

(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2019-503665

(P2019-503665A)

(43) 公表日 平成31年2月14日 (2019.2.14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 1 2 Q 1/6827 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6827	Z 2 G 0 4 5
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	P 4 B 0 6 3
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	M 4 C 0 8 4
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-528667 (P2018-528667)	(71) 出願人	597160510
(86) (22) 出願日	平成28年12月1日 (2016.12.1)		リジェネロン・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成30年6月29日 (2018.6.29)		・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/064403		REGENERON PHARMACEU
(87) 国際公開番号	W02017/096031		TICALS, INC.
(87) 国際公開日	平成29年6月8日 (2017.6.8)		アメリカ合衆国10591-6707ニュ
(31) 優先権主張番号	62/291, 274		ーヨーク州タリータウン、オールド・ソー
(32) 優先日	平成28年2月4日 (2016.2.4)		・ミル・リバー・ロード777番
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100105957
(31) 優先権主張番号	62/262, 589		弁理士 恩田 誠
(32) 優先日	平成27年12月3日 (2015.12.3)	(74) 代理人	100068755
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 恩田 博宣
		(74) 代理人	100142907
			弁理士 本田 淳
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 抗VEGFで処置された加齢黄斑変性症に罹患している患者の臨床転帰に遺伝変異型に関連付ける方法

(57) 【要約】

加齢黄斑変性症 (AMD) の抗VEGF剤による治療に対する応答のマーカーとしての網膜内液に遺伝子変異型に関連付ける方法。本明細書ではさらに、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型に関連付ける方法を開示する。特定された遺伝子変異型は、MECOM遺伝子、NTRK3遺伝子及びANK2遺伝子において染色体Xp. 22.3上の遺伝子不含領域に見つかる。

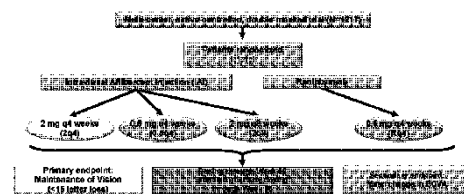


FIG. 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

網膜内液に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、

(a) 新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の 1 つ以上の遺伝子変異型を、(b) 新生血管加齢黄斑変性症対象の前記集団の網膜内液に、統計学的に関連付けること
を含み、前記 1 つ以上の遺伝子変異型が、1 年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫（液）の欠如と比べた場合の、網膜内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内嚢胞様浮腫（液）の存在と関連付けられる、前記方法。

【請求項 2】

網膜内嚢胞様液の欠如が、1 年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫（液）の存在と比べた場合の、網膜内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における視力の改善である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記の関連性の p 値が、 1×10^{-6} 以下である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

1 年間処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の欠如のオッズに対する、網膜内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の存在のオッズの比率が、0.5 以下である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

1 年間処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のオッズに対する、網膜内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の存在のオッズの比率が、4 以下である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

1 年間処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の欠如のオッズに対する、網膜内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の存在のオッズの比率が、3 以下である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記遺伝子変異型が一塩基多型である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記一塩基多型が、rs2056688、rs5962084、rs5962087、rs5915722、rs5962095、rs2106124、rs1879796、rs12148845、rs12148100、rs17482885 及び rs17629019 から構成される群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(i) 抗 V E G F 剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の 1 つ以上の遺伝子変異型を、(ii) 新生血管加齢黄斑変性症対象の前記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含む、前記方法。

【請求項 10】

ステップ (a) の前に、前記の抗 V E G F 剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰を、新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰と比較することをさらに含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

ステップ (a) の前に、前記対象からの DNA 試料の遺伝子型判定が行われる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記の統計学的関連付けが、ロジスティック回帰分析を含む、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 13】

前記解剖学的転帰が、網膜内嚢胞様浮腫の存在である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

前記解剖学的転帰が、視覚の向上／視力の改善である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 15】

前記解剖学的転帰が、網膜内液の減少である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 16】

前記の関連性の p 値が、 1×10^{-5} 以下である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 17】

網膜内用アフリベルセプトで処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少のオッズに対する、網膜内用アフリベルセプトで処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少のオッズの比率が、0.5 以下である、請求項 9 に記載の方法。

10

【請求項 18】

前記遺伝子変異型が一塩基多型である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 1 つ以上の遺伝子変異型が、1 年間の処置の後での新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、網膜内液の減少と関連付けられる、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 20】

前記一塩基多型が、rs2056688、rs5962084、rs5962087、rs5915722 及び rs5962095 から構成される群から選択される、請求項 19 に記載の方法。

20

【請求項 21】

15 文字の増加である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 22】

前記一塩基多型が、rs2106124、rs1879796、rs12148845 及び rs12148100 から構成される群から選択される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 1 つ以上の遺伝子変異型が、1 年間の処置の後での硝子体内用抗 VEGF 剤による継続的積極的処置の必要性がより低い新生血管加齢黄斑変性症対象と比べた場合の、硝子体内用抗 VEGF 剤による継続的積極的処置のより高い必要性と関連付けられる、請求項 22 に記載の方法。

30

【請求項 24】

前記一塩基多型が、rs17482885 及び rs17629019 から構成される群から選択される、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

網膜内液に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、

(a) 新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の 1 つ以上の遺伝子変異型を、(b) 新生血管加齢黄斑変性症対象の前記集団の網膜内囊胞様浮腫 (液) に、統計学的に関連付けること

を含み、前記 1 つ以上の遺伝子変異型が、1 年間の処置の後での網膜内用抗 VEGF 剤で処置されかつ遺伝子変異型対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内囊胞様浮腫 (液) のレベルと比べた場合の、網膜内用抗 VEGF 剤で処置されかつ遺伝子変異型対立遺伝子の 1 つまたは 2 つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内囊胞様浮腫 (液) のより低いレベルと関連付けられる、前記方法。

40

【請求項 26】

前記の網膜内囊胞様液のより低いレベルが、視力の改善と相関している、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記の関連性の p 値が、 1×10^{-6} 以下である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

1 年間処置されかつ対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象におけ

50

る網膜内液の存在のオッズに対する、網膜内用抗 V E G F 剤で 1 年間処置されかつ対立遺伝子の 1 つまたは 2 つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の存在のオッズの比率が、0.5 以下である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

1 年間処置されかつ対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の存在のオッズに対する、網膜内用抗 V E G F 剤で 1 年間処置されかつ対立遺伝子の 1 つまたは 2 つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の存在のオッズの比率が、4 以下である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

1 年間処置されかつ対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の欠如のオッズに対する、網膜内用抗 V E G F 剤で 1 年間処置されかつ対立遺伝子の 1 つまたは 2 つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の存在のオッズの比率が、3 以下である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 31】

前記遺伝子変異型が一塩基多型である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 32】

前記一塩基多型が、rs2056688、rs5962084、rs5962087、rs5915722、rs5962095、rs2106124、rs1879796、rs12148845、rs12148100、rs17482885 及び rs17629019 から構成される群から選択される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(i) 抗 V E G F 剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の 1 つ以上の遺伝子変異型を、(ii) 新生血管加齢黄斑変性症対象の前記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含む、前記方法。

【請求項 34】

ステップ (a) の前に、前記の抗 V E G F 剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰を、新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰と比較することをさらに含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 35】

ステップ (a) の前に、前記対象からの DNA 試料の遺伝子型判定が行われる、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 36】

前記の統計学的関連付けが、ロジスティック回帰分析を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 37】

前記解剖学的転帰が、網膜内嚢胞様浮腫の存在である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 38】

前記解剖学的転帰が、視覚の向上／視力の改善である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 39】

前記解剖学的転帰が、網膜内液の減少である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 40】

前記の関連性の p 値が、 1×10^{-5} 以下である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 41】

網膜内用アフリベルセプトで処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少のオッズに対する、網膜内用アフリベルセプトで処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少のオッズの比率が、0.5 以下である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 42】

前記遺伝子変異型が一塩基多型である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記 1 つ以上の遺伝子変異型が、1 年間の処置の後での新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、網膜内液の減少と関連付けられる、請求項 2 3 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記一塩基多型が、rs 2 0 5 6 6 8 8、rs 5 9 6 2 0 8 4、rs 5 9 6 2 0 8 7、rs 5 9 1 5 7 2 2 及び rs 5 9 6 2 0 9 5 から構成される群から選択される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記視覚の向上／視力の改善が、1 5 文字の増加である、請求項 3 8 に記載の方法。

10

【請求項 4 6】

前記遺伝子変異型が、rs 2 1 0 6 1 2 4、rs 1 8 7 9 7 9 6、rs 1 2 1 4 8 8 4 5 及び rs 1 2 1 4 8 1 0 0 から構成される群から選択される一塩基多型である、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 1 つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗 V E G F 剤による継続的積極的処置のより高い必要性と関連付けられる、請求項 2 5 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記遺伝子変異型が、rs 1 7 4 8 2 8 8 5 及び rs 1 7 6 2 9 0 1 9 から構成される群から選択される一塩基多型である、請求項 4 7 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、2 0 1 5 年 1 2 月 3 日に提出された米国仮特許出願第 6 2 / 2 6 2 , 5 8 9 号及び 2 1 0 6 年 2 月 4 日に提出された米国仮特許出願第 6 0 / 2 9 1 , 2 7 4 号の利益を主張するものであり、本願において参照によりそれらの両方の内容全体を本明細書に援用する。

【背景技術】

30

【0 0 0 2】

黄斑変性症は、網膜内液が蓄積し、網膜を損傷して視野の中心での視覚の喪失を招くことがある、重篤な病状である。黄斑変性症は、加齢性のものであり得る。「乾燥型」（非滲出型）及び「湿潤型」（「新生血管型」または「滲出型」）の黄斑変性症が認識されている。

【0 0 0 3】

新生血管黄斑変性症では、視覚喪失が異常血管成長（脈絡膜血管新生）に起因し得る。網膜における異常血管の増殖は、血管内皮成長因子（V E G F）によって刺激される。新しい血管は脆く、黄斑の下における血液及びタンパク質の漏出につながることもある。これらの血管による出血、漏出及び瘢痕化は最終的に光受容体に対する不可逆的損傷及び急速な視覚喪失を招く可能性がある。

40

【0 0 0 4】

アイリーア（登録商標）（アフリベルセプト）注射剤及びルセンティス（著作権）（ラニビズマブ）は、湿潤型黄斑変性症の処置のために米国及びヨーロッパにおいて承認されているバイオ医薬である。アフリベルセプト及びラニビズマブは V E G F 阻害剤である。

【発明の概要】

【0 0 0 5】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、（i）アフリベルセプトまたはラニビズマブを投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の 1 つ以上の遺伝子変異型を、（i i）新生血管加齢黄斑変性症対象の上記

50

集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含む、当該方法を開示する。

【0006】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型に関連付ける方法であって、(a) (i) 硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫(液)の欠如と比べた場合の、網膜内嚢胞様浮腫(液)の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

【0007】

本明細書では、網膜内液に遺伝子変異型に関連付ける方法であって、(a) 新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(b) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の網膜内液に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗VEGF剤で処置されかつ遺伝子変異型対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、硝子体内用抗VEGF剤で処置されかつ遺伝子変異型対立遺伝子の1つまたは2つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のより低いレベルと関連付けられる、当該方法を開示する。

【0008】

本明細書に組み込まれかつ本明細書の一部を構成している添付の図面は、開示される方法及び構成物のいくつかの実施形態を例示しており、記載と併せて、開示される方法及び構成物の原理を説明するのに役立つ。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】VIEW1試験において視力、解剖学的転帰及び処置頻度によって測られる抗VEGF剤応答に関連する遺伝子変異型を特定するのに用いられる統計学的研究の概略図を示す。

【図2】VIEW1完全解析セットにおいて認められた分布を反映していた性別、年齢、人種、視力及び病巣タイプを含むPGx補助研究のベースライン特性及び臨床人口統計データを示す。

【図3】米国及びカナダ(約96%の白人を無作為化)の154箇所の場所におけるVIEW1研究のための最終試料セットを生成するためにチップ上のSNPに適用される品質対照尺度を示す。

【図4】VIEW1試験のための最終試料セットを生成するためにチップ上のSNPに適用される品質対照尺度を示す。

【図5】解剖学的応答、つまりX染色体SNP(rs2056688)を示したものであり、それは解剖学的転帰との最も高い関連性を示し、52週目において、0.2578のオッズ比(OR)及び、網膜内液の存在との点毎の関連性(p値 7.27×10^{-7})が実証された。

【図6】rs2056688のSNPが非コード領域に位置していたこと、及び推定変異型の約400kb上流に最近接関連機能性遺伝子(プロテインキナーゼX関連(PRK-X))の位置が特定されたことを示す。

【図7】さらなる近隣SNPが用量効果を示したことを示す。

【図8】実施例1の研究で特定されたSNPを示す。

【発明を実施するための形態】

【0010】

詳細な説明

開示される方法及び構成物は、特定の実施形態及びその中に含まれる実施例についての以下の詳細な説明と、図面ならびにそれらの上記及び下記の記載を参照することによってより容易に理解され得る。

【0011】

10

20

30

40

50

特に指定しない限り、開示される方法及び構成物が具体的な合成方法、具体的な分析技法または特定の試薬に限定されず、それゆえ変化し得る、ということは理解されるべきである。また、本明細書において使用する専門用語が特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、限定を意図していないということも、理解されるべきである。

【0012】

開示される方法及び構成物が、記載されている特定の方法論、プロトコール及び試薬に限定されないことは理解される、というのも、これらは変化し得るからである。また、本明細書において使用する専門用語が特定の実施形態を説明するためのものであるに過ぎず、別記の特許請求の範囲によってのみ限定される本発明の範囲を限定することを意図していない、ということも理解されるべきである。

10

【0013】

本明細書において明記される何らかの方法または態様が、特定の順序でそのステップが実施されることを要求していると解釈されることは、明示的に別段の定めをした場合を除き、決して意図されない。したがって、方法に関する請求項が、ステップを具体的な順序に限定すべきと特許請求の範囲または記載の中で具体的に述べていない場合、順序が暗示されることはいかなる点においても決して意図されない。このことは、ステップもしくは操作フローの並べ方に関する論理的事項、文法構造もしくは句読点に由来する単純な意味合い、または明細書中に記載の態様の数もしくはタイプを含めて、可能ないかなる非明示的解釈基準に対しても成り立つ。

【0014】

20

開示される方法及び構成物のために使用されることができ、それらと共に使用されることができ、それらに備えて使用されることができ、またはそれらの産物である、材料、構成物及び成分を開示する。これら及びその他の材料は本明細書中に開示されており、また、これらの材料の組み合わせ、部分集合、相互作用、群などが開示される場合、これらの複合物の個別及び集合としての様々な各々の組み合わせ及び並び替えについての具体的言及が明確に開示されていなくとも各々が本明細書において具体的に企図及び記載されていることは理解される。例えば、PRR拮抗薬の開示及び記述があり、行うことのできるいくつかの改変についての記述があるならば、PRR拮抗薬及び可能な改変のありとあらゆる組み合わせ及び並び替えは、逆の具体的指示がなされていない限り、具体的に企図されている。したがって、ある部類の分子A、B及びCが開示されるとともにある部類の分子D、E及びFならびに一例としての組み合わせ分子A-Dが開示されているならば、たとえ各々が個別に挙げられておらずとも、各々が個別及び集合的に企図されている。したがって、この例では、A、B及びC；D、E及びF；ならびに組み合わせ例A-Dの開示により、各組み合わせA-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E及びC-Fは具体的に企図され、かつ開示されているとみなされるべきである。同様に、これらのいかなる部分集合または組み合わせも具体的に企図及び開示されている。したがって、例えば、A、B及びC；D、E及びF；ならびに組み合わせ例A-Dの開示により、A-E、B-F及びC-Eの小群が具体的に企図され、かつ開示されているとみなされるべきである。この概念は、限定されないが本開示の構成物を作製及び使用する方法のステップを含めて本願のあらゆる態様に当てはまる。したがって、実施することができる種々の付加的なステップがあるならば、これらの付加的なステップの各々を、開示されている方法の任意の具体的な実施形態または実施形態の組み合わせと共に実施することができること、及びそのような組み合わせの各々が具体的に企図され、かつ開示されているとみなされるべきであることが理解される。

30

40

【0015】

定義

本明細書及び別記の特許請求の範囲において使用する場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈から明確に別段の定めがなされない限り、複数形への言及を包含する。したがって、例えば、「医薬担体」への言及は2つ以上のそのような担体の混合物などを包含する。

50

【0016】

本明細書の記載及び特許請求の範囲の全体を通して、「comprise（含む）」という用語及びその言葉の変形、例えば「含んでいる」及び「comprises（含む）」は、「非限定的に含む」ことを意味するものであり、例えば他の添加物、成分、完全体またはステップを排除することは意図されない。とりわけ、1つ以上のステップまたは操作を含むものとして記されている方法においては、各ステップがそのステップにおいて列挙されていない他の添加剤、成分、整数またはステップを排除することは意図されないという意味で、各ステップは（そのステップが「から構成される」などの用語を含んでいない限り）列挙されているものを含むことが具体的に企図される。

【0017】

範囲は、本明細書において、「約」ある特定値から、かつ／または「約」別の特定値まで、のように表現することができる。そのような範囲が表されている場合、別の実施形態は、一方の特定値から、かつ／または他方の特定値までを含む。同様に、「約」という先行詞を使用することによって値が近似として表されている場合には特定値が別の実施形態を形成する、ということは理解されよう。さらに、各範囲の終点が他の終点に関して、及び他の終点と独立しての双方で意義を成すことは、理解されよう。また、本明細書にいくつかの値が記載されていること、及び本明細書において各値がその値自体に加えて「約」その特定値としても開示されていることも、理解される。例えば、値「10」が開示されているならば、「約10」もまた開示されている。さらに、当業者には適切に理解されるように、ある値が開示されている場合にはその値「以下」、「その値以上」、及び値間の可能な範囲もまた開示されていることも、理解される。例えば、値「10」が開示されているならば、「10以下」及び「10以上」も開示されている。さらに、本願全体を通して、データがいくつかの異なる形式で提供されていること、及びこれらのデータが終点、始点及びデータ点の任意の組み合わせについての範囲を表すことも、理解される。例えば、特定のデータ点「10」及び特定のデータ点「15」が開示されているならば、10超及び15超、10以上及び15以上、10未満及び15未満、10以下及び15以下、ならびに10に等しい及び15に等しい、ならびに10～15が開示されているとみなされることは理解される。例えば、10及び15が開示されているならば、11、12、13及び14もまた開示されている。

【0018】

「場合による」または「場合によって」は、後に記載されている事象または状況が起ってもよいし起こらなくてもよいこと、及び上記事象または状況が起こる場合とそれが起こらない場合とが記載に含まれることを、意味する。

【0019】

本明細書において使用する「または」という用語は、特定の列挙のいずれか1つのメンバーを意味し、さらに、その列挙の任意の組み合わせを含む。

【0020】

本明細書において使用する場合、「対象」という用語は、個体を意味する。一態様において、対象はヒトなどの哺乳動物である。一態様において、対象は非ヒト霊長類であることができる。非ヒト霊長類は、数例を挙げれば、マーモセット、サル、チンパンジー、ゴリラ、オランウータン及びテナガザルを含む。「対象」という用語はまた、飼育動物、例えば猫や犬、家畜（例えば、ウシ（乳牛）、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）、実験動物（例えば、フェレット、チンチラ、マウス、ウサギ、ラット、アレチネズミ、モルモットなど）及び鳥類（例えば、ニワトリ、シチメンチョウ、アヒル、キジ、pigeons（ハト）、doves（ハト）、オウム、オカメインコ、ガチョウなど）を含む。対象はまた、限定されないが、魚類（例えば、ゼブラフィッシュ、キンギョ、ティラピア、サケ及びマス）、両生類及び爬虫類を含むことができる。本明細書において使用する場合、「対象」は、「患者」に同じであり、その用語は互換的に使用することができる。

【0021】

「多型」という用語は、ある集団において遺伝学的に判定される1つ以上の代替配列ま

10

20

30

40

50

たは対立遺伝子の発生を指す。「多型部位」は、配列変化が起こる遺伝子座のことである。多型部位は、少なくとも1つの対立遺伝子を有する。二対立遺伝子多型は2つの対立遺伝子を有する。三対立遺伝子多型は3つの対立遺伝子を有する。二倍体生物は対立形質のホモ接合体またはヘテロ接合体であり得る。多型部位は、わずか1塩基対である場合がある。多型部位の例としては、制限酵素断片長多型(RFLP)、可変数タンデム反復(VNTR)、超可変領域、ミニサテライト、ジヌクレオチド反復、トリヌクレオチド反復、テトラヌクレオチド反復、及び単純反復配列が挙げられる。本明細書において使用する場合、「多型」への言及は、1セットの多型(すなわちハプロタイプ)を包含することができる。

【0022】

「一塩基多型(SNP)」は、単一のヌクレオチドによって占有される多型部位において起こることがあり、それは、対立遺伝子配列間の変異部位である。その部位は、対立遺伝子の高度に保存された配列が先行及び後行していることがある。SNPは、多型部位において1つのヌクレオチドが別のヌクレオチドによって置き換わることによって生じることがある。1つのプリンが別のプリンで置き換わること、または1つのピリミジンが別のピリミジンで置き換わることは、塩基転位と呼ばれる。プリンがピリミジンで置き換わること、またはその逆は、塩基転換と呼ばれる。同義SNPは、コードされたポリペプチドのアミノ酸配列を変えない、コード領域での1つのヌクレオチドの別のヌクレオチドによる置換を指す。非同義SNPは、コードされたポリペプチドのアミノ酸配列を変える、コード領域での1つのヌクレオチドの別のヌクレオチドによる置換を指す。SNPは、基準対立遺伝子に対する1つ以上のヌクレオチドの欠失または挿入によっても生じ得る。

【0023】

「1セットの」多型は、1つ以上の多型、例えば、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、または6つ超の多型を意味する。

【0024】

本明細書において使用する場合、「核酸」、「ポリヌクレオチド」または「オリゴヌクレオチド」は、任意の長さのヌクレオチドの高分子形態であることができ、DNAまたはRNAであることができ、さらに、一本鎖または二本鎖であることができる。核酸は、プロモーター及びその他の調節配列を含むことができる。オリゴヌクレオチドは、合成手段によって調製することができる。核酸は、いずれか1つの多型部位を跨ぐかまたはそれに隣接する、DNAの部分またはその相補体を含む。当該部分は、5～100連続塩基であることができ、5、10、15、20または25ヌクレオチドを下限とし10、15、20、25、30、50または100ヌクレオチドを上限とする範囲(上限は下限よりも大きいものとする)にあることができる。5～10、5～20、10～20、12～30、15～30、10～50、20～50または20～100塩基の核酸が一般的である。多型部位は、当該部分のいかなる位置においても起こる可能性がある。2本鎖核酸のうちの一本の鎖の配列に対する言及は、相補配列を定義付け、また、文脈から明らかである場合は別として、一本鎖の核酸に対する言及はその相補体にも言及している。

【0025】

本明細書に記載の「ヌクレオチド」は、繋がったときに核酸RNA及びDNAの個々の構造単位を形成する分子を指す。ヌクレオチドは、核酸塩基(窒素塩基)と、5炭素糖(リボースかまたは2-デオキシリボースのどちらか)と、1つのリン酸基とからなる。「核酸」は、ヌクレオチドモノマーから作られた高分子量の巨大分子である。DNAにおいて、プリン塩基はアデニン(A)及びグアニン(G)であり、ピリミジンはチミン(T)及びシトシン(C)である。RNAはチミン(T)の代わりにウラシル(U)を使用する。

【0026】

本明細書において使用する場合、「遺伝子変異型」または「変異型」という用語は、配列がある集団において最も優勢な配列とは異なっている(例えば、本明細書に記載のSN

10

20

30

40

50

Pの場合には1ヌクレオチドだけ異なっている)ヌクレオチド配列を指す。例えば、ヌクレオチド配列におけるいくつかの変異または置換は、異なるアミノ酸がコードされてその結果として遺伝子変異型ポリペプチドが生じるように、コドンを変化させる。遺伝子変異型のその他の非限定的な例としては、挿入、欠失、挿入欠失、フレームシフト変異型、停止コドン変異型、同義変異型、非同義変異型及びコピー数多型(例えば、欠失及び重複)が挙げられる。「遺伝子変異型」という用語はまた、コードされるポリペプチドのアミノ酸配列を変化させない位置において、配列がある集団において最も優勢な配列とは異なっている、ポリペプチドを指すこともできる(つまり、保存された変化)。遺伝子変異型ポリペプチドは、リスクハプロタイプによってコードされるもの、保護ハプロタイプによってコードされるもの、または中立ハプロタイプによってコードされるものであり得る。遺伝子変異型ポリペプチドは、リスク関連のもの、保護関連のもの、または中立的なものであり得る。

10

【0027】

「単離核酸」または「精製核酸」とは、本発明のDNAの由来する生物の天然に存在するゲノムにおいてその遺伝子に隣接している遺伝子を含まない、DNAを意味する。したがって、当該用語には、例えば、自律的に複製するプラスミドもしくはウイルスなどのベクターに組み込まれるもの、または、原核生物もしくは真核生物のゲノムDNAに組み込まれるもの(例えば、導入遺伝子)、または、別個の分子として存在するもの(例えば、PCR、制限酵素消化または化学的合成もしくは試験管内合成によって製造される、cDNAまたはゲノム断片もしくはcDNA断片)である、組換えDNAが含まれる。それにはまた、付加的なポリペプチド配列をコードするハイブリッド遺伝子の一部である組換えDNAも含まれる。「単離核酸」という用語はさらに、RNAにも言及しており、例えば、単離DNA分子によってコードされるかまたは化学的に合成されるかまたは少なくともいくつかの細胞構成要素(例えば、他のタイプのRNAまたはポリペプチド分子)から分離されているかもしくはそれらを含まない、mRNA分子にも言及している。

20

【0028】

本明細書において使用する場合、「処置される」または「処置する」とは、疾患、病態または障害の治癒、改善、安定化または防止を意図した患者の医学的管理を指す。この用語は、能動的な処置、つまり、特異的に疾患、病態または障害の改善に向けた処置を含む、さらには原因治療、つまり、関連する疾患、病態または障害の原因の除去に向けられた処置も含む。さらに、この用語は、姑息的治療すなわち、疾患、病態または障害の治癒ではなく症候の緩和を狙いとする処置、予防治療すなわち、関連する疾患、病態または障害の進行を最小限に抑えるかまたは部分的もしくは完全に抑制することに向けた処置、及び対症療法すなわち、関連する疾患、病態または障害の改善に向けた別の特異的療法を補うために採用される処置を含む。様々な態様において、当該用語は、哺乳動物(例えばヒト)を含めた対象のいかなる処置も包含し、また、(i)疾患に罹患し易い可能性があるものの未だそれを有すると診断されていない患者におけるその疾患の発生の防止、(ii)疾患の抑制、すなわちその発症の阻止、または(iii)疾患の緩和、すなわち疾患を退行させることを含む。

30

【0029】

「投与する」「投与される」及び「投与」という用語は、医薬製剤を対象に提供する任意の方法を指す。そのような方法は当業者によく知られており、限定はされないが、経口投与、舌下投与、経頬側粘膜投与、経皮投与、吸入による投与、鼻腔投与、局所投与、腔内投与、経眼投与、耳内投与、脳内投与、クモ膜下腔内投与、直腸投与、腹腔内投与ならびに、注射による投与(例えば、静脈内投与、動脈内投与、筋肉内投与、皮内投与及び皮下投与)を含む非経口投与を含む。経眼投与には、局所投与、結膜下投与、テノン嚢下投与、眼球上投与、球後投与、眼窩内投与及び、硝子体内投与を含む眼内投与を含むことができる。投与は連続的または間欠的であることができる。様々な態様において、製剤は、治療的に投与されること、つまり、既存の疾患または症状を処置するために投与されること、さらなる種々の態様において、製剤は、予防的に投与されること、つまり、

40

50

疾患または症状の防止のために投与されることができる。

【0030】

配列間の配列類似性または配列同一性（その用語は本明細書において互換的に使用される）の計算は、以下のとおりに行われる。2つのアミノ酸配列または2つの核酸配列の同一性率を決定するには、最適な比較のために配列を整列させる（例えば、最適なアラインメントのために第1及び第2のアミノ酸配列または核酸配列のうちの片方または両方にギャップを導入することができ、比較のために非相同配列を無視することができる）。ある特定の実施形態では、比較のために整列させる基準配列の長さは、基準配列の長さの少なくとも30%、好ましくは少なくとも40%、より好ましくは少なくとも50%、60%、よりいっそう好ましくは少なくとも70%、80%、90%、100%である。その後、対応するアミノ酸位置またはヌクレオチド位置にあるアミノ酸残基またはヌクレオチドを比較する。第1の配列におけるある位置が、第2の配列における対応する位置と同じアミノ酸残基またはヌクレオチドによって占有されている場合には、分子はその位置において同一である。

10

【0031】

2つの配列間の同一性率は、ギャップの数を考慮に入れた、配列によって共有される同一位置の数と、2つの配列の最適なアラインメントのために導入する必要のある各ギャップの長さの関数である。

【0032】

配列の比較及び2つの配列間の同一性率の決定は、数学的アルゴリズムを用いて成し遂げることができる。好ましい実施形態において、2つのアミノ酸配列間の同一性率は、GCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラムに組み込まれているNeedleman及びWunsch（1970, J. Mol. Biol. 48: 444-453）のアルゴリズムを使用して、Blossum 62行列またはPAM 250行列ならびに、16、14、12、10、8、6または4のギャップ重み及び1、2、3、4、5または6の長さ重みを使用して決定される。また別の好ましい実施形態では、2つのヌクレオチド間の同一性率は、GCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラムを使用して、NWS gap dna. CMP行列ならびに、40、50、60、70または80のギャップ重み及び1、2、3、4、5または6の長さ重みを使用して決定される。パラメータの特に好ましい（かつ、別段の定めがない限り使用されるべき）セットは、ギャップペナルティが12、ギャップ延長ペナルティが4、フレームシフトギャップペナルティが5である、Blossum 62スコア行列である。

20

30

【0033】

2つのアミノ酸配列またはヌクレオチド配列の間の同一性率は、ALIGNプログラム（version 2.0）に組み込まれているE. Meyers及びW. Miller（1989, Cabios, 4: 11-17）のアルゴリズムを使用して、PAM 120重み残基表、12のギャップ長ペナルティ、及び4のギャップペナルティを使用して決定することができる。

【0034】

別段の定義がなされない限り、本明細書において使用するあらゆる科学技術用語は、開示される方法及び構成物の属する分野において技量を有する者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。本発明の方法及び構成物の実践または試験には、本明細書に記載のものと類似するかまたは等価である任意の方法及び材料を使用することができるが、とりわけ有用な方法、装置及び材料について記載する。本明細書中で引用される刊行物及び引用の対象である材料を、参照により本明細書に具体的に援用する。本明細書中のいかなるものも、先行発明の効力によって本発明がそのような開示に先行する権利を有さないことを認めるものと解釈されるべきではない。参考文献が先行技術を構成することは何ら認めていない。参考文献についての記述は、著者の主張していることを述べているのであり、出願人らは、引用された文書の正確さ及び適切性に異論を唱える権利を保有している。本明細書では数多くの刊行物に言及しているが、これらの文書のいずれかが当該技術分野に

40

50

おける共通一般知識の一部を形成するという容認をそのような言及が構成していないことは、明らかに理解されよう。

【0035】

当業者であれば、本明細書に記載の方法及び構成物の具体的な実施形態の多くの均等物を認識するであろうし、または慣例的実験しか用いずにそれを見出すことができるであろう。そのような均等物を以下の特許請求の範囲によって包含することが意図される。

【0036】

方法

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型に関連付ける方法であって、(a) (i) 硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫（液）の欠如と比べた場合の、網膜内嚢胞様浮腫（液）の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

10

【0037】

抗VEGF剤または硝子体内用抗VEGF剤の例としては、限定されないが、ベバシズマブ、ラニビズマブ、ラムシルマブ、アフリベルセプト、スニチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ、パタラニブ、チボザニブ、アキシチニブ、イマチニブまたはパゾパニブが挙げられる。

【0038】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型に関連付ける方法であって、硝子体内用抗VEGF剤を投与されかつ遺伝子変異型対立遺伝子の1つまたは2つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰を、硝子体内用抗VEGF剤を投与されかつ遺伝子変異型対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰と比較すること、及び(i) 硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含む、当該方法を開示する。

20

【0039】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型に関連付ける方法であって、(a) (i) 硝子体内用抗VEGF剤を1年間投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、遺伝子変異型対立遺伝子のコピーを有さない患者における網膜内嚢胞様浮腫（液）のレベルと比べた場合の、遺伝子変異型対立遺伝子の1つまたは2つのコピーを有する対象における網膜内嚢胞様浮腫（液）の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

30

【0040】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型に関連付ける方法であって、硝子体内用抗VEGF剤を投与されかつ遺伝子変異型対立遺伝子の1つまたは2つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰を、硝子体内用抗VEGF剤を投与されかつ遺伝子変異型対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰と比較すること、及び(i) 硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、統計学的関連付けのステップの前に対象からのDNA試料の遺伝子型判定が行われる、当該方法を開示する。いくつかの態様では、解剖学的結果は、15文字（視力）の増加である。いくつかの態様では、処置頻度は、通年の投薬の後での硝子体内用抗VEGF剤による積極的な処置の継続的必要性を反映することができる。

40

【0041】

本明細書に記載の統計学的関連付けは、ロジスティック回帰分析、ハーディー・ワイン

50

ベルグ平衡検定を含めた遺伝子データのQC、同状態性（IBS）評価及び／または性別確認を含むことができる。集団構造は、主成分分析（PCA）を用いて評価することができる。統計学的関連付けは、ベースライン値及びモデルの共変数としての任意の潜在的集団構造変数を使用するロジスティック回帰を含むことができる。

【0042】

いくつかの態様では、解剖学的転帰は、網膜内嚢胞様浮腫の存在、視覚の向上／視力の改善、または網膜内液の減少である。用いることができるさらなる解剖学的転帰としては、限定されないが例えば、光干渉断層撮影法（OCT）によって測定される中心網膜厚の減少、網膜内液と網膜下液との両方の完全な消散、脈絡膜新生血管（CNV）領域の減少、蛍光血管撮影によって測定される新生血管病巣の全体的大きさの減少、及びOCTによって測定される網膜下過反射性（SHM）物質の減少が挙げられる。

10

【0043】

いくつかの態様において、統計学的関連性は、p値として測ることができる。例えば、異なるタイプのp値、すなわち等しい分散がどちらにも想定されている元データ及び対数変換データについての単純t検定p値、及びチェビー・チェッカーp値を得ることができる。これらのp値は、個体基準でのみならず、多数の比較を考慮に入れることによって、表されることができる。mix-o-matic法は、これらのp値についてのさらなる情報を提供するために適用されることができる。いくつかの態様では、関連性のp値は、 1×10^{-5} 以下、 1×10^{-6} 以下、 1×10^{-7} 以下、 1×10^{-8} 以下などである。いくつかの態様では、関連性のp値は、 1×10^{-5} すなわち示唆的統計学的有意性及び 1×10^{-8} すなわち実験的統計学的有意性に等しいかまたはそれ以下である。

20

【0044】

いくつかの態様では、統計学的関連性の効果の大きさは、オッズ比として測ることができる。例えば、統計学的関連性の効果の大きさは、硝子体内用抗VEGF剤で処置されかつ対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内嚢胞様浮腫（液）の存在のオッズの比率に対する、硝子体内用抗VEGF剤で処置されかつ対立遺伝子の1つまたは2つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内嚢胞様浮腫（液）の存在のオッズの比率として測ることができる。いくつかの態様では、そのオッズ比は、0.2以下、0.3以下、0.4以下、0.5以下、0.6以下、0.7以下、0.8以下または0.9以下である。対立遺伝子の1つのコピーを有することは、対立遺伝子の2つのコピーを有する個体よりも小さい影響を与えるであろう。

30

【0045】

いくつかの態様では、統計学的関連性は、硝子体内用抗VEGF剤で処置されかつ対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象における15文字（視力）の増加のオッズの比率に対する、硝子体内用抗VEGF剤で処置されかつ対立遺伝子の1つまたは2つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象における15文字の増加のオッズの比率として測ることができる。いくつかの態様では、そのオッズ比は、2.4以上、2.5以上、2.6以上、2.7以上、2.8以上または2.9以上である。

【0046】

いくつかの態様では、統計学的関連性は、硝子体内用抗VEGF剤による継続的積極的処置の必要性がより低くかつ対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象のオッズに対する、硝子体内用抗VEGF剤による継続的積極的処置の必要性がより高くかつ対立遺伝子の1つまたは2つのコピーを有する新生血管加齢黄斑変性症対象のオッズの比率として測ることができる。いくつかの態様では、そのオッズ比は、4.0以下、3.9以下、3.8以下、3.7以下、3.6以下、3.5以下、3.4以下、3.3以下または3.2以下である。

40

【0047】

いくつかの態様では、本方法は、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付けるために用いることができる。いくつかの態様では、遺伝子変異型は、1つ以上の一塩基多型であることができる。

50

【0048】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a)(i)硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii)新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫(液)の存在のレベルの低下と関連付けられる、当該方法を開示する。

【0049】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a)(i)硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii)新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗VEGF剤を投与されかつ遺伝子変異型対立遺伝子のコピーを有さない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、遺伝子変異型対立遺伝子の1つまたは2つのコピーを有する対象における網膜内液のレベルの低下と関連付けられる、当該方法を開示する。

【0050】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a)(i)硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii)新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫(液)の欠如と比べた場合の、網膜内嚢胞様浮腫(液)の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

【0051】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a)(i)硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii)新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗VEGF剤で処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の網膜内液の減少に関連付けられ、遺伝子変異型が、rs2056688、rs5962084、rs5962087、rs5915722及びrs5962095から構成される群から選択される一塩基多型である、当該方法を開示する。いくつかの態様では、遺伝子変異型は、rs2056688、rs5962084、rs5962087、rs5915722、rs5962095、rs2106124、rs1879796、rs12148845、rs12148100、rs17482885及びrs17629019から構成される群から選択される一塩基多型である。

【0052】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a)(i)硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii)新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫(液)の欠如と比べた場合の、網膜内嚢胞様浮腫(液)の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

【0053】

本明細書では、網膜内液に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a)新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(b)新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の網膜内液に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗VEGF剤で処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、硝子体内用抗VEGF剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少に関連付けられ、網膜内液の減少が、硝子体内用抗V

E G F 剤で処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における視力の改善である、当該方法を開示する。

【0054】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a) (i) 硝子体内用抗 V E G F 剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(i i) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫(液)の欠如と比べた場合の、網膜内嚢胞様浮腫(液)の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

10

【0055】

本明細書では、網膜内液に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a) 新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(b) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の網膜内液に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少と関連付けられ、関連性の p 値が 1×10^{-6} 以下である、当該方法を開示する。

【0056】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a) (i) 硝子体内用抗 V E G F 剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(i i) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫(液)の欠如と比べた場合の、網膜内嚢胞様浮腫(液)の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

20

【0057】

本明細書では、網膜内液に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a) 新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(b) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の網膜内液に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少と関連付けられ、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少に対する、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少のオッズ比が 0.5 以下である、当該方法を開示する。

30

【0058】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a) (i) 硝子体内用抗 V E G F 剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(i i) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫(液)の欠如と比べた場合の、網膜内嚢胞様浮腫(液)の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

40

【0059】

本明細書では、網膜内液に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a) 新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(b) 新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の網膜内液に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、硝子体内用抗 V E G F 剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少と関連付けられ、遺伝子変異型が一塩基多型である、当該方法を開示する。

50

【0060】

本明細書では、視力、解剖学的転帰または処置頻度に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a)(i)硝子体内用抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii)新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での網膜内嚢胞様浮腫(液)の欠如と比べた場合の、網膜内嚢胞様浮腫(液)の存在と関連付けられる、当該方法を開示する。

【0061】

本明細書では、網膜内液に遺伝子変異型を関連付ける方法であって、(a)新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(b)新生血管加齢黄斑変性症対象の上記集団の網膜内液に、統計学的に関連付けることを含み、1つ以上の遺伝子変異型が、硝子体内用抗VEGF剤で処置されていない新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、硝子体内用抗VEGF剤で処置された新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液の減少と関連付けられ、遺伝子変異型が一塩基多型であり、一塩基多型が、rs2056688、rs5962084、rs5962087、rs5915722及びrs5962095から構成される群から選択される、当該方法を開示する。

10

【0062】

キット

さらに、本明細書に記載の方法を利用するためのキットが本明細書において記載される。本明細書に記載のキットは、対象の試料中の1つ以上の遺伝子変異型を検出するための1つ以上のアッセイを含むことができる。

20

【実施例】

【0063】

以下の実施例は、本明細書の特許請求の範囲に記載の複合物、構成物、物品、装置及び/または方法がいかにして作製及び評価されるかについての完全な開示及び記載を当業者に提供するために提示されており、単に本発明の例として意図されたものであり、本発明者らが本発明として見なすものの範囲を限定することは意図されない。数(例えば、量、温度など)に関する正確性を確保するように努めてはいるものの、いくらかの誤差及び変動は考慮されるべきである。特に指示がない限り、部は重量部であり、温度は℃表示または周囲温度であり、圧力は大気圧またはその近傍である。

30

【0064】

VIEW1及びVIEW2は、新生血管加齢黄斑変性症(AMD)の第III相臨床試験(VEGF Trap-Eye:湿潤型AMDにおける有効性及び安全性に関する調査)であり、その処置において対象はアフリベルセプトの硝子体内注射を受けた(Heier JS, et al., Am. Acad. Ophthalmol. 119:2537(2012))。

【0065】

この統計学的研究の目的は、VIEW1試験において視力、解剖学的転帰及び処置頻度によって測られる抗VEGF薬物応答に関連する遺伝子変異型を特定することであった。VIEW1試験の概要を図1に示す。VIEW1試験では、新生血管AMDの処置におけるラニビズマブと比べた場合のアフリベルセプト硝子体内注射(IAI)の有効性及び安全性が評価された。

40

【0066】

52週目に全てのIAI群は、全ての視力終点の向上がRq4と同程度であることを実証した。眼球有害事象の発生率は、全ての処置群において同程度であり、患者の10%超において起こっている有害事象は、結膜出血、眼痛、網膜出血及び視力低下であった。

【0067】

362名のVIEW1患者に対してゲノム全体にわたる関連付け研究(GWAS)を行った。Illumina Omni Express Exomeチップを使用してDN

50

A 試料の遺伝子型判定を行った。ベースライン値を使用するロジスティック回帰を実施して遺伝子変異型と有効性変数との間での関連性を確立した。およそ百万個の変異型について GWA S 解析を実施した。ベースライン値を使用するロジスティック回帰を用いて遺伝子変異型と有効性変数との間での関連性を判定した。全ての処置群を統合した。各 SNP について、遺伝的形質の加減様式に従って遺伝子型をコード化した。52 週目における 15 以上の E T D R S 文字の増加と、52 週目における網膜内嚢胞様浮腫（時間領域光干渉断層撮影法（T D - O C T）によって測定される液）の存在と、96 週目における処置の頻度とに関連する変異型を評価した。また、処置負荷にも変異型に関連付けた。具体的には、52 週目から 96 週目〔試験 2 年目〕にかけて 7 回超の注射を必要とする患者を分析した。さらに、52 週目における網膜内嚢胞様浮腫（液として定義される）の存在にも変異型に関連付けた。また、V I E W 1 の患者人口統計データ及びベースライン特性も特定した。（図 2 を参照のこと）。チップ上の SNP に対して品質対照尺度を適用して最終試料セットを生成した。（図 3 及び図 4 を参照のこと）。

10

【0068】

解剖学的応答、つまり X 染色体 SNP（rs 2056688）は、解剖学的転帰との最も高い関連性を示し、52 週目において、0.2578 のオッズ比（OR）及び、網膜内液の存在との点毎の関連性（p 値 7.27×10^{-7} ）が実証された。（図 5 を参照のこと）。

【0069】

4 つの近隣 SNP（rs 5962084、rs 5962087、rs 5915722、rs 5962095）は、同程度の OR（0.3151～0.3461）及び点毎の関連性（ $5.48 \times 10^{-6} \sim 8.59 \times 10^{-6}$ ）を示した。rs 2056688 は非コード領域に位置しており、最近接関連機能性遺伝子（プロテインキナーゼ X 関連（PRK-X））が推定変異型の約 400 kb 上流に位置特定された。（図 6 を参照のこと）。有意性がより低いさらなる SNP が、52 週目における視覚の 15 以上の E T D R S 文字の増加を有する患者の割合と 96 週目における処置の頻度とに関連して見つかった。

20

【0070】

さらなる近隣 SNP は、用量効果を示した。変異型コピーの数が 0 → 1 → 2 と増加することによって、52 週目において存在する液の可能性が約 50% から約 25% を経て約 10% へと減少することが判明した。（図 7 を参照のこと）。図 8 は、研究で特定された SNA をまとめたものである。

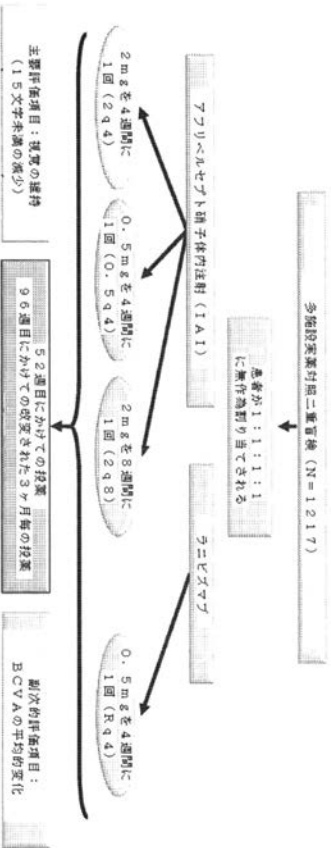
30

【0071】

結論：V I E W 1 試験において抗 V E G F 処置を受けている新生血管 AMD 患者の GWA S によって、遺伝子変異型と、52 週目における T D - O C T により測定される網膜内液の存在との示唆的関連性が特定された。変異型は、血管新生に関与するセリン／スレオニンタンパク質キナーゼである PRK-X の遺伝子の近傍の X 染色体上の位置に存在していた。

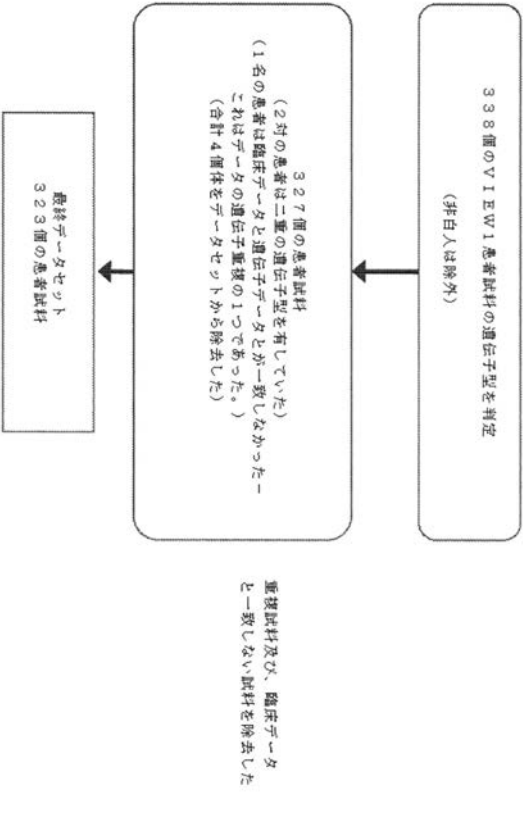
【図 2】

	VIEW1	VIEW 1 PGx
n (完全解析セット)	1210	362
試験を完遂、n (%)	1174 (96.6%)	320 (88.2%)
女性、n (%)	711 (58.8%)	203 (56.1%)
白人、n (%)	1169 (96.6%)	352 (97.2%)
平均年齢、歳 (標準偏差)	78.1 (8.0)	77.8 (7.8)
BCVA、文字 (標準偏差)	55.1 (13.1)	55.5 (12.9)
CRT、μm (標準偏差)	316.6 (107.2)	312.9 (108.7)
ペーシングCNAV面積、mm ² (標準偏差)	6.6 (5.0)	6.10 (4.7)
CNVのペーシング型、n (%)		
潜在的	464 (38.3%)	129 (35.6%)
最低限に典型的である	424 (35.0%)	129 (35.6%)
際立っている	311 (25.7%)	101 (27.9%)
欠けている/その他	11 (<0.1%)	3 (0.8%)

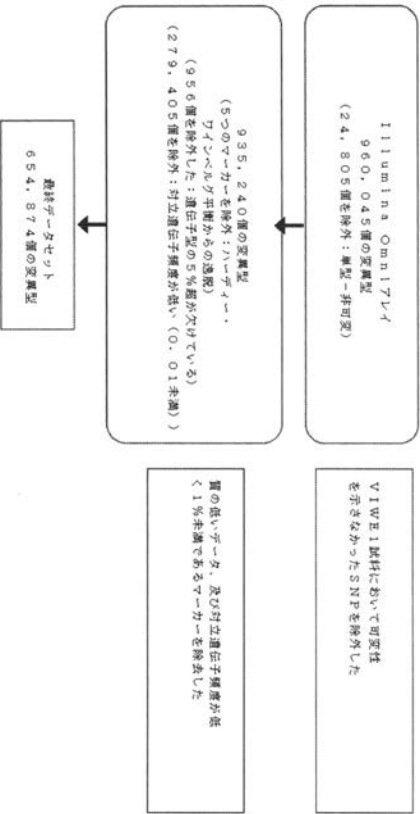


【図 1】

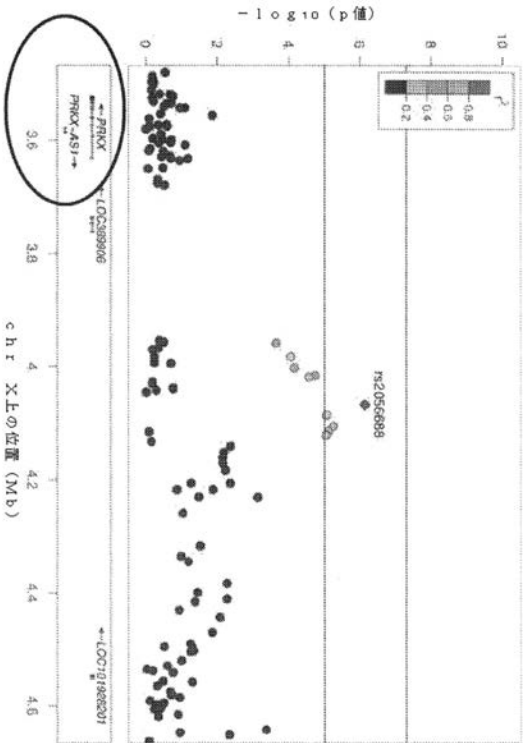
【図 4】



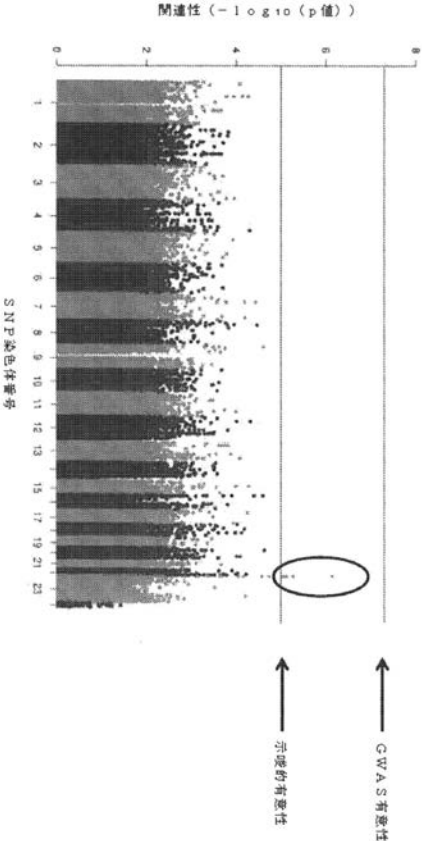
【図 3】



Chr X についての結果



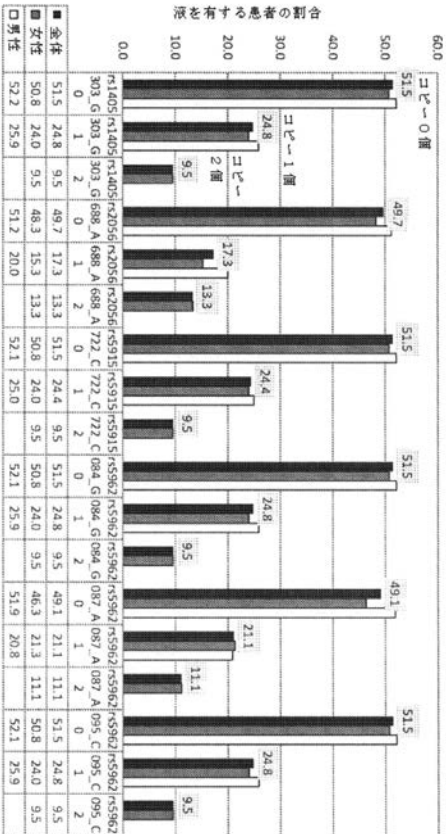
【図 6】



【図 5】

表現型	POS	CHR	最近関連遺伝子	SNP	N	OR	P	基体
15文字の増加	140765	3	MECOM-004	rs2106124	301	2.471	9.51E-06	A
15文字の増加	140766	3	MECOM-004	rs1879796	301	2.477	9.20E-06	T
15文字の増加	528346	15	NTN3	rs12148845	301	2.621	4.88E-06	G
15文字の増加	528351	15	NTN3	rs12148100	301	2.587	7.15E-06	T
網膜症の存在	641343	23	PRKX	rs2056688	271	0.2578	7.27E-07	A
網膜症の存在	641345	23	PRKX	rs5962084	271	0.3461	8.59E-06	G
網膜症の存在	641347	23	PRKX	rs5962087	271	0.3151	5.48E-06	A
網膜症の存在	641349	23	PRKX	rs5915722	271	0.3406	7.38E-06	C
網膜症の存在	641353	23	PRKX	rs5962095	271	0.3461	8.59E-06	C
注冊>7	168932	4	ANK2	rs17482885	305	3.808	5.09E-06	G
注冊>7	168950	4	ANK2	rs17629019	305	3.575	9.36E-06	A

【図 8】



【図 7】

【手続補正書】

【提出日】平成30年6月29日(2018.6.29)

【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】

視力または解剖学的転帰に遺伝子変異型に関連付ける方法であって、(i)抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の1つ以上の遺伝子変異型を、(ii)新生血管加齢黄斑変性症対象の前記集団の解剖学的転帰に、統計学的に関連付けることを含む、前記方法。

【請求項 2】

統計学的な関連付けの前に、前記の抗VEGF剤を投与された新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰を、新生血管加齢黄斑変性症対象の集団の解剖学的転帰と比較することをさらに含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

統計学的な関連付けの前に、前記対象からのDNA試料の遺伝子型判定が行われる、請求項1又は2に記載の方法。

【請求項 4】

前記解剖学的転帰が、網膜内嚢胞様浮腫の存在である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

前記解剖学的転帰が、視覚の向上／視力の改善である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記解剖学的転帰が、網膜内液の減少である、請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記遺伝子変異型が一塩基多型である、請求項1～6のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での新生血管加齢黄斑変性症対象における網膜内液のレベルと比べた場合の、網膜内液の減少と関連付けられる、請求項1～7のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記一塩基多型が、rs2056688、rs5962084、rs5962087、rs5915722及びrs5962095から構成される群から選択される、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記視力の改善が、15文字の増加である、請求項5に記載の方法。

【請求項 11】

前記一塩基多型が、rs2106124、rs1879796、rs12148845及びrs12148100から構成される群から選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

前記1つ以上の遺伝子変異型が、1年間の処置の後での硝子体内用抗VEGF剤による継続的積極的処置の必要性がより低い新生血管加齢黄斑変性症対象と比べた場合の、硝子体内用抗VEGF剤による継続的積極的処置のより高い必要性と関連付けられる、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記一塩基多型が、rs17482885及びrs17629019から構成される群から選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項14】

前記対象は、前記1つ以上の遺伝子変異型についてヘテロ接合性である、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項15】

前記対象は、前記1つ以上の遺伝子変異型についてホモ接合性である、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/064403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12Q1/68
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)
C12Q

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.
X A	WO 2012/125869 A1 (UNIV UTAH RES FOUND [US]; HAGEMAN GREGORY [US]; SILVESTRI GIULIANA [GB] 20 September 2012 (2012-09-20) paragraphs [0516] - [0520] ----- -/--	1-7, 9-19, 21, 25-31, 33-43, 45 8, 20, 32, 44

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 March 2017

Date of mailing of the international search report

04/05/2017

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

Knudsen, Henrik

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/064403

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VINSON M. WANG ET AL: "Suggestive association between PLA2G12A single nucleotide polymorphism rs2285714 and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age-related macular degeneration", MOLECULAR VISION, vol. 18, 20 October 2012 (2012-10-20), pages 2578-2585, XP055146483, ISSN: 1090-0535 abstract -----	1,9,25, 33
X	FARSHAD ABEDI ET AL: "Variants in the VEGFA Gene and Treatment Outcome after Anti-VEGF Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration", OPHTHALMOLOGY, vol. 120, no. 1, 1 January 2013 (2013-01-01), pages 115-121, XP055075853, ISSN: 0161-6420, DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.006 page 117, left-hand column, paragraph 6 -----	9,33
X	AGOSTA E ET AL: "Pharmacogenetics of antiangiogenic and antineovascular therapies of age-related macular degeneration", PHARMACOGENOMICS,, vol. 13, no. 9, 1 July 2012 (2012-07-01), pages 1037-1053, XP008164305, ISSN: 1462-2416, DOI: 10.2217/PGS.12.77 page 1042, right-hand column, paragraph 2 -----	9,33
X	KAWASHIMA YU ET AL: "Effects of aflibercept for ranibizumab-resistant neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy", GRAEFE'S ARCHIVE FOR CLINICAL AND EXPERIMENTAL OPHTHALMOLOGY, SPRINGER VERLAG, DE, vol. 253, no. 9, 13 November 2014 (2014-11-13), pages 1471-1477, XP035528379, ISSN: 0721-832X, DOI: 10.1007/S00417-014-2838-5 [retrieved on 2014-11-13] page 1472, right-hand column, paragraph 3 ----- -/--	9,33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/064403

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MICHAEL B GORIN: "Genetic insights into age-related macular degeneration: Controversies addressing risk, causality, and therapeutics", MOLECULAR ASPECTS OF MEDICINE, vol. 33, no. 4, 27 April 2012 (2012-04-27) , pages 467-486, XP028400782, ISSN: 0098-2997, DOI: 10.1016/J.MAM.2012.04.004 [retrieved on 2012-04-27] page 478, paragraph 1 -----	1-21, 25-45
A	CN 104 894 261 A (BEIJING HOSPITAL) 9 September 2015 (2015-09-09) the whole document -----	1-21, 25-45
A	PETER FRANCIS: "The influence of genetics on response to treatment with ranibizumab (Lucentis) for age-related macular degeneration: the Lucentis Genotype Study (an American Ophthalmological Society thesis).", TRANSACTIONS OF THE AMERICAN OPHTHALMOLOGICAL SOCIETY ANNUAL MEETING, vol. 109, 1 December 2011 (2011-12-01), pages 115-156, XP055075876, ISSN: 0065-9533 abstract -----	1-21, 25-45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2016/064403**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
20, 44(completely); 1-19, 21, 25-43, 45(partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2016/ 064403

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 20, 44(completely); 1-19, 21, 25-43, 45(partially)

Method of using anatomical outcome, e.g. intraretinal cystoid edema (fluid), in the evaluation of a response to anti-VEGF treatment of neovascular AMD and associating the response to the patient's genotype, whereby the genetic variant is rs2056688, rs5962084, rs5962087, rs5915722 or rs5962095.

2. claims: 1-19, 21-23, 25-43, 45-47(all partially)

Method of using anatomical outcome, e.g. intraretinal cystoid edema (fluid), in the evaluation of a response to anti-VEGF treatment of neovascular AMD and associating the response to the patient's genotype, whereby the genetic variant is rs2106124 or rs1879796

3. claims: 1-19, 21-23, 25-43, 45-47(all partially)

Method of using anatomical outcome, e.g. intraretinal cystoid edema (fluid), in the evaluation of a response to anti-VEGF treatment of neovascular AMD and associating the response to the patient's genotype, whereby the genetic variant is rs12148845 or rs12148100.

4. claims: 24, 48(completely); 1-19, 21, 25-43, 45(partially)

Method of using anatomical outcome, e.g. intraretinal cystoid edema (fluid), in the evaluation of a response to anti-VEGF treatment of neovascular AMD and associating the response to the patient's genotype, whereby the genetic variant is rs17482885 and rs17629019.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/064403

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012125869	A1	20-09-2012	
		AU 2012229067 A1	31-10-2013
		AU 2012229070 A1	31-10-2013
		BR 112013023722 A2	22-11-2016
		CA 2830403 A1	20-09-2012
		CA 2830407 A1	20-09-2012
		CN 103562408 A	05-02-2014
		CN 103841991 A	04-06-2014
		EP 2686007 A2	22-01-2014
		EP 2686446 A1	22-01-2014
		JP 2014510526 A	01-05-2014
		JP 2014515012 A	26-06-2014
		KR 20140024321 A	28-02-2014
		KR 20140026410 A	05-03-2014
		RU 2013145890 A	20-04-2015
		RU 2013145892 A	20-04-2015
		SG 193499 A1	30-10-2013
		SG 193500 A1	30-10-2013
		US 2014303013 A1	09-10-2014
		US 2014323413 A1	30-10-2014
		WO 2012125869 A1	20-09-2012
		WO 2012125872 A2	20-09-2012

CN 104894261	A	09-09-2015	NONE

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード (参考)
C 1 2 N 15/09 (2006.01) C 1 2 N 15/09 Z

(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, 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, UA

(74)代理人 100152489

弁理士 中村 美樹

(72)発明者 パーリー、ロラ

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー
ロード 7 7 7 リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内

(72)発明者 ハモン、サラ

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバー
ロード 7 7 7 リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 2G045 AA25 AA26 BA20 BB60 CB30 DA13

4B063 QA11 QA19 QQ03 QQ42 QR55 QS34 QX02

4C084 AA17 NA20 ZA331

专利名称(译)	将遗传变异与患有抗VEGF治疗的年龄相关性黄斑变性的患者的临床结果联系起来的方法		
公开(公告)号	JP2019503665A	公开(公告)日	2019-02-14
申请号	JP2018528667	申请日	2016-12-01
[标]申请(专利权)人(译)	再生元医药公司		
申请(专利权)人(译)	Regeneron公司制药公司		
[标]发明人	パーリーロラ ハモンサラ		
发明人	パーリー、ロラ ハモン、サラ		
IPC分类号	C12Q1/6827 G01N33/50 G01N33/53 A61P27/02 A61K45/00 C12N15/09		
CPC分类号	A61P27/02 C12Q1/6883 C12Q2600/106 C12Q2600/156 G16B20/00 C12Q1/6827 C12Q2600/112 G16H10/40 G16H50/50 G16H50/70		
FI分类号	C12Q1/6827.Z G01N33/50.P G01N33/53.M A61P27/02 A61K45/00 C12N15/09.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/AA26 2G045/BA20 2G045/BB60 2G045/CB30 2G045/DA13 4B063/QA11 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ42 4B063/QR55 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/NA20 4C084/ZA331		
代理人(译)	昂达诚 本田 淳 中村美纪		
优先权	62/291274 2016-02-04 US 62/262589 2015-12-03 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

一种将遗传变异与视网膜内液相关联的方法，作为用抗VEGF剂治疗年龄相关性黄斑变性 (AMD) 的反应的标志物。本文还公开了将遗传变体与视敏度，解剖结果或治疗频率相关联的方法。鉴定的遗传变异体存在于MECOM基因，NTRK3基因和ANK2基因的染色体Xp.22.3上的无基因区域。

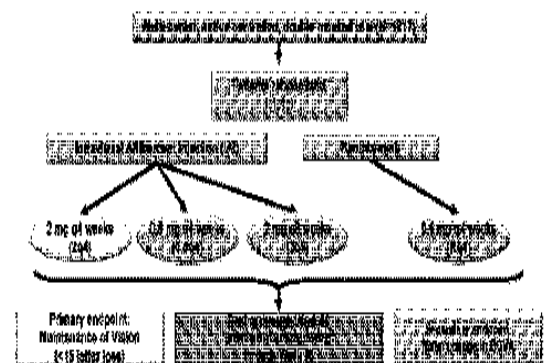


FIG. 1