

【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2年3月26日(2020.3.26)

【公表番号】特表2019-533464(P2019-533464A)

【公表日】令和1年11月21日(2019.11.21)

【年通号数】公開・登録公報2019-047

【出願番号】特願2019-523011(P2019-523011)

【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/6869 (2018.01)

C 1 2 Q 1/6886 (2018.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/6869 Z

C 1 2 Q 1/6886 Z

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00

C 1 2 N 15/09 Z

【手続補正書】

【提出日】令和2年2月13日(2020.2.13)

【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】

対象において肺腫瘍の再発を検出するための対象特異的方法であって、

a) 対象の肺腫瘍のゲノム又はエクソームの全て又は一部をシークエンシングして、前記腫瘍におけるクローニ性及び/又はサブクローニ性変異を定義すること、

b) 前記クローニ性及び/又はサブクローニ性変異の存在を介して前記腫瘍からのDNAの存在を検出する試薬のセットを定義すること、

c) 前記試薬のセットを使用して、肺腫瘍除去後に前記対象から得られた前記腫瘍からのDNAを含む試料を解析して、前記腫瘍が再発したか否かの指標として前記試料中の前記クローニ性及び/又はサブクローニ性変異を検出することを含む、方法。

【請求項2】

対象における肺腫瘍の再発を検出するための試薬のセットを定義する対象特異的方法であって、

a) 前記対象の肺腫瘍のゲノム又はエクソームの全て又は一部をシークエンシングすること、

b) 前記腫瘍におけるクローニ性及び/又はサブクローニ性変異を定義すること、及び

c) 前記対象からの試料における前記クローニ性及び/又はサブクローニ性変異の存在を検出する試薬のセットを定義すること

を含む、方法。

【請求項3】

対象において肺腫瘍の再発を検出するための対象特異的方法であって、前記腫瘍からク

ローン性及び／又はサブクローン性変異の存在を検出する試薬の対象特異的セットを用いて、肺腫瘍の除去後の前記対象から得られた試料中のDNAを解析して、前記腫瘍が再出したか否かの指標として前記試料中の前記腫瘍からの前記クローン性及び／又はサブクローン性変異を検出することを含む、方法。

【請求項4】

前記シークエンシングが、前記対象からの腫瘍生検、前記腫瘍若しくは前記腫瘍の1つ若しくは複数の小区分の全て若しくは一部、又は無細胞DNA(cfDNA)、循環性腫瘍DNA、エキソソーム由来腫瘍DNA若しくは循環性腫瘍細胞に対して実行される、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項5】

前記シークエンシングが、前記腫瘍の除去後に前記腫瘍又はその小区分に対して実行される、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

解析される前記試料が、cfDNA、循環性腫瘍DNA、エキソソーム由来腫瘍DNA又は循環性腫瘍細胞を含む、請求項1又は3に記載の方法。

【請求項7】

前記腫瘍の少なくとも2つの小区分のゲノム又はエクソームの全て又は一部がシークエンシングされ、且つ、クローン性及び／又はサブクローン性変異が、どの変異がどの腫瘍小区分において起こっているかに基づいて定義される、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項8】

前記腫瘍における前記クローン性及び／又はサブクローン性変異が、前記腫瘍の最大10の小区分のゲノム又はエクソームをシークエンシングすることによって定義される、請求項7に記載の方法。

【請求項9】

前記クローン性及び／又はサブクローン性変異が単一ヌクレオチド変異(SNV)の変異である、請求項1～8の何れか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記試薬のセットがマルチプレックスPCRプライマーのセットであり、且つ、前記解析がマルチプレックスPCRである、請求項1～9の何れか1項に記載の方法。

【請求項11】

前記試薬のセットを合成することをさらに含む、請求項1～10の何れか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記対象の非腫瘍ゲノム又はエクソームの全て又は一部をシークエンシングすること、及びこれを前記腫瘍のゲノム又はエクソーム配列と比較して、前記対象の腫瘍中に見出される前記クローン性／サブクローン性変異を定義することをさらに含む、請求項1、2、及び4～11の何れか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記検出試薬のセットが、少なくとも1つ又は少なくとも2つのクローン性変異を検出するものである、請求項1～12の何れか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記検出試薬のセットが、前記腫瘍の各小区分に特徴的な少なくとも1つの変異を検出するものである、請求項4～13の何れか1項に記載の方法。

【請求項15】

クローン性及びサブクローン性変異が、前記腫瘍の前記クローン性／サブクローン性変異のプロファイルを定義する系統発生ツリーに集約される、請求項1～14の何れか1項に記載の方法。

【請求項16】

前記検出試薬のセットが、系統発生ツリーの幹に特徴的な少なくとも1つの変異及び前記系統発生ツリーの各枝に特徴的な少なくとも1つの変異を検出することができるもので

ある、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記腫瘍からの前記 D N A の全ゲノム若しくはエクソーム及び／又は前記少なくとも 2 つの腫瘍小区分の全エクソーム及び／又は前記対象の全非腫瘍エクソームがシークエンシングされる、請求項 1 、 2 、及び 4 ～ 1 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記ゲノム又はエクソームの一部がシークエンシングされて、前記対象の c f D N A における前記対象の腫瘍からの早期クローニ性変異が同定される、請求項 1 ～ 1 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記早期クローニ性変異が、高信頼性ゲノム倍加前事象として分類される遺伝子中の体細胞 S N V 及び／又は高信頼性早期（ゲノム倍加前）増幅事象に関与するとして分類される染色体領域中の体細胞 S N V である、請求項 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

変異が、表 1 の遺伝子の 1 つ又は複数において検出される、請求項 1 8 又は 1 9 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記肺腫瘍が非小細胞肺腫瘍である、請求項 1 ～ 2 0 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記非小細胞肺腫瘍が、扁平細胞癌、腺癌又は大細胞癌腫である、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記シークエンシングが、前記対象から得られた血漿に対して実行され、又は、解析される前記試料が、前記対象からの血漿試料である、請求項 1 ～ 2 2 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記解析が、前記腫瘍の除去から、少なくとも 4 8 時間、 4 8 時間～ 7 日、 7 ～ 1 4 日、 1 4 日～ 1 ヶ月、 1 ～ 2 ヶ月、 2 ～ 6 ヶ月、 6 ヶ月～ 1 年又は 1 年を超えた時点で実行される、請求項 1 ～ 2 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記（ c ）の解析が、期間にわたって複数の時に実行される、請求項 1 ～ 2 4 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記対象がヒト対象である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 7】

請求項 1 、 2 、及び 4 ～ 2 6 の何れか 1 項に記載の方法により得られた又は得られる、対象の c f D N A における肺腫瘍からのクローニ性及び／又はサブクローニ性変異を検出するための対象特異的検出試薬のセット。

【請求項 2 8】

マルチプレックス P C R 反応において使用するためのマルチプレックスプライマーのセットである、請求項 2 7 に記載の検出試薬のセット。