

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2018-91846
(P2018-91846A)

(43) 公開日 平成30年6月14日(2018.6.14)

(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 P
 GO 1 N 33/53 Z N A D

審査請求 未請求 請求項の数 11 O L (全 18 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2017-230598 (P2017-230598) (22) 出願日 平成29年11月30日 (2017.11.30) (31) 優先権主張番号 62/428823 (32) 優先日 平成28年12月1日 (2016.12.1) (33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(71) 出願人 000177634 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番1 9号 (74) 代理人 100100158 弁理士 鮫島 睦 (74) 代理人 100106518 弁理士 松谷 道子 (74) 代理人 100138911 弁理士 櫻井 陽子 (72) 発明者 柴垣 圭一 奈良県生駒市高山町8916-16 参天 製薬株式会社内</p>
--	--

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法

(57) 【要約】

【課題】 抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法または診断薬を提供することである。

【解決手段】 (1) 滲出型加齢黄斑変性の患者から採取された血液、血漿または血清中の、TGF-β、BMP9、アンジオポエチン-1およびアンジオポエチン-2からなる群から選択される少なくとも1種のマーカータンパク質の濃度を測定すること、および、(2) (1)で測定された濃度と、抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性とを相関付けること、を含む、抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法、および、そのための診断薬を提供する。

【選択図】 図1

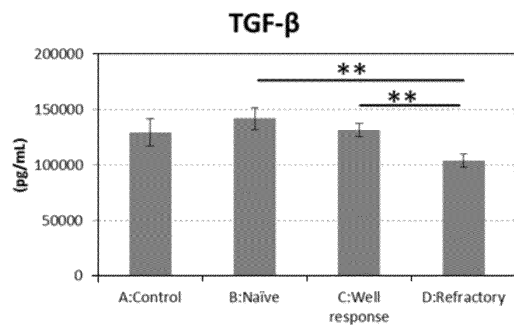


図 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法であって

(1) 滲出性加齢黄斑変性の患者から採取された血液、血漿または血清中の、 T G F -
、 B M P 9、アンジオポエチン - 1 およびアンジオポエチン - 2 からなる群から選択される
少なくとも 1 種のマーカータンパク質の濃度を測定すること、および、

(2) (1) で測定された濃度と、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効
性とを相関付けること、

を含む方法。

10

【請求項 2】

工程 (2) における、測定された濃度と抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置
の有効性とを相関付けることが、測定された濃度と当該マーカータンパク質の濃度のカッ
トオフ値との比較により行われる、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

測定された T G F - の濃度がカットオフ値よりも高い場合に、抗 V E G F 薬による滲
出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

測定された B M P 9 の濃度がカットオフ値よりも低い場合に、抗 V E G F 薬による滲
出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 5】

測定された T G F - の濃度がカットオフ値よりも高く、かつ、測定された B M P 9 の
濃度がカットオフ値よりも低い場合に、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が
有効であると判定する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

測定されたアンジオポエチン - 1 の濃度がカットオフ値よりも高い場合に、抗 V E G F
薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 7】

測定されたアンジオポエチン - 2 の濃度がカットオフ値よりも低い場合に、抗 V E G F
薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、請求項 2 に記載の方法。

30

【請求項 8】

測定されたアンジオポエチン - 1 の濃度がカットオフ値よりも高く、かつ、測定された
アンジオポエチン - 2 の濃度がカットオフ値よりも低い場合に、抗 V E G F 薬による滲
出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

患者が抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置を受けたことがない、請求項 1 な
いし請求項 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

患者が抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置を受けているか、または、過去に
受けたことがある、請求項 1 ないし請求項 8 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 11】

抗 T G F - 抗体、抗 B M P 9 抗体、抗アンジオポエチン - 1 抗体および抗アンジオポ
エチン - 2 抗体からなる群から選択される少なくとも 1 種の抗体を含む、抗 V E G F 薬に
よる滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための診断薬。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本特許出願は、米国仮出願第 62 / 428823 号に優先権を主張するものであり、こ
こに参照することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。

本願は、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法

50

、または、当該方法に使用し得る診断薬に関する。

【背景技術】

【0002】

加齢黄斑変性（AMD：Age-related Macular Degeneration）は、高齢者の社会的失明の主原因の一つである。加齢黄斑変性は、地図状萎縮（網膜色素上皮、脈絡膜毛細血管の萎縮）を伴う萎縮型加齢黄斑変性と、網膜下または網膜色素上皮下の脈絡膜新生血管（CNV：Choroidal Neovascularization）を特徴とする滲出型加齢黄斑変性に分類される。滲出型加齢黄斑変性の主要な病態であるCNV形成には、血管内皮細胞増殖因子（VEGF：Vascular Endothelial Growth Factor）が重要な役割を果たすことが明らかになっており、現在、複数の抗VEGF薬が滲出型加齢黄斑変性治療薬として承認されている。

10

【0003】

抗VEGF薬は高い臨床評価を得ているが、高価であり、硝子体注射により投与されるため、患者の精神的および身体的な負担が大きい。一方で、抗VEGF薬に対して治療抵抗性を示す患者が存在する。例えば、非特許文献1には、抗VEGF薬治療により、滲出型加齢黄斑変性患者の40%において視力が改善し、35%において視力が維持されたが、25%では視力が悪化したことが記載されている。現在のところ、患者がそのような治療抵抗性を示すか否かを判定する方法は存在しない。

【0004】

抗VEGF薬は、がんの治療薬としても使用されており、抗VEGF薬抵抗性のがんの治療において、他の血管新生を制御する分子に対する阻害剤を使用できる可能性が示唆されている（非特許文献2および3）。しかしながら、抗VEGF薬抵抗性の獲得における血管新生を制御する分子の役割は解明されていない。

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2014;252(4):647-55.

【非特許文献2】Curr Oncol Rep. 2014;16(2):365.

【非特許文献3】J Clin Oncol 2010;28(15):suppl; abstract 4630.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0006】

本願は、抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法、または、当該方法に使用し得る診断薬を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記の目的を達成するために鋭意検討を重ねていたところ、滲出型加齢黄斑変性の患者の血清中のTGF- β 、BMP9、アンジオポエチン-1およびアンジオポエチン-2の濃度が、抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性と相関することを見いだした。

【0008】

40

従って、ある態様では、抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法であって、

(1) 滲出型加齢黄斑変性の患者から採取された血液、血漿または血清中の、TGF- β 、BMP9、アンジオポエチン-1およびアンジオポエチン-2からなる群から選択される少なくとも1種のマーカータンパク質の濃度を測定すること、および、

(2) (1)で測定された濃度と、抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性とを相関付けること、

を含む方法が提供される。

【0009】

ある態様では、抗TGF- β 抗体、抗BMP9抗体、抗アンジオポエチン-1抗体およ

50

び抗アンジオポエチン - 2 抗体からなる群から選択される少なくとも 1 種の抗体を含む、抗 V E G F 薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための診断薬が提供される。

【発明の効果】

【0010】

本願の開示に従い、抗 V E G F 薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性を予測できる。このような予測は、滲出型加齢黄斑変性の患者を抗 V E G F 薬により処置するか否か、あるいは、抗 V E G F 薬により処置されている患者において処置を継続するか否かの判定に寄与し得る。

【図面の簡単な説明】

10

【0011】

【図1】図1は、対照 (control) 群、無処置群 (naive)、治療応答群 (well response) および治療抵抗群 (refractory) の患者の血清における T G F - の濃度を示す (** p < 0 . 0 1) 。

【図2】図2は、対照群、無処置群、治療応答群および治療抵抗群の患者の血清における B M P 9 の濃度を示す (** p < 0 . 0 1) 。

【図3】図3は、対照群、無処置群、治療応答群および治療抵抗群の患者の血清におけるアンジオポエチン - 1 の濃度を示す (* p < 0 . 0 5) 。

【図4】図4は、対照群、無処置群、治療応答群および治療抵抗群の患者の血清におけるアンジオポエチン - 2 の濃度を示す (* p < 0 . 0 5) 。

20

【発明を実施するための形態】

【0012】

特に具体的な定めのない限り、本明細書で使用される用語は、有機化学、医学、薬学、分子生物学、微生物学等の分野における当業者に一般に理解されるとおりの意味を有する。以下にいくつかの本明細書で使用される用語についての定義を記載するが、これらの定義は、本明細書において、一般的な理解に優先する。

【0013】

本明細書では、数値が「約」の用語を伴う場合、その値の ± 1 0 % の範囲を含むことを意図する。数値の範囲は、両端点の間の全ての数値および両端点の数値を含む。範囲に関する「約」は、その範囲の両端点に適用される。従って、例えば、「約 2 0 ~ 3 0 」は、「2 0 ± 1 0 % ~ 3 0 ± 1 0 % 」を含むものとする。

30

【0014】

本開示に関して、「抗 V E G F 薬」は、血管内皮細胞増殖因子 (V E G F) の機能を阻害する薬剤を意味し、例えば、V E G F 阻害剤、V E G F 受容体阻害剤、V E G F の発現を阻害する核酸を含む。抗 V E G F 薬の例には、ラニズマブ、アフリベルセプト、ペバシズマブ、ペガプタニブ等が含まれる。

【0015】

本開示に関して、「抗 V E G F 薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性」とは、当該処置による滲出型加齢黄斑変性の寛解の程度を意味する。滲出型加齢黄斑変性の寛解の程度は、C N V からの出血や血液成分の漏出、さらにはこれによる網膜下液または網膜内液の貯留 (網膜浮腫、網膜色素上皮剥離)、変視、視力低下、中心暗点、色覚異常、視野欠損などの滲出型加齢黄斑変性の症状を評価することにより判定できる。ある実施態様では、有効性は、網膜下液または網膜内液、または、視力低下を評価することにより判定される。

40

【0016】

本開示に関して、「抗 V E G F 薬による滲出型加齢黄斑変性の処置が有効である」とは、滲出型加齢黄斑変性が寛解することを意味し、例えば、抗 V E G F 薬による処置の開始から 1 2 ヶ月以内、好ましくは 6 ヶ月以内、より好ましくは 3 ヶ月以内に、滲出型加齢黄斑変性が寛解することを意味する。

【0017】

50

本開示に関して、「寛解する」または「寛解」は、部分的または完全に、滲出型加齢黄斑変性の原因が軽減または除去されること、滲出型加齢黄斑変性の進行が遅延または停止すること、および/または、滲出型加齢黄斑変性の症状が軽減、緩和、改善または除去されることを意味する。

【0018】

本開示に関して、「患者」は、滲出型加齢黄斑変性に罹患しているいかなる動物であってもよい。動物は、ヒトであっても、ヒト以外の動物であってもよい。ヒト以外の動物としては、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ネコ、サル、ブタ、ウシ、ウマ等が例示され、好ましくはマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、サル等が例示される。ある実施態様では、患者はヒトである。

10

【0019】

本開示に関して、「マーカータンパク質」とは、患者から採取された血液、血漿または血清中に検出されるタンパク質であって、その濃度により、当該患者における抗VEGF薬の効果を判定することのできる指標となるタンパク質を意味する。本開示に関して使用されるマーカータンパク質は、TGF- β 、BMP9、アンジオポエチン-1および/またはアンジオポエチン-2である。

【0020】

TGF- β は、血管新生を抑制するサイトカインとして知られている (Int J Cancer. 2004;108(2):251-7.)。ヒトのTGF- β の代表的なアミノ酸配列は、GenBankアクセッション番号P01137として登録されている (配列番号1)。BMP9は、血管新生を促進するサイトカインとして知られている (PLoS One. 2012;7(1):e30075.; J Cell Sci. 2010;123(Pt 10):1684-92.)。ヒトのBMP9の代表的なアミノ酸配列は、GenBankアクセッション番号Q9UK05として登録されている (配列番号2)。TGF- β とBMP9は拮抗作用を示すことが知られている。

20

【0021】

アンジオポエチン-1は、血管新生を抑制する成長因子として知られている (Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55(4):2191-9.)。ヒトのアンジオポエチン-1の代表的なアミノ酸配列は、GenBankアクセッション番号Q15389として登録されている (配列番号3)。アンジオポエチン-2は、血管新生を促進する成長因子として知られている (J Clin Invest. 2012;122(6):1991-2005.)。ヒトのアンジオポエチン-2の代表的なアミノ酸配列は、GenBankアクセッション番号O15123として登録されている (配列番号4)。アンジオポエチン-1とアンジオポエチン-2は拮抗作用を示すことが知られている。

30

【0022】

本開示に関して、上記4種のマーカータンパク質は、当該タンパク質の機能が維持されている限り、本来のアミノ酸配列 (例えば、配列番号1ないし4のいずれかのアミノ酸配列) において、1個または数個のアミノ酸が欠失、置換あるいは付加した配列を含んでもよい。なお、「数個」とは、好ましくは2~7個、より好ましくは2~5個、最も好ましくは2~3個のアミノ酸を意味する。アミノ酸置換は、類似するアミノ酸残基間の保守的置換が好ましい。

40

【0023】

また、上記4種のマーカータンパク質は、当該タンパク質の機能が維持されている限り、本来のアミノ酸配列 (配列番号1ないし4のいずれかのアミノ酸配列) と、BLAST等を用いて計算したときに (例えば、BLASTのデフォルト即ち初期条件のパラメータを用いた場合に)、少なくとも約60%以上、好ましくは約70%以上、より好ましくは約80%以上、さらに好ましくは約90%以上、特に好ましくは約95%以上、最も好ましくは約97%、約98%もしくは約99%以上の同一性を有するアミノ酸配列を含むものであってもよい。

【0024】

上記の方法では、滲出性加齢黄斑変性の患者から採取された血液、血漿または血清を使

50

用する。血液は、通常の方法で、例えば静脈または動脈から、採取され得る。血漿または血清は、当業者に周知の方法により血液を適宜処理することにより調製し得る。この処理は、特に限定されず、臨床学的に許容されるいかなる処理でもあり得る。例えば、抗凝固剤の添加、遠心分離などが行われる。また、採取された血液、血漿または血清を、使用に先立ち、その調製中または調製後に低温下で保存してもよく、例えば、冷凍保存し得る。また、採取された血液、血漿または血清を、必要に応じて適宜希釈して使用し得る。

【0025】

各マーカータンパク質濃度の測定は、各マーカータンパク質に特異的に結合する抗体を用いる免疫学的手法により実施できる。免疫学的手法としては、フローサイトメトリー解析、放射性同位元素免疫測定法（RIA法）、酵素免疫固相法（ELISA法）、ウェスタンブロッティング、免疫組織染色などを例示できる。

10

【0026】

本開示に関して、抗体は、免疫グロブリン骨格をベースとする親和性リガンドを意味し、任意の起源のモノクローナルおよびポリクローナル抗体を含み、ネズミ、ラット、ウサギ、ヤギ、ヒトおよび他の抗体、並びに複数の種に由来する配列を含むキメラ抗体、例えば、部分的にヒト化された抗体、例えば、部分的にヒト化されたマウス抗体を含む。抗体は、各マーカータンパク質または当該タンパク質の抗原性を有する部分ペプチドを免疫原として用い、既存の一般的な製造方法によって製造し得る。例えば、ポリクローナル抗体は、動物を抗原で免疫化することにより産生し得、モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ技術を使用して産生し得る。あるいは、市販の抗体を使用してもよい。

20

【0027】

抗体は、各マーカータンパク質と選択的に相互作用できるものであれば、その断片および誘導体であってもよい。抗体の断片および誘導体には、例えば、完全な免疫グロブリンタンパク質の重鎖第1定常ドメイン（CH1）、軽鎖定常ドメイン（CL）、重鎖可変ドメイン（VH）および軽鎖可変ドメイン（VL）からなるFab断片；2個の可変抗体ドメインVHおよびVLからなるFv断片；可動性ペプチドリンカーにより連結された2個のVHおよびVLドメインからなる一本鎖Fv断片（scFv）；ラクダ科の重鎖二量体および単一可変領域、および、テンジクザメの新規抗原受容体などの単ドメイン骨格および、可変重鎖ドメインに基づくミニボディー（minibody）が含まれる。

30

【0028】

抗体は、標識されていてもよい。標識は、当業者が適宜選択し得る。標識の非限定的な例には、蛍光染料または金属（例えば、フルオレセイン、ローダミン、フィコエリトリン、フルオレサミン）、発色団の染料（例えば、ロドプシン）、化学発光化合物（例えば、ルミナル、イミダゾール）および生物発光タンパク質（例えば、ルシフェリン、ルシフェラーゼ）、ハプテン（例えば、ピオチン）、酵素（例えば、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータラクタマーゼ）、放射性同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{32}P 、 ^{35}S または ^{125}I ）、粒子（例えば、金などの金属粒子）、蛍光性半導体ナノ結晶（量子ドット）が含まれる。各種標識を、当業者に周知の様々な化学反応、例えば、アミン反応またはチオール反応を使用して、所望の抗体に結合させることができる。アミンおよびチオール以外の反応基、例えば、アルデヒド、カルボン酸およびグルタミンも使用できる。あるいは、抗体は、標識されていなくてもよい。この場合は、各マーカータンパク質の抗体を認識する、標識された二次抗体をさらに使用し得る。

40

【0029】

抗体は、適切な支持体に結合させて抗体アレイとして提供されてもよい。支持体としては、抗体を固定できるものであれば特に限定されるものではなく、どのような形状や材質であっても良い。例えば、ナイロン膜などのメンブレン、ビーズ、ガラス、プラスチック、および金属などの支持体を例示できる。

【0030】

各マーカータンパク質の濃度を測定した後に、測定した各マーカータンパク質の濃度と、抗VEGF薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性とを相関付ける。例えば、測定

50

した各マーカートンパク質の濃度を、抗VEGF薬による処置が有効であった滲出性加齢黄斑変性患者の血液、血漿または血清における当該各マーカートンパク質の濃度、および/または、抗VEGF薬による処置が無効であった滲出性加齢黄斑変性患者の血液、血漿または血清における当該各マーカートンパク質の濃度と比較する。あるいは、測定した各マーカートンパク質の濃度を、あらかじめ求めておいた評価基準と比較してもよい。かかる評価基準として、抗VEGF薬による処置が有効であった滲出性加齢黄斑変性患者の血液、血漿または血清における当該各マーカートンパク質の濃度の平均値を例示できる。また、別の評価基準として、抗VEGF薬による処置が無効であった滲出性加齢黄斑変性患者の血液、血漿または血清における当該各マーカートンパク質の濃度の平均値を例示できる。あるいは、抗VEGF薬による処置が有効/無効であった多数の滲出性加齢黄斑変性患者の血液、血漿または血清における当該各マーカートンパク質の濃度の分布図などと比較することにより、測定した各マーカートンパク質の濃度と、抗VEGF薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性とを相関付けることができる。マーカートンパク質濃度の比較は、好ましくは、有意差の有無に基づいて行われる。

10

20

30

40

50

【0031】

後述する実施例に示すように、抗VEGF薬による処置が有効な滲出性加齢黄斑変性患者においては、TGF- α およびアンジオポエチン-1の濃度が、当該処置が無効な滲出性加齢黄斑変性患者と比較して高かった。従って、血液、血漿または血清におけるTGF- α またはアンジオポエチン-1の濃度と、抗VEGF薬による処置の有効性との間の正の相関に基づき、抗VEGF薬による処置の有効性を予測できる。例えば、TGF- α およびアンジオポエチン-1からなる群から選択される少なくとも1つのマーカートンパク質の濃度が相対的に高いと評価された場合には、当該滲出性加齢黄斑変性患者は抗VEGF薬による処置が有効である可能性が高いと判定できる。

【0032】

後述する実施例に示すように、抗VEGF薬による処置が有効な滲出性加齢黄斑変性患者においては、BMP9およびアンジオポエチン-2の濃度が、当該処置が無効な滲出性加齢黄斑変性患者と比較して低かった。従って、血液、血漿または血清におけるBMP9またはアンジオポエチン-2の濃度と、抗VEGF薬による処置の有効性との間の負の相関に基づき、抗VEGF薬による処置の有効性を予測できる。例えば、BMP9およびアンジオポエチン-2からなる群から選択される少なくとも1つのマーカートンパク質の濃度が相対的に低いと評価された場合には、当該滲出性加齢黄斑変性患者は抗VEGF薬による処置が有効である可能性が高いと判定できる。

【0033】

さらに、これらのタンパク質のうちの複数、例えば2種、3種または4種の濃度と、抗VEGF薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性とを相関付けることにより、より高い精度で、抗VEGF薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測できる。例えば、TGF- α の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、BMP9の濃度が相対的に低いと評価された場合、TGF- α の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、アンジオポエチン-2の濃度が相対的に低いと評価された場合、アンジオポエチン-1の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、アンジオポエチン-2の濃度が相対的に低いと評価された場合、アンジオポエチン-1の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、BMP9の濃度が相対的に低いと評価された場合には、当該滲出性加齢黄斑変性患者は抗VEGF薬による処置が有効である可能性が高いと判定できる。別の例では、TGF- α の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、アンジオポエチン-1の濃度が相対的に高いと評価された場合、または、BMP9の濃度が相対的に低いと評価され、かつ、アンジオポエチン-2の濃度が相対的に低いと評価された場合には、当該滲出性加齢黄斑変性患者は抗VEGF薬による処置が有効である可能性が高いと判定できる。また別の例では、TGF- α およびアンジオポエチン-1の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、BMP9の濃度が相対的に低いと評価された場合、TGF- α およびアンジオポエチン-1の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、アンジオポエチン-2の濃度が相対的に低いと評価された場合、TGF- α の濃度

が相対的に高いと評価され、かつ、BMP9およびアンジオポエチン-2の濃度が相対的に低いと評価された場合、または、アンジオポエチン-1の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、BMP9およびアンジオポエチン-2の濃度が相対的に低いと評価された場合には、当該滲出性加齢黄斑変性患者は抗VEGF薬による処置が有効である可能性が高いと判定できる。さらなる例では、TGF- β およびアンジオポエチン-1の濃度が相対的に高いと評価され、かつ、BMP9およびアンジオポエチン-2の濃度が相対的に低いと評価された場合には、当該滲出性加齢黄斑変性患者は抗VEGF薬による処置が有効である可能性が高いと判定できる。

【0034】

また、血液、血漿または血清中の各マーカータンパク質の濃度のカットオフ値をあらかじめ設定しておき、測定した各マーカータンパク質の濃度と、このカットオフ値とを比較してもよい。例えば、TGF- β およびアンジオポエチン-1からなる群から選択される少なくとも1つのマーカータンパク質の濃度が前記カットオフ値以上である場合には、当該滲出性加齢黄斑変性患者は抗VEGF薬による処置が有効である可能性が高いと判定できる。あるいは、例えば、BMP9およびアンジオポエチン-2からなる群から選択される少なくとも1つのマーカータンパク質の濃度が前記カットオフ値以下である場合には、当該滲出性加齢黄斑変性患者は抗VEGF薬による処置が有効である可能性が高いと判定できる。

10

【0035】

「カットオフ値」とは、閾値ともいい、その値を基準として処置の有効性の判定をし得る値をいう。好ましくは、カットオフ値は、高い診断感度および高い診断特異度の両方を示す。ここで、感度とは、真の陽性率を意味する。また、特異度とは真の陰性率を意味する。例えば、抗VEGF薬による処置が有効である滲出性加齢黄斑変性患者で高い陽性率を示し、かつ、抗VEGF薬による処置が無効である滲出性加齢黄斑変性患者で高い陰性率を示す、血液、血漿または血清中の各マーカータンパク質の濃度をカットオフ値として設定し得る。1つのマーカーについて、複数のカットオフ値を設定することもできる。

20

【0036】

カットオフ値の設定は、種々の統計解析手法を用いて、自体公知の方法により実施できる。一般的には、抗VEGF薬による処置が有効であった滲出性加齢黄斑変性患者の群から採取された血液、血漿または血清中のマーカータンパク質の濃度と、抗VEGF薬による処置が無効であった滲出性加齢黄斑変性患者の群から採取した血液、血漿または血清中のマーカータンパク質の濃度を、統計解析的に処理することにより、カットオフ値を設定できる。カットオフ値の設定には、例えばSAS Ver. 9.4等の統計解析用ソフトウェアを使用し得る。

30

【0037】

例えば、診断検査の有用性を検討する手法として一般的に用いられているROC解析(receiver operating characteristic analysis)により、カットオフ値の設定を行うことができる。ROC解析では、閾値を変化させていった場合に、それぞれの閾値における感度(Sensitivity)を縦軸に、FPF(False Positive Fraction、偽陽性率: 1 - 特異度(Specificity))を横軸にプロットしたROC曲線が作成される。ROC曲線では、全く診断能のない検査は、対角線上の直線となるが、診断能が向上するほど、対角線が左上方に弧を描くような曲線となり、診断能100%の検査は、左辺-上辺上を通る曲線となる。カットオフ値の設定としては、例えば、感度と特異度の優れた独立変数のROC曲線は、左上隅に近づいていくという事実から、この左上隅との距離が最小となる点をカットオフ値にする方法がある。また、ROC曲線における曲線下面積(area under the curve、AUCと略称される)が0.500となる斜点線から最も離れたポイントをカットオフ値にする方法、つまり、(感度+特異度-1)を計算して、その最大値となるポイントであるヨーデン指標(Youden index)をカットオフ値に設定することもできる。

40

【0038】

具体的には、抗VEGF薬による処置が有効であった滲出性加齢黄斑変性患者の群(反

50

応例)、および抗VEGF薬による処置が無効であった滲出性加齢黄斑変性患者の群(無反応例)、から採取した血液、血漿または血清中の各マーカータンパク質の濃度を測定し、測定された値における診断感度および診断特異度を求め、これらの値に基づき、市販の解析ソフトを使用してROC曲線を作成する。そして、診断感度と診断特異度が可能な限り100%に近いときの値を求めて、その値をカットオフ値とし得る。また、例えば、検出された値における診断効率、即ち処置が有効であった患者を「有効」と正しく診断した症例と、処置が無効であった患者を「無効」と正しく診断した症例との合計数の全症例数に対する割合、を求め、最も高い診断効率が算出される値をカットオフ値とし得る。

【0039】

測定するマーカータンパク質の種類が複数である場合、複数のマーカータンパク質に関する総合的なカットオフ値を設定してもよい。例えば、複数のマーカータンパク質の濃度を用いてロジスティック回帰分析等を行うことにより、カットオフ値を設定し得る。

10

【0040】

マーカータンパク質のカットオフ値は、適宜変更することができる。即ち、マーカータンパク質の組み合わせ、マーカータンパク質の定量方法および比較方法、临床上の使用目的、所望の感度および特異度などの条件に応じて、カットオフ値を設定することができる。

【0041】

別の態様では、抗TGF-β抗体、抗BMP9抗体、抗アンジオポエチン-1抗体および抗アンジオポエチン-2抗体からなる群から選択される少なくとも1種の抗体を含む、抗VEGF薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための診断薬が提供される。当該診断薬は、上記の方法に使用される。

20

【0042】

測定対象の各マーカータンパク質に結合する抗体は、適切な支持体の上に結合して、抗体アレイとして提供してもよい。支持体としては、当該分野で通常用いられている支持体であれば特に限定されず、例えば、ナイロン膜などのメンブレン、ビーズ、ガラス、プラスチック、および金属などを挙げることができる。

【0043】

上記の診断薬に含まれる各構成要素は、各々別個に、あるいは可能であれば混合した状態で、水または適当な緩衝液、例えば、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中に溶解されるか、または凍結乾燥された状態で、適切な容器中に収容されて提供され得る。

30

【0044】

上記の診断薬は、マーカータンパク質の測定方法の実施に必要な他の成分や試薬をさらに含む診断用試薬キットとして提供され得る。例えば、上記の診断薬は、標識二次抗体、発色基質、ブロッキング液、洗浄緩衝液、ELISAプレート、プロットティング膜などをさらに含む診断用試薬キットとして提供され得る。

【0045】

ある態様では、患者における抗VEGF薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法であって、

40

- (1) 患者から血液、血漿または血清を採取すること、
 - (2) 当該血液、血漿または血清中の、TGF-β、BMP9、アンジオポエチン-1およびアンジオポエチン-2からなる群から選択される少なくとも1種のマーカータンパク質の濃度を測定すること、および、
 - (3) 測定された濃度と、抗VEGF薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性とを相関付けること、
- を含む方法が提供される。

【0046】

ある態様では、抗VEGF薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための、抗TGF-β抗体、抗BMP9抗体、抗アンジオポエチン-1抗体および抗アンジオポエチン-2抗体からなる群から選択される少なくとも1種の抗体の使用が提供される。

50

【 0 0 4 7 】

ある態様では、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための診断薬を製造するための、抗 T G F - 抗体、抗 B M P 9 抗体、抗アンジオポエチン - 1 抗体および抗アンジオポエチン - 2 抗体からなる群から選択される少なくとも 1 種の抗体の使用が提供される。

【 0 0 4 8 】

また別の態様では、本願で開示される予測方法により抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定された患者に、有効量の抗 V E G F 薬を投与することを含む、滲出性加齢黄斑変性の処置方法が提供される。ここで、「処置」は、滲出性加齢黄斑変性の患者において、疾患の原因を軽減または除去すること、疾患の進行を遅延または停止させること、および/または、滲出性加齢黄斑変性の症状を軽減、緩和、改善または除去することを意味する。また、抗 V E G F 薬の有効量は、所望の薬効を奏するのに十分な量であれば特に制限されないが、例えば、1 眼あたり 0 . 0 0 0 1 ~ 2 0 m g が好ましく、1 眼あたり 0 . 0 0 1 ~ 1 0 m g がより好ましく、1 眼あたり 0 . 0 1 ~ 5 m g がさらに好ましく、1 眼あたり 0 . 1 ~ 2 . 5 m g が特に好ましい。

10

【 0 0 4 9 】

使用し得る抗 V E G F 薬の例には、ラニズマブ、アフリベルセプト、ベバシズマブ、ペガプタニブ等が含まれる。抗 V E G F 薬の適切な投与方法および投与量は、当業者に周知であり、例えば、各薬剤の添付文書等の記載に従って投与し得る。

【 0 0 5 0 】

ある態様では、本願で開示される予測方法により抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定された患者に投与するための、抗 V E G F 薬を含む滲出性加齢黄斑変性の処置剤が提供される。

20

ある態様では、本願で開示される予測方法により抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定された患者に投与するための滲出性加齢黄斑変性の処置剤を製造するための、抗 V E G F 薬の使用が提供される。

【 0 0 5 1 】

例えば、下記の実施態様が提供される。

[1] 抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための方法であって、

30

(1) 滲出性加齢黄斑変性の患者から採取された血液、血漿または血清中の、T G F - 、B M P 9、アンジオポエチン - 1 およびアンジオポエチン - 2 からなる群から選択される少なくとも 1 種のマーカータンパク質の濃度を測定すること、および、

(2) (1) で測定された濃度と、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性とを相関付けること、

を含む方法。

[2] (1) において、マーカータンパク質に特異的な抗体を用いてマーカータンパク質の濃度を測定する、第 1 項に記載の方法。

[3] 第 1 項に記載の工程 (2) における、測定された濃度と抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性とを相関付けることが、測定された濃度と当該マーカータンパク質の濃度のカットオフ値との比較により行われる、第 1 項または第 2 項に記載の方法

40

[4] 測定された T G F - の濃度がカットオフ値よりも高い場合に、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、第 3 項に記載の方法。

[5] 測定された B M P 9 の濃度がカットオフ値よりも低い場合に、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、第 3 項に記載の方法。

[6] 測定された T G F - の濃度がカットオフ値よりも高く、かつ、測定された B M P 9 の濃度がカットオフ値よりも低い場合に、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、第 3 項に記載の方法。

[7] 測定されたアンジオポエチン - 1 の濃度がカットオフ値よりも高い場合に、抗 V E

50

G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、第 3 項に記載の方法。

[8] 測定されたアンジオポエチン - 2 の濃度がカットオフ値よりも低い場合に、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、第 3 項に記載の方法。

[9] 測定されたアンジオポエチン - 1 の濃度がカットオフ値よりも高く、かつ、測定されたアンジオポエチン - 2 の濃度がカットオフ値よりも低い場合に、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定する、第 3 項に記載の方法。

[1 0] カットオフ値が、抗 V E G F 薬による処置が有効であった滲出性加齢黄斑変性患者の群から採取された血液、血漿または血清中のマーカータンパク質の濃度と、抗 V E G F 薬による処置が無効であった滲出性加齢黄斑変性患者の群から採取された血液、血漿または血清中のマーカータンパク質の濃度を、統計解析的に処理することにより設定されたものである、第 3 項ないし第 9 項のいずれかに記載の方法。

[1 1] 患者が抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置を受けたことがない、第 1 項ないし第 1 0 項のいずれかに記載の方法。

[1 2] 患者が抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置を受けているか、または、過去に受けたことがある、第 1 項ないし第 1 0 項のいずれかに記載の方法。

[1 3] 第 1 項ないし第 1 2 項のいずれかに記載の方法により抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置が有効であると判定された患者に、有効量の抗 V E G F 薬を投与することを含む、第 1 項ないし第 1 2 項のいずれかに記載の方法。

[1 4] 抗 T G F - 抗体、抗 B M P 9 抗体、抗アンジオポエチン - 1 抗体および抗アンジオポエチン - 2 抗体からなる群から選択される少なくとも 1 種の抗体を含む、抗 V E G F 薬による滲出性加齢黄斑変性の処置の有効性を予測するための診断薬。

【 0 0 5 2 】

本明細書で引用するすべての文献は、出典明示により本明細書の一部とする。

以下、実施例にて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこの実施例に限定されない。また、上記の説明は、すべて非限定的なものであり、本発明は添付の特許請求の範囲において定義され、その技術的思想を逸脱しない範囲で種々の変更が可能である。

【 実施例 1 】

【 0 0 5 3 】

以下の 4 群を対象として、血清におけるバイオマーカー候補物質の濃度と滲出性加齢黄斑変性の病態との関連性を検討した。

グループ A : 対照 (control) 群 (1 0 例)

グループ B : 無処置群 (naive) (1 3 例)

グループ C : 治療応答群 (well response) (2 0 例)

グループ D : 治療抵抗群 (refractory) (1 4 例)

【 0 0 5 4 】

各群の選択および除外基準は下表の通りである。

10

20

30

【表 1】

No.	選択基準	グループ			
		A	B	C	D
1	65歳以上85歳未満	○	○	○	○
2	白内障と診断されており、白内障手術が予定されている	○	—	—	—
3	少なくとも片眼にwet AMDを罹患している	—	○	○	○
4	抗VEGF薬（ラニズマブまたはアフリベルセプト）治療開始してから12か月以上経過しており、OCT等により網膜に網膜下液/網膜内液（出血・浮腫等を含む）を認めず、治療開始前と比較して視力に改善が認められる	—	—	○	—
5	抗VEGF薬（ラニズマブまたはアフリベルセプト）治療開始してから12か月以上経過しており、過去直近3ヵ月に連続して抗VEGF薬治療を実施したにもかかわらず、OCT等により網膜下液/網膜内液（出血・浮腫等を含む）が認められ、かつ視力が治療開始時と同じもしくは低下している	—	—	—	○
6	抗VEGF薬の投与が予定されている	—	○	○	○

10

20

【 0 0 5 5 】

【表 2】

No.	除外基準	グループ			
		A	B	C	D
1	少なくとも片眼がwet AMDと診断されている	○	—	—	—
2	少なくとも片眼にwet AMD以外の原因によるCNVを有する（近視性CNV、外傷等）	○	○	○	○
3	少なくとも片眼にwet AMD以外の要因で黄斑部の異常が認められる	○	○	○	○
4	少なくとも片眼が網膜血管腫状増殖（RAP）と診断されている	○	○	○	○
5	投与経路を問わず、抗VEGF薬の投与経験がある	○	○	—	—
6	硝子体内注射以外の、抗VEGF薬の投与経験がある	—	—	○	○
7	研究対象眼に硝子体手術の既往がある	○	○	○	○
8	研究対象眼に光線力学的療法（PDT）の既往がある	○	○	○	—
9	2年以内に光線力学療法（PDT）の治療を受けた	—	—	—	○
10	研究対象眼（眼瞼を含む）に活動性の炎症性疾患（眼感染症・眼アレルギー疾患を含む）を合併している	○	○	○	○
11	90日以内に以下の治療を受けた ・研究対象眼に対する眼内手術（硝子体手術、PDTを除く） ・非研究対象眼に対する全ての眼内手術 ・全身疾患に対する手術	○	○	○	○
12	悪性腫瘍を合併している、あるいは5年以内に悪性腫瘍の既往を有する	○	○	○	○
13	30日以内に他の臨床試験・臨床研究に参加した	○	○	○	○
14	その他、医師が本研究の対象として不適当と判断した	○	○	○	○

30

40

50

【 0 0 5 6 】

免疫アッセイのプロトコール

バイオマーカー候補物質として、血管新生への関与が示唆されている16種類のタンパク質を選択した。各対象から採取した血液10mLから、血清を調製した。血清試料中のバイオマーカー候補物質の濃度を、Aushon multiplex immunoassay platform (Aushon BioSystems, Billerica, MA) を使用して測定した。アレイプレートに16種類のバイオマーカー候補物質に特異的な捕捉抗体をスポットし、抗体アレイを作成した。抗体アレイ上で試料を2時間インキュベートし、プレートを4回洗浄した。ビオチン化検出抗体の混合物を各ウェルに添加し、30分間～90分間インキュベートし、プレートを4回洗浄した。次いで、プレートをストレプトアビジン-ホースラディッシュペルオキシダーゼコンジュゲートと共に30分間インキュベートした。すべてのインキュベーションは、200rpmで振盪しながら室温で行った。プレートを再度洗浄し、化学発光物質を添加した。Aushon Cirascan CCD Imaging Systemを使用してプレートの画像をすぐに取得し、Aushon Cirasoft Softwareを使用してデータを分析した。

10

【 0 0 5 7 】

結果を下表および図1～4に示す。試験した16種類のバイオマーカー候補物質のうち、TGF- β 、BMP9、アンジオポエチン-1およびアンジオポエチン-2の濃度について、治療応答群と治療抵抗群との間に有意差が見られた。具体的には、治療応答群において、TGF- β およびアンジオポエチン-1の濃度が高く、BMP9およびアンジオポエチン-2の濃度が低かった。

20

【 0 0 5 8 】

【表3】

グループ	TGF- β		BMP9		アンジオポエチン-1		アンジオポエチン-2	
	pg/ml	平均	pg/ml	平均	pg/ml	平均	pg/ml	平均
グループA: 対照群 (control)	95940.2	128928.8	4.5	19.8	7411.9	10380.1	207.0	331.9
	97144.4		5.0		8182.0		238.8	
	104633.8		5.3		8464.3		240.7	
	107036.9		5.4		8685.7		269.0	
	116713.5		5.5		9462.5		308.0	
	118855.1		5.7		11194.8		385.8	
	122668.7		8.6		11506.3		399.3	
	133271.9		11.2		12105.5		420.6	
	171512.6		11.4		12163.3		421.6	
	221510.8		135.3		14624.2		428.0	

30

【 0 0 5 9 】

【表 4】

グループ	TGF-β		BMP9		アンジオポエチン-1		アンジオポエチン-2	
	pg/ml	平均	pg/ml	平均	pg/ml	平均	pg/ml	平均
グループB: 無処置群 (naive)	104435.4	141272.0	4.7	23.8	5613.0	12782.4	208.6	403.5
	105639.8		5.2		6884.2		223.8	
	111151.5		5.7		8359.0		281.4	
	116483.9		6.4		9040.1		290.8	
	127020.3		7.1		11218.7		316.4	
	127804.1		8.6		11372.9		332.1	
	128878.1		9.8		11479.4		367.6	
	144808.0		12.1		12292.3		367.7	
	147898.8		14.2		12586.6		393.0	
	149281.0		14.8		12642.0		423.5	
	155965.5		15.8		14438.2		473.7	
	185276.0		32.9		15338.1		511.4	
	231892.9		171.9		34906.5		1056.0	

10

【 0 0 6 0 】

20

【表 5】

グループ	TGF-β		BMP9		アンジオポエチン-1		アンジオポエチン-2	
	pg/ml	平均	pg/ml	平均	pg/ml	平均	pg/ml	平均
グループC: 治療応答群 (well response)	84322.0	131263.7	4.3	10.2	7479.2	12003.5	111.8	303.6
	101438.6		4.7		8348.6		147.5	
	107816.5		5.3		8943.6		197.0	
	107855.2		5.3		9294.0		201.6	
	110780.5		5.9		9320.1		211.5	
	112161.4		6.0		10475.1		233.0	
	114727.8		6.1		10696.3		248.4	
	116311.0		6.1		10742.1		255.0	
	118688.6		6.2		10789.9		286.5	
	125840.4		6.8		10980.0		291.7	
	132535.6		6.9		11883.5		293.9	
	133213.1		7.1		12918.9		307.9	
	138463.8		7.2		13293.2		329.7	
	140793.9		7.8		13859.6		332.1	
	142329.1		8.0		14005.5		344.4	
	154820.2		9.3		14103.1		372.1	
	155285.0		9.4		14333.7		373.7	
	157602.9		12.4		15123.5		401.0	
170100.8	35.2	16487.9	557.0					
200188.3	43.2	16992.8	576.3					

30

40

【 0 0 6 1 】

【表 6】

グループ	TGF-β		BMP9		アンジオポエチン-1		アンジオポエチン-2	
	pg/ml	平均	pg/ml	平均	pg/ml	平均	pg/ml	平均
グループD: 治療抵抗群 (refractory)	66646.4	103632.1	4.3	39.1	3226.1	8945.6	206.2	393.3
	74499.7		6.3		3728.2		217.0	
	80128.6		6.8		5711.6		220.8	
	84479.9		9.0		6790.6		303.6	
	87914.6		12.8		7213.8		313.6	
	97030.8		13.4		7464.5		333.4	
	107789.4		15.8		7755.9		403.8	
	108702.8		27.8		8476.2		405.2	
	111708.6		39.1		8518.6		435.3	
	116813.9		44.0		9254.7		477.6	
	119080.9		55.2		9883.6		502.2	
	126621.5		76.3		11634.5		511.9	
	133592.8		107.5		17253.2		537.5	
	135838.8		128.6		18327.2		637.4	

10

20

【0062】

グループCおよびDの結果から、ソフトウェアSAS Ver. 9.4を使用して、カットオフ値を求めた。「診断感度と診断特異度が可能な限り100%に近いときの値」、すなわち、感度1、特異度1からの距離を最小とする[$(1 - \text{感度})^2 + (1 - \text{特異度})^2$]を基準として、各測定項目のカットオフ値を求めた。上記の症例数で算出されたTGF-β、BMP9、アンジオポエチン-1およびアンジオポエチン-2のカットオフ値は、それぞれ112161.4 pg/mL、12.4 pg/mL、9294.0 pg/mLおよび401.0 pg/mLであった。いずれのカットオフ値についても、症例数が増えれば、より信頼性の高い値が得られることが期待される。

30

【0063】

これらのカットオフ値を適用した場合の結果は下表の通りである。

【表 7】

	感度	特異度
TGF-β	75.0%	64.3%
BMP9	90.0%	71.4%
アンジオポエチン-1	85.0%	71.4%
アンジオポエチン-2	90.0%	57.1%

40

【0064】

さらに、4項目を同時に考慮した多変量のロジスティック回帰分析により推定されたモデルは、

$$\text{logit} = -3.3987 + (0.000063 \times \text{TGF-}\beta \text{濃度}) - (0.0593 \times \text{BMP9濃度}) + (0.000177 \times \text{アンジオポエチン-1濃度}) - (0.0123 \times \text{アンジオポエチン-2濃度})$$

であった。そして、感度1、特異度1からの距離を最小とする基準によるlogit値のカットオフ値は、0.86073であった(logitは $\log((R)/(1-R))$)で、Rは治療応答群=1、治療抵抗群=0)。症例数が増えれば、より信頼性の高いカットオフ値が得られることが期待される。これらのカットオフ値を適用した場合、感度は85.0%、特異度は92.9%であった。

50

【産業上の利用可能性】

【0065】

本開示に従って、抗VEGF薬による滲出型加齢黄斑変性の処置の有効性を予測できる。その結果、例えば、当該処置の有効性が見込める患者に対しては、当該処置を適用または継続し、有効性が見込めない患者に対しては治療方針を変更するなど、治療方針の選択が可能となる。

【図1】

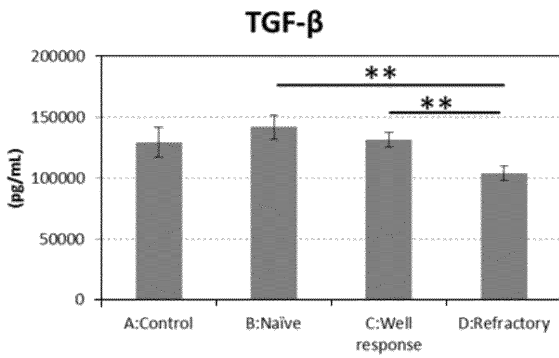


図1

【図3】

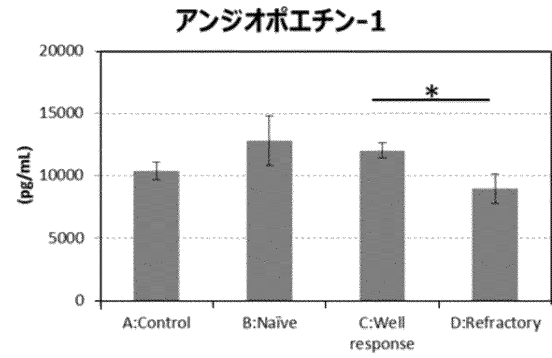


図3

【図2】

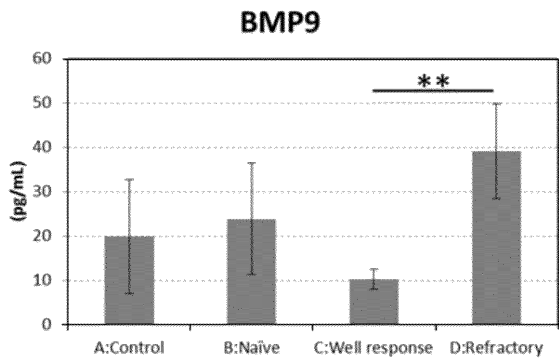


図2

【図4】

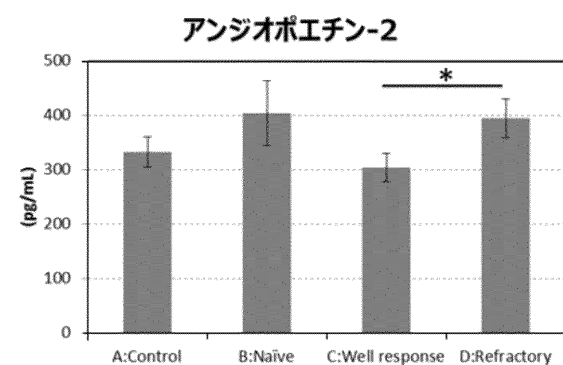


図4

【配列表】

2018091846000001.app

フロントページの続き

(72)発明者 敏森 将直

大阪府大阪市北区大深町4-20 参天製薬株式会社内

(72)発明者 岡 孝次

アメリカ合衆国カリフォルニア州94608、エメリービル、スイート125、ホリスストリート
6401、サンテン・インク内

(72)発明者 前田 晋吾

大阪府大阪市北区大深町4-20 参天製薬株式会社内

(72)発明者 井上 博司

大阪府大阪市北区大深町4-20 参天製薬株式会社内

专利名称(译)	预测用抗VEGF药物治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的有效性的方法		
公开(公告)号	JP2018091846A	公开(公告)日	2018-06-14
申请号	JP2017230598	申请日	2017-11-30
[标]申请(专利权)人(译)	参天制药股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	参天制药有限公司		
[标]发明人	柴垣圭一 敏森将直 岡孝次 前田晋吾 井上博司		
发明人	柴垣 圭一 敏森 将直 岡 孝次 前田 晋吾 井上 博司		
IPC分类号	G01N33/53		
FI分类号	G01N33/53.P G01N33/53.ZNA.D G01N33/53.DZN.A		
代理人(译)	櫻井洋子		
优先权	62/428823 2016-12-01 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

需要解决的问题：提供一种方法或诊断药物，用于预测抗VEGF药物治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的疗效。溶栓：一种预测抗VEGF药物治疗渗出性年龄的疗效的方法 - 提供了相关的黄斑变性及其诊断药物，该方法包括以下步骤：（1）测量从渗出性年龄相关性黄斑变性患者收集的血液，血浆或血清中选自TGF-β，BMP9，血管生成素-1和血管生成素-2的组中的至少一种标记蛋白的浓度；（2）将步骤（1）中测量的浓度与抗VEGF药物治疗渗出性年龄相关性黄斑变性的疗效相关联。图1：图1

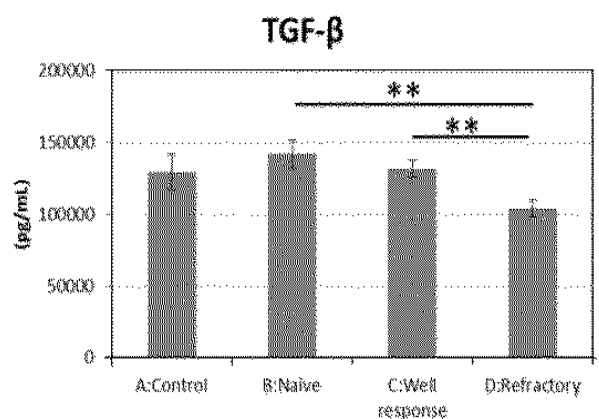


图 1