

(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2013-527453

(P2013-527453A)

(43) 公表日 平成25年6月27日(2013.6.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/68 (2006.01)	GO 1 N 33/68	2 G O 4 5
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	P 4 C O 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	GO 1 N 33/53	B 4 C O 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-510582 (P2013-510582)	(71) 出願人	591003013
(86) (22) 出願日	平成23年5月16日 (2011.5.16)		エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成25年1月7日 (2013.1.7)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86) 国際出願番号	PCT/EP2011/057891		E AKTIENGESELLSCHAFT
(87) 国際公開番号	W02011/144571		T
(87) 国際公開日	平成23年11月24日 (2011.11.24)		スイス・シーエイチ-4070バーゼル・
(31) 優先権主張番号	10162966.5		グレンツアーヘルストラツセ124
(32) 優先日	平成22年5月17日 (2010.5.17)	(74) 代理人	100140109
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 小野 新次郎
		(74) 代理人	100075270
			弁理士 小林 泰
		(74) 代理人	100096013
			弁理士 富田 博行
		(74) 代理人	100092967
			弁理士 星野 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急性炎症における生存および回復を推定するためのGDF-15に基づく手段および方法

(57) 【要約】

本発明は、診断手段の分野に関する。具体的には本発明は、急性炎症、好ましくは全身性炎症反応症候群 (SIRS) に罹患している対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するための方法であって、対象の試料中のバイオマーカーGDF-15の量を測定し、その量を基準量と比較し、それによって死亡のリスクの増大を診断することを含む方法に関する。さらに本発明は、急性炎症に罹患している対象において急性炎症の進行をモニタリングするための方法であって、対象の第1および第2試料中のバイオマーカーGDF-15の量を測定し、その際、第1試料は第2試料より前に得られたものであり、そして第1および第2試料中のGDF-15の量を比較し、その際、GDF-15の量の増加は急性炎症の進行の診断の指標となり、これに対し、GDF-15の量の減少は急性炎症の改善の診断の指標となることを含む方法に関する。さらに、前記方法を実施するための診断用のデバイスおよびキットが含まれる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

急性炎症に罹患している対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するための方法であって、

a) 対象の試料中のバイオマーカー G D F - 1 5 の量を測定し；そして

b) その量を基準量と比較し、それによって死亡のリスクの増大を診断する

ことを含む方法。

【請求項 2】

G D F - 1 5 に加えて、バイオマーカー N T p r o - B N P および / または心臓トロポニンの量を測定する、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

基準量は、死亡のリスクが増大した状態にあることが分かっている急性炎症に罹患している対象または対象グループに由来するものである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

試料中のバイオマーカー（単数または複数）について基準量と比較して本質的に同一または増加した量は対象が死亡のリスクが増大した状態にあることの指標となり、試料中のバイオマーカー（単数または複数）について基準量と比較して減少した量は対象が死亡のリスクが増大した状態にはないことの指標となる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

基準量は、死亡のリスクが増大した状態にはないことが分かっている急性炎症に罹患している対象または対象グループに由来するものである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

20

【請求項 6】

試料中のバイオマーカー（単数または複数）について基準量と比較して本質的に同一または減少した量は対象が死亡のリスクが増大した状態にはないことの指標となり、試料中のバイオマーカー（単数または複数）について基準量と比較して増加した量は対象が死亡のリスクが増大した状態にあることの指標となる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

方法がさらに、死亡のリスクの増大が診断された場合に抗敗血症療法を推奨することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

急性炎症に罹患している対象において急性炎症の進行をモニタリングするための方法であって、

a) 対象の第 1 および第 2 試料中のバイオマーカー G D F - 1 5 の量を測定し、その際、第 1 試料は第 2 試料より前に得られたものであり；そして

b) 第 1 および第 2 試料中の G D F - 1 5 の量を比較し、その際、G D F - 1 5 の量の増加は急性炎症の進行の診断の指標となり、G D F - 1 5 の量の減少は急性炎症の改善の診断の指標となり、本質的に同一の量は急性炎症の停滞の指標となる

ことを含む方法。

30

【請求項 9】

方法がさらに、急性炎症の進行が診断された場合に抗敗血症療法を推奨することを含む、請求項 8 に記載の方法。

40

【請求項 10】

G D F - 1 5 に加えて、バイオマーカー N T p r o - B N P および / または心臓トロポニンを測定する、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

抗敗血症療法が、抗生物質、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、または活性プロテイン C を含む補体タンパク質の投与を含む、請求項 7、9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

G D F - 1 5 の代わりに T G F - 1 を測定する、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

【請求項 1 3】

対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するための、急性炎症に罹患している対象の試料中のバイオマーカー G D F - 1 5 またはそれに特異的に結合する検出剤の使用。

【請求項 1 4】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法の実施に適合させたデバイスであって、

a) 対象の試料中の G D F - 1 5 の量の測定に適合させた、G D F - 1 5 に特異的に結合する検出剤、ならびに好ましくは N T p r o - B N P および / または心臓トロポニンに特異的に結合する検出剤を含む、分析ユニット；

b) 測定した量を基準量と比較し、それによって対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断することができる、あるいは第 2 量と比較し、それによって急性炎症の進行または改善を診断することができるための評価ユニットであって、(i) 請求項 3 もしくは 5 に定めた対象に由来する基準量値、または (i i) 第 2 試料からの G D F - 1 5 の量の数値を備えたデータベース、および比較を実施するためのコンピューター実行アルゴリズムを含むユニット

を含むデバイス。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の方法の実施に適合させたキットであって、バイオマーカー G D F - 1 5 ならびに好ましくは N T p r o - B N P および / または心臓トロポニンの検出剤、ならびに該方法を実施するための指示を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、診断手段の分野に関する。具体的には、本発明は、急性炎症、好ましくは全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome、S I R S) に罹患している対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するための方法であって、対象の試料中のバイオマーカー G D F - 1 5 の量を測定し、その量を基準量と比較し、それによって死亡のリスクの増大を診断することを含む方法に関する。さらに本発明は、急性炎症に罹患している対象において急性炎症の進行をモニタリングするための方法であって、対象の第 1 および第 2 試料中のバイオマーカー G D F - 1 5 の量を測定し、その際、第 1 試料は第 2 試料より前に得られたものであり、そして第 1 および第 2 試料中の G D F - 1 5 の量を比較し、その際、G D F - 1 5 の量の増加は急性炎症の進行の診断のための指標となり、これに対し、G D F - 1 5 の量の減少は急性炎症の改善の診断のための指標となることを含む方法に関する。さらに、前記方法を実施するための診断用のデバイスおよびキットが含まれる。

【背景技術】

【0 0 0 2】

発熱は頻繁に起きる事象であり、感染症、微生物毒素、炎症媒介因子および免疫反応により引き起こされる。それは発熱性サイトカイン、たとえば I L 1、I L 6、T N F およびインターフェロンの放出を伴う。これらのサイトカインは、末梢組織におけるプロスタグランジン E 2 (P G E 2) の放出に関与する (Dinarello C.A., Porat R., Principles of Internal Medicine 17. Ed p 117 ff.). 大部分の発熱は一般ウイルス疾患など自己限定感染症に関連し、したがって無害である。したがって、大部分の症例では症状の軽減を達成するために発熱を解熱薬で処置することができる。しかし、解熱薬は不適切に処置された細菌感染症を隠蔽する可能性があるため、細菌感染症を伴う患者には禁忌の可能性があり、具体的には、細菌および真菌感染症は全身性になる可能性があり、高体温または低体温、頻呼吸、頻脈、ならびに白血球増多症および白血球減少症を特徴とする全身性炎症反応症候群 (S I R S) にまで進行する可能性がある。

【0 0 0 3】

感染症の証拠または疑いのある S I R S は敗血症と呼ばれる。敗血症は重症敗血症、敗

10

20

30

40

50

血症性ショック、難治性敗血症性ショック、または多臓器機能不全症候群(multi-organ dysfunction syndrome、MODS)にまで進行する可能性がある。後者の状態は、たとえば心血管、腎臓、呼吸器、脳または血液系の臓器機能不全を伴う。生存性、または全身性感染症、特に敗血症を改善するための試みはこれまで失敗している。処置の失敗の主な理由は、処置によって回復させることができない臨床顕性の臓器機能不全の発症であった。したがって、合併症のリスクを伴う個体を早期に同定して彼らに適時に処置(たとえば抗生物質)を施すことが緊急に求められている(Munford, Harrison Principles of Internal Medicine, 17, p.1695 ff)。事実、適切な処置を施す時期を逸することが、敗血症を伴う患者の死亡の主要な決定因子である(Gaieski 2010, Crit Care Med 38 1045-1053)。

【0004】

10

特に集中治療室(ICU)の患者の予後を評価するための現在の方法には、APACHE IIスコアおよびSOFAスコアが含まれる。APACHE IIスコアには、体温、平均血圧、心拍数、呼吸数、動脈血pH、酸化度、血清ナトリウム、血清カリウム、ヘマトクリット値および白血球数の評価が含まれる。さらに、年齢、長期的な健康状態、およびグラスゴー昏睡スコア(Glasgow Coma score)を考慮に入れる。種々の研究が生存性の推定にAPACHE IIスコアが有用であることを指摘しており、同じAPACHE IIスコアでは非手術症例と比較すれば術後症例の場合の方が生存率が高いことが示された。Apache II採点方式はICUに限らず救急室でも実施できるが、この方式は時間がかかり、現状のままでは異なる臓器不全を識別できない(Kress and Hall, Harrison Principles of Internal Medicine, 17, p. 1673 ff)。

20

【0005】

APACHE II採点方式に代わるものはSOFAスコアである。SOFAスコア(Sepsis-related organ Failure Assessment、敗血症関連臓器不全評価)には、酸化度(P_{aO_2}/F_{iO_2} (mmHg))、血小板数、ビリルビン、血圧、グラスゴー昏睡スケール、および腎機能(クレアチニンおよび尿量/日)の測定が含まれる; Vincent 1996, Intensive Care Med, 22: 707-10を参照。SOFA採点方式も生存の予後と関連性がある。

【0006】

しかし、両方法の欠点は、それらには労力と時間がかかり、臓器機能不全の初期の変化/悪化を拾い出せないことであり、これは合併症の早期認識、および処置の決定(前記を参照)、または合併症のリスクが増大した状態にある患者の同定(前記を参照)のために重大である。

30

【0007】

増殖分化因子(growth differentiation factor)15(GDF15)は、MIC-1(Macrophage inhibitory cytokine 1、マクロファージ阻害性サイトカイン1)とも呼ばれ、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGFベータ)ファミリーのメンバーである。GDF15は、マクロファージ、胎盤、前立腺、ならびにより低い程度で肝臓、腎臓および脳に見出されている。GDF15は、リウマチ性関節炎、癌および心血管疾患と関連づけられている。心血管疾患において、GDF15は急性冠動脈症候群および心不全の予後と関連づけられている。心血管疾患に罹患している患者は、感染性合併症を発症するリスクが増大した状態にある。感染性合併症は心疾患併発と関連する可能性がある(Hunter 2009, Brit J of Anesthesia, 104(1): 3-11)。トロポニンおよびナトリウム利尿ペプチドの両方が種々の形態の敗血症を伴う患者において記載されており、敗血症の予後を予測することが示された(Post 2008, Crit. Care Med, 36: 3030-3037, Piracchio 2008, Crit Care Med, 36: 2542-2546, Mc Lean 2008, Critical Care, 12: 1-9)。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Dinarello C.A., Porat R., Principles of Internal Medicine 17. Ed p 117 ff.

【非特許文献2】Munford, Harrison Principles of Internal Medicine, 17, p.1695 ff

50

【非特許文献 3】Gaieski 2010, Crit Care Med 38 1045-1053

【非特許文献 4】Kress and Hall, Harrison Principles of Internal Medicine, 17, p. 1673 ff

【非特許文献 5】Vincent 1996, Intensive Care Med, 22: 707-10

【非特許文献 6】Hunter 2009, Brit J of Anesthesia, 104(1): 3-11

【非特許文献 7】Post 2008, Crit. Care Med, 36: 3030-3037

【非特許文献 8】Piracchio 2008, Crit Care Med, 36: 2542-2546

【非特許文献 9】Mc Lean 2008, Critical Care, 12: 1-9

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

【0009】

本発明の基礎となる技術的問題は、急性炎症状態に罹患している対象の有害な予後、たとえば死亡を、信頼性をもって効率的に推定するための手段および方法を提供することであるとみることができる。この技術的問題は、特許請求の範囲および以下に示す態様により解決する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

したがって本発明は、急性炎症に罹患している対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するための方法であって、

a) 対象の試料中のバイオマーカー GDF - 15 の量を測定し；そして

20

b) その量を基準量と比較し、それによって死亡のリスクの増大を診断する

ことを含む方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図 1】図 1 は、感受性トロポニン T と APACHE スコアの相関性を示す。

【図 2】図 2 は、NT - proBNP と APACHE II スコアの相関性を示す。

【図 3】図 3 は、GDF - 15 と APACHE II スコアの相関性を示す。

【図 4】図 4 は、感受性トロポニン T と SOFA スコアの相関性を示す。

【図 5】図 5 は、GDF - 15 と SOFA スコアの相関性を示す。

【図 6】図 6 は、NT - proBNP と SOFA スコアの相関性を示す。

30

【図 7】図 7 は、GDF - 15 についての ROC プロットを示し、その際、除外する（最適感度）および含める（最適特異度）閾値を指示する。

【図 8】図 8 は、NT - proBNP についての ROC プロットを示し、その際、除外する（最適感度）および含める（最適特異度）閾値を指示する。

【図 9】図 9 は、トロポニン T についての ROC プロットを示し、その際、除外する（最適感度）および含める（最適特異度）閾値を指示する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明の方法は、好ましくはインピトロ法である。さらに、それは前記に明確に述べたもののほかの段階を含むことができる。たとえば、追加段階は試料の前処理、または前記方法により得られた結果の評価に関するものであってもよい。本方法は手動で実施でき、あるいは自動化によって補助してもよい。好ましくは、段階（a）および/または（b）の全部または一部を自動化によって、たとえば段階（a）における測定に適したロボット装置およびセンサー装置、あるいは段階（b）におけるコンピューター実行による比較および/またはその比較に基づく診断によって補助してもよい。

40

【0013】

本明細書中で用いる用語“死亡”は、すべての原因による死亡を表わす。好ましくは、その死亡は全身または特定臓器の不全により引き起こされる。罹患する可能性がある臓器系には、心臓系、腎臓系、肝臓および代謝系、造血系、呼吸器系、および/または中枢神経系が含まれる。

50

【 0 0 1 4 】

本明細書中で用いる用語“死亡のリスクが増大した”は、本発明の方法により分析すべき対象が、正常、すなわち高くないリスクをもつ集団の対象グループ、または有意に増大したリスクをもつ対象グループのいずれかに属することを意味する。本発明に従って述べる増大したリスクは、前決定した推定ウインドウ内の死亡のリスクが、ある対象につき対象集団における死亡の平均リスクに対して有意に増大していることを意味する。好ましくは、本発明の方法に適用する推定ウインドウは約30日である。あるコホート部分についての死亡のリスクは、その部分を決定するために用いるバイオマーカーの閾値量に応じて、 Kaplan-Meier生存プロットを作成することにより計算できる。

【 0 0 1 5 】

本明細書中で用いる用語“診断すること”は、急性炎症に罹患している対象において死亡のリスクが増大しているか否かを推定することを意味する。当業者に理解されるように、そのような推定は通常は診断される対象の100%について正確であることを意図するものではない。しかし、この用語は、死亡のリスクが増大しているか否かの推定が統計的に有意割合の対象（たとえば、コホート研究におけるコホート）について正確であることを要求する。ある部分が統計的に有意であるかどうかは、当業者がそれ以上の労苦なしに周知の統計的評価ツール、たとえば信頼区間の決定、p-値の決定、スチューデントのt-検定、マン-ホイットニー検定などを用いて判定できる。詳細は、Dowdy and Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, New York 1983中にある。好ましい信頼区間は、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、少なくとも98%、または少なくとも99%である。p-値は、好ましくは0.1、0.05、0.01、0.005、または0.0001である。好ましくは、増大した死亡のリスクは、段階b)で実施した比較の結果に基づいてその対象が死亡のリスクが増大した状態であるかどうかを診断する追加段階c)を実施することによって診断される。

【 0 0 1 6 】

用語“急性炎症”は、対象における急性全身性炎症反応を表わす。その急性全身性炎症は、対象の免疫系の機能障害のため効率的に改善できない拡張性局所感染症など感染性原因の結果である可能性があり、あるいは外傷、火傷、膵臓炎、虚血および/または出血を含めた非感染性原因により誘発される可能性がある。したがって急性全身性炎症は、対象の全般的免疫防御が全身的に低下していることを特徴とする。急性全身性炎症はよりいっそう重篤な全身性炎症反応症候群(SIRS)にまで進行する可能性がある。本発明に従って用いるSIRSは、好ましくはACCP/SCCM Consensus Conference Definitions (1992/2003)に定めたSIRSを包含する(たとえば、American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun; 20(6): 864-74を参照)。好ましくは、患者が下記のa)~d)、好ましくは下記のa)~e)のうち少なくとも2つの症状を呈するならば、その患者はSIRSに罹患しているとみなされる: a)白血球数(WBC) > 約12,000/ μ /Lまたは < 約4000/ μ /L、b)体温 > 約38 または < 約36、c)心拍数 > 約90回/分、d)呼吸数 > 約20回/分、またはCO₂分圧が約32mmHg未満、およびe)計数した白血球のうち10%より多くが未熟白血球。白血球数は通常は自動計数装置により測定される。小児に関しては、小児のSIRSを診断するためのコンセンサス基準がGoldstein et al. (Goldstein 2005, *Pediatr. Crit Care Med* 2005, 6(1), 2-8; 特に表2および3を参照)に示されている。本発明に関して無症候性の小児患者は、Goldstein et al. (前掲) (本明細書に援用する)に記載されるもののうち2未満、好ましくは1未満の症状を示す患者である。さらに、症例によっては、その障害が微生物性病因、たとえば全身性感染症の証拠または疑いを伴うならば、SIRSが敗血症にまで進行する可能性がある。本発明の意味における感染症は、好ましくはウイルス性、真菌性または細菌性の感染症、好ましくは大腸菌(*E coli*)、黄色ブドウ球菌(*staphylococcus aureus*)、肺炎桿菌(*Klebsiella pneumoniae*)、連鎖球菌属(*Streptococci*)、または緑膿菌(*Pseudomonas ae*

10

20

30

40

50

roginosa)から選択される細菌に関連する細菌感染症である。感染症は、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)、カンジダ・トロピカリス(*Candida tropicalis*)、またはアスペルギルス・フミガーツス(*Aspergillus fumigatus*)から選択される真菌による感染症の可能性もある。感染症は医師に一般に知られているアッセイ法および基準に基づいて診断される。好ましくは、感染症は細菌培養アッセイ、たとえば患者からの試料を接種した培地に基づいて、または分子診断法に基づいて診断される。真菌感染症は、たとえば一般に知られている検査アッセイ法、たとえばSeptifastに基づいて判定できる。敗血症はさらに、SIRSについて前記に述べた基準、およびさらに下記の基準のうち少なくとも2つにより判定できる：a)生理的に無菌状態の体液中の白血球の存在；b)腹膜炎または内臓穿孔；c)局所混濁または点状出血、紫斑病もしくは電撃性紫斑病を伴う肺炎；d)細菌血症。SIRSまたは敗血症に関連するさらに他の症状または特に重篤な合併症は、標準的な医学書、たとえばStadmen or Pschyremblに記載されている。より好ましくは、本明細書中で用いる急性炎症はSIRSおよび/または敗血症を表わす。

10

【0017】

本明細書中で用いる用語“対象”は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトに関する。本発明による対象は、本明細書中の他の箇所に記載する急性炎症に罹患しているものとする。好ましくは、対象は腎機能障害または透析の必要性から選択される疾患または障害を示さない。さらに、好ましくは対象は急性心血管事象、特に急性冠動脈症候群も示さない。より好ましくは、本明細書中で用いる用語“対象”は、腎機能障害、好ましくは急性腎傷害に罹患している対象を本発明の方法から除外するものとする。

20

【0018】

用語“試料”は、体液の試料、分離した細胞の試料、または組織もしくは臓器からの試料を表わす。体液の試料は周知の手法で得ることができ、好ましくは血液、血漿、血清または尿の試料、より好ましくは血液、血漿または血清の試料を含む。組織または臓器の試料は、いずれかの組織または臓器から、たとえば生検により得ることができる。分離した細胞は、体液または組織もしくは臓器から、たとえば遠心または細胞選別などの分離法により得ることができる。好ましくは、細胞、組織または臓器の試料は、本明細書中に述べるペプチドを発現または産生する細胞、組織または臓器から得られる。

【0019】

用語“増殖分化因子-15”または“GDF-15”は、トランスフォーミング増殖因子ベータ(TGF β)サイトカインスーパーファミリーのメンバーであるポリペプチドに関する。用語ペプチド、ポリペプチドおよびタンパク質は、本明細書全体を通して互換性をもって用いられる。GDF-15は最初はマクロファージ阻害性サイトカイン-1としてクローニングされ、のちに胎盤トランスフォーミング増殖因子- β 、胎盤骨形態形成タンパク質、非ステロイド系抗炎症薬活性化遺伝子-1、および前立腺由来因子としても同定された(Hromas, 1997 *Biochim Biophys Acta* 1354: 40-44; Lawton 1997, *Gene* 203: 17-26; Yokoyama-Kobayashi 1997, *J Biochem (Tokyo)*, 122: 622-626; Paralkar 1998, *J Biol Chem* 273: 13760-13767)。他のTGF β -関連サイトカインと同様に、GDF-15は不活性な前駆タンパク質として合成され、それがジスルフィド結合ホモ二量体化を受ける。N-末端プロペプチドのタンパク質分解開裂に際して、GDF-15が約28kDaの二量体タンパク質として分泌される(Bauskin 2000, *Embo J* 19: 2212-2220)。GDF-15のアミノ酸配列は、W099/06445, W000/70051, W02005/113585, Bottner 1999, *Gene* 237: 105-111, Baek 2001, *Mol Pharmacol* 59: 901-908, Hromas (前記に引用)、Paralkar (前記に引用)、Morrish 1996, *Placenta* 17:431-441、またはYokoyama-Kobayashi (前記に引用)中に開示されている。本明細書中で用いるGDF-15は、前記の特異的GDF-15ポリペプチドのバリエーションも包含する。そのようなバリエーションは、少なくとも前記の特異的GDF-15ポリペプチドと同じ本質的な生物学的および免疫学的特性をもつ。特に、それらを本明細書中に述べるものと同じ特異的アッセイ法、たとえばGDF-15ポリペプチドを特異的に認識するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体を用いるELISAアッセイ法により検出できれば、それらは同じ本質的な生物学的および

30

40

50

免疫学的特性を共有する。好ましいアッセイ法を、付随する実施例に記載する。さらに、本発明に従って述べるバリエーションは少なくとも1つのアミノ酸の置換、欠失および/または付加のため異なるアミノ酸配列をもつはずであることを理解すべきである；その際、バリエーションのアミノ酸配列はなお、特異的GDF-15ポリペプチドのアミノ酸配列と好ましくは少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、または99%同一である。2つのアミノ酸配列間の同一度は、当技術分野で周知のアルゴリズムにより決定できる。好ましくは、同一度は比較ウィンドウにわたって最適にアラインさせた2つの配列を比較することにより決定すべきであり、その際、比較ウィンドウ内のアミノ酸配列フラグメントは、最適アラインメントのために基準配列（付加または欠失を含まないもの）と比較して付加または欠失（たとえば、ギャップまたはオーバーハング）を含むことができる。パーセントは、両配列中に同一アミノ酸残基が現われる位置の数を決定して一致した位置の数を求め、この一致した位置の数を比較ウィンドウ内の位置の総数で割り、その商に100を掛けて配列同一パーセントを得ることにより計算される。比較のための最適な配列アラインメントは、下記により実施できる：Smith and Waterman *Add. APL. Math.* 2:482 (1981)の局所相同性アルゴリズムによる、Needleman and Wunsch *J. Mol. Biol.* 48:443 (1970)の相同性アラインメントアルゴリズムによる、Pearson and Lipman *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 85: 2444 (1988)の類似性検索法による、これらのアルゴリズムのコンピューター実行による（GAP、BESTFIT、BLAST、PASTA、およびTFASTA；Wisconsin Genetics Software Package中、Genetics Computer Group(GCG), 575 Science Dr.,ワイオミング州マディソン）、または視覚検査による。比較のための2つの配列が同定されていれば、好ましくはGAPおよびBESTFITを用いてそれらの最適アラインメント、したがって同一度を決定する。好ましくは、ギャップ重みについて5.00、およびギャップ重み長さについて0.30のデフォルト値を用いる。前記に述べたバリエーションは対立遺伝子バリエーション、または他のいずれかの種特異的なホモログ、パラログもしくはオルソログであってもよい。さらに、本明細書中で述べるバリエーションには、特異的GDF-15ポリペプチドまたは前記タイプのバリエーションのフラグメントが含まれる；ただし、これらのフラグメントは前記に述べた本質的な免疫学的および生物学的特性をもつ。そのようなフラグメントは、たとえばGDF-15ポリペプチドの分解生成物であってもよい。さらに、翻訳後修飾、たとえばリン酸化またはミリスチル化のため異なるバリエーションが含まれる。

10

20

30

40

50

【0020】

本明細書中で述べるGDF-15または他のいずれかのペプチドもしくはポリペプチドの量の決定は、量または濃度を、好ましくは半定量的または定量的に測定することに関する。測定は、直接または間接的に行なうことができる。直接測定は、ペプチドまたはポリペプチド自体から得られる信号であってその強度がその試料中に存在するペプチドの分子数と直接相関する信号に基づいてペプチドもしくはポリペプチドの量を計量することに関する。そのような信号 - 時には本明細書中で強度信号と呼ばれる - は、たとえばペプチドまたはポリペプチドの特異的な物理的または化学的性質の強度値を測定することにより得ることができる。間接測定には、二次成分（すなわち、そのペプチドまたはポリペプチド自体ではない成分）または生物学的読出し系、たとえば測定可能な細胞応答、リガンド、標識もしくは酵素反応生成物から得られる信号を測定することが含まれる。

【0021】

本発明によれば、ペプチドまたはポリペプチドの量の測定は、試料中のペプチドの量を測定するためのあらゆる既知手段により達成できる。それらの手段には、標識分子を種々のサンドイッチ、競合または他のアッセイ方式で使用できる免疫アッセイの器具および方法が含まれる。それらのアッセイは、ペプチドまたはポリペプチドの存在または不在の指標となる信号を発生するであろう。さらに、その信号強度を、好ましくは試料中に存在するポリペプチドの量に直接または間接的に（たとえば反比例）相関させることができる。さらに他の適切な方法は、そのペプチドまたはポリペプチドに特異的な物理的または化

学的性質、たとえばその厳密な分子質量またはNMRスペクトルの測定を含む。それらの方法は、好ましくはバイオセンサー、免疫アッセイに連携させた光学機器、バイオチップ、分析機器、たとえば質量分析計、NMR分析計、またはクロマトグラフィー機器を含む。さらに、方法にはマイクロプレートELISAに基づく方法、完全自動化またはロボット式の免疫アッセイ（たとえば、E l e c s y s（商標）分析計で得られる）、C B A (enzymatic Cobalt Binding Assay (酵素コバルト結合アッセイ)、たとえばR o c h e - H i t a c h i (商標)分析計で得られる)、およびラテックス凝集アッセイ（たとえば、R o c h e - H i t a c h i (商標)分析計で得られる）が含まれる。

【0022】

好ましくは、ペプチドまたはポリペプチドの量の測定は、下記の段階を含む：(a)その強度がペプチドまたはポリペプチドの量の指標となる細胞応答を誘発することができる細胞を、適切な期間、ペプチドまたはポリペプチドと接触させ、(b)その細胞応答を測定する。細胞応答を測定するために、試料または処理した試料を、好ましくは細胞培養物に添加し、細胞の内部応答または外部応答を測定する。細胞応答には、測定可能なレポーター遺伝子発現、または物質、たとえばペプチド、ポリペプチドもしくは小分子の分泌を含めることができる。この発現または分泌は、ペプチドまたはポリペプチドの量に相関する強度信号を発生すべきである。

【0023】

同様に好ましくは、ペプチドまたはポリペプチドの量の測定は、試料中のペプチドまたはポリペプチドから得られる特異的な強度信号を測定する段階を含む。前記のように、そのような信号は、ペプチドまたはポリペプチドに特異的な質量スペクトルまたはNMRスペクトルにみられる、ペプチドまたはポリペプチドに特異的な m/z 変数で観察される信号強度であってもよい。

【0024】

ペプチドまたはポリペプチドの量の測定は、好ましくは下記の段階を含む：(a)ペプチドを特異的リガンドと接触させ、(b)(任意選択的に)結合していないリガンドを除去し、(c)結合したリガンドの量を測定する。結合したリガンドは強度信号を発生するのである。本発明による結合には、共有結合および非共有結合の両方が含まれる。本発明によるリガンドは、本明細書に記載するペプチドまたはポリペプチドに結合するいずれかの化合物、たとえばペプチド、ポリペプチド、核酸または小分子であってもよい。好ましいリガンドには、抗体、核酸、ペプチドまたはポリペプチド、たとえば前記のペプチドまたはポリペプチドに対する受容体または結合パートナーおよびそれらのペプチドの結合ドメインを含むそのフラグメント、ならびにアダマー、たとえば核酸アダマーまたはペプチドアダマーが含まれる。そのようなリガンドを作製する方法は当技術分野で周知である。たとえば、適切な抗体またはアダマーの同定および作製は業者も提供している。より高い親和性または特異性をもつそのようなリガンドの誘導体を開発する方法は、当業者に周知である。たとえば、核酸、ペプチドまたはポリペプチドにランダム変異を導入することができる。次いでこれらの誘導体を、当技術分野で既知のスクリーニング法、たとえばファージディスプレイ法に従って、結合について試験することができる。本明細書中に述べる抗体には、ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体の両方、ならびに抗原またはハプテンを結合できるそのフラグメント、たとえばF_v、F_abおよびF₂(a_b)フラグメントが含まれる。本発明には、一本鎖抗体、および目的とする抗原特異性を示すヒト以外のドナー抗体のアミノ酸配列をヒトのアクセプター抗体と結合させたヒト化ハイブリッド抗体も含まれる。ドナー配列は通常は少なくともドナーの抗原結合アミノ酸残基を含むであろうが、ドナー抗体の構造および/または機能に関連する他のアミノ酸残基をも含むことができる。そのようなハイブリッドは、当技術分野で周知の幾つかの方法で作製できる。好ましくは、リガンドまたは作用剤は前記のペプチドまたはポリペプチドに特異的に結合する。本発明による特異的結合とは、リガンドまたは作用剤が被分析試料中に存在する他のペプチド、ポリペプチドまたは物質に実質的に結合(と“交差反応”)すべきでないことを意味する。好ましくは、特異的に結合するペプチドまたはポリペプチド

10

20

30

40

50

は、他のいずれかの関連ペプチドまたはポリペプチドより少なくとも3倍高い、より好ましくは少なくとも10倍高い、よりさらに好ましく少なくとも50倍高い親和性で結合すべきである。非特異的結合は、たとえばウェスタンブロットにおけるそのサイズによって、または試料中におけるその相対的に高い存在度によって、それをなお確実に識別および測定できれば許容される。リガンドの結合は、当技術分野で既知のいずれかの方法により測定できる。好ましくは、その方法は半定量的または定量的である。適切な方法を以下に記載する。

【0025】

第1に、リガンドの結合は直接的に、たとえばNMRまたは表面プラズモン共鳴により測定できる。第2に、リガンドが目的ペプチドまたはポリペプチドの酵素活性の基質としても作用するならば、酵素反応生成物を測定してもよい（たとえばプロテアーゼの量は、開裂した基質の量をたとえばウェスタンブロット法で測定することにより測定できる）。あるいは、リガンドが酵素特性そのものを示す場合があり、“リガンド/ペプチドもしくはポリペプチド”複合体、またはペプチドもしくはポリペプチドが結合したリガンドを、それぞれ適切な基質と接触させて、強度信号の発生により検出することができる。酵素反応生成物を測定するためには、好ましくは基質の量を飽和させる。反応前に基質を検出可能な標識で標識化してもよい。好ましくは、適切な期間、試料を基質と接触させる。適切な期間とは、検出可能な、好ましくは測定可能な量の生成物を生成させるのに必要な時間を表わす。生成物の量を測定する代わりに、一定の（検出可能な）量の生成物が出現するのに必要な時間を測定してもよい。第3に、リガンドの検出および測定を可能にする標識にリガンドを共有結合または非共有結合させてもよい。標識化は直接法または間接法により行なうことができる。直接標識化は、標識をリガンドに直接的に（共有結合または非共有結合により）カップリングさせることを伴う。間接標識化は、二次リガンドを一次リガンドに（共有結合または非共有結合により）結合させることを伴う。二次リガンドは一次リガンドに特異的に結合すべきである。その二次リガンドは、適切な標識とカップリングさせてもよく、および/または二次リガンドに結合する三次リガンドのターゲット（受容体）であってもよい。信号を増強するために、二次、三次、またはよりさらに高次のリガンドの使用がしばしば行なわれる。適切な二次またはより高次のリガンドには、抗体、二次抗体、および周知のストレプトアビジン-ビオチン系（Vector Laboratories, Inc.）を含めることができる。リガンドまたは基質に、当技術分野で既知である1以上のタグを“タグ付け”することもできる。その際、そのようなタグはより高次のリガンドに対するターゲットであってもよい。適切なタグには、ビオチン、ジゴキシゲニン、His-タグ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、FLAG、GFP、myc-タグ、インフルエンザAウイルスヘマグルチニン（HA）、マルトース結合タンパク質などが含まれる。ペプチドまたはポリペプチドの場合、タグは好ましくはN-末端および/またはC-末端にある。適切な標識は、適宜な検出法で検出できるいずれかの標識である。一般的な標識には、金粒子、ラテックスビーズ、アクリダンエステル(acridan ester)、ルミノール、ルテニウム、酵素活性標識、放射性標識、磁性標識（たとえば、常磁性および超常磁性標識を含む“磁性ビーズ”）、および蛍光標識が含まれる。酵素活性標識には、たとえば西洋わさびペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベータ-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、およびその誘導体が含まれる。検出に適した基質には、ジ-アミノ-ベンジジン（DAB）、3,3'-5,5'-テトラメチルベンジジン、NBT-BCIP（4-ニトロブルーテトラゾリウムクロリドおよび5-プロモ-4-クロロ-3-インドリル-ホスフェート；既製原液としてRoche Diagnosticsから入手できる）、CDP-Star（商標）（Amersham Biosciences）、ECF（商標）（Amersham Biosciences）が含まれる。適切な酵素-基質の組み合わせは有色反応生成物、蛍光または化学発光を生じることができ、それらを当技術分野で既知の方法（たとえば、感光フィルムまたは適切なカメラシステムの使用）に従って測定することができる。酵素反応の測定に関して、前記に挙げた基準を同様に適用する。一般的な蛍光標識には、蛍光タンパク質（たとえば、GFPおよ

10

20

30

40

50

びその誘導体)、Cy 3、Cy 5、テキサス・レッド、フルオレセイン、および Alexa 色素(たとえば、Alexa 568)が含まれる。さらに他の蛍光標識を、たとえば Molecular Probes (オレゴン州)から入手できる。蛍光標識として量子ドットの使用も考慮される。一般的な放射性標識には、 ^{35}S 、 ^{125}I 、 ^{32}P 、 ^3H などが含まれる。放射性標識はいずれか既知の適切な方法、たとえば感光フィルムまたはホスホイメジャー(phosphor imager)により検出できる。本発明による適切な測定方法には、下記のものも含まれる:沈降法(特に免疫沈降法)、電気化学的発光(電氣的に発生する化学発光)、RIA(ラジオイムノアッセイ)、ELISA(酵素結合イムノソルベントアッセイ)、サンドイッチ酵素免疫検定、電気化学発光サンドイッチイムノアッセイ(electrochemiluminescence sandwich immunoassays、ECLIA)、解離増強ランタニドフルオロイムノアッセイ(dissociation-enhanced lanthanide fluoroimmunoassay、DELFLIA)、シンチレーション近接アッセイ(scintillation proximity assay、SPA)、タービジメトリー、ネフェロメトリー、ラテックス増強タービジメトリーもしくはネフェロメトリー、または固相免疫検定。当技術分野で既知のさらに他の方法(たとえば、電気泳動、2Dゲル電気泳動、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動(SDSPAGE)、ウェスタンブロット法、および質量分析)を単独で、または前記の標識法その他の検出法と組み合わせて使用できる。

10

【0026】

ペプチドまたはポリペプチドの量は、好ましくは下記に従って測定することもできる:(a)前記に詳述したペプチドまたはポリペプチドに対するリガンドを含む固体支持体を、ペプチドまたはポリペプチドを含む試料と接触させ、そして(b)支持体に結合したペプチドまたはポリペプチドの量を測定する。好ましくは核酸、ペプチド、ポリペプチド、抗体およびアプタマーからなる群から選択されるリガンドは、好ましくは固体支持体上に固定化された形態で存在する。固体支持体を作成するための材料は当技術分野で周知であり、特に市販のカラム材料、ポリスチレンビーズ、ラテックスビーズ、磁性ビーズ、コロイド金属粒子、ガラスおよび/またはシリコンのチップおよび表面、ニトロセルロースストリップ、メンブレン、シート、デュラサイト(duracyte)類、反応トレーのウェルおよび壁、プラスチックチューブなどが含まれる。リガンドまたは作用剤を多様なキャリアーに結合させることができる。周知のキャリアーの例には、ガラス、ポリスチレン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリカーボネート、デキストラン、ナイロン、アミロース類、天然および改質セルロース類、ポリアクリルアミド類、アガロース類、および磁鉄鉱が含まれる。本発明の目的に対して、キャリアーの性質は可溶性または不溶性のいずれであってもよい。前記リガンドを固定/固定化するための方法は周知であり、イオン性、疎水性、共有結合性相互作用などが含まれるが、これらに限定されない。“懸濁アレイ”を本発明によるアレイとして用いることも考慮される(Nolan 2002, Trends Biotechnol. 20(1): 9-12)。そのような懸濁アレイにおいて、キャリアー、たとえばマイクロビーズまたはマイクロスフェアは懸濁状態で存在する。このアレイは、種々のリガンドを保有する標識されていてもよい種々のマイクロビーズまたはマイクロスフェアからなる。そのようなアレイを調製する方法、たとえば固相化学および光不安定保護基に基づくものが一般に知られている(US 5,744,305)。

20

30

40

【0027】

本明細書中で用いる用語“量”は、ポリペプチドまたはペプチドの絶対量、ポリペプチドまたはペプチドの相対量または濃度、およびそれらと相関するかまたはそれらから誘導できるいずれかの数値またはパラメーターを包含する。そのような数値またはパラメーターは、それらのペプチドから直接測定により得られるあらゆる特異的な物理的または化学的性質に由来する強度信号値、たとえば質量スペクトルまたはNMRスペクトルにおける強度値を含む。さらに、本明細書中で他の箇所に詳述した間接測定により得られるすべての数値またはパラメーター、たとえば生物学的読出し系からペプチドに応答して測定された応答レベル、または特異的に結合したリガンドから得られる強度信号が包含される。上記の量またはパラメーターと相関する数値はすべての標準的数学操作によっても得られる

50

ことを理解すべきである。

【0028】

本明細書中で用いる用語“比較する”は、分析すべき試料が含むペプチドまたはポリペプチドの量を本明細書中で他の箇所に詳述した適切な基準源の量と比較することを包含する。本明細書中で用いる比較は、対応するパラメーターまたは数値の比較、たとえば絶対量を絶対基準量と比較し、一方で濃度を基準濃度と比較し、または被験試料から得られる強度信号を基準試料の同タイプの強度信号と比較することを表わすと理解すべきである。本発明方法の段階(b)に述べる比較は、手動で、またはコンピューター支援で実施できる。コンピューター支援比較については、測定量の数値を、データベースに記憶させた適切な基準に対応する数値とコンピュータープログラムにより比較することができる。コンピュータープログラムはその比較の結果をさらに評価することができ、すなわち目的とする評価を適切な出力フォーマットで自動的に提供する。段階a)で測定した量と基準量の比較に基づいて、その対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを評価することができる。したがって、基準量は比較した量の相異または類似性により、増大した死亡リスクをもつ対象のグループに属する被験対象または属さない被験対象を同定できるように選択すべきである。本発明の方法に従って実施する比較には、急性炎症に罹患している対象について増大した死亡リスクの診断、または急性炎症に罹患している対象について正常な死亡リスクの診断も含まれる。

10

【0029】

したがって、本明細書中で用いる用語“基準量”は、急性炎症に罹患している対象が増大した死亡リスクをもつかどうかを評価できる量を表わす。したがって、基準量はたとえば(i)死亡のリスクが増大した状態にあることが分かっている対象、または(ii)死亡のリスクが増大した状態にはないことが分かっている対象に由来するものであってもよい。さらに、基準量は閾値となる量または範囲を規定してもよく、これにより基準量のタイプに応じて、閾値に対する測定量の変化は死亡のリスクの増大または正常なリスクのいずれかの指標となる。あるいは、適切な基準量を用いれば、本質的に同一の量も死亡のリスクの増大または正常なリスクのいずれかの指標となることができる。個々の対象に適用できる基準量は、種々の生理的パラメーター、たとえば年齢、性別または亜集団に応じて、また本明細書中に述べるポリペプチドまたはペプチドの測定に用いる手段に応じて、変更できる。適切な基準量は、被験試料と一緒に、すなわち同時または続いて分析する基準試料から測定することができる。

20

30

【0030】

基準量は、対象のコホート(すなわち、急性炎症に罹患している対象のコホートのうち(i)増大した死亡リスクをもつことが分かっている対象、または(ii)増大した死亡リスクをもたないことが分かっている対象)につき、特定のバイオマーカーに関する平均値(averageまたはmean value)に基づいて標準的な統計学的方法の適用により計算することができる。特に、ある事象またはそうではないことの診断を目的とする方法などの検査法の精度は、その受動者操作特性(receiver-operating characteristics、ROC)によって最も良く記述される(特に、Zweig 1993, Clin. Chem. 39: 561-577を参照)。ROCグラフは、決定閾値を観察データの全範囲にわたって連続的に変化させることにより得られる感度/特異度ペアのすべてをプロットしたものである。診断法の臨床性能はその精度、すなわち対象を特定の予後または診断に正確に割り当てる能力に依存する。ROCプロットは、識別するのに適した閾値の全範囲につき1-特異度(1-specificity)に対して感度をプロットすることにより、2分布のオーバーラップを示す。y-軸には感度、すなわち真陽性画分があり、これは真陽性検査結果の数-対-真陽性検査結果の数と偽陽性検査結果の数の積の比として規定される。これは、ある疾患または状態の存在下では陽性とも呼ばれている。それは罹患サブグループのみから計算される。x-軸には偽陽性画分、すなわち1-特異度があり、これは偽陽性検査結果の数-対-真陰性検査結果の数と偽陽性検査結果の数の積の比として規定される。それは特異度の指数であり、罹患していないサブグループのみから計算される。真陽性画分と偽陽性画分は2つの異なるサブグルー

40

50

ブからの検査結果を用いて全く別個に計算されるので、ROCプロットはコホート内のその事象の有病率とは無関係である。ROCプロット上の各点は、特定の決定閾値に対応する感度/特異度ペアを表わす。完全識別を伴う検査（2分布間に結果のオーバーラップがない）は上左角を通るROCプロットをもち、その場合、真陽性画分は1.0、すなわち100%（完全感度）であり、偽陽性画分は0（完全特異度）である。識別なしの検査（2グループについての結果が同一分布）についての理論的プロットは、下左角から上右角への45°の対角線である。大部分のプロットはこれら両極端の間にある。（ROCプロットが完全に45°の対角線の下方にあれば、これは“陽性”についての基準を“より大”から“未満”に逆転させることによって、またはその逆によって、容易に修正できる。）定性的には、プロットが上左角に近いほどその検査法の全般的精度は高い。目的とする信頼区間に応じて、ある特定の事象についての診断または推定が可能になるように、それぞれ感度と特異度の適正なバランスで、閾値をROC曲線から誘導することができる。したがって、前記の本発明方法に用いる基準、すなわち急性炎症に罹患している対象のコホートのうち死亡のリスクが増大した状態にある対象と正常なリスクをもつ対象を識別できる閾値は、好ましくは前記コホートについてROCを確立し、それから閾値量を誘導することによって得ることができる。

10

20

30

40

50

【0031】

診断法につき目的とする感度および特異度に応じて、ROCプロットは適切な閾値を誘導することができる。ある対象をリスクが増大した状態につき排除する（すなわち、除外する）ためには最適感度が望ましく、一方、ある対象をリスクが増大した状態にあると評価する（すなわち、含める）ためには最適特異度を考慮することは理解されるであろう。図7に示すように、最適感度は死亡のリスクが増大した状態にはない対象の指標となる基準量として適用できる閾値量を与え、それらは約550 pg/ml～約770 pg/mlの範囲、好ましくは約660 pg/mlである。最適特異度は死亡のリスクが増大した状態にある対象の指標となる基準量として適用できる閾値量を与え、それらは約5,170 pg/ml～約6,600 pg/mlの範囲、好ましくは約5,940 pg/mlである。

【0032】

本発明の状況において約は、その数値から+/-20%、+/-10%、+/-5%、+/-2%または+/-1%を意味する。これは、測定技術などにより起きる通常の偏差も考慮に入れる。

【0033】

好ましくは、表1で測定したバイオマーカー（単数または複数）に関する中央値も、閾値の確立のための基礎として使用できる。好ましくは、リスクが増大した状態にある対象についてのGDF-15の閾値は、第25百分位数～第75百分位数、すなわち約1,870.4～約7,161.2 pg/ml、より好ましくは約1,980.1～約7,623.1 pg/ml、または最も好ましくは約5,896.9～約22,708.0 pg/mlの範囲である。より好ましくは、中央値を閾値として使用でき、増大したリスクはGDF-15に関して少なくとも約3,421.8 pg/ml、3,652.5 pg/mlまたは11,518.0 pg/mlの数値が指標となる。

【0034】

原則として、本発明は急性炎症に罹患している対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断する方法であって、対象の試料中のバイオマーカーGDF-15の量を基準と比較することに基づいてその対象について増大したリスクを診断することを含む方法にも関する。

【0035】

有利なことに、本発明の基礎となる研究で、血液、血漿または血清などの体液中のGDF-15は、急性炎症に罹患している対象において、またはSIRSもしくは敗血症に罹患している対象においてすら、死亡のリスクが増大した状態を推定できるバイオマーカーとして役立つことが見出された。本発明によって、急性炎症に罹患している対象のリスク

を層別化し、より信頼性をもって、かつ質を重視したコスト効果の高い方法で処置することができる。さらに、時間のかかる煩雑な A P A C H E I I および / または S O F A 採点方式を避けることができ、あるいはそのような採点方式によりなされた所見を強化するための追加情報を本発明の方法により得ることができる。増大した死亡リスクを示している急性炎症の重篤な症例の信頼性できる効率的な診断によって、これらの患者に早期の療法介入およびさらに予防措置、たとえば疾患進行の緊密なモニタリングおよび集中治療を適用することができる。本発明の方法は、下記の目的にも適用できる：(i) G D F 15、N T - p r o B N P および トロポニン T を用いて、原疾患から全身性感染症を識別する、(i i) 心疾患併発に関して広く用いられているスコア (A P A C H E I I および S O F A スコア) からの情報を補足する、(i i i) 全身性感染症が指摘された場合は、適切な処置、特に心疾患に関する処置を開始する、(i v) 短期予後不良を伴う患者を同定する、および (v) 来院後 6 ~ 24 時間の早期に、G D F 15、または N T - p r o B N P および トロポニン T により補足した G D F 15 を用いて、回復の徴候を同定する。

10

【 0 0 3 6 】

前記および後記で行なう用語の定義および説明は、本明細書および特許請求の範囲に記載するすべての態様に適宜適用されると解釈すべきである。

前記方法の好ましい態様において、G D F 15 のほかにバイオマーカー N T p r o - B N P および / または心臓トロポニンの量を測定する。

【 0 0 3 7 】

用語“ナトリウム利尿ペプチド”は、心房性ナトリウム利尿ペプチド (Atrial Natriuretic Peptide) (A N P) - タイプおよび脳ナトリウム利尿ペプチド (Brain Natriuretic Peptide) (B N P) - タイプのペプチド、ならびにその同じ診断潜在能力をもつバリエーションを含む (たとえば、Bonow, 1996, Circulation 93: 1946-1950 を参照)。A N P - タイプのペプチドには、p r e - p r o A N P、p r o A N P、N T - p r o A N P および A N P が含まれる。B N P - タイプのペプチドには、p r e - p r o B N P、p r o B N P、N T - p r o B N P および B N P が含まれる。プレ-プロペプチド (pre-pro peptide) (p r e - p r o B N P の場合は 134 アミノ酸) は短いシグナルペプチドを含み、それが酵素開裂により除去されてプロペプチド (p r e - p r o B N P の場合は 108 アミノ酸) を放出する。このプロペプチド (pro peptide) がさらに開裂して、N - 末端プロペプチド (N T - プロペプチド ; N T - p r o B N P の場合は 76 アミノ酸) と活性ホルモン (B N P の場合は 32 アミノ酸、A N P の場合は 28 アミノ酸) になる。本発明による好ましいナトリウム利尿ペプチドは、N T - p r o A N P、A N P、N T - p r o B N P、B N P、およびそのバリエーションである。A N P および B N P は活性ホルモンであり、それらのそれぞれの不活性カウンターパートである N T - p r o A N P および N T - p r o B N P より短い半減期をもつ。B N P は血中で代謝され、これに対し N T - p r o B N P は血中を無傷の分子として循環し、そのまま腎排出される。N T p r o B N P のインビボ半減期は B N P のもの (20 分) より 120 分長い (Smith 2000, J Endocrinol. 167: 239-46 .)。N T - p r o B N P についての予備分析特性はより堅牢であり、試料を容易に中央研究所へ輸送できる (Mueller 2004, Clin Chem Lab Med 42: 942-4.)。血液試料は室温で数日間保存でき、あるいは回収損失なしに郵送または搬送できる。これに対し、B N P を室温または 4 で 48 時間貯蔵すると少なくとも 20 % の濃度損失が生じる (Mueller, 前記に引用; Wu 2004, Clin Chem 50: 867-73.)。したがって、目的とする時間経過または特性に応じて、活性形態または不活性形態のいずれかのナトリウム利尿ペプチドの測定が有利である可能性がある。本発明による最も好ましいナトリウム利尿ペプチドは、N T - p r o B N P およびそのバリエーションである。前記に簡単に述べたように、本発明に従って述べるヒト N T - p r o B N P は、好ましくはヒト N T - p r o B N P 分子の N - 末端部分に対応する 76 の長さのアミノ酸を含むポリペプチドである。ヒト B N P および N T - p r o B N P の構造は、既に先行技術、たとえば、WO 02/089657、WO 02/083913、または前記に引用した Bonow に詳述されている。好ましくは、本明細書中で用いるヒト N T - p r

20

30

40

50

o B N P はEP 0 648 228 BIに開示されているヒトNT - p r o B N Pである。これらの先行技術文献を、それに開示されているNT - p r o B N Pおよびそのバリエーションの特定の配列に関して本明細書に援用する。本発明に従って述べるNT - p r o B N Pはさらに、前記に述べたヒトNT - p r o B N Pの特異的配列の対立遺伝子または他のバリエーションを包含する。具体的には、ヒトNT - p r o B N Pとアミノ酸レベルで少なくとも60%同一、より好ましくは少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または少なくとも99%同一であるバリエーションポリペプチドが考慮される。2つのアミノ酸配列間の同一度は、原則として、当技術分野で周知のアルゴリズムにより判定できる。好ましくは、同一度は比較ウィンドウにわたって最適にアラインさせた2つの配列を比較することにより決定すべきであり、その際、比較ウィンドウ内のアミノ酸配列フラグメントは、最適アラインメントのために基準配列（付加または欠失を含まないもの）と比較して付加または欠失（たとえば、ギャップまたはオーバーハング）を含むことができる。パーセントは、両配列中に同一アミノ酸残基が現われる位置の数を決定して一致した位置の数を求め、この一致した位置の数を比較ウィンドウ内の位置の総数で割り、その商に100を掛けて配列同一パーセントを得ることにより計算される。比較のための最適な配列アラインメントは、下記により実施できる：Smith 1981, *Ad d. APL. Math.* 2:482の局所相同性アルゴリズムによる、Needleman 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443の相同性アラインメントアルゴリズムによる、Pearson 1988, *Proc. Natl. Acad Sci. (USA)* 85: 2444の類似性検索法による、これらのアルゴリズムのコンピューター実行による (G A P、B E S T F I T、B L A S T、P A S T A、およびT F A S T A ; W i s c o n s i n G e n e t i c s S o f t w a r e P a c k a g e 中、Genetics Computer Group (GCG), 575 Science Dr., ワイオミング州マディソン)、または視覚検査による。比較のための2つの配列が同定されていれば、好ましくはG A PおよびB E S T F I Tを用いてそれらの最適アラインメント、したがって同一度を決定する。好ましくは、ギャップ重みについて5 . 0 0、およびギャップ重み長さについて0 . 3 0のデフォルト値を用いる。実質的に類似し、かつ考慮されるものは、タンパク質分解生成物であって、診断手段によって、またはそれぞれの全長ペプチドを指向するリガンドによってなお認識されるものである。同様に包含されるものは、ヒトNT - p r o B N Pのアミノ酸配列と比較してアミノ酸の欠失、置換および/または付加をもつバリエーションポリペプチドであって、ただしNT - p r o B N P特性をもつポリペプチドである。本明細書中で述べるNT - p r o B N P特性は、免疫学的および/または生物学的特性である。好ましくは、NT - p r o B N PバリエーションはNT - p r o B N Pのものに匹敵する免疫学的特性（すなわち、エピトープ組成）をもつ。したがって、バリエーションはナトリウム利尿ペプチドの量の測定に用いる前記の手段またはリガンドにより認識できるはずである。生物学的および/または免疫学的NT - p r o B N P特性は、Karl et al. (Karl 1999, *Scand J Clin Invest* 59: 177-181)、Yeo et al. (Yeo 2003, *Clinica Chimica Acta* 338: 107-115)に記載されるアッセイ法により検出できる。バリエーションには、翻訳後修飾されたペプチド、たとえばグリコシル化またはミリスチル化されたペプチドも含まれる。さらに、本発明によるバリエーションは、試料を採集した後に、たとえば標識、特に放射性標識または蛍光標識をペプチドに共有結合または非共有結合させることにより修飾されたペプチドまたはポリペプチドでもある。

【0038】

用語“心臓トロポニン”は、心臓の細胞、好ましくは心内膜下細胞に発現したすべてのトロポニンイソ型を表わす。これらのイソ型は、たとえばAnderson 1995, *Circulation Research*, vol. 76, no. 4: 681-686、およびFerrieres 1998, *Clinical Chemistry*, 44: 487-493に記載されるように、当技術分野で十分に特性解明されている。好ましくは、心臓トロポニンはトロポニンTおよび/またはトロポニンI、最も好ましくはトロポニンTを表わす。トロポニンのイソ型は本発明の方法において、一緒に、すなわち同時にしくは逐次に、または個別に、すなわち他のイソ型を全く測定せずに、測定できることを理解すべきである。ヒトトロポニンTおよびヒトトロポニンIのアミノ酸配列は、前記に引用し

10

20

30

40

50

たAnderson、およびFerrieres 1998, Clinical Chemistry, 44: 487-493に示されている。用語“心臓トロポニン”には、上記の特異的トロポニン、すなわち好ましくはトロポニンTまたはトロポニンIのバリエーションも包含される。そのようなバリエーションは、上記の特異的心臓トロポニンと少なくとも同じ本質的な生物学的および免疫学的特性をもつ。特に、それらを本明細書中に述べるものと同じ特異的アッセイ法、たとえば上記の心臓トロポニンを特異的に認識するポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体を用いるELISAアッセイ法により検出できれば、それらは同じ本質的な生物学的および免疫学的特性を共有する。さらに、本発明に従って述べるバリエーションは少なくとも1つのアミノ酸の置換、欠失および/または付加のため異なるアミノ酸配列をもつはずであることを理解すべきである；その際、バリエーションのアミノ酸配列はなお、上記の特異的トロポニンのアミノ酸配列と好ましくは少なくとも50%、60%、70%、80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、または99%同一である。バリエーションは対立遺伝子バリエーション、または他のいずれかの種特異的なホモログ、パラログもしくはオルソログであってもよい。さらに、本明細書中で述べるバリエーションには、特異的心臓トロポニンまたは前記タイプのバリエーションのフラグメントが含まれる；ただし、これらのフラグメントは前記に述べた本質的な免疫学的および生物学的特性をもつ。そのようなフラグメントは、たとえばトロポニンの分解生成物であってもよい。さらに、翻訳後修飾、たとえばリン酸化またはミリスチル化のため異なるバリエーションが含まれる。

10

【0039】

好ましい態様において前記の基準は、同様に、好ましくは死亡のリスクが増大した状態にあることが分かっている急性炎症に罹患している対象または対象グループに由来することは理解されるであろう。より好ましくは、試料中のバイオマーカーについて基準と比較して本質的に同一もしくは増加した量はその対象が死亡のリスクが増大した状態にあることの指標となり、試料中のバイオマーカーについて基準と比較して減少した量はその対象が死亡のリスクが増大した状態にはないことの指標となる。あるいは、やはり好ましいが、前記の基準は死亡のリスクが増大した状態にはないことが分かっている急性炎症に罹患している対象または対象グループに由来する。より好ましくは、そのような場合、試料中のバイオマーカーについて基準と比較して本質的に同一もしくは減少した量はその対象が死亡のリスクが増大した状態にはないことの指標となり、試料中のバイオマーカーについて基準と比較して増加した量はその対象が死亡のリスクが増大した状態にあることの指標となる。本明細書中で用いる用語“増加した”または“減少した”は、統計的に有意の変化、すなわちそれぞれ統計的に有意の増加または減少を表わす。本質的に同一とは、基準量から統計的に有意の差がない量である。その変化が統計的に有意であるか否かを判定するために適切な検査法は当技術分野で周知である。前記のバイオマーカーについて閾値として作用できる適切な基準は、たとえばGDF-15について前記に述べたように計算することができる。中央値に基づく閾値またはROC由来の閾値について行なった考察は、必要な変更を加えてバイオマーカーNT-proBNPおよび心臓トロポニンに適用される。

20

30

【0040】

したがって、図8にNT-proBNPについて示すように、最適感度は、好ましくは死亡のリスクが増大した状態にはない対象の指標となる基準量として適用できる閾値量を与え、それらは約50pg/ml~約200pg/mlの範囲、好ましくは約100pg/mlである。最適特異度は、死亡のリスクが増大した状態にある対象の指標となる基準量として適用できる閾値量を与え、それらは約4,400pg/ml~約5,700pg/mlの範囲、好ましくは約4,900pg/mlである。あるいは、死亡のリスクが増大した状態にある対象についてのNT-proBNPの閾値は中央値に基づき、好ましくは第25百分位数~第75百分位数、すなわち約218.6~約3,650.2pg/ml、より好ましくは約240.5~約4,533.3pg/ml、または最も好ましくは約6,552.7~約37,428.0pg/mlの範囲である。より好ましくは、中央値を閾値として使用でき、増大したリスクはNT-proBNPについて少なくとも約9

40

50

49.5 pg/ml、1,132.0 pg/mlまたは20,712.0 pg/mlの数値が指標となる。

【0041】

図9にトロポニンTについて示すように、最適感度は、好ましくは死亡のリスクが増大した状態にはない対象の指標となる基準量として適用できる閾値量を与え、それらは約2 pg/ml～約4 pg/mlの範囲、好ましくは約3 pg/mlである。最適特異度は、死亡のリスクが増大した状態にある対象の指標となる基準量として適用できる閾値量を与え、それらは約32 pg/ml～約55 pg/mlの範囲、好ましくは約44 pg/mlである。あるいは、死亡のリスクが増大した状態にある対象についての心臓トロポニン、特にトロポニンTの閾値は、好ましくは第25百分位数～第75百分位数、すなわち約8.48～約51.31 pg/ml、より好ましくは約8.88～約54.30 pg/ml、または最も好ましくは約27.37～約202.93 pg/mlの範囲である。より好ましくは、中央値を閾値として使用でき、増大したリスクはトロポニンTについて少なくとも約17.87 pg/ml、18.96 pg/mlまたは83.09 pg/mlの数値が指標となる。

10

【0042】

本発明方法の他の好ましい態様において、その方法はさらに、死亡のリスクが増大していると診断された場合に抗敗血症療法を推奨することを含む。

本明細書中で用いる用語“抗敗血症療法”は、敗血症またはそれに伴う症状を治療または改善することを目的とする療法手段を表わす。この用語は、薬物に基づく療法および患者を処置する全般的な観点、たとえばモニタリングおよび集中治療を含む。そのような薬物に基づく療法は抗生物質による即時治療を含むことができる(Gaieski 2010, Crit Care Med 38(4): 1045-1053)。さらに、既に投与していなければ、ACE阻害薬、アンギオテンシン受容体遮断薬(AT₁遮断薬)、アルドステロン-アンタゴニストをさらに処方する(Saldago 2009, Expert Opinion Ther. Targets 14(1): 11-20, Leone 2010, Expert Opin Emerging Drugs 15(1): 1-12)。さらに、活性プロテインCによる治療を考慮する必要がある(Toussaint 2009, NEJM 361: 2646-2652)。好ましくは、本明細書中で用いる抗敗血症療法は、抗生物質、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、または活性プロテインC(商品名Xigris(登録商標)で販売されている)を含めた補体タンパク質、ならびに好ましくはさらにACE阻害薬、AT₁遮断薬、および/またはアルドステロン-アンタゴニストの投与を含む。

20

30

【0043】

本発明はまた、GDF-15の代わりにトランスフォーミング増殖因子ベータ1(TGF-β1)を用いる前記方法を開示する。

本発明はまた、急性炎症に罹患している対象において急性炎症の進行をモニタリングするための方法であって、

a) 対象の第1および第2試料中のバイオマーカーGDF-15の量を測定し、その際、第1試料は第2試料より前に得られたものであり；そして

b) 第1および第2試料中のGDF-15の量を比較し、その際、GDF-15の量の増加はSIRSの進行の診断のための指標となり、GDF-15の量の減少は急性炎症の改善の診断のための指標となり、本質的に同一の量は急性炎症の停滞の指標となることを含む方法に関する。

40

【0044】

上記で用いた用語“モニタリング”は、疾患、すなわち急性炎症の状態を追跡し続けることに関する。モニタリングには、第1時点で採取した第1試料中のバイオマーカーの量により反映される疾患状態を、第2時点で採取した第2試料中のバイオマーカーの量により反映される疾患状態と比較することを含む。この疾患の状態は悪化する可能性があり、したがってバイオマーカーの量が増加すれば疾患が進行し、一方、バイオマーカーの量が減少すれば疾患状態が改善し、したがって向上するであろう。変化がみられなければ、すなわち第1試料と第2試料において本質的に同一の量が測定されれば、その疾患の状態は

50

変化がなく、したがって疾患は停滞している。第1試料と第2試料の間に統計的に有意の量の変化が測定されなければ、本質的に同一の量と決定される。ある量が本質的に同一であるかどうかは、当業者が労苦なしに判定できる。好ましくは、その量が少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%または少なくとも約50%相異すれば、変化、すなわち増加または減少は有意である。この場合も、前記の方法は好ましくは統計的に有意の部分の被験対象においてモニタリングが可能であり、必ずしもすべての被験対象においてではないことを理解すべきである。

【0045】

前記方法の好ましい態様において、その方法はさらに、急性炎症の進行が診断された場合に抗敗血症療法を推奨することを含む。

前記方法の好ましい態様において、GDF-15のほか、バイオマーカーNT pro-BNPおよび/または心臓トロポニン測定する。

【0046】

一般に本発明方法は、急性炎症に罹患している対象の試料に基づいてまたは試料において対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するための、バイオマーカーGDF-15、またはそれに特異的に結合する検出剤の使用を含む。したがって、GDF-15、またはそれに特異的に結合する検出剤を、原則として、急性炎症に罹患している対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するために適用できる。さらに、急性炎症に罹患している対象の試料に基づいてまたは試料において対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するための、GDF-15およびNT pro-BNPおよび/または心臓トロポニンの組合せあるいはそれらの検出剤の組合せの使用も含まれる。したがって、GDF-15およびNT pro-BNPおよび/または心臓トロポニン、あるいはそれらの検出剤の組合せを、原則として、急性炎症に罹患している対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断するために適用できる。

【0047】

本明細書中で用いる用語“検出剤”は、試料中に存在するバイオマーカーポリペプチド(単数または複数)を特異的に認識してそれに結合することができる作用剤を表わす。さらに、それらの作用剤はその作用剤とバイオマーカーにより形成された複合体の直接または間接的な検出を可能にすべきである。直接検出は、作用剤に検出可能な標識を含有させることにより達成できる。間接標識化は、バイオマーカーと検出剤を含む複合体に特異的に結合するさらに他の作用剤により達成でき、その際、このさらに他の作用剤は次いで検出可能な信号を発生することができる。検出剤として使用できる適切な化合物は当技術分野で周知である。好ましくは、検出剤はバイオマーカーに特異的に結合する抗体またはアプタマーである。

【0048】

本発明はまた、前記に開示した本発明方法の実施に適合させたデバイスであって、

a) 対象の試料中のGDF-15の量の測定に適合させた、GDF-15に特異的に結合する検出剤、ならびに好ましくはNT pro-BNPおよび/または心臓トロポニンに特異的に結合する検出剤を含む、分析ユニット;

b) 測定した量を基準量と比較し、それによって対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを診断することができる、あるいは第2量と比較し、それによって急性炎症の進行または改善を診断することができる評価ユニットであって、(i)死亡のリスクが増大した状態にあることが分かっている急性炎症に罹患している対象もしくは死亡のリスクが増大した状態にはないことが分かっている急性炎症に罹患している対象に由来する基準値、または(ii)第2試料からのGDF-15の量の数値を備えたデータベース、および比較を実施するためのコンピューター実行アルゴリズムを含むユニットを含むデバイスに関する。

【0049】

本明細書中で用いる用語“デバイス”は、本発明の方法に従って診断またはモニタリン

10

20

30

40

50

グできるように作動可能な状態で相互に接続した上記ユニットを含むシステムに関する。分析ユニットに使用できる好ましい検出剤は本明細書の他の箇所に開示されている。分析ユニットは、好ましくは、その量を測定すべきバイオマーカを含む試料と接触させる固体支持体に固定化された状態の検出剤を含む。さらに分析ユニットは、バイオマーカ（単数または複数）に特異的に結合した検出剤の量を測定する検出器をも含むことができる。測定量を評価ユニットへ伝達することができる。その評価ユニットは、測定量と適切な基準の比較を実施するための実行アルゴリズムを備えたデータ処理素子、たとえばコンピューターを含む。適切な基準は、本明細書中の他の箇所に記載するように、死亡のリスクが増大した状態にあることが分かっている急性炎症に罹患している対象もしくは死亡のリスクが増大した状態にはないことが分かっている急性炎症に罹患している対象に由来し、または第2試料からのバイオマーカ（単数または複数）の量の数値である。結果をパラメーター診断生データの出力として、好ましくは絶対量または相対量で得ることができる。これらのデータを医師が解釈する必要があることを理解すべきである。しかし、出力が診断生データを処理したものを含み、その解釈に専門医を必要としない、専門システムデバイスも考慮される。

10

【0050】

さらに本発明は、前記に開示した本発明方法の実施に適合させたキットであって、バイオマーカGDF-15ならびに好ましくはNT-pro-BNPおよび/または心臓トロポニンの検出剤、ならびに該方法を実施するための指示を含むキットを包含する。

20

【0051】

本明細書中で用いる用語“キット”は、前記構成要素の集合体が、好ましくは個別に、または単一容器内において提供されるものを表わす。容器は本発明方法を実施するための指示をも含む。これらの指示は、手動の形態であってもよく、あるいはコンピューターまたはデータ処理デバイスで実行した際に本発明方法に述べる比較を実施してそれに従って診断を確立できるコンピュータープログラムコードにより提供されてもよい。コンピュータープログラムコードは、データ記憶媒体上または光学記憶媒体などのデバイス上に提供されてもよく（たとえばコンパクトディスク）、あるいは直接にコンピューターまたはデータ処理デバイス上に提供されてもよい。

【0052】

本明細書に引用したすべての参考文献を、それらの開示内容全体および本明細書に詳述した開示内容に関して本明細書に援用する。

30

【実施例】

【0053】

実施例1：救急患者におけるバイオマーカGDF-15、NT-proBNPおよび感受性トロポニンTの測定

GDF-15およびNT-proBNPを、Roche/HitachiからのCOBAS-分析計を用いてサンドイッチ免疫アッセイ法で測定した。このアッセイ法は、各ペプチドに対して特異的な2種類のモノクローナル抗体を含む。これらのうち1つ目はピオチニル化され、2つ目はトリス(2,2'-ビピリジル)ルテニウム(II)-錯体で標識されている。第1インキュベーション段階で両抗体を試料と共にインキュベートする。測定すべきペプチドおよび2種類の異なる抗体を含むサンドイッチ複合体が形成される。次のインキュベーション段階でストレプトアビジンコートしたビーズをこの複合体に添加する。ビーズはサンドイッチ複合体を結合する。この反応混合物を次いで測定セル内へ吸引し、そこでビーズを電極の表面に磁気により捕捉する。次いで電圧を印加すると、ルテニウム錯体からの化学発光が誘導され、それを光電子増倍管により測定する。発光量は電極上のサンドイッチ複合体の量に依存する。GDF-15アッセイの測定範囲は300pg~20000pgである。2pg/ml~35000pg/mlのNT-proBNP量を測定できる。

40

【0054】

この試験には、救急病棟へ来院した、体温が38.5を超え、心拍数が毎分90回よ

50

り多く、呼吸数が20 bpmより多い212人の患者が含まれていた。透析患者または腎機能障害を伴う患者は試験から除外し、来院時に急性腎傷害と診断された患者はいなかった。彼らは女性102人（平均年齢65歳（範囲21～91歳））および男性110人（平均年齢62歳（範囲18～94歳））であった。すべての患者においてAPACHE I IスコアおよびSOFAスコア、さらに30目における死亡を記録した。被験集団において、中央APACHE I Iスコアは14（範囲0～38）および中央SOFAスコアは3（範囲0～10）であり、これを図1～6に示す。患者を来院後3日目まで追跡し、来院後6、24および72時間目に血液試料を採取した。

【0055】

対照グループは、症候性ではあるが安定な心不全を伴う239人の患者からなり、すべての患者が正常内クレアチニンレベルにより測定して正常範囲内の腎機能を伴っていた。彼らは186人の男性および53人の女性、平均年齢61.2歳であり、212人の患者に虚血性心疾患があり、他はすべて非虚血性心疾患を伴っていた。

10

【0056】

さらに、149人の健康な個体を試験に含め、彼らは反復して正常血圧、正常心電図をもち、糖尿病を伴わず、患者を心障害のリスクが増大した状態にする心疾患その他の病歴がなかった。

【0057】

NT-proBNP、感受性トロポニンTおよびGDF-15をすべての患者において前記に従って測定した。表1に、種々の被験グループの個体/患者についてGDF-15、感受性トロポニンTおよびNT-proBNPに関する第25、第50および第75百分位数を示す。増大したGDF-15、NT-proBNPおよび感受性トロポニンのレベルは、感染性疾患合併の指標となる。感染症による合併症の重症度は、GDF-15、感受性トロポニンTおよびNT-proBNPのレベルの増大に伴って増大した。

20

【0058】

【表 1 - 1】

表 1 :

GDF-15 pg/ml					
百分位数	健康な個体	心不全	急性炎症 合計	急性炎症 生存者	急性炎症 死亡
人数	149	239	212	199	13
第 25 百分位数	503	1032.5	1980.1	1870.4	5896.9
第 50 百分位数 (中央値)	580	1593.8	3652.5	3421.8	11518
第 75 百分位数	683.5	2738.7	7623.1	7161.2	22708

10

proBNP pg/ml					
百分位数	健康な個体	心不全	急性炎症 合計	急性炎症 生存者	急性炎症 死亡
人数	149	239	212	199	13
第 25 百分位数	18.45	285.7	240.5	218.6	6552.7
第 50 百分位数 (中央値)	37.25	730.7	1132.0	949.5	20712
第 75 百分位数	67.58	2028.0	4533.3	3650.2	37428

20

30

【 0 0 5 9 】

【表 1 - 2】

高感受性 トロポニン T pg/ml					
百分位数	健康な個体	心不全	急性炎症 合計	急性炎症 生存者	急性炎症 死亡
人数	149	239	212	199	13
第 25 百分位数	0	6.1	8.88	8.48	27.37
第 50 百分位数 (中央値)	0	12.1	18.96	17.87	83.09
第 75 百分位数	0	23.9	54.30	51.31	202.93

40

【 0 0 6 0 】

50

NT-proBNP、感受性トロポニンTおよびGDF-15は、APACHE IIスコアおよびSOFASコアと相関していた。図1～6から分かるように、NT-proBNP、感受性トロポニンTおよびGDF-15のレベルはAPACHE IIスコアおよびSOFASコアと相関するが、すべてのマーカーがこれらのスコアより有意に優れていた；同じスコア（APACHE IIまたはSOFAS）で心疾患併発（NT-proBNPおよび感受性トロポニンTにより測定）に有意差があったからである（図1～6）。したがって、トロポニンT、NT-proBNPおよびGDF-15は、これらの個体における死亡の主因であることが知られている心疾患併発に注目して、APACHE IIスコアおよびSOFASスコアとは独立した情報を提供する。

【0061】

10

実施例2：個々の患者についての症例研究

個々の患者の詳細な分析により、高いGDF-15、NT-proBNPおよびトロポニンTのレベルを呈したすべての患者が24時間以内に死亡したことが明らかになった（下記の表2を参照）。

【0062】

【表2】

表 2：

患者番号：	GDF 15	NT-pro BNP	トロポニンT
7	100000	20713	50,7
35	6902	7882	83,1
48	4891	72324	149,0
66	9216	39788	18,3
100	23343	35086	195,5
113	36375	6838	586,0
119	11518	24816	210,0
166	17193	6266	14,0

20

【0063】

30

GDF-15をNT-proBNPと組み合わせたものは、短期予後不良の最良の指標であった。表2から明らかになるように、GDF-15、トロポニンおよびNT-proBNPの組み合わせ測定は、GDF-15が10000pg/mlより高く、NT-proBNPが20000pg/mlより高く、かつトロポニンTレベルが50pg/mlより高いと測定されれば、24時間以内に死亡するすべての患者を捉える。これらの検査結果は15分の期間内に得ることができ、これらの患者が上記の基準に適合した場合は強力な広域抗生物質療法を施し、この病棟で直ちに集中治療、監視および支持療法を行なう必要がある。異なるタイプの分析において、GDF-15のレベルが5170、5940および6600pg/mlより高く、NT-proBNPレベルが4400、4900、5700pg/mlより高く、トロポニンTレベルが32、44および55pg/mlより高い患者は、死亡のリスクが増大した状態にあることが見出された（図7～9）。これらの患者も集中モニタリング、早期抗生物質療法を施すべきであるが、直ちに集中治療室で監視するための候補ではない可能性がある。同じ分析が、抗生物質療法が有益であると思われる早期退院の候補である低リスク患者の証拠も提供し、彼らは770、660および550pg/ml未満のGDF-15値、200、100および50pg/ml未満のNT-proBNPレベル、ならびに4、3および2pg/ml未満のトロポニンTレベルを伴う。これらの数値は健康な対象または軽度の心不全を伴う患者にもみられる。

40

【0064】

これと対照的に、生存した患者においてGDF-15は回復の指標としてNT-pro

50

BNPより優れていた。詳細には、予想外にGDF-15が来院後6時間後に減少し、回復を予測させた。GDF-15は心不全を伴う患者においてきわめて“安定”であり、NT-proBNPについてはより大きな変動が認められることが見出され、したがって少なくとも20%のNT-proBNP減少および少なくとも10%のGDF-15減少は改善とみなされた。GDF-15は炎症状態を反映し、NT-proBNPは心機能を反映するので、両試験結果の一致は炎症と心機能の同様な傾向を反映し、これに対し不一致の結果は炎症成分と心機能成分の変化の相異を示唆する。検査室反応(6時間目のGDF-15および/またはNT-proBNPの減少)に続いて、72時間目にAPACHE I Iスコアが少なくとも3点低下し、SOFAスコアが少なくとも1点低下し、したがって回復の早期徴候を示唆した。これは下記の症例から明らかになる(下記の表3を参照)。

【0065】

【表3-1】

表 3 :

患者ID	時点	トロポニンT	proBNP	GDF-15
		pg/ml	pg/ml	pg/ml
15	Admission	53.8	2918.6	7473.7
	6 hours	99.0	6217.6	10059.4
	24 hours	67.3	8437.7	7150.86
	72 hours			
28	Admission	131.8	4558.2	7772.6
	6 hours	167.5	9113.6	14227.1
	24 hours	131.4	38176.0	4415.77
	72 hours			
30	Admission	77.7	775.5	5543.5
	6 hours	76.9	612.0	7163.3
	24 hours	57.7	1313.0	3679.84
	72 hours	43.9	4943.4	3217.44
37	Admission	5.8	704.6	6575.8
	6 hours			
	24 hours	5.2	2693.3	2868.41
	72 hours	7.7	10283.5	3881.49
60	Admission	43.9	4508.4	2796.2
	6 hours	41.1	8534.7	3401.8
	24 hours	36.5	6432.9	2023.78
	72 hours			
64	Admission	35.4	1402.9	11863.4
	6 hours	25.2	1743.9	7389.4
	24 hours	24.7	1168.2	4460.83
	72 hours	15.2	570.0	3833.28
114	Admission	62.8	7729.2	7910.8
	6 hours	73.0	10534.4	14840.0
	24 hours	94.5	17794.2	9288.51

10

20

30

40

50

【 0 0 6 6 】

【 表 3 - 2 】

	72 hours	66.2	14936.8	5689.63
169	Admission	14.1	17403.6	13689.5
	6 hours	13.2	22289.9	17519.8
	24 hours	62.7	52980.3	15383.38
	72 hours	27.5	32683.3	3995.75

Admission : 入院; hours : 時間目

10

【 0 0 6 7 】

他の症例では、下記の症例に示すようにGDF - 15および/またはNT - proBNPの減少によって改善が認められた(下記の表4を参照)。

【 0 0 6 8 】

【表 4】

表 4 :

患者ID	時点	トロポニンT pg/ml	proBNP pg/ml	GDF15 pg/ml
13	Admission	138.5	8101.0	13733.9
	6 hours			
	24 hours	133.8	6463.1	12593.17
	72 hours	100.8	5018.2	7142.31
25	Admission	9.1	840.7	3090.9
	6 hours	11.5	1151.9	3158.8
	24 hours	67.3	8437.7	7150.86
	72 hours			
75	Admission	66.1	30344.8	25230.0
	6 hours	42.8	16096.9	12151.1
	24 hours	53.6	2311.4	4107.79
	72 hours	39.5	1823.1	4806.27
99	Admission	12.3	308.3	2288.0
	6 hours	15.4	1269.5	2865.0
	24 hours	8.4	564.1	1426.15
	72 hours	3.4	307.8	1137.74
170	Admission	< 3.0	1177.9	4478.7
	6 hours	< 3.0	694.0	2619.1
	24 hours	< 3.0	259.6	1138.91
	72 hours	9.3	630.4	1218.81
174	Admission	54.3	3540.1	5109.5
	6 hours			
	24 hours	47.0	3144.4	2313.48
	72 hours	50.4	2020.2	3251.25

Admission : 入院; hours : 時間目

【 0 0 6 9 】

これらの例は、NT - proBNPおよび優先的にGDF - 15を、感染症の回復をモニターするために使用できることを示す。

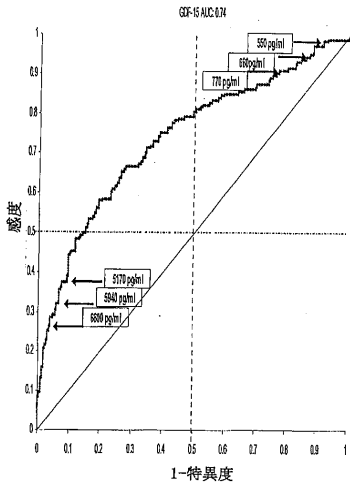
10

20

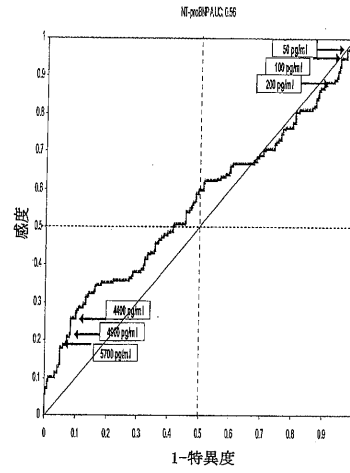
30

40

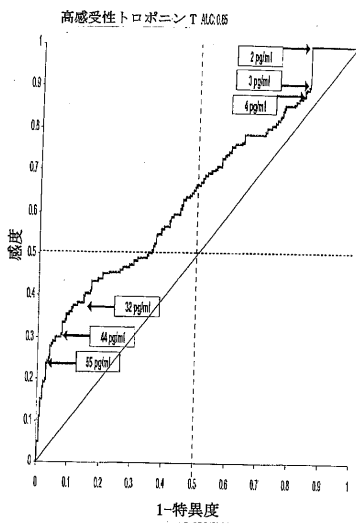
【 図 7 】



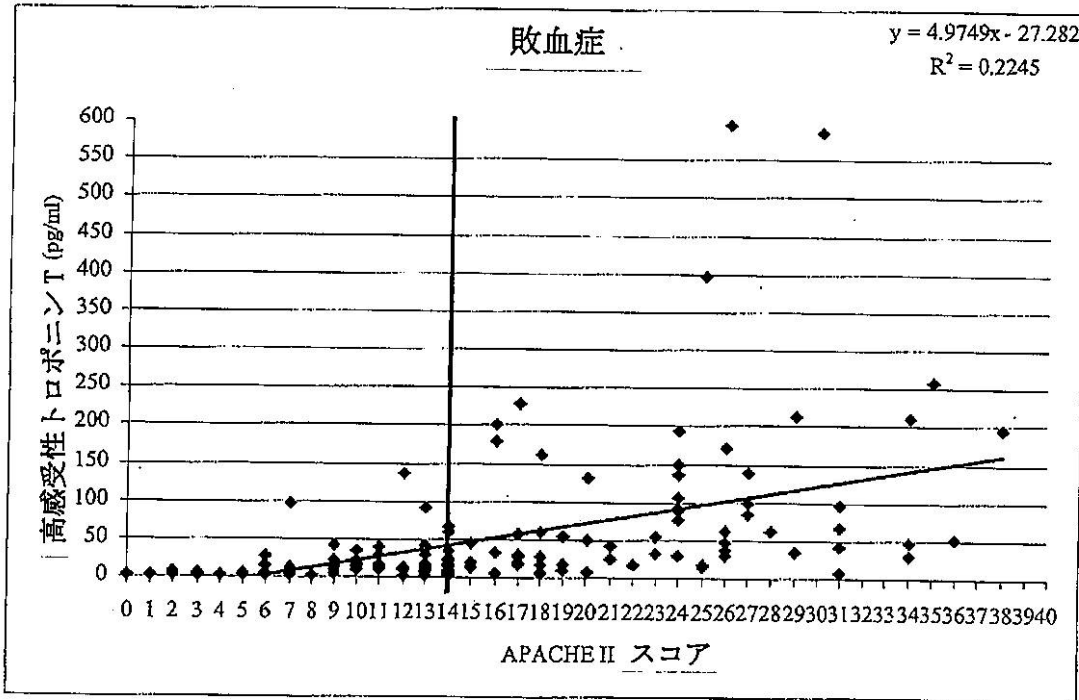
【 図 8 】



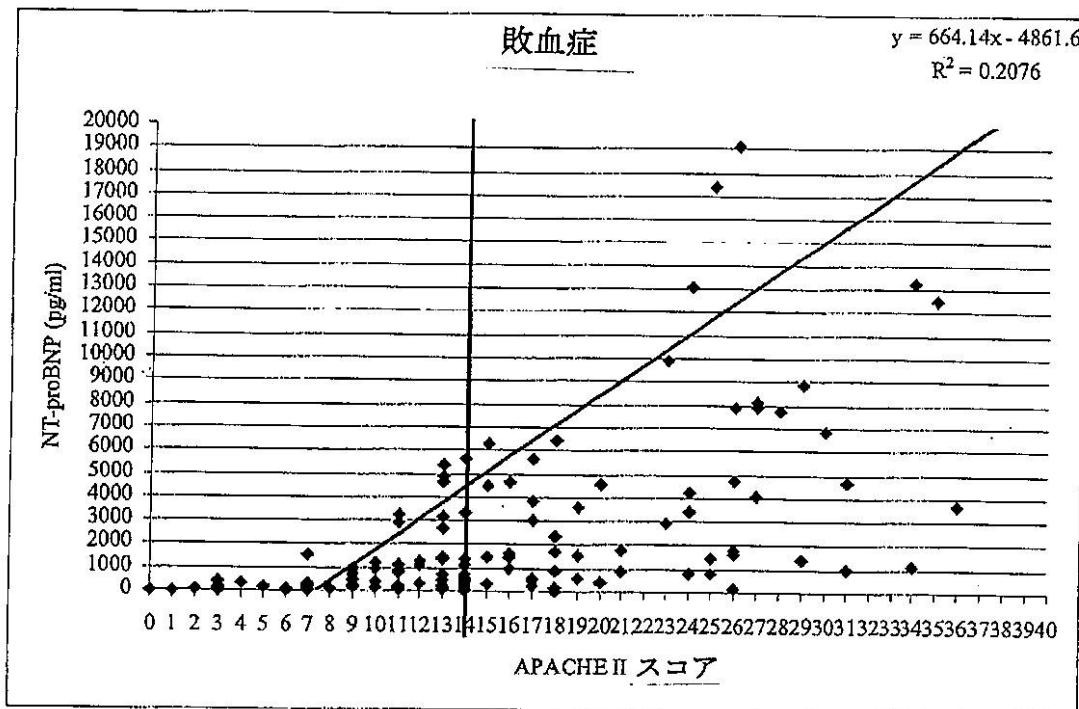
【 図 9 】



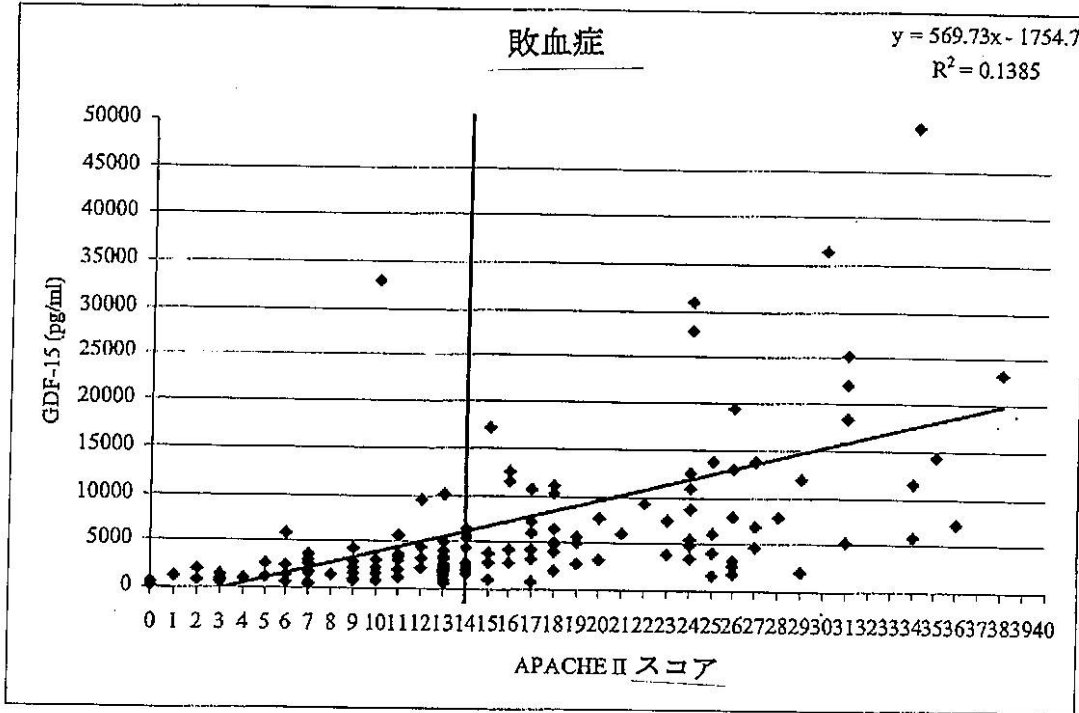
【 図 1 】



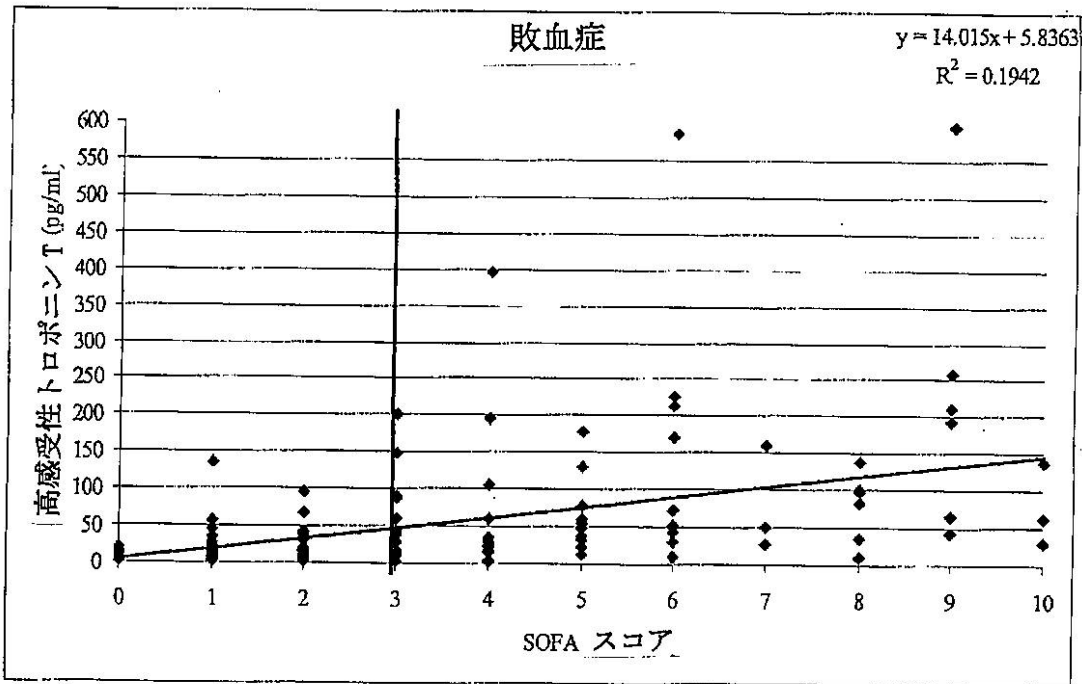
【 図 2 】



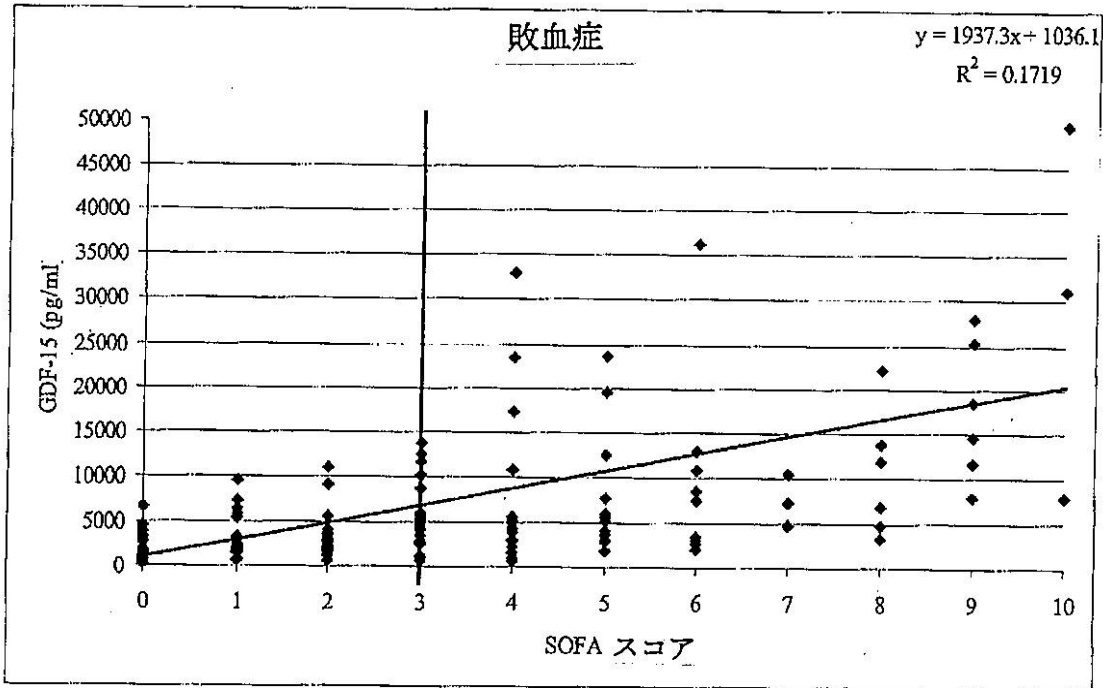
【 図 3 】



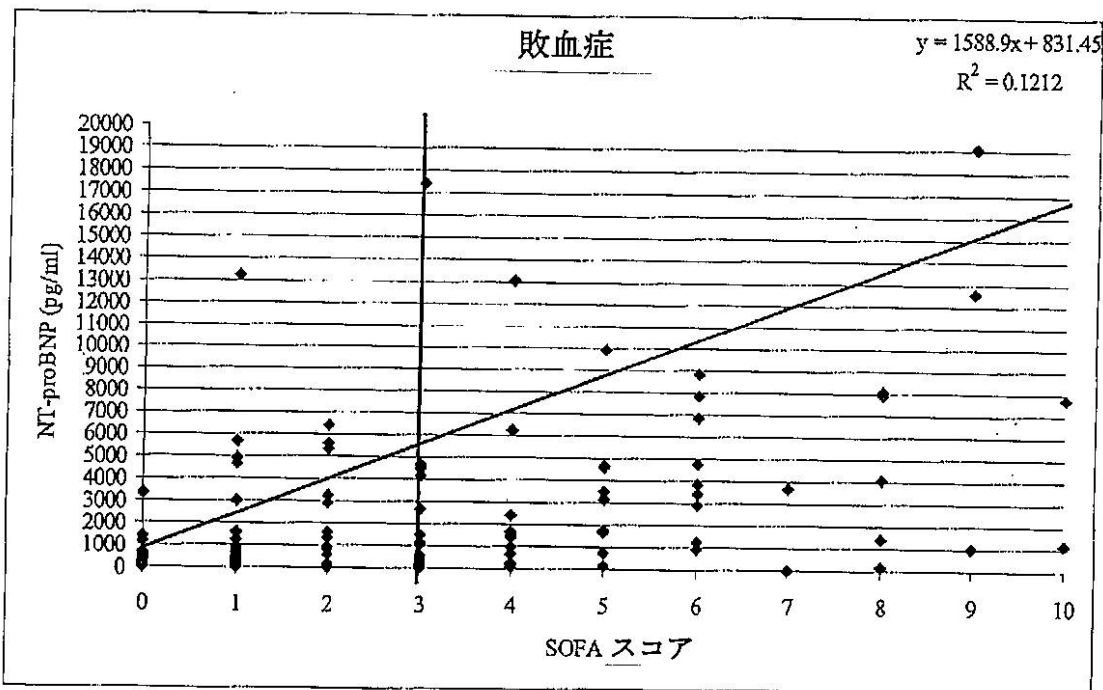
【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成25年1月17日 (2013.1.17)

【 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 】

急性炎症に罹患している対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを決定する

ための方法であって、

- a) 対象の試料中のバイオマーカー G D F - 1 5 の量を測定し；そして
- b) その量を基準量と比較し、それによって死亡のリスクの増大を決定する

ことを含む方法。

【請求項 2】

G D F - 1 5 に加えて、バイオマーカー N T p r o - B N P および / または心臓トロポニンの量を測定する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

基準量は、死亡のリスクが増大した状態にあることが分かっている急性炎症に罹患している対象または対象グループに由来するものである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

試料中のバイオマーカーについて基準量と比較して本質的に同一または増加した量は対象が死亡のリスクが増大した状態にあることの指標となり、試料中のバイオマーカーについて基準量と比較して減少した量は対象が死亡のリスクが増大した状態にはないことの指標となる、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

基準量は、死亡のリスクが増大した状態にはないことが分かっている急性炎症に罹患している対象または対象グループに由来するものである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

試料中のバイオマーカーについて基準量と比較して本質的に同一または減少した量は対象が死亡のリスクが増大した状態にはないことの指標となり、試料中のバイオマーカーについて基準量と比較して増加した量は対象が死亡のリスクが増大した状態にあることの指標となる、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

方法がさらに、死亡のリスクの増大が決定された場合に抗敗血症療法を推奨することを含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

急性炎症に罹患している対象において急性炎症の進行をモニタリングするための方法であって、

- a) 対象の第 1 および第 2 試料中のバイオマーカー G D F - 1 5 の量を測定し、その際、第 1 試料は第 2 試料より前に得られたものであり；そして
- b) 第 1 および第 2 試料中の G D F - 1 5 の量を比較し、その際、G D F - 1 5 の量の増加は急性炎症の進行の指標となり、G D F - 1 5 の量の減少は急性炎症の改善の指標となり、本質的に同一の量は急性炎症の停滞の指標となる

ここで前記急性炎症は対象における全身の免疫防御機能の減衰によって特徴づけられる、ことを含む方法。

【請求項 9】

方法がさらに、急性炎症の進行が決定された場合に抗敗血症療法を推奨することを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

G D F - 1 5 に加えて、バイオマーカー N T p r o - B N P および / または心臓トロポニンを測定する、請求項 8 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

抗敗血症療法が、抗生物質、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、または活性プロテイン C を含む補体タンパク質の投与を含む、請求項 7、9 または 10 に記載の方法。

【請求項 12】

対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを決定するための、急性炎症に罹患している対象の試料中のバイオマーカー G D F - 1 5 またはそれに特異的に結合する検出剤の使用。

【請求項 13】

請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法の実施に適合させたデバイスであって、

a) 対象の試料中の G D F - 1 5 の量の測定に適合させた、G D F - 1 5 に特異的に結合する検出剤を含む分析ユニット；および

b) 測定した量を基準量と比較し、それによって対象が死亡のリスクが増大した状態にあるかどうかを決定することができる評価ユニットであって、該評価ユニットは 5 1 7 0 p g / m l から 6 6 0 0 p g / m l の範囲内は対象が死亡のリスクがあるという指標である基準量値を備えたデータベース、および比較を実施するためのコンピューター実行アルゴリズムを含む
を含むデバイス。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 記載のデバイスであって、前記分析ユニットは N T p r o - B N P におよび / または心臓トロポニンに特異的に結合する検出剤の組み合わせを含み、G D F - 1 5 に加えて N T p r o - B N P および / または心臓トロポニンの量を決定することができるように適合させたものである、前記デバイス。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法の実施に適合させたキットであって、バイオマーカー G D F - 1 5 の検出剤、ならびに該方法を実施するための指示を含むキット。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 記載のキットであって、前記分析ユニットは G D F - 1 5 に加えてバイオマーカー N T p r o - B N P および / または心臓トロポニン検出剤の組み合わせを含む、前記キット。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2011/057891**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.:

1-11, 13-15

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 SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/057891

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/68 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		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009/047283 A2 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 16 April 2009 (2009-04-16) claim 4 -----	8-11, 13-15
Y	WO 2008/015254 A2 (HANNOVER MED HOCHSCHULE) 7 February 2008 (2008-02-07) claim 29 -----	1-7, 13-15
Y	WO 2008/093323 A2 (COMPUGEN LTD) 7 August 2008 (2008-08-07) page 3, line 33 - line 39 -----	8-11, 13-15
Y	DE 10 2005 056839 A1 (SIRS LAB GMBH) 14 June 2007 (2007-06-14) claim 1 -----	1-11, 13-15
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
4 October 2011		24/01/2012
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 Gunster, Marco

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2011/057891

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	LAJER MARIA ET AL: "Plasma growth differentiation factor-15 independently predicts all-cause and cardiovascular mortality as well as deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy", DIABETES CARE, vol. 33, no. 7, 31 March 2010 (2010-03-31), pages 1567-1572, XP008124746, the whole document -----	1-7, 13-15
Y	WO 2009/087190 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 16 July 2009 (2009-07-16) claim 10 -----	1-7, 13-15
Y	WO 2009/141357 A1 (ROCHE DIAGNOSTICS GMBH) 26 November 2009 (2009-11-26) claim 1 -----	1-7, 13-15
Y	WO 2010/048670 A1 (ST VINCENTS HOSP SYDNEY) 6 May 2010 (2010-05-06) claim 1 -----	1-7, 13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/057891

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009047283 A2	16-04-2009	EP 2201383 A2	30-06-2010
		JP 2011501112 A	06-01-2011
		US 2011213209 A1	01-09-2011
		WO 2009047283 A2	16-04-2009

WO 2008015254 A2	07-02-2008	AT 511656 T	15-06-2011
		AU 2007280413 A1	07-02-2008
		CA 2660691 A1	07-02-2008
		EP 2047275 A2	15-04-2009
		EP 2315034 A2	27-04-2011
		JP 2009545735 A	24-12-2009
		KR 20090047451 A	12-05-2009
		US 2011065204 A1	17-03-2011
		WO 2008015254 A2	07-02-2008

WO 2008093323 A2	07-08-2008	US 2010261169 A1	14-10-2010
		WO 2008093323 A2	07-08-2008

DE 102005056839 A1	14-06-2007	NONE	

WO 2009087190 A1	16-07-2009	EP 2227696 A1	15-09-2010
		JP 2011509403 A	24-03-2011
		US 2010261284 A1	14-10-2010
		WO 2009087190 A1	16-07-2009

WO 2009141357 A1	26-11-2009	EP 2279419 A1	02-02-2011
		JP 2011523051 A	04-08-2011
		US 2011033886 A1	10-02-2011
		WO 2009141357 A1	26-11-2009

WO 2010048670 A1	06-05-2010	CA 2740632 A1	06-05-2010
		CN 102203619 A	28-09-2011
		EP 2350669 A1	03-08-2011
		WO 2010048670 A1	06-05-2010

International Application No. PCT/ EP2011/ 057891

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-11, 13-15

Assessing risk of mortality and monitoring acute inflammation in subjects suffering from acute inflammation using GDF-15 and device and kit therefor.

2. claim: 12

Assessing risk of mortality and monitoring acute inflammation in subjects suffering from acute inflammation using TGFbeta-1.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 K 38/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
	A 6 1 K 37/54	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100118902

弁理士 山本 修

(72) 発明者 ヘス, ゲオルク

ドイツ国 5 5 1 3 0 マインツ, オッペンハイマー・シュトラッセ 8 2

(72) 発明者 ズドゥネック, ディートマー

ドイツ国 8 2 3 2 7 トゥッツィング, エリー - ナイ - シュトラッセ 3

(72) 発明者 ホルシュ, アンドレア

ドイツ国 6 8 2 5 9 マンハイム, クリスティアン - モルゲンシュテルン - シュトラッセ 1 1

F ターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB01 CB03 DA36 DA54 FB03

4C084 AA02 BA44 DC22 NA05 ZB112 ZB352

4C086 AA01 AA02 DA10 MA01 MA04 NA05 ZB11 ZB35

专利名称(译)	基于GDF-15的手段和方法，用于估计急性炎症的存活和恢复		
公开(公告)号	JP2013527453A	公开(公告)日	2013-06-27
申请号	JP2013510582	申请日	2011-05-16
申请(专利权)人(译)	F.霍夫曼 - 罗氏公司		
[标]发明人	ヘスゲオルク ズドウネックディートマー ホルシュアンドレア		
发明人	ヘス,ゲオルク ズドウネック,ディートマー ホルシュ,アンドレア		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53 A61K45/00 A61P29/00 A61P31/04 A61K31/573 A61K38/46		
CPC分类号	A61P29/00 A61P31/04 G01N33/6893 G01N2333/495 G01N33/6863 G06F15/00		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.P G01N33/53.B A61K45/00 A61P29/00 A61P31/04 A61K31/573 A61K37/54		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB01 2G045/CB03 2G045/DA36 2G045/DA54 2G045/FB03 4C084/AA02 4C084/BA44 4C084/DC22 4C084/NA05 4C084/ZB112 4C084/ZB352 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/DA10 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/ZB11 4C086/ZB35		
代理人(译)	小林 泰 星野 修 山本修		
优先权	2010162966 2010-05-17 EP		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及诊断措施领域。具体地，本发明涉及一种用于诊断患有急性炎症和优选全身性炎症反应综合征 (SIRS) 的受试者是否具有增加的死亡风险的方法，所述方法包括确定生物标志物GDF-15的量。所述受试者的样品并将所述量与参照物进行比较，从而诊断出死亡风险增加。此外，本发明涉及一种用于监测患有该疾病的受试者中急性炎症发展的方法，包括测定所述受试者的第一和第二样品中生物标记物GDF-15的量，其中所述第一样品是在所述受试者之前获得的。所述第二样品并比较所述第一和第二样品中GDF-15的量，其中GDF-15量的增加指示急性炎症进展的诊断，而GDF-15量的减少指示诊断为所述急性炎症的改善。还包括用于实施上述方法的诊断装置和试剂盒。

高感受性 トロポニンT pg/ml	健康な個体	心不全	急性炎症 合計	急性炎症 生存者	急性炎症 死亡
人数	149	239	212	199	13
第25百分位数	0	6.1	8.88	8.48	27.37
第50百分位数 (中央値)	0	12.1	18.96	17.87	83.09
第75百分位数	0	23.9	54.30	51.31	202.93