

【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1年5月23日(2019.5.23)

【公表番号】特表2018-512160(P2018-512160A)

【公表日】平成30年5月17日(2018.5.17)

【年通号数】公開・登録公報2018-018

【出願番号】特願2017-553970(P2017-553970)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/68 (2018.01)

C 12 N 15/09 (2006.01)

C 12 Q 1/04 (2006.01)

G 01 N 33/53 (2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/68 Z N A A

C 12 N 15/00 A

C 12 Q 1/04

G 01 N 33/53 M

【手続補正書】

【提出日】平成31年4月12日(2019.4.12)

【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】

遺伝子発現ベースサブタイプと形態学ベースサブタイプとの間の一一致を、肺がんに罹患している患者についての疾患アウトカムの指標とする方法であって、遺伝子発現ベースサブタイプを形態学ベースサブタイプと比較するステップを含み、ここで、前記遺伝子発現ベースサブタイプは、前記患者から得た第1の試料の遺伝子発現分析を介して決定された前記肺がんのサブタイプであり、前記形態学ベースサブタイプは、前記患者から得た第2の試料の形態学的分析を介して決定された前記肺がんのサブタイプであり、前記遺伝子発現ベースサブタイプと前記形態学ベースサブタイプとの間の一一致の存在または非存在は、前記疾患アウトカムを示す、方法。

【請求項2】

前記遺伝子発現ベースサブタイプと前記形態学ベースサブタイプとの間の不一致が、不良な疾患アウトカムを示す、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記疾患アウトカムが全生存である、請求項1または2に記載の方法。

【請求項4】

前記遺伝子発現ベースサブタイプおよび/または前記形態学ベースサブタイプが、腺癌、扁平上皮細胞癌腫、または神経内分泌癌腫瘍である、請求項1から3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

前記神経内分泌癌腫瘍が、小細胞癌腫およびカルチノイドを包含する、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記第1の試料および/または前記第2の試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋(F

F P E) 肺組織試料、新鮮または凍結組織試料である、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記第1の試料および前記第2の試料が、同一の試料の部分である、請求項1から6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記遺伝子発現分析が、R N A配列決定、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (R T - P C R) 、またはハイブリダイゼーションベース分析を実施することによって、前記第1の試料において、核酸レベルで表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、または表6の少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現レベルを決定することを含む、請求項1から7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記R T - P C Rが、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (q R T - P C R) である、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記R T - P C Rが、前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーに特異的なプライマーを用いて実施され；前記遺伝子発現分析が、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、もしくは表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現の検出されたレベルを、少なくとも1つの試料訓練セット（単数または複数）における前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現と比較するステップであって、前記少なくとも1つの試料訓練セットは、参照腺癌試料の、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、もしくは表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現データ、参照扁平上皮細胞癌腫試料の、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、もしくは表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現データ、参照神経内分泌癌腫腫試料の、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、もしくは表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現データ、またはこれらの組合せを含む、ステップと；前記比較するステップの結果に基づいて前記第1の試料を腺癌、扁平上皮細胞癌腫、または神経内分泌癌腫サブタイプとして分類するステップとを含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 11】

前記比較するステップが、前記第1の試料から得た発現データと、前記少なくとも1つの訓練セット（単数または複数）からの発現データとの間の相関を決定することを含む統計的アルゴリズムを適用することと；前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記第1の試料を腺癌、扁平上皮細胞癌腫、または神経内分泌癌腫サブタイプとして分類することとを含む、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

前記ハイブリダイゼーションベース分析が、

(a) 前記患者から得られる肺がん試料において、核酸レベルで表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、または表6の少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーのレベルをプローブするステップであって、

(i) 前記試料を、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、または表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの核酸分子の部分に実質的に相補的である5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドと、前記5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドをこれらの相補体または実質的な相補体のハイブリダゼーションに適した条件下で混合すること；

(i i) ハイブリダイゼーションが、前記5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドとこれらの相補体または実質的な相補体との間で起こるか否かを検出すること；

(i i i) 前記検出するステップに基づいて前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーのハイブリダイゼーション値を得ることを含むステップと；

(b) 前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの前記ハイブリダイゼーション値を、少なくとも1つの試料訓練セットからの参照ハイブリダイゼーション値(単数または複数)と比較するステップであって、前記少なくとも1つの試料訓練セットは、参照腺癌試料からのハイブリダイゼーション値、参照扁平上皮細胞癌腫試料からのハイブリダイゼーション値、参照神経内分泌癌腫試料からのハイブリダイゼーション値、またはこれらの組合せを含む、ステップと;

を含み、前記遺伝子発現ベースサブタイプが、前記比較するステップの結果に基づく、腺癌、扁平上皮細胞癌腫、または神経内分泌癌腫サブタイプとして分類された前記肺がんのサブタイプである、請求項8に記載の方法。

【請求項13】

前記比較するステップが、前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの前記ハイブリダイゼーション値と、前記参照ハイブリダイゼーション値との間の相関を決定することを含む、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記比較するステップが、前記少なくとも5種のバイオマーカーの平均発現比を決定することと、前記平均発現比を、前記試料訓練セットにおける前記参照値から得られる前記少なくとも5種のバイオマーカーの平均発現比と比較することとをさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項15】

前記第2の試料の前記形態学的分析が、組織学的分析である、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0144

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0144】

これらの変更および他の変更を、上記詳細な説明を踏まえると実施形態に行うことができる。一般に、以下の特許請求の範囲において、使用した用語は、本明細書および特許請求の範囲に開示した具体的な実施形態に特許請求の範囲を限定するように解釈されるべきでないが、このような特許請求の範囲が権利を与えられる均等物の全範囲とともにすべての可能な実施形態を含むように解釈されるべきである。したがって、特許請求の範囲は、本開示によって限定されない。

本発明の実施形態の例として、以下の項目が挙げられる。

(項目1)

患者の腺癌の肺がんサブタイプが、スクアモイド(近位炎症性)、プロンコイド(終末呼吸単位)、またはマグノイド(近位増殖性)であるか否かを評価する方法であって、

(a) 前記患者から得られる肺がん試料において、核酸レベルで表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、または表6のクラシファイヤーバイオマーカーの少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーのレベルをプローブするステップであって、

(i) 前記試料を、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、または表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの核酸分子の部分に実質的に相補的である5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドと、前記5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドのこれらの相補体または実質的な相補体へのハイブリダイゼーションに適した条件下で混合すること;

(ii) ハイブリダイゼーションが、前記5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドとこれらの相補体または実質的な相補体との間で起こるか否かを検出すること;

(iii) 前記検出するステップに基づいて前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーのハイブリダイゼーション値を得ることを含むステップと;

(b) 前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの前記ハイブリダイゼーション値を、少なくとも1つの試料訓練セットからの参照ハイブリダイゼーション値(単数または複数)と比較するステップであって、前記少なくとも1つの試料訓練セットは、(i) 前記少なくとも5種のバイオマーカーを過剰発現する試料、もしくは前記少なくとも5種のバイオマーカーのサブセットを過剰発現する試料からの前記少なくとも5種のバイオマーカーのハイブリダイゼーション値(単数または複数)、(ii) 参照スクアモイド(近位炎症性)、プロンコイド(終末呼吸単位)、もしくはマグノイド(近位増殖性)試料からのハイブリダイゼーション値、または(iii) 無腺癌肺試料から得たハイブリダイゼーション値を含む、ステップと;

(c) 前記比較するステップの結果に基づいて前記腺癌試料をスクアモイド(近位炎症性)、プロンコイド(終末呼吸単位)、またはマグノイド(近位増殖性)サブタイプとして分類するステップと

を含む方法。

(項目2)

前記比較するステップが、前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの前記ハイブリダイゼーション値と、前記参照ハイブリダイゼーション値との間の相関を決定することを含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記比較するステップが、前記少なくとも5種のバイオマーカーの平均発現比を決定することと、前記平均発現比を、前記試料訓練セットにおける前記参照値から得られる前記少なくとも5種のバイオマーカーの平均発現比と比較することとさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目4)

前記プローブするステップが、前記混合するステップの前に前記核酸またはその部分を単離することを含む、項目1から3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記ハイブリダイゼーションが、cDNAプローブへのcDNAバイオマーカーのハイブリダイゼーション、それによって非天然複合体を形成することを含む、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記ハイブリダイゼーションが、cDNAプローブのmRNAバイオマーカーへのハイブリダイゼーション、それによって非天然複合体を形成することを含む、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

前記プローブするステップが、前記試料中の前記核酸を增幅することを含む、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表1A、表1B、または表1Cの少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

(項目9)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表2の少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

(項目10)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表3の少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目1から7のいずれか一項に記載の方法。

(項目11)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表4の6種のバイオマーカー

ーを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 2)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 5 の 6 種のバイオマーカーを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 3)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 6 の少なくとも 10 種のバイオマーカー、少なくとも 20 種のバイオマーカー、または少なくとも 30 種のバイオマーカーを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 4)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 A、表 1 B、または表 1 C の約 10 ~ 約 30 種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約 15 ~ 約 40 種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 5)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 2 の約 10 ~ 約 30 種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約 15 ~ 約 40 種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 6)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 3 の約 10 ~ 約 30 種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約 15 ~ 約 40 種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 7)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 6 の約 5 ~ 約 30 種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約 10 ~ 約 30 種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 8)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 A、表 1 B、または表 1 C に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 1 9)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 2 に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 3 に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 6 に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記試料が、パラフィン中に包埋された肺細胞を含む、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記試料が、新鮮凍結試料である、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

肺組織試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (F F P E) 肺組織試料、新鮮および凍結組織試料から選択される、項目 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 A に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 2 6)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 B に示したクラシファ

イヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 27)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1C に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 18 に記載の方法。

(項目 28)

肺がんに罹患している患者について疾患アウトカムを決定するための方法であって、前記患者から得た第 1 の試料の遺伝子発現分析を介して前記肺がんのサブタイプを決定して、遺伝子発現ベースサブタイプを生成するステップと；前記患者から得た第 2 の試料の形態学的分析を介して前記肺がんのサブタイプを決定して、形態学ベースサブタイプを生成するステップと；前記遺伝子発現ベースサブタイプを前記形態学ベースサブタイプと比較するステップであって、前記遺伝子発現ベースサブタイプと前記形態学ベースサブタイプとの間の一一致の存在または非存在は、前記疾患アウトカムを予測する、ステップとを含む方法。

(項目 29)

前記遺伝子発現ベースサブタイプと前記形態学ベースサブタイプとの間の不一致が、不良な疾患アウトカムを予測する、項目 28 に記載の方法。

(項目 30)

前記疾患アウトカムが全生存である、項目 28 または 29 に記載の方法。

(項目 31)

前記遺伝子発現ベースサブタイプおよび / または前記形態学ベースサブタイプが、腺癌、扁平上皮細胞癌腫、または神経内分泌癌腫腫である、項目 28 から 30 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 32)

前記神経内分泌癌腫腫が、小細胞癌腫およびカルチノイドを包含する、項目 31 に記載の方法。

(項目 33)

前記第 1 の試料および / または前記第 2 の試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FPE) 肺組織試料、新鮮または凍結組織試料である、項目 28 から 32 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 34)

前記第 1 の試料および前記第 2 の試料が、同一の試料の部分である、項目 28 から 33 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 35)

前記遺伝子発現分析が、RNA 配列決定、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR)、またはハイブリダイゼーションベース分析を実施することによって、前記第 1 の試料において、核酸レベルで表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5、または表 6 の少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現レベルを決定することを含む、項目 28 から 34 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 36)

前記 RT-PCR が、定量的リアルタイム逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応 (qRT-PCR) である、項目 35 に記載の方法。

(項目 37)

前記 RT-PCR が、前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーに特異的なプライマーを用いて実施され；前記方法が、表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5、もしくは表 6 の前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現の検出されたレベルを、少なくとも 1 つの試料訓練セット（単数または複数）における前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現と比較するステップであって、前記少なくとも 1 つの試料訓練セットは、参照腺癌試料の、表 1A、表 1B、表 1C、表 2、表 3、表 4、表 5、もしくは表 6 の前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現データ、参照扁平上皮細胞癌腫試料の、表 1A、表 1B、表 1C、表 2、

表3、表4、表5、もしくは表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現データ、参照神経内分泌癌腫瘍試料の、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、もしくは表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現データ、またはこれらの組合せを含む、ステップと；前記比較するステップの結果に基づいて前記第1の試料を腺癌、扁平上皮細胞癌腫、または神経内分泌癌腫サブタイプとして分類するステップとを含む、項目35に記載の方法。

(項目38)

前記比較するステップが、前記第1の試料から得た発現データと、前記少なくとも1つの訓練セット(単数または複数)からの発現データとの間の相関を決定することを含む統計的アルゴリズムを適用することと；前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記第1の試料を腺癌、扁平上皮細胞癌腫、または神経内分泌癌腫サブタイプとして分類することとを含む、項目37に記載の方法。

(項目39)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーに特異的な前記プライマーが、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、または表6に列挙された順方向プライマーおよび逆方向プライマーである、項目37または38に記載の方法。

(項目40)

前記ハイブリダイゼーションベース分析が、

(a) 前記患者から得られる肺がん試料において、核酸レベルで表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、または表6の少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーのレベルをプローブするステップであって、

(i) 前記試料を、表1A、表1B、表1C、表2、表3、表4、表5、または表6の前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの核酸分子の部分に実質的に相補的である5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドと、前記5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドをこれらの相補体または実質的な相補体のハイブリダゼーションに適した条件下混合すること；

(ii) ハイブリダイゼーションが、前記5種またはそれ超のオリゴヌクレオチドとこれらの相補体または実質的な相補体との間で起こるか否かを検出すること；

(iii) 前記検出するステップに基づいて前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーのハイブリダイゼーション値を得ることを含むステップと；

(b) 前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの前記ハイブリダイゼーション値を、少なくとも1つの試料訓練セットからの参照ハイブリダイゼーション値(単数または複数)と比較するステップであって、前記少なくとも1つの試料訓練セットは、参照腺癌試料からのハイブリダイゼーション値、参照扁平上皮細胞癌腫試料からのハイブリダイゼーション値、参照神経内分泌癌腫試料からのハイブリダイゼーション値、またはこれらの組合せを含む、ステップと；

(c) 前記比較するステップの結果に基づいて前記肺がん試料を腺癌、扁平上皮細胞癌腫、または神経内分泌癌腫サブタイプとして分類するステップとを含む、項目35に記載の方法。

(項目41)

前記比較するステップが、前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーの前記ハイブリダイゼーション値と、前記参照ハイブリダイゼーション値との間の相関を決定することを含む、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記比較するステップが、前記少なくとも5種のバイオマーカーの平均発現比を決定することと、前記平均発現比を、前記試料訓練セットにおける前記参照値から得られる前記少なくとも5種のバイオマーカーの平均発現比と比較することとをさらに含む、項目40に記載の方法。

(項目43)

前記プローブするステップが、前記混合するステップの前に前記核酸またはその部分を単離することを含む、項目40から42のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

前記ハイブリダイゼーションが、cDNAプローブのDNAバイオマーカーへのハイブリダイゼーション、それによって非天然複合体を形成することを含む、項目40から43のいずれか一項に記載の方法。

(項目45)

前記ハイブリダイゼーションが、cDNAプローブのmRNAバイオマーカーへのハイブリダイゼーション、それによって非天然複合体を形成することを含む、項目40から43のいずれか一項に記載の方法。

(項目46)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表1A、表1B、または表1Cの少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目47)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表2の少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目48)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表3の少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目49)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表4の6種のバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目50)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表5の6種のバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目51)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表6の少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目52)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表1A、表1B、または表1Cの約10～約30種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約15～約40種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目53)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表2の約10～約30種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約15～約40種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目54)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表3の約10～約30種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約15～約40種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目55)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表6の約5～約30種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約10～約30種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目35に記載の方法。

(項目56)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表1A、表1B、または表

1 C に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 3 5 に記載の方法。
。

(項目 5 7)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 2 に示したクラシファイ
ヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 3 に示したクラシファイ
ヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 5 9)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 6 に示したクラシファイ
ヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 3 5 に記載の方法。

(項目 6 0)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 A に示したクラシファ
イヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 6 1)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 B に示したクラシファ
イヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 6 2)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 C に示したクラシファ
イヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 5 6 に記載の方法。

(項目 6 3)

前記第 2 の試料の前記形態学的分析が、組織学的分析である、項目 2 8 から 6 2 のい
ずれか一項に記載の方法。

(項目 6 4)

ヒト患者からの肺組織試料が、スクアモイド（近位炎症性）、プロンコイド（終末呼吸
単位）、またはマグノイド（近位増殖性）腺癌の肺がんサブタイプであるか否かを評価す
る方法であって、

クラシファイヤーバイオマーカーに特異的なオリゴヌクレオチドを用いた R N A - s e
q、逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応（R T - P C R ）、またはハイブリダイゼーション
アッセイによって、核酸レベルで表 1 A、表 1 B、表 1 C、表 2、表 3、表 4、表 5、ま
たは表 6 の少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現レベルを検出するス
テップと；

表 1 A、表 1 B、表 1 C、表 2、表 3、表 4、表 5、または表 6 の前記少なくとも 5 種
のクラシファイヤーバイオマーカーの発現の検出されたレベルを、少なくとも 1 つの試料
訓練セットからの前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーの発現レベルと
比較するステップであって、前記少なくとも 1 つの試料訓練セットは、(i) 前記少
なくとも 5 種のバイオマーカーを過剰発現する試料、もしくは前記少なくとも 5 種のバイオマ
ーカーのサブセットを過剰発現する試料からの前記少なくとも 5 種のバイオマーカーの発
現レベル（単数または複数）、(i i) 参照スクアモイド（近位炎症性）、プロンコイド
（終末呼吸単位）、もしくはマグノイド（近位増殖性）試料からの発現レベル、または(i i i) 無腺癌肺試料からの発現レベルを含む、ステップと；

前記比較するステップの結果に基づいて前記肺組織試料をスクアモイド（近位炎症性）
、プロンコイド（終末呼吸単位）、またはマグノイド（近位増殖性）サブタイプとして分
類するステップと
を含む方法。

(項目 6 5)

前記比較するステップが、前記肺組織試料から得た発現データと、前記少なくとも 1 つ
の訓練セット（単数または複数）からの発現データとの間の相関を決定することを含む統
計的アルゴリズムを適用することと；前記統計的アルゴリズムの結果に基づいて前記肺組
織試料をスクアモイド（近位炎症性）、プロンコイド（終末呼吸単位）、またはマグノイ

ド(近位増殖性)サブタイプとして分類することとを含む、項目64に記載の方法。

(項目66)

前記肺組織試料が、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)肺組織試料、新鮮および凍結組織試料から選択される、項目64または65に記載の方法。

(項目67)

前記比較するステップが、前記少なくとも5種のバイオマーカーの平均発現比を決定することと、前記平均発現比を、前記試料訓練セットにおける前記参照値から得られる前記少なくとも5種のバイオマーカーの平均発現比と比較することとをさらに含む、項目64に記載の方法。

(項目68)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表1A、表1B、または表1Cの少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目69)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表2の少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目70)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表3の少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目71)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表4の6種のバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目72)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表5の6種のバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目73)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表6の少なくとも10種のバイオマーカー、少なくとも20種のバイオマーカー、または少なくとも30種のバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目74)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表1A、表1B、または表1Cの約10～約30種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約15～約40種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目75)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表2の約10～約30種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約15～約40種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目76)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表3の約10～約30種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約15～約40種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目77)

前記少なくとも5種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表6の約5～約30種のクラシファイヤーバイオマーカー、または約10～約30種のクラシファイヤーバイオマーカーを含む、項目64から67のいずれか一項に記載の方法。

(項目78)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 A、表 1 B、または表 1 C に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 6 4 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 7 9)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 2 に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 6 4 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 0)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 3 に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 6 4 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 1)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 6 に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 6 4 から 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8 2)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 A に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 3)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 B に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 7 8 に記載の方法。

(項目 8 4)

前記少なくとも 5 種のクラシファイヤーバイオマーカーが、表 1 C に示したクラシファイヤーバイオマーカーのそれぞれを含む、項目 7 8 に記載の方法。