

(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2016-513253**

(P2016-513253A)

(43) 公表日 **平成28年5月12日(2016.5.12)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 33/53 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/53 D	4 B 0 6 3
<b>C 1 2 Q 1/02 (2006.01)</b>	C 1 2 Q 1/02	4 C 0 8 4
<b>GO 1 N 33/533 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/533	
<b>GO 1 N 33/535 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/535	
<b>GO 1 N 37/00 (2006.01)</b>	GO 1 N 37/00 1 0 2	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-557488 (P2015-557488)  
 (86) (22) 出願日 平成26年1月22日 (2014.1.22)  
 (85) 翻訳文提出日 平成27年8月6日 (2015.8.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FI2014/050051  
 (87) 国際公開番号 W02014/125164  
 (87) 国際公開日 平成26年8月21日 (2014.8.21)  
 (31) 優先権主張番号 20130049  
 (32) 優先日 平成25年2月14日 (2013.2.14)  
 (33) 優先権主張国 フィンランド (FI)

(71) 出願人 504459559  
 ファロン ファーマシューティカルズ オ  
 サケ ユキチュア  
 フィンランド共和国、エフイー-2052  
 O ツルク、テキステカツ 6ペー  
 (74) 代理人 110001896  
 特許業務法人朝日奈特許事務所  
 (72) 発明者 マクシモウ、ミカエル  
 フィンランド共和国、エフイー-2090  
 O ツルク、プフリ 11 ゲー 21  
 (72) 発明者 サルミ、マルコ  
 フィンランド共和国、エフイー-2090  
 O ツルク、アンニーツンカツ 22

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 急性呼吸促迫症候群 (ARDS) 関連バイオマーカーを測定する方法、患者におけるARDSの進行および治療をモニターする方法

(57) 【要約】

本発明は、患者におけるARDSの進行をモニターするための方法およびARDSの治療方法に関する。このARDSの進行をモニターする方法は、後の時点で採取された試料において得られたバイオマーカーのレベルまたは活性を、先の時点で採取された試料における同じバイオマーカーのレベルまたは活性と比較することに基づく。あるバイオマーカーのレベルまたは活性の好ましい変化は、疾患の減退(患者の回復)を表し、そして反対に、あるバイオマーカーのレベルまたは活性の有害な変化は、疾患の悪化を表す。例えば、モニターされた1つ以上のバイオマーカーのレベルまたは活性が、好ましい変化を示すのをやめた場合、または好ましくない変化を示し始めた場合、患者の治療は、ARDSの治療に有効な治療的に活性な薬剤を投与することにより強化される。本発明は、さらに、患者由来の試料における複数のバイオマーカーの同時測定方法であって、該バイオマーカーがARDSに関連するものである方法に関する。バイオマーカーのレベルまたは活性が測定される。本発明はまた、その方法を実行するために有用な診断キット、特に、バイオチップ技術における使用に適したマイクロアレイなどのチップを含むキットに関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

患者から採取された試料中の複数のARDS（急性呼吸促迫症候群）関連バイオマーカーの同時測定方法であって、バイオマーカーの1つがCD73タンパク質であり、

i) 試料を該バイオマーカーを認識する結合剤にさらすことにより、試料中のバイオマーカーのレベルを定量すること、または

ii) 例えば薄層クロマトグラフィーを用いることにより、または試料をバイオマーカーの基質にさらして、該基質の変化をモニターすることにより、試料中のバイオマーカーの活性を測定すること

を含む方法。

10

## 【請求項 2】

患者から採取された試料中の複数のARDS関連バイオマーカーの同時測定のためのバイオアフィニティーアッセイ法であって、バイオマーカーの1つがCD73タンパク質であり、

a) 一組の捕捉結合剤を測定すべきいくつかのバイオマーカーを含む試料と接触させる工程であって、各捕捉結合剤が、測定すべき特定のバイオマーカーに特異的である工程、

b) 各バイオマーカーが対応する捕捉結合剤に結合できるように、試料中のバイオマーカーを捕捉結合剤とインキュベートする工程、

c) 工程 b) 由来のアレイに、一組の標識されたバイオアフィニティー成分を加える工程であって、このような各標識されたバイオアフィニティー成分は、捕捉結合剤に結合している特定のバイオマーカーに特異的なバイオアフィニティーを有するか、またはこのような各標識化されたバイオアフィニティー成分は、測定すべき特定のバイオマーカーと捕捉結合剤上の結合部位について競合する能力を有する工程、

20

d) 検出可能なシグナルを生成するために標識を刺激する工程、

e) シグナルを、試料中における特定のバイオマーカーの存在を示すため、および/または試料中の特定のバイオマーカーのレベルを示すため対照と比較する工程

を含む請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

a) 各捕捉結合剤が、支持体上にアレイ形式で配置されるように、支持体の表面上の所定の位置に固定され、

30

b) 試料がアレイに加えられ、その中のバイオマーカーが固定された結合剤と共にインキュベートされ、

c) 一組の標識されたバイオアフィニティー成分が、工程 b) 由来のアレイに加えられ、このような各標識されたバイオアフィニティー成分が、特定の固定されたバイオマーカーに特異的なバイオアフィニティーを有するか、またはこのような各標識されたバイオアフィニティー成分が、特定の固定されたバイオマーカーと、捕捉結合剤上の結合部位について競合する能力を有し、

d) 標識が、検出可能なシグナルを生成するために刺激され、

e) シグナルが、試料中における特定のバイオマーカーの存在を示すため、および/または試料中の特定のバイオマーカーのレベルを示すため対照と比較される

40

請求項 2 記載の方法。

## 【請求項 4】

CD73に加えてバイオマーカーが、サイトカイン、特にIL-6などのインターロイキン、ケモカインおよびエオタキシン、C-反応性タンパク質、ならびに他のペントラキシンから選択され、CD73および追加のバイオマーカーを含むバイオマーカーの数が少なくとも2、好ましくは2~50、より好ましくは2~8である請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 5】

免疫学的方法であり、捕捉結合剤が、抗体、アプタマーまたはアフィボディ、好ましくはモノクローナル抗体である請求項2~4のいずれか1項に記載の方法。

50

**【請求項 6】**

サンドウィッチ免疫アッセイであり、標識されたバイオアフィニティー成分が、抗体、アプタマーまたはアフィボディ、好ましくはモノクローナル抗体であり、各々が、捕捉結合剤により占有されるエピトープ以外のバイオマーカーのエピトープに対するものである請求項 5 記載の方法。

**【請求項 7】**

競合法であり、標識されたバイオアフィニティー成分が一組の標識された抗原であり、各標識された抗原が、捕捉結合剤上の結合部位について、試料由来の対応する固定されたバイオマーカーと競合することができる請求項 5 記載の方法。

**【請求項 8】**

標識が酵素または蛍光標識である請求項 2 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

**【請求項 9】**

標識が酵素であり、該酵素の基質が加えられ、その後の酵素とその基質との反応が検出可能なシグナルを生成する請求項 8 記載の方法。

**【請求項 10】**

方法が、特定時間後に患者から採取された別の試料において繰り返され、各バイオマーカーに起因するシグナルが、先のアッセイの対応するシグナルと比較され、違いが記録される請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

**【請求項 11】**

患者から採取された試料における複数の A R D S 関連バイオマーカーの同時測定のためのバイオアフィニティーアッセイ法において使用するための診断キットであって、C D 7 3 および追加のバイオマーカーを含むバイオマーカーの数が少なくとも 2、好ましくは 2 ~ 5 0、最も好ましくは 2 ~ 8 であり、

20

固体支持体に固定された、または固体支持体に固定することができる一組の捕捉結合剤であって、各々が、測定すべき特定のバイオマーカーに特異的である捕捉結合剤、および一組の標識されたバイオアフィニティー成分であって、このような標識されたバイオアフィニティー成分各々が、特定の固定化されたバイオマーカーに特異的であるバイオアフィニティーを有するか、またはこのような標識されたバイオアフィニティー成分各々が、特定の固定化されたバイオマーカーと結合部位について競合する能力を有するバイオアフィニティー成分

30

を含むキット。

**【請求項 12】**

捕捉結合剤が抗体、好ましくはモノクローナル抗体である請求項 11 記載のキット。

**【請求項 13】**

標識されたバイオアフィニティー成分が、抗体、好ましくはモノクローナル抗体であり、各抗体が、捕捉結合剤により占有されるエピトープ以外のバイオマーカー上のエピトープに対するものである請求項 11 または 12 記載のキット。

**【請求項 14】**

標識が、酵素または蛍光標識である請求項 11 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のキット。

**【請求項 15】**

標識が酵素であり、任意には該酵素のための基質を含む物質も含む請求項 14 記載のキット。

40

**【請求項 16】**

捕捉結合剤が、バイオチップ技術における使用に適したマイクロアレイなどのチップである固体支持体に固定される請求項 11 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のキット。

**【請求項 17】**

マイクロアレイが、さらに、結果の変換、シグナル処理および表示のための手段を含むバイオチップ技術アセンブリにおける構成要素である請求項 16 記載のキット。

**【請求項 18】**

捕捉結合剤が、標識を有するマイクロスフェアである固体支持体に固定される請求項 11

50

～ 15 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 19】

捕捉結合剤が、ビオチン化され、それによりストレプトアビジン - 処理固体支持体に固定されることができる請求項 11 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 20】

患者における ARDS の進行をモニターする方法であって、異なる時点で患者から採取された試料中の少なくとも 2 個、好ましくは 2 ~ 50 個、最も好ましくは 2 ~ 8 個の ARDS 関連バイオマーカーが測定され、バイオマーカーの 1 つが CD73 タンパク質であり、後の時点で採取された試料において得られたバイオマーカーのレベルまたは活性を、先の時点で採取された試料における同じバイオマーカーのレベルまたは活性と比較することに基づき、特定のバイオマーカーのレベルまたは活性の好ましい変化が、疾患の退縮を表し、特定のバイオマーカーのレベルまたは活性における有害な変化が疾患の悪化を表す方法。

10

【請求項 21】

バイオマーカーが、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項記載の方法により測定される請求項 20 記載の方法。

【請求項 22】

ARDS の治療に有効な治療的に活性化薬剤を患者に投与することによる ARDS を患う患者の治療方法であって、投与が、請求項 20 または 21 記載の ARDS の進行のモニターにおいて使用される 1 つ以上のバイオマーカーが、好ましい変化を示すのをやめる、または好ましくない変化を示し始めるとすぐに開始される方法。

20

【請求項 23】

治療的に活性化薬剤がインターフェロンベータである請求項 22 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、患者における急性呼吸促迫症候群 (ARDS) の進行をモニターする方法および ARDS の治療方法に関する。ARDS の進行をモニターする方法は、後の時点で採取された試料において得られたバイオマーカーのレベルまたは活性を、先の時点で採取された試料中の同じバイオマーカーのレベルまたは活性と比較することに基づくものである。特定のバイオマーカーのレベルまたは活性における好ましい変化が、疾患の退縮 (患者の回復) を表し、反対に、特定のバイオマーカーのレベルまたは活性の有害な変化が、疾患の悪化を表す。例えば、モニターされる 1 つ以上のバイオマーカーのレベルまたは活性が好ましい変化を示すことをやめ、好ましくない変化を示し始める場合、患者の治療は、ARDS の治療において有用な治療的に活性化薬剤を投与することにより強化される。

30

【0002】

本発明は、さらに、患者由来の試料中の複数のバイオマーカーの同時測定方法に関し、そのバイオマーカーが ARDS に関連付けられるものである。バイオマーカーのレベルまたは活性が測定される。本発明はまた、この方法を実行するのに有用な診断キット、とりわけバイオチップ技術における使用に適しているマイクロアレイなどのチップを含むキットに関する。

40

【背景技術】

【0003】

本発明の背景を説明するために本明細書中において使用される刊行物およびその他の文献、およびとりわけ実施に関する追加的な詳細を提供するケースは、参考文献として組み込まれる。

【0004】

多重アッセイ、すなわち試料中の複数の被検体の同時検出または同時定量の方法は、そ

50

れ自体は良く知られている。このようなアッセイは、1回の実行において複数の被検体を同時に測定するアッセイである。多重アッセイは、1アッセイにつきどれだけ多くの被検体を測定できるかにより分類することができ、被検体の量は、少ないもの（少なくとも2つ）から非常に多数のものにまでおよぶ。市販の多重アッセイは、通常約50までの被検体の同時検出のために設計されている。これらの方法は、核酸や抗体などのタンパク質の分析用に使用することができる。また、炭水化物や他の化学化合物も測定することができる。

【0005】

多重法は、多くの代替的方法において実施することもできる。

【0006】

1つの例としては、同時に多数の生物学的被検体を分析する固体支持体上の2Dアレイであるマイクロアレイを挙げることができる。抗体マイクロアッセイなどのタンパク質マイクロアッセイにおいては、種々の抗体が所定のパターンの独立した配置で固体支持体上に取り付けられている。これらの抗体は、試料中に存在する被検体（タンパク質）を捕捉することのできる捕捉分子として使用される。

【0007】

商業的に入手可能なアッセイの例としては、マイクロタイタープレートにおいて直接行われるビーズに基づくアッセイであるLuminox（登録商標）xMAPテクノロジーを挙げることができる。各アッセイは、種々のマイクロスフェアの混合物（ビーズミックス）を含み、各ビーズの種類は、個々の蛍光色調により被検体分類に対して規定されており、その表面上に特定のタンパク質（抗体）などの特定の捕捉試薬を担持する。ビーズミックスを患者の試料と共にインキュベーションする間、相補的な反応パートナー（抗原）がマイクロスフェア上の捕捉抗体に結合する。第2のインキュベーション工程において、結合した抗原は、特定の蛍光マーカを有する標識された抗体で検出される。結合した被検体（抗原）の量は、検出抗体の蛍光強度に直接的に相関し、被検体の定量を可能とする。ビーズの分類と抗原の定量は、Luminox分析システムを用いて行われ、このシステムは2つの異なるレーザーを用いるフローサイトメトリーの技術に基づく。

【0008】

疾患の診断および予後診断のための多重連続的バイオマーカーの使用も提案されている。

【0009】

非特許文献1は、AKI（急性腎損傷）の罹患期間の評価のための、および透析要求や死亡率についての全体的な予後の予測のための多重連続的バイオマーカーの使用を示唆している。そのバイオマーカーは、血漿パネル中のNGAL（好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン）およびシステインC、並びに尿パネル中のNGAL、IL-18（インターロイキン-18）およびKIM-1（腎損傷分子-1）であった。

【0010】

非特許文献2は、IL-6（インターロイキン-6）、IL-1ra（インターロイキン-1受容体アンタゴニスト）、IL-1ベータ（インターロイキン-1ベータ）、IL-8（インターロイキン-8）、MIP-1ベータ（マクロファージ炎症性タンパク質-1ベータ）およびMCP-1（単球走化性タンパク質-1）などのバイオマーカーの連続的分析、ならびにIMD（侵襲性髄膜炎菌感染症）との、およびその重症度とのそれらの相関関係を説明している。

【0011】

特許文献1（ファロン ファーマシューティカルズ オサケ ユキチュア）は、CD73が、患者における炎症性疾患、特にSIRS（全身性炎症反応症候群）、ALI（急性肺損傷）、ARDSおよびMOF（多臓器不全）の進行をモニターするための有用なバイオマーカーであることを開示している。異なる時点で組織液試料が患者から得られ、その試料中のCD73活性が測定された。CD73活性のレベルの増加が、疾患の退縮と相関することを見出した。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 2 】

これまで誰も、患者におけるARDSの進行をモニターするための多重連続的バイオマーカーの使用を提案していない。特に、誰も、CD73およびIL-6からなる一組のバイオマーカーを、またはこれらを含む一組のバイオマーカーをこの目的のために使用することを提案していない。

## 【 先行技術文献 】

## 【 特許文献 】

## 【 0 0 1 3 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 0 9 / 0 5 3 5 2 3 号

## 【 非特許文献 】

## 【 0 0 1 4 】

【 非特許文献 1 】 Chirag R Parikh et al., Crit Care Med 2008 Vol. 36, No.4 (Suppl) ; p S159-S165

【 非特許文献 2 】 O Beran et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2009) 28: 793-799

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 1 5 】

本発明の目的は、ARDSの重症度を、この症状の治療期間のあいだ見守るための方法および手段を提供することである。通常、ARDS患者は、最善の集中治療を受けているが、より重要なことには、任意の薬物治療を予測するためにバイオマーカーを使用することが、治療の有効性を評価するための非常に貴重な資産となってきた。そのような治療の1つは、Traumakine（登録商標）FP-1201（インターフェロンベータ）であり、ARDS患者の死亡率を減少させることが示されている。患者の症状について価値ある予測データを取得することにより、ICUの医師はその患者の治療を最適化することができる。

## 【 0 0 1 6 】

したがって、1つの実施態様において、本発明は、患者から採取された試料中の複数のARDS関連バイオマーカーの同時測定のための方法であって、そのバイオマーカーの1つがCD73タンパク質である方法に関する。本発明によれば、この方法は、

i) 試料をバイオマーカーを認識する結合剤にさらすことにより、試料中のバイオマーカーのレベルを定量する工程、または

ii) 薄層クロマトグラフィーを用いることにより、または試料をバイオマーカーの基質にさらして、その基質の変化をモニターすることにより、試料中のバイオマーカーの活性を測定する工程

を含む。

## 【 0 0 1 7 】

別の実施態様において、本発明は、患者から採取された試料中の複数のARDS関連バイオマーカーの同時測定用のバイオアフィニティーアッセイ法において使用するための診断キットであって、CD73および追加のバイオマーカーを含むバイオマーカーの数が、少なくとも2、好ましくは2~50、最も好ましくは2~8であるキットに関する。本発明によれば、このキットは、

(1) 固体支持体に固定されたまたは固体支持体に固定することができる一組の捕捉結合剤であって、各々が測定すべき特定のバイオマーカーに特異的である捕捉結合剤、および

(2) 一組の標識されたバイオアフィニティー成分であって、このような各標識されたバイオアフィニティー成分は、特定の固定化されたバイオマーカーに特異的なバイオアフィニティーを有するか、またはこのような各標識されたバイオアフィニティー成分は、特定の固定化されたバイオマーカーと結合部位について競争する能力を有するもの

を含む。

## 【 0 0 1 8 】

第3の実施態様において、本発明は、患者におけるARDSの進行をモニターする方法

に関し、異なる時点で患者から採取された試料中の少なくとも2、好ましくは2～50、最も好ましくは2～8のARDS関連バイオマーカーが測定され、そして、そのバイオマーカーの1つがCD73タンパク質である。この方法は、後の時点で採取された試料中において得られたバイオマーカーのレベルまたは活性を、先の時点で採取された試料中の同じバイオマーカーのレベルまたは活性と比較することに基づき、特定のバイオマーカーのレベルまたは活性の好ましい変化が疾患の退縮を表し、特定のバイオマーカーのレベルまたは活性の有害な変化が疾患の悪化を表す。

【0019】

第4の実施態様において、本発明は、ARDSを患う患者の治療方法であって、ARDSの治療に有効な治療的に活性な薬剤を患者に投与することによる方法に関し、その投与は、本発明によるARDSの進行のモニタリングに使用される1つ以上のバイオマーカーが、

10

好ましい変化を示すことをやめる、または好ましくない変化が示され始めるとすぐに開始される。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1A】捕捉結合剤が結合できるスポットを有する支持体を示す。

【図1B】捕捉結合剤が固定された図1Aの支持体を示す。

【図1C】測定すべきバイオマーカーが捕捉結合剤に固定されている図1Bの支持体を示す。

20

【図1D】標識化された結合剤が、測定すべきバイオマーカーに固定されている図1Cの支持体を示す。

【図2】バイオマーカーに対する一次抗体および二次抗体のアセンブリを含む標識された抗体を示し、二次抗体は標識を有し、かつ一次抗体のFc領域に結合する。

【図3】時間の関数として、一組の測定されたバイオマーカーのレベルに関する曲線を示す。B1からB4についての全線は、経時変化が好ましいものであることを示している。B5についての点線は、そのレベルの減少が有害な変化を表していることを意味する。

【図4a】ALIまたはARDSから回復している患者群についてバイオマーカーのレベルを時間の関数として示す。

30

【図4b】ALIまたはARDSから回復している患者群についてバイオマーカーのレベルを時間の関数として示す。

【図4c】ALIまたはARDSから回復している患者群についてバイオマーカーのレベルを時間の関数として示す。

【図4d】ALIまたはARDSから回復している患者群についてバイオマーカーのレベルを時間の関数として示す。

【図4e】ALIまたはARDSから回復している患者群についてバイオマーカーのレベルを時間の関数として示す。

【図4f】ALIまたはARDSから回復している患者群についてバイオマーカーのレベルを時間の関数として示す。

40

【図4g】ALIまたはARDSから回復している患者群についてバイオマーカーのレベルを時間の関数として示す。

【図4h】ALIまたはARDSから回復している患者群についてバイオマーカーの活性を時間の関数として示す。

【図5】一例として、ALIまたはARDSから回復している1人の患者について、可溶性CD73の活性およびレベル（濃度）の両方を時間の関数として示す。可溶性CD73活性（・、左y軸）および可溶性CD73濃度（・、右y軸）を、同じ試料のアリコートから測定した。図5は、活性および濃度の測定値が同等であることを示す。CD73（図5）およびIL-6（図4b）の値が、血漿濃度の劇的な変化を示し、好ましい変化を意味することが分かる。

50

## 【発明を実施するための形態】

## 【0021】

試料は、細胞を浸し取り囲むあらゆる組織液とすることができる。その用語は、例えば、血漿、血清、全血、リンパ液、尿、滲出液（胸膜の、腹膜の）、および脳脊髄液を含む。

## 【0022】

A R D S 関連バイオマーカーは、患者由来の試料中に存在する一組のバイオマーカーを意味する。一組のバイオマーカーは、少なくとも2つ、好ましくは2つから8つのバイオマーカー、特におおよそ5つのバイオマーカーを含み、その1つがC D 7 3タンパク質である。他のバイオマーカーの例としては、サイトカインが挙げられる。サイトカインは、シグナル伝達化合物として生物において使用されるタンパク質またはペプチドである。サイトカインは、例えば、インターフェロン、インターロイキン、特にI L - 6、エオタキシンなどのケモカインなどを含む。他の適切なバイオマーカーの例としては、C R P（C - 反応性タンパク質）および他のペントラキシンなどが挙げられる。

10

## 【0023】

好ましくは、バイオマーカーは、次の：I L - 1・、I L - 1 r a、I L - 2、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 7、I L - 8、I L - 9、I L - 10、I L - 12（p 7 0）、I L - 13、I L - 15、I L - 17 A、塩基性F G F、エオタキシン、G - C S F、G M - C S F、I F N - ・、I P - 10、M C P - 1、M I P - 1・、M I P - 1・、P D G F - B B、R A N T E S、T N F - ・、V E G F、I L - 1・、I L - 2 R・、I L - 3、I L - 12（p 7 0）、I L - 16、I L - 18、C T A C K、G R O - ・、H G F、I F N - ・2、L I F、M C P - 3、M - C S F、M I F、M I G、・ - N G F、S C F、S C G F - ・、S D F - 1・、T N F - ・、T R A I L、C D 7 3、C R P、ネオプテリン、M x A、およびベータ - 2 - ミクログロブリンを含む群から選択される。

20

## 【0024】

特に好ましいバイオマーカーのセットは、C D 7 3およびI L - 6を含み、これら2つのバイオマーカー、またはこれら2つのバイオマーカーと1つまたは数個の追加のバイオマーカーとの組み合わせのいずれも含む。特に、そのような追加のバイオマーカーは、I L - 8、I L - 15、エオタキシン、M P C - 1、M I P - 1 aおよびI L - 1 r aからなる群より選択される。好ましくは、このようなバイオマーカーのセットは、バイオマーカーC D 7 3、I L - 6、I L - 8、I L - 15、エオタキシン、M P C - 1、M I P - 1 aおよびI L - 1 r aの3つから8つを含み、少なくともそれらの2つがC D 7 3およびI L - 6である。特に好ましいセットは、8つのバイオマーカーC D 7 3、I L - 6、I L - 8、I L - 15、エオタキシン、M P C - 1、M I P - 1 aおよびI L - 1 r aすべてを含む。

30

## 【0025】

1つの選択肢において、バイオマーカーの活性が測定される。これは、例えば、薄層クロマトグラフィーを用いることにより、または試料をバイオマーカーの基質にさらし、その基質の変化をモニターすることにより行われる。

40

## 【0026】

バイオマーカーの活性は、例えば、公表されたプロトコールに従って、薄層クロマトグラフィーを用いて測定することができる。この活性はまた、適切な基質の変換を測定する任意の酵素アッセイを用いて測定することもできる。例えば、C D 7 3については、活性は、C D 7 3基質として用いることのできるA M Pまたは他のプリンモノヌクレオチドの対応するヌクレオシドへの変換により測定することができる。例えば、そのアッセイは、放射能標識された基質または蛍光標識された基質の変換に基づくことができる。検出方法は、基質濃度の減少の定量化、または生成物濃度もしくはリン酸基の放出の増加の定量化を利用することができる。反応のC D 7 3依存は、A M P C Pなどの既知のC D 7 3阻害剤の存在下または非存在下でアッセイを行うことにより決定することができる。

50

## 【 0 0 2 7 】

通常、活性測定のためのレポーター細胞株は、目的の化合物または分子（すなわちバイオマーカー）が、特にレポーター遺伝子の発現を誘導する遺伝子改変細胞株である。そのようなレポーター遺伝子発現は、定量可能な光生成または他の測定可能な機能を生じることができる。レポーター遺伝子活性の定量化は、その後、目的の化合物または分子の活性および/またはレベルを算出するために使用することができる。

## 【 0 0 2 8 】

上述のバイオマーカーに特異的なモノクローナル抗体は、文献に記載されており、それらはバイオラッド ラボラトリーズ社（BioRad Laboratories, Inc.）、イエナ バイオサイエンス社（Jena Bioscience GmbH）およびシノ バイオロジカル社（Sino Biological, Inc.）などの多くの商業的供給源から入手可能である。

10

## 【 0 0 2 9 】

「ARDS 関連バイオマーカー」の資格を得るためには、このバイオマーカーは、時間に対するバイオマーカーのレベルの変化が疾患の状態の変化を示すように、ARDS 疾患の状態に相関することがわかっていなければならない。最も強い関係を有するそれらのバイオマーカーは、ARDS バイオマーカーパネルに組み込まれることができる。例えば、1つの時点から後の時点までのCD73のレベルの増加は、治療的に活性な薬剤による治療の有効性およびその結果としてのARDSの退縮を示している。しかしながら、CRPについては、レベルの増加は疾患の悪化を示している。したがって、まず、そのレベルの増加または減少が疾患の状態についての好ましい変化なのか、有害な変化なのかを見つけるために各適切なバイオマーカーを調査することが重要である。

20

## 【 0 0 3 0 】

「バイオアフィニティーアッセイ」は、バイオマーカーがタンパク質である場合には免疫アッセイとすることもできる。あるいは、バイオマーカーが核酸の場合には、ハイブリダイズアッセイを意味する。

## 【 0 0 3 1 】

「結合剤」（捕捉結合剤または標識された結合剤）は、測定すべきバイオマーカーがタンパク質またはペプチドである場合、抗体など（例えば、アフィボディおよびアプタマー）を意味する。バイオマーカーが核酸の場合、結合剤は、好ましくはオリゴヌクレオチドである。

30

## 【 0 0 3 2 】

用語「固体支持体」は、例えば、マイクロスフェアまたはビーズであり、それらは標識を有する。あるいは、固体支持体は、マイクロタイタープレートまたはチップを意味する。好ましくは、固体支持体は、マイクロアレイなどの、バイオチップ技術における使用に適したチップである。ここで、マイクロアレイは、結果の変換、シグナル処理および表示のための更なる手段を含むバイオチップ技術アセンブリの構成要素である。

## 【 0 0 3 3 】

用語「抗体」は、ポリクローナルおよびモノクローナル抗体、その任意のフラグメントおよび遺伝的に改変された抗体を含むと理解されるべきである。

## 【 0 0 3 4 】

「標識」は、例えば、酵素または蛍光標識とすることができる。蛍光標識の特に好ましい群は、ランタニドキレートなどの時間分解蛍光標識である。標識が酵素の場合、その酵素のための基質が加えられ、酵素とその基質との後の反応が検出可能なシグナルを生成する。標識が蛍光標識の場合、レーザーなどの放射線により刺激が行われ、検出可能なシグナルが産生される。

40

## 【 0 0 3 5 】

好ましくは、測定すべきすべてのバイオマーカーは、タンパク質またはペプチドであり、それらの各々は、特定の捕捉抗体に固定化することができる。この場合、標識された結合剤も抗体である。各標識された抗体は、特定のバイオマーカーのエピトープに対するものであり、そのエピトープは、捕捉抗体に結合するエピトープとは異なる。

50

## 【0036】

複数のARD S関連バイオマーカーは、例えば以下にしたがって解釈されるバイオアフィニティーアッセイを用いて試料から同時に測定される。捕捉結合剤が、固体支持体の表面の所定の位置、通常、ピオチン化スポット、またはマイクロタイタープレートのウェルなどに固定される。捕捉結合剤は、したがって、固体支持体（マイクロタイタープレート）上にアレイ形式で配置されることになる。各捕捉結合剤は、測定すべき特定のバイオマーカーに特異的である。試料をアレイに加えること、およびバイオマーカーを、固定化された捕捉結合剤と共にその中でインキュベートすることにより、各バイオマーカーの対応する捕捉結合剤への固定化が生じる。

## 【0037】

バイオマーカーの検出は、二通りで、非競合のいわゆる「サンドウィッチアッセイ」により、または競合アッセイにより行うことができる。非競合アッセイにおいて、標識されたバイオアフィニティー成分、例えば標識抗体が、固定化されたバイオマーカーを有するプレートに加えられる。インキュベーションおよび任意には未結合の標識されたバイオアフィニティー成分の除去の後、標識が刺激され、検出可能なシグナルを与える。この種のアッセイでは、シグナルの強度が、直接固定化されたバイオマーカーの濃度に比例する。マイクロタイタープレート上の「サンドウィッチ」の位置が、どのバイオマーカーが検出されているのかの情報を与える。

## 【0038】

Luminox（登録商標）技術において、捕捉抗体はビーズに固定されており、特定の色が、特定の種類の捕捉抗体を表すように、蛍光色で標識される。検出すべきバイオマーカーを含む試料とのインキュベーションおよび一組の二次抗体（ビーズの色とは異なる蛍光色で標識された標識抗体）のその後の添加により、「ビーズ-捕捉抗体-バイオマーカー-標識抗体」を含むサンドウィッチが形成される。このような各サンドウィッチは、フローサイトメトリーに移され、各サンドウィッチは、デュアルレーザー装置を用いて分類および定量される。

## 【0039】

競合アッセイにおいては、試料由来の固定化されたバイオマーカーを有するプレートが、標識された一組の抗原にさらされ、各標識された抗原が、試料由来の対応する固定されたバイオマーカーと、捕捉結合剤上の結合部位について競合できる。標識が刺激されると、検出されるシグナルが、間接的に試料由来のバイオマーカーの濃度に比例することができる。

## 【0040】

本発明は、図面を参照することにより、より詳細に説明される。図1Aは、スポットS1～S5を有する支持体（マイクロタイタープレート）を示す。捕捉抗体C1～C5は、所定のスポットに結合されており（図1B）、所定のスポットは、その上への捕捉抗体の結合を有効にするためにピオチン化されている。各捕捉抗体は、測定される特定のバイオマーカーB1～B5に特異的である。試料を図1Bに示されるプレートに添加すると、各捕捉抗体は、捕捉抗体が立ち上がっている方にバイオマーカーを固定することができる。未結合のバイオマーカーは、標識抗体L1～L5の添加前に洗浄除去され得、それらのうちの1つの標識抗体が、特定の固定されたバイオマーカーに特異的である。標識Lの刺激により（標識Lに依存して放射または酵素基質の添加）、検出可能なシグナルが産生される。

## 【0041】

標識抗体は、必要な特異性およびラベルを有する単一の抗体であってもよい。あるいは、標識抗体は、バイオマーカーに対する一次抗体（PA）および二次抗体（SA）とのアセンブリであってもよく、二次抗体は、標識Lを有し、かつ一次抗体のFc領域に結合する。図2参照。このアセンブリは、検出したい全てのバイオマーカーのための標識抗体を作製する費用のかかるプロセスを回避することができる。

## 【0042】

10

20

30

40

50

方法を、別の時点で採取された試料で繰り返した場合、各標識した抗体から得られるシグナルは、時間に対して記録され、プロットされる(図3)。いくつかのバイオマーカー(B1およびB2)については、レベルの増加が、患者の疾患の好ましい変化を表し、一方、B3およびB4ではレベルの減少が好ましい変化を表す。対照的に、B5のレベルの減少は、患者の疾患の有害な変化を表し、したがって、その曲線は、好ましい変化を表す曲線から迅速に区別するために、好ましくは、異なる記号または色でプロットされる。

【0043】

測定から得られたデータは、任意には臨床観察や治療方法などと共に、データベースに集められる。

【0044】

本発明を、次の非限定的な実施例により説明する。

【実施例】

【0045】

実施例1

臨床試験において、ALIまたはARDSを患う26人の患者に、インターフェロンベータ-1aを10マイクログラムの用量で6日間連続で投与した。この治療は、治療無しで通常頻度で観察した場合と比較して死亡率を75%まで減少させた。患者由来の血清試料を次のバイオマーカー: IL-1ra (ra = 受容体アンタゴニスト)、IL-6、IL-8、IL-15、エオタキシン、MCP-1 (単球走化性タンパク質1)、MIP-1a (マクロファージ炎症性タンパク質) およびCD73について分析した。図4のa)~h)において、各バイオマーカーのレベル(CD73については活性)が、すべての患者の平均値として、標準偏差(S.E.M)と共に示され、時間に対してプロットされる。1日目は、インターフェロンベータ投与前の値を示す。2日目は、最初のインターフェロンベータ投与の22時間後の値を示す。3日目は、2回目の投与(2日目)の22時間後の値を示し、以下同じ。7日目は、インターフェロンベータの最終投与の22時間後のレベルを表す。図4は、バイオマーカー、IL-1ra、IL-6、IL-8、IL-15およびMCP-1のレベルが急速に、時間、すなわち患者の回復と共に減少していることを示す。他方、可溶性CD73活性(nmol/mL/hr)は、9日目、すなわち最終投与の2日後まで増加し、その後、基底線の値に向かって減少した。バイオマーカー、エオタキシンおよびMIP-1aのレベルも、時間、すなわち患者の回復と共に増加した。

【0046】

実施例2

可溶性CD73活性は、上述の試験において治療した患者のうちの1人の、示した時点(図5参照)での試料から、すでに公開されている薄層クロマトグラフィーに基づく技術を用いて測定された。この患者は、可溶性CD73活性の非常に強い誘導を示した。可溶性CD73濃度を、サンドウィッチアッセイの捕捉抗体および検出抗体の使用に基づくELISAアッセイにより測定した。可溶性CD73の活性および濃度は、同じ試料のアリコートから測定した。図5は、可溶性CD73活性および濃度が同様にふるまうことを示す。

【0047】

当然のことながら、本発明の方法は、多種多様な態様の形態で組み込まれることができ、本明細書に開示されているのはそのうちの数例のみである。他の実施態様が存在し、本発明の精神から逸脱しないことは当業者には明らかである。したがって、記載された実施態様は、説明のためのものであり、制限的なものとして解釈されるべきものではない。

10

20

30

40

【 図 1 A 】

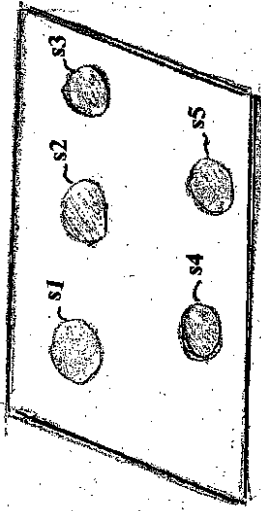


FIG. 1A

【 図 1 B 】

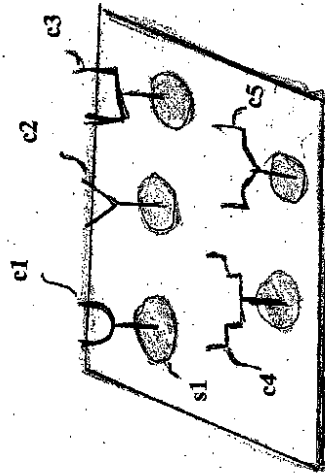


FIG. 1B

【 図 1 C 】

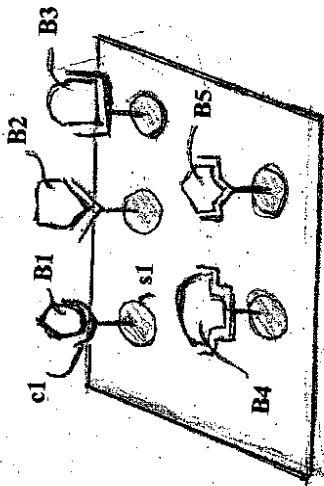


FIG. 1C

【 図 1 D 】

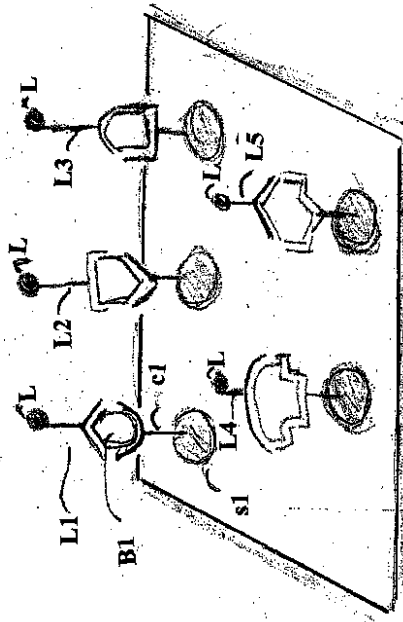


FIG. 1D

【 図 2 】

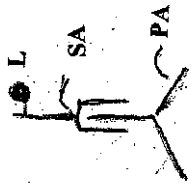
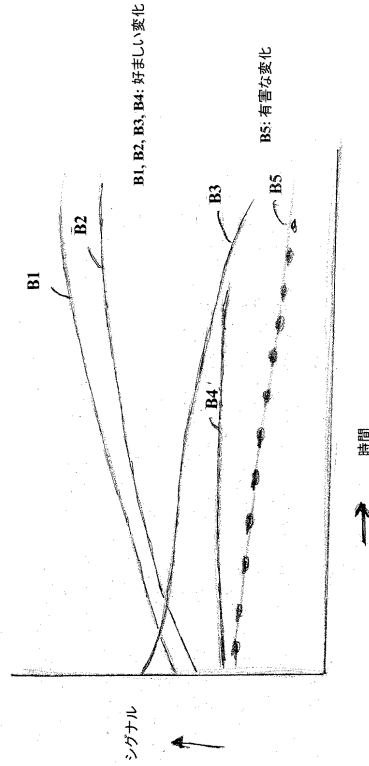
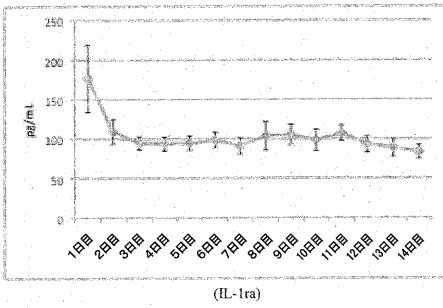


FIG. 2

【 図 3 】

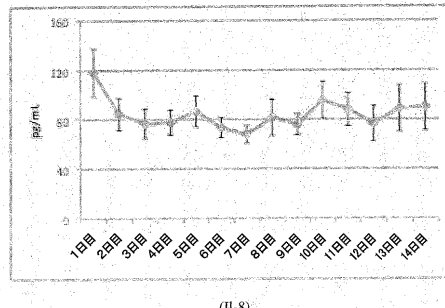


【 図 4 a 】



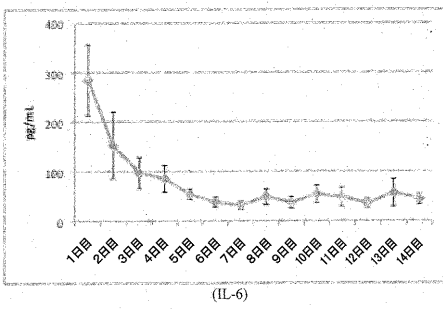
(IL-1ra)

【 図 4 c 】



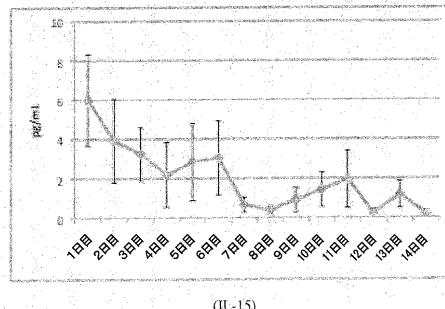
(IL-8)

【 図 4 b 】



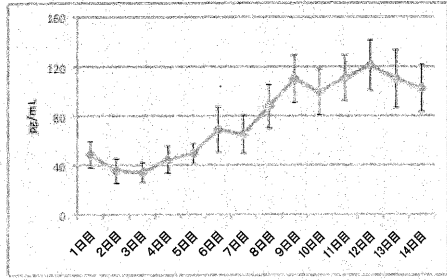
(IL-6)

【 図 4 d 】



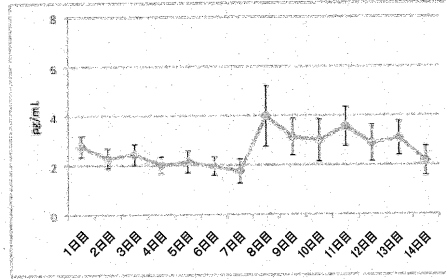
(IL-15)

【 図 4 e 】



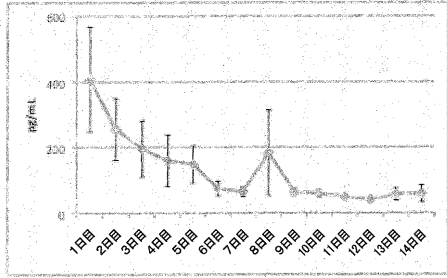
(エオタキシン)

【 図 4 g 】



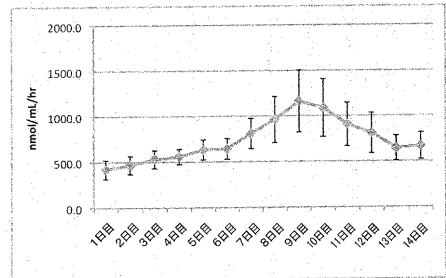
(MIP-1a)

【 図 4 f 】



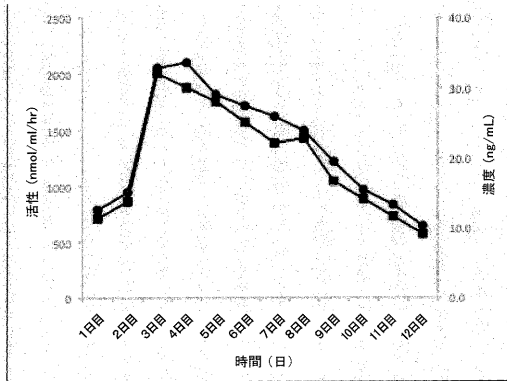
(MCP-1)

【 図 4 h 】



(CD73)

【 図 5 】



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/FI2014/050051
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet 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) IPC: G01N, C07K, C12N, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched FI, SE, NO, DK Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPODOC, WPI, Full-text, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CA, XPOAC, XPRD, XPESP, XPESP2		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2009053523 A1 (FARON PHARMACEUTICALS OY [FI]) 30 April 2009 (30.04.2009) claims 1-4, 10	1-21
Y	FREMONT, R. D. et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis: The Journal of Trauma, May 2010, Vol. 68, No. 5, pages 1121-1127 abstract; chapters "Biomarker plasma measurement" and "Conclusions"	1-10, 20-21
Y	WO 03056896 A2 (MOLECULAR STAGING INC [US]) 17 July 2003 (17.07.2003) chapters [03], [07], [08] and [27]; claims 1 and 9; figure 1	1-21
A	US 6190872 B1 (SLOTMAN GUS J [US]) 20 February 2001 (20.02.2001) claim 1; example 1	1-21
A		1-21
<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 application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 03 June 2014 (03.06.2014)		Date of mailing of the international search report 09 June 2014 (09.06.2014)
Name and mailing address of the ISA/FI Finnish Patent and Registration Office P.O. Box 1160, FI-00101 HELSINKI, Finland Facsimile No. +358 9 6939 5328		Authorized officer Stiina Kaikkonen Telephone No. +358 9 6939 500

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI2014/050051

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	BELLINGAN, G. J. et al. Serum Cd73 activity, an enzyme involved in endothelial barrier function, increases following Fp-1201 treatment of Ali/ ards patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011, vol. 183, p. A1680 the whole document	
A	WO 2008034621 A2 (UNIV EBERHARD KARLS [DE]) 27 March 2008 (27.03.2008) claims 1, 3 and 13	1-21
A	WO 2006039819 A1 (ST MICHAEL S HOSPITAL [CA]) 20 April 2006 (20.04.2006) page 2, line 27 – page 3, line 2; page 58, table 1	1-21
A	FRENZEL J. et al. Outcome prediction in pneumonia induced ALI/ARDS by clinical features and peptide patterns of BALF determined by mass spectrometry. PLOS ONE, October 2011, Vol. 6, No. 10, e25544, pp. 1-12 abstract; page 2, table 1; page 6, paragraph 4	1-21
A	The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome The Berlin definition. JAMA, 2012, Vol. 307, No. 23, pages 2526-2533 Table 1; page 2529, first column, paragraph Oxygenation	1-21

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FI2014/050051

**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.: 22, 23  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
a method for treatment of the human or animal body by therapy (Rule 39.1(iv)PCT)
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:

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 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.:

**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**  
**Information on patent family members**

International application No.  
PCT/FI2014/050051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
WO 2009053523 A1	30/04/2009	CA 2702635 A1	30/04/2009
		DK 2201376 T3	15/10/2012
		EP 2201376 A1	30/06/2010
		EP 2201376 B1	08/08/2012
		EP 2503338 A2	26/09/2012
		ES 2389751 T3	31/10/2012
		HR P20120743 T1	31/10/2012
		JP 2011501176 A	06/01/2011
		JP 4982610 B2	25/07/2012
		JP 2012159514 A	23/08/2012
		KR 20100059902 A	04/06/2010
		PT 2201376 E	20/08/2012
		SI 2201376 T1	28/09/2012
		US 2010209942 A1	19/08/2010
		US 2013217033 A1	22/08/2013
WO 03056896 A2	17/07/2003	AU 2002340271 A1	24/07/2003
		CA 2470389 A1	17/07/2003
		EP 1563083 A2	17/08/2005
		US 2004072237 A1	15/04/2004
US 6190872 B1	20/02/2001	AT 517182 T	15/08/2011
		AT 355379 T	15/03/2006
		AT 368051 T	15/08/2007
		AU 2461795 A	16/11/1995
		AU 692865 B2	18/06/1998
		AU 709633 B2	02/09/1999
		AU 5579596 A	29/11/1996
		AU 744671 B2	28/02/2002
		AU 7704998 A	30/12/1998
		BR 9507479 A	16/09/1997
		BR 9608326 A	08/03/2000
		CA 2188813 A1	02/11/1995
		CA 2188813 C	03/08/2010
		CA 2219081 A1	14/11/1996
		CA 2219081 C	24/02/2004
		CA 2291892 A1	03/12/1998
		CA 2291892 C	28/03/2006
		CN 1149319 A	07/05/1997
		CN 1309833 C	11/04/2007
		CN 1195375 A	07/10/1998
		CN 1636594 A	13/07/2005
		CN 1636594 B	29/08/2012
		DE 69535405 D1	12/04/2007

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
PCT/FI2014/050051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
		DE 69535405 T2	15/11/2007
		DE 69637179 D1	06/09/2007
		DE 69637179 T2	10/04/2008
		DK 1783215 T3	31/10/2011
		EP 1783215 A1	09/05/2007
		EP 1783215 B1	20/07/2011
		EP 1867721 A1	19/12/2007
		EP 0758399 A1	19/02/1997
		EP 0758390 A1	19/02/1997
		EP 0758390 B1	28/02/2007
		EP 0824546 A2	25/02/1998
		EP 0824546 B1	25/07/2007
		EP 0996632 A1	03/05/2000
		ES 2370155 T3	13/12/2011
		ES 2292174 T3	01/03/2008
		HK 1002457 A1	06/02/2008
		HU 9602952 D0	30/12/1996
		HU T76095 A	30/06/1997
		HU 9800784 A2	28/07/1998
		IL 113509 D0	31/07/1995
		IL 113509 A	18/12/2005
		JP 2001506506 A	22/05/2001
		JP H09512173 A	09/12/1997
		JP 3880064 B2	14/02/2007
		JP H10500210 A	06/01/1998
		JP H11508228 A	21/07/1999
		JP 3787157 B2	21/06/2006
		JP 2001151691 A	05/06/2001
		JP 2005046148 A	24/02/2005
		JP 3880593 B2	14/02/2007
		JP 2006213724 A	17/08/2006
		MX 9605109 A	30/08/1997
		MX 9708217 A	31/12/1997
		NO 964598 D0	30/10/1996
		NO 974943 D0	24/10/1997
		NO 974943 A	18/12/1997
		NZ 285501 A	26/02/1998
		NZ 307044 A	01/03/2002
		NZ 332903 A	28/04/2000
		PL 323256 A1	16/03/1998
		PT 1783215 E	31/10/2011
		RU 2000123250 A	10/08/2002
		US 2008311554 A1	18/12/2008
		US 6024688 A	15/02/2000
		WO 9529242 A1	02/11/1995
		WO 9530765 A1	16/11/1995
		WO 9635774 A2	14/11/1996

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.  
PCT/FI2014/050051

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
		WO 9854217 A1	03/12/1998
		US 2003064926 A1	03/04/2003
		US 7485439 B2	03/02/2009
		US 5639725 A	17/06/1997
		US 2003211518 A1	13/11/2003
		US 7297546 B2	20/11/2007
		US 5792845 A	11/08/1998
		US 2002164717 A1	07/11/2002
		US 6521439 B2	18/02/2003
		US 6949511 B1	27/09/2005
		US 2004023877 A1	05/02/2004
		US 7365159 B2	29/04/2008
		US 2004002459 A1	01/01/2004
		US 5885795 A	23/03/1999
		US 5733876 A	31/03/1998
		US 5776704 A	07/07/1998
		US 5861372 A	19/01/1999
		US 5837682 A	17/11/1998
		US 2010185399 A1	22/07/2010
		US 2002037847 A1	28/03/2002
		US 2001029246 A1	11/10/2001
		US 2002150957 A1	17/10/2002
		US 5945403 A	31/08/1999
		US 2008076113 A1	27/03/2008
		US 2009075369 A1	19/03/2009
		WO 2009120823 A1	01/10/2009
		US 2011238321 A1	29/09/2011
		US 8577620 B2	05/11/2013
		US 2014058683 A1	27/02/2014
		ZA 9503419 A	11/01/1996
.....			
WO 2008034621 A2	27/03/2008	DE 102006046411 A1	27/03/2008
.....			
WO 2006039819 A1	20/04/2006	None	
.....			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FI2014/050051

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.  
**G01N 33/573** (2006.01)  
**G01N 30/90** (2006.01)  
C07K 14/705 (2006.01)  
C07K 14/565 (2006.01)  
C12N 9/16 (2006.01)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード(参考)
<b>A 6 1 K 38/21 (2006.01)</b>			A 6 1 K	37/66		Z
<b>A 6 1 P 11/00 (2006.01)</b>			A 6 1 P	11/00		

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, 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, 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, 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, UG, US

(72) 発明者 ヤルカネン、マルック

フィンランド共和国、エフィー - 2 0 7 6 0 ピースパンリスチ、ラウボランチエ 7 9

(72) 発明者 ヤルカネン、シルパ

フィンランド共和国、エフィー - 2 0 7 6 0 ピースパンリスチ、ラウボランチエ 7 9

Fターム(参考) 4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ79 QR48 QS33 QX02

4C084 AA01 DA23 NA05 NA06 ZA592

专利名称(译)	测量急性呼吸窘迫综合征 ( ARDS ) 相关生物标志物的方法 , 监测患者ARDS进展和治疗的方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP2016513253A</a>	公开(公告)日	2016-05-12
申请号	JP2015557488	申请日	2014-01-22
申请(专利权)人(译)	法伦制药Osake Yukichua		
[标]发明人	マクシモウミカエル サルミマルコ ヤルカネンマルック ヤルカネンシルパ		
发明人	マクシモウ、ミカエル サルミ、マルコ ヤルカネン、マルック ヤルカネン、シルパ		
IPC分类号	G01N33/53 C12Q1/02 G01N33/533 G01N33/535 G01N37/00 A61K38/21 A61P11/00		
CPC分类号	A61K38/215 A61P11/00 G01N30/90 G01N33/6893 G01N2333/70596 G01N2800/125 G01N33/573 G01N33/6884 G01N2333/916 G01N2800/52 G01N2800/60		
FI分类号	G01N33/53.D C12Q1/02 G01N33/533 G01N33/535 G01N37/00.102 A61K37/66.Z A61P11/00		
F-TERM分类号	4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ79 4B063/QR48 4B063/QS33 4B063/QX02 4C084 /AA01 4C084/DA23 4C084/NA05 4C084/NA06 4C084/ZA592		
优先权	2013000049 2013-02-14 FI		
其他公开文献	JP6337020B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

<b>摘要(译)</b> 本发明涉及监测患者中ARDS进展的方法和治疗ARDS的方法。这种监测ARDS进展的方法是在较晚时间点采集的样品中获得的生物标志物的水平或活性与在较早时间点采集的样品中相同生物标志物的水平或活性进行比较。基于。生物标志物的水平或活性的有利变化指示疾病减轻（患者的康复），并且相反，生物标志物的水平或活性的不利变化指示疾病的恶化。例如，如果一种或多种监测的生物标志物的水平或活性停止显示出有利的变化，或开始显示出不利的变化，则患者的治疗在治疗ARDS方面是治疗有效的。通过施用活性剂可以增强它。本发明还涉及用于同时测量患者来源的样品中的多个双标记的方法，其中所述生物标记与ARDS相关。测量生物标志物的水平或活性。本发明还涉及可用于实施该方法的诊断试剂盒，特别是包括适用于生物芯片技术的包括芯片例如微阵列的试剂盒。	(21) 出願番号	特願2015-557488 (P2015-557488)	(71) 出願人	504459659	
	(86) (22) 出願日	平成26年1月22日 (2014. 1. 22)		ファロン ファーマシューティカルズ オ サケ ユキチア	
	(85) 翻訳文提出日	平成27年8月6日 (2015. 8. 6)		フィンランド共和国、エフィー-2052 0 ツルク、テキステカツ 6ペー	
	(86) 国際出願番号	PCT/FI2014/050051		(74) 代理人	110001896
	(87) 国際公開番号	W02014/125164		特許業務法人朝日奈特許事務所	
	(87) 国際公開日	平成26年8月21日 (2014. 8. 21)		(72) 発明者	マクシモウ、ミカエル
	(31) 優先権主張番号	20130049		フィンランド共和国、エフィー-2090 0 ツルク、プアリ 11 ゲー 21	
	(32) 優先日	平成25年2月14日 (2013. 2. 14)		(72) 発明者	サルミ、マルコ
	(33) 優先権主張国	フィンランド (FI)		フィンランド共和国、エフィー-2090 0 ツルク、アンニ-ツンカツ 22	
					最終頁に続く