

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2025年1月2日(02.01.2025)



(10) 国際公開番号

WO 2025/005258 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 33/68 (2006.01) G01N 33/573 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/023533

(22) 国際出願日: 2024年6月28日(28.06.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2023-107374 2023年6月29日(29.06.2023) JP

(71) 出願人: 公立大学法人和歌山県立医科大学 (WAKAYAMA MEDICAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6418509 和歌山県和歌山市紀三井寺8-1-1番地1 Wakayama (JP). 住友ベークライト株式会社(SUMITOMO BAKELITE CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1400002 東京都品川区東品川2丁目5番8号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 北野 雅之 (KITANO, Masayuki); 〒6418509 和歌山県和歌山市紀三井寺8-1-1番地1 公立大学法人和歌山県立医科大学内 Wakayama (JP). 田村 崇 (TAMURA, Takashi); 〒6418509 和歌山県和歌山市紀三井寺8-1-1番地1 公立大学法人和歌山県立医科大学内 Wakayama (JP). 古島 謙亮 (FURUSHIMA, Kenryo); 〒1400002 東京都品川区東品川2丁目5番8号 住友ベークライト株式会社内 Tokyo (JP). 坂井 康律 (SAKAI, Yasunori); 〒1400002 東京都品川区東品川2丁目5番8号 住友ベークライト株式会社内 Tokyo (JP). 屋鋪 哲也 (YASHIKI, Tetsuya); 〒1400002 東京都品川区東品川2丁目5番8号 住友ベークライト株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外(YAMAOKA, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 大阪梅田ツインタワーズ・ノース青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: METHOD FOR QUICKLY MEASURING PANCREATITIS MARKER IN ACUTE PANCREATITIS

(54) 発明の名称: 急性膵炎における膵炎マーカーの迅速測定法

(57) Abstract: The present invention pertains to a method which is capable of predicting the onset of acute pancreatitis in an early stage and enables appropriate therapeutic intervention in an early stage, and more specifically, to a method for providing data necessary for treating acute pancreatitis, the method comprising: (1) measuring a trypsin concentration in a specimen of a subject that is suspected to suffer from acute pancreatitis; and (2) providing data necessary for diagnosing acute pancreatitis based on the measured value, and recommending treatment for acute pancreatitis when the trypsin concentration is equal to or higher than a certain value.

(57) 要約: 本発明は、急性膵炎の発症を早期に予測することができ、早期に適切な治療介入を可能にする方法、より詳細には、急性膵炎の治療に必要なデータを提供する方法であって、(1) 急性膵炎が疑われる被験体の検体中のトリプシン濃度を測定すること、(2) 該測定値に基づく急性膵炎の診断に必要なデータを提供し、トリプシン濃度が一定値以上の場合に急性膵炎の治療を推奨すること、を含む、方法に関する。



WO 2025/005258 A1

明 細 書

発明の名称：急性膵炎における膵炎マーカーの迅速測定法

技術分野

[0001] 本特許出願は、日本国特許出願第2023-107374号について優先権を主張するものであり、ここに参照することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。

本発明は、急性膵炎の迅速測定方法に関する。

背景技術

[0002] 急性膵炎は、膵臓の急性炎症であり、ときに隣接する他の臓器にまで影響を及ぼし得るものである。急性膵炎の最も多い症状は、上腹部痛であるが、背部まで痛みが広がることもあり、嘔吐、発熱などの症状を伴うこともある。まれに重症化することがあり、重症化すると、呼吸、循環、腎不全などの多臓器不全や、感染症を併発することがある。また、急性膵炎の2大原因は、アルコールと胆石であるが、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）などを受けた患者にも発生することが知られている。

[0003] 一般に、次の項目：

1. 上腹部に急性腹痛発作と圧痛がある
 2. 血中または尿中に膵酵素の上昇がある
 3. 超音波、CTまたはMRIで膵に急性膵炎に伴う異常所見がある
- の2項目以上を満たし、他の膵疾患および急性腹症を除外したものが急性膵炎と診断されており、さらに、膵酵素としては、アミラーゼ、リパーゼを測定することが望ましいとしている（非特許文献1）。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：急性膵炎診療ガイドライン2021（第5版）、金原出版株式会社

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、急性膵炎の発症を早期に予測することができ、早期に適切な治療介入を可能にする方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、急性膵炎の早期予測因子（膵炎マーカー）として、トリプシン濃度を用いることができることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

[1] 急性膵炎の治療に必要なデータを提供する方法であって、

(1) 急性膵炎が疑われる被験体の検体中のトリプシン濃度を測定すること、

(2) 該測定値に基づく急性膵炎の診断に必要なデータを提供し、トリプシン濃度が一定値以上の場合に急性膵炎の治療を推奨すること、を含む、方法。

[2] 前記トリプシン濃度が 570 ng/mL 以上の場合に、急性膵炎の治療を推奨する、項1に記載の方法。

[3] 該検体のトリプシン濃度の測定と同時に該検体のアミラーゼ濃度を測定した場合、該アミラーゼ濃度が 125 U/L 以下である、項2に記載の方法。

[4] 該検体のトリプシン濃度の測定と同時に該検体のリパーゼ濃度を測定した場合、該リパーゼ濃度が 55 U/L 以上である、項2または3に記載の方法。

[5] 前記急性膵炎の治療が、輸液投与、薬剤投与、または外科的除去から選択される、項1～4のいずれかに記載の方法。

[6] 前記工程(2)の後、さらに、

(3) 該急性膵炎の重症度を判定すること、

(4) 該工程(3)の結果、重症急性膵炎であると判定された場合、3時間以内に治療を開始することを推奨すること、

を含む、項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

[7] 前記被験体が、内視鏡検査、内視鏡手術または切開手術が行われた被験体である、項 1 ～ 6 のいずれかに記載の方法。

[8] 前記トリプシン濃度の測定を、免疫学的測定用試薬または免疫学的測定系を用いて行う、項 1 ～ 7 のいずれかに記載の方法。

[9] 前記免疫学的測定用試薬または免疫学的測定系が、ラテックス凝集法、E L I S A、R I A または化学発光免疫測定法を用いるための試薬または測定系である、項 8 に記載の方法。

発明の効果

[0007] 本発明によれば、急性膵炎の発症またはその起点を早期に予測することができるので、早期に適切な治療介入を可能にする。

図面の簡単な説明

[0008] [図1]図 1 は、内視鏡的胆管膵管造影 (e n d o s c o p i c r e t r o g r a d e c h o l a n g i o p a n c r e a t o g r a p h y ; E R C P) 検査を受けた翌日に急性膵炎発症と診断された患者群 (患者群) と、発症なしと診断された患者群 (膵炎無し群) の、トリプシン、リパーゼおよびアミラーゼ測定値を、基準値上限 (トリプシン 5 7 0 n g / m L 、リパーゼ 5 U / L 、アミラーゼ 1 2 5 U / L) との比率で比較した結果を示す。

[図2]無群を陰性、膵炎患者群を陽性として検査直後の各マーカー (トリプシン、リパーゼ、アミラーゼ) の R O C 曲線を作成し、A U C を算出した結果を示す。

[図3]無群を陰性、膵炎患者群を陽性として検査後 2 時間後の各マーカー (トリプシン、リパーゼ、アミラーゼ) の R O C 曲線を作成し、A U C を算出した結果を示す。

発明を実施するための形態

[0009] 本明細書における「急性膵炎」は、次の項目：

- (1) 上腹部の急性腹痛発作と圧痛を認める、
- (2) 血中または尿中膵酵素の上昇を認める、

(3) 画像診断（超音波、ＣＴ、ＭＲＩ）で脾に急性脾炎に伴う異常所見を認める、

のうち、２項目以上を満たすものである。

また、当該急性脾炎の原因としては、特に限定されないが、例えば、アルコール、胆石、内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査などが挙げられる。

[0010] 本明細書における「治療する」または「治療」とは、被験体（患者）における疾患状態を処置することを意味し、これには、疾患状態を抑制（例えば進行の抑制、遅延）、軽減、軽快、改善、治癒することなどが含まれる。

また、本明細書における「急性脾炎を治療する」または「急性脾炎の治療」には、輸液投与、薬剤投与、外科的除去などが挙げられる。

上記「輸液」には、生理食塩水、リンゲル液などが挙げられる。

上記「外科的除去」には外科的ネクセクトミーなどが挙げられる。

[0011] 本明細書における「診断する」または「診断」とは、被験体（患者）における疾患の現在または未来の状態を判定（判断）することを意味し、これには、疾患に罹患するか否かの予測または判定、疾患状態の重症化が進行するか否かの予測または判定、疾患に罹患しているか否かの判定、疾患状態の度合または進行度の判定、疾患に対する治療効果の判定、治療後に疾患を再発する危険性が存在するか否かの判定などが含まれる。

[0012] 本明細書において「重症度」としては、軽症、中等症、重症等が挙げられ、「重症化」としては、軽症から中等症または重症への重症化、中等症から重症への重症化が挙げられる。

本明細書において「発症」とは、疾患の症状が現れることをいう。

[0013] 本明細書において「被験体」とは、検査対象となる生物、特に動物（例えば、ヒト、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、サル、ウシ、ブタ、ウマ、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ネコまたはイヌ等の哺乳動物）を意味し、特にヒト（この場合、「被験者」とも称する）が挙げられる。

また、本明細書における「被験体」（ヒトの場合の「被験者」）には、疾患に罹患している被験体（患者）、罹患が疑われる被験体（被験者）、罹患

するリスクがある被験者（被験者）、疾患に罹患していない被験体（健常者）などが含まれ、特に、内視鏡検査（例えば、E R C P 検査）、内視鏡手術または切開手術が行われた被験体が挙げられる。

[0014] 本明細書における「検体」としては、上記トリプシンが含まれ得る検体であれば特に限定されないが、例えば、ヒト被験体から採取された血液から調製した血液検体が挙げられる。本明細書における「血液検体」とは、血液成分の少なくとも一部を含む検体を意味し、全血、血清、および血漿のいずれであってもよく、これらを希釈したものであってもよい。血液検体は、好ましくは血清または血漿である。血液検体の調製は、既知の方法で行うことができる。

[0015] 本明細書における「トリプシン」は、そのトリプシンまたはその前駆体（トリプシノーゲン）として生体内に単独で、もしくは対応する結合分子と結合した状態で存在し得る。当該対応する結合分子としては、特に限定されないが、例えば、 α_1 アンチトリプシンまたは α_2 マクログロブリンが挙げられる。

以下、特に言及しない限り、「トリプシンまたはその前駆体」および「対応する結合分子と結合した複合体」を、まとめて「トリプシン」と称する。

[0016] 本明細書における「トリプシンまたはその対応する結合分子と結合した複合体に対する抗体またはその抗原結合フラグメント」は、上記トリプシンまたはその対応する結合分子と結合した複合体に特異的結合能を有するものであれば特に限定されない。

ここで、「トリプシン」に特異的結合能を有する抗体またはその抗原結合フラグメントとしては、トリプシンの一部をエピトープとして認識して結合可能である抗体またはそのフラグメントなどが挙げられる。

また、トリプシンと結合分子との「複合体」に特異的結合能を有する抗体またはその抗原結合フラグメントとしては、複合体の状態で表面に表れているトリプシンの一部をエピトープとして認識して結合可能である抗体またはその抗原結合フラグメント、結合分子の一部をエピトープの一部または全部

として認識して結合可能である抗体またはその抗原結合フラグメントなどが挙げられる。

上記「抗体」は、モノクローナル抗体でも、ポリクローナル抗体でもよい。また、当該抗体は、市販品でもよく、トリプシンまたはその一部分を抗原として用いて細胞融合技術、遺伝子組換え技術、ファージディスプレイ等の既知の方法にしたがって生産したものでもよい。

また、上記「抗体の抗原結合フラグメント」は、上記抗体のフラグメントであって、トリプシンに結合能を有するフラグメントを意味し、例えば、上記抗体をパパイン等で部分分解して得られるF a bフラグメント、ペプシン等で部分分解して得られるF (a b') 2フラグメント、F (a b') 2フラグメントを還元処理して得られるF a b' フラグメント等が挙げられる。

好ましくは、モノクローナル抗体またはその抗原結合フラグメントが挙げられる。

以下、特に言及しない限り、「抗体またはその抗原結合フラグメント」を、まとめて「抗体」と称する。

[0017] 本発明は、一態様として、急性膵炎の治療に必要なデータを提供する方法であって、

(1) 急性膵炎が疑われる被験体の検体中のトリプシン濃度を測定すること、

(2) 該測定値に基づく急性膵炎の診断に必要なデータを提供し、トリプシン濃度が一定値以上の場合に急性膵炎の治療を推奨すること、を含む、方法を提供する。

[0018] 上記工程(1)は、急性膵炎が疑われる被験体の検体中のトリプシン濃度を測定する工程である。当該工程(1)におけるトリプシン濃度の測定は、如何なる方法を用いてもよいが、免疫学的測定用試薬または免疫学的測定系を用いて行うことが好ましい。

[0019] 上記免疫学的測定用試薬または免疫学的測定系としては、特に限定されないが、例えば、トリプシンまたはその対応する結合分子と結合した複合体に

対する抗体またはその抗原結合フラグメントを用いるものが挙げられ、具体的には、酵素免疫測定法（E L I S A）、蛍光酵素免疫測定法、化学発光酵素免疫測定法、化学発光免疫測定法、電気化学発光免疫測定法、蛍光抗体法、ラジオイムノアッセイ（R I A）、ウェスタンブロット法、イムノブロット法、ラテックス凝集法、イムノクロマトグラフィー法、ネフェロメトリー法などを用いるための試薬または測定系が挙げられる。好ましくは、ラテックス凝集法、E L I S A、R I Aまたは化学発光免疫測定法を用いるための試薬または測定系が挙げられる。

これらの試薬または測定系は、種々の構成、形状、状態などは特に限定されず、既知の方法にしたがって調製したものでもよく、市販されているものでもよい。

[0020] 上記試薬または測定系において、上記抗体またはその抗原結合フラグメントは、1種でもよく、2種以上でもよい。2種以上の抗体またはその抗原結合フラグメントを用いる場合、それらは、例えば、異なるエピトープに結合する2種以上の抗体またはその抗原結合フラグメントであってもよく、同じエピトープに結合する2種以上の抗体またはその抗原結合フラグメントであってもよい。また、トリプシンが遊離体としても複合体としても検体中に存在し得る場合、2種以上の抗体のうち、少なくとも1種は、複合体に対する抗体またはその抗原結合フラグメントであってもよい。

例えば、トリプシンの異なる部分をエピトープとして認識して結合可能である2種以上の抗体またはその抗原結合フラグメントの組合せ；トリプシンの一部をエピトープとして認識して結合可能である少なくとも1種の抗体と、その抗体のエピトープとは異なるエピトープを認識して結合可能である少なくとも1種の抗体の抗原結合フラグメントとの組合せ；トリプシンの一部をエピトープとして認識して結合可能である少なくとも1種の抗体またはその抗原結合フラグメントと、複合体の一部をエピトープの一部または全部として認識して結合可能である少なくとも1種の抗体またはその抗原結合フラグメントの組合せ；トリプシンの一部をエピトープとして認識して結合可能

である少なくとも1種の抗体またはその抗原結合フラグメントと、結合分子の一部をエピトープの一部または全部として認識して結合可能である抗体またはその抗原結合フラグメントなどが挙げられる。

[0021] 上記試薬または測定系において、上記抗体は、支持体に固定化されていてもよい。支持体は、当該試薬を用いる方法に応じて、適宜選択することができる。支持体としては、例えば、ウェルプレート（例、96ウェルマイクロプレートなど）、メンブレン（例、ニトロセルロース膜、ポリフッ化ビニリデン膜など）、スライドガラス、磁気ビーズ、ラテックス粒子等が挙げられる。抗体の支持体への固定化は、支持体の材質に応じて選択した既知の方法により行うことができる。

また、上記抗体が支持体に固定されている場合、上記トリプシンの異なるエピトープに結合する第二の抗体を含んでいてもよい。この場合、第一の抗体と第二の抗体の両方が抗体でもよく、一方が抗体であり、他方が抗原結合フラグメントでもよく、両方が抗原結合フラグメントでもよい。

[0022] また、上記抗体は、標識化されたものであってもよい。標識化のための標識物質は、特に限定されず、既知のものをいれればよい。標識物質としては、例えば、ペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼなどの酵素標識；フルオレセインイソチオシアネート（FITC）などの蛍光標識；ヨウ素125などの放射性同位体標識；ルテニウム錯体などの電気化学発光標識；ビオチン；金属ナノ粒子等が挙げられる。当該抗体の標識化は、標識物質の種類に応じて選択した既知の方法により行うことができる。

[0023] 上記試薬または測定系は、キットの形態であってもよい。当該キットには、上記抗体に加えて、他の要素を含んでいてもよい。他の要素としては、例えば、標識物質の検出試薬、トリプシンの標準検体、血液検体調製用試薬、希釈液、バッファー類、支持体、使用説明書等が挙げられる。

[0024] 上記試薬または測定系は、界面活性剤を含むことができる。界面活性剤を含む試薬または測定系においては、検体中にトリプシンと結合分子との結合体の状態で存在していても、界面活性剤の作用により、トリプシンと結合分

子を分離し、トリプシンを遊離させることができるので、検体中に遊離体として存在していたトリプシンばかりでなく、結合体の状態で存在していたトリプシンも検出または測定することができる。したがって、当該界面活性剤を含む試薬または測定系においては、生体内で遊離体と結合体の両方の状態で存在し、生体内の環境によって存在比が異なり得るトリプシンを、精度よく検出することができ、その量（濃度）も精度よく測定することができる。

このような試薬または測定系の一例として、以下のAおよびB：

(A) 界面活性剤、

(B) 該トリプシンに対する抗体

を含む、

試薬または測定系などが挙げられる。

[0025] 本明細書における「界面活性剤」としては、例えば、非イオン性界面活性剤、両性界面活性剤などが挙げられる。

非イオン性界面活性剤の具体例としては、ポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレート（商品名T w e e n 20）、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート（商品名T w e e n 80）、ポリエチレングリコールモノー4－オクチルフェニルエーテル（商品名T r i t o n X－100）、オクチルフェノキシポリ（エチレンオキシ）エタノール（商品名N o n i d e t ^(R) P40）などが挙げられる。

両性界面活性剤の具体例としては、3－〔（3－コラミドプロピル）ジメチルアンモニオ〕－1－プロパンスルホネート（CHAPS）などが挙げられる。

好ましくは非イオン性界面活性剤が挙げられ、特にポリオキシエチレン（20）ソルビタンモノラウレートが挙げられる。

[0026] 上記試薬または測定系における界面活性剤の含有量は、特に限定されないが、例えば、試薬または測定系全体の0.02重量%以上であり、好ましくは0.03～3重量%、特に0.05～1重量%である。

[0027] 上記試薬または測定系は、緩衝液を含むことができる。緩衝液としては、

抗体がトリプシンに結合するのを妨げる性質を有しないものであればよく、例えばpH 5.0～10.0、好ましくはpH 5.5～8.5の中性付近に緩衝作用を有する、例えばMES緩衝液、HEPES緩衝液、リン酸緩衝液、トリス緩衝液、グッド緩衝液、グリシン緩衝液、ホウ酸緩衝液などが挙げられる。また、緩衝液中の緩衝剤の濃度としては、通常10～500mM、好ましくは10～300mMの範囲から適宜選択される。

[0028] 上記試薬または測定系は、抗体がトリプシンに結合するのを妨害しない量で、当該分野で既知の添加剤を含むことができる。例えば、緩衝剤、防腐剤（アジ化ナトリウムなど）タンパク質（アルブミン）、水溶性高分子（糖類、ポリエチレングリコール、デキストランなど）、塩類（塩化ナトリウム、アミノ酸など）などを含む。

[0029] 上記試薬または測定系において、上記抗体、界面活性剤、緩衝液、添加剤などの各成分は、2個以上の別個の試薬に分かれて含まれていてもよい。その一例として、例えば、以下の試薬A1および試薬B1：

（A1）界面活性剤を含む試薬A1、

（B1）該トリプシンに対する抗体を含む、試薬B1

を含み、

検体の測定時に、検体と試薬A1と試薬B1が混合される、

試薬または測定系などが挙げられる。

[0030] 上記試薬または測定系において、検体の測定時に検体と試薬A1と試薬B1が混合されるが、その際の混合条件は、測定対象のトリプシンと抗体の結合反応（抗原抗体反応）が妨害されない条件であれば、特に限定されない。

[0031] 上記検体または測定系の測定時における検体と試薬A1と試薬B1の混合物中の界面活性剤の含有量は、特に限定されないが、例えば、0.02重量%以上であり、好ましくは0.03～3重量%、特に0.05～1重量%である。

[0032] 上記試薬A1は、検体の測定時に、検体と試薬B1と混合して得られる混合物中の界面活性剤の含有量が、上記所定の範囲内になればよく、界面活性

剤そのものであっても、界面活性剤を含む組成物であってもよい。

[0033] 上記試薬 A 1 は、界面活性剤に加えて、上記緩衝液、添加剤などを含んでもよい。また、上記試薬 B 1 は、抗体に加えて、上記緩衝液、添加剤などを含んでもよい。これらの試薬 A 1 および B 1 に含まれる成分は、各々の試薬の安定性、取扱性などを考慮して適宜決定すればよい。

[0034] 上記試薬または測定系のうち、ラテックス凝集法を用いるための試薬または測定系としては、(i) トリプシンの一部をエピトープとして認識して結合可能である少なくとも 1 種の抗体またはその抗原結合フラグメントを結合させたラテックス粒子を含む抗体感作ラテックス液と、(ii) 結合分子（例えば、 α_1 アンチトリプシン）の一部をエピトープの一部または全部として認識して結合可能である抗体またはその抗原結合フラグメントを結合させたラテックス粒子を含む抗体感作ラテックス液を含む、試薬など、またはこのような試薬を用いた測定系などが挙げられる。

[0035] 上記試薬がラテックス凝集法を用いる試薬（以下、「ラテックス試薬」と称する）である場合、当該分野で既知のラテックスを使用することができる。例えば、ポリスチレンラテックスなどのスチレン系ラテックス、アクリル酸系ラテックス、種々の変性ラテックス（例えば、上記ポリスチレン中にカルボキシル基を導入したカルボン酸変性ラテックス）、着色ラテックス、蛍光ラテックス、などが挙げられる。

上記ラテックスは、既知の方法で製造することができるが、市販されているものでもよい。また、上記ラテックスは、2 種以上を併用してもよい。

[0036] 上記ラテックス試薬におけるラテックス粒子の平均粒子径は、特に限定されないが、例えば、測定対象となる抗原物質と抗体との抗原抗体反応により生じた凝集体が肉眼または光学的に検出できる大きさを示すものが挙げられる。具体的には、例えば、100～500 nm である。

また、ラテックス粒子の平均粒子径は、2 種以上であってもよい。

本明細書における「平均粒子径」は、動的光散乱法（Dynamic light scattering）により測定した数値を意味する。

[0037] 上記ラテックス試薬は、トリプシンに対する抗体が結合したラテックス粒子を含む。ラテックスに抗体を結合する方法は、特に限定されず、既知の方法が挙げられる。例えば、抗体とラテックスを、pH 5.0～10.0の緩衝液中で混合し、20～30℃の条件で2～3時間反応させた後、遠心分離、ブロッキング処理、加熱（エイジング）処理などの既知の後処理を行うことにより、ラテックスと抗体を結合させることができる。

この際の緩衝液としては、上述した試薬に含まれる緩衝液でよい。

[0038] 上記免疫学的測定用試薬または免疫学的測定系を用いるトリプシン濃度の測定は、次の工程：

(i) 上記試薬または測定系において、上記検体中に含まれるトリプシンと、該試薬または測定系に含まれる抗体とを結合させること、

(ii) 上記工程 (i) によって得られた該トリプシンと該抗体との結合体の量または濃度を測定すること

を含む方法により行うことができる。

上記工程 (i) および (ii) は、特に限定されず、使用する試薬または測定系に関する既知のプロトコール、市販品の場合の添付文書などにしたがって適宜行うことができる。

[0039] 例えば、上記試薬または測定系としてラテックス凝集法を用いる場合、トリプシンとラテックス粒子に結合した抗体との抗原抗体反応により生じる凝集の度合いを例えば吸光度を用いて測定し、予め求めてあった標準品の検量線から、試料中のトリプシンの濃度を求めることができる。なお、吸光度の測定波長は、通常340～1000 nm、好ましくは500～900 nmが挙げられる。また、凝集の度合いは、吸光度に限定されるものではなく、既知の方法を用いることができ、例えばネフェロメトリー、カウンティングイムノアッセイなどの方法により測定することもできる。

[0040] 上記本発明の方法の一態様における工程 (2) は、上記工程 (1) で得られたトリプシン濃度の測定値に基づく急性膵炎の診断に必要なデータを提供し、トリプシン濃度が一定値以上の場合に急性膵炎の治療を推奨することを

含む。

[0041] トリプシンの血中濃度は、急性膵炎の早期に顕著に上昇するので、急性膵炎の早期予測因子（膵炎マーカー）として用いることができる。すなわち、トリプシンの濃度は、急性膵炎の発症の起点、急性膵炎が発症するか否か、急性膵炎の重症化が進行するか否かを判定（判断）するための指標として用いることができる。

例えば、複数の患者から得られたデータを統計処理してカットオフ値を決定し、このカットオフ値に基づいて急性膵炎が発症するか否か、または急性膵炎の重症化が進行するか否かを予測することができる。

例えば、所定のカットオフ値以上である場合、急性膵炎が発症すると予測することができ、当該カットオフ値未満である場合、急性膵炎は発症しないと予測することができる。

同様に、所定のカットオフ値以上である場合、急性膵炎の重症化が進行すると予測することができ、当該カットオフ値未満である場合、急性膵炎の重症化は進行しないと予測することができる。

したがって、トリプシンの濃度は、急性膵炎が発症するか否か、または急性膵炎の重症化が進行するか否かを予測するためのデータとして用いることができる。

[0042] また、トリプシンの濃度に基づいて、急性膵炎の重症度を評価することができる。例えば、複数の患者から得られたデータを統計処理してカットオフ値（病態識別値）を決定し、このカットオフ値に基づいて急性膵炎の重症度を評価することができる。

例えば、第一のカットオフ値未満を軽症、第一のカットオフ値以上から第二のカットオフ値未満を中等症、第二のカットオフ値以上を重症と評価することができる。

したがって、トリプシンの濃度は、急性膵炎の重症度の評価、その評価の補助、その評価を行うためのデータとして用いることができる。

[0043] さらに、トリプシンの血中濃度に基づいて、急性膵炎の発症リスクまたは

重症化リスクの有無または高低を判定することができる。例えば、複数の患者から得られたデータを統計処理してカットオフ値を決定し、このカットオフ値に基づいて急性膵炎の発症リスクまたは重症化リスクの有無または高低を判定することができる。

例えば、所定のカットオフ値以上である場合、急性膵炎の発症リスクが存在するまたは高いと判定することができ、逆に当該カットオフ値未満である場合、そのようなリスクが存在しないまたは低いと判定することができる。

同様に、所定のカットオフ値以上である場合、急性膵炎の重症化リスクが存在するまたは高いと判定することができ、逆に当該カットオフ値未満である場合、そのようなリスクが存在しないまたは低いと判定することができる。

したがって、上記試薬は、急性膵炎の発症リスクまたは重症化リスクの評価、その評価の補助、その評価を行うためのデータの収集等に用いることができる。

[0044] したがって、急性膵炎の診断に必要なデータには、複数の患者から得られたデータを統計処理して得られた、急性膵炎が発症するか否か、重症化が進行するか否か、重症度、発症リスクまたは重症化リスクの有無または高低などを決定するためのカットオフ値などが含まれる。

[0045] 上記工程（２）において、上記のような急性膵炎の診断に必要なデータに基づいて判断し、トリプシン濃度が一定値以上の場合に急性膵炎の治療を推奨する。

[0046] 上記急性膵炎の治療を推奨するトリプシン濃度としては、例えば、 570 ng/mL 以上が挙げられる。

[0047] 上記急性膵炎の治療としては、特に限定されないが、例えば、輸液投与、薬剤投与、または外科的除去から選択される治療が挙げられる。また、治療の選択は、上記トリプシン濃度、トリプシン濃度以外の診断指標のデータ、急性膵炎の重症度、症状、被験体（患者）の年齢、体重、性別、病歴などに応じて適宜選択することができる。

[0048] トリプシン濃度以外の急性膵炎の診断に必要なデータまたは診断指標としては、例えば、(1) 上腹部の急性腹痛発作と圧痛の有無、(2) 血中または尿中膵酵素（アミラーゼ、リパーゼ等）の上昇の有無、(3) 画像診断（超音波、CT、MRI）で膵に急性膵炎に伴う異常所見の有無、(4) 考えられる原因（アルコール、胆石、内視鏡検査（例えば、ERCP検査）、内視鏡手術、切開手術など）などが挙げられる。なかでも、特に、トリプシン以外の膵酵素（アミラーゼ、リパーゼ等）の濃度が挙げられる。アミラーゼ濃度およびリパーゼ濃度の測定は、特に限定されず、既知の試薬または測定系を用いたものでよい。

また、当該データまたは診断指標には、複数の患者から得られたデータを統計処理して得られた、急性膵炎が発症するか否か、重症化が進行するか否か、重症度などを決定するための各種のカットオフ値などが含まれる。

このようなデータまたは指標と、トリプシン濃度を合わせて考慮することで、急性膵炎の重症度の診断・判定をよりの確にすることができ、より適切な治療を選択することが可能になる。

[0049] 例えば、該検体のトリプシン濃度の測定と同時に該検体のアミラーゼ濃度を測定した場合、トリプシン濃度が 570 ng/mL 以上であり、かつ、アミラーゼ濃度が 125 U/L 以下である場合、急性膵炎であると診断することができ、早期に治療を開始できる。

[0050] また、例えば、該検体のトリプシン濃度の測定と同時に該検体のリパーゼ濃度を測定した場合、トリプシン濃度が 570 ng/mL 以上であり、かつ、リパーゼ濃度が 55 U/L 以上である場合、急性膵炎であると診断することができ、早期に治療を開始できる。

[0051] さらに、例えば、該検体のトリプシン濃度の測定と同時に該検体のアミラーゼ濃度およびリパーゼ濃度を測定した場合、トリプシン濃度が 570 ng/mL 以上であり、アミラーゼ濃度が 125 U/L 以下であり、かつ、リパーゼ濃度が 55 U/L 以上である場合、急性膵炎であると診断することができ、早期に治療を開始できる。

- [0052] 上記本発明の方法の一態様は、上記工程（２）の後、
- （３）該急性膵炎の重症度を判定すること、
 - （４）該工程（３）の判定の結果、重症急性膵炎であると判定された場合、３時間以内に治療を開始することを推奨すること、
- を含んでいてもよい。
- [0053] 上記工程（３）における急性膵炎の重症度の判定は、上記のように急性膵炎の診断に必要なデータに基づいて行うことができる。例えば、複数の患者から得られたトリプシンの濃度のデータを統計処理してカットオフ値（病態識別値）を決定し、このカットオフ値に基づいて急性膵炎の重症度を評価することができる。具体的には、例えば、第一のカットオフ値未満を軽症、第一のカットオフ値以上から第二のカットオフ値未満を中等症、第二のカットオフ値以上を重症と評価することができる。
- [0054] 上記工程（４）は、上記工程（３）の判定の結果、重症急性膵炎であると判定された場合、３時間以内に治療を行うことを推奨する工程である。急性膵炎は、早期に重症化することがあり、重症と判定された場合、できるだけ早く治療を開始することが好ましく、遅くても判定から３時間以内、好ましくは２時間以内、特に好ましくは１時間以内に治療を開始することが推奨される。

実施例

- [0055] 以下、参考例、実施例を参照して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。
- [0056] [参考例１]

<モノクローナル抗体の作製>

以下の手順にしたがって、抗体Ａ、抗体Ｂを得た。

（免疫原）

ヒト精製トリプシン（SCRIPPS社製、Cat. No. T0614、精製度 $\geq 95\%$ ）１mgを１mM TLCK（Tosyl-L-lysyl-chloromethane hydrochloride、ナカラ

イ、Code 34219-94)を含む生理食塩水溶液5 mLに溶解し、37℃にて30分間加温後、生理食塩水溶液にて透析し使用した。

(免疫方法)

上記免疫原をアジュバント (Complete Freund's adjuvant: CFA、GIBCO社製) に懸濁し、25 μ gトリプシン/匹となるようBALB/cマウス (5週齢、雌) に2週間間隔で免疫した。途中で部分採血を行い、抗血清レベルでの力価上昇度を免疫原であるトリプシンとの反応性を指標に確認した。複数回の免疫にて抗体力価が十分上昇していることを確認した上で、上記免疫原の生理食塩水溶液を腹腔内もしくは静脈内投与した。脾臓より抗体産生細胞を採取し、ミエローマ (P3X63Ag8.653、ECCC) と細胞融合した。細胞融合はPEG法で行い、融合細胞を培養プレートに播種した。その後、37℃の炭酸ガスインキュベーター内で培養した。

(スクリーニング)

融合細胞を分注した各ウェルの培養上清を採取し、抗体力価をトリプシンとの反応性を指標に確認した。そして抗体産生クローンの細胞を継代培養し、限界希釈法によりクローニングを行った。得られた単一コロニー由来の細胞を抗ヒトトリプシンモノクローナル抗体産生ハイブリドーマとした。

(モノクローナル抗体調製)

次に得られたモノクローナル抗体産生ハイブリドーマを大量培養した。予め腹腔内にプリスタン (Sigma-Aldrich社製) を投与し、BALB/cマウスに対し、ハイブリドーマを投与した。10～25日間飼育し、腹水の貯留を待った後、腹水を採取し、得られた腹水抗体を硫酸塩析、アフィニティー精製を行うことによりマウス抗ヒトトリプシンモノクローナル抗体を取得した。

(モノクローナル抗体の組合せ予備検討)

上記で得られた複数のモノクローナル抗体について、各抗体をラテックスに感作し、ラテックスの凝集のシグナル強度を指標に、シグナルが大きくエ

ピトープが異なると考えられる２種類の抗体Ａ、抗体Ｂの組合せを得た。

[0057] <抗体感作>

以下の材料および方法にしたがって、抗体Ａ感作ラテックス α 液、抗体Ｂ感作ラテックス β 液を調製した。

(材料)

・ラテックス液：ラテックス（ＪＳＲ製、商品名：ＩＭＭＵＮＴＥＸ）、平均粒子径３５１ ｎｍ、固形分：１０％

・抗体Ａ溶液：４．９ｍｇ／ｍＬ 抗体Ａ、４０ｍＭ ＮａＣｌ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）

・抗体Ｂ溶液：４．５ｍｇ／ｍＬ 抗体Ｂ、４０ｍＭ ＮａＣｌ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．４）

・ＭＥＳ緩衝液：１％ＢＳＡ、２０ｍＭ ＭＥＳ（ｐＨ６．０）、０．０５％ＮａＮ₃

・ＨＥＰＥＳ緩衝液：２％ＢＳＡ、２０ｍＭ ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．０）、１５０ｍＭ ＮａＣｌ ０．０５％ＮａＮ₃

(方法)

ラテックス液（１０％ｗ／ｖｏｌ）５００ μ Ｌと抗体Ａ溶液（４．９ｍｇ／ｍＬ）５００ μ Ｌを混和し、２０℃で９０分間振とう攪拌した。また、別途、同様に調製した混合液に、抗体Ｂ溶液（４．５ｍｇ／ｍＬ）５５０ μ Ｌを追加し、２０℃で９０分間振とう攪拌した。

得られた混合液を、遠心分離機（ローター：Ｒ１５Ａ（ＨＩ抗体ＡＣＨ））を用いて、１００００ｒｐｍの条件で、１０℃で３０分間遠心分離した。上清をデカンテーションし、得られた沈査にＭＥＳ緩衝液２５ｍＬを添加し、ソニケーションにて分散した。その後、３７℃で６０分間振とう攪拌した。

得られた分散液を、同遠心分離機を用いて、１００００ｒｐｍの条件で、１０℃で３０分間遠心分離した。上清をデカンテーションし、得られた沈査にＨＥＰＥＳ緩衝液５０ｍＬを添加し、ソニケーションにて分散させ、各抗

体感作ラテックス α 、 β 液を得た。

[0058] <測定用試薬>

下記の組成を有する試薬Aおよび試薬Bを調製した。試薬Aは、各構成成分を所定の量または濃度になるように混合することにより調製した。試薬Bは、各抗体感作ラテックス α 、 β 液を等量の割合で混合し、さらに他の構成成分を所定の量または濃度になるように混合して調製した。

(1) 試薬A

(組成)

- ・ 0%、0.3%、0.5%、0.75%または1.0% Tween 20、
- ・ 0.5% ポリエチレングリコール (PEG) (5000~50000)、
- ・ 0.5% ウシ血清アルブミン (BSA)、
- ・ 150 mM NaCl、
- ・ 0.09% NaN₃、
- ・ 100 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.6)

(2) 試薬B

(組成)

- ・ 0.5% BSA、
- ・ 150 mM NaCl、
- ・ 0.09% NaN₃、
- ・ 100 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.0)
- ・ 抗体A感作ラテックス α 液
- ・ 抗体B感作ラテックス β 液

[0059] [実施例1]

内視鏡的胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography; ERCP) 検査を受ける患者 (54例: 男性26例、女性28例) から、検査前、検査直後、検査後2時間後、検査後24時間後に採取した血清を、上記参考例1で構築した血清トリプシン測定試薬を用い、血清中のトリプシン濃度を測定した。ま

た、同様に同検体群の血中リパーゼ濃度、および血中アミラーゼ濃度を測定した。

測定可能だった検体群（41例）の内、ERCP後膵炎診断ガイドラインに従い検査を受けた翌日に急性膵炎発症と診断された患者群（膵炎患者群8例：男性4例、女性4例）と、発症なしと診断された患者群（無群33例：男性16例、女性17例）の各測定値を比較した。

トリプシン測定値は、無群では大きな変化はないものの、膵炎患者群では、検査前と比べ、検査直後および検査2時間後には8倍以上、検査24時間後には、16倍以上に上昇した。リパーゼおよびアミラーゼも同様に上昇が見られた（表1）。

[0060] [表1]

表 1

	膵炎	ERCP検査前	検査直後	2時間後	24時間後
Lipase Mean ±SD	無	75.9 ±111.4	101.1 ±135.3	119.5 ±159.8	131.1 ±228.4
	軽症以上	58.2 ±46	475.8 ±533.2	746.3 ±612.7	1617.6 ±1892
Amylase Mean ±SD	無	95.1 ±64.6	129.9 ±86.3	165.3 ±136.2	171.2 ±154.8
	軽症以上	88.5 ±38.6	197 ±142.1	316.2 ±195.6	819.6 ±503.1
Trypsin Mean ±SD	無	845.9 ±746.4	1325.3 ±1108.8	1315.4 ±1223.7	1194.6 ±1250.4
	軽症以上	822.3 ±614.7	6680.9 ±7010.4	8797.2 ±5341.6	13341.9 ±21710.5

[0061] トリプシン測定値を、基準値上限（570 ng/mL）との比率で比較したところ、膵炎患者群では検査前と比べ、検査直後に約11.7倍、検査2時間後には約11.9倍、検査24時間後には約23倍に上昇した。リパーゼおよびアミラーゼも同様に基準値上限（リパーゼ55 U/L、アミラーゼ125 U/L）との比率で比較したところ、検査直後のリパーゼとアミラーゼはそれぞれ約8.7倍と約1.6倍で、検査後2時間後のリパーゼとアミラーゼはそれぞれ約13.6倍と約2.5倍で、検査後24時間後のリパー

ゼとアミラーゼはそれぞれ約29.4倍と約6.6倍であった(図1)。

無群を陰性、膵炎患者群を陽性として検査直後と検査後2時間後の各マーカーのROC曲線を作成しAUCを算出したところ、検査直後でトリプシン0.84、リパーゼ0.82、アミラーゼ0.65となり(図2)、検査後2時間後でトリプシン0.93、リパーゼ0.89、アミラーゼ0.79という結果になった(図3)。それぞれのカットオフは、検査直後でトリプシン1487.1 ng/mL、リパーゼ115.5 U/L、アミラーゼ136.6 U/Lで、検査後2時間後でトリプシン1701.3 ng/mL、リパーゼ165.6 U/L、アミラーゼ159.6 U/Lであった。

トリプシンは膵炎発症患者の血中で最も早く高値になり、早期の膵炎の診断補助として高い精度を示した。

請求の範囲

- [請求項1] 急性膵炎の治療に必要なデータを提供する方法であって、
- (1) 急性膵炎が疑われる被験体の検体中のトリプシン濃度を測定すること、
 - (2) 該測定値に基づく急性膵炎の診断に必要なデータを提供し、トリプシン濃度が一定値以上の場合に急性膵炎の治療を推奨すること、を含む、方法。
- [請求項2] 前記トリプシン濃度が 570 ng/mL 以上の場合に、急性膵炎の治療を推奨する、請求項1に記載の方法。
- [請求項3] 該検体のトリプシン濃度の測定と同時に該検体のアミラーゼ濃度を測定した場合、該アミラーゼ濃度が 125 U/L 以下である、請求項2に記載の方法。
- [請求項4] 該検体のトリプシン濃度の測定と同時に該検体のリパーゼ濃度を測定した場合、該リパーゼ濃度が 55 U/L 以上である、請求項2または3に記載の方法。
- [請求項5] 前記急性膵炎の治療が、輸液投与、薬剤投与、または外科的除去から選択される、請求項1～4のいずれかに記載の方法。
- [請求項6] 前記工程(2)の後、さらに、
- (3) 該急性膵炎の重症度を判定すること、
 - (4) 該工程(3)の判定の結果、重症急性膵炎であると判定された場合、3時間以内に治療を開始することを推奨すること、を含む、請求項1～5のいずれかに記載の方法。
- [請求項7] 前記被験体が、内視鏡検査、内視鏡手術または切開手術が行われた被験体である、請求項1～6のいずれかに記載の方法。
- [請求項8] 前記トリプシン濃度の測定を、免疫学的測定用試薬または免疫学的測定系を用いて行う、請求項1～7のいずれかに記載の方法。
- [請求項9] 前記免疫学的測定用試薬または免疫学的測定系が、ラテックス凝集法、ELISA、RIAまたは化学発光免疫測定法を用いるための試

薬または測定系である、請求項 8 に記載の方法。

[図1]

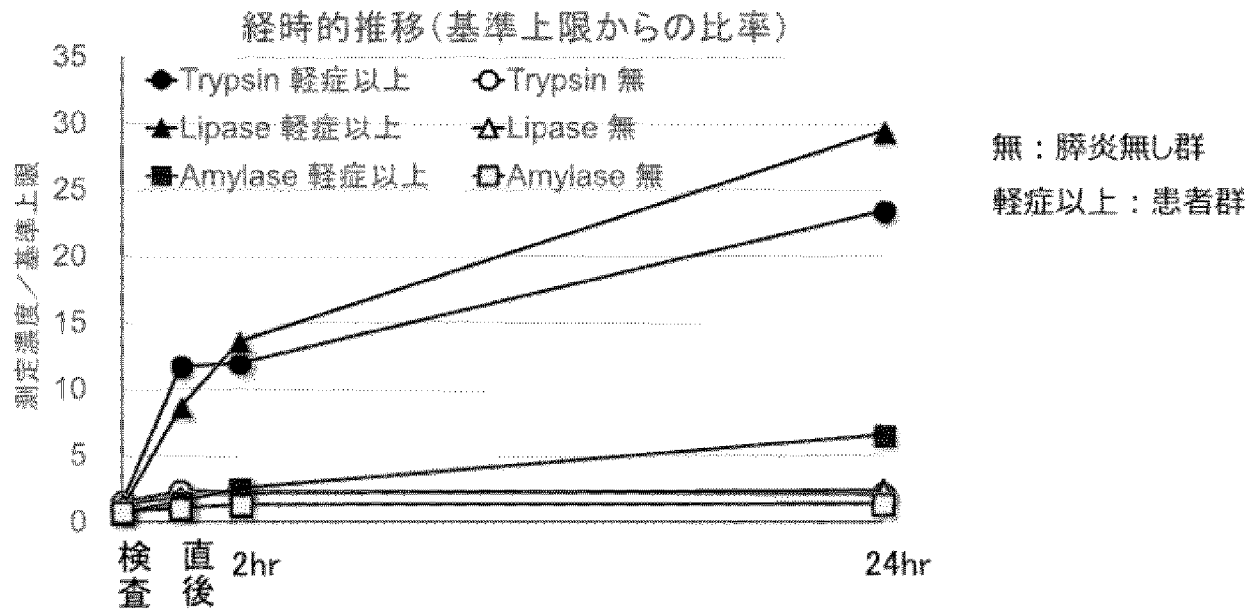
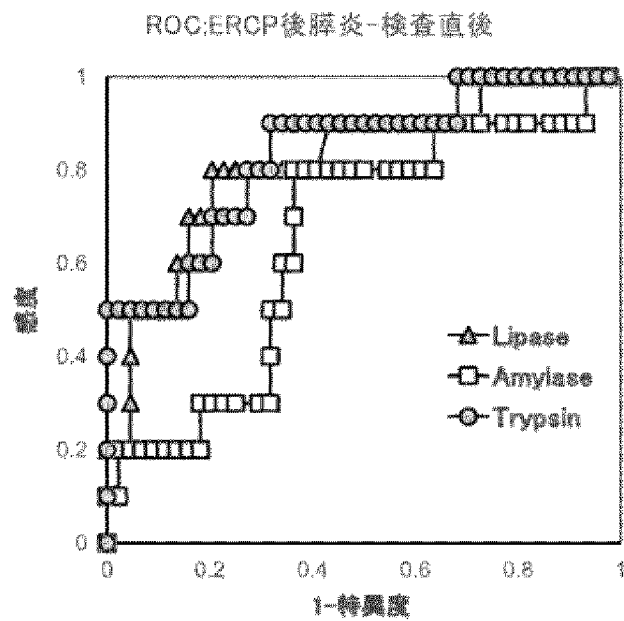


図 1

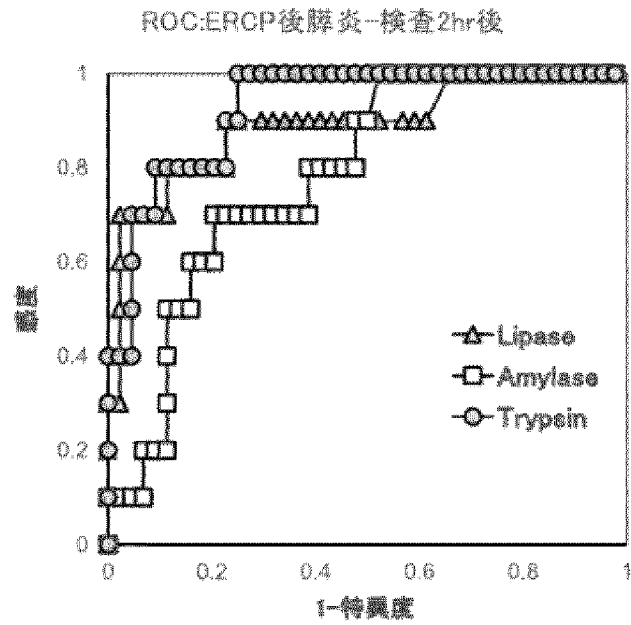
[図2]



	AUC	Cut Off
Lipase	0.82	115.5 (U/L)
Amylase	0.65	136.6 (U/L)
Trypsin	0.84	1487.1 (ng/mL)

図 2

[図3]



	AUC	Cut Off
Lipase	0.89	165.6 (U/L)
Amylase	0.79	159.6 (U/L)
Trypsin	0.93	1701.3 (ng/mL)

図 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/023533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**G01N 33/68**(2006.01)i; **G01N 33/573**(2006.01)i

FI: G01N33/68; G01N33/573 A

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)

G01N33/68; G01N33/573

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 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/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	越知泰英, ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影)と臨床検査, Medical Technology, 15 February 2010, vol. 38, no. 2, pp. 181-185, non-official translation (OCHI, Yasuhide. ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) and clinical examination.) Introduction, table 2, The usefulness of various enzyme measurements	1-9
Y	北川元二, プライマリケアのための消化器疾患の診かた 2. 肝・胆・膵疾患 急性膵炎の診断と初期治療, 治療, 01 October 2000, vol. 82, no. 10, pp. 2543-2548, (KITAGAWA, Motoji. Journal of Therapy.), non-official translation (Diagnosis of digestive system diseases for primary care. 2. Diagnosis and initial treatment of the liver, gallbladder, pancreas diseases and acute pancreatitis.) Introduction, Conclusion	1-9



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“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 September 2024

Date of mailing of the international search report

17 September 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	野村実, 術後異常検査値にどう対応するか 高アミラーゼ血症の臨床的意義, ICUとCCU, October 1995, vol. 19, no. 10, pp. 853-860, (NOMURA, Minoru. Clinical Significance of Abnormal Changes in Laboratory Findings during Post Operative Periods. Clinical Significance of Hyperamylasemia after Cardiac Surgery. Japanese Journal of Intensive Care Medicine.) abstract	1-9
Y	早川哲夫, 疾患マーカーとしてのプロテアーゼとインヒビター 急性膵炎におけるトリプシンとそのインヒビターの意義, 侵襲と免疫, 30 November 1999, vol. 8, no. 3/4, pp. 91-94, (HAYAKAWA, Tetsuo. Protease and its inhibitor as a disease marker. The significance of trypsin and its inhibitor in acute pancreatitis. Surgical Trauma & Immunological Responses.) III. Administration method of protease inhibitors and therapeutic effect on pancreatitis, fig. 2	1-9
Y	山本正博, 特集:膵炎・胆嚢炎 膵炎 重症急性膵炎の診断 重要となる早期の重症度判定, Mebio. December 1991, vol. 8, no. 12, pp. 46-50, non-official translation (YAMAMOTO, Masahiro. Special issue: Pancreatitis/Cholecystitis Diagnosis of pancreatitis and severe acute pancreatitis. Early severity assessment is critical.) abstract	6
Y	峯徹哉, 難治性膵疾患に関する調査研究 ERCP後膵炎の重症度判定における尿中トリプシン ノーゲン2とTAPの意義, 難治性膵疾患に関する調査研究 平成25年度 総括・分担研究報告書, 2014, pp. 119-124, (MINE, Tetsuya), non-official translation (Research study on intractable pancreatic diseases. The significance of urinary trypsinogen 2 and TAP in severity judgment of post-ERCP pancreatitis. Research study on intractable pancreatic diseases. Research report on 2013 generalization and allotment.) "Research abstract"	6
Y	出居真由美, 医学検査のあゆみー12 膵疾患の臨床検査, モダンメディア, 10 June 2008, vol. 54, no. 6, pp. 180-185, (IDEI, Mayumi. Modern Media.), non-official translation (History of Medical Testing-12: Clinical examination for pancreatic disease) 4. Trypsin, Urinary trypsinogen 2	1-7
Y	成瀬達, 急性膵炎—今日の視点 急性膵炎の疫学と診断 膵酵素, 尿中トリプシン ノーゲン2の急性膵炎診断への有用性, 肝胆膵, 28 August 2009, vol. 59, no. 2, pp. 187-191, (NARUSE, Satoru. Kan tan sui.), non-official translation (Acute pancreatitis -Today's Perspective: Epidemiology and diagnosis of acute pancreatitis: Diagnosis of acute pancreatitis by pancreatic enzymes and urinary trypsinogen2.) 1, 4-6	1-7
Y	大屋文恵, 急性膵炎が疑われた犬における血中トリプシン様抗原の測定, 獣医畜産新報, 01 February 2001, no. 955, pp. 101-103, (OYA, Fumie. Journal of veterinary medicine.), non-official translation (Measurement of trypsin-like antigen in the blood of dogs with suspected acute pancreatitis) abstract, 3. Results	1-7
Y	JP 2010-81861 A (MITSUBISHI CHEMICAL MEDIENCE CORPORATION) 15 April 2010 (2010-04-15) paragraph [0005]	4
A	今井英人, ERCP後膵炎の臨床的検討—診断と発症要因を中心に—, 膵臓, 30 June 2005, vol. 20, no. 3, p. 218, (IMAI, Hideto. Suizo.), non-official translation (Clinical analysis of post-ERCP pancreatitis -Focusing on diagnosis and onset factors-) W2-4	1-9
A	松野正紀, 急性膵炎における α 2-macroglobulin-trypsin complex(α 2M-TRY)測定の意義, 胆と膵, November 1991, vol. 12, no. 11, pp. 1389-1395, (Tan to Sui), non-official translation (MATSUNO, Seiki. Importance of measurement of α 2-macroglobulin-trypsin complex (α 2M-TRY) measurement in acute pancreatitis.) II. Results	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/023533

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	桐山勢生, 急性膵炎:重症化予知をめぐる最近の動向 急性膵炎:重症化予知—発症早期での予知—, 胆と膵, 15 November 2004, vol. 25, no. 11, pp. 703-707, (KIRIYAMA, Nario. TAN to Sui.), non-official translation (Acute pancreatitis: Recent trends concerning prediction of severe disease. The Early Prediction of Severity in Patients with Acute Pancreatitis.) II. New biochemical markers for predicting severe disease	1-9
A	HADWAN, Mahmoud Hussein. An optimized protocol to assess trypsin activity in biological samples. Monatshefte fuer Chemie. 04 January 2023, vol. 154, no. 2, pp. 267-277 abstract	1-9
A	BORGSTROEM, A. Immunoreactive trypsin in serum and peritoneal fluid in acute pancreatitis. Hoppe Seyler's Z Physiol Chem. June 1978, vol. 359, no. 6, pp. 677-681 summary	1-9
A	上野芳人, モノクローナル抗体(Boehringer Mannheim 88E8,66C7)を用いた膵特異アミラーゼ迅速測定法の臨床的有用性の検討, 帝京医学雑誌, January 1992, vol. 15, no. 1, pp. 43-52, (UENO, Yoshito. Clinical usefulness of a pancreas- α -amylase assay using monoclonal antibodies to salivary amylase. Teikyo Medical Journal.) abstract	1-9
A	JP 2006-265138 A (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 05 October 2006 (2006-10-05) claims, paragraphs [0003], [0004]	1-9
A	CN 201716317 U (WUHAN USCN LIFE SCIENCE INC.) 19 January 2011 (2011-01-19) abstract	1-9
A	DE 10157336 A1 (BIOSERV AG) 04 July 2002 (2002-07-04) Diagnoseverfahren	1-9
A	JP 10-504902 A (STENMAN, Ulf-Hakan) 12 May 1998 (1998-05-12) abstract, claims	1-9
A	APチェック, ニプロ株式会社 [online], 06 May 2021 [retrieved on 03 September 2024], Internet: <URL:https://med.nipro.co.jp/solution_apcheck>, (NIPRO CORPORATION), non-official translation (AP Check) entire text	1-9
T	田村崇, 血清トリプシンを用いたERCP後膵炎の早期予測における有用性について, 膵臓, 02 July 2024, vol. 39, no. 3, p. A410, (TAMURA, Takashi. Suizo.), non-official translation (About usefulness in early prediction of post-ERCP pancreatitis using serum trypsin) O30-2	1-9
P, X	田村崇, ERCP後膵炎の早期診断における血清トリプシンの有用性について, 膵臓, 03 July 2023, vol. 38, no. 3, p. A360, (TAMURA, Takashi. Suizo.), non-official translation (About usefulness of serum trypsin in early diagnosis of post-ERCP pancreatitis) O14-1	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/023533

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2010-81861	A	15 April 2010	(Family: none)	
JP	2006-265138	A	05 October 2006	(Family: none)	
CN	201716317	U	19 January 2011	(Family: none)	
DE	10157336	A1	04 July 2002	(Family: none)	
JP	10-504902	A	12 May 1998	WO 1996/007104 A1	
				abstract, claims	
				US 5976809 A	
				EP 777860 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

G01N 33/68(2006.01)i; G01N 33/573(2006.01)i

FI: G01N33/68; G01N33/573 A

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））

G01N33/68; G01N33/573

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

日本国実用新案公報

1922 - 1996年

日本国公開実用新案公報

1971 - 2024年

日本国実用新案登録公報

1996 - 2024年

日本国登録実用新案公報

1994 - 2024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); Cplus/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	越知泰英, ERCP(内視鏡的逆行性胆管膵管造影)と臨床検査, Medical Technology, 2010.02.15, Vol.38 No.2, Page.181-185 はじめに、表2、各種酵素測定の有用性	1-9
Y	北川元二, プライマリケアのための消化器疾患の診かた 2. 肝・胆・膵疾患 急性膵炎の診断と初期治療, 治療, 2000.10.01, Vol.82 No.10, Page.2543-2548 はじめに、おわりに	1-9
Y	野村実, 術後異常検査値にどう対応するか 高アミラーゼ血症の臨床的意義, ICUとCCU, 1995.10, Vol.19 No.10, Page.853-860 要約	1-9
Y	早川哲夫, 疾患マーカーとしてのプロテアーゼとインヒビター 急性膵炎におけるトリプシンとそのインヒビターの意義, 侵襲と免疫, 1999.11.30, Vol.8 No.3/4, Page.91-94 III. プロテアーゼインヒビターの投与方法と膵炎治療効果、図2	1-9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☒ 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

“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

“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献

“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抵触するものではなく、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

03.09.2024

国際調査報告の発送日

17.09.2024

名称及びあて先

日本国特許庁(ISA/JP)

〒100-8915

日本国

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

三木 隆 2J 3312

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

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	山本正博, 特集:膵炎・胆嚢炎 膵炎 重症急性膵炎の診断 重要となる早期の重症度判定, Mebio, 1991.12, Vol.8 No.12, Page.46-50 要約	6
Y	峯徹哉, 難治性膵疾患に関する調査研究 ERCP後膵炎の重症度判定における尿中トリプシノーゲン2とTAPの意義, 難治性膵疾患に関する調査研究 平成25年度 総括・分担研究報告書, 2014, Page.119-124 [研究要旨]	6
Y	出居真由美, 医学検査のあゆみ-12 膵疾患の臨床検査, モダンメディア, 2008.06.10, Vol.54 No.6, Page.180-185 4. トリプシン、尿中トリプシノーゲン2	1-7
Y	成瀬達, 急性膵炎—今日の視点 急性膵炎の疫学と診断 膵酵素, 尿中トリプシノーゲン2の急性膵炎診断への有用性, 肝胆膵, 2009.08.28, Vol.59 No.2, Page.187-191 1, 4-6	1-7
Y	大屋文恵, 急性膵炎が疑われた犬における血中トリプシン様抗原の測定, 獣医畜産新報, 2001.02.01, No.955, Page.101-103 要約, 3. 結果	1-7
Y	JP 2010-81861 A (三菱化学メディエンス株式会社) 15.04.2010 (2010-04-15) [0005]	4
A	今井英人, ERCP後膵炎の臨床的検討—診断と発症要因を中心に—, 膵臓, 2005.06.30, Vol.20 No.3, Page.218 W2-4	1-9
A	松野正紀, 急性膵炎における $\alpha 2$ -macroglobulin-trypsin complex($\alpha 2M$ -TRY)測定の意義, 胆と膵, 1991.11, Vol.12 No.11, Page.1389-1395 II. 結果	1-9
A	桐山勢生, 急性膵炎:重症化予知をめぐる最近の動向 急性膵炎:重症化予知—発症早期での予知—, 胆と膵, 2004.11.15, Vol.25 No.11, Page.703-707 II. 新しい重症化予知の生化学マーカー	1-9
A	HADWAN Mahmoud Hussein, An optimized protocol to assess trypsin activity in biological samples, Monatshefte fuer Chemie, 2023.01.04, Vol.154 No.2, Page.267-277 Abstract	1-9
A	BORGSTROEM A, Immunoreactive trypsin in serum and peritoneal fluid in acute pancreatitis, Hoppe Seyler's Z Physiol Chem, 1978.06, Vol.359 No.6, Page.677-681 Summary	1-9
A	上野芳人, モノクローナル抗体(Boehringer Mannheim 88E8, 66C7)を用いた膵特異アミラーゼ迅速測定法の臨床的有用性の検討, 帝京医学雑誌, 1992.01, Vol.15 No.1, Page.43-52 要約	1-9
A	JP 2006-265138 A (明治製菓株式会社) 05.10.2006 (2006-10-05) [特許請求の範囲][0003][0004]	1-9
A	CN 201716317 U (WUHAN USCN LIFE SCIENCE INC.) 19.01.2011 (2011-01-19) 摘要	1-9
A	DE 10157336 A1 (BIOSERV AG) 04.07.2002 (2002-07-04) Diagnoseverfahren	1-9
A	JP 10-504902 A (ステンマン, ウルファー・ホーカン) 12.05.1998 (1998-05-12) [要約][特許請求の範囲]	1-9
A	APチェック, ニプロ株式会社 [オンライン], 2021.05.06 [検索日 2024.09.03], インターネット: <URL: https://med.nipro.co.jp/solution_apcheck> 全文	1-9

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
T	田村崇, 血清トリプシンを用いたERCP後膵炎の早期予測における有用性について, 膵臓, 2024.07.02, Vol.39 No.3, Page.A410 030-2	1-9
P, X	田村崇, ERCP後膵炎の早期診断における血清トリプシンの有用性について, 膵臓, 2023.07.03, Vol.38 No.3, Page.A360 014-1	1-9

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/023533

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP	2010-81861	A	15.04.2010	(ファミリーなし)	
JP	2006-265138	A	05.10.2006	(ファミリーなし)	
CN	201716317	U	19.01.2011	(ファミリーなし)	
DE	10157336	A1	04.07.2002	(ファミリーなし)	
JP	10-504902	A	12.05.1998	WO 1996/007104 A1	
				Abstract, Claims	
				US 5976809 A	
				EP 777860 A1	