

【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5年6月16日(2023.6.16)

【公開番号】特開2022-141640(P2022-141640A)

【公開日】令和4年9月29日(2022.9.29)

【年通号数】公開公報(特許)2022-179

【出願番号】特願2022-96962(P2022-96962)

【国際特許分類】

C 12 Q 1/37(2006.01)

10

C 12 N 15/12(2006.01)

C 12 N 15/57(2006.01)

G 01 N 33/68(2006.01)

G 01 N 27/62(2021.01)

C 12 N 9/64(2006.01)

【F I】

C 12 Q 1/37 Z N A

C 12 N 15/12

C 12 N 15/57

G 01 N 33/68

20

G 01 N 27/62 V

C 12 N 9/64

【手続補正書】

【提出日】令和5年6月7日(2023.6.7)

【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】

30

【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象における血漿カリクレイン(pKa1)介在障害の治療の有効性を評価するための方法であって、

(i) pKa1介在障害の治療を受ける患者の複数の生体試料を治療過程の間に準備するステップと；

(ii) 前記複数の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；

(iii) 前記複数の生体試料の各々における複数の消化されたペプチドにおいてシグネチャーペプチドのレベルを測定するステップであって、前記シグネチャーペプチドが、切断された高分子量キニノーゲン(HMWK)を表す、ステップと；

(iv) 前記治療過程にわたる前記シグネチャーペプチドのレベルの変化に基づいて前記患者における前記治療の有効性を評価するステップと；
を含み、

前記シグネチャーペプチドのレベルが前記治療過程の間に減少することが、前記治療が前記患者において有効であることを示す、方法。

【請求項2】

前記シグネチャーペプチドが、切断されたHMWKの46kDaの軽鎖を表す、請求項1に記載の方法。

40

50

【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。

【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。

10

【請求項 5】

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。

20

【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 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 10】

対象における血漿カリクレイン (p K a 1) 介在障害の治療の有効性を評価するための方法であって、

(i) p K a 1 介在障害の治療を受ける患者の複数の生体試料を治療過程の間に準備するステップと；

(i i) 前記複数の生体試料をプロテアーゼと接觸させて、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 i) ステップ (i 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と；

(i v) ステップ (i 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) と比較して高分子量キニノーゲン (H M W K) に固有である、ステップと；

(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 i) 前記治療過程にわたる前記第 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の変化に基づいて前記患者における前記治療の有効性を評価するステップと；

を含み、

40

50

前記比率が前記治療過程の間に減少することが、前記治療が前記患者において有効であることを示す。

方法。

【請求項 1 1】

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 1 0 に記載の方法。

【請求項 1 2】

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 1 0 または 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

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 1 0 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記プロテアーゼが、エンドプロテイナーゼ G l u - C またはカテプシン G である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記プロテアーゼが、エンドプロテイナーゼ G l u - C である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

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 (L C - M S) により測定される、請求項 1 0 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

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 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記 p K a 1 介在障害が、遺伝性血管性浮腫 (H A E) である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記治療は、カリクレイン結合剤、プラジキニン B 2 受容体拮抗薬、または C 1 - I N H 置換剤である、治療剤を伴う、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記治療は、少なくとも 1 種の p K a 1 阻害剤を伴う、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記複数の生体試料のうちの少なくとも 1 つが、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 ~ 2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記真空採血管が S C A T チューブである、請求項 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

ステップ (i i) が還元剤の存在下で行われる、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記生体試料は、9 0 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 2 3 に記載の方法。

【請求項 2 5】

ステップ (i 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 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

10

20

30

40

50

ステップ(i i)において、プロテアーゼ / H M W K の比率が約 1 : 2 0 である、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記複数の試料のうちの少なくとも 1 つは、治療前に、治療後に、および / または治療過程の間に、取得される、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50