

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02012/096245

発行日 平成26年6月9日(2014.6.9)

(43) 国際公開日 平成24年7月19日(2012.7.19)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>GO 1 N 33/68 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/68	2 GO 4 5
<b>GO 1 N 33/53 (2006.01)</b>	GO 1 N 33/53 Z N A D	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

出願番号	特願2012-552719 (P2012-552719)	(71) 出願人	591122956 三菱化学メディエンス株式会社 東京都港区芝浦四丁目2番8号
(21) 国際出願番号	PCT/JP2012/050226	(71) 出願人	000181147 持田製薬株式会社 東京都新宿区四谷1丁目7番地
(22) 国際出願日	平成24年1月10日 (2012.1.10)	(74) 代理人	100090251 弁理士 森田 憲一
(31) 優先権主張番号	特願2011-3016 (P2011-3016)	(74) 代理人	100139594 弁理士 山口 健次郎
(32) 優先日	平成23年1月11日 (2011.1.11)	(72) 発明者	松屋 毅 東京都港区芝浦四丁目2番8号 三菱化学 メディエンス株式会社内
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 敗血症の予後の予測方法

## (57) 【要約】

試料中の s C D 1 4 - S T を測定することを特徴とする、敗血症の予後の予測方法を開示する。本発明における測定対象である s C D 1 4 - S T は、敗血症患者においてその予後を予測するマーカーとして公知であるプロカルシトニンよりも優れたマーカーである。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

試料中の s C D 1 4 - S T を測定することを特徴とする、敗血症の予後の予測方法。

## 【請求項 2】

敗血症の疑いが生じてから 7 2 時間以内に s C D 1 4 - S T を測定する、請求項 1 に記載の予測方法。

## 【請求項 3】

予後予測が、敗血症における合併症併発の予測である、請求項 1 に記載の予測方法。

## 【請求項 4】

敗血症の予後を予測するための、試料中の s C D 1 4 - S T を測定する方法。

10

## 【請求項 5】

敗血症の疑いが生じてから 7 2 時間以内に s C D 1 4 - S T を測定する、請求項 4 に記載の測定方法。

## 【請求項 6】

敗血症の治療を行った後、s C D 1 4 - S T を測定する、請求項 4 に記載の測定方法。

## 【請求項 7】

予後予測が、敗血症における合併症併発の予測である、請求項 4 に記載の測定方法。

## 【請求項 8】

敗血症が疑われる患者又は敗血症患者から採取した試料中の s C D 1 4 - S T を測定する工程、及び  
s C D 1 4 - S T 値が健常者と比較して高値である場合に予後不良であると判断する工程を含む、敗血症の予後の予測方法。

20

## 【請求項 9】

前記判断工程において、s C D 1 4 - S T 値と予め決定した閾値とを比較する、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記判断工程において、s C D 1 4 - S T 値と、予め決定した各分位群とを相関させる、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 11】

該 s C D 1 4 - S T を免疫学的測定方法で測定する、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

30

## 【請求項 12】

敗血症の予後を予測するキットであって、  
( a ) s C D 1 4 - S T に特異的な抗体、  
( b ) 試料中の s C D 1 4 - S T の量と予後との相関を示す標準データ、  
( c ) 取扱説明書  
を含む、該キット。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、敗血症の予後の予測方法と、該方法を実施するキットに関する。

40

## 【背景技術】

## 【0002】

試料中の s C D 1 4 - S T を測定して敗血症を診断することが開示されている（非特許文献 1、特許文献 1）。また、s C D 1 4 - S T をその特異的抗体によって測定することも開示されている（特許文献 1、特許文献 2）。また、その早期検出及び重篤度を評価する方法が開示されている（特許文献 2、非特許文献 2 - 4）。そこでは、ある時点での患者の状態が重篤であるかそうでないかが評価できること、また、敗血症が生じた際に直ぐに敗血症であるか否かを評価できることが開示されているのみで、敗血症が疑われた際に s C D 1 4 - S T を測定することにより、該敗血症が生じてから数日から数十日後の、敗

50

血症の予後を予測できることは推測も開示もされていない。

【0003】

ところで、sCD14-ST以外の敗血症の診断マーカーとしてプロカルシトニン（PCT）が知られている。プロカルシトニンは、測定時において敗血症であるか否かの評価ができるだけでなく、敗血症の重篤度の程度の予測、すなわち、予後（特には死亡リスク）を評価できるとされており（非特許文献5）、米国FDAで敗血症の重篤度の程度を予測できるマーカーとして承認されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特許第4040666号明細書

【特許文献2】特開2005-106694号公報

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】J Infect Chemother 2005; 11: 234-238.

【非特許文献2】Medical Postgraduates 2010; 48: 25-27.

【非特許文献3】Therapeutic Reserach 2004; 25: 1689-1694.

【非特許文献4】ICUとCCV 2005; 29: 21-26.

【非特許文献5】Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 396-402.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

敗血症が疑われた後、それに対する適切な治療方針を迅速に決定することが求められている。本発明の課題は、敗血症患者においてその予後を予測するマーカーとして公知であるプロカルシトニンよりも優れた、予後予測に利用可能な新規マーカーを提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

前記課題の解決手段を鋭意探求する中で、本発明者は、敗血症が疑われた後72時間以内に、試料中のsCD14-STを測定することにより、その測定値あるいは程度から、敗血症が生じてから数日から数十日後に、その予後がどの程度重篤になるのか（いわゆるリスク層別化）、あるいは、死亡リスクを予測できることを発見し、本発明を完成した。

【0008】

本発明は、

[1] 試料中のsCD14-STを測定することを特徴とする、敗血症の予後の予測方法、

[2] 敗血症の疑いが生じてから72時間以内にsCD14-STを測定する、[1]の予測方法、

[3] 予後予測が、敗血症における合併症併発の予測である、[1]の予測方法、

[4] 敗血症の予後を予測するための、試料中のsCD14-STを測定する方法、

[5] 敗血症の疑いが生じてから72時間以内にsCD14-STを測定する、[4]の測定方法、

[6] 敗血症の治療を行った後、sCD14-STを測定する、[4]の測定方法、

[7] 予後予測が、敗血症における合併症併発の予測である、[4]の測定方法、

[8] 敗血症が疑われる患者又は敗血症患者から採取した試料中のsCD14-STを測定する工程、

10

20

30

40

50



「敗血症性ショック」とは、収縮期血圧<90mmHgまたは血圧保持のための薬剤介入の必要性によって明らかである低血圧を更に伴う「重症敗血症」をいう。

「敗血症の合併症」としては、多臓器機能不全症候群(MODS)、播種性血管内凝固症候群(DIC)、急性呼吸促進症候群(ARDS)、急性腎不全(AKI)などが挙げられる。敗血症の合併症は、敗血症が重症敗血症、敗血症性ショックと重篤度が高くなるにつれ、併発する可能性が高くなる。例えば「MODS(多臓器不全症候群)」は、複数の重要臓器が同時に機能障害を起こす症候群であり、SIRSとの関連で同定される。

本明細書で使用される「敗血症」は、敗血症の最終段階と関連する敗血症、「重症敗血症」「敗血症性ショック」及び前記「敗血症の合併症」の発病を含むが、限定されない敗血症の全ての段階を含む。

10

#### 【0014】

敗血症は、抗生物質および支持療法が可能であるにも関わらず、死亡症例の重大な原因となっている。最近の研究における推定では、米国において毎年751,000症例の重症敗血症が発生しており、その死亡率は30-50%である。2002年にアメリカ集中治療医学会(SCCM)とヨーロッパ集中治療医学会(ESICM)、およびISF(International Sepsis Forum)に所属する集中治療や感染症の専門家が、重症敗血症の死亡率を向こう5年間で25%低下させることを目的に、“Surviving Sepsis Campaign(SSC)”と称する国際的なプログラムを立上げ、その取組みの一環としてSurviving Sepsis Campaign guidelines(SSCG)が作成されている。このガイドラインは2004年にはじめてエビデンスに基づいた重症敗血症の診断・治療のガイドラインとして発表され、2008年にはその改訂版が発表されている〔Crit Care Med. 2008; 36: 296-327〕。これらのガイドラインは、重症敗血症に対する初期輸液療法(early-goal directed therapy)などを基盤とするものである〔New Engl. J. Med. 2001; 345: 1368-1377〕。

20

本ガイドラインに記載された敗血症の治療には、例えば抗菌薬、輸液療法、血管収縮薬、強心薬、ステロイド療法、血液製剤、血糖コントロール、血液浄化法〔持続的血液ろ過(CHF)、持続的血液ろ過透析(CHDF)、血液透析(HD)〕、外科手術(膿瘍ドレナージ、感染性壊死組織除去)などが挙げられているが、その他にエンドトキシン吸着療法(PMX)やα-グロブリン製剤も挙げられる〔Crit Care Med. 2008; 36: 296-327〕。敗血症治療剤は上記に例示した薬剤に限定されるものではないが、例えば、水島裕編集、「今日の治療薬 解説と便覧 2006」、南江堂(2006年)等が参考にできる。

30

#### 【0015】

本明細書において「予後」とは、敗血症が疑われてから患者がどのような経過をたどるのかを言う。例えば予後のリスクとして、人工呼吸治療、ICU(集中治療室)への移動、透析、合併症の併発、死亡等があり、それらのリスクは、従来知られているマーカーと比べて識別可能である。特に、透析リスクや死亡リスクは、精度良く予測することができる。

40

本明細書において予後の「予測」とは、敗血症が疑われてから患者がどのような経過をたどるのかを予測することを言う。「予測」する手法の一つとして、「リスク層別化」がある。「リスク層別化」とは、敗血症の重篤度によって分類して判別することである。重篤度による分類としては、高度、中度、低度などの病態の程度に分けることもできるし、SIRS、初期敗血症、重症敗血症、敗血症性ショックなどの病態の種類に分けることもできる。また、死亡リスク又は生存率を分類することもできる。

#### 【発明の効果】

#### 【0016】

本発明方法によれば、敗血症の発症の初期段階において、その予後の良否、例えば、予後の重篤度や、死亡リスク又は生存率を予測することができる。その予測の正確性は、米

50

国FDAで敗血症の重篤度の程度を予測できるマーカーとして承認されているプロカルシトニンと比べて、遙かに優れている。

また、本発明方法によれば、前記で予測された予後に合わせて、適切な治療方針を策定することができ、該治療後においても、その予後の良否、例えば、予後の重篤度や、死亡リスク又は生存率を予測することができる。すなわち、治療効果を予測することができる。

また、本発明方法によれば、予測された予後の重篤度に合わせて、敗血症の合併症を予測することができる。

また、本発明のキットは、本発明方法に用いることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

10

#### 【0017】

【図1】敗血症が疑われた患者(146名)に関して、来院時に採取した血漿検体のsCD14-ST値と来院後30日以内の生存率の関係を示すグラフである。I群~IV群におけるsCD14-ST値は、それぞれ、177~512pg/mL(I群)、524~927pg/mL(II群)、950~1810pg/mL(III群)、1858pg/mL以上(IV群)である。

【図2】敗血症が疑われた患者(146名)に関して、来院時に採取した血漿検体のsCD14-ST値と来院後30日以内の生存率の関係を示すグラフである。閾値を920ng/mLとし、閾値よりも低い値を示す患者群がa群、閾値又はそれよりも高い値を示す患者群がb群である。

20

【図3】図2と同じ患者に関して、来院時に採取した血漿検体のプロカルシトニン(PC T)値と来院後30日以内の生存率の関係を示すグラフである。閾値を1.86ng/mLとし、閾値よりも低い値を示す患者群がa群、閾値又はそれよりも高い値を示す患者群がb群である。

【図4】敗血症が疑われた患者(146名)に関して、来院時に採取した血漿検体のsCD14-ST値とPC T値それぞれに対して来院後30日以内の死亡率をROC分析で比較を行った結果を示すグラフである。

【図5】敗血症が疑われた患者(146名)に関して、来院時(a群)、24時間後(b群)、72時間後(c群)に血漿検体を採取し、各採血ポイントのsCD14-ST値に対して来院後30日以内の死亡率をROC分析により比較を行った結果を示すグラフである。

30

【図6】図5と同じ患者に関して、来院時(a群)、24時間後(b群)、72時間後(c群)に血漿検体を採取し、各採血ポイントのPC T値に対して来院後30日以内の死亡率をROC分析により比較を行った結果を示すグラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0018】

本発明の予測方法又は測定方法(以下、本発明方法と称する)では、被検対象者、特に、敗血症が疑われる患者又は敗血症患者から採取した試料中のsCD14-STを測定する。このような被検対象者には、例えば、抗菌剤治療を必要とする感染症、あるいは、悪化した感染症の患者も含まれる。

40

sCD14-STの測定方法それ自体は公知であり、タンパク質の各種の公知分析方法、例えば、抗体を用いる免疫学的分析方法、電気泳動等の生化学的分析方法により実施することができ、臨床検査用の自動分析機を使用することもできる。RNAアプタマーなど、抗体と類似の性質を有する物質を利用する分析方法も本発明の一部である。

#### 【0019】

例えば、特許第4040666号明細書には、ヒトsCD14-STの測定方法、より具体的には、配列番号2に記載の16アミノ酸残基からなるペプチド(特許第4040666号明細書に記載のS68ペプチド)を抗原として作製したポリクローナル抗体(S68抗体)、モノクローナル抗体(F1146-17-2抗体)と、抗CD14抗原モノクローナル抗体(例えば、F1031-8-3抗体、F1106-13-3抗体等)との組

50

合せを用いたサンドイッチEIA系〔特許第4040666号明細書の実施例7-(1)〕が開示されており、本発明方法に適用することができる。

また、後述する実施例に示すように、sCD14-STの測定は、磁性粒子を使用した化学発光酵素免疫測定法により、自動化学発光免疫測定装置(PATHFAST;三菱化学メディエンス社)を使用して実施することもできる。

#### 【0020】

本発明方法で用いる試料としては、sCD14-STの測定が可能である限り、特に限定されるものではなく、例えば、血液試料(例えば、全血、血漿、血清)、尿、リンパ液、脳脊髄液、その他の体液を用いることができる。

#### 【0021】

本発明方法では、試料中のsCD14-ST濃度の上昇を、予後不良の指標とする。例えば、後述する実施例2に示すように、sCD14-ST値が高くなるにつれて生存率が低くなり、sCD14-ST値が高値である患者群(IV群;1858pg/mL以上)では生存率が35%であった。このように、本発明方法では、sCD14-ST値が高値を示す場合には、敗血症の予後の状態が不良であり、死亡リスクが高いと判定することができる。一方、sCD14-ST値が低値を示す場合には、敗血症の予後の状態が良好であり、死亡リスクが低いと判定することができる。例えば、試料中のsCD14-ST濃度が健常人の分位数(例えば、中央値)より高ければ、敗血症の予後の状態が不良であると判定できる。また、Cox回帰やロジスティック回帰などの統計学的手法によって行うことができる。また、sCD14-ST値の程度によって、敗血症の予後の重篤度を予測することができる。判定のための基準は、事前に用意しておいた「閾値」を使用することができる。

10

20

#### 【0022】

本発明方法において、予後予測を行うためのsCD14-ST濃度の閾値は、種々条件、例えば、性別、年齢などにより変化することが予想されるが、当業者であれば、被験者に対応する適当な母集団を適宜選択して、その集団から得られたデータを統計学的処理を行うことにより、判定用閾値を決定することができる。前記母集団としては、健常人群、敗血症群、敗血症の各病態の程度群、敗血症の各病態の種類群などが選択できる。後述する実施例4では、図4に示すROC(receiver operating characteristic)分析を行うことにより、1108pg/mLの最適カットオフ値(感度=78%、特異度=66%)を決定している。本発明方法では、判定用閾値を決定し、試料中のsCD14-ST濃度の測定値と判定用閾値を比較することにより、医師の判断を必要とすることなく、自動的に、敗血症の予後の予測を行うことができる。

30

#### 【0023】

本発明方法において、検体の採取時期は、敗血症の疑いが生じた段階、治療を行った後などが好ましいが、患者が入院してから経時的に採取しても良い。具体的には、病院や救急病棟に初めて入院した時、集中治療室での治療前・治療後、治療後24時間、治療後48時間、治療後72時間などが挙げられる。

#### 【0024】

本発明方法の第1の態様としては、敗血症の発症の初期段階に、その予後を予測することができる。敗血症の発症の初期段階とは、敗血症の疑いが生じた段階も含まれる。

40

敗血症の疑いが生じた段階とは、例えば、従来の臨床症状が敗血症の臨床的疑いを支持するのに十分な段階の前の、敗血症の早期段階をいう。本発明の方法は、従来の診断ガイドラインを使用して敗血症と認められる時より前に敗血症を検出するために使用することができるので、特定の実施態様において、初期敗血症における患者の疾患状態は、敗血症の徴候がより臨床的に明らかであるときよりも過去にさかのぼって確認される。すなわち、医師が臨床症状により、敗血症の臨床的疑いをもった段階ということもできる。具体的には、患者が病院やICU等に運ばれてから72時間以内に、医師が敗血症の臨床的疑いをもった段階をいう。患者が敗血症になる正確な機構は、本発明の重要な実施態様ではない。本発明の方法は、感染過程の起源とは独立して敗血症の発症を検出することができ、

50

敗血症の疑いが生じた段階で、その予後の予測を行うことができるので非常に有用である。

【0025】

本発明方法の第2の態様としては、敗血症の治療効果に起因する予後を予測する事が出来る。治療効果に起因する予後を予測するとは、特に限定するものではないが、次のような治療効果をモニタリングする使い方が考えられる。例えば、来院後に治療を行う前、治療を行った後、治療効果が現れる時期に検体を採取し、治療を行ったにも関わらず設定した閾値を超えた場合に、治療効果がなく予後不良が予測される。また、来院時にすでに閾値を超えた病態から治療によって閾値よりも低下した場合は、治療効果があり予後が良いと予測される。

10

【0026】

本発明方法の第3の態様としては、敗血症の合併症を生じるか予測する事が出来る。敗血症の合併症を生じるか予測するとは、特に限定するものではないが、設定した閾値を超えた場合に合併症併発の可能性が高くなると予測される。また、設定した閾値よりも低値の場合は、合併症併発の可能性が低くなると予測される。

【0027】

本発明のキットは、本発明方法を実施するのに用いることができ、

- (a) sCD14 - STに特異的な抗体、
  - (b) 試料中のsCD14 - STの量と予後との相関を示す標準データ、
  - (c) 取扱説明書
- を含む。

20

【0028】

本発明のキットに用いる前記抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体のいずれであることもできる。また、sCD14 - STへの特異的結合能を保持する抗体断片、例えば、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、又はFvとして、キットに用いることもできる。

更に、前記抗体は、そのままの状態でもキットに用いることもできるし、利用する免疫学的手法に基づいて、それに適した形態、例えば、ラテックス凝集免疫測定法を利用するのであれば、ラテックス担体に固定した状態で、磁性粒子などを利用した高感度測定法を利用するのであれば、磁性粒子に固定した状態で、イムノクロマトグラフ法などの基板を利用する方法であれば、基板に固定した状態で、標識物質(例えば、酵素、蛍光物質、化学発光物質、放射性同位体、ビオチン、アビジン)による標識の必要があれば、標識化した状態で、キットに用いることもできる。

30

【0029】

本発明のキットに含まれる前記標準データは、試料中のsCD14 - STの量と予後との相関を示すものである限り、特に限定されるものではないが、例えば、判定用閾値、あるいは、判定用閾値を算出するためのオリジナルデータ又は統計処理データなどを挙げる事ができる。該標準データは、前記取扱説明書中に記載されても良いし、別にデータシートとして添付しても良い。また、添付される文書の形態は、紙、CD-ROM等の電子媒体、ホームページ等からのダウンロードも含まれる。

40

また、本発明のキットに含まれる前記取扱説明書は、少なくとも、試料中のsCD14 - STの量と敗血症の予後との関係に言及するものであれば、特に限定するものではなく、前記言及に加え、例えば、本発明のキットを使用する免疫学的測定の実施手順に関する説明、得られた測定値に基づいて予後を予測する手順に関する説明、キット自体の保存・取り扱いなどに関する注意事項などを含むことができる。

【実施例】

【0030】

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

【0031】

50

敗血症の前向き研究として1施設の臨床現場で一定期間、登録された救急患者を対象に行った。なお、この試験は倫理委員会の承認を得て行った。試験に登録された患者は、重症感染症の徴候が認められて救急病院に入院した18才以上の男女で、以下4項目のうち2項目以上を満たし、明らかな敗血症の徴候あるいは敗血症が強く疑われた場合を対象とした。

1) 体温 > 38 または < 36

2) 心拍数 > 90回/分

3) 呼吸数 > 20回/分または  $P a C O_2 > 4.3 k P a$

4) 白血球数 > 12000、< 4000 /  $m^3$  または未熟型白血球 > 10%

試験登録時の感染の有無は、血液培養結果を必須とせず、医師が患者の臨床所見や症状を見て判断を行なった。なお、試験登録後の血液培養結果により、敗血症ではないSIRSであると判明した患者は対象外とした。

10

#### 【0032】

sCD14 - STの測定に使用するサンプルは、患者から入院直後、24時間後、72時間後にEDTA血漿を採取し、測定するまで - 70 で保存した。入院直後とは、入院してから6時間以内の事を示す。

また、入院後の重症度の判定は、“Acute Physiology And Chronic Health Score II” (APACHEII)、“Glasgow Coma Scale” (GCS)、“Sepsis-related Organ Failure Assessment Score” (SOFA)、“Mortality in Emergency Department Sepsis” (MEDS)を用いて行った。

20

予後の判定は、救急病院に入院してから30日以内に死亡した日、または集中治療室(ICU)へ移動、人工呼吸、腎代替療法(例えば、透析)のいずれかの状態に移行した日で行った。30日以内に退院した場合には、30日後に電話で生死状態を確認した。

#### 【0033】

##### 《実施例1：sCD14 - STの測定方法》

sCD14 - STの測定は、特許第4040666号明細書の実施例7 - (1)を改変して行った。すなわち、アルカリフォスファターゼ(ALP)標識したポリクローナル抗体(S68抗体)と、磁性粒子(JSR社製)に固定化したモノクローナル抗体(F1031-8-3抗体)を使用し、自動化学発光酵素免疫測定装置であるPATHFAST(三菱化学メディエンス社製)で測定した。アルカリフォスファターゼ(ALP)標識したポリクローナル抗体(S68抗体)は、該ポリクローナル抗体(S68抗体)のFab'画分を調製し、マレイミド法によりALPと結合させて作製した。発光基質は、CDP-star(アプライドバイオシステム社製)を使用した。

30

測定は以下の手順に従って行った。まず、検体を磁性粒子固定化抗体とALP標識抗体を反応させ、検体中のsCD14 - STと前記2つの抗体で複合体を形成させた後、この複合体を磁力体で収集し、結合しなかったALP標識抗体を除いた。発光基質を加え、発光量をsCD14 - ST量として検出した。

40

#### 【0034】

##### 《実施例2：sCD14 - ST値と生存率の関係》

敗血症が疑われた患者146名を対象に、来院時に採取した血漿検体のsCD14 - ST値と来院後30日以内の生存率の関係を図1に示す。sCD14 - ST測定は、実施例1に従って行った。図1において、横軸は、患者来院後の経過日数を示す。縦軸は生存率(低くなるほど死亡率が高い)を示す。

#### 【0035】

sCD14 - ST値を4段階[177 ~ 512 pg/mL(図1におけるI群)、524 ~ 927 pg/mL(II群)、950 ~ 1810 pg/mL(III群)、1858 pg/mL以上(IV群)]に分類し分析したところ、値が高くなるにつれて生存率が低くなり、来院時に1858 pg/mL以上のsCD14 - ST値を示した患者群IVでは生存率3

50

5%であった(III群とIV群との間の有意性： $P < 0.0005$ )。以上の結果から、sCD14-ST値は、敗血症患者の死亡リスクを予測できることが判明した。

#### 【0036】

《実施例3：プロカルシトニン(PCT)とsCD14-STによる生存率の比較評価》

敗血症が疑われた患者146名(実施例2と同じ)を対象に、来院時に採取した血漿検体のsCD14-ST値、PCT値それぞれに対し来院後30日以内の生存率の関係を図2(sCD14-ST)及び図3(PCT)に示す。sCD14-ST測定は、実施例1に従って行った。PCT測定は、Kryptor automated analyzer(BRAHMS社、ドイツ)専用測定試薬を用いた。sCD14-STは920ng/mLを閾値、PCTは1.86ng/mLを閾値とした場合の生存率を示した。閾値は、それぞれ試験に登録された患者の来院時の測定値の中央値を用いた。閾値よりも低い値を示す患者群を「a」群とし、閾値又はそれよりも高い値を示す患者群を「b」群とした。横軸は、患者来院後の経過日数を示す。縦軸は生存率(低くなるほど死亡率が高い)を示す。sCD14-STは、PCTに対し精度良く生存率を評価でき、また、死亡リスクを予測できることが判明した。

10

#### 【0037】

《実施例4：PCTとsCD14-STのROC分析による比較評価》

敗血症が疑われた患者146名(実施例2と同じ)を対象に、来院時に採取した血漿検体のsCD14-ST値とPCT値それぞれに対して来院後30日以内の死亡率をROC分析で比較を行った。sCD14-ST測定は、実施例1に従って行った。PCT測定は、Kryptor automated analyzer(BRAHMS社、ドイツ)専用測定試薬を用いた。図4において、横軸は「100-(特異度)」であり、縦軸は「感度」である。

20

#### 【0038】

sCD14-STのAUC(0.779)は、PCTのAUC(0.521)に対し大きかった。PCTは、米国FDAで敗血症の重篤度の程度を予測できるマーカーとして承認されているが、この結果からsCD14-STの方が、高精度に予測できることが確認された。

#### 【0039】

《実施例5：敗血症患者来院後72時間以内の各採血ポイントにおけるPCTとsCD14-STの値と生存率比較評価》

敗血症が疑われた患者を対象に、来院時、24時間後、72時間後に血漿検体を採取し、各採血ポイントのsCD14-ST値、PCT値に対して来院後30日以内の死亡率をROC分析により比較を行った。なお、全ての採血ポイントでデータが得られた患者(sCD14-ST値は68名を、PCT値は32名)を対象とした。sCD14-ST測定は、実施例1に従って行った。PCT測定は、Kryptor automated analyzer(BRAHMS社、ドイツ)専用測定試薬を用いた。結果を図5(sCD14-ST)及び図6(PCT)に示す。来院時のAUCを折れ線a、24時間後のAUCを折れ線b、72時間後のAUCを折れ線cで示す。sCD14-STは、72時間以内のいずれのポイントで測定しても、安定して精度よく、来院後30日以内の死亡リスクを予測できることが示された。

30

40

#### 【0040】

《実施例6：敗血症患者来院時におけるPCTとsCD14-STの値と予後の比較評価》

実施例2から5に先立って行った小規模な臨床試験において、敗血症が疑われた患者68名を対象に、来院時に血漿検体を採取し、sCD14-ST値、PCT値に対して来院後30日以内の状態(人工呼吸治療、ICU(集中治療室)への移動、透析、死亡)をROC分析により比較を行った。sCD14-ST測定は、実施例1に従って行った。PCT測定は、Kryptor automated analyzer(BRAHMS社、ドイツ)専用測定試薬を用いた。ROC解析によるAUC値を表1に示す。sCD14-

50

STは、いずれの指標でもPCTよりもそれらのリスクが高いことを予測することができ、更に、透析や死亡については、非常に精度良く予測できることが示された。

【0041】

【表1】

状態 マーカー	人工呼吸治療	透析	ICUへの移動	死亡
PCT	0.578	0.576	0.611	0.517
sCD14-ST	0.611	0.882	0.646	0.838

10

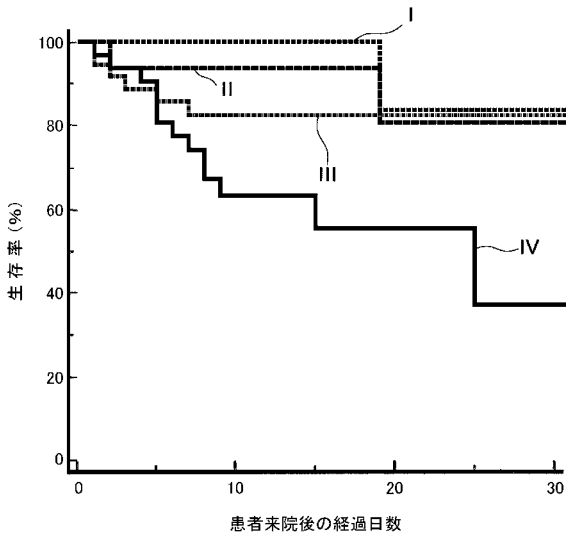
【産業上の利用可能性】

【0042】

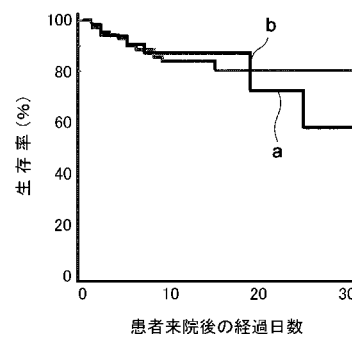
本発明は、敗血症が疑われる患者の予後（特には死亡リスク）の予測に利用することができる。

以上、本発明を特定の態様に沿って説明したが、当業者に自明の変形や改良は本発明の範囲に含まれる。

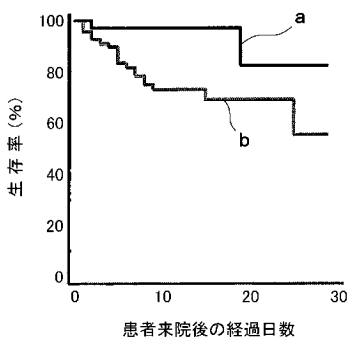
【図1】



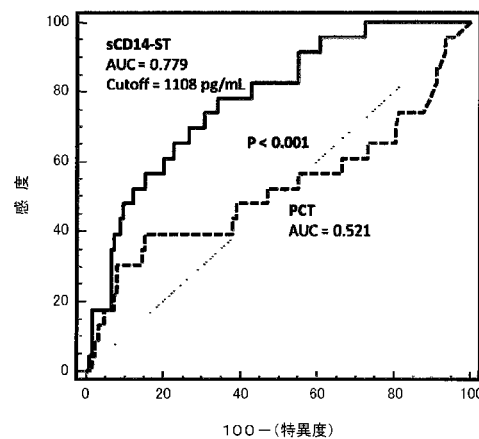
【図3】



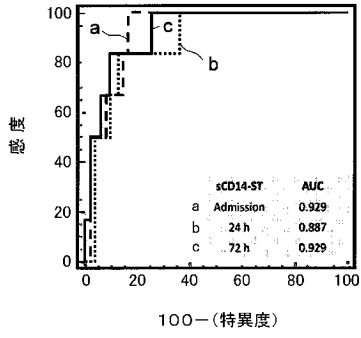
【図2】



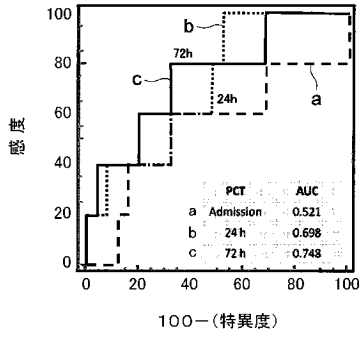
【図4】



【 図 5 】



【 図 6 】



【 配列表 】

2012096245000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2012/050226
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> G01N33/53 (2006.01) i  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N33/53  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2012 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2012 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2012  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Shigeatsu ENDO et al., "Usefulness of Soluble CD 14 Subtype Which as Is a New Diagnostic Marker for Sepsis", Japan Journal of Critical Care for Endotoxemia, 2005, vol.9, no.1, pages 46 to 50	1-12
Y	WO 2009/142303 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 November 2009 (26.11.2009), entire text; particularly, claims; paragraphs [0013], [0033] & US 2011/0086381 A1 & EP 2280279 A1 & CA 2725144 A & CN 102037359 A	1-12
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 15 March, 2012 (15.03.12)		Date of mailing of the international search report 27 March, 2012 (27.03.12)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/050226

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2010-520996 A (Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co. KG.), 17 June 2010 (17.06.2010), entire text; particularly, claims & EP 2060920 A1 & EP 2118665 A & WO 2008/109903 A1 & AT 504943 A & CA 2680537 A & CN 101632022 A & RU 2009137583 A & AT 504943 A1	1-12
Y	JP 2008-525110 A (Biosite, Inc.), 17 July 2008 (17.07.2008), entire text; particularly, claims & JP 2007-518062 A & US 2005/0148029 A1 & US 2005/0164238 A1 & US 2008/0050832 A1 & US 2009/0004755 A1 & US 2010/0240078 A1 & EP 1836493 A & EP 1673465 A & EP 2167962 A & WO 2006/071583 A2 & WO 2005/033327 A2 & WO 2009/006347 A2 & CA 2537668 A	1-12

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 2 / 0 5 0 2 2 6									
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/53 (2006.01)i											
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/53											
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2012年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2012年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2012年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2012年	日本国実用新案登録公報	1996-2012年	日本国登録実用新案公報	1994-2012年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2012年										
日本国実用新案登録公報	1996-2012年										
日本国登録実用新案公報	1994-2012年										
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)											
C. 関連すると認められる文献											
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号									
Y	遠藤重厚 他, 新しい敗血症の診断マーカーである可溶性CD14サブタイプの有用性について, エンドトキシン血症救命治療研究会誌, 2005, Vol. 9, No. 1, Page. 46-50	1-12									
Y	WO 2009/142303 A1 (持田製薬株式会社) 2009.11.26, 全文、特に、請求の範囲、段落 [0013]、[0033] 等参照 & US 2011/0086381 A1 & EP 2280279 A1 & CA 2725144 A & CN 102037359 A	1-12									
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。											
* 引用文献のカテゴリー		の日の後に公表された文献									
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの									
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの									
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの									
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		「&」同一パテントファミリー文献									
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願											
国際調査を完了した日 15.03.2012		国際調査報告の発送日 27.03.2012									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 草川 貴史	2 J 4 0 7 5								
		電話番号 03-3581-1101	内線 3252								

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 2 / 0 5 0 2 2 6
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	JP 2010-520996 A (バイオメディカ・メディツィーンプロダクテ・ゲゼル シャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・ コマンディットゲゼルシャフト) 2010.06.17, 全文、特に、【特許請求の範囲】等参照 & EP 2060920 A1 & EP 2118665 A & WO 2008/109903 A1 & AT 504943 A & CA 2680537 A & CN 101632022 A & RU 2009137583 A & AT 504943 A1	1-12
Y	JP 2008-525110 A (バイオサイト インコーポレイテッド) 2008.07.17, 全文、特に、【特許請求の範囲】等参照 & JP 2007-518062 A & US 2005/0148029 A1 & US 2005/0164238 A1 & US 2008/0050832 A1 & US 2009/0004755 A1 & US 2010/0240078 A1 & EP 1836493 A & EP 1673465 A & EP 2167962 A & WO 2006/071583 A2 & WO 2005/033327 A2 & WO 2009/006347 A2 & CA 2537668 A	1-12

## フロントページの続き

(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, MD, RU, T, J, 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, R, O, 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, H, U, 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, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72) 発明者 岡村 佳和

東京都港区芝浦四丁目 2 番 8 号 三菱化学メディエンス株式会社内

(72) 発明者 ラルフ トーメ

ドイツ連邦共和国, 8 2 1 3 1 ガウティング, フォルストヴェーク 1 2

(72) 発明者 エーベルハルト シュパヌート

ドイツ連邦共和国, 6 9 2 2 1 ハイデルベルク, フリードリヒシュトラッセ 2 6

(72) 発明者 ボリス イヴァンディッチ

ドイツ連邦共和国, 8 1 6 7 9 ミュンヘン, インシュトラッセ 1 6

(72) 発明者 白川 嘉門

東京都新宿区四谷一丁目 7 番地 持田製薬株式会社内

(72) 発明者 遠藤 重厚

岩手県盛岡市三ツ割 4 丁目 2 - 5 5

F ターム(参考) 2G045 AA25 DA36 FB03

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。

专利名称(译)	预测败血症预后的方法		
公开(公告)号	<a href="#">JPWO2012096245A1</a>	公开(公告)日	2014-06-09
申请号	JP2012552719	申请日	2012-01-10
[标]申请(专利权)人(译)	三菱化学美迪恩斯株式会社		
申请(专利权)人(译)	三菱化学有限公司Medience 持田製薬株式会社		
[标]发明人	松屋毅 岡村佳和 ラルフトーメ エーベルハルトシュパヌート ポリスイヴァンディッチ 白川嘉門 遠藤重厚		
发明人	松屋 毅 岡村 佳和 ラルフ トーメ エーベルハルト シュパヌート ポリス イヴァンディッチ 白川 嘉門 遠藤 重厚		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2333/70596 G01N2800/26 G01N2800/52		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.ZNA.D		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/DA36 2G045/FB03		
代理人(译)	森田健一 山口健次郎		
优先权	2011003016 2011-01-11 JP		
其他公开文献	JP6018923B2		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

公开了一种败血症预后的预测方法，包括测量样品中的sCD14-ST水平。在本发明中要测量的sCD14-ST是优于降钙素的标志物，被称为预测败血症患者预后的标志物。

マーカー \ 状態	人工呼吸治療	透析	ICUへの移動	死亡
PCT	0.578	0.576	0.611	0.517
sCD14-ST	0.611	0.882	0.646	0.838