

【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2010-513879(P2010-513879A)

【公表日】平成22年4月30日(2010.4.30)

【年通号数】公開・登録公報2010-017

【出願番号】特願2009-541760(P2009-541760)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 0 7 K 14/47 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68 Z N A

G 0 1 N 33/53 D

C 0 7 K 14/47

C 0 7 K 16/18

【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】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】

CT - プロADM(配列番号1)、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントからなる診断マーカー。

【請求項2】

試験されるべき患者における疾患の危険性の指標として、および/または該危険性を層化するための、CT - プロADM(配列番号1)、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントを使用するための方法。

【請求項3】

前記方法は、インビトロ診断で行われることで特徴づけられる、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および/もしくは炎症の前記指標もしくは該疾患の危険性の層化は、インビトロで測定されることで特徴づけられる、請求項2または3に記載の方法。

【請求項5】

前記心血管疾患は、高血圧症、冠動脈性心疾患、特に、急性冠症候群、および(急性)心筋梗塞、狭心症を含むことで特徴づけられる、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

前記心機能不全は、慢性心機能不全、(鬱血性)心機能不全を伴う高血圧性心疾患、(鬱血性)心機能不全を伴う高血圧性心腎疾患、原発性右心不全、二次的右心不全、苦痛を伴わない左心不全(NYHA [New York Heart Association]ステージI)、増大したストレス下で苦痛を伴う左心不全(NYHAステージII)、軽いストレス下で苦痛を伴う左心不全(NYHAステージIII)、安静時に苦痛を伴う左心不全(NYHAステージIV)、心原性ショック、心筋炎、心不整脈および/ま

たは高血圧症を含むことで特徴づけられる、請求項4に記載の方法。

【請求項 7】

前記肺および気道の感染および／もしくは炎症は、

a) 細菌、ウイルス、真菌もしくは寄生生物によって引き起こされる感染、深部気道感染（LRTI：下気道感染）、気管支炎、肺炎、サルコイドーシス、気管支拡張症、非心原性肺浮腫ならびに／または

b) 間質性肺疾患および肺線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、特に、COPD感染悪化、気管支喘息、特に、気管支喘息による感染悪化、気管支癌腫、を含むことで特徴づけられる、請求項4に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法はさらに炎症マーカー、心血管マーカー、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さらに少なくとも1種のさらなるマーカーを、試験されるべき患者における疾患の危険性の指標としておよび／または該疾患の危険性の層化のために使用する、請求項2～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 9】

前記炎症マーカーは、C反応性タンパク質（CRP）、TNF-α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、3～116）およびVCAMもしくはICAMのような接着分子の群からの少なくとも1種のマーカーから選択されることで特徴づけられる、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記心血管マーカーは、クレアチニキナーゼ、キナーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、コペプチニン、ミオグロビン、ナトリウム利尿性タンパク質、特に、ANP（もしくはANF）、プロANP、NT-プロANP、BNP、プロBNP、NT-プロBNP、または各場合において、それらの部分配列、心筋トロポニン、CRP、ならびにプロ-ガストリン放出ペプチド（プロGRP）、プロ-エンドセリン-1、プロ-レプチニン、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ニンのような循環を制御する（プロ）ホルモン、または各場合において、それらの部分配列の群からの少なくとも1種のマーカーから選択されることで特徴づけられる、請求項8に記載の方法。

【請求項 11】

前記虚血マーカーは、トロポニンIおよびトロポニンT、CB-MBの群からの少なくとも1種のマーカーから選択されることで特徴づけられる、請求項8に記載の方法。

【請求項 12】

前記神経ホルモンマーカーは、少なくともナトリウム利尿性タンパク質、特に、ANP（もしくは、ANF）、プロANP、NT-プロANP、BNP、プロBNP、NT-プロBNP、または各場合においてこれらの部分配列であることで特徴づけられる、請求項8に記載の方法。

【請求項 13】

前記マーカーの並行した測定または同時の決定が行われることで特徴づけられる、請求項2～12のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 14】

前記測定は、少なくとも1つの患者サンプルによって行われることで特徴づけられる、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

前記測定は、自動分析デバイス、特にKryptorによって行われることで特徴づけられる、請求項13～14のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

前記測定は、迅速な試験によって、特に個々のパラメーターもしくは複数のパラメーターの測定を介して行われることで特徴づけられる、請求項13～15のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

患者の層化の指標は、特に、患者の層化に関して、臨床的決定のための、特に、疾患の処置もしくは治療のための医薬を使用することによるさらなる処置、特に、集中医療もしくは救急救命医療において、および患者の入院のためのものであることで特徴づけられる、請求項2～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 18】

前記指標および／もしくは危険性の層化は、予後のため、鑑別診断的な早期診断および検出のため、重篤度の評価のため、ならびに該治療に付随する疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および／もしくは炎症の経過を評価するためのものであることで特徴づけられる、請求項2～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 19】

疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および／もしくは炎症のインビトロの指標としての、および／または危険性の層化のための、CT-プロADM（配列番号1）、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントの使用。

【請求項 20】

心臓の診断における指標としての、CT-プロADM（配列番号1）、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントの使用。

【請求項 21】

疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および／もしくは炎症のインビトロでの指標および／または危険性の層化のための、CT-プロADM（配列番号1）、またはその部分ペプチドもしくはフラグメント、あるいはマーカー組み合わせに含まれるそれらの使用であって、該マーカー組み合わせは、請求項8～12のいずれか1項に記載のさらなるマーカーを含むか、または必要であれば、さらなる適切なマーカーを含む、使用。

【請求項 22】

請求項2～18のいずれか1項に記載の方法を行うための診断デバイス。

【請求項 23】

疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および／もしくは炎症のインビトロ診断および／または危険性の層化のためのキットであって、該キットは、マーカーCT-プロADM（配列番号1）、またはその部分ペプチドもしくはフラグメント、あるいはマーカー組み合わせに含まれるそれらを測定するための検出試薬を含み、そしてデバイスを含み、該マーカー組み合わせは、請求項8～12のいずれか1項に記載されるさらなるマーカーを含む、キット。

【請求項 24】

CT-プロADM（配列番号1）の検出のための抗体。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

他方で、上記課題は、診断マーカーであるCT-プロADM（プロアドレノメデュリン、配列番号1のC末端フラグメント）、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントを提供することによって、他方で、疾患のインビトロ診断および／または危険性の層化のための方法によって解決される。上記方法において、上記CT-プロADM（配列番号1）マーカー、またはその部分ペプチドもしくはフラグメント、あるいはマーカー組み合わせ（パネル、クラスター）中に含まれる上記マーカーは、試験されるべき患者において測定される（本発明に従う以下の方法）。

本発明の好ましい実施形態では、例えば以下が提供される：

（項目1）

C T - プロ A D M (配列番号 1)、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントからなる診断マーカー。

(項目 2)

疾患を診断および/または該疾患の危険性を層化するための方法であって、該方法は、C T - プロ A D M (配列番号 1)、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントが、試験されるべき患者において測定されることで特徴づけられる、方法。

(項目 3)

前記方法は、インビトロ診断であることで特徴づけられる、項目 2 に記載の方法。

(項目 4)

疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および/もしくは炎症の前記診断もしくは該疾患の危険性の層化は、インビトロで測定されることで特徴づけられる、項目 2 または 3 に記載の方法。

(項目 5)

前記心疾患は、高血圧症、冠動脈性心疾患、特に、急性冠症候群、(急性)心筋梗塞、狭心症を含むことで特徴づけられる、項目 2 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 6)

前記心機能不全は、慢性心機能不全、(鬱血性)心機能不全を伴う高血圧性心疾患、(鬱血性)心機能不全を伴う高血圧性心腎疾患、原発性右心不全、二次的右心不全、苦痛を伴わない左心不全 (N Y H A [New York Heart Association] ステージ I)、増大したストレス下で苦痛を伴う左心不全 (N Y H A ステージ I I)、軽いストレス下で苦痛を伴う左心不全 (N Y H A ステージ I I I)、安静時に苦痛を伴う左心不全 (N Y H A ステージ I V)、心原性ショック、心筋炎、心不整脈および/または高血圧症を含むことで特徴づけられる、項目 2 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 7)

前記肺および気道の感染および/もしくは炎症は、

a) 細菌、ウイルス、真菌もしくは寄生生物によって引き起こされる感染、深部気道感染 (L R T I : 下気道感染)、気管支炎、肺炎、サルコイドーシス、気管支拡張症、非心原性肺浮腫ならびに/または

b) 間質性肺疾患および肺線維症、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、特に、C O P D 感染悪化、気管支喘息、特に、気管支喘息による感染悪化、気管支癌腫、を含むことで特徴づけられる、項目 2 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 8)

炎症マーカー、心血管マーカー、神経ホルモンマーカー、虚血マーカーから選択されるさらに少なくとも 1 種のさらなるマーカーは、試験されるべき患者において測定されることで特徴づけられる、項目 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9)

前記炎症マーカーは、C 反応性タンパク質 (C R P)、T N F - のようなサイトカイン、I L - 6 のようなインターロイキン、プロカルシトニン (1 ~ 1 1 6、3 ~ 1 1 6) および V C A M もしくは I C A M のような接着分子の群からの少なくとも 1 種のマーカーから選択されることで特徴づけられる、項目 2 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 10)

前記心血管マーカーは、クレアチニナーゼ、キナーゼ、ミエロペルオキシダーゼ、コペプチド、ミオグロビン、ナトリウム利尿性タンパク質、特に、A N P (もしくは A N F)、プロ A N P、N T - プロ A N P、B N P、プロ B N P、N T - プロ B N P、または各場合において、それらの部分配列、心筋トロポニン、C R P、ならびにプロ - ガストリン放出ペプチド (プロ G R P)、プロ - エンドセリン - 1、プロ - レプチド、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ノンのような循環を制御する (プロ) ホルモン、または各場合において、それらの部分配列の群からの少なくとも 1 種のマーカーから選択されることで特徴づけられる、項目 2 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目11)

前記虚血マーカーは、トロポニンIおよびトロポニンT、CB-MBの群からの少なくとも1種のマーカーから選択されることで特徴づけられる、項目2～10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

前記神経ホルモンマーカーは、少なくともナトリウム利尿性タンパク質、特に、ANP(もしくは、ANF)、プロANP、NT-プロANP、BNP、プロBNP、NT-プロBNP、または各場合においてこれらの部分配列であることで特徴づけられる、項目2～11のいずれか1項に記載の方法。

(項目13)

前記マーカーの並行した測定または同時の決定が行われることで特徴づけられる、項目2～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目14)

前記測定は、少なくとも1つの患者サンプルによって行われることで特徴づけられる、項目2～13のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

前記測定は、自動分析デバイス、特にKryptorによって行われることで特徴づけられる、項目2～14のいずれか1項に記載の方法。

(項目16)

前記測定は、迅速な試験によって、特に個々のパラメーターもしくは複数のパラメーターの測定を介して行われることで特徴づけられる、項目2～15のいずれか1項に記載の方法。

(項目17)

患者の層化のための診断は、特に、患者の層化に関して、臨床的決定のために、特に、疾患の処置もしくは治療のための医薬を使用することによるさらなる処置、特に、集中医療もしくは救急救命医療において、および患者の入院のために行われることで特徴づけられる、項目2～16のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

前記診断および/もしくは危険性の層化は、予後のため、鑑別診断的な早期診断および検出のため、重篤度の評価のため、ならびに該治療に付随する疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および/もしくは炎症の経過を評価するために行われることで特徴づけられる、項目2～17のいずれか1項に記載の方法。

(項目19)

疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および/もしくは炎症のインビトロ診断および/または危険性の層化のための、CT-プロADM(配列番号1)、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントの使用。

(項目20)

心臓の診断における、CT-プロADM(配列番号1)、またはその部分ペプチドもしくはフラグメントの使用。

(項目21)

疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および/もしくは炎症のインビトロ診断および/または危険性の層化のための、CT-プロADM(配列番号1)、またはその部分ペプチドもしくはフラグメント、あるいはマーカー組み合わせに含まれるそれらの使用であって、該マーカー組み合わせは、項目8～12のいずれか1項に記載のさらなるマーカーを含むか、または必要であれば、さらなる適切なマーカーを含む、使用。

(項目22)

項目2～18のいずれか1項に記載の方法を行うための診断デバイス。

(項目23)

疾患、特に、心血管疾患、心機能不全、肺および気道の感染および/もしくは炎症のインビトロ診断および/または危険性の層化のためのキットであって、該キットは、マーカー

C T - プロ A D M (配列番号 1) 、またはその部分ペプチドもしくはフラグメント、あるいはマーカー組み合わせに含まれるそれらを測定するための検出試薬を含み、そしてデバイスを含み、該マーカー組み合わせは、項目 8 ~ 12 のいずれか 1 項に記載されるさらなるマーカーを含む、キット。

(項目 24)

C T - プロ A D M (配列番号 1) の検出のための抗体。