

(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2019-530450

(P2019-530450A)

(43) 公表日 令和1年10月24日 (2019. 10. 24)

|                                |               |             |
|--------------------------------|---------------|-------------|
| (51) Int. Cl.                  | F I           | テーマコード (参考) |
| <b>C 1 2 Q 1/68 (2018.01)</b>  | C 1 2 Q 1/68  | 2 G 0 4 5   |
| <b>G 0 1 N 33/50 (2006.01)</b> | G 0 1 N 33/50 | P 4 B 0 6 3 |
| <b>G 0 1 N 33/53 (2006.01)</b> | G 0 1 N 33/53 | M           |
| <b>C 1 2 N 15/12 (2006.01)</b> | C 1 2 N 15/12 |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)

|                    |                              |          |                         |
|--------------------|------------------------------|----------|-------------------------|
| (21) 出願番号          | 特願2019-516936 (P2019-516936) | (71) 出願人 | 511307339               |
| (86) (22) 出願日      | 平成29年9月29日 (2017. 9. 29)     |          | サイファイ エス. ビー. エー.       |
| (85) 翻訳文提出日        | 令和1年5月28日 (2019. 5. 28)      |          | イタリア国 9 5 0 2 5 アーチ サンタ |
| (86) 国際出願番号        | PCT/IB2017/055998            |          | ントーニオ ラヴィナイオ ヴィア エル     |
| (87) 国際公開番号        | W02018/060942                |          | コーレ パッティ 3 6            |
| (87) 国際公開日         | 平成30年4月5日 (2018. 4. 5)       | (74) 代理人 | 100166338               |
| (31) 優先権主張番号       | 102016000098461              |          | 弁理士 関口 正夫               |
| (32) 優先日           | 平成28年9月30日 (2016. 9. 30)     | (74) 代理人 | 100152054               |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | イタリア (IT)                    |          | 弁理士 仲野 孝雅               |
|                    |                              | (72) 発明者 | スパタ マシモ                 |
|                    |                              |          | イタリア国 9 5 1 2 3 カターニア ヴ |
|                    |                              |          | ィア エフ. ガッロ 2 6          |
|                    |                              | (72) 発明者 | ブランコ アンナ リタ             |
|                    |                              |          | イタリア国 9 5 0 2 4 アチレアーレ  |
|                    |                              |          | ヴィア マドンナ デルアイウト 1 7     |
|                    |                              |          | 最終頁に続く                  |

(54) 【発明の名称】 加齢黄斑変性の発症に対するリスクを評価するためのバイオコンピュータ分析方法

## (57) 【要約】

本発明は、被験者の黄斑変性の発症に対するリスクファクタ (HR) を見積もる方法に関し、本方法は、C F H 中の遺伝子座 R 1 2 1 0 C ならびに C O L 8 A 1 および R A D 5 1 B 中の変異体を含む遺伝子パラメータの第 1 シリーズ、ならびに環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの第 2 シリーズを含む。本方法は、リスクファクタ (HR) が、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの第 2 シリーズの評価に対するのよりも大きな重みを遺伝子パラメータの第 1 シリーズの評価に割り当てることで計算されることを特徴とする。本発明のこの方法は、したがって、当該技術分野で既知の方法よりも一段と正確に AMD の遺伝的リスクを見積もることを可能にする。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者の黄斑変性の発症に対するリスクファクタ（HR）を見積もる方法であり、少なくとも CFH 中の遺伝子座 R 1 2 1 0 C ならびに C O L 8 A 1 および R A D 5 1 B 中の変異体を含む、遺伝子パラメータの第 1 シリーズの評価、ならびに環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの第 2 シリーズの評価を含む、方法であって、前記リスクファクタ（HR）は、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの前記第 2 シリーズの前記評価に対するのよりも大きな重みを遺伝子パラメータの前記第 1 シリーズの前記評価に割り当てることで計算されることを特徴とする、方法。

## 【請求項 2】

前記リスクファクタ（HR）は、遺伝子パラメータの前記第 1 シリーズの前記評価に 51%～70%の間の範囲の重みを、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの前記第 2 シリーズの前記評価に 30%～49%の間の重みを割り当てることで計算される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記リスクファクタ（HR）は、遺伝子パラメータの前記第 1 シリーズの前記評価に約 60%の重みを、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの前記第 2 シリーズの前記評価に約 40%の重みを割り当てることで計算される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

遺伝子パラメータの前記第 1 シリーズは、少なくとも以下の追加の遺伝子：ARMS2（加齢黄斑変性感感染感受性 2）、CFH（補体 H 因子）、C3（補体成分 3）；CFB（補体 B 因子）および C2（補体成分 2）をさらに含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 5】

遺伝子パラメータの前記第 1 シリーズは、少なくとも、前記追加の遺伝子の以下の多型：ARMS2 の多型 rs 1 0 4 9 0 9 2 4；CFH の多型 rs 1 0 6 1 1 7 0、rs 1 4 1 0 9 9 6 および rs 4 0 3 8 4 6；C3 の多型 rs 2 2 3 0 1 9 9；CFB の多型 rs 6 4 1 1 5 3 ならびに C2 の多型 rs 9 3 3 2 7 3 9 をさらに含む、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記第 2 シリーズの前記環境的パラメータは、少なくとも、前記患者が喫煙者かどうかの事実に関する事項、および酸化物質ベースの食事に関する事項を含む群から選択される、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記第 2 シリーズの前記臨床的パラメータは、心血管系の問題、高血圧、糖尿病、家族歴、片方の眼に診断された AMD、および以前の白内障手術に係る群から選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記第 2 シリーズの前記個人的パラメータは、年齢、性別、および肥満度指数に係る群から選択される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

遺伝子パラメータの前記第 1 シリーズの前記評価は、前記遺伝子パラメータの各々に対して得られた前記個々の評価の平均を取ることによって計算され、前記個々の評価の各々は、或る期間（ $\Delta t$ ）を限りなくゼロに近付けたときの、前記期間（ $\Delta t$ ）中に観察された事象と前記期間（ $\Delta t$ ）の開始時においてリスクのあり得た事象の数との間の比率に基づいて得られ、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの前記第 2 シリーズの前記評価が、前記環境的、個人的および／または臨床的パラメータの各々に対して得られた前記個々の評価の平均を取ることによって計算され、前記個々の評価の各々は、或る期間（ $\Delta t$ ）を限りなくゼロに近付けたときの、前記期間（ $\Delta t$ ）中に観察された事象と前

10

20

30

40

50

記期間 ( $\Delta t$ ) の開始時においてリスクのあり得た事象の数との間の比率に基づいて得られる、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記リスクファクタ (HR) は、本発明の前記方法により、 $t_3 > t_2 > t_1$  である事前に定義された所与の閾値  $t_3$ 、 $t_2$  または  $t_1$  のそれぞれより大きいかどうかによって、高、中程度、または低として評価される、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、加齢黄斑変性 (AMD: age-related macular degeneration) の発症のリスクを評価するための先進的バイオコンピュータ分析方法に関する。具体的には、本発明は、環境的因子と組み合わされた遺伝的因子の影響を適正に評価する方法に関する。詳しくは、本発明は、従来技術で知られた方法よりもさらに正確に遺伝的な AMD のリスクを見積もることを可能にする方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の主題に関する諸装置および諸方法は当該技術分野で周知である。

【0003】

具体的に、遺伝的および環境的因子に基づく被験者の AMD 発症のリスクレベルを評価するため、SOOFT 社のテスト (以降、SOOFT テストと言う) が利用可能である。DNA は、一般的な口腔用綿棒を使って取得される。このオペレーションは非常に簡単、迅速で全く痛みがなく、無菌で使い捨てのソフトブラシを使い被験者の頬の内壁に対して数秒の間こすり付けることで行われる。かかるオペレーションは、口腔粘膜から被験者の DNA を含有する少量の細胞を取得することを可能にし、その DNA が抽出され遺伝子検査に付されることになる。現在のところ、遺伝子検査は資格を持つ要員によって専門的な研究所で実施され、費用がかかる。

【0004】

この SOOFT テストは、遺伝子および個人的パラメータの 2 つの異なったシリーズに基づいて黄斑変性のリスクを評価する。具体的には、SOOFT テストは、遺伝子パラメータとして、5 つの遺伝子上に配分された 7 つの多型: ARMS2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2) の rs10490924; CFH (Complement Factor H (補体 H 因子)) の rs1061170、rs1410996、および rs403846; C3 (Complement component 3 (補体成分 3)) の rs2230199; CFB (補体 B 因子) の rs641153; C2 (補体成分 2) の rs9332739 を用い、個人的パラメータとして、年齢、性別、肥満度指数; 喫煙; 家族歴、片方の眼の AMD 進行度を用いる。これらによって、現在の SOOFT テストは、インプットパラメータの小さなセット (5 つの遺伝子と 6 つの環境因子だけ) を用いる統計的検定を提供する。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

したがって、本発明の目的は加齢黄斑変性発症のリスクの評価を判断するためのより信頼できる方法を提供することである。

【0006】

したがって、このコンテキストにおいて、本発明は、インプットパラメータにより高い精度を備えることが可能な、具体的には、当カテゴリーの問題のより幅広い解決に対応可能なパラメータの動的セットによる、別の方法を見出す必要性に応えられられる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

第 1 態様において、本発明は、請求項 1 に記載の方法に関する。事実上、本発明は、前

述の技術的問題が被験者の黄斑変性の発症に対するリスクファクタ（HR：risk factor）を見積もる方法によって効果的に信頼性をもって解決可能である、との一般的考察から生じており、この方法は、少なくともCFH中の遺伝子座R1210C、COL8A1およびRAD51B中の変異体を含む遺伝子パラメータの第1シリーズの評価、ならびに環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの第2シリーズの評価を含む。かかる方法は、前記リスクファクタ（HR）が、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの第2シリーズの前記評価に対するのよりも大きな重みを遺伝子パラメータの第1シリーズの前記評価に割り当てることで計算されることを特徴とする。

【0008】

したがって、本発明の方法は、当該技術分野で既知の方法よりも正確にAMDの遺伝的リスクを見積もることを可能にする。 10

【0009】

一実施形態によれば、前記リスクファクタ（HR）は遺伝子パラメータの前記第1シリーズの評価に51%～70%の範囲の重みを、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの前記第2シリーズの評価に30%～49%の重みを割り当てることで計算される。

【0010】

一実施形態によれば、前記リスクファクタ（HR）は、遺伝子パラメータの前記第1シリーズの評価に約60%の重みを、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの前記第2シリーズの評価に約40%の範囲の重みを割り当てることで計算される。 20

【0011】

上記により、遺伝子パラメータの第1シリーズの評価により大きな重みを与えることによって、さらにより高い精度の見積もりが得られる。

【0012】

一実施形態によれば、遺伝子パラメータの前記第1シリーズは、少なくとも以下の追加の遺伝子をさらに含む：ARMS2（Age-Related Maculopathy Susceptibility 2）、CFH（補体H因子）、C3（補体成分3）、CFB（補体B因子）およびC2（補体成分2）。

【0013】

一実施形態によれば、遺伝子パラメータの前記第1シリーズは、前記追加の遺伝子の少なくとも以下の多型をさらに含む：ARMS2の多型rs10490924；CFHの多型rs1061170、rs1410996、およびrs403846；C3の多型rs2230199；CFBの多型rs641153、ならびにC2の多型rs9332739。 30

【0014】

一実施形態によれば、前記第2シリーズの前記環境的パラメータは、少なくとも、被験者が喫煙者かどうかに関する事項、および酸化物ベースの食事に関する事項を含む群から選択される。

【0015】

一実施形態によれば、前記第2シリーズの前記臨床的パラメータは、心血管系の問題、高血圧、糖尿病、家族歴、片方の眼に診断されたAMD、および以前の白内障手術に係る群から選択される。 40

【0016】

一実施形態によれば、前記第2シリーズの前記個人的パラメータは、年齢、性別、および肥満度指数に係る群から選択される。

【0017】

リスクファクタHRは生存分析におけるリスク比率であり、これは或る事象の危険度またはリスクについての説明変数の結果である。

【0018】

一実施形態によれば、遺伝子パラメータの前記第1シリーズの評価は、前記遺伝子パラ 50

メータの各々に対して得られた個々の評価を平均することによって計算され、前記個々の評価の各々は、或る期間（ $\Delta t$ ）を限りなくゼロに近付けたときの、前記期間（ $\Delta t$ ）の開始時においてリスクのあり得た事象の数に対する前記期間（ $\Delta t$ ）中に観察された事象の比率に基づいて得られる。

【0019】

具体的に、時間  $t$  の関数としての各評価  $h$  は、以下の式（I）によって定義される。

【0020】

【数1】

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{E(t)/N(t)}{\Delta t} \quad (I)$$

10

【0021】

上式の  $N(t)$  は時間  $t$  の或る間隔の開始時におけるリスクのある事象の数であり、 $E(t)$  は、時間  $t$  で観察された事象を表し、 $\Delta t$  は計算に入れられた期間である。

【0022】

同様に、一実施形態によれば、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの前記第2シリーズの評価は、前記環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの各々に対して得られた個々の評価を平均することによって計算され、前記個々の評価の各々は、或る期間（ $\Delta t$ ）を限りなくゼロに近付けたときの、前記期間（ $\Delta t$ ）の開始時においてリスクのあり得た事象の数に対する前記期間（ $\Delta t$ ）中に観察された事象の比率に基づいて得られる。

20

【0023】

一実施形態によれば、前記リスクファクタ（HR）は、評価の第1および第2シリーズの評価値の前記重み付け平均に基づいて計算される。

【0024】

一実施形態によれば、前記リスクファクタ（HR）は、本発明の方法により、 $t_3 > t_2 > t_1$  である所与の事前設定された閾値  $t_3$ 、 $t_2$ 、または  $t_1$  のそれぞれより大きいかどうかによって、高、中程度、または低として評価される。

【0025】

AMD 遺伝子検査が行われる DNA は、任意の細胞種から抽出することができる。

30

【0026】

一実施形態によれば、被験者の血液を使って DNA を決定することができ、この抽出は非常に簡単で、信頼性をもって確実に、より再現性のある結果を得るのに数滴の血液があれば十分である。

【0027】

別の実施形態によれば、DNA を決定するために口腔の頬側の上皮細胞を用いてよく、これは、例えば一般的な口腔内綿棒を使って採取される。但し、この後者の場合、採取者が綿棒で加える圧力が採取される細胞の量に影響する可能性がある。

【0028】

一実施形態によれば、血液（または綿棒）は当該サンプルが抽出された医療研究所で、本特許出願の出願人から調達可能なプラットフォーム Q3 RT-PCR などのシリコンチップベースのプラットフォーム上に搭載された簡単な細胞溶解液を使って、直接処理することができる。

40

【0029】

したがって、本発明のリスクファクタの見積もり方法は、専門外の要員によって医療研究所において直接行うことができ、応答は迅速で容易に判断することができる。

【0030】

この遺伝子の結果は、次いで、短い質問表を記入することによって医師が患者から容易に得ることができる、個人的、臨床的、および環境的なデータと統合されることになる。

【0031】

50

本発明のいくつかのさらなる実施形態が特許請求の範囲に明示されている。

【0032】

以降に、例示的な且つ非限定の実施形態の詳細な説明によって、本発明をさらに詳細に開示する。

【発明を実施するための形態】

【0033】

ヒト被験者における加齢黄斑変性（AMD）の発症に対するリスクを判断するためにテストを行った。

【0034】

遺伝子検査を行ったDNAは、被験者の血液を使って決めた。血液（または綿棒）は、本特許出願の出願人から調達可能なQ3RTPCRプラットフォームなどのシリコンチップベースのプラットフォーム上に搭載された簡単な細胞溶解液を使って、抽出を行った医療研究所で直接処理した。

【0035】

本発明のリスクファクタの見積もり方法は、専門外の要員によって医療研究所で直接行い、応答を迅速かつ容易に判断した。

【0036】

事前設定の閾値、 $t_1$ 、 $t_2$ 、および $t_3$ は、それぞれ、 $0 \leq t_1 \leq 25\%$ 、 $25\% < t_2 \leq 50\%$ 、 $t_3 > 50\%$ に等しく設定した。

【0037】

かかるリスク閾値は、科学界によってリスクパラメータとして使われている現行標準の関数として決定した。

【0038】

5つの遺伝子の中に配分された合計9の多型について、CFH中の遺伝子座R1210C、COL8A1およびRAD51B中の変異体、およびARMS2（Age-Related Maculopathy Susceptibility 2）の多型rs10490924、CFH（補体H因子）の多型rs1061170、rs1410996およびrs403846、C3（補体成分3）の多型rs2230199、CFB（補体B因子）の多型rs641153、ならびにC2（補体成分2）の多型rs9332739を含む、遺伝子パラメータの第1シリーズを分析した。

【0039】

かかる遺伝子パラメータの各々に対し、リスクファクタ成分を以下のように計算した。

【0040】

$m$ 個体のサンプル $S = \{S_1, S_2, \dots, S_m\}$ を所与とし、 $D_p$ および $D_n$ を、それぞれAMD陽性個体および陰性個体の集合とする。

【0041】

$\forall S_i \in S$ に対するリスクファクタのセットを $HR = \{h_1, h_2, \dots, h_n\}$ とすれば、各 $h_i$ に対する統計的サンプルに基づく見積もり重みは以下により算定することができる。

$$W = \{w_1, w_2, \dots, w_n\} : w_1 + w_2 + \dots + w_n \leq 1$$

【0042】

AMD陽性および陰性患者のサンプルに与えられた $h_i$ を用い、次式を使って $x_h[i]$ を計算する。

$$x_h[i] = \sup(h[i], D_p) - \sup(h[i], D_n)$$

【0043】

次いで、 $x_i$ および $w_i$ の以前に計算された値を用い、全てのこれら個々の評価の重み付き幾何平均 $p$ を、以下の式（a）を使って計算した。

【0044】

10

20

30

40

【数 2】

$$p = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^n w_i \ln x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}\right) (a)$$

【0045】

サンプルされた患者に関するデータを包含するデータベースが利用可能な場合、この情報は、簡単な検索を介してそのデータベースから自動的に取出し、式（a）を適用してリアルタイムで計算することができる。

【0046】

次いで、これらの遺伝子結果を、個人的、臨床的データ、および医師が短い質問表を記入することによって患者から得ていた環境因子  $h_i$  と統合した。

10

【0047】

こうして環境的、個人的、および／または臨床的パラメータ  $h_i$  の第2シリーズを分析した。

【0048】

考慮された環境的パラメータは、被験者が喫煙者（「smoking」）かどうかに関する事項、および酸化物ベースの食事（「oxidant」）に関する事項であった。考慮された臨床的パラメータは、心血管系の問題（「cardiovascular」）、高血圧（「hypertension」）、糖尿病（「diabetes」）、家族歴（「hist」）、片方の眼に診断されたAMD（「AMD」）、および以前の白内障手術（「cataract」）に関する事項であった。最後に、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータに関する合計11の因子に対し、計算に入れられた個人的パラメータは、年齢（「age」）、性別（「gender」）、肥満度指数（「obesity」）であった。

20

【0049】

遺伝子パラメータの評価に関するのと同様に、これらの環境的、個人的、および／または臨床的パラメータ  $h_i$  の各々に対し、リスクファクタのコンポーネント  $w_i$  を計算した。かかるコンポーネントの和は1を超えない。

【0050】

例えば、以下のように、加齢リスクファクタに重み係数  $w_i$  を割り当てた。

30

年齢が40～49の値である場合、 $w_i = 0.0$

年齢が50～59の値である場合、 $w_i = 0.002$

年齢が60～69の値である場合、 $w_i = 0.003$

年齢が70～79の値である場合、 $w_i = 0.015$

年齢が80を超える値である場合、 $w_i = 0.035$ 。

【0051】

次いで、以前にリストされたリスクファクタ  $h_i$ （環境的パラメータおよび遺伝的因子）の各々を使って  $p$  の値を計算し、次式を得た。

$$p = p\_age + p\_gender + p\_obesity + p\_smoking + p\_oxydant + p\_cardiovascular + p\_hypertension + p\_diabetes + p\_amd + p\_cataract + p\_hist$$

40

【0052】

下記の遺伝子型情報に関する  $p$  の和に等しい、遺伝子パラメータに対する  $p\_遺伝的$  因子の値を計算した：

CFH(rs1061170)、CFH(rs1410996)、HTRA1(rs10490924)、C2(rs9332739)、CFB(rs641153)、C3(rs2230199)、COL8A1(rs13095226)、CFH(rs121913059)、RAD51B(rs8017304)。

【0053】

次いで、これら全ての個々の評価の重み付き平均を計算した。

50

## 【0054】

遺伝子パラメータに関する重み付き平均に対し60%の重みを割り当て、一方、環境的、個人的、および／または臨床的パラメータの重み付き平均には40%の重みを割り当てた。

## 【0055】

最後に、次式により、リスクパーセントを計算した。

$$\text{リスク} = (1 - y^p) * 100$$

上式のyは、リスク計算推定を行う対象の年数(0~10年)であり、例えば、

2年に対しては、 $y = 0.98$

3年に対しては、 $y = 0.97$

4年に対しては、 $y = 0.96$

5年に対しては、 $y = 0.95$

6年に対しては、 $y = 0.94$

7年に対しては、 $y = 0.93$

8年に対しては、 $y = 0.92$

9年に対しては、 $y = 0.91$

10年に対しては、 $y = 0.90$ 、となる。

## 【0056】

$t_3 = 50$ 、 $t_2$ が25~50、 $t_1$ が0~25であるとする、変数「risk」が $t_3$ より大きければリスクは高く、「risk」が $t_2$ の範囲内にあればリスクは中程度で、「risk」が $t_1$ の範囲内にあればリスクは低いということになる。

## 【0057】

一般的には、以下のアルゴリズムが適用可能である。

インプット：集団Sのm人の被験者 $s_1, \dots, s_m$ の各々に対し、リスクファクタHのnのパラメータ $h_1, \dots, h_n$ 、nの相対重み $w_1, \dots, w_n$ 、および閾値 $t_1$ 、 $t_2$ 、 $t_3$ が与えられる。

アウトプット：高、中程度、低のリスククラスが提示される。

方法：各リスクファクタ

## 【0058】

## 【数3】

$$h_i = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{E(t)/N(t)}{\Delta t}$$

に対し、次の計算を行う。

$$1. \quad x_h[i] = \sup(h[i], D_p) - \sup(h[i], D_n)$$

## 【0059】

## 【数4】

$$2. \quad p = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^n w_i \ln x_i}{\sum_{i=1}^n w_i}\right)$$

3. リスク =  $(1 - y^p) * 100$

4. リスク  $\geq t_3$  ならば、リスク = 高、を出力する

5. それ以外で、リスク  $\geq t_2$  ならば、リスク = 中程度、を出力する

6. それ以外ならば、リスク = 低、を出力する。

## 【0060】

したがって、本発明によって、加齢黄斑変性(AMD)の発症に対するリスクの評価を客観的に見積もることが可能である。

## 【0061】

次いで、本テストは、被験者が進行型黄斑変性症(AMD: Advanced Macular Degeneration)を発現させるかどうかのリスクの見積もりを提供

10

20

30

40

50



したが、これは臨床状況において、また被験者自身のライフスタイルに基づいて判断する必要があった。AMDに対する遺伝的素因を有することは、必ずしもこの病気が発現することを意味するものでなく、また逆に、低い遺伝的リスクがAMDの発症を防止する保証になるものでもない。

【0062】

一般に、統計的検定における良好な数学的モデルは、簡潔さと正確さとの間の望ましい妥協であるべきである。それと言うのも、各モデルとも、およその正確さによる現実の近似以上の何ものでもないからである。したがって、いかなる数学的モデルも、その数学的表現のために使われたインプットパラメータと同程度の正確さである。

【0063】

本明細書で、本発明をその好適な実施形態を参照しながら説明してきたが、当然のことながら、本発明に与えられる保護の範囲から逸脱することなく、等価な修改を加えることが可能である。

【0064】

したがって、本発明の保護の範囲は、単なる例として上述した特定の実施形態に限定されるべきものでなく、添付の特許請求の範囲に従って考慮されなければならない。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2017/055998

## 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)

G01N 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         | <p>JOHANNA M. SEDDON ET AL: "Risk Prediction for Progression of Macular Degeneration: 10 Common and Rare Genetic Variants, Demographic, Environmental, and Macular Covariates", INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY &amp; VISUAL SCIENCE, vol. 56, no. 4, 10 April 2015 (2015-04-10), page 2192, XP055390681, US</p> <p>ISSN: 1552-5783, DOI: 10.1167/iovs.14-15841</p> <p>abstract results section; table 1</p> <p style="text-align: center;">-----<br/>-/--</p> | 1-10                  |

☒ 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

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2018

Date of mailing of the international search report

17/01/2018

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

Hinchliffe, Philippe

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2017/055998

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| X                                                    | <p>JOHANNA M. SEDDON ET AL: "Three New Genetic Loci (R1210C in CFH, Variants in COL8A1 and RAD51B) Are Independently Related to Progression to Advanced Macular Degeneration",<br/>PLOS ONE,<br/>vol. 9, no. 1,<br/>31 January 2014 (2014-01-31), page e87047,<br/>XP055390659,<br/>DOI: 10.1371/journal.pone.0087047<br/>statistics section;<br/>figures 1,2</p> <p>-----</p>                                                                              | 1-10                  |
| A                                                    | <p>SWAROOP ANAND ET AL: "Unraveling a multifactorial late-onset disease: from genetic susceptibility to disease mechanisms for age-related macular degeneration",<br/>ANNUAL REVIEW OF GENOMICS AND HUMAN GENETICS, ANNUAL REVIEWS, US,<br/>vol. 10, 1 September 2009 (2009-09-01),<br/>pages 19-43, XP002584686,<br/>ISSN: 1527-8204, DOI:<br/>10.1146/ANNUREV.GENOM.9.081307.164350<br/>[retrieved on 2009-04-28]<br/>the whole document</p> <p>-----</p> | 1-10                  |

フロントページの続き

(81)指定国・地域 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, JO, 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

(72)発明者 コノーチ サブリナ

イタリア国 95030 カナリッキオ ヴィア ノヴァルーチェ 6

(72)発明者 クラトーロ マリア クリスティーナ

イタリア国 95025 アーチ サンタントーニオ ヴィア マルケザーナ 28

Fターム(参考) 2G045 AA25 DA13 JA01

4B063 QA01 QA07 QA13 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52 QS10  
QS25

|           |                                                                                                                                                           |         |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)   | 用于评估与年龄有关的黄斑变性发展风险的生物计算机分析方法                                                                                                                              |         |            |
| 公开(公告)号   | <a href="#">JP2019530450A</a>                                                                                                                             | 公开(公告)日 | 2019-10-24 |
| 申请号       | JP2019516936                                                                                                                                              | 申请日     | 2017-09-29 |
| [标]发明人    | ブランコアンナリタ                                                                                                                                                 |         |            |
| 发明人       | スパタ マシモ<br>ブランコ アンナ リタ<br>コノーチ サブリナ<br>クラトーロ マリア クリスティーナ                                                                                                  |         |            |
| IPC分类号    | C12Q1/68 G01N33/50 G01N33/53 C12N15/12                                                                                                                    |         |            |
| CPC分类号    | C12Q1/6883 C12Q2600/156 G16H50/30                                                                                                                         |         |            |
| FI分类号     | C12Q1/68 G01N33/50.P G01N33/53.M C12N15/12                                                                                                                |         |            |
| F-TERM分类号 | 2G045/AA25 2G045/DA13 2G045/JA01 4B063/QA01 4B063/QA07 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QS10 4B063/QS25 |         |            |
| 代理人(译)    | 关口正雄                                                                                                                                                      |         |            |
| 优先权       | 102016000098461 2016-09-30 IT                                                                                                                             |         |            |
| 外部链接      | <a href="#">Espacenet</a>                                                                                                                                 |         |            |

摘要(译)

本发明涉及一种用于估计受试者中黄斑变性发作的危险因素 ( HR ) 的方法，该方法包括评估至少包括CFH中的遗传基因座R1210C，COL8A1中的变体的第一系列遗传参数。和RAD51 B，以及第二系列环境，个体和/或临床参数的评估。该方法的特征在于，相对于第二系列环境，个体和/或临床参数的评估，通过对第一系列遗传参数的评估赋予更大的重要性来计算所述风险因子 ( HR )。因此，本发明的方法比本领域已知的方法更准确地估计AMD的遗传风险。

|                                                    |                         |                                                   |
|----------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------|
| (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<br>特表2019-530450<br>(P2019-530450A) |
|                                                    |                         | (43) 公表日 令和1年10月24日 (2019. 10. 24)                |
| (51) Int. Cl.                                      | F I                     | テーマコード (参考)                                       |
| C 1 2 Q 1/68 (2016. 01)                            | C 1 2 Q 1/68            | 2 G 0 4 5                                         |
| G O 1 N 33/50 (2006. 01)                           | G O 1 N 33/50           | 4 B 0 6 3                                         |
| G O 1 N 33/53 (2006. 01)                           | G O 1 N 33/53           |                                                   |
| C 1 2 N 15/12 (2006. 01)                           | C 1 2 N 15/12           |                                                   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 12 頁)                       |                         |                                                   |
| (21) 出願番号 特願2019-516936 (P2019-516936)             | (71) 出願人 511307339      |                                                   |
| (86) (22) 出願日 平成29年9月29日 (2017. 9. 29)             | サイファイ エス、ビー、イー、         |                                                   |
| (85) 翻訳文提出日 令和1年5月28日 (2019. 5. 28)                | イタリア国 9 5 0 2 5 アーチ サンタ |                                                   |
| (86) 国際出願番号 PCT/182017/055998                      | ントーニオ ラヴィナイオ ヴィア エル     |                                                   |
| (87) 国際公開番号 W02018/060942                          | コーレ パツティ 3 6            |                                                   |
| (87) 国際公開日 平成30年4月5日 (2018. 4. 5)                  | (74) 代理人 100160338      |                                                   |
| (31) 優先権主張番号 102016000098461                       | 弁理士 関口 正夫               |                                                   |
| (32) 優先日 平成28年9月30日 (2016. 9. 30)                  | (74) 代理人 100152054      |                                                   |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 イタリア (11)                       | 弁理士 仲野 孝雄               |                                                   |
|                                                    | (72) 発明者                |                                                   |
|                                                    | イタリア国 9 5 1 2 3 カターニア ヴ |                                                   |
|                                                    | ィア エフ、ガッロ 2 6           |                                                   |
|                                                    | (72) 発明者                |                                                   |
|                                                    | ブランコ アンナ リタ             |                                                   |
|                                                    | イタリア国 9 5 0 2 4 アチレアーレ  |                                                   |
|                                                    | ヴィア マドンナ ザルアイウト 1 7     |                                                   |
|                                                    | 最終頁に続く                  |                                                   |
| (54) 【発明の名称】 加齢黄斑変性の発症に対するリスクを評価するためのバイオコンピュータ分析方法 |                         |                                                   |