

【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 4 年 1 月 6 日 (2022.1.6)

【公表番号】特表 2021-505844 (P2021-505844A)

【公表日】令和 3 年 2 月 18 日 (2021.2.18)

【年通号数】公開・登録公報 2021-008

【出願番号】特願 2019-572216 (P2019-572216)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/532 (2006.01)

C 0 7 K 16/18 (2006.01)

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/532 A

C 0 7 K 16/18 Z N A

C 0 7 K 16/40

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 11 月 26 日 (2021.11.26)

【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】

頭部への損傷を負った、又は負った可能性があるヒト対象が、中等度～重度の外傷性脳損傷 (TBI) を有するのかどうかの決定の一助となる方法であって、

実際の損傷又は推測される損傷の後、約 48 時間以内に、前記対象から得られた試料に対して、アッセイを実施して、グリア原線維性酸性タンパク質 (GFAP) の前記試料中レベルと、ユビキチンカルボキシ末端ヒドロラーゼ 1 (UCH-L1) の前記試料中レベルとの組合せを測定するステップ；及び

GFAP の前記試料中レベルが、GFAP の、約 105 pg/mL ～ 約 890 pg/mL の基準レベルと等しく、UCH-L1 の前記試料中レベルが、UCH-L1 の、約 110 pg/mL ～ 約 2000 pg/mL の基準レベルと等しい場合に、前記対象が、中等度、重度又は中等度～重度の TBI を負っていないことを決定するステップを含む方法。

【請求項 2】

前記対象が、前記アッセイが実施される前に、又は実施された後において、GCS (Glasgow Coma Scale) スコアを受けており、前記対象が、前記 GCS スコアに基づき、中等度、重度又は中等度～重度の TBI を有すると推測される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

(a) GFAP の前記基準レベルが、約 105 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 840 pg/mL である；(b) GFAP の前記基準レベルが、約 150 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 2000 pg/mL である；(c) GFAP の前記基準レベルが、約 240 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 860 pg/mL である；(d) GFAP の前記基準レベルが、約 265

pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約860pg/mLである；(e)GFAPの前記基準レベルが、約370pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約110pg/mLである；(f)GFAPの前記基準レベルが、約505pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約1580pg/mLである；(g)GFAPの前記基準レベルが、約695pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約1570pg/mLである；又は(h)GFAPの前記基準レベルが、約890pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約920pg/mLである、請求項1又は2のいずれかに記載の方法。

【請求項4】

GFAPの基準レベル及びUCH-L1の基準レベルが、約79%以上の感度及び約33%以上の特異度を有するアッセイにより決定される、請求項1～3のいずれかに記載の方法。

【請求項5】

前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約8時間～約16時間以内に、前記対象から得られる、請求項1～4のいずれかに記載の方法。

【請求項6】

前記アッセイが、GFAP又はUCH-L1を、個別に測定又は検出するアッセイと比較して、少なくとも2%高い感度及び少なくとも3%高い特異度を有する、請求項1～5のいずれかに記載の方法。

【請求項7】

(a)前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約8時間～約12時間以内に、前記対象から得られ；GFAPの前記基準レベルが、約240pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約860pg/mLであり；前記アッセイが、97%以上の感度及び51%以上の特異度を有する；

(b)前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約12時間～約16時間以内に、前記対象から得られ；GFAPの前記基準レベルが、約105pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約840pg/mLであり；前記アッセイが、97.5%以上の感度及び36%以上の特異度を有する；

(c)前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約8時間～約12時間以内に、前記対象から得られ；GFAPの前記基準レベルが、約890pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約920pg/mLであり；前記アッセイが、90%以上の感度及び79%以上の特異度を有する；又は

(d)前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約12時間～約16時間以内に、前記対象から得られ；GFAPの前記基準レベルが、約505pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約1580pg/mLであり；前記アッセイが、90%以上の感度及び66%以上の特異度を有する、

請求項1～6のいずれかに記載の方法。

【請求項8】

頭部への損傷を負った、又は負った可能性があるヒト対象に対して、頭部コンピュータ断層撮影(CT)スキャンを実施するのかどうかの決定の一助となる方法であって、

実際の損傷又は推測される損傷の後、約48時間以内に、前記対象から得られた試料に対して、アッセイを実施して、グリア原線維性酸性タンパク質(GFAP)の前記試料中レベルと、ユビキチンカルボキシ末端ヒドロラーゼ1(UCH-L1)の前記試料中レベルとの組合せを測定するステップ；及び

GFAPの前記試料中レベルが、GFAPの、約50pg/mL～約975g/mLの基準レベルと等しく、UCH-L1の前記試料中レベルが、UCH-L1の、約90pg/mL～約2000pg/mLの基準レベルと等しい場合に、前記対象が、CTスキャンを必要としないと決定するステップを含む方法。

【請求項9】

( a ) G F A P の前記基準レベルが、約 5 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 2 0 0 0 p g / m L である；( b ) G F A P の前記基準レベルが、約 9 5 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 2 0 0 0 p g / m L である；( c ) G F A P の前記基準レベルが、約 1 1 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 2 0 0 0 p g / m L である；( d ) G F A P の前記基準レベルが、約 1 1 5 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 1 1 0 p g / m L である；( e ) G F A P の前記基準レベルが、約 1 4 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 2 0 0 0 p g / m L である；( f ) G F A P の前記基準レベルが、約 1 5 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 1 9 0 p g / m L である；( g ) G F A P の前記基準レベルが、約 1 9 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 9 0 p g / m L である；( h ) G F A P の前記基準レベルが、約 2 4 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 3 0 0 p g / m L である；( i ) G F A P の前記基準レベルが、約 2 8 5 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 1 9 0 p g / m L である；( j ) G F A P の前記基準レベルが、約 5 0 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 1 4 5 0 p g / m L である；( k ) G F A P の前記基準レベルが、約 5 5 5 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 8 1 0 p g / m L である；( l ) G F A P の前記基準レベルが、約 8 0 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 9 0 0 p g / m L である；( m ) G F A P の前記基準レベルが、約 8 4 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 2 0 0 0 p g / m L である；( n ) G F A P の前記基準レベルが、約 8 8 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 8 1 0 p g / m L である；又は( o ) G F A P の前記基準レベルが、約 9 7 5 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 1 5 8 0 p g / m L である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 1 0】

G F A P の基準レベル及び U C H - L 1 の基準レベルが、約 5 4 % 以上の感度及び約 3 2 % 以上の特異度を有するアッセイにより決定される、請求項 8 又は 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約 4 時間～約 1 6 時間以内に、前記対象から得られる、請求項 8 ～ 1 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2】

前記アッセイが、G F A P 又は U C H - L 1 を、個別に測定又は検出するアッセイと比較して、少なくとも 2 % 高い感度及び少なくとも 4 % 高い特異度を有する、請求項 8 ～ 1 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3】

( a ) 前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約 4 時間～約 8 時間以内に、前記対象から得られ；G F A P の前記基準レベルが、約 1 1 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 2 0 0 0 p g / m L であり；前記アッセイが、9 5 % 以上の感度及び 6 2 % 以上の特異度を有する；

( b ) 前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約 8 時間～約 1 2 時間以内に、前記対象から得られ；G F A P の前記基準レベルが、約 2 4 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 3 0 0 p g / m L であり；前記アッセイが、9 1 . 5 % 以上の感度及び 5 2 % 以上の特異度を有する；又は

( c ) 前記試料が、前記実際の損傷又は推測される損傷の後、約 1 2 時間～約 1 6 時間以内に、前記対象から得られ；G F A P の前記基準レベルが、約 1 9 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 9 0 p g / m L であり；前記アッセイが、9 9 % 以上の感度及び 3 6 % 以上の特異度を有する、請求項 8 ～ 1 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4】

頭部への損傷を負ったヒト対象が、外傷性脳損傷 ( T B I ) を負ったのかどうかの決定の一助となる方法であって、

損傷の後、約 48 時間以内に、前記対象から得られた試料に対して、アッセイを実施して、グリア原線維性酸性タンパク質 (GFAP) の前記試料中レベルと、ユビキチンカルボキシ末端ヒドロラーゼ L1 (UCH-L1) の前記試料中レベルとの組合せを測定するステップ；及び

GFAP の前記試料中レベルが、GFAP の、約 15 pg/mL ~ 約 40 pg/mL の基準レベルと等しく、UCH-L1 の前記試料中レベルが、UCH-L1 の、約 70 pg/mL ~ 約 150 pg/mL の基準レベルと等しい場合に、前記対象が、TBI を負っている可能性が、そうでない可能性より高いと決定するステップを含む方法。

【請求項 15】

(a) GFAP の前記基準レベルが、約 10 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 60 pg/mL である；(b) GFAP の前記基準レベルが、約 15 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 70 pg/mL である；(c) GFAP の前記基準レベルが、約 15 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 90 pg/mL である；(d) GFAP の前記基準レベルが、約 15 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 150 pg/mL である；(e) GFAP の前記基準レベルが、約 20 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 60 pg/mL である；(f) GFAP の前記基準レベルが、約 30 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 70 pg/mL である；又は (g) GFAP の前記基準レベルが、約 30 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 110 pg/mL である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

GFAP の基準レベル及び UCH-L1 の基準レベルが、約 90 % 以上の感度及び約 35 % 以上の特異度を有するアッセイにより決定される、請求項 14 又は 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記試料が、前記損傷後、約 4 時間 ~ 約 16 時間以内に、前記対象から得られる、請求項 14 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記アッセイが、GFAP 又は UCH-L1 を、個別に測定又は検出するアッセイと比較して、少なくとも 3 % 高い感度及び少なくとも 17 % 高い特異度を有する、請求項 14 ~ 17 のいずれかに記載の方法。

【請求項 19】

(a) 前記試料が、前記損傷の後、約 8 時間 ~ 約 12 時間以内に、前記対象から得られ；GFAP の前記基準レベルが、約 30 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 110 pg/mL であり；前記アッセイが、92 % 以上の感度及び 99 % 以上の特異度を有する；

(b) 前記試料が、前記損傷の後、約 12 時間 ~ 約 16 時間以内に、前記対象から得られ；GFAP の前記基準レベルが、約 30 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 110 pg/mL であり；前記アッセイが、90 % 以上の感度及び 99 % 以上の特異度を有する；

(c) 前記試料が、前記損傷の後、約 4 時間 ~ 約 8 時間以内に、前記対象から得られ；GFAP の前記基準レベルが、約 40 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 100 pg/mL であり；前記アッセイが、90 % 以上の感度及び 94 % 以上の特異度を有する；

(d) 前記試料が、前記損傷の後、約 8 時間 ~ 約 12 時間以内に、前記対象から得られ；GFAP の前記基準レベルが、約 15 pg/mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 150 pg/mL であり；前記アッセイが、95 % 以上の感度及び 82 % 以上の特異度を有する；又は

(e) 前記試料が、前記損傷の後、約 12 時間 ~ 約 16 時間以内に、前記対象から得ら

れ；GFAPの前記基準レベルが、約20 pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約60 pg/mLであり；前記アッセイが、95%以上の感度及び65%以上の特異度を有する、

請求項14～18のいずれかに記載の方法。

【請求項20】

頭部への損傷を負った、又は負った可能性があるヒト対象に対して、頭部核磁気共鳴イメージング(MRI)手順を実施するのかどうかの決定の一助となる方法であって、

実際の損傷又は推測される損傷の後、約48時間以内に、前記対象から得られた試料に対して、アッセイを実施して、グリア原線維性酸性タンパク質(GFAP)の前記試料中レベルと、ユビキチンカルボキシ末端ヒドロラーゼL1(UCH-L1)の前記試料中レベルとの組合せを測定するステップ；及び

(a) GFAPの前記試料中レベルが、GFAPの、約15 pg/mLの基準レベル未満であり、UCH-L1の前記試料中レベルが、UCH-L1の、約50 pg/mLの基準レベル未満である場合に、前記対象が、MRI手順を必要としないと決定するステップ；又は

(b) GFAPの前記試料中レベルが、GFAPの、約15 pg/mL～約1000 g/mLの基準レベルと等しく、UCH-L1の前記試料中レベルが、UCH-L1の、約50 pg/mL～約2000 g/mLの基準レベルと等しい場合に、前記対象が、MRI手順を必要とする可能性が、そうでない可能性より高いと決定するステップ；又は

(c) GFAPの前記試料中レベルが、GFAPの、約1000 pg/mLの基準レベルより高く、UCH-L1の前記試料中レベルが、UCH-L1の、約2000 pg/mLの基準レベルより高い場合に、前記対象が、MRI手順を必要とする可能性が、そうでない可能性より高いと決定するステップ

を含む方法。

【請求項21】

GFAPの基準レベル及びUCH-L1の基準レベルが、約80%～約98%の感度及び約30%～約85%の特異度を有するアッセイにより決定される、請求項20に記載の方法。

【請求項22】

前記対象が、前記アッセイが実施される前に、陰性のCTスキャン結果を受けている、請求項20又は21に記載の方法。

【請求項23】

頭部損傷を負った、又は負った可能性があるヒト対象の転帰を予測する一助となる、又は予測するための方法であって、

実際の損傷又は推測される損傷の後、約48時間以内に、前記対象から得られた試料に対して、アッセイを実施して、グリア原線維性酸性タンパク質(GFAP)の前記試料中レベルと、ユビキチンカルボキシ末端ヒドロラーゼL1(UCH-L1)の前記試料中レベルとの組合せを測定又は検出するステップ；及び

GFAPの前記試料中レベルが、GFAPの、約80 pg/mL～約2000 g/mLの基準レベルと等しく、UCH-L1の前記試料中レベルが、UCH-L1の、約130 pg/mL～約2000 pg/mLの基準レベルと等しい場合に、前記対象について、思わしくない転帰を予測する可能性が、そうでない可能性より高いステップを含む方法。

【請求項24】

GFAPのレベルを測定するステップが、

(a) 前記試料を、同時に、又は逐次的に、任意の順序において、

(1) GFAP上又はGFAP断片上のエピトープに結合して、少なくとも1つのGFAP捕捉抗体-GFAP抗原複合体を形成する、少なくとも1つのGFAP捕捉抗体、及び

(2) 検出可能な標識を含み、前記GFAP捕捉抗体が結合していないGFAP上の

エピトープに結合する、少なくとも１つの G F A P 検出抗体

と接触させて、少なくとも１つの G F A P 捕捉抗体 - G F A P 抗原 - 少なくとも１つの G F A P 検出抗体複合体を形成すること；並びに

( b ) G F A P の、前記試料中量又は前記試料中濃度を、前記少なくとも１つの G F A P 捕捉抗体 - G F A P 抗原 - 少なくとも１つの G F A P 検出抗体複合体内の検出可能な標識により発生したシグナルに基づき測定すること

を含む、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5】

U C H - L 1 のレベルを測定するステップが、

( a ) 前記試料を、同時に、又は逐次的に、任意の順序において、

( 1 ) U C H - L 1 上又は U C H - L 1 断片上のエピトープに結合して、少なくとも１つの U C H - L 1 捕捉抗体 - U C H - L 1 抗原複合体を形成する、少なくとも１つの U C H - L 1 捕捉抗体、及び

( 2 ) 検出可能な標識を含み、前記少なくとも１つの U C H - L 1 捕捉抗体が結合していない U C H - L 1 上のエピトープに結合する、少なくとも１つの U C H - L 1 検出抗体

と接触させて、少なくとも１つの U C H - L 1 捕捉抗体 - U C H - L 1 抗原 - 少なくとも１つの U C H - L 1 検出抗体複合体を形成すること；並びに

( b ) U C H - L 1 の、前記試料中量又は前記試料中濃度を、前記少なくとも１つの U C H - L 1 捕捉抗体 - U C H - L 1 抗原 - 少なくとも１つの U C H - L 1 検出抗体複合体内の検出可能な標識により発生したシグナルに基づき測定すること

を含む、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記試料が、全血試料、血清試料、脳脊髄液試料、組織試料、体液及び血漿試料からなる群から選択される、請求項 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記試料が：

( a ) 前記対象が、物理的振盪、閉鎖性頭部外傷若しくは開放性頭部外傷をもたらす外部の機械的力若しくは他の力、１回以上の転倒、爆発若しくは爆破による鈍的衝撃により引き起こされた頭部への損傷又は他の種類の鈍力外傷を負った後において；

( b ) 前記対象が、化学物質、毒素又は化学物質と毒素との組合せを摂取した、又はこれらへと曝露された後において；又は

( c ) 自己免疫疾患、代謝性障害、脳腫瘍、低酸素症、ウイルス、髄膜炎、水頭症又はこれらの組合せを患う対象から

得られる、請求項 1 ~ 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記対象を、モニタリングするステップをさらに含む、請求項 1 ~ 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記試料が、前記対象が整形外科損傷を負った後において得られる、請求項 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記アッセイが、( a ) イムノアッセイ；( b ) 臨床化学アッセイ又は( c ) 単一分子検出アッセイである、請求項 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。