

(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2011-516846

(P2011-516846A)

(43) 公表日 平成23年5月26日(2011.5.26)

(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	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2011-502391 (P2011-502391)	(71) 出願人	508093584
(86) (22) 出願日	平成21年4月3日 (2009.4.3)		ベー. エル. アー. ハー. エム. エス. ゲ
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月1日 (2010.12.1)		ゼルシャフト ミット ベシュレンクテル
(86) 国際出願番号	PCT/EP2009/053995		ハフツング
(87) 国際公開番号	W02009/121951		ドイツ連邦共和国, 1 6 7 6 1
(87) 国際公開日	平成21年10月8日 (2009.10.8)		ヘニヒス
(31) 優先権主張番号	08154109.6		ドルフ, ノイエンドルフシュトラッセ 2
(32) 優先日	平成20年4月4日 (2008.4.4)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 青木 篤
		(74) 代理人	100077517
			弁理士 石田 敬
		(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 頻拍性不整脈イベントのリスクの予測のためのプロ-エンドセリン-1 レベル

(57) 【要約】

本発明は、心不全として心疾患を患う患者の、予後及びリスク層別化のためのインピトロにおける方法に関する。本発明はさらに、かかる方法の使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心疾患を患う患者のための、悪性頻拍性不整脈の発症のインビトロにおけるリスク層別化方法であって：

・患者から得られた試料中における、プロ - エンドセリン - 1 (ProET - 1) 又は少なくとも 12 個のアミノ酸のその断片のレベルを決定すること

を含む、前記方法。

【請求項 2】

プロ - エンドセリン - 1 (ProET - 1)、又は少なくとも 12 個のアミノ酸のその断片の前記レベルが、植え込み型除細動器 (ICD)、及び / 又は抗不整脈性ハイブリッド療法を必要とする悪性頻拍性不整脈のリスクと相関性がある、請求項 1 に記載のインビトロにおける方法。

10

【請求項 3】

不整脈による突然死の第一次予防のための、請求項 2 に記載のインビトロにおける方法。

【請求項 4】

前記相関性ステップが、プロ - エンドセリン - 1 (ProET - 1)、又は少なくとも 12 個のアミノ酸のその断片の前記レベルと閾値とを比較することを含み、そしてそれにより、プロ - エンドセリン - 1 (ProET - 1)、又は少なくとも 12 個のアミノ酸のその断片、又はそれらの断片の前記レベルが、前記閾値レベルを超えているとき、前記患者は頻拍性不整脈の高リスク状態にある、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

20

【請求項 5】

CT - proET - 1 がプロ - エンドセリン - 1 (ProET - 1) 断片として使用される場合、前記閾値が約 $73 + / - 20 \% \text{ pmol} / \text{L}$ である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記心疾患が、虚血性又は非虚血性病因のいずれかの心不全である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者が LV 駆出分画 45 % を有する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記試料が血液試料、血清試料、及び血漿試料を含む群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

プロ - エンドセリン - 1 (ProET - 1)、又は少なくとも 12 個のアミノ酸のその断片の前記レベルを、1 つ以上の追加の予後マーカー、パラメーター、又は因子のレベル / 条件と組み合わせることをさらに含み、それにより、プロ - エンドセリン - 1 (ProET - 1)、又は少なくとも 12 個のアミノ酸のその断片と、追加の予後マーカー (単数又は複数)、パラメーター (単数又は複数)、又は因子 (単数又は複数) の前記レベル / 条件との組み合わせが、前記方法のリスクに関する予測値を増加させる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 10】

前記追加の予後マーカー、パラメーター、又は因子が、表 2 に列挙された全てのパラメーターを含む群から選択され、そしてそれは一変量又は多変量分析において $p < 0.05$ を示し、それにより BNP は、proBNP 又は、BNP 若しくは NT - proBNP を含む、少なくとも 12 個のアミノ酸のその断片に関する一例に過ぎない、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

プロ - エンドセリン - 1 (ProET - 1) 又は少なくとも 12 個のアミノ酸のその断片の前記レベルが、サンドイッチ免疫測定法を用いて測定される、請求項 1 ~ 10 のい

50

れか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記プロ - エンドセリン - 1 の断片が C T - p r o - E T - 1 である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、心疾患、例えば心不全を患う患者のための、装置の植え込み及び / 又は抗不整脈ハイブリッド療法の指標のための、インビトロにおけるリスクの層別化方法に関する。本発明はさらに、かかる方法の使用に関する。

10

【背景技術】

【0002】

植え込み型除細動器 (I C D) は、悪性心室性不整脈を効果的に停止させ、突然死を回避する。しかし、I C D の植え込みは高価であり、侵襲性であり、且つ副作用、例えば好適ではないショック、心理社会的問題、リードの問題、及び感染の問題と関連する (E z e k o w i t z e t a l , A n n I n t e r n M e d 2 0 0 7 ; 1 4 7 : 2 5 1 - 6 2 ; R o s e n q v i s t e t a l , C i r c u l a t i o n 1 9 9 8 ; 9 8 : 6 6 3 - 7 0 ; S a n d e r s G D e t a l , N E n g l J M e d 2 0 0 5 ; 3 5 3 : 1 4 7 1 - 8 0) 。 3 分 の 2 ま で の 患 者 が 、 事 前 の I C D 療 法 を 受 け る こと なく 死亡 する ため (E z e k o w i t z e t a l , A n n I n t e r n M e d 2 0 0 7 ; 1 4 7 : 2 5 1 - 6 2) 、 興 味 深 い こと に 、 I C D の 予 防 的 埋 め 込 みの 費用 有効 性は 疑問 視 されて いる (G o l d m a n e t a l , N E n g l J M e d 2 0 0 5 ; 3 5 3 : 1 5 1 3 - 5) 。 一 貫 して 、 装 置 の 植 え 込 み 、 及 び / 又 は 抗 不 整 脈 ハイブリッド療法は必須である (E z e k o w i t z e t a l , A n n I n t e r n M e d 2 0 0 7 ; 1 4 7 : 2 5 1 - 6 2) 。

20

【0003】

神経体液系の活性化は、左心室 (L V) 収縮機能不全の患者における、悪性頻拍性不整脈 (速い心室頻拍、又は心室細動) のリスクの増大と関連している。実際、B型ナトリウム利尿ペプチド (B N P) は、突然心臓死のリスクの増大を示す (B e r g e r e t a l . C i r c u l a t i o n 2 0 0 2 ; 1 0 5 : 2 3 9 2 - 7 ; B r u r m e r - L a R o c c a e t a l , E u r H e a r t J 2 0 0 1 ; 2 2 : 1 1 3 6 - 4 3) 。 しかし、BNPは、心不全の重症度の定量的マーカーであり、そして死亡リスクの増大を示唆するが (D a o e t a l , J A m C o l l C a r d i o l 2 0 0 1 ; 3 7 : 3 7 9 - 8 5) 、 それは I C D 療法を必要とする頻拍性不整脈イベントを前もって正確に予測するために有用ではない。

30

【0004】

血清のエンドセリン、及びビッグ - エンドセリンレベルの増大が、心室頻脈を患っている、又は患った患者において観察されている (S z u c s e t a l . , J C a r d i o v a s c P h a r m a c o l 2 0 0 4 , 4 4 : S 4 0 2 - 6) 。

【0005】

短期間の実験に基づいて、ET及びビッグ - ETは、ウサギの不整脈原性のメディエーターとして作用し得ることがさらに推測されている (A l e x i o u e t a l . , J A C C 1 9 9 8 , 3 2 : 1 7 7 3 - 8) 。

40

【0006】

U S 2 0 0 5 / 0 1 7 7 1 9 6 A 1 は、心室性頻拍性不整脈を患う患者のリスクを評価するためのバイオマーカーの使用について議論している。しかし当該特許出願は、当該明細書中に特定のバイオマーカーを提供していない。

【発明の概要】

【0007】

したがって、心疾患、例えば慢性心不全を患う患者における頻拍性不整脈イベントを予

50

測するマーカーを見出すことが本発明の目的である。

【0008】

驚くべきことに、CT-proET-1レベルの増大は、装置療法を必要とする、第一の悪性心室性頻拍性不整脈イベントの発生を予測し得ることが明らかとなった。CT-proET-1レベルの増大は、心不全を患う、及びLV-EFの減少したICD患者における悪性頻拍性不整脈の将来的な発生を単独で予測する。さらに、CT-proET-1レベルの測定は、不整脈による突然死の第一次予防のためにICDを必要とする患者のリスクの層別化に非常に有用であり得る。

【0009】

したがって本発明の課題は、心疾患を患う患者のための、ICD装置の植え込み及び/又は抗不整脈ハイブリッド療法の指標のための、インビトロにおけるリスク層別化方法であって：

・患者から得られた試料中における、プロ-エンドセリン-1(ProET-1)又は少なくとも12個のアミノ酸のその断片のレベルを決定することを含む、前記方法である。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】心不全患者は、CT-proET-1及びBNPレベルに従って2つの群へと層別化され、そしてKaplan Meier分析が行われた。A)悪性頻拍性不整脈イベントをエンドポイントと見なした場合、CT-proET-1血漿レベル>73pmol/L(中央値)である患者は、CT-proET-1値がこのカットポイント未満である患者よりも、有意に悪い結果を有した(logrank検定)。B)BNP血漿レベル183pg/mL(中央値)の患者は、このカットポイント未満である患者よりも、高い悪性心室性頻拍性不整脈イベント率を有しなかった(logrank検定)。各々のROC曲線分析は挿入図において示される。

【図2】図2は、123人の植え込み型除細動器を有する心不全患者における、LV駆出分画、及びCT-proET-1レベルの直線回帰分析を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

ProET-1断片のレベルが決定される場合、これらの断片は、少なくとも12個のアミノ酸、好ましくは少なくとも20個のアミノ酸を含み、好ましくは少なくとも30個のアミノ酸であった。エンドセリン(ET)-1は、強力な内皮由来の内因性血管収縮因子である(Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Goto K, Masaki T. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels. J Hypertens Suppl 1988; 6: S188-91)。ET-1は、細胞内カルシウムの増大を引き起こす、平滑筋細胞上のET(A)及びET(B)の活性化によってその血管作用を発揮する(Yanagisawa et al, J Hypertens Suppl 1988; 6: S188-91)。成熟エンドセリン-1は、プロ-エンドセリン-1と呼ばれる、より大きな前駆体に由来する。プロ-エンドセリン-1は、タンパク質分解されて、記載されたような種々の断片となり得る(Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Proteolytic processing pattern of the endothelin-1 precursor in vivo. Peptides. 2005 Dec; 26(12): 2482-6)。これらの断片は、血液循環においてタンパク質分解を受け、そしてそれは速やかに又はゆっくりと起こり得、そしてそれは、断片の種類、並びに当該循環中に存在するプロテアーゼの種類、及び濃度/活性に依存する。これらの断片の一例は、C末端プロ-エンドセリン-1(CT-proET-1)であり、そしてそれはサンドイッチ免疫測定法によって測定され得る(Papas

10

20

30

40

50

otiriou J, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endotelin-1 precursor fragment in human plasma. Clin Chem. 2006 Jun; 52(6): 1144-51。

【0012】

連続型変数は、示される通り、平均±標準偏差(SD)として表現されるか、又は中央値(範囲)及び点推定(95%信頼区間)として表現される。本目的は、CT-proET-1が、第一の悪性心室性頻拍性不整脈イベントへの時間の予測に寄与するか否かを調べることである。悪性頻拍性不整脈は、サイクル長 250nm(心拍数 240bpm)であり、装置によって停止されなければ恐らく死亡の原因となる、速い心室性頻拍性不整脈(VT又はVF)として定義された(Bocker D, Block M, Isbruch F, et al. Do patients with an implantable defibrillator live longer? J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1638-44.)。一変数及び多変数のCox比例ハザードモデルが、結果の測定値間の関連性を評価するために使用された。

10

【0013】

本発明の方法の一つの実施形態において、プロ-エンドセリン-1(ProET-1)、又は少なくとも12個のアミノ酸のその断片の前記レベルは、第一の悪性頻拍性不整脈のリスクと相関性がある。

20

【0014】

前記方法の目的は、植え込み型除細動器(ICD)、及び/又は抗不整脈性ハイブリッド療法の必要性に従った、患者の層別化である。

【0015】

本発明の好ましい実施形態に従って、前記相関性ステップは、プロ-エンドセリン-1(ProET-1)、又は少なくとも12個のアミノ酸のその断片の前記レベルと閾値とを比較することを含み、そしてそれにより、プロ-エンドセリン-1(ProET-1)、又は少なくとも12個のアミノ酸のその断片の前記レベルが、前記閾値レベルを超えているとき、前記患者は頻拍性不整脈の高リスク状態にある。

30

【0016】

CT-proET-1又はBNPレベルに従って、ICD患者は2つの群へと層別化され、そしてKaplan Meier分析が行われた。頻拍性不整脈のリスクは、CT-proET-1血漿レベル>73pmol/L(中央値)の患者において、CT-proET-1値がこのカットポイント未満である患者よりも有意に高かった(logrank検定、 $p < 0.001$ 、図1A)。エンドポイントとして悪性頻拍性不整脈を使用して、BNP血漿レベル 83pg/mL(中央値)の、又は>183pg/mLの患者において有意な差異は見られなかった(logrank検定、 $p = 0.10$ 、図1B)。LV駆出分画、及びCT-proET-1レベルに有意な関連性は見られなかった(図2)。

【0017】

第一の悪性頻拍性不整脈の発生を予測するために、CT-proET-1レベルを使用したROC曲線下面積は、0.69であった(図1A、挿入図)。陽性及び陰性予測精度の計算のための、ROC曲線から得られるCT-proET-1の最適濃度は、75.5pmol/Lであった(感受性80.8%、特異性64.4%、陰性予測値92.1%、陽性予測値39.6%、及び2.27の陽性尤度比)。

40

【0018】

CT-proET-1レベルは、第一の悪性頻拍性不整脈のリスクを予測する多変数Cox回帰モデルに、有意に寄与した。リスク比は、CT-proET-1レベルのpmol/L増加で計算された(表2)。統計分析においてlog(CT-proET-1)の使用は、得られた結果を変化させなかった。ベータ遮断薬を用いた治療が好ましい予後を示すことを、多変数Cox回帰分析は明らかにした(表2)。

50

【0019】

したがって、本発明の好ましい実施形態において、前記閾値は約 $73 \pm 20\% \text{ pmol/L}$ である。

【0020】

好ましい実施形態にしたがって、心疾患とは、ICDの植え込みが潜在的に示唆され、虚血性又は非虚血性病因のいずれかの心不全を含む、任意の疾患である。好ましい実施形態に従って、患者はLV駆出分画 45%を有する。

【0021】

患者から得られる試料は、好ましくは、血液試料、血清試料、及び血漿試料を含む群から選択される試料である。

【0022】

さらに、本発明の課題は、プロ-エンドセリン-1 (ProET-1)、又は少なくとも12個のアミノ酸のその断片の前記レベルを、1つ以上の追加の予後マーカー、パラメーター、又は因子のレベル/条件と組み合わせることをさらに含む方法であり、それにより、プロ-エンドセリン-1 (ProET-1)、又は少なくとも12個のアミノ酸のその断片と、1つ以上の追加の予後マーカー、パラメーター、又は因子の前記レベル/条件との組み合わせが、前記方法のリスクに関する予測値を増加させる。

【0023】

好ましい実施形態において、追加の予後マーカー、パラメーター、又は因子は、表2に列挙された全てのパラメーターを含む群から選択され、そしてそれは一変量又は多変量分析において $p < 0.05$ を示し、それによりBNPは、proBNP又は、BNP若しくはNT-proBNPを含む、少なくとも12個のアミノ酸のその断片に関する一例に過ぎない。

【0024】

好ましくは、プロ-エンドセリン-1 (ProET-1) 又は少なくとも12個のアミノ酸のその断片の前記レベルは、サンドイッチ免疫測定法を用いて測定される。好ましくは、エンドセリン系の活性を間接的に評価する、C末端ET-1前駆体断片 (CT-proET-1) が測定される。好ましい実施形態において、2つの抗体がこのアッセイにおいて使用され、好ましくはポリクローナル抗体が使用される。好ましい実施形態において、抗体はpre-proET-1の168~212番アミノ酸を対象とする。この方法は、市販のサンドイッチ免疫測定法 (CT-proET-1 LIA, B.R.A.H.M.S AG, Hennigsdorf, Berlin) を用いて行われる。本アッセイ (標準参照範囲: 中央値: 44.3、範囲: 10.5~77.4 pmol/L) は、0.4 pmol/Lの分析検出限界を有し、そして値 $> 10 \text{ pmol/L}$ に関してアッセイ内 (intra-assay) $CV < 10\%$ であった (Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma. Clin Chem 2006; 52: 1144-51.)。

【0025】

本発明に関して、「心疾患」は、心臓系、例えば患者の心臓及び/又は血管に関連する病理状態である。かかる心疾患は、例えば、先天性心臓欠陥、冠動脈疾患、心不全、及び/又は弁膜心疾患であり得る。

【0026】

本発明において、用語「第一次予防」は、他の健全な又は少なくとも無症候性の個人における疾患の発症を回避することを意味する。

【0027】

本発明に関して、悪性頻拍性不整脈は好ましくは、サイクル長 $< 250 \text{ ms}$ (心拍数 $> 240 \text{ bpm}$) である、速い心室頻脈 (VT又はVF) として定義される。

10

20

30

40

50

【0028】

本発明において、用語「リスク層別化」は、個人が特定の副作用イベントを経験する可能性の値の割り当てを意味する。本明細書において、個人は好ましくは特定のリスク分類を占め、ここで分類は、例えば高リスク対低リスクを含み、又は例えばリスク分類1、2、3などのように、数値に基づくリスク分類を含む。

【0029】

本発明に関して、用語「予測値」は、特定の決定された測定結果の統計的有意性のことである。したがって、本発明に関する予測値又は予測力の増大は、試料中の特定のマーカのレベルの測定から決定された特定の値に基づく、正確な診断、予後診断、層別化、などの可能性が増大することを意味する。

10

【0030】

本明細書において言及される、「アッセイ」又は「診断アッセイ」は、診断の分野において適用される任意のタイプのものであり得、限定されないが、酵素反応、発光、蛍光、又は放射化学を基礎としたアッセイ方法を含む。好ましい検出方法は、ストリップ試験、放射免疫測定、化学発光及び蛍光発光免疫測定、免疫プロットアッセイ、酵素結合免疫測定(ELISA)、Luminex系ビーズアッセイ、及びタンパク質マイクロアレイアッセイを含む。アッセイタイプはさらに、マイクロタイタープレート系、チップ系、ビーズ系であり得、ここでマーカは、当該表面に付着され得るか、又は溶液中に存在し得る。当該アッセイは、均一系若しくは不均一系アッセイ、サンドイッチアッセイ、競合的又は非競合的アッセイであり得る。特に好ましい実施形態において、アッセイはサンドイッチアッセイの形態であり得、そしてそれは非競合的免疫測定であり、ここで検出、及び/又は定量されるべき分子は第一抗体へと結合され、そして第二抗体へ結合される。第一抗体は固相、例えばビーズ、ウェル若しくは他の容器の表面、チップ、又はストリップへと結合され得、そして第二抗体は、例えば色素、放射性同位体、又は反応性若しくは触媒活性成分で標識される抗体である。当該領域上における標識された抗体の量はその後、好適な方法によって測定される。「サンドイッチアッセイ」に関連する一般的組成物及び手順は、十分に確立されており、そして当業者に既知である(The Immunoassay Handbook, Ed. David Wild, Elsevier LTD, Oxford; 第3版(2005年5月), ISBN-13: 978-0080445267; Hultschig et al., Curr Opin Chem Biol, 2006年2月; 10(1): 4-10. PMID: 16376134、これらは参照により本明細書に組み込まれる)。

20

30

【0031】

特に好ましい実施形態において、アッセイは、2つの捕獲分子、好ましくは液体反応混合物中で分散体として両方とも存在する抗体を含み、ここで第一マーキング成分は、第一捕獲分子と結合され、ここで前記第一捕獲分子は、蛍光若しくは化学発光の消光又は増幅に基づくマーキング系の一部であり、そして前記マーキング系の第二マーキング成分は、第二捕獲分子と結合され、その結果、両方の捕獲分子が前記プロテアーゼ又は前記内因性阻害剤、又はプロテアーゼと内因性阻害剤との前記複合体へと結合するときに、試料を含む溶液中において形成されたサンドイッチ複合体の検出を可能とする、測定可能なシグナルが発生する。

40

【0032】

さらにより好ましくは、前記マーキング系は、蛍光性色素又は化学発光色素、特にシアニタイプ色素と一緒にあった、希土類元素のクリプタート、又は希土類元素のキレートを含む。

【0033】

本発明に関して、蛍光系アッセイは色素の使用を含み、そしてそれは例えば、FAM(5-若しくは6-カルボキシフルオレセイン)、VIC、NED、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート(FITC)、IRD-700/800、CY3、CY5、CY3.5、CY5.5、Cy7のようなシアニン色素、キサンテン、6-カルボキシ

50

- 2', 4', 7', 4, 7 - ヘキサクロロフルオレセイン (HEX)、TET、6 - カルボキシ - 4', 5' - ジクロロ - 2', 7' - ジメトキシフルオレセイン (JOE)、N, N, N', N' - テトラメチル - 6 - カルボキシローダミン (TAMRA)、6 - カルボキシ - X - ローダミン (ROX)、5 - カルボキシローダミン - 6G (RG5)、6 - カルボキシローダミン - 6G (RG6)、ローダミン、ローダミングリーン、ローダミンレッド、ローダミン110、BODIPY TMRのようなBODIPY色素、オレゴングリーン、ウンベリフェロンのようなクマリン、ヘキスト33258のようなベンズイミド；テキサスレッドのようなフェナントリジン、ヤキマイエロー (Yakima Yellow)、アレクサフルオロ (AlexaFluor)、PET、臭化エチジウム、アクリジウム色素、カルバゾール色素、フェノキサジン色素、ポルフィリン色素、ポリメチン色素などを含む群から選択され得る。

10

【0034】

本発明に関して、化学発光系アッセイは色素の使用を含み、そしてそれは、chemiluminescent materials in Kirk-Othmer, Encyclopedia of chemical technology, 第4版, executive editor, J. I. Kroschwitz; editor, M. Howe-Grant, John Wiley & Sons, 1993, vol. 15, 518 ~ 562 ページに記載されている物理的原理に基づいており、511 ~ 562 ページの引用を含めて、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0035】

本明細書において使用される用語、「ハイブリッド療法」は、薬物療法、及び装置療法が一人の患者において併用される併用療法のことである。

【0036】

本発明の意味における「患者」は、他において言及されない限り、病理学的変化を示すか否かに関係なく、全てのヒト又は動物であると理解される。本発明の意味において、細胞、組織、器官、有機体などから回収された任意の試料は、診断されるべき患者の試料であり得る。好ましい実施形態において、本発明の患者はヒトである。

【0037】

タンパク質又はペプチドに関して本明細書に言及されるように、用語「断片」は、より大きなタンパク質又はペプチドに由来する、より小さなタンパク質又はペプチドのことであり、したがってそれは、より大きなタンパク質又はペプチドの部分的配列を含む。前記断片は、1個以上のそのペプチド結合のけん化によってより大きなタンパク質又はペプチドから誘導され得る。

30

【0038】

本発明に関して、「プロテアーゼレベル」、「分析物レベル」、及び同様の表現中における用語「レベル」は、各々の文脈中において言及された、実在する分子の量のことである。

【0039】

本明細書において使用される、「マーカー」、「予後マーカー（単数又は複数）、パラメーター（単数又は複数）、又は因子（単数又は複数）」のような用語は、置き換え可能に使用され、そして測定可能且つ定量可能な生物学的パラメーター（たとえば、特異的酵素の濃度、特異的ホルモンの濃度、個体群中における特異的遺伝子のフェノタイプの分布、生体物質の存在）に関し、そしてそれは、健康関連性及び生理学関連性評価のための、例えば疾患リスク、精神障害、環境における曝露及びその効果、疾患の診断、代謝過程、薬物乱用、妊娠、細胞株の発達、疫学的試験などのためのインデックスとして有用である。さらにバイオマーカーは、正常な生物学的過程、発病過程、又は治療的介入に対する薬理的応答の指標として客観的に測定され、かつ評価される特性として定義される。バイオマーカーは、（例えば血液、尿、又は組織試験として）生体試料において測定され得、それはヒトから得られる記録（血圧、ECG、又はHolter）であり得、或いはそれは画像検査（心エコー図、又はCTスキャン）であり得る (Vasan et al. 2

40

50

006, Circulation 113:2335-2362)。

【0040】

バイオマーカーは、環境因子への曝露のレベル若しくはタイプ、遺伝的感受性、曝露に対する遺伝的応答、無症候性又は臨床性疾患のバイオマーカー、又は治療に対する応答の指標を含む、種々の健康又は疾患特性を示す。したがって、バイオマーカーを考慮する単純化した方法は、疾患特性（リスク要因若しくはリスクバイオマーカー）、疾患状態（前臨床若しくは臨床）、又は罹患率（進行）の指標としてである。したがってバイオマーカーは、（疾患の発症リスクを同定する）先行（antecedent）バイオマーカーとして、（無症候性疾患をスクリーニングする）スクリーニングバイオマーカーとして、（顕在的な疾患を認識する）診断バイオマーカーとして、（疾患の重症度を分類する）病期分類バイオマーカーとして、又は（再発及び治療に対する応答を含む将来的な疾患経過を予測し、そして治療の有効性を測定する）予後バイオマーカーとして分類され得る。バイオマーカーはまた、代替エンドポイントとして有用であり得る。代替エンドポイントは、対象の真実の結果の測定の代わりに、治療法の安全性及び有効性を評価するために、臨床試験における結果として使用され得るものである。基本原理は、当該代替エンドポイントへの変更が、対象の結果における変化を密接に追跡することである。代替エンドポイントは、評価のために多くの臨床試験を必要とする、罹患率及び死亡率のようなエンドポイントよりも、短い時間枠で、且つ少ない経費で収集され得るという利点を有する。

10

【0041】

代替エンドポイントの追加の値は、それらが対象の曝露/介在とより密接であり、そしてより遠い臨床イベントよりも原因において関連付けが容易であり得る。代替エンドポイントの重大な不利点は、対象の臨床転帰が（代替エンドポイントに加えて）多くの因子によって影響される場合、残りの交絡は代替エンドポイントの有効性を減少させ得る。対象の結果における曝露又は介在の少なくとも50%の効果を代替エンドポイントが説明することができる場合、その有効性がより大きいと示唆された。例えばバイオマーカーは、タンパク質、ペプチド、又は核酸分子であり得る。

20

【実施例】

【0042】

方法

患者、試験計画

当該試験群は、2002年6月～2003年9月において、Marburg大学の除細動器外来診察室において将来を見越して募集された、虚血性又は非虚血性病因である心不全に罹患している123人の除細動器を有する患者から成った。(Christ et al, Eur J Heart Fail 2007; 9:272-9)。本試験は、優良臨床試験基準、及びヘルシンキ宣言の原則に従って行われ、そして患者には本試験への登録前に、インフォームド・コンセントがなされた(Christ et al, Eur J Heart Fail 2007; 9:272-9)。

30

【0043】

心電図検査及び心エコー検査

標準化された12リード心電図(ECG)が、各々の患者から、50mm/秒の紙速度で記録され、そして結果を隠された1人の熟練の研究員によって解釈された。50%超の拍動がECG記録の間に測定された場合、ペースメーカー調律を有するように患者が分類された。Vingmed Vivid Five machine (GE Medical Systems, SoHngen, Germany)、及び標準的手順を使用して、呼気期間の最後に、心臓の二次元心エコー画像を得た(Christ et al, Eur J Heart Fail 2007; 9:272-9)。

40

【0044】

検査法

一晩の絶食後、8:30～10:30の間に、モノベット(monovette) (Sarstedt, Nuembrecht, Germany)を含有するエチレンジアミン

50

四酢酸 (EDTA) を使用して、肘正中静脈へと挿入された 21 ゲージのカニューレを通じて、静脈血試料を採取した。仰臥体位で少なくとも 15 分間、患者を横たわらせた。EDTA 血液試料を速やかに氷上に移動させ、遠心分離を用いて血漿を分離し、そして血漿を分析まで -80 で貯蔵した。化学発光免疫測定 (Bayer AG, Fernwald, Germany) を使用して BNP レベルを決定した。アッセイの分析検出限界は 2 pg/mL であった。アッセイ内変動係数 (CV) は、BNP 29.4 ~ 1763 pg/mL において 1.8 ~ 4.3 % であり、そしてアッセイ間 CV は BNP 29.4 ~ 1736 pg/mL において 2.3 ~ 4.7 % であった (Christ et al, Eur J Heart Fail 2007; 9: 272 - 9)。不安定性及び受容体結合のために、エンドセリン - 1 は測定が困難である。エンドセリン系の活性を間接的に推定する、pre-proET-1 の 168 ~ 212 番目のアミノ酸を対象とする 2 つのポリクローナル抗体を使用する、新規サンドイッチ免疫測定法 (CT-proET-1 LIA, B.R.A.H.M.S AG, Hennigsdorf, Berlin, Germany) (Papassotiriou et al, Clin Chem 2006; 52: 1144 - 51) を用いて、C 末端 ET-1 前駆体断片 (CT-proET-1) を想定した。アッセイ (正常基準範囲: 中央値: 44.3, 範囲: 10.5 ~ 77.4 pmol/L) は、0.4 pmol/L の分析検出限界を有し、そしてアッセイ内 CV は、値 > 10 pmol/L に関して、< 10 % であった (Papassotiriou et al, Clin Chem 2006; 52: 1144 - 51)。

10

【0045】

20

除細動器の植え込み及び装置プログラミング

非開胸リード系、及び最大ショックエネルギー 27 ~ 34 J の 2 相系ショック波形を有する ICD のみが使用された。使用される全ての ICD システムは、装置の動作を引き起こすエピソードの拍動間隔に加えて、蓄積される心内電位図を提供した (Guidant, St. Paul, Minnesota; Medtronic, Minneapolis, Minnesota)。VF 検出の時間間隔は、Guidant 装置において 1 ~ 3 秒の範囲であり; Medtronic 装置は、VF ゾーンに帯電する蓄電器を起動するために、プログラムされた検出サイクル長 (範囲 240 ~ 280 nm) 未満で、24 拍中 18 拍を必要とするようにプログラムされた。より遅い心室性頻拍性不整脈が検出され、そして抗頻脈バーストペーシングをし、その後 4 回までの電氣的除細動ショックによって 1 個又は 2 個の分離した VT 層で処理された (Grimm et al, J Am Coll Cardiol 2002; 39: 780 - 7)。

30

【0046】

経過観察

心機能評価及び植え込みデータの結果を含む、ベースライン臨床特性の全てのデータは、Marburg 除細動器データベースに将来的に収集された (Christ et al, Eur J Heart Fail 2007; 9: 272 - 9, Grimm et al, J Am Coll Cardiol 2002; 39: 780 - 7)。バイオマーカー測定時において開始された、本試験における経過観察は 60 か月までであり、そして登録された患者の全てにおいて完了することができた。装置の照合及び蓄積された心電図の検索のために、自発的 ICD ショック後、3 ~ 6 か月間隔で、又はできる限り早く、患者は最初に、我々の除細動器外来診察室へ行った。熟達した電気生理学者が、ICD 療法を始動させる、又は先に記載された基準を使用するのは好適ではないエピソードの、全ての蓄積された心電図を分類した (Christ et al, Eur J Heart Fail 2007; 9: 272 - 9; Marchlinski et al, Pacing Clin Electrophysiol 1993; 16: 527 - 34)。

40

【0047】

統計分析

連続型変数は、平均 ± 標準偏差 (SD) として表現されるか、又は示される通り、中央

50

値（範囲）及び点推定（95%信頼区間）として表現される。第一の目的は、CT-proET-1又はBNPを含むバイオマーカのレベルが、第一悪性頻拍性不整脈イベントへの時間を予測することに寄与するか否かを調べることであった。悪性頻拍性不整脈は、当該装置によって停止されなければ恐らく死をもたらす、サイクル長 250ms（心拍数 240bpm）である、速い心室性頻拍性不整脈（VT又はVF）として定義された（Bocker et al, J Am Coll Cardiol 1993; 21: 1638-44）。結果測定間の関連性を評価するために、一変量及び多変量Cox比例ハザードモデルが使用された。

【0048】

第一Cox回帰モデルを構築するために、我々は、0.05のエントリーレベルを用いて段階的手法を使用した。当該モデル中に留まるためのp値は、0.05に設定された。Kaplan-Meier法を用いてイベントの可能性が推定され、そして曲線の比較のためにlog-rank検定を用いた。調査、説明及び解釈のために、追加の統計分析が使用された。t-検定、U-検定、カイ二乗検定によって、規定通りに群間の比較がなされた。報告された全てのp値が両面性であり、p-値<0.05が有意であると考えられた。

【0049】

各々のエンドポイントを検出する濃度を通じてバイオマーカの感受性及び特異性を評価するために、受信者動作特性（ROC）曲線が作成された。全ての統計的計算は、SPSS統計ソフトウェアパッケージ（version 14.0; SPSS Inc., Chicago, IL）を使用して行われた。

【0050】

結果

全試験コホートの人口学的特性を表1に示す。登録後60か月（中央値51か月）までの最大経過観察の間、27人の患者が第一悪性頻拍性不整脈イベントを発症し、第一悪性頻拍性不整脈イベントを患わない患者（中央値：67pmol/L; p=0.003）と比較して、第一悪性頻拍性不整脈イベントを患う患者においてCT-proET1レベルが有意に増大した（中央値：90pmol/L）。対照的に、BNP群間において違いは見られなかった（p=0.55）（表1）。

【0051】

第一悪性頻拍性不整脈イベントの予測因子

悪性頻拍性不整脈は、試験登録後18か月の中央値で生じた（IQR：8~41か月）。CT-pro-ET-1レベル、NYHAクラス、頸静脈圧の増加、及びベータ遮断薬を用いた治療は、第一エンドポイントを予測する一変量Cox回帰モデルに有意に寄与した。BNP、収縮期血圧、LV拡張終期径、LV-EF、及び左脚ブロック（LBBB）の存在のいずれも、ICD療法を必要とする悪性頻拍性不整脈のリスクを予測しなかった（表2）。ICD患者は、CT-proET-1又はBNPレベルに従って、2つの群に層別化され、そしてKaplan-Meier分析が行われた。頻拍性不整脈のリスクは、CT-proET-1血漿レベル>73pmol/L（中央値）の患者が、CT-proET-1値がこのカットポイント未満である患者よりも有意に高かった（logrank検定, p<0.001, 図1A）。エンドポイントとして悪性頻拍性不整脈を使用したとき、BNP血漿レベル 83pg/mL（中央値）又は>183pg/mLの患者において違いは見られなかった（logrank検定, p=0.10p, 図1B）。LV駆出分画とCT-proET-1レベルとの有意な関連性は見られなかった（図2）。

【0052】

第一悪性頻拍性不整脈の発症を予測するためにCT-proET-1レベルを使用するROC曲線下面積は0.69であった（図1A、挿入図）。ROC曲線から得られる、陽性及び陰性予測精度の計算のためのCT-proET-1最適濃度は75.5pmol/Lであった（感受性80.8%、特異性64.4%、陰性予測値92.1%、陽性予測値39.6%、及び陽性尤度比2.27）。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 3 】

CT - proET - 1 血漿レベルは、第一悪性頻拍性不整脈のリスクを予測する多変量Cox回帰モデルに有意に寄与した。リスク比が、CT - proET - 1レベルのpmol/L増加によって計算された(表2)。統計分析におけるlog(CT - proET - 1)の使用は、得られる結果を変化させなかった。多変量Cox回帰分析は、ベータ遮断薬を用いた治療が好ましい予後を示すことを明らかにした(表2)。

【 0 0 5 4 】

【表 1】

表 1
試験エントリーにおける、植え込み型除細動器を移植された患者の臨床特性

変量	全患者	悪性頻拍性不整脈		P =	
		イベント	イベントフリー		
数	123	27	96		
年齢、歳	63±12	64±13	63±12	0.66	
男性 (%)	104 (85)	21 (78)	83 (87)	0.36	
体重、kg	82±14	82±13	82±14	0.83	
肥満度指数、kg/m ²	26.8±4.2	27.6±4.0	26.6±4.2	0.29	
収縮期血圧、mmHg	132±21	130±18	132±22	0.53	
呼吸困難	NYHAクラス I / II (%)	75 (61)	13 (48)	62 (65)	0.08
	NYHAクラス III (%)	45 (37)	12 (44)	33 (34)	
	NYHAクラス IV (%)	3 (2)	2 (7)	1 (1)	
HF の原因	非虚血性 (%)	63 (51)	15 (56)	48 (53)	0.83
臨床化学					
	ヘモグロビン、g/L	141±16	144±17	140±16	0.21
	ナトリウム、mmol/L	139±3	139±3	140±4	0.29
	カリウム、mmol/L	4.0±0.4	4.0±0.5	4.0±0.4	0.61
	マグネシウム、mmol/L	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	0.54
	クレアチニン・クリアランス、mL/分	90±37	89±37	90±38	0.89
CTプロ-エンドセリン1、pmol/L (中央値)	73	90	67	0.003	
	IQR	59-95	76-99	57-92	
B型ナトリウム利尿ペプチド、pg/mL (中央値)	183	221	177	0.55	
	IQR	77-395	75-482	78-357	
12-リード心電図 (%)					
	洞律動	69 (55)	15 (56)	54 (56)	1.0
	心房性細動	31 (25)	7 (26)	24 (25)	1.0
	ペースメーカー刺激	37 (30)	6 (22)	31 (32)	0.35
	左脚ブロック	42 (34)	9 (33)	33 (34)	1.0
心エコー試験					
	LV EDD, mm	66±10	67±9	65±11	0.45
	LV 駆出画分, %	29±10	28±9	29±10	0.53
薬剤					
	利尿剤 (%)	103 (83.7)	23 (85.2)	80 (83.3)	1.00
	ACE-I, ARB (%)	100 (81.3)	19 (70.4)	81 (84.4)	0.16
	ベータ遮断薬 (%)	92 (74.8)	15 (55.6)	77 (80.2)	0.01
	ジギタリス剤 (%)	76 (61.8)	18 (66.7)	58 (60.4)	0.66
	スピロラクトン (%)	43 (35.0)	7 (25.9)	36 (37.5)	0.36
	アミオダロン (%)	29 (23.6)	5 (18.5)	24 (25.0)	0.61
	スタチン (%)	46 (37.4)	7 (25.9)	39 (40.6)	0.18
	クラス I 抗不整脈剤 (%)	4 (3.3)	1 (3.7)	3 (3.1)	1.00

NYHA, ニューヨーク心臓協会; LV, 左心室; CT, C末端, EDD, 拡張終期径, ACE-I, アンジオテンシン変換酵素阻害剤, ARB, アンジオテンシン受容体遮断薬。統計のセクションにおいて概説された通りに、統計的分析が行われた。値は平均±SDとして、又は指示された通りに表示される。

【 0 0 5 5 】

10

20

30

40

【表 2】

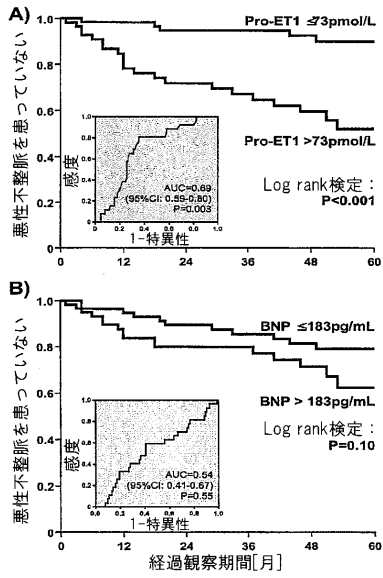
表 2 : 経過観察期間中の、ICD患者における頻拍性不整脈イベント

パラメーター	第一の悪性頻拍性不整脈イベント		
	危険率 点推定値 (95%CI)	P単変量	P多変量
年齢、歳	1.01 (0.98-1.05)	0.51	-
男性	0.58 (0.23-1.43)	0.24	-
肥満度指数, kg/m ²	1.05 (0.95-1.16)	0.32	-
病歴	冠動脈疾患/心筋梗塞既往	0.83 (0.38-1.78)	0.63
	ICDの植込みに先立ち、成功した蘇生	0.52 (0.20-1.36)	0.18
	ICDの植込みに先立つ失神	1.54 (0.72-3.29)	0.27
	登録前における悪性不整脈の存在	1.14 (0.51-2.55)	0.74
	悪性不整脈の一次予防のためのICD	1.13 (0.52-2.43)	0.76
	喫煙	0.63 (0.22-1.83)	0.40
	高血圧	0.57 (0.26-1.28)	0.17
	真性糖尿病	1.45 (0.68-3.09)	0.33
	頸静脈圧の増大	3.92 (1.34-11.48)	0.01
	収縮期血圧, mmHg	0.99 (0.97-1.01)	0.50
	ニューヨーク心臓協会	2.16 (1.13-4.14)	0.02
薬剤	ACI又はARBを用いた治療	0.48 (0.21-1.09)	0.08
	ループ利尿薬を用いた治療	1.48 (0.69-3.15)	0.31
	スピロラク톤を用いた治療	0.59 (0.25-1.40)	0.23
	ベータ遮断薬を用いた治療	0.29 (0.14-0.63)	0.002
	アミオダロンを用いた治療	0.81 (0.31-2.15)	0.68
	スタチンを用いた治療	0.53 (0.22-1.25)	0.14
12リードECG	心房性細動の存在	1.06 (0.45-2.50)	0.90
	左脚ブロック	0.93 (0.42-2.06)	0.85
心エコー試験	LV拡張終期径, mm	1.02 (0.98-1.05)	0.32
	LV駆出画分, %	0.99 (0.95-1.02)	0.42
臨床化学	ヘモグロビン, g/L	1.02 (0.99-1.04)	0.27
	カリウム, mmol/L	0.71 (0.30-1.68)	0.43
	マグネシウム, mmol/L	0.24 (0.002-27.08)	0.55
	クレアチニン・クリアランス (mL/分)	0.99 (0.98-1.01)	0.59
	C末端ブローエンドセリン-1, pmol/L	1.03 (1.01-1.04)	<0.001
	B型ナトリウム利尿ペプチド, pg/mL	1.001 (1.000-1.002)	0.19

60か月の経過観察期間中における、一次エンドポイント（第一の悪性頻拍性不整脈イベント）に関する危険率
(n=1, 2, 3; LV, 左心室; ICD, 植え込み型除細動器)

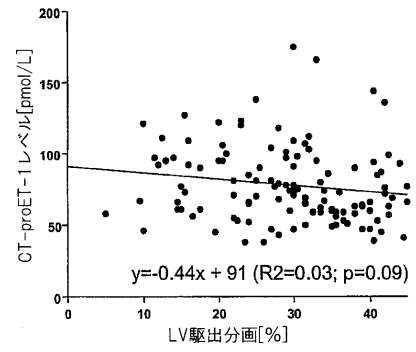
【 図 1 】

Fig. 1



【 図 2 】

Fig. 2



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/053995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/74 G01N33/68		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS, INSPEC, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2005/177196 A1 (SOYKAN ORHAN [US] ET AL) 11 August 2005 (2005-08-11) abstract claims 1-21	1-12
Y	SZUCS ANDREA ET AL: "Effect of incessant ventricular tachyarrhythmias on serum endothelia and big-endothelia levels" JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, NEW YORK, NY, vol. 44, no. Suppl. 1, 1 November 2004 (2004-11-01), pages S402-S406, XP009100858 ISSN: 0160-2446 abstract page S404, column 2, paragraph 1	1-12
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> 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 document 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 26 May 2009		Date of mailing of the international search report 24/06/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Thumb, Werner

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/053995

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>ALEXIOU KONSTANTIN ET AL: "Arrhythmogenic effects induced by coronary conversion of pulmonary big endothelin to endothelin: Aggravation of this phenomenon in heritable hyperlipidemia" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 32, no. 6, 15 November 1998 (1998-11-15), pages 1773-1778, XP002484164 ISSN: 0735-1097 abstract page 1777, column 2, paragraph 5</p>	1-12
Y	<p>BERGER RUDOLF ET AL: "B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure" CIRCULATION, vol. 105, no. 20, 21 May 2002 (2002-05-21), pages 2392-2397, XP002484165 ISSN: 0009-7322 abstract</p>	10
A	<p>KHAN ET AL: "C-terminal pro-endothelin-1 offers additional prognostic information in patients after acute myocardial infarction" AMERICAN HEART JOURNAL, MOSBY- YEAR BOOK INC., ST. LOUIS, MO, US, vol. 154, no. 4, 1 October 2007 (2007-10-01), pages 736-742, XP022293017 ISSN: 0002-8703 the whole document</p>	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2009/053995

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005177196 A1	11-08-2005	US 2005266576 A1	01-12-2005

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(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, SE, SI, SK, 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100164563

弁理士 佐々木 貴英

(72)発明者 シュトルク, ヨアヒム

ドイツ連邦共和国, 1 3 4 6 5 ベルリン, ツェルンドルファー ベーク 5 2 アー

(72)発明者 モルゲンタラー, ニルス

ドイツ連邦共和国, 1 3 5 0 3 ベルリン, ハイリゲンゼーシュトラッセ 1 2 1 エフ

(72)発明者 ベルグマン, アンドレアス

ドイツ連邦共和国, 1 2 3 5 1 ベルリン, バウムロイファーベーク 4 7

(72)発明者 ミュラー, クリスティアン

スイス国, ツェーハー - 4 0 3 1 パーゼル, ペテルスグラベン 4, ツェーノオー ユニベルジ
テーツシュピタール パーゼル, デパルテメント インネレ メディツィン

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA26 DA36 FB03

专利名称(译)	Pro-endothelin-1水平用于预测快速性心律失常事件的风险		
公开(公告)号	JP2011516846A	公开(公告)日	2011-05-26
申请号	JP2011502391	申请日	2009-04-03
[标]申请(专利权)人(译)	布拉姆斯股份公司		
申请(专利权)人(译)	基地.厄尔尼诺啊.哈哈.他们.居GESELLSCHAFT手套Beshurenkuteru有限公司		
[标]发明人	シュトルクヨアヒム モルゲンタラーニルス ベルグマンアンドレアス ミュラークリスティアン		
发明人	シュトルク,ヨアヒム モルゲンタラー,ニルス ベルグマン,アンドレアス ミュラー,クリスティアン		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/74 G01N33/6893 G01N2333/5754 G01N2800/326		
FI分类号	G01N33/68 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA26 2G045/DA36 2G045/FB03		
代理人(译)	青木 笃 石田 敬 渡边洋一 武井良太郎 隆英佐佐木		
优先权	2008154109 2008-04-04 EP		
其他公开文献	JP5442712B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明涉及心脏病患者心力衰竭患者的预后和危险分层的体外方法。本发明还涉及这种方法的用途。

変量	全患者	悪性頻拍性不整脈 イベント	イベント フリー	P≡
数	123	27	96	
年齢、歳	63±12	64±13	63±12	0.66
男性(%)	104(85)	21(78)	83(87)	0.36
体重、kg	82±14	82±13	82±14	0.83
肥満度指数、kg/m ²	28.8±4.2	27.6±4.0	26.6±4.2	0.28
収縮期血圧、mmHg	132±21	130±18	132±22	0.53
呼吸困難 NYHAクラス I / II (%)	75(61)	13(48)	62(65)	0.08
NYHAクラス III (%)	45(37)	12(44)	33(34)	
NYHAクラス IV (%)	3(2)	2(7)	1(1)	
HFの原因 非虚血性 (%)	63(51)	15(56)	48(53)	0.83
臨床化学				
ヘモグロビン、g/L	141±16	144±17	140±16	0.21
ナトリウム、mmol/L	139±3	139±3	140±4	0.29
カリウム、mmol/L	4.0±0.4	4.0±0.5	4.0±0.4	0.51
マグネシウム、mmol/L	0.8±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	0.54
クレアチニン・クリアランス、mL/分	90±37	89±37	90±38	0.89
CTブローエンドセリン、pmol/L (中央値)	73	90	67	0.003
B型ナトリウム利尿ペプチド、pg/mL (中央値)	59-95	76-99	57-92	
IQR	183	221	177	0.55
IQR	77-395	75-482	78-357	
12-リード心電図 (%)				
洞律動	69(56)	15(56)	54(56)	1.0
心房性細動	31(25)	7(26)	24(25)	1.0
ペースメーカー刺激	37(30)	6(22)	31(32)	0.35
左腿ブロック	42(34)	9(33)	33(34)	1.0
心エコー試験				
LV EDD, mm	65±10	67±9	65±11	0.45
LV 駆出率、%	29±10	28±9	29±10	0.53
薬剤				
利尿剤 (%)	103(83.7)	23(85.2)	80(83.3)	1.00
ACE-I, ARB (%)	100(81.3)	19(70.4)	81(84.4)	0.16
ベータ遮断薬 (%)	92(74.8)	15(55.6)	77(80.2)	0.01
ジギタリス剤 (%)	76(61.8)	18(66.7)	58(60.4)	0.66
スベロキサトロン (%)	43(35.0)	7(25.9)	36(37.5)	0.36
アミオダロン (%)	29(23.6)	5(18.5)	24(25.0)	0.61
スタチン (%)	46(37.4)	7(25.9)	39(40.6)	0.18
クラス I 抗不整脈剤 (%)	4(3.3)	1(3.7)	3(3.1)	1.00

NYHA, ニューヨーク心臓協会; LV, 左心室; CT, C末端; EDD, 拡張終期径; ACE-I, アンジオテンシン変換酵素阻害剤; ARB, アンジオテンシン受容体拮抗薬; 統計のセクションにおいて概説された通りに、統計的分析が行われた。値は平均±SDとして、又は指示された通りに表示される。