

【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 1 2 Q 1/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/68 Z N A A

G 0 1 N 33/574 Z

C 1 2 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 C D 4 0 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 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 及び P U S 7 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 C D 4 0 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 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 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

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 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 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 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

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7に記載の方法。

**【請求項 9】**

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とを含む、請求項9に記載の方法。

**【請求項 11】**

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る、請求項1から11の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 13】**

IFITM1、RGS13、CD79B、CD22、BTG2、CD44、EPDR1及びUAP1の発現レベルが測定される、請求項12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(DLBCL)である、請求項1から13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13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15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16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RNA転写産物のレベルによって測定される、請求項1から17に記載の方法。

**【請求項 19】**

RNA転写産物はqRT-PCRによって測定される、請求項18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17の何れか一項に記載の方法。

**【請求項 21】**

BCL6の発現レベルを測定することを更に含む、請求項1から20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BCL6のより高い発現レベルは、患者が抗CD40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22】

対照標準レベルは、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、BCL6の発現レベルに基づいて決定される、請求項21に記載の方法。

【請求項23】

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) IFITM1、CD40、RGS13、VNN2、LMO2、CD79B、CD22、BTG2、IGF1R、CD44、CTSC、EPDR1、UAP1、PUS7及びBCL6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24】

発現レベルが正規化されている、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

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、少なくとも14又は15のマーカー遺伝子の発現レベルが測定される、請求項23又は24に記載の方法。

【請求項26】

IFITM1、RGS13、CD79B、CD22、BTG2、CD44、EPDR1及びUAP1の発現レベルが測定される、請求項25に記載の方法。

【請求項27】

報告書は、患者用の抗CD40抗体治療の推奨事項を含む、請求項23から26の何れか一項に記載の方法。

【請求項28】

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27に記載の方法。

【請求項29】

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28に記載の方法。

【請求項30】

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29に記載の方法。

【請求項31】

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抗体治療に応答する可能性が高いことを示す、請求項27に記載の方法。

【請求項32】

対照標準レベルは、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基づいて決定される、請求項31に記載の方法。

## 【請求項 33】

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 34】

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 35】

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 36】

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 37】

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 38】

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 39】

非ホジキンリンパ腫が、ろ胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、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 40】

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 41】

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 42】

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 43】

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 44】

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、RGS13、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 )  $\mu_j$  は測定された各マーカー遺伝子のための係数値であり ; ( i i )  $p$  は測定されたマーカー遺伝子の数であり ; ( i i i )  $\mu_i$  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 ( i v )  $\mu_j$  及び  $\sigma_j$  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、 $\mu_j$ 、 $\sigma_j$  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 C D 4 0 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 C D 4 0 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】

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、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】

$\mu_j$ 、 $\sigma_j$  及び  $\mu_j$  は抗 C D 4 0 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、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、P U S 7、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 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、q R T - P C R 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 C D 4 0 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 2 7、2 8 及び 2 9 ; 配列番号 6 0、6 1 及び 6 2 ; 配列番号 9 3、9 4 及び 9 5 ; 配列番号 2 4、2 5 及び 2 6 ; 配列番号 5 7、5 8 及び 5 9 ; 配列番号 9 0、9 1 及び 9 2 ; 配列番号 1 1 4、1 1 5 及び 1 1 6 ; 配列番号 1 2 6、1 2 7 及び 1 2 8 ; 配列番号 3 0、3 1 及び 3 2 ; 配列番号 6 3、6 4 及び 6 5 ; 配列番号 9 6、9 7 及び 9 8 ; 配列番号 1 2、1 3 及び 1 4 ; 配列番号 4 5、4 6 及び 4 7 ; 配列番号 7 8、7 9 及び 8 0 ; 配列番号 1 4 1、1 4 2 及び 1 4 3 ; 配列番号 1 5 0、1 5 1 及び 1 5 2 ; 配列番号 1 5 9、1 6 0 及び 1 6 1 ; 配列番号 1 5、1 6 及び 1 7 ; 配列番号 4 8、4 9 及び 5 0 ; 配列番号 8 1、8 2 及び 8 3 ; 配列番号 9、1 0 及び 1 1 ; 配列番号 4 2、4 3 及び 4 4 ; 配列番号 7 5、7 6 及び 7 7 ; 配列番号 6、7 及び 8 ; 配列番号 3 9、4 0 及び 4 1 ; 配列番号 7 2、7 3 及び 7 4 ; 配列番号 1 7 4、1 7 5 及び 1 7 6 ; 配列番号 1 8 0、1 8 1 及び 1 8 2 ; 配列番号 1 8 6、1 8 7 及び 1 8 8 ; 配列番号 1 6 5、1 6 6 及び 1 6 7 ; 配列番号 1 6 8、1 6 9 及び 1 7 0 ; 配列番号 1 7 1、1 7 2 及び 1 7 3 ; 配列番号 2 1、2 2 及び 2 3 ; 配列番号 5 4、5 5 及び 5 6 ; 配列番号 8 7、8 8 及び 8 9 ; 配列番号 1 2 9、1 3 0 及び 1 3 1 ; 配列番号 1 3 2、1 3 3 及び 1 3 4 ; 配列番号 1 3 5、1 3 6 及び 1 3 7 ; 配列番号 1 3 8、1 3 9 及び 1 4 0 ; 配列番号 1 4 7、1 4 8 及び 1 4 9 ; 配列番号 1 5 6、1 5 7 及び 1 5 8 ; 配

列番号 177、178 及び 179；配列番号 183、184 及び 185；及び配列番号 189、190 及び 191 から成る群から選択される、請求項 49 に記載のキット。

【請求項 52】

患者由来の B リンパ腫細胞を含む試料において BCL6 の発現レベルを測定するための試薬を更に含む、請求項 48 から 51 の何れか一項に記載のキット。

【請求項 53】

試薬が、qRT-PCR によって BCL6 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 52 に記載のキット。

【請求項 54】

前記 1 対のプライマー及びプローブが配列番号 102、103 及び 104 又は配列番号 108、109 及び 110 である、請求項 53 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】0083

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0083】

いくつかの実施態様において、対照標準レベルは抗 CD40 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 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 CD40 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 qRT-PCR）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	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	0.927787	0.285815
201949 x at	CAPZB	0.04	11.78	0.33	7.92	300	0.363476	0.5627	0.9554	0.3785	0.3635
201588 at	TXNLI	0.01	13.00	0.29	-2.39	3182	2.49E-09	0.2422	0.5231	0.2540	0.1104
201070 x at	SF3B1	0.20	9.46	0.23	-3.78	5023	0.089689	0.1715	0.1517	0.2230	0.5294
209180 at	RABGGTB	0.23	10.80	0.40	-2.89	3693	0.001233	0.9074	0.9214	0.7339	0.1495
AFX-HSAC07/ X00351 5 at	ACTB	0.03	14.02	0.53	0.48	2039	0.144577	0.6074	0.9584	0.2415	0.4461
201891 s at	B2M	0.13	14.67	0.22	1.98	1919	0.010118	0.2646	0.1011	0.4501	0.0392
FFX-HUMGAPDH/ M33197 5 at	GAPDH	0.59	14.78	0.04	2.95	1850	0.000944	0.7089	0.7244	0.9014	0.3096
202605 at	GUSB	0.05	10.52	0.65	-3.44	4415	6.73E-05	0.0096	0.0104	0.0053	0.0885
202854 at	HPRT1	0.03	12.92	0.30	-1.90	2773	2.64E-05	0.1297	0.2069	0.0532	0.5541
200737 at	PGK1	0.02	12.20	0.46	-2.75	3533	0.000307	0.0777	0.3535	0.0719	0.6473
201293 x at	PPIA	0.60	14.99	0.02	3.98	1731	0.065694	0.1406	0.3579	0.1735	0.6190
201033 x at	RPLP0	0.62	15.20	0.01	4.16	1709	0.066741	0.0667	0.1150	0.1081	0.7451
203135 at	TBP	0.06	8.29	0.19	-16.66	21417	0.001289	0.6978	0.7904	0.8630	0.2849
207332 s at	TFRC	0.06	12.50	1.16	-0.82	2311	5.66E-06	0.1391	0.0963	0.1051	0.1710
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
229563 s at	RPL10A	0.65	15.08	0.02	14.64	4	0.2266	0.3258	0.2266	0.6668	0.7720
203107 x at	RPS2	0.75	15.37	0.01	14.55	5	0.2635	0.4033	0.5834	0.2635	0.6664
213614 x at	EEF1A1	0.51	16.11	0.02	14.47	6	0.2273	0.4168	0.5721	0.2273	0.6765
204892 x at	EEF1A1	0.55	15.29	0.02	14.46	7	0.3353	0.7883	0.7755	0.5296	0.7598

プローブ	symb	VarW. VarB	平均	var	vscr	vscr. rank		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		0.3159	0.6319	0.2519	0.3350
211542 x at	RPS10	0.59	15.11	0.02	14.31	9		0.8313	0.9604	0.7117	0.7029
213583 x at	EEF1A1	0.66	15.26	0.04	14.29	10		0.4132	0.7604	0.2172	0.8064
200819 s at	RPS15	0.54	15.00	0.05	13.99	11		0.6401	0.7339	0.8220	0.7939
200095 x at	FLJ20294	0.60	15.29	0.02	13.98	12		0.7334	0.5003	0.4045	0.4757
224585 x at	ACTG1	0.49	14.73	0.06	13.96	13		0.9612	0.7590	0.4788	0.5097
213414 s at	RPS19	0.49	15.19	0.02	13.95	14		0.6110	0.5909	0.3134	0.9180
1553538 s at	NA	0.33	15.24	0.24	13.94	15		0.6181	0.5473	0.9966	0.9360
200032 s at	RPL9	0.61	15.30	0.01	13.80	16		0.7969	0.6658	0.8910	0.9033
200063 s at	NPM1	0.68	15.34	0.02	13.78	17		0.6557	0.7122	0.2634	0.9201
213890 x at	RPS16	0.42	15.02	0.01	13.68	18		0.2936	0.2333	0.3297	0.2718
212734 x at	RPL13	0.46	14.92	0.03	13.66	19		0.8232	0.6720	0.4503	0.7004
211983 x at	ACTG1	0.40	14.83	0.06	13.54	20		0.9680	0.7211	0.4205	0.7919
213801 x at	RPSA	0.61	15.01	0.05	13.53	21		0.4603	0.7140	0.2661	0.4003
202649 x at	RPS19	0.33	15.03	0.03	13.44	22		0.5861	0.5086	0.3172	0.9400
221607 x at	ACTG1	0.41	14.73	0.06	13.38	23		0.9680	0.6637	0.3927	0.6126
212988 x at	ACTG1	0.45	14.53	0.06	13.31	24		0.9075	0.6394	0.3553	0.7217
208929 x at	RPL13	0.40	14.75	0.02	13.25	25		0.3583	0.7912	0.9760	0.6997
200689 x at	EEF1G	0.64	14.25	0.03	13.21	26		0.9324	0.8163	0.8508	0.3667
211345 x at	EEF1G	0.54	14.23	0.03	13.21	27		0.9444	0.8022	0.7118	0.3901
211970 x at	ACTG1	0.46	14.51	0.09	13.18	28		0.7347	0.8427	0.7238	0.5534
211995 x at	ACTG1	0.35	14.61	0.10	13.14	29		0.5436	0.9959	0.9161	0.3981
200089 s at	RPL4	0.29	15.28	0.04	13.09	30		0.4500	0.6581	0.5132	0.5295
200024 at	RPS5	0.57	14.61	0.03	13.09	31		0.7753	0.8060	0.5846	0.9469
201550 x at	ACTG1	0.33	14.50	0.10	13.04	32		0.5966	0.9624	0.8531	0.4378

プロトタイプ	VarW. VarB	平均	var	vscr	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
AFFX-r2-P1-cre-3 at	NA	15.23	0.12	13.00	33	0.4500	0.9518	0.5889	0.7244	0.8836
200003 s at	RPL28	15.12	0.04	12.93	34	0.5687	0.9905	0.6582	0.9539	0.5687
212363 x at	ACTG1	14.18	0.12	12.81	35	0.4219	0.6539	0.8152	0.8079	0.4254
221775 x at	EV11	14.55	0.05	12.78	36	0.2391	0.9589	0.8109	0.4979	0.8711
208768 x at	RPL22	14.56	0.05	12.78	37	0.2858	0.9577	0.8867	0.4568	0.9964
212191 x at	LOC388344	14.84	0.05	12.77	38	0.2500	0.9777	0.8542	0.3553	0.9844
200021 at	CFL1	13.77	0.02	12.77	39	0.2775	0.8529	0.8339	0.5283	0.2775
208517 x at	BTF3	14.54	0.02	12.56	40	0.2513	0.7046	0.7417	0.9434	0.2954
211956 s at	EIF1	15.12	0.08	12.50	41	0.2756	0.2756	0.3283	0.6567	0.4596
214351 x at	RPL13	14.01	0.03	12.36	42	0.2703	0.4829	0.9230	0.9173	0.4119
224731 at	HMGB1	14.37	0.17	12.35	43	0.3496	0.4679	0.9363	0.4219	0.3496
234512 x at	LOC388474	13.55	0.04	12.35	44	0.5910	0.9435	0.5910	0.9578	0.6021
220960 x at	RPL22	14.20	0.02	12.28	45	0.5585	0.7556	0.8571	0.7995	0.9640
221791 s at	CCDC72	14.33	0.03	12.22	46	0.2692	0.5460	0.8746	0.4059	0.2692
216438 s at	TMSB4X	15.34	1.15	12.02	47	0.2086	0.3130	0.2155	0.2086	0.8821
201030 x at	LDHB	14.68	0.05	11.91	48	0.3032	0.4740	0.8098	0.5684	0.3032
AFFX-CreX-3 at	NA	14.50	0.19	11.83	49	0.4700	0.9276	0.5873	0.7234	0.9267
200715 x at	RPL13A	13.87	0.12	11.70	50	0.3000	0.8556	0.3818	0.6143	0.4458
AFFX-CreX-5 at	NA	14.64	0.27	11.59	51	0.3900	0.9872	0.6546	0.5814	0.7754
222976 s at	TPM3	14.13	0.09	11.54	52	0.3646	0.3786	0.7883	0.3646	0.5240
210466 s at	SERBP1	13.90	0.07	11.51	53	0.2326	0.3230	0.2326	0.2545	0.8323
225413 at	USMG5	13.78	0.15	11.49	54	0.3239	0.9696	0.5515	0.8338	0.3239
221691 x at	NPM1	15.00	0.07	11.44	55	0.5097	0.8965	0.7627	0.5097	0.7686
229353 s at	NUCKS1	13.62	0.21	11.21	56	0.6703	0.7457	0.6703	0.7602	0.8020
1555730 a at	CFL1	14.01	0.30	11.17	57	0.4996	0.9337	0.7560	0.4996	0.5768

プロローブ	symb	VarW. VarB	平均	var	vscr	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	0.2409	0.5526	0.4352	0.8701
224654 at	DDX21	0.06	13.50	0.13	11.07	59	0.6759	0.8439	0.8720	0.7694	0.6759
224944 at	TMPO	0.05	13.48	0.14	10.98	60	0.2455	0.3257	0.4478	0.3876	0.2455
222985 at	YWHAG	0.04	13.53	0.15	10.86	61	0.3506	0.7800	0.3506	0.9581	0.9505
1555837 s at	POLR2B	0.07	13.18	0.16	10.85	62	0.3371	0.8399	0.3612	0.6857	0.3371
209026 x at	TUBB	0.07	13.60	0.24	10.73	63	0.2100	0.6957	0.4642	0.7072	0.3910
238199 x at	LOC440552	0.56	11.52	0.17	10.69	64	0.2720	0.3736	0.9156	0.2720	0.6534
217807 s at	GLTSCR2	0.07	13.62	0.19	10.61	65	0.5757	0.8314	0.7256	0.7767	0.5757
242131 at	LOC440552	0.53	11.20	0.10	10.42	66	0.5733	0.7746	0.5733	0.7302	0.9388
222980 at	RAB10	0.12	12.27	0.13	10.40	67	0.2461	0.7382	0.9132	0.2877	0.2461
234339 s at	GLTSCR2	0.58	11.32	0.29	10.39	68	0.6277	0.7136	0.9772	0.8445	0.6277
1554678 s at	HNRPD	0.04	13.21	0.22	10.39	69	0.3095	0.3381	0.3095	0.6767	0.5390
200893 at	SFRS10	0.12	13.68	0.06	10.38	70	0.3885	0.5944	0.8186	0.6001	0.3885
223105 s at	TMEM14C	0.02	13.54	0.16	10.35	71	0.6699	0.6699	0.8055	0.8667	0.9663
224579 at	SLC38A1	0.02	13.49	0.20	10.21	72	0.2496	0.7799	0.3541	0.3506	0.2496
1558678 s at	MALAT1	0.16	12.46	0.89	10.21	73	0.4393	0.9362	0.8914	0.4393	0.9347
223096 at	NOP5/NOP58	0.03	13.04	0.13	10.13	74	0.6162	0.6964	0.8240	0.6162	0.6685
224567 x at	MALAT1	0.11	12.50	0.69	10.10	75	0.4566	0.9218	0.9662	0.4566	0.7071
226385 s at	C7orf30	0.03	12.99	0.26	10.02	76	0.6285	0.6285	0.9109	0.7478	0.8336
213011 s at	TPI1	0.04	13.56	0.18	9.96	77	0.2442	0.3471	0.6334	0.5709	0.4333
225892 at	IREB2	0.10	12.08	0.21	9.94	78	0.4034	0.8084	0.9066	0.6860	0.4034
231896 s at	DENR	0.03	12.80	0.14	9.93	79	0.2977	0.6041	0.7701	0.2977	0.4713
201114 x at	PSMA7	0.12	12.78	0.15	9.87	80	0.4093	0.5862	0.5983	0.8588	0.4093
208738 x at	SUMO2	0.17	14.07	0.02	9.87	81	0.2055	0.4579	0.4606	0.3408	0.2055
224592 x at	HP1BP3	0.13	11.74	0.15	9.86	82	0.6319	0.6899	0.6319	0.8361	0.8069

プロローブ	symb	VarW. VarB	平均	var	vscr	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
224935 at	EIF2S3	0.03	13.01	0.35	9.86	83	0.2694	0.3291	0.6816	0.2694	0.3207
224736 at	CCAR1	0.10	11.79	0.09	9.86	84	0.5647	0.8733	0.9743	0.7364	0.5647
224593 at	ZNF664	0.20	11.63	0.37	9.85	85	0.4300	0.5453	0.8490	0.4300	0.9881
224714 at	MKI67IP	0.07	12.26	0.23	9.83	86	0.3898	0.8170	0.7194	0.3898	0.5026
223705 s at	GPBP1	0.05	12.26	0.12	9.79	87	0.6059	0.9591	0.9834	0.6059	0.9781
1553575 at	NA	0.04	12.71	0.40	9.76	88	0.2247	0.3970	0.3953	0.2247	0.4525
224591 at	HP1BP3	0.04	12.57	0.24	9.72	89	0.6293	0.6293	0.6998	0.7775	0.9947
202690 s at	SNRPDI	0.07	13.90	0.13	9.70	90	0.5018	0.7715	0.5905	0.5018	0.5865
223034 s at	C1orf43	0.02	13.12	0.16	9.70	91	0.4517	0.6653	0.4517	0.7044	0.9095
224376 s at	C20orf24	0.06	12.21	0.23	9.69	92	0.5630	0.9644	0.9137	0.8592	0.5630
AFFX-r2-Ec-bioD-3 at	NA	0.14	14.01	0.48	9.67	93	0.3700	0.8588	0.8057	0.4071	0.4774
201277 s at	HNRPAB	0.04	13.17	0.18	9.66	94	0.3203	0.8462	0.3900	0.3789	0.3203
228273 at	NA	0.03	12.65	0.19	9.66	95	0.5447	0.5447	0.6935	0.9994	0.8749
202077 at	NDUFAB1	0.06	13.06	0.08	9.65	96	0.2839	0.9323	0.6388	0.6981	0.2839
224561 s at	MORF4L1	0.04	12.46	0.18	9.64	97	0.6517	0.9637	0.6517	0.8271	0.7722
211623 s at	FBL	0.04	13.89	0.16	9.63	98	0.4800	0.5149	0.9574	0.8996	0.9424
212626 x at	HNRPC	0.08	13.05	0.14	9.62	99	0.2260	0.5906	0.5146	0.3161	0.4689
229128 s at	ANP32E	0.03	12.72	0.39	9.61	100	0.4422	0.6538	0.8542	0.4422	0.9196

表 9

プローブ	symb.gse	VarW. VarB	平均	var	vscr	vscr. rank	P.Min	SCR. 抗 CD40	IC25. 抗 CD40	GCB. 抗 CD40	SCR EXT. 抗 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	EV11	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	vscr	vscr. rank	P.Min	SCR. 抗 CD40	IC25. 抗 CD40	GCB. 抗 CD40	SCR EXT. 抗 CD40
222976_s_at	TPM3	0.04	14.13	0.09	11.54	52	0.3646	0.3786	0.7883	0.3646	0.5240
210466_s_at	SERBP1	0.52	13.90	0.07	11.51	53	0.2326	0.3230	0.2326	0.2545	0.8323
225413_at	USMG5	0.07	13.78	0.15	11.49	54	0.3239	0.9696	0.5515	0.8338	0.3239
221691_x_at	NPM1	0.10	15.00	0.07	11.44	55	0.5097	0.8965	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】0118

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0118】

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IFITM1、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抗体治療に应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抗体治療に应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。