

【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 7 日 (2017.12.7)

【公表番号】特表 2017-530356 (P2017-530356A)  
 【公表日】平成 29 年 10 月 12 日 (2017.10.12)  
 【年通号数】公開・登録公報 2017-039  
 【出願番号】特願 2017-516046 (P2017-516046)  
 【国際特許分類】

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/566 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/566

C 1 2 Q 1/68 A

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 10 月 26 日 (2017.10.26)

【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】

心血管 (C V) イベントのリスクに関して被験者をスクリーニングする又は被験者が C V イベントを有する可能性を予測する方法であって、

( a ) M M P 1 2、アンジオポイエチン - 2、補体 C 7、心臓トロポニン I、アンジオポイエチン関連タンパク質 4、C C L 1 8 / P A R C、アルファ - 1 - 抗キモトリプシン複合体、G D F 1 1、及びアルファ - 2 - 抗プラスミンから選択される N 種のバイオマーカーを含むバイオマーカーパネルを形成すること (但し、N は、2 ~ 9 の整数である)、及び

( b ) 前記被験者からのサンプル中の前記パネルの前記各 N 種のバイオマーカーのレベルを検出すること、

を含む、前記方法。

【請求項 2】

心血管 (C V) イベントのリスクに関して被験者をスクリーニングする又は被験者が C V イベントを有する可能性を予測する方法であって、前記被験者のサンプル中の、M M P 1 2、アンジオポイエチン - 2、補体 C 7、心臓トロポニン I、アンジオポイエチン関連タンパク質 4、C C L 1 8 / P A R C、アルファ - 1 - 抗キモトリプシン複合体、G D F 1 1、及びアルファ - 2 - 抗プラスミンから選択される少なくとも 5 種の、少なくとも 6 種の、少なくとも 7 種の、少なくとも 8 種の、または全 9 種のバイオマーカーのレベルを検出することを含む、前記方法。

【請求項 3】

心血管 (C V) イベントのリスクに関して被験者をスクリーニングする又は被験者が C V イベントを有する可能性を予測する方法であって、前記被験者のサンプル中の、G D F 1 1 及び F S T L 3 のレベルを検出することを含む、前記方法。

【請求項 4】

前記被験者が 4 年以内に C V イベントを有する前記可能性が、M M P 1 2、アンジオポ

イエチン - 2、補体 C 7、心臓トロポニン I、アンジオポイエチン関連タンパク質 4、CCL 18 / PARC、及びアルファ - 1 - 抗キモトリプシン複合体の前記レベルから選択される少なくとも 5 種、少なくとも 6 種、または全 7 種のバイオマーカーのレベルが、対応のタンパク質の対照レベルよりも高い場合、かつ GDF 1 1 及びアルファ 2 - 抗プラスミンから選択される少なくとも 1 種のバイオマーカーまたは両方のバイオマーカーの前記レベルが、対応のタンパク質の対照レベルよりも低い場合に高い、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記被験者が 4 年以内に CV イベントを有する前記可能性が、GDF 1 1 の前記レベルが、GDF 1 1 の対照レベルよりも低い場合及び / または FSTL 3 の前記レベルが、FSTL 3 の対照レベルよりも高い場合に高い、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 CV イベントが、血栓形成イベントである、請求項 3 又は 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記血栓形成イベントが、心筋梗塞、卒中、及び一過性虚血発作から選択される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記方法が、MMP 1 2、アンジオポイエチン - 2、補体 C 7、心臓トロポニン I、アンジオポイエチン関連タンパク質 4、CCL 18 / PARC、アルファ - 1 - 抗キモトリプシン複合体、GDF 1 1 及びアルファ - 2 - 抗プラスミンの前記レベルを検出することを含む、請求項 1、2、及び 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記被験者が、冠動脈疾患を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記被験者が、CV イベントの病歴を有さない、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記被験者が、少なくとも 1 つの CV イベントを有したことがある、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記 CV イベントが、心筋梗塞、卒中、うっ血性心不全、一過性虚血発作、及び死亡から選択される、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記サンプルが、血液サンプル、血清サンプル、血漿サンプル、及び尿サンプルから選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

前記サンプルが、血漿サンプルである、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記方法が、インビトロで行われる、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

各バイオマーカーが、タンパク質バイオマーカーである、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 17】

前記方法が、前記被験者からの前記サンプルのバイオマーカーをバイオマーカー捕獲試薬のセットと接触させることを含み、前記バイオマーカー捕獲試薬のセットの各バイオマーカー捕獲試薬が、検出される異なるバイオマーカーに特異的に結合する、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

各バイオマーカー捕獲試薬が、抗体またはアプタマーである、請求項 17 に記載の方法。

## 【請求項 19】

各バイオマーカー捕獲試薬が、アプタマーである、請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

少なくとも 1 種のアプタマーが、遅い解離速度のアプタマーである、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 21】

少なくとも 1 種の遅い解離速度のアプタマーが、少なくとも 1 種、少なくとも 2 種、少なくとも 3 種、少なくとも 4 種、少なくとも 5 種、少なくとも 6 種、少なくとも 7 種、少なくとも 8 種、少なくとも 9 種、少なくとも 10 種の、修飾を有するヌクレオチドを含む、請求項 20 に記載の方法。

## 【請求項 22】

各遅い解離速度のアプタマーが、その標的タンパク質に、30 分、60 分、90 分、120 分、150 分、180 分、210 分、または 240 分の解離速度 ( $t_{1/2}$ ) で結合する、請求項 20 または 21 に記載の方法。

## 【請求項 23】

C V イベントの前記可能性は、前記バイオマーカーレベル、並びに

a) 心筋梗塞、血管造影で 1 以上の冠血管で 50 % を超える狭窄の証拠、トレッドミルまたは核試験による運動誘発性虚血、または冠血行再建の既往からなる群から選択される心血管系リスク因子の存在に相当する情報、

b) 該個体の身体的な記述子に相当する情報、

c) 該個体の体重変化に相当する情報、

d) 該個体の民族性に相当する情報、

e) 該個体の性別に相当する情報、

f) 該個体の喫煙歴に相当する情報、

g) 該個体のアルコール摂取歴に相当する情報、

h) 該個体の職業歴に相当する情報、

i) 該個体の心血管疾患またはその他の循環系状態の家族歴に相当する情報、

j) 該個体または該個体の家族におけるより高い心血管疾患リスクと相関する少なくとも 1 種の遺伝子マーカーの前記個体における存在または非存在に相当する情報、

k) 該個体の臨床症状に相当する情報、

l) その他の実験室試験に相当する情報、

m) 該個体の遺伝子発現値に相当する情報、

n) 飽和脂肪が多く、高塩、高コレステロールの食事などの既知の心血管系リスク因子の該個体における消費に相当する情報、

o) 心電図、心エコー検査、頸動脈内膜中膜厚の超音波診断、血流依存性血管拡張反応検査、脈波伝播速度、足関節上腕血圧比、ストレス心エコー検査、心筋血流イメージング、C T による冠動脈カルシウム検査、高分解能 C T 血管撮影法、M R I イメージング、及びその他のイメージング様式からなる群から選択される技術によって得られる個体のイメージング結果に相当する情報、

p) 個体の薬物療法に関する情報、及び

q) 個体の腎機能に関する情報

に基づく、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 24】

コンピュータにより実施される心血管 (C V) イベントのリスクを評価する方法であって、

コンピュータで被験者に関するバイオマーカー情報を検索すること (ここで、前記バイオマーカー情報が、前記被験者からのサンプル中の、M M P 12、アンジオポイエチン - 2、補体 C 7、心臓トロポニン I、アンジオポイエチン関連タンパク質 4、C C L 18 / P A R C、アルファ - 1 - 抗キモトリプシン複合体、G D F 11、及びアルファ - 2 - 抗プラスミンから選択される少なくとも 5 種、少なくとも 6 種、少なくとも 7 種、少なくと

も 8 種、または全 9 種のレベルを含む)、

前記バイオマーカー値のそれぞれの分類を前記コンピュータで実行することと、及び  
複数の分類に基づいて、前記個体に関する C V イベントについてのリスクの前記評価の  
結果を表示することと、を含む、前記方法。

【請求項 2 5】

C V イベントのリスクの前記評価の前記結果を表示することが、コンピュータディスプレイ上に前記結果を表示することを含む、請求項 2 4 に記載の方法。