

【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】平成29年12月28日 (2017.12.28)

【公表番号】特表2017-500547(P2017-500547A)

【公表日】平成29年1月5日 (2017.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2017-001

【出願番号】特願2016-530994(P2016-530994)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

C 1 2 Q 1/02 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

G 0 1 N 33/72 (2006.01)

【 F I 】

G 0 1 N 33/53 D

C 1 2 Q 1/02 Z N A

C 0 7 K 7/06

G 0 1 N 33/72 A

【手続補正書】

【提出日】平成29年11月14日 (2017.11.14)

【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】

心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害になる対象のリスクを予測する方法、或いは、対象における心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害を診断する方法であって、

( i ) トロポニン T 上流オープンリーディングフレーム ( T n T u O R F ) ペプチドと、前記 T n T u O R F ペプチドに選択的に結合する結合剤との間の結合を検出することによって、前記対象からの生体試料中の T n T u O R F ペプチドのレベルを測定し、前記対象の T n T u O R F ペプチドの循環レベルを決定するステップと、

( i i ) ( i ) で測定された前記 T n T u O R F ペプチドのレベルと、適切な対照集団からの T n T u O R F ペプチドの基準循環レベルとを比較するステップと

を含み、

前記対照集団の T n T u O R F ペプチドの基準循環レベルと比較した前記患者の前記 T n T u O R F ペプチドの循環レベルの高い数値が、心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害になることの予測であり、或いは、心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害を示す方法。

【請求項 2】

前記ステップ ( i ) が、第 1 の時間の点において前記対象から採取された第 1 の生体試料中の前記 T n T u O R F ペプチドのレベルを測定し、第 1 の T n T u O R F ペプチドの循環レベルを決定するステップと、

前記対象からより後の時間の点で採取された第 2 の生体試料中の前記 T n T u O R F ペプチドのレベルを測定し、第 2 の T n T u O R F ペプチドの循環レベルを決定するステップと、

前記第 1 の T n T u O R F ペプチドの循環レベルと、前記第 2 の T n T u O R F ペプチドの循環レベルとを比較するステップと、

を含み、

前記第1の循環レベルに対する前記第2の循環レベルの増加が、心筋梗塞若しくは不安定狭心症以外の心臓障害になるリスク増加を示すか、或いは、心筋梗塞若しくは不安定狭心症以外の心臓障害、及び/又は心筋梗塞若しくは不安定狭心症以外の心臓障害の持続、を示す、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記対象における、心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害になることの予測であり、或いは、心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害を示す1つ又は複数のリスク因子の不存在又は存在を特定するステップをさらに含み、前記リスク因子が心拍数、ヘモグロビン濃度、血圧、年齢、性別、体重、身体活動レベル、肥満の家族歴、糖尿病の家族歴、心イベントの家族歴、並びにトロポニンT及びトロポニンIの循環レベルから選択される、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項4】

心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害のための薬物での処置、又は治療での処置に対する対象の反応性をモニターするための方法であって、

(i) トロポニンT上流オープンリーディングフレーム(TnTuORF)ペプチドと、前記TnTuORFペプチドに選択的に結合する結合剤との間の結合を検出することによって、前記対象からの第1の生体試料中の第1のTnTuORFのレベルを測定するステップと、

(ii) TnTuORFペプチドと、前記TnTuORFペプチドに選択的に結合する結合剤との間の結合を検出することによって、前記第1の生体試料よりの後で、かつ、前記対象が前記薬物での処置、又は前記治療での処置を受けた後の時間の点で、前記対象から採取された第2の生体試料中の第2のTnTuORFのレベルを測定するステップと、

(iii) 前記測定された前記第1の試料中の第1のTnTuORFの測定レベルと、前記測定された前記第2の試料中の第2のTnTuORFの測定レベルとを比較するステップと

を含み、

前記第1のTnTuORFのレベルに対する前記第2のTnTuORFのレベルの増加が、前記薬物での処置、又は前記治療での処置に対する前記対象での反応不良を示し、前記第1のTnTuORFのレベルに対する前記第2のTnTuORFのレベルの減少が、前記薬物での処置、又は前記治療での処置に対する前記対象での好反応を示す、方法。

【請求項5】

(a) 前記対照集団が、前記心臓障害であることがわかっている、かつ、前記対象と性別及び年齢を一致させた一人又は複数の対象を含むか、

(b) 前記TnTuORFペプチドの基準レベルが、前記対照集団からの平均循環TnTuORFペプチド濃度であるか、

(c) 前記心臓障害が、心房細動、心不全、心膜炎、神経伝導障害、血管迷走神経性失神、又はこれらのいずれかの組合せから選択されるか、

(d) 前記生体試料が、体液又は心臓組織試料であるか、或いは、

(e) 前記体液が、静脈血、動脈血、血漿、血清及び間質液から選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

TnTuORFペプチドに選択的に結合する前記結合剤が、

(i) 抗体又はその抗原結合断片が、

(ii) ポリクローナル、モノクローナル、キメラ若しくはヒト化抗体又はそれらの抗原結合断片が、

(iii) モノクローナル抗体又はその抗原結合断片、或いは

(iv) 固相に固定されている結合剤又は抗体から選択される、請求項1～5のいずれか一項に記載の方法。

【請求項7】

心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害を有する対象又はそのような心臓障害になるリスクがある対象からの生体試料中のトロポニンT上流オープンリーディングフレーム(TnTuORF)ペプチドのレベルを測定するアッセイであって、TnTuORFペプチドに選択的に結合し、かつ、前記対象からの生体試料中の前記TnTuORFペプチドとの結合に基づいて定量的に測定することができる結合剤をTnTuORFペプチドに結合するステップを含む、アッセイ。

【請求項8】

(a) 前記アッセイが、

(i) 前記対象からの生体試料中のトロポニンT上流オープンリーディングフレーム(TnTuORF)ペプチドのレベルを測定し、TnTuORFペプチドの測定レベルを得るステップと、

(ii) (i)の前記TnTuORFペプチドの測定レベルと適切な対照集団からの生体試料中のTnTuORFペプチドの基準レベルとを比較するステップとを含む、

(ii)の前記対照集団からの生体試料中のTnTuORFペプチドの基準レベルと比較した(i)で測定された前記TnTuORFペプチドのレベルの増加が、心筋梗塞若しくは不安定狭心症以外の心臓障害になることの予測であり、又は対象を心筋梗塞若しくは不安定狭心症以外の心臓障害と診断するのに役立ち、さらに、前記測定するステップが、前記TnTuORFペプチドと、前記TnTuORFペプチドに選択的に結合する結合剤との間の結合を検出することを含むか、

(b) 前記アッセイが、イムノアッセイ、酵素イムノアッセイ、ラジオイムノアッセイ又は化学発光アッセイを含むか、或いは、

(c) TnTuORFペプチドに選択的に結合する前記結合剤が抗体又はその抗原結合断片である、請求項7に記載のアッセイ。

【請求項9】

前記トロポニンT上流オープンリーディングフレーム(TnTuORF)ペプチドが、配列番号1、配列番号2、配列番号3又は配列番号4のいずれかで示されるアミノ酸配列を含む、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項10】

心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害を有する対象又はそのような心臓障害になるリスクがある対象からの生体試料中のトロポニンT上流オープンリーディングフレーム(TnTuORF)ペプチドのレベルを測定するためのキットであって、TnTuORFペプチドに選択的に結合する結合剤を含み、該結合剤は、TnTuORFペプチドとの結合に基づいて定量的に測定することができる、キット。

【請求項11】

(i) 前記TnTuORFペプチドに選択的に結合する前記結合剤が、抗体又はその抗原結合断片である、及び/又は

(ii) 前記試料中のTnTuORFペプチドのレベルの測定方法についての取扱説明書をさらに含む、請求項10に記載のキット。

【請求項12】

前記トロポニンT上流オープンリーディングフレーム(TnTuORF)ペプチドが、配列番号1、配列番号2、配列番号3又は配列番号4のいずれかで示されるアミノ酸配列を含む、請求項10又は11に記載のキット。

【請求項13】

トロポニンT上流オープンリーディングフレーム(TnTuORF)ペプチドに選択的に結合するTnTuORFペプチド結合剤であって、前記TnTuORFペプチド結合剤が、下記の(a)～(d)の少なくとも1つができ：

(a) 対象からの生体試料中のTnTuORFペプチドに結合し、それによって前記試料中のTnTuORFペプチドレベルを測定することによって、前記対象の心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害になるリスクを予測すること、

(b) 対象からの生体試料中の T n T u O R F ペプチドに結合し、それによって前記試料中の T n T u O R F ペプチドレベルを測定することによって、前記対象における心筋梗塞又は不安定狭心症以外の心臓障害を診断すること、

(c) 対象からの生体試料中の T n T u O R F ペプチドに結合し、それによって前記試料中の T n T u O R F ペプチドレベルを測定することによって、前記対象の心イベント後の対象における死亡率を予測すること、並びに

(d) 対象からの生体試料中の T n T u O R F ペプチドに結合し、それによって前記試料中の T n T u O R F ペプチドレベルを測定することによって、心イベント後に急性非代償性心不全になる対象のリスクを予測する際の N 末端脳ナトリウム利尿ペプチド ( N T - プロ B N P ) の感度を改善し、及び偽陽性パフォーマンスを低減すること、

前記 T n T u O R F ペプチド結合剤は、

T n T u O R F ペプチドに選択的に結合する前記結合剤が、

( i ) T n T u O R F ペプチドに選択的に結合する抗体又はその抗原結合断片が、

( i i ) T n T u O R F ペプチドに選択的に結合するポリクローナル、モノクローナル、キメラ若しくはヒト化抗体又はそれらの抗原結合断片が、

( i i i ) T n T u O R F ペプチドに選択的に結合するモノクローナル抗体又はその抗原結合断片、或いは

( i v ) T n T u O R F ペプチドに選択的に結合する固相に固定されている結合剤又は抗体

から選択される、T n T u O R F ペプチド結合剤。

【請求項 1 4】

配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3 又は配列番号 4 のいずれかで示されるアミノ酸配列を含むトロポニン T 上流オープンリーディングフレーム ( T n T u O R F ) ペプチドに選択的に結合する、請求項 1 3 に記載の T n T u O R F ペプチド結合剤。

【請求項 1 5】

配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3 又は配列番号 4 のいずれかで示されるアミノ酸配列を含む、単離されたトロポニン T 上流オープンリーディングフレーム ( T n T u O R F ) ペプチド。

【請求項 1 6】

心イベント後の対象における死亡率を予測するための、或いは、心イベント後に急性非代償性心不全になる対象のリスクを予測する際の N 末端脳ナトリウム利尿ペプチド ( N T - プロ B N P ) の感度を改善し、及び偽陽性パフォーマンスを低減するアッセイであって

、

前記アッセイが、前記対象からの生体試料を、前記生体試料中に存在するトロポニン T 上流オープンリーディングフレーム ( T n T u O R F ) ペプチドに結合するのに十分な条件及び時間で、結合剤に接触させることを含み、

前記結合剤が、前記 T n T u O R F ペプチドに選択的に結合し、前記対象からの生体試料中の前記 T n T u O R F ペプチドとの結合に基づいて定量的に測定することができる結合剤である、アッセイ。

【請求項 1 7】

前記トロポニン T 上流オープンリーディングフレーム ( T n T u O R F ) ペプチドが、配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3 又は配列番号 4 のいずれかで示されるアミノ酸配列からなる、請求項 1 6 に記載のアッセイ。