

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-508693

(P2019-508693A)

(43) 公表日 平成31年3月28日(2019.3.28)

(51) Int.Cl.
G 0 1 N 33/53 (2006.01)F I
G O 1 N 33/53

テーマコード (参考)

D

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)

(21) 出願番号	特願2018-545370 (P2018-545370)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成29年2月27日 (2017.2.27)		エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成30年10月29日 (2018.10.29)		F. HOFFMANN-LA ROCHE
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/054484		E AKTIENGESELLSCHAFT
(87) 国際公開番号	W02017/148854		T
(87) 国際公開日	平成29年9月8日 (2017.9.8)		スイス・シーエイチー4070バーゼル・
(31) 優先権主張番号	16157794.5		グレンツァーヘルストラッセ124
(32) 優先日	平成28年2月29日 (2016.2.29)	(74) 代理人	100140109
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 小野 新次郎
		(74) 代理人	100118902
			弁理士 山本 修
		(74) 代理人	100106208
			弁理士 宮前 徹
		(74) 代理人	100120112
			弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 子癇前症におけるマーカーとしてのIGFBP-7

(57) 【要約】

本発明は、妊娠中の対象における子癇前症または子癇前症に関連する状態を診断する方法に関する。子癇前症に関連する状態は、子癇、HELLP症候群またはタンパク尿とすることができる。前記方法は、対象由来の試料中のバイオマーカーIGFBP-7（インスリン様増殖因子結合タンパク質7）の量の測定、および測定された量の基準との比較に基づくものである。子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を評価する方法、および妊娠中の対象における、子癇前症または子癇前症に関連する状態をモニタリングする方法も本発明に包含される。本発明はさらに、子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を診断し、モニタリングし、または評価するための、妊娠中の対象由来の試料における、バイオマーカーIGFBP-7、またはIGFBP-7に特異的に結合する薬剤の使用に関する。任意選択で、sFlt-1、エンドグリン、PLGFが決定される。最後に、本発明は、本発明の方法を実施するのに適した機器に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象における子癇前症または子癇前症に関連する状態を診断する方法であって、

(a) 対象由来の試料中の I G F B P - 7 (インスリン様増殖因子結合タンパク質 7) の量を測定するステップ、および

(b) 測定されたバイオマーカの量を基準と比較するステップを含む、方法。

【請求項 2】

試料が体液である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

試料が血液、血清または血漿試料である、請求項 1 および 2 に記載の方法。

【請求項 4】

対象がヒト対象である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

対象が高血圧に罹っている、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

子癇前症に関連する状態が、子癇、H E L L P 症候群およびタンパク尿から選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

対象由来の試料中の、s F l t - 1 (可溶性 f m s 様チロシンキナーゼ - 1)、エンドグリンおよび P l G F (胎盤増殖因子) の群から選択される少なくとも 1 つのバイオマーカの量の測定をさらに含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

(i) バイオマーカース F l t - 1 および P l G F、または

(i i) バイオマーカース F l t - 1 および P l G F

の量が測定され、(i) バイオマーカース F l t - 1 および P l G F、または (i i) バイオマーカース F l t - 1 および P l G F の量の比が算出される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている妊娠中の対象におけるその重症度を評価する方法であって、

(a) 対象由来の試料中のバイオマーカース F l t - 1 および P l G F (インスリン様増殖因子結合タンパク質 7) の量を測定するステップ、および

(b) 測定されたバイオマーカの量を基準と比較するステップを含む、方法。

【請求項 10】

子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象における、子癇前症または子癇前症に関連する状態をモニタリングする方法であって、

(a) 対象由来の第 1 の試料中のバイオマーカース F l t - 1 の量を測定するステップ、

(b) 対象由来の第 2 の試料中のバイオマーカース F l t - 1 の量を測定するステップ、および

(c) 第 2 の試料中のバイオマーカの量を、第 1 の試料中のバイオマーカの量と比較するステップを含む、方法。

【請求項 11】

子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を診断または評価するための、対象由来の試料における、

i) バイオマーカース F l t - 1、ならびに任意選択で、s F l t - 1 (可溶性 f m s 様チロシンキナーゼ - 1)、エンドグリンおよび P l G F (胎盤増殖因子) の群から選

10

20

30

40

50

択される少なくとも1つのさらなるバイオマーカー、または

i i) I G F B P - 7 に特異的に結合する薬剤、ならびに任意選択で、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、エンドグリンに特異的に結合する薬剤、およびP l G F に特異的に結合する薬剤の群から選択される少なくとも1つのさらなる薬剤の使用。

【請求項12】

子癇前症または子癇前症に関連する状態をモニタリングするための、対象由来の第1および第2の試料における、

i) バイオマーカーI G F B P - 7、ならびに任意選択で、s F l t - 1 (可溶性f m s 様チロシンキナーゼ - 1)、エンドグリンおよびP l G F (胎盤増殖因子)の群から選択される少なくとも1つのさらなるバイオマーカー、または

i i) I G F B P - 7 に特異的に結合する薬剤、ならびに任意選択で、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、エンドグリンに特異的に結合する薬剤、およびP l G F に特異的に結合する薬剤の群から選択される少なくとも1つのさらなる薬剤の使用。

【請求項13】

i) バイオマーカーI G F B P - 7、s F l t - 1、およびP l G F、または

i i) I G F B P - 7 に特異的に結合する薬剤、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、およびP l G F に特異的に結合する薬剤が使用される、請求項11または12に記載の使用。

【請求項14】

請求項1から10のいずれか一項に記載の方法を実施するのに適したキットであって、I G F B P - 7 と特異的に結合する薬剤、ならびに任意選択で、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、エンドグリンに特異的に結合する薬剤、およびP l G F に特異的に結合する薬剤の群から選択される少なくとも1つのさらなる薬剤、ならびに任意選択で、前記方法を実施するための説明書を含む、キット。

【請求項15】

対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っているかどうかを診断するのに適した機器であって、

a) I G F B P - 7 と特異的に結合する少なくとも1つの薬剤を含む分析ユニットであって、対象の試料中のI G F B P - 7 の量を測定するのに適した、分析ユニット、ならびに

b) 保存された基準、および(a)の分析ユニットにより測定されたI G F B P - 7 の量を保存された基準と比較するためのアルゴリズムを実装したデータ処理装置を含む評価ユニットを含む、機器。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、妊娠中の対象における子癇前症または子癇前症に関連する状態を診断する方法に関する。前記方法は、対象由来の試料中のバイオマーカーI G F B P - 7 (インスリン様増殖因子結合タンパク質7)の量の測定、および測定された量の基準との比較に基づくものである。子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を評価する方法、および妊娠中の対象における子癇前症または子癇前症に関連する状態をモニタリングする方法も本発明に包含される。本発明はさらに、子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を診断し、モニタリングし、または評価するための、妊娠中の対象由来の試料における、バイオマーカーI G F B P - 7、またはI G F B P - 7 に特異的に結合する薬剤の使用に関する。最後に、本発明は、本発明の方法を実施するのに適した機器に関する。

【背景技術】

【0002】

高血圧障害は、妊娠における最も一般的な医学的合併症の代表例であり、妊娠の約6～8パーセントが罹患する（Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2000;183(1):S1～S22）。

【0003】

妊娠合併症は、一方では妊婦の妊娠関連死亡率に関連し、他方で新生児の罹患率および死亡率の増加にも関連する。39才を超える妊婦では、出生100,000件あたり14.5件という率の母体死亡率がさらにより高頻度となる。高血圧障害以外にも、出血、血栓性肺塞栓症、感染症、心筋症、ならびに心血管および非心血管状態が合併症を引き起こし、死亡率を増加させうる（Berg 2010、Obstetrics and Gynecology:116:1302～1309）。

10

【0004】

妊娠における高血圧障害は、1)子癇前症、2)慢性高血圧（任意の原因による）、3)加重型子癇前症を伴う慢性高血圧、および4)妊娠高血圧に分類することができる（ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122:1122～31）。臨床管理は一般的に、子癇前症および慢性高血圧の場合は血圧の制御、重度の高血圧または子癇発作を伴う重度の高血圧の場合はけいれん予防、加重型子癇前症を伴う慢性高血圧の場合はより早期の分娩 - 37週に対して34週、ならびに妊娠高血圧の場合は産後の集中的な監視を含む（NICE(2011) NICE clinical guideline 107: Hypertension in Pregnancy）。

20

【0005】

子癇前症は、母親および胎児/新生児の死亡率および罹患率に関連する、妊娠中の最も重大な高血圧障害である（Duley 2009、Semin Perinatol:33:130～37）。

【0006】

子癇前症は、妊娠関連または妊娠誘発高血圧として一般的に定義される。これは、高血圧およびタンパク尿を特徴とするものである。詳細は、医学の標準的な教科書および各種臨床学会のガイドライン、例えばBrown MA、:The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertens Pregnancy 2001;20:IX～XIV、またはACOG Practice Bulletin、Clinical Management Guidelines for Obstetrician - Gynecologists、no.:33、January 2002、またはDGGG.S1-Leitlinie: Diagnostik und Therapie hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe、AWMF online、AWMF Register Nummer 015/018、Klasse S1、またはNICE(2011) NICE clinical guideline 107: Hypertension in Pregnancy)にも記載されている。

30

40

【0007】

現在のところ、分娩以外に子癇前症の治療法はない。子癇前症は、重症度に関して軽度のものから生命に関わるものまで様々でありうる。軽症型の子癇前症は、床上安静および

50

頻繁なモニタリングにより治療可能である。中度から重度の場合、入院が推奨され、血圧用医薬品またはけいれんを予防するための抗けいれん医薬品が処方される。状態が母親または赤ん坊にとって生命を脅かすものになれば、妊娠が終了され、赤ん坊が早期に分娩される。

【0008】

子癇前症に加えて、HELLP症候群および子癇などの、子癇前症に関連するさらなる有害転帰が存在する。HELLP症候群は、生命を脅かす産科合併症であり、溶血性貧血、肝機能検査(LFT)の上昇、および血小板数の減少を伴う。HELLPは通常、第3期の間に始まる。この症候群では、思いがけないこと、突発的であること、および劇症経過が本質である。子癇は、子癇前症の兆候または症状を有する女性における、妊娠中の大発作けいれん活動および/または原因不明の昏睡の新規発症として通常定義される。子癇による死亡率は、先進国世界では約1%、発展途上国世界では15%にもなる(Ghulmiyyah L, Sibai BM. Maternal Mortality from Pre-eclampsia / Eclampsia. Semin Perinatol 2012; 36: 56~59.)。

10

【0009】

現行のガイドラインによれば、子癇前症の診断は、妊娠20週以降の妊婦の高血圧およびタンパク尿の新規発症に基づく。以前は正常な血圧を有していた女性での、妊娠20週以降の少なくとも4時間空けた2回の機会における、収縮期140mmHg以上または拡張期90mmHg以上の血圧が高血圧とみなされる。有意なタンパク尿の信頼に足る検出は、子癇前症を伴う妊娠と妊娠高血圧を伴う妊娠とを区別することから、妊娠中に高血圧を新規発症した女性にとって最も重要であり、これにより、将来のモニタリングおよび管理が用意される。有意なタンパク尿は、24時間内のタンパク質尿中排泄300mg超として国際的に定義され、これは、子癇前症の定義に含まれる(NICE(2011) NICE clinical guideline 107: Hypertension in Pregnancy)。

20

【0010】

タンパク尿の決定は、24時間採尿、タンパク質/クレアチニン比の算出またはディップスティックの読取りにより実現可能である(Executive Summary: Hypertension in Pregnancy, American College of Obstetricians and Gynecologists, Obstet Gynecol 2013; 122: 1122~31)。

30

【0011】

タンパク尿の決定はしばしば、尿タンパク質ディップスティックにより行われる。それは、この方法によりタンパク尿の迅速な測定が可能のためである。しかし、これはしばしば不的確な結果を伴い、そのため、腎機能障害を決定するにはきわめて不正確な方法である。さらに、定性的決定は変動しやすいことから、この方法はあまり診断には使用されず、その他の定量的方法が利用不可能である場合に使用されるのみとすべきである(ACOG Task Force, 2013)。特に、高血圧の問題を有する女性では、尿ディップスティックの結果は高い率で不的確である。懸念として、尿ディップスティックで陰性となった高血圧の女性のうち最大66%が有意なタンパク尿を有していたことが判明した(North R. Classification and diagnosis of pre-eclampsia. In Pre-eclampsia: Etiology and Clinical Practice, pages 250~251)。

40

【0012】

尿中のタンパク質を決定するためのより正確な方法は、24時間尿測定(子癇前症の診断では一般的に24h採尿あたり300mg以上)、またはタンパク質-クレアチニン比(一般的に0.3以上、それぞれmg/dlとして測定)の算出である。しかし、これらの方法も一定の欠点を有する。例えば、これらはより時間を要し、一定の条件下では誤りが起こりやすくもある。Bouzarriらは、子癇前症を有する患者のタンパク尿(24

50

h尿測定で決定)が、妊娠における有害転帰と関連することを発見した。しかし、これは子癇前症における有害転帰の適切な予測因子ではなかった(Bouzarri Z、Javadiankutenai M、Darzi A、Barat S.: Clin Exp Obstet Gynecol. 2014; 41(2): 163~8)。

【0013】

最近、いくつかの血管新生および抗血管新生タンパク質が、子癇前症の診断または予測因子として提唱されている。公知の診断または予測方法には、可溶性fms様チロシンキナーゼ-1(sFlt-1)、エンドグリンまたは胎盤増殖因子(PlGF)の決定、およびこれらの因子間の比の決定が含まれる(WO2004/008946、Young 2010、J. Matern、Fetal Neonatal Med 23(5): 20366~370; Hagmann 2012、Clinical Chemistry 58(5): 1~9)。さらに、sFlt-1/PlGFまたはエンドグリン/PlGF比を使用して、特定の期間内の子癇前症の発症を除外することができる(WO2014/001244)。

10

【0014】

しかし、妊娠20週以降の妊婦のタンパク尿の決定は、依然として子癇前症の標準的な診断因子となっている。したがって、妊娠中の腎機能障害を示す、信頼に足る鋭敏な定量的バイオマーカーが非常に望ましい(NICE(2015)PlGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia. Diagnostic assessment programme)。

20

【0015】

IGFBP-7(インスリン様増殖因子結合タンパク質7)は、内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞、および上皮細胞により分泌されることが知られている、30kDaのモジュラー糖タンパク質である(Ono, Y., et al., Biochem Biophys Res Comm 202(1994)1490~1496)。

【0016】

WO2008/089994は、心不全の評価におけるIGFBP-7の使用について開示している。

TIMP-2(Nephrocheck(登録商標)として市販)と組み合わせた尿中IGFBP-7が、心臓外科手術後早期の急性腎傷害(AKI)を予測するための、かつ腎臓の回復を予測するための鋭敏かつ特異的なバイオマーカーであることが示されている(Meerschら PLoS One. 2014 Mar 27; 9(3))。

30

【0017】

EP2666872A1は、マーカーIGFBP-7を含む、腎傷害および腎不全の診断および予測のための各種マーカーについて開示している。

IGFBP-7は、がんのバイオマーカーとしても記載されており、腫瘍血管新生を含む腫瘍性疾患を検出するための診断ツールとして、抗IGFBP-7抗体の使用が提唱された(WO2010/043037)。

【0018】

子癇前症が疑われる女性のタンパク尿について決定するために現在使用されている方法の欠点に関して、子癇前症についてスクリーニングするための、子癇前症が疑われる女性および一般の妊婦におけるタンパク尿を示す新たな方法を開発する必要性が強くある。

40

【0019】

したがって、妊娠における子癇前症または子癇前症に関連する状態(タンパク尿など)を示す、信頼に足る鋭敏なバイオマーカーが必要である。

【発明の概要】

【0020】

本発明の根底にある技術的な課題は、上述の必要性に適合した手段および方法の提供と考えられる。この技術的な課題は、特許請求の範囲および以下で特徴を明らかにされる実施形態により解決される。

50

【 0 0 2 1 】

驚くべきことに、妊娠中の対象由来の試料中の I G F B P - 7 の量の測定により、子癇前症または子癇前症に関連する状態（子癇、H E L L P 症候群またはタンパク尿など）の迅速かつ信頼に足る診断が可能となることが、本発明の研究の状況において判明した。例えば、子癇前症が疑われる女性におけるタンパク尿の特定が、ディップスティックタンパク質試験などの現在使用されている方法によるものよりも正確であった。

【 0 0 2 2 】

したがって、本発明は、対象における子癇前症または子癇前症に関連する状態を診断する方法であって、

（ a ）対象由来の試料中の I G F B P - 7 （インスリン様増殖因子結合タンパク質 7 ）の量を測定するステップ、および

（ b ）測定されたバイオマーカーの量を基準と比較するステップを含む、方法に関する。

【 0 0 2 3 】

本発明の一実施形態において、子癇前症または子癇前症に関連する状態は、子癇前症または子癇前症に関連する状態を診断するさらなるステップ（ c ）を実施することにより診断される。前記診断は、ステップ（ b ）で実施される比較の結果に基づくものとする。

【 0 0 2 4 】

本発明の方法は、好ましくは *in vitro* での方法である。さらに、本発明の方法は、上で明記されるものに加えてステップを含んでいてよい。例えば、さらなるステップは、試料の前処理、またはこの方法により得られた結果の評価に関していてよい。本発明の方法は、対象のモニタリング、確認、および細分類に使用されてもよい。方法は手動で実施されてもよく、自動化で支援されていてもよい。好ましくは、ステップ（ a ）、（ b ）および / または（ c ）は、全体または一部が、例えば、ステップ（ a ）における決定のための適切なロボットおよび感覚装置、またはステップ（ b ）におけるコンピューターで実行される算出などによる自動化で支援されていてよい。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 5 】

「診断する」という用語は、本明細書で使用される場合、本発明の方法に従って言及される対象が、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っているか否かを評価することを意味する。当業者により理解されるように、このような評価は通常、特定される対象全て（すなわち 100 % ）についての的確であることは意図されない。しかし、この用語では、対象の統計的に有意な部分（例えば、コホート研究におけるコホート）が的確に評価されることが必要である。部分が統計的に有意であるか否かは、周知の各種統計的評価ツール、例えば、信頼区間の決定、p 値の決定、スチューデントの t 検定、マン - ホイットニー検定などを使用して、当業者によりさらなる面倒なしに決定することができる。詳細は、Dowdy and Wearden, Statistics for Research, John Wiley & Sons, New York 1983 に記載されている。好ましい信頼区間は、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、少なくとも 97 %、少なくとも 98 % または少なくとも 99 % である。p 値は、好ましくは、0.1、0.05、0.01、0.005、または 0.0001 である。より好ましくは、集団の対象のうち少なくとも 60 %、少なくとも 70 %、少なくとも 80 % または少なくとも 90 % が、本発明の方法により適切に評価されうる。

【 0 0 2 6 】

本発明によれば、対象における子癇前症または子癇前症に関連する状態が診断されるものとする。子癇前症または子癇前症に関連する状態は当技術分野で周知である。一実施形態において、子癇前症に関連する状態は、子癇、H E L L P 症候群およびタンパク尿から選択される。

【 0 0 2 7 】

「子癇前症」という用語は、本明細書で使用される場合、高血圧およびタンパク尿を特

10

20

30

40

50

徴とする医学的状態を指す。子癇前症は妊娠中の女性対象に生じ、この状況での高血圧は妊娠誘発高血圧とも呼ばれる。好ましくは、妊娠誘発高血圧は、2回の血圧測定で140 mmHg（収縮期）および/または90 mmHg（拡張期）以上であれば対象に存在すると特定され、前記2回の測定は少なくとも6時間空けて行われる。タンパク尿は、24時間尿試料中のタンパク質が300 mg以上であれば存在すると特定されうる。また、タンパク尿は、スポット尿試料中にタンパク質30 mg/dL以上が存在すればタンパク質デ IPPスティック分析（2+以上の場合）でも、または、スポット尿中のタンパク質/クレアチニン比、タンパク質30 mg以上/mmolクレアチニンでも特定されうる。

【0028】

本発明による子癇前症は、軽症型または重症型の子癇前症とすることができる。「軽度の子癇前症」および「重度の子癇前症」という用語は当技術分野で周知である。「軽度の子癇前症」という用語は、好ましくは、妊娠20週以前は正常血圧であった女性において、タンパク尿、および少なくとも6時間空けた2回の機会における高血圧（具体的には血圧140/90 mmHg以上）が存在するが、末端器官損傷の証拠がないことを指す。「重度の子癇前症」という用語は、以下の症状、少なくとも6時間空けた2回の機会における収縮期血圧160 mmHg以上もしくは拡張期血圧110 mmHg以上、24時間の採取で5 g超もしくは少なくとも4時間空けて採取されたランダム尿試料2つで3+超のタンパク尿、乏尿（具体的には24時間で尿400 mL未満）、持続的な頭痛、心窩部痛および/または肝機能障害および血小板減少のうち少なくとも1つを有する子癇前症を指す。

10

20

【0029】

本発明の状況で実施される研究は、早発性および遅発性子癇前症の両方が確実に診断されうることを示す。早発性子癇前症は、妊娠約20週～約34週の間に発生する。したがって、早発性子癇前症の診断のためには、妊娠約20週～約34週の間に試料を得ることが想定される。遅発性子癇前症は、妊娠34週以降に発生する。したがって、遅発性子癇前症の診断のためには、妊娠34週以降に試料を得ることが想定される。

【0030】

子癇前症は、強直間代発作または昏睡状態の出現を特徴とする、生命を脅かす障害である子癇に進行する可能性がある。重度の子癇前症に関連する症状は、24時間以内に500 mL未満の乏尿、大脳もしくは視覚障害、肺水腫またはチアノーゼ、心窩部もしくは右上腹部痛、肝機能障害、血小板減少である。

30

【0031】

「HELLP症候群」という用語は当技術分野で周知である。HELLP症候群は、子癇前症の合併症と通常みなされる、生命を脅かす産科合併症である。HELLP症候群は通常、妊娠のより後期のステージの間に発生する。HELLP症候群は、腎不全、肝被膜下血腫、再発性子癇前症、さらには死亡などの、高い有害転帰リスクと関連する。「HELLP」は、症候群の3つの主要な特性：溶血、肝臓酵素の上昇、および血小板数の減少、の略語である。HELLP症候群は、患者によって症状が変動しやすい（患者は腹部全体の痛み以外の症状を有しないことが多い）ことから、診断が困難であることがあり、罹患率を減少させるには早期の診断が重要である。適時に治療されなければ、患者は肝破裂/出血または脳浮腫により危篤状態となるか死亡するおそれがある。HELLP症候群の可能性のある患者には、血液検査のパッチが実施される：全血球数、凝固パネル、肝臓酵素、電解質、および腎機能試験。しばしば、上昇しうるフィブリン分解産物（FDP）レベルが決定される。乳酸脱水素酵素は溶血のマーカーであり、これが上昇する（600 U/Lリットル超）。

40

【0032】

本発明の好ましい実施形態において、タンパク尿が診断される。

「タンパク尿」という用語は、対象の尿中に過剰量のタンパク質が存在する状態を指す。好ましくは、24時間採尿で尿中タンパク質の量が0.3 gを上回れば、対象はタンパク尿に罹っている。また、好ましくは、スポット尿試料で、具体的には対象から得られた

50

少なくとも6時間空けた少なくとも2回分のスポット尿試料で、タンパク質の量が30 mg/dL以上であれば対象はタンパク尿に罹っている。

【0033】

「対象」は、本明細書で言及される場合、好ましくは哺乳動物である。哺乳動物には、これらに限定されないが、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、およびウマ）、霊長類（例えば、ヒトおよびサルなどのヒト以外の霊長類）、ウサギ、およびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）が含まれる。好ましくは、対象はヒト対象である。一実施形態では、本発明による対象は妊娠中であるものとする。この実施形態では、対象は女性であるものとする。一実施形態において、妊娠中の対象は妊娠約20週～約40週の間、具体的には、妊娠約24週～約40週の間である。

10

【0034】

一実施形態において、試験される対象（妊娠中の対象など）は高血圧に罹っており、子癇前症、子癇、HELLP症候群および/またはタンパク尿に罹っているか、試験される対象は子癇前症または子癇前症に関連する状態のリスクがある人であってよい。

【0035】

一実施形態において、試験される対象は高血圧に罹っている。高血圧は、この状況では、2回の独立な測定で血圧140 mmHg（収縮期）および/または90 mmHg（拡張期）以上と定義され、前記2回の測定は少なくとも6時間空けて行われる。一実施形態において、高血圧は新規発症高血圧である。したがって、妊娠中の対象は妊娠前には高血圧に罹っていなかったことが想定される。

20

【0036】

一実施形態において、妊娠中の対象、例えば子癇前症のリスクがあるか、子癇前症に罹っていることが疑われる妊娠中の対象における子癇前症の診断は、IGFBP-7および血圧の両方の測定に基づく。新規発症高血圧に加えてIGFBP-7量増加の新規発症の両方の存在が、子癇前症を示す。最新のACOGガイドラインによれば、子癇前症は、高血圧の新規発症および腎不全の新規発症とも定義される（ACOG Task Force on Hypertension in Pregnancy, Obstet Gynecol 2013; 122: 1122~31）。

【0037】

一実施形態において、試験される対象は、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることが疑われるものとする。具体的には、対象は子癇前症に罹っていることが疑われるものとする。妊娠中に高血圧またはタンパク尿のいずれかが単独で存在すれば、対象は子癇前症に罹っていることが疑われる。その他の症状には、頭痛、視覚障害、右上腹部（心窩部）痛、浮腫（手、顔または足の腫脹）および乏尿（尿排出の減少）が含まれる（NICE 2015; Diagnostic Assessment Programme PLGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia）。一実施形態において、子癇前症に罹っていることが疑われる対象は、本明細書の別の箇所で記載される高血圧に罹っている。

30

【0038】

さらなる実施形態において、試験される対象は、子癇前症または子癇前症に関連する状態のリスクがある人であってよい。子癇前症または子癇前症に関連する状態のリスクがある人は、好ましくは40才を超える女性対象であり、かつ/または初回妊娠の女性対象であり、子癇前症の家族歴を有する女性対象（例えば、母親または姉妹が子癇前症）であり、以前の妊娠で子癇前症の既往歴を有する女性対象であり、初回接触時にボディマスインデックス35 kg/m²以上を有する女性対象であり、または、多胎妊娠または高血圧もしくは糖尿病などの既存の血管疾患、例えばNICE (National Institute for Health and Care Excellence, Antenatal Care guideline CG62, March 2008)に記載される疾患を有する女性対象である。

40

50

【 0 0 3 9 】

さらに、試験される対象が、I G F B P - 7が増加しているか増加しうる子癇前症または子癇前症に関連する障害以外の状態に罹っていないことが想定される。例えば、対象が、心不全、急性もしくは慢性腎傷害および/またはがんにかかっていることが想定される。特に、対象は急性腎傷害にかかっている。

【 0 0 4 0 】

「試料」という用語は、体液試料、分離細胞試料、または組織もしくは器官由来の試料を指す。体液試料は周知の技術により得られ、血液、血漿、血清、尿、リンパ液、痰、腹水、または任意のその他の体分泌物またはその誘導体試料を含む。組織または器官試料は、例えば生検により、任意の組織または器官から得られる。分離細胞は、遠心処理または細胞選別などの分離技術により、体液または組織または器官から得られる。例えば、細胞、組織または器官試料は、バイオマーカーを発現または産生する細胞、組織または器官から得られる。試料は、凍結、未処理、固定（例えばホルマリン固定）、遠心処理、および/または包埋（例えばパラフィン包埋）などされていてよい。細胞試料には、当然のことながら、試料中のマーカー量を評価する前に、様々な周知の採取後調製および保存技術（例えば、核酸および/またはタンパク質抽出、固定、保存、凍結、限外濾過、濃縮、蒸発、遠心処理など）を施してよい。

10

【 0 0 4 1 】

好ましい実施形態において、試料は血液（すなわち全血）、血清または血漿試料である。血清は、血液が血餅にされた後に得られる、全血の液体画分である。血清を得るには、血餅が遠心処理により除去され、上清が採取される。血漿は血液の無細胞流体部分である。血漿試料を得るには、抗凝血剤処理済みチューブ（例えばクエン酸処理またはE D T A処理済みチューブ）に全血が採取される。遠心処理により試料から細胞が除去され、上清（すなわち血漿試料）が得られる。

20

【 0 0 4 2 】

バイオマーカーの量を「測定する」という用語は、本明細書で言及される場合、バイオマーカーの定量化、例えば試料中のバイオマーカーレベルを決定すること、本明細書の別の箇所で記載される適切な検出方法を使用することを指す。「測定する」および「決定する」という用語は本明細書で互換可能に使用される。

【 0 0 4 3 】

一実施形態において、バイオマーカーの量は、バイオマーカーに特異的に結合する薬剤と試料を接触させ、それにより薬剤と前記バイオマーカーの間に複合体を形成させ、形成された複合体の量を検出し、それにより前記バイオマーカーの量を測定することで測定される。

30

【 0 0 4 4 】

本明細書で言及されるバイオマーカーは、当技術分野で一般的に公知の方法を使用して検出することができる。検出方法は一般的に、試料中のバイオマーカーの量を定量化する方法（定量的方法）を包含する。一般的に、当業者であれば、以下の方法のどれがバイオマーカーの定性的および/または定量的検出に適しているのかを認識している。試料は好都合には、市販の、ウェスタンブロット、ならびにE L I S A、R I A、蛍光および発光ベースのイムノアッセイなどのイムノアッセイを使用して、例えばタンパク質についてアッセイされる。バイオマーカーを検出するためのさらなる適切な方法には、正確な分子量またはN M Rスペクトルなどの、ペプチドまたはポリペプチドに特有の物理的または化学的特性を測定することが含まれる。前記方法は、例えば、バイオセンサー、イムノアッセイに連結した光学機器、バイオチップ、質量分析計、N M R分析装置、またはクロマトグラフィー機器などの分析機器を含む。さらに、方法には、マイクロプレートE L I S Aベースの方法、完全自動化またはロボットによるイムノアッセイ（例えばE l e c s y s（商標）分析装置で利用可能）、C B A（酵素的コバルト結合アッセイ、例えばR o c h e - H i t a c h i（商標）分析装置で利用可能）、およびラテックス凝集アッセイ（例えばR o c h e - H i t a c h i（商標）分析装置で利用可能）が含まれる。

40

50

【 0 0 4 5 】

本明細書で言及されるバイオマーカータンパク質の検出には、このようなアッセイ様式を使用する広範なイムノアッセイ技術が利用可能であり、例えば、米国特許第 4, 0 1 6, 0 4 3 号、第 4, 4 2 4, 2 7 9 号、および第 4, 0 1 8, 6 5 3 号を参照のこと。これらには、非競合型の一部位、および二部位すなわち「サンドイッチ」アッセイの両方に加えて、従来の競合的結合アッセイが含まれる。これらのアッセイには、標識化された抗体が標的バイオマーカーに直接結合することにも含まれる。

【 0 0 4 6 】

サンドイッチアッセイは最も有用なイムノアッセイに含まれる。

電気化学発光標識を使用する方法が周知である。このような方法は、特殊な金属錯体の能力を使用して、酸化により励起状態を実現し、そこから金属錯体が基底状態に減衰して電気化学発光を放出する。概説のため Richter, M. M., Chem. Rev. 104 (2004) 3003 ~ 3036 を参照のこと。

10

【 0 0 4 7 】

一実施形態において、バイオマーカーの量を測定するのに使用される検出抗体（またはその抗原結合断片）は、ルテニウム化（ruthenylated）またはイリジウム化（iridinylated）されている。したがって、抗体（またはその抗原結合断片）は、ルテニウム標識を含むものとする。一実施形態において、前記ルテニウム標識はピリジン-ルテニウム（II）錯体である。そうでない場合、抗体（またはその抗原結合断片）はイリジウム標識を含むものとする。一実施形態において、前記イリジウム標識は WO 2012 / 107419 で開示される錯体である。

20

【 0 0 4 8 】

ポリペプチド（IGFBP-7 など）の量を測定することは、好ましくは、（a）ポリペプチドを前記ポリペプチドと特異的に結合する薬剤と接触させるステップ、（b）（任意選択で）結合していない薬剤を除去するステップ、（c）結合した結合剤、すなわちステップ（a）で形成された薬剤複合体の量を測定するステップを含んでいてよい。好ましい実施形態によれば、前記接触させるステップ、除去するステップおよび測定するステップは、分析装置ユニットにより実施可能である。一部の実施形態によれば、前記ステップは、前記システムの単一の分析装置ユニット、または互いに作動可能に連絡した1つを超える分析装置ユニットにより実施可能である。例えば、特定の実施形態によれば、本明細書で開示される前記システムは、前記接触させるステップおよび除去するステップを実施するための第1の分析装置ユニット、ならびに前記測定するステップを実施する、輸送ユニット（例えばロボットアーム）により前記第1の分析装置ユニットに作動可能に接続された第2の分析装置ユニットを含んでいてよい。

30

【 0 0 4 9 】

バイオマーカーと特異的に結合する薬剤（本明細書では「結合剤」とも呼ばれる）は、結合した薬剤の検出および測定を可能にする標識に共有結合または非共有結合していてもよい。標識化は直接または間接方法で行うことができる。直接標識化は、標識を結合剤に直接（共有結合または非共有結合により）結合させることを伴う。間接標識化は、第2の結合剤を第1の結合剤に（共有結合または非共有結合により）結合させることを伴う。第2の結合剤は、第1の結合剤に特異的に結合するべきである。前記第2の結合剤は、適切な標識と結合する、かつ/または第2の結合剤に結合する第3の結合剤の標的（受容体）となりうる。適切な第2およびより高次の結合剤には、抗体、二次抗体、および周知のストレプトアビジン-ビオチン系（Vector Laboratories, Inc.）が含まれていてよい。結合剤または基質は、当技術分野で公知の1つまたは複数のタグで「タグ付け」されていてよい。そうすることで、このようなタグはより高次の結合剤の標的となりうる。適切なタグには、ビオチン、ジゴキシゲニン（digoxigenin）、His-タグ、グルタチオン（Glutathione）-S-トランスフェラーゼ、FLAG、GFP、myc-タグ、インフルエンザAウイルス血球凝集素（HA）、マルトース結合タンパク質などが含まれる。ペプチドまたはポリペプチドの場合、タグは好まし

40

50

くはN末端および/またはC末端にある。適切な標識は、適切な検出方法で検出可能な任意の標識である。典型的な標識には、金粒子、ラテックスビーズ、アクリダンエステル、ルミノール、ルテニウム錯体、イリジウム錯体、酵素的に活性な標識、放射性標識、磁気標識（「例えば磁気ビーズ」、常磁性および超常磁性標識を含む）、および蛍光標識が含まれる。酵素的に活性な標識には、例えば西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータ-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、およびそれらの誘導体が含まれる。検出のための適切な基質には、ジアミノベンジジン（DAB）、3,3'-5,5'-テトラメチルベンジジン、NBT-BCIP（Roche Diagnosticsから既成の保存溶液として入手可能な4-ニトロブルーテトラゾリウムクロリドおよび5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル-リン酸塩）、CDP-Star（商標）（Amersham Bio-sciences）、ECF（商標）（Amersham Bio-sciences）が含まれる。適切な酵素-基質の組合せにより、当技術分野で公知の方法に従って（例えば感光膜または適切なカメラシステムを使用して）測定可能な着色された反応産物、蛍光または化学発光が生じる。酵素反応を測定することについては、先に与えられた基準が同様に適用される。典型的な蛍光標識には、蛍光タンパク質（GFPおよびその誘導体など）、Cy3、Cy5、テキサスレッド、フルオレセイン、およびAlexa色素（例えばAlexa568）が含まれる。さらなる蛍光標識が、例えばMolecular Probes（Oregon）から入手可能である。また、蛍光標識としての量子ドットの使用が企図される。放射性標識は、公知の適切な、例えば感光膜またはホスホイメジャー（phosphor imager）などの任意の方法により検出されうる。

【0050】

ポリペプチドの量は好ましくは、以下の通り測定することもできる：（a）本明細書の別の箇所で記載されるポリペプチド用の結合剤を含む固体支持体を、ペプチドまたはポリペプチドを含む試料と接触させること、および（b）支持体に結合したペプチドまたはポリペプチドの量を測定すること。支持体を製造するための物質は当技術分野で周知であり、とりわけ、市販のカラム物質、ポリスチレンビーズ、ラテックスビーズ、磁気ビーズ、コロイド金属粒子、ガラスおよび/またはシリコンチップおよび表面、ニトロセルロースストリップ、メンブレン、シート、デュラサイト（duracyte）、反応トレイのウェルおよび壁、プラスチックチューブなどを含む。

【0051】

さらなる態様において、形成された複合体の量の測定前に、結合剤と少なくとも1つのマーカーとの間で形成された複合体から試料が除去される。したがって、一態様において、結合剤は固体支持体に固定化されていてよい。さらなる態様において、洗浄溶液を施用することによって、固体支持体上で形成された複合体から試料が除去されてよい。

【0052】

「サンドイッチアッセイ」は、最も有用かつ通常使用されるアッセイに含まれ、サンドイッチアッセイ技術のいくつかの変形形態を包含する。簡潔に言えば、典型的なアッセイでは、未標識の（捕捉）結合剤が固体基質に固定化されているか固定化可能であり、試験される試料が捕捉結合剤と接触する。適切な期間インキュベートした後、結合剤-バイオマーカー複合体を形成させるのに十分な期間で、検出可能なシグナルを生じることが出来るレポーター分子で標識化された第2の（検出）結合剤が添加され、結合剤-バイオマーカー-標識化された結合剤という別の複合体の形成に十分な時間を考慮してインキュベートされる。未反応の物質が洗い流されてよく、検出結合剤に結合したレポーター分子により生じるシグナルの観察によりバイオマーカーの存在が決定される。結果は、視認可能なシグナルの簡便な観察による定性的なものでもよく、公知の量のバイオマーカーを含む対照試料との比較により定量化されてもよい。

【0053】

典型的なサンドイッチアッセイのインキュベーションステップは、必要かつ適切であるように変更可能である。このような変更には、例えば、2つ以上の結合剤およびバイオマ

ーカーがともにインキュベートされる同時インキュベーションが含まれる。例えば、分析される試料および標識化された結合剤の両方が同時に、固定化された捕捉結合剤に添加される。分析される試料および標識化された結合剤をまずインキュベートし、その後、固相に結合した、または固相に結合することができる抗体を添加することも可能である。

【0054】

特異的な結合剤とバイオマーカーの間で形成される複合体は、試料中に存在するバイオマーカーの量に比例することとなる。施用される結合剤の特異性および/または感度が、試料中に含まれる、特異的に結合されうる少なくとも1つのマーカーの割合の程度を規定することが理解されるはずである。どのように測定が実施されうるかについてのさらなる詳細は、本明細書の別の箇所にも記載されている。形成された複合体の量は、試料中に実際に存在する量を反映するバイオマーカー量に変換されることとなる。

10

【0055】

「結合剤」、「特異的な結合剤」、「分析物特異的な結合剤」、「検出剤」および「バイオマーカーに特異的に結合する薬剤」という用語は、本明細書では互換可能に使用される。この用語は、好ましくは、対応するバイオマーカーと特異的に結合する結合部分を含む薬剤に関する。「結合剤」または「薬剤」の例は、核酸プローブ、核酸プライマー、DNA分子、RNA分子、アプタマー、抗体、抗体断片、ペプチド、ペプチド核酸(PNA)または化合物である。好ましい薬剤は、測定されるバイオマーカーに特異的に結合する抗体である。「抗体」という用語は本明細書では、最も広い意味で使用され、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体(例えば二重特異性抗体)、および望ましい抗原結合活性を示す限り抗体断片(すなわちその抗原結合断片)を含むがこれらに限定されない、各種抗体構造を包含する。好ましくは、抗体はポリクローナル抗体である。より好ましくは、抗体はモノクローナル抗体である。

20

【0056】

「特異的な結合」または「特異的に結合する」という用語は、結合する対の分子が、その他の分子に有意に結合しない条件下で互いへの結合を示す結合反応を指す。「特異的な結合」または「特異的に結合する」という用語は、バイオマーカーとしてのタンパク質またはペプチドに言及する場合、結合剤が、対応するバイオマーカーに少なくとも 10^{-7} Mの親和性で結合する結合反応を指す。「特異的な結合」または「特異的に結合する」という用語は、好ましくは、標的分子に対する少なくとも 10^{-8} Mまたはさらにより好ましくは少なくとも 10^{-9} Mの親和性を指す。「特異的な」または「特異的に」という用語は、試料中に存在するその他の分子が、標的分子に特異的な結合剤に有意に結合しないことを示すために使用される。

30

【0057】

本発明によれば、インスリン様増殖因子結合タンパク質7(=IGFBP-7)の量が測定されるものとする。好ましくは、IGFBP-7ポリペプチドの量が測定される。IGFBP-7は、内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞、および上皮細胞により分泌されることが知られる30 kDaのモジュラー糖タンパク質である(Ono, Y., et al., Biochem Biophys Res Comm 202(1994)1490~1496)。好ましくは、「IGFBP-7」という用語はヒトIGFBP-7を指す。タンパク質の配列は当技術分野で周知であり、例えばUniProt(Q16270、IGBP7_HUMAN)、またはGenBank(NP_001240764.1)より入手可能である。バイオマーカーIGFBP-7の詳細な定義は、例えば、その全体にわたって参照により本明細書に組み込まれるWO2008/089994で提供される。IGFBP-7には、選択的スプライシングにより生じるアイソフォーム1および2という2種のアイソフォームが存在する。本発明の一実施形態において、両アイソフォームの総量が測定される(配列については、UniProtデータベース登録(Q16270-およびQ16270-2)を参照のこと)。

40

【0058】

一実施形態において、本発明の方法は、ヒトIGFBP-7および非ヒトまたはキメラ

50

I G F B P - 7 - 特異的結合剤を含むタンパク質複合体を検出することに基づく。このような実施形態において、本発明は、妊娠中のヒト対象における子癰前症または子癰前症に関連する状態を診断する方法であって、(a)前記対象由来の試料を非ヒトI G F B P - 7 - 特異的結合剤とともにインキュベートするステップ、(b)(a)で形成された、I G F B P - 7 - 特異的結合剤とI G F B P - 7の間の複合体を測定するステップ、および(c)測定された複合体の量を基準量と比較するステップを含む、方法に基づいて読み取れる。基準量以上の複合体の量が、子癰前症または子癰前症に関連する障害を示す。

【0059】

「量」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書で言及されるバイオマーカーの絶対量、前記バイオマーカーの相対量または濃度、およびそれらと相関するかそれらから導き出されうる任意の値またはパラメーターを包含する。このような値またはパラメーターは、直接測定により前記ペプチドから得られる、特定の物理的または化学的特性全てに由来する強度シグナル値、例えば、マスペクトルまたはNMRスペクトルでの強度値を含む。さらに、本明細書の別の箇所で明示される間接測定により得られる値またはパラメーター全て、例えば、特異的に結合したりガンドから得られるペプチドまたは強度シグナルに応答して生物学的読取りシステムにより測定される応答量が包含される。上述の量またはパラメーターに相関する値が標準的な数学的演算全てによっても得られるということが理解されるものとする。

【0060】

「比較する」という用語は、本明細書で使用される場合、対象由来の試料中のバイオマーカーの量を、本明細書の別の箇所で明示されるバイオマーカーの基準量と比較することを指す。比較する、は本明細書で使用される場合、通常、対応するパラメーターまたは値の比較を指すということ、例えば、絶対量は絶対基準量と比較され、濃度は基準濃度と比較され、試料中のバイオマーカーから得られる強度シグナルは基準試料から得られる同じ種類の強度シグナルと比較されるということが理解されるものとする。比較は、手動で実施されてもよく、コンピューター支援されていてもよい。したがって、比較は計算機器により実施されてよい。対象由来の試料中のバイオマーカーの測定または検出された量、および基準量についての値を、例えば互いに比較することができ、前記比較は、比較のためのアルゴリズムを実行するコンピュータープログラムにより自動的に実施されうる。前記評価を実施するコンピュータープログラムは、適切なアウトプット様式で望ましい評価を提供することとなる。コンピューター支援比較では、測定された量についての値が、コンピュータープログラムにより、データベースに保存されている適切な基準に対応する値と比較されうる。コンピュータープログラムはさらに比較結果を評価する、すなわち、適切なアウトプット様式で望ましい評価を自動的に提供することができる。コンピューター支援比較では、測定された量についての値が、コンピュータープログラムにより、データベースに保存されている適切な基準に対応する値と比較されうる。コンピュータープログラムはさらに比較結果を評価する、すなわち、適切なアウトプット様式で望ましい評価を自動的に提供することができる。

【0061】

本発明に従って、バイオマーカーI G F B P - 7の量が基準と比較されるものとする。基準は好ましくは基準量である。「基準量」という用語は、本明細書で使用される場合、対象を、(i)子癰前症もしくは子癰前症に関連する状態に罹っている対象の群、または(ii)子癰前症もしくは子癰前症に関連する状態に罹っていない対象の群のいずれかに割り当ててを可能にする量を指す。適切な基準量は、試験試料とともに、すなわち同時にまたは順次、分析される基準試料より決定されうる。

【0062】

基準量は、基本的には、統計学における標準的な方法を適用することにより、所与のバイオマーカーについてのアベレージのまたは平均の値に基づいて、先に明示された対象のコホートに対し算出されうる。具体的には、イベントを診断することを目標とする方法などの試験が正確であるか否かは、受信者動作特性(R O C)により最もよく説明される(

10

20

30

40

50

特に Zweig 1993、Clin. Chem. 39: 561~577を参照のこと)。
ROCグラフは、観察されたデータの範囲全体で決定閾値を継続的に変動させることにより生じる、感度対特異度の対全てのプロットである。診断方法の臨床における性能は、その正確性、すなわち対象を特定の予後または診断に的確に割り当てる能力によって決まる。ROCプロットは、区別を行うのに適した閾値の全範囲について、感度対1 - 特異度をプロットすることにより、2つの分布間の重複を示す。y軸は感度、すなわち真陽性率であり、真陽性試験結果の数および偽陰性試験結果の数の積 (product) に対する、真陽性試験結果の数の比と定義される。これは、疾患または状態の存在における陽性とも呼ばれる。これは、罹患した下位群のみから算出される。x軸は偽陽性率、すなわち1 - 特異度であり、真陰性結果の数および偽陽性結果の数の積 (product) に対する、偽陽性結果の数の比と定義される。これは特異度の指標であり、罹患していない下位群全体から算出される。真陽性および偽陽性率は、2つの異なる下位群からの試験結果を使用して完全に別々に算出されるため、ROCプロットはコホートにおけるイベント有病率から独立である。ROCプロット上の各点は特定の決定閾値に対応する感度 / 1 - 特異度の対を表す。完全な識別を有する (結果の2つの分布に重複がない) 試験は、上左隅を通るROCプロットを有し、真陽性率は1.0、または100% (完全感度)、偽陽性率は0 (完全特異度) となる。識別を有しない (2群についての結果の分布が同一) 試験における理論上のプロットは、下左隅から上右隅への45°対角線となる。大部分のプロットがこれら2つの極端な状態の間に入る。ROCプロットが45°対角線の下に完全に入る場合、これは、「陽性」の基準を「~超」から「~未滿」に入れ替え、その逆も同様にすることで容易に修正される。定性的に、プロットが上左隅に近ければ近いほど、試験全体の正確性が高くなる。望ましい信頼区間次第で、感度および特異度それぞれの適切なバランスを有する、所与のイベントについての診断を可能にする閾値がROC曲線から導き出されう。したがって、本発明の上述の方法に使用される基準、すなわち、妊娠中の対象のコホートにおける、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象と子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていない対象を区別することを可能にする閾値が、好ましくは、上記の通り前記コホートについてROCを確立し、そこから閾値の量を導き出すことによって生成されう。診断方法における望ましい感度および特異度次第で、ROCプロットは適切な閾値を導き出すことを可能にする。子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象を除外するための (すなわちルールアウト) 最適な感度が望ましく、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っているものとして対象が評価されるための (すなわちルールイン) 最適な特異度が想定されることが理解されるはずである。

10

20

30

40

50

【0063】

ある特定の実施形態において、「基準量」という用語は本明細書で、所定の値を指す。前記所定の値は、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象と、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていない対象とを区別することを可能にするものとする。

【0064】

好ましくは、試験対象の試料中の、基準量以上のIGFBP-7の量は、対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることを示す。また、好ましくは、試料中の、基準量未滿のIGFBP-7の量は、対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていないことを示す。

【0065】

一実施形態において、基準量は、診断される疾患または状態 (すなわち子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていないことが分かっている妊娠中の対象または妊娠中の対象の群から導き出される。好ましくは、基準量は、試験される対象と同じ妊娠ステージ (例えば三半期、月または週) である妊娠中の対象または妊娠中の対象の群から導き出される。

【0066】

i) 基準量が、診断される疾患または状態に罹っていないことが分かっている妊娠中の対象または妊娠中の対象の群から導き出される場合、対象の試料中の、基準量と比較して減少しているバイオマーカー I G F B P - 7 の量は、対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていないことを示す。

【0067】

ii) 基準量が、診断される疾患または状態に罹っていないことが分かっている妊娠中の対象またはその群から導き出される場合、対象の試料中の、基準量と同じか基準量と比較して増加しているバイオマーカー I G F B P - 7 の量は、対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることを示す。

【0068】

一実施形態において、基準量は約 70 ~ 110 ng / ml の範囲内、特に 80 ~ 90 ng / ml の範囲内である。例えば、基準量は約 85 ng / ml の量である。

本発明の方法の一実施形態において、前記方法は、比較結果に従って少なくとも1つの適切な支持的措置を推奨および/または開始するステップをさらに含む。好ましくは、前記少なくとも1つの適切な支持的措置は、対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている場合に推奨または開始される。

【0069】

「推奨する」という用語は、本明細書で使用される場合、対象に施用可能な適切な支持的措置の提案を確立することを意味する。適切な支持的措置は、前記健康状態を治癒させる、回避するまたは処置するための、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象に施用可能な措置全てを指す。例えば、患者管理措置には、様々な程度のモニタリング（例えば、綿密な、定期的な、または弱いモニタリング）、入院もしくは外来の継続、薬物治療の施用もしくは抑制、またはライフスタイルの推奨が含まれる。具体的には、前記少なくとも1つの適切な支持的措置は、綿密なモニタリング、集中治療室への受け入れ、副腎皮質ステロイドの投与、硫酸マグネシウムの投与、および降圧剤の投与からなる群から選択される。

【0070】

先に開示されたように、診断は、ステップ b) で実施される比較ステップに基づくものであってよい。しかし、診断のためさらなるバイオマーカーの量をさらに決定することも企図される。

【0071】

本発明の一実施形態において、方法は、対象由来の試料中の、s F l t - 1（可溶性 f m s 様チロシンキナーゼ - 1）、エンドグリンおよび P l G F（胎盤増殖因子）の群から選択される少なくとも1つのさらなるバイオマーカーの量の測定を含む。

【0072】

一実施形態において、前記少なくとも1つのさらなるバイオマーカーの量の測定は、子癇前症を診断するために行われる。

「s F l t - 1」という用語は、本明細書で使用される場合、f m s 様チロシンキナーゼ1の可溶性形態であるポリペプチドを指す。このポリペプチドは、当技術分野で可溶性 V E G F 受容体 1（s V E G F R 1）とも呼ばれる（例えば、S u n d e r j i 2010、A m J O b s t e t G y n e c o l 202: 40e1~7を参照のこと）。s F l t - 1は、ヒト臍帯静脈内皮細胞の条件培養培地中で同定された。内因性 s F l t - 1 受容体は、組換えヒト s F l t - 1 とクロマトグラフ的にかつ免疫学的に類似しており、同等の高い親和性で [1 2 5 I] V E G F と結合する。ヒト s F l t - 1 は、i n v i t r o で K D R / F l k - 1 の細胞外ドメインと V E G F - 安定化複合体を形成することが示されている。好ましくは、s F l t - 1 は K e n d a l l 1996、B i o c h e m B i o p h y s R e s C o m m u n 226(2): 324~328に記載されるようにヒト s F l t - 1 を指し、アミノ酸配列については、例えば、ヒト s F l t - 1 は G e n B a n k 受託番号 P 1 7 9 4 8、G I : 1 2 5 3 6 1、マウス s F l t - 1 は B A A 2 4 4 9 9 . 1、G I : 2 8 0 9 0 7 1 も参照のこと。

10

20

30

40

50

【0073】

エンドグリンは、細胞表面に位置するⅠ型膜糖タンパク質であり、TGF（トランスフォーミング増殖因子）ベータ受容体複合体の一部である。これは、非還元状態で約180kDa、還元後に約95kDa、還元およびN-脱グリコシル化された形態で約66kDaの分子量を有するポリペプチドである。好ましくは、「エンドグリン」という用語は可溶性エンドグリンを指す。ポリペプチドは二量体を形成することができ、TGF-βおよびTGF-β受容体に結合する。好ましくは、エンドグリンはヒトエンドグリンを指す。より好ましくは、ヒトエンドグリンはGenBank受託番号AAC63386.1、GI:3201489に示されるアミノ酸配列を有する。2種のエンドグリンアイソフォーム、S-エンドグリンおよびL-エンドグリンが記載されている。L-エンドグリンはアミノ酸47個の細胞質側テールを有するアミノ酸計633個からなり、S-エンドグリンはアミノ酸14個の細胞質側テールを有するアミノ酸600個からなる。

10

【0074】

「PLGF（胎盤増殖因子）」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは、アミノ酸149個の長さを有するポリペプチドであり、ヒト血管内皮増殖因子（VEGF）の血小板由来増殖因子様領域と高度に相同な、胎盤由来の増殖因子を指す。VEGFと同様に、PLGFはin vitroおよびin vivoで血管新生活性を有する。例えば、トランスフェクトされたCOS-1細胞由来のPLGFの生化学的および機能的特徴から、PLGFが、in vitroで内皮細胞増殖を刺激することができるグリコシル化二量体分泌タンパク質であることが明らかとなった（Maquillone 1993、Oncogene 8（4）：925～31）。好ましくは、PLGFはヒトPLGFを、より好ましくは、GenBank受託番号P49763、GI:17380553で示されるアミノ酸配列を有するヒトPLGFを指す。

20

【0075】

さらなるバイオマーカーの量は、IGFBP-7の量と同じ試料、または異なる試料で測定可能である。具体的には、量は同じ試料またはその一定分量で測定される。

好ましくは、sFlt-1（可溶性fms様チロシンキナーゼ-1）、エンドグリンおよびPLGF（胎盤増殖因子）から選択されるさらなるバイオマーカー2種の量が測定される。より好ましくは、バイオマーカーエンドグリンおよびPLGFの量が測定される。より好ましくは、バイオマーカーsFlt-1およびPLGFの量が測定される。

30

【0076】

上記のさらなるバイオマーカー2種の量が測定される場合、本発明の方法は、バイオマーカー2種の量の比を算出するさらなるステップを含んでよい。例えば、（i）バイオマーカーsFlt-1およびPLGF、または（ii）バイオマーカーエンドグリンおよびPLGFの量の比が算出されうる。さらなるステップにおいて、算出された比が基準比と比較される。子癇前症または子癇前症に関連する状態の診断は、好ましくは、基準比に対する算出された比の比較結果、および基準量に対するIGFBP-7の量の比較に基づく。

【0077】

「比を算出する」という用語は、本明細書で言及される場合、sFlt-1またはエンドグリンの量およびPLGFの量の比を、前記量を割り算するか、sFlt-1またはエンドグリンの量をPLGFの量に関係づける任意のその他の同等の数学的算出を実施することによって算出することに関する。好ましくは、比を算出するため、sFlt-1またはエンドグリンの量がPLGFの量で割り算される（したがって、PLGFの量に対するsFlt-1またはエンドグリンの量の比が算出される）。また、好ましくは、比を算出するため、PLGFの量がsFlt-1またはエンドグリンの量で割り算される（したがって、sFlt-1またはエンドグリンの量に対するPLGFの量の比が算出される）。

40

【0078】

基準比は、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象と、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていない対象とを区別することを可能にするものとする

50

。一実施形態において、基準比は、基準量について本明細書で先に記載されたように決定される。

【0079】

一実施形態において、P1GFに対するsFlt-1の比、またはP1GFに対するエンドグリンの比が算出される。したがって、基準比は、P1GFに対するsFlt-1の基準比、またはP1GFに対するエンドグリンの基準比とする。好ましくは、基準量以上のIGFBP-7の量は、基準比以上の、P1GFに対するsFlt-1の比またはP1GFに対するエンドグリンの比と組み合わせて、対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることを示す。また、好ましくは、基準量未満のIGFBP-7の量は、基準比未満の、P1GFに対するsFlt-1の比またはP1GFに対するエンドグリンの比と組み合わせて、対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていないことを示す。

10

【0080】

一実施形態は、妊娠中の対象における子癇前症を診断する方法であって、(a)対象由来の試料中のIGFBP-7(インスリン様増殖因子結合タンパク質7)の量を測定するステップ、(b)(i)バイオマーカーsFlt-1およびP1GF、または(ii)バイオマーカーエンドグリンおよびP1GFのうち少なくとも1つの比を測定するステップ、(c)血圧と測定するステップ、ならびに(d)(a)で測定されたバイオマーカー量、(b)で測定された比、および(c)で測定された血圧を基準と比較するステップを含む、方法に関する。

20

【0081】

本明細書で先に与えられた定義および説明は、子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を評価する以下の方法、および子癇前症または子癇前症に関連する状態をモニタリングする以下の方法に準用される。

【0082】

本発明による方法は、一実施形態において、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象における、子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を評価することに関し、

(a)対象由来の試料中のバイオマーカーIGFBP-7(インスリン様増殖因子結合タンパク質7)の量を測定するステップ、および

30

(b)測定されたバイオマーカーの量を基準と比較するステップを含む、方法に関する。

【0083】

本発明についての上述の方法の一実施形態において、子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度は、c)子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を評価するさらなるステップを実施することにより評価される。前記評価は、ステップb)で実施された比較結果に基づくものとする。

【0084】

好ましくは、方法はin vitroでの方法である。

「子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を評価する」という表現は、本明細書で使用される場合、好ましくは子癇前症または子癇前症に関連する状態の軽症型と重症型を区別することを指す。また、好ましくは、この用語は子癇前症または子癇前症に関連する状態のステージ分類に関する。概して、対象由来の試料中のIGFBP-7の量が増加すればするほど、評価される疾患または状態はより重度となる。

40

【0085】

軽症型および重症型の子癇前症または子癇前症に関連する状態は、当業者に公知である。さらに、「軽症型の子癇前症」および「重症型の子癇前症」という表現は、子癇前症または子癇前症に関連する状態を診断する方法に関して本明細書で先に定義されている。定義は状況に応じて適用される。

【0086】

50

「対象」という用語は先に定義されている。定義は状況に応じて適用される。しかし、上述の方法の状況において、対象は子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることが想定される。例えば、子癇前症の重症度が、子癇前症に罹っている対象（妊娠中の対象など）において評価されるか、タンパク尿の重症度が、タンパク尿に罹っている対象において評価されるものとする。

【0087】

上述の方法の好ましい実施形態において、子癇前症に罹っている妊娠中の対象におけるタンパク尿の重症度が評価される。別の好ましい実施形態において、子癇前症に罹っていることが疑われる妊娠中の対象におけるタンパク尿の重症度が評価される。

【0088】

適用される基準は、好ましくは基準量である。上述の方法の好ましい実施形態において、基準量は所定の値である。前記所定の値は、子癇前症または子癇前症に関連する状態の軽症型と重症型を区別することを可能にするものとする。好ましくは、基準量を超える、対象由来の試料中のIGFBP-7の量は、対象が重症型の子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることを示す。また、好ましくは、基準量未満の、対象由来の試料中のIGFBP-7の量は、対象が重症型の子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていないことを示す。したがって、対象は軽症型の子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている。

【0089】

子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を評価する方法は、対象に由来する試料中の、sFlt-1（可溶性fms様チロシンキナーゼ-1）、エンドグリンおよびPLGF（胎盤増殖因子）の群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの量の測定をさらに含んでいてよい（子癇前症または子癇前症に関連する状態を診断する方法について上記した通り）。一実施形態において、バイオマーカーsFlt-1およびPLGFの量が測定される。代替の実施形態において、バイオマーカーエンドグリンおよびPLGFの量が測定される。

【0090】

さらに、(i)バイオマーカーsFlt-1およびPLGF、または(ii)バイオマーカーエンドグリンおよびPLGFの量の比を算出することが想定される（上記の通り）。さらなるステップにおいて、このように算出された比が基準比と比較される。子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度の評価は、好ましくは、基準比に対する算出された比の比較結果、および基準量に対するIGFBP-7の量の比較に基づく。

【0091】

基準比は、重症型の子癇前症または子癇前症に関連する状態と、軽症型の子癇前症または子癇前症に関連する状態とを区別することを可能にするものとする。一実施形態において、基準比は、本明細書で先に記載されたように決定される。

【0092】

一実施形態において、PLGFに対するsFlt-1の比、またはPLGFに対するエンドグリンの比が算出される。したがって、基準比は、PLGFに対するsFlt-1の基準比、またはPLGFに対するエンドグリンの基準比となる。好ましくは、基準量を超えるIGFBP-7の量は、基準比を超える、PLGFに対するsFlt-1の比またはPLGFに対するエンドグリンの比と組み合わせて、対象が重度の子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることを示す。また、好ましくは、基準量未満のIGFBP-7の量は、基準比未満の、PLGFに対するsFlt-1の比またはPLGFに対するエンドグリンの比と組み合わせて、対象が軽症型の子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることを示す。

【0093】

本発明はさらに、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象においてそれをモニタリングする方法であって、

(a) 対象由来の第1の試料中のバイオマーカーIGFBP-7の量を測定するステッ

10

20

30

40

50

ブ、

(b) 対象由来の第2の試料中のバイオマーカー I G F B P - 7 の量を測定するステップ、および

(c) 第2の試料中のバイオマーカーの量を、第1の試料中のバイオマーカーの量と比較するステップ

を含む、方法に関する。

【0094】

好ましくは、子癇前症または子癇前症に関連する状態のモニタリングは、比較ステップ c) の結果に基づく。

好ましくは、上述の方法は *in vitro* での方法である。

10

【0095】

本明細書で使用される場合、「モニタリングする」という用語は、対象（例えば妊娠中の対象）における子癇前症または子癇前症または子癇前症に関連する状態の経過を評価することを指す。

【0096】

上述の方法の一実施形態において、子癇前症に罹っている妊娠中の対象におけるタンパク尿がモニタリングされる。別の実施形態では、子癇前症に罹っていることが疑われる妊娠中の対象におけるタンパク尿がモニタリングされる。

【0097】

「試料」という用語は先に定義されている。定義は状況に応じて適用される。上述の方法の状況で言及される第1の試料は、子癇前症または子癇前症に関連する状態の発症後の任意の時点で得られる。第2の試料は第1の試料の後に得られるものとする。好ましくは、第2の試料は、第1の試料の直後には得られない（モニタリングを可能にする十分に有意な変化を観察するため）。したがって、第2の試料は、好ましくは第1の試料の後1～30日以内、より好ましくは2～14日以内、最も好ましくは2～7日以内に得られる。さらに、第2の試料が第1の試料の少なくとも1日後に得られることが企図される。

20

【0098】

「比較する」という用語は、上述の方法に関して使用される場合、第2の試料中のバイオマーカー I G F B P - 7 の量を、第1の試料中の前記バイオマーカーの量と比較することを包含する。好ましくは、前記第1の試料中の量と比較した、前記第2の試料中の I G F B P - 7 の量の増加、より好ましくは統計的に有意な増加は、子癇前症または子癇前症に関連する状態の悪化を示す。したがって、子癇前症または子癇前症に関連する状態が、第1および第2の試料を得る間の期間中に悪化している。好ましくは、前記第1の試料と比較した前記第2の試料中の I G F B P - 7 の量の減少は、子癇前症または子癇前症に関連する状態の改善を示す。したがって、子癇前症または子癇前症に関連する状態が、第1および第2の試料を得る間の期間中に改善している。特に、有意な増加（または減少）は、有意である、特に統計的に有意であると考えられるサイズの増加（または減少）である。「有意な」および「統計的に有意な」という用語は当業者に公知である。増加（または減少）が統計的に有意であるか否かは、周知の各種統計評価ツールを使用して、当業者によりさらなる面倒なしに決定することができる。好ましくは、統計的に有意な増加（または減少）は少なくとも5%の増加（または減少）である。

30

40

【0099】

前記第1の試料と比較して、前記第2の試料で変化していない量、具体的には本質的に変化していない量は、好ましくは、前記子癇前症または子癇前症に関連する状態のステータスに変化がないことを示す。

【0100】

子癇前症または子癇前症に関連する状態をモニタリングする方法は、対象由来の第1および第2の試料中の、対象由来の試料中の、s F l t - 1（可溶性 f m s 様チロシンキナーゼ - 1）、エンドグリンおよび P l G F（胎盤増殖因子）の群から選択される少なくとも1つのバイオマーカーの量の測定をさらに含んでいてよい。

50

【0101】

さらに、第1および第2の試料について、(i) バイオマーカー s F l t - 1 および P l G F、または (i i) バイオマーカーエンドグリンおよび P l G F の量の比を算出することが想定される。さらなるステップにおいて、第2の試料についてこのように算出された比が、第1の試料について算出された比と比較される。子癇前症または子癇前症に関連する状態をモニタリングすることは、好ましくは、算出された比の比較結果ならびに第2および第1の試料中の I G F B P - 7 の量に基づく。

【0102】

一実施形態において、P l G F に対する s F l t - 1 の比、または P l G F に対するエンドグリンの比が、第1および第2の試料について算出される。好ましくは、第1の試料中の量と比較して増加した、第2の試料中の I G F B P - 7 の量は、第1の試料中の比と比較して増加した、第2の試料中の P l G F に対する s F l t - 1 の比と組み合わせて、子癇前症または子癇前症に関連する状態の悪化を示す。また、好ましくは、第1の試料中の量と比較して減少した、第2の試料中の I G F B P - 7 の量は、第1の試料中の比と比較して減少した、第2の試料中の P l G F に対する s F l t - 1 の比と組み合わせて、子癇前症または子癇前症に関連する状態の改善を示す。

【0103】

本明細書で先に与えられた定義および説明は以下に準用される。

さらに、本発明は、子癇前症または子癇前症に関連する状態を診断するための、対象由来の試料における、

i) バイオマーカー I G F B P - 7、ならびに任意選択で、s F l t - 1 (可溶性 f m s 様チロシンキナーゼ - 1)、エンドグリンおよび P l G F (胎盤増殖因子) の群から選択される少なくとも1つのさらなるバイオマーカー、または

i i) I G F B P - 7 に特異的に結合する薬剤、ならびに任意選択で、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、エンドグリンに特異的に結合する薬剤、および P l G F に特異的に結合する薬剤の群から選択される少なくとも1つのさらなる薬剤の使用に関する。

【0104】

さらに、本発明は、子癇前症または子癇前症に関連する状態の重症度を評価するための、対象由来の試料における、

i) バイオマーカー I G F B P - 7、ならびに任意選択で、s F l t - 1 (可溶性 f m s 様チロシンキナーゼ - 1)、エンドグリンおよび P l G F (胎盤増殖因子) の群から選択される少なくとも1つのさらなるバイオマーカー、または

i i) I G F B P - 7 に特異的に結合する薬剤、ならびに任意選択で、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、エンドグリンに特異的に結合する薬剤、および P l G F に特異的に結合する薬剤の群から選択される少なくとも1つのさらなる薬剤の使用に関する。

【0105】

また、本発明は、子癇前症または子癇前症に関連する状態をモニタリングするための、対象由来の第1および第2の試料における、

i) バイオマーカー I G F B P - 7、ならびに任意選択で、s F l t - 1 (可溶性 f m s 様チロシンキナーゼ - 1)、エンドグリンおよび P l G F (胎盤増殖因子) の群から選択される少なくとも1つのさらなるバイオマーカー、または

i i) I G F B P - 7 に特異的に結合する薬剤、ならびに任意選択で、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、エンドグリンに特異的に結合する薬剤、および P l G F に特異的に結合する薬剤の群から選択される少なくとも1つのさらなる薬剤の使用に関する。

【0106】

上述の3つの使用についての一実施形態において、

i) バイオマーカー I G F B P - 7、s F l t - 1、および P l G F、または

i i) I G F B P - 7 に特異的に結合する薬剤、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、および P l G F に特異的に結合する薬剤が使用される。

【 0 1 0 7 】

上述の使用は、好ましくは i n v i t r o での使用である。

「バイオマーカーに特異的に結合する薬剤」は先に定義されている。定義は状況に応じて適用される。一実施形態において、前記薬剤は、各バイオマーカーに特異的に結合する抗体またはその抗原結合断片である。

【 0 1 0 8 】

本発明は、本発明の方法を実施するのに適したキットであって、I G F B P - 7 と特異的に結合する薬剤、および任意選択で、前記方法を実施するための説明書を含む、キットにも関する。キットは、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、エンドグリンに特異的に結合する薬剤、および P l G F に特異的に結合する薬剤の群から選択される少なくとも 1 つのさらなる薬剤をさらに含んでいてよい。一実施形態において、キットは、s F l t - 1 に特異的に結合する薬剤、および P l G F に特異的に結合する薬剤をさらに含む。代替の実施形態において、キットは、エンドグリンに特異的に結合する薬剤、および P l G F に特異的に結合する薬剤をさらに含む。

【 0 1 0 9 】

「キット」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは別々にまたは単一の容器で提供される、上述の成分の集合体を指す。容器は、本発明の方法を実施するための説明書も含む。これらの説明書は、マニュアルの形態であってもよく、コンピューターまたはデータ処理機器に実装されると、本発明の方法において言及される算出および比較を実施し、それにより診断を確立することができるコンピュータープログラムコードにより提供されてもよい。コンピュータープログラムコードは、光学保存媒体（例えばコンパクトディスク）などのデータ保存媒体もしくは機器に、またはコンピューターもしくはデータ処理機器に直接備えられていてよい。さらに、キットは好ましくは、校正のための、バイオマーカー I G F B P - 7 についての標準的な量を含んでいてよい。

【 0 1 1 0 】

さらに、本発明は、好ましくは本発明の方法を実施することにより、対象が子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っているかどうかを診断するのに適した機器であって、

a) I G F B P - 7 と特異的に結合する少なくとも 1 つの薬剤を含む分析ユニットであって、対象の試料中の I G F B P - 7 の量を測定するのに適した、分析ユニット、ならびに

b) 保存された基準、および (a) の分析ユニットにより測定された I G F B P - 7 の量を保存された基準と比較するためのアルゴリズムを実装したデータ処理装置を含む評価ユニットであって、それにより子癇前症または子癇前症に関連する状態が診断される、評価ユニット

を含む、機器に関する。

【 0 1 1 1 】

本発明の方法は、上述の機器により実施可能である。本明細書で使用される機器は、少なくとも上述のユニットを含むものとする。機器のユニットは互いに作動可能に連結される。作動するようにユニットを連結させる方法は、機器に含まれるユニットの種類によって決まる。例えば、I G F B P - 7 を自動で定量的に測定する手段が分析ユニットに適用されている場合、前記自動で作動するユニットにより得られたデータは、例えば、診断を容易にするために、データ処理装置であるコンピューターで動くコンピュータープログラムにより、評価ユニットで処理されうる。一実施形態において、データ処理装置は、バイオマーカー量の基準との比較を実行する。

【 0 1 1 2 】

好ましくは、このような場合、ユニットは単一の機器に含まれる。しかし、分析ユニットおよび評価ユニットが物理的に独立していてもよい。このような場合、データ転送を可

10

20

30

40

50

能にするユニット間の有線および無線接続を介して、作動可能な連結が実現されうる。無線接続では無線LAN(WLAN)またはインターネットを使用することができる。有線接続は、ユニット間の光および非光ケーブル接続により実現されうる。有線接続に使用されるケーブルは、好ましくはハイスループットデータ伝送に適している。

【0113】

IGFBP-7を決定する好ましい分析ユニットは、本明細書の別の箇所で明示される、IGFBP-7を特異的に認識する抗体(またはその抗原結合断片)などの薬剤、および前記検出剤を試験される試料と接触させる区画を含む。薬剤は、接触させるため区画に固定化されていてもよく、試料がローディングされた後に前記区画に加えられてもよい。分析ユニットは、好ましくは、薬剤とIGFBP-7の複合体の量を定量的に測定するのに適しているものとする。

10

【0114】

本発明の機器についての好ましい実施形態において、前記保存された基準は所定の値である(本明細書の別の箇所で記載される通り)。好ましくは、基準量を超えるバイオマーカーIGFBP-7の量は、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っている対象を示す。

【0115】

本発明の機器についての別の好ましい実施形態において、前記保存された基準は、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていないことが分かっている対象または対象の群から導き出される基準量であるか、子癇前症または子癇前症に関連する状態に罹っていることが分かっている対象または対象の群から導き出される基準量である。

20

【0116】

一実施形態において、本発明の機器に含まれる分析ユニットは、sFlt-1(またはエンドグリン)に特異的に結合する薬剤、およびPLGFに特異的に結合する薬剤をさらに含む。この実施形態では、評価ユニットは好ましくは、保存された基準比をさらに含み、実装アルゴリズムはさらに、sFlt-1(またはエンドグリン)およびPLGFの量について算出された比(別の箇所で記載された通り)を、基準比と比較することを可能にするものとする。好ましくは、評価ユニットは量の比を算出する手段も含む。

【0117】

本明細書で引用される参考文献は全て、それら全体の開示内容および本明細書で具体的に言及される開示内容に関して、参照により本明細書に組み込まれる。

30

【図面の簡単な説明】

【0118】

図は以下のことを示す。

【図1】図1は、様々なディップスティックの測定値ごとに分割したIGFBP-7についての箱ひげ図である。妊婦において、タンパク質ディップスティックの結果により検出された尿中タンパク質の量が増加するにつれて、IGFBP-7血清レベルが増加する。

【図2】図2は、患者全てについての、IGFBP-7[ng/ml]に対するタンパク質[mg]/24h尿の散布図である。図2において垂直の破線で図示される、24時間の期間でのタンパク質尿中排泄(タンパク質[mg]/24h尿)300mgを超えるものと定義されるタンパク尿を有する妊婦で、IGFBP-7血清レベルが閾値を超えて増加している。閾値85ng/mLを使用した。

40

【図3】図3は、対照群、PE(子癇前症)群および重度PE群ごとに分割したIGFBP-7[ng/ml]についての箱ひげ図である。子癇前症および重度の子癇前症と診断された妊婦では、子癇前症/重度の子癇前症/子宮内胎児発育遅延(IUGR)を有しない対照女性と比較して、IGFBP-7血清レベルが増加する。重度の子癇前症(重度PE)の場合、血清IGFBP-7の平均値は、子癇前症(PE)を有する女性よりも増加する。したがって、IGFBP-7血清レベルは、American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and Management of Preeclampsia and

50

Eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33. Obstet Gynecol 2002; 99: 159 ~ 67 に従って定義される子癇前症の重症度を反映する。

【図 4】図 4 は、対照群ならびに P E および重度 P E の症例における、s F l t - 1 / P l G F 比および I G F B P - 7 についての R O C 曲線である。子癇前症 / H E L L P 症候群を有しない妊婦（対照、n = 100）と、子癇前症と診断された妊婦を識別するための、血清 I G F B P - 7 についての R O C 曲線において、A U C は 91.9% である。子癇前症群（n = 50）は P E および重度 P E の症例を含む。子癇前症は、ここでは妊娠 20 週以降の高血圧およびタンパク尿の新規発症により定義される。

【図 5】図 5 は、対照群ならびに P E および重度 P E の症例における、s F l t - 1 / P l G F 比および I G F B P - 7 についての R O C 曲線である。

【図 6】図 6 は、対照群ならびに P E および重度 P E の症例における、s F l t - 1 / P l G F 比と I G F B P - 7 の合計についての R O C 曲線である。

【図 7】図 7 は、対照群および早期 P E の症例における、s F l t - 1 / P l G F 比および I G F B P - 7 についての R O C 曲線である。

【図 8】図 8 は、早期 P E の症例における、s F l t - 1 / P l G F 比と I G F B P - 7 の合計についての R O C 曲線である。

【図 9】図 9 は、後期 P E の症例における、s F l t - 1 / P l G F 比および I G F B P - 7 についての R O C 曲線である。

【図 10】図 10 は、後期 P E の症例における、s F l t - 1 / P l G F 比と I G F B P - 7 の合計についての R O C 曲線である。

【実施例】

【0119】

以下の実施例は、単に本発明を例示するものである。前記実施例は、本発明の範囲を限定するように決して解釈されないものとする。

実施例 1

血清または血漿中の I G F B P - 7 の完全自動定量化のためのイムノアッセイの開発

c o b a s（登録商標）プラットフォーム（R o c h e D i a g n o s t i c s）における、血清または血漿中の分析物 I G F B P - 7 の完全自動定量化のための、E l e c s y s I G F B P - 7 イムノアッセイが開発された。

【0120】

図 1 は、妊婦において、タンパク質ディップスティックの結果により検出された尿中タンパク質の量が増加するにつれて、I G F B P - 7 血清レベルが増加することを示している。

【0121】

図 2 において垂直の破線で図示される、24 時間の期間でのタンパク質尿中排泄（タンパク質 [mg] / 24 尿）300mg を超えるものと定義されるタンパク尿を有する妊婦で、I G F B P - 7 血清レベルが閾値を超えて増加している（図 2 を参照のこと）。したがって、高感度の閾値として約 85 ng / mL が示唆される。

【0122】

子癇前症および重度の子癇前症と診断された妊婦では、子癇前症 / 重度の子癇前症 / 子宮内胎児発育遅延（I U G R）を有しない対照女性と比較して、I G F B P - 7 血清レベルが増加する。重度の子癇前症（重度 P E）の場合、血清 I G F B P - 7 の平均値は、子癇前症（P E）を有する女性よりも増加する。したがって、I G F B P - 7 血清レベルは、American College of Obstetricians and Gynecologists: Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33. Obstet Gynecol 2002; 99: 159 ~ 67 に従って定義される子癇前症の重症度を反映すると考えられる。図 3 は、対照群、P E 群および重度 P E 群ごとに分割した I G F B P - 7 [ng / mL] についての

10

20

30

40

50

箱ひげ図を示す。

【 0 1 2 3 】

対照に対する子癇前症 / 子癇診断の I G F B P - 7 の R O C 分析について図 4 に示す。子癇前症 / H E L L P 症候群を有しない妊婦 (対照、 $n = 100$) と、子癇前症と診断された妊婦を識別するための、血清 I G F B P - 7 についての R O C 曲線において、A U C は 91.9 % である。子癇前症群 ($n = 50$) は P E および重度 P E の症例を含む (図 4 および表 1 を参照のこと) 。子癇前症は、ここでは妊娠 20 週以降の高血圧およびタンパク尿の新規発症により定義される。

【 0 1 2 4 】

【表 1】

10

表 1 ROC 曲線についての集計表。群 PE および重度 PE。

症例	N_症例	対照	N_対照	AUC	AUC_CI	感度@90	特異度@90
Ca.	50	Contr.	100	91.9%	[86.4%, 97.4%]	0.0%	100.0%

【 0 1 2 5 】

実施例 2 : 子癇前症と診断された患者における、I G F B P - 7 および s F l t - 1 / P l G F 比についての R O C 曲線の算出

対照に対する子癇前症の、I G F B P - 7 および s F l t - 1 / P l G F の R O C 分析について、図 5 ~ 10 および表 2 ~ 7 に示す。I G F B P - 7 および s F l t - 1 / P l G F の組合せにより、子癇前症 / 子癇 / H E L L P 症候群のより具体的な診断が可能となる。

20

1. P E および重度 P E の症例についての R O C 結果

I G F B P - 7 および s F l t - 1 / P l G F の分析について別々に、図 5 および表 2 に示す。

【 0 1 2 6 】

【表 2】

表 2:ROC 曲線についての集計表。重度 PE および PE の症例

30

変数	閾値	感度	感度_CI	特異度	特異度_CI
IGFBP-7 ng mL	101.8	72.0%	[57.5%, 83.8%]	95.0%	[88.7%, 98.4%]
IGFBP-7 ng mL	78.4	94.0%	[83.5%, 98.7%]	26.0%	[17.7%, 35.7%]
sFlt_1_PIGF_比	56.8	96.0%	[86.3%, 99.5%]	95.9%	[89.9%, 98.9%]
sFlt_1_PIGF_比	75.0	94.0%	[83.5%, 98.7%]	99.0%	[94.4%, 100.0%]

【 0 1 2 7 】

I G F B P - 7 および s F l t - 1 / P l G F の合計の分析について図 6 および表 3 に示す。

40

【 0 1 2 8 】

【表 3】

表3:ROC曲線についての集計表。重度PEおよびPEの症例

閾値	感度	感度_CI	特異度	特異度_CI
149.0	96.0%	[86.3%, 99.5%]	95.9%	[89.9%, 98.9%]
167.7	94.0%	[83.5%, 98.7%]	99.0%	[94.4%, 100.0%]

【0129】

10

2. 早期PEの症例についてのROC結果

IGFBP-7およびsFlt-1/PlGFの分析について別々に、図7および表4に示す。

【0130】

【表 4】

表4:ROC曲線についての集計表。早期PEの症例

変数	閾値	感度	感度_CI	特異度	特異度_CI
IGFBP-7_ng_mL	77.6	100.0%	[83.9%, 100.0%]	9.1%	[1.1%, 29.2%]
IGFBP-7_ng_mL	162.7	4.8%	[0.1%, 23.8%]	100.0%	[84.6%, 100.0%]
sFlt_1_PIGF_比	52.3	100.0%	[83.9%, 100.0%]	9.1%	[1.1%, 29.2%]
sFlt_1_PIGF_比	1335.1	4.8%	[0.1%, 23.8%]	100.0%	[84.6%, 100.0%]

20

【0131】

IGFBP-7およびsFlt-1/PlGFの合計の分析について図8および表5に示す。

【0132】

【表 5】

30

表5:ROC曲線についての集計表。早期PEの症例

閾値	感度	感度_CI	特異度	特異度_CI
146.8	100.0%	[83.9%, 100.0%]	9.1%	[1.1%, 29.2%]
1445.8	4.8%	[0.1%, 23.8%]	100.0%	[84.6%, 100.0%]

【0133】

40

3. 後期PEの症例についてのROC結果

IGFBP-7およびsFlt-1/PlGFの分析について別々に、図9および表6に示す。

【0134】

【表 6】

表6:ROC曲線についての集計表。後期PEの症例

変数	閾値	感度	感度_CI	特異度	特異度_CI
IGFBP-7_ng_mL	90.3	90.9%	[70.8%, 98.9%]	9.5%	[1.2%, 30.4%]
IGFBP-7_ng_mL	148.5	4.5%	[0.1%, 22.8%]	81.0%	[58.1%, 94.6%]
sFlt_1_PIGF_比	142.2	40.9%	[20.7%, 63.6%]	9.5%	[1.2%, 30.4%]
sFlt_1_PIGF_比	636.6	4.5%	[0.1%, 22.8%]	66.7%	[43.0%, 85.4%]

10

【 0 1 3 5 】

I G F B P - 7 および s F l t - 1 / P l G F の合計の分析について図 1 0 および表 7 に示す。

【 0 1 3 6 】

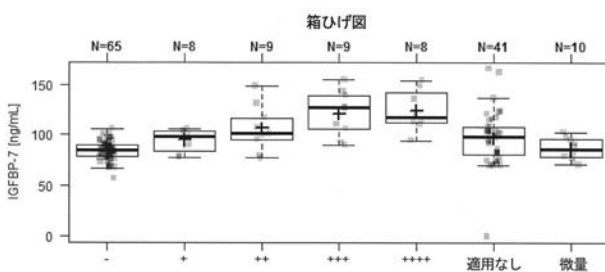
【表 7】

表7:ROC曲線についての集計表(合計)。後期PEの症例

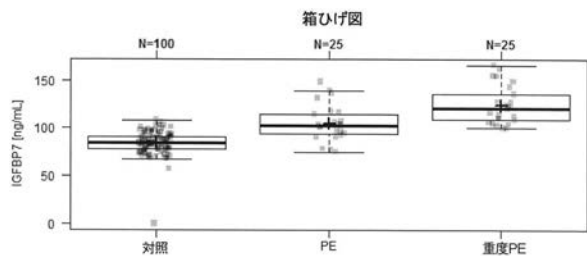
閾値	感度	感度_CI	特異度	特異度_CI
262.4	40.9%	[20.7%, 63.6%]	9.5%	[1.2%, 30.4%]
739.5	4.5%	[0.1%, 22.8%]	66.7%	[43.0%, 85.4%]

20

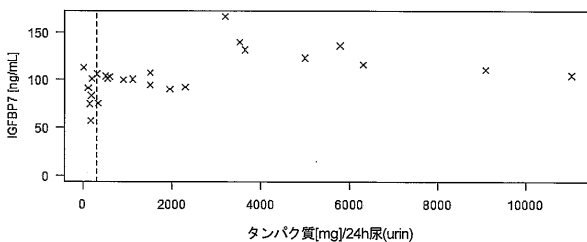
【図 1】



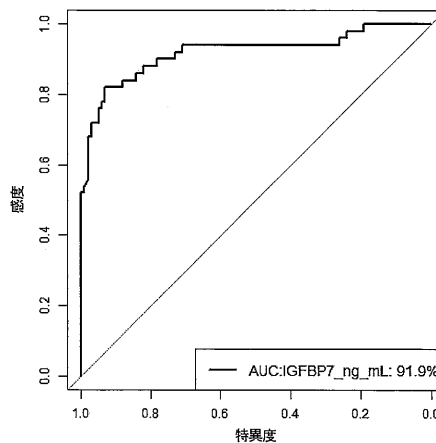
【図 3】



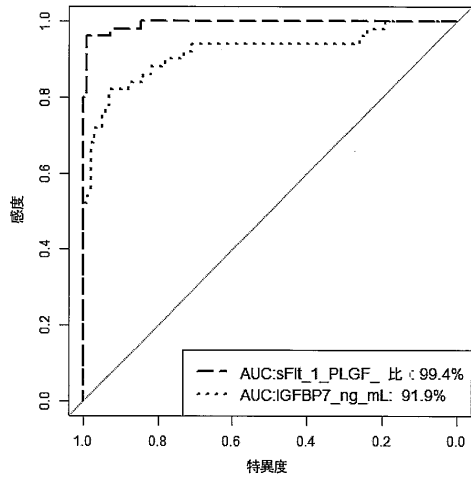
【図 2】



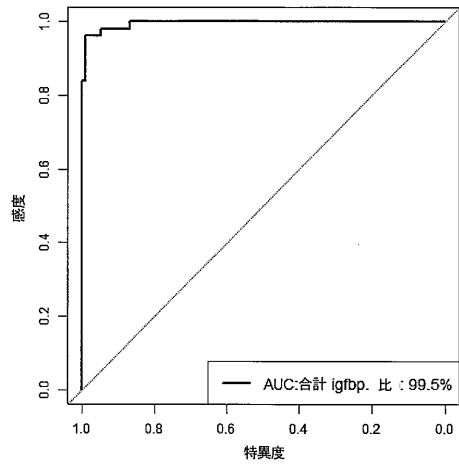
【図 4】



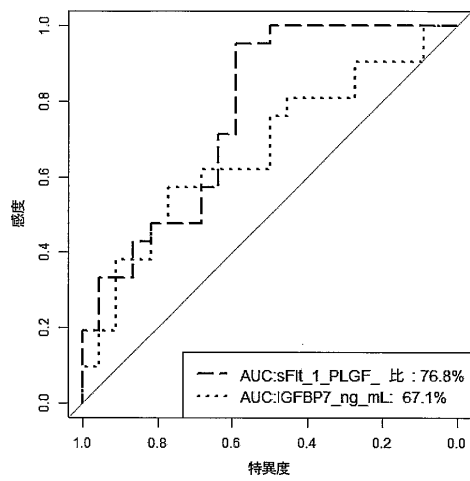
【図 5】



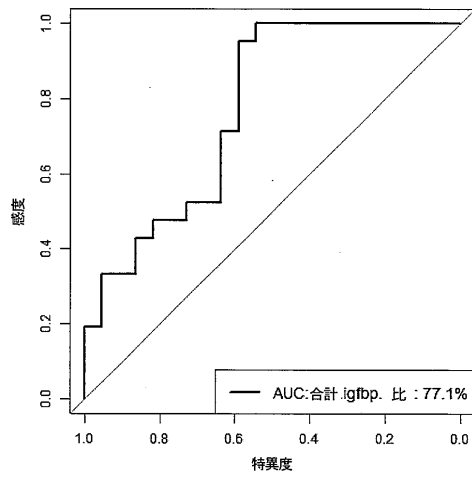
【図 6】



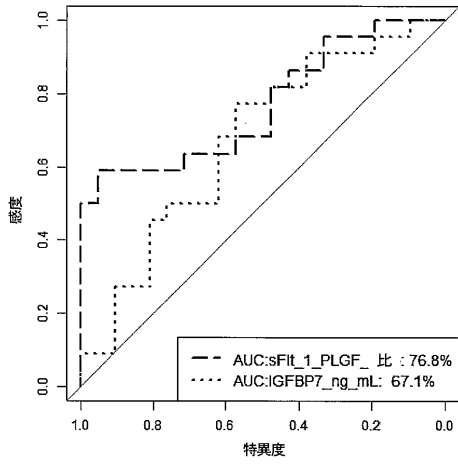
【図 7】



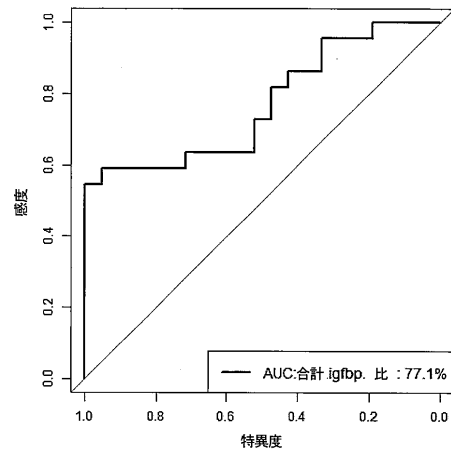
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2017/054484

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/68 G06F19/10
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

G01N G06F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2016/019176 A1 (COOPER MATTHEW [US]; HESTERBERG LYNDAL [US]; KUNKEL ERIC [US]; HYTOPOU) 4 February 2016 (2016-02-04) abstract; claims -----	1-13,15
A	US 5 712 103 A (LEAVITT JOHN [US] ET AL) 27 January 1998 (1998-01-27) abstract; claims -----	1-13,15
A	WO 2014/001244 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; HUND MARTIN [CH];) 3 January 2014 (2014-01-03) cited in the application abstract; claims ----- -/--	7,8,13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2017

Date of mailing of the international search report

31/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stricker, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/054484

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/110624 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ROCHE DIAGNOSTICS) 30 July 2015 (2015-07-30) abstract; claims -----	7,8,13
X	WO 2008/089994 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; UNIV TORONTO [CA]) 31 July 2008 (2008-07-31) cited in the application abstract; claims -----	14
X	WO 2014/086833 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ZAUGG CHRISTIAN []) 12 June 2014 (2014-06-12) abstract; claims -----	14
A	WO 2015/144767 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE]; HOFFMANN LA ROCHE [CH]; ROCHE DIAGNOSTICS) 1 October 2015 (2015-10-01) abstract; claims -----	15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/054484

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016019176 A1	04-02-2016	CA 2956646 A1 WO 2016019176 A1	04-02-2016 04-02-2016
US 5712103 A	27-01-1998	NONE	
WO 2014001244 A1	03-01-2014	AU 2013283540 A1 CA 2871878 A1 CN 104412107 A EP 2867670 A1 HK 1208264 A1 JP 5937756 B2 JP 2015525870 A KR 20150023063 A KR 20160116060 A SG 11201407667U A US 2015338415 A1 WO 2014001244 A1	13-11-2014 03-01-2014 11-03-2015 06-05-2015 26-02-2016 22-06-2016 07-09-2015 04-03-2015 06-10-2016 27-02-2015 26-11-2015 03-01-2014
WO 2015110624 A1	30-07-2015	CA 2936883 A1 CN 105917233 A EP 3097422 A1 JP 2017504029 A US 2016327564 A1 WO 2015110624 A1	30-07-2015 31-08-2016 30-11-2016 02-02-2017 10-11-2016 30-07-2015
WO 2008089994 A1	31-07-2008	CA 2671298 A1 CN 101636656 A DK 2115477 T3 EP 2115477 A1 EP 2498095 A2 ES 2548009 T3 HU E025408 T2 JP 2010517023 A US 2010285491 A1 US 2015293122 A1 US 2017016918 A1 WO 2008089994 A1	31-07-2008 27-01-2010 10-08-2015 11-11-2009 12-09-2012 13-10-2015 29-02-2016 20-05-2010 11-11-2010 15-10-2015 19-01-2017 31-07-2008
WO 2014086833 A1	12-06-2014	CA 2893639 A1 CN 104838271 A EP 2929354 A1 HK 1213324 A1 JP 2016506503 A US 2015268251 A1 WO 2014086833 A1	12-06-2014 12-08-2015 14-10-2015 30-06-2016 03-03-2016 24-09-2015 12-06-2014
WO 2015144767 A1	01-10-2015	CA 2943662 A1 CN 106461672 A EP 2924438 A1 US 2017010283 A1 WO 2015144767 A1	01-10-2015 22-02-2017 30-09-2015 12-01-2017 01-10-2015

 フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(72)発明者 フント, マルティン

スイス国 6 0 4 8 ホル, クラインヴィルヘーエ 7

(72)発明者 カイザー, エーデルガルト・アンナ

スイス国 6 3 3 3 ヒューネンベルク・ゼー, ツィツスマット 2 2

(72)発明者 ヴィーンヒューズ - テレン, ウルスラ - ヘンリケ

ドイツ国 8 2 1 5 2 クライリング, ガルテンシュトラーセ 1 0

(72)発明者 ブロック, ディルク

ドイツ国 8 3 6 7 3 ビヒル, クロイトヴェーク 1 0

(72)発明者 カール, ヨハン

ドイツ国 8 2 3 8 0 パイツェンベルク, ベルト - シュラッツルセア - シュトラーセ 7

专利名称(译)	IGFBP-7作为先兆子痫的标志物		
公开(公告)号	JP2019508693A	公开(公告)日	2019-03-28
申请号	JP2018545370	申请日	2017-02-27
申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼 - 罗氏公司		
[标]发明人	フントマルティン ヴィーンヒューズテレンウルスラヘンリケ ブロックディルク カールヨハン		
发明人	フント,マルティン カイザー,エーデルガルト・アンナ ヴィーンヒューズ-テレン,ウルスラ-ヘンリケ ブロック,ディルク カール,ヨハン		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/689 G01N33/6893 G01N2333/4703 G01N2333/4745 G01N2800/368 G01N2800/52 G01N2800/60 G16B99/00		
FI分类号	G01N33/53.D		
代理人(译)	山本修 宮前徹 中西 基晴		
优先权	2016157794 2016-02-29 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

诊断子痫前期或与子痫前期有关的病症的方法本发明涉及一种诊断子痫前期或与子痫前期有关的病症的方法。与先兆子痫有关的病症可以是子痫，HELLP综合征或蛋白尿。该方法基于测量来自受试者的样品中生物标志物IGFBP-7（胰岛素样生长因子结合蛋白7）的量，并将测量的量与标准进行比较。本发明还包括评估先兆子痫或与先兆子痫相关的病症的严重性，并监测妊娠前子痫或与先兆子痫相关的病症的方法。本发明还提供了来自怀孕受试者的样品中的生物标志物IGFBP-7或IGFBP-，用于诊断，监测或评估先兆子痫或与先兆子痫相关的状况的严重性。它涉及特异性结合7的试剂的使用。任选地，确定sFlt-1，内皮糖蛋白，PIGF。最后，本发明涉及适于执行本发明的方法的设备。

(19) 日本国特許庁 (JP)		(12) 公表特許公報 (A)	(11) 特許出願公表番号 特表2019-508693 (P2019-508693A)
		(43) 公表日	平成31年3月28日 (2019. 3. 28)
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)	
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁)			
(21) 出願番号	特願2018-545370 (P2018-545370)	(71) 出願人	591003013 エフ・ホフマン・ラ・ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT T スイス・シーエイチー・4070バーゼル・ グレンツァーヘルストラッゼ124
(86) (22) 出願日	平成29年2月27日 (2017. 2. 27)	(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(85) 翻訳文提出日	平成30年10月29日 (2018.10.29)	(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/054484	(74) 代理人	100106208 弁理士 宮前 徹
(87) 国際公開番号	W02017/148854	(74) 代理人	100120112 弁理士 中西 基晴
(87) 国際公開日	平成29年9月8日 (2017. 9. 8)		
(31) 優先権主張番号	16157794.5		
(32) 優先日	平成28年2月29日 (2016. 2. 29)		
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		
最終頁に続く			
(54) 【発明の名称】 治療前症におけるマーカーとしてのLIGFBP7			

(54) 【発明の名称】 子癇前症におけるマーカーとしてのIGFBP-7