

【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5年8月28日(2023.8.28)

【国際公開番号】WO2021/046074
 【公表番号】特表2022-546515(P2022-546515A)
 【公表日】令和4年11月4日(2022.11.4)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-203
 【出願番号】特願2022-513923(P2022-513923)
 【国際特許分類】

10

G 0 1 N 33/68(2006.01)

G 0 1 N 33/53(2006.01)

G 0 1 N 33/573(2006.01)

C 1 2 N 15/115(2010.01)

【F I】

G 0 1 N 33/68

G 0 1 N 33/53 D

G 0 1 N 33/53 P

G 0 1 N 33/53 B

G 0 1 N 33/573 A

C 1 2 N 15/115 Z

20

【手続補正書】

【提出日】令和5年8月18日(2023.8.18)

【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】

30

【請求項1】

対象を心血管(CV)イベントのリスクについてスクリーニングするための、または対象がCVイベントを起こす可能性を予測するための方法であって、

(a) N末端プロBNP、sTREM-1、MMP-12、アンチトロニンIII、GPR56、ゲルゾリン、ST4S6、CHSTC、FSH、IL-1sRII、PLXB2、SAP、及びTFPIから選択されるN種のタンパク質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であって、Nが3~13の整数である、前記形成することと、

(b) 前記パネルの前記N種のバイオマーカーの各々の前記対象由来の試料におけるレベルを検出することと、を含む、前記方法。

40

【請求項2】

対象を心血管(CV)イベントのリスクについてスクリーニングするための、または対象がCVイベントを起こす可能性を予測するための方法であって、

(a) BNP、sTREM-1、MMP-12、SVEP1、ARL11、ANTR2、CA125、GOLM1、PPR1A、ERBB3、sUPAR、GDF-11/8、JAM-B、ATS13、スポンジン-1、NCAM-120、TFF3、SIRT2、ANP、NELL1、LRP11、NDST1、PTPRJ、CILP2、CA2D3、ITI重鎖H2、及びIGDC4から選択されるN種のタンパク質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であって、Nが8~27の整数である、前記形成することと、

50

(b) 前記パネルの前記 N 種のバイオマーカの各々の前記対象由来の試料におけるレベルを検出することと、を含む、前記方法。

【請求項 3】

N が、少なくとも 4、少なくとも 5、少なくとも 6、少なくとも 7、少なくとも 8、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、または 13 である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

N が、少なくとも 9、少なくとも 10、少なくとも 11、少なくとも 12、少なくとも 13、少なくとも 14、少なくとも 15、少なくとも 16、少なくとも 17、少なくとも 18、少なくとも 19、少なくとも 20、少なくとも 21、少なくとも 22、少なくとも 23、少なくとも 24、少なくとも 25、少なくとも 26、または 27 である、請求項 2 に記載の方法。

10

【請求項 5】

1 組のバイオマーカのうちの少なくとも 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、少なくとも 11 種、少なくとも 12 種、または少なくとも 13 種のバイオマーカのレベルの各々が、それぞれのバイオマーカの対照レベルと比較して異常である場合、4 年以内に前記対象が C V イベントを起こすリスクまたは可能性が高い、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記 C V イベントが、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全による入院、または死亡である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記対象が冠状動脈疾患を有する、または、前記対象が少なくとも 1 つの C V イベントを起こしている、請求項 2 及び 4 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記対象が C V イベントの病歴を有さない、請求項 1、3、5、または 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記試料が、血液試料、血清試料、血漿試料、及び尿試料から選択される、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記試料が血液試料である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記方法がインビトロで実行される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記方法が、前記対象由来の前記試料のバイオマーカを 1 組の捕捉試薬と接触させることを含み、前記 1 組の捕捉試薬の各捕捉試薬が、検出される異なるバイオマーカに特異的に結合する、請求項 1、3、5、6、8、および 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記方法が、前記対象由来の前記試料のバイオマーカを 1 組の捕捉試薬と接触させることを含み、前記 1 組の捕捉試薬の各捕捉試薬が、検出される異なるバイオマーカに特異的に結合する、請求項 2、4 ~ 7、および 9 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 14】

各捕捉試薬が抗体またはアプタマーである、請求項 12 または 13 に記載の方法。

【請求項 15】

各バイオマーカ捕捉試薬がアプタマーである、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

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 15 に記載の方法。

【請求項 17】

50

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つ、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ、少なくとも7つ、少なくとも8つ、少なくとも9つ、または少なくとも10の修飾を有するヌクレオチドを含む、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

各遅い解離速度のアプタマーが、30分、60分、90分、120分、150分、180分、210分、または240分の解離速度($t_{1/2}$)でその標的タンパク質に結合する、請求項15または請求項16に記載の方法。

【請求項19】

1種の捕捉試薬がsTREM1に特異的に結合する、請求項12~18のいずれか1項に記載の方法。 10

【請求項20】

1種の捕捉試薬がMMP-12に特異的に結合する、請求項12~19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

1種の捕捉試薬がN末端プロBNPに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がアンチトロピンIIに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がGPR56に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がゲルゾリンに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がST4S6に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がCHSTCに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がFSHに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がIL-1sRIIに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がPLXB2に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がSAPに特異的に結合する、または1種の捕捉試薬がTFPIに特異的に結合する、請求項12および14~20のいずれか1項に記載の方法。 20

【請求項22】

前記1組のバイオマーカーが13種のバイオマーカーからなる、請求項1~21のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

1種の捕捉試薬がSVEP1に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がARL11に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がANTR2に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がCA125に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がGOLM1に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がPPR1Aに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がERBB3に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がsuPARに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がGDF-11/8に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がJAM-Bに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がATS13に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がスポンジン-1に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がNCAM-120に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がTFE3に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がSIRT2に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がANPに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がNELL1に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がLRP11に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がNDST1に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がPTPRJに特異的に結合する、1種の捕捉試薬がCILP2に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がCA2D3を特異的に結合する、1種の捕捉試薬がITI重鎖H2に特異的に結合する、または1種の捕捉試薬がIGDC4に特異的に結合する、1種の捕捉試薬がBNPに特異的に結合する、請求項13~20のいずれか1項に記載の方法。 30 40

【請求項24】

前記1組のバイオマーカーが27種のバイオマーカーからなる、請求項2、4~7、9~11、14~20、および23のいずれか1項に記載の方法。

【請求項25】

前記対象が明らかに安定した心血管疾患を有し、前記明らかに安定した心血管疾患が、心筋梗塞の病歴、脳卒中の病歴、心不全の病歴、血行再建の病歴、ストレステスト異常、冠動脈性心疾患を示唆するイメージング、または冠動脈カルシウムスコア異常を含む、請 50

求項 2、4 ~ 7、9 ~ 11、14 ~ 20、23、および 24 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 26】

前記心筋梗塞または前記脳卒中が、前記対象から前記試料が採取された日付の少なくとも 6 ヶ月前に発生した；前記ストレステスト異常がトレッドミル試験または核医学ベースの試験である；あるいは前記冠動脈性心疾患を示唆するイメージングが、50%以上の冠動脈狭窄を示す血管造影図である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記対象が少なくとも 40 歳である、請求項 1 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記対象から前記試料が採取された日付から 1 年以内、2 年以内、3 年以内、または 4 年以内に前記対象が心血管イベントを起こすリスクまたは可能性を決定することを含む、請求項 1 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 29】

前記心血管イベントが、心筋梗塞、脳卒中、一過性脳虚血発作、心不全による入院、または心血管疾患による死亡である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記リスクが定量的確率として決定される、請求項 28 または 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記リスクがリスクの定性的レベルとして決定され、前記リスクの定性的レベルが、低い、中間、または高いである、請求項 28 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

CV イベントのリスクまたは可能性が、バイオマーカーレベルと、
a) 心筋梗塞の既往、1 本以上の冠血管における 50% 超の狭窄の血管造影による証拠、トレッドミもしくは核医学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) 前記対象の身体的な記述子に相当する情報、

c) 前記対象の体重変化に相当する情報、

d) 前記対象の民族性に相当する情報、

e) 前記対象の性別に相当する情報、

f) 前記対象の喫煙歴に相当する情報、

g) 前記対象の飲酒歴に相当する情報、

h) 前記対象の職業歴に相当する情報、

i) 前記対象の心血管疾患またはその他の循環器系状態の家族歴に相当する情報、

j) 前記対象または前記対象の家族におけるより心血管疾患のより高いリスクと関連する少なくとも 1 種の遺伝子マーカーの前記対象における存在または非存在に相当する情報、

k) 前記対象の臨床症状に相当する情報、

l) その他の臨床検査に相当する情報、

m) 前記対象の遺伝子発現値に相当する情報、ならびに

n) 前記対象の既知の心血管系リスク因子、例えば、高飽和脂肪食、高塩分食、高コレステロール食の摂取に相当する情報、

o) 心電図、心エコー検査、内臓中膜複合体厚の頸動脈超音波診断、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、CT による冠動脈カルシウム検査、高分解能 CT 血管造影法、MRI イメージング、及び他のイメージング手法からなる群から選択される技術により得られた前記対象のイメージング結果に相当する情報、

p) 前記対象の薬物治療に関する情報、

q) 前記対象の年齢に相当する情報、ならびに

r) 前記対象の腎機能に関する情報から選択される追加の生物医学的情報のうちの少なくとも 1 つの項目と、に基づく、請求項 1 ~ 31 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 3 3】

前記方法が、医療保険料または生命保険料を決定するために前記 CV イベントのリスクまたは可能性を決定することを含む、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記方法が、医療資源の利用を予測及び/または管理するために、あるいは前記方法が、医療事業、病院、または企業を取得または購入するという決定を可能にするために、前記方法により得られた情報を使用することを更に含む、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50