(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5584695号
(P5584695)
(45)発行日　平成26年9月3日(2014.9.3)　(24)登録日　平成26年7月25日(2014.7.25)

(51)Int.Cl.　　F I
*G01N 33/68 (2006.01)*　　G01N 33/68
*G01N 33/53 (2006.01)*　　G01N 33/53　D

請求項の数 11　(全 22 頁)

(21)出願番号　特願2011-535915(P2011-535915)
(86)(22)出願日　平成21年11月6日(2009.11.6)
(65)公表番号　特表2012-508386(P2012-508386A)
(43)公表日　平成24年4月5日(2012.4.5)
(86)国際出願番号　PCT/EP2009/008056
(87)国際公開番号　WO2010/054810
(87)国際公開日　平成22年5月20日(2010.5.20)
審査請求日　平成24年7月9日(2012.7.9)
(31)優先権主張番号　08168816.0
(32)優先日　平成20年11月11日(2008.11.11)
(33)優先権主張国　欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　61/113,649
(32)優先日　平成20年11月12日(2008.11.12)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　508093584
ベー．エル．アー．ハー．エム．エス　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフツング
ドイツ連邦共和国，１６７６１　ヘニヒスドルフ，ノイエンドルフシュトラーセ　２５
(74)代理人　100099759
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】ＡＤＭ及びＢＮＰのレベルを決定することによる心疾患に罹患した患者の予後診断及びリスク評価

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
急性心疾患（心筋梗塞症を除く）及び/又は息切れに罹患した患者の90日後の患者の予後診断のためのインビトロアッセイ法であって、以下のステップ：
ａ．該患者から得られた試料中のADMもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルを測定し、該フラグメントは、少なくとも６アミノ酸残基長である；
ｂ．該レベルが閾値を超える場合に逆の予後の指標であると、該レベルを前記診断と関連付けること、
を含む、方法。
【請求項２】
該患者から得られた試料中のADMもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメントに加えて、トロポニンレベルが決定される、請求項１記載の方法。
【請求項３】
前記予後が、生存及び/又は機能性予後に関係する、請求項１又は２記載の方法。
【請求項４】
3日後、5日後、10日後、14日後、20日後、3週間後、4週間後、又は30日後の予後が予測される、請求項１～３のいずれか１項記載の方法。
【請求項５】
患者をリスク群に階層化するための請求項１記載のステップa及びbを含むインビトロア

ッセイ法であって、該患者が急性心疾患（心筋梗塞症を除く）及び/又は息切れに罹患している、方法。
【請求項６】
ADMもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメントが、MR-プロADMである、請求項１～５のいずれか１項記載の方法。
【請求項７】
前記予後が、生存に関係する、請求項１～６のいずれか１項記載の方法。
【請求項８】
前記機能性予後が、予後のランキング又は重度の程度として決定される、請求項３記載の方法。
【請求項９】
年齢、性別、最大血圧、最低血圧、高血圧治療、肥満度指数、心拍数、体温、糖尿病の存在、現在の喫煙習慣を含む群より選ばれる急性心疾患（心筋梗塞症を除く）及び/又は息切れに罹患している患者の少なくとも1つの臨床的パラメータが更に決定される、請求項１～８のいずれか１項記載の方法。
【請求項１０】
トロポニン、ミエロペルオキシダーゼ、CRP、ネオプテリン、GDF-15、ST2、シスタチン-C、並びに成熟ペプチド、前駆体、プロホルモン、及び関連プロホルモンフラグメントの形態での心房性ナトリウム利尿ペプチド、エンドセリン、バソプレシンを含む群より選ばれる急性心疾患（心筋梗塞症を除く）及び/又は息切れに罹患している患者から得られた試料中の少なくとも1つの他の予後診断マーカーが更に決定される、請求項１～９のいずれか１項記載の方法。
【請求項１１】
急性心疾患（心筋梗塞症を除く）及び/又は息切れに罹患した患者の治療法を監視するための、請求項１～１０のいずれか１項記載の方法の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
発明の分野
本発明は、臨床的診断の分野に関する。具体的には、本発明は、マーカーペプチドのレベルの測定による、心疾患及び/又は息切れに罹患した患者の予後診断及びリスク評価に関する。
【背景技術】
【０００２】
発明の背景
心疾患（HF）は、鬱血性の心疾患（CHF）とも称され、心臓の構造又は機能に関する問題が体の要求を満たすために十分な血流を供給できるその能力を損なう時に起こる心臓疾患である。それは、非常に多くの症候、特に、休息時又は労作及び/もしくは疲労中の息切れ（SOB）、肺の鬱血又は足関節の腫れのような体液鬱滞の兆候、及び休息時の心臓の構造又は機能の異常の客観的証拠を引き起こす。しかしながら、患者によっては、完全に症候のないことがあり、あるいは無症候性の心臓の構造的又は機能性異常は、症候性の心疾患の前兆と考えられ、高い死亡率に関連している（Wang他，2003．Circulation 108：977-82)。心疾患は、一般的な病気である：米国民の2%超又は約5百万人が罹患し、患者の30～40%が診断を受けた1年内に心疾患で死亡する（McMurray JJ.，Pfeffer M.A. 2005．Lancet 365：1877-89)。心疾患は、一般的に認められた定義の欠如、及び決定的な診断、特に初期の段階での決定的な診断、の難題のために、通常、診断未確定である。好適な治療法によって、心疾患は患者の大多数でうまく治療されているが、潜在的に生命を脅かす症状であり、進行性の疾患は、10%の総年間死亡率と関連している。心疾患は65歳超の人々では入院の原因となる（Haldemann G．A.他，1999．Am Heart J 137：352-60)。結果として、心疾患の管理は、欧州の国々では、総ヘルスケア経費の1～2%を消費している（Berry

他, 2001. Eur J Heart Fail 3: 749-53)。
【発明の概要】
【０００３】
本発明の課題は、心疾患及び/又は息切れに罹患した患者の予後診断又はリスクを評価するための方法であって、以下のステップ：
a．該患者由来の試料を提供し；
b．該試料中のADMもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルを測定し；
c．該試料中のBNPもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルを測定し；
d．該試料中ADMもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメント、及びBNPもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルを、該患者の予後診断又はリスクを評価することと関連付けること、
を含む方法を提供することである。
【図面の簡単な説明】
【０００４】
【図１】図1は、AHF患者のMR-プロADMレベルの4つの四分位数をプロットした生存率を示す。
【図２】図2は、AHF患者のMR-プロADMレベルの4つの四分位数をプロットした生存率を示し、第1～３の四分位数は併合されている。
【図３】図3は、AHF患者のBNPレベルの4つの四分位数をプロットした生存率を示す。
【図４】図4は、AHF患者のBNPレベルの4つの四分位数をプロットした生存率を示し、第1～３の四分位数は併合されている。
【図５】図5は、AHF患者のNT-プロBNPレベルの4つの四分位数をプロットした生存率を示す。
【図６】図6は、AHF患者のNT-プロBNPレベルの4つの四分位数をプロットした生存率を示し、第1～3の四分位数は併合されている。
【図７】図7は、異なった日に、マーカーBNP、NT-プロBNP及びMR-プロADMについてROCプロットからの曲線（AUC）下の面積を示す。
【図８】図8は、マーカーBNP、NT-プロBNP及びMR-プロADMのROCプロットを示す。
【図９】図9は、1.985 pmol/Lの閾値を超える及び未満のMR-プロADMをプロットした、AHFを有する及び有さない患者の生存率（日数による累積生存率）を示す。
【図１０】図10は、患者の概要を示す。
【図１１】図11は、配列番号1（プレ-プロ-ADMのアミノ酸配列）を示す。
【図１２】図12は、配列番号2（プロ-ADMのアミノ酸配列）を示す。
【図１３】図13は、配列番号3（プロ-ADM N20のアミノ酸配列）を示す。
【図１４】図14は、配列番号4（MR-プロ-ADMのアミノ酸配列）を示す。
【図１５】図15は、配列番号5（ADMのアミノ酸配列）を示す。
【図１６】図16は、配列番号6（プレ-プロ-BNPのアミノ酸配列）を示す。
【図１７】図17は、配列番号7（プロ-BNPのアミノ酸配列）を示す。
【図１８】図18は、配列番号8（NT-プロ-BNPのアミノ酸配列）を示す。
【図１９】図19は、配列番号9（BNPのアミノ酸配列）を示す。
【発明を実施するための形態】
【０００５】
発明の説明
前記の予後又はリスク事項は、例えば、生存及び/又は機能的予後に関する。
【０００６】
本明細書に記載の心疾患は、好ましくは、急性心疾患（AHF）に関する。本発明の好ましい実施態様では、90日後、好ましくは60日後、より好ましくは45日後、最も好ましくは60日後の予後が予測される。

【０００７】
本発明はまた、心疾患及び/又は息切れに罹患している患者をリスク群に階層化する方法であって、前記のステップを含む方法を提供する。
【０００８】
好ましくは、本明細書では、ADMもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントは、中央領域プロアドレノメジュリン（MR-プロADM）である。
【０００９】
BNPもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントが、NT-プロBNPであることも好ましい。本発明の方法の特定の実施態様では、ADMもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルは、異なって重み付けされる。
【００１０】
機能的予後は、疾患の順位又は重度の程度、例えば所定の時期後の患者の健康状態、として決定される。
【００１１】
好ましい実施態様では、年齢、性別、最大血圧、最低血圧、高血圧治療、肥満度指数、心拍数、体温、糖尿病の存在、現在の喫煙習慣を含む群より選ばれる、最も好ましくは、心拍数、体温、肥満度指数、最大血圧及び最低血圧からなる群より選ばれる、少なくとも1つの臨床的パラメータが更に決定される。
【００１２】
ある特定の実施態様では、他の研究室的パラメータ、例えば、更なる予後診断マーカーのレベル、特に他のペプチドホルモン及びそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルを決定することができる。更なる予後診断マーカーは、トロポニン、ミエロペルオキシダーゼ、CRP、ネオプテリン、GDF-15、ST2、シスタチン-C、並びに成熟ペプチド、前駆体、プロホルモン、及び関連プロホルモンフラグメントの形態での、以下のペプチドである心房性ナトリウム利尿ペプチド、エンドセリン、バソプレシンを含む群より選ばれる少なくとも1つの他の研究室的パラメータが更に決定される。
【００１３】
本発明は、特定の実施態様では、上記の方法に従う心疾患及び/又は息切れに罹患した患者の予後診断又はリスクを評価するための方法であって、
ADMもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメント、及びBNPもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルが、単独で、又は他の予後的に有用な研究室的又は臨床的パラメータのいずれかと一緒になって、以下の選択肢：
－心疾患及び/又は息切れに罹患した患者集団における所定の試料の集合体中の、ADMもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメント、及びBNPもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルの平均と比較すること；
－心疾患及び/又は息切れに罹患した患者集団における所定の試料の集合体中の、ADMもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメント、及びBNPもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルの変位値と比較すること；
－コックス（Cox）比例ハザード分析に基づく、又はNRI（正味の再分類指数）又はIDI（累積識別指数）のようなリスク指数計算による計算、
から選択される方法によって、心疾患及び/又は息切れに罹患した患者の予後の予測又はリスクを評価するために使用される、方法に関する。
【００１４】
更なる実施態様では、心疾患及び/又は息切れに罹患した患者の予後診断又はリスクを評価するための方法であって、以下のステップ：
a．該患者由来の試料を提供し；
b．該試料中のADMもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルを測定し；

c．該ADMもしくはそのフラグメント、又はその前駆体もしくはそのフラグメントのレベルを、該患者の予後診断又はリスクを評価することと関連付けること、
を含む、方法に関する。

【００１５】

ADMをマーカーとして使用する時に、ADMもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントに加えてトロポニンを決定することは、本発明に従う方法の好ましい実施態様である。ADMはトロポニンを顕著に加え、トロポニンはME-ADMに有意性を加える。

【００１６】

好ましくは、この実施態様では、短時間の予後、すなわち45日、35日、30日、25日、20日、15日、10日又は5日以内又はそれ以後、好ましくは30日後の予後が予測される。本発明の別の好ましい実施態様では、90日後の予後が予測される。

【００１７】

本発明はまた、ADMもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントに対する少なくとも1つの捕獲プローブ、及びBNPもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントに対する少なくとも1つの捕獲プローブを含む、心疾患及び/又は息切れに罹患した患者の予後診断又はリスクを評価するためのキットに関する。

【００１８】

好ましくは、ADMもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントに対する捕獲プローブは、MR-プロADMに対するものである。

【００１９】

BNPもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントに対する捕獲プローブは、好ましくは、NT-プロBNPに対するものである。

【００２０】

本発明は、心疾患及び/又は息切れに罹患した患者の予後診断又はリスクを評価するための、記載した方法及びキットの使用にも関する。更に、本発明は、心疾患及び/又は息切れに罹患した患者の治療法のモニタリングのための方法及びキットの使用に関する。

【００２１】

本発明に従う方法又は方法の使用によって得られたマーカーレベルは、当業者に周知の多数の方法において解析することができる。例えば、得られた各アッセイの結果は、「正常な」値、又は特定の疾患又は予後を示す値と比較することができる。特定の診断/予後診断は、各アッセイ結果をそのような値と比較することに依拠し、これは、診断的又は予後診断的な「閾値」とも言われる。ある実施態様では、1以上の診断的又は予後診断的な指標のアッセイが、アッセイにおける該指標（複数）の単なる存在又は非存在によって症状又は疾患に関連付けられる。例えば、アッセイは、陽性のシグナルのみが問題の特定の閾値濃度を超えるように、そしてアッセイの濃度がバックグランドを超えるシグナルを与えない濃度未満であるように、設計することができる。

【００２２】

診断的及び/又は予後診断的な試験の感度及び特異性は、単に試験の分析上の「質」に依拠するのではなく、それらは異常な結果を構成するものの定義にも依拠する。実際に、受信者動作特性曲線（ROC曲線）は、典型的には、「正常」（すなわち見かけ上健康）及び「疾患」集団の変数値対その相対頻度をプロットすることによって計算される。任意の特定のマーカーについては、疾患を有する又は有さない対象のマーカーレベルの分布は、おそらく重複することになるだろう。かかる条件下では、試験は、正常と疾患とを100%の確実性で決定的に識別せず、重複領域は試験が正常と疾患とを識別できない領域を示す。該試験が異常であると考えられるものを超える（マーカーがどのように疾患と共に変化するかによって、それを超えない）、及び該試験が正常であると考えられるものを下回る、閾値が選択される。ROC曲線下の面積は、読み取った測定が症状の正確な同定を可能にする可能性の指標である。ROC曲線は、試験結果が必ずしも正確な数を提供しない時でさえ使用できる。結果を評価する限り、ROC曲線を作成することができる。例えば、「疾患」

試料についての試験結果は、程度によって評価することができる（例えば、1=低、2=正常、及び3=高）。この評価は、「正常」集団の結果と関連付けることができ、ROC曲線が作成できる。これらの方法は当該分野では周知である。例えば、Hartley他，1982．Radiology 143：29-3参照。好ましくは、閾値は、約0.5超、より好ましくは約0.7超、更により好ましくは約0.8超、更により好ましくは約0.85超、及び最も好ましくは約0.9超のROC曲線面積を提供するように選択される。この文脈では用語「約」は、所定の数値の+/-5%を意味する。

【００２３】

ROC曲線の水平軸は、偽陽性の割合と共に増加する（1-特異性）を示している。該曲線の縦軸は、真陽性の割合と共に増える感度を示す。従って、特定の選択されたカットオフに関して、（1-特異性）の値を決定し、対応する感度が得られる。ROC曲線下の面積は、測定されたマーカーレベルが疾患又は症状の正確な同定を可能にする可能性の指標である。従って、ROC曲線下の面積は試験の有効性を決定するために使用できる。

【００２４】

ある実施態様では、パネルの1以上のマーカーの特定の閾値は、対象から得られたマーカーレベルのプロファイルが特定の診断/予後診断の指標であるかどうかを決定するためには頼みにならない。むしろ、本発明は、単一物全体としてのマーカーパネル「プロファイル」の評価を利用することができる。かかるマーカーパネルでの特定の「フィンガープリント」パターンの変化は、実質的に、特定の診断又は予後診断の指標として働く。本明細書で議論したように、変化のパターンは、単一の試料から得られるか、又はパネル（あるいは、パネル応答値）の1以上のメンバーの一時的変換から得られる。本明細書に記載のパネルは、一組のマーカーを意味する。

【００２５】

本明細書で後述するように、パネル応答値は、好ましくは、マーカーの特定のパネル1の感度（すなわち、真陽性）、対、様々なカットオフでのパネルの1-（特異性）（すなわち、偽陽性）についてROC曲線をプロットすることによって決定される。これらの方法では、診断又は予後診断の（数字的なスコアとして又はパーセンテージリスクとしてのいずれかで表現される）全体的な可能性を提供するために、対象由来のマーカー測定のプロフィルが一緒に考慮される。かかる実施態様では、マーカーのあるサブセットは、1患者の特定の診断/予後診断を示すために十分であり、一方、マーカーの異なったサブセットでの増加は、別の患者における同一又は異なった診断/予後診断を示すには十分であろう。重み係数は、例えば、マーカーが特定の診断/予後診断を同定する点で特に高い有用性のマーカーである時には、パネルの1以上のマーカーに適用してもよく、ある所定のレベルで、それのみで陽性の結果を示唆するために十分であるように、重み付けされる。同様に、重み係数は、特定のマーカーのどの所定のレベルも陽性の結果を示唆するには十分でないことを与えることがあるが、別のマーカーが分析に役立つ時に、ある結果を示唆するのみである。

【００２６】

ある実施態様では、マーカー及び/又はマーカーパネルは、少なくとも約70%の特異性、より好ましくは少なくとも約80%の特異性、更により好ましくは少なくとも約85%の特異性、更により好ましくは少なくとも約90%の特異性、及び最も好ましくは少なくとも約95%の特異性と組み合わせて、少なくとも約70%の感度、より好ましくは少なくとも約80%の感度、更により好ましくは少なくとも約85%の感度、更により好ましくは少なくとも約90%の感度、及び最も好ましくは少なくとも約95%の感度を示すように選択される。特に好ましい実施態様では、感度及び特異性は、少なくとも約75%、より好ましくは少なくとも約80%、更により好ましくは少なくとも約85%、更により好ましくは少なくとも約90%及び最も好ましくは少なくとも約95%である。この文脈で用語「約」は、所定の数値の+/-5%を意味する。

【００２７】

他の実施態様では、疾患のリスクを予測し又はその診断をする試験能力の指標として、

陽性尤度比、陰性尤度比、オッズ比、又はハザード比が使用される。陽性尤度比の場合には、1の値は、陽性の結果が「疾患」及び「対照」群の両方における対象でおそらく同じである；1超の値は、陽性の結果が「疾患」群においてより可能性が高い；そして、1未満の値は、陽性の結果が「対照」群においてより可能性が高い、ことを示している。陰性尤度比の場合には、1の値は、陰性の結果が「疾患」及び「対照」群の両方における対象でおそらく同じである；1超の値は、陰性の結果が試験群においてより可能性が高い；そして、1未満の値は、陰性の結果が「対照」群においてより可能性が高い、ことを示している。ある好ましい実施態様では、マーカー及び/又はマーカーパネルは、好ましくは、少なくとも約1.5以上又は約0.67未満、より好ましくは少なくとも約2以上又は約0.5未満、更により好ましくは少なくとも約5以上又は約0.2未満、なお更により好ましくは少なくとも約10以上又は約0.1未満、及び最も好ましくは少なくとも約20以上又は約0.05未満、の陽性尤度比又は陰性尤度比を示すように選択される。この文脈で用語「約」は、所定の数値の+/-5%を意味する。

【００２８】

オッズ比の場合には、1の値は、陽性の結果が「疾患」及び「対照」群の両方における対象でおそらく同じである；1超の値は、陽性の結果が疾患群においてより可能性が高い；そして、1未満の値は、陽性の結果が対照群においてより可能性が高い、ことを示している。ある好ましい実施態様では、マーカー及び/又はマーカーパネルは、好ましくは、少なくとも約2以上又は約0.5未満、より好ましくは少なくとも約3以上又は約0.33未満、更により好ましくは少なくとも約4以上又は約0.25未満、なお更により好ましくは少なくとも約5以上又は約0.2未満、及び最も好ましくは少なくとも約10以上又は約0.1未満、のオッズ比を示すように選択される。この文脈で用語「約」は、所定の数値の+/-5%を意味する。

【００２９】

ハザード比の場合には、1の値は、エンドポイント（例えば死）の相対的リスクが「疾患」及び「対照」群の両方において同じである；1超の値は、該リスクが疾患群においてより大きい；そして、1未満の値は、該リスクが対照群においてより大きい、ことを示している。ある好ましい実施態様では、マーカー及び/又はマーカーパネルは、好ましくは、少なくとも約1.1以上又は約0.91未満、より好ましくは少なくとも約1.25以上又は約0.8未満、更により好ましくは少なくとも約1.5以上又は約0.67未満、なお更により好ましくは少なくとも約2以上又は約0.5未満、及び最も好ましくは少なくとも約2.5以上又は約0.4未満、のハザード比を示すように選択される。この文脈で用語「約」は、所定の数値の+/-5%を意味する。

【００３０】

当業者は、診断又は予後診断の指標を、将来の臨床的予後の診断的リスク又は予後的リスクと関連付けることは、統計的分析である、ことを理解するだろう。例えば、Xより大きなレベルのマーカーは、統計的有意性のレベルによって決定されるように、患者が、X以下のレベルを有する患者よりも逆の予後により罹患しそうであることを示唆することがある。更に、ベースラインからのマーカー濃度の変化は患者の予後を反映し、マーカーレベルの変化の程度は逆の事象の重度に関連することがある。統計的有意性は、一般に、2以上の集団を比較し、信頼区間及び/又はp値を測定することによって決定される。例えば、Dowdy and Wearden, Statistics for Research, John Wiley & Sons, New York, 1983参照。本発明の好ましい信頼区間は、90%、95%、97.5%、98%、99%、99.5%、99.9%及び99.99%であるが、好ましいp値は、0.1、0.05、0.025、0.02、0.01、0.005、0.001及び0.0001である。

【００３１】

更に他の実施態様では、診断的又は予後診断的マーカーの複数の決定がなされ、該マーカーの一時的な変化は、診断又は予後診断を決定するために使用することができる。例えば、対象試料のマーカー濃度は、初期時間に決定し、再び、2番目の時間に第2の対象試料から決定することができる。かかる実施態様において、初期時間から2番目の時間までの

マーカーの増加は、特定の診断又は特定の予後診断の指標となり得る。同様に、初期時間から2番目の時間までのマーカーの減少は、特定の診断又は特定の予後診断の指標となり得る。

【００３２】

本明細書で使用される用語「試料」は、問題となっている患者のような対象の、診断、予後診断又は評価の目的のために得られる体液の試料を言う。好ましい試験試料は、血液、血清、血漿、脳脊髄液、尿、唾液、痰及び胸水を含む。加えて、当業者は、試験試料の中には分画又は精製手段、例えば全血の血清又は血漿成分への分離、に従って容易に分析されるものがあることを理解するだろう。

【００３３】

従って、本発明の好ましい実施態様では、試料は、血液試料、血清試料、血漿試料、脳脊髄液試料、唾液試料、及び尿試料又は前記試料の任意の抽出物を含む郡より選ばれる。好ましくは、試料は血液試料であり、最も好ましくは血清試料又は血漿試料である。

【００３４】

本明細書で使用される用語「患者」は、医療的ケアを受ける、又は疾患のために医療的ケアを受けるべきである、生きているヒト又は非-ヒト生物を言う。このことは、病気の兆候について研究されている未確定の病気を有する人を含む。従って、本明細書に記載の方法及びアッセイは、ヒト及び動物の疾患の両方に適用可能である。

【００３５】

本明細書で診断的及び予後診断的マーカーの使用に関連して使用される用語「関連付けること」は、患者のマーカー（複数）の存在又は量を、所定の症状に罹患していることが知られている、又はそのリスクにあることが知られている人あるいは所定の症状のないことが知られている人の存在又は人数と比較することを言う。上で議論したように、患者試料のマーカーレベルは、特定の診断と関連することが知られているレベルと比較することができる。試料のマーカーレベルは、診断と関連付けられてきたと言われている；すなわち、当業者は、患者が特定の種類の診断に罹患しその結果反応するかを決定するためのマーカーレベルを使用することができる。あるいは、試料のマーカーレベルは、優れた予後（例えば、疾患の非存在等）と関連することが知られているマーカーレベルと比較することができる。好ましい実施態様では、マーカーレベルのパネルは、世界的規模の可能性又は特定の予後に関連付けられる。

【００３６】

呼吸困難（dyspnea）もしくは呼吸困難（dyspnoea）又は息切れ（SOB）は、米国胸部疾患協会によって「強度が変動する質的に明確に異なった感覚から成る呼吸不安の主観的経験」と定義された（American Heart Society 1999. Am J Respir Crit Care Med 159: 321-40）。それは、多数の内科的疾患の一般的症状、特に心血管及び呼吸器系に関連するものである。これは、閉塞性の肺疾患（例えば、気管支炎、COPD）、肺炎、敗血症、心筋症、心疾患及び虚血性心疾患を含む。外傷又は明らかな心筋梗塞症（MI）から起こるSOBを有する患者は、本発明の対象ではない。

【００３７】

急性心疾患（AHF）は、症状の急激な発症及び異常な心臓機能の兆候として定義されている。以前の心臓病と共に起こることもあり、又はそれと共に起こらないこともある。心不全は、心臓収縮又は心臓拡張の不全、心臓リズムの異常に関連し、あるいは前負荷及び後負荷の不整合に関連し得る。AHFは、急性のデノボとして（以前に知られた心不全を有さない患者の新たなAHFの発症）又は慢性心臓障害の急性代償障害として、それ自体存在し得る（Nieminen他, 2005. Eur Heart J 26: 384-416; Dickstein他, 2008. Eur Hear J 29: 2388-442）。

【００３８】

本発明の文脈におけるADMは、アドレノメジュリンもしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメントに関する。ADMの前駆体の好ましいフラグメントは中央領域プロADM（MR-プロADM）である。プロADM24-71（又はプレプロADM45-92）は、本発明

の文脈における特に好ましいマーカーペプチドである。

【００３９】

マーカーペプチドの「フラグメント」は、少なくとも12アミノ酸長、好ましくは6アミノ酸残基長のフラグメントに関する。

【００４０】

本発明の文脈における用語「レベル」は、患者から採取された試料中のマーカーペプチドの濃度に関する（好ましくは、重量/体積; w/v）として表わされる。

【００４１】

本明細書における用語「予後」は、例えば所定の時間、例えば、3日、5日、10日、14日、20日、3週間、4週間、30日、45日、60日、90日、3ケ月、6ケ月、1年、好ましくは30日の後の患者の生存に関する。

【００４２】

本発明の文脈おける用語「機能的予後」は、疾患の重度に関する、すなわち、所定の時間、例えば、3日、5日、10日、14日、20日、3週間、4週間、30日、45日、60日、90日、3ケ月、6ケ月、1年、好ましくは30日の後の患者の健康状態に関する。

【００４３】

本明細書におけるマーカーペプチドのレベルを決定すること（又は測定もしくは検出すること）は、以下に説明するように、検出方法及び/又は診断アッセイを用いて行われる。

【００４４】

本明細書の「アッセイ」又は「診断アッセイ」は、診断の分野に適用される任意の種類でよい。かかるアッセイは、ある親和性を有する1以上の捕獲プローブへの、検出されることになる検体の結合に基づくことができる。 捕獲分子と標的分子又は問題の分子との間の相互作用に関して、親和定数は、好ましくは $10^8$ $M^{-1}$超である。

【００４５】

本発明の文脈では、「捕獲分子」は、標的分子又は問題の分子、すなわち、試料由来の検体（すなわち、本発明の文脈では心血管ペプチド（複数））に結合するために使用することができる分子である。従って、捕獲分子は、標的分子又は問題の分子に特異的に結合するために、空間的に及び表面特性、例えば、表面電荷、疎水性、親水性、ルイスドナー及び/又はアクセプターの存在又は非存在の点から、十分に形作られていなければならない。その結果、その結合は、例えば、イオン性、ファンデルワールス、pi-pi、シグマ-pi、疎水性又は水素結合相互作用、あるいは上記の捕獲分子と標的分子又は問題の分子との間の相互作用の2以上の組合せによって介在され得る。本発明の文脈では、捕獲分子は、例えば、核酸分子、糖分子、RNA分子、タンパク質、抗体、ペプチド又は糖タンパク質を含む群より選ばれる。好ましくは、該捕獲分子は、標的又は問題の分子に十分な親和性を有する抗体のフラグメントを含む、そして組換え抗体又は組換え抗体のフラグメント、並びに前記抗体の化学的及び/又は生化学的に修飾された誘導体あるいはその少なくとも12アミノ酸長を有する可変鎖由来のフラグメントを含む、抗体である。

【００４６】

好ましい検出方法は、様々な形式での免疫アッセイ、例えば、ラジオイムノアッセイ（RIA）、化学発光-及び蛍光-免疫アッセイ、酵素結合免疫アッセイ（ELISA）、ルミネックス型Bビーズアッセイ、タンパク質マイクロアレイアッセイ、及び迅速試験形式、例えばイムノクロマト法テストストリップを含む。

【００４７】

アッセイは、均一でも不均一なアッセイでもよく、競争的及び非-競争的なサンドイッチアッセイでよい。特に好ましい実施態様では、アッセイは、サンドイッチアッセイの形態にある非-競争的免疫アッセイである、そこでは、検出される及び/又は定量されるべき分子が第1抗体及び第2抗体に結合する。第1抗体は、固相、例えばビーズ、ウェル又はその他の容器の表面、チップ又はストリップに結合し、第2抗体は、例えば色素、放射性同位体又は反応性もしくは触媒的に活性な部分で標識された抗体である。従って、検体に結

合された標識された抗体の量は、好適な方法によって測定される。「サンドイッチアッセイ」と関連する一般的な組成物及び方法は、十分に確立されており、当業者に知られている（The Immunoassay Handbook, David Wild著, Elsevier LTD, Oxford; 第3版 (May 2005), ISBN-13: 978-0080445267; Hultschig C.他, Curr Opin Chem Biol. 2006 Feb; 10(1): 4-10. PMID: 16376134)、これらは参考文献として本明細書に援用されている）。

【００４８】

特に好ましい実施態様では、アッセイは、2つの捕獲分子、好ましくは液状反応混合物中に懸濁物としていずれも存在する抗体であって、2つの捕獲分子の検体への結合時に、試料を含む溶液中の形成されたサンドイッチ複合体の検出を可能にする測定可能なシグナルが生じるように、第1の標識成分が第1の捕獲分子に結合され、該第1の標識成分が蛍光もしくは化学発光-抑制又は増幅に基づく標識系の一部であり、該マーキング系の第2の標識成分が第2の捕獲分子に結合される。

【００４９】

更により好ましくは、前記の標識系は、蛍光色素又は化学発光色素、特にシアニン類の色素と組合せて、希土類クリプタート又は希土類キレートを含む。

【００５０】

本発明の文脈では、蛍光系アッセイは、色素の使用を含み、例えば、FAM (5-又は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ナート (FITC)、IRD-700/800、シアニン色素、例えばCY3、CY5、CY3.5、CY5.5、Cy7、キサンテン、6-カルボキシ-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 (R6G5)、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色素、例えばBODIPY TMR、オレゴングリーン、クマリン、例えばウンベリフェロン、ベンズイミド、例えばヘキスト33258; フェナントリジン、例えばテキサスレッド、ヤキマ・イエロー(Yakima Yellow）、アレクサ・フルオロ（Alexa Fluor）、PET、臭化エジチウム、アクリジン色素、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、ポリメチン色素等を含む群から選ばれる。

【００５１】

本発明の文脈では、蛍光発光系アッセイは、第551-562頁の引用を含み、本明細書に援用されている、Kirk-Othmer, Encyclopedia of chemical technology, 第4版, 編集責任者, J. I. Kroschwitz; 編集者M. Howe-Grant, John Wiley & Sons, 1993, vol.15, p. 518-562における化学発光物質について記載された物理的原理に基づく色素の使用を含む。好ましい化学発光色素はアクリジニウムエステルである。

【００５２】

患者の試料中の1以上のマーカーペプチド（もしくはそのフラグメント又はその前駆体もしくはそのフラグメント）のレベル、すなわち濃度は、患者の予後診断又はリスクの評価に役立つ。例えば、上記の閾値を超えるマーカーペプチドの濃度は、患者の逆の予後又は高いリスクの指標である。かかる閾値は、MR-プロADMについては、好ましくは約0.5～5.0 pmol/l、より好ましくは1.0～2.5 pmol/lの範囲にあり、最も好ましくは1.985 nmol/lであり、NT-プロBNPについては、約250～15000 pg/ml、より好ましくは5000～15000 pg/mlの範囲にあり、最も好ましくは10472 pg/mlである。

【００５３】

本発明の別の実施態様では、患者のリスク及び/又は予後は、マーカーペプチドの患者の個々のレベルを、健康な集団のあるパーセンタイル（例えば97.5パーセンタイル）に関連付けることによって決定される。

【００５４】

カプラン・マイヤー推定値は、患者の予後診断又はリスク（例えば疾病率）の評価又は予測のために使用することができる。

【００５５】

配列

アドレノメジュリン（プレ-プロ-アドレノメジュリン）の前駆体ペプチドのアミノ酸配列は配列番号1に示される。プロ-アドレノメジュリンは、プレ-プロ-アドレノメジュリンの配列のアミノ酸残基22～185に関する。プロ-アドレノメジュリン（プロ-ADM）のアミノ酸配列は、配列番号2で示される。プロ-ADM N-末端の20ペプチド（PAMP）は、プレ-プロADMのアミノ酸残基22～41に関する。PAMPのアミノ酸配列は、配列番号3で示される。MR-プロアドレノメジュリン（MR-プロ-ADM）は、プレ-プロADMのアミノ酸残基45～92に関する。MR-プロ-ADMのアミノ酸配列は、配列番号4で示される。成熟アドレノメジュリン（ADM）のアミノ酸配列は、配列番号5で示される。

【００５６】

脳ナトリウム利尿ペプチド（プレ-プロ-BNP）の134個のアミノ酸前駆体ペプチドの配列は、配列番号6で示される。プロ-BNPは、プレ-プロ-BNPのアミノ酸残基27～134に関する。プロ-BNPの配列は、配列番号7で示される。プロ-BNPは、N-末端プロ-BNP（NT-プロ-BNP）及び成熟BNPに開裂される。NT-プロo-BNPは、アミノ酸残基27～102を含み、その配列は配列番号8に示される。配列番号9は、プレ-プロ-BNPのアミノ酸残基103～134を含むBNPの配列を示す。

【００５７】

【表１】

**配列番号１（プレ-プロ-ADMのアミノ酸配列）：**

```
1      MKLVSVALMY LGSLAFLGAD TARLDVASEF RKKWNKWALS RGKRELRMSS
51     SYPTGLADVK AGPAQTLIRP QDMKGASRSP EDSSPDAARI RVKRYRQSMN
101    NFQGLRSFGC RFGTCTVQKL AHQIYQFTDK DKDNVAPRSK ISPQGYGRRR
151    RRSLPEAGPG RTLVSSKPQA HGAPAPPSGS APHFL
```

**配列番号２（プロ-ADMのアミノ酸配列）：**

```
1      ARLDVASEFR KKWNKWALSR GKRELRMSSS YPTGLADVKA GPAQTLIRPQ
51     DMKGASRSPE DSSPDAARIR VKRYRQSMNN FQGLRSFGCR FGTCTVQKLA
101    HQIYQFTDKD KDNVAPRSKI SPQGYGRRRR RSLPEAGPGR TLVSSKPQAH
151    GAPAPPSGSA PHFL
```

【００５８】

【表２】

配列番号３（プロ-ADM N20のアミノ酸配列）：

1 ARLDVASEFR KKWNKWALSR

配列番号４（MR-プロ-ADMのアミノ酸配列）：

1 ELRMSSSYPT GLADVKAGPA QTLIRPQDMK GASRSPEDSS PDAARIRV

配列番号５（ADMのアミノ酸配列）：

1 YRQSMNNFQG LRSFGCRFGT CTVQKLAHQI YQFTDKDKDN VAPRSKISPQ
51 GY

配列番号６（プレ-プロ-BNPのアミノ酸配列）：

1 MDPQTAPSRA LLLLLFLHLA FLGGRSHPLG SPGSASDLET SGLQEQRNHL
51 QGKLSELQVE QTSLEPLQES PRPTGVWKSR EVATEGIRGH RKMVLYTLRA
101 PRSPKMVQGS GCFGRKMDRI SSSSGLGCKV LRRH

配列番号７（プロ-BNPのアミノ酸配列）：

1 HPLGSPGSAS DLETSGLQEQ RNHLQGKLSE LQVEQTSLEP LQESPRPTGV
51 WKSREVATEG IRGHRKMVLY TLRAPRSPKM VQGSGCFGRK MDRISSSSGL
101 GCKVLRRH

配列番号８（NT-プロ-BNPのアミノ酸配列）：

1 HPLGSPGSAS DLETSGLQEQ RNHLQGKLSE LQVEQTSLEP LQESPRPTGV
51 WKSREVATEG IRGHRKMVLY TLRAPR

配列番号９（BNPのアミノ酸配列）：

1 SPKMVQGSGC FGRKMDRISS SSGLGCKVLR RH

【実施例】

【００５９】

実施例１：臨床試験：15 登録センター-息切れ（shortness of brath）（SoB）及び急性心疾患（AHF）の患者を有する1641人の患者を集める

【００６０】

【表３】

表１：患者の概要

| 特徴 | 適切に呼吸ができない | BACH |
|---|---|---|
| 総登録者数 | 1,586 | 1,641 |
| 年齢 | 64+/-17 | 64+/-17 |
| 男性(%) | 56 | 52 |
| 女性(%) | 44 | 48 |
| 歴史(%) | | |
| CHF | 33 | 36 |
| AMI | 27 | 19 |
| COPD | 41 | 30 |
| 糖尿病 | 25 | 29 |

【００６１】
【表４】

表２：患者の追加のベースラインデータ

| 変数 | Non-AHF | | AHF | | p |
|---|---|---|---|---|---|
| | 平均 | SD | 平均 | SD | |
| 心拍数(bpm) | 93 | 22 | 89 | 25 | 0.005 |
| 温度(C) | 36,8 | 0,7 | 36,7 | 0,7 | 0.039 |
| 最大血圧(mmHg) | 140 | 27 | 143 | 32 | 0.027 |
| 最低血圧(mmHg) | 80 | 16 | 83 | 19 | <0.001 |
| BMI(kg/m2) | 30 | 9 | 29 | 8 | 0.035 |

【００６２】
また、患者の概要については図10参照。
【００６３】
試験事項：
－患者は、外傷由来でないSoBを有するか、明らかな心筋梗塞症（MI）を有し、透析状態にない、救急診療部（ED）に送られた患者を含んだ
－同意後、心疾患及び/又は肺炎の可能性のMD評価
－2人の別個の心臓内科医は、最終の退院後に最終的な診断を同意した。
－生存者のための90日間のフォローアップ：「90日以内にすべての患者は死亡を招く」
【００６４】
AHFの生存-継続的な予測因子を伴うコックス回帰の結果：
診断的精度：MR-プロADM 73.5%対BNP 60.8% (p<0.001)
対NT-プロBNP 63.6% (p<0.001)
【００６５】

【表５】

表３：MR-プロADMは、90日死亡を予測するためのBNP及びNT-プロBNPより優れている(Cox)

| 予測因子(単変量) | $Chi^2$統計値 | p | cインデックス |
|---|---|---|---|
| log MR-プロADM | 31.0 | <0.001 | 0.669 |
| log BNP | 7.1 | 0.008 | 0.596 |
| log NT-プロBNP | 17.1 | <0.001 | 0.654 |

【００６６】
【表６】

表４：MR-プロADMはBNP又はNT-プロBNPに有意に加えるが、BNPもNT-プロBNPもMR-プロADMに加えない

| | $Chi^2$統計値 | p |
|---|---|---|
| MR-プロADMをBNPに加える | 23.9 | <0.0001 |
| MR-プロADMをNT-プロBNPに加える | 15.3 | <0.0001 |
| BNPをMR-プロADMに加える | 0.0 | 0.906 |
| NT-プロBNPをMR-プロADMに加える | 1.1 | 0.291 |

【００６７】
AHFの生存-多変数コックス回帰の結果：
【００６８】
【表７】

表５：MR-プロADMはCox回帰を用いる生存モデルにおいてBNPより重要である

| 予測因子(多変量) | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| log MR-プロADM | 14.0 | 5.0-39.4 | <0.001 |
| log BNP | 1.0 | 0.5-2.0 | 0.906 |

【００６９】
【表８】

表６：MR-プロADMはCox回帰を用いる生存モデルにおいてNT-プロBNPより重要である

| 予測因子(多変数) | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| log MR-プロADM | 10.4 | 3.3-32.7 | <0.001 |
| log NT-プロBNP | 1.4 | 0.7-2.6 | 0.295 |

【００７０】
AHFの生存-トロポニン上昇を伴うコックスモデル
トロポニン値は、上昇した患者107（20.9%）の511～568HF患者で得た。
【００７１】

【表９】

表７：３つのマーカーを有するモデルではトロポニン及びMR-プロADMは予後有用性を提供するがBNPは提供しない

| 予測因子(多変数) | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| log MR-プロADM | 8.5 | 2.7-26.5 | <0.001 |
| log BNP | 0.9 | 0.5-1.9 | 0.812 |
| 高値のTn | 2.6 | 1.5-4.5 | <0.001 |

【００７２】
【表１０】

表８：３つのマーカーを有するモデルではトロポニン及びMR-プロADMは予後有用性を提供するがNT-プロBNPは提供しない

| 予測因子(多変数) | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| log MR-プロADM | 7.5 | 2.1-26.4 | <0.001 |
| log NT-プロBNP | 1.1 | 0.6-2.2 | 0.295 |
| 高値のTn | 2.6 | 1.5-4.4 | <0.001 |

【００７３】
あたかも上記の局所的な正常範囲が上昇したように臨床的なlabトロポニン値（TnI又はTnT）を判断した。
【００７４】
【表１１】

表９：MR-プロADMはトロポニンに有意に加え、トロポニンはMR-プロADMに有意に加える

| | $Chi^2$統計値 | p |
|---|---|---|
| トロポニンをMR-プロADMに加える | 10.33 | 0.0013 |
| MR-プロADMをトロポニンに加える | 16.41 | <0.0001 |

【００７５】
AHFの生存-MR-プロADM四分位
リスクは、MR-プロADMの最も高い四分位において大きかった。図1及び2、及び表10及び11参照。
【００７６】

【表１２】

表10：

| 四分位数 | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| 第１ | 1 | 参照 | |
| 第２ | 0.8 | 0.3-2.0 | 0.640 |
| 第３ | 1.1 | 0.5-2.5 | 0.822 |
| 第４ | 3.2 | 1.6-6.4 | 0.001 |

【００７７】
【表１３】

表11：

| 四分位数 | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| 第１～第３ | 1 | 参照 | |
| 第４ | 3.3 | 2.0-5.4 | <0.001 |

【００７８】
AHFの生存-BNP四分位
リスクは、BNPの最も高い四分位において大きかった。図3及び4、及び表12及び13参照。

【００７９】
【表１４】

表12：

| 四分位数 | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| 第１ | 1 | 参照 | |
| 第２ | 1.9 | 0.9-4.3 | 0.116 |
| 第３ | 1.2 | 0.5-2.9 | 0.668 |
| 第４ | 3.2 | 1.5-6.7 | 0.003 |

【００８０】
【表１５】

表13：

| 四分位数 | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| 第１～第３ | 1 | 参照 | |
| 第４ | 2.3 | 1.4-3.8 | <0.001 |

【００８１】
AHFの生存-NT-プロBNP四分位
リスクは、NT-プロBNPの最も高い四分位において大きかった。図5及び6、及び表14及び15参照。

【００８２】
【表１６】

表14：

| 四分位数 | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| 第１ | 1 | 参照 | |
| 第２ | 1.7 | 0.7-4.4 | 0.247 |
| 第３ | 2.5 | 1.0-6.0 | 0.043 |
| 第４ | 4.3 | 1.9-9.9 | <0.001 |

【００８３】
【表１７】

表15：

| 四分位数 | HR | 95%CI | p |
|---|---|---|---|
| 第１～第３ | 1 | 参照 | |
| 第４ | 2.5 | 1.5-4.1 | <0.001 |

【００８４】
AHFの生存-ROC曲線下の面積の比較
MR-プロADMは短期間（30日）の生存を非常によく予測する。図7、及び表16参照。
【００８５】
【表１８】

表16：

| AUC | 30日間 | 90日間 |
|---|---|---|
| MR-プロADM | 0.739 | 0.674 |
| NT-プロBNP | 0.641 | 0.664 |
| BNP | 0.555 | 0.606 |

【００８６】
SoBを有するすべての患者-プロADMのSoB有用性
【００８７】
【表１９】

表17：Cox回帰分析、MR-プロADMはすべてのSoB患者でうまく機能する

| 予測因子(単変量) | $Chi^2$統計値 | p | cインデックス |
|---|---|---|---|
| log MR-プロADM | 129.5 | <0.0001 | 0.755 |
| log BNP | 60.1 | <0.0001 | 0.691 |
| log NT-プロBNP | 83.7 | <0.0001 | 0.721 |

【００８８】

【表２０】

表18：Cox回帰分析、MR-プロADMはBNP及びNT-プロBNPより優れている

| | $Chi^2$統計値 | p |
|---|---|---|
| MR-プロADMをBNPに加える | 69.4 | <0.0001 |
| MR-プロADMをNT-プロBNPに加える | 46.6 | <0.0001 |
| BNPをMR-プロADMに加える | 0.1 | 0.731 |
| NT-プロBNPをMR-プロADMに加える | 1.5 | 0.229 |

【００８９】
対応するROCプロットは図8に示す。
【００９０】
AHFを有さない患者の生存-MR-プロADMの有用性
高いMR-プロADMは、AHFを有する及び有さない患者を強く予後診断する－AHFよりも非-AHFではなおさらである（相互関係p=0.005）。添付図9、及び表19及び20参照。
【００９１】
【表２１】

表19：

| AHF患者 | | |
|---|---|---|
| | AUC (90日間) | ROCからの最適カットポイント |
| MR-プロADM | 0.674 | 1.985 pmol/l |

【００９２】
【表２２】

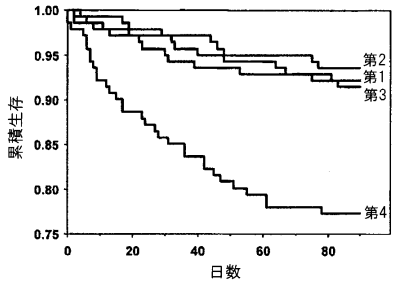
表20：

| 診断 | MR-プロADM | HR | 95% CI | p |
|---|---|---|---|---|
| 非-AHF | 低 ＜ 1.985 | 1 | 参照 | |
| | 高 ≧ 1.985 | 8.6 | 5.1-14.4 | <0.001 |
| AHF | 低 ＜ 1.985 | 1.7 | 1.1-2.7 | 0.027 |
| | 高 ≧ 1.985 | 5.7 | 3.6-8.9 | <0.001 |

【００９３】
試験の概要：
－MR-プロADMは、AHFを有する患者及びSoBを示す患者の強い予後診断である。
－MR-プロADMは、AHF、及びSoBを有するすべてのED患者の両方において、90日の死亡を予測するためには、BNP又はNT-プロBNPより優れている。
－MR-プロADMは、評価後の4週間内に短期間の予後を予測する点で、特に強い。
－すべてのこれらの結果は、トロポニンの調整によって影響を受けない。
－MR-プロADMは、BNP又はNT-プロBNPを超えてリスク階層化を著しく改善する。
－MR-プロADMの評価は、医療ケアの「前線に移動する」べきである患者を同定するために役立つことができる。

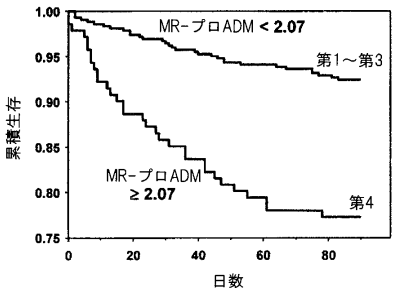
【図１】

Fig. 1



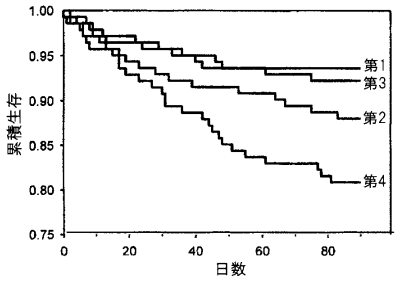

【図２】

Fig. 2



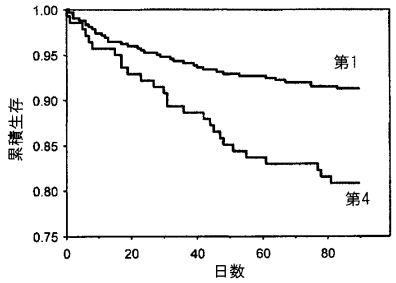

【図３】

Fig. 3



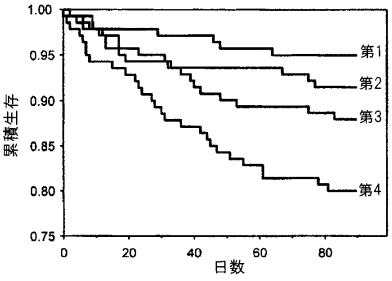

【図４】

Fig. 4



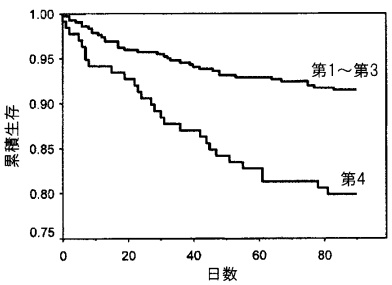

【図５】

Fig. 5



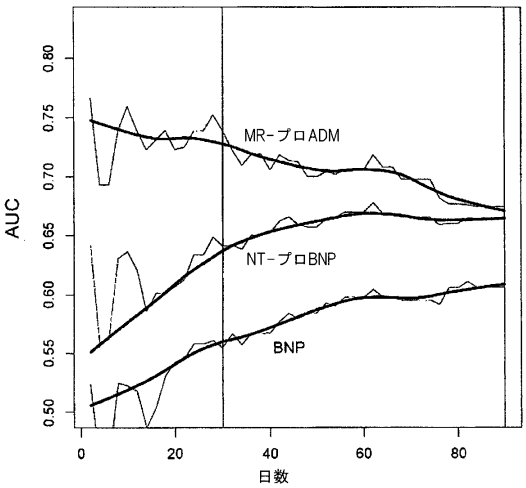

【図６】

Fig. 6



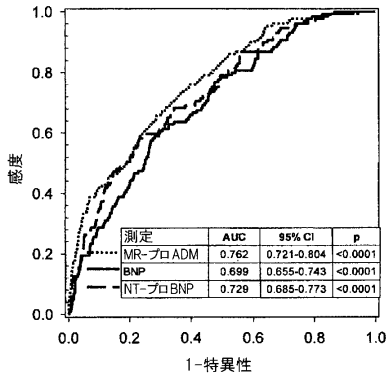

【図７】

Fig. 7



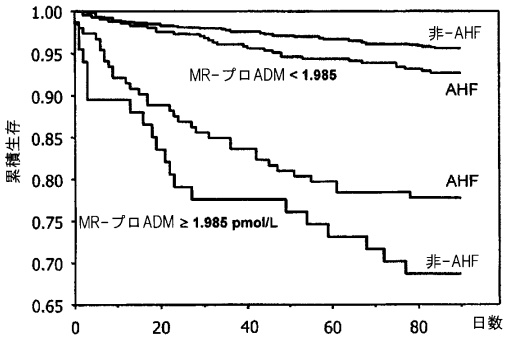
【図８】

Fig. 8



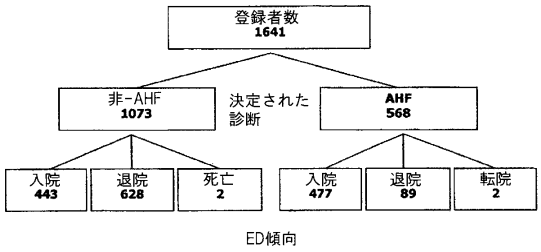

【図９】

Fig. 9




【図１０】

Fig. 10




【図１１】

Fig. 11

```
1     MKLVSVALMY LGSLAFLGAD TARLDVASEF RKKWNKWALS RGKRELRMSS
51    SYPTGLADVK AGPAQTLIRP QDMKGASRSP EDSSPDAARI RVKRYRQSMN
101   NFQGLRSFGC RFGTCTVQKL AHQIYQFTDK DKDNVAPRSK ISPQGYGRRR
151   RRSLPEAGPG RTLVSSKPQA HGAPAPPSGS APHFL
```

【図１２】

Fig. 12

```
1     ARLDVASEFR KKWNKWALSR GKRELRMSSS YPTGLADVKA GPAQTLIRPQ
51    DMKGASRSPE DSSPDAARIR VKRYRQSMNN FQGLRSFGCR FGTCTVQKLA
101   HQIYQFTDKD KDNVAPRSKI SPQGYGRRRR RSLPEAGPGR TLVSSKPQAH
151   GAPAPPSGSA PHFL
```

【図１３】

Fig. 13

```
1     ARLDVASEFR KKWNKWALSR
```

【図１４】

Fig. 14

```
1     ELRMSSSYPT GLADVKAGPA QTLIRPQDMK GASRSPEDSS
```

【図１５】

Fig. 15

```
1     YRQSMNNFQG LRSFGCRFGT CTVQKLAHQI YQFTDKDKDN VAPRSKISPQ
51    GY
```

【図１６】

Fig. 16

```
1     MDPQTAPSRA LLLLLFLHLA FLGGRSHPLG SPGSASDLET SGLQEQRNHL
51    QGKLSELQVE QTSLEPLQES PRPTGVWKSR EVATEGIRGH RKMVLYTLRA
101   PRSPKMVQGS GCFGRKMDRI SSSSGLGCKV LRRH
```

【図１７】

Fig. 17

```
1     HPLGSPGSAS DLETSGLQEQ RNHLQGKLSE LQVEQTSLEP LQESPRPTGV
51    WKSREVATEG IRGHRKMVLY TLRAPRSPKM VQGSGCFGRK MDRISSSSGL
101   GCKVLRRH
```

【図１８】

Fig. 18

```
1     HPLGSPGSAS DLETSGLQEQ RNHLQGKLSE LQVEQTSLEP LQESPRPTGV
51    WKSREVATEG IRGHRKMVLY TLRAPR
```

【図１９】

**Fig. 19**

1 SPKMVQGSGC FGRKMDRISS SSGLGCKVLR RH

【配列表】

0005584695000001.app

フロントページの続き

(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 100134784
弁理士 中村 和美
(72)発明者 ベルグマン，アンドレアス
ドイツ連邦共和国，１２３５１ ベルリン，バウムロイファーベーク ４７
(72)発明者 ハルトマン，オリバー
ドイツ連邦共和国，１０１１７ ベルリン，アウグストシュトラーセ ６

審査官 草川 貴史

(56)参考文献 国際公開第２００７／０１４６６７（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／０５５４９１（WO，Ａ１）
国際公開第２００８／０７４３１５（WO，Ａ１）
GEGENHUBER, COMPARATIVE EVALUATION OF B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE, MID-REGIONAL PRO-A-TYPE 以下備考, JOURNAL OF CARDIAL FAILURE, 米国, CHURCHILL LIVINGSTONE, ２００７年 ３月 ３日, V13 N1, P42-49, NATRIURETIC PEPTIDE, MID-REGIONAL PRO-ADRENOMEDULLIN, AND COPEPTIN TO PREDICT 1-YEAR MORTALITY
KHAN, PROGNOSTIC VALUE OF MIDREGIONAL PRO-ADRENOMEDULLIN IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, 米国, ELSEVIER, ２００７年 ４月 ３日, V49 N14, P1525-1532

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｇ０１Ｎ ３３／４８－３３／９８