及び P U S 7 の増大した発現は、前記患者がアゴニスト抗 C D 4 0 抗体治療に応答する可能性が低いことを示す、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 2 9】

対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に増大した腫瘍体積を有する患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

対照標準レベル決定用の患者由来の試料は、個人用ゲノミクス・プロフィールが調整される患者由来の試料と同タイプの B リンパ腫細胞を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

抗 C D 4 0 抗体治療はアゴニスト抗 C D 4 0 抗体による治療であり、対照標準レベルと比較した、1 又は複数の C D 4 0 、 R G S 1 3 、 V N N 2 、 L M O 2 、 C D 2 2 、 B T G 2 及び U A P 1 の増大した発現は、前記患者がアゴニスト抗 C D 4 0 抗体治療に応答する可能性が高いことを示す、請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 2】

対照標準レベルは、抗 C D 4 0 抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される、請求項 3 1 に記載の方法。

## 【請求項 3 3】

対照標準レベル決定用の患者由来の試料は、個人用ゲノミクス・プロフィールが調整される患者由来の試料と同タイプのBリンパ腫細胞を含む、請求項32に記載の方法。

## 【請求項 3 4】

アゴニスト抗CD40抗体は、CD40を刺激し、CD40とCD40リガンドとの間の相互作用を促進する、請求項28から33の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 5】

アゴニスト抗CD40抗体は、配列番号1に示す重鎖アミノ酸配列と配列番号2に示す軽鎖アミノ酸配列を含む、請求項34に記載の方法。

## 【請求項 3 6】

アゴニスト抗CD40抗体はCD40を刺激し、CD40とCD40リガンドとの間の相互作用を促進あるいは阻害しない、請求項28から33の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 7】

B細胞リンパ腫がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、請求項23から36の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 8】

B細胞リンパ腫が非ホジキンリンパ腫である、請求項23から36の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 3 9】

非ホジキンリンパ腫が、ろ胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、周縁帯リンパ腫又は小リンパ球性リンパ腫である、請求項38に記載の方法。

## 【請求項 4 0】

Bリンパ腫細胞はホルマリン固定されパラフィン包埋された生検試料である、請求項23から39の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 1】

1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルが1又は複数のマーカー遺伝子のRNA転写産物のレベルによって測定される、請求項23から40の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 2】

RNA転写産物はqRT-PCRによって測定される、請求項41に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

1又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルは、1又は複数のマーカー遺伝子のタンパク質発現レベルによって測定される、請求項23から40の何れか一項に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

抗CD40抗体治療に対するB細胞リンパ腫を有する患者の応答性を予測する方法であって、

(a) 患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料において、IFITM1、CD40、RG S13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1及びPUS7から成る群から選択される少なくとも2つのマーカー遺伝子の発現レベルを測定する工程、

(b) 以下の式

$$SI = \sum_{j=1}^p \beta_j \frac{x_j - \hat{\mu}_j}{\sqrt{\hat{\sigma}_j^2}}$$

によって、工程(a)におけるマーカー遺伝子の測定された発現レベルに基づいて感受性インデックス値(SI)を計算する工程であって、

表13に示す正の相関値を有する少なくとも1つのマーカー遺伝子及び負の相関値を有する少なくとも1つのマーカー遺伝子の発現レベルが測定される工程；  
を含んでなり、

(i)  $\beta_j$  は測定された各マーカー遺伝子のための係数値であり；(ii)  $\rho$  は測定されたマーカー遺伝子の数であり；(iii)  $\mu_i$  は患者由来の試料の、測定された各マーカーの発現レベルについて、変換され正規化された発現レベルであり；及び(iv)  $\mu_j$  及び  $\mu_{j'}$  は測定された各マーカー遺伝子の平均及び標準偏差であり；ここで、 $\mu_j$ 、 $\mu_{j'}$  及び  $\mu_{j''}$  は臨床試験由来の B リンパ腫細胞を含む患者試料から測定されたものであり；

感受性インデックスのゼロ以上の値は患者が抗 CD40 抗体治療に対し応答する可能性が高いことを示し、又は感受性インデックスのゼロ未満の値は抗 CD40 抗体治療に対し応答する可能性が低いことを示す、方法。

【請求項 4 5】

少なくとも 2、少なくとも 3、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13 又は 14 のマーカー遺伝子の発現レベルが測定され、感受性インデックス計算のために使用される、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

IFTM1、RGS13、CD79B、CD22、BTG2、CD44、EPDR1 及び UAP1 の発現レベルが測定され、感受性インデックス計算のために使用される、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 7】

$\mu_j$ 、 $\mu_{j'}$  及び  $\mu_{j''}$  は抗 CD40 抗体治療に対する応答性を予測される患者由来の試料と同タイプの B リンパ腫細胞を有する患者試料から測定された、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 8】

患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料において、IFTM1、CD79B、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、PUS7、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD22、BTG2 及び UAP1 からなる群から選択される少なくとも 1 つのマーカー遺伝子の発現レベルを測定するための試薬を含むキット。

【請求項 4 9】

試薬が、qRT-PCR によって各マーカー遺伝子の発現レベルを検出するためには特異的な少なくとも 1 対のプライマー及びプローブを含む、請求項 4 8 に記載のキット。

【請求項 5 0】

測定される 1 又は複数のマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて、B 細胞リンパ腫を有するヒト患者が抗 CD40 抗体治療に応答する可能性が高い場合を評価するための指示書を更に含む、請求項 4 8 又は 4 9 に記載のキット。

【請求項 5 1】

前記 1 対のプライマー及びプローブが配列番号 27、28 及び 29；配列番号 60、61 及び 62；配列番号 93、94 及び 95；配列番号 24、25 及び 26；配列番号 57、58 及び 59；配列番号 90、91 及び 92；配列番号 114、115 及び 116；配列番号 126、127 及び 128；配列番号 30、31 及び 32；配列番号 63、64 及び 65；配列番号 96、97 及び 98；配列番号 12、13 及び 14；配列番号 45、46 及び 47；配列番号 78、79 及び 80；配列番号 141、142 及び 143；配列番号 150、151 及び 152；配列番号 159、160 及び 161；配列番号 15、16 及び 17；配列番号 48、49 及び 50；配列番号 81、82 及び 83；配列番号 9、10 及び 11；配列番号 42、43 及び 44；配列番号 75、76 及び 77；配列番号 6、7 及び 8；配列番号 39、40 及び 41；配列番号 72、73 及び 74；配列番号 174、175 及び 176；配列番号 180、181 及び 182；配列番号 186、187 及び 188；配列番号 165、166 及び 167；配列番号 168、169 及び 170；配列番号 171、172 及び 173；配列番号 21、22 及び 23；配列番号 54、55 及び 56；配列番号 87、88 及び 89；配列番号 129、130 及び 131；配列番号 132、133 及び 134；配列番号 135、136 及び 137；配列番号 138、139 及び 140；配列番号 147、148 及び 149；配列番号 156、157 及び 158；配

列番号 1 7 7、 1 7 8 及び 1 7 9；配列番号 1 8 3、 1 8 4 及び 1 8 5；及び配列番号 1 8 9、 1 9 0 及び 1 9 1 から成る群から選択される、請求項 4 9 に記載のキット。

【請求項 5 2】

患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料において B C L 6 の発現レベルを測定するための試薬を更に含む、請求項 4 8 から 5 1 の何れか一項に記載のキット。

【請求項 5 3】

試薬が、 q R T - P C R によって B C L 6 の発現レベルを検出するための少なくとも 1 対のプライマー及びプローブを含む、請求項 5 2 に記載のキット。

【請求項 5 4】

前記 1 対のプライマー及びプローブが配列番号 1 0 2、 1 0 3 及び 1 0 4 又は配列番号 1 0 8、 1 0 9 及び 1 1 0 である、請求項 5 3 に記載のキット。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 0 8 3

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 0 8 3】

いくつかの実施態様において、対照標準レベルは抗 C D 4 0 抗体治療後に増加した腫瘍体積を有する患者および／または抗 C D 4 0 抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料の対応するマーカー遺伝子の発現レベルに基づいて決定される。いくつかの実施態様において、対照標準レベル決定のための患者由来の試料は、抗 C D 4 0 抗体治療への応答が予測または評価される患者由来の試料と同じ種類の B リンパ腫細胞を含む。いくつかの実施態様において、同じ方法（例えば q R T - P C R ）および／または試薬（例えばプライマーとプローブ）が、試料のマーカー遺伝子の発現レベルを測定するために、及び対照標準試料の対応するマーカー遺伝子の発現レベルを測定するために用いられる。

表8

プローブ	symb	VarW. VarB	平均 var	vscr. rank	P.Min	SCR. 抗 CD40. Ab.1	IC25. 抗 CD40. Ab.1	GCB. 抗 CD40. Ab.1	SCR EXT. 抗 CD40. Ab.1
202521 at	CTCF	0.02	10.61	0.19	-3.81	5079	0.020543	0.896744	0.758931
201949 x at	CAPZB	0.04	11.78	0.33	7.92	300	0.363476	0.5627	0.9554
201588 at	TXNL1	0.01	13.00	0.29	-2.39	3182	2.49E-09	0.2422	0.5231
201070 x at	SF3B1	0.20	9.46	0.23	-3.78	5023	0.089689	0.1715	0.1517
209180 at	RABGGTB	0.23	10.80	0.40	-2.89	3693	0.001233	0.9074	0.9214
AFFX-HSAC07/ X00351 5 at	ACTB	0.03	14.02	0.53	0.48	2039	0.144577	0.6074	0.9584
201891 s at	B2M	0.13	14.67	0.22	1.98	1919	0.010118	0.2646	0.1011
FFX-HUMGAPDH/ M33197 5 at	GAPDH	0.59	14.78	0.04	2.95	1850	0.000944	0.7089	0.7244
202605 at	GUSB	0.05	10.52	0.65	-3.44	4415	6.73E-05	0.0096	0.0104
202854 at	HPRT1	0.03	12.92	0.30	-1.90	2773	2.64E-05	0.1297	0.2069
200737 at	PGK1	0.02	12.20	0.46	-2.75	3533	0.000307	0.0777	0.3535
201293 x at	PPIA	0.60	14.99	0.02	3.98	1731	0.065694	0.1406	0.3579
201033 x at	RPLP0	0.62	15.20	0.01	4.16	1709	0.066741	0.0667	0.1150
203135 at	TBP	0.06	8.29	0.19	-16.66	21417	0.001289	0.6978	0.7904
207332 s at	TFRC	0.06	12.50	1.16	-0.82	2311	5.66E-06	0.1391	0.0963
226131 s at	RPS16	0.68	15.60	0.01	15.24	1	0.4182	0.6946	0.6783
1553567 s at	ATP13A5	0.53	15.77	0.04	15.10	2	0.2744	0.3205	0.5881
213477 x at	EEF1A1	0.80	15.71	0.02	14.94	3	0.2716	0.3490	0.5611
229563 s at	RPL10A	0.65	15.08	0.02	14.64	4	0.2266	0.3258	0.2266
203107 x at	RPS2	0.75	15.37	0.01	14.55	5	0.2635	0.4033	0.5834
213614 x at	EEF1A1	0.51	16.11	0.02	14.47	6	0.2273	0.4168	0.5721
204892 x at	EEF1A1	0.55	15.29	0.02	14.46	7	0.3353	0.7883	0.7755

プローブ	symb	VarW. VarB	平均 var	vscr. rank	P.Min	SCR. 抗 CD40. Ab.1	IC25. 抗 CD40. Ab.1	GCB. 抗 CD40. Ab.1	SCR EXT. 抗 CD40. Ab.1
212391_x_at	RPS3A	0.78	15.00	0.01	14.34	8	0.2519	0.6319	0.2519
211542_x_at	RPS10	0.59	15.11	0.02	14.31	9	0.2000	0.8313	0.9604
213583_x_at	EEF1A1	0.66	15.26	0.04	14.29	10	0.2172	0.4132	0.7604
200819_s_at	RPS15	0.54	15.00	0.05	13.99	11	0.3700	0.6401	0.7339
200095_x_at	FLJ20294	0.60	15.29	0.02	13.98	12	0.3400	0.7334	0.5003
224585_x_at	ACTG1	0.49	14.73	0.06	13.96	13	0.4788	0.9612	0.7590
213414_s_at	RPS19	0.49	15.19	0.02	13.95	14	0.3134	0.6110	0.5909
1553538_s_at	NA	0.33	15.24	0.24	13.94	15	0.5473	0.6181	0.5473
200032_s_at	RPL9	0.61	15.30	0.01	13.80	16	0.2652	0.7969	0.6658
200063_s_at	NPM1	0.68	15.34	0.02	13.78	17	0.2634	0.6557	0.7122
213890_x_at	RPS16	0.42	15.02	0.01	13.68	18	0.2333	0.2936	0.2333
212734_x_at	RPL13	0.46	14.92	0.03	13.66	19	0.2300	0.8232	0.6720
211983_x_at	ACTG1	0.40	14.83	0.06	13.54	20	0.4100	0.9680	0.7211
213801_x_at	RPSA	0.61	15.01	0.05	13.53	21	0.2661	0.4603	0.7140
202649_x_at	RPS19	0.33	15.03	0.03	13.44	22	0.3172	0.5861	0.5086
221607_x_at	ACTG1	0.41	14.73	0.06	13.38	23	0.2715	0.9680	0.6637
212988_x_at	ACTG1	0.45	14.53	0.06	13.31	24	0.3553	0.9075	0.6394
208929_x_at	RPL13	0.40	14.75	0.02	13.25	25	0.3500	0.3583	0.7912
200689_x_at	EEFIG	0.64	14.25	0.03	13.21	26	0.2100	0.9324	0.8163
211345_x_at	EEFIG	0.54	14.23	0.03	13.21	27	0.2200	0.9444	0.8022
211970_x_at	ACTG1	0.46	14.51	0.09	13.18	28	0.3072	0.7347	0.8427
211995_x_at	ACTG1	0.35	14.61	0.10	13.14	29	0.3981	0.5436	0.9959
200089_s_at	RPL4	0.29	15.28	0.04	13.09	30	0.2068	0.4500	0.6581
200024_at	RPS5	0.57	14.61	0.03	13.09	31	0.2000	0.7753	0.8060
201550_x_at	ACTG1	0.33	14.50	0.10	13.04	32	0.3356	0.5966	0.9624

プローブ	symbol	VarW. VarB	平均 var	vscr. rank	P.Min	SCR. 抗 CD40. Ab.1	IC25. 抗 CD40. Ab.1	GCB. 抗 CD40. Ab.1	SCR. 抗 Ab.1
AFFX-r2-P1-cre-3 at	NA	0.28	15.23	0.12	13.00	33	0.4500	0.9518	0.5889
200003 s at	RPL28	0.14	15.12	0.04	12.93	34	0.5687	0.9905	0.6582
212363 x at	ACTG1	0.33	14.18	0.12	12.81	35	0.4219	0.6539	0.8152
221775 x at	EVI1	0.28	14.55	0.05	12.78	36	0.2391	0.9589	0.8109
208768 x at	RPL22	0.30	14.56	0.05	12.78	37	0.2858	0.9577	0.8867
212191 x at	LOC388344	0.18	14.84	0.05	12.77	38	0.2500	0.9777	0.8542
200021 at	CFL1	0.50	13.77	0.02	12.77	39	0.2775	0.8529	0.8339
208517 x at	BTF3	0.33	14.54	0.02	12.56	40	0.2513	0.7046	0.7417
211956 s at	EIF1	0.16	15.12	0.08	12.50	41	0.2756	0.2756	0.3283
214351 x at	RPL13	0.44	14.01	0.03	12.36	42	0.2703	0.4829	0.9230
224731 at	HMGB1	0.11	14.37	0.17	12.35	43	0.3496	0.4679	0.9363
234512 x at	LOC388474	0.25	13.55	0.04	12.35	44	0.5910	0.9435	0.5910
220960 x at	RPL22	0.28	14.20	0.02	12.28	45	0.5585	0.7556	0.8571
221791 s at	CCDC72	0.45	14.33	0.03	12.22	46	0.2692	0.5460	0.8746
216438 s at	TMSB4X	0.04	15.34	1.15	12.02	47	0.2086	0.3130	0.2155
201030 x at	LDHB	0.22	14.68	0.05	11.91	48	0.3032	0.4740	0.8098
AFFX-CreX-3 at	NA	0.27	14.50	0.19	11.83	49	0.4700	0.9276	0.5873
200715 x at	RPL13A	0.26	13.87	0.12	11.70	50	0.3000	0.8556	0.3818
AFFX-CreX-5 at	NA	0.15	14.64	0.27	11.59	51	0.3900	0.9872	0.6546
222976 s at	TPM3	0.04	14.13	0.09	11.54	52	0.3646	0.3786	0.7883
210466 s at	SERBP1	0.52	13.90	0.07	11.51	53	0.2326	0.3230	0.2326
225413 at	USMG5	0.07	13.78	0.15	11.49	54	0.3239	0.9696	0.5515
221691 x at	NPM1	0.10	15.00	0.07	11.44	55	0.5097	0.8965	0.7627
229353 s at	NUCKS1	0.07	13.62	0.21	11.21	56	0.6703	0.7457	0.6703
1555730 a at	CFL1	0.04	14.01	0.30	11.17	57	0.4996	0.9337	0.7560

プローブ	symb	VarW. VarB	平均 var	vscr. rank	P.Min	SCR. 抗 CD40. Ab.1	IC25. 抗 CD40. Ab.1	GCB. 抗 CD40. Ab.1	SCR. EXT. 抗 CD40. Ab.1
200966 x at	ALDOA	0.09	14.02	0.11	11.09	58	0.2409	0.5526	0.4352
224654 at	DDX21	0.06	13.50	0.13	11.07	59	0.6759	0.8439	0.8720
224944 at	TMPO	0.05	13.48	0.14	10.98	60	0.2455	0.3257	0.4478
222985 at	YWHAQ	0.04	13.53	0.15	10.86	61	0.3506	0.7800	0.3506
1555837 s at	POLR2B	0.07	13.18	0.16	10.85	62	0.3371	0.8399	0.3612
209026 x at	TUBB	0.07	13.60	0.24	10.73	63	0.2100	0.6957	0.4642
238199 x at	LOC440552	0.56	11.52	0.17	10.69	64	0.2720	0.3736	0.9156
217807 s at	GLTSCR2	0.07	13.62	0.19	10.61	65	0.5757	0.8314	0.7256
242131 at	LOC440552	0.53	11.20	0.10	10.42	66	0.5733	0.7746	0.5733
222980 at	RAB10	0.12	12.27	0.13	10.40	67	0.2461	0.7382	0.9132
234339 s at	GLTSCR2	0.58	11.32	0.29	10.39	68	0.6277	0.7136	0.9772
1554678 s at	HNRPDL	0.04	13.21	0.22	10.39	69	0.3095	0.3381	0.3095
200893 at	SFRS10	0.12	13.68	0.06	10.38	70	0.3885	0.5944	0.8186
223105 s at	TMEM14C	0.02	13.54	0.16	10.35	71	0.6699	0.6699	0.8055
224579 at	SLC38A1	0.02	13.49	0.20	10.21	72	0.2496	0.7799	0.3541
1558678 s at	MALAT1	0.16	12.46	0.89	10.21	73	0.4393	0.9362	0.8914
223096 at	NOP5/NOP58	0.03	13.04	0.13	10.13	74	0.6162	0.6964	0.8240
224567 x at	MALAT1	0.11	12.50	0.69	10.10	75	0.4566	0.9218	0.9662
226385 s at	C7orf30	0.03	12.99	0.26	10.02	76	0.6285	0.6285	0.9109
213011 s at	TPI1	0.04	13.56	0.18	9.96	77	0.2442	0.3471	0.6334
225892 at	IREB2	0.10	12.08	0.21	9.94	78	0.4034	0.8084	0.9066
231896 s at	DENR	0.03	12.80	0.14	9.93	79	0.2977	0.6041	0.7701
201114 x at	PSMA7	0.12	12.78	0.15	9.87	80	0.4093	0.5862	0.5983
208738 x at	SUMO2	0.17	14.07	0.02	9.87	81	0.2055	0.4579	0.4606
224592 x at	HPIBP3	0.13	11.74	0.15	9.86	82	0.6319	0.6899	0.8361

プローブ	symb	VarW. VarB	平均 var	vscr. rank	P.Min	SCR. 抗 CD40. Ab.1	IC25. 抗 CD40. Ab.1	GCB. 抗 CD40. Ab.1	SCR. 抗 CD40. Ab.1
224935 at	EIF2S3	0.03	13.01	0.35	9.86	83	0.2694	0.3291	0.6816
224736 at	CCAR1	0.10	11.79	0.09	9.86	84	0.5647	0.8733	0.9743
224593 at	ZNF664	0.20	11.63	0.37	9.85	85	0.4300	0.5453	0.8490
224714 at	MKI67IP	0.07	12.26	0.23	9.83	86	0.3898	0.8170	0.7194
223705 s at	GPPBP1	0.05	12.26	0.12	9.79	87	0.6059	0.9591	0.9834
1553575 at	NA	0.04	12.71	0.40	9.76	88	0.2247	0.3970	0.3953
224591 at	HP1BP3	0.04	12.57	0.24	9.72	89	0.6293	0.6293	0.6998
202690 s at	SNRPDI	0.07	13.90	0.13	9.70	90	0.5018	0.7715	0.5905
223034 s at	C1orf43	0.02	13.12	0.16	9.70	91	0.4517	0.6653	0.4517
224376 s at	C20orf24	0.06	12.21	0.23	9.69	92	0.5630	0.9644	0.9137
AFFX-r2-Ec-bioD-3 at	NA	0.14	14.01	0.48	9.67	93	0.3700	0.8588	0.8057
201277 s at	HNRPAB	0.04	13.17	0.18	9.66	94	0.3203	0.8462	0.3900
228273 at	NA	0.03	12.65	0.19	9.66	95	0.5447	0.5447	0.6935
202077 at	NDUFAB1	0.06	13.06	0.08	9.65	96	0.2839	0.9323	0.6388
224561 s at	MORF4L1	0.04	12.46	0.18	9.64	97	0.6517	0.9637	0.6517
211623 s at	FBL	0.04	13.89	0.16	9.63	98	0.4800	0.5149	0.9574
212626 x at	HNRPC	0.08	13.05	0.14	9.62	99	0.2260	0.5906	0.5146
229128 s at	ANP32E	0.03	12.72	0.39	9.61	100	0.4422	0.6538	0.8542

表 9

プローブ	symb.gse	VarW. VarB	平均	var	vscr	vscr. rank	P.Min	SCR. 抗	IC25. 抗	GCB. 抗	SCR. EXT. 抗
								CD40	CD40	CD40	CD40
226131 s at	RPS16	0.68	15.60	0.01	15.24	1	0.4182	0.6946	0.6783	0.9425	0.4182
1553567 s at	ATP13A5	0.53	15.77	0.04	15.10	2	0.2744	0.3205	0.5881	0.2744	0.8039
213477 x at	EEF1A1	0.80	15.71	0.02	14.94	3	0.2716	0.3490	0.5611	0.2716	0.9425
211542 x at	RPS10	0.59	15.11	0.02	14.31	9	0.2000	0.8313	0.9604	0.7117	0.7029
200095 x at	FLJ20294	0.60	15.29	0.02	13.98	12	0.3400	0.7334	0.5003	0.4045	0.4757
224585 x at	ACTG1	0.49	14.73	0.06	13.96	13	0.4788	0.9612	0.7590	0.4788	0.5097
213414 s at	RPS19	0.49	15.19	0.02	13.95	14	0.3134	0.6110	0.5909	0.3134	0.9180
200032 s at	RPL9	0.61	15.30	0.01	13.80	16	0.2652	0.7969	0.6658	0.8910	0.9033
200063 s at	NPM1	0.68	15.34	0.02	13.78	17	0.2634	0.6557	0.7122	0.2634	0.9201
212734 x at	RPL13	0.46	14.92	0.03	13.66	19	0.2300	0.8232	0.6720	0.4503	0.7004
200689 x at	EEF1G	0.64	14.25	0.03	13.21	26	0.2100	0.9324	0.8163	0.8508	0.3667
200024 at	RPS5	0.57	14.61	0.03	13.09	31	0.2000	0.7753	0.8060	0.5846	0.9469
200003 s at	RPL28	0.14	15.12	0.04	12.93	34	0.5687	0.9905	0.6582	0.9539	0.5687
221775 x at	EVII	0.28	14.55	0.05	12.78	36	0.2391	0.9589	0.8109	0.4979	0.8711
208768 x at	RPL22	0.30	14.56	0.05	12.78	37	0.2858	0.9577	0.8867	0.4568	0.9964
212191 x at	LOC388344	0.18	14.84	0.05	12.77	38	0.2500	0.9777	0.8542	0.3553	0.9844
200021 at	CFL1	0.50	13.77	0.02	12.77	39	0.2775	0.8529	0.8339	0.5283	0.2775
208517 x at	BTF3	0.33	14.54	0.02	12.56	40	0.2513	0.7046	0.7417	0.9434	0.2954
211956 s at	EIF1	0.16	15.12	0.08	12.50	41	0.2756	0.2756	0.3283	0.6567	0.4596
224731 at	HMGB1	0.11	14.37	0.17	12.35	43	0.3496	0.4679	0.9363	0.4219	0.3496
234512 x at	LOC388474	0.25	13.55	0.04	12.35	44	0.5910	0.9435	0.5910	0.9578	0.6021
221791 s at	CCDC72	0.45	14.33	0.03	12.22	46	0.2692	0.5460	0.8746	0.4059	0.2692
216438 s at	TMSB4X	0.04	15.34	1.15	12.02	47	0.2086	0.3130	0.2155	0.2086	0.8821
201030 x at	LDHB	0.22	14.68	0.05	11.91	48	0.3032	0.4740	0.8098	0.5684	0.3032

プローブ	symb.gse	VarW.	VarB	平均	var	vser	vscr.	rank	P.Min	SCR.	IC25.	GCB.	SCR.
										抗	抗	抗	EXT.
										CD40	CD40	CD40	抗
222976 s at	TPM3	0.04	14.13	0.09	11.54	52	0.3646	0.3786	0.7883	0.3646	0.3646	0.3646	CD40
210466 s at	SERBP1	0.52	13.90	0.07	11.51	53	0.2326	0.3230	0.2326	0.2326	0.2326	0.2326	0.8323
225413 at	USMG5	0.07	13.78	0.15	11.49	54	0.3239	0.9696	0.5515	0.5515	0.8338	0.8338	0.3239
221691 x at	NPM1	0.10	15.00	0.07	11.44	55	0.5097	0.8965	0.7627	0.7627	0.5097	0.7686	

## 【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 8

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0 1 1 8】

いくつかの実施態様では、対照標準レベルと比較した1又は複数のIFTM1、CD

79B、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1及びPUS7の増大した発現レベルは、前記患者がアゴニスト抗CD40抗体治療に応答しそうにないことを示唆する。いくつかの実施態様では、対照標準レベルは、アゴニスト抗CD40抗体治療後に増大した腫瘍体積を有する患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルによって決定される値または範囲である。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0119

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0119】

いくつかの実施態様では、対照標準レベルと比較した1又は複数のCD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD22、BTG2及びUAP1の増大した発現は、前記患者がアゴニスト抗CD40抗体治療に応答しそうなことを示す。いくつかの実施態様では、対照標準レベルは、アゴニスト抗CD40抗体治療後に減少した腫瘍体積を有する患者由来のBリンパ腫細胞を含む試料における、対応するマーカー遺伝子の発現レベルによって決定される値または範囲である。