

【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 1 部門第 1 区分
【発行日】令和 6 年 10 月 2 日(2024.10.2)

【公開番号】特開 2024-26847(P2024-26847A)
【公開日】令和 6 年 2 月 28 日(2024.2.28)
【年通号数】公開公報(特許)2024-037
【出願番号】特願 2024-5910(P2024-5910)
【国際特許分類】

C 1 2 Q 1/56(2006.01)

10

C 0 7 K 7/00(2006.01)

【F I】

C 1 2 Q 1/56 Z N A

C 0 7 K 7/00

【手続補正書】

【提出日】令和 6 年 9 月 19 日(2024.9.19)

【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

20

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血漿カリクレイン (p K a l) 介在障害の治療を評価するための方法であって、
(i) p K a l 介在障害の治療を受ける患者から治療前、治療後および / または治療過程の間に採取された生体試料をプロテアーゼと接触させて、複数の消化されたペプチドを生じさせるステップと；

(i i) 前記生体試料の各々における前記複数の消化されたペプチドにおいて、切断された高分子量キニノーゲン (H M W K) を表すシグネチャーペプチドのレベルを測定するステップと；

30

(i i i) 治療後または治療過程の間に採取された生体試料における前記シグネチャーペプチドのレベルが、治療前に採取された生体試料における前記シグネチャーペプチドのレベルに比べて増加するか同じままである場合に、前記患者が前記治療に応答しないと特定するステップと；

を含む、方法。

【請求項 2】

前記シグネチャーペプチドが、切断された H M W K の 4 6 k D a の軽鎖を表す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 4 6 k D a の軽鎖を表すシグネチャーペプチドが、

K H N L G H G H (配列番号 1)、

K H N L G H G H K H E (配列番号 2)；

K H N L G H G H K (配列番号 3)；または

K H N L G H G H K H E R (配列番号 4)

である、請求項 2 に記載の方法。

40

【請求項 4】

前記シグネチャーペプチドが、切断された H M W K の 5 6 k D a の軽鎖を表す、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

50

前記 5 6 k D a の軽鎖を表すシグネチャーペプチドが、S S R I G E (配列番号 5) である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記プロテアーゼが、キモトリプシン、エンドプロテイナーゼ G l u - C、エンドプロテイナーゼ A s p - N、カテプシン G、およびエンドプロテイナーゼ L y s - C からなる群から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

完全長の H M W K を表すシグネチャーペプチドのレベルを測定するステップをさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記完全長の H M W K を表すシグネチャーペプチドが、
G H E K Q R K H (配列番号 6) ;
K Q R K H N L G H G H K H E (配列番号 7) ;
D W G H E K Q R K H N L G H G H K H E R (配列番号 1 7) ;
H N L G H G H K (配列番号 9) ; または
S Y Y F D L T D G L S (配列番号 1 0)
である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記切断された H M W K を表すシグネチャーペプチドのレベル、前記完全長の H M W K を表すシグネチャーペプチドのレベル、またはその両方が、液体クロマトグラフィー - 質量分析 (L C - M S) により測定される、請求項 7 または 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ステップ (i i i) で応答しないと特定された患者から治療後または治療過程の間に採取された生体試料における前記シグネチャーペプチドのレベルは、健常な対象から採取された生体試料における前記シグネチャーペプチドのレベルよりも高い、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

血漿カリクレイン (p K a l) 介在障害の治療を評価するための方法であって、
(i) p K a l 介在障害の治療を受ける患者から治療前、治療後および / または治療過程の間に採取された生体試料をプロテアーゼと接触させて、複数の消化されたペプチドを生じさせるステップと ;

(i i) ステップ (i) から得た第 1 の消化されたペプチドのレベルを測定するステップであって、前記第 1 の消化されたペプチドが、完全長の高分子量キニノーゲン (H M W K) と比較して切断された H M W K に固有である、ステップと ;

(i i i) ステップ (i) から得た第 2 の消化されたペプチドのレベルを測定するステップであって、前記第 2 の消化されたペプチドが、低分子量キニノーゲン (L M W K) と比較して H M W K に固有である、ステップと ;

(i v) 前記第 1 の消化されたペプチドと前記第 2 の消化されたペプチドとの間の比率を決定するステップと ;

(v) 治療後または治療過程の間に採取された生体試料における前記第 1 の消化されたペプチド対前記第 2 の消化されたペプチドの比率が、治療前に採取された生体試料における前記第 1 の消化されたペプチド対前記第 2 の消化されたペプチドの比率に比べて増加するか同じままである場合に、前記患者が前記治療に応答しないと特定するステップと ;
を含む、方法。

【請求項 12】

前記第 1 の消化されたペプチドが S S R I G E (配列番号 5) である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記第 2 の消化されたペプチドが S Y Y F D L T D G L S (配列番号 1 0) である、請求項 11 または 12 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

前記プロテアーゼが、グルタミン酸残基の後ろを切断する、請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記プロテアーゼが、エンドプロテイナーゼ Glu - C またはカテプシン G である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記プロテアーゼが、エンドプロテイナーゼ Glu - C である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記第 1 の消化されたペプチドおよび前記第 2 の消化されたペプチドが液体クロマトグラフィー - 質量分析 (LC - MS) により測定される、請求項 11 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

ステップ (iii) で応答しないと特定された患者から治療後または治療過程の間に採取された生体試料における前記第 1 の消化されたペプチド対前記第 2 の消化されたペプチドの比率は、健常な対象から採取された生体試料における前記第 1 の消化されたペプチド対前記第 2 の消化されたペプチドの比率よりも高い、請求項 11 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

前記複数の生体試料が血液試料または血漿試料である、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記生体試料は、プロテアーゼ阻害剤の混合物を含む液体製剤を含む真空採血管に回収された血漿試料である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記真空採血管が抗凝固剤を含む、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

ステップ (i) が還元剤の存在下で行われる、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記生体試料は、90 で 1 時間、前記還元剤と共にインキュベートされる、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

ステップ (i) が、プロテアーゼ阻害剤、抗凝固剤、またはプロテアーゼ阻害剤と抗凝固剤の両方、の非存在下で行われる、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 25】

ステップ (i) において、プロテアーゼ / HMWK の比率が約 1 : 20 である、請求項 16 ~ 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記 pKa1 介在障害が、遺伝性血管性浮腫 (HAE) である、請求項 1 ~ 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 27】

前記患者は、抗ヒスタミン療法、副腎皮質ステロイド療法、またはその両方に耐性がある、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記患者は、前記 pKa1 介在障害の症状を有する、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記症状は、浮腫；腫脹の再発性の発作；完全に末梢性または主に末梢性である腫脹；

10

20

30

40

50

蕁麻疹；感染症のエビデンスの非存在下での発赤、疼痛、および腫脹；または非ヒスタミン介在性浮腫である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記患者は、

前記試料が採取された時点において前記 p K a 1 介在障害の症状を有さない；

前記 p K a 1 介在障害の症状の病歴を有さない；または

前記 p K a 1 介在障害の病歴を有さない；

請求項 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50