

【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3部門第2区分

【発行日】平成21年4月9日(2009.4.9)

【公表番号】特表2008-538549(P2008-538549A)

【公表日】平成20年10月30日(2008.10.30)

【年通号数】公開・登録公報2008-043

【出願番号】特願2008-503059(P2008-503059)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/165	(2006.01)
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)
A 6 1 P	9/12	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
G 0 1 N	33/15	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/165	Z N A
C 1 2 Q	1/68	A
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 K	45/00	
G 0 1 N	33/15	Z
G 0 1 N	33/50	Z
C 1 2 N	15/00	A

【手続補正書】

【提出日】平成21年2月18日(2009.2.18)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

下記実施例において、遺伝子型同定アッセイのための一塩基多型(SNP)アッセイプローブセットは、A B IのAssays-by-Design(登録商標)プラットホームのために作成した。Livak KJ, Marmaro J & Todd JA, Nature Genetics 9:341-2(1995)。遺伝子型同定は、製造者の指示に従い、10ngのゲノムDNAを行った。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0107

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0107】

実時間定量的PCR(RT-PCR)は、例えば本発明の遺伝子の、例えば目的のSNPおよび遺伝子多型を含むものの、遺伝子発現レベルの評価の一つの方法である。RT-PCRアッセイは、mRNA鎖を含むRNA鎖からのDNA鎖の合成を触媒するために、RNA逆転写酵素を利用する。得られるDNAを特異的に検出および定量でき、そしてこの方法はmRNAの特定の種のレベルの決定に使用できる。これを行う一つの方法は、Taqman(登録商標)(PE Applied Biosystems, Foster City, Calif., USA)であり、PCR反応中、プローブの特異的形態を開裂するために、AMPLITAQ GOLD<sup>TM</sup> DNAポリメラーゼの

5'ヌクレアーゼ活性を利用する。これはTAQMAN<sup>TM</sup>プローブと呼ばれる。Luthra et al., Am. J. Pathol. 153:63-68(1998); Kuimelis et al., Nucl. Acids Symp. Ser. 37:255-256(1997); およびMullah et al., Nucl. Acids Res. 26(4):1026-1031(1998)参照。本反応中、プローブの開裂はレポーター色素とクエンチャー色素を分離させ、レポーターの増加した蛍光をもたらす。PCR産物の蓄積を、本レポーター色素の蛍光の増加のモニタリングにより直接検出する。Heid et al., Genome Res. 6(6):986-994(1996))。核酸標的の出発コピーの数が多いほど、蛍光のより速い著しい増加が観察される。Gibson, Heid & Williams et al., Genome Res. 6:995-1001(1996)参照。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0169

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0169】

関係試験は、分類別の遺伝子型を優性に関する仮定条件なしで独立変数として、そして種々の効果変数を従属変数として使用した。連続的な従属変数の試験はANCOVA解析を使用し、ロジスティック回帰を分類別の従属変数について使用した。結果はいずれも試験した多数の仮説に対して調節していないことは注意すべきである。p < 0.05の閾値を使用して示唆的な関係を定義した。遺伝子型 - 表現型関係解析における共変量は：(1)処置の用量レベル；(2)A2201(実施例I参照)におけるSTU1Aとしてコードされる試験領域またはA2203における領域；(3)MSDBPおよびMSSBPのベースライン測定値；および(4)人種であった。解析は、最初の3個のアリスキレン処置アームからのサンプル全てにおいて行った。示唆的関係が示されたとき、同じ解析をイルベサルタンおよびプラセボアームで行った。

【表8】

表6

#### 遺伝子型同定した患者の人口統計およびベースラインMSDPB特性(平均±SE)

A2201(実施例 I 参照)				A2203(本実施例)				
処置	N=	BMI	年齢	MSDBP ベースライ	処置	N=	年齢	MSDBP ベースライ
アリスケレン 150mg	99	31.01± 0.67	54.15± 1.30	98.76± 0.34	アリスケレン75mg	102	54.73± 1.37	98.69± 0.28
アリスケレン 300mg	96	30.79± 0.58	55.93± 1.03	99.16± 0.36	アリスケレン150mg	115	55.83± 1.18	99.47± 0.35
アリスケレン 600mg	101	30.53± 0.65	55.97± 1.08	98.90± 0.38	アリスケレン300mg	102	57.09± 1.22	99.26± 0.34
イルベサルタ ン 150mg プロセボ	99	31.81± 0.72	56.66± 1.21	99.41± 0.40	バカルタン80mg g	39	58.08± 1.77	99.30± 0.61
	103	30.65± 0.60	58.21± 1.15	98.89± 0.33	バカルタン160mg g	33	53.45± 2.15	98.87± 0.69
					バカルタン320mg g	34	55.50± 1.65	99.16± 0.57
					アリスケレン75mg およびバカルタ ン80mg	35	55.43± 1.95	99.73± 0.64
					アリスケレン150mg およびバカルタ ン160mg	34	56.26± 1.94	99.32± 0.61
					アリスケレン300mg およびバカルタ ン320mg	41	57.10± 1.86	98.82± 0.46
					バカルタン160mg gおよびHCT	41	55.41± 1.93	98.83± 0.55
					Z12.5mg プロセボ	108	55.80± 1.24	98.86± 0.29

## 【手続補正4】

### 【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 7 6

### 【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【 0 1 7 6 】

## アリスキレン

の関係を繰り返すことを試みたとき、結果は繰り返さなかった( $p > 0.05$ )。関係の傾向もいずれも観察されなかった。予備的臨床結果の要約において、プラセボ応答が以前みられたより高かったため(8.6 mmHg)、アリスキレン処置の用量応答およびプラセボ減算効果は予測より低かった。この矛盾は、少なくとも一部、A G T R 2 関係の増幅の不足によるものであろう。