

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6600709号  
(P6600709)

(45) 発行日 令和1年10月30日(2019.10.30)

(24) 登録日 令和1年10月11日(2019.10.11)

(51) Int.Cl.		F I			
GO 1 N 33/68	(2006.01)	GO 1 N	33/68	Z N A	
GO 1 N 33/70	(2006.01)	GO 1 N	33/70		
GO 1 N 33/53	(2006.01)	GO 1 N	33/53	D	

請求項の数 30 (全 37 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2018-38175 (P2018-38175)</p> <p>(22) 出願日 平成30年3月5日(2018.3.5)</p> <p>(62) 分割の表示 特願2015-512902 (P2015-512902) の分割</p> <p>原出願日 平成25年5月17日(2013.5.17)</p> <p>(65) 公開番号 特開2018-119976 (P2018-119976A)</p> <p>(43) 公開日 平成30年8月2日(2018.8.2)</p> <p>審査請求日 平成30年4月3日(2018.4.3)</p> <p>(31) 優先権主張番号 61/649, 202</p> <p>(32) 優先日 平成24年5月18日(2012.5.18)</p> <p>(33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)</p> <p>微生物の受託番号 ATCC PTA-10431</p> <p>微生物の受託番号 ATCC PTA-10432</p>	<p>(73) 特許権者 508317295 クリティカル ケア ダイアグノスティクス インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92109 サンディエゴ バンカー ヒル ストリート 3030 스위트 117 エイ</p> <p>(73) 特許権者 505003528 カーディアック ペースメイカーズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 55112-5798 ミネソタ, セントポール, ハムライン アベニュー ノース 4100</p> <p>(74) 代理人 100102978 弁理士 清水 初志</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
--	---

(54) 【発明の名称】 心室性頻脈性不整脈イベントを処置するためまたはそのリスクを予測するための方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

心室性頻脈性不整脈 (VTA) イベントのリスクが高い対象を特定し、そして、特定された対象に対する処置を選択するための方法であって、

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、  
該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、

該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する工程、および

特定された対象に対して、除細動器 (ICD)、心臓再同期処置 (CRT) デバイス、または ICD-CRT組み合わせ (CRT-D) デバイスを選択する工程

を含む、方法。

【請求項 2】

VTAイベントが、心室頻拍、心室細動または心室粗動である、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

対象が心不全を有する、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

対象が、以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験している、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、請求項1に記載の方法。

10

20

## 【請求項 6】

生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT)-proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニン I、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いとさらに特定する工程

をさらに含む、請求項1に記載の方法。

10

## 【請求項 7】

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される、請求項6に記載の方法。

## 【請求項 8】

特定された対象に対してICDデバイスを選択することを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

特定された対象に対してCRTデバイスを選択することを含む、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 10】

特定された対象に対してCRT-Dデバイスを選択することを含む、請求項 1 に記載の方法

20

## 【請求項 11】

生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが酵素連結免疫吸着アッセイを用いて決定される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 12】

生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルがモノクローナル抗体を用いて決定される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 13】

モノクローナル抗体が、American Type Culture Collectionに寄託されPatent Deposit Designation PTA-10432により指定されるハイブリドーマから産生される抗体である、請求項 12 に記載の方法。

30

## 【請求項 14】

心室性頻脈性不整脈 (VTA) イベントのリスクが高い対象を特定し、そして、特定された対象に対する処置を選択するための方法であって、

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、

40

第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する工程、および

特定された対象に対して、除細動器 (ICD)、心臓再同期処置 (CRT) デバイス、またはICD-CRT組み合わせ (CRT-D) デバイスを選択する工程

を含む、方法。

## 【請求項 15】

VTAイベントが、心室頻拍、心室細動または心室粗動である、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 16】

対象が心不全を有する、請求項14に記載の方法。

50

## 【請求項 17】

対象が、以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験している、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 18】

第1の時点および第2の時点が互いに1年以内である、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 19】

第1および第2の生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 20】

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

第1および/または第2のサンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いとさらに特定する工程をさらに含む、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 21】

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPまたはNT-proBNPである、請求項20に記載の方法。

## 【請求項 22】

特定された対象に対してICDデバイスを選択することを含む、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 23】

特定された対象に対してCRTデバイスを選択することを含む、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 24】

特定された対象に対してCRT-Dデバイスを選択することを含む、請求項14に記載の方法

## 【請求項 25】

第1および第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが酵素連結免疫吸着アッセイを用いて決定される、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 26】

第1および第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルがモノクローナル抗体を用いて決定される、請求項14に記載の方法。

## 【請求項 27】

モノクローナル抗体が、American Type Culture Collectionに寄託されPatent Deposit Designation PTA-10432により指定されるハイブリドーマから産生される抗体である、請求項26に記載の方法。

## 【請求項 28】

可溶性ST2に特異的に結合する抗体を含む、請求項1~27のいずれか一項に記載の方法において使用するためのキット。

## 【請求項 29】

抗体がモノクローナル抗体である、請求項28に記載のキット。

## 【請求項 30】

抗体が、American Type Culture Collectionに寄託されPatent Deposit Designation PTA-10432により指定されるハイブリドーマから産生される抗体である、請求項28に記載のキット。

## 【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本願は、2012年5月18日出願の米国仮特許出願第61/649,202号の恩典を主張する。同米国出願の内容は、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。

## 【0002】

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベル（例えば、より早い時点の対象における可溶性ST2のレベル）と比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程を含む方法が本明細書に提供される。

10

## 【0003】

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程を含む、心室性頻脈性不整脈（VTA）イベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するためまたは該臨床研究に参加する対象を層別化するための方法、および対象におけるVTAイベントのリスクを評価する方法も提供される。これらの方法のいずれかを実施するためのキットも提供される。

## 【背景技術】

## 【0004】

## 発明の背景

心室性頻脈性不整脈（VTA）は、異常に上昇した心拍により特徴づけられる様々な医学的状态を表す。心臓の拍動が過剰に速くなると、心臓の汲み出しが非効率になり、身体他の部分への血流の提供が少なくなる。心拍が増え、心臓による労働および酸素要求も高まり、これにより心拍に関連する虚血が引き起こされ得る。心室性頻脈性不整脈イベントは、特に重度の心疾患を有する患者において、突然死に関連する。心室性頻脈性不整脈イベントの例は、心室頻拍、心室細動および心室粗動を含む。心室性頻脈性不整脈を有すると診断された対象は、しばしば、移植可能な心臓デバイス、例えば除細動器（ICD）もしくは心臓再同期処置（CRT）デバイスまたはICD-CRT組み合わせ（CRT-D）デバイスを与えられる。そのようなデバイスを与えられた心室性頻脈性不整脈を有する対象の一部は、罹患率および死亡率の低下を示している（Scott et al., *Europace*. 13(10):1419-27 (2011)（非特許文献1））。心不全と診断され標準的な薬理的治療を受けた患者の一部は、疾患を悪化させ、そのためそのような薬理的治療がもはや十分ではなく、これらの患者の生命を維持するためにデバイス治療（例えば、ICD、CRTまたはCRT-Dデバイス）が必要となる。植え込み型心臓デバイスを含む処置の選択に関する既存のガイドライン（例えば、Epstein et al., *Circulation*. 117:e350-e408 (2008)（非特許文献2）を参照のこと）は、どの対象がデバイス治療から最も利益を享受するかを予測することができない。

20

30

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0005】

【非特許文献1】 Scott et al., *Europace*. 13(10):1419-27 (2011)

【非特許文献2】 Epstein et al., *Circulation*. 117:e350-e408 (2008)

## 【発明の概要】

## 【0006】

## 概要

本発明は、可溶性ST2のレベルが上昇したまたは可溶性ST2が経時的に増加している対象は心室性頻脈性不整脈（VTA）イベントを有するリスクが高いという発見に、少なくとも部分的に、基づいている。したがって、対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性S

40

50

T2の参照レベルと比較して選択されたものである、例えば上昇している対象に対して、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスを選択する工程を含む、対象に対する処置を選択するための方法が、本明細書に提供される。対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象に心臓デバイスを移植する工程または現在のデバイスのプログラムを変更するもしくは現在のデバイスを置換する工程を含む、対象を処置する方法も、提供される。対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程を含む、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するためまたは該臨床研究において対象を層別化するための方法および対象におけるVTAイベントのリスクを評価する方法も、提供される。可溶性ST2に特異的に結合する抗体および本明細書に記載される方法のいずれかを実施するための指示書を含むキットも提供される。対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象を、心臓デバイス、例えばICD、CRTもしくはCRT-Dデバイスの移植またはそれらを用いる処置のために選択する工程を含む、処置に関して対象を選択する方法も本明細書に提供される。

10

#### 【0007】

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および可溶性ST2の参照レベルに対する生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルに基づき、対象に対して植え込み型心臓デバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程を含む、対象に対する処置を選択するためまたは対象を処置するための方法が、本明細書に提供される。いくつかの態様において、対象は心不全を有するまたは対象は以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験しており、いくつかの態様において、対象は移植された心臓デバイスを有する。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照レベルは、健全な対象における可溶性ST2のレベルである。いくつかの態様において、生物学的サンプルは、血液、血清または血漿を含む。対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルに対して上昇している対象を、心臓デバイス、例えばICD、CRTもしくはCRT-Dデバイスの移植またはそれらを用いる処置のために選択する工程を含む、処置に関して対象を選択する方法も提供される。

20

30

#### 【0008】

いくつかの態様はさらに、生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニン、エンドセリン-1および血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象に対して植え込み型心臓デバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程を含む。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーは、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される。

40

#### 【0009】

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物

50

学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象に対して植え込み型心臓デバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程を含む、対象に対する処置を選択するまたは対象を処置する方法も提供される。いくつかの態様において、対象は心不全を有するまたは対象は以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験している。いくつかの態様において、第1の時点および第2の時点は、互いに1年以内である。いくつかの態様において、生物学的サンプルは、血液、血清または血漿を含む。

【0010】

いくつかの態様はさらに、第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT)-proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、第1および/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに第1および/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型心臓デバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程を含む。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーは、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選

10

20

【0011】

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象にICDまたはCRTデバイスを移植する工程を含む、対象を処置する方法も提供される。第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象に対して、ICDまたはCRTデバイスの移植を含む処置を選択する工程を含む、対象に対する処置を選択する方法も提供される。いくつかの態様において、対象は心不全を有するまたは対象は以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験している。いくつかの態様において、第1の時点および第2の時点は、互いに1年以内である。いくつかの態様において、第1および第2の生物学的サンプルは、血液、血清または血漿を含む。

30

【0012】

いくつかの態様はさらに、第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT)-proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、第1および/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに第1および/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象に心臓デバイスを移植する工程を含む。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーは、BNP、proBNPおよびNT-pro

40

50

BNPからなる群より選択される。

【0013】

いくつかの態様において、該方法は、ST2のレベルまたは比およびBNP、proBNPまたはNT-proBNPのレベルまたは比を決定する工程、ST2およびBNP、proBNPまたはNT-proBNPのレベルまたは比を参照レベルまたは比と比較する工程、ならびに比較結果に基づいて植え込み型心臓デバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程を含む。

【0014】

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、およびVTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象を選択する、または該臨床トライアルにおいて生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルに基づき対象を層別化する工程を含む、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するまたは該臨床研究において対象を層別化する方法も提供される。いくつかの態様において、対象は心不全を有するまたは対象は以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験している。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照レベルは、健常な対象における可溶性ST2のレベルである。いくつかの態様において、生物学的サンプルは、血液、血清または血漿を含む。

【0015】

いくつかの態様はさらに、生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、およびVTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して生物学的サンプルにおける1つもしくは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つもしくは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を選択する、または該臨床トライアルにおいて生物学的サンプルにおける1つもしくは複数の追加のバイオマーカーのレベルに基づき対象を層別化する工程を含む。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーは、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される。

【0016】

心室性頻脈性不整脈 (VTA) イベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するためまたは該臨床研究において対象を層別化するための方法であって、第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、ならびにVTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象を選択する、または該臨床研究において第1および/もしくは第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルに基づき対象を層別化する工程を含む方法、もまた本明細書に提供される。いくつかの態様において、対象は心不全を有するまたは対象は以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験している。いくつかの態様において、第1の時点および第2の時点は互いに1年以内である。いくつかの態様において、第1および第2の生物学的サンプルは、血液、血清もしくは血漿であるまたは血液、血清もしくは血漿を含む。

【0017】

いくつかの態様はさらに、第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペ

10

20

30

40

50

チド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニン、エンドセリン-1および血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、第1および/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびにVTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して第1および/もしくは第2の生物学的サンプルにおける1つもしくは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つもしくは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を選択する、または該臨床研究において第1および/もしくは第2の生物学的サンプルにおける1つもしくは複数の追加のバイオマーカーのレベルに基づき対象を層別化する工程を含む。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーは、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される。

10

## 【0018】

対象における心室性頻脈性不整脈 (VTA) イベントのリスクを評価するための方法であって、対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する工程を含む方法もまた提供され、該方法は任意で生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して有意に変化していないもしくは低下している対象を、VTAイベントのリスクが低いと特定する工程を含む。いくつかの態様において、VTAイベントは、心室頻拍、心室細動または心室粗動である。いくつかの態様において、対象は心不全を有するまたは対象は植え込み型心臓デバイスを有する。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照レベルは、健常な対象、例えば心不全を有さない対象と実質的に同じVTAイベントのリスクを有する対象、における可溶性ST2のレベルである。いくつかの態様において、VTAイベントのリスクは、1年以内、90日以内、60日以内または30日以内のVTAイベントのリスクである。いくつかの態様において、生物学的サンプルは、血液、血清もしくは血漿であるまたは血液、血清もしくは血漿を含む。

20

## 【0019】

いくつかの態様はさらに、生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を、そのバイオマーカーに関連する状態のリスクが高いおよび/またはVTAイベントのリスクが高いと特定する工程を含む。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーは、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される。

30

40

## 【0020】

対象における心室性頻脈性不整脈 (VTA) イベントのリスクを評価するための方法であって、第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する工程を含む方法、もまた提供される。いくつかの態様において、VTAイベントは、心室頻拍、心室細動または心室粗動である。いくつかの態様において、対象は、心不全を有するまたは植え込み型心

50

臓デバイスを有する。いくつかの態様において、VTAイベントのリスクは、1年以内のVTAイベントのリスクである。いくつかの態様において、第1の時点および第2の時点は、互いに1年以内である。いくつかの態様において、第1および第2の生物学的サンプルは、血液、血清または血漿を含む。

【0021】

いくつかの態様はさらに、第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT)-proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、第1および/または第2のサンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに第1および/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を、そのバイオマーカーに関連する状態のリスクが高いおよび/またはVTAイベントのリスクが高いと特定する工程を含む。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーは、BNP、proBNPまたはNT-proBNPである。

10

【0022】

本明細書に記載されるすべての方法のいくつかの態様において、追加のバイオマーカーの2つのレベルが測定される場合、第1および第2のレベルが比較され、第1のレベルから第2のレベルへのバイオマーカーの増加の存在により、そのバイオマーカーに関連する状態のリスクの増加が示される。

20

【0023】

上記の任意の局面のいくつかの態様において、対象はヒトである。

【0024】

可溶性ST2に特異的に結合する抗体および本明細書に記載される方法のいずれかを実施するための指示書を含むキット、もまた提供される。

【0025】

「心室性頻脈性不整脈イベント」または「VTA」という用語は、異常な高い心拍によって特徴づけられる医学的状态を意味する。いくつかの態様において、異常な高い心拍は、心臓の心室の1つに起因するものである。VTAイベントの非限定的な例は、心室頻拍 (例えば、生命を脅かす心室頻拍)、心室細動 (例えば、生命を脅かす心室細動) および心室粗動 (例えば、生命を脅かす心室粗動) を含む。

30

【0026】

「植え込み型心臓デバイス」または「心臓デバイス」という用語は、不整脈を有する対象、例えば突然の心臓死のリスクがある対象を処置するために使用される医療デバイスを意味する。植え込み型心臓デバイスは、心臓再同期療法 (CRT) デバイス、植え込み型電気除細動器 (ICD) デバイスおよび心臓再同期療法除細動器 (CRT-D) デバイスを含む。

【0027】

「植え込み型除細動器デバイス」または「ICDデバイス」という用語は、将来VTAイベントを有するリスクがあると決定された対象に移植される、小型の電気インパルス発生医療デバイスを意味する。ICDは、VTAイベントの発生を検出し、対象の心拍を、例えば抗頻拍ペーシング (ATP) によってまたは対象に電気パルスを送る、例えば心臓が速く拍動しすぎているときに心臓にショックを与えて心停止を防ぐことによって、安定化またはリセットするようプログラムされている。

40

【0028】

「心臓再同期療法デバイス」または「CRTデバイス」という用語は、将来VTAイベントのリスクがあると決定された対象に移植される、心臓のポンプ活動を同期させる少なくとも1本のリード (例えば、右心房、右心室および左心室への3本のリード) を有する小型の電気両心室ペーシング医療デバイスを意味する。これらのペースメーカーは、より規則正しい非常にゆっくりとした心臓の拍動を補助する。

50

## 【0029】

「心臓再同期療法除細動器（CRT-D）デバイス」という用語は、CRTデバイスおよびICDデバイスの両方として機能するデバイスを意味する。

## 【0030】

「可溶性ST2」という用語は、NCBIアクセッション番号NP\_003847.2（SEQ ID NO:1）と少なくとも90%同一（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%もしくは100%同一）の配列を含むもしくはSEQ ID NO:1のアミノ酸19～328と少なくとも90%同一（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%もしくは100%同一）の配列を含む可溶性タンパク質、またはNCBIアクセッション番号NM\_003856.2と少なくとも90%同一（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%もしくは100%同一）の配列を含むもしくはNCBIアクセッション番号NM\_003856.2のヌクレオチド285～1214と少なくとも90%同一（例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%もしくは100%同一）の配列を含む核酸配列を意味する。

10

## 【0031】

「上昇した」または「上昇」という用語は、参照レベル（例えば、疾患を有さない対象、2つもしくはそれ以上の疾患症状が表れていない対象、もしくは疾患を発症するリスクがあると特定されていない対象におけるヒト可溶性ST2のレベル、またはヒト可溶性ST2のしきいレベル）に対する、決定または測定されたレベル（例えば、ヒト可溶性ST2タンパク質レベル）の差、例えば統計的に有意または検出可能な増加、を意味する。いくつかの態様において、参照はしきいレベルであり、それを上回る任意のレベルが「上昇した」とみなされる。ヒト可溶性ST2のさらなる参照レベルは、本明細書に記載されており、当技術分野で公知である。

20

## 【0032】

本明細書で使用される場合、「生物学的サンプル」は、血液、血清、血漿、尿および身体組織の1つまたは複数を含む。通常、生物学的サンプルは、血清、血液または血漿を含むサンプルである。

## 【0033】

「ヘルスケア施設」という用語は、対象がヘルスケア専門家（例えば、看護師、医師、医師助手）から医療的ケアまたは処置を受けることができる場所を意味する。ヘルスケア施設の非限定的な例は、病院、クリニック、手術センターおよび介助施設（例えば、介護ホーム）を含む。

30

## 【0034】

「参照レベル」という用語は、しきいレベルまたは対照対象もしくは対象患者集団のレベルを意味する。参照レベルは実施されるアッセイに依存し、当業者によって決定される。参照レベルは、ベースラインレベルまたはより早い時点で測定された同一患者のレベルであり得る。いくつかの態様において、参照レベルは、心臓血管障害（例えば、不整脈、心筋症、冠動脈疾患、心筋梗塞または心不全）を有さない対照対象における可溶性ST2のレベルである。いくつかの態様において、参照レベルは、健常な対象における可溶性ST2のレベルである。可溶性ST2の参照レベルのさらなる例は、当技術分野で公知であり、本明細書に記載されている。

40

## 【0035】

いくつかの態様において、対象における2つの可溶性ST2レベルの比が決定され、参照比（例えば、対照対象（例えば、本明細書に記載される対照対象のいずれかまたはより早い時点の同一対象）において測定された可溶性ST2レベルの比）と比較される。可溶性ST2の参照比のさらなる例は、当技術分野で公知であり、本明細書に記載されている。

## 【0036】

本明細書で使用される場合、「対象」は、哺乳動物、例えばヒトである。すべての態様において、ヒト核酸、ヒトポリペプチドおよびヒト対象が使用され得る。

## 【0037】

「健常な対象」という用語は、VTAイベント（例えば、本明細書に記載されるVTAイベン

50

トのいずれか)を有していないまたはVTAイベントを有するリスクがある状態ではない対象を意味する。例えば、健常な対象は、VTAイベントを有しておらず、VTAイベントを有するリスクがある状態ではなく、かつVTAイベントの2つまたはそれ以上(例えば、2つ、3つ、4つまたは5つ)の症状を経験していない。いくつかの態様において、健常な対象は、VTAイベントを有しておらず、VTAイベントのリスクがある状態ではなく、かつ疾患状態の2つまたはそれ以上の症状が表れていない。

【0038】

「疾患状態」という用語は、生存能力の異常な低下および/または対象の身体の1つもしくは複数(例えば、少なくとも2つ、3つ、4つもしくは5つ)の組織の生物学的活性の異常な低下/機能不全のいずれかを示す対象における1つまたは複数(例えば、少なくとも2つ、3つ、4つまたは5つ)の症状の発現を意味する。対象における疾患状態の非限定的な例は、心疾患(例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症)、炎症、卒中、腎不全、肥満、高コレステロールならびに脂質異常症を含む。

10

【0039】

「疾患状態に関連する身体的症状」という語句は、特定の疾患状態を有する対象によって発現される1つまたは複数(例えば、少なくとも2つ、3つまたは4つ)の症状を意味する。いくつかの疾患状態に関連する身体的症状は、保健医療専門家(例えば、医師)により当技術分野で公知となっている。心疾患(例えば、不整脈、心不全、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症)に関連する身体的症状の非限定的な例は、息切れ、心臓の動悸、心拍数増加、衰弱、めまい、悪心、発汗、胸の不快感または圧迫感、胸の痛み、腕の痛み、慢性的な膨満感、消化不良、発汗、喘鳴、睡眠時無呼吸および不安感を含む。

20

【0040】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術および科学用語は、本発明の属する技術の分野における通常の知識を有する者によって一般に理解されているのと同じ意味を有する。本発明における使用のために、材料および方法が本明細書に記載されているが、当技術分野で公知のその他の適切な方法および材料も使用され得る。材料、方法および実施例は、例示にすぎず、限定することを意図したものではない。本明細書で言及されているすべての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースのエントリーおよびその他の参考資料は、それらの全体が参照により組み入れられる。矛盾が生じる場合は、定義を含めて本明細書が優先される。

30

【0041】

[本発明1001]

対象に対する処置を選択するための方法であって、  
対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、  
該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および

該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型除細動器(ICD)または心臓再同期処置(CRT)デバイスを選択する工程  
を含む、方法。

40

[本発明1002]

対象が心不全を有する、本発明1001の方法。

[本発明1003]

対象が、以前に少なくとも1回の心室性頻脈性不整脈イベントを経験している、本発明1001の方法。

[本発明1004]

可溶性ST2の参照レベルが、健常な対象における可溶性ST2のレベルである、本発明1001の方法。

50

[本発明1005]

生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、本発明1001の方法。

[本発明1006]

生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型除細動器 (ICD) または心臓再同期処置 (CRT) デバイスを選択する工程をさらに含む、本発明1001の方法。

10

[本発明1007]

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される、本発明1006の方法。

[本発明1008]

対象に対する処置を選択するための方法であって、

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

20

第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および

第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型除細動器 (ICD) または心臓再同期処置 (CRT) デバイスを選択する工程を含む、方法。

[本発明1009]

対象が心不全を有する、本発明1008の方法。

30

[本発明1010]

対象が、以前に少なくとも1回の心室性頻脈性不整脈イベントを経験している、本発明1008の方法。

[本発明1011]

第1の時点および第2の時点が互いに1年以内である、本発明1008の方法。

[本発明1012]

第1および第2の生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、本発明1008の方法。

[本発明1013]

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

40

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型除細動器 (ICD) または心臓再同期処置 (CRT) デバイ

50

スを選択する工程

をさらに含む、本発明1008の方法。

[本発明1014]

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される、本発明1013の方法。

[本発明1015]

対象を処置する方法であって、

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および

該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象に、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程

を含む、方法。

[本発明1016]

対象が心不全を有する、本発明1015の方法。

[本発明1017]

対象が、以前に少なくとも1回の心室性頻脈性不整脈イベントを経験している、本発明1015の方法。

[本発明1018]

可溶性ST2の参照レベルが、健常な対象における可溶性ST2のレベルである、本発明1015の方法。

[本発明1019]

生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、本発明1015の方法。

[本発明1020]

生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象に、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程

をさらに含む、本発明1015の方法。

[本発明1021]

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される、本発明1020の方法。

[本発明1022]

対象を処置する方法であって、

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および

第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象に、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程

10

20

30

40

50

を含む、方法。

[本発明1023]

対象が心不全を有する、本発明1022の方法。

[本発明1024]

対象が、以前に少なくとも1回の心室性頻脈性不整脈イベントを経験している、本発明1022の方法。

[本発明1025]

第1の時点および第2の時点が互いに1年以内である、本発明1022の方法。

[本発明1026]

第1および第2の生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、本発明1022の方法。

10

[本発明1027]

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

20

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象において、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程をさらに含む、本発明1022の方法。

[本発明1028]

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される、本発明1027の方法。

[本発明1029]

心室性頻脈性不整脈 (VTA) イベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するため、または該臨床研究において対象を層別化するための方法であって、

30

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および

VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トリアルへの参加に関して該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象を選択する、または該臨床トリアルにおいて該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルに基づき対象を層別化する工程

を含む、方法。

40

[本発明1030]

対象が心不全を有する、本発明1029の方法。

[本発明1031]

対象が、以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験している、本発明1029の方法。

[本発明1032]

可溶性ST2の参照レベルが、健常な対象における可溶性ST2のレベルである、本発明1029の方法。

[本発明1033]

生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、本発明1029の方法。

[本発明1034]

50

生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して該生物学的サンプルにおける該1つもしくは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つもしくは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を選択する、または該臨床トライアルにおいて該生物学的サンプルにおける該1つもしくは複数の追加のバイオマーカーのレベルに基づき対象を層別化する工程

10

をさらに含む、本発明1029の方法。

[本発明1035]

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される、本発明1034の方法。

[本発明1036]

心室性頻脈性不整脈 (VTA) イベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するため、または該臨床研究において対象を層別化するための方法であって、

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

20

第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、ならびに

VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象を選択する、または該臨床トライアルにおいて第1および/もしくは第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルに基づき対象を層別化する工程

30

を含む、方法。

[本発明1037]

対象が心不全を有する、本発明1036の方法。

[本発明1038]

対象が、以前に少なくとも1回のVTAイベントを経験している、本発明1036の方法。

[本発明1039]

第1の時点および第2の時点が互いに1年以内である、本発明1036の方法。

[本発明1040]

第1および第2の生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、本発明1036の方法。

40

[本発明1041]

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、proANP、N末端 (NT) -proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素 (BUN) からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

第1および/または第2のサンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して第1および

50

ノもしくは第2の生物学的サンプルにおける該1つもしくは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つもしくは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を選択する、または該臨床トライアルにおいて第1およびノもしくは第2の生物学的サンプルにおける該1つもしくは複数の追加のバイオマーカーのレベルに基づき対象を層別化する工程

をさらに含む、本発明1036の方法。

[本発明1042]

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される、本発明1041の方法。

[本発明1043]

対象における心室性頻脈性不整脈（VTA）イベントのリスクを評価するための方法であって、

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および

該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する、または該生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して有意に変化していないもしくは低下している対象を、VTAイベントのリスクが低いと特定する工程

を含む、方法。

[本発明1044]

VTAイベントが、心室頻拍、心室細動または心室粗動である、本発明1043の方法。

[本発明1045]

対象が心不全を有する、本発明1043の方法。

[本発明1046]

対象が、植え込み型除細動器（ICD）または心臓再同期療法（CRT）デバイスを有する、本発明1043の方法。

[本発明1047]

可溶性ST2の参照レベルが、健常な対象における可溶性ST2のレベルである、本発明1043の方法。

[本発明1048]

VTAイベントのリスクが、1年以内のVTAイベントのリスクである、本発明1043の方法。

[本発明1049]

生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、本発明1043の方法。

[本発明1050]

生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、proANP、N末端（NT）-proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素（BUN）からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

該生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する工程

をさらに含む、本発明1043の方法。

[本発明1051]

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPおよびNT-proBNPからなる群より選択される、本発明1050の方法。

[本発明1052]

対象における心室性頻脈性不整脈（VTA）イベントのリスクを評価するための方法であ

10

20

30

40

50

って、

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、

第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および

第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する工程

10

を含む、方法。

[本発明1053]

VTAイベントが、心室頻拍、心室細動または心室粗動である、本発明1052の方法。

[本発明1054]

対象が心不全を有する、本発明1052の方法。

[本発明1055]

対象が、植え込み型除細動器（ICD）または心臓再同期療法（CRT）デバイスを有する、本発明1052の方法。

[本発明1056]

VTAイベントのリスクが、1年以内のVTAイベントのリスクである、本発明1052の方法。

20

[本発明1057]

第1の時点および第2の時点が互いに1年以内である、本発明1052の方法。

[本発明1058]

第1および第2の生物学的サンプルが、血液、血清または血漿を含む、本発明1052の方法。

[本発明1059]

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、proANP、N末端（NT）-proANP、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、proBNP、NT-proBNP、心筋トロポニンI、C反応性タンパク質、クレアチニンおよび血液尿素窒素（BUN）からなる群より選択される1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを決定する工程、

30

第1および/または第2のサンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルを該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較する工程、ならびに

第1および/または第2の生物学的サンプルにおける該1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが該1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する工程

をさらに含む、本発明1052の方法。

[本発明1060]

1つまたは複数の追加のバイオマーカーが、BNP、proBNPまたはNT-proBNPである、本発明1059の方法。

40

[本発明1061]

対象がヒトである、本発明1001～1060のいずれかの方法。

[本発明1062]

可溶性ST2に特異的に結合する抗体を含む、前記本発明のいずれかの任意の方法において使用するためのキット。

本発明の1つまたは複数の態様の詳細は、添付図面および以下の説明に示されている。本発明の他の特徴、目的および利点も、この説明および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

50

## 【 0 0 4 2 】

【図 1】MADIT-CRT臨床研究の内容を示す図である。

【図 2 - 1】MADIT-CRT臨床研究に参加した異なる患者部分集団におけるベースライン可溶性ST2レベルを示すグラフである。

【図 2 - 2】MADIT-CRT臨床研究に参加した異なる患者部分集団におけるベースライン可溶性ST2レベルを示すグラフである。

【図 3】ICD（丸）またはCRT（四角）を与えられた患者においてベースラインおよび12ヶ月目で決定された可溶性ST2レベルの自然対数のグラフである。

【図 4】可溶性ST2レベルの変化が<7.1%未満の対象および可溶性ST2レベルの変化が7.1%以上の対象に関する経時的なVTAイベント率を示す2つの Kaplan-Meier 生存曲線を示す。

【図 5】35 ng/mL以下の可溶性ST2および72 pg/mL以下のBNPのレベル；35 ng/mL以下の可溶性ST2および72 pg/mL超のBNPのレベル；35 ng/mL超の可溶性ST2および72 pg/mL以下のBNPのレベル；ならびに35 ng/mL超の可溶性ST2および72 pg/mL超のBNPのレベルを有する対象における、原因を問わない死亡または心不全の Kaplan-Meier 曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 4 3 】

詳細な説明

本明細書に記載されるように、可溶性ST2のレベルが上昇しているまたは可溶性ST2が経時的に増加している対象は、心室性頻脈性不整脈（VTA）イベントを有するリスクが高まっている。したがって、本明細書には、対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程を含む、対象に対する処置を選択するためまたは対象を処置するための方法が提供される。対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程を含む、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するためまたは該臨床研究において対象を層別化するための方法および対象におけるVTAイベントのリスクを評価する方法も提供される。本明細書に記載される方法において使用する可溶性ST2に特異的に結合する少なくとも1つの抗体および任意で本明細書に記載される方法のいずれかを実施するための指示書を含むキットもまた提供される。

## 【 0 0 4 4 】

ST2

インターロイキン1受容体様1（IL1RL1）としても公知のST2遺伝子は、そのタンパク質産物が膜貫通形態および血清中で検出可能な可溶性受容体の両方として存在するインターロイキン-1受容体ファミリーのメンバーである（Kieser et al., FEBS Lett. 372(2-3):189-93 (1995); Kumar et al., J. Biol. Chem. 270(46):27905-13 (1995); Yanagisawa et al., FEBS Lett. 302(1):51-3 (1992); Kuroiwa et al., Hybridoma 19(2):151-9 (2000)）。ST2は、最近、心不全の実験モデルにおいて顕著に上方制御されることが報告され（Weinberg et al., Circulation 106(23):2961-6 (2002)）、これらの予備的結果は、慢性の重度の心不全を有する者において（Weinberg et al., Circulation 107(5):721-6 (2003)）および急性の心筋梗塞（MI）を有する対象において（Shimpo et al., Circulation 109(18):2186-90(2004)）ST2濃度が上昇している可能性を示唆している。

## 【 0 0 4 5 】

膜貫通形態のST2は、T-ヘルパー2型細胞の応答の調整において役割を果たしていると考えられており（Lohning et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95(12): 6930-6935 (1998); Schmitz et al., Immunity 23(5):479-90(2005)）、かつ重度または慢性的な炎症の状態における寛容の発展において役割を果たし得る（Brint et al., Nat. Immunol. 5(4):373-9 (2004)）のに対して、可溶性形態のST2は、成長刺激を受けた線維芽細胞におい

10

20

30

40

50

て上方制御される (Yanagisawa et al., 1992, 前記)。実験データは、ST2遺伝子が、BNP遺伝子の誘導 (Bruneau et al., Cardiovasc. Res. 28(10):1519-25 (1994)) に類似する様式で、筋細胞の伸長の状態において上方制御される (Weinberg et al., 2002, 前記) ことを示唆している。

【 0 0 4 6 】

Tominaga, FEBS Lett. 258:301-304 (1989)は、BALB/c-3T3細胞において成長刺激により特異的に発現されたマウス遺伝子を単離し; 彼らはこれらの遺伝子の1つをSt2 (成長刺激発現遺伝子2 (Growth Stimulation-Expressed Gene 2)) と名づけた。このSt2遺伝子は、可溶性の分泌形態であるST2 (IL1RL1) およびインターロイキン-1受容体に非常に似た膜貫通受容体形態であるST2Lという2つのタンパク質産物をコードする。HUGO Nomenclature Committeeは、そのクローニングがTominaga et al., Biochim. Biophys. Acta 1171:215-218 (1992)で報告されたST2のヒトホモログを、インターロイキン1受容体様1 (IL1RL1) に指定した。これら2つの用語は、本明細書で言い換え可能に使用される。

【 0 0 4 7 】

ヒトST2のより短い可溶性アイソフォームのmRNA配列はGenBank Acc No. NM\_003856.2で見出すことができ、そのポリペプチド配列はGenBank Acc No. NP\_003847.2 (配列番号1、以下に示される) にある。ヒトST2のより長い形態のmRNA配列はGenBank Acc. No. NM\_016232.4にあり、そのポリペプチド配列はGenBank Acc. No. NP\_057316.3にある。公開データベースにおいて、GeneID: 9173、MIM ID #601203およびUniGene No. Hs.66で追加情報を入手することができる。通常、本明細書に記載される方法では、可溶性形態のST2が測定される。可溶性ST2タンパク質の非限定的な例は、SEQ ID NO:1の配列と少なくとも90%同一 (例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%または100%同一) の配列を含むタンパク質を含む。可溶性ST2核酸の非限定的な例は、NCBIアクセッション番号NM\_003856.2の配列と少なくとも90%同一 (例えば、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%または100%同一) の配列を含む核酸を含む。

【 0 0 4 8 】

ヒト可溶性ST2タンパク質 (SEQ ID NO:1)

```

1   mgfwilailt ilmystaakf skqswglene alivrcprqg kpsytvdwyy sqtnksipt
61  ernrvfasgq llkflpaava dsgiytcivr sptfnrtgya nvtiykkqsd cnvpydylmys
121 tvsgseknsk iycptidlyn wtaplewfknc qalqgsryr ahksflvidn vmtedagdyt
181 ckfihnenga nysvatrsf tvkdeqgfsf fpvigapaqn eikeveigkn anltcsacfg
241 kgtqflaavl wqlngtkitd fgepriqqee gqnqsfsgnl acldmvlria dvkeedlllq
301 ydclalnlhg lrrhtvrlsr knpskecf

```

【 0 0 4 9 】

可溶性ST2を検出および測定するための方法は、例えば各々の内容全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許出願公開第2003/0124624号、同第2004/0048286号および同第2005/0130136号に記載されるように、当技術分野で公知である。いくつかの態様において、同法は、RefSNP ID: rs1041973のヌクレオチド配列の存在の決定を含む。

【 0 0 5 0 】

可溶性ST2ポリペプチドを測定するためのキットも市販されており、例えばMedical & Biological Laboratories Co., Ltd. (MBL International Corp., Woburn, MA) により製造されるST2 ELISA Kit、7638番およびPresage (登録商標) ST2 Assay, Critical Care Diagnostics, San Diego, CAがある。加えて、可溶性ST2およびその他のバイオマーカーを測定するためのデバイスが、米国特許公開第2005/0250156号に記載されている。可溶性ST2タンパク質のレベルはまた、American Type Culture Collectionに寄託されPatent Deposit Designation PTA-10432により指定されるハイブリドーマから産生される抗体ならびに米国特許出願公開第2011/0256635号および同第2011/127412号 (各々参照により本明細書に組み入れられる) に記載される抗体を用いて測定され得る。

## 【 0 0 5 1 】

いくつかの態様において、可溶性ST2のレベルは、1回より多く決定され；いくつかの態様において、より高い測定値が使用され得る。可溶性ST2のレベルが1回より多く決定される態様において、その最も高いレベルが使用され得るまたはレベルの変化（例えば、ST2の2つのレベルの比）が決定され使用され得る。

## 【 0 0 5 2 】

可溶性ST2のレベルはまた、VTAイベントのリスクを減らすための処置（例えば、CRTまたはICD）に対する対象の応答を評価するために、複数回決定され得る。例えば、ICDまたはCRTの移植後に取得された可溶性ST2のレベルが、ICDまたはCRTの移植前の可溶性ST2のレベル、例えばベースラインレベルと比較され得る。可溶性ST2レベルの変化は、ICDまたはCRTの移植が効果的であったかどうかを示すであろう；例えば、可溶性ST2レベルの経時的減少は、ICDまたはCRTの移植が効果的であったことを示すであろう。可溶性ST2のレベル（例えば、1つまたは複数の可溶性ST2レベル）の決定を含む他の例示的な方法は、本明細書に記載されている。

10

## 【 0 0 5 3 】

## ST2参照レベル

対象由来の生物学的サンプルにおいて可溶性ST2のレベルが決定された後、そのレベルが参照レベル（例えば、本明細書に記載されるまたは当技術分野で公知の参照レベルのいずれか）と比較され得る。いくつかの態様、例えば可溶性ST2のレベルがELISAを用いて決定されるいくつかの態様において、参照レベルは、それを超えると対象がVTAイベントの

20

## 【 0 0 5 4 】

可溶性ST2の非限定的なしきいレベルは、特定の患者集団、例えば25未満のBMIを有する対象、正常な腎機能を有する対象、心疾患（例えば、本明細書に記載される心疾患のいずれか）を有さない対象ならびに健常な（例えば、疾患を有すると診断されていない、疾患を発症するリスクが低いおよび疾患の2つまたはそれ以上の症状が表れていない）男性、女性または子供における可溶性ST2のレベル、例えば中央、四分位、三分位またはその他のカットオフレベルを表し得る。例えば、可溶性ST2のしきい値は、約1.0 ~ 10 ng/mL、5.0 ng/mL ~ 10 ng/mL、約10.0 ng/mL ~ 20.0 ng/mL、約10.0 ng/mL ~ 15.0 ng/mL、約15.0 ng/mL ~ 20.0 ng/mL、約20.0 ng/mL ~ 40 ng/mL、約20 ng/mL ~ 30 ng/mL、約20 ng/mL ~ 25 ng/mL、約25 ng/mL ~ 30 ng/mL、約30 ng/mL ~ 約40 ng/mL、約30 ng/mL ~ 35 ng/mL、約35 ng/mL ~ 40 ng/mL、約40 ng/mL ~ 約60 ng/mL、約40 ng/mL ~ 約50 ng/mLおよび約50 ng/mL ~ 約60 ng/mLの範囲内であり得る。可溶性ST2のさらなるしきい値は、約10 pg/mL ~ 約50 pg/mL、約15 pg/mL ~ 約45 pg/mL、約15 pg/mL ~ 約40 pg/mL、約20 pg/mL ~ 約45 pg/mL、約25 pg/mL ~ 約45 pg/mL、約30 pg/mL ~ 約40 pg/mLまたは約35 pg/mLの範囲内であり得る。

30

40

## 【 0 0 5 5 】

いくつかの態様において、男性および女性における可溶性ST2のしきい値は、表1に列挙される任意の値であり得る。例えば、男性における可溶性ST2のしきい値は、17.0 ng/mL ~ 19.0 ng/mL、19.0 ng/mL ~ 21.0 ng/mL、21.0 ng/mL ~ 23.0 ng/mL、23.0 ng/mL ~ 25.0 ng/mL、25.0 ng/mL ~ 27.0 ng/mL、27.0 ng/mL ~ 29.0 ng/mL、29.0 ng/mL ~ 31.0 ng/mL、31.0 ng/mL ~ 33.0 ng/mL、33.0 ng/mL ~ 35.0 ng/mL、35.0 ng/mL ~ 37.0 ng/mL、37.0 ng/mL ~ 39.0 ng/mL、39.0 ng/mL ~ 41.0 ng/mL、41.0 ng/mL ~ 43.0 ng/mL、43.0 ng/mL ~ 45.0 ng/mL、45.0 ng/mL ~ 47.0 ng/mL、47.0 ng/mL ~ 49.0 ng/mLおよび49.0 ng/mL ~ 51.0 ng/mLの間であり得る。女性における可溶性ST2の例示的なしきい値は、12.0 ng/mL ~ 14.0 ng/mL、14.0 ng/mL ~ 16.0 ng/mL、16.0 ng/mL ~ 18.0 ng/mL、18.0 ng/mL ~ 20.0 ng/mL、20.0

50

ng/mL ~ 22.0 ng/mL、22.0 ng/mL ~ 24.0 ng/mL、24.0 ng/mL ~ 26.0 ng/mL、26.0 ng/mL ~ 28.0 ng/mL、28.0 ng/mL ~ 30.0 ng/mL、30.0 ng/mL ~ 32.0 ng/mL、32.0 ng/mL ~ 34.0 ng/mL、34.0 ng/mL ~ 36.0 ng/mL、36.0 ng/mL ~ 38.0 ng/mLおよび38.0 ng/mL ~ 40.0 ng/mLであり得る。

【 0 0 5 6 】

(表1) 男性および女性における血清ST2濃度

パーセンタイル	ST2 (ng/mL)		
	総合	男性	女性
2.5	8.0	8.6	7.3
25	14.5	17.6	12.4
50	18.8	23.6	16.2
75	25.3	30.6	19.9
90	34.3	37.2	23.7
95	37.9	45.4	29.0
97.5	45.6	48.5	33.1
99	50.2	52.7	39.9

10

【 0 0 5 7 】

上記のように、可溶性ST2のしきいレベルは、可溶性ST2のレベルを測定するために使用される方法論に依存して変化し得る。例えば、American Type Culture Collectionに寄託され、Patent Deposit Deposition PTA-10432で指定されるハイブリドーマから産生される抗体が可溶性ST2レベルの決定に使用される場合、可溶性ST2の非限定的なしきい値は、20 ng/mL未満、5 ng/mL ~ 15 ng/mL、5.0 ng/mL ~ 10 ng/mL、10 ng/mL ~ 20 ng/mL、10 ng/mL ~ 15 ng/mL、14.5 ng/mL ~ 25.3 ng/mL、15 ng/mL ~ 25 ng/mL、15 ng/mL ~ 20 ng/mL、18.0 ng/mL ~ 20.0 ng/mL、18.1 ng/mL ~ 19.9 ng/mL、20 ng/mL ~ 30 ng/mL、20 ng/mL ~ 25 ng/mL、25 ng/mL ~ 35 ng/mL、25 ng/mL ~ 30 ng/mL、30 ng/mL ~ 40 ng/mL、30 ng/mL ~ 35 ng/mL、35 ng/mL ~ 45 ng/mL、35 ng/mL ~ 40 ng/mLおよび40 ng/mL ~ 45 ng/mLを含み得る。PTA-10432で指定されるハイブリドーマから産生される抗体が可溶性ST2レベルの決定に使用される場合に使用され得るさらなる可溶性ST2参照値は、女性の場合、12.4 ng/mL ~ 19.9 ng/mL、12.0 ng/mL ~ 20 ng/mL、15.3 ng/mL ~ 17.4 ng/mL、15.0 ~ 17.0 ng/mL、20 ng/mL未満、および18 ng/mL未満、ならびに、男性の場合、31.0 ng/mL未満、26.0 ng/mL未満、17.6 ng/mL ~ 30.6 ng/mL、17.0 ng/mL ~ 30.0 ng/mL、21.3 ng/mL ~ 25.1 ng/mLおよび21.0 ng/mL ~ 25.0 ng/mLを含む。可溶性ST2レベルがPTA-10432で指定されるハイブリドーマから産生される抗体を用いて測定される場合に使用され得るさらなる非限定的なしきい値は、10 ng/mL、11 ng/mL、12 ng/mL、13 ng/mL、14 ng/mL、15 ng/mL、16 ng/mL、17 ng/mL、18 ng/mL、19 ng/mL、20 ng/mL、21 ng/mL、22 ng/mL、23 ng/mL、24 ng/mL、25 ng/mL、26 ng/mL、27 ng/mL、28 ng/mL、29 ng/mL、30 ng/mLまたは31 ng/mLを含む。

20

30

【 0 0 5 8 】

さらなる非限定的な例において、可溶性ST2レベルがST2 ELISA Kit (MBL International Corp., Woburn, MA) を用いて測定される場合、可溶性ST2のしきいレベルは、0.1 ng/mL ~ 0.6 ng/mL、0.2 ng/mL ~ 0.6 ng/mL、0.2 ng/mL ~ 0.5 ng/mL、0.3 ng/mL ~ 0.5 ng/mL、0.2 ng/mL ~ 0.3 ng/mL、0.3 ng/mL ~ 0.4 ng/mL、および0.4 ng/mL ~ 0.5 ng/mLを含む。ST2 ELISA Kit (MBL International Corp.) が可溶性ST2レベルの測定に使用される場合に使用され得るさらなる非限定的なしきい値は、血液、血清または血漿の0.17 ng/mL、0.18 ng/mL、0.19 ng/mL、0.20 ng/mL、0.21 ng/mL、0.22 ng/mL、0.23 ng/mL、0.24 ng/mL、0.25 ng/mL、0.26 ng/mL、0.27 ng/mL、0.28 ng/mLまたは0.29 ng/mLを含む。

40

【 0 0 5 9 】

いくつかの態様において、可溶性ST2の参照レベルは、健常な対象（例えば、疾患（例えば、心臓血管疾患）を有さない、疾患を有すると診断されていない、および/または疾

50

患状態の2つもしくはそれ以上（例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ）の症状が表れていない対象）に存在する可溶性ST2のレベルである。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照レベルは、より早い時点の同一対象由来の可溶性ST2のレベルである。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照レベルは、心疾患を有さない、心疾患を有すると診断されていないならびに／または心疾患（例えば、本明細書に記載されるもしくは当技術分野で公知の心疾患のいずれか、例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）に関連する2つもしくはそれ以上の症状を有さない対象由来の可溶性ST2のレベルである。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照レベルは、心疾患を有すると診断されておらず、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群、および狭心症）を発症するリスクがある状態ではない対象由来の可溶性ST2のレベルである。いくつかの態様において、対照対象は、心疾患を有すると診断されておらず、心疾患を発症するリスクがある状態ではなく、25未満のボディマスインデックスを有し、正常範囲内のコレステロール（総コレステロール、高密度リポタンパク質および／または低密度リポタンパク質）ならびにトリグリセリドプロフィールを有する。

#### 【0060】

いくつかの態様において、対象における2つの可溶性ST2レベルの比が、可溶性ST2レベルの参照比と比較される。いくつかの態様において、可溶性ST2レベルの参照比は、しきい比（例えば、1.00、1.01、1.02、1.03、1.04、1.05、1.06、1.07、1.071、1.08、1.09または1.10の可溶性ST2の参照比）であり得る。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照比は、対照対象（例えば、本明細書に記載される対照対象または同一対象のいずれか）において測定される可溶性ST2の2つのレベルの比である。例えば、参照比は、健常な対象（例えば、疾患（例えば、本明細書に記載される心疾患のいずれか）を有さない、疾患を有すると診断されていないおよび／または疾患状態の2つもしくはそれ以上（例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ）の症状が表れていない対象）において2つの異なる時点で収集される可溶性ST2のレベルの比であり得る。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照比は、より早い時点の同一対象由来の可溶性ST2レベルの比である。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照比は、心疾患を有さない、心疾患を有すると診断されていないならびに／または心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）、炎症、卒中、腎不全、肥満、高コレステロールおよび脂質異常症に関連する2つもしくはそれ以上の症状を有さない対象由来の可溶性ST2レベルの比である。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照比は、心疾患を有すると診断されておらず、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を発症するリスクがある状態ではない対象由来の可溶性ST2レベルの比である。いくつかの態様において、可溶性ST2の参照比は、心疾患、炎症、卒中、腎不全、肥満、高コレステロールおよび脂質異常症を有すると診断されていない対象由来の可溶性ST2レベルの比である。

#### 【0061】

##### 追加のマーカー

本明細書に記載されるすべての方法のいくつかの態様はさらに、VTAのリスクに関するさらなる情報を提供するために、対象由来の生物学的サンプルにおける1つまたは複数（例えば、少なくとも2つ、3つ、4つまたは4つ）の追加のマーカーのレベルを決定する工程を含み得る（例えば、Scott et al., *Europace*. 13(10):1419-27 (2011)および同書で引用されている参考文献を参照のこと）。追加のマーカーは、proANP、NT-proANP、ANP、proBNP、NT-proBNP、BNP、トロポニン、CRP、クレアチニン、血液尿素窒素（BUN）、ガレクチン、肝機能酵素、アルブミン、エンドセリン-1および細菌内毒素からなる群より選択され得る。1つのまたは複数の追加のマーカーは、本明細書の任意の生物学的サンプルにおいて測定され得る。対象におけるproANP、NT-proANP、ANP、proBNP、NT-proBNP、BNP、トロポニン、CRP、クレアチニン、血液尿素窒素（BUN）、ガレクチン、肝機能酵素、アルブミン、エンドセリン-1および細菌内毒素の1つまたは複数（例えば、少なくとも2つ、3つ

10

20

30

40

50

または4つ)のレベルがこれらの各追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して(例えば、少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、210%、220%、230%、240%、250%、260%、270%、280%、290%または300%)上昇していることは、その対象でVTAのリスクが高いこと、その対象が継続的処置(例えば、入院ベースの処置)を受けるべきであること、その対象がICDもしくはCRTを受けるべきであること、その対象がICDもしくはCRTの移植に関して選択されるべきこと、またはその対象がVTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して選択されるべきことをさらに示し得る。

【0062】

いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルは、1回より多く決定され、いくつかの態様において、追加のバイオマーカーのより高い測定値が使用され得る。追加のバイオマーカーのレベルが1回より多く決定される場合、その最も高いレベルが使用され得るまたはレベルの変化(例えば、追加のバイオマーカーの2つのレベルの比)が決定および使用され得る。

【0063】

追加のバイオマーカーのレベルはまた、処置(例えば、心臓デバイス)に対する対象の応答を評価するために、複数回決定され得る。例えば、心臓デバイスの移植後に取得された1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが、心臓デバイスの移植前の1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベル、例えばベースラインレベルと比較され得る。1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルの変化は、心臓デバイスの移植が効果的であったかどうかを示すまたはさらに示すであろう;例えば、1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルの減少は、心臓デバイスの移植が効果的であったことを示すまたはさらに示すであろう。1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベル(例えば、BNP、proBNPおよびNT-proBNPの1つまたは複数のレベル)を決定する工程を含む他の例示的な方法は、本明細書に記載されている。

【0064】

対象由来の生物学的サンプルにおいて追加のバイオマーカーのレベルが決定された後、そのレベルが、追加のバイオマーカーの参照レベル(例えば、本明細書に記載されるまたは当技術分野で公知の参照レベルのいずれか)と比較され得る。いくつかの態様、例えば、追加のバイオマーカーのレベルがELISAを用いて決定されるいくつかの態様において、参照レベルは、それを超えると対象でそのバイオマーカーに関連する疾患、例えば心臓血管疾患、および/またはVTAイベントのリスクが高いと特定されるしきいレベルを表し得る。そのような対象は、例えば、任意で、心臓デバイスの移植、再プログラムもしくは置換に関して選択され、心臓デバイスの移植、再プログラムもしくは置換により処置され、またはVTAイベントを予防するための処置の臨床研究への参加に関して選択されもしくは該臨床研究の中で層別化され得る。選択される追加のバイオマーカーの参照レベルは、追加のバイオマーカーのレベルを測定するために使用される方法論(例えば、特定の抗体またはELISAキット)に依存し得る。追加のバイオマーカーの参照レベルは、当技術分野で公知であり、当業者によって容易に決定され得る。

【0065】

追加のバイオマーカーの非限定的なしきいレベルは、特定の患者集団、例えば25未満のBMIを有する対象、正常な腎機能を有する対象、心疾患(例えば、本明細書に記載される心疾患のいずれか)を有さない対象、健常な(例えば、疾患を有すると診断されていない、疾患を発症するリスクが低いおよび疾患の2つまたはそれ以上の症状が表れていない)男性、女性および/または子供における追加のバイオマーカーのしきいレベルまたはカットオフレベル、例えば四分位、三分位または中央レベルを表し得る。

【0066】

いくつかの態様において、追加のバイオマーカーの参照レベルは、健常な対象(例えば、疾患(例えば、本明細書に記載される心疾患のいずれか)を有さない、そのバイオマ

10

20

30

40

50

カーに関連する疾患もしくは状態を有すると診断されていないおよび/またはそのバイオマーカーに関連する疾患状態もしくは状態の2つもしくはそれ以上（例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ）の症状が現れていない対象）に存在する追加のバイオマーカーのレベルである。いくつかの態様において、追加のバイオマーカーの参照レベルは、より早い時点の同一対象由来の追加のバイオマーカーのレベルである。いくつかの態様において、追加のバイオマーカーの参照レベルは、心疾患を有さない、心疾患を有すると診断されていないならびに/または心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）、炎症、卒中、腎不全、肥満、高コレステロールもしくは脂質異常症に関連する2つもしくはそれ以上の症状を有さない対象の追加のバイオマーカーのレベルである。いくつかの態様において、追加のバイオマーカーの参照レベルは、心疾患を有すると診断されておらず、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を発症するリスクがある状態ではない対象の追加のバイオマーカーのレベルである。

10

**【0067】**

いくつかの態様において、対象における追加のバイオマーカーの2つの異なるレベルの比が決定され、その追加のバイオマーカーの参照比と比較される。いくつかの態様において、追加のバイオマーカーの参照比は、しきい比（例えば、1.00、1.00、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8または2.0）であり得る。いくつかの態様において、追加のバイオマーカーの参照比は、対照対象（例えば、本明細書に記載される対照対象または同一対象のいずれか）において測定される追加のバイオマーカーの2つのレベルの比である。例えば、追加のバイオマーカーの参照比は、健常な対象（例えば、疾患（例えば、本明細書に記載される心疾患のいずれか）を有さない、疾患を有すると診断されていないおよび/または疾患状態の2つもしくはそれ以上（例えば、2つ、3つ、4つもしくは5つ）の症状が表れていない対象）において2つの異なる時点で収集される追加のバイオマーカーのレベルの比であり得る。いくつかの態様において、参照比は、より早い時点の同一対象由来の追加のバイオマーカーのレベルの比である。いくつかの態様において、追加のバイオマーカーの参照比は、心疾患を有さない、心疾患を有すると診断されていないならびに/または心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）に関連する2つもしくはそれ以上の症状を有さない対象由来の追加のバイオマーカーのレベルの比である。いくつかの態様において、参照比は、心疾患を有すると診断されておらず、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を発症するリスクがある状態ではない対象の追加のバイオマーカーのレベルの比である。

20

30

**【0068】**

これらの追加のマーカーのレベルを決定するための方法は、当技術分野で公知である。これらの追加のマーカーを決定するためのキットが市販されている。

**【0069】**

対象に対する処置を選択するためまたは対象を処置するための方法

本明細書には、対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルまたは比を決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルまたは比を可溶性ST2の参照レベルまたは比（例えば、本明細書に記載される可溶性ST2の参照レベルのいずれか）と比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型心臓デバイス、例えばICDもしくはCRTデバイスまたはCRTとICDの組み合わせ（すなわち、CRT-D）デバイス、例えばBoston Scientific, Natick, MAにより製造される心臓デバイスを選択する、移植する、置換するおよび/または再プログラムする工程を含む、対象に対する処置を選択するまたは対象を処置する方法が提供される。第1の時点の対象由来の第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および第2の

40

50

生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象に対して、植え込み型心臓デバイス、例えばICDデバイス、CRTデバイスまたはCRT-Dデバイスを選択する、移植する、置換するおよび/または再プログラムする工程を含む、対象に対する処置を選択するまたは対象を処置する方法も提供される。いくつかの態様において、第1および第2の時点は、2年以内（例えば、互いに18ヶ月以内、12ヶ月以内、10ヶ月以内、8ヶ月以内、6ヶ月以内、4ヶ月以内、2ヶ月以内、1ヶ月以内または1週間以内）である。

#### 【0070】

いくつかの態様において、デバイス、例えばICDもしくはCRTデバイスまたはCRTとICDの組み合わせ（すなわち、CRT-D）デバイスの選択に代えてまたは加えて、該方法は、ST2レベルまたはST2濃度の変化に基づき対象にすでに移植されているデバイスのプログラムの変更を含む処置を選択および/または実施する工程を含む。デバイスのプログラムは、検出アルゴリズムの感受性および/または特異性を変化させるよう変更され得る。ST2レベルが低く経時的に変化しないまたは経時的に低下している場合、真のVTAが起こる可能性が低く、検出は、例えば数パーセントポイント特異性を高くおよび感受性を低くすべきである。対照的に、ST2のレベルが参照と比較して高い対象においてまたはST2レベルが高まっている場合、真のVTAが起こる可能性が高く、したがって感受性は高く特異性は低くされる。これを実現するプログラムパラメータは以下のようなものである。

1. レート - VTA検出レートを下げると感受性が高くなり、レートを上げると特異性が高くなる。
2. リズムID - 変更できるようにすべきである。
3. 期間 - 真のVTAの可能性が低い場合、検出期間が長くされる。
4. 治療 - 真のVTAの可能性が低い場合、電気ショックの前に抗頻拍ペーシング（ATP）が優先的に使用される。

#### 【0071】

不適切な電気ショックが与えられた対象において（すなわち、デバイスが高感度すぎず不整脈が存在しない場合に治療的電気ショックを送っている場合）、ST2レベルは、そのプログラムを変更すべきかどうかを決定するために使用され得る。例えば、その時点でデバイスを有している対象において、その対象におけるST2のレベルが参照レベルを下回っているおよび/または安定しているもしくは低下している場合、デバイスは感受性を下げるよう再プログラムされ得る。対象におけるST2のレベルが参照レベルを超えて上昇しているおよび/または高まっている（すなわち、対象でVTAのリスクが高いまたは高まっている場合）、デバイスは感受性を下げるよう再プログラムされるべきであり、対象は、いくらかの不適切な電気ショックを受忍する必要があるかもしれない。いくつかの態様において、デバイスはそのように再プログラムされる。

#### 【0072】

ST2レベルはまた、対象が、植え込み型デバイスを、例えばそのバッテリー寿命の最終段階で置換すべきかどうかを決定するために使用され得る。例えば、その時点でデバイスを有しているが未だ治療を受けていない（例えば、未だそのデバイスからの電気ショックを必要としていない）対象において、ST2レベルは、そのデバイスを置換すべきかどうかを決定するために使用され得、対象におけるST2のレベルが参照レベルを下回るおよび/または安定しているもしくは低下している場合、そのデバイスは置換される必要はない。対象におけるST2のレベルが参照レベルを超えて上昇しているおよび/または高まっている（すなわち、対象でVTAのリスクが高いまたは高まっている場合）、そのデバイスは置換されるべきである。これらの方法はさらに、デバイスを置換する工程を含み得る。

#### 【0073】

加えて、上記の方法は、治療に関して対象を選択する、例えば時間、費用、リソースまたはデバイスの利用状況等の要因が対象の優先順位づけを必要とする場合に処置に関して対象を優先順位づける工程を含み得る。ST2のレベルまたはST2レベルの変化に基づき、対象は、VTAのリスクにしたがい優先順位づけられ得、ST2のレベルの高さおよび/またはST

10

20

30

40

50

2のレベルの経時的な高まりがVTAのリスクの高まりと相関し、これらの対象はST2のレベルが低いおよび/または安定しているもしくは降下している者よりも優先されるべきである。

【0074】

さらに、該方法は、対象のために特定デバイスを選択する工程を含み得、例えば、CRT（すなわち、CRT-P）単独（例えば、ST2レベルがより低くしたがってVTAのリスクがより低い - しかしそのリスクが依然として上昇している対象）またはCRTプラスICD（すなわち、CRT-D）（例えば、ST2レベルがより高くしたがってVTAのリスクがより高い対象）であるデバイスを対象に与えるべきかどうかを決定するためにレベルが使用され得る。該方法は、対象におけるST2レベルと上記のような参照を比較する工程を含み得、例えば、参照のレベルまたはレベル範囲が当技術分野で公知の方法を用いて決定され、対象における特定のしきいを超えるまたはレベル範囲に含まれるまたは該範囲を超えるST2のレベルの存在に基づきデバイスが選択される。いくつかの態様はさらに、選択されたデバイス（例えば、CRTまたはCRTプラスICD）を対象に移植する工程を含む。

10

【0075】

いくつかの態様において、対象は、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を有すると診断されている。いくつかの態様において、対象は、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を発症するリスクが高いと特定されている。いくつかの態様において、対象は、心不全（例えば、慢性心不全）を有する。いくつかの態様において、対象は、少なくとも1回のVTAイベントを経験している。いくつかの態様において、対象は、女性または男性であり得、および成人または年少者（例えば、幼児）であり得る。対象が成人の場合、対象は、例えば18~20歳の間または少なくとももしくは約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または少なくとももしくは約100歳であり得る。

20

【0076】

いくつかの態様はさらに、可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照値と比較して上昇していると決定された対象に対する、特定タイプの心臓デバイス、例えばICDデバイス、CRTデバイスまたはCRT-Dデバイスの選択を含む。いくつかの態様はさらに、心臓デバイスの移植の必要性を、対象の臨床記録または臨床データベースに記録する工程を含む。本明細書に記載される方法のいくつかの態様は、選択されたデバイスを対象に移植する工程を含む。いくつかの態様はさらに、可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇していると決定された対象において強度の心臓モニタリング（例えば、高周期性の心電図試験）を実施する工程を含む。いくつかの態様はさらに、強度の心臓モニタリングの必要性を対象の臨床記録または臨床データベースに記録する工程を含む。いくつかの態様はさらに、対象において強度の心臓モニタリングを実施する工程（例えば、高頻度の通院、継続的な心臓モニタリングの開始、超音波検査の実施および/または血管形成術の実施）を含む。いくつかの態様はさらに、対象から1つまたは複数の生物学的サンプルを取得する工程を含む。

30

【0077】

本明細書に記載される方法は、医療専門家（例えば、医師、医師助手、看護師、看護師助手もしくは研究技術者）または獣医専門家によって実施され得る。これらの方法は、病院、クリニック、プライマリーケア施設（例えば、介護ホームもしくは介助施設）もしくは臨床研究所またはそれらの任意の組み合わせにおいて実施され得る。

40

【0078】

いくつかの態様において、生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルおよび/または第2の生物学的サンプルは、血液、血清もしくは血漿であるまたは血液、血清もしくは血漿を含む。いくつかの態様において、生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルおよび/または第2の生物学的サンプルは、可溶性ST2のレベルの決定および/または1つもしくは複数の追加のバイオマーカー（例えば、BNP）のレベルの決定の前に、一定期間（例え

50

ば、少なくとも2、4、6、8、10、12、24、36または48時間）保存される（例えば25 を下回る温度、例えば15 または0 を下回る温度で）。

【0079】

いくつかの態様において、可溶性ST2のレベルは、酵素連結免疫吸着アッセイ（ELISA）を用いて（例えば、本明細書に記載されるまたは当技術分野で公知の可溶性ST2 ELISAキットのいずれか、例えばPRESAGEキットを用いて）決定される。いくつかの態様において、可溶性ST2のレベルは、参照により本明細書に組み入れられるWO 2011/127412に記載される抗体を用いて決定される。

【0080】

いくつかの態様において、可溶性ST2の2つまたはそれ以上のレベルが対象由来の生物学的サンプル（例えば、第1および第2の生物学的サンプル）において測定される。これらの例において、後の時点（例えば、第2の時点）で収集されたサンプルにおける可溶性ST2のレベルがより早い時点（例えば、第1の時点）で収集されたサンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象のために、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスが選択されるおよび/または該対象にそれらが移植される。可溶性ST2の2つのレベルが対象において決定されるいくつかの態様において、対象における可溶性ST2のレベルの比が決定され（第1の時点の可溶性ST2のレベルと比較した第2の時点の可溶性ST2のレベルの比）、次いで、計算された可溶性ST2の比が可溶性ST2の参照比（例えば、本明細書に記載される可溶性ST2の参照比のいずれか）と比較され、該方法はさらに、（ST2が経時的に増加していることを示す）ST2の比が参照比と比較して上昇している対象においてまたは該対象に対して植え込み型心臓デバイスを選択する、移植する、置換するまたは再プログラムする工程を含む。

10

20

【0081】

いくつかの態様はさらに、対象由来の生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルおよび/または第2の生物学的サンプルにおいて1つまたは複数の追加のバイオマーカー（例えば、本明細書に記載される追加のバイオマーカーのいずれか、例えばBNP、proBNPおよびNT-proBNP）のレベルを検出する工程を含む。これらの態様において、生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルおよび/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象のために、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスが選択されるおよび/または該対象にそれらが移植される。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが第1の生物学的サンプルおよび第2の生物学的サンプルの両方において決定され、第1の生物学的サンプル中に存在する1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルと比較した第2の生物学的サンプル中に存在する1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルの比が計算され、計算された1つまたは複数の追加のバイオマーカーの比が1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比（例えば、本明細書に記載される追加のバイオマーカーの参照比のいずれか）と比較され、計算された1つまたは複数の追加のバイオマーカーの比が1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比と比較して上昇している対象に対して、植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTまたはCRT-Dデバイスが選択される。

30

40

【0082】

いくつかの態様はさらに、硝酸薬、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、血栓溶解剤、ジギタリス、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）調整剤（例えば、アドレナリン遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アルドステロンアンタゴニスト、レニン阻害薬およびアンジオテンシンII受容体遮断薬）ならびにコレステロール降下剤（例えば、スタチン）からなる群より選択される1つまたは複数（例えば、2つ、3つまたは4つ）の薬剤を対象に投与する工程を含む。

【0083】

VTAイベントのリスクを決定するための方法

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サ

50

ンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する、または生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して有意に変化していないもしくは低下している対象を、VTAイベントのリスクが低いと特定する工程を含む、対象におけるVTAイベントのリスクを評価する方法もまた提供される。いくつかの態様において、可溶性ST2のレベルが（可溶性ST2の参照レベルに対して）上昇している対象は、VTAイベントのリスクが高い（例えば、リスクが少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%または200%高い）。いくつかの態様において、可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して有意に変化していないまたは低下している対象は、VTAイベントのリスクが低い（例えば、リスクが少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%または80%低い）。

10

**【0084】**

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象を、VTAイベントのリスクが高いと特定する工程を含む、対象におけるVTAイベントのリスクを評価する方法もまた提供される。いくつかの態様において、第2の時点の可溶性ST2のレベルが第1の時点の可溶性ST2のレベルに対して上昇している対象は、VTAイベントのリスクが高い（例えば、リスクが少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、100%、110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%または200%高い）。いくつかの態様において、第2の時点の可溶性ST2のレベルが第1の時点の可溶性ST2のレベルと比較して有意に変化していないまたは低下している対象は、VTAイベントのリスクが低い（例えば、リスクが少なくとも10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%または80%低い）。いくつかの態様において、VTAイベントは、心室頻拍、心室細動または心室粗動である。

20

30

**【0085】**

上記の方法は、2年以内のVTAイベントのリスク（例えば、生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルまたは第2の生物学的サンプルが対象から得られたときから1年以内、9ヶ月以内、6ヶ月以内または30日以内のVTAイベントのリスク）を決定するために使用され得る。

**【0086】**

いくつかの態様において、対象は、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を有すると診断されている。いくつかの態様において、対象は、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を発症するリスクが高いと特定されている。いくつかの態様において、対象は、心不全（例えば、慢性心不全）を有する。いくつかの態様において、対象は、ICDまたは植え込み型ペースメーカー（例えば、CRTを提供する医療デバイス）を有する。いくつかの態様において、対象は、少なくとも1回のVTAイベントを経験している。いくつかの態様において、対象は、女性または男性であり得、および成人または年少者（例えば、幼児）であり得る。対象が成人の場合、対象は、例えば18~20歳の間または少なくとももしくは約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または少なくとももしくは約100歳であり得る。

40

**【0087】**

いくつかの態様はさらに、VTAイベントのリスクが高いと特定された対象に対してICDを

50

移植するまたはCRTを実施する工程を含む。いくつかの態様はさらに、対象のVTAイベントのリスク（例えば、対象の高いVTAイベントのリスク）を臨床記録またはデータベースにおいてアップデートまたは記録する工程を含む。いくつかの態様はさらに、VTAイベントのリスクが高いと特定された対象に対して強度の心臓モニタリング（例えば、高い周期性の心電図試験）を実施する工程を含む。いくつかの態様はさらに、VTAイベントのリスクが高いと特定された対象の臨床記録または臨床データベースに強度の心臓モニタリングの必要性を記録する工程を含む。いくつかの態様はさらに、VTAイベントの発生を自己モニタリングするよう対象に通知する工程を含む。本明細書に記載される方法のいくつかの態様は、VTAイベントのリスクが高いと特定された対象において強度の心臓モニタリングを実施する（例えば、高頻度の通院、継続的な心臓モニタリングの開始、超音波検査の実施および/または血管形成術の実施）工程を含む。

10

## 【0088】

いくつかの態様において、可溶性ST2の2つまたはそれ以上のレベルが対象由来の生物学的サンプル（例えば、第1および第2の生物学的サンプル）において測定される。これらの例において、後の時点（例えば、第2の時点）で収集されたサンプルにおける可溶性ST2のレベルがより早い時点（例えば、第1の時点）で収集された可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象は、VTAイベントのリスクが高いと特定される。可溶性ST2の2つのレベルが対象において決定されるいくつかの態様において、対象における可溶性ST2のレベルの比が決定され（第1の時点の可溶性ST2のレベルと比較した第2の時点の可溶性ST2のレベルの比）、次いで、計算された可溶性ST2の比が可溶性ST2の参照比（例えば、本明細書に記載される可溶性ST2の参照比のいずれか）と比較され、計算された可溶性ST2の比が可溶性ST2の参照比と比較して上昇している対象は、VTAイベントのリスクが高いと特定される。いくつかの態様において、計算された可溶性ST2の比が可溶性ST2の参照比と比較して有意に相違しないもしくは低下している対象は、VTAイベントのリスクが低下していると特定される。本明細書に記載される方法のいくつかの態様は、VTAイベントのリスクが高いと特定された対象において強度の心臓モニタリングを実施する（例えば、高頻度の通院、継続的な心臓モニタリングの開始、超音波検査の実施および/または血管形成術の実施）工程を含む。いくつかの態様は、VTAイベントのリスクが低いと特定された対象に対して、心臓モニタリングの頻度を減らす（例えば、通院の頻度を減らす、継続的な心臓モニタリングを中断する、デバイスを取り除くまたは1つもしくは複数の心臓血管薬の用量および/もしくは頻度を減らす）工程を含む。

20

30

## 【0089】

いくつかの態様はさらに、対象由来の生物学的サンプル（例えば、生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルおよび/または第2の生物学的サンプル）において1つまたは複数の追加のバイオマーカー（例えば、本明細書に記載される追加のバイオマーカーのいずれか、例えばBNP、proBNPおよびNT-proBNP）のレベルを検出する工程を含む。これらの態様において、生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルおよび/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象は、VTAイベントを有するリスクが上昇していると特定される。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して有意に変化していないまたは低下している対象は、VTAイベントを有するリスクが低いまたは低下していると特定される。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが第1の生物学的サンプルおよび第2の生物学的サンプルの両方において決定され、第1の生物学的サンプル中に存在する1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルに対する第2の生物学的サンプル中に存在する1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルの比が計算され、計算された1つまたは複数の追加のバイオマーカーの比が1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比（例えば、本明細書に記載される1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比のいずれか）と比較され、計算された1つまたは複数の追加のバイオマーカーの比が1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比と比較し

40

50

て上昇している対象は、VTAイベントのリスクが高いと特定される。いくつかの態様において、計算された1つまたは複数の追加のバイオマーカーの比が1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比と比較して有意に変化していないまたは低下している対象は、VTAイベントのリスクが低いまたは低下していると特定される。

【0090】

臨床研究への参加に関して対象を選択するためまたは臨床研究において対象を層別化するための方法

対象由来の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを可溶性ST2の参照レベルと比較する工程、および生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベルと比較して上昇している対象をVTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して選択する、または対象を臨床トライアルにおいてST2レベルに基づき（例えば、三分位、四分位または中央ST2レベルに基づき）層別化する工程を含む、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するまたは該臨床研究において対象を層別化する方法も提供される。いくつかの態様において、対象は、生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが可溶性ST2の参照レベル（例えば、本明細書に記載される可溶性ST2の参照レベルのいずれか）と比較して有意に変化していないまたは低下している場合でさえも、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加から除外され得る。

【0091】

第1の時点で対象から得られた第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第2の時点で対象から得られた第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを決定する工程、第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルを第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較する工程、および第2の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルが第1の生物学的サンプルにおける可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象をVTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床トライアルへの参加に関して選択する、または対象を臨床トライアルにおいてST2レベルの変化に基づき（例えば、ST2レベルの変化の三分位、四分位または中央値に基づき）層別化する工程を含む、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して対象を選択するまたは該臨床研究において対象を層別化する方法も提供される。いくつかの態様において、対象は、第2の時点における可溶性ST2のレベルが第1の時点で決定された可溶性ST2のレベルと比較して有意に変化していないまたは低下している場合でさえも、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加から除外され得る。いくつかの態様において、VTAイベントのリスクを減らすための処置は、薬理的処置（例えば、1つもしくは複数の薬剤の投与）または植え込み型心臓デバイス、例えばICD、CRTもしくはCRT-Dデバイスの移植である。

【0092】

いくつかの態様において、対象は、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を有すると診断されている。いくつかの態様において、対象は、心疾患（例えば、不整脈、心不全、心臓発作、冠動脈疾患、心臓血管疾患、急性冠症候群および狭心症）を発症するリスクが高いと特定されている。いくつかの態様において、対象は、心不全（例えば、慢性心不全）を有する。いくつかの態様において、対象は、少なくとも1回のVTAイベントを経験している。いくつかの態様において、対象は、女性または男性であり得、および成人または年少者（例えば、幼児）であり得る。対象が成人の場合、対象は、例えば18～20歳の間または少なくとももしくは約20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または少なくとももしくは約100歳であり得る。

【0093】

臨床研究は、ヘルスケア施設（例えば、病院、クリニックまたは研究センター）において、ヘルスケア専門家（例えば、医師、医師助手、看護師、瀉血専門医または研究技術者

10

20

30

40

50

）によって実施され得る。生物学的サンプルは、疾患状態（例えば、不整脈、心臓血管疾患、狭心症もしくは心不全）の1つもしくは複数（例えば、少なくとも2つ、3つ、4つもしくは5つ）の症状が表れている対象、病院で承認された対象または無症候性対象から入手され得る。

【0094】

いくつかの態様において、可溶性ST2の2つまたはそれ以上のレベルが対象由来の生物学的サンプル（例えば、第1および第2の生物学的サンプル）において測定される。これらの例において、後の時点（例えば、第2の時点）で収集されたサンプルにおける可溶性ST2のレベルがより早い時点（例えば、第1の時点）で収集された可溶性ST2のレベルと比較して上昇している対象が、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して選択されるまたはST2レベルの変化に基づき層別化される。可溶性ST2の2つのレベルが対象において決定されるいくつかの態様において、対象における可溶性ST2のレベルの比が決定され（第1の時点の可溶性ST2のレベルと比較した第2の時点の可溶性ST2のレベルの比）、次いで、計算された可溶性ST2の比が可溶性ST2の参照比（例えば、本明細書に記載される可溶性ST2の参照比のいずれか）と比較され、計算された可溶性ST2の比が可溶性ST2の参照比と比較して上昇している対象がVTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して選択される。いくつかの態様において、計算された可溶性ST2の比が可溶性ST2の参照比と比較して有意に相違しないまたは低下している対象は、VTAイベントのリスクを減らすための処置のための臨床研究への参加に関して選択されないまたは該参加から除外される。

10

20

【0095】

いくつかの態様はさらに、対象由来の生物学的サンプル（例えば、生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルおよび/または第2の生物学的サンプル）において1つまたは複数の追加のバイオマーカー（例えば、本明細書に記載される追加のバイオマーカーのいずれか、例えばBNP、proBNPおよびNT-proBNP）のレベルを検出する工程を含む。これらの態様において、生物学的サンプル、第1の生物学的サンプルおよび/または第2の生物学的サンプルにおける1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して上昇している対象が、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して選択される。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照レベルと比較して有意に変化していないまたは低下している対象は、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して選択されないまたは該参加から除外される。いくつかの態様において、1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルが第1の生物学的サンプルおよび第2の生物学的サンプルの両方において決定され、第1の生物学的サンプル中に存在する1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルと比較した第2の生物学的サンプル中に存在する1つまたは複数の追加のバイオマーカーのレベルの比が計算され、計算された1つまたは複数の追加のバイオマーカーの比が1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比（例えば、本明細書に記載される追加のバイオマーカーの参照比のいずれか）と比較され、計算された1つまたは複数の追加のバイオマーカーの比が1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比と比較して上昇している対象が、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して選択される。いくつかの態様において、計算された1つまたは複数の追加のバイオマーカーの比が1つまたは複数の追加のバイオマーカーの参照比と比較して有意に変化していないまたは低下している対象は、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究への参加に関して選択されないまたは該参加から除外される。

30

40

【0096】

追加の要因が、VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究に対象を加入させるべきことをさらに示し得る。これらの追加の要因の非限定的な例は、心臓血管疾患、狭心症、心臓発作、心不全、腎不全、炎症もしくは卒中の事前診断、または以下の症状の1つもしくは複数（例えば、2つ、3つもしくは4つ）の発現を含む：息切れ、心臓の動悸、

50

心拍数増加、衰弱、めまい、悪心、発汗、胸の不快感もしくは圧迫感、胸の痛み、腕の痛み、慢性的な膨満感、消化不良、発汗、喘鳴、睡眠時無呼吸および不安感。VTAイベントのリスクを減らすための処置の臨床研究に対象を加入させるべきことを示す追加の例示的な要因は、25～30のBMI、30超のBMI、低LV EF%（例えば、EF<35%）、心臓の非同期性（QRS幅によって測定される、例えばQRS>120ms）または硝酸薬、カルシウムチャネル遮断薬、利尿薬、血栓溶解剤、ジギタリス、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）調整剤（例えば、アドレナリン遮断剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アルドステロンアンタゴニスト、レニン阻害薬およびアンジオテンシンII受容体遮断薬）ならびにコレステロール降下剤（例えば、スタチン）からなる群より選択される1つもしくは複数（例えば、少なくとも2つ、3つ、4つもしくは5つ）の薬剤を用いる継続的治療、を含む。

10

## 【0097】

## キット

本明細書に記載される方法において使用するためのキットであって、可溶性ST2に特異的に結合する1つまたは複数の抗体、任意でサンプル中の可溶性ST2に対する抗体の結合を検出および/または定量するための試薬、ならびに任意で該キット（例えば該キットの抗体）を使用して本明細書に記載される1つまたは複数の方法を実施するための指示書を含むキットも提供される。ST2に特異的に結合する抗体は、ポリクローナル、モノクローナルまたは組み換え、例えばキメラまたはヒト化、完全ヒト、非ヒト、例えばマウス、単一特異性または単鎖抗体であり得る。本明細書に記載される任意のキットはまた、ELISAアッセイとして提供され得る（例えば、検出用の1つまたは複数の2次抗体および/または基質をさらに含む）。例えば、本明細書に記載される任意のキットは、American Type Culture Collectionに寄託されPatent Deposit Designation PTA-10432により指定されるハイブリドーマから産生される抗体またはWO 2011/127412もしくは米国特許出願公開第2011/0256635号に記載される例示的な抗ST2抗体のいずれかを含み得る。

20

## 【0098】

本明細書に記載される任意のキットはまた、proANP、NT-proANP、ANP、proBNP、NT-proBNP、BNP、トロポニン、CRP、ガレクチン、クレアチニン、肝機能酵素、アルブミン、エンドセリン-1、エンドセリン-1および細菌内毒素の群より選択される1つまたは複数（例えば、2つ、3つ、4つまたは5つ）の追加のマーカに対する1つまたは複数（例えば、2つ、3つ、4つまたは5つ）の追加の抗体を含み得る。ST2、ガレクチン、proANP、NT-proANP、ANP、proBNP、NT-proBNP、BNP、トロポニン、CRP、クレアチニン、肝機能酵素、アルブミン、エンドセリン-1および細菌内毒素に対する抗体は、市販されている。

30

## 【0099】

本発明は以下の実施例においてさらに説明されるが、これは特許請求の範囲に記載される発明の範囲を限定するものではない。

## 【実施例】

## 【0100】

実施例1. 可溶性ST2は心不全が安定している対象においてVTAのリスクを評価するために使用することができる。

40

可溶性ST2（ST2）がICDまたはCRT-D処置を受けた安定なクラスI/II心不全患者（MADIT-CRTトライアルに登録された対象）におけるVTAイベントの発生を予測する上で有用かどうかを決定するための実験セットを実施した。MADIT-CRT研究の内容の概要は図1に示されている。MADIT-CRTは、今までで最も無作為化されたNYHAクラスI/II ICD/CRT-Dトライアルである。14ヶ国、110ヶ所のセンターで、合計1820名の患者がこの研究に登録されている。この研究に参加した対象の平均追跡調査時間は、34.3ヶ月であった。これらの研究では市販のデバイスが使用された（Boston Scientific, Natick, MA）。

## 【0101】

これらの実験では、可溶性ST2およびBNPのレベルを、このMADIT-CRT（Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy）サブ

50

研究に参加した患者においてベースラインおよび1年時に測定した（それぞれ、N=684および1197）。VTA（心室頻拍、心室細動または心室粗動を含む）に対する適切な抗不整脈治療は、コア研究所によって決定された。ベースラインST2およびベースラインから12ヶ月時までのST2の変化の、VTAに対する徴候としての価値を評価するために生存モデルを使用した。BNPのレベルは、市販のELISAアッセイ（BAYER）を用いて決定した。可溶性ST2のレベルは、市販のELISA（Presage（登録商標）ST2アッセイ、Critical Care Diagnostics, San Diego, CA）を製造元の指示にしたがい用いて決定した。

#### 【0102】

これらの研究において評価される主要項目は、VTAイベントに対する適切な抗不整脈治療の最初の実施までの時間であった。VTAイベントは、心室頻拍（VT）、心室細動（VF）および/または心室粗動（VFL）を含む。これらの実験の目的上、VTは250回/分までの心拍数と定義し、VFは心室電位記録図に乱れがある250回/分より速い心拍数と定義し、VFLは250回/分より速い心拍数かつ単形性のものと定義し、ならびに抗不整脈治療は抗頻拍ペーシングおよび心臓電気ショックを含む実施された任意のタイプの治療と定義した。

#### 【0103】

データは、ベースラインST2レベルが、男性、NYHAクラスI、右脚ブロック、虚血、以前にCABGありおよび以前にMIありのサブグループにおいて有意に高いことを示している（図2を参照のこと、すべて $P < 0.001$ ）。高いベースラインレベルは、アミオダロン（ $p = 0.024$ ）およびスタチン（ $p = 0.020$ ）の使用ならびにベースラインのアルドステロン不使用（ $p = 0.020$ ）とも関連した（図2）。

#### 【0104】

高いVTAのリスクの傾向は、ベースラインにおける、対数変換された（ $\ln$ ）ST2および $\ln$  BNP（それぞれ、HR 1.6 [95% CI 0.99 ~ 2.6]、 $P = 0.056$ およびHR 1.11 [95% CI 1 ~ 1.23]、 $P = 0.051$ ）で見出された。ベースライン可溶性ST2レベルはまた、VTAのデバイス治療の徴候であった。（ $\ln(\text{ST2})$  : HR=1.6 (0.99 ~ 2.6) ;  $p = 0.058$ ）。

#### 【0105】

ベースラインから12ヶ月目までのST2レベルの小さな増加（0.06 ng/mL（IQR: -3.9 ~ 6.0 ng/mL）は、CRT処置によって鈍化した（ICD: 中央値で1.04倍増加；IQR=0.89 ~ 1.32；CRT-D: 中央値で増加倍率1.02；IQR=0.86 ~ 1.19；Kruskal-Wallis試験  $p = 0.0365$ ）。

#### 【0106】

多変量分析は、ベースラインから12ヶ月目までの $\ln$  ST2レベルの差が単独でVTAを予測するものであることを示した（HR 3.71 [95% CI 1.4 ~ 9.8] ;  $p = 0.008$ ）。可溶性ST2レベルの変化は、1年後のVTAの徴候であった（ $\ln(\text{ST2})$  : HR=3.8 (1.45 ~ 9.99) ;  $p = 0.008$ ）。7.1%を超えてST2が増加した患者の42%において、VTAのリスクが2.25倍増加した（95% CI 1.2 ~ 4.1 ;  $p = 0.008$ ）（図3および4）。ST2の変化は、BNP、LVEF、LVESVおよびLVEDVの変化を制御した後でさえも予測性を維持した（ $P = 0.0048$ ）。

#### 【0107】

ベースライン可溶性ST2レベルもまた、これらの研究において、原因を問わない死亡または心不全イベントの徴候であった（ $\ln(\text{ST2})$  ; HR=2.19 (1.45 ~ 3.33) ;  $p < 0.001$ ）（ST2の三分位値 ;  $p = 0.01$ ）（ST2を、その慣習的なカットポイントである35 ng/mLで割ったもの ; HR=2.2 (1.58 ~ 3.08) ;  $p < 0.001$ ）。原因を問わない死亡の徴候としての価値は、ベースラインのリスク因子を制御した後も保たれた。ベースラインの可溶性ST2をその慣習的なカットポイント（35 pg/mL）で割ったものおよびBNPをその中央値（72 pg/mL）で割ったものもまた、原因を問わない死亡または心不全イベントの徴候であった（図5 ;  $p < 0.001$ ）。

#### 【0108】

まとめると、データは、ST2の連続測定が将来の不整脈のリスクに関して軽度のHFを有する安定な患者をモニタリングするための価値のあるツールであり得ること、および可溶性ST2のレベルがCRTまたはICDからの利益を享受するであろう対象を特定する、VTAを有するリスクがある対象を特定するおよび対象のために治療を選択する（例えば、対象がCRT

10

20

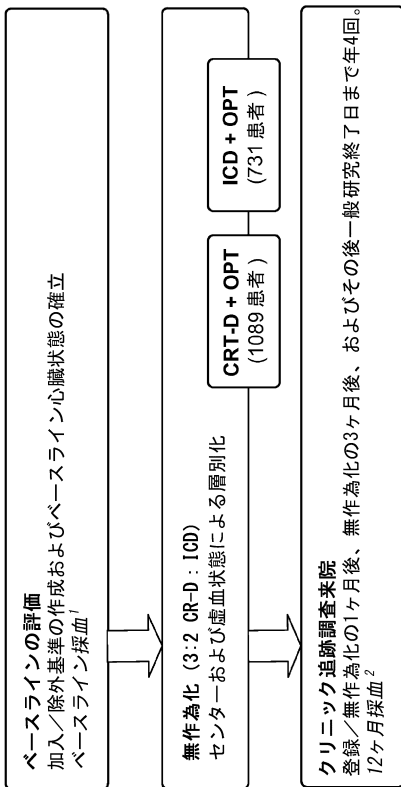
30

40

50

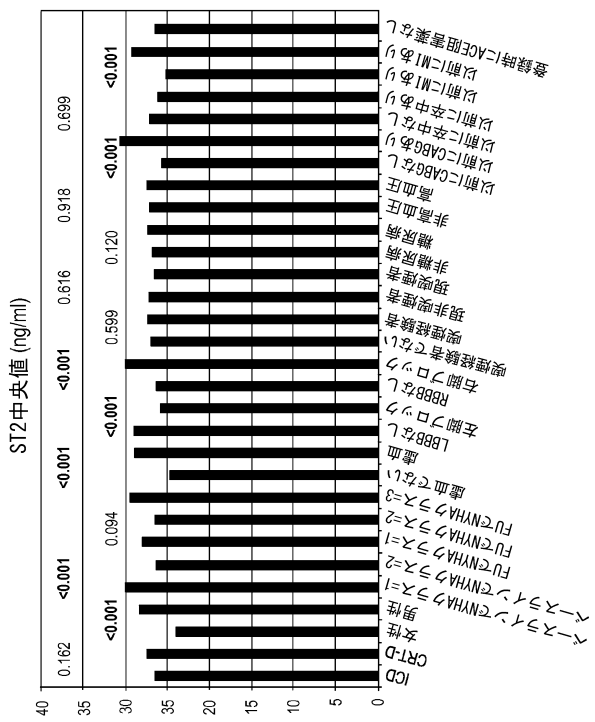
を受けるべきかどうかまたはICDを移植されるべきかどうかを決定する) ために使用することができることを示している。

【 図 1 】

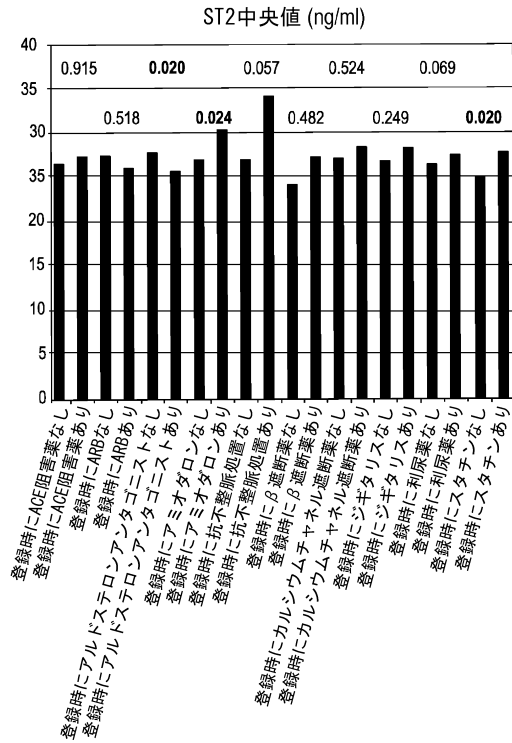


1. USのみ : BNP分析 (N=1197) についてのIRBの承認または無制限分析 (例えば、sST2、N=684) についてのIRBの承認
2. BNP (N=832) ; 無制限 (N=502)

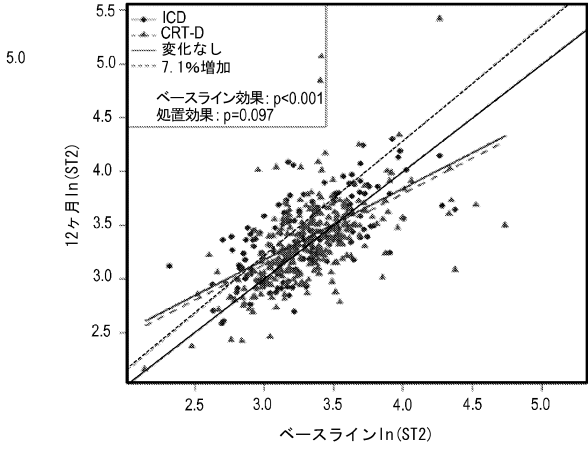
【 図 2 - 1 】



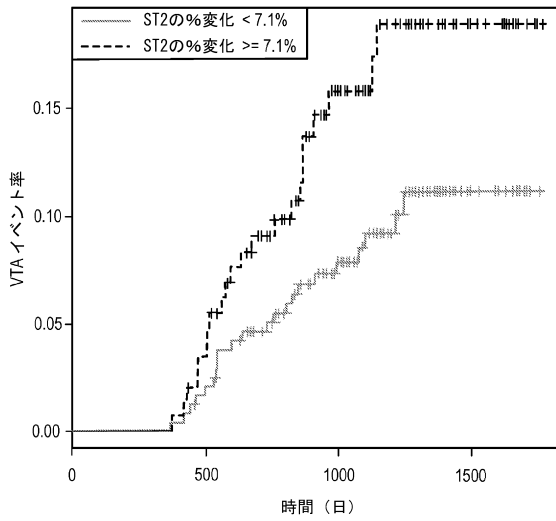
【 図 2 - 2 】



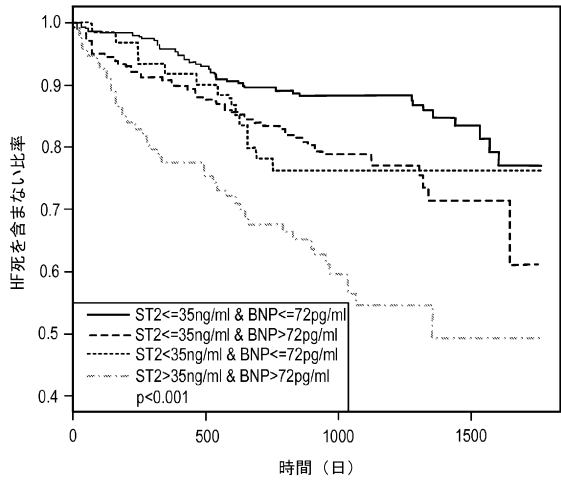
【 図 3 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【配列表】

0006600709000001.app

## フロントページの続き

- (74)代理人 100102118  
弁理士 春名 雅夫
- (74)代理人 100160923  
弁理士 山口 裕孝
- (74)代理人 100119507  
弁理士 刑部 俊
- (74)代理人 100142929  
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 スナイダー ジェイムズ ブイ .  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ サンダンス アベニュー 1 2 4 8 5
- (72)発明者 マイヤー ティモシー エドワード  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 ノース オークス オッター レーン 4
- (72)発明者 ストールン クレイグ マイケル  
アメリカ合衆国 ミネソタ州 ニューブライトン 第23 アベニュー ノースウエスト 1 6 0  
8
- (72)発明者 ゲルウィーン ロバート ダブリュ .  
アメリカ合衆国 コネティカット州 ニューイントン フランシス アベニュー 5 6

審査官 赤坂 祐樹

- (56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0256635 (US, A1)  
特表2009-545735 (JP, A)  
特表2009-534691 (JP, A)  
特表2007-523324 (JP, A)  
米国特許出願公開第2009/0092998 (US, A1)  
Weinberg, EO et al., Identification of Serum Soluble ST2 Receptor as a Novel Heart Failure Biomarker, Circulation, 2003年, Vol. 107, p. 721-726

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/48 - 33/98  
JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)  
CPlus / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)

专利名称(译)	治疗或预测室性心律失常事件风险的方法		
公开(公告)号	<a href="#">JP6600709B2</a>	公开(公告)日	2019-10-30
申请号	JP2018038175	申请日	2018-03-05
[标]申请(专利权)人(译)	重症监护诊断股份有限公司 心脏起搏器股份公司		
申请(专利权)人(译)	重症监护诊断公司 心脏起搏器的公司		
当前申请(专利权)人(译)	重症监护诊断公司 心脏起搏器的公司		
[标]发明人	スナイダージェイムズブイ マイヤーティモシーエドワード ストールンクレイグマイケル ゲルウィーンロバートダブリュ		
发明人	スナイダー ジェイムズ ブイ. マイヤー ティモシー エドワード ストールン クレイグ マイケル ゲルウィーン ロバート ダブリュ.		
IPC分类号	G01N33/68 G01N33/70 G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/325 G01N2800/50 G01N2800/326 A61B5/7275 A61N1/3627 A61N1/3956 G01N33/6887 G01N2333/7155		
FI分类号	G01N33/68.ZNA G01N33/70 G01N33/53.D		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/DA16 2G045/DA36 2G045/DA42 2G045/DA54		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	61/649202 2012-05-18 US		
其他公开文献	JP2018119976A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本文提供了用于选择针对受试者的治疗的方法，该方法包括：(i) 从第一次获得自受试者的受试者确定第一生物学样品中的可溶性ST2的水平，(ii) 确定受试者的可溶性ST2的水平。在第二时间点从受试者获得的第二生物样品(iii) 将第一生物样品中的可溶性ST2水平与第二生物样品中的可溶性ST2水平进行比较(iv) 鉴定出可溶性ST2水平升高的受试者与第二生物样品中的可溶性ST2水平相比，第二生物样品中的可溶性ST2水平具有增加的VTA(室性心律失常)事件风险，并且(v) 选择了植入式心脏除颤器(ICD)，心脏再同步治疗(CRT)装置，或ICD-CRT(CRT-D)组合装置，用于被确定患有VTA事件风险增加的受试者。还提供了用于评估受试者中VTA事件的风险的方法。

(45) 発行日 令和1年10月30日(2019.10.30)

(24) 登録日 令和1年10月11日(2019.10.11)

(5) Int. Cl.

F I

<b>G O 1 N</b> 33/68	<b>(2006.01)</b>	G O 1 N	33/68	Z N A
<b>G O 1 N</b> 33/70	<b>(2006.01)</b>	G O 1 N	33/70	
<b>G O 1 N</b> 33/53	<b>(2006.01)</b>	G O 1 N	33/53	D

請求項の数 30 (全 37 頁)

(21) 出願番号	特願2018-38175 (P2018-38175)	(73) 特許権者	508317295
(22) 出願日	平成30年3月5日(2018.3.5)		クリティカル ケア ダイアグノスティク
(62) 分割の表示	特願2015-512902 (P2015-512902) の分割		ス インコーポレイテッド
原出願日	平成25年5月17日(2013.5.17)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
(65) 公開番号	特開2018-119976 (P2018-119976A)		109 サンディエゴ バンカー ヒル
(43) 公開日	平成30年8月2日(2018.8.2)		ストリート 3030 スイート 117
審査請求日	平成30年4月3日(2018.4.3)	(73) 特許権者	505003528
(31) 優先権主張番号	61/649,202		カーディアック ベースメイカーズ、イ
(32) 優先日	平成24年5月18日(2012.5.18)		ンコーポレイテッド
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		アメリカ合衆国 55112-5798
微生物の受託番号	ATCC PTA-10431	(74) 代理人	100102978
微生物の受託番号	ATCC PTA-10432		弁理士 清水 初志
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心室性頻脈性不整脈イベントを処置するためまたはそのリスクを予測するための方法