

(19) 日本国特許庁 (JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/216580

発行日 令和2年5月28日 (2020.5.28)

(43) 国際公開日 平成30年11月29日 (2018.11.29)

| (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 | 4 H O 4 5 |
| CO 7 K 16/26 (2006.01) | CO 7 K 16/26 | Z N A |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

| | | | |
|--------------------|------------------------------|----------|--------------------|
| 出願番号 | 特願2019-519602 (P2019-519602) | (71) 出願人 | 000003300 |
| (21) 国際出願番号 | PCT/JP2018/019009 | | 東ソー株式会社 |
| (22) 国際出願日 | 平成30年5月17日 (2018.5.17) | | 山口県周南市開成町4560番地 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願2017-100593 (P2017-100593) | (71) 出願人 | 504224153 |
| (32) 優先日 | 平成29年5月22日 (2017.5.22) | | 国立大学法人 宮崎大学 |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 日本国 (JP) | | 宮崎県宮崎市学園木花台西1丁目1番地 |
| | | (74) 代理人 | 110002860 |
| | | | 特許業務法人秀和特許事務所 |
| | | (72) 発明者 | 北村 和雄 |
| | | | 日本国宮崎県宮崎市清武町木原5200 |
| | | | 国立大学法人宮崎大学医学部内 |
| | | (72) 発明者 | 恒吉 勇男 |
| | | | 日本国宮崎県宮崎市清武町木原5200 |
| | | | 国立大学法人宮崎大学医学部内 |

最終頁に続く

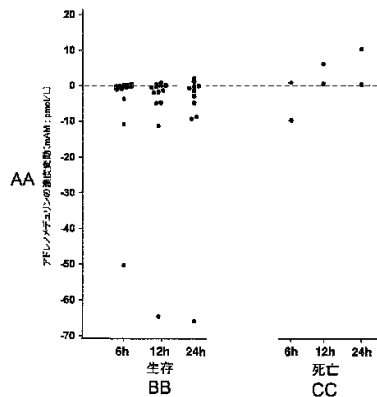
(54) 【発明の名称】 アドレノメデュリン濃度変動による予後予測の情報提供方法及びその試薬

(57) 【要約】

急性機能不全患者において予後を簡便に予測する方法、及びそれに使用する測定試薬を提供することを課題とする。急性機能不全患者の予後を予測するための情報を提供する方法であって、下記のステップを含む方法：

- (a) 前記患者に由来する検体中のアドレノメデュリン類量を測定するステップ、
- (b) ステップ(a)と同じ患者に由来する検体であって、ステップ(a)の検体を採取後に採取された検体中のアドレノメデュリン類量を測定するステップ、
- (c) 前記(a)の測定値と(b)の測定値との差分を求めるステップ、及び
- (d) 前記(c)の差分において、(b)の測定値から(a)の測定値を差引いた値が正の場合は、前記患者の予後が不良であると予測することを関連づけるステップ

。



AA Adrenomedullin concentration fluctuation (mAM: pmol/L)
BB Survival
CC Death

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

急性機能不全患者の予後を予測するための情報を提供する方法であって、下記のステップを含む方法：

- (a) 前記患者に由来する検体中のアドレノメデュリン類量を測定するステップ、
- (b) ステップ(a)と同じ患者に由来する検体であって、ステップ(a)の検体を採取後に採取された検体中のアドレノメデュリン類量を測定するステップ、
- (c) 前記(a)の測定値と前記(b)の測定値との差分を求めるステップ、及び
- (d-1) 前記(c)の差分において、(b)の測定値から(a)の測定値を差引いた値が正の場合、もしくは(a)の測定値から(b)の測定値を差引いた値が負の場合は、前記患者の予後が不良であると予測することを関連づけるステップ、及び/又は
- (d-2) 前記(c)の差分において、(b)の測定値から(a)の測定値を差引いた値が負の場合、もしくは(a)の測定値から(b)の測定値を差引いた値が正の場合は、前記患者の予後が良好であると予測することを関連づけるステップ。

10

【請求項 2】

前記(a)の検体が治療介入前の検体であり、前記(b)の検体が治療介入後の検体である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

治療介入が手術である、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

患者が敗血症あるいは敗血症が疑われる患者である、請求項1～3いずれかに記載の方法。

20

【請求項 5】

ステップ(b)の検体が、治療介入後7日以内に採取されたものである、請求項2～4いずれかに記載の方法。

【請求項 6】

ステップ(b)の検体が、治療介入後48時間以内に採取されたものである、請求項2～5いずれかに記載の方法。

【請求項 7】

ステップ(b)の検体が、治療介入後24時間以内に採取されたものである、請求項2～6いずれかに記載の方法。

30

【請求項 8】

ステップ(b)の検体が、治療介入後12時間以内に採取されたものである、請求項2～7いずれかに記載の方法。

【請求項 9】

治療介入してから4週間以内の予後を予測する、請求項1～8いずれかに記載の方法。

【請求項 10】

アドレノメデュリン類が配列番号1に記載のアミノ酸配列を含む、請求項1～9いずれかに記載の方法。

【請求項 11】

アドレノメデュリン類が、配列番号1に記載のアミノ酸配列から成るアドレノメデュリン、中間体アドレノメデュリン、成熟型アドレノメデュリン、及びアドレノメデュリン部分ペプチドからなる群から選択される一種又は二種以上である、請求項1～9いずれかに記載の方法。

40

【請求項 12】

アドレノメデュリン類が、アドレノメデュリン部分ペプチドである、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

アドレノメデュリン類が、配列番号1に記載のアミノ酸配列から成るアドレノメデュリン、中間体アドレノメデュリン、成熟型アドレノメデュリン、及びアドレノメデュリン部

50

分ペプチドである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

アドレノメデュリン類が、成熟型アドレノメデュリンおよびその部分ペプチドである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 15】

アドレノメデュリン類を認識する抗体を用いて免疫化学的方法により測定する、請求項 1 ~ 14 いずれかに記載の方法。

【請求項 16】

アドレノメデュリン類を認識する抗体を含有することを特徴とする、請求項 1 ~ 15 いずれかに記載の方法に使用するための測定試薬。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はヒト検体中のアドレノメデュリン量を測定し、その濃度変動を指標に急性機能不全患者に対し予後を予測する方法および検査薬に関する。

【背景技術】

【0002】

急性機能不全患者に対し治療介入する上で、治療介入方法や治療管理の方法を決定し患者の予後を判定することは極めて重要である。患者の予後を予測する指標としては A P A C H E II スコア (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score) ならびに S O F A スコア (Sequential Organ Failure Assessment Score) が代表である。S O F A スコアや A P A C H E II スコアは複数のパラメーターから算出されるスコアリング方法である。S O F A スコアは、呼吸器を酸素比 ($P a O_2 / F i O_2$) で、凝固系を血小板数で、肝機能をビリルビン値で、心血管系を血圧やエピネフリン投与量で、中枢神経を G l a s g o w C o m a S c a l e で、腎機能をクレアチニンもしくは尿量で、それぞれ 5 段階に分類しスコアリングする。さらに、G l a s g o w C o m a S c a l e は、開眼機能、言語機能、及び運動機能からなる 3 機能のスコアリングの合計値をもってスコアリングがなされる。A P A C H E II スコアは、さらに複数のパラメーターからスコアリングがなされる。

20

30

【0003】

集中治療室 (I C U) においてこれらスコアの取得は可能であるが、パラメーターが多く煩雑であること、医師の主観に左右されるパラメーターも存在するため医師間差が危惧されること、治療介入により大きく変動するパラメーターが存在すること、等の問題点がある。また、I C U 以外ではこれらスコアを取得することは容易ではなく、S O F A スコアや A P A C H E II スコアに置き換わる簡便な診断マーカーが切望されている。

【0004】

急性機能不全患者を敗血症に限れば予後予測が可能なマーカーとしてプロカルシトニン (以下、P C T と記載する場合もある)、アドレノメデュリン (非特許文献 1、2) が報告されている。これら報告は単点測定値をある閾値をもって弁別した際の予後予測結果であり、実際の臨床現場では採血が行われた時点での患者の状態は軽度から重度まで非常に幅広く、採血時点での各マーカーの濃度幅は非常に大きいため単点測定値では予後予測精度が十分でないことが予想される。さらに、透析、血液浄化、侵襲性の高い手術などの治療介入が行われるとこれらマーカーを含め S O F A スコアなども大きく変動するため、単点測定での診断精度が確保できないことが予想される。

40

【0005】

アドレノメデュリンは北村らによりヒト褐色細胞腫組織から発見された血管拡張性ペプチドであり、52 個のアミノ酸からなり、最終的に C 末端がアミド化され生理活性を有した成熟型アドレノメデュリンとなる (非特許文献 3、特許文献 1)。ヒトアドレノメデュリン前駆体は 185 個のアミノ酸からなり、N 末端側より 21 アミノ酸からなるシグナル

50

ペプチド、20個のアミノ酸からなるプロアドレノメデュリン(PAMP)、54アミノ酸からなる中間領域プロアドレノメデュリン(MR-proADM)、52アミノ酸からなるアドレノメデュリン(以下、AMと記載する場合もある。配列番号1に記載のアミノ酸配列から成るもの。)、及び38アミノ酸からなるC末端アドレノメデュリンで構成される。AMは前駆体であるpreproAMからプロセッシングを受け切断された後、C末端にグリシンが付加した状態の中間体アドレノメデュリン(以下、iAMと記載する場合もある。配列番号1に記載のアミノ酸配列のC末端にグリシン(Gly)が付加したものを)を経て、アミド化酵素によりC末端がアミド(-CONH₂)の成熟型アドレノメデュリン(以下、mAMと記載する場合もある。配列番号1に記載のアミノ酸配列のC末端がアミド化(-CONH₂)したものを)となる。

10

PAMPならびにmAMはそのレセプターを介した生理活性を有することから血清中の消失が通常の代謝に加えレセプターによる取込みにより極めて短い特徴を有している。AMの生理活性は血行動態改善、臓器保護作用、抗炎症作用、組織再生等の報告があるが未だ不明な点も多い。またアドレノメデュリンは血中半減期が極めて短いことから血清マーカーとしての利用が困難(非特許文献4、5)とされていた。血清中のAM濃度が変動する疾患としては、敗血症、心疾患、炎症性腸疾患等の報告があり、また単点測定で敗血症の予後予測が可能であることを示す報告もある。

【0006】

本発明者らは、敗血症、あるいは敗血症が疑われる患者等の急性機能不全患者に対して各種パラメータ値と患者予後の関係を検討したところ、単点測定ではSOFASコアが最も予後予測能が高いこと、ならびにアドレノメデュリンは単点測定では論文報告にあるような予後予測が困難であるという結論を得た。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】特開平7-196693号公報

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Int. J. Adv. Res. Biol. Sci. 2016; 3: 136 - 141

30

【非特許文献2】J. Crit. Care 2017; 38: 68 - 72

【非特許文献3】Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993; 192: 553 - 560

【非特許文献4】J. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 95 - 100

【非特許文献5】Clin. Chem. 1998; 44: 571 - 577

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

これまで急性機能不全患者に対し、APACHE IIスコアやSOFASコアの代用となる簡便な予後予測マーカーが切望されていた。本発明の目的は、患者予後を簡便に予測する方法を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、敗血症が疑われるような急性機能不全患者に対し経時的に各種パラメータを解析した結果、アドレノメデュリンの濃度変動が最も良好な予後予測因子であることを見だし、本発明に到達した。即ち本発明は下記の発明を包含する。

【0011】

(1) 急性機能不全患者の予後を予測するための情報を提供する方法であって、下記のステップを含む方法:

50

(a) 前記患者に由来する検体中のアドレノメデュリン類量を測定するステップ、
(b) ステップ(a)と同じ患者に由来する検体であって、ステップ(a)の検体を採取後に採取された検体中のアドレノメデュリン類量を測定するステップ、
(c) 前記(a)の測定値と前記(b)の測定値との差分を求めるステップ、及び
(d-1) 前記(c)の差分において、(b)の測定値から(a)の測定値を差引いた値が正の場合、もしくは(a)の測定値から(b)の測定値を差引いた値が負の場合は、前記患者の予後が不良であると予測することを関連づけるステップ、及び/又は
(d-2) 前記(c)の差分において、(b)の測定値から(a)の測定値を差引いた値が負の場合、もしくは(a)の測定値から(b)の測定値を差引いた値が正の場合は、前記患者の予後が良好であると予測することを関連づけるステップ。

10

【0012】

(2) 前記(a)の検体が治療介入前の検体であり、前記(b)の検体が治療介入後の検体である、(1)に記載の方法。

(3) 治療介入が手術である、(2)に記載の方法。

(4) 患者が敗血症あるいは敗血症が疑われる患者である、(1)~(3)いずれかに記載の方法。

(5) ステップ(b)の検体が、治療介入後7日以内に採取されたものである、(2)~(4)いずれかに記載の方法。

(6) ステップ(b)の検体が、治療介入後48時間以内に採取されたものである、(2)~(5)いずれかに記載の方法。

20

(7) ステップ(b)の検体が、治療介入後24時間以内に採取されたものである、(2)~(6)いずれかに記載の方法。

(8) ステップ(b)の検体が、治療介入後12時間以内に採取されたものである、(2)~(7)いずれかに記載の方法。

(9) 治療介入してから4週間以内の予後を予測する、(1)~(8)いずれかに記載の方法。

(10) アドレノメデュリン類が配列番号1に記載のアミノ酸配列を含む、(1)~(9)いずれかに記載の方法。

(11) アドレノメデュリン類が、配列番号1に記載のアミノ酸配列から成るアドレノメデュリン、中間体アドレノメデュリン、成熟型アドレノメデュリン、及びアドレノメデュリン部分ペプチドからなる群から選択される一種又は二種以上である、(1)~(9)いずれかに記載の方法。

30

(12) アドレノメデュリン類が、アドレノメデュリン部分ペプチドである、(11)に記載の方法。

(13) アドレノメデュリン類が、配列番号1に記載のアミノ酸配列から成るアドレノメデュリン、中間体アドレノメデュリン、成熟型アドレノメデュリン、及びアドレノメデュリン部分ペプチドである、(11)に記載の方法。

(14) アドレノメデュリン類が、成熟型アドレノメデュリンおよびその部分ペプチドである、(11)に記載の方法。

(15) アドレノメデュリン類を認識する抗体を用いて免疫化学的方法により測定する、(1)~(14)いずれかに記載の方法。

40

(16) アドレノメデュリン類を認識する抗体を含有することを特徴とする、(1)~(15)いずれかに記載の方法に使用するための測定試薬。

以下、本発明をさらに詳細に説明する。

【0013】

本発明において、急性機能不全患者とは特に限定されるものではないが、例えば敗血症あるいは敗血症が疑われる患者等を上げることができる。

【0014】

本発明において用いられる検体は特に限定はなく、血液成分等をあげることができ、その中でも全血、血球、血漿などが好ましく、血清、血漿が更に好ましい。また、検体採取

50

後のアドレノメデュリン（AM）類の分解を抑える目的で消化酵素阻害剤を添加する、あるいは添加された採血管の使用、あるいは採血後冷蔵保存することが好ましい。

本発明において、通常は、ステップ（a）より先に、前記患者に由来する検体を用意するステップ（a'）が行われる。また、通常は、ステップ（b）より先にかつステップ（a'）より後に、同患者に由来する検体を用意するステップ（b'）が行われる。通常は、ステップ（a'）で用意された検体はステップ（a）の測定に供され、ステップ（b'）で用意された検体はステップ（b）の測定に供される。なお、「用意する」とは、検体を患者から採取すること、必要に応じて測定前処理を施すこと、及び測定に供する状態に整えることを含む。通常は、ステップ（a'）とステップ（b'）とでは同じ前処理等が施される。

10

【0015】

また本発明において、ステップ（b）で測定される検体は、ステップ（a）と同じ患者に由来するものであって、但し、ステップ（a）で測定される検体が採取された後に、採取されたものである。即ち、ステップ（b）で測定される検体は、ステップ（a）で測定される検体が採取された後、ある時間が経過してから同じ患者から採取されたものである。そのため、ステップ（a）及び（b）により、同一患者に由来する検体中のAM類の濃度変動を知ることができる。

なお、本明細書において患者に「由来する」ものとは、患者から採取したもの、または該採取したものに処理を施したものを意味する。前記処理としては、例えば消化酵素阻害剤等の添加や、遠心分離、冷蔵保存等が挙げられる。

20

【0016】

本発明において、患者の予後を予測するとは、生存／死亡の二者を識別し予測するだけでなく、生存～死亡間の程度や割合を予測することにも含まれるものである。

【0017】

本発明の方法により、急性機能不全患者の予後を予測するための情報が提供される。そして医師等は、提供された情報等を参照して、予後を予測する。即ち本発明の方法自体は、急性機能不全患者の予後予測に関する最終的な判断行為は含まず、医師等に判断材料を提供する段階までを含むものである。

【0018】

本発明においては、前記ステップ（a）の検体が治療介入前に採取された検体であり、前記ステップ（b）の検体が治療介入後に採取された検体であることが好ましい。また本発明の方法は、治療介入が手術であることが好ましく、特に集中治療室での処置を必要とする患者予後を予測するための情報を提供するのに好ましいものである。また患者として、敗血症あるいは敗血症疑いの患者の予後を予測することが好ましいものである。またステップ（b）の検体が、治療介入後7日以内に採取されたものであることが好ましく、またより好ましくは治療介入後48時間以内、さらに好ましくは24時間以内、とりわけ好ましくは12時間以内に採取されたものである。さらに予測の際には、治療介入してから4週間以内の予後を予測するものであることが好ましく、特に4週間後の予後を予測するものであることが好ましい。またステップ（a）の検体を採取する好ましい時期は、治療介入前であれば特に限定されないが、通常は急性機能不全（例えば敗血症）の確定診断または急性機能不全（例えば敗血症）疑いの診断がついた後であり、治療介入前の好ましくは2時間以内、より好ましくは1時間以内、さらに好ましくは0.5時間以内である。

30

40

【0019】

本発明において、測定されるアドレノメデュリン類には特に限定はないが、配列番号1記載のアミノ酸配列を含むものが好ましい。また配列番号1に記載のアミノ酸配列から成るアドレノメデュリン、i AM、又はm AMの量を測定することも好ましく、特にm AM量を測定することが更に好ましい。一方、アドレノメデュリン類として、アドレノメデュリン部分ペプチド量を測定してもよい。このアドレノメデュリン部分ペプチドとは、AM、i AM、m AMなどのアドレノメデュリン類がペプチダーゼなどにより分解を受けた部分ペプチドのことを意味する。

50

【 0 0 2 0 】

また、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列から成るアドレノメデュリン、i A M、m A M、及びアドレノメデュリン部分ペプチドから選択される二種以上のアドレノメデュリン類量を測定することも好ましい。さらにアドレノメデュリン類として、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列から成るアドレノメデュリン、i A M、m A M、及びアドレノメデュリン部分ペプチドの量を測定する、即ちこれらすべてを測定対象とすることも好ましく、本発明ではこれらの合計量を t A M (t o t a l A M を意味する) 量と記載する場合もある。アドレノメデュリン類として、m A M およびその部分ペプチドを測定対象とすることも好ましいものである。

【 0 0 2 1 】

以上のように測定対象のアドレノメデュリン類には種々のものがあるが、なかでも m A M 又は t A M の量を測定することが、本発明の方法においては好ましく、特に m A M 量を測定することが好ましいものである。

【 0 0 2 2 】

本発明において上述のような A M 類量を測定する方法には特に限定はないが、例えばこれらを認識する抗体を用いた免疫化学的方法があげられる。より具体的には、測定対象の A M 類を認識する抗体を含有する試薬を用いて行うことができる。このとき、例えば測定対象の A M 類を認識する固相化抗体と、それとは異なる部位で測定対象の A M 類を認識する標識化抗体とを含む試薬を用いて、サンドイッチ法により行うことができる。このときの標識としては、酵素等があげられる。なお、t A M 量の測定方法及び m A M 量の測定方法は、C r i t . C a r e M e d . 1 9 9 7 ; 2 5 : 9 5 3 - 9 5 7、および C l i n . C h e m . 1 9 9 9 ; 4 5 : 2 4 4 - 2 5 1 に記載の抗体を用いて作製された、E n d o . C o n n e c t . 2 0 1 5 ; 4 : 4 3 - 4 9 に記載の測定法により、測定可能である。

なお、本明細書において A M 類の量は、通常は検体中の濃度で表される。

【 0 0 2 3 】

本発明者らは、集中治療室入室患者において各種パラメーターを測定し、予後予測が可能な診断パラメーターを検証した。その結果、アドレノメデュリン類量の変動による予測が極めて優れていること、特に m A M 量の変動による予測が優れていることを見いだした。

【 0 0 2 4 】

その機序はプロカルシトニン（血中半減期 2 4 時間）等に比較しアドレノメデュリンの代謝速度（血中半減期 2 0 分）が極めて速いため、採血時の全身状態をリアルタイムに反映する。そのため、治療介入時の A M 濃度への影響が極めて少なく、治療前から治療介入により全身状態が改善すれば濃度が低減すること、また治療介入によっても全身状態が改善されなければ濃度が上昇していることに基づくものと考察している。アドレノメデュリン類量の経時的変動と予後予測の関係については、アドレノメデュリン類量が低下する症例においては予後が良好であり、アドレノメデュリン類量が上昇する症例では予後不良であり、その予後予測能は極めて優れたものである。

【 発明の効果 】

【 0 0 2 5 】

本発明によれば、検体中のアドレノメデュリン類の濃度変動により、急性機能不全患者の予後を予測するための情報を提供することが可能である。本発明の測定試薬を用い測定を実施すれば、短時間でアドレノメデュリン類を定量可能であり、S O F A スコアや A P A T C H スコアのような煩雑な算出値を出さなくとも予後の予測が可能である。したがって、予後不良と予測された患者への手厚い管理の指標となること、また集中治療室入室前や退出後の患者に対しても煩雑な S O F A スコアや A P A T C H スコアの代用として重症度の層別化により適切な予後管理を可能とする簡便、低コストな検査試薬を提供することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 6 】

【図 1】非敗血症、敗血症、生存、又は死亡で分類した際の各パラメーターの 1 日目データの分布図である。横棒は中央値を示す。

【図 2】非敗血症、敗血症、生存、又は死亡で分類した際の各パラメーターの 1 日目データの分布図である。横棒は中央値を示す。

【図 3】非敗血症、敗血症、生存、又は死亡で分類した際の S O F A スコア、t A M 濃度、m A M 濃度、及び P C T 濃度の 1 日目データの分布図である。横棒は中央値を示す。

【図 4】非敗血症、敗血症、生存、又は死亡で分類した際の各パラメーターの 3 日目データから 1 日目データを減じた値の分布図である。横棒は中央値、横点線は差分ゼロを示す。

10

【図 5】非敗血症、敗血症、生存、又は死亡で分類した際の各パラメーターの 3 日目データから 1 日目データを減じた値の分布図である。横棒は中央値、横点線は差分ゼロを示す。

【図 6】S O F A スコア、t A M 濃度、及び m A M 濃度の 3 日目データから 1 日目データをそれぞれ減じた値による、非敗血症、敗血症によらず生存、又は死亡の弁別能の R O C 曲線である。

【図 7】非敗血症、敗血症、生存、又は死亡で分類した際の S O F A スコア、t A M 濃度、m A M 濃度、及び P C T 濃度の 3 日目データから 1 日目データをそれぞれ減じた値の分布図である。横棒は中央値、横点線は差分ゼロを示す。

【図 8】P C T 濃度、t A M 濃度、及び m A M 濃度の 3 日目データから 1 日目データをそれぞれ減じた値による非敗血症、敗血症によらず生存、又は死亡の弁別能の R O C 曲線である。

20

【図 9】1 日目単点測定値、又は 3 日目測定値から 1 日目測定値を減じた数値、5 日目測定値から 1 日目測定値を減じた数値、若しくは 7 日目測定値から 1 日目測定値を減じた数値を用いた際の、各パラメーターの A U C 値を棒グラフで示した図である。

【図 10】生存、又は死亡で分類した際の m A M 濃度の 6、12、及び 24 時間後の測定値から 0 時間時点の測定値をそれぞれ減じた値の分布図である。横点線は差分ゼロを示す。

【実施例】

【 0 0 2 7 】

30

以下に実施例を示すが、本発明は実施例に記載された例に限られるものではない。以下の実験を行うに当たっては、各施設の研究倫理委員会での承認のもと実施した。t A M 量測定ならびに m A M 量測定は、前述の C r i t . C a r e M e d . 1997 ; 25 : 953 - 957、および C l i n . C h e m . 1999 ; 45 : 244 - 251 に記載の抗体を用いて作製された、E n d o . C o n n e c t . 2015 ; 4 : 43 - 49 に記載の測定法により、自動免疫測定装置 A I A シリーズ（東ソー社製）を用い実施した。

【 0 0 2 8 】

参考例 1 : 患者背景と検体数

集中治療室（I C U）入室患者を対象とし、日本版敗血症診療ガイドライン 2016 に従い敗血症又は非敗血症の弁別を行った。また、対象患者の 4 週間後の生存、死亡を予後指標とした。以上分類における患者数ならびに対象検体数を表 1 に示す。対象患者に対しては集中治療室入室後 1 日目手術前のデータを 1 日目データとし、取得パラメーターとして、S O F A スコア（S O F A）、t A M 濃度、m A M 濃度、C R P（C 反応性ペプチド）濃度、血小板数（P L T）、S I R S スコア（S I R S）、白血球数（W B C）、乳酸値（L A C）、A N P（心房性ナトリウム利尿ペプチド）濃度、B N P（脳性ナトリウム利尿ペプチド）濃度、クレアチニン（C r e）濃度を取得した。また、P C T（プロカルシトニン）濃度に関しては欠損値があるため、P C T 値までを含めた全データが揃っている例数をカッコ内に記載した。手術は集中治療室入室後 1 日目に行った。なお、非敗血症予後不良例（死亡）2 例はいずれも間質性肺炎増悪によるものである。

40

【 0 0 2 9 】

50

【表 1】

表 1

| 疾患 | 患者数 | 検体数 |
|-----------|---------|---------|
| 敗血症（生存例） | 10 (9) | 10 (9) |
| 敗血症（死亡例） | 7 (7) | 7 (7) |
| 非敗血症（生存例） | 7 (4) | 7 (4) |
| 非敗血症（死亡例） | 2 (1) | 2 (1) |
| 計 | 26 (21) | 26 (21) |

10

【 0 0 3 0 】

比較例 1：ICU 入室 1 日目の単点測定での弁別能解析

参考例 1 記載の 26 例の対象患者（PCT 値欠損患者を含む）において、PCT 濃度を除く 1 日目の各パラメーターによる敗血症又は非敗血症の弁別、敗血症患者の予後の弁別、及び敗血症に関わらない予後の弁別を行った。ROC (Receiver Operating Characteristics) 解析による曲線下面積 (AUC: Area Under Curve) で比較した結果を表 2 に示す。また、2 群の有意差検定 (Mann-Whitney U-test) の結果を表 3 に示す。また、各分類による各パラメーターの分布図を図 1 及び 2 に示す。その結果、いずれの弁別においても単点測定の場合、SOFA スコアが最も優れた弁別能を示した。その際の SOFA スコアによる予後予測に関する弁別能の正確性、感度、特異度、陽性的中率、及び陰性的中率を表 4 に示す。なお、ROC 解析から求めた値である、敗血症弁別では 8 以上、予後予測では 9 以上を、閾値として用い算出した。一方、tAM 濃度、mAM 濃度は既報とは異なり単点測定での弁別能は優れたものではなかった。

20

【 0 0 3 1 】

【表 2】

表 2

| 弁別 | 敗血症 (n=17) 非敗血症 (n=9) | 敗血症 (死亡例) (n=7) 敗血症 (生存例) (n=10) | 死亡例 (n=9) 生存例 (n=17) |
|------|--------------------------|--|-------------------------|
| SOFA | 0.804 | 0.857 | 0.817 |
| tAM | 0.765 | 0.629 | 0.614 |
| mAM | 0.660 | 0.557 | 0.516 |
| CRP | 0.608 | 0.657 | 0.680 |
| PLT | 0.686 | 0.507 | 0.546 |
| SIRS | 0.693 | 0.600 | 0.605 |
| WBC | 0.539 | 0.571 | 0.611 |
| LAC | 0.526 | 0.786 | 0.742 |
| ANP | 0.712 | 0.714 | 0.634 |
| BNP | 0.562 | 0.714 | 0.641 |
| Cre | 0.745 | 0.729 | 0.712 |

30

40

【 0 0 3 2 】

【表 3】

表 3

| 弁別 | 敗血症 (n=17) 非敗血症 (n=9) | 敗血症 (死亡例) (n=7) 敗血症 (生存例) (n=10) | 死亡例 (n=9) 生存例 (n=17) |
|------|--------------------------|--|-------------------------|
| SOFA | 0.012 | 0.014 | 0.009 |
| tAM | 0.029 | 0.417 | 0.346 |
| mAM | 0.187 | 0.669 | 0.893 |
| CRP | 0.374 | 0.315 | 0.138 |
| PLT | 0.125 | 0.962 | 0.706 |
| SIRS | 0.112 | 0.536 | 0.389 |
| WBC | 0.746 | 0.6691 | 0.360 |
| LAC | 0.829 | 0.055 | 0.046 |
| ANP | 0.080 | 0.133 | 0.269 |
| BNP | 0.609 | 0.133 | 0.247 |
| Cre | 0.043 | 0.133 | 0.080 |

10

20

【 0 0 3 3 】

【表 4】

表 4

| | 弁別 | 正確性 | 感度 | 特異度 | 陽性 適中率 | 陰性 適中率 |
|------|--|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| SOFA | 敗血症 (n=17) 非敗血症 (n=9) | 0.692 | 0.588 | 0.899 | 0.909 | 0.535 |
| | 敗血症 (死亡例) (n=7) 敗血症 (生存例) (n=10) | 0.808 | 0.889 | 0.765 | 0.667 | 0.929 |
| | 死亡例 (n=9) 生存例 (n=17) | 0.882 | 1.000 | 0.800 | 0.778 | 1.000 |

30

【 0 0 3 4 】

比較例 2 : ICU 入室 1 日目の単点測定での PCT による弁別能解析

参考例 1 記載の PCT 濃度測定が実施された 21 例の対象患者において、1 日目の PCT 濃度、SOFA スコア、tAM 濃度、及び mAM 濃度による、敗血症又は非敗血症の弁別、敗血症患者の予後の弁別、及び敗血症に関わらない予後の弁別を行った。比較例 1 と同様に ROC 解析による AUC 比較の結果を表 5 に、2 群の有意差検定の結果を表 6 に、各分類による各パラメータの分布図を図 3 に、それぞれ示す。その結果、いずれの弁別においても単点測定の場合 SOFA スコアが最も優れた弁別能を示し PCT 濃度の弁別能は優れたものではなかった。

40

【 0 0 3 5 】

【表 5】

表 5

| 弁別 | 敗血症 (n=16) 非敗血症 (n=5) | 敗血症 (死亡例) (n=7) 敗血症 (生存例) (n=9) | 死亡例 (n=8) 生存例 (n=13) |
|------|--------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| SOFA | 0.750 | 0.897 | 0.894 |
| tAM | 0.725 | 0.619 | 0.644 |
| mAM | 0.637 | 0.571 | 0.548 |
| PCT | 0.663 | 0.619 | 0.625 |

10

【0036】

【表 6】

表 6

| 弁別 | 敗血症 (n=16) 非敗血症 (n=5) | 敗血症 (死亡例) (n=7) 敗血症 (生存例) (n=9) | 死亡例 (n=8) 生存例 (n=13) |
|------|--------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| SOFA | 0.099 | 0.008 | 0.003 |
| tAM | 0.137 | 0.470 | 0.277 |
| mAM | 0.364 | 0.607 | 0.717 |
| PCT | 0.283 | 0.470 | 0.347 |

20

【0037】

実施例 1：ICU入室3日目のデータから1日目のデータを減じた値での弁別能解析
 参考例 1 記載の対象患者において、1日目ならびに3日目のパラメーターが取得されている患者 23 例の内訳を表 7 に示す。なおカッコ内は PCT 濃度測定値が欠損していない（PCT 値までを含めた全データが揃っている）例数を示している。3 日目の各パラメーター値から 1 日目の各パラメーター値を減じた差を求め、各パラメーターの変動を指標とした弁別能を比較例 1 同様に解析した。なお、プロカルシトニンに欠損値がある症例は本解析から除外した。ROC 解析による AUC 比較を表 8 に、2 群の有意差検定結果を表 9 に、それぞれ示す。また、各分類による各パラメーターの分布図を図 4 及び 5 に示す。

30

【0038】

その結果、非敗血症又は敗血症の弁別はいずれのパラメーター変動をもっても弁別能が低いことが確認された。一方、敗血症又は非敗血症に関わらず生存又は死亡の予後弁別においてアドレノメデュリン類濃度が優れた弁別能を示し、特に mAM 濃度においては AUC が 0.9 以上となり、比較例 1 で得られた SOFA スコア単点測定のアUC 以上の弁別能を示すものであった。

本試験での SOFA スコア、tAM 濃度、mAM 濃度の ROC 曲線を図 6 に示す。その際の mAM 濃度、tAM 濃度による予後予測に関する弁別能の正確性、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を表 10 に示す。

40

【0039】

【表 7】

表 7

| 疾患 | 患者数 | 検体数 |
|-----------|--------|--------|
| 敗血症（生存例） | 10（8） | 10（8） |
| 敗血症（死亡例） | 5（4） | 5（4） |
| 非敗血症（生存例） | 7（1） | 7（1） |
| 非敗血症（死亡例） | 1（0） | 1（0） |
| 計 | 23（13） | 23（13） |

10

【 0 0 4 0 】

【表 8】

表 8

| 弁別 | 敗血症（n=15） 非敗血症（n=8） | 敗血症（死亡例）（n=5） 敗血症（生存例）（n=10） | 死亡例（n=6） 生存例（n=17） |
|-------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| ΔSOFA | 0.483 | 0.740 | 0.647 |
| ΔtAM | 0.592 | 0.780 | 0.755 |
| ΔmAM | 0.567 | 0.920 | 0.907 |
| ΔCRP | 0.579 | 0.560 | 0.534 |
| ΔPLT | 0.612 | 0.860 | 0.735 |
| ΔSIRS | 0.521 | 0.560 | 0.569 |
| ΔWBC | 0.612 | 0.480 | 0.520 |
| ΔLAC | 0.537 | 0.530 | 0.480 |
| ΔANP | 0.683 | 0.580 | 0.588 |
| ΔBNP | 0.692 | 0.620 | 0.608 |
| ΔCre | 0.542 | 0.710 | 0.642 |

20

30

【 0 0 4 1 】

【表 9】

表 9

| 弁別 | 敗血症（n=15） 非敗血症（n=8） | 敗血症（死亡例）（n=5） 敗血症（生存例）（n=10） | 死亡例（n=6） 生存例（n=17） |
|-------|------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| ΔSOFA | 0.897 | 0.165 | 0.294 |
| ΔtAM | 0.478 | 0.099 | 0.069 |
| ΔmAM | 0.606 | 0.008 | 0.004 |
| ΔCRP | 0.540 | 0.679 | 0.806 |
| ΔPLT | 0.384 | 0.019 | 0.093 |
| ΔSIRS | 0.872 | 0.768 | 0.624 |
| ΔWBC | 0.384 | 0.859 | 0.889 |
| ΔLAC | 0.772 | 0.768 | 0.889 |
| ΔANP | 0.156 | 0.594 | 0.529 |
| ΔBNP | 0.138 | 0.514 | 0.441 |
| ΔCre | 0.747 | 0.254 | 0.310 |

40

50

【 0 0 4 2 】

【 表 1 0 】

表 1 0

| | 弁別 | 正確性 | 感度 | 特異度 | 陽性 適中率 | 陰性 適中率 |
|--------------|-------------------------------------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| ΔmAM | 敗血症（死亡例）（n=5） 敗血症（生存例） （n=10） | 0.867 | 1.000 | 0.800 | 0.714 | 1.000 |
| | 死亡例（n=6） 生存例（n=17） | 0.826 | 0.833 | 0.824 | 0.625 | 0.933 |
| ΔtAM | 敗血症（死亡例）（n=5） 敗血症（生存例） （n=10） | 0.800 | 0.600 | 0.900 | 0.750 | 0.818 |
| | 死亡例（n=6） 生存例（n=17） | 0.739 | 0.500 | 0.824 | 0.500 | 0.824 |

10

【 0 0 4 3 】

実施例 2：ICU 入室 3 日目のデータから 1 日目のデータを減じた値での PCT による弁別能解析

20

実施例 1 記載の PCT 濃度測定が実施された 13 例の対象患者において、3 日目の各パラメーター値から 1 日目の各パラメーター値を減じた差を求め、各パラメーター（PCT 濃度、SOFA スコア、tAM 濃度、mAM 濃度）の変動を指標とした、敗血症患者の予後の弁別、及び敗血症に関わらない予後の弁別を行った。比較例 1 と同様 ROC 解析により AUC 比較を表 1 1 に、2 群の有意差検定の結果を表 1 2 に、各分類による各パラメーターの分布図を図 7 に、それぞれ示す。敗血症又は非敗血症の弁別は症例数が少なく解析できなかった。

【 0 0 4 4 】

その結果、敗血症又は非敗血症に関わらず生存又は死亡の予後弁別において mAM 濃度においては AUC が 0.9 以上と優れた弁別能を示した。一方、PCT 濃度の弁別能も SOFA スコアの変動での弁別に対しては優れているものの mAM 濃度の弁別能に対しては大きく劣るものであった。本試験での SOFA スコア、tAM 濃度、mAM 濃度の ROC 曲線を図 8 に示す。mAM 濃度ならびに PCT 濃度による予後予測に関する弁別能の正確性、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を表 1 3 に示すが、PCT 濃度に対して mAM 濃度が優れた正確性（診断精度）を示すものであった。

30

【 0 0 4 5 】

【 表 1 1 】

表 1 1

| 弁別 | 敗血症（死亡例）（n=4） 敗血症（生存例）（n=8） | 死亡例（n=4） 生存例（n=9） |
|---------------|--------------------------------|----------------------|
| $\Delta SOFA$ | 0.812 | 0.819 |
| ΔtAM | 0.750 | 0.750 |
| ΔmAM | 0.937 | 0.944 |
| ΔPCT | 0.875 | 0.889 |

40

【 0 0 4 6 】

【表 1 2】

表 1 2

| 弁別 | 敗血症（死亡例）（n=4） 敗血症（生存例）（n=8） | 死亡例（n=4） 生存例（n=9） |
|---------------|--------------------------------|----------------------|
| Δ SOFA | 0.109 | 0.106 |
| Δ tAM | 0.214 | 0.199 |
| Δ mAM | 0.016 | 0.011 |
| Δ PCT | 0.049 | 0.034 |

10

【 0 0 4 7 】

【表 1 3】

表 1 3

| | 弁別 | 正確性 | 感度 | 特異度 | 陽性 適中率 | 陰性 適中率 |
|--------------|--------------------------------|-------|-------|-------|-----------|-----------|
| Δ mAM | 敗血症（死亡例）（n=4） 敗血症（生存例）（n=8） | 0.833 | 1.000 | 0.750 | 0.667 | 1.000 |
| | 死亡例（n=4） 生存例（n=9） | 0.846 | 1.000 | 0.778 | 0.667 | 1.000 |
| Δ PCT | 敗血症（死亡例）（n=4） 敗血症（生存例）（n=8） | 0.667 | 1.000 | 0.500 | 0.500 | 1.000 |
| | 死亡例（n=4） 生存例（n=9） | 0.692 | 1.000 | 0.556 | 0.500 | 1.000 |

20

【 0 0 4 8 】

実施例 3：ICU入室3日目、5日目、又は7日目のデータから1日目のデータを減じた値での弁別能解析

30

参考例 1 記載の対象患者において、1日目および3日目、5日目、7日目のパラメーターを用い、敗血症又は非敗血症に関わらない予後予測能をデータ取得ごとに比較検証した。

対象患者、検体数、及び検体内訳を表 1 4 に示す。1日目の各パラメーターによる単点測定でのROC解析によるAUC値（比較例 1 の結果より）、3日目データから1日目データを減じた数値を用いてのAUC値（実施例 1 の結果より）、5日目データから1日目データを減じた数値を用いてのAUC値、及び7日目データから1日目データを減じた数値を用いてのAUC値、の4カ所の評価時期における比較解析結果を表 1 5 ならびに図 9 に示す。

【 0 0 4 9 】

40

1日目単点測定での予後弁別能はSOFAスコアのAUC値0.817が最も優れている。3日目以降においてはmAMのAUC値は3、5、7日目それぞれ0.907、0.848、0.875といずれも1日目のSOFAスコアのAUC値を上回る結果を示した。また、tAMにおいても5、7日目においてそれぞれAUC値0.848、0.833と優れた弁別能を示した。SOFAスコア、tAM、mAM以外のパラメーターはAUC値0.750を超えるもの存在しなかった。

【 0 0 5 0 】

【表 1 4】

表 1 4

| 疾患 | 患者数 | 検体数 | 検体数 ICU 入室 1/3/5/7 日目 |
|-----------|-----|-----|--------------------------|
| 敗血症（生存例） | 10 | 29 | 10/10/6/3 |
| 敗血症（死亡例） | 7 | 16 | 7/5/2/2 |
| 非敗血症（生存例） | 7 | 24 | 7/7/5/5 |
| 非敗血症（死亡例） | 2 | 5 | 2/1/1/1 |
| 計 | 26 | 74 | 26/23/14/11 |

10

【 0 0 5 1】

【表 1 5】

表 1 5

| | 1 日目単点測定での 予後予測 | 3 日目変動での 予後予測 | 5 日目変動での 予後予測 | 7 日目変動での 予後予測 |
|------|--------------------|------------------|------------------|------------------|
| SOFA | 0.817 | 0.647 | 0.682 | 0.771 |
| tAM | 0.614 | 0.755 | 0.848 | 0.833 |
| mAM | 0.516 | 0.907 | 0.848 | 0.875 |
| CRP | 0.680 | 0.534 | 0.515 | 0.667 |
| PLT | 0.546 | 0.735 | 0.697 | 0.500 |
| SIRS | 0.605 | 0.569 | 0.561 | 0.562 |
| WBC | 0.611 | 0.520 | 0.667 | 0.708 |
| LAC | 0.742 | 0.480 | 0.591 | 0.625 |
| ANP | 0.634 | 0.588 | 0.576 | 0.625 |
| BNP | 0.641 | 0.608 | 0.545 | 0.542 |
| Cre | 0.712 | 0.642 | 0.636 | 0.687 |

20

30

【 0 0 5 2】

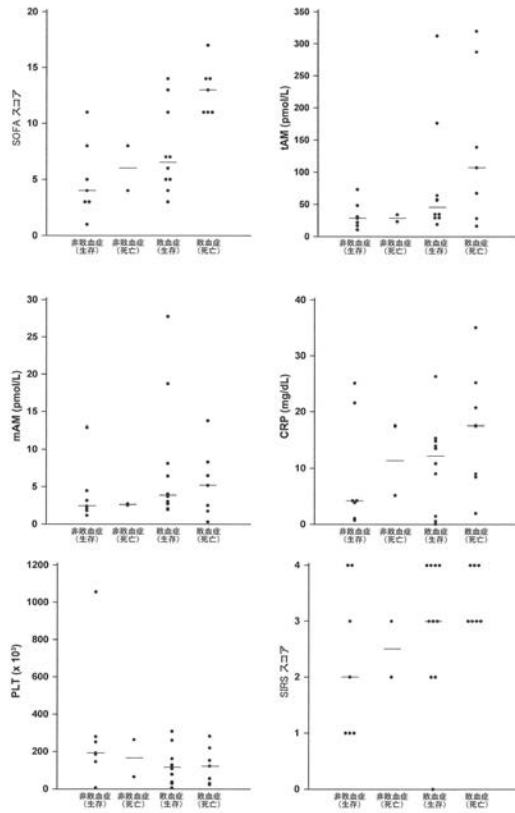
実施例 4：I C U 入室後 6 時間、1 2 時間、および 2 4 時間のデータから I C U 入室時（0 時間）のデータを減じた濃度での予後予測

I C U 入室後、2 4 時間以内の m A M 濃度の測定が実施できた 1 5 例の患者（敗血症 2 例、非敗血症 1 3 例）において、6 時間後から 0 時間の測定値を減じた濃度差、同様に 1 2 時間、2 4 時間後から 0 時間の測定値を減じた濃度差を算出し、予後良好（生存）群及び予後不良（死亡）群ごとに解析を行なった。なお、予後の指標は 4 週間後の生存又は死亡とした。

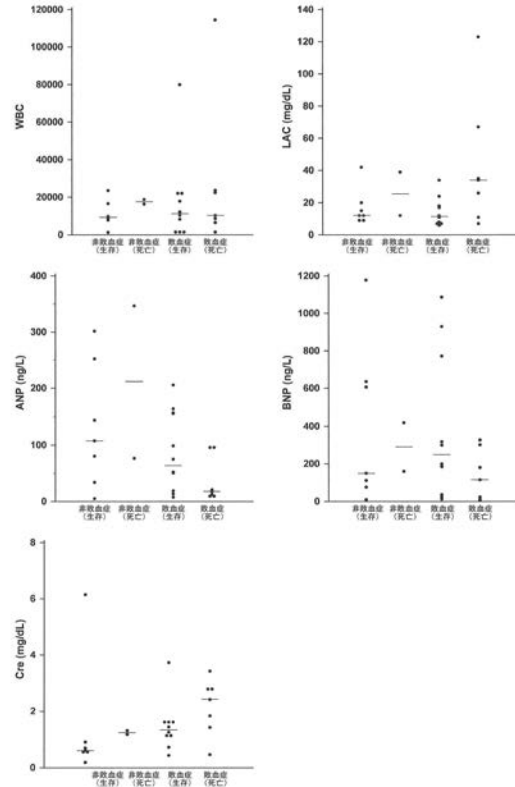
40

その結果、予後不良群における m A M の濃度変動は 6 時間後の濃度上昇をもって弁別することはできなかったが、1 2 時間後ならびに 2 4 時間後においては濃度上昇が認められた（図 1 0）。本結果は、実施例 2 に示す 3 日目の結果と一致するもので、1 2 時間以降で m A M の濃度上昇を認めた場合、予後不良群として弁別できることを示す結果である。

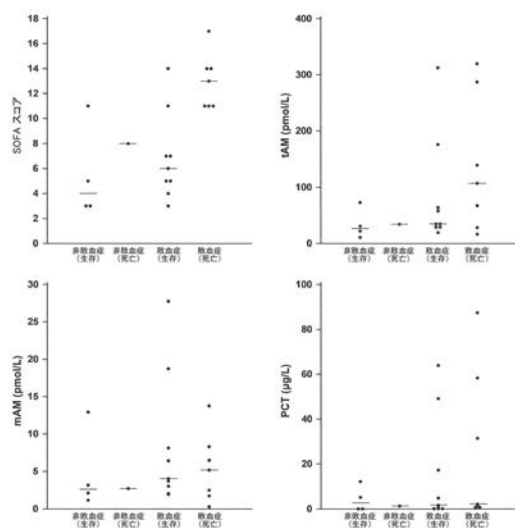
【図 1】



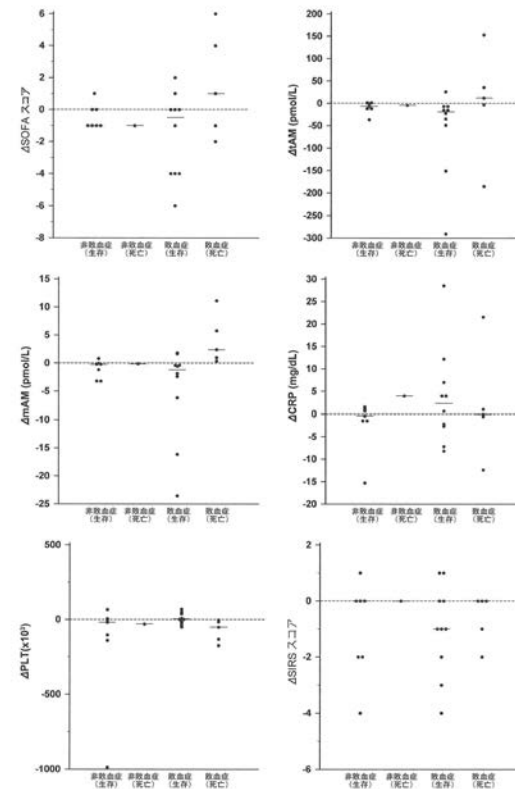
【図 2】



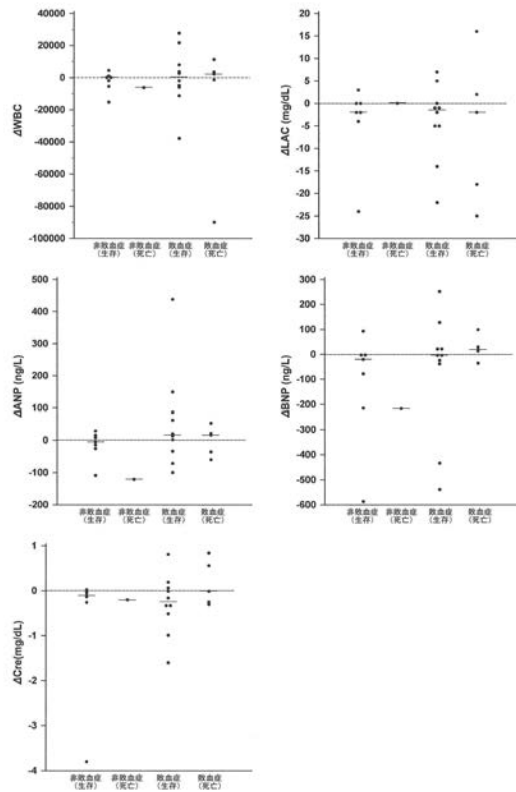
【図 3】



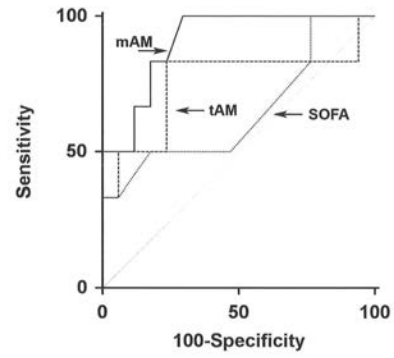
【図 4】



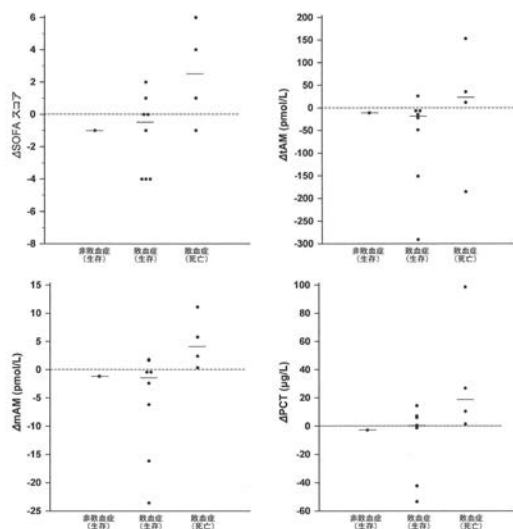
【図 5】



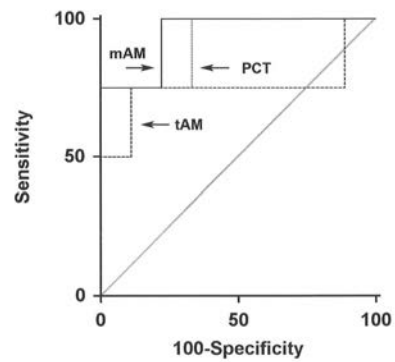
【図 6】



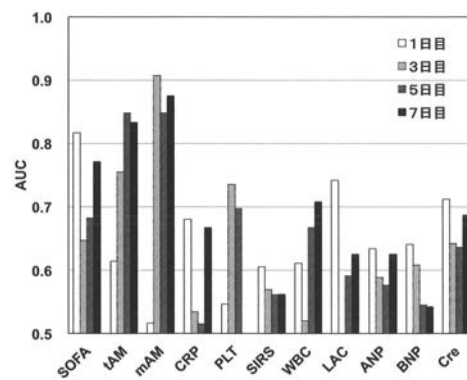
【図 7】



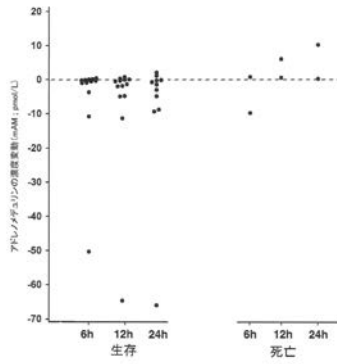
【図 8】



【図 9】



【図 10】



【配列表】

2018216580000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/019009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. G01N33/68(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, C07K16/26(2006.01)n

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)

Int.Cl. G01N33/68, G01N33/53, C07K16/26

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | |
|--|-----------|
| Published examined utility model applications of Japan | 1922-1996 |
| Published unexamined utility model applications of Japan | 1971-2018 |
| Registered utility model specifications of Japan | 1996-2018 |
| Published registered utility model applications of Japan | 1994-2018 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPplus/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | HELMY, Ta, "Prognostic role of adrenomedullin in sepsis", Int J Adv Res Biol Sci, 2016, vol. 3, no. 5, pp. 136-141, abstract | 1-16 |
| Y | JP 2015-232563 A (MYCARTIS NV) 24 December 2015, claim 3 & JP 2013-508707 A & JP 2013-508708 A & US 2012/0220493 A1 & US 2012/0237962 A1 & WO 2011/048168 A1 & WO 2011/048173 A1 (claim 3) & EP 2491400 A1 & EP 2491401 A1 | 1-16 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "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 |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date | "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 |
| "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) | "&" document member of the same patent family |
| "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 | |

Date of the actual completion of the international search
25 July 2018 (25.07.2018)Date of mailing of the international search report
07 August 2018 (07.08.2018)Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/019009

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 2016-525874 A (SUTTER BAY HOSPITALS) 01 September 2016, claims 13, 16, 18 & US 2016/0024590 A1 & WO 2014/145254 A2 (claims 13, 16, 18) & EP 2971129 A2 & CN 105189786 A | 1-16 |
| Y | JP 2015-526725 A (OTAGO INNOVATION LIMITED) 10 September 2015, claim 3 & US 2015/0241451 A1 & WO 2014/027899 A1 (claim 3) & EP 2883060 A1 & CN 104937420 A | 1, 4, 10-16 |
| Y | JP 2014-533827 A (SPHINGOTEC GMBH) 15 December 2014, paragraphs [0119]-[0122] & US 2013/0195874 A1 & WO 2013/072509 A1 (pages 24-26) & EP 2780717 A & CN 104067130 A & KR 10-2014-0102676 A | 1-16 |
| A | 北村和雄, 病態バイオマーカーの“いま” IV. Inflammation and fibrosis: Adrenomedullin and its significance as disease marker for related peptide, 生体の化学, 15 October 2016, vol. 67, no. 5, pp. 434-435, non-official translation (KITAMURA, Kazuo, "Presence" of pathological biomarker, Chemistry of living body) | 1-16 |
| A | CAI, Qingling, "Clinical Significance of Changes of Plasma ADM, ET-1 and GMP-140 Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS)", J of Radioimmunology, 2016, vol. 19, no. 2, pp. 110-112, abstract | 1-16 |
| A | 北村和雄, IV. Basic research on hypertensive organ dysfunction: Adrenomedullin, 日本臨床, 2004, vol. 62, extra issue 3, pp. 239-242, non-official translation (KITAMURA, Kazuo, Nippon rinsho, Japanese journal of clinical medicine) | 1-16 |
| A | US 2008/0213746 A1 (NG, Leong Loke) 04 September 2008 & US 2015/0192595 A1 | 1-16 |
| A | US 2007/0212729 A1 (UNIVERSITY CATHOLIQUE DE LOUVAIN) 13 September 2007 & WO 2005/089045 A2 & EP 1756583 A2 | 1-16 |
| A | EP 1619505 A2 (BRAHMS AKTIENGESELLSCHAFT) 25 January 2006 & DE 602004013135 T2 | 1-16 |
| A | JP 2015-502930 A (ADRENOMED AG) 29 January 2015 & JP 2014-533827 A & US 2013/0195874 A1 & US 2013/0195875 A1 & US 2014/0322824 A1 & WO 2013/072510 A1 & WO 2013/072509 A1 & EP 2594587 A1 & EP 2780717 A1 & CN 104067130 A | 1-16 |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|-------------|------------|-------------|------------|-------------------|------------|--|
| 国際調査報告 | | 国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 8 / 0 1 9 0 0 9 | | | | | | | | | | |
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G01N33/68(2006.01)i, G01N33/53(2006.01)i, C07K16/26(2006.01)n | | | | | | | | | | | | |
| 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. G01N33/68, G01N33/53, C07K16/26 | | | | | | | | | | | | |
| 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>1971-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2018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 | 1971-2018年 | 日本国実用新案登録公報 | 1996-2018年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994-2018年 | |
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | | | | | | | | | | | |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2018年 | | | | | | | | | | | |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2018年 | | | | | | | | | | | |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2018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 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS (STN) | | | | | | | | | | | | |
| 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 | HELMY TA, Prognostic role of adrenomedullin in sepsis, Int J Adv Res Biol Sci, 2016, Vol.3 No.5, Page.136-141, ABSTRACT | 1-16 | | | | | | | | | | |
| Y | JP 2015-232563 A (マイカーティス エヌ. ヴェ.) 2015.12.24, [請求項3] & JP 2013-508707 A & JP 2013-508708 A & US 2012/0220493 A1 & US 2012/0237962 A1 & WO 2011/048168 A1 & WO 2011/048173 A1 (Claim 3) & EP 2491400 A1 & EP 2491401 A1 | 1-16 | | | | | | | | | | |
| <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。 | | | | | | | | | | | | |
| <table border="0"> <tr> <td> * 引用文献のカテゴリー 「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 「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 「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) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 </td> <td> の日の後に公表された文献 「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 「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 「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 「&」 同一パテントファミリー文献 </td> </tr> </table> | | | | * 引用文献のカテゴリー 「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 「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 「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) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | の日の後に公表された文献 「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 「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 「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 「&」 同一パテントファミリー文献 | | | | | | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「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 「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 「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) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | の日の後に公表された文献 「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 「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 「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 「&」 同一パテントファミリー文献 | | | | | | | | | | | |
| 国際調査を完了した日 25.07.2018 | | 国際調査報告の発送日 07.08.2018 | | | | | | | | | | |
| 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 | | <table border="1"> <tr> <td>特許庁審査官 (権限のある職員)</td> <td>2 J</td> <td>3 3 1 2</td> </tr> <tr> <td colspan="3">三木 隆</td> </tr> <tr> <td>電話番号 03-3581-1101</td> <td colspan="2">内線 3252</td> </tr> </table> | | 特許庁審査官 (権限のある職員) | 2 J | 3 3 1 2 | 三木 隆 | | | 電話番号 03-3581-1101 | 内線 3252 | |
| 特許庁審査官 (権限のある職員) | 2 J | 3 3 1 2 | | | | | | | | | | |
| 三木 隆 | | | | | | | | | | | | |
| 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 8 / 0 1 9 0 0 9 |
|-----------------------|---|--------------------------------------|
| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
| 引用文献の カテゴリ* | 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 2016-525874 A (サッター ベイ ホスピタルズ) 2016.09.01, [請求項 1 3][請求項 1 6][請求項 1 8] & US 2016/0024590 A1 & WO 2014/145254 A2(Claim13, 16, 18) & EP 2971129 A2 & CN 105189786 A | 1-16 |
| Y | JP 2015-526725 A (オタゴ イノベーション リミテッド) 2015.09.10, [請求項 3] & US 2015/0241451 A1 & WO 2014/027899 A1(Claim 3) & EP 2883060 A1 & CN 104937420 A | 1, 4, 10-16 |
| Y | JP 2014-533827 A (シュピーニングテック ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2014.12.15, [0 1 1 9]ー[0 1 2 2] & US 2013/0195874 A1 & WO 2013/072509 A1(page. 24-page. 26) & EP 2780717 A & CN 104067130 A & KR 10-2014-0102676 A | 1-16 |
| A | 北村和雄, 病態バイオマーカーの”いま” I V. 炎症・線維化 アドレノメデュリンと関連ペプチドの疾患マーカーとしての意義, 生体の化学, 2016. 10. 15, Vol. 67 No. 5, Page. 434-435 | 1-16 |
| A | CAI Qingling, Clinical Significance of Changes of Plasma ADM, ET-1 and GMP-140 Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome (ACS), J of Radioimmunology, 2016, Vol. 19 No. 2, Page. 110-112, Abstract | 1-16 |
| A | 北村和雄, IV. 高血圧性臓器障害に関する基礎研究 アドレノメデュリン, 日本臨床, 2004, Vol. 62 増刊号 3, Page. 239-242 | 1-16 |
| A | US 2008/0213746 A1 (NG Leong Loke) 2008.09.04, & US 2015/0192595 A1 | 1-16 |
| A | US 2007/0212729 A1 (UNIVERSITY CATHOLIQUE DE LOUVAIN) 2007.09.13, & WO 2005/089045 A2 & EP 1756583 A2 | 1-16 |
| A | EP 1619505 A2 (BRAHMS AKTIENGESELLSCHAFT) 2006.01.25, & DE 602004013135 T2 | 1-16 |
| A | JP 2015-502930 A (アドレノメト アクチエンゲゼルシャフト) 2015.01.29, & JP 2014-533827 A & US 2013/0195874 A1 & US 2013/0195875 A1 & US 2014/0322824 A1 & WO 2013/072510 A1 & WO 2013/072509 A1 & EP 2594587 A1 & EP 2780717 A1 & CN 104067130 A | 1-16 |

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 丸田 豊明

日本国宮崎県宮崎市清武町木原5 2 0 0 国立大学法人宮崎大学医学部内

(72)発明者 與那覇 哲

日本国宮崎県宮崎市清武町木原5 2 0 0 国立大学法人宮崎大学医学部内

(72)発明者 五十嵐 浩二

日本国神奈川県綾瀬市早川2 7 4 3 番地1 東ソー株式会社 東京研究センター内

(72)発明者 島本 怜史

日本国神奈川県綾瀬市早川2 7 4 3 番地1 東ソー株式会社 東京研究センター内

Fターム(参考) 2G045 AA25 DA36

4H045 AA11 AA30 DA76 EA50

(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) | 通过肾上腺髓质素浓度波动预测预后的信息提供方法和试剂 | | |
| 公开(公告)号 | JPWO2018216580A1 | 公开(公告)日 | 2020-05-28 |
| 申请号 | JP2019519602 | 申请日 | 2018-05-17 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 东曹株式会社 | | |
| 申请(专利权)人(译) | Tosoh公司 国立大学法人宫崎 | | |
| [标]发明人 | 北村和雄 恒吉勇男 丸田豊明 五十嵐浩二 島本怜史 | | |
| 发明人 | 北村 和雄 恒吉 勇男 丸田 豊明 與那覇 哲 五十嵐 浩二 島本 怜史 | | |
| IPC分类号 | G01N33/68 G01N33/53 C07K16/26 | | |
| CPC分类号 | C07K16/26 G01N33/53 G01N33/68 | | |
| FI分类号 | G01N33/68 G01N33/53.D C07K16/26.ZNA | | |
| F-TERM分类号 | 2G045/AA25 2G045/DA36 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/DA76 4H045/EA50 | | |
| 优先权 | 2017100593 2017-05-22 JP | | |
| 外部链接 | Espacenet | | |

摘要(译)

本发明的目的是提供一种用于容易地预测急性功能障碍的患者的预后的方法及其所使用的测定试剂。一种提供信息以预测急性功能障碍患者的预后的方法，包括以下步骤：（a）测量源自患者的样品中肾上腺髓质素的量，（b）与步骤（a）来自同一患者的样品，在收集步骤（a）的样品后，测量所采集样品中肾上腺髓质素的量，（c）获得（a）的测量值与（b）的测量值之间的差，以及（d）在上述（c）的差异中，如果从（b）的测量值减去（a）的测量值而获得的值为正，则与预测患者的预后不良有关。

