

【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105pg/mL～約890pg/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110pg/mL～約2000pg/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105pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約840pg/mLである；(b) GFAPの前記基準レベルが、約150pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約2000pg/mLである；(c) 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 860 pg / mL である；(e) G F A P の前記基準レベルが、約 370 pg / mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 110 pg / mL である；(f) G F A P の前記基準レベルが、約 505 pg / mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 1580 pg / mL である；(g) G F A P の前記基準レベルが、約 695 pg / mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 1570 pg / mL である；又は(h) G F A P の前記基準レベルが、約 890 pg / mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 920 pg / 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】

G F A P 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、G F A P 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；G F A P 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；G F A P 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；G F A P の前記基準レベルが、約 890 pg / mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 920 pg / 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；G F A P の前記基準レベルが、約 505 pg / mL であり、UCH-L1 の前記基準レベルが、約 1580 pg / 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 (G F A P) 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

G F A P の前記試料中レベルが、G F A P の、約 50 pg / mL ~ 約 975 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 90 pg / mL ~ 約 2000 pg / 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15pg/mL～約40pg/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70pg/mL～約150pg/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10pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約60pg/mLである；(b) GFAPの前記基準レベルが、約15pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約70pg/mLである；(c) GFAPの前記基準レベルが、約15pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約90pg/mLである；(d) GFAPの前記基準レベルが、約15pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約150pg/mLである；(e) GFAPの前記基準レベルが、約20pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約60pg/mLである；(f) GFAPの前記基準レベルが、約30pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約70pg/mLである；又は(g) GFAPの前記基準レベルが、約30pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約110pg/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30pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約110pg/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30pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約110pg/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40pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約100pg/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15pg/mLであり、UCH-L1の前記基準レベルが、約150pg/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；G F A P の前記基準レベルが、約 2 0 p g / m L であり、U C H - L 1 の前記基準レベルが、約 6 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 5 % 以上の特異度を有する。

請求項 1 4 ~ 1 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 2 0】

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 (M R I) 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 4 8 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 (G F A P) 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 L 1 (U C H - L 1) 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) G F A P の前記試料中レベルが、G F A P の、約 1 5 p g / m L の基準レベル未満であり、U C H - L 1 の前記試料中レベルが、U C H - L 1 の、約 5 0 p g / m L の基準レベル未満である場合に、前記対象が、M R I 手順を必要としないと決定するステップ；又は

(b) G F A P の前記試料中レベルが、G F A P の、約 1 5 p g / m L ~ 約 1 0 0 0 g / m L の基準レベルと等しく、U C H - L 1 の前記試料中レベルが、U C H - L 1 の、約 5 0 p g / m L ~ 約 2 0 0 0 g / m L の基準レベルと等しい場合に、前記対象が、M R I 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) G F A P の前記試料中レベルが、G F A P の、約 1 0 0 0 p g / m L の基準レベルより高く、U C H - L 1 の前記試料中レベルが、U C H - L 1 の、約 2 0 0 0 p g / m L の基準レベルより高い場合に、前記対象が、M R I 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 2 1】

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 8 0 % ~ 約 9 8 % の感度及び約 3 0 % ~ 約 8 5 % の特異度を有するアッセイにより決定される、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記対象が、前記アッセイが実施される前に、陰性の C T スキャン結果を受けている、請求項 2 0 又は 2 1 に記載の方法。

【請求項 2 3】

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 4 8 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 (G F A P) 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 L 1 (U C H - L 1) 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

G F A P の前記試料中レベルが、G F A P の、約 8 0 p g / m L ~ 約 2 0 0 0 g / m L の基準レベルと等しく、U C H - L 1 の前記試料中レベルが、U C H - L 1 の、約 1 3 0 p g / m L ~ 約 2 0 0 0 p g / m L 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 2 4】

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

(2) 検出可能な標識を含み、前記 G F A P 捕捉抗体が結合していない G F A P 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。