

【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】0014

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0014】

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、特にコペプチドまたはニューロフィジンII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、特にコペプチドまたはニューロフィジンIIが、in vitro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(p r o A V P)またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチドまたはニューロフィジンII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 (proAVP) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチド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) 、 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 (proAVP) またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチドまたはニューロフィジン II の 6 ~ 20 pmol/L のカットオフ (閾値) 、特に 6 ~ 10 pmol/L 、または予後のために、 10 ~ 30 pmol/L のカットオフ (閾値) 、特に 10 ~ 20 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 ~ 116 および 3 ~ 116) 、および VCA M 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、クレアチニナーゼ、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 、プロレブチン、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、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) 、 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、項目 1 ~ 14 の一項に記載の方法。

(項目16)

上記マーク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1～15の一項に記載の方法。

(項目17)

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1～16の一項に記載の方法。

(項目18)

上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、項目1～17の一項に記載の方法。

(項目19)

上記測定が、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、項目1～18の一項に記載の方法。

(項目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、項目1～19の一項に記載の方法。

(項目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診断のための、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、特にコペプチドまたはニューロフィジンIIの使用。

(項目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／または狭心症の診断のための、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、特にコペプチドまたはニューロフィジンIIの使用。

(項目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、特にコペプチドまたはニューロフィジンIIを測定するための検出試薬、および場合により項目11から15の一項に記載の追加的なマークー、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24)

項目6から15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25)

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、および場合により項目11から15の一項に記載の追加的なマークー、および補助試薬と組み合わせて、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、特にコペプチド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。

**【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in vitro指標として、および／またはリスク層化のために

、プロパソプレシン（*pro AVP*）またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチソニまたはニューロフィジンII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（AMI）および狭心症（AP）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*in vitro*指標のための、マーカープロパソプレシン（*pro AVP*）またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチソニまたはニューロフィジンII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*in vitro*指標のために、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*in vitro*指標のために、マーカープロパソプレシン（*pro AVP*）またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチソニまたはニューロフィジンIIを、ナトリウム利尿タンパク質、特にANP（またはANF）、*pro ANP*、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*in vitro*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、前記マーカープロパソプレシン（*pro AVP*）またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチソニまたはニューロフィジンIIの6～20pmol/L、特に6～10pmol/Lのカットオフ（閾値）、または予後の指標については、前記マーカープロパソプレシン（*pro AVP*）またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチソニまたはニューロフィジンIIの10～30pmol/L、特に10～20pmol/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（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(1~116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1\_1に記載の方法。

【請求項13】

前記心臓血管マーカーが、クレアチニナーゼ、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、プロレプチソーム、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-Y/Y、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1\_1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1\_1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1\_1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1\_6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1\_6および1\_7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1\_6~1\_8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、特にコペプチソーム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、pro-BNP、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、特にコペプチソーム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11から15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24】

請求項6から15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25】

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、および場合により請求項11から15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(proAVP)またはその断片および部分ペプチド、特にコペプチド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。