

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-516680
(P2024-516680A)

(43)公表日 令和6年4月16日(2024.4.16)

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

G 0 1 N 33/68 (2006.01)

G 0 1 N 33/68

2 G 0 4 5

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/53

D

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全44頁)

(21)出願番号	特願2023-566809(P2023-566809)	(71)出願人	591003013
(86)(22)出願日	令和4年4月29日(2022.4.29)		エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー
(85)翻訳文提出日	令和5年11月15日(2023.11.15)		F. HOFFMANN-LA ROCH
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/061580		E AKTIENGESSELLSCHA
(87)国際公開番号	WO2022/229438		FT
(87)国際公開日	令和4年11月3日(2022.11.3)		スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
(31)優先権主張番号	21171496.9		・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4
(32)優先日	令和3年4月30日(2021.4.30)	(74)代理人	100118902
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		弁理士 山本 修
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100106208
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 宮前 徹
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100196508
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 松尾 淳一
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100157923
	最終頁に続く		弁理士 鶴喰 寿孝
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 敗血症の早期検出用の I L 6 マーカーパネル

(57)【要約】

本発明は、診断の分野に関する。具体的には、本発明は、感染が疑われる対象を評定するための方法であって、対象の試料中の第1のバイオマーカーの量を決定する工程であって、前記第1のバイオマーカーが、I L - 6 である、対象の試料中の第1のバイオマーカーの量を決定する工程、対象の試料中の第2のバイオマーカーの量を決定する工程であって、前記第2のバイオマーカーが、クレアチニン又は心筋トロポニンである、対象の試料中の第2のバイオマーカーの量を決定する工程、バイオマーカーの量を前記バイオマーカーについての基準と比較し、かつ／又はバイオマーカーの量に基づいて感染が疑われる対象を評定するためのスコアを計算する工程、並びに比較及び／又は計算に基づいて前記対象を評定する工程、を含む、方法に関する。本発明はまた、I L - 6 である第1のバイオマーカー及び心筋トロポニン若しくはクレアチニンである第2のバイオマーカー、又は前記第1のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤及び前記第2のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤の、感染が疑われる対象を評定するための使用に関する。更に、本発明は、感染が疑われる対象を評定するためのコンピュータ実装方法、並びに感染が疑われる対象を評定するためのデバイス及びキットに更に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

感染が疑われる対象を評定するための方法であって、

(a) 前記対象の試料中の第 1 のバイオマーカーの量を決定する工程であって、前記第 1 のバイオマーカーが、IL6 である、前記対象の試料中の第 1 のバイオマーカーの量を決定する工程、

(b) 前記対象の試料中の第 2 のバイオマーカーの量を決定する工程であって、前記第 2 のバイオマーカーが、トロポニン T 若しくは I 等の心筋トロポニン又はクレアチニンである、前記対象の試料中の第 2 のバイオマーカーの量を決定する工程、

(c) 前記バイオマーカーの前記量を前記バイオマーカーについての基準と比較し、かつ／又は前記バイオマーカーの前記量に基づいて感染が疑われる前記対象を評定するためのスコアを計算する工程、及び

(d) 工程 (c) で行われた前記比較及び／又は前記計算に基づいて前記対象を評定する工程

を含む、感染が疑われる対象を評定するための方法。

【請求項 2】

工程 (b) において、

(i) 心筋トロポニンの前記量が前記第 2 のバイオマーカーとして決定される場合、前記方法が、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT (ハプトグロビン)、若しくは PSP (膀胱タンパク質) の量を第 3 のバイオマーカーとして決定することを更に含むか、又は

(ii) クレアチニンの前記量が前記第 2 のバイオマーカーとして決定される場合、前記方法が、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくは HBP (ヘパリン結合タンパク質) の量を第 3 のバイオマーカーとして決定することを更に含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記対象が、救急部に来院している対象である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記評定が、敗血症を発症するリスクの評定、及び／又は前記対象の状態が悪化するリスクの評定である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記基準が、敗血症を発症するリスクがあることが既知である少なくとも 1 つの対象に由来する各バイオマーカーについての基準であり、好ましくは、前記バイオマーカーの各々についての量が、対応する前記基準と本質的に同一であるか若しくは類似していることが、対象が敗血症を発症するリスクがあることを示し、前記バイオマーカーの各々についての量が、対応する前記基準とは異なることが、対象が敗血症を発症するリスクがないことを示し、

かつ／又は前記基準が、敗血症を発症するリスクがないことが既知である少なくとも 1 つの対象に由来する各バイオマーカーについての基準であり、好ましくは、前記バイオマーカーの各々についての量が、対応する前記基準と本質的に同一であるか若しくは類似していることが、対象が敗血症を発症するリスクがないことを示し、前記バイオマーカーの各々についての量が、対応する前記基準と異なることが、対象が敗血症を発症するリスクがあることを示す、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記対象が、感染症を患っているか、又は感染症を患っていることが疑われる、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記試料が、血液試料若しくはそれに由来する試料 (血清試料若しくは血漿試料等) であり、かつ／又は前記対象がヒトである、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

感染が疑われる対象を評価するためのコンピュータ実装方法であって、

(a) 前記対象の試料中の第 1 のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程であって、前記第 1 のバイオマーカーが IL6 である、前記対象の試料中の第 1 のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程、

(b) 前記対象の試料中の第 2 のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程であって、前記第 2 のバイオマーカーが、心筋トロポニン又はクレアチニンである、前記対象の試料中の第 2 のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程、

(c) 前記バイオマーカーの前記量についての値を前記バイオマーカーについての基準と比較し、かつ／又は前記バイオマーカーの前記量に基づいて感染が疑われる前記対象を評価するためのスコアを計算する工程、及び

(d) 工程 (c) で行われた前記比較及び／又は前記計算に基づいて前記対象を評価する工程

を含み、

任意に、工程 (b) において、

(i) クレアチニンの前記量についての値が前記第 2 のバイオマーカーとして受け取られる場合、前記方法が、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくは HBP (ヘパリン結合タンパク質) の量についての値を第 3 のバイオマーカーとして受け取ることを更に含むか、又は

(ii) 心筋トロポニンの前記量についての値が前記第 2 のバイオマーカーとして受け取られる場合、前記方法が、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT (ハプトグロビン)、若しくは PSP (腓骨タンパク質) の量についての値を第 3 のバイオマーカーとして受け取ることを更に含む、感染が疑われる対象を評価するためのコンピュータ実装方法。

【請求項 9】

感染が疑われる対象を評価するためのデバイスであって、

(a) 前記対象の試料中の、IL6 である第 1 のバイオマーカー及び心筋トロポニン又はクレアチニンである第 2 のバイオマーカーの量を決定するための測定ユニットであって、前記第 1 のバイオマーカー及び前記第 2 のバイオマーカーに対する検出システムを含む、測定ユニットと、

(b) 前記測定ユニットに動作可能に連結された評価ユニットであって、好ましくは請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載されるような前記第 1 のバイオマーカー及び前記第 2 のバイオマーカーについての保存された基準を有するデータベースと、好ましくは請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載されるような前記第 1 のバイオマーカー及び前記第 2 のバイオマーカーの前記量と基準との比較を実行するための、及び／又は前記バイオマーカーの前記量に基づいて感染が疑われる前記対象を評価するためのスコアの計算を実行するための、並びに前記比較に基づいて前記対象を評価するための命令を含むデータプロセッサと、を含み、前記バイオマーカーの前記量についての値を前記測定ユニットから自動的に受け取ることができる、評価ユニットと

を含む、感染が疑われる対象を評価するためのデバイス。

【請求項 10】

前記測定ユニットが、第 3 のバイオマーカーを決定し、かつ前記第 3 のバイオマーカーに対する検出システムを含み、前記データベースが、第 3 のバイオマーカーについての保存された基準を含み、前記第 3 のバイオマーカーが、

(i) クレアチニンが前記第 2 のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくは HBP (ヘパリン結合タンパク質) であるか、又は

(ii) 心筋トロポニンが前記第 2 のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT (ハ

10

20

30

40

50

プトグロビン)、若しくはPSP(胨石タンパク質)である、請求項9に記載のデバイス。

【請求項11】

前記検出システムが、前記バイオマーカーの各々を特異的に検出することができる少なくとも1つの検出剤を含む、請求項9又は10に記載のデバイス。

【請求項12】

感染が疑われる対象を評定するためのデバイスであって、IL6である第1のバイオマーカー及び第2のバイオマーカーについての保存された基準を有するデータベースであって、前記第2のバイオマーカーがクレアチニン又は心筋トロポニンである、データベースと、好ましくは請求項1～8のいずれか1項に記載されるような前記第1のバイオマーカー及び前記第2のバイオマーカーの前記量と基準との比較を実行するための、並びに前記比較に基づいて前記対象を評定するための命令を含むデータプロセッサと、を含む評価ユニットであって、前記対象の試料中の決定された前記バイオマーカーの前記量についての値を受け取ることができる、評価ユニットを含み、

任意に、前記データベースが、第3のバイオマーカーについての保存された基準を含み、前記第3のバイオマーカーが、

(i)クレアチニンが前記第2のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP(ヘパリン結合タンパク質)であるか、又は

(ii)心筋トロポニンが前記第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT(ハプトグロビン)、若しくはPSP(胨石タンパク質)である、

感染が疑われる対象を評定するためのデバイス。

【請求項13】

感染が疑われる対象を評定するための、i)IL6である第1のバイオマーカー及び第2のバイオマーカーであって、前記第2のバイオマーカーが、心筋トロポニン若しくはクレアチニンである、第1のバイオマーカー及び第2のバイオマーカー、又はii)前記第1のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤及び／若しくは前記第2のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤の使用。

【請求項14】

第3のバイオマーカー又は前記第3のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤が追加的に使用され、前記第3のバイオマーカーが、

(i)クレアチニンが前記第2のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP(ヘパリン結合タンパク質)であるか、又は

(ii)心筋トロポニンが前記第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT(ハプトグロビン)、若しくはPSP(胨石タンパク質)である、請求項13に記載の使用。

【請求項15】

IL6である第1のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤と、第2のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤とを含む、感染が疑われる対象を評定するためのキットであって、前記第2のバイオマーカーが、クレアチニン又は心筋トロポニンであり、

前記キットが、任意に、第3のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤を更に含み、前記第3のバイオマーカーが、

(i)クレアチニンが前記第2のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP(ヘパリン結合タンパク質)であるか、又は

(ii)心筋トロポニンが前記第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT(

10

20

30

40

50

ハプトグロビン)、若しくはPSP(肺炎タンパク質)である、感染が疑われる対象を評定するためのキット。

【請求項16】

前記評定が、敗血症を発症するリスクの評定である、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法、デバイス、使用又はキット。

【請求項17】

48時間以内に敗血症を発症するリスクが予測される、請求項1～16のいずれか1項に記載の方法、デバイス、使用又はキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は診断の分野に関する。具体的には、本発明は、感染が疑われる対象を評定するための方法であって、対象の試料中の第1のバイオマーカの量を決定する工程であって、当該第1のバイオマーカが、IL-6である、対象の試料中の第1のバイオマーカの量を決定する工程、対象の試料中の第2のバイオマーカの量を決定する工程であって、当該第2のバイオマーカが、クレアチニン又は心筋トロポニンである、対象の試料中の第2のバイオマーカの量を決定する工程、バイオマーカの量を当該バイオマーカについての基準と比較し、かつ／又はバイオマーカの量に基づいて感染が疑われる対象を評定するためのスコアを計算する工程、並びに比較及び／又は計算に基づいて当該対象を評定する工程、を含む方法に関する。本発明はまた、IL-6である第1のバイオマーカ及び心筋トロポニン若しくはクレアチニンである第2のバイオマーカ、又は当該第1のバイオマーカに特異的に結合する検出剤及び当該第2のバイオマーカに特異的に結合する検出剤の、感染が疑われる対象を評定するための使用に関する。さらに、本発明は更に、感染が疑われる対象を評定するためのコンピュータ実装方法、並びに感染が疑われる対象を評定するためのデバイス及びキットに関する。

20

【背景技術】

【0002】

感染症、特に、そのより重度の徴候及び症候を有する患者、例えば救急処置室に運ばれた患者において起こる感染症は、全身炎症反応症候群(SIRS)及び敗血症を含む生命をより脅かす医学的状态に発展する場合がある。

30

【0003】

敗血症-3の定義によれば、敗血症は、感染症に対する調節不全の宿主応答によって引き起こされる生命を脅かす臓器機能不全として定義される。敗血症は急速に発症するため、早期の認識が、敗血症患者の管理、並びに、入院の最初の1時間以内の適切な抗生物質治療、並びに静脈内流体及び血管作動性薬物を用いた蘇生の開始を含む正しい治療的措置の開始のために重要である(surviving sepsis campaign guidelines 2016)。1時間ごとの遅延は、罹患率及び死亡率を徐々に増加させる。

【0004】

敗血症の診断は、非特異的であり、容易に見落とさる可能性がある臨床的徴候及び症候に基づく。したがって、患者はしばしば誤診され、疾患の重症度は過小評価されることが多い。総合部門及び特に救急部においてこれまで敗血症の診断のためのゴールドスタンダードはない。高所得国において、C反応性タンパク質(CRP)、プロカルシトニン(PCT)及び白血球(WBC)カウントは、敗血症性ショックの検出のためのラクテートと共に、敗血症の発症のリスクがある血流感染症を有する患者の検出のために救急処置室において多くの場合に使用されている。低所得国において、診断は大抵、臨床徴候及び症候、並びにいくつかの事例においてSIRS及びSOFA基準に基づく。しかしながら、ほとんどの現行のガイドラインにおいて、ラクテートの他に、(臨床化学、BGE及びSOFAスコアの血液学的成分の例外と共に)敗血症を診断するためのバイオマーカは列記されていない。PCTは、抗生物質療法を潜在的に緩和するためにのみ推奨されているが

40

50

、証拠は中程度である。敗血症診断におけるPCTの制限は主に中程度の感度及び特異性である。

【0005】

国際公開第2007/009071号は、sFlt-1に基づいて試験対象において炎症応答を診断する方法を開示している。開示された方法は、VEGF、PLGF、TNF- α 、IL-6、D-ダイマー、P-セレクチン、ICAM-I、VCAM-I、Cox-2又はPAI-Iの少なくとも1つのレベルを分析することを更に含む。

【0006】

EP 2 174 143号B1は、感染症ではない原発性疾患を有する患者の予後診断のためのin vitro方法であって、プロカルシトニンのレベルを決定することを含む、方法を開示している。

【0007】

数多くのマーカーが、敗血症の検出又は診断のために有用であると示唆されている。これらには、数ある中でも、PCT、プレセプシン、GDF-15、sFLT、CRP若しくはインターロイキン等の炎症マーカー、又は臓器不全に特異的なマーカーが含まれる（例えば、Spanuth, 2014, Comparison of sCD14-ST (presepsin) with eight biomarkers for mortality prediction in patients admitted with acute heart failure, 2014 AACC Annual Meeting Abstracts. B-331; van Engelen, 2018, Crit Care Clin 34 (1): 139-152)。

【0008】

国際公開第2015/031996号は、病気及び／又は処置応答に対する重大な又は生命を脅かす応答の早期決定のためのバイオマーカーを記載している。

【0009】

しかしながら、感染症の徴候及び症候を呈する患者の信頼できるかつ早期の評定を可能とするバイオマーカーが依然として必要とされている。

【0010】

したがって、本発明は、これらの必要性に適合する手段及び方法を提供する。

【発明の概要】

【0011】

本発明は、感染が疑われる対象を評定するための方法であって、

(a) 対象の試料中の第1のバイオマーカーの量を決定する工程であって、当該第1のバイオマーカーが、IL6である、対象の試料中の第1のバイオマーカーの量を決定する工程、

(b) 対象の試料中の第2のバイオマーカーの量を決定する工程であって、当該第2のバイオマーカーがクレアチニン又は心筋トロポニンである、対象の試料中の第2のバイオマーカーの量を決定する工程、

(c) バイオマーカーの量を当該バイオマーカーについての基準と比較し、かつ／又はバイオマーカーの量に基づいて感染が疑われる対象を評定するためのスコアを計算する工程、及び

(d) 工程(c)で行われた比較及び／又は計算に基づいて当該対象を評定する工程を含む、感染が疑われる対象を評定するための方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本明細書及び請求項において使用される場合、「1つの(a)」又は「1つの(an)」は、それが使用される文脈に依存して、1つ以上を意味することができることが理解されるべきである。したがって、例えば、「1つの(an)」要素(item)への言及は、少なくとも1つの要素が利用され得ることを意味することができる。

【0013】

10

20

30

40

50

以下で使用されるように、「有する (have)」、「含む (comprise)」、若しくは「含む (include)」という用語、又はそれらの任意の文法上の変形は、非排他的に使用される。よって、これらの用語は、これらの用語によって導入された特徴に加えて、この文脈で説明されている存在物に更なる特徴が存在しない状況と、1つ又は複数の追加の特徴が存在する状況との両方を指す場合がある。例として、「AはBを有する」、「AはBを備える」及び「AはBを含む」という表現は、双方とも、B以外に、他の要素がAに存在しない状況（すなわち、Aが単独でかつ排他的にBからなる状況）、及び、B以外に、要素C、要素C及びD、更には更なる要素等、1つ以上の更なる要素がエンティティAに存在する状況を指す場合がある。「含む (comprising)」という用語は、言及される項目のみが存在する実施形態も包含する、すなわち、「からなる (consisting of)」という意味で限定的な意味を有する。

10

【0014】

さらに、以下で使用する時、「特に」、「より詳細には」、「典型的には」、及び「より典型的には」という用語、又は類似の用語は、代替の可能性を制限することなく、追加／代替の特徴と併せて使用される。したがって、これらの用語によって導入される特徴は、追加の／代替の特徴であり、決して特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。本発明は、当業者であれば理解できるとおり、代替の特徴を使用することによって実行されてもよい。同様に、「本発明の一実施形態において」又は同様の表現によって導入される特徴は、本発明の代替の態様に関する制限なしに、本発明の範囲に関する制限なしに、及びそのように導入された特徴を本発明の他の追加の／代替の又は非追加の／代替の特徴と組み合わせる可能性に関する制限なしに、追加の／代替の特徴であることが意図される。

20

【0015】

さらに、本明細書で使用される場合、「少なくとも1つの」という用語は、この用語に続いて言及される項目の1つ又は複数が本発明に従って使用され得ることを意味することが理解されよう。例えば、この用語が、少なくとも1つのサンプリングユニットが使用されるべきであることを示す場合、これは、1つのサンプリングユニット又は2つ以上のサンプリングユニット、すなわち、2つ、3つ、4つ、5つ又は任意の他の数として理解され得る。この用語が言及する項目に応じて、当業者は、上限が存在する場合、この用語がどの上限を指し得るかについて理解する。

30

【0016】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、当該用語の後に記載された任意の数に関して、その中で技術的効果を達成することができる区間精度が存在することを意味する。したがって、約は、本明細書で言及される場合、好ましくは、正確な数値又は±20%、好ましくは±15%、より好ましくは±10%、若しくは更により好ましくは±5%の当該正確な数値の周りの範囲を指す。

【0017】

さらに、明細書及び特許請求の範囲における「第1」、「第2」、「第3」等の用語は、類似の要素を区別するために使用され、必ずしも時系列的な又は経時的な順序を記載するために使用されるものではない。

40

【0018】

本発明の方法は、上述の工程からなり得、又は工程(d)で得られた評価の更なる評価のための工程、処置等の治療措置を推奨する工程等の追加の工程を含み得る。さらに、本発明の方法は、試料の前処理に関する工程等の工程(a)より前の工程を含み得る。しかしながら、好ましくは、上述の方法は、ヒト又は動物の身体に対して実施されるいかなる工程も必要としないエクスピボ方法であることが想定される。さらに、本方法は、自動化によって補助され得る。典型的には、バイオマーカーの決定はロボット機器によって支援され得、比較及び評価はコンピュータ等のデータ処理機器によって支援され得る。

【0019】

本明細書で使用される場合、「評価する」という用語は、対象が敗血症に罹患している

50

かどうか、敗血症に罹患するリスクがあるかどうか、全体的な健康状態に関して、又は敗血症若しくは敗血症及び／若しくは感染に伴う徴候及び症候に関して悪化する医学的状态を示すかどうかを評定することを指す。

【0020】

したがって、本明細書で使用される場合、評定するは、敗血症を診断すること、敗血症を発症するリスクを予測すること、並びに／又は特に敗血症及び／若しくは感染に伴う徴候及び症候に関して、対象の健康状態の任意の悪化を予測することを含む。典型的には、本発明に従って言及される評定は、敗血症を発症するリスクの評定（及びそのため敗血症を発症するリスクの予測）である。或いは、評定は、対象の状態が悪化するリスクの予測である。さらに、敗血症を発症するリスク又は健康状態の悪化のリスクが予測される場合、典型的には、予測は予測ウィンドウ内で行われることが理解されよう。より典型的には、当該予測ウィンドウは、好ましくは試料が得られた後、約8時間、約10時間、約12時間、約16時間、約20時間、約24時間、約48時間、特に少なくとも約48時間である。さらに、好ましくは試験試料が得られた後の24時間又は48時間以内に敗血症を発症するリスクが予測され得る。

10

【0021】

一実施形態において、24時間以内に敗血症を発症するリスクが予測される。

【0022】

代替的な実施形態において、48時間以内に敗血症を発症するリスクが予測される。

【0023】

48時間の期間が、実施例のセクションにおいて試験された。

20

【0024】

更に別の実施形態において、評定は、対象の（健康）状態が将来的に悪化するのか否かのリスクの予測である。感染症に罹患していることが疑われる、かつ／又は感染症に罹患している対象の「状態の悪化」という用語は、当業者によりよく理解されている。この用語は、典型的には、最終的に更なる投薬又はその他の介入をもたらし得る状態の悪化に関する。

【0025】

好ましくは、対象の疾患重症度が増加する場合、対象の抗生物質療法が強化される場合、対象がより高いレベルのケアのためにICU若しくは別のユニットに入院する場合、対象が緊急手術を必要とする場合、対象が病院で死亡する場合、対象が入院の30日以内に死亡する場合、対象が退院の30日以内に再入院する場合、対象が、例えばSOFASコアで測定された場合に臓器機能不全若しくは不全を経験する場合、及び／又は対象が臓器支援を必要とする場合に、対象の状態は悪化する。

30

【0026】

当業者は、対象の状態が悪化しない場合を理解する。典型的には、対象が前の段落に挙げた結果を有さない場合、対象の状態は悪化しない。

【0027】

一実施形態において、対象が以下の転帰のうちの1つ又は複数を有する場合、対象の状態は悪化する：対象がICUに入院した場合、対象が病院で死亡する場合、対象が入院の30日以内に死亡する場合、及び／又は対象が退院の30日以内に再入院する場合。

40

【0028】

一実施形態において、対象の状態が悪化するリスクの予測は、対象の抗生物質療法が強化されるリスクの予測である。

【0029】

一実施形態において、対象の状態が悪化するリスクの予測は、ICUに入れられる対象のリスクの予測である。したがって、対象がICUに入れられるリスクがあるか否かが評定される。

【0030】

別の実施形態において、対象の状態が悪化するリスクの予測は、病院で死亡する対象の

50

リスクの予測である。したがって、対象が病院で死亡するリスクがあるか否かが評価される。

【0031】

更に別の実施形態において、対象の状態が悪化するリスクの予測は、入院の30日以内の死の対象のリスクの予測である。したがって、対象が病院への入院の30日以内に死亡するリスクがあるか否かが評価される。

【0032】

更に別の実施形態において、対象の状態が悪化するリスクの予測は、退院の30日以内に再入院する対象のリスクの予測である。したがって、対象が退院の30日以内に再入院するリスクがあるか否かが評価される。

【0033】

更に別の実施形態において、対象の状態が悪化するリスクの予測は、対象が臓器機能不全又は臓器不全を経験するリスクの予測である。臓器機能不全及び臓器不全は、例えば、SOFAスコアを介して評価され得る。したがって、本発明は更に、（試験試料が得られた後に）対象のSOFAスコアが増加するか、否かというリスクの予測に関する。（少なくとも1点、少なくとも2点、少なくとも3点又は少なくとも4点等の）SOFAスコアの増加は、状態の悪化と考えられる。対照的に、SOFAスコアが増加しない場合（但し、対象は最も高いSOFAスコアを有さない）、状態は典型的には悪化しない。予測ウィンドウは、24時間又は48時間等の敗血症を発症するリスクの予測のための上記の予測ウィンドウであり得る。

【0034】

連続的臓器不全評価（SOFA）は、臓器の機能不全／不全を定量的に記述する臨床評価と実験室の測定とを組み合わせた実証されたスコアである。呼吸、凝固、肝臓、心血管系、中枢神経系及び腎臓の機能不全が個々にスコア化され、合算されて、0から24の範囲のSOFAスコアを得る。好ましくは、SOFAスコアは、Vincent 1996に記載されているように決定される（Vincent et al. Intensive Care Med. 1996 Jul.; 22(7): 707-10. doi: 10.1007/BF01709751. PMID: 8844239.）。

【0035】

更に別の実施形態において、対象の状態が悪化するリスクの予測は、対象が血管作動療法、血行動態の補助（輸液療法等）、（例えば、人工呼吸による、又は体外式膜型人工肺による）酸素供給、及び／又は腎代替療法を必要とするリスクの予測等、対象が臓器補助を必要とするリスクの予測である。予測ウィンドウは、例えば試料が得られた後24又は48時間以内に敗血症を発症するリスクの予測に関して上に記載されている予測ウィンドウであり得る。

【0036】

一実施形態において、「評価」という用語は敗血症の診断を指す。したがって、感染が疑われる対象が敗血症に罹患しているか否かが診断される。好ましくは、評価は敗血症の早期検出を指す。

【0037】

当業者によって理解されるように、本発明に従って行われる評価は、調査された対象の100%に対して正しいことが好ましいが、通常、100%正しくないことがある。この用語は、典型的には、対象の統計学的に有意な部分が正確に評価され得ることを要求する。部分が統計的に有意であるかどうかは、様々な周知の統計評価ツール、例えば、信頼区間の決定、p値の決定、スチューデントt検定、マン-ホイットニー検定等を使用して、当業者によって更に難なく決定されることができる。詳細は、Dowdy and Wearden, Statistics for Research, John Wiley & Sons, New York 1983に見出され得る。典型的に想定される信頼区間は、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも95%である。p値は、典型的には、0.2、0.1、0.0

10

20

30

40

50

5である。

【0038】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、より典型的にはヒトを指す。本発明の方法により調べられる対象は、感染が疑われる対象である。「感染が疑われる」という用語は、本明細書で使用される場合、対象が、感染症の臨床的なパラメータ、徴候及び／又は症候を呈することを意味する。したがって、本発明による対象は、典型的には、感染症を患っているか、又は感染症を患っていることが疑われる対象である。典型的には、対象は、救急部に来院している対象である。

【0039】

有利には、試料は診察時に得られている。好ましくは、試料は、救急部での診察時に得られている。しかしながら、試料はまた、プライマリケア医での診断時に取得され得る。

【0040】

「試料」という用語は、本明細書で使用される場合、生理学的条件下で本明細書において言及される第1、第2及び／又は第3のバイオマーカーを含む任意の試料を指す。より典型的には、試料は、体液試料、例えば血液試料若しくはそれに由来する試料、尿試料、唾液試料、又はリンパ液試料等である。最も典型的には、当該試料は血液試料又は血液試料に由来する試料である。したがって、試料は、血液、血清又は血漿試料であり得る。

【0041】

血液試料は、典型的には、毛細血管、静脈又は動脈の血液試料を含む。

【0042】

一実施形態において、試料は間質液試料である。

【0043】

「敗血症」という用語は当技術分野で周知である。本明細書で使用される場合、この用語は、感染に対する調節不全の宿主応答によって引き起こされる生命を脅かす臓器機能不全を指す。敗血症の定義は、例えば、Singer et al. (Sepsis-3 The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock. JAMA 2016; 315: 801-819)に見出すことができ、これは本開示内容全体に関して参照により組み込まれる。好ましくは、「敗血症」という用語は、Singerら(と同じ文献)に開示されているSepsis-3の定義による敗血症を指す。

【0044】

典型的には、試験される対象は、感染症に罹患している疑いがあるものとする。「感染」という用語は、当業者にはよく理解されている。本明細書で使用される場合、「感染」という用語は、好ましくは、疾患を引き起こす微生物による対象の身体組織の浸潤、その増殖及び微生物に対する対象の組織の反応を指す。一実施形態において、感染症は細菌感染症である。したがって、対象は細菌感染に罹患している疑いがある。

【0045】

本明細書の他の箇所に記載されるように、本発明は、リスクのある患者の早期の特定を可能にする。したがって、本明細書に記載される予測の一実施形態において、試験される対象は、試料が得られた時点で敗血症に罹患していない。特に好ましい実施形態において、試験される対象は、好ましくは、試料が得られる時点で敗血症性ショックに罹患していない。「敗血症性ショック」という用語は、Singer et al. (と同じ文献)において定義されている。したがって、以下の基準が満たされれば、対象は敗血症性ショックを患っている。

● 敗血症、すなわち感染の疑い／感染の記録、及び感染の結果として2点以上の総SOFAスコアの変化

● 及び十分な量の蘇生にもかかわらず、MAP $\geq$ 65 mmHgを維持するために血管収縮薬を必要とし、かつ血清乳酸レベル > 2 mmol/L (18 mg/dL)を有する持続性低血圧

【0046】

10

20

30

40

50

さらに、試験される対象は、SARS-CoV-2による感染に罹患していてもよく、又は罹患していなくてもよいことが想定される。

【0047】

本明細書で使用される場合、「決定する」という用語は、本発明に従って言及されるバイオマーカーの定性的及び定量的決定を指し、すなわち、本用語は、当該バイオマーカーの存在若しくは非存在の決定又は絶対量若しくは相対量の決定を包含する。

【0048】

本明細書で使用される場合、「量」という用語は、本明細書で言及される化合物の絶対量、当該化合物の相対量又は濃度の他、それらと相関するか又はそれらから誘導することができる任意の値又はパラメータを指す。このような値又はパラメータは、直接的な測定により当該化合物から得られる、全ての具体的な物理的又は化学的特性に由来する強度シグナル値、例えば、質量スペクトル又はNMRスペクトルにおける強度値を含む。さらに、本明細書の他の箇所で明示される間接測定により得られる値又はパラメータ全て、例えば、特異的に結合したりガンドから得られる化合物又は強度シグナルに応答して生物学的読み出しシステムにより決定される応答レベルが包含される。上述の量又はパラメータと相関する値は、全ての標準的な数学的演算によっても取得され得るということを理解されたい。バイオマーカーが、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST又はASAT）等の酵素である場合、「量」という用語は、酵素の活性も包含し得る。

【0049】

本発明の方法における量の決定は、第1の分子からの第2の分子の放出時に、当該第2の分子の存在若しくは非存在又は量を検出することを可能にする任意の技術によって実施され得る。適切な技術は、分子の性質及びバイオマーカーの特性に依存し、本明細書の他の箇所でより詳細に論じられる。

【0050】

典型的には、本発明に従って言及されるバイオマーカーの量は、サンドイッチ、競合又は他のアッセイ形式を使用するイムノアッセイによって決定され得る。当該アッセイは、バイオマーカーの存在若しくは非存在又は量を示すシグナルを発生する。更に適切な方法は、その正確な分子質量又はNMRスペクトル等のバイオマーカーに特異的な物理的又は化学的特性を測定することを含む。当該方法は、好ましくは、バイオセンサー、免疫学的検定法と関連した光学装置、バイオチップ、質量分析計、NMR分析機、表面プラズモン共鳴測定機器又はクロマトグラフィーデバイス等の分析装置を含む。さらに、方法は、マイクロプレートELISAベースの方法、完全に自動化された又はロボット式イムノアッセイ（例えば、Rocheから入手可能）を含む。本発明による適切な測定方法はまた、沈降（特には免疫沈降）、電気化学発光（電気生成化学発光）、RIA（ラジオイムノアッセイ）、ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）、電気化学発光サンドイッチイムノアッセイ（ECLIA）、解離増強ランタニドフルオロイムノアッセイ（DELFLIA）、シンチレーション近接アッセイ（SPA）、比濁法、比濁分析、ラテックス増強比濁法若しくは比濁分析、又は固相免疫試験を含み得る。当技術分野において公知の更なる方法、例えばゲル電気泳動、2Dゲル電気泳動、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）又はウェスタンブロットティングがある。より典型的には、本明細書において言及されるバイオマーカーを決定するために特に想定される技術は、以下の付随する実施例において記載される。

【0051】

本発明に従って決定されるバイオマーカーは、当技術分野で周知である。さらに、バイオマーカーの量を決定するための方法は公知である。例えば、バイオマーカーは、実施例の項に記載されているように測定することができる（実施例1参照）。試験したバイオマーカーのいくつかは酵素（ALAT及びASAT）である。これらのバイオマーカーの量はまた、試料中の当該酵素の活性を決定することにより決定され得る。

【0052】

インターロイキン-6 (IL-6 と略す) は、T 細胞及びマクロファージによって分泌され、例えば感染中及び外傷後、特に火傷又は炎症に繋がる他の組織損傷の間に免疫応答を刺激するインターロイキンである。これは、炎症促進性サイトカイン及び抗炎症性サイトカインの両方として作用する。ヒトでは、IL6 遺伝子によってコードされる。ヒト IL-6 の配列を、GenBank (ポリヌクレオチド配列については NM_000600.3 を、アミノ酸配列については NP_000591.1 を参照) によって評価することができる。IL-6 は、リガンド結合 IL-6 R α 鎖 (CD126) 及びシグナル伝達成分 gp130 (CD130 と呼ばれる) からなる細胞表面 I 型サイトカイン受容体複合体を介してシグナルを伝達する。CD130 は、白血病抑制因子 (LIF)、毛様体神経向性因子、オンコスタチン M、IL-11 及びカードiotロフィン-1 を含むいくつかのサイトカインの共通のシグナル伝達物質であり、ほとんどの組織でほぼ普遍的に発現される。対照的に、CD126 の発現は特定の組織に限定される。IL-6 がその受容体と相互作用すると、それは gp130 及び IL-6 R タンパク質をトリガーして複合体を形成し、したがって受容体を活性化する。これらの複合体は、gp130 の細胞内領域と一緒にして、特定の転写因子、ヤヌスキナーゼ (JAK) 及びシグナル伝達兼転写活性化因子を介してシグナル伝達カスケードを開始する。

10

【0053】

マーカー「クレアチニン」は当技術分野において周知である。筋肉代謝において、クレアチニンは、クレアチン及びクレアチンホスフェートから内因的に合成される。正常な腎臓機能の条件下で、クレアチニンは糸球体濾過により排出される。クレアチニン決定は、急性及び慢性腎疾患の診断及びモニタリングのための他に、腎臓透析のモニタリングのために行われる。尿中のクレアチニン濃度は、ある特定のアナライト (アルブミン、 α -アミラーゼ) の排出についての基準値として使用され得る。クレアチニンは、Popper et al., (Popper H et al. Biochem Z 1937; 291: 354)、Seelig and Wuest (Seelig HP, Wuest H. Aerztl Labor 1969; 15: 34)、又は Bartels (Bartels H et al. Clin Chim Acta 1972; 37: 193) により記載されるように決定され得る。例えば、水酸化ナトリウム及びピクリン酸が試料に加えられて、クレアチニン-ピクリン酸複合体の形成が開始される。アルカリ性溶液中で、クレアチニンは、ピクリン酸とイエローオレンジの複合体を形成する。色強度は、クレアチニン濃度に正比例し、光度測定により測定され得る。

20

30

【0054】

バイオマーカー内皮細胞特異的分子 1 (ESM-1 と略記する) は当該技術分野でよく知られている。バイオマーカーは、しばしばエンドカンとも呼ばれる。ESM-1 は分泌タンパク質であり、主にヒトの肺及び腎臓組織の内皮細胞で発現される。パブリックドメインのデータは、甲状腺、肺、腎臓だけでなく、心臓組織でも発現することを示唆している。例えば Protein Atlas database (Uhlen M. et al., Science 2015; 347 (6220): 1260419) の ESM-1 のエントリーを参照されたい。この遺伝子の発現はサイトカインによって調節されている。ESM-1 は、20 kDa の成熟ポリペプチドと 30 kDa の O-結合型グリカン鎖で構成されるプロテオグリカンである (Becharad D et al., J Biol Chem 2001; 276 (51): 48341-48349)。本発明の好ましい実施形態では、ヒト ESM-1 ポリペプチドの量は、対象からの試料において決定される。ヒト ESM-1 ポリペプチドの配列は当技術分野で周知であり (例えば、Lassale P. et al., J. Biol. Chem. 1996; 271: 20458-20464 を参照されたい、例えば、Uniprot データベースを介して評価することができ、エントリー Q9NQ30 (ESM1_HUMAN) を参照されたい。ESM-1 の 2 つのアイソフォームは、選択的スプライシングによって生成され、アイソフォーム 1 (Uniprot 識別子 Q9NQ30-1 を有する) 及びアイソフォーム 2 (Uniprot 識別子 Q9NQ30-2 を有する) である。アイソフォーム 1 は、長さ 184 アミノ酸である

40

50

。アイソフォーム 2 では、アイソフォーム 1 のアミノ酸 101 から 150 が欠損している。アミノ酸 1 から 19 は、シグナルペプチドを形成する（該シグナルペプチドは切断され得る）。

【0055】

好ましい実施形態では、ESM-1 ポリペプチドのアイソフォーム 1 の量が決定され、すなわち、アイソフォーム 1 は UniProt 受入番号 Q9NQ30-1 の下に示されるような配列を有する。

【0056】

別の好ましい実施形態では、ESM-1 ポリペプチドのアイソフォーム 2 の量が決定され、すなわち、アイソフォーム 2 は UniProt アクセッション番号 Q9NQ30-2 の下に示されるような配列を有する。

【0057】

別の好ましい実施形態では、ESM-1 ポリペプチドのアイソフォーム-1 及びアイソフォーム 2 の量、すなわち総 ESM-1 が決定される。

【0058】

マーカー「ビリルビン」は、当技術分野において周知である。ビリルビンは、直鎖状テトラピロールであるピラジエンのクラスのメンバーであり、ジピロール単位はエキソビニル及びエンドビニルの両方のタイプである。ヘム分解の生成物であり、ビリルビンは、ビリベルジンの還元により網内皮系において産生され、血清アルブミンとの複合体として肝臓に輸送される。ビリルビンは抗酸化物質としての役割を有する。ビリルビン測定は、ほとんどの医学実験室においてルーチンに行われており、様々な方法（例えば実施例セクションに記載されている方法）により測定され得る。

【0059】

「心筋トロポニン」という用語は、典型的には、ヒト心筋トロポニン T 又は心筋トロポニン I を指す。しかしながら、この用語は、前述の特定のトロポニンの変異体、すなわち、好ましくはトロポニン I の変異体、より好ましくはトロポニン T の変異体も含む。このような変異体は、特定の心筋トロポニンと少なくとも同じ本質的な生物学的及び免疫学的特性を有する。特に、それらが本明細書で言及される同じ特異的アッセイによって、例えば当該心筋トロポニンを特異的に認識するポリクローナル抗体又はモノクローナル抗体を使用する ELISA アッセイによって検出可能である場合、それらは同じ本質的な生物学的及び免疫学的特性を共有する。さらに、本発明に従って言及される変異体は、少なくとも 1 つのアミノ酸置換、欠失及び／又は付加のために異なるアミノ酸配列を有するものとし、変異体のアミノ酸配列は、依然として、好ましくは少なくとも約 50 %、少なくとも約 60 %、少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 85 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 92 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 97 %、少なくとも約 98 %、又は少なくとも約 99 %、特有のトロポニンのアミノ酸配列と同一であると理解されるべきである。変異体は、対立遺伝子変異体又は任意の他の種特異的ホモログ、パラログ若しくはオルソログであり得る。さらに、本明細書で言及される変異体は、特有の心筋トロポニンの断片、又はこれらの断片が上記で言及される本質的な免疫学的及び生物学的特性を有する限り、上述の種類の変異体を含む。好ましくは、心筋トロポニン変異体は、ヒトトロポニン T 又はトロポニン I に匹敵する免疫学的特性（すなわち、エピトープ組成）を有する。したがって、変異体は、心筋トロポニンの濃度の決定のために使用される上述の手段又はリガンドにより認識可能である。したがって、変異体は、心筋トロポニンの濃度を決定するために使用される上述の手段又はリガンドによって認識可能であるものとする。このような断片は、例えば、トロポニンの分解産物であり得る。リン酸化又はミリスチル化等の翻訳後修飾のために異なる変異体が更に含まれる。好ましくは、トロポニン I 及びその変異体の生物学的特性は、アクトミオシン ATP アーゼを阻害するか、又はインビボ及びインビトロで血管新生を阻害することができることであり、これは例えば、Moses et al., 1999 PNAS USA 96 (6) : 2645-2650 により記載されるアッセイに基づいて検出され得る。好ましくは、トロポニン T 及び

10

20

30

40

50

その変異体の生物学的特性は、トロポニンC及びIと複合体を形成するか、カルシウムイオンに結合するか、又は、好ましくは存在する場合にトロポニンC、I及びTの複合体若しくはトロポニンC、トロポニンI及びトロポニンTの変異体により形成される複合体として、トロポミオシンに結合することができることである。トロポニンT又はトロポニンIは、当該分野で周知であり、市販されているイムノアッセイ、例えばELISAによって決定することができる。本発明に従って特に好ましいのは、例えば商業的に利用可能なhs-cTnアッセイを使用する、高い感度でのトロポニンTの決定である。

【0060】

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）は、 α -ケトグルタル酸（ α -KG）へのL-アラニンのアミノ基転移を触媒して、L-グルタミン酸及びピルビン酸を形成させる。形成されるピルビン酸は、還元されたニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NADH）の同時の酸化と共に乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）により乳酸に還元される。吸光度における変化は、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性に正比例しており、例えば二色性（340、700 nm）レート技術を使用して測定され得る。

10

【0061】

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST又はASAT）は、L-アスパラギン酸から α -ケトグルタル酸へのアミノ基転移を触媒して、L-グルタミン酸及びオキサロ酢酸を形成させる。形成されるオキサロ酢酸は、還元されたニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NADH）の同時の酸化と共にリンゴ酸デヒドロゲナーゼ（MDH）によりリンゴ酸に還元される。NADへのNADHの変換に起因する経時的な吸光度における変化は、AST活性に正比例しており、例えば二色性（340、700 nm）レート技術を使用して測定され得る。

20

【0062】

バイオマーカー「ハプトグロビン」（略してHAPT）は、当技術分野において周知である。ヒトでは、このタンパク質は、HP遺伝子によってコードされる。ハプトグロビンは、遊離血漿ヘモグロビンを捕捉し、それと組み合わせ、ヘム鉄の肝臓再利用を可能とし、腎損傷を予防する。ハプトグロビンはまた、抗酸化物質として作用し、抗菌活性を有し、かつ急性期応答の多くの態様のモジュレーションにおいて役割を果たす。ヒトハプトグロビンポリペプチドの配列に関する情報はUniProtを介してアクセスされ得る（UniProtKB-P00738（HPT_HUMAN）を参照）。

30

【0063】

膵石タンパク質（PSPと略す）は、膵臓によって分泌されるタンパク質であり、リトスタチン-1-アルファ膵島細胞再生因子（ICRF）又はランゲルハンス島再生タンパク質（REG）である。ヒトでは、PSPポリペプチドは、REG1A遺伝子によって144アミノ酸の単一ポリペプチドとしてコードされ、トリプシンによって更に切断されてトレオニン27上でO結合型グリコシル化された133アミノ酸タンパク質を生成する。ヒトPSPのアミノ酸配列は、UniProtを介してアクセスすることができる（P05451（REG1A_HUMAN）参照）。

【0064】

バイオマーカーであるヘパリン結合タンパク質（HBPと略される）は、37 kDaのカチオン性抗微生物タンパク質（CAP37）又はアズロシジンとしても知られている。ヘパリン結合タンパク質は、好中球において合成される37 kDaの糖タンパク質である。さらに、ヘパリン結合タンパク質は、ヘパリンを結合する、好中球顆粒由来の抗菌性の並びに単球及び線維芽細胞特異的な走化性糖タンパク質であることが知られている。HBPは、セリンプロテアーゼスーパーファミリーに属する。しかしながら、HBPは、プロテアーゼとしては不活性である。ヒトHBPのアミノ酸配列は、UniProtを介してアクセスされ得る（UniProtKB-P20160（CAP7_HUMAN）を参照）。

40

【0065】

本発明による方法において、第3のバイオマーカーが決定されてもよい。特に、本発明

50

の方法の工程（b）において、

（i）クレアチニンの量が第2のバイオマーカーとして決定される場合、方法は、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、E S M-1、又はH B P（ヘパリン結合タンパク質）の量を第3のバイオマーカーとして決定することを更に含むか、又は

（ii）心筋トロポニンの量が第2のマーカーとして決定される場合、方法は、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、H A P T（ハプトグロビン）又はP S P（腓石タンパク質）の量を第3のバイオマーカーとして決定することを更に含む。

【0066】

したがって、本発明は、少なくとも2つのバイオマーカー（すなわち、本明細書で言及される第1及び第2のバイオマーカー）又は少なくとも3つのバイオマーカー（すなわち、本明細書で言及される第1、第2及び第3のバイオマーカー）の決定に関する。

【0067】

第1のバイオマーカーは、I L 6である。第2のバイオマーカーは、心筋トロポニン又はクレアチニンであるものとする。

【0068】

一実施形態において、第2のバイオマーカーは、心筋トロポニン、例えば心筋トロポニンT又はI、好ましくはトロポニンTである。

【0069】

心筋トロポニンが第2のマーカーである場合、方法は、第3のバイオマーカーとして、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、H A P T（ハプトグロビン）又はP S P（腓石タンパク質）の量を決定することを更に含み得る。

【0070】

一実施形態において、I L 6、心筋トロポニン及びビリルビンが決定される。

【0071】

代替的な実施形態において、I L 6、心筋トロポニン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが決定される。

【0072】

代替的な実施形態において、I L 6、心筋トロポニン及びアラニンアミノトランスフェラーゼが決定される。

【0073】

代替的な実施形態において、I L 6、心筋トロポニン及びハプトグロビンが決定される。

【0074】

代替的な実施形態において、I L 6、心筋トロポニン及びP S Pが決定される。

【0075】

クレアチニンの量が第2のバイオマーカーとして決定される場合、方法は、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、E S M-1、又はH B P（ヘパリン結合タンパク質）の量を第3のバイオマーカーとして第3のバイオマーカーとして決定することを更に含み得る。

【0076】

一実施形態において、I L 6、クレアチニン及びアルブミンが決定される。

【0077】

一実施形態において、I L 6、クレアチニン、及び心筋トロポニン、例えば心筋トロポニンT又はI、好ましくはトロポニンTが決定される。

【0078】

一実施形態において、I L 6、クレアチニン及びビリルビンが決定される。

【0079】

10

20

30

40

50

代替的な実施形態において、IL6、クレアチニン及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが決定される。

【0080】

代替的な実施形態において、IL6、クレアチニン及びアラニンアミノトランスフェラーゼが決定される。

【0081】

代替的な実施形態において、IL6、クレアチニン及びESM1が決定される。

【0082】

代替的な実施形態において、IL6、クレアチニン及びHBPが決定される。

【0083】

本明細書で使用される場合、「基準」という用語は、疾患若しくは状態に罹患している若しくは疾患若しくは状態を発症するリスクがある対象の群又は疾患若しくは状態に罹患していない若しくは当該疾患若しくは状態を発症するリスクがない対象の群のいずれかに対象を割り当てることを可能にする量又は値を指す。このような基準は、これらのグループを互いに分離する閾値量であり得る。したがって、基準は、疾患若しくは状態に罹患しているか、若しくは疾患若しくは状態を発症するリスクがあるか、又はこれらに該当しない対象の群への対象の割り当てを可能にする量又はスコアであるものとする。例えば、基準は、（上記されている予測ウィンドウ内、例えば約48時間以内に）敗血症を発症するリスクがある対象の群、又は敗血症を発症するリスクがない対象の群への対象の割り当てを可能とする量又はスコアである。

【0084】

2つの群を分離する適切な閾値量は、疾患若しくは状態を患っているか、若しくはそれを発症するリスクがあることが既知である対象若しくは対象の群又は疾患若しくは状態を患っていないか、若しくはそれを発症するリスクがないことが既知である対象若しくは対象の群のいずれかからのバイオマーカーの量に基づいて本明細書の他の箇所において言及される統計的検定により更に難なく算出され得る。個々の対象のために適用可能な基準量は、様々な生理学的パラメータ、例えば年齢、性別、又は亜集団に依存して変動し得る。

【0085】

典型的には、当該基準は、敗血症を発症するリスクがあることが既知である少なくとも1の対象に由来する各バイオマーカーについての基準であり、好ましくは、バイオマーカーの各々についての量が、対応する基準と本質的に同一又は類似であることが、敗血症を発症するリスクがあることを示し、バイオマーカーの各々についての量が、対応する基準とは異なることが、敗血症を発症するリスクがない対象を示す。

【0086】

また、典型的には、当該基準は、敗血症を発症するリスクがないことが既知である少なくとも1の対象に由来する各バイオマーカーについての基準であり、好ましくは、バイオマーカーの各々についての量が、対応する基準と本質的に同一又は類似であることが、敗血症を発症するリスクがない対象を示し、バイオマーカーの各々についての量が、対応する基準とは異なることが、敗血症を発症するリスクがある対象を示す。

【0087】

「少なくとも1の対象」という用語は、1の対象又は2以上の対象、例えば少なくとも10、50、100、200又は1000の対象を指す。

【0088】

一実施形態において、バイオマーカーについての基準よりも大きい当該バイオマーカーの量は、（例えば、例えば試料が得られた後のある期間内に敗血症を発症する）リスクがある対象を示す。さらに、当該バイオマーカーについての基準よりも低いバイオマーカーの量は、リスクがない対象を示す。

【0089】

（ハプトグロビン及びアルブミンを除く：ここで、バイオマーカーについての基準よりも低い当該バイオマーカーの量は、リスクがある対象を示し、バイオマーカーについての

10

20

30

40

50

基準よりも大きい当該バイオマーカの量は、リスクがない対象を示す)。

【0090】

原則として、統計学的に標準的な方法を適用することによって、バイオマーカ一量等の所定のパラメータに対する平均又は平均値に基づいて、対象のコホートについて基準量を算出することができる。特に、事象の診断を目的とする方法等の検査が正確であるか否かは、受信者動作特性 (ROC) により最もよく説明される (特に、Zweig 1993, Clin. Chem. 39: 561-577 を参照)。ROC グラフは、観察されたデータの全範囲にわたって決定閾値を継続的に変動させることにより生じる、全ての感受性／特異性のペアのプロットである。診断方法の臨床成績は、その正確性、すなわち対象のある特定の予後又は診断に正確に割り当てる能力に依存する。ROC プロットは、区別を行うのに適した閾値の全範囲について、感度対 1 - 特異性をプロットすることにより、2 つの分布間の重なりを示す。y 軸上は、感度、又は真陽性率であり、真陽性の検査結果の数及び偽陰性の検査結果の数の積に対する、真陽性の検査結果の数の比率として定義される。これは、疾患又は状態の存在下での陽性とも呼ばれている。y 軸は、影響を受ける下位群からのみ計算される。x 軸上は、偽陽性率、又は 1 - 特異性であり、これは、真陰性の数及び偽陽性結果の数の積に対する、偽陽性結果の数の比率として定義される。x 軸は、特異性の指標であり、影響を受けない下位群からのみ計算される。真陽性率及び偽陽性率は、2 つの異なる下位群からの検査結果を使用することによって完全に別個に計算されるので、ROC プロットはコホートにおける事象の有病率に非依存性である。ROC プロット上の各点は、特定の決定閾値に相当する感受性／特異性の対を表す。完全な区別のある (結果の 2 つの分布に重なりがない) 検査は、左上隅を通過する ROC プロットを有しており、真陽性率は 1.0、又は 100% (完全な感受性) であり、偽陽性率は 0 (完全な特異性) となる。区別のない (2 つの群についての結果の分布が同一である) 検査についての理論上のプロットは、左下隅から右上隅への 45° の対角線となる。ほとんどのプロットは、これらの 2 つの極値の間に収まる。ROC プロットが 45° 対角線を完全に下回って収まる場合、これは、「陽性率」についての基準を「より高い」から「より低い」に入れ替え、逆もまた同様にするることによって、容易に修正される。定性的には、プロットが左上隅に近いほど、試験全体の精度が高くなる。所望の信頼区間に応じて、ROC 曲線から閾値を導くことができ、これにより、感度及び特異性の適切な平衡状態をそれぞれ備えた所与の事象についての診断又は予測が可能になる。したがって、本発明の前述の方法に使用される基準、すなわち、リスクがある対象とリスクがない対象とを識別することを可能にする閾値は、通常、上記のように当該コホートの ROC を確立し、そこから閾値量を導出することによって生成することができる。診断方法についての所望の感度及び特異性に応じて、ROC プロットは、適切な閾値を導くことができる。リスクが高い対象を除外 (すなわち、ルールアウト) するためには最適な感度が望ましいが、リスクが高いと評定される (すなわち、ルールイン) 対象については最適な特異度が想定されることが理解されよう。

【0091】

本発明の方法の工程 c) は、バイオマーカ一 (すなわち第 1 のバイオマーカ一、第 2 のバイオマーカ一及び任意に第 3 のバイオマーカ一) の量についての基準を当該バイオマーカ一の基準と比較し、かつ／又はバイオマーカ一の量に基づいて感染が疑われる対象を評定するためのスコアを計算することを含む。

【0092】

したがって、それぞれ第 1 のバイオマーカ一、第 2 のバイオマーカ一及び任意に第 3 のバイオマーカ一の量は、第 1 のバイオマーカ一についての基準、第 2 のバイオマーカ一についての基準及び任意に第 3 のバイオマーカ一についての基準と比較されてもよい。

【0093】

或いは、バイオマーカ一の量に基づいて、すなわち第 1 のバイオマーカ一、第 2 のバイオマーカ一、及び任意に第 3 のバイオマーカ一の量に基づいて、スコアが計算され得る。当該スコアは、感染が疑われる対象を評定すること、例えば敗血症を発症するリスクを予

測することを可能とする。任意に、当該スコアは、適切な基準スコアと比較されてもよい。

【0094】

「比較する」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書において言及されているバイオマーカーについての決定された量を基準と比較することを包含する。比較は、本明細書で使用される場合、量についての値と基準との間で実行される任意の種類の比較を指すことが理解されるべきである。しかしながら、好ましくは、同一のタイプの値が互いに比較され、例えば、絶対量が本発明の方法において決定され、比較される場合、基準もまた絶対量であり、相対量が本発明の方法において決定され、比較される場合、基準もまた相対量であること等が理解されるべきである。或いは、本明細書で使用される場合、

「比較する」という用語は、計算されたスコアを適切な基準スコアと比較することを包含する。比較は、手動又はコンピュータ支援により実行することができる。量及び基準の値は、例えば、互いに比較することができ、また当該比較は、比較のためのアルゴリズムを実行するコンピュータプログラムにより自動的に実施され得る。当該評価を実施するコンピュータプログラムは、適切な出力形式で、所望の評定を提供する。

10

【0095】

上記のように、第1及び第2のバイオマーカー、又は第1、第2若しくは第3のバイオマーカーの量、すなわち単一のスコアに基づいてスコア（特に単一のスコア）を算出すること、並びにこのスコアを基準スコアと比較することもまた想定される。好ましくは、スコアは、試験対象からの試料中の第1及び第2のバイオマーカーの量に基づき、第3のバイオマーカーの量が決定される場合、試験対象からの試料中の第1、第2及び第3のバイオマーカーの量に基づく。

20

【0096】

算出されたスコアは、少なくとも2又は3つのバイオマーカーの量に関する情報を組み合わせている。さらに、スコアにおいて、バイオマーカーは、好ましくは、評定の確立に対するそれらの寄与に従って重み付けされる。したがって、個々のマーカーについての値は典型的には重み付けされ、重み付けされた値がスコアを計算するために使用される。適切な係数（重み）は、当業者により更に難なく決定され得る。スコアは、少なくとも2つのバイオマーカーについて訓練された決定木又は決定木のセット（アンサンブル）からも計算され得る。本発明の方法で適用されるバイオマーカーの組合せに基づいて、個々のバイオマーカーの重み並びに決定木の構造は異なってもよい。

30

【0097】

スコアは、本明細書に記載の対象を評定するための分類子パラメータとみなされ得る。特に、それは、単一のスコアに基づく評定を提供することを可能にする。基準スコアは、好ましくは値、特に、本明細書に記載されるように感染が疑われる対象を評定することを可能とするカットオフ値である。好ましくは、基準は単一の値である。したがって、個々のバイオマーカーの量に関する全情報を解釈する必要はない。本明細書に記載されているスコアリングシステムを使用して、有利には、バイオマーカーのために異なる次元又は単位の値が使用されてもよく、その理由は、値はスコアに数学的に変換されるからである。したがって、例えば絶対的な濃度についての値は、スコアにおいてピーク面積比と組み合わせられてもよい。応用される基準スコアは、所望される感度又は所望される特異性に基づいて選択されてもよい。適切な基準スコアを選択する方法は当技術分野において周知である。

40

【0098】

有利なことに、第2及び、好ましくは、第3のバイオマーカーとの第1のバイオマーカーの組合せは、感染症の徴候及び症候を呈する患者の信頼できるかつ早期の評定を可能とすることが本発明の基礎となる研究において見出されている。例えば、対象の評定は、試験試料が得られてから5時間以内に行うことができる。研究において、医療（非外科）救急である救急部に来院している患者が調べられた。この目的のために、患者は、高い確率で敗血症を患っている患者及び敗血症を伴わずに感染症を患っていることが疑われる患者

50

に更に分けられた。様々なバイオマーカーの量が決定されており、バイオマーカーは、ロジスティック回帰分析を介して分析され、数学的に組み合わせられた。バイオマーカー性能を評価するために受信者動作特性曲線下面積（AUC）が使用された。AUC値は、区間 [a] [b] 内での関数 $f(x)$ の数学的積分である。AUCはまた、バイオマーカーペア及びトリプレットについても調べられた。合わせて、最も優れた単一のバイオマーカーAUCよりも改善されたAUCを示したバイオマーカーの組合せが特定された。結果は、以下の添付の実施例に記載されている。

【0099】

特に、これらの患者が、例えば、救急処置室に現れている場合、重度合併症、例えば敗血症、SIRS又は全体的健康状態の一般的悪化を発症するリスクの早期評価は、薬物投与、物理的若しくは他の治療的介入及び／又は入院を含む治療的措置を開始するために決定的である。これらの治療的措置は、特に、例えば、広域抗生物質の迅速な投与、輸液蘇生、血管作動性薬物治療、機械的換気、他の臓器サポート（例えば、連続的な血液濾過、体外膜型人工肺）を含み得る。治療的措置として包含されるのはまた、より高レベルの治療（例えば集中治療室、中間治療室）へのトリアージである。重度合併症のリスクがない場合、患者は、退院させて外来状況において管理され得るか、又は病院の低レベル治療（例えば一般病棟）に入院させられ得る。本発明のおかげで、患者はバイオマーカー判定により早期ステージにおいて評価され得るので、生命を脅かす発症が予防され得る。本発明の基礎となる研究において同定されたバイオマーカーペア及びトリプレットは、医学的決定のための信頼できる基礎であり、評価は、時間及び費用効果の高い方式で行われ得る。

【0100】

したがって、本発明の方法は、適切な治療措置を推奨又は開始することを更に含んでもよい。典型的には、当該適切な治療措置は、International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock (Intensive Care Med, 2017) 等の敗血症の管理のための医療ガイドライン又は推奨から選択される。例えば、治療措置は、敗血症の処置、又は更なる診断調査、又は専門家が必要と考えるケアの他の態様であり得る。

【0101】

一実施形態において、患者にリスクがあると評価された場合に推奨又は開始される治療措置は、以下から選択される。

● セファロスポリン、ベータラクタム／ベータラクタマーゼ阻害剤（例えば、ペラシリン）、又はカルバペネム等の少なくとも1つ以上の広域抗生物質、典型的には可能性の高い病原体と考えられる生物及び抗生物質感受性に応じた、経験的広域治療の投与

● 輸液による蘇生

● ノルエピネフリンの投与等の1つ以上の血管収縮薬の投与、並びに

● ヒドロコルチゾンの投与等の1つ以上のコルチコステロイドの投与

【0102】

本明細書での上で与えられた定義は、以下に準用される。

【0103】

本発明はまた、感染が疑われる対象を評価するためのコンピュータ実装方法であって、
(a) 対象の試料中の第1のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程であって、当該第1のバイオマーカーがIL6である、対象の試料中の第1のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程、

(b) 対象の試料中の第2のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程であって、当該第2のバイオマーカーが、心筋トロポニン又はクレアチニンである、対象の試料中の第2のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程、

(c) バイオマーカーの量についての値を当該バイオマーカーについての基準と比較し、かつ／又はバイオマーカーの量に基づいて感染が疑われる対象を評価するためのスコアを計算する工程、及び

(d) 工程(c)で行われた比較及び／又は計算に基づいて当該対象を評価する工程

を含む、感染が疑われる対象を評定するためのコンピュータ実装方法に関する。

【0104】

「コンピュータ実装」という用語は、本明細書で使用される場合、方法が、典型的には、コンピュータ又は類似したデータ処理デバイス中に含まれる、データ処理ユニット上で自動化された様式で実行されることを意味する。データ処理ユニットは、バイオマーカーの量についての値を受け取る。このような値は、本明細書の他の箇所において詳細に記載されている量を反映する量、相対量又は任意の他の算出された値であることができる。したがって、上述の方法は、バイオマーカーについての量の決定を必要とせず、むしろ既に予め決定された量についての値を使用することを理解されたい。

【0105】

典型的には、当該方法の工程（b）において、

（i）クレアチニンの量についての値が第2のバイオマーカーとして受け取られる場合、方法が、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP（ヘパリン結合タンパク質）の量についての値を第3のバイオマーカーとして受け取ることを更に含むか、又は

（ii）心筋トロポニンの量についての値が第2のバイオマーカーとして受け取られる場合、方法が、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT（ハプトグロビン）、若しくはPSP（腓石タンパク質）の量についての値を第3のバイオマーカーとして受け取ることを更に含む。

【0106】

本発明はまた、原則として、コンピュータプログラム、コンピュータプログラム製品、又は当該コンピュータプログラムが有形的に組み込まれたコンピュータ可読記憶媒体も企図し、コンピュータプログラムは、データ処理装置又はコンピュータで実行されると上記のような本発明の方法を実行する、命令を含む。具体的には、本開示は、以下を更に包含する：

— 少なくとも1つのプロセッサを備えており、プロセッサは、本明細書に記載の実施形態のうちの1つによる方法を実行するように構成されているコンピュータ又はコンピュータネットワーク、

— コンピュータ上で実行されているときに、本明細書に記載の実施形態のうちの1つによる方法を実行するように構成されたコンピュータロード可能データ構造、

— コンピュータスクリプトであって、コンピュータプログラムが、プログラムがコンピュータ上で実行されている間に、本明細書に記載された実施形態のうちの1つの方法を実行するように適合されている、コンピュータスクリプト、

— コンピュータ上又はコンピュータネットワーク上で実行されているときに、本明細書に記載の実施形態のうちの1つによる方法を実行するためのプログラム手段を備えるコンピュータプログラム、

— プログラム手段がコンピュータに読取り可能な記憶媒体上に保存された、先行する実施形態によるプログラム手段を備えるコンピュータプログラム、

— データ構造が記憶媒体に保存され、データ構造が、コンピュータ若しくはコンピュータネットワークの主記憶装置及び／又は作業記憶装置にロードされた後、本明細書に記載の実施形態のうちの1つによる方法を実行するように適合された、記憶媒体、

— コンピュータ又はコンピュータネットワーク上でプログラムコード手段が実行された場合に、この明細書に記載された実施形態のうちの1つによる方法を実行するために、プログラムコード手段が保存されることができ、又は記憶媒体上に保存されることができ、プログラムコード手段を有するコンピュータプログラム製品、

— 本明細書の他の箇所所で定義されているパラメータのデータを含む、典型的には暗号化されたデータストリームシグナル、並びに

— 本発明の方法によって提供される評定を含む、典型的には暗号化されたデータストリームシグナル。

10

20

30

40

50

【0107】

本発明は、感染が疑われる対象を評価するためのデバイスであって、

(a) 対象の試料中の、IL6である第1のバイオマーカー及び心筋トロポニン又はクレアチニンである第2のバイオマーカーの量を決定するための測定ユニットであって、当該第1のバイオマーカー及び当該第2のバイオマーカーに対する検出システムを含む、測定ユニットと、

(b) 測定ユニットに動作可能に連結された評価ユニットであって、好ましくは上記に記載されるような第1のバイオマーカー及び第2のバイオマーカーについての保存された基準を有するデータベースと、好ましくは上記に記載されるような第1のバイオマーカー及び第2のバイオマーカーの量と基準との比較を実行するための、及び／又はバイオマーカーの量に基づいて感染が疑われる対象を評価するためのスコアの計算を実行するための、並びに比較に基づいて当該対象を評価するための命令を含むデータプロセッサと、を含み、測定ユニットからバイオマーカーの量についての値を自動的に受信することができる、評価ユニットと

を含む、感染が疑われる対象を評価するためのデバイスに関する。

【0108】

「デバイス」という用語は、本明細書で使用される場合、評価が提供され得るように本発明の方法によるバイオマーカーの量の決定及びその評価を可能とするように互いに機能的に連結された上述のユニットを含むシステムに関する。

【0109】

分析ユニットは、典型的には、試料と接触させられる固体支持体又は担体上に固定化された形態で第1及び第2のバイオマーカー及び、好ましくはまた第3のバイオマーカー用のバイオマーカー検出剤を有する少なくとも1つの反応ゾーンを含む。さらに、反応ゾーンにおいて、試料中に含まれるバイオマーカーに対する検出剤（複数可）の特異的結合を可能とする条件を適用することが可能である。

【0110】

反応ゾーンは、試料適用を直接的に可能としてもよく、又は試料が適用されるローディングゾーンに接続されていてもよい。後者の場合、試料は、ローディングゾーンと反応ゾーンとの間の接続を介して反応ゾーンに能動的に又は受動的に輸送され得る。さらに、反応ゾーンはまた、検出器に接続される。接続は、検出器がバイオマーカーのそれらの検出剤への結合を検出できるようなものである。適切な接続は、バイオマーカーの存在又は量を測定するために使用される技術に依存する。例えば、光学的な検出のために、光の伝播が検出器と反応ゾーンとの間に要求されることがあり、電気化学的決定のために、流体接続が、例えば、反応ゾーンと電極との間に、要求されることがある。

【0111】

検出器は、バイオマーカーの量の決定を検出するように適合される。決定された量は引き続き評価ユニットに伝達され得る。当該評価ユニットは、試料中に存在する量を決定するための実装されたアルゴリズムを有するコンピュータ等のデータ処理要素を備える。

【0112】

本発明の方法に従って言及されている処理ユニットは、典型的には、中央処理装置（CPU）及び／又は1つ以上のグラフィック処理ユニット（GPU）及び／又は1つ以上の特定用途向け集積回路（ASIC）及び／又は1つ以上のテンソル処理ユニット（TPU）及び／又は1つ以上のフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）等を備える。データ処理要素は、例えば、汎用コンピュータ又は携帯型コンピューティングデバイスであってもよい。本明細書に開示される方法の1つ以上の工程を行うために、ネットワーク越しに又はデータを転送する他の方法等で、複数のコンピューティングデバイスが一緒に使用されてもよいこともまた理解されるべきである。例示的なコンピューティングデバイスは、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、パーソナルデータアシスタント（「PDA」）、セルラーデバイス、スマート又はモバイルデバイス、タブレットコンピュータ、及びサーバー等を含む。一般に、データ処理要素は、複数の命令（例え

ばソフトウェアのプログラム)を実行することができるプロセッサを含む。

【0113】

評価ユニットは、典型的には、メモリを含むか、又はメモリに対するアクセスを有する。メモリはコンピュータ読取り可能な媒体であり、例えば、コンピューティングデバイスとローカルに位置するか、又はネットワークを通じてコンピューティングデバイスにアクセス可能な単一のストレージデバイス若しくは複数のストレージデバイスを含んでもよい。コンピュータ読取り可能な媒体は、コンピューティングデバイスによりアクセス可能な任意の利用可能な媒体であってもよく、揮発性媒体及び非揮発性媒体の両方を含む。さらに、コンピュータ読取り可能な媒体は、リムーバブル媒体及び非リムーバブル媒体の一方又は両方であってもよい。例として、非限定的に、コンピュータ読取り可能な媒体はコンピュータストレージ媒体を含んでもよい。例示的なコンピュータストレージ媒体は、RAM、ROM、EEPROM、フラッシュメモリ若しくは任意の他のメモリ技術、CD-ROM、デジタル多用途ディスク(DVD)若しくは他の光学ディスクストレージ、磁気カセット、磁気テープ、磁気ディスクストレージ若しくは他の磁気ストレージデバイス、又はコンピューティングデバイスによりアクセス可能であり、かつコンピューティングデバイスのプロセッサにより実行可能な複数の命令を保存するために使用され得る任意の他の媒体を含むが、それに限定されない。

10

【0114】

本開示の実施形態によれば、ソフトウェアは、コンピューティングデバイスのプロセッサにより実行された場合に、本明細書に開示される方法の1つ以上の工程を行い得る命令を含んでもよい。命令のいくつかは、他の機械の動作を制御するシグナルを生成するように適合され得、したがって、コンピュータ自体から遠く離れたマテリアル(materials)を変換するためにそれらの制御シグナルを介して動作し得る。これらの記述及び表現は、データ処理技術の当業者によって、例えば、研究の内容を他の当業者に最も効果的に伝えるために使用される手段である。

20

【0115】

複数の命令はまた、所望される結果に繋がるつじつまの合う工程の配列であるとして一般に考えられるアルゴリズムを含んでもよい。これらの工程は、物理量の物理的マニピュレーションを要求するものである。必ずしもそうではないが、通常、これらの量は、保存、伝達、変換、結合、比較、及び他にマニピュレートされ得る電氣的な又は磁氣的なパルス又はシグナルの形態を取る。これらのシグナルを、このようなシグナルが具体化又は表現される物理的なアイテム又は表現の参照として、値、文字、表示データ、数字等として参照することは、主に一般的な使用上の理由から、時には便利であることが判明している。しかしながら、これらの及び類似した用語の全ては、適切な物理量と関連付けられ、これらの量に適用される好都合な標識として本明細書において単に使用されていることが留意されるべきである。

30

【0116】

評価ユニットはまた、出力デバイスを備えてもよく、又は出力デバイスへのアクセスを有し得る。例示的な出力デバイスは、例えば、ファックス機、ディスプレイ、プリンター、及びファイルを含む。本開示の一部の実施形態によれば、コンピューティングデバイスは、本明細書に開示される方法の1つ以上の工程を行い、その後、方法の結果、指標、比又は他の因子に関する出力を、出力デバイスを介して提供してもよい。

40

【0117】

典型的には、当該測定ユニットは、第3のバイオマーカーに対する検出システムを決定し備え、当該データベースは、第3のバイオマーカーについての保存された基準を備え、当該第3のバイオマーカーは、

(i) クレアチニンが第2のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP(ヘパリン結合タンパク質)であるか、又は

(ii) 心筋トロポニンが第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンア

50

ミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、H A P T（ハプトグロビン）、若しくはP S P（胨石タンパク質）である。

【0118】

より典型的には、当該検出システムは、バイオマーカーの各々を特異的に検出することができる少なくとも1つの検出剤を含む。

【0119】

本発明は、感染が疑われる対象を評定するためのデバイスであって、I L 6である第1のバイオマーカー及びクレアチニン又は心筋トロポニンである第2のバイオマーカーについての保存された基準を有するデータベースと、好ましくは上記に記載されるような第1のバイオマーカー及び第2のバイオマーカーの量と基準との比較を実行するための、並びに比較に基づいて当該対象を評定するための命令を含むデータプロセッサと、を含む評価ユニットであって、対象の試料中の決定されたバイオマーカーの量についての値を受け取ることができる、当該評価ユニットを含む、感染が疑われる対象を評定するためのデバイスを更に企図する。

10

【0120】

典型的には、当該データベースは、第3のバイオマーカーについての保存された基準を含み、当該第3のバイオマーカーは、

（i）クレアチニンが第2のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、E S M - 1、若しくはH B P（ヘパリン結合タンパク質）であるか、又は

20

（i i）心筋トロポニンが第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、H A P T（ハプトグロビン）、若しくはP S P（胨石タンパク質）である。

【0121】

本発明はまた、原則として、I L - 6である第1のバイオマーカー及び心筋トロポニン若しくはクレアチニンである第2のバイオマーカー、又は当該第1のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤及び当該第2のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤の、感染が疑われる対象を評定するための使用に関する。

【0122】

「検出剤」という用語は、本明細書で使用される場合、典型的には、バイオマーカーに特異的に結合する任意の薬剤、すなわち試料中に存在する他の成分と交差反応しない薬剤を指す。典型的には、本明細書において言及されているバイオマーカーに特異的に結合する検出剤は、抗体、抗体断片若しくは誘導体、アプタマー、バイオマーカーのリガンド、バイオマーカーの受容体、バイオマーカーに結合しかつ／若しくはバイオマーカーを変換させることが既知である酵素、又はバイオマーカーに特異的に結合することが既知である小分子であってもよい。例えば、検出剤として本明細書において言及されている抗体は、ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体の両方の他に、その断片、例えば抗原又はハプテンに結合することができるF v、F a b及びF（a b）2断片を含む。本発明はまた、単鎖抗体、及び、所望される抗原特異性を呈する非ヒトドナー抗体のアミノ酸配列がヒトアクセプター抗体の配列と組み合わせられたヒト化ハイブリッド抗体を含む。ドナー配列は、ドナーの少なくとも抗原結合性アミノ酸残基を通常含むが、ドナー抗体の他の構造的に及び／又は機能的に妥当なアミノ酸残基もまた含むことができる。このようなハイブリッドは、当技術分野において周知のいくつかの方法により調製され得る。例えば、アプタマー検出剤は核酸又はペプチドアプタマーであってもよい。このようなアプタマーを調製する方法は当技術分野において周知である。例えば、ランダム突然変異が、アプタマーのための基礎となる核酸又はペプチドに導入され得る。これらの誘導体は次に、当技術分野において公知のスクリーニング手順、例えばファージディスプレイに従って結合について試験され得る。検出剤の特異的結合は、分析される試料中に存在する別のペプチド、ポリペプチド又は物質と実質的に結合しない、すなわち交差反応しないことを意味する。好ましくは、特異的に結合したバイオマーカーは、試料の任意の他の成分よりも少なくとも

30

40

50

3 倍高い、より好ましくは少なくとも 10 倍高い、よりいっそう好ましくは少なくとも 50 倍高い親和性で結合しているべきである。非特異的結合は、それが、例えばウエスタンブロット上でのそのサイズに従って、又は試料中でのその相対的に高い存在量により、依然として明確に区別及び測定され得る場合に、許容できることがある。

【0123】

検出剤は、検出可能な標識に永久的に又は可逆的に融合又は連結していてもよい。適切な標識は当業者に周知である。適切な検出可能な標識は、適切な検出方法で検出可能な任意の標識である。典型的な標識としては、金粒子、ラテックスビーズ、アクリダンエステル、ルミノール、ルテニウム、酵素的に活性な標識、放射性標識、磁気標識（「例えば磁気ビーズ」、常磁性及び超常磁性標識を含む）、及び蛍光標識が挙げられる。酵素的に活性な標識としては、例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ペーターガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、及びそれらの誘導体が挙げられる。検出に適した基質としては、ジアミノベンジン（DAB）、3, 3'-5, 5'-テトラメチルベンジン、NBT-BCIP（Roche Diagnostics製の既成の保存溶液として入手可能な4-ニトロブルーテトラゾリウムクロリド及び5-ブロモ-4-クロロ-3-インドリル-ホスファート）、CDP-Star（商標）（Amersham Biosciences）、ECF（商標）（Amersham Biosciences）が挙げられる。適切な酵素-基質の組合せにより、着色された反応産物、蛍光又は化学発光が生じてよく、これは、当該技術分野で公知の方法によって（例えば感光フィルム又は適切なカメラシステムを使用して）、測定することができる。酵素反応を測定することについては、上記の基準が同様に適用される。典型的な蛍光標識としては、蛍光タンパク質（例えば、GFP及びその誘導体）、Cy3、Cy5、テキサスレッド、フルオレセイン、及びAlexa色素（例えばAlexa568）が挙げられる。更なる蛍光標識が、例えばMolecular Probes（オレゴン州）から入手可能である。また、蛍光標識としての量子ドットの使用が、企図される。典型的な放射性標識には、35S、125I、32P、33P等が含まれる。放射性標識は、公知かつ適切な、例えば感光膜又はホスホイメジャー（phosphor imager）等の任意の方法により検出され得る。適切な標識はまた、ビオチン、ジゴキシゲニン、His-Tag、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、FLAG、GFP、myc-タグ、インフルエンザAウイルス赤血球凝集素（HA）、マルトース結合タンパク質等のタグであり得るか、又はこれらを含み得る。

【0124】

AST、ALT、アルブミン、及びクレアチニン等のバイオマーカーのための好ましい薬剤は、例えば実施例に記載されている。

【0125】

バイオマーカーがAST又はALT等の酵素である場合、検出剤は、酵素の基質、又は検出のために使用される任意の作用物質であり得る（実施例を参照）。

【0126】

一実施形態において、ALT（ALAT）用の検出剤は、例えばL-アラニンである。

【0127】

一実施形態において、AST（ASAT）用の検出剤は例えばL-アスパラギン酸である。

【0128】

クレアチニン用の検出剤は、例えばクレアチナーゼ、又は検出のために使用される任意の剤である（実施例を参照）。

【0129】

アルブミンの検出剤は、例えばブロムクレゾールパープルである。

【0130】

ビリルビン用の検出剤は、例えば、亜硝酸ナトリウム及びスルファニル酸、又は検出のために使用される任意の剤である（実施例を参照）。

10

20

30

40

50

【0131】

本明細書に記載されているバイオマーカーの決定は、（例えばLC又はHPLCによる）分離工程後に実行される質量分析（MS）を含んでもよい。質量分析は、本明細書で利用される場合、分子量（すなわち質量）又は本発明に従って決定されるべき化合物、すなわちバイオマーカーに対応する質量変数の決定を可能とする全ての技術を包含する。好ましくは、質量分析は、本明細書で利用される場合、GC-MS、LC-MS、直接注入質量分析、FT-ICR-MS、CE-MS、HPLC-MS、四重極質量分析、任意の逐次的に連結された質量分析、例えばMS-MS若しくはMS-MS-MS、ICP-MS、Py-MS、TOF又は上述の技術を使用する任意の組み合わせられたアプローチに関する。これらの技術をどのように適用するかは、当業者に周知である。さらに、適切なデバイスが市販されている。より好ましくは、本明細書で利用される場合、質量分析は、LC-MS及び／又はHPLC-MS、すなわち、事前の液体クロマトグラフィー分離工程に動作可能に連結されている質量分析に関する。好ましくは、質量分析はタンデム質量分析（MS/MSとしても知られる）である。タンデム質量分析は、MS/MSとしても知られており、2つ以上の質量分析工程を含み、段階の間に断片化が起こる。タンデム質量分析では、直列の2つの質量分析計が衝突室によって接続されている。質量分析計は、クロマトグラフィーデバイスに連結されている。クロマトグラフィーによって分離された試料は、第1の質量分析計において分別及び秤量された後、衝突室において不活性ガスによって断片化され、1つ又は複数の小片が第2の質量分析計において分別及び秤量される。断片は、第2の質量分析計において分別及び秤量される。MS/MSによる同定がより正確である。

10

20

【0132】

一実施形態において、質量分析は、本明細書で利用される場合、四重極MSを包含する。最も好ましくは、当該四重極MSは、以下のように実行される：a) 質量分析計の第1の分析四重極でのイオン化によって生成されたイオンの質量／電荷商（ m/z ）の選択、b) 衝突ガスで満たされ、衝突室として作用する追加の後続の四重極において加速電圧を印加することによる、工程a) で選択されたイオンの断片化、c) 追加の後続の四重極における工程b) での断片化過程によって生成されたイオンの質量／電荷商の選択（方法の工程a) ～c) は少なくとも1回実行される）、イオン化過程の結果として物質の混合物中に存在する全てのイオンの質量／電荷商の分析、四重極は衝突ガスで満たされているが、分析中に加速電圧は印加されない。本発明に従って利用される当該最も好ましい質量分析に関する詳細は、国際公開第2003/073464号において見出され得る。

30

【0133】

より好ましくは、当該質量分析は、液体クロマトグラフィー（LC）MS、例えば高速液体クロマトグラフィー（HPLC）MS、特にHPLC-MS/MSである。液体クロマトグラフィーは、本明細書で利用される場合、液体又は超臨界相中の化合物（すなわち代謝物）の分離を可能とする全ての技術を指す。

【0134】

質量分析のために、試料中のアナライトは、荷電分子又は分子断片を生成するためにイオン化される。その後、イオン化されたアナライト、特にイオン化されたバイオマーカー、又はその断片の質量－電荷が測定される。イオン化に先立って、試料は、プロテアーゼ、例えばトリプシンでの切断に供されてもよい。プロテアーゼは、タンパク質バイオマーカーをより小さい断片に切断する。

40

【0135】

したがって、質量分析工程は、好ましくは、決定されるべきバイオマーカーがイオン化されるイオン化工程を含む。当然、試料／溶出液中に存在する他の化合物もまたイオン化される。バイオマーカーのイオン化は、適切であるとみなされる任意の方法により、特に電子衝撃イオン化、高速原子衝突、エレクトロスプレーイオン化（ESI）、大気圧化学イオン化（APCI）、マトリックス支援レーザー脱離イオン化（MALDI）により実行され得る。

50

【0136】

好ましい実施形態において、（質量分析のための）イオン化工程は、エレクトロスプレーイオン化（ESI）によって行われる。したがって、質量分析はESI-MS（又はタンデムMSが行われる場合：ESI-MS/MS）が好ましい。エレクトロスプレーは、化学結合を破壊することなくイオンの形成をもたらすソフトイオン化法である。

【0137】

より典型的には、第3のバイオマーカー又は当該第3のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤が更に使用され、当該第3のバイオマーカーは、

（i）クレアチニンが第2のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP（ヘパリン結合タンパク質）であるか、又は

（ii）心筋トロポニンが第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT（ハプトグロビン）、若しくはPSP（膀胱タンパク質）である。

【0138】

また、本発明は、IL-6である第1バイオマーカーに特異的に結合する検出剤と、クレアチニン又は心筋トロポニンである第2バイオマーカーに特異的に結合する検出剤とを含む、感染が疑われる対象を評定するためのキットに関する。

【0139】

本明細書で使用される場合、「キット」という用語は、典型的には、別個に又は単一の容器内に提供される、上述の構成要素の集合を指す。容器はまた、典型的には、本発明の方法を実施するための説明書も含む。これらの説明書は、マニュアルの形式であってもよく、又はコンピュータ若しくはデータ処理デバイス上で実行される場合に本発明の方法において言及されるバイオマーカーの決定を実行若しくはサポートすることができるコンピュータプログラムコードにより提供されてもよい。コンピュータプログラムコードは、データストレージ媒体若しくはデバイス、例えば光学ストレージ媒体（例えば、コンパクトディスク）上に若しくは直接的にコンピュータ若しくはデータ処理デバイス上に提供されてもよく、又はダウンロードフォーマット、例えばアクセス可能なサーバー若しくはクラウドへのリンクにおいて提供されてもよい。さらに、キットは、本明細書の他の箇所において詳細に記載されている軟正目的のためにバイオマーカーの基準量のための標準品を通常は含んでもよい。本発明によるキットはまた、本発明の方法を実行するために必要な更なる成分、例えば溶媒、緩衝剤、洗浄溶液及び／又は放出された第2の分子の検出のために要求される試薬を含んでもよい。さらに、それは、本発明のデバイスを部分的に又は全体的に含んでもよい。

【0140】

より典型的には、キットは、第3のバイオマーカーに特異的に結合する検出剤を更に含み、当該第3のバイオマーカーは、

（i）クレアチニンが第2のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP（ヘパリン結合タンパク質）であるか、又は

（ii）心筋トロポニンが第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT（ハプトグロビン）、若しくはPSP（膀胱タンパク質）である。

【0141】

上記で実行された用語の定義及び説明は、本明細書及び添付の請求項において記載される全ての実施形態のために然るべく適用されることが理解されるべきである。以下の実施形態は、本発明に従って想定される特定の実施形態である。

【0142】

1. 感染が疑われる対象を評定するための方法であって、

（a）前記対象の試料中の第1のバイオマーカーの量を決定する工程であって、前記第

1 のバイオマーカーが、IL6 である、前記対象の試料中の第 1 のバイオマーカーの量を決定する工程、

(b) 前記対象の試料中の第 2 のバイオマーカーの量を決定する工程であって、前記第 2 のバイオマーカーがクレアチニン又は心筋トロポニンである、前記対象の試料中の第 2 のバイオマーカーの量を決定する工程、

(c) 前記バイオマーカーの前記量を前記バイオマーカーについての基準と比較し、かつ／又は前記バイオマーカーの前記量に基づいて感染が疑われる前記対象を評定するためのスコアを計算する工程、及び

(d) 工程 (c) で行われた前記比較及び／又は前記計算に基づいて前記対象を評定する工程

を含む、感染が疑われる対象を評定するための方法。

【0143】

2. 工程 (b) において、

(i) クレアチニンの前記量が前記第 2 のバイオマーカーとして決定される場合、前記方法が、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくは HBP (ヘパリン結合タンパク質) の量を第 3 のバイオマーカーとして決定することを更に含むか、又は

(ii) 心筋トロポニンの前記量が前記第 2 のバイオマーカーとして決定される場合、前記方法が、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT (ハプトグロビン)、若しくは PSP (胨石タンパク質) の量を第 3 のバイオマーカーとして決定することを更に含む、実施形態 1 に記載の方法。

【0144】

3. 前記対象が、救急部に来院している対象である、実施形態 1 又は 2 に記載の方法。

【0145】

4. 前記評定が、敗血症を発症するリスクの評定、及び／又は前記対象の状態が悪化するリスクの評定である、実施形態 1～3 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0146】

5. 前記基準が、敗血症を発症するリスクがあることが既知である少なくとも 1 の対象に由来する各バイオマーカーについての基準であり、好ましくは、前記バイオマーカーの各々についての量が、対応する前記基準と本質的に同一であるか若しくは類似していることが、対象が敗血症を発症するリスクがあることを示し、前記バイオマーカーの各々についての量が、対応する前記基準とは異なることが、対象が敗血症を発症するリスクがないことを示す、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0147】

6. 前記基準が、敗血症を発症するリスクがないことが既知である少なくとも 1 の対象に由来する各バイオマーカーについての基準であり、好ましくは、前記バイオマーカーの各々についての量が、対応する前記基準と本質的に同一であるか若しくは類似していることが、対象が敗血症を発症するリスクがないことを示し、前記バイオマーカーの各々についての量が、対応する前記基準と異なることが、対象が敗血症を発症するリスクがあることを示す、実施形態 1～4 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0148】

7. 前記対象が、感染症を患っているか、又は感染症を患っていることが疑われる、実施形態 1～6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【0149】

8. 前記試料が、血液試料又はそれに由来する試料である、実施形態 1～7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0150】

9. 前記対象が、ヒトである、実施形態 1～8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0151】

10. 感染が疑われる対象を評定するためのコンピュータ実装方法であって、

10

20

30

40

50

(a) 前記対象の試料中の第1のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程であって、前記第1のバイオマーカーがIL6である、前記対象の試料中の第1のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程、

(b) 前記対象の試料中の第2のバイオマーカーの量についての値を受け取る工程であって、前記第2のバイオマーカーが、心筋トロポニン又はクレアチニンである、前記対象の試料中の第2のバイオマーカーの前記量についての値を受け取る工程、

(c) 前記バイオマーカーの前記量についての値を前記バイオマーカーについての基準と比較し、かつ／又は前記バイオマーカーの前記量に基づいて感染が疑われる対象を評定するためのスコアを計算する工程、及び

(d) 工程(c)で行われた前記比較及び／又は前記計算に基づいて前記対象を評定する工程

を含む、感染が疑われる対象を評定するためのコンピュータ実装方法。

【0152】

11. 工程(b)において、

(i) クレアチニンの前記量についての値が前記第2のバイオマーカーとして受け取られる場合、前記方法が、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP（ヘパリン結合タンパク質）の量についての値を第3のバイオマーカーとして受け取ることを更に含むか、又は

(ii) 心筋トロポニンの前記量についての値が前記第2のバイオマーカーとして受け取られる場合、前記方法が、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT（ハプトグロビン）、若しくはPSP（腓石タンパク質）の量についての値を第3のバイオマーカーとして受け取ることを更に含む、実施形態10に記載の方法。

【0153】

12. 感染が疑われる対象を評定するためのデバイスであって、

(a) 前記対象の試料中の、IL6である第1のバイオマーカー及び心筋トロポニン又はクレアチニンである第2のバイオマーカーの量を決定するための測定ユニットであって、前記第1のバイオマーカー及び前記第2のバイオマーカーに対する検出システムを含む、測定ユニットと、

(b) 前記測定ユニットに動作可能に連結された評価ユニットであって、好ましくは実施形態1～9のいずれか1つに記載されるような前記第1のバイオマーカー及び前記第2のバイオマーカーについての保存された基準を有するデータベースと、好ましくは実施形態1～9のいずれか1つに記載されるような前記第1のバイオマーカー及び前記第2のバイオマーカーの前記量と基準との比較を実行するための、及び／又は前記バイオマーカーの前記量に基づいて感染が疑われる前記対象を評定するためのスコアの計算を実行するための、並びに前記比較に基づいて前記対象を評定するための命令を含むデータプロセッサと、を含み、前記バイオマーカーの前記量についての値を前記測定ユニットから自動的に受け取ることができる、評価ユニットと

を含む、感染が疑われる対象を評定するためのデバイス。

【0154】

13. 前記測定ユニットが、第3のバイオマーカーを決定し、かつ前記第3のバイオマーカーに対する検出システムを含み、前記データベースが、第3のバイオマーカーについての保存された基準を含み、前記第3のバイオマーカーが、

(i) クレアチニンが前記第2のバイオマーカーである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP（ヘパリン結合タンパク質）であるか、又は

(ii) 心筋トロポニンが前記第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT（ハプトグロビン）、若しくはPSP（腓石タンパク質）である、実施形態12に記載のデバ

10

20

30

40

50

イス。

【0155】

14. 前記検出システムが、前記バイオマーカの各々を特異的に検出することができる少なくとも1つの検出剤を含む、実施形態12又は13に記載のデバイス。

【0156】

15. 感染が疑われる対象を評定するためのデバイスであって、IL6である第1のバイオマーカ及び第2のバイオマーカについての保存された基準を有するデータベースであって、前記第2のバイオマーカがクレアチニン又は心筋トロポニンである、データベースと、好ましくは実施形態1～11のいずれか1つに記載されるような前記第1のバイオマーカ及び前記第2のバイオマーカの前記量と基準との比較を実行するための、並びに前記比較に基づいて前記対象を評定するための命令を含むデータプロセッサと、を含む評価ユニットであって、前記対象の試料中の決定された前記バイオマーカの前記量についての値を受け取ることができる、評価ユニットを含む、感染が疑われる対象を評定するためのデバイス。

【0157】

16. 前記データベースが、第3のバイオマーカについての保存された基準を含み、前記第3のバイオマーカが、

(i) クレアチニンが前記第2のバイオマーカである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP（ヘパリン結合タンパク質）であるか、又は

(ii) 心筋トロポニンが前記第2のバイオマーカである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT（ハプトグロビン）、若しくはPSP（腓石タンパク質）である、実施形態15に記載のデバイス。

【0158】

17. 感染が疑われる対象を評定するための、i) IL6である第1のバイオマーカ及び第2のバイオマーカであって、前記第2のバイオマーカが、心筋トロポニン若しくはクレアチニンである、第1のバイオマーカ及び第2のバイオマーカ、又はii) 前記第1のバイオマーカに特異的に結合する検出剤及び前記第2のバイオマーカに特異的に結合する検出剤の使用。

【0159】

18. 第3のバイオマーカ又は前記第3のバイオマーカに特異的に結合する検出剤が追加的に使用され、前記第3のバイオマーカが、

(i) クレアチニンが前記第2のバイオマーカである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋トロポニン、ESM-1、若しくはHBP（ヘパリン結合タンパク質）であるか、又は

(ii) 心筋トロポニンが前記第2のバイオマーカである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT（ハプトグロビン）、若しくはPSP（腓石タンパク質）である、実施形態17に記載の使用。

【0160】

19. IL6である第1のバイオマーカに特異的に結合する検出剤と、第2のバイオマーカに特異的に結合する検出剤とを含む、感染が疑われる対象を評定するためのキットであって、前記第2のバイオマーカが、クレアチニン又は心筋トロポニンである、キット。

【0161】

20. 前記キットが、第3のバイオマーカに特異的に結合する検出剤を更に含み、前記第3のバイオマーカが、

(i) クレアチニンが前記第2のバイオマーカである場合、アルブミン、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、心筋

10

20

30

40

50

トロポニン、ESM-1、若しくはHBP（ヘパリン結合タンパク質）であるか、又は
（ii）心筋トロポニンが前記第2のバイオマーカーである場合、ビリルビン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HAPT（ハプトグロビン）、若しくはPSP（腓石タンパク質）である、実施形態19に記載のキット。

【0162】

21．前記評定が敗血症を発症するリスクの評定である、実施形態1～20のいずれか1つに記載の方法、デバイス、使用又はキット。

【0163】

22．48時間以内に敗血症を発症するリスクが予測される、実施形態1～21のいずれか1つに記載の方法、デバイス、使用又はキット。 10

【0164】

本明細書を通して引用された全ての参考文献は、上記で具体的に言及された開示内容及びその全体に関して本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0165】

実施例1：バイオマーカーの決定

GDF-15の決定について、Elec Sys（登録商標）Electro-Chemiluminescence（ECL）技術及びアッセイ方法を以下に簡単に説明する。
試験したマーカーの濃度を、cobas e801分析装置によって決定した。Cobas e801分析装置によるGDF-15の検出は、Elec Sys（登録商標）Electro-Chemiluminescence（ECL）技術に基づいている。簡潔には、ビオチン標識及びルテニウム標識抗体をそれぞれの量の未希釈試料と合わせ、分析装置でインキュベートする。続いて、ビオチン標識免疫複合体の結合を促進するために、ストレプトアビジン被覆磁性微粒子を添加し、機器でインキュベートする。このインキュベーション工程の後、反応混合物を測定セルに移し、そこでビーズを電極の表面に磁氣的に捕捉する。次いで、結合したイムノアッセイ複合体を遊離の残りの粒子から分離するために、その後のECL反応のためのトリプロピルアミン（TPA）を含有するProCell M緩衝液を測定セルに導入する。次いで、作用電極と対電極との間の電圧の誘導は、ルテニウム錯体及びTPAによる光子の放出をもたらす反応を開始させる。光電子増倍管によって得られた電気化学発光シグナルは、記録され、それぞれの分析物の濃度レベルを示す数値に変換される。 20

【0166】

TNTHS又はcTNT h（心筋トロポニンT）を、cobas Elec Sys（登録商標）ECLIAプラットフォーム（Roche Diagnostics、ドイツからのECLIAアッセイ）用に関連されたサンドイッチ免疫アッセイである高感度-cTropo n i n T用の市販のECLIAアッセイで測定した。このアッセイは、cT n T hに特異的に結合するビオチン化モノクローナル抗体及びルテニウム化モノクローナル抗体を含む。各血清試料から50 µLを使用し、cobas e801分析装置（Roche Diagnostics、ドイツ）で希釈せずに測定した。 40

【0167】

IL6（インターロイキン6）を、cobas Elec Sys（登録商標）ECLIAプラットフォーム（Roche Diagnostics、ドイツからのECLIAアッセイ）用に関連されたサンドイッチ免疫アッセイであるインターロイキン-6用の市販のECLIAアッセイで測定した。このアッセイは、IL-6に特異的に結合するビオチン化モノクローナル抗体及びルテニウム化モノクローナル抗体を含む。各血清試料から30 µLを使用し、cobas e801分析装置（Roche Diagnostics、ドイツ）で希釈せずに測定した。

【0168】

ESM1（Endothelial cell-specific molecule 50

1) は、cobas Elecsys (登録商標) ECLIAプラットフォーム (Roche Diagnostics、Germany) からのECLIAアッセイ) 用に自社で開発されたサンドイッチイムノアッセイである、ESM-1用のロバストなプロトタイプECLIAアッセイで測定した。アッセイは、ESM-1に特異的に結合するビオチン化及びルテニウム化モノクローナル抗体を含む。各血清試料から20 µLを使用し、cobas e601分析装置 (Roche Diagnostics、ドイツ) で希釈せずに測定した。

【0169】

PSP (膀胱タンパク質) を市販のAbionic Platform (Abionic、スイス) で測定した。30 µL EDTA-血漿試料からのPSPを定量するナノ流体PSP (膀胱タンパク質) イムノアッセイ。試験原理は、抗PSP抗体が固定化されているナノメートルサイズのチャンネルを通る、蛍光標識検出抗体を含有する溶液と数秒間予め混合された検体の通過に依存する。これらの抗体は、蛍光検出抗PSP抗体に結合したPSPを捕捉する。abioSCOPEは、PSPセンサからの蛍光発光を読み取り、高度なシグナル処理を使用して、アッセイの埋め込まれたロット特異的較正のおかげでシグナルを濃度に変換する。

【0170】

CREP2 (クレアチニン) : この酵素的方法は、クレアチナーゼ、クレアチナーゼ及びサルコシンオキシダーゼの助けを借りるグリシン、ホルムアルデヒド及び過酸化水素へのクレアチニンの変換に基づく。ペルオキシダーゼによって触媒されると、遊離した過酸化水素は4-アミノフェナゾン及びHTIB a) と反応してキノンイミン色素原を形成する。形成されるキノンイミン色素原体の色強度は反応混合物中のクレアチニン濃度に正比例している。Roche Diagnostics (Germany) からのアッセイ。1.7 µLの血漿を分析した。試料をcobas c 501分析装置 (Roche Diagnostics、Germany) 上で測定した。

【0171】

LDHI2 (乳酸デヒドロゲナーゼ) : UVアッセイ 乳酸デヒドロゲナーゼはピルビン酸へのL-乳酸の変換を触媒し、NADは該プロセスにおいてNADHに還元される。L-乳酸+NAD+LDHピルビン酸+NADH+H+NADH形成の初期速度は触媒性LDH活性に正比例している。これは、吸光度の増加を測光的に測定することによって決定される。Roche Diagnostics (Germany) からのアッセイ。2.2 µLの血漿を分析した。試料をcobas c 501分析装置 (Roche Diagnostics、Germany) 上で測定した。

【0172】

HAPT2 (ハプトグロビン) : 比濁法により決定される特異的抗血清との沈殿物を形成するヒトハプトグロビン用の免疫比濁アッセイ。3.9 µLの血漿を分析した。試料をcobas c 501分析装置 (Roche Diagnostics、Germany) 上で測定した。

【0173】

HBP (ヘパリン結合タンパク質) : HBPの決定は、ポリエチレングリコールポリマー (PEG) の存在下で最適なpH条件において循環性HBPと、クロロメチルマイクロ粒子に結合した鳥類単一特異性ポリクローナル抗体との間で起こる比濁反応に基づく。変化の規模は試験試料中のHBPの量に比例している。Axis-Shield Diagnostics Ltd. (Scotland) からの試薬。10 µLの血漿を分析した。試料をcobas c 501分析装置 (Roche Diagnostics、Germany) 上で測定した。

【0174】

カルプロテクチン : Gentian (Norway) カルプロテクチンイムノアッセイは、ヒト血漿及び血清試料中のカルプロテクチンのin vitro診断試験のための粒子増強比濁法イムノアッセイ (PETIA) である。試料をcobas c 501分析

10

20

30

40

50

装置 (Roche Diagnostics, Germany) 上で測定した。

【0175】

BILI (ビリルビン) : ジアゾ化されたスルファニル酸は、亜硝酸ナトリウム及びスルファニル酸を低い pH で組み合わせることにより形成される。試料中のビリルビン (非共役型) は、カフェイン/ベンゾエート/アセテート/EDTA の混合物中への希釈により可溶化される。ジアゾ化されたスルファニル酸を添加すると、抱合型ビリルビン (モノ及びジグルクロニド (diglucoronides)) 及びデルタフォーム 2 (アルブミンに共有結合したビリタンパク質-ビリルビン) を含む可溶化されたビリルビンがジアゾビリルビンに変換され、ジアゾビリルビンは 540 nm で吸収する総ビリルビンに相当する赤色発色団であり、二色性 (540、700 nm) エンドポイント技術を用いて測定される。試料ブランク補正が使用される。

10

【0176】

ALAT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) : アラニンアミノトランスフェラーゼは、 α -ケトグルタル酸 (α -KG) への L-アラニンのアミノ基転移を触媒して、L-グルタミン酸及びピルビン酸を形成させる。形成されるピルビン酸は、還元されたニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) の同時の酸化と共に乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) により乳酸に還元される。吸光度における変化は、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性に正比例しており、二色性 (340、700 nm) レート技術を使用して測定される。

20

【0177】

ASAT (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) は、L-アスパラギン酸から α -ケトグルタル酸へのアミノ基転移を触媒して、L-グルタミン酸及びオキサロ酢酸を形成させる。形成されるオキサロ酢酸は、還元されたニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) の同時の酸化と共にリンゴ酸デヒドロゲナーゼ (MDH) によりリンゴ酸に還元される。NADH への変換に起因する経時的な吸光度における変化は、AST 活性に正比例しており、例えば二色性 (340、700 nm) レート技術を使用して測定される。

30

【0178】

ALB (アルブミン) : 可溶化剤の存在下で、BCP は pH 4.9 でアルブミンに結合する。アルブミン-BCP 複合体の量はアルブミン濃度に正比例する。複合体は 600 nm で吸収し、多色性 (600、540、700 nm) エンドポイント技術を使用して測定される。

40

【0179】

CRP (C 反応性タンパク質) : CRP に対するモノクローナル抗体で被覆されたポリスチレン粒子は、CRP を含む検体と反応し、凝集する。凝集は、光シグナルの散乱を誘発する。散乱光の強度は、試料中の CRP の濃度に比例する。定量は、公知の CRP 標準と比較して行われる。

【0180】

実施例 2 : TRIAGE Study からの患者の分析

TRIAGE Study, Kantonsspital Aarau, Switzerland, Emergency Department. (Schuetz 2013, BMC emergency medicine, 13 (1), 12).

50

【0181】

医学的緊急事態のために救急部 (ED) のケアを受けようとしている全ての連続患者を ED 入院時に含めた。以下に従って、合計 4000 人の患者から、入院時に感染が疑われる患者のサブセットを選択し、可能性の高い敗血症症例群又は感染対照群に分類した。

【0182】

● 症例 (N=64) : ICU に入院していたか、又は Rhee 2017, 「Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-20

50

14.」、JAMA 318(13):1241-1249の基準を満たす場合、ED診断の48時間以内に悪化／より高い重症度を有する、可能性が高い敗血症症例。

● 対照(N=207): ED来院の48時間以内に感染が疑われるが敗血症を有しない患者。

【0183】

ロジスティック回帰を介してマーカーを数学的に組み合わせて、「受信者動作特性曲線下面積」(AUC)をマーカー性能についての一般的尺度として使用した。

【0184】

単一のマーカーより少なくとも1パーセンテージポイント改善されたAUCを有するマーカー対の組合せ(二変量マーカー組合せ)を表1に示す。

【表1】

表1: 二変量マーカー組合せ、並びにそれらの連帯的性能(AUC, bi)、第1のマーカー(AUC, 1)及び第2のマーカー(AUC, 2)の単変量性能の他に、最良の単一マーカーに対する二変量マーカーの性能向上(Impr. AUC)。

マーカー	AUC.bi	AUC.1	AUC.2	Impr.AUC
IL6 + CREP2	0.8414	0.7328	0.7903	0.0511
IL6 + TNTHS	0.8385	0.7328	0.7967	0.0419

【0185】

少なくとも1パーセンテージ点だけ二変量マーカーペアの他に3つ全ての単一マーカーに対してAUCの向上を有するマーカートリプレットの組合せ(三変量マーカー組合せ)を表2に示す。

【表2】

表2: 三変量マーカー組合せ、並びにそれらの連帯的性能(AUC, tri)、表1に列記される最初の2つのマーカーの二変量性能(AUC, bi)、第1のマーカー(AUC, 1)、第2のマーカー(AUC, 2)及び第3のマーカー(AUC, 3)の単変量性能の他に、二変量マーカーに対する三変量マーカーの性能向上(Impr. AUC)。

マーカー	AUC.tri	AUC.bi	AUC.1	AUC.2	AUC.3	Impr.AUC
IL6 + CREP2 + ALB	0.8523	0.8414	0.7328	0.7903	0.6701	0.0109
IL6 + CREP2 + BILI	0.8648	0.8414	0.7328	0.7903	0.6829	0.0234
IL6 + CREP2 + ASAT	0.8790	0.8414	0.7328	0.7903	0.6939	0.0376
IL6 + CREP2 + ALAT	0.8692	0.8414	0.7328	0.7903	0.6004	0.0278
IL6 + CREP2 + TNTHS	0.8637	0.8414	0.7328	0.7903	0.7967	0.0223
IL6 + CREP2 + ESM1	0.8515	0.8414	0.7328	0.7903	0.7280	0.0101
IL6 + CREP2 + HBP	0.8565	0.8414	0.7328	0.7903	0.5094	0.0151
IL6 + TNTHS + BILI	0.8572	0.8385	0.7328	0.7967	0.6829	0.0187
IL6 + TNTHS + ASAT	0.8618	0.8385	0.7328	0.7967	0.6939	0.0233
IL6 + TNTHS + ALAT	0.8543	0.8385	0.7328	0.7967	0.6004	0.0158
IL6 + TNTHS + PSP	0.8516	0.8385	0.7328	0.7967	0.7372	0.0131
IL6 + TNTHS + HAPT2	0.8528	0.8385	0.7328	0.7967	0.5641	0.0143

【0186】

単一マーカーに対する向上を有しないマーカーの二変量組合せの例を表3に示す。

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3：二変量マーカー組合せ、並びにそれらの連带的性能（AUC. bi）、第 1 のマーカー（AUC. 1）及び第 2 のマーカー（AUC. 2）の単変量性能の他に、最良の単一マーカーに対する二変量マーカーの性能向上（Impr. AUC）。

マーカー	AUC.bi	AUC.1	AUC.2	Impr.AUC
IL6 + カルプロテクチン	0.7235	0.7328	0.5801	-0.0094
IL6 + LDHI2	0.7315	0.7328	0.5740	-0.0013
IL6 + CRP	0.7321	0.7328	0.6194	-0.0008

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061580

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/68 G01N33/70
ADD.

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)
G01N

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ANDALUZ-OJEDA DAVID ET AL: "A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis", CYTOKINE, vol. 57, no. 3, 1 March 2012 (2012-03-01), pages 332-336, XP055851304, US ISSN: 1043-4666, DOI: 10.1016/j.cyto.2011.12.002 abstract; p. 333, par.: 2.1.1. Inclusion criteria; p. 334, par. : Predictive value of the combined interleukin score for mortality; ----- -/--	1-17

☒ 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

"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

19 September 2022

Date of mailing of the international search report

18/11/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schalich, Juliane

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061580

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PETILÄ VILLE ET AL: "Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis", INTENSIVE CARE MEDICINE , vol. 28, no. 9 1 September 2002 (2002-09-01), pages 1220-1225, XP055851305, Berlin/Heidelberg ISSN: 0342-4642, DOI: 10.1007/s00134-002-1416-1 Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/content/pdf/ 10.1007/s00134-002-1416-1.pdf abstract; p. 1221, par.: Patients, and par.: Laboratory measurements; p. 1233, par.: Discussion -----	1-17
X	JOHN JIJO ET AL: "Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients", JOURNAL OF CRITICAL CARE, vol. 25, no. 2, 1 June 2010 (2010-06-01), pages 270-275, XP055953624, US ISSN: 0883-9441, DOI: 10.1016/j.jcrc.2009.12.001 abstract and par. 2.1. "Patient population"; table 1; p. 271, par. 2.2. "Troponin-I assay:" p. 273, par. 3.1. "Troponin-I as prognosticator of mortality" -----	1,2,4,6, 7,13,14
A	OSTERMANN MARLIES ET AL: "Cardiac Troponin Release is Associated with Biomarkers of Inflammation and Ventricular Dilatation During Critical Illness", SHOCK, vol. 47, no. 6, 1 June 2017 (2017-06-01), pages 702-708, XP055854979, US ISSN: 1073-2322, DOI: 10.1097/SHK.0000000000000811 abstract; p. 703, par. "Laboratory analyses"; table 3; and p. 705, par.: "Association between troponin levels and inflammatory markers" ----- -/--	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061580

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ALTMANN DAVID R. ET AL: "Elevated Cardiac Troponin I in Sepsis and Septic Shock: No Evidence for Thrombus Associated Myocardial Necrosis", PLOS ONE, vol. 5, no. 2, 3 February 2010 (2010-02-03), page e9017, XP055953462, DOI: 10.1371/journal.pone.0009017 p. 5, par. Conclusion -----	1-17
A	REDING THERESIA ET AL: "The pancreas responds to remote damage and systemic stress by secretion of the pancreatic secretory proteins PSP/regI and PAP/regIII", ONCOTARGET, vol. 8, no. 18, 2 May 2017 (2017-05-02), pages 30162-30174, XP055954131, DOI: 10.18632/oncotarget.16282 the whole document -----	1-17
A	GAO MIN ET AL: "Use of blood urea nitrogen, creatinine, interleukin-6, granulocyte-macrophage colony stimulating factor in combination to predict the severity and outcome of abdominal sepsis in rats", INFLAMMATION RESEARCH , vol. 61, no. 8 29 May 2012 (2012-05-29), pages 889-897, XP055851180, CH ISSN: 1023-3830, DOI: 10.1007/s00011-012-0481-3 Retrieved from the Internet: URL: http://link.springer.com/article/10.1007/s00011-012-0481-3/fulltext.html abstract; p. 892, par.: Discrimination of prognostic performances, and Fig. 4 ----- -/--	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061580

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DING YING ET AL: "Interleukin 6 increases dysfunction of organs in sepsis rats through sirtuin 1", INT J CLIN EXP MED , vol. 7, no. 9 15 September 2014 (2014-09-15), pages 2593-2598, XP055850684, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4211764/pdf/ijcem0007-2593.pdf abstract; Fig. 1-3; p. 2596 -----	1-17
A	US 2009/318775 A1 (MICHELSON SETH [US] ET AL) 24 December 2009 (2009-12-24) abstract; Fig. 13; Example 2, Fig. 17; Example 7; par. 0142, 0143; par. 0167- 0209 par. 0171-0173, 0179 par. 0214 -----	1-17
A	US 6 190 872 B1 (SLOTMAN GUS J [US]) 20 February 2001 (2001-02-20) co. 4, li. 62 till co. 5, li. 12; co. 10, li. 24-48; Example 9, Table 1; co. 9, li. 40-56 co. 8, li. 40-45 co. 10, li. 6-12; -----	1-15
X	ZHOU FEI ET AL: "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study", THE LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 395, no. 10229, 11 March 2020 (2020-03-11), pages 1054-1062, XP086105445, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 [retrieved on 2020-03-11] abstract; p. 1055-1056, par.: "Laboratory procedures" and "Definitions"; p. 1060, co. 1 -----	1-7, 13, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061580

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& Zhou Fei ET AL: "Supplementary appendix: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study", The Lancet, vol. 395, no. 10229, 1 March 2020 (2020-03-01), pages 1054-1062, XP055954482, AMSTERDAM, NL ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3 -----	
	WO 2020/169819 A1 (BRAHMS GMBH [DE]; LINKÖPING UNIV HOSPITAL [SE]) 27 August 2020 (2020-08-27) claims 1 and 4; p. 55, li. 3-29; p. 49, li. 39-41; p. 72, li. 8-26 p. 10, li. 26-28; -----	1-17

5

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/061580

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009318775 A1	A1	24-12-2009	AU 2009228145 A1	01-10-2009
			BR PI0910608 A2	26-07-2016
			CA 2719625 A1	01-10-2009
			CA 3029513 A1	01-10-2009
			CN 102047255 A	04-05-2011
			CN 106126881 A	16-11-2016
			CN 106126886 A	16-11-2016
			EP 2274699 A1	19-01-2011
			EP 3432175 A1	23-01-2019
			HK 1231579 A1	22-12-2017
			HK 1231580 A1	22-12-2017
			IL 208323 A	30-11-2016
			JP 5550633 B2	16-07-2014
			JP 5864642 B2	17-02-2016
			JP 6178358 B2	09-08-2017
			JP 2011523473 A	11-08-2011
			JP 2014130629 A	10-07-2014
			JP 2015145879 A	13-08-2015
			JP 2017181507 A	05-10-2017
			JP 2019070669 A	09-05-2019
			KR 20110003352 A	11-01-2011
			KR 20150045527 A	28-04-2015
			KR 20170138578 A	15-12-2017
			MX 337333 B	26-02-2016
			MX 358656 B	29-08-2018
			NZ 588741 A	30-04-2014
			NZ 614566 A	29-08-2014
			NZ 627239 A	24-12-2015
			NZ 712746 A	28-10-2016
			RU 2010143465 A	10-05-2012
			RU 2015123307 A	27-11-2015
			SG 177936 A1	28-02-2012
			SG 177937 A1	28-02-2012
			SG 177938 A1	28-02-2012
			US 2009318775 A1	24-12-2009
			US 2012053425 A1	01-03-2012
			US 2013185089 A1	18-07-2013
			US 2014046683 A1	13-02-2014
			WO 2009120909 A1	01-10-2009

US 6190872	B1	20-02-2001	NONE	

WO 2020169819 A1	A1	27-08-2020	CA 3126202 A1	27-08-2020
			CN 113424065 A	21-09-2021
			EP 3928099 A1	29-12-2021
			JP 2022521390 A	07-04-2022
			US 2022187313 A1	16-06-2022
			WO 2020169819 A1	27-08-2020

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/EP2022/061580

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, a cardiac troponin, and bilirubin for assessing a subject with suspected infection.

2. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, a cardiac troponin, and Alanine aminotransferase for assessing a subject with suspected infection.

3. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, a cardiac troponin, and Aspartate aminotransferase for assessing a subject with suspected infection.

4. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, a cardiac troponin, and HAPT (haptoglobin) for assessing a subject with suspected infection.

5. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, a cardiac troponin, and PSP (Pancreatic Stone Protein) for assessing a subject with suspected infection.

6. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, creatinine and albumin for assessing a subject with suspected infection.

7. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, creatinine and at least one of Bilirubin, Alanine aminotransferase, Aspartate aminotransferase for assessing a subject with suspected infection.

8. claims: 1-17 (partially)

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/EP2022 /061580

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Determination of a marker panel comprising IL-6, creatinine and cardiac troponin for assessing a subject with suspected infection.

9. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, creatinine and ESM-1 for assessing a subject with suspected infection.

10. claims: 1-17 (partially)

Determination of a marker panel comprising IL-6, creatinine and HBP (Heparin-binding protein) for assessing a subject with suspected infection.

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2022/061580

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-17 (partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,J
P,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,N
A,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

- (72)発明者 グリューネバルト, フェリックス
ドイツ国 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ノンネンバルト 2, ロシュ ダイアグノスティックスゲー
エムベアー
- (72)発明者 イェーガー, ヴィクトル・ヨハン・ラウル
スイス国 6 3 4 3 ロートクロイツ, フォルレンシュトラッセ 2, ロシュ ダイアグノスティッ
クス インターナツィオナール アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 クラマー, マルティン
ドイツ国 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ノンネンバルト 2, ロシュ ダイアグノスティックスゲー
エムベアー
- (72)発明者 シュッツ, フィリップ
スイス国 5 0 0 1 アーラウ, テルシュトラッセ 25, カントンシュピタル・アーラウ
- (72)発明者 フォン ホルタイ, マリア
スイス国 6 3 4 3 ロートクロイツ, フォルレンシュトラッセ 2, ロシュ ダイアグノスティッ
クス インターナツィオナール アクチェンゲゼルシャフト
- (72)発明者 ヴェーバー, シュテフェン
ドイツ国 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ノンネンバルト 2, ロシュ ダイアグノスティックスゲー
エムベアー
- (72)発明者 ベクマイヤー, ハイケ
ドイツ国 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ノンネンバルト 2, ロシュ ダイアグノスティックスゲー
エムベアー
- (72)発明者 ビーンヒューズーテレン, ウルスラーヘンリケ
ドイツ国 8 2 3 7 7 ペンツベルク, ノンネンバルト 2, ロシュ ダイアグノスティックスゲー
エムベアー

F ターム (参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 DA20 DA36 DA38 DA43 DA53 JA01