

【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27年3月19日(2015.3.19)

【公表番号】特表2014-506459(P2014-506459A)

【公表日】平成26年3月17日(2014.3.17)

【年通号数】公開・登録公報2014-014

【出願番号】特願2013-551420(P2013-551420)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2006.01)

G 01 N 33/48 (2006.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 A

G 01 N 33/48 Z

C 12 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成27年1月29日(2015.1.29)

【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】

1つまたは複数の薬理ゲノミクスバイオマーカーを同定する方法であって、

a) 関連の表現型において異なる値を示す少なくとも2人の患者の保存された臨床試料からDNAを単離する工程と、

b) 該単離されたDNAを増幅する工程と、

c) ゲノムワイドなジェノタイピングコーリングアルゴリズムを使用することによって該増幅されたDNAの高密度ジェノタイピングデータを得る工程であって、該ゲノムワイドなジェノタイピングコーリングアルゴリズムのコール率カットオフ値が約80%未満である、工程と、

d) 該ジェノタイピングデータおよび該関連の表現型における該異なる値に基づいてアソシエーション解析を行う工程と

を含み、該薬理ゲノミクスバイオマーカー(複数可)が同定される、方法。

【請求項2】

前記保存された臨床試料が、血漿試料、血清試料、乾燥血液スポット、尿試料、組織試料、腫瘍細胞および口腔スワブからなる群から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記保存された臨床試料が、血漿試料である、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

前記単離されたDNAが、最適以下のゲノムDNAである、請求項1～3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項5】

前記増幅が、全ゲノム増幅(WGA)であり、得られたDNAが、全ゲノム増幅DNA(wgDNA)である、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記ジェノタイピングデータが、ゲノムワイドなジェノタイピングコーリングアルゴリズム

を使用することによって得られ、

e) 前記ゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムのコール率カットオフ値を調整する工程

をさらに含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ジェノタイプコールが、高品質ゲノム DNA の全ゲノムジェノタイピングに使用される典型的なコール率カットオフよりも低いコール率カットオフを用いて作製される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

使用される前記コール率カットオフが、約 50 ~ 80 % である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

前記同定された薬理ゲノミクスバイオマーカーを用いて、追加のジェノタイピングデータに基づくアソシエーション解析を実施する工程をさらに含み、

工程 a) からのいくつかもしくは全ての前記保存された臨床試料および / または追加の臨床試料が、前記追加のジェノタイピングに使用される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記検証ジェノタイプコーリングアルゴリズムを用いて得られた前記追加のジェノタイピングデータを前記ゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムを用いて得られた前記ジェノタイピングデータと比較する工程をさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

工程 d) からの前記薬理ゲノミクスバイオマーカーのサブセットが同定され、前記方法は、以前に行われた臨床試験からの保存された臨床試料の遡及的研究に使用される、請求項 9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

コンパニオン診断試験を開発するために使用するための組成物であって、請求項 9 に記載の方法により同定された薬理ゲノミクスバイオマーカーを含む組成物。

【請求項 13】

最適以下のゲノム DNA 試料を用いるジェノタイピング方法であって、

a) ゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムおよび / または検証ジェノタイプコーリングアルゴリズムを使用することによって該最適以下のゲノム DNA 試料の配列情報を受け取る工程と、

b) 該配列情報に基づいて組み入れ基準を最適化する工程であって、該組み入れ基準は、該ジェノタイプコーリングアルゴリズムのコール率カットオフ値であり、最適化したコール率カットオフ値は、90 % 未満である、工程と、

c) 該配列情報および該最適化した組み入れ基準に基づいてジェノタイプを計算する工程と

を含む方法。

【請求項 14】

前記最適化を複数回繰り返して、試料を含めかつ / または除外する、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

最適以下のゲノム DNA 試料を用いるジェノタイピング方法のための複数の指示を含むコンピューター読み取り可能媒体であって、以下の工程：

a) 該最適以下のゲノム DNA 試料の配列情報を受け取る工程と、

b) 請求項 13 または 14 に記載の方法を用いて、該配列情報に基づいて組み入れ基準を最適化する工程と、

c) 該配列情報および該最適化した組み入れ基準に基づいてジェノタイプを計算する工程と

を含む、媒体。

【請求項 1 6】

- 1つまたは複数の薬理ゲノミクスバイオマーカーを同定する方法であって、
a) 関連の表現型において異なる値を示す少なくとも2人の患者の保存された臨床試料からDNAを単離する工程と、
b) 該単離されたDNAを増幅する工程と、
c) 該増幅されたDNAの高密度ジェノタイピングデータを得る工程であって、該ジェノタイピングデータは、あるコール率カットオフ値を有するゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムを使用することによって得られる、工程と、
d) 該ゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムの該コール率カットオフ値を調整して、より多くの該保存された臨床試料を含める、工程と
e) 該ジェノタイピングデータおよび該関連の表現型における該異なる値に基づいてアソシエーション解析を行う工程と
を含み、該薬理ゲノミクスバイオマーカー（複数可）が同定される、方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

なお別の態様では、最適以下のゲノムDNAを用いてG W A Sを実施する方法もまた、本明細書中で提供される。いくつかの実施形態では、上記最適以下のゲノムDNAは、保存された試料由来であってもよい。いくつかの実施形態では、上記最適以下のゲノムDNAは、血漿試料由来であってもよい。いくつかの実施形態では、上記最適以下のゲノムDNAは、増幅されていてもよい。いくつかの実施形態では、複数のジェノタイピングプラットホームが、使用され得る。いくつかの実施形態では、同じまたは異なる試料を上記複数のジェノタイピングプラットホームに使用してもよい。いくつかの実施形態では、上記方法は、高品質ゲノムDNAを提供する試料をさらに使用してもよい。

本発明の好ましい実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

- 1つまたは複数の薬理ゲノミクスバイオマーカーを同定する方法であって、
a) 関連の表現型において異なる値を示す少なくとも2人の患者の保存された臨床試料からDNAを単離する工程と、
b) 該単離されたDNAを増幅する工程と、
c) 該増幅されたDNAの高密度ジェノタイピングデータを得る工程と、
d) 該ジェノタイピングデータおよび該関連の表現型における該異なる値に基づいてアソシエーション解析を行う工程であって、

ここで、該薬理ゲノミクスバイオマーカー（複数可）が同定される工程とを含む、方法。

（項目2）

前記保存された臨床試料が、血漿試料、血清試料、乾燥血液スポット、尿試料、組織試料、腫瘍細胞および口腔スワブからなる群から選択される、項目1に記載の方法。

（項目3）

前記保存された臨床試料が、血漿試料である、項目2に記載の方法。

（項目4）

前記単離されたDNAが、最適以下のゲノムDNAである、項目1～3のいずれか1項に記載の方法。

（項目5）

前記増幅が、全ゲノム増幅（W G A）であり、得られたDNAが、全ゲノム増幅DNA

(w g a D N A) である、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6)

前記高密度ジェノタイピングが、全ゲノムジェノタイピングである、項目 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7)

前記高密度ジェノタイピングが、一塩基多型 (S N P) を用いることによる、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8)

約 1 , 0 0 0 ~ 5 , 0 0 0 , 0 0 0 以上の S N P が使用される、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

約 1 , 0 0 0 , 0 0 0 の S N P が使用される、項目 8 に記載の方法。

(項目 10)

前記高密度ジェノタイピングが、アレイベース、ビーズベースまたはハイスループット配列決定ベースである、項目 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 11)

前記ジェノタイピングデータが、ゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムを使用することによって得られる、項目 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 12)

e) 前記ゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムのコール率カットオフ値を調整する工程

をさらに含む、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 13)

工程 d) および工程 e) を複数回繰り返して、試料を含めかつ / または除外する、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 14)

最適な組み入れ基準が同定される、項目 1 3 に記載の方法。

(項目 15)

前記ジェノタイプコールが、高品質ゲノム D N A の全ゲノムジェノタイピングに使用される典型的なコール率カットオフよりも低いコール率カットオフを用いて作製される、項目 1 1 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 16)

使用される前記コール率カットオフが、約 5 0 ~ 9 5 % である、項目 1 2 に記載の方法

。

(項目 17)

使用される前記コール率カットオフが、約 8 0 ~ 9 0 % である、項目 1 3 に記載の方法

。

(項目 18)

使用される前記コール率カットオフが、約 9 0 % である、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 19)

前記ジェノタイプコールが、A f f y m e t r i x G e n o t y p i n g C o n s o l e (商標) ソフトウェアを用いて生成される、項目 1 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 20)

前記ジェノタイプコールが、B R L M M アルゴリズムを用いて生成される、項目 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 21)

前記ジェノタイプコールが、帰属アルゴリズムを用いて作製される、項目 1 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 22)

H a p M a p が、前記帰属アルゴリズムに使用される、項目 2 1 に記載の方法。

(項目23)

前記アソシエーション解析が、ゲノムワイドなアソシエーション研究（G W A S）である、項目1～22のいずれか1項に記載の方法。

(項目24)

前記アソシエーション解析が、前記関連の表現型との各S N Pの関連p値を計算することによって実施される、項目1～23のいずれか1項に記載の方法。

(項目25)

前記計算が、アレル頻度および／またはジェノタイプベースの試験に基づく、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記関連の表現型が、分類形質、定量的形質、または他の関連の表現型である、項目1～25のいずれか1項に記載の方法。

(項目27)

前記保存された臨床試料が、約2～1,000人以上の患者に由来する、項目1～26のいずれか1項に記載の方法。

(項目28)

前記同定された薬理ゲノミクスバイオマーカーを用いて、追加のジェノタイピングデータに基づくアソシエーション解析を実施する工程をさらに含む、項目1～27のいずれか1項に記載の方法。

(項目29)

約1～500以上の前記同定された薬理ゲノミクスバイオマーカーが、前記追加のジェノタイピングに使用される、項目28に記載の方法。

(項目30)

工程a)からのいくつかもしくは全ての前記保存された臨床試料および／または追加の臨床試料が、前記追加のジェノタイピングに使用される、項目28または29に記載の方法。

(項目31)

前記追加のジェノタイピングデータが、検証ジェノタイプコーリングアルゴリズムを使用することによって得られる、項目28～30のいずれか1項に記載の方法。

(項目32)

前記検証ジェノタイプコーリングアルゴリズムの前記コール率カットオフ値を調整する工程をさらに含む、項目31に記載の方法。

(項目33)

ジェノタイピングおよび前記コール率カットオフの調整を複数回繰り返して、試料を含めかつ／または除外する、項目32に記載の方法。

(項目34)

最適な組み入れ基準が同定される、項目33に記載の方法。

(項目35)

前記検証ジェノタイプコーリングアルゴリズムを用いて得られた前記追加のジェノタイピングデータを前記ゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムを用いて得られた前記ジェノタイピングデータと比較する工程をさらに含む、項目28～34のいずれか1項に記載の方法。

(項目36)

工程d)からの前記薬理ゲノミクスバイオマーカーのサブセットが同定される、項目28～35のいずれか1項に記載の方法。

(項目37)

項目36に記載の方法であって、以前に行われた臨床試験からの保存された臨床試料の遡及的研究に使用される、方法。

(項目38)

薬理ゲノミクスバイオマーカーのd e n o v o同定に使用される、項目36または3

7に記載の方法。

(項目39)

項目36～38のいずれか1項に記載の方法によって同定される、薬理ゲノミクスバイオマーカー。

(項目40)

項目36～38のいずれか1項に記載の方法によって同定される、薬理ゲノミクスバイオマーカーの群。

(項目41)

前記バイオマーカーが、1つまたは複数のSNPである、項目39または40に記載の薬理ゲノミクスバイオマーカー。

(項目42)

1つまたは複数のさらなる薬理ゲノミクスバイオマーカーを同定するために使用される、項目39～41のいずれか1項に記載の薬理ゲノミクスバイオマーカー。

(項目43)

コンパニオン診断試験を開発するために使用される、項目39～41のいずれか1項に記載の薬理ゲノミクスバイオマーカー。

(項目44)

項目39～41のいずれか1項に記載の薬理ゲノミクスバイオマーカーを用いるコンパニオン診断試験。

(項目45)

項目44に記載のコンパニオン診断試験を用いて処置に対する被験体の応答性を予後診断する方法。

(項目46)

項目39～41のいずれか1項に記載の薬理ゲノミクスバイオマーカーを用いて新規薬物標的を同定する方法。

(項目47)

項目36～38のいずれか1項に記載の方法によって同定される薬理ゲノミクスバイオマーカーを評価するための試薬を含むキット。

(項目48)

前記薬理ゲノミクスバイオマーカーを使用してコンパニオン診断試験を実施するための指示をさらに含む、項目47に記載のキット。

(項目49)

前記試薬が、ポリヌクレオチド分子および/またはポリペプチド分子を検出するために使用される、項目47に記載のキット。

(項目50)

最適以下のゲノムDNA試料を用いる

ジェノタイピング方法であって、

a) 該最適以下のゲノムDNA試料の配列情報を受け取る工程と、

b) 該配列情報に基づいて組み入れ基準を最適化する工程と、

c) 該配列情報および該最適化した組み入れ基準に基づいてジェノタイプを計算する工程と

を含む方法。

(項目51)

前記最適化を複数回繰り返して、試料を含めかつ/または除外する、項目50に記載の方法。

(項目52)

最適な組み入れ基準が同定される、項目51に記載の方法。

(項目53)

前記ジェノタイピングデータが、ゲノムワイドなジェノタイプコーリングアルゴリズムおよび/または検証ジェノタイプコーリングアルゴリズムを用いることによって得られる

、項目50～52のいずれか1項に記載の方法。

(項目54)

前記組み入れ基準が、前記ジェノタイプコーリングアルゴリズムのコール率カットオフ値である、項目53に記載の方法。

(項目55)

前記ジェノタイプコールが、高品質ゲノムDNAの全ゲノムジェノタイピングに使用される典型的なコール率カットオフよりも低いコール率カットオフを用いて作製される、項目54に記載の方法。

(項目56)

使用される前記コール率カットオフが、約50～95%である、項目55に記載の方法。

(項目57)

使用される前記コール率カットオフが、約80～90%である、項目56に記載の方法。

(項目58)

使用される前記コール率カットオフが、約90%である、項目57に記載の方法。

(項目59)

前記ジェノタイピングデータが、複数のジェノタイピングプラットホームを用いることによって得られる、項目50～58のいずれか1項に記載の方法。

(項目60)

複数のジェノタイピングプラットホーム由来の前記ジェノタイピングデータが、前記最適化のために比較される、項目59に記載の方法。

(項目61)

項目50～60のいずれか1項に記載のジェノタイピング方法を用いてアソシエーション解析を実施する方法。

(項目62)

前記アソシエーション解析が、前記最適化のために複数回繰り返される、項目61に記載の方法。

(項目63)

最適以下のゲノムDNA試料を用いるジェノタイピング方法のための複数の指示を含むコンピューター読み取り可能媒体であって、以下の工程：

- a) 該最適以下のゲノムDNA試料の配列情報を受け取る工程と、
- b) 項目50～62のいずれか1項に記載の方法を用いて、該配列情報に基づいて組み入れ基準を最適化する工程と、
- c) 該配列情報および該最適化した組み入れ基準に基づいてジェノタイプを計算する工程と

を含む、媒体。

(項目64)

最適以下のゲノムDNAを用いてGWA Sを実施する方法。

(項目65)

前記最適以下のゲノムDNAが、保存された試料由来である、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記最適以下のゲノムDNAが、血漿試料由来である、項目64または65に記載の方法。

(項目67)

複数のジェノタイピングプラットホームが使用される、項目64～66のいずれか1項に記載の方法。

(項目68)

同じ試料を前記複数のジェノタイピングプラットホームに使用する、項目67に記載の方法。

(項目69)

異なる試料を前記複数のジェノタイピングプラットホームに使用する、項目67に記載の方法。

(項目70)

高品質ゲノムDNAを提供する試料をさらに含む、項目64～69のいずれか1項に記載の方法。

(項目71)

項目61または62に記載のアソシエーション解析方法を用いる、項目64～70のいずれか1項に記載の方法。

(項目72)

項目64～71のいずれか1項に記載の方法を用いる、1つまたは複数の薬理ゲノミクスバイオマーカーを同定する方法。