

(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2015-507205  
(P2015-507205A)

(43) 公表日 平成27年3月5日(2015.3.5)

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

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号 特願2014-556805 (P2014-556805)  
 (86) (22) 出願日 平成25年2月12日 (2013.2.12)  
 (85) 翻訳文提出日 平成26年10月6日 (2014.10.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/025763  
 (87) 国際公開番号 W02013/120114  
 (87) 国際公開日 平成25年8月15日 (2013.8.15)  
 (31) 優先権主張番号 61/597,810  
 (32) 優先日 平成24年2月12日 (2012.2.12)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 514203133  
 ビージー メディシン, インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O  
 2451, ウォルサム, ウィンター スト  
 リート 880, スイート 210  
 (74) 代理人 100079108  
 弁理士 稲葉 良幸  
 (74) 代理人 100109346  
 弁理士 大貫 敏史  
 (74) 代理人 100117189  
 弁理士 江口 昭彦  
 (74) 代理人 100134120  
 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 有害事象のリスク因子および予測

(57) 【要約】

【課題】有害事象のリスク因子および予測に関する。  
 【解決手段】ヒトにおける有害事象のリスクを診断するためのバイオマーカー、方法、システムおよび関連する教示が開示され、有害事象は、不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、あらゆる原因による死、および冠状動脈血管再生手術を受ける候補になることであり得る。

【選択図】 図 1

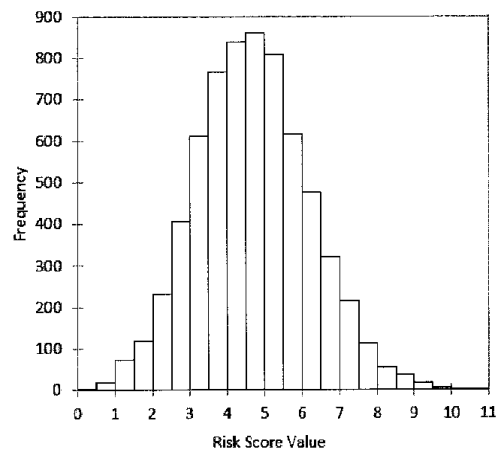


Figure 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法であって：

ヒト由来試料における、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ - 2 ミクログロブリン、C 反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質 A 1（ApoA1）、アポリポタンパク質 B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）を含むバイオマーカーの 1 セットのレベルを測定する工程；

バイオマーカーの測定レベルの重みづけを含む、前記ヒトについてのリスクスコアを計算する工程；および

前記ヒトが有害事象を被る可能性を識別するために、前記リスクスコアを使用する工程であって、前記有害事象が不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、あらゆる原因による死、および冠状動脈血管再生手術を受ける候補になることから選択される、工程；

を含む、方法。

**【請求項 2】**

ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法であって：

ヒトから得た試料における、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ - 2 ミクログロブリン、C 反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質 A 1（ApoA1）、アポリポタンパク質 B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）を含むバイオマーカーの 1 セットの測定レベルを受け取る工程；

バイオマーカーの測定レベルの重みづけを含む、前記ヒトについてのリスクスコアを計算する工程；および

前記ヒトが有害事象を被る可能性を識別するために、前記リスクスコアを使用する工程であって、前記有害事象が不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、あらゆる原因による死、および冠状動脈血管再生手術を受ける候補になることから選択される、工程；

を含む、方法。

**【請求項 3】**

ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法であって：

コンピュータ読取可能媒体を含むコンピュータに、ヒトから得た試料における、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ - 2 ミクログロブリン、C 反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質 A 1（ApoA1）、アポリポタンパク質 B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）を含むバイオマーカーの 1 セットのレベルの測定値を入力する工程；

前記ヒトが有害事象を被る可能性を識別するために、前記コンピュータに、バイオマーカーの測定レベルの重みづけを含む前記ヒトについてのリスクスコアの計算をさせる工程であって、前記有害事象が、不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、あらゆる原因による死、および冠状動脈血管再生手術を受ける候補になることから選択される、工程；

を含む、方法。

**【請求項 4】**

前記バイオマーカーのセットが、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）を含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 5】**

ヒトにおける有害事象の可能性に関する情報を、送信する、表示する、格納するもしくは印刷する；またはユーザインターフェース装置、コンピュータ読取可能記憶媒体、ローカルコンピュータシステムもしくはリモートコンピュータシステムに出力する工程を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記情報が、リスクスコアまたはその等価物である、請求項 5 に記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 7】

個体が有害事象を被る可能性が増加していると識別される場合に、処置を推奨する、認可する、または適用する工程を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 8】

リスクスコアが参照リスクスコアより大きい場合に前記ヒトが有害事象を有する可能性が増加していると識別する工程、および、リスクスコアが参照リスクスコアより小さい場合に前記ヒトが有害事象を有する可能性が低下していると識別する工程を含む、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 9】

参照リスクスコアが、標準または閾値であり、任意選択により上限および下限を含む、請求項 10 に記載の方法。

10

## 【請求項 10】

計算が、適切にプログラムされたコンピュータを使用して実施される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 11】

バイオマーカーの測定レベルが、免疫学的分析、比色定量分析、比濁分析およびフローサイトメトリーの少なくとも1つにより決定される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 12】

試料が血液を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

20

## 【請求項 13】

リスクが短期リスクである、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 14】

リスクスコアが、ヒトの年齢およびヒトの臨床上的リスク因子の重みづけされた計量値の少なくとも1つをさらに含み、前記臨床上的リスク因子が、現在の喫煙状態、糖尿病の存在、収縮期血圧、拡張期血圧、ボディマス指数、総コレステロール、HDLコレステロール、およびLDLコレステロールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 15】

ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法の実施に使用するためのプログラム指示を含むコンピュータ記憶媒体であって、

30

コンピュータシステムの1台または複数台のプロセッサによる前記プログラム指示の実行は、前記1台または複数台のプロセッサに、ヒトから得た試料からのバイオマーカーの1セットの測定レベルに基づいて、ヒトについてのリスクスコアを計算させ、これにより前記ヒトについての有害事象のリスクを識別する工程を実施させ、

前記計算は、前記バイオマーカーのセットの、バイオマーカーの測定レベルの重みづけおよび前記重みづけされた測定レベルの加算を含み、

前記バイオマーカーのセットは、癌胎児性抗原 (CEA)、ベータ - 2 ミクログロブリン、C 反応性タンパク質 (CRP)、アポリポタンパク質 A 1 (ApoA1)、アポリポタンパク質 B (ApoB)、トランスフェリン、およびリポタンパク質 (a) を含み、

40

前記有害事象は、不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、あらゆる原因による死、および冠状動脈血管再生手術を受ける候補になることから選択される、コンピュータ記憶媒体。

## 【請求項 16】

ヒトにおける有害事象のリスクを診断するシステムであって、

ヒト由来試料を得るように適合された試料収集装置と、

前記試料収集装置を使用して収集されたヒト由来試料における、癌胎児性抗原 (CEA)、ベータ - 2 ミクログロブリン、C 反応性タンパク質 (CRP)、アポリポタンパク質 A 1 (ApoA1)、アポリポタンパク質 B (ApoB)、トランスフェリン、およびリポタンパク質 (a) を含むバイオマーカーの1セットのレベルを測定するように適合された分析機器と

50

、  
前記ヒトにおける有害事象のリスクを識別するために、前記ヒトについてのリスクスコアの計算を実施するように適合された、適切にプログラムされたコンピュータであって、前記リスクスコアの計算が前記分析機器により測定されたバイオマーカのレベルの重みづけを含む、適切にプログラムされたコンピュータとを含み、

前記有害事象は、不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、あらゆる原因による死、および冠状動脈血管再生手術を受ける候補になることから選択される、システム。

【請求項 17】

前記バイオマーカのセットが、N末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) を含む、請求項 15 に記載のコンピュータ記憶媒体または請求項 16 に記載のシステム。

10

【請求項 18】

プログラム指示の実行が、ヒトにおける有害事象の可能性に関する情報を、送信させる、表示させる、格納させるもしくは印刷させる；またはユーザインターフェース装置、コンピュータ読取可能記憶媒体、ローカルコンピュータシステムもしくはリモートコンピュータシステムに出力させる、請求項 15 または 17 に記載のコンピュータ記憶媒体。

【請求項 19】

適切にプログラムされたコンピュータが、ヒトにおける有害事象の可能性に関する情報を送信する、表示する、格納するもしくは印刷する；またはユーザインターフェース装置、コンピュータ読取可能記憶媒体、ローカルコンピュータシステムもしくはリモートコンピュータシステムに出力するように適合されている、請求項 16 または 17 に記載のシステム。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

背景技術

医療費は毎年増加している。有害な健康上の事象（例えば、不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による (all-cause) 脳卒中、心不全、およびあらゆる原因による死、ならびに冠状動脈血管再生手術を受ける候補になること）のリスクにさらされている個体を早期検出し、診断することにより、効果的な処置を早期に開始することが可能となり、長期的にヘルスケアシステムに対する費用が抑えられる。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0002】

このように、不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、およびあらゆる原因による死、ならびに冠状動脈血管再生手術を受ける候補になることなどの有害な健康上の事象に関するリスクが最も高い個体について検出および処置の両方を改善することが必要とされている。

【課題を解決するための手段】

40

【0003】

バイオマーカのセットが、個体（つまりヒト）が不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、もしくはあらゆる原因による死を被るまたは冠状動脈血管再生手術を受ける候補になるリスクの予測因子となることが発見された。特に、本明細書で特定されるバイオマーカのセットは、ヒトが不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、もしくはあらゆる原因による死を被るかまたは冠状動脈血管再生手術を受ける候補になるかの予測について、従来の臨床的リスク因子（例えば、年齢、喫煙状態、およびコレステロールレベル）と比較して優れた識別力を示すことが分かった。これらの臨床目的（または適応症）は独立して開示されたバイオマーカのセット（またはバイオマーカパネル）と関係しているが、

50

便宜と簡潔さのために、本明細書の各適応症を個別におよび集約して「有害事象」と称し、この「有害事象」により特別に参照される適応症の1つまたは複数が置換され得る。すなわち、疑いを避けるために述べると、本明細書の教示の文脈で他に理解されない限り、「有害事象」という表現が使用されるときは常に、不安定狭心症、虚血性脳卒中、非虚血性脳卒中、あらゆる原因による脳卒中、心不全、あらゆる原因による死、および冠状動脈の血管再生外科手術を受ける候補になることの1つまたは複数で「有害事象」を置換することができる。

【0004】

より具体的には、本教示の様々な実施形態において、バイオマーカーのセットは、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ-2ミクログロブリン、C反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質A1（ApoA1）、アポリポタンパク質B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）を含む。またいくつかの実施形態において、バイオマーカーのセットは、さらにN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）を含むことができる。

10

【0005】

従って、1つの態様では、本教示は、ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法を提供する。方法は、一般的に、ヒト由来試料における、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ-2ミクログロブリン、C反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質A1（ApoA1）、アポリポタンパク質B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）、ならびに任意選択によりN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）を含むバイオ

20

【0006】

いくつかの実施形態において、ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法は、ヒトから得た試料における癌胎児性抗原（CEA）、ベータ-2ミクログロブリン、C反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質A1（ApoA1）、アポリポタンパク質B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）、ならびに任意選択によりN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）を含むバイオマーカーの1セットの測定レベルを受け取る工程と、バイオマーカーの測定レベルの重みづけを含む、ヒトについてのリス

30

【0007】

本教示の様々な実施形態において、ヒトにおける有害事象を診断する方法は、一般的に、コンピュータ読取可能媒体を含むコンピュータに、ヒトから得た試料におけるバイオマーカーの1セットのレベルの測定値を入力する工程と、コンピュータにバイオマーカーの測定レベルの重みづけを含む、ヒトが有害事象を被る可能性を決定するために、ヒトについてのリス

40

【0008】

上記のものを含め、本明細書に記載される方法は、ヒトにおける有害事象の可能性に関する情報を送信、表示、格納もしくは印刷し、またはユーザインターフェース装置、コンピュータ読取可能記憶媒体、ローカルコンピュータシステムもしくはリモートコンピュータシステムに出力する工程を含むことができる。また本方法は、ヒトが有害事象を被る可能性が増加していると識別される場合に、処置を推奨、認可または適用する工程を含むことができる。本教示の方法の様々な特徴および工程は、適切にプログラムされたコンピュ

50

ータ、特にそのように適合され、設計されおよび/または組み立てられたコンピュータによって実施または支援することができる。

【0009】

いくつかの実施形態において、リスクスコアを計算する工程は、バイオマーカーの測定レベルを対数的に変形して各測定されたバイオマーカーに対する変形値を生成する工程と、各バイオマーカーの変形値にバイオマーカー定数を乗じて各バイオマーカーに対する乗算値を生成する工程と、バイオマーカーそれぞれの乗算値を合計してリスクスコアを生成する工程とを含む。計算には、測定された各バイオマーカーの測定レベルまたはそのサブセットのみを対数的に変形することを含むことができ、ここで対数的に変形されないバイオマーカーは、その測定レベルに関連する定数値または他の数学的表現を割り当ててリスクスコアの計算に使用してもよい。

10

【0010】

本教示の特定の実施形態において、リスクスコアを計算する工程は、バイオマーカーの測定レベルを対数的に変形して、各測定されたバイオマーカーに対する変形値を生成する工程を含む。リスクスコアを計算する工程には、各バイオマーカーの変形値にバイオマーカー定数を乗じて各バイオマーカーに対する乗算値を生成する工程を含むことができる。またリスクスコアを計算する工程には、バイオマーカーの乗算値を合計して、リスクスコアを生成する工程を含むことができる。様々な実施形態において、リスクスコアを計算する工程には、バイオマーカーの測定レベルの指標となり得るバイオマーカーの測定レベルに関連する定数の使用を含むことができる。例えば、バイオマーカーの測定レベルに応じて、異なる定数をリスクスコアの計算（例えば、値の合計）においてそのバイオマーカーに対して使用して、リスクスコアを生成することができる。特定の実施形態において、リスクスコアを計算する工程には、バイオマーカーの乗算値、他のバイオマーカーに関連する定数および付加的定数の合計を含むことができる。特定の実施形態においては、上記で特定した値および定数の1つまたは複数の合計に別の定数を乗じることができる。

20

【0011】

リスクスコアは参照リスクスコア（または標準スコア）と比較することができる。参照リスクスコアは、標準または閾値であってもよい。閾値は、下方の閾値、上方の閾値、または上限および下限を有する閾値であってもよい。

【0012】

別の態様において、本教示には、ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法の実施に使用するためのプログラム指示を含むコンピュータ読取可能記憶媒体が含まれ、ここで、コンピュータシステムの1台または複数台のプロセッサによるプログラム指示の実行は、1台または複数台のプロセッサに、バイオマーカーの測定レベルの重みづけおよび重みづけされた測定レベルの加算を含む、ヒトについてのリスクスコアを計算する工程を実施させる。バイオマーカーの測定レベルは、ヒトから得た試料中で決定することができる。バイオマーカーのセットには、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ-2ミクログロブリン、C反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質A1（ApoA1）、アポリポタンパク質B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）、ならびに任意選択によりN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）が含まれる。

30

40

【0013】

さらに別の態様では、本教示は、ヒトにおける有害事象のリスクを診断するためのシステムおよびキットを提供する。システムは、ヒト由来試料を得るように適合された試料収集装置と、ヒト由来試料（試料収集装置がヒト由来試料から収集または得た試料）における、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ-2ミクログロブリン、C反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質A1（ApoA1）、アポリポタンパク質B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）、ならびに任意選択によりN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）を含むバイオマーカーの1セットのレベルを測定するように適合された分析機器と、バイオマーカーの測定レベルの重みづけを含むヒトについてのリスクスコアの計算を実施するように適合された、適切にプログラムされたコンピュータとを含

50

むことができる。バイオマーカーの測定レベルは、分析機器によって測定されるヒト由来試料におけるバイオマーカーの1セットの測定レベルであり得る。

【0014】

さらに、ヒトにおける有害事象のリスクを診断するためのキットも提供される。キットは、ヒト由来試料のバイオマーカーの1セットのレベルを特異的に測定する1セットの試薬と、有害事象のリスクの診断のためにキットを使用するための指示書とを含むことができる。

【0015】

本教示の前述ならびに他の特徴および利点は、以下の図面、説明、実施例および特許請求の範囲からより十分に理解されるであろう。

10

【0016】

下記に示された図面は、例証のみを目的としていることを理解すべきである。図面は、いかなる点でも本教示の範囲を限定するものではない。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、臨床研究における6,600個体間のリスクスコア1の値の分布を示すヒストグラムである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

バイオマーカーのセットは、個体、つまりヒト（用語「対象」に加え、本明細書で交換可能に使用される用語を含む）が将来的に有害事象を受けるリスクの予測因子であることが分かった。「バイオマーカー」は、ヒトの生物学的システムにおけるその定性的もしくは定量的な存在、不在またはレベルがそのシステムの生物学的状態の指標となる任意の生物学的特徴または変数であり得る。従って、バイオマーカーはヒトの1つまたは複数の健康状態を評価するために有用であり得る。例えば、多数のバイオマーカーのレベルを、重みづけした分析値またはアルゴリズムを使用して分析して、ヒトについてのリスクスコアを生成することができる。リスクスコアは、ヒトが将来的に有害事象を受ける可能性の指標となり得る。いくつかの実施形態において、リスクスコアの大きさは、そのヒトのリスクのレベルと相関し得る。例えば、リスクスコアがより高いほど、将来的な有害事象の可能性がより高いことの指標であり得、一方でリスクスコアがより低いほど、将来的な有害事象の可能性がより低いことの指標であり得る。

20

30

【0019】

本発明の教示は、健康に見えるが有害事象を被るリスクを有する個体の識別に使用することができる。この情報を備えることにより、リスクにさらされている個体は、将来的な有害事象を被る可能性を低減するために運動、食事制限および/または医学的介入を求めるなどの率先した行動をとることができる。従って、本発明の教示は、より確実に将来的な有害事象を予測し、事に依っては命を救うために、使用することができる。さらに、本発明の教示はヒトにおける疾患の状態または疾患の進行を監視するために使用することができる。

【0020】

40

本明細書に記載したバイオマーカーのセットは、単独でまたは他のバイオマーカーおよび/または臨床上的リスク因子と組み合わせ、有害事象に関連する生物学的プロセス、病原性プロセス、疾病または治療介入への応答の1つまたは複数の開始、進行、重症度、病理、攻撃性、グレード、活性、障害性、致死性、病的状態、疾患亜分類または他の根本的特徴を測定するために有用である。事実上、試料中に存在し、試料から単離し得るまたは試料中で測定し得る任意の生物学的化合物は、バイオマーカーとして使用し得る。バイオマーカーの非限定的な分類の例としては、ポリペプチド、タンパク質、プロテオグリカン、糖タンパク質、リポタンパク質、炭水化物、脂質、核酸、有機または無機化学物質、天然高分子、代謝物質および小分子が挙げられる。また、バイオマーカーには、ヒトの身体の物理的測定値、例えば、血圧、細胞数、ならびに2以上の生物学的特徴または変数の

50

比率または割合を含めることができる。いくつかの実施形態では、異なる生物学的カテゴリ由来のバイオマーカーを選択してリスクスコアを生成することができる。異なる生物学的カテゴリの非限定的な例としては、炎症感受性血漿タンパク質 (inflammation-sensitive plasma protein)、アポリポタンパク質、鉄過剰負荷、成長因子および白血球数のマーカーを挙げることができる。

【0021】

本出願を通して、組成物が特定の成分を「有する (having)」、「包含する (including)」または「含む (comprising)」として記載されるか、方法が特定の参照方法工程を「有する (having)」、「包含する (including)」または「含む (comprising)」として記載される場合、本教示の組成物が参照成分から本質的に成るまたは参照成分から成る、および本教示のプロセスが参照方法工程から本質的に成るまたは参照方法工程から成ることを意図している。

10

【0022】

本出願において、要素または成分が参照される要素または成分のリストに含まれるおよび/または選択されると述べられている場合、要素または成分は参照された要素または成分のうちいずれか1つであり得ること、または要素もしくは成分は参照された要素または成分の2つ以上から成る群から選択されることであると理解されるべきである。さらに、明示的か暗示的かにかかわらず、本明細書に記載の組成物、機器、または方法の要素および/または特徴は、本教示の趣旨および範囲から逸脱しない限り、様々な事項と組み合わせることができることが理解されるべきである。

20

【0023】

用語の「含む (include)」、「含む (includes)」、「含んでいる (including)」、「有する (have)」、「有する (has)」または「有している (having)」は、別途明記しない限り、一般にオープンエンドであって、限定的なものではないと理解されるべきである。

【0024】

本明細書における単数形の使用は、別途明記しない限り、複数形を含む (逆も同じである)。さらに、用語「約」が定量的値の前に使用されているとき、本発明の教示には、他に特に明記しない限り、特定の定量的値自体を含む。本明細書で使用するとき、用語「約」は、別途明示または言及しない限り、公称値から $\pm 10\%$ の変動があることを指す。

30

【0025】

工程の順序または特定の操作の順序は、本教示が操作可能である限りにおいて、実質的に決定的なものではないことを理解すべきである。さらに2以上の工程または操作を同時に行ってもよい。

【0026】

バイオマーカーの「レベル」または「量」は、当該技術分野で知られる任意の方法に従って測定することができ、部分的にバイオマーカーの性質に依存する。例えば、バイオマーカーのレベルは、免疫学的検定、比色定量分析、比濁分析、およびフローサイトメトリーの1つまたは複数を使用して測定することができる。さらに、バイオマーカーの量を絶対条件で決定する必要はなく、相対条件で決定してもよいことを理解されたい。さらに、バイオマーカーの量は、例えば、バイオマーカーに結合する抗体の濃度、またはバイオマーカーの機能活性 (つまり、結合もしくは酵素活性) による生体試料中の濃度で表すことができる。

40

【0027】

本明細書で使用される時、「参照」、「コントロール」または「標準」は、各々、健康な個体もしくはコントロール集団におけるバイオマーカーの量または健康な個体もしくはコントロール集団における1つまたは複数のバイオマーカーに由来するリスクスコアを指すことができる。バイオマーカーの量は、健康な個体の試料から決定することができ、またはコントロール集団の試料から決定することもできる。

【0028】

50

本明細書で使用するとき、「試料」は、血液、血漿、血清、脳脊髄液、胆汁酸、唾液、滑液、胸膜液、心膜液、腹水、汗、糞便、鼻の流体、眼の流体、細胞内液、組織間液、リンパ尿、組織、肝臓細胞、上皮細胞、内皮細胞、腎臓細胞、前立腺細胞、血液細胞、肺細胞、脳細胞、脂肪細胞、腫瘍細胞および乳腺細胞を含むヒトから採取する生物学的試料を指す。生体試料の種類は、異なる対象、異なる時間点での同じ対象、異なる状態での同じ対象（例えば、薬物処置の前と薬物処置の後）、異なる性別、異なる種（例えば、ヒトと非ヒト哺乳動物）ならびに様々な他の組み合わせ（permutation）であり得る。さらに、生体試料の種類は、例えば異なる処理プロトコルを使用するなど、評価に先立って異なって処理したものでよい。

#### 【0029】

本教示は、一般に、個体（例えば、ヒトまたは対象）において、有害事象のリスク（例えば、有害事象の短期リスク）を診断する方法を提供する。本明細書で使用するとき、「短期」は、ベースラインを起点として約ゼロから約6年以内を意味し、ここでベースラインはヒト由来試料を分析用に採取した日と定義される。例えば、短期としては、ベースラインから約1週間、約1か月、約2か月、約3か月、約6か月、約9か月、約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、または約6年以内が挙げられる。本明細書で使用される「短期リスク」は、ヒトが短期間のうちに有害事象を被るリスクを意味する。

#### 【0030】

様々な実施形態において、本方法は、一般に、ヒト由来試料におけるバイオマーカーの1セットのレベルを測定する工程（または測定レベルを使用する工程）と、バイオマーカーの測定レベルの重みづけを含む、ヒトにおけるリスクスコアを計算する工程と、リスクスコアを使用してヒトが有害事象を被る可能性を識別する工程（例えば、リスクスコアに基づいてヒトにおける有害事象の可能性を識別する工程）とを含む。

#### 【0031】

いくつかの実施形態において、方法は、適切にプログラムされたコンピュータを使用して1つまたは複数のバイオマーカーの測定レベルに基づいてリスクスコアを計算する工程を含む。特定の実施形態において、方法は、個体における有害事象の可能性に関する情報を送信、表示、格納もしくは印刷し、またはユーザインターフェース装置、コンピュータ読取可能記憶媒体、ローカルコンピュータシステムもしくはリモートコンピュータシステムに出力する工程を含む。情報は、限定されないが、1つまたは複数のバイオマーカーの測定レベル、リスクスコア、有害事象の可能性、参照リスクスコア、およびその等価物（それらの全てが、例えばグラフ、図、記号等を含み得るまたはグラフ、図、記号等であり得る）ならびに本明細書に記載の方法と関連する任意の他のデータを含み得る。

#### 【0032】

いくつかの実施形態において、ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法は、ヒトから得た試料における、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ-2ミクログロブリン、C反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質A1（ApoA1）、アポリポタンパク質B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）を含むバイオマーカーの1セットの測定レベルを受け取る工程を含むことができる。方法は、バイオマーカーの測定レベルを重みづけする工程を含む、ヒトについてのリスクスコアを計算する工程と、リスクスコアを使用してヒトが有害事象を被る可能性を識別する工程とを含む。

#### 【0033】

特定の実施形態において、本教示は、ヒトにおける有害事象のリスクを診断する方法であって、例えば、コンピュータ読取可能媒体を含むコンピュータに、ヒトから得た試料における、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ-2ミクログロブリン、C反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質A1（ApoA1）、アポリポタンパク質B（ApoB）、トランスフェリン、およびリポタンパク質（a）を含むバイオマーカーの1セットのレベルの測定値を入力する工程と、コンピュータに、バイオマーカーの測定レベルの重みづけを含む前記ヒトについてのリスクスコアの計算を実施させ、これによりヒトにおける有害事象のリスクを決定する工程とを含む方法を提供する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 4 】

上記を含む本明細書に記載の様々な実施形態において、方法は、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ - 2 ミクログロブリン、C 反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質 A 1（ApoA1）、アポリポタンパク質 B（ApoB）、トランスフェリンおよびリポタンパク質（a）を含むバイオマーカーの 1 セットを使用する。

## 【 0 0 3 5 】

上記を含む本明細書に記載の特定の実施形態において、方法は、癌胎児性抗原（CEA）、ベータ - 2 ミクログロブリン、C 反応性タンパク質（CRP）、アポリポタンパク質 A 1（ApoA1）、アポリポタンパク質 B（ApoB）、トランスフェリン、リポタンパク質（a）、および NT - p r o B N P を含むバイオマーカーの 1 セットを使用する。

10

## 【 0 0 3 6 】

バイオマーカーのレベルは、ある程度バイオマーカーの性質に依存するが、当該分野で知られる様々な技術を使用して測定することができる。例えば、バイオマーカーのレベルは、免疫学的分析、吸光分光分析、酵素分析、紫外線分析、動力学分析、電気化学分析、比色定量分析、比濁分析、原子吸光分析、およびフローサイトメトリーの少なくとも 1 つによって決定することができる。他の分析技術、例えば、質量分析、液体クロマトグラフィー（例えば、高速 / 高圧液体クロマトグラフィー（HPLC））、ガスクロマトグラフィー、核磁気共鳴分光測定、それらの関連技術、組み合わせ、および混成、例えば、タンデム型液体クロマトグラフィー - 質量分析（LC-MS）機器を必要に応じて使用することができる。

20

## 【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態において、リスクスコアを計算する工程は、バイオマーカーの測定レベルを対数的に変形して各測定されたバイオマーカーに対する変形値を生成する工程と、各バイオマーカーの変形値にバイオマーカー定数を乗じて各バイオマーカーに対する乗算値を生成する工程と、バイオマーカーそれぞれの乗算値を合計してリスクスコアを生成する工程とを含む。もちろん、当業者に知られている他の手段を使用して、バイオマーカーのセットの測定レベルに基づくリスクスコアもしくは同様のスコアを計算することができ、このリスクスコアまたは同様のスコアはヒトが有害事象を被る可能性の予測因子となり得る。

## 【 0 0 3 8 】

結果的に、本教示の特定の実施形態において、リスクスコアを計算する工程は、バイオマーカーの測定レベルを対数的に変形して、各測定されたバイオマーカーに対する変形値を生成する工程を含む。リスクスコアを計算する工程には、変形されたバイオマーカーの値にバイオマーカー定数を乗じて、各バイオマーカーに対する乗算値を生成する工程を含むことができる。またリスクスコアを計算する工程には、バイオマーカーの乗算値を合計して、リスクスコアを生成する工程を含むこともできる。

30

## 【 0 0 3 9 】

様々な実施形態において、リスクスコアを計算する工程には、バイオマーカーの測定レベルの指標であり得るバイオマーカーの測定レベルに関連する定数の使用を含むことができる。例えば、バイオマーカーの測定レベルに応じて、異なる定数をリスクスコアの計算（例えば、値の合計）においてそのバイオマーカーに対して使用して、リスクスコアを生成することができる。特定の実施形態において、リスクスコアを計算する工程には、バイオマーカーの乗算値を合計する工程を含んでもよい。バイオマーカーの乗算値、他のバイオマーカーに関連した定数、およびさらなる定数を合計して、リスクスコアを生成する工程を含めることができる。特別の実施形態においては、上記で特定された値および定数の 1 つまたは複数の合計に別の定数を乗じて、リスクスコアを生成することができる。リスクスコアを計算する工程は、本明細書で教示および記載されているように、重みづけ、乗算、合計の様々な組み合わせ、ならびに定数（バイオマーカーの測定レベルの異なるレベルに関連する定数を含む）の使用を含むことができると理解されるべきである。

40

## 【 0 0 4 0 】

50

リスクスコアは、参照リスクスコア（または標準リスクスコア）と比較することができる。参照リスクスコアは、標準（例えば、数）または閾値（例えば、グラフ上の線）であってもよく、例えば、上方の閾値または下方の閾値であることができる。閾値はさらに上限と下限を有してもよい。特定の実施形態において、リスクスコアが参照リスクスコアより大きい場合、個体は、有害事象（例えば、将来の有害事象）を被る可能性が増加している場合がある。いくつかの実施形態において、リスクスコアが参照リスクスコア未満である場合、個体は、有害事象（例えば、将来の有害事象）を被る可能性が低下している場合がある。

#### 【0041】

いくつかの実施形態において、個体のリスクスコアの大きさ（または個体のリスクスコアが参照リスクスコアを超過する量）は、個体のリスクレベルの指標またはリスクレベルに関連づけられるものであり得る。例えば、リスクスコアが高いほど、将来的な有害事象の可能性がより高いことの指標であり得、一方でリスクスコアが低いほど、将来的な有害事象の可能性がより低いことの指標であり得る。反対に、個体のリスクスコアが参照リスクスコア未満である場合、個体は将来的に有害事象を被る有意なリスクにさらされていない。

10

#### 【0042】

特定のバイオマーカーのセットについて、参照リスクスコア、標準、閾値、決定境界、または「カットオフ」スコア（本明細書においては、通常「参照リスクスコア」と称する）を確立することは、当該技術分野において知られている。例えば、Szklo、Moyse and Nieto、F. Javier、Epidemiology: beyond the basics、第2版（Sudbury、MA: Jones and Bartlett Publishers (2007)）；Schlesselman、J. J.、Case-Control Studies、（New York: Oxford University Press (1982)）；Anderson K. M.、Odell P. M.、Wilson P. W.、Kannel W. B.、"Cardiovascular disease risk profiles、" Am. Heart J. 121: 293~8頁(1991)；Eichler K.、Puhan M. A.、Steurer J.、Bachmann L. M.、"Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review、" Am. Heart J. 153(5): 722~31頁、731.e1-8(2007)；および Hoffmann U.、Massaro J. M.、Fox C. S.、Manders E.、O'Donnell C. J.、"Defining normal distributions of coronary artery calcium in women and men from the Framingham Heart Study、" Am. J. Cardiol. 102(9): 1136~41頁、1141.e1.(2008)を参照。

20

30

#### 【0043】

本教示の方法は、将来の有害事象（例えば、短期的将来の有害事象）の可能性またはリスクの診断だけでなく、ヒトが有害事象の可能性が増加していると識別される場合に処置を推奨、認可もしくは適用することを可能にすることもできる。本方法のいくつかの実施形態において、ヒトの有害事象の可能性に関する情報は、医療産業の従事者、医療保険提供者、ヘルスケア提供者または医師に伝えることができる。

40

#### 【0044】

さらに、ヒトが有害事象を被る可能性の増加を識別するために使用した方法と同じ方法を、他の使用に対して適合させることができる。例えば、リスクスコアは、有害事象に結びつく病原因子を緩和する候補薬物をスクリーニングするために使用することができる。この例において、候補薬物による処置を、バイオマーカーのレベルおよび/またはリスクスコアをモニタリングすることによって監視することができる。さらに、将来の有害事象の可能性を減少させるために有効であることが既に分かっている任意の薬物の場合、特定

50

の個体が応答者であり、一部は応答者でない場合があり得る。従って、個体のリスクスコアを処置の間に監視して、薬が有効であるかを決定することもできる。例えば、個体のリスクスコアが処置に応じて低下する場合、個体は処置に応答しており、さらなる事象を被るリスクは低下している可能性がある。当然ながら、応答者と不応答者の既存の既知の集団は存在しない場合があり、個体における任意の将来的な有害事象に関する薬物処置は時間をかけて監視すべきであり、または監視される場合がある。薬が効果的でない場合、その使用を中止することができ、別の薬をその代わりに供給することができる。

【0045】

適切にプログラムされたコンピュータ（他の電子装置を含んでもよい）を使用して、本明細書に記載されるようにリスクスコアを計算することができる。さらに、そのコンピュータまたは別の適切にプログラムされたコンピュータにより、個体が有害事象を被る可能性を決定することを目的として、リスクスコアと参照リスクスコアとを比較することができる。適切なプログラミングは、例えば、コンピュータが、バイオマーカーの測定レベルを処理、分析および/またはリスクスコアに変換するための、および、リスクスコアに基づき有害事象の可能性を解釈することを可能にするためのソフトウェア、ファームウェアまたは他のプログラムコードを含むことができる。そのようなプログラミングは、コンピュータ内に含めることができ、またはコンピュータ読取可能媒体（例えば、ポータブルコンピュータ読取可能媒体）に具体化することができる。当然ながら、本教示の他の工程またはプロセスを、適切にプログラムされたコンピュータを使用して実施または支援することができ、例えば、バイオマーカーのレベルの測定、リスクスコアの使用、推奨および/または処理の自動化、ならびに、情報の送信、表示、格納、印刷および/または出力の実施または支援を行うことができる。

【0046】

リスクスコアおよび/または有害事象の可能性を決定した後、ヒトにおけるリスクスコアおよび/または将来的な有害事象の可能性に関する情報を、ユーザインターフェース装置、コンピュータ読取可能記憶媒体、またはローカルもしくはリモートコンピュータシステムにより表示または出力することができる。そのような情報は、限定されないが、1つまたは複数のバイオマーカーの測定レベル、リスクスコア、有害事象の可能性、参照リスクスコア、およびそれらの等価物（それらの全てが、例えばグラフ、図、記号等を含み得るかまたはこれらであり得る）、ならびに本明細書に記載の方法と関連する任意の他のデータを含み得る。情報の表示または出力は、情報が任意の媒体を使用して（例えば、口頭で、記述で、印刷して、視覚的なディスプレイコンピュータ読取可能媒体、コンピュータシステム、または他の電子機器（例えばスマートフォン、携帯情報端末（PDA）、ラップトップなど）によって）、使用者に伝えられることを意味する。情報の出力がユーザーまたは関連する（1つまたは複数の）外部構成（例えば、コンピュータシステムもしくはコンピュータメモリ）に出力されるだけでなく、代替的にもしくは追加的に、内部構成（例えば任意の読取可能媒体）に出力され得るものであることは当業者にとって明白であろう。

【0047】

コンピュータ読取可能な媒体としては、限定されないが、ハードドライブ、フロッピーディスク、CD-ROM、DVDおよびDATを挙げることができる。コンピュータ読取可能媒体は、データ伝送のための搬送波または他の波形を含まない。本明細書に記載されるまたは特許請求される様々な試料評価および診断方法は、コンピュータで実施することができるが、必須ということではなく、例えば表示または出力工程が、例えば口頭でまたは記述で（例えば手書きで）でヒトに伝達する工程によって行われてもよいことは、当業者にとって明白であろう。

【0048】

様々な実施形態に従って、リスクスコア、有害事象の可能性、バイオマーカーの測定レベル、参照リスクスコアおよびその等価物の少なくとも1つを、スクリーンまたは有形の媒体に表示することができる。特定の実施形態において、そのような情報は、医療産業の

10

20

30

40

50

従事者、医療保険提供者、ヘルスケア提供者または医師に送信され得る。

【0049】

また別の態様では、本教示には、本明細書に記載の診断法を実施するために有用なシステムおよびキットが含まれる。本明細書に記載される方法は、例えば、診断に関わる研究所、サービスプロバイダ、実験施設および個人によって実行されてもよい。本明細書に記載されるシステムおよびキットは、特にこれらの状況で役立ち得る。

【0050】

従って、様々な実施形態において、本教示により、本明細書に開示された方法を実施するためのシステムが提供される。システムには、ヒト由来試料を得るための試料収集装置を含めることができる。システムには、例えば、試料収集装置を使用して得たヒト由来試料におけるバイオマーカーの1セットのレベルを測定するために使用する分析機器を含めることもできる。システムには、方法の1つまたは複数の工程を実施するための適切にプログラムされたコンピュータを含めることもできる。例えば、適切にプログラムされたコンピュータは、ヒト由来の試料におけるバイオマーカーの1セットのレベルを測定する工程、本明細書で教示または当該技術分野で知られる様々な技術を使用してリスクスコアを計算する工程、リスクスコアを使用してヒトが有害事象を被る可能性を識別する工程、および、有害事象に関連する情報、例えば、バイオマーカーの測定レベル、リスクスコア、有害事象の可能性、参照リスクスコアおよびその等価物を表示する工程の1つまたは複数を実施または支援することができる。

10

【0051】

ある実施形態において、キットは、ヒト由来試料における1つまたは複数のバイオマーカーのレベルを測定し、測定されたレベルを分析し、個体が有害事象のリスクにさらされているかを識別するための試薬および材料を含むことができる。例えば、いくつかの実施形態において、キットは、試料収集装置、例えばヒト由来の試料を得るためおよび/または含有するための針、注射器、ガラス瓶もしくは他の機器を含むことができる。いくつかの実施形態において、キットは、本明細書に開示のバイオマーカーを特異的に検出または定量するために使用する少なくとも1つの試薬を含むことができる。すなわち、これらのバイオマーカーの検出または定量のためにキットに組み入れるための適切な試薬および技術は、当業者によって容易に選択し得る。

20

【0052】

例えば、バイオマーカーがタンパク質である場合、キットは、例えば、免疫学的分析（例えば、化学蛍光免疫学的分析）、比色定量分析または比濁分析を使用してタンパク質を検出するために適切な試薬（例えば、抗体）を含めることができる。バイオマーカーが細胞である場合、キットは、例えば、フローサイトメトリーを使用して、細胞を検出するために適切な試薬を含むことができる。バイオマーカーが有機または無機化学物質、脂質、または小分子である場合、キットは、例えば、HPLC、酵素分析、吸光分光分析、紫外線分析、動力学分析、電気化学分析、比色定量分析、原子吸光分析または質量分析を使用してそのようなバイオマーカーを検出するために適切な試薬を含めることができる。バイオマーカーが核酸（例えば、RNA）または核酸がコードするタンパク質である場合、キットは、例えば、PCR、ハイブリダイゼーション技術およびマイクロアレイを使用して核酸を検出するために適切な試薬を含めることができる。

30

40

【0053】

測定されるバイオマーカーに応じて、キットは次のものを含み得る：抽出バッファーまたは試薬、増幅バッファーまたは試薬、反応バッファーまたは試薬、ハイブリダイゼーションバッファーまたは試薬、免疫検出バッファーまたは試薬、ラベル標識バッファーまたは試薬、および検出手段。

【0054】

キットには、コントロール（例えば、コントロール試料、参照試料、内部標準、または以前に生成された経験的データ）も含むことができる。コントロールは、正常で健康な個体または既知の疾患状態を有する個体に対応し得る。さらに、コントロールは各バイオマ

50

ーカーに対して提供されてもよく、または、コントロールは参照リスクスコアであってもよい。

【0055】

キットは、個々の試薬それぞれに対する1つまたは複数の容器を含むことができる。キットは、任意の規定の要件に従って、本明細書に記載の方法を実施するためのおよび/または結果を解釈するための指示書をさらに含むことができる。さらに、ソフトウェアを、検出されたバイオマーカーのレベルを分析するために、リスクスコアを計算するために、および/または有害事象の可能性を決定するために、キットに含めることができる。好ましくは、キットは、商業的配布、販売、および/または使用に適切な容器であって、適切なラベル（例えば、本明細書に記載のバイオマーカーの1つまたは複数のセットの識別を含むラベル）を含有する容器に包装される。

10

【0056】

以下の実施例は、本発明の教示をさらに例証し、理解を容易にするために提供されるものであり、いかなる点でも本発明を限定するものではない。

【実施例】

【0057】

（実施例1）

冠状動脈血管再生についてのリスクを予測するための血漿分析物

A. 方法

1. 試験集団

20

臨床試験を以下のように実施した。バイオイメージ(BioImage)試験（臨床試験政府識別番号：NCT00738725）からの対象（本明細書では「ヒト」または「個体」とも称する）を評価した。このバイオイメージ試験は、大規模予測的解析的研究であり、アテローム性動脈硬化または心臓病の証拠のない7,687人の男性および女性（男性は55~80歳、女性は60~80歳）が参加して、2008年1月から2009年6月までの期間、米国で実施された。バイオイメージ試験は、Muntendam P., McCall C., Sanz J., Falk E. および Fuster V., 「High-Risk Plaque Initiative. The BioImage Study; novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease - study design and objectives」Am. Heart J. 160:49~57頁(2010)、および Sillesen H., Muntendam P., Adourian A., Entrenkin R., Garcia M., Falk E., および Fuster V., 「Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis: comparison with other tests for subclinical arterial disease in the High Risk Plaque BioImage study」JACC Cardiovasc. Imaging. 5:681~9頁(2012)に記載されている。7,687人の登録対象のうち、6,822人の対象は、登録時点で試験手順の一部として血液標本を提供するグループに試験プロトコルごとにランダムに割り当て、他の865人の個体は、電話調査のみを行い、血液標本は提出しないグループに割り当てた。血液標本を提出する試験プロトコルに割り当てた6,822人の対象のうち、6,600人の対象について血漿標本が入手可能であった。6,600の血漿標本の全てを試験で使用した。

30

40

【0058】

バイオイメージコホートは、米国を拠点として自由に生活する地域在住個体群を表すように設計した。登録されたバイオイメージコホートの社会的人口統計的特性は、一般的な米国の人種構成を表すようにさらに設計した。試験登録者は、2つの地理的に異なる領域、すなわちイリノイ州シカゴ都市圏およびフロリダ州フォートローダーデール都市圏から

50

募集した。登録時点で、対象は、冠状動脈性心疾患、脳血管疾患または辺縁系動脈疾患の経歴を有しなかった。全ての対象から書面による同意書が提供され、バイオイメージ研究は施設内治験審査委員会によって審査され、承認された。実験の際、試験の経過観察期間 (follow-up time) 中央値は 9 1 1 日、すなわち、およそ 2 . 5 年間であった。

【 0 0 5 9 】

## 2 . 生化学および臨床測定

8 つの分析物の個々の濃度を、各血漿標本で測定した。8 つの分析物は、アポリポタンパク質 A 1、アポリポタンパク質 B、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 ( a )、N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド ( NT - proBNP )、およびトランスフェリンであった。分析物 NT - proBNP は、血漿中で S i e m e n s D i m e n s i o n V i s t a ( 登録商標 ) 臨床分析装置を使用して測定した。他の 7 つの血漿分析物は、A b b o t t A R C H I T E C T ( 登録商標 ) c i 8 2 0 0 臨床分析装置を使用して測定した。さらに、各血漿標本において、以下の分析項目の各濃度を測定した：総コレステロール、高密度リポタンパク質 ( HDL ) コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール ( LDL )、および総トリグリセリド。

10

【 0 0 6 0 】

実験中、各対象の以下の臨床測定値を確認した：収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の存在、およびボディマス指数。

【 0 0 6 1 】

各分析項目の測定単位を表 1 に示しており、「 m g 」はミリグラムを意味し、「 n g 」はナノグラムを意味し、「 p g 」はピコグラムを意味し、「 m L 」はミリリットルを意味し、「 L 」はリットルを意味し、「 m m H g 」は水銀柱ミリメートルを意味し、「 d L 」はデシリットルを意味し、「 k g 」はキログラムを意味し、「 m 」はメートルを意味する。

20

【 0 0 6 2 】

## 【表 1】

表1.

測定項目	測定単位
総コレステロール	mg/dL
高密度リポタンパク質コレステロール	mg/dL
低密度リポタンパク質コレステロール	mg/dL
総トリグリセリド	mg/dL
収縮期血圧	mmHg
拡張期血圧	mmHg
現在の喫煙状態	n/a
糖尿病の存在	n/a
ボディマス指数	kg/m <sup>2</sup>
アポリポタンパク質A1濃度	mg/dL
アポリポタンパク質B濃度	mg/dL
ベータ-2-ミクログロブリン濃度	mg/L
C反応性タンパク質濃度	mg/dL
トランスフェリン濃度	mg/dL
NT-proBNP濃度	pg/mL
リポタンパク質(a)濃度	mg/dL
癌胎児抗原濃度	ng/mL

10

20

## 【0063】

## B. 結果

試験における6,600個体において、経過観察期間の中央値は2.5年であった。合計117人の対象が、冠状動脈血流を回復または改善するために、冠状動脈血管再生術（冠状動脈バイパスグラフトおよび経皮的冠状動脈形成術を含む）を受けていた。次の7つの分析物の濃度を組み合わせてリスクスコアを得た：アポリポタンパク質A1（APOA1）、アポリポタンパク質B（APOB）、ベータ-2-ミクログロブリン（B2M）、癌胎児性抗原（CEA）、C反応性タンパク質（CRP）、リポタンパク質（a）（LPA）およびトランスフェリン（TRF）。分析物を組み合わせてリスクスコアを得るために使用した式は以下のとおりである：

30

## 【0064】

$$\text{「リスクスコア1」} = 2.5 * (-3.4257523 - 1.1252 * \ln(\text{APOA1}) + 0.9205 * \ln(\text{APOB}) + 1.0627 * \ln(\text{B2M}) + 0.1408 * \ln(\text{CRP}) + 1.0326 * \ln(\text{TRF}) + \text{LPA} + \text{CEA})$$

式中

40

## 【0065】

【表 2】

$\alpha_{LPA}$ :	リポタンパク質(a)の測定値が下記の場合:
0	$\leq 3.2$ mg/dL
0.5194	$> 3.2$ および $\leq 6.9$ mg/dL
0.3703	$> 6.9$ および $\leq 11.4$ mg/dL
0.3442	$> 11.4$ および $\leq 28.3$ mg/dL
0.6848	$> 28.3$ mg/dL

10

および

【0066】

【表 3】

$\alpha_{CEA}$ :	癌胎児抗原の測定値が下記の場合:
0	$\leq 1.01$ ng/mL
0.1851	$> 1.01$ および $\leq 1.43$ ng/mL
0.0312	$> 1.43$ および $\leq 1.93$ ng/mL
0.4171	$> 1.93$ および $\leq 2.83$ ng/mL
0.6757	$> 2.83$ ng/mL

20

であり、

「APOA1」は、アポリポタンパク質A1のmg/dL単位での測定濃度であり、「APOB」は、アポリポタンパク質Bのmg/dL単位での測定濃度であり、「B2M」は、ベータ-2-ミクログロブリンのmg/L単位での測定濃度であり、「CRP」は、C反応性タンパク質のmg/dL単位での測定濃度であり、「TRF」は、トランスフェリンのmg/dL単位での測定濃度であり、上記アルゴリズムにおける「ln」は自然対数を示し、「\*」は乗算を示す。リスクスコアは、無次元の実数である。

30

【0067】

リスクスコア（本明細書で「リスクスコア1」として参照される）を、本試験における6,600人の個体各々について、各対象のベースラインの血漿標本の測定値を使用して計算した。図1は、臨床試験における6,600の個体間のリスクスコア1の値の分布を示すヒストグラムである。

【0068】

リスクスコア1の値は、以前に冠状動脈血管再生術を受けた117人の対象と、冠状動脈血管再生術を経験しなかった残りの6,483人の対象との間で、統計的に有意に異なることが分かった。リスクスコア1の値の分布は、以下のとおりであった（表2）。

40

【0069】

## 【表4】

表2.

	観察値	平均値	標準偏差
冠状動脈血管再生術を受けなかった対象	6483	4.668	1.518
冠状動脈血管再生術を受けた対象	117	5.346	1.454

## 【0070】

リスクスコアの平均値の差についての両側スチューデントt検定は、t値 - 4.795、自由度 6.598、およびp値 < 0.0001となった。

10

## 【0071】

統計Cox比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア1の1単位の増加につき任意の時点での冠状動脈血管再生術の発生の瞬間ハザード(instantaneous hazard)を決定した。この分析において、可変性リスクスコア1は連続変数として扱い、死んだ対象は、例えば次の参考文献：Fine、J.P.および Gray、R.J.、「A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk、」Journal of the American Statistical Association、94:496~509頁(1999)で述べられている手法に従って、Cox比例ハザードモデルにおける競合リスクとして扱った。Cox比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量(全てベースラインで評価)を加えた：年齢(年)、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、または糖尿病の有無、およびボディマス指数。競合リスクCox比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてリスクスコア1の単位増分あたり1.26(1.08~1.47の95%信頼区間)、P値0.00303が得られた。

20

## 【0072】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア1の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア1の範囲は以下のとおりである：(i)リスクスコア1 ≤ 3.9、(ii)リスクスコア1 > 3.9および ≤ 5.3、(iii)リスクスコア1 > 5.3。Cox比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア1のカテゴリー(すなわちリスクスコア1 ≤ 3.9)は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア1であった。競合リスクCox比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー(すなわちリスクスコア1 > 5.3)に対するハザード比率は、参照リスクスコア1カテゴリーと比較して、2.85(1.65~4.99の95%信頼区間)、P値0.00019が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率(すなわちリスクスコア1 > 3.9および ≤ 5.3)は、参照リスクスコア1カテゴリーに対して、1.76(1.01~3.16の95%信頼区間)であり、P値0.04269であった。これらの結果は、リスクスコア1の値が > 5.3である個体は、ベースライン測定後に冠状動脈血管再生術を受けるリスクが、リスクスコア1 ≤ 3.9を有する個体と比較して、2.85倍高く、リスクスコア1 > 3.9および ≤ 5.3である個体は、冠状動脈血管再生術を受けるリスクが、リスクスコア1 ≤ 3.9である個体と比較して、1.76倍高いという知見に相当する。

30

40

## 【0073】

このように、このリスクスコア(リスクスコア1)は、リスクスコアが高いほど冠状動脈血管再生術の確率がより高く、冠状動脈血管再生術の発生の予測因子となると判断される。

## 【0074】

50

さらに、第2のリスクスコアを、以下の8つの分析物の濃度を使用して計算した：アポリポタンパク質A1（APOA）、アポリポタンパク質B（APOB）、ベータ-2-ミクログロブリン（B2M）、癌胎児性抗原（CEA）、C反応性タンパク質（CRP）、リポタンパク質（ $\alpha$ ）（LPA）、トランスフェリン（TRF）およびNT-proBNP。次の方程式を、リスクスコアを計算するために使用した。

【0075】

「リスクスコア2」 =  $2.5 * (-5.7696156 - 1.0738 * \ln(\text{APOA}) + 0.9457 * \ln(\text{APOB}) + 0.7044 * \ln(\text{B2M}) + 0.0967 * \ln(\text{CRP}) + 1.1465 * \ln(\text{TRF}) + 0.3416 * \ln(\text{NT-proBNP}) + \alpha_{\text{LPA}} + \alpha_{\text{CEA}})$

式中

【0076】

【表5】

$\alpha_{\text{LPA}}$ :	LPAの測定値が下記の場合:
0	$\leq 3.2$ mg/dL
0.5252	>3.2および $\leq 6.9$ mg/dL
0.3387	>6.9および $\leq 11.4$ mg/dL
0.3899	>11.4および $\leq 28.3$ mg/dL
0.6686	>28.3 mg/dL

10

20

および

【0077】

【表6】

$\alpha_{\text{CEA}}$ :	CEAの測定値が下記の場合;
0	$\leq 1.01$ ng/mL
0.1659	>1.01および $\leq 1.43$ ng/mL
0.00863	>1.43および $\leq 1.93$ ng/mL
0.3552	>1.93および $\leq 2.83$ ng/mL
0.5990	>2.83 ng/mL

30

【0078】

上記式において、各分析物の略称は、表1に記した測定単位でのその測定濃度を示し、「 $\ln$ 」は自然対数を示し、「 $*$ 」は乗算を示す。リスクスコアは無次元の実数である。

40

【0079】

リスクスコア（本明細書で「リスクスコア2」として参照される）を、各対象の基本血漿標本由来の測定値を使用して、本研究で6,600人の個体各々について計算した。

【0080】

リスクスコア2の値は、以前に冠状動脈血管再生術を受けた117人の対象と、冠状動脈血管再生術を受けなかった残りの6,483人の対象との間で、統計的に有意に異なることが分かった。リスクスコア2の値の分布は、以下のとおりであった（表3）。

【0081】

## 【表 7】

表3.

	平均値	標準偏差
冠状動脈血管再生術を受けなかった対象	4.539	1.546
冠状動脈血管再生術を受けた対象	5.362	1.625

10

## 【0082】

リスクスコアの平均値の差についての両側スチューデント t 検定は、t 値が - 5 . 7 0 0、自由度 6 , 5 9 0、および p 値 < 0 . 0 0 0 1 であった。

## 【0083】

統計 C o x 比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア（リスクスコア 2）の 1 単位の増加につき任意の時点での冠状動脈血管再生術の発生の瞬間ハザードを決定した。C o x 比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量（全てベースラインで評価）を加えた：年齢（年）、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。競合リスク C o x 比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてスコアの単位増分あたり 1 . 3 3（1.15 ~ 1.53 の 95% 信頼区間）、P 値 0 . 0 0 0 0 7 4 が得られた。

20

## 【0084】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア 2 の評価を用いて、3 つのカテゴリーに分類した。3 つのカテゴリーで定義したリスクスコア 2 の範囲は以下のとおりである：( i ) リスクスコア 2  $\leq$  3 . 9、( i i ) リスクスコア 2 > 3 . 9 および  $\leq$  5 . 3、( i i i ) リスクスコア 2 > 5 . 3。C o x 比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア 2 のカテゴリー（すなわちリスクスコア 2  $\leq$  3 . 9）は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア 2 であった。競合リスク C o x 比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー（すなわちリスクスコア 2 > 5 . 3）に対するハザード比率は、参照リスクスコア 2 カテゴリーと比較して、3 . 5 9（1.95 ~ 6.63 の 95% 信頼区間）、P 値 0 . 0 0 0 0 4 3 が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率（すなわちリスクスコア 2 > 3 . 9 および  $\leq$  5 . 3）は、参照リスクスコア 2 カテゴリーに対して、2 . 1 0（1.15 ~ 3.95 の 95% 信頼区間）、P 値 0 . 0 2 1 5 であった。これらの結果は、リスクスコア 2 の値が > 5 . 3 である個体は、ベースライン測定後に冠状動脈血管再生術を受けるリスクが、リスクスコア 2  $\leq$  3 . 9 を有する個体と比較して、3 . 5 9 倍高く、リスクスコア 2 が > 3 . 9 および  $\leq$  5 . 3 である個体は、冠状動脈血管再生術を受けるリスクが、リスクスコア 2  $\leq$  3 . 9 である個体と比較して、2 . 1 0 倍高いという知見に相当する。

30

40

## 【0085】

このように、この第 2 のリスクスコア（リスクスコア 2）は、リスクスコアが高いほど冠状動脈血管再生術の可能性がより高く、冠状動脈血管再生術の発生の予測因子となると判断される。

## 【0086】

従って、アポリポタンパク質 A 1、アポリポタンパク質 B、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 ( a ) およびトランスフェリン、ならびに任意選択により N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド ( NT-proBNP ) を含む

50

バイオマーカーパネルは、ヒトが冠状動脈血管再生術を受ける候補になるかおよび/または冠状動脈血管再生術が必要となるリスクにさらされているかを予測するために有用である。

【0087】

(実施例2)

不安定狭心症の入院のリスクを予測するための血漿分析

臨床試験の集団、生化学測定および臨床測定は、実施例1に記載のとおりである。実施例1に記載のように、分析物アポリポタンパク質A1、アポリポタンパク質B、ベータ-2-ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C反応性タンパク質、リポタンパク質(a)およびトランスフェリンを含むバイオマーカーパネルから計算したリスクスコア(リスクスコア1)、臨床試験における各対象について計算した。

10

【0088】

臨床試験の経過観察期間に、79人の対象が、不安定狭心症で入院した。統計Cox比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア(リスクスコア1)の1単位の増加につき任意の時点での不安定狭心症による入院発生の瞬間ハザードを決定した。Cox比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量(全てベースラインで評価)を加えた:年齢(年)、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。Cox比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてリスクスコア1の単位増分あたり1.18(1.01~1.40の95%信頼区間)、P値0.0310が得られた。

20

【0089】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア1の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア1の範囲は以下のとおりである:(i)リスクスコア1 $\leq$ 3.9、(ii)リスクスコア1>3.9および5.3、(iii)リスクスコア1>5.3。Cox比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア1のカテゴリー(すなわちリスクスコア1 $\leq$ 3.9)は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア1であった。競合リスクCox比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー(すなわちリスクスコア1>5.3)に対するハザード比率は、参照リスクスコア1カテゴリーと比較して、2.95(1.70~5.11の95%信頼区間)、P値0.00012が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率(すなわちリスクスコア1>3.9および5.3)は、参照リスクスコア1カテゴリーに対して、1.59(1.02~3.24の95%信頼区間)、P値0.0254であった。これらの結果は、リスクスコア1の値が>5.3である個体は、ベースライン測定後に不安定狭心症で入院するリスクが、リスクスコア1 $\leq$ 3.9を有する個体と比較して、2.95倍高く、リスクスコア1>3.9および5.3である個体は、不安定狭心症で入院するリスクが、リスクスコア1 $\leq$ 3.9である個体と比較して、1.59倍高いという知見に相当する。

30

【0090】

このように、このリスクスコア(リスクスコア1)は、リスクスコアが高いほど不安定狭心症で入院する確率がより高く、不安定狭心症で入院するリスクの予測因子となると判断される。

40

【0091】

さらに、分析物アポリポタンパク質A1、アポリポタンパク質B、ベータ-2-ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C反応性タンパク質、リポタンパク質(a)、トランスフェリンおよびNT-proBNPを含むバイオマーカーパネルから計算されるリスクスコア(リスクスコア2)を、臨床試験における各対象について計算した。

【0092】

統計Cox比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア(リスクスコ

50

ア 2) の 1 単位の増加につき任意の時点での不安定狭心症による入院発生の瞬間ハザードを決定した。C o x 比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量 ( 全てベースラインで評価 ) を加えた : 年齢 ( 年 ) 、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。C o x 比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてスコアの単位増分あたり 1 . 1 9 ( 1.01 ~ 1.40 の 95% 信頼区間 ) 、 P 値 0 . 0 3 6 7 が得られた。

#### 【 0 0 9 3 】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア 2 の評価を用いて、3 つのカテゴリーに分類した。3 つのカテゴリーで定義したリスクスコア 2 の範囲は以下のとおりである : ( i ) リスクスコア 2  $\leq$  3 . 9 、 ( i i ) リスクスコア 2 > 3 . 9 および 5 . 3 、 ( i i i ) リスクスコア 2 > 5 . 3 。C o x 比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア 2 のカテゴリー ( すなわちリスクスコア 2  $\leq$  3 . 9 ) は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア 2 であった。競合リスク C o x 比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー ( すなわちリスクスコア 2 > 5 . 3 ) に対するハザード比率は、参照リスクスコア 2 カテゴリーと比較して、4 . 7 8 ( 2.50 ~ 9.13 の 95% 信頼区間 ) 、 P 値 0 . 0 0 0 0 0 2 が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率 ( すなわちリスクスコア 2 > 3 . 9 および 5 . 3 ) は、参照リスクスコア 2 カテゴリーに対して、2 . 0 6 ( 1.03 ~ 4.09 の 95% 信頼区間 ) 、 P 値 0 . 0 4 0 であった。これらの結果は、リスクスコア 2 の値が > 5 . 3 である個体は、ベースライン測定後に不安定狭心症で入院するリスクが、リスクスコア 2  $\leq$  3 . 9 を有する個体と比較して、4 . 7 8 倍高く、リスクスコア 2 が > 3 . 9 および 5 . 3 である個体は、不安定狭心症で入院するリスクが、リスクスコア 2  $\leq$  3 . 9 である個体と比較して、2 . 0 6 倍高いという知見に相当する。

#### 【 0 0 9 4 】

このように、この第 2 のリスクスコア ( リスクスコア 2 ) は、リスクスコアが高いほど不安定狭心症で入院する確率がより高く、不安定狭心症による入院するリスクの予測因子となると判断される。

#### 【 0 0 9 5 】

従って、アポリポタンパク質 A 1 、アポリポタンパク質 B 、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 ( a ) 、およびトランスフェリン、ならびに任意選択により N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド ( NT-proBNP ) を含むバイオマーカーパネルは、ヒトが不安定狭心症で入院する候補になるリスクにさらされているかを予測するために有用である。

#### 【 0 0 9 6 】

##### ( 実施例 3 )

##### 虚血性脳卒中のリスクを予測するための血漿分析

臨床試験の集団、生化学測定および臨床測定は、実施例 1 に記載のとおりである。実施例 1 に記載のように、分析物 アポリポタンパク質 A 1 、アポリポタンパク質 B 、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 ( a ) およびトランスフェリンを含むバイオマーカーパネルから計算したリスクスコア ( リスクスコア 1 ) 、臨床試験における各対象について計算した。

#### 【 0 0 9 7 】

臨床試験の経過観察期間に、5 9 人の対象が、虚血性脳卒中に罹った。統計 C o x 比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア ( リスクスコア 1 ) の 1 単位の増加につき任意の時点での虚血性脳卒中発生の瞬間ハザードを決定した。C o x 比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量 ( 全てベースラインで評価 ) を加えた : 年齢 ( 年 ) 、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫

10

20

30

40

50

煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。C o x 比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてリスクスコア 1 の単位増分あたり 1 . 3 0 ( 1.07 ~ 1.58 の 95% 信頼区間 )、P 値 0 . 0 0 7 2 が得られた。

【 0 0 9 8 】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア 1 の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア 1 の範囲は以下のとおりである：( i ) リスクスコア 1  $\leq$  3 . 9、( i i ) リスクスコア 1 > 3 . 9 および 5 . 3、( i i i ) リスクスコア 1 > 5 . 3。C o x 比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア 1 のカテゴリー（すなわちリスクスコア 1  $\leq$  3 . 9）は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア 1 であった。競合リスク C o x 比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー（すなわちリスクスコア 1 > 5 . 3）に対するハザード比率は、参照リスクスコア 1 カテゴリーと比較して、2 . 9 4 ( 1.70 ~ 5.11 の 95% 信頼区間 )、P 値 0 . 0 0 0 1 2 が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率（すなわちリスクスコア 1 > 3 . 9 および 5 . 3）は、参照リスクスコア 1 カテゴリーに対して、1 . 5 9 ( 1.02 ~ 3.12 の 95% 信頼区間 )、P 値 0 . 0 3 2 であった。これらの結果は、リスクスコア 1 の値が > 5 . 3 である個体は、ベースライン測定後の虚血性脳卒中のリスクが、リスクスコア 1  $\leq$  3 . 9 を有する個体と比較して、2 . 9 4 倍高く、リスクスコア 1 > 3 . 9 および 5 . 3 である個体は、虚血性脳卒中のリスクが、リスクスコア 1  $\leq$  3 . 9 である個体と比較して、1 . 5 9 倍高いという知見に相当する。

10

20

【 0 0 9 9 】

このように、このリスクスコア（リスクスコア 1）は、リスクスコアが高いほど虚血性脳卒中の確率がより高く、虚血性脳卒中のリスクの予測因子となると判断される。

【 0 1 0 0 】

さらに、分析物アポリポタンパク質 A 1、アポリポタンパク質 B、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 ( a )、トランスフェリンおよび N T - p r o B N P を含むバイオマーカーパネルから計算されるリスクスコア（リスクスコア 2）を、臨床試験における各対象について計算した。

【 0 1 0 1 】

統計 C o x 比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア（リスクスコア 2）の 1 単位の増加につき任意の時点での虚血性脳卒中発生の瞬間ハザードを決定した。C o x 比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量（全てベースラインで評価）を加えた：年齢（年）、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。C o x 比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてスコアの単位増分あたり 1 . 4 5 ( 1.22 ~ 1.74 の 95% 信頼区間 )、P 値 0 . 0 0 0 0 3 が得られた。

30

【 0 1 0 2 】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア 2 の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア 2 の範囲は以下のとおりである：( i ) リスクスコア 2  $\leq$  3 . 9、( i i ) リスクスコア 2 > 3 . 9 および 5 . 3、( i i i ) リスクスコア 2 > 5 . 3。C o x 比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア 2 のカテゴリー（すなわちリスクスコア 2  $\leq$  3 . 9）は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア 2 であった。競合リスク C o x 比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー（すなわちリスクスコア 2 > 5 . 3）に対するハザード比率は、参照リスクスコア 2 カテゴリーと比較して、4 . 7 8 ( 2.50 ~ 9.13 の 95% 信頼区間 )、P 値 0 . 0 0 0 0 0 2 が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率（すなわちリスクスコア 2 > 3 .

40

50

9 および 5.3) は、参照リスクスコア 2 カテゴリーに対して、2.06 (1.03~4.09 の95%信頼区間)、P 値 0.0401 であった。これらの結果は、リスクスコア 2 の値が > 5.3 である個体は、ベースライン測定後の虚血性脳卒中のリスクが、リスクスコア 2 3.9 を有する個体と比較して、4.78 倍高く、リスクスコア 2 が > 3.9 および 5.3 である個体は、虚血性脳卒中のリスクが、リスクスコア 2 3.9 である個体と比較して、2.06 倍高いという知見に相当する。

【0103】

このように、この第 2 のリスクスコア (リスクスコア 2) は、リスクスコアが高いほど虚血性脳卒中の確率がより高く、虚血性脳卒中のリスクの予測因子となると判断される。

【0104】

従って、アポリポタパク質 A 1、アポリポタンパク質 B、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 (a)、およびトランスフェリン、ならびに任意選択により N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) を含むバイオマーカーパネルは、ヒトが虚血性脳卒中に罹るリスクにさらされているかを予測するために有用である。

【0105】

(実施例 4)

心不全のリスクを予測するための血漿分析

臨床試験の集団、生化学測定および臨床測定は、実施例 1 に記載のとおりである。実施例 1 に記載のように、分析物 アポリポタンパク質 A 1、アポリポタンパク質 B、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 (a) およびトランスフェリンを含むバイオマーカーパネルから計算したリスクスコア (リスクスコア 1)、臨床試験における各対象について計算した。

【0106】

臨床試験の経過観察期間に、103 人の対象が、心不全を発症したと医師に診断された。統計 Cox 比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア (リスクスコア 1) の 1 単位の増加につき任意の時点での心不全発生の瞬間ハザードを決定した。Cox 比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量 (全てベースラインで評価) を加えた: 年齢 (年)、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。Cox 比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてリスクスコア 1 の単位増分あたり 1.44 (1.25~1.66 の95%信頼区間)、P 値 < 0.0001 が得られた。

【0107】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア 1 の評価を用いて、3 つのカテゴリーに分類した。3 つのカテゴリーで定義したリスクスコア 1 の範囲は以下のとおりである: (i) リスクスコア 1 3.9、(ii) リスクスコア 1 > 3.9 および 5.3、(iii) リスクスコア 1 > 5.3。Cox 比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア 1 のカテゴリー (すなわちリスクスコア 1 3.9) は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア 1 であった。競合リスク Cox 比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー (すなわちリスクスコア 1 > 5.3) に対するハザード比率は、参照リスクスコア 1 カテゴリーと比較して、2.84 (1.70~4.73 の95%信頼区間)、P 値 < 0.0001 が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率 (すなわちリスクスコア 1 > 3.9 および 5.3) は、参照リスクスコア 1 カテゴリーに対して、1.57 (1.01~4.03 の95%信頼区間)、P 値 0.0438 であった。これらの結果は、リスクスコア 1 の値が > 5.3 である個体は、ベースライン測定後に心不全を発症するリスクが、リスクスコア 1 3.9 を有する個体と比較して、2.84 倍高く、リスクスコア 1 > 3.9 および 5.3 である個体は、心不全を発症するリスクが、リスクスコア 1 3.9 である個体と比

10

20

30

40

50

較して、1.57倍高いという知見に相当する。

【0108】

このように、このリスクスコア（リスクスコア1）は、リスクスコアが高いほど心不全の確率がより高く、心不全のリスクの予測因子となると判断される。

【0109】

さらに、分析物アポリポタンパク質A1、アポリポタンパク質B、ベータ-2-ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C反応性タンパク質、リポタンパク質(a)、トランスフェリンおよびNT-proBNPを含むバイオマーカーパネルから計算されるリスクスコア（リスクスコア2）を、臨床試験における各対象について計算した。

【0110】

統計Cox比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア（リスクスコア2）の1単位の増加につき任意の時点での心不全発生の瞬間ハザードを決定した。Cox比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量（全てベースラインで評価）を加えた：年齢（年）、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。Cox比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてスコアの単位増分あたり1.67（1.46~1.90の95%信頼区間）、P値<0.0001が得られた。

【0111】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア2の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア2の範囲は以下のとおりである：(i)リスクスコア2 ≤ 3.9、(ii)リスクスコア2 > 3.9および ≤ 5.3、(iii)リスクスコア2 > 5.3。Cox比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア2のカテゴリー（すなわちリスクスコア2 ≤ 3.9）は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア2であった。競合リスクCox比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー（すなわちリスクスコア2 > 5.3）に対するハザード比率は、参照リスクスコア2カテゴリーと比較して、4.32（2.56~7.29の95%信頼区間）、P値<0.0001が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率（すなわちリスクスコア2 > 3.9および ≤ 5.3）は、参照リスクスコア2カテゴリーに対して、1.24（1.01~4.83の95%信頼区間）、P値0.0449であった。これらの結果は、リスクスコア2の値が > 5.3である個体は、ベースライン測定後に心不全を発症するリスクが、リスクスコア2 ≤ 3.9を有する個体と比較して、4.32倍高く、リスクスコア2が > 3.9および ≤ 5.3である個体は、心不全を発症するリスクが、リスクスコア2 ≤ 3.9である個体と比較して、1.24倍高いという知見に相当する。

【0112】

このように、この第2のリスクスコア（リスクスコア2）は、リスクスコアが高いほど心不全を発症する確率がより高く、心不全を発症するリスクの予測因子となると判断される。

【0113】

従って、アポリポタンパク質A1、アポリポタンパク質B、ベータ-2-ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C反応性タンパク質、リポタンパク質(a)、およびトランスフェリン、ならびに任意選択によりN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）を含むバイオマーカーパネルは、ヒトが心不全を発症するリスクにさらされているかを予測するために有用である。

【0114】

（実施例5）

死亡リスクを予測するための血漿分析

臨床試験の集団、生化学測定および臨床測定は、実施例1に記載のとおりである。実施

10

20

30

40

50

例 1 に記載のように、分析物 アポリポタンパク質 A 1、アポリポタンパク質 B、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 (a) およびトランスフェリンを含むバイオマーカーパネルから計算したリスクスコア (リスクスコア 1)、臨床試験における各対象について計算した。

【 0 1 1 5 】

臨床試験の経過観察期間に、97人の対象が、死亡した。統計 C o x 比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア (リスクスコア 1) の 1 単位の増加につき任意の時点での死亡の瞬間ハザードを決定した。C o x 比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量 (全てベースラインで評価) を加えた: 年齢 (年)、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。C o x 比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてリスクスコア 1 の単位増分あたり 1 . 4 4 (1.27 ~ 1.63 の 95% 信頼区間)、P 値 < 0 . 0 0 0 1 が得られた。

10

【 0 1 1 6 】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア 1 の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア 1 の範囲は以下のとおりである: ( i ) リスクスコア 1 < 3 . 9、( i i ) リスクスコア 1 > 3 . 9 および 5 . 3、( i i i ) リスクスコア 1 > 5 . 3。C o x 比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア 1 のカテゴリー (すなわちリスクスコア 1 < 3 . 9) は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア 1 であった。競合リスク C o x 比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー (すなわちリスクスコア 1 > 5 . 3) に対するハザード比率は、参照リスクスコア 1 カテゴリーと比較して、2 . 9 5 (1.70 ~ 5.11 の 95% 信頼区間)、P 値 < 0 . 0 0 0 1 が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率 (すなわちリスクスコア 1 > 3 . 9 および 5 . 3) は、参照リスクスコア 1 カテゴリーに対して、1 . 5 9 (1.00 ~ 2.93 の 95% 信頼区間)、P 値 0 . 0 5 3 2 であった。これらの結果は、リスクスコア 1 の値が > 5 . 3 である個体は、ベースライン測定後に死亡するリスクが、リスクスコア 1 < 3 . 9 を有する個体と比較して、2 . 9 5 倍高く、リスクスコア 1 > 3 . 9 および 5 . 3 である個体は、死亡するリスクが、リスクスコア 1 < 3 . 9 である個体と比較して、1 . 5 9 倍高いという知見に相当する。

20

30

【 0 1 1 7 】

このように、このリスクスコア (リスクスコア 1) は、リスクスコアが高いほど死亡する確率がより高く、死亡するリスクの予測因子となると判断される。

【 0 1 1 8 】

さらに、分析物アポリポタンパク質 A 1、アポリポタンパク質 B、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 (a)、トランスフェリンおよび NT - p r o B N P を含むバイオマーカーパネルから計算されるリスクスコア (リスクスコア 2) を、臨床試験における各対象について計算した。

40

【 0 1 1 9 】

統計 C o x 比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア (リスクスコア 2) の 1 単位の増加につき任意の時点での死亡の瞬間ハザードを決定した。C o x 比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量 (全てベースラインで評価) を加えた: 年齢 (年)、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。C o x 比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてスコアの単位増分あたり 1 . 5 2 (1.33 ~ 1.74 の 95% 信頼区間)、P 値 < 0 . 0 0 0 1 が得られた。

【 0 1 2 0 】

50

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア2の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア2の範囲は以下のとおりである：(i) リスクスコア2  $\leq 3.9$ 、(ii) リスクスコア2  $> 3.9$  および  $5.3$ 、(iii) リスクスコア2  $> 5.3$ 。Cox比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア2のカテゴリー（すなわちリスクスコア2  $\leq 3.9$ ）は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア2であった。競合リスクCox比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー（すなわちリスクスコア2  $> 5.3$ ）に対するハザード比率は、参照リスクスコア2カテゴリーと比較して、 $3.96$ （ $2.26 \sim 6.92$ の95%信頼区間）、 $P$ 値  $< 0.0001$  が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率（すなわちリスクスコア2  $> 3.9$  および  $5.3$ ）は、参照リスクスコア2カテゴリーに対して、 $1.77$ （ $1.01 \sim 3.27$ の95%信頼区間）、 $P$ 値  $0.0311$  であった。これらの結果は、リスクスコア2の値が  $> 5.3$  である個体は、ベースライン測定後に死亡するリスクが、リスクスコア2  $\leq 3.9$  を有する個体と比較して、 $3.96$  倍高く、リスクスコア2が  $> 3.9$  および  $5.3$  である個体は、死亡するリスクが、リスクスコア2  $\leq 3.9$  である個体と比較して、 $1.77$  倍高いという知見に相当する。このように、この第2のリスクスコア（リスクスコア2）は、リスクスコアが高いほど死亡する確率がより高く、死亡するリスクの予測因子となると判断される。

10

20

30

40

50

#### 【0121】

従って、アポリポタパク質A1、アポリポタンパク質B、ベータ-2-ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C反応性タンパク質、リポタンパク質(a)、およびトランスフェリン、ならびに任意選択によりN末端プロB型ナトリウム利尿ペプチド(NT-proBNP)を含むバイオマーカーパネルは、ヒトが死亡するリスクにさらされているかを予測するために有用である。

#### 【0122】

(実施例6)

あらゆる原因による脳卒中のリスクを予測するための血漿分析

臨床試験の集団、生化学測定および臨床測定は、実施例1に記載のとおりである。実施例1に記載のように、分析物アポリポタンパク質A1、アポリポタンパク質B、ベータ-2-ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C反応性タンパク質、リポタンパク質(a)およびトランスフェリンを含むバイオマーカーパネルから計算したリスクスコア(リスクスコア1)、臨床試験における各対象について計算した。

#### 【0123】

臨床試験の経過観察期間に、71人の対象が、あらゆる原因による脳卒中に罹った。あらゆる原因による脳卒中は、出血性脳卒中、虚血性脳卒中および一過性脳虚血発作を含む。統計Cox比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア(リスクスコア1)の1単位の増加につき任意の時点でのあらゆる原因による脳卒中の瞬間ハザードを決定した。Cox比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量(全てベースラインで評価)を加えた：年齢(年)、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。Cox比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてリスクスコア1の単位増分あたり  $1.27$ （ $1.06 \sim 1.51$ の95%信頼区間）、 $P$ 値  $0.008$  が得られた。

#### 【0124】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア1の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア1の範囲は以下のとおりである：(i) リスクスコア1  $\leq 3.9$ 、(ii) リスクスコア1  $> 3.9$  および  $5.3$ 、(iii) リスクスコア1  $> 5.3$ 。Cox比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア1のカテゴリー（すなわちリスクスコア1  $\leq 3.9$ ）は、参照カテゴリー

として機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア1であった。競合リスクCox比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー（すなわちリスクスコア1 > 5.3）に対するハザード比率は、参照リスクスコア1カテゴリーと比較して、1.90（1.06~3.42の95%信頼区間）、P値0.032が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率（すなわちリスクスコア1 > 3.9および5.3）は、参照リスクスコア1カテゴリーに対して、1.17（0.86~2.21の95%信頼区間）、P値0.13であった。これらの結果は、リスクスコア1の値が > 5.3である個体は、ベースライン測定後のあらゆる原因による脳卒中のリスクが、リスクスコア1 < 3.9を有する個体と比較して、1.90倍高く、リスクスコア1 > 3.9および5.3である個体は、あらゆる原因による脳卒中のリスクが、リスクスコア1 < 3.9である個体と比較して、1.17倍高いという知見に相当する。

10

## 【0125】

このように、このリスクスコア（リスクスコア1）は、リスクスコアが高いほどあらゆる原因による脳卒中の確率がより高く、あらゆる原因による脳卒中のリスクの予測因子となると判断される。

## 【0126】

さらに、分析物アポリポタンパク質A1、アポリポタンパク質B、ベータ-2-ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C反応性タンパク質、リポタンパク質(a)、トランスフェリンおよびNT-proBNPを含むバイオマーカーパネルから計算されるリスクスコア（リスクスコア2）を、臨床試験における各対象について計算した。

20

## 【0127】

統計Cox比例ハザードモデリングを使用して、計算されたリスクスコア（リスクスコア2）の1単位の増加につき任意の時点でのあらゆる原因による脳卒中の瞬間ハザードを決定した。Cox比例ハザードモデルでは、リスクスコアに加えて次の共変量（全てベースラインで評価）を加えた：年齢（年）、性別、総コレステロール、低密度リポタンパク質コレステロール、高密度リポタンパク質コレステロール、総トリグリセリド、収縮期血圧、拡張期血圧、現在の喫煙状態、糖尿病の有無、およびボディマス指数。Cox比例ハザードモデルの分析により、スコアに対するハザード比率についてスコアの単位増分あたり1.35（1.15~1.59の95%信頼区間）、P値 < 0.0001が得られた。

30

## 【0128】

さらに、統計コックス比例ハザードモデルを、リスクスコア2の評価を用いて、3つのカテゴリーに分類した。3つのカテゴリーで定義したリスクスコア2の範囲は以下のとおりである：(i) リスクスコア2 < 3.9、(ii) リスクスコア2 > 3.9および5.3、(iii) リスクスコア2 > 5.3。Cox比例ハザードモデルにおいて、最も低いリスクスコア2のカテゴリー（すなわちリスクスコア2 < 3.9）は、参照カテゴリーとして機能し、つまり、計算されたハザード比率はこの最も低いカテゴリーと比較した。この分析において、統計学的モデルにおける予測変数は、分類されたリスクスコア2であった。競合リスクCox比例ハザードモデルの分析により、最も高いスコアカテゴリー（すなわちリスクスコア2 > 5.3）に対するハザード比率は、参照リスクスコア2カテゴリーと比較して、3.13（1.73~5.68の95%信頼区間）、P値 < 0.0001が得られた。中央のスコアカテゴリーに対応するハザード比率（すなわちリスクスコア2 > 3.9および5.3）は、参照リスクスコア2カテゴリーに対して、1.15（1.00~2.30の95%信頼区間）、P値0.0511であった。これらの結果は、リスクスコア2の値が > 5.3である個体は、ベースライン測定後のあらゆる原因による脳卒中のリスクが、リスクスコア2 < 3.9を有する個体と比較して、3.13倍高く、リスクスコア2 > 3.9および5.3である個体は、あらゆる原因による脳卒中のリスクが、リスクスコア2 < 3.9である個体と比較して、1.15倍高いという知見に相当する。このように、この第2のリスクスコア（リスクスコア2）は、リスクスコアが高いほどあらゆる原因による脳卒中の確率がより高く、あらゆる原因による脳卒中のリスクの予測因子となると判断

40

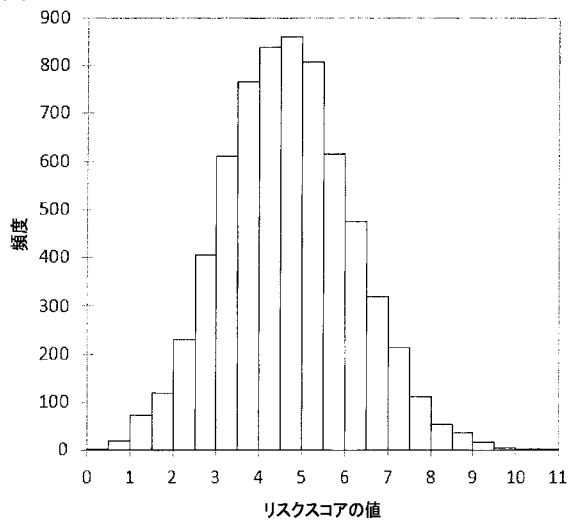
50

される。

【 0 1 2 9 】

従って、アポリポタンパク質 A 1、アポリポタンパク質 B、ベータ - 2 - ミクログロブリン、癌胎児性抗原、C 反応性タンパク質、リポタンパク質 (a)、およびトランスフェリン、ならびに任意選択により N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) を含むバイオマーカーパネルは、ヒトがあらゆる原因による脳卒中のリスクにさらされているかを予測するために有用である。

【 図 1 】





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2013/025763
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BECKMAN J A ET AL: "Comparison of Usefulness of Inflammatory Markers in Patients With Versus Without Peripheral Arterial Disease in Predicting Adverse Cardiovascular Outcomes (Myocardial Infarction, Stroke, and Death)", AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, CAHNER'S PUBLISHING CO., NEWTON, MA, US, vol. 96, no. 10, 15 November 2005 (2005-11-15), pages 1374-1378, XP55064628, ISSN: 0002-9149 [retrieved on 2005-11-15] abstract</p>	1-19
Y	<p>J. AMIGHI ET AL: "Beta 2 Microglobulin and the Risk for Cardiovascular Events in Patients With Asymptomatic Carotid Atherosclerosis", STROKE, vol. 42, no. 7, 5 May 2011 (2011-05-05), pages 1826-1833, XP055064538, ISSN: 0039-2499, DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.600312 abstract</p>	1-19
Y	<p>P. J. W. H. KAPPELLE ET AL: "Apolipoprotein B/A-I and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratios both predict cardiovascular events in the general population independently of nonlipid risk factors, albuminuria and C-reactive protein", JOURNAL OF INTERNAL MEDICINE, vol. 269, no. 2, 1 February 2011 (2011-02-01), pages 232-242, XP055064541, ISSN: 0954-6820, DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02323.x abstract</p>	1-19
Y	<p>Z. JINGMIN ET AL: "Lipoprotein (a) is an independent also age- and sex-specific risk factor of the subsequent cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome", HEART, vol. 97, no. Suppl 3, 1 October 2011 (2011-10-01), pages A102-A102, XP055064545, ISSN: 1355-6037, DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300867.302 abstract</p>	1-19
	----- -/--	

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/025763

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/060361 A1 (BG MEDICINE INC [US]; ADOURIAN ARAM S [US]; GUO YU [US]; LI XIAOHONG []) 19 May 2011 (2011-05-19) paragraph [0031]; claims 1,4,6,10-20; example 6 -----	1-19
X,P	Nasir Khurram: "Computed Tomography Coronary Calcium Scores in Predicting Major Adverse Cardiovascular Events", Abstract presented at the International symposium of the American Heart Association, 4 November 2012 (2012-11-04), pages 1-2, XP055064532, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=2974&amp;sKey=607b5350-8a26-44c6-b2ca-fc777a73bcd3&amp;cKey=57246d3b-b44e-46cd-9036-bd4dacdc66f9&amp;mKey={14145D5B-F96B-4354-8237-8F0937744BA4}">http://www.abstractsonline.com/plan/ViewAbstract.aspx?mID=2974&amp;sKey=607b5350-8a26-44c6-b2ca-fc777a73bcd3&amp;cKey=57246d3b-b44e-46cd-9036-bd4dacdc66f9&amp;mKey={14145D5B-F96B-4354-8237-8F0937744BA4}</a> [retrieved on 2013-05-29] the whole document -----	1-19

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/025763

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03016910	A1	27-02-2003	AT 445160 T 15-10-2009
			CA 2457775 A1 27-02-2003
			EP 1419388 A1 19-05-2004
			JP 2005522669 A 28-07-2005
			US 2003119064 A1 26-06-2003
			WO 03016910 A1 27-02-2003
			-----
WO 2011060361	A1	19-05-2011	AU 2010319290 A1 24-05-2012
			CA 2780301 A1 19-05-2011
			CN 102812359 A 05-12-2012
			EA 201290311 A1 28-12-2012
			EP 2499489 A1 19-09-2012
			EP 2568294 A1 13-03-2013
			JP 2013511047 A 28-03-2013
			KR 20120101064 A 12-09-2012
			US 2011137131 A1 09-06-2011
			WO 2011060361 A1 19-05-2011
			-----

## 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

(72) 発明者 アドウリアン, アラム, エス.  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02451, ウォルサム, ウィンター ストリート 880, スイート 210, ビージー メディシン, インコーポレイテッド内

(72) 発明者 グオ, ユ  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02451, ウォルサム, ウィンター ストリート 880, スイート 210, ビージー メディシン, インコーポレイテッド内

(72) 発明者 リ, シャオホン  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02451, ウォルサム, ウィンター ストリート 880, スイート 210, ビージー メディシン, インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ムンテンダム, ピーター  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 02451, ウォルサム, ウィンター ストリート 880, スイート 210, ビージー メディシン, インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA25 DA36 DA37 DA54 DA66 DA69 FA17 FA37 FB03

专利名称(译)	风险因素和不良事件的预测		
公开(公告)号	<a href="#">JP2015507205A</a>	公开(公告)日	2015-03-05
申请号	JP2014556805	申请日	2013-02-12
[标]申请(专利权)人(译)	BG医药		
申请(专利权)人(译)	维西医学网		
[标]发明人	アドウリアンアラムエス グオユ リシャオホン ムンテンダムピーター		
发明人	アドウリアン,アラム,エス. グオ,ユ リ,シャオホン ムンテンダム,ピーター		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53		
CPC分类号	G16H50/20 G01N33/6893 G01N2333/4713 G01N2333/4737 G01N2333/705 G01N2333/775 G01N2333/79 G01N2800/2871 G01N2800/324 G01N2800/325 G01N2800/50		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.D G01N33/53.B		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/DA36 2G045/DA37 2G045/DA54 2G045/DA66 2G045/DA69 2G045/FA17 2G045/FA37 2G045/FB03		
代理人(译)	江口明彦 内藤一彦		
优先权	61/597810 2012-02-12 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

摘要(译)

本发明涉及危险因素和不良事件的预测。公开了用于诊断人中不良事件的风险的生物标志物，方法，系统和相关教导，其中不良事件包括不稳定的心绞痛，缺血性中风，非缺血性中风，任何原因。可能是中风，心力衰竭，任何原因的死亡以及冠状动脉血运重建术的候选人。[选型图]图1

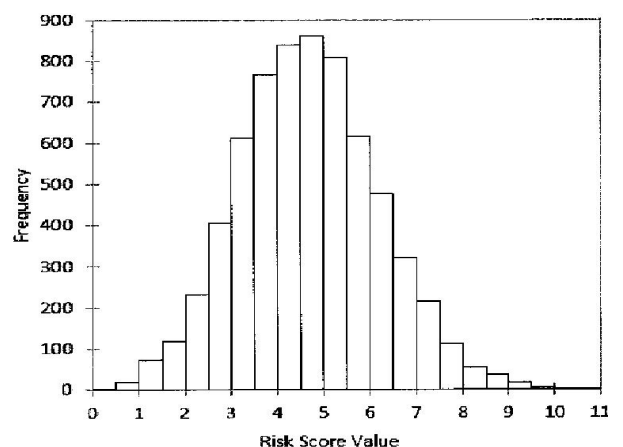


Figure 1