

【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】令和3年9月16日(2021.9.16)

【公表番号】特表2020-530290(P2020-530290A)
 【公表日】令和2年10月22日(2020.10.22)
 【年通号数】公開・登録公報2020-043
 【出願番号】特願2020-506718(P2020-506718)
 【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)
 C 1 2 Q 1/686 (2018.01)
 C 1 2 Q 1/6883 (2018.01)
 C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/6869 Z
 G 0 1 N 33/68
 C 1 2 Q 1/686 Z
 C 1 2 Q 1/6883 Z
 C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和3年8月6日(2021.8.6)

【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】

複数のがんのそれぞれの存在について対象を評価する方法であって、

(a) NRAS、CTNNB1、PIK3CA、FBXW7、APC、EGFR、BRAF、CDKN2A、PTEN、FGFR2、HRAS、KRAS、AKT1、TP53、PPP2R1A、またはGNASから選択される複数のドライバー遺伝子のそれぞれにおける1つまたは複数のドライバー遺伝子変異の存在について対象から採取した生体試料を評価すること、ここで、それぞれのドライバー遺伝子は、複数のがんのうち1つのがんの存在に関連し、そして、評価することは、シーケンシングされたアンプリコンの数を増加させても複数のがんにおけるそれぞれのがんの検出の感度が増加されないように、複数のドライバー遺伝子を含む複数のアンプリコンをシーケンシングすることを含む；

(b) 対象から採取した生体試料において、CA19-9、CEA、HGF、OPN、CA125、AFP、プロラクチン、TIMP-1、またはCA15-3のタンパク質バイオマーカーの1つまたは複数のレベルを評価すること；

ここで、1つまたは複数のドライバー遺伝子変異の存在および1つまたは複数のタンパク質バイオマーカーのレベルが検出される場合、対象において複数のがんのうち1つのがんの存在が同定される、

それによって複数のがんのそれぞれの存在について対象を評価すること、を含む、方法。

【請求項2】

アンプリコンの数を閾値レベル超に増加させると、より多くのがんを実質的に検出することはなくなるが、偽陽性結果の確率が上昇することになる；および/または

ドライバー遺伝子からの50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、または70のアンプリコンがシーケンスされる；および/またはそれぞれのアンプリコンは約15bp～約1000bp、所望により約33bpを含む；および/または複数のがんは、4、5、6、7または8つのがんを含む；および/または複数のがんは、肝臓癌、卵巣癌、食道癌、胃癌、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、または、前立腺癌から選択されるがんを含む、
請求項1に記載の方法。

【請求項3】

(i)対象が複数のがんのうち1つのがんを有することをまだ決定されていない；
(ii)対象ががん細胞を有することがまだ決定されていない、または
(iii)対象が複数のがんのうち1つのがんに関連する症候を呈示しない、または呈示していない、
請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

複数のドライバー遺伝子が、NRAS、CTNNB1、PIK3CA、FBXW7、APC、EGFR、BRAF、CDKN2A、PTEN、FGFR2、HRAS、KRAS、AKT1、TP53、PPP2R1A、およびGNASのうち2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15または全てを含む；および/または1つまたは複数のタンパク質バイオマーカーが、CA19-9、CEA、HGF、OPN、CA125、AFP、プロラクチン、TIMP-1、およびCA15-3のうち1つまたは複数、所望により2、3、4、5、6、7、8または全てを含む、
請求項1から3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

生体試料が、1つまたは複数の
(i)腫瘍試料、循環腫瘍DNA試料、固形腫瘍生検標本試料、または固体腫瘍試料、
(ii)血液試料、
(iii)アフエーシス(apheresis)試料、
(iv)無細胞DNA試料、または
(v)タンパク質試料
を含む、請求項1から4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

1つまたは複数のドライバー遺伝子変異の存在を検出することが、
a.前記試料中に存在する複数のDNA鋳型分子のそれぞれに固有識別子(UID)を割り当てること、
b.それぞれ固有にタグ付けしたDNA鋳型分子を増幅してUIDファミリーを作製すること、及び
c.前記増幅産物を重複してシーケンシングすること、
を含む、請求項1から5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

(a)は第1の生体試料において評価され、および(b)は第2の生体試料において評価され、所望により第1および第2の生体試料は同一である、請求項1から6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

タンパク質バイオマーカーが、所望によりマルチプレックス免疫アッセイ、酵素結合免疫吸着検定法、タンパク質免疫沈殿法、免疫電気泳動法、ウエスタンブロット法、またはタンパク質免疫染色法から選択される、抗体依存式方法；所望により高速液体クロマトグラフィー(HPLC)または液体クロマトグラフィー-質量分析法(LC/MS)から選択される、スペクトル測定法；またはアプタマー依存式方法から選択される方法を使用し

て検出される、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

対象は、以下の治療介入：外科手術、アジュバント化学療法、ネオアジュバント化学療法、放射線療法、免疫療法、標的化療法、または、免疫チェックポイント阻害薬、うちの 1 つまたは複数に適しているとして同定される、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

プライマー対の集団を含むキットであって、各プライマー対は第 1 のプライマーおよび第 2 のプライマーを含み、第 1 および第 2 のプライマーのそれぞれは NRAS、CTNNB1、PIK3CA、FBXW7、APC、EGFR、BRAF、CDKN2A、PTEN、FGFR2、HRAS、KRAS、AKT1、TP53、PPP2R1A、またはGNASの1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16（全て）から選択される遺伝子または遺伝子部分に相補的な部分を含み；および

キットは、1 つまたは複数のタンパク質バイオマーカーの存在を評価する手段をさらに含み、

所望により、タンパク質バイオマーカーは、CA19-9、CEA、HGF、OPN、CA125、AFP、プロラクチン、TIMP-1、またはCA15-3から選択され、および/または

タンパク質を検出する手段は、抗体依存式方法（例えば、マルチプレックス免疫アッセイ、酵素結合免疫吸着検定法（ELISA）、タンパク質免疫沈殿法、免疫電気泳動法、ウエスタンブロット法、またはタンパク質免疫染色法）；スペクトル測定法（例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）または液体クロマトグラフィー-質量分析法（LC/MS））；またはアプタマー依存式方法から選択される、キット。

【請求項 11】

複数のがんの存在について対象を評価することことにおける使用のための請求項 10 に記載のキットであって、所望により複数のがんは、少なくとも 2、3、4、5、6、7、または 8 つのがんタイプを含み、所望により複数のがんは、肝臓癌、卵巣癌、食道癌、胃癌、膵臓癌、結腸直腸癌、肺癌、乳癌、または、前立腺癌から選択される 1 つのがんを含む、キット。

【請求項 12】

複数のがんの存在を評価するために十分な数の塩基のシーケンスを可能にする、請求項 10 または請求項 11 に記載のキット。

【請求項 13】

8 種のがんのそれぞれにおける少なくとも 1 つのドライバー遺伝子の検出するために、最小限の数のアンプリコンのシーケンシングを可能とする、請求項 10 から 12 のいずれかに記載のキットであって、所望によりアンプリコンの数を閾値レベル超に増加させると、より多くのがんを実質的に検出することはなくなるが、偽陽性結果の確率が上昇することになる、キット。

【請求項 14】

遺伝子または遺伝子部分に相補的な第 1 および第 2 のプライマー対の部分は、10 ~ 100ヌクレオチドを含み；および/または

第 1 のプライマー対は、第 3 のプライマーへのハイブリダイゼーションのための部位を含む第 2 の部分を含み；および/または

第 2 のプライマーは、第 4 のプライマーへのハイブリダイゼーションのための部位を含む第 2 の部分を含み、所望により第 2 のプライマーの第 1 の部分と第 2 の部分の間に挿入されるのは、固有識別子（UID）を形成する 2 ~ 4000 のヌクレオチドからなる第 3 の部分である、

請求項 10 から 13 のいずれかに記載のキット。