

【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6部門第1区分

【発行日】平成28年10月20日(2016.10.20)

【公表番号】特表2015-504519(P2015-504519A)

【公表日】平成27年2月12日(2015.2.12)

【年通号数】公開・登録公報2015-009

【出願番号】特願2014-543882(P2014-543882)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/53

B

【誤訳訂正書】

【提出日】平成28年8月29日(2016.8.29)

【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】

一過性脳虚血発作(TIA)の発現が疑われるが脳卒中は発現しなかった対象について一過性脳虚血発作を発症したかを決定するための指標を提供する方法であって、該方法は、対象から採取した血液、血清または血漿試料中のNT-proANP量を測定することを含み、一過性脳虚血発作の発症が疑われる対象は、検査用試料を採取する前の72時間以内にTIAの症状を示し、該対象は試料を採取した時点でTIAの症状をもはや示していないことを特徴とする方法。

【請求項2】

該対象は、検査用試料を採取する前の24時間以内にTIAの症状を示していた、請求項1記載の方法。

【請求項3】

請求項1または2に記載の方法であって、さらにNT-proANP測定量を基準量と比較して該対象が一過性脳虚血発作を発症したか否かを決定するための指標を提供する、前記方法。

【請求項4】

請求項1～3のいずれか一項記載の方法であって、該TIAの発現が疑われる対象は、TIAの症状を示した対象である、前記方法。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか一項記載の方法であって、前記指標は検査用試料を採取する前の72時間以内に該対象がTIAを発症したか否かを示すものである、前記方法。

【請求項6】

請求項1～5のいずれか一項記載の方法であって、前記指標は検査用試料を採取する前の24時間以内に該対象がTIAを発症したか否かを示すものである、前記方法。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか一項に記載の方法であって、該試料は、TIAの症状の終了後1時間以上後に対象から採取されたものである、前記方法。

【請求項8】

請求項 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法であって、

a . 該基準量は、TIAを発症したとわかっている対象から採取した試料から算出され、かつ診断の対象から採取した試料中のNT-proANP量が本質的に基準量と同じ、または基準量より多ければ、該対象は一過性脳虚血発作を発症したことを示し、かつ／または

b . 該基準量は、TIAを発症しなかったとわかっている対象から採取した試料から算出され、かつ診断の対象から採取した試料中のNT-proANP量が基準量と本質的に同じ、または基準量より少なければ、該対象は一過性脳虚血発作を発症しなかったことを示す、

前記方法。

【請求項 9】

請求項 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法であって、該基準量は、算出された基準量であり、診断の対象から採取した試料中のNT-proANP量が算出された基準量より多ければ、該対象は一過性脳虚血発作を発症したことを示しており、該試料中のNT-proANP量が算出された基準量より少なければ、該対象は一過性脳虚血発作を発症しなかったことを示す、

前記方法。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法であって、該対象は心不全及び／または冠動脈不全を発症していない、前記方法。

【請求項 11】

一過性脳虚血発作 (TIA) を診断するための、一過性脳虚血発作 (TIA) の発症が疑われる対象から採取した血液、血清または血漿試料中でのNT-proANPポリペプチド及び／またはNT-proANPポリペプチドに特異的に結合する検出試薬の使用であって、該一過性脳虚血発作の発症が疑われる対象は、検査用試料を採取する前の72時間以内にTIAの症状を示しており、該対象は、試料を採取した時点でTIAの症状をもはや示していない、前記使用。

【請求項 12】

請求項 11 記載の使用であって、該対象は検査用試料を採取する前の24時間以内にTIAの症状を示していた、前記使用。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法または請求項 11 または 12 記載の使用であって、該対象はヒトである、前記方法または使用。

【請求項 14】

一過性脳虚血発作を診断する装置であって、該装置は、

(a) NT-proANPポリペプチドの量を測定することができるNT-proANPポリペプチドの検出試薬を備える分析部と、

(b) 分析部で測定した量を、NT-proANPの診断を確立するためのデータベースに保存された基準量と比較するアルゴリズムを実装したデータプロセッサを備える評価部であって、ここで、該基準量は、請求項 8 で定義したように対象から採取した血液、血清または血漿試料から算出され、かつ該アルゴリズムは請求項 8 で定義したアルゴリズムであり、該一過性脳虚血発作の発症が疑われる対象は、検査用試料を採取する前の72時間以内にTIAの症状を示しており、該対象は、試料を採取した時点でTIAの症状をもはや示していない評価部、とを含む前記装置。

【請求項 15】

請求項 14 記載の装置であって、該対象は検査用試料を採取する前の24時間以内にTIAの症状を示していた、前記装置。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0023

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0023】

好ましくは、対象は急性脳虚血事象、特にTIAの危険因子を有している。用語「急性脳虚血事象」については、本明細書の別の箇所で述べる。好ましい危険因子には、冠動脈不全、心不全、特に急性心不全、収縮期及び／または拡張期心不全、弁膜性心疾患、動脈高血圧症などがある。さらに危険因子としては糖尿病及び肥満がある。したがって、診断の対象は好ましくは少なくともこれら危険因子の1つを示す。特に診断の対象（及び基準対象、すなわち基準量が算出された対象）が冠動脈不全及び／または心不全を発症していることを想定している。

【誤訳訂正3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0026

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0026】

この機能による分類は、米国心臓病学会及びアメリカ心臓協会による最近の分類によって補足される（J.Am.Coll.Cardiol.2001; 38; 2101-2113,2005年に改訂、J.Am.Coll.Cardiol.2005; 46; e1-e82を参照）。4段階のA、B、C、Dが記載されている。段階A及び段階BはHFではないが、患者が「実際に」HFを発症する前の初期段階にあると認定するのに役立つ。段階A及び段階Bの患者は、HFを発症する危険因子を持っていると定義しているとみなせばよい。例えば、冠動脈不全、高血圧症、糖尿病の患者でまだ左心室（LV）機能不全、肥大、または幾何学的な心室ひずみを示していないければ段階Aとみなされる。兆候はないがLV肥大及び／またはLV機能不全が見られる患者の場合、段階Bとされる。潜在的な構造的心疾患と関連づけられるHFの症状を現在または過去に示した患者（HF患者の大部分）は段階Cとされ、難治性のHFを発症している患者は段階Dとされる。

【誤訳訂正4】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0059

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0059】

また基準対象（すなわちTIAを発症したとわかっている対象、またはTIAを発症しなかったとわかっている対象）が、急性脳虚血事象、特にTIAに対する危険因子を有していることが好ましい。好ましい急性脳虚血事象、特にTIAに対する危険因子には、冠動脈不全、心不全、特に急性心不全、収縮期及び／または拡張期心不全、弁膜性心疾患、動脈高血圧症などがある。さらに危険因子は糖尿病及び肥満である。したがって、基準対象は好ましくは少なくともこれら危険因子の1つを示している。好ましくは、基準対象は冠動脈不全を発症している。より好ましくは、基準対象は心不全を発症している。最も好ましくは、基準対象も診断の対象も、心不全を発症している。また、基準対象も診断の対象も急性心不全を発症していることが好ましい。これは特にNT-proANP量及びNT-proBNP量を測定し、かつ本発明の方法の文脈でNT-proANP量のNT-proBNP量に対する比を算出する場合に当てはまる（本明細書の他の箇所を参照）。

【誤訳訂正5】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0060

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0060】

NT-proANP量のみを測定する場合、基準対象も診断の対象も心不全または冠動脈不全を発症していないことが好ましい。

診断アルゴリズムとして以下の方法を用いる。

【誤訳訂正6】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0095

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0095】

好ましくは、診断の対象（及び基準対象）は急性脳虚血事象の危険因子を有する。好ましい危険因子には、冠動脈不全、心不全、特に急性心不全、収縮期及び／または拡張期心不全、弁膜性心疾患、動脈高血圧症などがある。さらに危険因子は糖尿病及び肥満である。したがって、診断の対象は好ましくはこれら危険因子の少なくとも1つを示している。特に診断の対象（及び基準対象、すなわち基準量が算出された対象）が冠動脈不全及び／または心不全を発症していると想定される。最も好ましくは、対象は心不全を発症している。好ましくは、同じことが基準対象にも当てはまる。

【誤訳訂正7】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0100

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0100】

基準対象（すなわち、急性脳虚血事象を発症したとわかっている対象、または急性脳虚血事象を発症しなかったとわかっている対象）は、急性脳虚血事象の危険因子を有することが好ましい。急性脳虚血事象の好ましい危険因子は本明細書の上で開示しており、冠動脈不全、心不全、特に急性心不全、収縮期及び／または拡張期心不全、弁膜性心疾患、動脈高血圧症などがある。さらに危険因子は糖尿病及び肥満である。したがって、基準対象は好ましくはこれら危険因子の少なくとも1つを示す。好ましくは、基準対象は冠動脈不全を発症している。より好ましくは、基準対象は心不全を発症している。最も好ましくは、診断の対象も基準対象も、心不全を発症している。また好ましくは、診断の対象も基準対象も冠動脈不全を発症している。

【誤訳訂正8】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0103

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0103】

好ましくは、基準比が急性脳虚血事象の危険因子を有する対象、特に心不全または冠動脈不全を発症している対象から算出される場合、急性脳虚血事象を発症しなかったとわかっている対象（または対象群）から採取した試料から算出されるNT-proANP量のNT-proBNP量に対する好ましい基準比は、約10～約40、より好ましくは約20～約40、または約20～約30である。さらにより好ましくは、急性脳虚血事象を発症しなかったとわかっている対象（または対象群）から採取した試料から算出される基準は、約40、最も好ましくは約30である。

【誤訳訂正9】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0141

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0141】

以下の対象群について血清試料中の生体指標のレベルを調べた。

健常な対象 (n = 149)

安定した冠動脈不全 (coronary artery disease、CAD) の患者 (すなわち、脳卒中が発達していることが多い患者、 n = 235)

心不全患者 (n = 64)

TIA 患者 (n = 79)

軽度及び重度脳卒中の患者 (それぞれ n = 61 及び 108)

CAD 患者：合計 235 人の慢性動脈瘤患者 (平均年齢 64 歳、男性 141 人、女性 94 人) を調べた。すべての患者について、血管造影法で冠動脈不全を確認した。血管の直徑が 50 % 減少しているかどうかを基準に血管疾病 1 、 2 または 3 に分類した。心臓の機能を、超音波心臓検査法及び NT - proBNP の測定により判断した。

【誤訳訂正 10】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0147

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0147】

また、NT - proANP の NT - proBNP に対する比を測定した。

比は以下のとおりあった (中央レベル、第一四分位数 / 第三四分位数) 。

健常な対象	74(14/125)
-------	------------

CAD	10(4/25)
-----	----------

非代償性心不全	10(4/18)
---------	----------

重度脳卒中	249(128/603)
-------	--------------

軽度脳卒中	321(149/670)
-------	--------------

TIA	524(204/905)
-----	--------------

表から分かるように、比を求めるることは利点がある。というのも、 i) 脳卒中 / TIA の危険因子を有する患者、すなわち NT - proANP 及び NT - proBNP が高レベルの冠動脈不全 (CAD) 患者及び心不全 (HF) 患者と ii) 脳卒中または TIA を発症した患者とを区別することができるからである。

【誤訳訂正 11】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0149

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0149】

結論：

TIA は、しばしば重症の脳卒中の前に発症する場合があるため、その認識は重要である。TIA はわずか数分継続するのみであることが多い、ほとんどの TIA は、脳に永久的な損傷を起こすことなく 1 時間以内に消散する。TIA の診断は次のことから困難を伴う。 i) TIA はその発生部位により他の様々な障害と似ている、 ii) 患者が症状の判断のために診察を受けても、もはや症状が示されておらず、これが最終診断を困難にしている。TIA は、全身性高血圧症、冠動脈不全、発端が異なる心不全など心疾患の既往歴を有する患者で発達することが多い。本研究によれば、驚くべきことに、心不全において放出されると知られている NT - proANP が、脳卒中において非常に上昇すること、また TIA 患者の NT - proANP レベルが、進行性心不全患者及び非代償性心不全患者よりも高くなることがわかった。NT - proANP / NT - proBNP 比はまた、この目的のために、特に心不全患者に安全に用いることができる。