【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6年4月19日(2024.4.19)

【公開番号】特開2023-98918(P2023-98918A)
【公開日】令和5年7月11日(2023.7.11)
【年通号数】公開公報(特許)2023-129
【出願番号】特願2023-60013(P2023-60013)
【国際特許分類】
Ｇ０１Ｎ 33/53(2006.01)
【ＦＩ】
Ｇ０１Ｎ 33/53 P
Ｇ０１Ｎ 33/53 D

【手続補正書】
【提出日】令和6年4月11日(2024.4.11)
【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】
ヒトにおける傷害重症度を同定する方法であって、前記傷害は、電離放射線の吸収線量または放射線誘発の組織傷害であり、前記方法は、
（ａ）ヒト由来の試料中のバイオマーカーのパネルにおいてバイオマーカーのレベルを測定すること、
ここに、
前記試料は、全血、血清、血漿、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、
前記バイオマーカーのパネルは、唾液アルファ－アミラーゼ、ＣＤ５、ＣＤ２０、およびＦｌｔ－３Ｌを含み、
前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーのレベルは、多重イムノアッセイにおいて測定され、
前記多重イムノアッセイは、
（ｉ）前記試料と、（ａ）前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーに対する複数の捕捉抗体および（ｂ）前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーに対する複数の検出抗体とを接触させること、
ここに、各検出抗体は電気化学発光（ＥＣＬ）標識を含む、および
（ｉｉ）ＥＣＬ標識を検出し、それにより前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーの測定レベルを得ること
を含む；
（ｂ）前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーの測定レベルを、傷害重症度指標の関数として反応表面モデルに適合させること；
（ｃ）前記バイオマーカーのパネルを組み合わせるためのコスト関数をコンピュータ計算すること、
ここに、前記コスト関数は、
【数１】

$$F(SI)=\sum_{i=1}^{n}\left|Log\left(\frac{m_i}{M_i(SI)}\right)\right|$$

［式中、m_iは、各バイオマーカーｉの測定レベルであり、M_iは、各バイオマーカーの予測レベルであり、ＳＩは傷害重症度指標である］
である；および
（ｄ）前記傷害と前記試料の収集との間の時間間隔で前記コスト関数を最小限にする傷害重症度値を同定し、それにより傷害重症度を同定すること；
を含み、
前記適合、コンピュータ計算、および同定がプロセッサによって実行される、方法。
【請求項２】
前記バイオマーカーのパネルが血清アミロイドＡ（ＳＡＡ）をさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記多重イムノアッセイが前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーレベルを測定するように構成される複数のアッセイチャンバを含む１以上のマルチウェルアッセイプレートにおいて実行される、請求項１または２記載の方法。
【請求項４】
前記多重イムノアッセイが９６ウェルプレートにおいて実行され、前記ＥＣＬ標識がプレートリーダーで検出される、請求項１または２記載の方法。
【請求項５】
前記多重イムノアッセイがカートリッジ中で実行される、請求項１または２記載の方法。
【請求項６】
前記多重イムノアッセイが、入口、出口および検出チャンバを含むフローセルを含むアッセイカートリッジにおいて実行され、ここに、前記入口、出口および検出チャンバは前記フローセルを通る流路を画定し、前記検出チャンバは前記ＥＣＬ標識を検出するように構成される、請求項１または２記載の方法。
【請求項７】
前記多重イムノアッセイが１以上の固体表面で実行され、ここに、各固体表面は粒子の表面である、請求項１または２記載の方法。
【請求項８】
前記適合工程が、時間の関数として反応表面モデルに前記バイオマーカーの測定レベルを適合させることをさらに含む、請求項１～７のいずれか１項記載の方法。
【請求項９】
前記試料中の前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーのレベルを、対照試料中の前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーのレベルと比較する工程、および
１００％感度および１００％特異性で０Ｇｙの線量を受けたヒトを≧２Ｇｙの線量を受けたヒトから区別する、および／または、９６．９％感度および９８．５％特異性で≦１Ｇｙの線量を受けたヒトを≧２Ｇｙの線量を受けたヒトから区別する工程
をさらに含む、請求項１～８のいずれか１項記載の方法。
【請求項１０】
前記区別する工程が、１００％感度および１００％特異性で０Ｇｙの線量を受けたヒトを≧２Ｇｙの線量を受けたヒトから区別する、請求項９記載の方法。
【請求項１１】
前記区別する工程が、９６．９％感度および９８．５％特異性で≦１Ｇｙの線量を受けたヒトを≧２Ｇｙの線量を受けたヒトから区別する、請求項９記載の方法。

【請求項１２】
ヒトにおける傷害重症度を同定する方法であって、前記傷害は、電離放射線の吸収線量または放射線誘発の組織傷害であり、前記方法は、
（ａ）ヒト由来の試料中のバイオマーカーのパネルにおいてバイオマーカーのレベルを測定すること、
ここに、
前記試料は、全血、血清、血漿、およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、
前記バイオマーカーのパネルは、（ｉ）Ｆｌｔ－３Ｌ、ＥＰＯ、ｐ５３、ＣＤ２０、ＣＤ１７７、および血清アミロイドＡ（ＳＡＡ）、または（ｉｉ）ＣＤ２７、Ｆｌｔ－３Ｌ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＣＤ４５、ＩＬ－１２、およびＴＰＯを含み、
前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーのレベルは、多重イムノアッセイにおいて測定され、
前記多重イムノアッセイは、
（ｉ）前記試料と、（ａ）前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーに対する複数の捕捉抗体および（ｂ）前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーに対する複数の検出抗体とを接触させること、
ここに、各検出抗体は電気化学発光（ＥＣＬ）標識を含む、および
（ｉｉ）ＥＣＬ標識を検出し、それにより前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーの測定レベルを得ること
を含む；
（ｂ）前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーの測定レベルを、傷害重症度指標の関数として反応表面モデルに適合させること；
（ｃ）前記バイオマーカーのパネルを組み合わせるためのコスト関数をコンピュータ計算すること、
ここに、前記コスト関数は、
【数２】

$$F(SI)=\sum_{i=1}^{n}\left|Log\left(\frac{m_i}{M_i(SI)}\right)\right|$$

［式中、m_iは、各バイオマーカーｉの測定レベルであり、M_iは、各バイオマーカーの予測レベルであり、ＳＩは傷害重症度指標である］
である；および
（ｄ）前記傷害と前記試料の収集との間の時間間隔で前記コスト関数を最小限にする傷害重症度値を同定し、それにより傷害重症度を同定すること；
を含み、
前記適合、コンピュータ計算、および同定がプロセッサによって実行される、方法。
【請求項１３】
前記（ｉ）のバイオマーカーのパネルがＩＬ－１２、ＴＰＯまたはこれらの組み合わせをさらに含むか、または前記（ｉｉ）のバイオマーカーのパネルがＳＡＡをさらに含む、請求項１２記載の方法。
【請求項１４】
前記バイオマーカーのパネルが（ｉ）を含む、請求項１２記載の方法。
【請求項１５】
前記バイオマーカーのパネルがＩＬ－１２および／またはＴＰＯをさらに含む、請求項１４記載の方法。
【請求項１６】
前記バイオマーカーのパネルが（ｉｉ）を含む、請求項１２記載の方法。

【請求項１７】
前記バイオマーカーのパネルがＳＡＡをさらに含む、請求項１６記載の方法。
【請求項１８】
前記多重イムノアッセイが、前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーレベルを測定するように構成される複数のアッセイチャンバを含む１以上のマルチウェルアッセイプレートにおいて実行される、請求項１２～１７のいずれか１項記載の方法。
【請求項１９】
前記多重イムノアッセイが９６ウェルプレートにおいて実行され、前記ＥＣＬ標識がプレートリーダーで検出される、請求項１２～１７のいずれか１項記載の方法。
【請求項２０】
前記多重イムノアッセイがカートリッジ中で実行される、請求項１２～１７のいずれか１項記載の方法。
【請求項２１】
前記多重イムノアッセイが、入口、出口および検出チャンバを含むフローセルを含むアッセイカートリッジにおいて実行され、ここに、前記入口、出口および検出チャンバは前記フローセルを通る流路を画定し、前記検出チャンバは前記ＥＣＬ標識を検出するように構成される、請求項１２～１７のいずれか１項記載の方法。
【請求項２２】
前記多重イムノアッセイが１以上の固体表面で実行され、ここに、各固体表面は粒子の表面である、請求項１２～１７のいずれか１項記載の方法。
【請求項２３】
前記適合工程が、時間の関数として反応表面モデルに前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーの測定レベルを適合させることをさらに含む、請求項１２～２２のいずれか１項記載の方法。
【請求項２４】
前記試料中の前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーのレベルを、対照試料中の前記バイオマーカーのパネル中のバイオマーカーのレベルと比較する工程、および
１００％感度および１００％特異性で０Ｇｙの線量を受けたヒトを≧２Ｇｙの線量を受けたヒトから区別する、および／または、９６．９％感度および９８．５％特異性で≦１Ｇｙの線量を受けたヒトを≧２Ｇｙの線量を受けたヒトから区別する工程
をさらに含む、請求項１２～２３のいずれか１項記載の方法。
【請求項２５】
前記区別する工程が、１００％感度および１００％特異性で０Ｇｙの線量を受けたヒトを≧２Ｇｙの線量を受けたヒトから区別する、請求項２４記載の方法。
【請求項２６】
前記区別する工程が、９６．９％感度および９８．５％特異性で≦１Ｇｙの線量を受けたヒトを≧２Ｇｙの線量を受けたヒトから区別する、請求項２４記載の方法。
【請求項２７】
ヒト対象由来の試料中の唾液アルファ－アミラーゼ、ＣＤ５、ＣＤ２０、およびＦｌｔ－３Ｌを含む複数のバイオマーカーのレベルを多重イムノアッセイで測定するように構成されたアッセイシステムに動作可能に接続されたコンピュータシステムによって実行されるとき、該コンピュータシステムに、前記ヒト対象によって吸収された放射線量を同定する方法を実行させるコンピュータプログラムを格納している、非一時的なコンピュータ読み取り可能な記録媒体であって、前記方法が
（ａ）前記唾液アルファ－アミラーゼ、ＣＤ５、ＣＤ２０、およびＦｌｔ－３Ｌの測定レベルを、放射線量または時間の関数として反応表面モデルに適合させること；
（ｂ）前記複数のバイオマーカーを組み合わせるためにコスト関数をコンピュータ計算すること；および
（ｃ）既知時間間隔で前記コスト関数を最小限にする放射線量を選択し、それにより前記ヒト対象によって吸収された放射線量を同定すること

を含む、前記コンピュータ読み取り可能な記録媒体。
【請求項２８】
前記方法が、前記（ｃ）の放射線量を閾値と比較すること、および前記ヒト対象を、１００％感度および１００％特異性で０Ｇｙの線量または≧２Ｇｙの線量を受けているとして同定すること、および／または前記ヒト対象を、９６．９％感度および９８．５％特異性で≦１Ｇｙの線量または≧２Ｇｙの線量を受けているとして同定することをさらに含む、請求項２７記載の非一時的なコンピュータ読み取り可能な記録媒体。
【請求項２９】
前記コスト関数が、
【数３】

$$F(\text{線量}) = \sum_{i=1}^{n} \left| Log\left(\frac{m_i + LOD_i}{M_i(\text{線量}) + LOD_i} \right) \right|$$

［式中、m_iは、各バイオマーカーｉの測定レベルであり、M_iは、被曝後の既知時間での線量の関数として予測されるバイオマーカー値であり、LOD_iは、バイオマーカーｉのアッセイ検出限界であり、ｎは、複数のバイオマーカーにおけるバイオマーカーの総数である］
である、請求項２７または２８記載の非一時的なコンピュータ読み取り可能な記録媒体。
【請求項３０】
前記コスト関数が、
【数４】

$$F(\text{線量}) = \sum_{i=1}^{n} \left| Log\left(\frac{m_i}{M_i(\text{線量})} \right) \right|$$

［式中、m_iは、各バイオマーカーｉの測定レベルであり、M_iは、被曝後の既知時間での線量の関数として予測されるバイオマーカー値であり、ｎは、複数のバイオマーカーにおけるバイオマーカーの総数である］
である、請求項２７または２８記載の非一時的なコンピュータ読み取り可能な記録媒体。
【請求項３１】
前記方法が、前記ヒト対象の臨床症状に関する情報を受けることをさらに含む、請求項２７～３０のいずれか１項記載の非一時的なコンピュータ読み取り可能な記録媒体。
【請求項３２】
前記コンピュータ計算が、加重関数（W_i）を前記コスト関数に適用することをさらに含み、該加重関数が放射線量または時間の関数である、請求項２７～３１のいずれか１項記載の非一時的なコンピュータ読み取り可能な記録媒体。
【請求項３３】
前記加重関数が、バイオマーカーｉの変動係数（ＣＶ）の逆数である、請求項３２記載の非一時的なコンピュータ読み取り可能な記録媒体。
【請求項３４】
前記アッセイシステムが、ＭＳＤ　ＭＵＬＴＩ－ＡＲＲＡＹ９６ウェルプレート、ＮＳＤプレートリーダー、またはその両方を含む、請求項２７～３３のいずれか１項記載の非一時的なコンピュータ読み取り可能な記録媒体。
【請求項３５】
ヒトにおける傷害重症度を評価するために使用される多重アッセイキットであって、前

記傷害は、電離放射線の吸収線量または放射線誘発の組織傷害であり、前記キットは、ヒト由来の試料中のバイオマーカーのパネルのレベルを測定するためのアッセイチャンバを含み、
ここに、前記アッセイチャンバは、アレイに配置されたアッセイ試薬を含み、かつ、前記バイオマーカーのパネルのレベルのための多重アッセイ測定を実行するように構成されており、
前記バイオマーカーのパネルは、（ｉ）唾液アルファ－アミラーゼ、ＣＤ５、ＣＤ２０、およびＦｌｔ－３Ｌ、（ｉｉ）Ｆｌｔ－３Ｌ、ＥＰＯ、ｐ５３、ＣＤ２０、ＣＤ１７７、および血清アミロイドＡ（ＳＡＡ）、または（ｉｉｉ）ＣＤ２７、Ｆｌｔ－３Ｌ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＣＤ４５、ＩＬ－１２、およびＴＰＯを含む、
キット。
【請求項３６】
前記バイオマーカーのパネルが（ｉ）を含み、さらにＳＡＡを含んでいてもよい、請求項３５記載の多重アッセイキット。
【請求項３７】
前記バイオマーカーのパネルが（ｉｉ）を含み、さらにＩＬ－２および／またはＴＰＯを含んでいてもよい、請求項３５記載の多重アッセイキット。
【請求項３８】
前記バイオマーカーのパネルが（ｉｉｉ）を含み、さらにＳＡＡを含んでいてもよい、請求項３５記載の多重アッセイキット。
【請求項３９】
１以上のアッセイチャンバを含むマルチウェルアッセイプレートを含む、請求項３５～３８のいずれか１項記載の多重アッセイキット。
【請求項４０】
１以上のアッセイチャンバを含むアッセイカートリッジを含む、請求項３５～３８のいずれか１項記載の多重アッセイキット。
【請求項４１】
前記キットが１以上の粒子を含み、各粒子が１以上のアッセイチャンバを含む、請求項３５～３８のいずれか１項記載多重アッセイキット。
【請求項４２】
（ａ）バーコード化された患者識別タグ；（ｂ）バーコードを含む乾燥血液スポット収集カード；（ｃ）乾燥剤を含む試料搬送バッグ；（ｄ）プランジャーを有するキャピラリー；または（ｅ）ランセットを含む、追加のキットコンポーネントをさらに含む、請求項３５～４１のいずれか１項記載の多重アッセイキット。
【請求項４３】
試料中の末梢血白血球の状態をアッセイする方法であって、
（ａ）試料中の複数の血液学サロゲートバイオマーカーのレベルを測定すること、
ここに、前記複数の血液学サロゲートバイオマーカーは、リンパ球細胞表面マーカー、好中球細胞表面マーカー、およびこれらの組み合わせを含み、前記好中球細胞表面マーカーは、ＣＤ１６ｂ、ＣＤ１７７、およびこれらの組み合わせを含む；
（ｂ）前記試料中の前記血液学サロゲートバイオマーカーのレベルと、正常対照試料中の前記血液学サロゲートバイオマーカーのレベルとを比較すること；および
（ｃ）前記工程（ｂ）の比較に基づいて、前記末梢血白血球状態を決定すること
を含む方法。
【請求項４４】
前記リンパ球細胞表面マーカーが、ＣＤ５、ＣＤ２０、ＣＤ２６、ＣＤ２７、ＣＤ４０、およびこれらの組み合わせを含む、請求項４３記載の方法。
【請求項４５】
前記試料が、血液細胞ペレット、血清または血漿である、請求項４３または４４記載の方法。

【請求項４６】
前記試料が血漿である、請求項４３～４５のいずれか１項記載の方法。