

【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23年11月24日 (2011.11.24)

【公表番号】特表2010-507786(P2010-507786A)
 【公表日】平成22年3月11日 (2010.3.11)
 【年通号数】公開・登録公報2010-010
 【出願番号】特願2009-533659(P2009-533659)
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 Z N A D

C 0 7 K 14/47

【手続補正書】
 【提出日】平成22年10月5日 (2010.10.5)
 【手続補正 1】
 【補正対象書類名】明細書
 【補正対象項目名】0 0 1 4
 【補正方法】変更
 【補正の内容】
 【0 0 1 4】

驚くべきことに、プロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I は、急性冠動脈症候群の診断に高い感受性および特異性を有する (実施例および図を参照) 。

本発明はまた、以下の項目を提供する。

(項目 1)

急性冠動脈症候群のリスク層化のための方法であって、プロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I が、 i n v i t r o 診断により測定される、方法。

(項目 2)

急性冠動脈症候群、特に心筋梗塞および狭心症の高いリスクおよび / または好ましくない予後を有する患者を識別するための、項目 1 に記載の急性冠動脈症候群のリスク層化のための方法。

(項目 3)

上記患者が症候性および / または無症候性の患者、特に救急治療患者である、項目 1 または 2 に記載の急性冠動脈症候群のリスク層化のための方法。

(項目 4)

特に集中医療または救急医療において、急性冠動脈症候群、特に心筋梗塞 (A M I) および狭心症 (A P) の治療管理のための、項目 1 から 3 の一項に記載の急性冠動脈症候群のリスク層化のための方法。

(項目 5)

特に集中医療または救急医療において、特に薬物を用いたさらなる処置および治療についての臨床判断を下すための、項目 1 から 4 の一項に記載の急性冠動脈症候群のリスク層化のための方法。

(項目 6)

心筋梗塞または狭心症の早期もしくは鑑別診断または予後の i n v i t r o 診断のための方法であって、マーカープロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I が検査対象患者で測定される、

方法。

(項目 7)

急性冠動脈症候群、特に心筋梗塞または狭心症の *in vitro* 診断および / または早期もしくは鑑別診断および / または予後のための方法であって、マーカーニューロフィジン II またはその断片および部分ペプチドが、検査対象患者で測定される、方法。

(項目 8)

急性冠動脈症候群、心筋梗塞、または狭心症の *in vitro* 診断のための方法であって、マーカープロバソプレシン (*pro* AVP) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン II が、ナトリウム利尿タンパク質、特に ANP (または ANF)、*pro* ANP、NT - *pro* ANP、BNP、*pro* BNP、もしくは NT - *pro* BNP、または各々の場合その部分配列との組み合わせで検査対象患者で測定される、方法。

(項目 9)

項目 8 に記載の急性冠動脈症候群、心筋梗塞、または狭心症の *in vitro* 診断のための方法であって、予防、予後、鑑別診断的早期発見および識別、重症度評価、ならびに予後評価について、診断が治療と共に行われることを特徴とする、方法。

(項目 10)

診断のために、上記マーカープロバソプレシン (*pro* AVP) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン II の $6 \sim 20 \text{ pmol/L}$ のカットオフ (閾値)、特に $6 \sim 10 \text{ pmol/L}$ 、または予後のために、 $10 \sim 30 \text{ pmol/L}$ のカットオフ (閾値)、特に $10 \sim 20 \text{ pmol/L}$ が、有意 (特異的) であることを特徴とする、項目 1 ~ 9 の一項に記載の方法。

(項目 11)

in vitro 診断の炎症マーカー、心臓血管マーカー、神経ホルモンマーカー、または虚血マーカーの群から選択される少なくとも 1 つの追加的なマーカーも使用して、測定が実行されることを特徴とする、項目 1 ~ 10 の一項に記載の方法。

(項目 12)

上記炎症マーカーが、C - 反応性タンパク質 (CRP)、TNF - アルファのようなサイトカイン、IL - 6 のようなインターロイキン、プロカルシトニン ($1 \sim 116$ および $3 \sim 116$)、および VCAM または ICAM のような接着分子を含む群から選択されることを特徴とする、項目 1 ~ 11 の一項に記載の方法。

(項目 13)

上記心臓血管マーカーが、クレアチンキナーゼ、ミオグロビン、ミエロペルオキシダーゼ、ナトリウム利尿タンパク質、特に ANP (または ANF)、*pro* ANP、NT - *pro* ANP、BNP、*pro* - BNP、もしくは NT - *pro* BNP、または各々の場合その部分配列、心筋トロポニン、あるいは CRP、ならびにプロガストリン放出ペプチド (*pro* GRP)、プロエンドセリン - 1、プロレプチン、プロニューロペプチド - Y、プロソマトスタチン、プロニューロペプチド - YY、プロオピオメラノコルチン、プロアドレノメデュリン (*pro* ADM)、または各々の場合その部分配列のような循環調節 (プロ) ホルモンを含む群に由来する少なくとも 1 つのマーカーから選択されることを特徴とする、項目 1 ~ 12 の一項に記載の方法。

(項目 14)

上記虚血マーカーが、トロポニン I および T、ならびに CK - MB を含む群に由来する少なくとも 1 つのマーカーから選択されることを特徴とする、項目 1 ~ 13 の一項に記載の方法。

(項目 15)

上記神経ホルモンマーカーが、少なくとも 1 つのナトリウム利尿タンパク質、特に ANP (または ANF)、*pro* ANP、NT - *pro* ANP、BNP、*pro* BNP、もしくは NT - *pro* BNP、または各々の場合その部分配列であることを特徴とする、項目 1 ~ 14 の一項に記載の方法。

(項目 1 6)

上記マーカーの並列または同時測定が実行されることを特徴とする、項目 1 ~ 1 5 の一項に記載の方法。

(項目 1 7)

上記測定が少なくとも 1 つの患者試料に対して実行されることを特徴とする、項目 1 ~ 1 6 の一項に記載の方法。

(項目 1 8)

上記測定が自動分析機、特に K r y p t o r システムを使用して実行されることを特徴とする、項目 1 ~ 1 7 の一項に記載の方法。

(項目 1 9)

上記測定が、迅速検査、特に単一パラメータ測定または多重パラメータ測定を使用して実行されることを特徴とする、項目 1 ~ 1 8 の一項に記載の方法。

(項目 2 0)

リスク層化が、予後、鑑別診断的早期発見および識別、重症度評価、ならびに予後評価のために、急性冠動脈症候群の治療と併せて実行されることを特徴とする、項目 1 ~ 1 9 の一項に記載の方法。

(項目 2 1)

急性冠動脈症候群、心筋梗塞、または狭心症のリスク層化のための、および / あるいは心筋梗塞あるいは狭心症の早期もしくは鑑別診断または予後の i n v i t r o 診断のための、プロバソプレシン (p r o A V P) あるいはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I の使用。

(項目 2 2)

ナトリウム利尿タンパク質、特に A N P (または A N F) 、 p r o A N P 、 N T - p r o A N P 、 B N P 、 p r o B N P 、もしくは N T - p r o B N P 、または各々の場合その部分配列と組み合わせた、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、および / または狭心症の診断のための、プロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I の使用。

(項目 2 3)

プロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I を測定するための検出試薬、および場合により項目 1 1 から 1 5 の一項に記載の追加的なマーカー、および補助試薬を含有する、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、および / または狭心症のリスク層化用キット。

(項目 2 4)

項目 6 から 1 5 の一項に記載の方法を実行するための診断デバイス。

(項目 2 5)

ナトリウム利尿タンパク質、特に A N P (または A N F) 、 p r o A N P 、 N T - p r o A N P 、 B N P 、 p r o B N P 、もしくは N T - p r o B N P 、または各々の場合その部分配列、および場合により項目 1 1 から 1 5 の一項に記載の追加的なマーカー、および補助試薬と組み合わせて、プロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I を測定するための検出試薬を含有する、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、および / または狭心症の診断用キット。

【 手続補正 2 】

【 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 】

急性冠動脈症候群の i n v i t r o 指標として、および / またはリスク層化のために

、プロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I を使用する方法。

【請求項 2】

急性冠動脈症候群、特に心筋梗塞および狭心症の高いリスクおよび / または好ましくない予後を有する急性冠動脈症候群患者のリスク層化のための、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者が症候性および / または無症候性の患者、特に救急治療患者である、急性冠動脈症候群のリスク層化のための、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

急性冠動脈症候群の前記リスク層化が、特に集中医療または救急医療において、急性冠動脈症候群、特に心筋梗塞 (A M I) および狭心症 (A P) の治療管理のためのものであることを特徴とする、請求項 1 から 3 の一項に記載の方法。

【請求項 5】

急性冠動脈症候群の前記リスク層化が、特に集中医療または救急医療において、特に薬物を用いたさらなる処置および治療についての臨床判断を下すためのものであることを特徴とする、請求項 1 から 4 の一項に記載の方法。

【請求項 6】

検査対象患者における、心筋梗塞または狭心症の早期もしくは鑑別診断または予後のための i n v i t r o 指標のための、マーカープロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I を使用する方法。

【請求項 7】

検査対象患者における、急性冠動脈症候群、特に心筋梗塞または狭心症の早期もしくは鑑別診断および / または予後のための i n v i t r o 指標のために、マーカーニューロフィジン I I またはその断片および部分ペプチドを使用する方法。

【請求項 8】

検査対象患者において、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、または狭心症の i n v i t r o 指標のために、マーカープロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I を、ナトリウム利尿タンパク質、特に A N P (または A N F) 、 p r o A N P 、 N T - p r o A N P 、 B N P 、 p r o B N P 、もしくは N T - p r o B N P 、または各々の場合その部分配列との組み合わせで使用する方法。

【請求項 9】

急性冠動脈症候群、心筋梗塞、または狭心症の前記 i n v i t r o 指標が、予防、予後、鑑別診断的早期発見および識別、重症度評価、ならびに治療と組み合わせた予後評価のためのものであることを特徴とする、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

診断の指標については、前記マーカープロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I の 6 ~ 20 p m o l / L、特に 6 ~ 10 p m o l / L のカットオフ (閾値)、または予後の指標については、前記マーカープロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジン I I の 10 ~ 30 p m o l / L、特に 10 ~ 20 p m o l / L のカットオフ (閾値) が、有意 (特異的) であることを特徴とする、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

指標および / または層化のために、炎症マーカー、心臓血管マーカー、神経ホルモンマーカー、または虚血マーカーの群から選択される追加的なマーカーをさらに使用する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記炎症マーカーが、C - 反応性タンパク質 (C R P) 、 T N F - アルファのようなサ

イトカイン、IL-6のようなインターロイキン、プロカルシトニン(1~116および3~116)、およびVCAMまたはICAMのような接着分子を含む群から選択されることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記心臓血管マーカーが、クレアチンキナーゼ、ミオグロビン、ミエロペルオキシダーゼ、ナトリウム利尿タンパク質、特にANP(またはANF)、proANP、NT-proANP、BNP、pro-BNP、もしくはNT-proBNP、または各々の場合その部分配列、心筋トロポニン、あるいはCRP、ならびにプロガストリン放出ペプチド(proGRP)、プロエンドセリン-1、プロレプチン、プロニューロペプチド-Y、プロソマトスタチン、プロニューロペプチド-YY、プロオピオメラノコルチン、プロアドレノメデュリン(proADM)、または各々の場合その部分配列のような循環調節(プロ)ホルモンを含む群に由来する少なくとも1つのマーカーから選択されることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記虚血マーカーが、トロポニンIおよびT、ならびにCK-MBを含む群に由来する少なくとも1つのマーカーから選択されることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記神経ホルモンマーカーが、少なくとも1つのナトリウム利尿タンパク質、特にANP(またはANF)、proANP、NT-proANP、BNP、proBNP、もしくはNT-proBNP、または各々の場合その部分配列であることを特徴とする、請求項11に記載の方法。

【請求項16】

前記マーカーの並列または同時測定が実行されることを特徴とする、請求項1~15のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記測定が少なくとも1つの患者試料に対して実行されることを特徴とする、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

前記測定が自動分析機、特にKryptorシステムを使用して実行されることを特徴とする、請求項16および17のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記測定が、迅速検査、特に単一パラメーター測定または多重パラメーター測定を使用して実行されることを特徴とする、請求項16~18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

リスク層化が、予後、鑑別診断的早期発見および識別、重症度評価、ならびに予後評価のために、急性冠動脈症候群の治療と併せて実行されることを特徴とする、請求項1~19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

急性冠動脈症候群、心筋梗塞、または狭心症のリスク層化のための、および/あるいは心筋梗塞あるいは狭心症の早期もしくは鑑別診断または予後のin vitro指標のための、プロバソプレシン(proAVP)あるいはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジンIIの使用。

【請求項22】

ナトリウム利尿タンパク質、特にANP(またはANF)、proANP、NT-proANP、BNP、proBNP、もしくはNT-proBNP、または各々の場合その部分配列と組み合わせた、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、および/または狭心症の指標のための、プロバソプレシン(proAVP)またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジンIIの使用。

【請求項23】

プロバソプレシン(proAVP)またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチ

ンまたはニューロフィジンⅠⅠを測定するための検出試薬、および場合により請求項 1 1 から 1 5 の一項に記載の追加的なマーカー、および補助試薬を含有する、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、および/または狭心症のリスク層化用キット。

【請求項 2 4】

請求項 6 から 1 5 の一項に記載の方法を実行するための診断デバイス。

【請求項 2 5】

ナトリウム利尿タンパク質、特に A N P (または A N F)、p r o A N P、N T - p r o A N P、B N P、p r o B N P、もしくは N T - p r o B N P、または各々の場合その部分配列、および場合により請求項 1 1 から 1 5 の一項に記載の追加的なマーカー、および補助試薬と組み合わせて、プロバソプレシン (p r o A V P) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチンまたはニューロフィジンⅠⅠを測定するための検出試薬を含有する、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、および/または狭心症の診断用キット。