

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-514093

(P2015-514093A)

(43) 公表日 平成27年5月18日(2015.5.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	4 C 0 8 4
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	4 H 0 4 5
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
C 0 7 K 14/575 (2006.01)	C 0 7 K 14/575 Z N A	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 42 頁)

(21) 出願番号	特願2015-503582 (P2015-503582)	(71) 出願人	593199563
(86) (22) 出願日	平成25年3月28日 (2013. 3. 28)		サイクロン・ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成26年10月27日 (2014. 10. 27)		・インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/034394		SciClone Pharmaceuticals, Inc.
(87) 国際公開番号	W02013/149030		アメリカ合衆国、カリフォルニア州、フォ
(87) 国際公開日	平成25年10月3日 (2013. 10. 3)		スター・シティ、タワー・レイン 95
(31) 優先権主張番号	61/618, 563		O、スイート 900
(32) 優先日	平成24年3月30日 (2012. 3. 30)		950 Tower Lane, Suite 900, Foster City
(33) 優先権主張国	米国 (US)		, California 94404,
(31) 優先権主張番号	61/643, 824		United States of A
(32) 優先日	平成24年5月7日 (2012. 5. 7)		merica
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	13/835, 107		
(32) 優先日	平成25年3月15日 (2013. 3. 15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 敗血症の処置のためのチモシン α の使用

(57) 【要約】

本発明は、細菌性、ウイルス性、および真菌性の感染症を含み、かつより複雑な病因の感染症を含む、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックを予防、処置またはその重篤度を低減させるための方法を提供する。本発明は、チモシン ペプチドレジメンの施行を含む。特定の態様において、チモシン ペプチドレジメンは、可能性ある、予想された、かつ/または診断された敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックに対して予定されるまたは時期が調整される。特定の態様において、患者は免疫不全または免疫低下状態であり、かつ/または、患者は入院しているかもしくは入院を予定していることで、チモシン ペプチドのレジメンは、患者を敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックから保護またはその重篤度を低減させるのに役立つ。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

チモシン ペプチドのレジメンを対象に施行する工程を含み、該施行が敗血症の処置のための統計学的に有意な治療効果を提供する、対象における敗血症を処置するための方法。

【請求項 2】

対象がヒトである、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

対象が免疫不全である、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

敗血症が院内感染によるものである、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

敗血症が、細菌性、真菌性またはウイルス性の感染による、請求項1記載の方法。

【請求項 6】

チモシン ペプチドが1日あたり少なくとも約0.5mgの用量で投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 7】

チモシン ペプチドが1日あたり約1.6～約6.4mg投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 8】

チモシン ペプチドが1日あたり少なくとも約1.6mgまたは3.2mgの用量で投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 9】

チモシン ペプチドが静脈内投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 10】

チモシン ペプチドが持続注入によって投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 11】

チモシン ペプチドが皮下注射によって投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 12】

レジメンが、毎日1～4回チモシン ペプチドを投与することを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 13】

チモシン が毎日およそ2回投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 14】

チモシン ペプチドが1日およそ1回投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 15】

チモシン ペプチドが少なくとも5日間にわたり1日2回投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 16】

チモシン ペプチドが約5から14日間にわたり1日2回投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 17】

チモシン ペプチドが、少なくとも5日間にわたり1日2回、その後、少なくとも2日間にわたり1日1回投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 18】

チモシン ペプチドが、約5から14日間にわたり1日2回、その後、約2から7日間にわたり1日1回投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 19】

対象が、感染の1つまたは複数の兆候または症状を示す、請求項1記載の方法。

【請求項 20】

対象が、敗血症の1つまたは複数の兆候または症状を示す、請求項1記載の方法。

【請求項 21】

10

20

30

40

50

チモシン ペプチドが、感染または敗血症の1つまたは複数の兆候または症状を示してから少なくとも最初の24時間、48時間、72時間、または96時間以内に投与される、請求項1記載の方法。

【請求項22】

敗血症が診断検査によって確認されている、請求項1記載の方法。

【請求項23】

チモシン ペプチドのレジメンが、抗細菌療法、抗ウイルス療法または抗真菌療法と同時に施行される、請求項1記載の方法。

【請求項24】

敗血症が、リステリア菌 (*Listeria monocytogenes*)、シュードモナス属 (*Pseudomonas* sp.) (例えば、緑膿菌 (*P. aeruginosa*))、霊菌 (*Serratia marcescens*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、ブドウ球菌属 (*Staphylococcus* sp.)、アシネトバクター属 (*Acinetobacter* spp.)、エンテロコッカス属 (*Enterococcus* sp.)、エンテロバクター属 (*Enterobacter* sp.)、大腸菌 (*E. coli*)、クレブシエラ属 (*Klebsiella* sp.)、連鎖球菌 (*Streptococcus*) (例えば、肺炎球菌 (*S. pneumoniae*))、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) および髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) からなる群より選択される感染性微生物に関連している、請求項1記載の方法。

【請求項25】

敗血症が、薬剤耐性または多剤耐性の黄色ブドウ球菌、ブドウ球菌属、エンテロコッカス属、シュードモナス属、クレブシエラ属、大腸菌またはクロストリジウム・ディフィシルに関連している、請求項1記載の方法。

【請求項26】

敗血症がメチシリン耐性またはバンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌に関連している、請求項1記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2013年3月15日出願の米国特許仮出願第13/835,107号、2012年3月30日出願の米国特許仮出願第61/618,563号、および2012年5月7日出願の米国特許仮出願第61/643,824号の優先権および恩典を主張し、これらは参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、チモシン ペプチドのレジメンを施行することによる、敗血症の予防、敗血症の重篤度の低減、または敗血症の処置を含む、敗血症の分野に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

敗血症性ショックは、感染が生体の多くの領域に広範に広まっている病態であり、感染は一般的に、ある組織から別の組織へと血液を通じて広まり、広範な損傷を引き起こす。敗血症性ショックは、(1) 子宮および卵管からの感染の蔓延によって引き起こされる腹膜炎；(2) 腸疾患または創傷によって引き起こされることのある腸の破裂に起因する腹膜炎；(3) 単純な感染の蔓延から生じる全身感染症；(4) 特にガス壊疽菌から生じる全身的な壊疽性感染症；および(5) 腎臓、尿路または腹部から血液中へと蔓延した感染症を含む、数多くの病状により起こり得る。

【0004】

敗血症は、院内感染として頻繁に発生し、著しい患者の死亡率および罹患率の原因となり、かつ総医療費を著しく増大させる [Michael Klompas, Prevention of ventilator-as

sociated pneumonia, Expert Rev. Anti Infect. Ther. 8(7), 791-800 (2010) (非特許文献1); Wheeler DS et al., Novel Pharmacologic Approaches to the Management of Sepsis: Targeting the Host Inflammatory Responses, Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 3(2):96-112 (2009) (非特許文献2)]。事実、敗血症は、2004年に死亡原因の第10位と報告された (例えば、非特許文献2を参照されたい)。事実、米国では年間750,000人の人々が重篤な敗血症と診断され、その中で215,000人が重篤な敗血症のために死亡する (Angus DC, et al., Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med., 29:1303-1310 (2001) (非特許文献3) を参照されたい)。

【 0 0 0 5 】

10

病原体に対する強力かつ迅速な免疫応答が、ウイルス性、細菌性、および真菌性の感染による敗血症を予防、処置および / またはその重篤度を低減させるために重要である。感染の影響を低減させ、かつ敗血症を予防、低減または処置するのに役立つ手段が非常に求められている。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 6 】

【 非特許文献 1 】 Michael Klompas, Prevention of ventilator-associated pneumonia, Expert Rev. Anti Infect. Ther. 8(7), 791-800 (2010)

【 非特許文献 2 】 Wheeler DS et al., Novel Pharmacologic Approaches to the Management of Sepsis: Targeting the Host Inflammatory Responses, Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov. 3(2):96-112 (2009)

20

【 非特許文献 3 】 Angus DC, et al., Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med., 29:1303-1310 (2001)

【 発明の概要 】

【 0 0 0 7 】

本発明は、敗血症を処置するための方法を提供する。本発明は、チモシン ペプチドレジメンの施行を含み、該施行が、敗血症の処置のために統計的に有意な治療効果を提供する。

30

【 0 0 0 8 】

いくつかの態様において、対象はヒトである。いくつかの態様において、対象は免疫不全である。

【 0 0 0 9 】

いくつかの態様において、敗血症は院内感染によるものである。いくつかの態様において、敗血症は、細菌性、真菌性またはウイルス性の感染による。

【 0 0 1 0 】

いくつかの態様において、対象は、感染症の1つまたは複数の兆候または症状を示す。いくつかの態様において、対象は、敗血症の1つまたは複数の兆候または症状を示す。

【 0 0 1 1 】

40

いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、1日あたり少なくとも約0.5mg、または1日あたり約0.5 ~ 約3mg、または1日あたり約1.6 ~ 約3.2mg、または1日あたり少なくとも約1.6mg投与される。

【 0 0 1 2 】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドは静脈内投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは持続注入または皮下注射によって投与される。

【 0 0 1 3 】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドは毎日約1 ~ 4回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは毎日およそ2回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは1日あたりおよそ1回投与される。いくつかの態様において、チ

50

モシン ペプチドは、少なくとも5日間（例えば、5～14日間）にわたり、1日約2回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは約5～10日間（または約5日間）にわたり1日約2回、その後、少なくとも2日間、または約2～7日間、または約2日間にわたり1日約1回投与される。

【0014】

別の局面において、本発明は、チモシン ペプチドのレジメンを施行することによって敗血症を処置するための方法を提供する。この局面において、患者は、敗血症に罹患していると診断されている。敗血症は、細菌性、ウイルス性、真菌性もしくは混合型のまたは未知の病因によるものであり得る。

【0015】

いくつかの態様において、敗血症は、リステリア菌 (*Lysteria monocytogenes*)、シュードモナス属 (*Pseudomonas* sp.) (例えば、緑膿菌 (*P. aeruginosa*))、霊菌 (*Serratia marcescens*)、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、ブドウ球菌属 (*Staphylococcus* sp.)、アシネトバクター属 (*Acinetobacter* spp.)、エンテロコッカス属 (*Enterococcus* sp.)、エンテロバクター属 (*Enterobacter* sp.)、大腸菌 (*E. coli*)、クレブシエラ属 (*Klebsiella* sp.)、連鎖球菌 (*Streptococcus*) (例えば肺炎球菌 (*S. pneumoniae*))、インフルエンザ菌 (*Haemophilus influenzae*) および髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) から選択される感染性微生物に関連している。

【0016】

いくつかの態様において、敗血症は、1つまたは複数の薬剤耐性微生物、例えば、黄色ブドウ球菌、ブドウ球菌属、エンテロコッカス属、シュードモナス属、クレブシエラ属、大腸菌および/またはクロストリジウム・ディフィシルに関連している。いくつかの態様において、敗血症は、中等度耐性分離菌を含む、メチシリン耐性またはバンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌、および/または、中等度耐性分離菌を含む、カルバペネム耐性の大腸菌、クレブシエラまたはシュードモナスに関連している。

【0017】

チモシン ペプチドレジメンは、抗生物質療法または抗ウイルス療法などの標準治療と同時に施行され得る。本発明のこの局面によると、チモシン ペプチドレジメンは、敗血症の期間を減少させ、かつ/または必要とされる抗細菌処置、抗ウイルス処置または抗真菌処置の期間を減少させる。

【0018】

本発明の他の目的および局面は、以下の詳細な説明から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】実施例1に記載された試験についての試験プロファイルの図を提供する (T 1、チモシン 1)。

【図2】チモシン 1の存在下および非存在下における28日生存確率のカプランマイヤー (Kaplan-Meier) 推定値を記載する (T 1、チモシン 1)。

【図3】予め特定された亜群における28日以内の任意の原因による死亡率および死亡リスクの分析を記載する。APACHE、急性生理学および慢性健康評価 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) ; CI、信頼区間 (confidence interval) ; HLA-DR、ヒト白血球型抗原DR (human leukocyte antigen-DR) ; SOFA、連続臓器不全評価 (Sequential Organ Failure Assessment)。(T 1、チモシン 1)。

【発明を実施するための形態】

【0020】

発明の詳細な説明

本発明は、チモシン ペプチド療法の特定のレジメンを使用して敗血症を処置することができる、特に、特定の低用量を投与するチモシン ペプチド療法が敗血症の処置のために統計的に有意な治療効果を与えることができるという発見に、一部基づく。したがって

10

20

30

40

50

、本発明は、対象にチモシン ペプチドのレジメンを施行することにより敗血症を処置するための方法を提供し、該施行が、敗血症の処置のために統計学的に有意な治療効果を提供する。

【0021】

本発明によると、敗血症には、任意の認識されている形態の敗血症、例えば、院内感染による敗血症、医療手技に関連する敗血症、医療機器に関連する敗血症、重篤な敗血症、または敗血症性ショックが含まれる。敗血症はまた、敗血症に関連する任意の認識されている状態または症状も含む。一般的に、敗血症の症状は、 101.3°F (38.5°C) を上回るまたは 95°F (35°C) 未満の熱、1分間あたり90を超える心拍数、1分間あたり20回を超える呼吸数、および可能性の高いまたは確認された感染（すなわち、細菌、真菌またはウイルスのような1つまたは複数の感染病原体の存在）を含むがそれらに限定されるわけではない。典型的には、敗血症の臨床診断は、敗血症の症状から選択される少なくとも2種類の症状の存在を含む。重篤な敗血症の症状には、著しく減少した尿量、精神状態の急激な変化、血小板数の減少、呼吸困難、異常な心臓ポンプ機能および腹痛を含むがそれらに限定されるわけではない。典型的には、重篤な敗血症の臨床診断は、重篤な敗血症の症状から選択される少なくとも一つのさらなる症状の存在であって、その存在が臓器不全を示すものを含む。敗血症性ショックの症状は、単純な補液には応答しない極めて低い血圧を含むことができるがそれに限定されるわけではない。典型的には、敗血症性ショックの臨床診断は、敗血症性ショックの症状から選択される少なくとも一つのさらなる症状の存在を含む。

10

20

【0022】

一般的には、敗血症は、細菌、真菌、ウイルスおよび寄生虫を含む多様な感染病原体によって引き起こされる可能性があり、処置しなければ単なる感染症から多臓器不全症状群（MODS）および最終的には死へと進行する可能性がある。いくつかの態様において、敗血症は、例えば、カンジダ血症またはアスペルギルス感染症などの菌血症または真菌感染症を含み得る。いくつかの態様において、敗血症は、重篤な損傷、重篤な創傷または火傷に起因し得、かつ術後感染症であり得る。

【0023】

本発明によると、敗血症の処置は、敗血症の処置または予防の任意の形態、例えば、敗血症の任意の症状を低減すること、敗血症の任意の症状の重篤度を低減すること、敗血症の発症を遅らせること、敗血症の1つまたは複数の症状の期間を短縮すること、敗血症の機会または発生を低減すること、敗血症に関連する任意の原因または状態を処置または阻害すること、敗血症の程度または状態の任意の臨床基準または測定値（例えば、ICU頻度、ICU滞在日数、ICU不要日数、人工呼吸期間、人工呼吸不要日数、死亡率（例えば、28日死亡率、ICU内死亡率、院内死亡率など）、SOFAの動的な変化、HLA-DR発現、など）を低減することを含む。

30

【0024】

1つの態様において、本発明は、敗血症を処置するために、病原体への暴露または潜在的な病原体への暴露に対する免疫応答を増強するためのチモシン ペプチドのレジメンを施行することを含む。

40

【0025】

チモシン は、元はウシ胸腺から単離されたものであり、胸腺摘除動物モデルにおいて「免疫機能」を再構成することが示された。チモシンは、炎症性免疫応答および自然免疫応答において役割を果たし、かつ哺乳動物において非自己と自己との識別を容易にすると考えられている。チモシンによる、特定のToll様レセプター（TLR；PAMPまたは病原体関連分子パターンとしても知られる）の活性化により、細胞内シグナル伝達経路が刺激され、その結果、共刺激分子、炎症誘発性サイトカイン、一酸化窒素およびエイコサノイドの発現がもたらされる。チモシンは、例えば、前駆細胞、樹状細胞、T細胞、B細胞およびNK細胞に影響を及ぼし得る。

【0026】

50

理論に拘束されることは意図していないが、チモシン ペプチド（例えばTA1）は、とりわけ、Toll様レセプター9（TLR）を活性化し、その結果、Th1細胞、B細胞およびNK細胞の増加をもたらし、これにより、免疫応答増強のために免疫系を刺激すると考えられている。例えば、TA1は、リンパ球の浸潤、走化性サイトカインの分泌、樹状細胞の成熟および分化、IFN- γ 、IL-7およびIL-5を含む胸腺産生性の(thymopoietic)サイトカインの分泌、ならびにB細胞による抗体の産生を増加または増強させ得る。

【0027】

本発明によると、本発明の方法において使用されるチモシン ペプチドは、チモシン 1（「TA1」；「T 1」）、および、TA1に対して構造的な相同性を有するペプチドを含む。TA1は、アミノ酸配列

10

(N-アセチル)-Ser-Asp-Ala-Ala-Val-Asp-Thr-Ser-Ser-Glu-Ile-Thr-Thr-Lys-Asp-

Leu-Lys-Glu-Lys-Lys-Glu-Val-Val-Glu-Glu-Ala-Glu-Asn-OH (SEQ ID NO: 1)

を有するペプチドである。TA1のアミノ酸配列は、その開示が参照により本明細書に組み入れられる、米国特許第4,079,127号に開示されている。TA1は、アセチル化N末端および約3108の分子量を有する、グリコシル化されていない28アミノ酸のペプチドである。合成形のTA1は、特定の国々において商品名ZADAXINとして市販されている。

【0028】

いくつかの態様において、本発明の方法に適したチモシン ペプチドは、天然のTA1（例えば、組織から精製または単離されたTA1）、合成TA1、組換えTA1およびTA1と実質的に同じまたはより良好な機能を有する任意の適切なTA1類似体を含む。いくつかの他の態様において、チモシンペプチドは、（任意で、N末端がアシル化、例えばアセチル化された）SEQ ID NO: 1のアミノ酸配列を含む。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、TA1と実質的に類似したアミノ酸配列を含み、かつTA1の免疫調節活性を維持する。実質的に類似した配列は、例えば、TA1に対して（合わせて）約1個から約10個のアミノ酸の欠失、挿入および/または置換を有してもよい。例えば、チモシンペプチドは、TA1に対して（合わせて）約1個から約5個（例えば1、2、または3個）のアミノ酸の挿入、欠失、および/または置換を有してもよい。

20

【0029】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、例えば、TA1に対して、1個から約10個のアミノ酸、または約1個から5個のアミノ酸、または1、2もしくは3個のアミノ酸の欠失を有する、短縮されたTA1配列を含んでもよい。このような欠失は、ペプチドの免疫調節活性が実質的に維持されている限り、N末端もしくはC末端に、および/または内部にあってもよい。あるいは、または加えて、実質的に類似した配列は、TA1の免疫調節活性が実質的に維持されている場合、TA1に対して約1個から約5個のアミノ酸の挿入（例えば、1、2、または3個のアミノ酸の挿入）を有していてもよい。あるいは、または加えて、実質的に類似した配列は、免疫調節活性が実質的に維持されている場合、1個から約10個のアミノ酸の置換を有していてもよい。例えば、実質的に類似した配列は、1個から約5個、または1、2、もしくは3個のアミノ酸の置換を有してもよく、これらは保存的および非保存的な置換を含んでもよい。いくつかの態様において、置換は保存的である。一般的に、保存的置換は、化学的に類似した（例えば、極性の、非極性の、または電荷を有する）アミノ酸の置換を含む。置換アミノ酸は、標準的な20個のアミノ酸から選択されてもよく、または非標準的なアミノ酸（例えば、保存された非標準的なアミノ酸）であってもよい。

30

40

【0030】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、1つまたは複数の非天然アミノ酸または修飾アミノ酸で置換されたTA1配列を含む。いくつかの他の態様において、チモシンペプチドは、1つまたは複数の実体とコンジュゲートしたTA1配列を含む。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、循環中でのその半減期を増加させるためにペグ化されている。治療用タンパク質の半減期を増加させるためのこのような戦略は周知である。

【0031】

50

いくつかの態様において、チモシンペプチドは、TA1の免疫調節活性を維持しつつ、SEQ ID NO:1に対して少なくとも70%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。例えば、チモシンペプチドは、SEQ ID NO: 1に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%または97%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでもよい。チモシンペプチドは、SEQ ID NO: 1に対して100%の配列同一性を有するアミノ酸配列を含んでもよい。全ての場合において、N末端は任意で、例えばC1-C10またはC1-C7アシル基またはアルキル基で、アシル化（例えばアセチル化）またはアルキル化されていてもよい。

【0032】

特定の態様において、上記の実質的に類似したペプチドおよび相同なペプチドは、TA1（SEQ ID NO: 1）と比較して少なくとも約50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%または97%のレベルで機能し得る。 10

【0033】

一般的に、チモシン ペプチドは、合成で、例えば固相合成によって調製されてもよく、または公知の技術によって組換えで作製され、精製されてもよい。

【0034】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドを凍結乾燥形態で提供し、投与前に滅菌された（例えば水性の）希釈剤で再構成してもよい。

【0035】

本発明によると、本発明のチモシン ペプチドは、敗血症の処置のためのレジメンで投与される。このようなレジメンは、1回の施行あたりの用量、1日あたりの用量、および1回の処置サイクルあたりの日数、またはそれらの組合せを含む。 20

【0036】

一般的に、チモシン は、約0.2mg~20mg、0.2mg~15mg、0.4~10mg、0.5mg~8mg、0.5mg~6mg、0.5mg~3mgの用量で投与することができる。いくつかの態様において、チモシン は、0.2mg、0.5mg、0.4 mg、0.8mg、1mg、1.6mg、3mg、3.2mg、6.4mgまたは約8mgで投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、ヒト患者に、少なくとも約0.5mg（例えば、少なくとも約0.8mg、または少なくとも約1.6mg）、少なくとも約3mg（例えば少なくとも約3.2mg）または少なくとも約5mg（例えば少なくとも約6.4mg）のTA1に相当する用量で投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、約0.1~20mgのTA1、または約1~10mgのTA1、または約2~10mgのTA1、または約2~8mgのTA1、または約2~7mgのTA1に相当する範囲内で投与される。特定の態様において、用量単位は、約3~6.5mgの範囲内、例えば、約3.2または6.4mgのTA1である。特定の態様において、TA1の用量は患者のサイズに対して調整され、10~100 μ g/kg（例えば、約20、40、60、または80 μ g/kg）で提供されてもよい。用量はまた、各患者の状態および患者により服用されている他の薬物に対して、調整されてもよい。加えて、用量は、対象の種に応じて調整されてもよいが、各々の場合において、TA1のヒト等価量（mg/kg）にほぼ対応する。 30

【0037】

いくつかの態様において、このような用量は、毎時間、毎日、毎週または毎月投与される。 40

【0038】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、毎時間、約1~24時間毎、1~20時間毎、1~16時間毎、1~12時間毎、1~8時間毎、1~6時間毎、1~4時間毎、1~2時間毎、または1時間毎に投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、約2、3、5、5または6時間毎に投与されるか、あるいは約10分毎、15分毎、30分毎、45分毎、または60分毎に投与される。

【0039】

あるいは、患者の循環系において免疫刺激有効量のチモシンペプチドがより長い時間実質的に持続的に維持されるように、チモシンペプチドを、処置日に複数回の注射（チモシンペプチドの分割用量）によって投与することができる。適切な注射レジメンは、チモシンによる処置日に患者の循環系において免疫刺激有効量のチモシンペプチドが実質的に持 50

続的に維持されるように、施行日における2、3、4、6時間毎などの注射（例えば、2～5回の注射）を含んでもよい。

【0040】

いくつかの態様において、TA1は、持続注入によって投与されてもよい。TA1の持続注入は、その全開示が参照により本明細書に組み入れられる、US2005/0049191に詳細に記載されている。簡潔に言えば、チモシンペプチドの持続注入は、患者の循環系において免疫刺激有効量のチモシンペプチドをより長い期間維持する。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、少なくとも約2、4、6、10、12時間またはそれ以上の処置期間にわたって患者に投与されてもよく、これはいくつかの態様において有効性を向上させ得る。注入は、ミニポンプによるなどの任意の適切な手段によって実施されてもよい。

10

【0041】

いくつかの態様において、チモシン は、約1～168時間、1～144時間、1～120時間、1～96時間、1～72時間、1～48時間、1～24時間、1～20時間、1～16時間、1～12時間、1～10時間、1～8時間、1～6時間、1～4時間から1～2時間にわたる持続注入によって投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、約10分間、15分間、30分間、45分間、または60分間にわたる持続注入によって投与される。いくつかの態様において、チモシン は、約1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、10時間、12時間、24時間またはそれ以上の時間にわたる持続注入によって投与される。いくつかの態様において、持続注入期間は、非注入期間（すなわち、チモシン が全く投与されない期間）によって区切られる。いくつかの態様において、非注入期間は、1～168時間、1～144時間、1～120時間、1～96時間、1～72時間、1～48時間、1～24時間、1～20時間、1～16時間、1～12時間、1～10時間、1～8時間、1～6時間、1～5時間、1～4時間、1～3時間、1～2時間の範囲である。いくつかの態様において、非注入期間は約1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、10時間、12時間、24時間またはそれ以上である。

20

【0042】

いくつかの態様において、所定量のチモシン ペプチド、例えば、免疫刺激有効量のチモシンペプチド（例えばTA1）は、患者にTA1ペプチドを約0.0001～0.1mg/hr/Kg患者体重の範囲内の速度で投与することにより、患者の循環系で実質的に持続的に維持されてもよい。例示的な投与速度は、約0.0003～0.03mg/hr/Kg患者体重の範囲内である。持続注入のために、TA1ペプチドは、薬学的に許容される液体担体、例えば、注射用水または生理的濃度の生理食塩水中に存在する。

30

【0043】

いくつかの態様において、チモシンは、約1～20日毎、1～15日毎、1～10日毎、1～7日毎、1～5日毎、1～3日毎、または毎日投与される。いくつかの態様において、チモシン は、約1～100日間、1～90日間、1～80日間、1～70日間、1～50日間、1～40日間、1～30日間、1～20日間、1～15日間、1～10日間、1～7日間、1～5日間、1～3日間、1～14日間、5～14日間、または1～2日間にわたり投与される。いくつかの態様において、チモシン は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30日間またはそれ以上にわたり、投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、少なくとも5日間（例えば5～14日間）にわたり1日約2回、投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、約5～10日間（または約5日間）にわたり1日約2回、その後、少なくとも2日間、または約2～7日間、または約2日間にわたり1日約1回投与される。

40

【0044】

いくつかの態様において、チモシン は、約1～8週間、約1～6週間、約1～5週間、約1～4週間、約2～4週間、または約1～2週間にわたり投与される。いくつかの態様において、チモシンは、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、8週間またはそれ以上にわたり、投与される。いくつかの態様において、チモシンは、約1か月間、2か月間、3か月間または4か月間またはそれ以上にわたり、投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、約1～4か月間、1～3か月間、1～2か月間、または約1か月間投与

50

される。

【 0 0 4 5 】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、約1~8週間にわたり、1日約1~8回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、約1~7週間、1~6週間、1~5週間、1~4週間、1~3週間、1~2週間、または約1週間にわたり、1日約1~7回、1日1~6回、1日1~5回、1日1~4回、1日1~3回、1日1~2回、または1日約1回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、約1~30日間、1~25日間、1~20日間、1~15日間、1~7日間、または1~5日間にわたり、1日約1~8回、1日1~7回、1日1~6回、1日1~5回、1日1~4回、1日1~3回、1日1~2回、または1日約1回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、1~30日間にわたり、1日1~4回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、1~15日間、または1~7日間、または1~5日間にわたり1日約1~2回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、5日間にわたり1日約1~2回、その後、2日間にわたり1日1回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、5日間にわたり1日約2回、その後、2日間にわたり1日1回投与される。いくつかの態様において、チモシン は、5日間または7日間にわたり、1日約4回投与される。

10

【 0 0 4 6 】

いくつかの態様において、レジメンは、少なくとも0.2mg、0.5mg、0.8mg、1.6mg、3.2mg、または6.4mgである1用量のチモシン ペプチドを、1、2、3、4、5、6、7または8回またはそれ以上用いる。いくつかの態様において、3用量以下を投与することができる。いくつかの態様において、より多くの用量、例えば、5、6、7、8、9もしくは10、11、12、13、14、15、20、25、30、35、40、45、50またはそれ以上の用量が投与されてもよい。いくつかの態様において、チモシンの用量は、少なくとも0.2mg、0.4mg、0.5mg、0.8mgまたは1.6mgの比較的低用量である。チモシンの投与は本明細書においてより詳細に記載したように、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、20もしくは24時間または約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10日間、間隔をあけてもよく、かつ、いくつかの態様においては、1週間に1回投与されてもよい。いくつかの態様において、チモシンペプチド（例えばTA1）は、約0.5mg~3mgの範囲内の用量で投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチド（例えばTA1）は、約1mg~2mgの範囲内の用量で投与される。

20

【 0 0 4 7 】

いくつかの態様において、チモシンペプチドは、約0.5mg、約0.8mg、約1.6mg、約3mg、約3.2mg、約5mg、または約6.4mgまたはそれ以上のチモシンペプチドの用量で、および任意でこの段落に記載されている1回または複数回の処置スケジュールと組み合わせて、投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25または30日間またはそれ以上にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、1、2、3、4、5、6、7または8週間またはそれ以上にわたり投与される。いくつかの態様において、チモシンは、1または2か月間またはそれ以上にわたり投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、2、3、4、5、6、7または8日間にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、4、5、6または7日間にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、5、6、または7日間にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10日間またはそれ以上にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上、その後、1、2、3または4日間またはそれ以上にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、2、3、4、5、6、7、または8日間にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上、その後、1、2、3、または4日間にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、4、5、6または7日間にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上、その後、1、2、3、または4日間にわたり、1日1、2、3、4回またはそれ以上投与さ

30

40

50

れる。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、4、5、6または7日間にわたり、1日1、2または3回、続いて、1、2、3、または4日間にわたり、1日1、2または3回投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、1日2回、7日間にわたり投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、1日2回、5日間にわたり投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、1日1回、5日間にわたり投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、5日間にわたり1日2回、その後、2日間にわたり1日1回投与される。いくつかの態様において、約1.6mgのチモシンペプチドが、5日間にわたり1日2回、その後、2日間にわたり1日1回投与される。

【0048】

チモシン投与の時期は、敗血症のリスクが高い期間を範囲に含むために抗体価を含む免疫応答を増強する（例えば、抗体価のレベルの発展）ように、選択されてもよい。例えば、特定の態様において、チモシンペプチドは、約5日間から約9日間の間隔をあけて投与され、様々な態様において、約1、2、3、4、5、6、7、または8日間の間隔をあけて投与される。チモシンは、約7日間の間隔をあけて投与されてもよい（例えば、およそ1週間に1回の投与）。他の態様において、チモシンペプチドは、1、2、3、または4日間の間隔をあけて投与される。

【0049】

他の態様において、レジメンは、敗血症の処置／予防を提供するために、敗血症をもたらすと予測される（またはその有意なリスクがある）事象の約1日前から10日前に（いくつかの態様においては5から9日前に）開始することができる。例示的な事象は本明細書に記載されている。これらの態様のいくつかにおいて、効果的なレジメンには、チモシンペプチドの約1～5回、例えば3回以下の投与が含まれる。チモシンペプチドの投与は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10日間の間隔をあけてもよく、いくつかの態様においては1週間に1回施行されてもよい。

【0050】

いくつかの態様において、チモシンペプチドは、医療機関への入院、予定された手術、または侵襲的医療機器の留置などの（記載されたような）事象の前に最初に投与され、かつ再度事象当日に、および任意で事象の後に、投与される。例えば、チモシンペプチドは、事象の1から10日前に、例えば事象の約5から約9日前に投与され、かつ事象当日に再度投与されてもよい。チモシンペプチドは、事象の約7日前に、かつ再度事象当日に、および任意で、事象後2から10日以内（例えば、事象の4～8日後）に投与されてもよい。例えば、本発明の特定の態様に従って2用量のTA1を受ける患者は、敗血症に対してより迅速および／またはより大きな応答を達成する可能性があり、これは少なくとも21日間、少なくとも42日間、またはそれよりも長く防御的であり得る。

【0051】

いくつかの態様において、チモシンペプチドは、本明細書に記載したように、病原体への暴露または日和見環境の導入をもたらすと予測される事象の前、事象と共におよび／または事象の後に投与される。例えば、事象は、一定期間（例えば、少なくとも3日間、少なくとも1週間、または少なくとも10日間、または少なくとも1か月間）の病院または医療機関への入院であり得る。他の態様において、事象は、記載されたような予定された手術または侵襲的医療処置である。他の態様において、事象は、記載されたような侵襲的医療機器の留置である。さらに他の態様において、事象は、（記載されたような）腎透析または、癌処置のための化学療法もしくは放射線療法の開始である。

【0052】

いくつかの態様において、チモシンは、敗血症の判定後最初の約1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、24時間、72時間、96時間、120時間、144時間、または168時間以内に投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチドは、敗血症の判定後最初の約10分間、15分間、30分間、45分間、または60分間以内に投与される。

【0053】

さらに他の態様において、レジメンは、チモシンペプチドの1～4回、例えば3回以下

10

20

30

40

50

の投与を含み、レジメンは、敗血症に至ると予測される事象の前に始まるように時期が調整される。例えば、レジメンは、事象の2～10日前に、例えば5～10日前に開始されてもよく、2回目の用量は、事象当日に投与されてもよい。チモシン ペプチドの投与は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10日間の間隔をあけてもよく、かついくつかの態様においては1週間に1回実施されてもよい。さらに他の態様において、レジメンは、2、3、4週間またはそれ以上の週数にわたり、およそ1週間に1回（例えば、5～9日間毎に）提供される1用量のチモシン ペプチドを含む。

【0054】

さらに他の態様において、患者は、2用量のチモシン ペプチド（例えば、1用量あたり2mg～8mg）を受け、このような用量は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、20もしくは24時間または約1、2、3、4、5、6、7、8、9もしくは10日間の間隔をあけるか、あるいはおよそ1週間に1回である。このレジメンはおよそ1か月に1回、または隔月に繰り返されてもよく、かつ慢性疾患及び免疫不全の患者を敗血症から保護するために特に有益であり得る。いくつかの態様において、チモシンペプチド（例えばTA1）は、約0.5mg～3mgの範囲内の用量で投与される。いくつかの態様において、チモシンペプチド（例えばTA1）は、約1mgから2mgの範囲内の用量で投与される。

【0055】

本発明の特定の局面において、チモシン ペプチドレジメンは、敗血症、例えば院内感染敗血症の割合または発生を減少させるための施設内プログラムの一部である。

【0056】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドのレジメンは、病原体への暴露に対して抗体価を高めるのに十分な、および/または抗体価の上昇を加速するのに十分な用量で対象に薬剤を投与することを含む。いくつかの他の態様において、チモシン ペプチドのレジメンは、処置中に約0.01～10.0ng/ml、0.1～1.0ng/ml、または0.05～5ng/mlのチモシンの血清レベルを提供するレジメンを含む。いくつかの態様において、チモシン ペプチドの血漿中ピークレベルは、少なくとも約10ng/ml、20ng/ml、30ng/ml、40ng/ml、50ng/ml、60ng/ml、70ng/ml、80ng/ml、90ng/ml、または100ng/mlである。いくつかの他の態様において、チモシン ペプチドのレジメンは、対象の薬物動態（pK）プロファイルが、1.6mgのチモシン で5日間にわたり1日2回、その後、2日間にわたり1日1回処置された対象のpKプロファイルと、実質的に同じ、例えばその少なくとも60%、70%、80%、90%以内となるようなレジメンにおいて、薬剤を対象に投与することを含む。別の態様において、pKプロファイルは、1.6mgのチモシン で5日間にわたり1日2回、その後、2日間にわたり1日1回処置された対象のpKプロファイルの100%超まで増加する。

【0057】

チモシンペプチドは、凍結乾燥形態で提供されてもよく、かつ投与前に滅菌された（例えば水性の）希釈剤で再構成されてもよい。チモシンペプチド（例えばTA1）は、皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射または点滴、および経口を含む、任意の効果的な経路によって投与されてもよい。特定の態様において、チモシンペプチドは、皮下注射によってまたは静脈内点滴によって投与される。一般的に、予定された用量のチモシンは、1回量として投与（例えば注射）されてもよく、または、例えば持続注入もしくは分割用量の反復注射などにより、または本明細書に十分に記載されているように、24時間またはそれより短い時間にわたって、間隔をあけてもよい。1つの態様において、予定された用量のチモシンペプチドは、単回注射としてまたは複数回の注射として投与され得る。

【0058】

いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、1用量を一定期間にわたり、1日2回投与され、その後、同じ用量を一定期間にわたり、1日1回投与される。例えば、本発明によると、チモシン ペプチドは、約1.6mgを5日間にわたり1日2回投与され、その後、1.6mgを2日間にわたり1日1回投与される。いくつかの態様において、チモシン ペプチドは、約1.6mgを、5～7日間にわたり1日3または4回、その後、2または4日間にわたり、1日1回または2回投与される。

【0059】

特定の態様において、患者は、2~8mgの用量（例えば、1用量あたり0.8、1.6、3.2または6.4mg）のTA1を、3~14日間（例えば、3、5、7、10または14日間）にわたり、1日1回もしくは2回、または隔日のいずれかで受ける。このようなレジメンは、本明細書に記載されている事象（例えば、手術、血液透析、癌処置の開始、医療機器の留置）などの感染症または合併症を悪化させるさらなるリスクに患者をさらす事象に対して、時期を調整してもよい。例えば、事象は、レジメンの、3日目、5日目、7日目または10日目を含む、2日目と10日目との間の時期に予定され得る。レジメンは、本明細書に記載されている活性薬剤を含む、抗細菌療法、抗ウイルス療法または抗真菌療法と併用されてもよい。いくつかの態様において、チモシンは、最初の24時間、48時間、72時間、96時間、120時間または144時間以内に投与される。

【0060】

1つの態様において、患者は、敗血症から保護するまたは敗血症の重篤度を低減させるために、およそ1週間に1回、0.5~8mgの用量（例えば、約0.8、1.6、3.2または6.4mg）のTA1の投与を受ける。レジメンは、いくつかの態様において、2~4週間続けてもよい。患者が医療機関のTA1プログラムに参加している場合、本発明により、敗血症の発生の減少、ICU滞在日数の減少、および/または抗微生物療法の減少がもたらされる。

【0061】

本発明に従って、本発明のチモシン ペプチドは、敗血症を処置するのに十分なレジメンを用いて対象に投与される。いくつかの態様におけるチモシン ペプチドレジメンは、「効果的な」レジメンである。すなわち、レジメンは、チモシン ペプチドの比較的頻度の少ない投与で、および/または、敗血症をもたらすと予測される事象に合わせてチモシン ペプチドの投与の時期を調整することによって、その目標を達成する。「事象」とはワクチン接種ではなく、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックをもたらす可能性があるかまたは実際にもたらす、可能性ある感染病原体への暴露または感染病原体に対する易罹患性上昇である。チモシン ペプチドの効果的なレジメンは、患者にとって比較的簡便かつ快適であるだけでなく、より手頃かつ効果的である。

【0062】

本発明によると、本発明の方法に使用されるチモシン ペプチドは、単独でもしくは敗血症の標準治療と組み合わせて、または敗血症の標準治療を含む処置レジメンの一環として投与することができる。いくつかの態様において、標準治療は、プロテアーゼ阻害剤、活性化プロテインC、副腎皮質ステロイド、強化インシュリン療法の合成補液物質（ペントスターチ）、ドロトレコギン（drotrecognin alfa）（活性型；DrotAA）、緊急輸液療法（volume resuscitation）、ヒドロコルチゾンおよびフルドロコルチゾンである。（例えば、Hotchkiss, R. S. and Karl, I. E., The Pathophysiology and treatment of Sepsis, NEJM, 348:2 (2008)を参照されたい）。

【0063】

本発明によって提供される方法は、ヒトおよび動物の両方の健康に適用可能である。したがって、対象は一般的に、哺乳動物、例えばヒト、家畜（例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジなど）、またはペットの哺乳動物（例えば、ネコまたはイヌ）である。「対象」および「患者」という用語ならびにそれらの派生語は、本発明の方法のために互換的に使用することができる。

【0064】

特定の態様において、対象は免疫不全である。免疫不全の対象（例えばヒト対象）は、感染症と戦う能力の低下、および/または病原体暴露に対して応答する能力の低下を示す。このような免疫不全の対象の例には、高齢患者、新生児、白血病または好中球減少患者、（例えば、慢性腎疾患の処置のために）血液透析を受けている患者、免疫抑制療法を受けている患者、AIDS患者、糖尿病患者、癌のための化学療法または放射線療法を受けている患者、（遺伝子の欠損、栄養不良、薬物乱用、アルコール依存症、または他の免疫低下をもたらす病気もしくは病態に起因する）免疫不全状態が含まれる。

【0065】

特定の態様において、免疫低下した対象は高齢である。ヒトおよび動物が年をとるにつれて、その免疫応答は低下し、免疫応答の頑強性は低親和性抗体の応答の広がりにより減弱される。したがって、これらの態様における対象は、45歳超、または50歳超のヒト患者であり得る。いくつかの態様において、対象は、60歳以上、65歳以上、または70歳以上のヒト患者である。

【0066】

いくつかの態様において、対象は、院内感染による敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックのリスクがある。院内感染による敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックは、入院している間に発症した敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックである。病院内では抗生物質が頻繁に使用されるため、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックに関連する微生物、および抗生物質に対するそれらの耐性は、病院外の分離菌とは異なる可能性がある。

【0067】

本発明の1つの局面において、チモシンペプチドのレジメンは、敗血症のリスクのある患者における敗血症を処置 / 予防するために施行される。この局面によると、チモシンペプチドレジメンを使用して、患者の免疫系を刺激し、病原体への暴露（これはいくつかの態様において、予定されている事象に基づいて患者について予測され得る）に対するより迅速な応答を提供し、敗血症を予防することができる。

【0068】

例えば、対象は、侵襲的手術手技を予定してよく、これらの態様において、チモシンペプチドレジメンは、術後の敗血症のリスクおよび / または重篤度を低減させる。一般的に、侵襲的医療手技は感染リスクを有し、例示的な手技には、関節置換術、臓器または組織の移植術または移植、プロステーシスの導入、腫瘍もしくは癌組織を含む組織の除去術、扁桃摘出術、虫垂切除術、脾摘出術、胸腺摘出術、腎臓除去術、切断術、骨髄の除去術、または他の侵襲的医療手技が含まれる。このような態様において、TA1レジメンは、敗血症のリスクを低下させ得る。

【0069】

特定の態様において、患者は、侵襲的医療機器の補助を必要とし得るが、これは微生物への生体の暴露を引き起こし、敗血症が起こる日和見環境を導入する。したがって、機器は、潜在的な日和見菌および病原体への暴露を増加させ得る。このような機器には、人工呼吸器、尿路カテーテル、動脈カテーテル、栄養管、点滴、ステント、腎透析、または人工臓器が含まれるがそれらに限定されるわけではない。これらの態様において、チモシンペプチドレジメンは、患者の免疫系を刺激して、結果として生じる任意の敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックを予防またはその重篤度を低減させるのに役立つ。

【0070】

特定の態様において、患者は肺喚気装置を必要としているか、またはその補助下にあり、TA1レジメンは、人工呼吸器に関連する肺炎のリスクまたは重篤度を低減させるように、患者の免疫系を刺激するのに役立ち、かつ刺激状態で免疫系を維持する。人工呼吸器関連肺炎（VAP）は、気管内チューブまたは気管切開チューブを通した機械的人工呼吸器を使用している患者に起こり、肺胞における感染から生じる。緑膿菌は、VAPを引き起こす最も一般的なグラム陰性菌であり、シュードモナス属は、多くの抗生物質に対して自然耐性を有する。VAPについての他の原因となる種には、肺炎桿菌（*Klebsiella pneumoniae*）が含まれ、これは、アンピシリンおよび / またはカルバペネムのようないくつかの - ラクタム系抗生物質、ならびに、セファロスポリンおよびアズトレオナムに対して自然耐性を有する。霊菌、エンテロバクター属およびアシネトバクター属もまたVAPに関連し得、かつまた、抗生物質に対して耐性であることができる。加えて、黄色ブドウ球菌（MRSAを含む）とVAPとの関連性も高まりつつある。

【0071】

いくつかの態様において、患者は、（例えば、慢性腎疾患が原因で）血液透析中である

10

20

30

40

50

か、または血液透析を予定している。血液透析は循環系に侵入する必要があるので、血液透析を受けている患者では、自身の循環系が微生物に暴露され得、これにより敗血症に至る可能性がある。したがって、特定の態様において、本明細書に記載されるTA1レジメンは、患者が血液透析に備えるために開始される。

【0072】

いくつかの態様において、患者は癌患者であり、かつ化学療法および/または放射線療法を受けているかまたはその開始を予定しており、これは、多くの場合、患者の免疫系に悪影響を及ぼす。患者が化学療法を受けているかまたはその開始を予定している場合、化学療法は、一般的に、免疫細胞に対して有害な作用を有するものであり、かつ、とりわけ、1つまたは複数のアルキル化剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチンおよびイフォスファミド）、代謝拮抗剤（5-フルオロウラシルまたは葉酸代謝拮抗剤）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、カンプトテシン、エトポシド）、またはタキサン（例えばバクリタキセル）を含み得る。いくつかの態様において、チモシン ペプチドレジメンは、敗血症を予防または低減するために、癌療法の前に患者の免疫系を刺激するために施行される。

【0073】

1つの例示的な態様において、本明細書に記載されたチモシン ペプチドのレジメンは、白血病患者および/または好中球減少症患者に提供され、これにより、薬剤耐性黄色ブドウ球菌（例えば、MRSAおよびVRSA）に起因する可能性がある、カテーテル関連敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックを予防またはその重篤度を低減させる。別の例示的な態様において、本明細書に記載されたチモシン ペプチドレジメンは、骨髄移植患者に提供され、これにより、アスペルギルス、カンジダまたはCMVに一般的に起因するものなどの敗血症を予防またはその重篤度を低減させる。さらに別の態様において、本明細書に記載されたチモシン ペプチドのレジメンは、臓器（例えば腎臓）移植レシピエントに提供され、これにより、CMVに基づく敗血症の結果であることのある臓器拒絶反応を予防する。

【0074】

特定の態様において、TA1レジメンの開始時に敗血症の症状は存在していないかまたは軽微であるが、培養、ELISAまたは他の診断検査によって微生物または病気の存在が判定されている。このような態様において、チモシン ペプチドのレジメンは、免疫系を刺激して、感染を消散させることのできる抗体応答をより迅速に発達させるのに役立つ。いくつかの態様において、チモシン ペプチドレジメンは、標準的な抗細菌療法、抗ウイルス療法または抗真菌療法と同時に提供される効果的なレジメンである。

【0075】

敗血症またはその関連状態に対する多様な診断検査が当技術分野において公知であり、このような検査は当業者には周知であるので、本発明の方法に使用され得る。このような検査には、血液検査、他の臨床検査、および画像スキャンが含まれ得るがそれらに限定されるわけではない。血液検査には、感染のエビデンス（すなわち、細菌、真菌またはウイルスの存在）、凝固異常、肝臓または腎臓の機能の異常、酸素利用率の低下、電解質の不均衡、免疫機能の低下（例えば、単球HLA-DRレベルの低下）に関する検査、他の臨床検査を挙げることができるがそれらに限定されるわけではない。他の臨床検査には、尿検査（例えば、感染病原体についての尿の検査）、創傷分泌物の検査（例えば、感染病原体についての創傷分泌物の検査）、および呼吸器分泌物の検査（例えば、感染病原体についての喀痰粘液のような呼吸器分泌物の検査）を挙げることができるがそれらに限定されるわけではない。画像検査には、X線（例えば、肺における感染を可視化するため）、コンピューター断層撮影（CT；例えば、虫垂、脾臓または腸における感染を可視化するため）、超音波（例えば、膀胱または卵巣における感染を可視化するため）、および磁気共鳴画像法（MRI；例えば、脊椎内の膿瘍を含む軟組織感染を同定するため）を挙げることができるがそれらに限定されるわけではない。

【0076】

特定の態様において、患者（または患者のサンプル、敗血症に易罹患性の部位、もしくは

は隣接する周辺環境)が検査され、リステリア菌、シュードモナス属(例えば緑膿菌)、
霊菌、クロストリジウム・ディフィシル、黄色ブドウ球菌、ブドウ球菌属、アシネトバク
ター属、エンテロコッカス属、エンテロバクター属、大腸菌、クレブシエラ属、連鎖球菌
(例えば肺炎球菌)、インフルエンザ菌および髄膜炎菌を含むがそれらに限定されるわけ
ではない1つまたは複数の感染性生物を含むグラム陽性菌またはグラム陰性菌の存在につ
いて、陽性であった。いくつかの態様において、感染には、黄色ブドウ球菌、エンテロコ
ッカス属、シュードモナス属、クレブシエラ属、大腸菌および/またはクロストリジウム
・ディフィシルなどの薬剤耐性または多剤耐性微生物が関与するか、または分離菌が、該
薬剤耐性または多剤耐性微生物として同定される。特定の態様において、感染病原体は、
ペニシリン耐性、メチシリン耐性、および/またはキノロン耐性(例えばフルオロキノロ
ン)を含む薬剤耐性肺炎球菌である。特定の態様において、薬剤耐性微生物は、中等度耐
性分離菌を含むメチシリン耐性もしくはバンコマイシン耐性の黄色ブドウ球菌(MRSAまた
はVRSA)であるか、または、中等度耐性分離菌を含むカルバペネム耐性の大腸菌、クレブ
シエラもしくはシュードモナスである。このような生物の存在は、当技術分野において公
知の診断検査を使用して判定もしくは確認され得るか、または医療機関におけるこのよう
な感染の発生の急増によって判定され得る。

10

20

30

40

50

【0077】

特定の例示的な態様において、患者は、シュードモナス、アシネトバクター、または大
腸菌の感染に苦しむ好中球減少症患者であり、結果として生じた敗血症、重篤な敗血症ま
たは敗血症性ショックは薬剤耐性微生物に起因し得るか、あるいは患者は、人工呼吸器関
連肺炎に苦しみ、これには、シュードモナスまたはセラチア(*Serratia*)の感染が関与し得
、これもまた薬剤耐性の敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックをもたらし得る。

【0078】

チモシン ペプチドのレジメンは、 - ラクタム系抗生物質(例えば、メチシリン、ア
ンピシリン、カルバペネム、ピペラシリン);セファロsporin系;フルオロキノロン系
(例えば、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン)、および/ま
たはマクロライド系(例えば、アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシ
ン、およびエリスロマイシン)を含む抗生物質療法と同時に施行されてもよい。抗生物質
療法は、 - ラクタマーゼ阻害剤(タゾバクタム)などの追加の治療薬と共に施行されて
もよい。特定の態様において、チモシン ペプチドは、敗血症の期間を減少させ、かつ必
要とされる抗生物質による処置の期間を減少させる。特定の態様において、感染は、チモ
シン ペプチドによる処置を開始する前に、このような薬剤に対して耐性であると判定さ
れている。特定の態様において、チモシン ペプチドレジメンは、敗血症が明らかに消散
した後に、抗生物質療法完了後の再発防止を助けるために開始または継続または反復され
る。効果的なチモシン ペプチドのレジメン(例えば、1、2、3、4、5または6用量)は抗
菌療法の全過程に及んでもよく、かつ全期間にわたり免疫応答において追加免疫を提供し
てもよい。

【0079】

特定の態様において、患者は、サイトメガロウイルス(CMV)、RSV、インフルエンザウ
イルス、単純ヘルペスウイルス1型、およびパラインフルエンザウイルスから選択される
ウイルス感染から生じた敗血症を有する。本明細書に記載されたチモシン ペプチドレジ
メンは、ウイルスに基づく敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックの重篤度および
/または期間を減少させ得、かつ、ウイルス中和抗体またはタミフルなどの低分子阻害剤
であり得る適切な抗ウイルス療法と共に提供されてもよい。特定の態様において、チモシ
ン ペプチドレジメンは、ウイルスに基づく敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショッ
クが明らかに消散した後に、他の療法完了後の再発防止を助けるために開始または継続ま
たは反復される。

【0080】

さらに他の態様において、患者は、アスペルギルス属(例えばアスペルギルス・フミガ
ーツス(*A. fumigatus*))またはカンジダ属(例えばカンジダ・アルビカンズ(*Candida*

albicans)) の真菌感染から生じた敗血症を有し、これらも、抗生物質による処置に対して耐性を示し得る。特定の態様において、チモシンペプチドレジメンは、抗真菌処置と共に施行される。抗真菌療法には、イミダゾール（例えばケトコナゾール）またはトリアゾール（例えばフルコナゾール）などのアゾール薬が含まれる。特定の態様において、チモシンペプチドレジメンは、感染が明らかに消散した後に、抗真菌後の再発防止を助けるために開始または継続または反復される。

【0081】

本発明のいくつかの態様によると、本発明の方法によるチモシンペプチドの投与は、統計学的に有意な治療効果を提供する。1つの態様において、統計学的に有意な治療効果は、米国の1つまたは複数の規制当局、例えばFDA、または他の諸国によって提供された1つまたは複数の標準または基準に基づいて決定される。別の態様において、統計学的に有意な治療効果は、規制当局により承認された臨床試験の設定および/または手順から得られた結果に基づいて決定される。

10

【0082】

いくつかの態様において、統計学的に有意な治療効果は、少なくとも300、400、500、600、700、800、900、1000または2000人の患者集団に基づいて決定される。いくつかの態様において、統計学的に有意な治療効果は、無作為化二重盲検臨床試験の設定から得られたデータに基づいて決定される。いくつかの態様において、統計学的に有意な治療効果は、約0.05、0.04、0.03、0.02または0.01以下のp値を有するデータに基づいて決定される。いくつかの態様において、統計学的に有意な治療効果は、95%、96%、97%、98%または99%以上の信頼区間を有するデータに基づいて決定される。いくつかの態様において、統計学的に有意な治療効果は、本発明によって、例えば米国のFDAによって提供された方法の第III相臨床試験の承認に基づいて決定される。

20

【0083】

いくつかの態様において、統計学的に有意な治療効果は、標準治療と組み合わせされたがいかなるプロテアーゼ阻害剤とも組み合わせされていない、チモシンペプチドで処置された、少なくとも300人または350人の患者集団の無作為化二重盲検臨床試験によって決定される。いくつかの態様において、統計学的に有意な治療効果は、少なくとも300人または350人の患者集団の無作為化臨床試験によって、および28日死亡率、院内死亡率、ICU内死亡率、ICU滞在期間、ICU不要日数、連続臓器不全評価値(SOFA)、死亡の相対リスク、ICU頻度、人工呼吸期間、人工呼吸の頻度、人工呼吸不要日数、HLA-DR発現またはそれらの任意の組合せ、あるいは、敗血症評価のための任意の他の一般的に承認されている基準を使用することによって決定される。

30

【0084】

一般的に、統計分析は、規制当局、例えば米国のFDAまたは中国または任意の他の国によって認可された任意の適切な方法を含むことができる。いくつかの態様において、統計分析には、非層別分析、例えば、カプラン-マイヤー法(Kaplan-Meier)、ヤコブソン-トルアックス法(Jacobson-Truax)、グリケン-ロード-ノビック法(Gulliken-Lord-Novick)、エドワーズ-ナナリー法(Edwards-Nunnally)、ハゲマン-アリンデル法(Hageman-Arrindel)、および階層線形モデル(Hierarchical Linear Modeling: HLM)に基づくログランク分析、ならびにコックス(Cox)回帰分析が含まれる。

40

【0085】

いくつかの態様において、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックのバイオマーカーを、処置応答を予測するおよび/または処置効力を決定するために使用することができる。いくつかの態様において、mHLA-DRを測定することができ、mHLA-DRレベルの改善を、好ましい処置応答の指標として用いた。いくつかの態様において、チモシンペプチドを投与すると後に増加する、減少または低下したレベルのmHLA-DRバイオマーカー(タンパク質発現レベル、mRNA転写レベル、mHLA-DR陽性単球数の減少を含む)は、処置応答の予測となる。いくつかの態様において、この情報を、本発明によるチモシンペプチドを使用する敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックの処置のための(本明細書に記載

50

したような) 処置レジメンの決定において用いることができる。したがって、本発明は、処置レジメンを決定するための方法であって、チモシン ペプチドで処置された対象からの生物学的サンプル中の敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックのバイオマーカーのレベルの上昇または低下を検出する工程、および、生物学的サンプル中の1つまたは複数の敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックのバイオマーカーのレベルの増加または減少に基づいてチモシン ペプチドの処置レジメンを決定する工程を含む、方法を提供する。いくつかの態様において、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックのバイオマーカーは、mHLA-DRである。いくつかの態様において、減少または低下したレベルのmHLA-DRは、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックのためのチモシン ペプチドによる処置の処置応答および/または処置効力の指標となる。いくつかの態様において、減少または低下したレベルのmHLA-DRが、チモシン ペプチドによる処置に反応して増強または増加することは、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックのためのチモシン ペプチドによる処置の処置応答および/または処置効力の指標となる。いくつかの態様において、予め決定された標準レベルまでmHLA-DRレベルが回復することは、チモシン ペプチドによる処置におけるより良好な処置の予後(例えばより良好な生存率)の指標となる。いくつかの態様において、mHLA-DRレベルのより高い上昇は、チモシン ペプチドによる処置におけるより良好な処置予後の指標となる。

【0086】

本明細書に使用される「処置効力を決定する」という表現およびその変形は、処置が対象に恩恵を与えているということを判定するための任意の方法を含むことができる。「処置効力」という用語およびその変形は、一般的に、疾患に関連する1つまたは複数の兆候または症状の軽減によって示され、かつ、処置される適応症または疾患の1つまたは複数の兆候または症状の軽減として当業者によって容易に決定することができる。「処置効力」はまた、疾患の標準的な処置、すなわち、癌の処置のための化学療法または放射線療法に典型的に関連する毒性の兆候および症状の予防または寛解を指し得る。このような方法は適応症および疾患に特異的であり、かつ処置が患者に有益な効果を与えていることを判定するための当技術分野において周知の任意の方法を含むことができる。例えば、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックの予防、処置または低減のエビデンス、ならびに、処置応答の決定は、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックの発生率低下、ならびに、院内死亡率低下、ICU死亡率低下、ICU不要日数の増加、ICU滞在日数減少、ICU期間減少、ICU頻度減少、有益なまたは改善された連続臓器不全評価スコア(SOFA)、人工呼吸期間減少、人工呼吸の頻度減少を含むことができる。処置効力は、例えば、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックを引き起こしている根底にある感染の低下または減少を含む、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックの寛解を含むことができるがそれらに限定されるわけではない。さらに、処置効力はまた、対象の健康全般における全体的な改善、たとえば、患者の生活の質の向上、予測される対象の生存率の上昇、うつ状態の減少、または徴候の再発率の低下(寛解時間の増加)も含むことができるが、これらに限定されるわけではない(例えば、Physicians' Desk Reference (2010) およびDellinger R.P., et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008; Intensive Care Med. 34(4):783-785, (2008)を参照されたい)。

【0087】

敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックのバイオマーカーの予め決定された標準レベルは、当業者に公知の様々な方法を使用して定義することができる。一般的に、バイオマーカーの標準レベルは、健常な対照である対象(例えば、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックを示していない対象)から得られた十分に多数のサンプル中のバイオマーカーのレベルを決定することによって決定される。さらに、標準レベルの情報は、公に入手できるデータベースおよび他の入手源から得ることができる。(例えば、Bunk, D. M., "Reference Materials and Reference Measurement Procedures: An Overview from a National Metrology Institute," Clin. Biochem. Rev., 28(4):131-137 (2007); Sura

j Peri1, et al., "Development of Human Protein Reference Database as an Initial Platform for Approaching Systems Biology in Humans" Genome Res. 13: 2363-2371 (2003); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Twenty First Edition (2005)を参照されたい)。いくつかの態様において、チモシン ペプチドで処置された対象から得られたサンプルにおける敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックの1つまたは複数のマーカーのレベルの上昇または低下は、敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックの1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを、予め決定された標準レベルと比較することによって決定される。

【0088】

敗血症、重篤な敗血症または敗血症性ショックの1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの上昇または低下に関する情報を使用して、チモシン ペプチドを用いる処置の処置効力を決定すること、およびチモシン ペプチドを用いる処置のための処置レジメンを調整することができる。いくつかの態様において、処置効力を使用して、チモシン ペプチドを用いての処置を継続するかどうかを決定することができる。他の態様において、処置効力を使用して、チモシン ペプチドを用いての処置を中止するかどうかを決定することができる。他の態様において、処置効力を使用して、チモシン ペプチドを用いての処置を改変するかどうかを決定することができる。他の態様において、処置効力を使用して、投与されるチモシン ペプチドの用量を増加または減少するかどうかを決定することができる。他の態様において、処置効力を使用して、投与頻度を変更するかどうかを決定することができる。さらなる態様において、処置効力を使用して、1日あたりの投薬の数、1週間あたりの投薬の数、1日あたりの回数を変更するかどうかを決定することができる。またさらなる態様において、処置効力を使用して、投薬量を変更するかどうかを決定することができる。

【0089】

生物学的サンプルを得るための方法は当技術分野において周知であり、生物学的サンプルを得るための任意の標準的な方法を使用することができる。本発明の方法に有用な生物学的サンプルには、血清、血液、血漿、全血およびそれらの派生物、皮膚、毛髪、毛包、唾液、口腔粘液、膣粘液、汗、涙液、上皮組織、尿、精液、精漿 (seminal fluid)、精漿 (seminal plasma)、前立腺液、尿道球腺液 (カウパー液)、排泄物、生検、腹水、脳脊髄液、リンパ液、および組織抽出サンプルまたは生検が含まれるがそれらに限定されるわけではない (例えば、Clinical Proteomics: Methods and Protocols, Vol. 428 in Methods in Molecular Biology, Ed. Antonia Vlahou (2008)を参照されたい)。

【0090】

本明細書において考察および引用されている全ての刊行物はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。記載されている特定の方法、プロトコールおよび材料は変わるので、開示された本発明はこれらに限定されるわけではないことが理解される。また、本明細書に使用されている用語は、特定の態様を説明するためだけのものであり、本発明の範囲を限定する意図はなく、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることが理解される。

【0091】

当業者は、本明細書に記載されている本発明の特定の態様に対する多くの等価物を認識するか、またはルーチンに過ぎない実験方法を使用して確認することができるだろう。このような等価物は、添付の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

【実施例】

【0092】

実施例1:

重篤な敗血症に対するチモシン 1の効力 (ETASS) : 多施設共同単純盲検無作為化対照試験
概要

序論 : 重篤な敗血症は、ガイドラインの推奨の実行にも関わらず高い死亡率を伴う。補

助的処置が効果的であり得、かつさらなる検討が必要とされ得る。重篤な敗血症における免疫学的攪乱の重要な役割を考慮すると、チモシン 1 (T 1) は、有望で有益な免疫調節薬と考えられる。試験は、T 1が、重篤な敗血症患者における28日総死亡率および免疫機能を改善するかどうかを評価する。方法：本発明者らは2008年5月12日から2010年12月2日まで中国の6つの三次教育病院で多施設共同無作為化対照試験を実施した。重篤な敗血症を有するICUへの入院適格患者は、中央無作為化センターによって、対照群またはT 1群 (1:1の比) に無作為に割り当てられた。主要評価基準は任意の原因による死亡であり、かつ登録から28日後に評価された。副次評価基準には、両群における0、3、7日目における連続臓器不全評価 (SOFA) およびmHLA-DR (単球のヒト白血球型抗原DR) の動的変化を含んだ。全ての分析は、治療企図解析に基づいて実施された。結果：361人の患者が、対照群 (n=180) またはT 1群 (n=181) のいずれかに割り当てられた。T 1群および対照群における28日間以内の任意の原因による死亡率は、限界p値で、それぞれ26.0%および35.0%であった (非層別分析、p=0.062; ログランク、p=0.049); 対照群と比較したT 1群における死亡相対リスクは、0.74 (95% CI 0.54~1.02) であった。mHLA-DRのより大きな改善が、対照群よりも、T 1群において、3日目 (2つの群の間のmHLA-DR変化の平均差は3.9%、95% CI 0.2~7.6%、p=0.037であった) および7日目 (2つの群の間のmHLA-DR変化の平均差は5.8%、95% CI 1.0~10.5%、p=0.017であった) において観察された。薬物に関連する深刻な有害事象は全く記録されなかった。

10

【0093】

結論：慣用の医学療法と組み合わせたT 1療法の使用は、重篤な敗血症の標的集団における臨床成績を改善する上で効果的であり得る。

20

【0094】

試験登録：臨床試験登録 (ClinicalTrials.gov)、NCT00711620。

【0095】

序論

重篤な敗血症は、世界中で集中治療室 (ICU) に入院する重要な原因であり、これは成人の高い死亡率によって特徴付けられる [1~3]。米国で年間750,000人より多くが重篤な敗血症と診断され、その中で215,000人が死亡する [3]。報告されている重篤な敗血症の死亡率は28%から35.5%である [3~7]。敗血症救命キャンペーン (SSC) ガイドラインに基づいた治療バンドルの採用にも関わらず、死亡率は約30%であると報告されている [4]。経過および予後不良における免疫学的攪乱の重要な役割は、免疫療法への関心を高めた [8、9]。チモシン 1 (T 1) は、Goldsteinらによって初めて記載され、かつ特徴付けられた天然のチモシンペプチドである [10]。それは、自然免疫系および獲得免疫系の両方の内因性制御因子として作用する [11]。それは、B型およびC型肝炎のようなウイルス感染、特定の癌を含む免疫機能不全に関連する疾患を処置するために、およびワクチンの増強のために世界中で使用されている [12、13]。特に、免疫調節の研究における近年の開発により、敗血症患者におけるT 1による処置の有益な効果が示された。しかしながら、これらの研究の結果は、サンプリング規模が小さいことおよび治療的介入として1つより多い薬物を使用していることから、慎重に考察すべきである [14~16]。この多施設共同無作為化対照試験を実施して、重篤な敗血症の処置におけるT 1の効力を決定した。

30

40

【0096】

材料および方法

本発明者らは、前向き対照単純盲検多施設共同無作為化臨床試験を実施し、これは、6つの三次教育病院のICUで実施された。Sun Yat-sen UniversityのFirst Affiliated Hospitalの倫理委員会はプロトコルを承認した (200815)。書面によるインフォームドコンセントを患者から、または同意できない患者については近親者から得た。試験は、臨床試験登録 (ClinicalTrials.gov)、NCT 00711620で登録された。

【0097】

患者

50

2008年5月12日から2010年12月22日までにICUに入院した重篤な敗血症と診断された患者が試験に登録された。重篤な敗血症の基準は、Bernardらによって定義されたものの改変形であった（添付ファイル1参照のこと）[7]。患者は、スクリーニング時に臨床データに基づいて感染していることが分かっているかまたは感染が疑われる場合、および、患者が全身性炎症の2つ以上の兆候および敗血症により誘発される少なくとも一つの臓器または臓器系の機能不全を有している場合、試験組み入れに適格であった。

【0098】

無作為化およびマスキング

重篤な敗血症の異質性および患者の出所の病院間でのばらつきが結果に与える影響を可能な限り減少させるために、採用の順序に従って、コンピューター作成ブロック無作為化（ブロックサイズ=8）と組み合わせた研究センターによる層別化を、登録過程で使用した。無作為化の方法およびブロックサイズは、データ分析が完全に終了するまで盲検であった。対象に登録した臨床医はデータの収集に関与しなかった。適格患者は、無作為化センターを通して電話による確認後に、各ブロックの4人は試験薬を受けるように、およびもう一方の4人は対照群に割り当てられて、各病院に1:1の比で無作為に割り当てられた。割り付け順序は研究者に対して秘匿にした。処置割当に関する事前の知識および割り付け順序の破壊を防ぐために、症例報告書（CRF）の試験登録シートに記入してもらい、インフォームドコンセントを得、その後、独自の参加番号および割り当てられた群を開示した；作成された独自の番号は後で変更および削除することができなかった。本発明者らは、プラセボとして通常の食塩水を使用した。患者は処置の割当てに盲検的であった。全ての統計学的分析はマスキングを維持して実施された。

10

20

【0099】

試験薬の投与および敗血症の管理

T 1群において、患者は、5日間にわたり1日2回連続して、その後、2日間にわたり1日1回連続して、1.6mgのT 1（ZADAXIN（登録商標）、SciClone Pharmaceuticals, Foster City, CA, USA）の皮下注射を受けた。投与前に、凍結乾燥させた粉末を、1mlの提供された希釈剤（無菌注射用水）で再構成することになっている。再構成後、T 1の最終濃度は1.6mg/mLである。対照群では、患者は、5日間にわたり1日2回連続して、その後、2日間にわたり1日1回連続して1mLの通常の食塩水の皮下注射を受けた。試験プロトコルに従って、療法は登録後4時間以内に開始しなければならなかった。

30

【0100】

処置医は、現在の推奨に基づく適切な経験的抗生物質療法、人工呼吸によるレジメン（圧力制御モード）、血糖制御、救急蘇生法および血行動態支持、臓器支持、必要であれば鎮静または鎮痛および適切な栄養法を含む、現在の国際ガイドラインに沿って[17]、患者の看護を指示した。経験的抗生物質療法は、ICUへの入院の最初の24時間以内に少なくとも一つの効果的な薬物が経験的抗生物質療法に含まれており、かつ最適な用量および正しい投与経路が医学的標準に従っており、かつICU生存者内で血流または病巣に微生物学的に検出された微生物が存在していない場合に、適切であるとみなした。微生物学的な微生物の検出後に経験的抗生物質療法を変更しなければならなかった場合、それは不適切であったと考えられ、一方、血流または病巣に微生物学的に検出された微生物を含まない非生存者の場合には、それは評価不可能であると考えられた[18~20]。

40

【0101】

成績およびデータの収集

主要な有効性評価基準は、任意の原因による死亡であり、処置割当ての開始から28日後に評価された。副次評価基準には、両群において0日目（登録日）、3日目および7日目に測定された、連続臓器不全評価（Sequential Organ Failure Assessment：SOFA）、CD4+/CD8+および単球のヒト白血球型抗原DR（mHLA-DR）発現の動的变化が含まれていた。全てのmHLA-DR測定は、Sun Yat-sen UniversityのFirst Affiliated Hospitalの中央研究室で実施された。1mlのEDTA未処理全血を採血直後に氷上で保存し、できるだけ迅速に中央研究室に移して、採血後3時間以内の測定を保証した。mHLA-DRの測定法は、本発明らの以前

50

の論文でも記載された[21]。一旦、患者が登録されると、人口統計学的特徴、微生物学的所見（主な感染源および同定された微生物）および合併症を含むデータが、入手可能であれば収集された。以下の臨床パラメーターを、登録後の特定の日に記録した：0日目、急性生理学と慢性健康評価II（APACHE II）によって評価されるような重篤度；0、3、7日目、SOFA、血液学および生化学的所見、mHLA-DR、CD4+/CD8+の検査結果。最初の臓器機能不全の時期を、患者が登録された時の血液ガス分析などの客観的データに従って遡及的に推定した。

【0102】

統計分析およびサンプリング規模

以前の研究に基づいて[22]、患者334人というサンプリング規模が、両側検定（誤差 = 5%；検出力 = 80%）を用いて、T₁による処置による28日死亡率の50%から35%への減少を示すのに必要であった。見込まれる脱落率が10%と考えると、試験は全部で368人の患者の登録が必要となるであろう。人口統計学的データ、成績データおよび他の臨床パラメーターを、連続変数について、カテゴリー変数の度数、および平均値 ± 標準偏差（SD）または四分位数範囲（IQR）を用いた中央値によって要約した。比率を、二乗検定またはフィッシャー直接確率検定を用いて比較した。連続変数は、正規分布を有するt検定、または非正規分布を有するウィルコクソン順位和検定によって検定した。2つの群の間の主要評価基準の比較は、コクラン・マンテル・ヘンツェル（Cochran-Mantel-Haenszel）検定を用いて実施され、患者を多くのベースライン共変数、例えばmHLA-DR、APACHEおよびSOFAのスコア、手術歴および癌病歴、性別および年齢により層別化した。95%信頼区間（CI）で対応する相対リスク（RR）を、ロジット調製法で計算した。ベースライン共変数に関する修正をしていないカプランマイヤー推定法を生存時間の分析のために使用し、比較のためにログランク検定を使用した。臨床パラメーターのベースラインからの平均の変化を推定するために、反復測定のための線形混合モデルを、中央寄りのクラスタリングおよび患者内の反復測定を考慮して使用した。このモデルは、ベースライン測定、処置群、来診、および処置と来診の相互作用の項目を含んでいた。95%CIでの最小二乗平均が報告された。本発明者らはまた、様々な予め特定された亜群における試験薬の効力パラメーターも分析した。亜群間の処置効果の不均一性を、相互作用の検定を使用して評価した。Intention-to-treat（治療企図解析）の原則と一致して、全ての分析は、ベースラインを有する集団および少なくとも1回のベースライン後の効力測定を有する集団からなる全ての利用可能な集団に基づき、仮説を立てることも欠損データに帰属することもしなかった。全ての統計分析は、SASソフトウェアを用いて実施された（SAS 9.1.3; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）。両側P値が報告され、0.05未満のP値を統計学的に有意と判断した。

【0103】

結果

試験プロファイル

2008年5月12日から2010年12月22日までに、367人の適格患者が無作為化された（図1）。T₁群においては、2人の患者が除外された：1人の患者は、チフスと診断された後に同意を取り下げ、伝染病専門病院に直ちに移送された；他方の事例では、点滴前に同意が取り下げられた。対照群では、4つの事例において登録後に同意が取り下げられた。合計で361人の無作為化患者が、脱落することなく全28日間の試験期間におよび追跡された。T₁群の181人の患者の中で、162人の患者が、薬物の使用に関するプロトコールに沿って試験を完了し、一方、その他の19人の患者は、少なくとも1.6mgのT₁を受けたが、ICUから運び出されたので、その処置はプロトコールに完全に従わなかった。

【0104】

ベースラインのデータ

両群は、殆どの人口統計学的変数およびベースライン変数において類似した特徴を有していたが（表1）、T₁群の患者は、観察された最初の臓器機能不全の時刻から、登録時刻までの期間がより長かった（42時間対28時間、P = 0.003）。ほぼ80%の患者が、登録時

に少なくとも2つの機能不全の臓器を有していた。肺および心血管系が最もよく罹患している臓器系であり、それぞれ94.7%および65.7%の発生率であった。最も一般的な感染部位は肺および腹部であり、発症率は74.5%および27.4%であり、混合された病原体またはグラム陰性菌が症例の大半を占めた。適切な抗生物質による処置には差異はなかった（表2を参照のこと）。2つの群間の臨床データのベースラインは同等であり、表3に示した。T1群の患者は、より低いレベルのmHLA-DRを有していたが（対照群の58.0%に対して47.1%、 $P=0.02$ ）、2つの群の各層の分布は類似していた。

【 0 1 0 5 】

（表1）両試験群におけるベースラインの特徴

	対照群	TaI 群	P値
n	180	181	
年齢(歳)	66.4 ± 12.6	64.7 ± 14.5	0.46
年齢群			
< 50 歳	21 (11.7%)	24 (13.3%)	

	対照群	Tal群	P値	
50-60 歳	39 (21.7%)	45 (24.9%)		
61-70 歳	39 (21.7%)	39 (21.6%)		
71-歳	81 (45.0%)	73 (40.3%)		
男性	131 (72.8%)	141 (77.9%)	0.26	
女性	49 (27.2%)	40 (22.1%)		
BMI	22.0 ± 3.0	22.2 ± 3.1	0.48	
前の病態または既存の病態				10
うっ血性心不全	8 (4.4%)	5 (2.8%)	0.39	
高血圧	79 (43.9%)	80 (44.2%)	0.95	
冠動脈心疾患	19 (10.6%)	22 (12.2%)	0.63	
肝疾患	10 (5.6%)	9 (5.0%)	0.80	
COPD	28 (15.6%)	29 (16.0%)	0.90	
神経系の疾患	33 (18.3%)	32 (17.7%)	0.87	
糖尿病	34 (18.9%)	40 (22.1%)	0.45	20
最近の外傷	8 (4.4%)	8 (4.4%)	0.99	
癌	55 (30.6%)	60 (33.2%)	0.60	
最近の手術歴			0.47	
手術歴なし	103 (57.2%)	92 (50.8%)		
待機手術	41 (22.8%)	46 (25.4%)		
緊急手術	36 (20.0%)	43 (23.8%)		
疾患の重篤度の他の指標				
機械的人工呼吸	143 (79.4%)	146 (80.7%)	0.77	30
ショック	74 (41.1%)	64 (35.4%)	0.26	
任意の昇圧剤またはドブタミンの使用	72 (40.0%)	71 (39.2%)	0.88	
低用量のコルチコイド	18 (10.0%)	20 (11.1%)	0.75	
輸血	54 (30.0%)	64 (35.4%)	0.28	
急性臓器機能不全のベースライン				
肺	170 (94.4%)	172 (95.0%)	0.80	
腎臓	48 (26.7%)	53 (29.3%)	0.58	
心血管	113 (62.8%)	124 (68.5%)	0.25	40
血液	69 (38.3%)	67 (37.0%)	0.80	

	対照群	Tal群	P値	
肝臓	39 (21.7%)	27 (14.9%)	0.10	
急性臓器機能不全の数			0.97	
1	32 (17.8%)	29 (16.0%)		
2	75 (41.7%)	77 (42.5%)		
3	45 (25.0%)	48 (26.5%)		
4	18 (10.0%)	19 (10.5%)		
5	10 (5.6%)	8 (4.4%)		10
APACHE II スコア	21.6 ± 7.7	22.3 ± 6.7	0.35	
SOFA スコア	7.7 ± 3.9	7.9 ± 3.6	0.65	
呼吸器系	2.6 ± 1.0	2.7 ± 0.9	0.22	
凝固	0.8 ± 1.1	1.0 ± 1.2	0.17	
心血管系	1.4 ± 1.6	1.2 ± 1.5	0.40	
肝臓	0.6 ± 0.9	0.5 ± 0.8	0.38	
神経系	1.3 ± 1.4	1.4 ± 1.4	0.69	20
腎臓系	1.0 ± 1.3	1.0 ± 1.4	0.85	
最初の臓器機能不全から 登録までの時間(時間)の中央値(IQR)	28.0 (15.0- 48.0)	42.0 (24.0- 72.0)	0.003	

APACHE II、急性生理学と慢性健康評価II；BMI、肥満度指数；COPD、慢性閉塞性肺疾患；IQR、四分位数範囲；SOFA、連続臓器機能不全評価；T 1、チモシン 1；歳、年齢。

【 0 1 0 6 】

(表2) 重篤な敗血症患者における感染部位、感染原因および適切な抗生物質による処置

	対照群 (n = 180)	Tal群 (n = 181)	P値	
感染部位 *				
肺	133 (73.9%)	136 (75.1%)	0.79	
腹部	48 (26.7%)	51 (28.2%)	0.75	
尿路	5 (2.8%)	2 (1.1%)	0.28	
陽性の血液培養液	10 (5.6%)	11 (6.1%)	0.83	30

	対照群 (n = 180)	Tal群 (n = 181)	P値	
他 [†]	18 (10.0%)	16 (8.8%)	0.71	
病原体の結果			0.99	
純粋なグラム陰性	47 (26.1%)	51 (28.2%)		
純粋なグラム陽性	15 (8.3%)	14 (7.7%)		
純粋な真菌	22 (12.2%)	21 (11.6%)		
混合型	57 (31.7%)	56 (30.9%)		10
培養液陰性	39 (21.7%)	39 (21.6%)		
生物の種類[†]				
グラム陽性				
黄色ブドウ球菌	7 (3.9%)	9 (5.0%)	0.62	
他のブドウ球菌種	9 (5.0%)	12 (6.6%)	0.51	
エンテロкокカス種	22 (12.2%)	23 (12.7%)	0.89	
他のグラム陽性	18 (10.0%)	14 (7.7%)	0.45	20
グラム陰性				
クレブシエラ種	18 (10.0%)	22 (12.2%)	0.51	
大腸菌	25 (13.9%)	23 (12.7%)	0.74	
シュードモナス種	32 (17.8%)	32 (17.7%)	0.98	
アシネトバクター	8 (4.4%)	15 (8.3%)	0.14	
エンテロバクター種	4 (2.2%)	4 (2.2%)	1.00	
他のグラム陰性	14 (7.8%)	16 (8.8%)	0.71	
真菌				30
カンジダ・アルビカンズ	43 (23.9%)	38 (21.0%)	0.51	
他のカンジダ種	20 (11.1%)	15 (8.3%)	0.36	
カビ	1 (0.6%)	4 (2.2%)	0.37	
他の真菌	6 (3.3%)	6 (3.3%)	0.99	
経験的抗生物質療法			0.903	
適切	136 (75.6%)	133 (73.5%)		
不適切	34 (18.9%)	37 (20.4%)		40
評価不可能	10 (5.6%)	11 (6.1%)		

* 患者は、1つを超える感染部位を有する場合がある；[†] 他の感染部位には、皮膚、中枢神経系、骨および関節が含まれた；[‡] 患者は、1つより多い培養生物を有する場合がある。T 1、チモシン 1。

【 0 1 0 7 】

(表 3) 臨床値のベースラインレベル

	対照群	Tal群	P値	
mHLA-DR (%)				
中央値(IQR)	58.0 (33.9-83.0)	47.1 (26.4-71.1)	0.02	
mHLA-DR 群			0.16	
< 30% (n, %)	36 (20.3%)	50 (27.6%)		
≥ 30- < 45% (n, %)	29 (16.4%)	32 (17.7%)		
≥ 45- < 85% (n, %)	70 (39.6%)	71 (39.2%)		10
≥ 85% (n, %)	42 (23.7%)	28 (15.5%)		
CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺				
中央値 (IQR)	1.95 (1.18-3.30)	1.87 (1.16-3.22)	0.64	
WBC (*10 ⁹)				
中央値レベル	14.3 (10.1-17.9)	14.4 (9.4-19.3)	0.78	
好中球(%WBC)				20
中央値(IQR)	85.1 (80.2-90.7)	86.5 (80.8-91.0)	0.48	
リンパ球(%WBC)				
中央値 (IQR)	9.5 (6.0-15.3)	8.9 (5.0-14.1)	0.23	
単球 (%)				
中央値 (IQR)	4.80 (3.30-7.30)	4.95 (2.80-7.30)	0.66	
乳酸塩 (mmol/L)				30
中央値 (IQR)	2.1 (1.4-3.4)	2.1 (1.3-3.1)	0.86	

CD、表面抗原分類；CI、信頼区間；mHLA-DR、単球のヒト白血球型抗原DR；SOFA、連続臓器不全評価；T 1、チモシン 1。

【 0 1 0 8 】

試験の成績

主要評価基準

登録後28日間以内に、T 1群の181人中47人（26.0％）の患者および対照群の180人中63人（35.0％）の患者が息を引き取った。T 1群の相対死亡リスクは、対照群と比較して、非層別分析において、0.74（95％ CI 0.54～1.02）でP値は0.062であった。T 1群では死亡率が9.0％（95％ CI -0.5～18.5％）絶対的に減少していた。2つの群の生存時間と発症の曲線を図2に提示する。T 1群の患者は、登録後に、対照群よりもより長く生存した（ログランク、P=0.049）。合計でT 1群の181人中52人の患者（28.7％）および対照群の180人中71人の患者（39.4％）が病院で死亡した。T 1群の病院における相対的死亡リスクは、対照群と比較して0.73（95％ CI 0.54～0.98）であり、P値は0.032であった。ICU死亡率、人工呼吸不要日数、ICU不要日数、ICU入室の長さ、および機械的人工呼吸法の期間には2つの群の間に有意差はなかった（表4）。

【 0 1 0 9 】

（表4）主要評価基準および予後

	対照群 (<i>n</i> = 180)	Tal群 (<i>n</i> = 181)	<i>P</i> 値
28日死亡率	63 (35.0%)	47 (26.0%)	0.062
院内死亡率	71 (39.4%)	52 (28.7%)	0.032
ICU内死亡率	48 (26.7%)	35 (19.3%)	0.098
人工呼吸期間			
中央値(IQR)	6.0 (2.0-14.0)	7.0 (3.0-13.0)	0.742
ICU滞在			
中央値(IQR)	10.5 (5.0-20.5)	11.0 (7.0-20.0)	0.254
人工呼吸不要日数*			
中央値(95% CI)	13.0 (7.0-18.0)	18.0 (15.0-21.)	0.077
ICU不要日数*			
中央値(95% CI)	5.0 (0.3-10.7)	10.0 (6.8-15.0)	0.235

「不要日数」は、患者が、28日間の試験期間中、生存し、かつ所与の評価基準（人工呼吸器使用およびICU滞在）が必要でなかった日数として計算された。CI、信頼区間；IQR、四分位数範囲、T 1、チモシン 1。

【 0 1 1 0 】

副次評価基準

SOFAおよび臨床測定値の動的変化を表5に要約する。mHLA-DR値の持続的な増加（陽性単球の％）が両群において観察された。3日目および7日目のベースラインからの平均の変化は、対照群においては4.1％および11.2％、T 1群においては8.0％および17.0％であった。T 1群の患者は、0日目において対照群よりもより低いmHLA-DRのベースラインを有していた。mHLA-DRにおけるより大きな改善が、T 1群の患者において3日目（2つの群の間のmHLA-DRの変化の平均差は3.9％であった、95％ CI 0.2～7.6％、*P* = 0.037）および7日目（2つの群の間のmHLA-DR変化の平均差は5.8％であった、95％ CI 1.0～10.5％、*P* = 0.017）に観察された。3日目および7日目のSOFAスコア変化の平均は、対照群において-1.3（95％ CI -1.7～-0.8、*P* < 0.001）および-1.8（95％ CI -2.4～-1.3、*P* < 0.001）であり、T 1群においては-1.8（95％ CI -2.3～-1.4、*P* < 0.001）および-2.5（95％ CI -3.1～-2.0、*P* < 0.001）であった。SOFAスコアの7日間以内の減少傾向は、T 1群において順調であるようであった。CD4+/CD8+の比は両群において7日間の間に変化しないままであった。

【 0 1 1 1 】

（表 5）SOFAおよび臨床測定値の動的変化

評価基準	対照群	T ₁ 群	群間の差異	
	平均 (95% CI)	平均 (95% CI)		
SOFA スコア				
0日目	7.7 (6.8-8.5)	7.9 (7.0-8.7)		
3日目	6.4 (5.6-7.2)	6.1 (5.2-6.9)		
7日目	5.9 (5.0-6.7)	5.3 (4.5-6.2)		
Δ3日目*	-1.3 (-1.7-0.8) ^a	-1.8 (-2.3-1.4) ^a	-0.5 (-1.2-0.1)	10
Δ7日目*	-1.8 (-2.4-1.3) ^a	-2.5 (-3.1-2.0) ^a	-0.7 (-1.5-0)	
mHLA-DR (%)				
0日目	58.2 (38.8-77.6)	51.8 (32.5-71.2)		
3日目	62.2 (42.8-81.6)	59.8 (40.4-79.2)		
7日目	69.4 (50.0-88.8)	68.9 (49.5-88.2)		
Δ3日目*	4.1 (1.4-6.7) ^b	8.0 (5.4-10.5) ^b	3.9 (0.2-7.6) ^a	
Δ7日目*	11.2 (7.8-14.7) ^b	17.0 (13.7-20.3) ^b	5.8 (1.0-10.5) ^a	20
CD ⁴⁺ /DC ⁸⁺				
0日目	2.4 (2.0-2.9)	2.5 (2.0-2.9)		
3日目	2.7 (2.2-3.1)	2.7 (2.3-3.2)		
7日目	2.4 (2.0-2.9)	2.5 (2.1-3.0)		
Δ3日目*	0.2 (0-0.5)	0.3 (0-0.5) ^a	0 (-0.3-0.4)	
Δ7日目*	0 (-0.3-0.3)	0.1 (-0.2-0.4)	0.1 (-0.3-0.5)	

* 3日目および 7日目は、0日目と比較して3日目および7日目における数値の変化として定義された。^aP<0.05；^bP<0.01。CD、表面抗原分類；CI、信頼区間；mHLA-DR、単球のヒト白血球型抗原DR；SOFA、連続臓器不全評価；T₁、チモシン 1。

【0112】

亜群の分析

予め特定された亜群の患者間の死亡率を図3に示す。主要評価基準の予め特定された分析（患者は、APACHE IIスコア、SOFAスコア、mHLA-DRレベル、手術歴または癌病歴、性別および年齢に従って層別化された）により、T₁は、成績を向上させる傾向があることが示されたが、統計学的有意性は伴わなかった。癌を有する患者の亜群分析において、対照群と比較した場合のT₁群の死亡相対リスクは0.46であり（95% CI 0.25～0.86、P=0.01）；一方、癌を有さない患者においては、T₁群の死亡相対リスクは0.91であった（相互作用の検査によりP=0.07）。

【0113】

有害事象

T₁の安全性および耐容性評価（追加ファイル3を参照されたい）は、臨床安全性データに検出された異常値、薬物に関連する重篤な有害事象（研究者によって評価される）ならびに臓器および臓器系の機能の悪化（処置中に生じた呼吸器、心血管、肝臓、凝固、腎臓系および神経系についての個々のSOFAコンポーネントのスコアリングによって評価される）に関して、2つの群から得られた全ての入手可能な情報の比較に基づいた。

【0114】

本研究において、T₁に関連する重篤な有害事象（SAE）は全く報告されず、不耐容性

30

40

50

または有害事象によってどの処置も中止されることはなかった。臨床値から外れた頻度およびあらゆる原因による臓器または臓器系の障害に関して、対照群とT 1群の間には統計学的な有意差はなかった（表6を参照のこと）。

【0115】

（表6）臨床安全性アッセイの異常値およびあらゆる原因の臓器および臓器系の障害を有する患者の頻度

	対照群 (n = 180)	Tal 群 (n = 181)	P値	
臨床安全性アッセイ				
ALT (U/L)	43 (23.9)	38 (21.0)	0.51	10
AST (U/L)	44 (24.4)	43 (23.8)	0.88	
低血糖	9 (5.0)	8 (4.4)	0.79	
ヘモグロビン (g/L)	23 (12.8)	27 (14.9)	0.56	
血小板 10 ³ /mm ³)	77 (42.8)	67 (37.0)	0.26	
クレアチニン (mmol/L)	12 (6.7)	18 (9.9)	0.26	
SOFAコンポーネントスコア*				
呼吸器系	27 (15.0)	24 (13.3)	0.64	20
凝固系	52 (28.9)	48 (26.5)	0.62	
心血管系	21 (11.7)	28 (15.5)	0.29	
肝臓系	25 (13.9)	21 (11.6)	0.51	
神経系	22 (12.2)	14 (7.7)	0.15	
腎臓系	19 (10.6)	26 (14.4)	0.27	

* 処置中のSOFAコンポーネントスコアの悪化に基づいた臓器および臓器系の障害。ALT、アラニンアミノトランスフェラーゼ；AST、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ；SOFA、連続臓器不全評価；T 1、チモシン 1。

【0116】

考察

免疫系の調節異常は、敗血症の経過に重要な役割を果たす。以前には、悪化した炎症誘発性応答およびそれに伴う炎症により誘発される臓器損傷が、敗血症における死亡に至る主要な原因であると考えられていた。しかしながら、最近の研究は、敗血症の患者の免疫応答に異質性が存在し、ある患者は免疫刺激されているようであり、一方、ある患者は抑制されているようでもあることを示す[23]。炎症誘発薬および抗炎症薬の両方が評価されたが、依然として死亡率を有意に減少させることが判明したものは殆どない[24~26]。T 1は、主にT細胞の機能の増強に影響を及ぼして免疫調節効果を有すると考えられている[27、28]。T 1はまた、自然免疫系および獲得免疫系の両方の内因性調節因子として作用することによって、Tリンパ球に対するその効果を上回る作用を示した[11、29]。T 1は、種々の樹状細胞（DC）サブセットに作用する個別のToll様レセプター（TLR）の関与、およびMyD88依存性シグナル伝達経路の関与を通して、炎症誘発性サイトカイン産生と抗炎症サイトカイン産生との平衡をとる上で独自の役割を果たしている。T 1は、IL-12、IL-2、IFN- γ およびIFN- γ の分泌を増加させて抗微生物効果を提示することができ、かつIL-10および制御性T細胞（Treg）の割合を増加させて炎症を制御することができる[11、30~32]。それゆえ、免疫機能の大きな異質性によって特徴付けられる重篤な敗血症を処置するための適切な免疫調節因子である。

【0117】

10

20

30

40

50

本発明者らのデータは、T 1の投与は、重篤な敗血症であると臨床的に診断された患者において任意の原因による28日死亡率を、限界P値（非層別分析で $P=0.062$ ；ログランク、 $P=0.049$ ）で9.0%減少させ、かつ院内死亡率を低下させた（ $P=0.032$ ）ことを示唆した。本発明者らのこれまでの試験および中国での重篤な敗血症に関する別の疫学研究で示されたように、本発明者らの研究は、将来に向かって、予想される50%から15%の絶対的な死亡率低下を検出するために設立された[22、33]。死亡率および薬物効果のサイズは2つの群の間の28日生存率の比較において、本発明者らの期待（限界p値に至り得る）とは一致しなかった。本発明者らの結果とは対照的に、成人におけるこれまでの試験は、T 1が、対照群と比較して死亡率を13.1%から18%まで有意に減少させたことを示した[14~16]。以下の理由は、異なる試験におけるこの矛盾を説明し得る。第一に、患者集団の異質性および異なる治療アプローチが成績に影響を及ぼした可能性があり；第二に、これまでの試験は割付けの秘匿を報告しておらず、このことが結果に対する意外な影響を及ぼした可能性がある。Schulzらは、オッズ比が、不適切に秘匿された試験では41%、不明瞭に秘匿された試験では30%悪化したことを示した[34]。第三に、そうした試験は、治療的介入として1つより多い薬物を使用し、各薬剤に観察された有益な効果を帰属させるのを困難なものとした。

10

【0118】

重篤な敗血症の免疫機能を評価するために最も頻繁に評価されているバイオマーカーはmHLA-DRである。消失したmHLA-DRは、重篤な敗血症患者における免疫機能不全の発生についての信頼性あるマーカーであることは一般的に合意されているようである[35、36]。近年の研究は、mHLA-DRの経時的な動的変化は、死亡率のより良好な予測因子であり、mHLA-DRの回復は、より良好な予後に関連していたことを示す[21、37、38]。本試験においては、mHLA-DRのより大きな改善が、3日目および7日目に対照群よりもT 1群において観察され、このことは、T 1が、重篤な敗血症の免疫機能を改善し得ることを示唆する。CD4+/CD8+の比は、敗血症の免疫状態を評価するための別のパラメーターである。低下したCD4+/CD8+比は、外傷患者における重篤な敗血症および多臓器不全（MOF）の発生に関連していた[39]。いくつかの研究は、チモシン 1が、CD4+/CD8+比を増加させることができることを示した[40、41]。反対に、1つの調査研究は、CD4+、CD8+またはCD4+/CD8+比ではなく、mHLA-DRが、重篤な敗血症の予後を予測することができることを示した[42]。本発明者らの研究において、本発明者らは、2つの群の間にCD4+/CD8+比の統計学的有意差を発見しなかった。SOFAスコアの7日間以内の減少傾向は、T 1群において順調であるようであったが、2つの群の間に変化の有意差はなかった。しかしながら、本発明者らはこれらの指数の変化を僅か7日間しか観察しなかったという事実を考えると、観察を14日間または28日間まで延長すれば、2つの群間にはいくらかの差異があり得るだろう。

20

30

【0119】

検出された最初の臓器機能不全から登録までの時間の中央値は、両群において24時間を超えていたが、T 1群ではより長かった。本発明者らは後向きな方法を採用して、客観的データ（例えば血液ガス分析）に従って、検出された最初の臓器機能不全の発症から試験への登録までの時間窓を決定し、それらのデータの多くは、重篤な敗血症患者をICUに移送する前に得られた[7]。しかしながら、示される客観的データの少ない患者も重篤な敗血症を罹患している可能性があり、臨床検査の遅れは、発症後の時間を実質的に過小評価している可能性があった。他の言葉で言えば、ICUではない科において臨床検査によって決定された発症後の時間は、本発明者らには制御不可能であり、特に、推定が日数ではなく時間に基いていた場合には誤りが生じやすかった。最初の臓器機能不全の発症から登録までの正確な時間窓は、記録時間を超えていた可能性があり、おそらく2つの群の間で平衡がとれていた可能性があった。免疫療法研究において重篤な敗血症患者を登録するより良好な方法は、mHLA-DR値を通してであり得、これは、患者の免疫状態を評価するための良好な予測因子であり、個別化され目標に指向された療法の良好なパラメーターであることが証明されている[43]。

40

【0120】

50

死亡相対的リスクの低下が、年齢、性別、APACHE IIスコア、SOFAスコアおよびmHLA-DRレベルに従って層別化されたものを含む、全ての亜群において観察されたが、しかし統計学的有意性はなかった。本発明者らの研究において異なる予め特定された亜群を分析する目的は、T 1処置から恩恵を受け得る、標的化された重篤な敗血症患者の特定の群において本発明者らの将来の研究を準備することであった。本発明者らの研究における亜群の分析の結果は不確定であり、T 1が、重篤な敗血症患者の特定の群においてより効果的であるかどうかおよびこれは、サンプリング規模のより大きな試験で探求されるべきである。

【0121】

病原体の種類および経験的な抗生物質療法は、重篤な敗血症の成績に影響を及ぼす非常に重要な因子である。微生物の起源は、異なる地域およびさらには同じ地域でも異なる病院において実質的に多様であることを注記する。経験的な療法も多様である。本研究においては、ICUにおけるいくつかの他の感染の疫学研究と比較して、グラム陰性菌（シュードモナス、アシネトバクター）の単離率が高かった[44]。事実、シュードモナスおよびアシネトバクター感染の相対的に高い発生率は中国では異常ではないので[33]、適切な経験的な療法がそれに合うように調整される。

【0122】

チモシン 1は、他の研究において安全かつ十分な耐容性のある薬剤であることが示された[12、13]。深刻な有害事象は本発明者らの試験においては観察されなかった。異常な臨床値およびあらゆる原因による臓器および臓器系の障害は両群において類似していた。しかしながら、刺激作用または火傷、全身性疾患または消化器疾患などの主観的な感覚は、重篤な敗血症患者において、疾患の重篤度、鎮静または麻酔により評価することが困難であった。

【0123】

本発明者らの研究において、いくつかの因子が、結果を一般化することができる範囲を制限する。第一に、試験集団は、臨床的特徴に関して不均一であった。80個を超えるベースライン特徴が2つの群の間で同等であったが、mHLA-DR発現の差異が存在し、これはおそらく、患者の異質性および相対的にサンプリング規模が小さいことに起因していた。事実、群間の不均衡なベースライン特徴は重篤な敗血症の試験においては、大きなサンプルにおいてさえ稀ではなかった[45、46]。本発明者らの研究では、処置群によって成績が異なるかどうかを評価するために、長期的なデータのための線形混合モデルを、ベースライン値を調整してあてはめた。この方法は、多施設の研究に広く使用されている[47、48]。第二に、重篤な敗血症の異質性を考えると、ある患者群は、他の敗血症患者よりも介入により恩恵を受ける可能性があった。将来の個別化されかつ目標に指向されたT 1による重篤な敗血症の処置は、標的化された特定の患者群に実行されるべきである。その免疫状態によって患者を層別化するのに使用することのできるバイオマーカーの1つはmHLA-DRである。Meiselらは、mHLA-DRレベルが、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）による処置の恩恵を受けた敗血症患者における免疫抑制状態に関連していたことを報告した[43]。本発明者らは、将来の研究においてmHLA-DR標的免疫抑制患者を採用することを試みるだろう。第三に、かなりの比率の患者が1週間以内にICUから搬出されたので、完全な臨床データおよび追跡データを得ることができたことを保証するのは困難となり、本発明者らは単に7日間以内の臨床データを収集し、28日間におよび生存状態を追跡した。より広範な臨床データの収集およびより長い追跡期間はおそらく、より重要な情報を提供し得るだろう。第四に、免疫学的異常を評価するバイオマーカーが殆どない。本試験において、本発明者らは、広く使用されているmHLA-DRを採用した。第五に、本発明者らの試験から、7日間を超える処置の延長または用量の増加はおそらく、重篤な敗血症患者の成績の有意な改善を生じ得るだろう。第六に、本発明者らは、同一に見えるプラセボを入手できなかったため、二重盲検法を使用せず、患者と統計学者のみ盲検であった。可能性あるバイアスを最小限にするために、試験において無作為化および適切な割付けの秘匿に注意を払い[34]、主要評価基準および副次評価基準は主観的であるよりもむしろ客観的であった。

10

20

30

40

50

【 0 1 2 4 】

これらの制限を考えると、本研究は、重篤な敗血症におけるチモシン 1 の効力に対する予備的な調査であり、さらなる二重盲検試験が必要とされる。

【 0 1 2 5 】

結論

このRCTは、慣用医学的療法と組み合わせたチモシン 1 療法が、標的化された重篤な敗血症集団における臨床成績を改善するのに効果的であり得ることを実証する。これらの所見を確認するためにより大規模な多施設研究の必要性が示される。

【 0 1 2 6 】

重篤な敗血症における免疫学的異常の重要な役割を考慮すると、免疫療法は重要な補助的処置であり得る。

【 0 1 2 7 】

本研究は、チモシン 1 を用いての免疫調節が、重篤な敗血症患者の成績を効果的に改善し得ることを実証する。重篤な敗血症患者の免疫機能に対する有益な影響も観察された。これらの所見を確認するためにさらなる研究が必要とされる。

【 0 1 2 8 】

参考文献

1. Heron M, Hoyert DL, Murphy SL, Xu J, Kochanek KD, Tejada-Vera B: Deaths: final data for 2006. Natl Vital Stat Rep 2009, 57:1-134.

2. Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP, Longo CJ, Morrison T, Bentley D, Antman N, STAR Registry Investigators: A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. Crit Care Med 2009, 37:81-88.

3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR: Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001, 29:1303-1310.

4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC: The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med 2010, 36:222-231.

5. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J: Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. Intensive Care Med 2004, 30:589-596.

10

20

30

40

6. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group: EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004, 30:580-588.
7. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr, Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001, 344:699-709. 10
8. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003, 348:138-150.
9. Hotchkiss RS, Opal S: Immunotherapy for sepsis - a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* 2010, 363:87-89. 20
10. Goldstein AL, Guha A, Zatz MM, Hardy MA, White A: Purification and biological activity of thymosin, a hormone of the thymus gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 1972, 69:1800-1803.
11. Romani L, Bistoni F, Montagnoli C, Gaziano R, Bozza S, Bonifazi P, Zelante T, Moretti S, Rasi G, Garaci E, Puccetti P: Thymosin alpha1: an endogenous regulator of inflammation, immunity, and tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2007, 1112:326-338. 30
12. Goldstein AL: From lab to bedside: emerging clinical applications of thymosin alpha 1. *Expert Opin Biol Ther* 2009, 9:593-608.
13. Tuthill C, Rios I, McBeath R: Thymosin alpha 1: past clinical experience and future promise. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1194:130-135.
14. Chen H, He MY, Li YM: Treatment of patients with severe sepsis using ulinastatin and thymosin alpha1: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Chin Med J (Engl)* 2009, 122:883-888. 40

15. Li Y, Chen H, Li X, Zhou W, He M, Chiriva-Internati M, Wachtel MS, Frezza EE: A new immunomodulatory therapy for severe sepsis: Ulinastatin Plus Thymosin {alpha} 1. *J Intensive Care Med* 2009, 24:47-53.

16. Lin HY: [Clinical trial with a new immunomodulatory strategy: treatment of severe sepsis with Ulinastatin and Maipuxin]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007, 87:451-457.

10

17. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL, International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008, 34:17-60.

20

18. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171:388-416.

30

19. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z: Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J* 2006, 47:385-397.

20. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, Ortiz-Leyba C: Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003, 31:2742-2751.

40

21. Wu JF, Ma J, Chen J, Ou-Yang B, Chen MY, Li LF, Liu YJ, Lin AH, Guan XD: Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis. *Crit Care* 2011, 15:R220.
22. Huang SW, Guan XD, Chen J, OuYang B: [Clinical study and long-term evaluation of immunomodulation therapy on trauma, severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome patients]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006, 18:653-656. 10
23. Remick DG: Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 2007, 170:1435-1444.
24. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, Perl TM, Nasraway S, Levy H, Bone R, Wenzel RP, Balk R, Pennington JE, Wherry JC, TNF-alpha MAb Sepsis Study Group: Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA* 1995, 273:934-941. 20
25. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, Miller M, Barchuk WT, Fischkoff S, Kaul M, Teoh L, Van Meter L, Daum L, Lemeshow S, Hicklin G, Doig C, Monoclonal Anti-TNF: a Randomized Controlled Sepsis Study Investigators: Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 2004, 32:2173-2182. 30
26. Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W: Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997, 3:678-681.
27. Serrate SA, Schulof RS, Leondaridis L, Goldstein AL, Sztein MB: Modulation of human natural killer cell cytotoxic activity, lymphokine production, and interleukin 2 receptor expression by thymic hormones. *J Immunol* 1987, 139:2338-2343. 40

28. Sztein MB, Serrate SA: Characterization of the immunoregulatory properties of thymosin alpha 1 on interleukin-2 production and interleukin-2 receptor expression in normal human lymphocytes. *Int J Immunopharmacol* 1989,11:789-800.
29. Pierluigi B, D'Angelo C, Fallarino F, Moretti S, Zelante T, Bozza S, De Luca A, Bistoni F, Garaci E, Romani L: Thymosin alpha1: the regulator of regulators? *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1194:1-5.
30. Romani L, Bistoni F, Gaziano R, Bozza S, Montagnoli C, Perruccio K, Pitzurra L, Bellocchio S, Velardi A, Rasi G, Di Francesco P, Garaci E: Thymosin alpha 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through toll-like receptor signaling. *Blood* 2004, 103:4232-4239.
31. Bozza S, Gaziano R, Bonifazi P, Zelante T, Pitzurra L, Montagnoli C, Moretti S, Castronari R, Sinibaldi P, Rasi G, Garaci E, Bistoni F, Romani L: Thymosin alpha1 activates the TLR9/MyD88/IRF7-dependent murine cytomegalovirus sensing for induction of anti-viral responses in vivo. *Int Immunol* 2007, 19:1261-1270.
32. Yang X, Qian F, He HY, Liu KJ, Lan YZ, Ni B, Tian Y, Fu XL, Zhang J, Shen ZG, Li J, Yin Y, Li JT, Wu YZ: Effect of thymosin alpha-1 on subpopulations of Th1, Th2, Th17, and regulatory T cells (Tregs) in vitro. *Braz J Med Biol Res* 2012, 45:25-32.
33. Cheng B, Xie G, Yao S, Wu X, Guo Q, Gu M, Fang Q, Xu Q, Wang D, Jin Y, Yuan S, Wang J, Du Z, Sun Y, Fang X: Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit Care Med* 2007, 35:2538-2546.
34. Schulz KF, Grimes DA: Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002, 359:614-618.
35. Monneret G, Venet F, Pachot A, Lepape A: Monitoring immune dysfunctions in the septic patient: a new skin for the old ceremony. *Mol Med* 2008,14:64-78.

10

20

30

40

36. Schefold JC: Measurement of monocytic HLA-DR (mHLA-DR) expression in patients with severe sepsis and septic shock: assessment of immune organ failure. *Intensive Care Med* 2010, 36:1810-1812.
37. Lukaszewicz AC GM, Resche-Rigon M, Pirracchio R, Faivre V, Boval B, Payen D: Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med* 2009, 37:2746-2752. 10
38. Monneret G, Lepape A, Voirin N, Bohe J, Venet F, Debard AL, Thizy H, Bienvenu J, Gueyffier F, Vanhems P: Persisting low monocyte human leukocyte antigen-DR expression predicts mortality in septic shock. *Intensive Care Med* 2006, 32:1175-1183.
39. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, Wollbrueck M, Hempelmann G: Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med* 1999, 27:733-740. 20
40. Zhang Y, Chen H, Li YM, Zheng SS, Chen YG, Li LJ, Zhou L, Xie HY, Praseedom RK: Thymosin alpha1- and ulinastatin-based immunomodulatory strategy for sepsis arising from intra-abdominal infection due to carbapenem-resistant bacteria. *J Infect Dis* 2008, 198:723-730.
41. Wang X, Li W, Niu C, Pan L, Li N, Li J: Thymosin alpha 1 is associated with improved cellular immunity and reduced infection rate in severe acute pancreatitis patients in a double-blind randomized control study. *Inflammation* 2011, 34:198-202. 30
42. Saenz JJ, Izura JJ, Manrique A, Sala F, Gaminde I: Early prognosis in severe sepsis via analyzing the monocyte immunophenotype. *Intensive Care Med* 2001, 27:970-977. 40
43. Meisel C, Schefold JC, Pschowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, Weber-Carstens S, Hasper D, Keh D, Zuckermann H, Reinke P, Volk HD: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated

immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:640-648.

44. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall R: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002, 28:108-121.

10

45. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, Gardlund B, Marshall JC, Rhodes A, Artigas A, Payen D, Tenhunen J, Al-Khalidi HR, Thompson V, Janes J, Macias WL, Vangerow B, Williams MD, PROWESS-SHOCK Study Group: Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med* 2012, 366:2055-2064.

46. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008, 358:125-139.

20

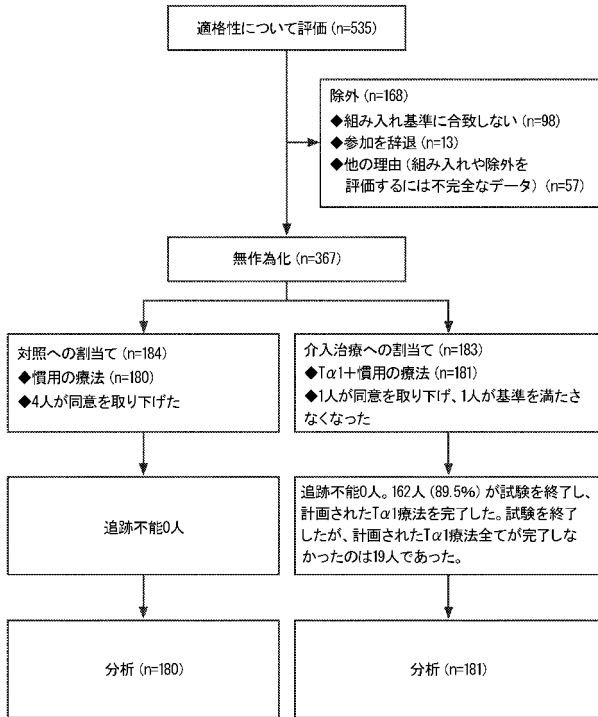
47. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, Clement SC, Henry RR, Hodis HN, Kitabchi AE, Mack WJ, Mudaliar S, Ratner RE, Williams K, Stentz FB, Musi N, Reaven PD, ACT NOW Study: Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011, 364:1104-1115.

30

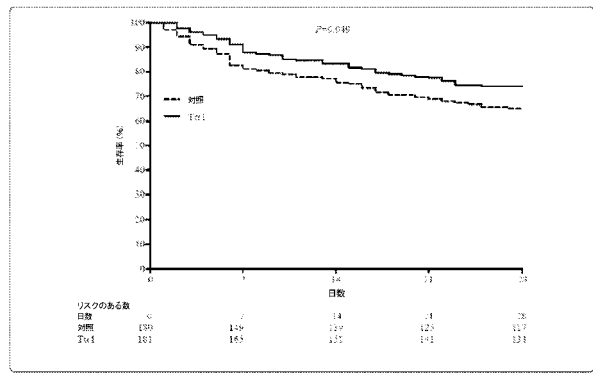
48. TODAY Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, Cuttler L, Nathan DM, Tollefsen S, Wilfley D, Kaufman F: A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012, 366:2247-2256.

40

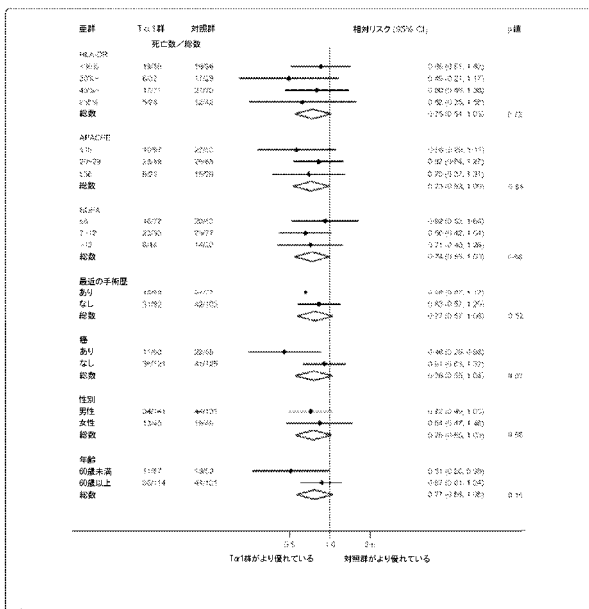
【図 1】



【図 2】



【図 3】



【手続補正書】

【提出日】平成26年11月7日(2014.11.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2015514093000001.app

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, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, 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, PA, 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

(71)出願人 514226947

ファースト アフィリエイテッド ホスピタル, サン ヤット - セン ユニバーシティー
中華人民共和国 クワンチョウ ゾンシャン ロード セカンド 58

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845

弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 タシル シンシア

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 メンロ パーク ウッドランド アベニュー 645

(72)発明者 クワン シヤンドン

中華人民共和国 クワンチョウ サン ヤット - セン ユニバーシティー オフィス オブ メディカル サイエンス

(72)発明者 ウー チャンフェン

中華人民共和国 クワンチョウ サン ヤット - セン ユニバーシティー オフィス オブ メディカル サイエンス

Fターム(参考) 4C084 AA01 AA02 BA01 BA08 BA19 CA53 CA59 DA07 MA16 MA65

MA66 ZB022 ZB072 ZB352 ZC542

4H045 BA18 CA40 DA30 EA20