

【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】令和2年10月1日(2020.10.1)

【公表番号】特表2019-523889(P2019-523889A)

【公表日】令和1年8月29日(2019.8.29)

【年通号数】公開・登録公報2019-035

【出願番号】特願2019-516102(P2019-516102)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/493 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/493 A

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 K 14/47

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月24日(2020.8.24)

【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】

対象を虚弱腎臓または慢性腎臓病(CKD)を有するとして識別する方法であって、ここで前記対象が急性腎傷害またはCKDを有すると識別されたことがなく、前記方法は、IGFBP7(インスリン様増殖因子結合タンパク質7)の尿中濃度およびTIMP-2(メタロプロテアーゼの組織阻害剤2)の尿中濃度の複合体であるリスクスコアを、患者から得られた尿試料中のIGFBP7濃度およびTIMP-2濃度それぞれを測定すること、および前記リスクスコアを提供するために、前記IGFBP7およびTIMP-2濃度を数学的に組み合わせることにより算出するステップ、前記リスクスコアを閾値と比較するステップであって、前記リスクスコアが前記閾値を下回る場合、前記リスクスコアが前記閾値を超える場合と比較して、前記患者は虚弱腎臓またはCKDを有するリスクがより高いと決定される、ステップ、ならびに前記リスクスコアが前記閾値を下回る場合、任意選択で、前記対象をCKD患者として管理するステップを含む、方法。

【請求項2】

対象を虚弱腎臓または慢性腎臓病(CKD)の増大したリスクを有するとして識別する方法であって、ここで前記対象が急性腎傷害またはCKDを有すると識別されたことがなく、前記方法は、前記対象から得られた尿試料中の、IGFBP7(インスリン様増殖因子結合タンパク質7)濃度およびTIMP-2(メタロプロテアーゼの組織阻害剤2)濃度を測定するステップ、および前記IGFBP7およびTIMP-2の尿中濃度から算出されるリスクスコアに基づいて、前記対象が虚弱腎臓またはCKDを有するリスクが増大しているか否かを決定するステップを含む、方法。

【請求項3】

前記リスクスコアが閾値を下回り、かつ前記方法が、前記対象は虚弱腎臓またはCKDの増大したリスクを有すると識別することをさらに含む、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記対象が、手術前の対象であり、かつ重大な血管外科手術、冠動脈バイパス術、または心臓外科手術を受ける予定である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

(a) 前記閾値が、CKD を有する個人および CKD を有しない個人を含む個人についての集団研究の結果に基づいて選択され、尿試料が前記個人それぞれから得られ、リスクスコアが前記個人それぞれについて前記尿試料から算出され、前記閾値が、前記集団を、前記閾値未満のリスクスコアを有する前記個人の第 1 の亜集団および前記閾値より大きいリスクスコアを有する前記個人の第 2 の亜集団に分けるように選択され、前記第 1 の亜集団が、前記第 2 の亜集団と比較して、CKD を有するリスクが少なくとも 1.5 倍高い、または、(b) 前記閾値が、健康な個人についての集団研究の結果に基づいて選択され、尿試料が前記個人それぞれから得られ、リスクスコアが前記個人それぞれについて各自の尿試料から算出され、前記閾値が、前記集団におけるリスクスコアの最下位の 15 パーセンタイル、10 パーセンタイル、または 5 パーセンタイルについてのリスクスコア値である、請求項 1、3、または 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記リスクスコアが、(i) 前記 IGF-BP7 濃度またはそこから得られる値と、(ii) 前記 TIMP-2 濃度またはそこから得られる値を乗じることによって算出される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記リスクスコアが、式 $([\text{TIMP-2}] \times [\text{IGF-BP7}]) / 1000$ に基づいて算出される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記閾値が約 0.07 であり、前記 [TIMP-2] および [IGF-BP7] の単位が ng / mL である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記尿試料を、固相、前記固相の第 1 の位置で固定化された IGF-BP7 抗体、および前記固相の第 2 の位置で固定化された TIMP-2 抗体を含む、イムノアッセイ装置に導入すること、前記尿試料を前記第 1 の位置および前記第 2 の位置に接触させること、前記第 1 の位置で固定化された前記 IGF-BP7 抗体に結合する IGF-BP7 の量を測定し、そこから前記尿試料中の前記 IGF-BP7 濃度を決定すること、前記第 2 の位置で固定化された前記 TIMP-2 抗体に結合する TIMP-2 の量を測定し、そこから前記尿試料中の前記 TIMP-2 濃度を決定すること、前記 IGF-BP7 濃度および前記 TIMP-2 濃度を前記リスクスコアに組み合せること、およびヒトに読み取り可能な形態で前記リスクスコアを報告すること、をさらに含む、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記尿試料を、第 1 の検出可能な標識にコンジュゲートされた第 2 の IGF-BP7 抗体および第 2 の検出可能な標識にコンジュゲートされた第 2 の TIMP-2 抗体とさらに接触させることであって、第 1 のサンドイッチ複合体が、前記 IGF-BP7 抗体、前記尿試料中に存在する IGF-BP7、および前記第 2 の IGF-BP7 抗体の間で形成され、第 2 のサンドイッチ複合体が、前記 TIMP-2 抗体、前記尿試料中に存在する TIMP-2、および前記第 2 の TIMP-2 抗体の間で形成される、接触させること、前記第 1 の位置で結合した前記第 1 の検出可能な標識を検出し、そこから前記尿試料中の前記 IGF-BP7 の量を決定すること、および、前記第 2 の位置で結合した前記第 2 の検出可能な標識を検出し、そこから前記尿試料中の前記 TIMP-2 の量を決定すること、をさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記患者を虚弱腎臓または CKD の管理のための候補として選択するステップをさらに含み、前記管理が、CKD の進行を遅らせる、貧血を管理する、CKD に関連するカルシウム異常を管理する、代謝性アシドーシスを管理する、AKI リスクを管理する、アルブミ

ンについて試験しあつ3～6ヶ月ごとに血清クレアチニンを測定する、高血圧を検査する、糖尿病を検査する、腎毒性の低い医薬品へ切り替える、外科手術の実施を控える、遠隔虚血プレコンディショニングを実施する、オフポンプ技術を使用する外科手術を実施する、腎代替療法を開始する、腎臓を損傷することが公知の化合物の送達を中止する、腎臓移植する、腎臓を損傷することが公知の手技を延期または回避する、および利尿薬投与を改変する、という観点から検討されてきた、糸球体濾過率およびアルブミン尿を評価すること、血圧管理、急性腎傷害のモニタリング、アンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）の投与または投与を改変すること、ACE阻害剤（ACE-I）の投与または投与を改変すること、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（「RAAS」）の妨害、血糖コントロールおよび食物／ライフスタイルの操作のうち1つまたは複数を含む、請求項1から10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項12】

前記対象が、重大な血管外科手術を受ける予定であり、かつ前記管理が、遠隔虚血プレコンディショニングを実施すること、オフポンプ技術を使用する外科手術を実施すること、および／またはACE阻害剤を投与することを含む、請求項1から11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項13】

対象における虚弱腎臓または慢性腎臓病（CKD）を識別する方法であって、前記方法は、前記対象から得られた尿試料中の、IGFBP7（インスリン様増殖因子結合タンパク質7）濃度およびTIMP-2（メタロプロテアーゼの組織阻害剤2）濃度を検出することを含み、 $([\text{TIMP-2}] \times [\text{IGFBP7}]) / 1000$ が約0.07を下回り、前記[TIMP-2] および[IGFBP7] の単位がng/mLである、方法。

【請求項14】

前記対象が虚弱腎臓またはCKDを有するとして識別すること、および前記対象を虚弱腎臓またはCKDの管理のための候補として選択することをさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記管理が、CKDの進行を遅らせる、貧血を管理する、CKDに関連するカルシウム異常を管理する、代謝性アシドーシスを管理する、AKIリスクを管理する、アルブミンについて試験しあつ3～6ヶ月ごとに血清クレアチニンを測定する、高血圧を検査する、糖尿病を検査する、腎毒性の低い医薬品へ切り替える、外科手術の実施を控える、遠隔虚血プレコンディショニングを実施する、オフポンプ技術を使用する外科手術を実施する、腎代替療法を開始する、腎臓を損傷することが公知の化合物の送達を中止する、腎臓移植する、腎臓を損傷することが公知の手技を延期または回避する、および利尿薬投与を改変する、という観点から検討されてきた、糸球体濾過率およびアルブミン尿を評価すること、血圧管理、急性腎傷害のモニタリング、アンジオテンシン受容体遮断薬（ARB）の投与または投与を改変すること、ACE阻害剤（ACE-I）の投与または投与を改変すること、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（「RAAS」）の妨害、血糖コントロールおよび食物／ライフスタイルの操作のうち1つまたは複数を含む、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記対象が、重大な血管外科手術、冠動脈バイパス術、または心臓外科手術を受ける予定であり、かつ前記管理が、遠隔虚血プレコンディショニングを実施すること、オフポンプ技術を使用する外科手術を実施すること、および／またはACE阻害剤を投与することを含む、請求項14に記載の方法。

【請求項17】

虚弱腎臓または慢性腎臓病（CKD）を管理するための候補として対象を選択する方法であって、前記方法は、約0.07を下回るリスクスコアを有する手術前の対象を選択することを含み、前記リスクスコアは、式 $([\text{TIMP-2}] \times [\text{IGFBP7}]) / 1000$ を用いて、IGFBP7（インスリン様増殖因子結合タンパク質7）の尿中濃度および

T I M P - 2 (メタロプロテアーゼの組織阻害剤 2) の尿中濃度から算出され、ここで [T I M P - 2] および [I G F B P 7] の単位は n g / mL である、方法。

【請求項 18】

前記対象が、重大な血管外科手術、冠動脈バイパス術、または心臓外科手術を受ける予定である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記対象が、虚弱腎臓を有する、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記対象が、CKD を有する、請求項 17 または 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記対象を管理することが、CKD の進行を遅らせる、貧血を管理する、CKD に関連するカルシウム異常を管理する、代謝性アシドーシスを管理する、AKI リスクを管理する、アルブミンについて試験しあつ 3 ~ 6 ヶ月ごとに血清クレアチニンを測定する、高血圧を検査する、糖尿病を検査する、腎毒性の低い医薬品へ切り替える、外科手術の実施を控える、遠隔虚血プレコンディショニングを実施する、オフポンプ技術を使用する外科手術を実施する、腎代替療法を開始する、腎臓を損傷することが公知の化合物の送達を中止する、腎臓移植する、腎臓を損傷することが公知の手技を延期または回避する、および利尿薬投与を改変する、という観点から検討されてきた、糸球体濾過率およびアルブミン尿を評価すること、血圧管理、急性腎傷害のモニタリング、アンジオテンシン受容体遮断薬 (ARB) の投与または投与を改変すること、ACE 阻害剤 (ACE-I) の投与または投与を改変すること、レニン - アンジオテンシン - アルドステロン系 (「RAAS」) の妨害、血糖コントロールおよび食物 / ライフスタイルの操作のうち 1 つまたは複数を含む、請求項 17 から 20 のいずれか一項に記載の方法。