

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-532423

(P2022-532423A)

(43)公表日 令和4年7月14日(2022.7.14)

| (51)国際特許分類        |                               | F I     |                                                                                                                                             | テーマコード (参考) |            |        |
|-------------------|-------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|--------|
| A 6 1 K           | 45/00 (2006.01)               | A 6 1 K | 45/00                                                                                                                                       | Z N A       | 2 G 0 4 5  |        |
| A 6 1 K           | 39/395 (2006.01)              | A 6 1 K | 39/395                                                                                                                                      | N           | 4 B 0 6 3  |        |
| A 6 1 P           | 43/00 (2006.01)               | A 6 1 P | 43/00                                                                                                                                       | 1 1 1       | 4 C 0 8 4  |        |
| A 6 1 P           | 9/00 (2006.01)                | A 6 1 P | 9/00                                                                                                                                        |             | 4 C 0 8 5  |        |
| A 6 1 P           | 9/10 (2006.01)                | A 6 1 P | 9/10                                                                                                                                        |             |            |        |
|                   |                               | 審査請求    | 未請求                                                                                                                                         | 予備審査請求      | 未請求 (全71頁) | 最終頁に続く |
| (21)出願番号          | 特願2021-568564(P2021-568564)   | (71)出願人 | 597160510<br>リジェネロン・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド<br>REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.<br>アメリカ合衆国10591-6707<br>ニューヨーク州タリータウン、オールド・ソー・ミル・リバー・ロード777番 |             |            |        |
| (86)(22)出願日       | 令和2年5月16日(2020.5.16)          | (74)代理人 | 100105957<br>弁理士 恩田 誠                                                                                                                       |             |            |        |
| (85)翻訳文提出日        | 令和3年12月20日(2021.12.20)        | (74)代理人 | 100068755<br>弁理士 恩田 博宣                                                                                                                      |             |            |        |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2020/033315             | (74)代理人 | 100142907<br>弁理士 本田 淳                                                                                                                       |             |            |        |
| (87)国際公開番号        | WO2020/236670                 | (74)代理人 | 100152489                                                                                                                                   |             |            |        |
| (87)国際公開日         | 令和2年11月26日(2020.11.26)        |         |                                                                                                                                             |             |            |        |
| (31)優先権主張番号       | 62/849,670                    |         |                                                                                                                                             |             |            |        |
| (32)優先日           | 令和1年5月17日(2019.5.17)          |         |                                                                                                                                             |             |            |        |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                        |         |                                                                                                                                             |             |            |        |
| (31)優先権主張番号       | 62/933,181                    |         |                                                                                                                                             |             |            |        |
| (32)優先日           | 令和1年11月8日(2019.11.8)          |         |                                                                                                                                             |             |            |        |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                        |         |                                                                                                                                             |             |            |        |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA |         |                                                                                                                                             |             |            |        |
|                   |                               | 最終頁に続く  |                                                                                                                                             |             |            |        |
|                   |                               | 最終頁に続く  |                                                                                                                                             |             |            |        |

(54)【発明の名称】 心血管系リスクを減らすためのゲノムに基づく方法

(57)【要約】

本開示は、P C S K 9 阻害剤療法への応答に関連する遺伝的プロファイルを有する患者にP C S K 9 阻害剤を投与することによって心血管系リスクを減らす方法を提供する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

心血管主要有害事象（MACE）のリスクがある患者を治療する方法であって、冠状動脈疾患多遺伝子リスクスコア（CAD-PRS）が冠状動脈疾患に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含む、前記患者のCAD-PRSを決定することと；患者が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも大きいCAD-PRSを有する場合、MACEのリスクが高いと前記患者を特定することと；前記患者がMACEのリスクが高いと特定された場合に、プロプロテインコンバーターゼサブチリシン／ケキシニン9型（PCSK9）阻害剤を患者に投与することを含む、前記方法。

**【請求項 2】**

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上位30%である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上端五分位数である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上端十分位数である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記参照母集団が少なくとも100人の患者を含む、請求項2～4のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記参照母集団が少なくとも1,000人の患者を含む、請求項2～4のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記参照母集団が少なくとも5,000人の患者を含む、請求項2～4のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記参照母集団が少なくとも10,000人の患者を含む、請求項2～4のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記参照母集団が祖先群のメンバーについて充実している、請求項2～4のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記参照母集団が、ヨーロッパ人の祖先群、アフリカ人の祖先群、混合アメリカ人の祖先群、東アジア人の祖先群、または南アジア人の祖先群からなる群から選択される祖先群のメンバーについて充実している、請求項9に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記祖先群が自己報告される、請求項9または請求項10に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記祖先群が祖先の主成分に由来する、請求項9または請求項10に記載の方法。

**【請求項 13】**

前記遺伝子変異体が一塩基多型（SNP）、挿入、欠失、構造変異体、またはコピー数変異である、請求項1に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記複数の遺伝子変異体が前記参照母集団における遺伝子変異体の実績を計算し、最も実績を積んでいる遺伝子変異体を選択することによって決定される、請求項1に記載の方法。

**【請求項 15】**

遺伝子変異体の実績が、統計的有意性、関連の強さ、及び／または確率分布に基づいて冠

10

20

30

40

50

状動脈疾患のリスクに関して算出される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記 CAD-PRS が LD Pred 法を使用して算出される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

原因マーカーの割合 ( $p$ ) が 0.001 に設定され、前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 6,500,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記 CAD-PRS がブルーニング及び閾値化の方法を使用して算出される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

$p$  値の閾値が  $5 \times 10^{-8}$  であり、 $r^2$  値が 0.2 である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

$p$  値の閾値が  $5 \times 10^{-2}$  であり、 $r^2$  値が 0.8 である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 20 の遺伝子変異体を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 22】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 1,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 23】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 10,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 24】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 100,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 25】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 1,000,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 26】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 6,500,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 27】

前記 PRS が前記患者から得られた生体試料から決定され、前記生体試料が、血液、精液、唾液、尿、糞便、毛髪、歯、骨、組織、または細胞を含む、請求項 1~21 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 28】

前記生体試料が血液を含む、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

さらに、前記患者の血清低密度リポタンパク質 (LDL) レベルを決定することと、前記患者がさらに少なくとも約  $100 \text{ mg/dL}$  の血清 LDL レベルを有する場合に MACE のリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項 1~28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 30】

さらに、前記患者の血清リポタンパク質 (a) (LPA または LP(a)) のレベルを決定することと、前記患者が少なくとも約  $30 \text{ mg/dL}$  の血清 LPA レベルをさらに有する場合に MACE のリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項 1~28 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 31】

さらに、前記患者の血清リポタンパク質 (a) (LPA または LP(a)) のレベルを決定することと、前記患者が少なくとも約  $50 \text{ mg/dL}$  の血清 LPA レベルをさらに有す

10

20

30

40

50

る場合にMACEのリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項1～28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

さらに、前記患者の血清LDLレベル及びLPAレベルを決定することと、前記患者が少なくとも約100mg/dLの血清LDLレベル及び少なくとも約30mg/dLの血清LPAレベルをさらに有する場合にMACEのリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項1～28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項33】

さらに、前記患者の血清LDLレベル及びLPAレベルを決定することと、前記患者が少なくとも約100mg/dLの血清LDLレベル及び少なくとも約50mg/dLの血清LPAレベルをさらに有する場合にMACEのリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項1～28のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項34】

前記患者が以前にMACEを有していた、請求項1～33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項35】

前記患者が高用量のスタチンを投与されたことがある、または現在投与されている、請求項1～34のいずれか1項に記載の方法。

【請求項36】

前記PCSK9阻害剤がアリロクマブである、請求項1～35のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項37】

前記PCSK9阻害剤がエボロクマブまたはボコシズマブである、請求項1～35のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

MACEが、冠状動脈疾患(CAD)、心筋梗塞(MI)、不安定狭心症、虚血性発作、虚血による冠状動脈血管再生、不整脈、心血管死、心臓弁膜症、心筋症または鬱血性心不全を含む、請求項1～37のいずれか1項に記載の方法。

【請求項39】

心血管主要有害事象(MACE)のリスクが高い患者にて血清LDLのレベルを下げる方法であって、冠状動脈疾患多遺伝子リスクスコア(CAD-PRS)が冠状動脈疾患に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含む、前記患者のCAD-PRSを決定することと；患者が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも大きいCAD-PRSを有する場合、MACEのリスクが高いと前記患者を特定することと；前記患者がMACEのリスクが高いと特定された場合に、前記患者の血清LDLのレベルを下げるのに有効な量でプロプロテインコンバーゼサブチリン／ケキシン9型(PCSK9)阻害剤を前記対象に投与することを含む、前記方法。

30

【請求項40】

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上位30%である、請求項39に記載の方法。

【請求項41】

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上端五分位数である、請求項39に記載の方法。

40

【請求項42】

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上端十分位数である、請求項39に記載の方法。

【請求項43】

前記参照母集団が少なくとも1,000人の患者を含む、請求項39～42のいずれか1項に記載の方法。

【請求項44】

前記参照母集団が少なくとも5,000人の患者を含む、請求項39～42のいずれか1

50

項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記参照母集団が少なくとも 10,000 人の患者を含む、請求項 39～42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記参照母集団が祖先群のメンバーについて充実している、請求項 39～42 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記参照母集団が、ヨーロッパ人の祖先群、アフリカ人の祖先群、混合アメリカ人の祖先群、東アジア人の祖先群、または南アジア人の祖先群からなる群から選択される祖先群のメンバーについて充実している、請求項 46 に記載の方法。

10

【請求項 4 8】

前記祖先群が自己報告される、請求項 46 または請求項 47 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記祖先群が祖先の主成分に由来する、請求項 46 または請求項 47 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記遺伝子変異体が一塩基多型 (SNP)、挿入、欠失、構造変異体、またはコピー数変異である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記複数の遺伝子変異体が前記参照母集団における遺伝子変異体の実績を計算し、最も実績を積んでいる遺伝子変異体を選択することによって決定される、請求項 39 に記載の方法。

20

【請求項 5 2】

遺伝子変異体の実績が、統計的有意性、関連の強さ、及び／または確率分布に基づいて冠状動脈疾患のリスクに関して算出される、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記 CAD-PRS が LD Pred 法を使用して算出される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 5 4】

原因マーカーの割合 ( $p$ ) が 0.001 に設定され、前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 6,500,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 53 に記載の方法。

30

【請求項 5 5】

前記 CAD-PRS がブルーニング及び閾値化の方法を使用して算出される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 5 6】

$p$  値の閾値が  $5 \times 10^{-8}$  であり、 $r^2$  値が 0.2 である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 5 7】

$p$  値の閾値が  $5 \times 10^{-2}$  であり、 $r^2$  値が 0.8 である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 20 の遺伝子変異体を含む、請求項 51 に記載の方法。

40

【請求項 5 9】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 1,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 10,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 6 1】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 100,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 6 2】

50

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも1,000,000の遺伝子変異体を含む、請求項51に記載の方法。

【請求項63】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも6,500,000の遺伝子変異体を含む、請求項51に記載の方法。

【請求項64】

前記PRSが前記患者から得られた生体試料から決定され、前記生体試料が、血液、精液、唾液、尿、糞便、毛髪、歯、骨、組織、または細胞を含む、請求項39～57のいずれか1項に記載の方法。

【請求項65】

前記生体試料が血液を含む、請求項64に記載の方法。

【請求項66】

さらに、前記患者の血清低密度リポタンパク質（LDL）レベルを決定することと、前記患者がさらに少なくとも約100mg/dLの血清LDLレベルを有する場合にMACEのリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項39～65のいずれか1項に記載の方法。

【請求項67】

さらに、前記患者の血清リポタンパク質（a）（LPAまたはLP（a））のレベルを決定することと、前記患者が少なくとも約30mg/dLの血清LPAレベルをさらに有する場合にMACEのリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項39～65のいずれか1項に記載の方法。

【請求項68】

さらに、前記患者の血清リポタンパク質（a）（LPAまたはLP（a））のレベルを決定することと、前記患者が少なくとも約50mg/dLの血清LPAレベルをさらに有する場合にMACEのリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項39～65のいずれか1項に記載の方法。

【請求項69】

さらに、前記患者の血清LDLレベル及びLPAレベルを決定することと、前記患者が少なくとも約100mg/dLの血清LDLレベル及び少なくとも約30mg/dLの血清LPAレベルをさらに有する場合にMACEのリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項39～65のいずれか1項に記載の方法。

【請求項70】

さらに、前記患者の血清LDLレベル及びLPAレベルを決定することと、前記患者が少なくとも約100mg/dLの血清LDLレベル及び少なくとも約50mg/dLの血清LPAレベルをさらに有する場合にMACEのリスクが高いとして前記患者を特定することを含む、請求項39～65のいずれか1項に記載の方法。

【請求項71】

前記患者が以前にMACEを有していた、請求項39～70のいずれか1項に記載の方法。

【請求項72】

前記患者が高用量のスタチンを投与されたことがある、または現在投与されている、請求項39～71のいずれか1項に記載の方法。

【請求項73】

前記PCSK9阻害剤がアリロクマブである、請求項39～72のいずれか1項に記載の方法。

【請求項74】

前記PCSK9阻害剤がエボロクマブである、請求項39～72のいずれか1項に記載の方法。

【請求項75】

MACEが、冠状動脈疾患（CAD）、心筋梗塞（MI）、不安定狭心症、虚血性発作、

10

20

30

40

50

虚血による冠状動脈血管再生、不整脈、心血管死、心臓弁膜症、心筋症または鬱血性心不全を含む、請求項 39～74 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 76】

心血管主要有害事象（MACE）のリスクが高い患者にてリポタンパク質（a）（LPA または LP（a））のレベルを下げる方法であって、冠状動脈疾患多遺伝子リスクスコア（CAD-PRS）が冠状動脈疾患に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含む、前記患者の CAD-PRS を決定することと；患者が参照母集団から決定された閾値 CAD-PRS よりも大きい CAD-PRS を有する場合、MACE のリスクが高いと前記患者を特定することと；前記患者が MACE のリスクが高いと特定された場合に前記患者のリポタンパク質（a）のレベルを下げるのに有効な量でプロプロテインコンバーゼサプチリン／ケキシン 9 型（PCSK9）阻害剤を前記対象に投与することとを含む、前記方法。

10

【請求項 77】

前記 CAD-PRS 閾値スコアが参照母集団内の上位 30% である、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

前記 CAD-PRS 閾値スコアが参照母集団内の上端五分位数である、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 79】

前記 CAD-PRS 閾値スコアが参照母集団内の上端十分位数である、請求項 76 に記載の方法。

20

【請求項 80】

前記参照母集団が少なくとも 1,000 人の患者を含む、請求項 77～79 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 81】

前記参照母集団が少なくとも 5,000 人の患者を含む、請求項 77～79 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 82】

前記参照母集団が少なくとも 10,000 人の患者を含む、請求項 77～79 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 83】

前記参照母集団が祖先群のメンバーについて充実している、請求項 77～79 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 84】

前記参照母集団が、ヨーロッパ人の祖先群、アフリカ人の祖先群、混合アメリカ人の祖先群、東アジア人の祖先群、または南アジア人の祖先群からなる群から選択される祖先群のメンバーについて充実している、請求項 83 に記載の方法。

【請求項 85】

前記祖先群が自己報告される、請求項 83 または請求項 84 に記載の方法。

【請求項 86】

前記祖先群が祖先の主成分に由来する、請求項 82 または請求項 83 に記載の方法。

40

【請求項 87】

前記遺伝子変異体が一塩基多型（SNP）、挿入、欠失、構造変異体、またはコピー数変異である、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 88】

前記複数の遺伝子変異体が前記参照母集団における遺伝子変異体の実績を計算し、最も実績を積んでいる遺伝子変異体を選択することによって決定される、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 89】

遺伝子変異体の実績が、統計的有意性、関連の強さ、及び／または確率分布に基づいて冠

50

状動脈疾患のリスクに関して算出される、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 90】

前記 CAD-PRS が LD Pred 法を使用して算出される、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 91】

原因マーカーの割合 ( $p$ ) が 0.001 に設定され、前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 6,500,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 92】

前記 CAD-PRS がブルーニング及び閾値化の方法を使用して算出される、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 93】

$p$  値の閾値が  $5 \times 10^{-8}$  であり、 $r^2$  値が 0.2 である、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

$p$  値の閾値が  $5 \times 10^{-2}$  であり、 $r^2$  値が 0.8 である、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 95】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 70 の遺伝子変異体を含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 96】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 1,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 97】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 10,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 98】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 100,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 99】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 1,000,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 100】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 6,500,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 88 に記載の方法。

【請求項 101】

前記 PRS が前記患者から得られた生体試料から決定され、前記生体試料が、血液、精液、唾液、尿、糞便、毛髪、歯、骨、組織、または細胞を含む、請求項 76～94 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 102】

前記生体試料が血液を含む、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

前記患者が以前に MACE を有していた、請求項 76～102 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 104】

前記患者が高用量のスタチンを投与されたことがある、または現在投与されている、請求項 76～103 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 105】

前記 PCSK9 阻害剤がアリロクマブである、請求項 76～104 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 106】

前記 PCSK9 阻害剤がエボロクマブである、請求項 76～104 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 107】

MACEが、冠状動脈疾患（CAD）、心筋梗塞（MI）、不安定狭心症、虚血性発作、虚血による冠状動脈血管再生、不整脈、心血管死、心臓弁膜症、心筋症または鬱血性心不全を含む、請求項76～106のいずれか1項に記載の方法。

【請求項108】

前記患者における前記PRS及び前記LPAのレベルを含む複合リスクスコアを決定することをさらに含む、請求項1～107のいずれか1項に記載の方法。

【請求項109】

前記患者における前記PRS及び前記LDLのレベルを含む複合リスクスコアを決定することをさらに含む、請求項1～107のいずれか1項に記載の方法。

【請求項110】

前記患者における前記PRS、前記LPAのレベル及び前記LDLのレベルを含む複合リスクスコアを決定することをさらに含む、請求項1～107のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項111】

心血管状態の治療のための臨床試験に含めるために候補対象をスクリーニングする方法であって、前記方法が、冠状動脈疾患多遺伝子リスクスコア（CAD-PRS）が冠状動脈疾患に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含む、前記候補対象の前記CAD-PRSを決定することと、前記候補対象が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも大きいCAD-PRSを有する場合、前記候補対象を前記臨床試験に含めることと、または、前記候補対象が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも小さいCAD-PRSを有する場合、前記候補対象を前記臨床試験から除外することを含む、前記方法。

20

【請求項112】

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上位30%である、請求項111に記載の方法。

【請求項113】

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上端五分位数である、請求項111に記載の方法。

【請求項114】

前記CAD-PRS閾値スコアが参照母集団内の上端十分位数である、請求項111に記載の方法。

30

【請求項115】

前記参照母集団が少なくとも1,000人の患者を含む、請求項112～114のいずれか1項に記載の方法。

【請求項116】

前記参照母集団が少なくとも5,000人の患者を含む、請求項112～114のいずれか1項に記載の方法。

【請求項117】

前記参照母集団が少なくとも10,000人の患者を含む、請求項112～114のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項118】

前記参照母集団が祖先群のメンバーについて充実している、請求項112～114のいずれか1項に記載の方法。

【請求項119】

前記参照母集団が、ヨーロッパ人の祖先群、アフリカ人の祖先群、混合アメリカ人の祖先群、東アジア人の祖先群、または南アジア人の祖先群からなる群から選択される祖先群のメンバーについて充実している、請求項118に記載の方法。

【請求項120】

前記祖先群が自己報告される、請求項118または請求項119に記載の方法。

【請求項121】

50

前記祖先群が祖先の主成分に由来する、請求項 1 1 8 または請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記遺伝子変異体が一塩基多型 (SNP)、挿入、欠失、構造変異体、またはコピー数変異である、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記複数の遺伝子変異体が前記参照母集団における遺伝子変異体の実績を計算し、最も実績を積んでいる遺伝子変異体を選択することによって決定される、請求項 1 1 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

遺伝子変異体の実績が、統計的有意性、関連の強さ、及び／または確率分布に基づいて冠

10

状動脈疾患のリスクに関して算出される、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記 CAD-PRS が LD Pred 法を使用して算出される、請求項 1 2 4 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

原因マーカーの割合 (p) が 0.001 に設定され、前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 6,500,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記 CAD-PRS がブルーニング及び閾値化の方法を使用して算出される、請求項 1 2 4 に記載の方法。

20

【請求項 1 2 8】

p 値の閾値が  $5 \times 10^{-8}$  であり、 $r^2$  値が 0.2 である、請求項 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

p 値の閾値が  $5 \times 10^{-2}$  であり、 $r^2$  値が 0.8 である、請求項 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 70 の遺伝子変異体を含む、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 1,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 1 2 3 に記載の方法。

30

【請求項 1 3 2】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 10,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 100,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 1,000,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記複数の遺伝子変異体が少なくとも 6,500,000 の遺伝子変異体を含む、請求項 1 2 3 に記載の方法。

40

【請求項 1 3 6】

前記 PRS が前記患者から得られた生体試料から決定され、前記生体試料が、血液、精液、唾液、尿、糞便、毛髪、歯、骨、組織、または細胞を含む、請求項 1 1 1 ~ 1 2 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記生体試料が血液を含む、請求項 1 3 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記患者が以前に MACE を有していた、請求項 1 1 1 ~ 1 3 7 のいずれか 1 項に記載の

50

方法。

【請求項 1 3 9】

前記患者が高用量のスタチンを投与されたことがある、または現在投与されている、請求項 1 1 1 ~ 1 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

MACE が、冠状動脈疾患 (CAD)、心筋梗塞 (MI)、不安定狭心症、虚血性発作、虚血による冠状動脈血管再生、不整脈、心血管死、心臓弁膜症、心筋症または鬱血性心不全を含む、請求項 1 1 1 ~ 1 3 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

前記患者における前記 PRS 及び前記 LPA のレベルを含む複合リスクスコアを決定することをさらに含む、請求項 1 1 1 ~ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記患者における前記 PRS 及び前記 LDL のレベルを含む複合リスクスコアを決定することをさらに含む、請求項 1 1 1 ~ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記患者における前記 PRS、前記 LPA のレベル及び前記 LDL のレベルを含む複合リスクスコアを決定することをさらに含む、請求項 1 1 1 ~ 1 4 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、脂質及びリポタンパク質のレベルの上昇に関連する疾患及び障害の治療処置の分野に関する。さらに具体的には、本開示は、プロプロテインコンバーターゼサブチリシン／ケキシン 9 型 (PCSK9) 阻害剤に応答する可能性が高い患者の特定を介した心血管系リスクが高い患者にて PCSK9 阻害剤療法の有効性を高める方法に関する。

【背景技術】

【0002】

迅速な冠状動脈血行再建術、二重抗血小板療法、及び集中スタチン治療を含む最新の治療法にもかかわらず、心血管系主要有害事象 (MACE) は以前に MACE を有した患者にて続いて高頻度で発生する。登録データは 5 年で 13 % もの心血管死亡率を示しており、圧倒的多数が最初の退院後に発生している。直近の MACE 患者は、短期で再発する MACE に苦しむリスクが非常に高い。以前に MACE を有した患者のおよそ 10 % では、1 年以内に心血管死、再発性心筋梗塞、または発作が発生する。

【0003】

PCSK9 は、低密度リポタンパク質受容体 (LDLR) タンパク質のレベルの調節に関与するセリンプロテアーゼである。試験管内では、実験は PCSK9 を HepG2 細胞に加えると細胞表面の LDLR のレベルが低下することを示している。マウスによる実験は、PCSK9 タンパク質レベルを上げると肝臓の LDLR タンパク質のレベルが下がる一方で、PCSK9 ノックアウトマウスは肝臓にて高レベルの LDLR を有することを示している。さらに、血漿 LDL のレベルの上昇または低下をもたらす種々のヒト PCSK9 突然変異が同定されている。PCSK9 は、LDLR タンパク質と直接相互作用し、LDLR と共にエンドサイトーシスを受け、エンドソーム経路全体で LDLR と共免疫蛍光法を行うことが示されている。PCSK9 による LDLR の分解は観察されておらず、細胞外 LDLR タンパク質レベルを低下させるメカニズムは不明である。

【0004】

PCSK9 とコレステロール代謝との関連性の確立に続いて直ちに、PCSK9 遺伝子の選択された突然変異が常染色体優性高コレステロール血症を引き起こすことが発見されたということは、突然変異が PCSK9 の正常な活性を高めることによって機能獲得を付与することを示唆している。逆に、機能喪失型 PCSK9 突然変異と PCSK9 機能の阻害は、LDL レベルと MACE の頻度を大幅に低下させることが示されている。

## 【0005】

PCSK9阻害は、一次介入と二次介入の双方の設定でMACEのリスクを低下させるが、すべての患者がPCSK9阻害治療に同等によく反応するわけではない。心血管疾患の病因は複雑であり、遺伝学、環境、ならびに脂質異常症、年齢、性別、高血圧、糖尿病、肥満、及び喫煙を含む種々の追加的なリスク因子の影響を受けてもよい。ゲノム規模での関連試験（GWAS）は、冠状動脈疾患に広く関連する遺伝子変異体を特定しているが、MACEの可能性を予防するまたは減らす目的で、PCSK9阻害療法から特に恩恵を受ける可能性のある患者を特定するためにゲノムデータを利用する必要がある。

## 【発明の概要】

## 【0006】

本開示は、冠状動脈疾患多遺伝子リスクスコア（CAD-PRS）が冠状動脈に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含む、患者のCAD-PRSを決定することと；患者が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも大きいCAD-PRSを有する場合、MACEのリスクが高いと患者を特定することと；患者がMACEのリスクが高いと特定された場合に、PCSK9阻害剤を患者に投与することを含む、MACEのリスクがある患者を治療する方法を提供する。

## 【0007】

本開示はまた、CAD-PRSが冠状動脈疾患に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含む、患者のCAD-PRSを決定することと；患者が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも大きいCAD-PRSを持っている場合、MACEのリスクが高いと患者を特定することと；患者がMACEのリスクが高いと特定された場合は、患者の血清LDLレベルを下げるのに有効な量でPCSK9阻害剤を対象に投与することを含む、MACEのリスクが高い患者にて血清LDLのレベルを低下させる方法を提供する。

## 【0008】

本開示はまた、CAD-PRSが冠状動脈疾患に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含む、患者のCAD-PRSを決定することと；患者が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも大きいCAD-PRSを有する場合、MACEのリスクが高いと患者を特定することと；患者がMACEのリスクが高いと特定された場合に、患者の血清LDLレベルを下げるのに有効な量でPCSK9阻害剤を対象に投与することを含む、MACEのリスクが高い患者にて血清LDLのレベルを低下させる方法を提供する。

## 【0009】

本開示はまた、心血管状態の治療のための臨床試験に含めるために候補対象をスクリーニングする方法も提供し、該方法は、CAD-PRSが冠状動脈疾患に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含む、候補対象のCAD-PRSを決定することと；候補対象が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも大きいCAD-PRSを有する場合、候補対象を臨床試験に含めることと；または、候補対象が参照母集団から決定された閾値CAD-PRSよりも低いCAD-PRSを有する場合、候補対象を臨床試験から除外することを含む。

## 【0010】

本開示のこれら及び他の目的及び特徴は、例示の目的で選択され、添付の図面に示される、その一実施形態の以下の詳細な説明からさらによく理解され及び認識されるであろう。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0011】

【図1-1】リスクの高い遺伝子群とリスクの低い遺伝子群、及びODYSSSEY OUTCOMES試験に対する一般化可能性の比較を伴った、薬理ゲノミクス分析における患者の人口学的特性及びベースライン特性をリストにした表を示す。

【図1-2】同上。

【図1-3】同上。

【図1-4】同上。

【図2】低遺伝子リスク群（多遺伝子リスクスコア（PRS） $\leq$ 90パーセンタイル）及

10

20

30

40

50

び高遺伝子リスク群（ $PRS > 90$  パーセンタイル）におけるプラセボ群の MACE 及び副次的評価項目の発生率を示す。示されているのは、すべての祖先の患者における MACE（冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、致命的なまたは致命的でない虚血性発作、または入院を必要とする不安定狭心症の複合）及び主要な副次的評価項目の全体的な発生率であり、遺伝子リスクによって層別化されている。各パネルの下部にある数字は各群の患者数であり、各バー内の数字は各群の MACE の割合である。ハザード比及び p 値は、祖先、ベースライン LDL-C、 $Lp(a)$ 、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに指標 ACS より前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮的冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整された Cox 比例ハザードモデルから算出された。

10

【図 3-1】ベースラインのリスク因子によって層別化された、低遺伝子リスク群（ $PRS \leq 90$  パーセンタイル）及び高遺伝子リスク群（ $PRS > 90$  パーセンタイル）のプラセボ群における MACE の発生率を示す。示されているのは、すべての祖先の患者における MACE の全体的な発生率であり、ベースライン（ $< 100 \text{ mg/dL}$  または  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ）での LDL-C についての遺伝子リスク（パネル A）；Framingham 再発リスクスコア（ $<$  中央値または  $\geq$  中央値）（パネル B）；及びベースライン（ $< 50 \text{ mg/dL}$  または  $\geq 50 \text{ mg/dL}$ ）での  $Lp(a)$ （パネル C）によって層別化されている。各パネルの下部にある数字は各群の患者数であり、各バー内の数字は各群の MACE の割合である。ハザード比及び p 値は、祖先、ベースライン LDL-C、 $Lp(a)$ 、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに指標 ACS より前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮的冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整された Cox 比例ハザードモデルから算出された。

20

【図 3-2】同上。

【図 3-3】同上。

【図 4-1】低遺伝子リスク群（パネル A； $PRS \leq 90$  パーセンタイル）及び高遺伝子リスク群（パネル B； $PRS > 90$  パーセンタイル）における MACE の累積発生率を示す。示されているのは、遺伝子リスクによって層別化された、すべての祖先の患者における MACE の累積発生率である。ハザード比及び p 値は、祖先、ベースライン LDL-C、 $Lp(a)$ 、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに指標 ACS より前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮的冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整された Cox 比例ハザードモデルから算出された。遺伝子リスクの層別分析に加えて、治療群、遺伝子リスク（高／低）、遺伝子リスクによる治療の相互作用、及び上記の共変量を含む Cox モデルを実施した。遺伝子リスクによる治療の相互作用の p 値は 0.040 であった。

30

【図 4-2】同上。

【図 5-1】低リスク及び高リスクの遺伝子リスク群にわたる主要な及び副次的な評価項目をリストした表を示す。

【図 5-2】同上。

【図 5-3】同上。

【図 6-1】ベースラインでの遺伝子リスク及び LDL コレステロールレベルによって層別化した MACE の発生率を示す。示されているのは、すべての祖先の患者における事象の割合（全体的な発生率）であり、ベースラインでの遺伝子リスク及び／または LDL-C によって層別化されている。パネル A は遺伝子リスク（高い遺伝子リスクは  $PRS > 90$  パーセンタイルであり、低い遺伝子リスクは  $PRS \leq 90$  パーセンタイルである）によって層別化する。パネル B は、ベースライン（ $LDL-C \geq 100 \text{ mg/dL}$  及び  $LDL-C < 100 \text{ mg/dL}$ ）での LDL-C によって層別化する。パネル C は、ベースラインでの遺伝子リスクと LDL-C の双方によって層別化する。各パネルの下部にある数字は各群の患者数であり、各バー内の数字は各群の MACE の割合である。ハザード比及び p 値は、祖先、ベースライン LDL-C、 $Lp(a)$ 、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに指標 ACS より前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮的冠状動脈

40

50

インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整されたCox比例ハザードモデルから算出された。

【図6-2】同上。

【図6-3】同上。

【図7-1】ベースラインでの遺伝子リスク及びLDLコレステロールレベルによって層別化したMAACEの累積発生率を示す。示されているのは、遺伝子リスクが高い（PRS>90パーセンタイル；パネルA及びB）、及び遺伝子リスクが低い（PRS≤90パーセンタイル；パネルC及びD）すべての祖先の患者の累積発生率であり、ベースラインでのLDL-Cによってさらに層別化されている。LDL-C<100mg/dLであり且つ遺伝子リスクが高い患者をパネルAに示し、LDL-C≥100mg/dLであり且つ遺伝子リスクが高い患者をパネルBに示す。同様に、LDL-C<100mg/dLであり且つ遺伝子リスクが低い患者をパネルCに示し、LDL-C≥100mg/dLであり且つ遺伝子リスクが低い患者をパネルDに示す。ハザード比及びp値は、祖先、ベースラインLp(a)、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに指標ACSより前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整されたCox比例ハザードモデルから算出された。ベースラインによる遺伝子リスクによる治療のLDL-C相互作用はp>0.05。

10

【図7-2】同上。

【図7-3】同上。

【図7-4】同上。

20

【図8-1】薬理ゲノミクス分析における患者の追加の人口学的特性及びベースライン特性をリストした表を示す。

【図8-2】同上。

【図8-3】同上。

【図8-4】同上。

【図9-1】候補SNP（27-57）、ブルーニングと閾値化（P&T）、及びUK Biobank（UKB）検査データセットでのLDPredの結果を示す。結果は、心筋梗塞、狭心症、または虚血性発作の複合評価項目について示す。パネルAは、各候補SNPのリストまたはアルゴリズム調整パラメーターのセットについての曲線下面積（AUC）及びSDあたりのオッズ比を示す。パネルBは、各調整パラメーターについての遺伝子リスクスコアを生成するのに使用されるマーカーの数を表示する。

30

【図9-2】同上。

【図10-1】DiscoverEHR検査データセットにおける候補SNP（27-57）、ブルーニングと閾値化（P&T）、及びLDPredの結果を示す。結果は、心筋梗塞、狭心症、または虚血性発作の複合評価項目について示されている。パネルAは、各候補SNPリストまたはアルゴリズム調整パラメーターのセットについてのAUCとSDあたりのオッズ比とを示す。パネルBは、各調整パラメーターについての遺伝子リスクスコアを生成するのに使用されるマーカーの数を表示する。

【図10-2】同上。

【図11-1】UKB及びDiscoverEHRの検査データセットにおけるLDPred（p=0.001）の結果を示す。結果は、心筋梗塞、狭心症、または虚血性発作の複合評価項目について示されている。パネルAは、遺伝子リスクスコアの2.5パーセンタイルに分けた心筋梗塞、狭心症、または虚血性発作のUKBの参加者の比率を表示する。パネルBはDiscoverEHR参加者のこの比率を表示する。

40

【図11-2】同上。

【図12】祖先群ごとのMAACEの発生率をリストした表を示す。

【図13-1】冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、致命的なまたは致命的でない虚血性発作、または入院を必要とする不安定狭心症の評価項目を含む、MAACEの治療層別十分位数のプロットを示す。パネルAはアリロクマブ群の遺伝子リスクスコア十分位数による事象の比率を示す一方で、パネルBはプラセボ群の十分位数によるリスク

50

を示す。各十分位数の平均 P R S Z スコアを十分位数の右側に示す。灰色の破線は群ごとの全体的な事象の比率を表す。

【図 1 3 - 2】同上。

【図 1 4 - 1】副次的評価項目—任意の心血管事象についての治療層別十分位数のプロットを示す。この評価項目には、心血管系の原因による死亡、致命的でない心筋梗塞、または入院を必要とする不安定狭心症、虚血による冠状動脈血行再建、または致命的でない虚血性発作が含まれる。パネル A はアリロクマブ群の遺伝子リスクスコア十分位数による事象の比率を示す一方で、パネル B はプラセボ群の十分位数によるリスクを示す。各十分位数についての平均 P R S Z スコアを十分位数の右側に示す。灰色の破線は群ごとの全体的な事象の比率を表す。

10

【図 1 4 - 2】同上。

【図 1 5 - 1】副次的評価項目—任意の冠状動脈心疾患事象についての治療層別十分位数のプロットを示す。この評価項目には、冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、入院を必要とする不安定狭心症、及び虚血による冠状動脈血行再建が含まれる。パネル A はアリロクマブ群の遺伝子リスクスコア十分位数による事象の比率を示す一方で、パネル B はプラセボ群の十分位数によるリスクを示す。各十分位数の平均 P R S Z スコアを十分位数の右側に示す。灰色の破線は群ごとの全体的な事象の比率を表す。

【図 1 5 - 2】同上。

【図 1 6 - 1】あらゆる原因による死亡、致命的でない心筋梗塞、または虚血性発作の副次的評価項目の治療層別十分位数のプロットを示す。パネル A はアリロクマブ群の遺伝子リスクスコア十分位数による事象の比率を示す一方で、パネル B はプラセボ群の十分位数によるリスクを示す。各十分位数の平均 P R S Z スコアを十分位数の右側に示す。灰色の破線は群ごとの全体的な事象の比率を表す。

20

【図 1 6 - 2】同上。

【図 1 7 - 1】主要な冠状動脈心疾患事象の副次的評価項目についての治療層別十分位数のプロットを示す。この評価項目には、冠状動脈心疾患による死亡及び致命的でない心筋梗塞が含まれる。パネル A はアリロクマブ群の遺伝子リスクスコア十分位数による事象の比率を示す一方で、パネル B はプラセボ群の十分位数によるリスクを示す。

【図 1 7 - 2】同上。

【図 1 8 - 1】虚血による冠状動脈血行再建処置の副次的評価項目についての治療層別十分位数のプロットを示す。パネル A はアリロクマブ群の遺伝子リスクスコア十分位数による事象の比率を示す一方で、パネル B はプラセボ群の十分位数によるリスクを示す。各十分位数の平均 P R S Z スコアを十分位数の右側に示す。灰色の破線は群ごとの全体的な事象の比率を表す。

30

【図 1 8 - 2】同上。

【図 1 9】非常に高いリスク (V H R) 群によって層別化された、低遺伝子リスク群 ( $P R S \leq 90$  パーセンタイル) 及び高遺伝子リスク群 ( $P R S > 90$  パーセンタイル) のプラセボ群における M A C E の発生率を示す。示されているのは、V H R カテゴリーによって層別化された、すべての祖先の患者における M A C E の全体的な発生率である。V H R カテゴリーは、doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042551 で説明されている定義に従う。V H R \* (複数の以前の主要な A S C V D 事象) には、虚血性発作、心筋梗塞、または末梢動脈疾患を含む、適格な指標 A C S 事象の前に 1 以上の以前の虚血性事象を持つ患者が含まれる。V H R \* (主要な以前の A S C V D 事象 + 複数の高リスク状態) には、1 つの主要な A S C V D 事象 (適格指標 A C S 事象) 及び 2 以上の高リスク状態 (糖尿病、現在の喫煙、65 歳以上、高血圧の病歴、ベースライン  $G F R \geq 15 \sim < 60 \text{ mL} \cdot 1 \text{ 分} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 、鬱血性心不全、指標 A C S 前の血行再建術、またはスタチンとエゼチミブの双方を使用した  $L D L - C \geq 100 \text{ mg} / \text{dL}$ ) の患者が含まれる。V H R \* は双方のカテゴリーの組み合わせであり、非 V H R にはこれらのリスク因子のない患者が含まれる。各パネルの下部にある数字は各群の患者数であり、各バー内の数字は各群の M A C E の割合である。ハザード比及び p 値は、祖先に合

40

50

わせて調整されたCox比例ハザードモデルから算出された。複合VHR\*リスク群は複数のリスク因子を含むので、追加のリスク因子の共変量調整はこのモデルに含まれない。

【図20-1】UKB：LPA遺伝子領域を除く／含む中央値Lp(a)nmol/L。スコアにてLPA遺伝子領域(+/-1MB)を除外する及び含む、Lp(a)の中央値をパーセンタイルで示した結果。パネルAは、LPA遺伝子領域(+/-1MB)を除外したゲノム全体のPRSを表示し、パネルBはゲノム全体のスコアを表示する。

【図20-2】同上。

【図21-1】ODYSSEY：LPA遺伝子領域を除外する／含む、中央値Lp(a)mg/dL(Q1~Q3)を示す。スコアにてLPA遺伝子領域(+/-1MB)を除外する及び含む、Lp(a)の中央値をパーセンタイルで示した結果。パネルAは、LPA遺伝子領域(+/-1MB)を除外したゲノム全体のPRSを表示し、パネルBはゲノム全体のスコアを表示する。

10

【図21-2】同上。

【図22-1】UKB：LPA遺伝子領域を除外する／含む、心筋梗塞、狭心症、または虚血性発作の複合評価項目を示す。スコアにてLPA遺伝子領域(+/-1MB)を除外する及び含む、心筋梗塞、狭心症、または虚血性発作の複合評価項目について示された結果。パネルAは、LPA遺伝子領域(+/-1MB)を除外したゲノム全体のPRSを表示し、パネルBはゲノム全体のスコアを表示する。

【図22-2】同上。

【図23-1】LPA遺伝子領域を除外する／含むODYSSEYプラセボ群におけるMACEの発生率を示す。スコアにてLPA遺伝子領域(+/-1MB)を除外する、及び含む、MACE(冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、致命的なまたは致命的でない虚血性発作、または入院を必要とする不安定狭心症を含む複合評価項目)について示された結果。パネルAは、LPA遺伝子領域(+/-1MB)を除外したゲノム全体のPRSを表示し、パネルBはゲノム全体のスコアを表示する。

20

【図23-2】同上。

【図23-3】同上。

【図23-4】同上。

【図24-1】ヨーロッパ人祖先の患者にて低遺伝子リスク群( $PRS \leq 90$ パーセンタイル；パネルA)及び高遺伝子リスク群( $PRS > 90$ パーセンタイル；パネルB)におけるMACEの累積発生率を示す。示されているのは、遺伝子リスクによって層別化された、ヨーロッパ人祖先の患者におけるMACE(冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、致命的なまたは致命的でない虚血性発作、または入院を必要とする不安定狭心症の複合)の累積発生率である。ハザード比及びp値は、祖先、ベースラインLDL-C、Lp(a)、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、経皮冠状動脈インターベンション、または指標急性冠状動脈症候群のための冠状動脈バイパス移植、及び指標ACSより前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮的冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整されたCox比例ハザードモデルから算出された。遺伝子リスクの層別分析に加えて、治療群、遺伝子リスク(高/低)、遺伝子リスクによる治療の相互作用、及び上記の共変量を含むCoxモデルも実施した。治療群の相互作用による遺伝子リスクのp値は0.113であった。

30

【図24-2】同上。

【図25-1】4ヵ月目のベースラインからの脂質と関連タンパク質の変化の中央値をリストにした表を示す。

【図25-2】同上。

【図26-1】ベースラインでのLp(a)レベルと遺伝子リスクとによって層別化されたMACEの累積発生率を示す。示されているのはベースラインでのLp(a)によってさらに層別化された、遺伝子リスクが高い( $PRS > 90$ パーセンタイル；パネルA及びB)、及び遺伝子リスクが低い( $PRS \leq 90$ パーセンタイル；パネルC及びD)すべての祖先の患者における累積発生率である。Lp(a)  $\geq 50$ mg/dLであり且つ遺伝子

40

50

リスクが高い患者をパネルAに示し、 $Lp(a) \geq 50 \text{ mg/dL}$ であり且つ遺伝子リスクが高い患者をパネルBに示す。同様に、 $Lp(a) < 50 \text{ mg/dL}$ であり且つ遺伝子リスクが低い患者をパネルCに示し、 $Lp(a) \geq 50 \text{ mg/dL}$ であり且つ遺伝子リスクが低い患者をパネルDに示す。ハザード比及びp値は、祖先、ベースラインLDL-C、 $Lp(a)$ 、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、経皮冠状動脈インターベンションまたは指標急性冠状症候群のための冠状動脈バイパス移植；及び指標ACSより前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整されたCox比例ハザードモデルから算出された。

【図26-2】同上。

【図26-3】同上。

【図26-4】同上。

【図27-1】遺伝子リスクとベースラインでの $Lp(a)$ レベルとによって層別化されたMACEの発生率を示す。示されているのは、遺伝子リスク及び／またはベースラインでのLDL-Cによって層別化している、すべての祖先の患者における事象の割合である。パネルAは遺伝子リスク（高い遺伝子リスクは $PRS > 90$ パーセンタイルであり；低い遺伝子リスクは $PRS \leq 90$ パーセンタイルである）によって層別化する。パネルBはベースラインでの $Lp(a)$ （ $Lp(a) \geq 50 \text{ mg/dL}$ 及び $Lp(a) < 50 \text{ mg/dL}$ ）によって層別化する。パネルCは遺伝子リスクとベースラインでの $Lp(a)$ の双方によって層別化する。各パネルの下部にある数字は各群の患者数であり、各バー内の数字は各群のMACEの割合である。ハザード比及びp値は、祖先、ベースラインLDL-C、 $Lp(a)$ 、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに指標ACSより前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮的冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整されたCox比例ハザードモデルから算出された。

【図27-2】同上。

【図27-3】同上。

【図28-1】VHRカテゴリーを考慮した遺伝子リスクとベースラインでの $Lp(a)$ によって層別化されたMACEを示す。パネルAは遺伝子リスクによって層別化し、その際、高い遺伝子リスクは $PRS > 90$ パーセンタイルであり；低い遺伝子リスクは $PRS \leq 90$ パーセンタイルである。パネルBはベースラインでの $Lp(a)$ （ $Lp(a) \geq 50 \text{ mg/dL}$ 及び $Lp(a) < 50 \text{ mg/dL}$ ）によって層別化されている。パネルCは遺伝子リスクとベースラインでの $Lp(a)$ の双方によって層別化されている。各パネルの下部にある数字は各群の患者数であり、各バー内の数字は各群のMACEの割合である。ハザード比及びp値は、祖先、ベースラインLDL-C、 $Lp(a)$ 、年齢、性別、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに指標ACSより前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮的冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植及び鬱血性心不全について調整されたCox比例ハザードモデルから算出された。

【図28-2】同上。

【図28-3】同上。

【図29】PRS生成アルゴリズム全体で要約された、遺伝的十分位数によってリスクをリストした表を示す。

【図30-1】LDPre d、27-SNP、及び57-SNPのモデルのMACEについて処理層別化十分位数のプロットを示す。この評価項目には、冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、致命的なまたは致命的でない虚血性発作、または入院を必要とする不安定狭心症が含まれる。パネルAはLDPre d（ $p = 0.001$ ）の結果を示し、パネルBは27SNPモデルの結果を示し、パネルCは57SNPモデルの結果を示す。上の列はアリロクマブ群での遺伝子リスクスコアの十分位数による事象の割合を示し、下の列はプラセボ群での十分位数によるリスクを示す。

【図30-2】同上。

【図30-3】同上。

【図30-4】同上。

【図 30-5】 同上。

【図 30-6】 同上。

【発明を実施するための形態】

【0012】

遺伝的要因は疾患を発症するリスクにて重要な役割を担うことができ、個人が薬物治療にどのように反応するかに影響を与える可能性があり得る。PRSは、疾患関連試験に由来する多数の遺伝子変異体からの情報を組み合わせて、各個人の遺伝的に生成された疾患リスクを反映する各個人についての単一の複合定量的評価基準を作り出す。所与の疾患のリスク対立遺伝子の数が多い個人は対立遺伝子が少ない個人よりも高いPRSを有する。リスクは、人口分布のパーセンタイルまたは標準偏差の単位のようないくつもの閾値で評価することができる。本開示は一般に、CAD-PRSによる対象の層別化が、例えば、LDLコレステロールレベルのような従来の臨床基準とは無関係に、PCSK9阻害剤による治療から利益を得る可能性のある対象の特定に有用であるという予想外の知見に関する。

10

【0013】

本開示の態様に関する様々な用語は、本明細書及び特許請求の範囲全体を通して使用される。別段に指定されない限り、かかる用語には、当該技術分野における通常の意味を付与するものとする。他の具体的に定義されている用語は、本明細書に提供する定義と一致する様式で解釈されるものとする。

【0014】

別段に明確な記述がない限り、本明細書に記載の任意の方法または態様は、その工程を特定の順序で行う必要があるものとして解釈するようには意図されない。従って、方法クレームが、工程を特定の順序に限定するものとするのを、特許請求の範囲または説明において具体的に記述しない場合には、いかなる点においても、順序を推測することは意図されない。このことは、工程もしくは作業フローの手筈に関する論理事項、文法構成もしくは句読法に由来する一般的意味、または本明細書に記載する態様の数もしくは種類を含め、あらゆる考え得る非明示的な解釈基準についても同様である。

20

【0015】

本明細書で使用する時、文脈上明らかに別段に示されている場合を除き、「a」、「an」及び「the」という単数形には、複数の参照対象が含まれる。

30

本明細書で使用时、「約」という用語は、引用された数値が概算であり、小さな変動が開示された実施形態の実践に有意に影響を及ぼさないことを意味する。数値が使用される場合、文脈によって別段の指示がない限り、「約」という用語は、数値が±10%変動し、開示された実施形態の範囲内に留まることができることを意味する。

【0016】

本明細書で使用时、用語「対象」及び「患者」は相互交換可能に使用される。対象には、哺乳類を含め、任意の動物が含まれ得る。哺乳類としては、家畜（例えば、ウマ、ウシ、ブタ等）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコ等）、実験動物（例えば、マウス、ラット、ウサギ等）、及び非ヒト霊長類が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

40

【0017】

本明細書で使用时、「心血管系主要有害事象」または「MACE」は、冠状動脈心疾患による死亡（CHD死）、冠状動脈疾患（CAD）、致命的でない心筋梗塞（MI）、入院を必要とする不安定狭心症、致命的なまたは致命的でない虚血性発作、虚血による冠状動脈血管再生、不整脈、心血管死、心臓弁疾患、心筋症、または鬱血性心不全の1以上を指す。

【0018】

本明細書で使用时、「MACEリスク患者」または「リスク患者」は、高コレステロール血症患者及び／または少なくとも1つのアテローム生成リポタンパク質のレベルが上昇している患者を指す。いくつかの実施形態では、MACEリスク患者は、高コレス

50

テロール血症及び／または少なくとも1つのアテローム生成リポタンパク質のレベルの上昇を有する。いくつかの実施形態では、MACEリスク患者は以前にMACEを有していた患者である。

【0019】

「虚血による冠状動脈血管再生術」という用語は、経皮的冠状動脈インターベンション（PCI）または冠状動脈バイパス移植術（CABG）を指す。本明細書で開示されている臨床研究については、以前のPCI部位での再狭窄のためにのみ実施された冠状動脈血行再建術はこの定義から除外された。いくつかの実施形態では、虚血による冠状動脈血行再建術は、以下：a）急性虚血、b）新規または進行性の症状（狭心症または同等物）、または3）新規または進行性の機能検査異常（例えば、ストレス検査またはイメージング）のいずれかがきっかけになる必要がある。

10

【0020】

本明細書で使用されるとき、「冠状動脈心疾患死」、「CHD死」、及び「冠状動脈心疾患による死亡」は相互交換可能に使用され、急性心筋梗塞（MI）に続発する死亡、突然死、心不全、症状のために行われる冠状動脈血管再生術の合併症、冠状動脈疾患の進行、または死因が明らかに手技に関連している新しい心筋虚血、観察されない予期しない死、及び血管以外の原因に明確に帰することができない他の死を含む。

【0021】

本明細書で使用されるとき、「心血管事象」または「CV事象」という用語は、致命的でない冠状動脈心疾患事象、心血管死、及び致命的でない虚血性発作を指す。例示的なCV事象には、心筋梗塞、発作、入院を必要とする不安定狭心症、入院を必要とする心不全、及び虚血による性冠状動脈血行再建術が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0022】

本明細書で使用されるとき、「心血管死」、「CV死」、及び「心血管系死亡率」という用語は相互交換可能に使用され、急性心筋梗塞に起因する死、心臓突然死、心不全による死亡、発作による死亡及び他の心血管系の原因による死亡を指す。いくつかの実施形態では、CV死はCHD死である。他の実施形態では、CV死は、心不全または心原性ショック、発作、虚血性心血管原因、または虚血以外の心血管原因からなる群から選択される。

【0023】

本明細書で使用されるとき、「致命的でない心血管事象」という用語は、死をもたらさない任意のCV事象を指す。いくつかの実施形態では、致命的でないCV事象は、最初の（例えば、第1の）CV事象の後に後続の（例えば、第2、第3、または第4の）事象が続く時間で連続して発生してもよい。

30

【0024】

本明細書で使用されるとき、「非心血管死」及び「非CV死」は相互交換可能に使用され、心血管死であるとは考えられない任意の死亡を指す。非心血管死の例には、肺感染症、肺悪性腫瘍、消化器／肝胆道／膵臓の感染症、消化器／肝胆道／膵臓の悪性腫瘍、出血、発作／出血ではない神経学的プロセス、自殺、非心血管系の処置または手術、事故または外傷、腎感染症、腎悪性腫瘍、他の非心血管系感染症、及び他の非心血管系悪性腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0025】

本明細書で使用されるとき、「致命的でない心筋梗塞」は、心筋梗塞のACC／AHA／ESC普遍的定義に従って定義され、細分類されている（Thygesen et al., J. Amer. Coll. Cardiol., 2012, 60, 1581-98を参照のこと）。

【0026】

本明細書で使用されるとき、「冠状動脈バイパス移植（CABG）」は、自家の動脈または静脈が移植片として使用され、アテローム性動脈硬化プラークによって部分的または完全に閉塞されている冠状動脈を迂回する処置を指す（Alexander & Smith, New Eng. J. Med, 2016, 374, 1954-64を参照のこと）。

50

## 【0027】

本明細書で使用されるとき、「入院を必要とする不安定狭心症」及び「不安定狭心症のための入院」という用語は相互交換可能に使用され、過去48時間に加速するテンポ及び／または $\geq 20$ 分の安静時胸部不快感を伴う、さらに以下：a) 2つの近接誘導における0.5mmを超えるST低下によって定義される新規または推定新規の虚血性ECG変化；顕著なR波または $R/S > 1$ の2つの近接誘導で1mmを超えるT波反転；男性ではV2またはV3で $> 0.2$  mV、女性ではV2またはV3で $> 0.15$  mV、または他の誘導で $> 0.1$  mVまたはLBBBの2以上の近接誘導でのST上昇；及びb) 冠状動脈血行再建術の必要性または少なくとも1つの心外膜狭窄 $\geq 70\%$ による冠状動脈閉塞の明確な現代的証拠の双方を必要とする心筋虚血の症状による病院または救急科への入院を指す。本明細書で開示されている臨床試験については、以前のPCI部位での再狭窄のみに起因する冠状動脈血行再建術または狭窄は除外された。

10

## 【0028】

本明細書で使用されるとき、「虚血性発作」は、1) a) 定義された血管分布における急性の、局所性脳の、脊髄の、もしくは網膜の虚血性損傷の病理学的な、画像上の、もしくは他の客観的証拠；またはb) 他の病因を除いて24時間または死亡するまで持続する急性の脳、脊髄、または網膜の虚血性損傷の症状の少なくとも1つによって定義される梗塞によって引き起こされる局所性脳、脊髄、または網膜の機能不全の急性エピソード；2) 脳内出血またはくも膜下出血による発作ではない出血性梗塞；または3) 他の方法で細分類されていない発作を指す。

20

## 【0029】

本明細書で使用されるとき、「高強度スタチン療法」及び「高用量アトルバスタチン／ロスバスタチン」は相互交換可能に使用され、毎日40～80mgのアトルバスタチン、または毎日20～40mgのロスバスタチンの投与を指す。

## 【0030】

本明細書で使用されるとき、「最大耐量のスタチン療法」または「スタチン療法の最大耐量」は相互交換可能に使用され、患者にて容認できない有害な副作用を引き起こすことなく特定の患者に投与することができるスタチンの最高用量であるスタチンの毎日用量の投与を含む治療投薬計画を意味する。最大に忍容されるスタチン療法には、高強度のスタチン療法が含まれるが、これに限定されない。

30

## 【0031】

本明細書で使用されるとき、患者が、毎日のスタチン治療投薬計画の最中に始まったまたは増えた、且つスタチン療法が中止されたときに停止した1以上の有害反応を経験した病歴を有するのであれば、患者は「スタチン不耐性」または「スタチンに対して不耐性」と見なされる。いくつかの実施形態では、有害反応は、骨格筋の痛み、痛み、衰弱またはけいれん（例えば、筋肉痛、ミオパチー、横紋筋融解症など）のような本質的に筋骨格である。このような有害反応は、運動や労作の後に激しくなることが多い。スタチン関連の有害反応にはスタチン投与と関連する肝臓、消化器、精神の症状も含まれる。いくつかの実施形態では、例えば、(1) 少なくとも2つの異なる別々の毎日のスタチン療法投薬計画に関連する骨格筋関連症状の病歴を有する；(2) 1以上のスタチンの承認された最低1日量に対して1以上のスタチン関連の有害反応（複数可）を示す；(3) 承認された最低錠剤サイズの7倍の累積週1回スタチン用量に耐えられない；(4) 低用量のスタチン療法に耐えることができるが、（例えば、目標のLDL-Cレベルを達成するために）用量を増やすと症状が現れる；または(5) スタチンが患者には禁忌である：のいずれかが患者に当てはまる場合、患者は「スタチン不耐性」または「スタチンに対して不耐性」と見なされる。

40

## 【0032】

本明細書で使用されるとき、高コレステロール血症に関して「適切に制御されていない」とは、患者の血清低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）濃度、総コレステロール濃度、及び／またはトリグリセリド濃度が、スタチンの安定した1日用量を含む治

50

療投薬計画で少なくとも4週間後、認識された医学的に許容されるレベル（冠状動脈心疾患の患者の相対リスクを考慮に入れる）に低下していないことを意味する。例えば、スタチンによって適切に制御されていない高コレステロール血症の患者には、患者が少なくとも4週間安定した毎日のスタチン投薬計画を受けた後、約70mg/dL以上、約80mg/dL以上、約90mg/dL以上、約100mg/dL以上、約110mg/dL以上、約120mg/dL以上、約130mg/dL以上、約140mg/dL以上（患者の心疾患の潜在的なリスクに応じて）の血清LDL-C濃度を伴う患者（単数）または患者（複数）が含まれる。

#### 【0033】

本明細書で使用されるとき、アテローム生成リポタンパク質に関して「適切に制御されていない」という表現は、患者の血清低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）濃度、非高密度リポタンパク質コレステロール、及び／またはアポリポタンパク質Bの濃度が、安定した1日量のスタチンを含む治療投薬計画で少なくとも4週間後（患者の冠状動脈心疾患の相対リスクを考慮に入れて）認識された医学的に許容できるレベルまで低下していないことを意味する。例えば、スタチンによって適切に制御されていないアテローム生成リポタンパク質のレベルが上昇している患者には、患者が少なくとも4週間安定した毎日のスタチン投薬計画を受けた後、血清LDL-C濃度が約70mg/dL以上、約80mg/dL以上、約90mg/dL以上、約100mg/dL以上、約110mg/dL以上、約120mg/dL以上、約130mg/dL以上、約140mg/dL以上（患者の心疾患の潜在的なリスクに応じて）；約100mg/dL以上の非高密度リポタンパク質コレステロール濃度；または、約80mg/dL以上のアポリポタンパク質B濃度を伴う患者（単数）または患者（複数）が含まれる。

#### 【0034】

本開示は一般に、MACEのリスクが高い患者を治療するための方法及び組成物に関する。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能である、MACEのリスクが高い患者は高コレステロール血症（例えば、70mg/dL以上の血清LDL-C濃度、または少なくとも約30mg/dLの血清リポタンパク質（a）（LPAまたはLP（a））レベル）を有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能である、MACEのリスクが高い患者は、高用量のスタチンを投与されたことがある、または現在投与されている。

#### 【0035】

本開示はまた一般に、アテローム生成リポタンパク質のレベルが上昇している、MACEのリスクが高い患者を治療するための方法及び組成物に関する。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能である、MACEのリスクが高い患者は高いレベルのアテローム生成リポタンパク質（例えば、70mg/dL以上の血清LDL-C濃度、または少なくとも約30mg/dLの血清リポタンパク質（a）（LPAまたはLP（a））レベル）を有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能である、MACEのリスクが高い患者は、高用量のスタチンを投与されたことがある、または現在投与されている。

#### 【0036】

本開示は一般に、MACEのリスクが高い患者にて血清LDL及びリポタンパク質（a）のレベルを低下させるための方法及び組成物に関する。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能である、MACEのリスクが高い患者は高コレステロール血症（例えば、70mg/dL以上の血清LDL-C濃度、または少なくとも約50mg/dLの血清リポタンパク質（a）（LPAまたはLP（a））レベル）を有する。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能である、MACEのリスクが高い患者は高用量のスタチンを投与されたことがある、または現在投与されている。

#### 【0037】

本開示はまた、スタチン療法の最大耐量によって適切に制御されない高コレステロール血症及び高レベルのアテローム生成リポタンパク質を伴うMACEのリスクが高い患者を治

療する方法も含む。いくつかの実施形態では、スタチン療法の最大耐量は、例えば、セリバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、及びプラバスタチンのようなスタチンの毎日の投与を含む。

【0038】

特定の理論に限定されることなく、本明細書に提示されている方法に従って算出されるCAD-PRSは、PCSK9阻害剤療法に应答する可能性が最も高いMACEリスク患者の識別を可能にすると考えられている。さらに、驚くべきことに、且つ予想外に、CAD-PRSはまた、リポタンパク質(a) (LPAまたはLP(a))またはLDL-Cのレベルが上昇していない患者にてPCSK9阻害剤療法に対する患者の反応も予測する。

【0039】

いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能である、MACEのリスクが高い患者は、過去1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、または18ヵ月以内にMACEを有していた。本開示の方法によって治療可能である心血管系リスクが高い患者にはMACEのために入院した患者が含まれる。

【0040】

いくつかの実施形態では、MACEのリスクが高い患者はCAD-PRSに基づいて選択されてもよく、その際、CAD-PRSは、冠状動脈疾患に関連する複数の遺伝子変異体の加重和を含み、少なくとも約2、少なくとも約3、少なくとも約4、少なくとも約5、少なくとも約10、少なくとも約20、少なくとも約30、少なくとも約40、少なくとも約50、少なくとも約60、少なくとも約70、少なくとも約80、少なくとも約100、少なくとも約120、少なくとも約150、少なくとも約200、少なくとも約250、少なくとも約300、少なくとも約400、少なくとも約500、または少なくとも約1,000の遺伝子変異体を用いて算出され、患者が閾値スコアを上回るCAD-PRSを有するのであれば、血清のLDL及びリポタンパク質(a)のレベルを下げるのに有効な量でPCSK9阻害剤を対象に投与する。

【0041】

多数の遺伝子変異体を使用したリスク評価には予測力が向上するという利点を提供する。いくつかの実施形態では、1以上の遺伝子変異体は一塩基多型(SNP)である。いくつかの実施形態では、1以上の遺伝子変異体は挿入である。いくつかの実施形態では、1以上の遺伝子変異体は欠失である。いくつかの実施形態では、1以上の遺伝子変異体は構造変異体である。いくつかの実施形態では、1以上の遺伝子変異体はコピー数変異である。

【0042】

いくつかの実施形態では、本開示は、例えば、1以上の遺伝子変異体データベース、例えば、Nikpay et al., Nat. Genet., 2015, 47, 1121-1130 ("the Database")に記載されている、及びワールドワイドウェブ「[cardiogramplusc4d.org/media/cardiogramplusc4d-consortium/data-downloads/cad-additive.Oct2015.pub.zip](http://cardiogramplusc4d.org/media/cardiogramplusc4d-consortium/data-downloads/cad-additive.Oct2015.pub.zip)」で入手可能な遺伝子変異体データベースに由来する多数の対立遺伝子、例えば、少なくとも約500,000の遺伝子変異体、少なくとも約1,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約2,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約3,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約4,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約5,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,500,000の遺伝子変異体、または少なくとも約7,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約8,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約9,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約10,000,000の遺伝子変異体をリスク評価に含める。

【0043】

いくつかの実施形態では、リスク評価はデータベースに列挙された遺伝子変異体のすべて

10

20

30

40

50

を評価することを含んでもよい。

いくつかの実施形態では、本開示は、対象にてCAD-PRSを決定する方法を提供し、該方法は、データベースに由来する少なくとも約2つの遺伝子変異体、少なくとも約5つの遺伝子変異体、少なくとも約10の遺伝子変異体、少なくとも約15の遺伝子変異体、少なくとも約20の遺伝子変異体、少なくとも約30の遺伝子変異体、少なくとも約40の遺伝子変異体、少なくとも約50の遺伝子変異体、少なくとも約60の遺伝子変異体、少なくとも約70の遺伝子変異体、少なくとも約100の遺伝子変異体、少なくとも約200の遺伝子変異体、少なくとも約500の遺伝子変異体、少なくとも約1000の遺伝子変異体、少なくとも約2000の遺伝子変異体、少なくとも約5000の遺伝子変異体、少なくとも約10,000の遺伝子変異体、少なくとも約20,000の遺伝子変異体、少なくとも約50,000の遺伝子変異体、少なくとも約75,000の遺伝子変異体、少なくとも約100,000の遺伝子変異体、少なくとも約500,000の遺伝子変異体、少なくとも約1,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約2,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約3,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約4,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約5,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,000,000の遺伝子変異体が対象からの生体試料に存在するかどうかを特定することを含み；その際、リスク対立遺伝子の存在はCAD-PRSを増加させ、代替対立遺伝子の存在はCAD-PRSを減少させる。

10

#### 【0044】

いくつかの実施形態では、本開示は、データベース由来の遺伝子変異体が対象からの生体試料に存在するかどうかを特定することと、特定された遺伝子変異体に基づいて対象についてのCAD-PRSを算出することを含む、対象にてMACEのリスクを判定する方法を提供し、その際、CAD-PRSは、特定された各遺伝子変異体に関連する加重リスクスコアを合計することによって算出される。特定された遺伝子変異体の数は、少なくとも約2つの遺伝子変異体、少なくとも約5つの遺伝子変異体、少なくとも約10の遺伝子変異体、少なくとも約15の遺伝子変異体、少なくとも約20の遺伝子変異体、少なくとも約30の遺伝子変異体であり得る。少なくとも約40の遺伝子変異体、少なくとも約50の遺伝子変異体、少なくとも約95の遺伝子変異体、少なくとも約100の遺伝子変異体、少なくとも約200の遺伝子変異体、少なくとも約500の遺伝子変異体、少なくとも約1000の遺伝子変異体、少なくとも約2000の遺伝子変異体、少なくとも約5000の遺伝子変異体、少なくとも約10,000の遺伝子変異体、少なくとも約20,000の遺伝子変異体、少なくとも約50,000の遺伝子変異体、少なくとも約75,000の遺伝子変異体、少なくとも約100,000の遺伝子変異体、少なくとも約500,000の遺伝子変異体、少なくとも約1,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約2,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約3,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約4,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約5,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,500,000の遺伝子変異体、または少なくとも約7,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約8,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約9,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約10,000,000の遺伝子変異体であることができる。

20

30

40

#### 【0045】

いくつかの実施形態では、本開示は、データベース由来の遺伝子変異体が対象からの生体試料に存在するかどうかを特定することを含む、対象にてMACEのリスクを判定する方法を提供し、その際、特定することが少なくとも約50の遺伝子変異体、少なくとも約95の遺伝子変異体、少なくとも約100の遺伝子変異体、少なくとも約200の遺伝子変異体、少なくとも約500の遺伝子変異体、少なくとも約1000の遺伝子変異体、少なくとも約2000の遺伝子変異体、少なくとも約5000の遺伝子変異体、少なくとも約10,000の遺伝子変異体、少なくとも約20,000の遺伝子変異体、少なくとも約50,000の遺伝子変異体、少なくとも約75,000の遺伝子変異体、少なく

50

とも約100,000の遺伝子変異体、少なくとも約500,000の遺伝子変異体、少なくとも約1,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約2,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約3,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約4,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約5,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,500,000の遺伝子変異体、または少なくとも約7,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約8,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約9,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約10,000,000の遺伝子変異体の存在を測定することを含む。

#### 【0046】

いくつかの実施形態では、本開示は、少なくとも約50の遺伝子変異体、少なくとも約95の遺伝子変異体、少なくとも約100の遺伝子変異体、少なくとも約200の遺伝子変異体、少なくとも約500の遺伝子変異体、少なくとも約1000の遺伝子変異体、少なくとも約2000の遺伝子変異体、少なくとも約5000の遺伝子変異体、少なくとも約10,000の遺伝子変異体、少なくとも約20,000の遺伝子変異体、少なくとも約50,000の遺伝子変異体、少なくとも約75,000の遺伝子変異体、少なくとも約100,000の遺伝子変異体、少なくとも約500,000の遺伝子変異体、少なくとも約1,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約2,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約3,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約4,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約5,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,500,000の遺伝子変異体、または少なくとも約7,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約8,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約9,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約10,000,000の遺伝子変異体をデータベースから選択することと；遺伝子変異体が対象からの生体試料に存在するかどうか特定することと；遺伝子変異体の存在に基づいてPRSを算出することとを含む、対象にてMACEのリスクを判定する方法を提供する。

#### 【0047】

いくつかの実施形態では、本開示は、データベース由来の遺伝子変異体が対象からの生体試料に存在するかどうかを特定することと、特定された遺伝子変異体に基づいて対象についてのCAD-PRSを算出することと、CAD-PRSに基づいて対象をリスク群に割り当てることとを含む、対象にてMACEのリスクを判定する方法を提供する。CAD-PRSは、例えば、上位五分位、中間五分位、下位五分位のような五分位に分割されてもよく、その際、多遺伝子スコアの上端五分位は最高の遺伝子リスク群に相当し、多遺伝子スコアの下端五分位は最低の遺伝子リスク群に相当する。特定された遺伝子変異体の数は、少なくとも約50の遺伝子変異体、少なくとも約95の遺伝子変異体、少なくとも約100の遺伝子変異体、少なくとも約200の遺伝子変異体、少なくとも約500の遺伝子変異体、少なくとも約1000の遺伝子変異体、少なくとも約2000の遺伝子変異体、少なくとも約5000の遺伝子変異体、少なくとも約10,000の遺伝子変異体、少なくとも約20,000の遺伝子変異体、少なくとも約50,000の遺伝子変異体、少なくとも約75,000の遺伝子変異体、少なくとも約100,000の遺伝子変異体、少なくとも約500,000の遺伝子変異体、少なくとも約1,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約2,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約3,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約4,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約5,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,500,000の遺伝子変異体、または少なくとも約7,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約8,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約9,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約10,000,000の遺伝子変異体であることができる。

#### 【0048】

いくつかの実施形態では、本開示は、データベース由来の少なくとも約50の遺伝子変異体、少なくとも約95の遺伝子変異体、少なくとも約100の遺伝子変異体、少なくとも約200の遺伝子変異体、少なくとも約500の遺伝子変異体、少なくとも約1000の遺伝子変異体、少なくとも約2000の遺伝子変異体、少なくとも約5000の遺伝子変異体、少なくとも約10,000の遺伝子変異体、少なくとも約20,000の遺伝子変異体、少なくとも約50,000の遺伝子変異体、少なくとも約75,000の遺伝子変異体、少なくとも約100,000の遺伝子変異体、少なくとも約500,000の遺伝子変異体、少なくとも約1,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約2,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約3,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約4,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約5,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約7,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約8,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約9,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約10,000,000の遺伝子変異体が各対象または各候補からの生体試料に存在するかどうかを特定することと；特定された遺伝子変異体に基づいて各対象または各候補についての多遺伝子リスクスコアCAD-PRSを算出することと；所望のリスク群の対象または候補を選択することを含む、MACEを発症するリスクがある対象または候補を選択する方法を提供する。

10

【0049】

すべてのMACEリスク評価については、多数の遺伝子変異体を組み込むことは予測力が向上するという利点を提供する。本開示はさらに、例えば、データベース由来の少なくとも500,000、少なくとも1,000,000、少なくとも2,000,000、少なくとも3,000,000、少なくとも4,000,000、少なくとも5,000,000、または少なくとも6,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも6,500,000の遺伝子変異体または少なくとも7,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも8,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも9,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも10,000,000の遺伝子変異体を組み込む上記で概説したリスク評価を提供する。

20

【0050】

いくつかの実施形態では、本開示は、データベース由来の少なくとも約50の遺伝子変異体、少なくとも約95の遺伝子変異体、少なくとも約100の遺伝子変異体、少なくとも約200の遺伝子変異体、少なくとも約500の遺伝子変異体、少なくとも約1000の遺伝子変異体、少なくとも約2000の遺伝子変異体、少なくとも約5000の遺伝子変異体、少なくとも約10,000の遺伝子変異体、少なくとも約20,000の遺伝子変異体、少なくとも約50,000の遺伝子変異体、少なくとも約75,000の遺伝子変異体、少なくとも約100,000の遺伝子変異体、少なくとも約500,000の遺伝子変異体、少なくとも約1,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約2,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約3,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約4,000,000の遺伝子変異体、少なくとも約5,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約6,500,000の遺伝子変異体、または少なくとも約7,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約8,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約9,000,000の遺伝子変異体、または少なくとも約10,000,000の遺伝子変異体が各対象または各候補からの生体試料に存在するかどうかを特定することと；特定された遺伝子変異体に基づいて各対象または各候補についてのCAD-PRSを算出することと；所望のリスク群の対象または候補を選択することを含む、MACEのリスクが高い対象または候補の集団を選択する方法を提供する。

30

40

【0051】

いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも20の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも30の遺伝

50

子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも40の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも50の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも70の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも100の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも500の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも1,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも2,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも5,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも10,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも20,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも50,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも75,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも100,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも500,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも1,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも2,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも3,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも4,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも5,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも6,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも7,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも8,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも9,000,000の遺伝子変異体である。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体の数は少なくとも10,000,000の遺伝子変異体である。

10

20

30

【0052】

本開示のいくつかの実施形態では、リスク評価は、患者集団由来のCAD-PRSスコアの上位50%、55%、60%、70%、80%、90%、または95%を含むが、これらに限定されない最高の加重CAD-PRSスコアを含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体は、データベースにおける最もリスクの高い遺伝子変異体または上位10%、上位20%、上位30%、上位40%、または上位50%の加重リスクスコアを持つ遺伝子変異体を含む。

【0054】

いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体は、データベースのp値範囲の上位10%、上位20%、上位30%、上位40%、または上位50%においてMACEと関連する遺伝子変異体を含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体のそれぞれは、データベースにて約 $10^{-1}$ 、約 $10^{-2}$ 、約 $10^{-3}$ 、約 $10^{-4}$ 、約 $10^{-5}$ 、約 $10^{-6}$ 、約 $10^{-7}$ 、約 $10^{-8}$ 、約 $10^{-9}$ 、約 $10^{-10}$ 、約 $10^{-11}$ 、約 $10^{-12}$ 、約 $10^{-13}$ 、約 $10^{-14}$ 、または約 $10^{-15}$ 以下のp値を持つMACEと関連する遺伝子変異体を含む。いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体はデータベースにて $5 \times 10^{-8}$ 未満のp値を持つMACEと関連する遺伝子変異体を含む。

40

【0055】

いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体は、オッズ比(OR)が分布の最大5

50

0%までの上位について約1.0以上、約1.5以上、約1.75以上、約2.0以上、もしくは約2.25以上；または約1.5以上、約1.75以上、約2.0以上、約2.25以上、約2.5以上、もしくは約2.75以上である参照母集団の残りと比べて、高リスク患者にてMACEと関連する遺伝子変異体を含む。いくつかの実施形態では、オッズ比(OR)は、約1.0～約1.5、約1.5～約2.0、約2.0～約2.5、約2.5～約3.0、約3.0～約3.5、約3.5～約4.0、約4.0～約4.5、約4.5～約5.0、約5.0～約5.5、約5.5～約6.0、約6.0～約6.5、または約6.5～約7.0の範囲であってもよい。いくつかの実施形態では、高リスク患者は参照母集団にて上端の十分位数、五分位数、または三分位数にCAD-PRSスコアを有する患者を含む。

10

#### 【0056】

いくつかの実施形態では、特定された遺伝子変異体は参照母集団にて最高の遺伝子変異体実績を有する遺伝子変異体を含む。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績は、統計的有意性、関連の強さ、及び／または確率分布に基づいて冠動脈疾患のリスクに関して算出される。

#### 【0057】

いくつかの実施形態では、遺伝子変異体スコアはLDPred法（またはその変形及び／またはバリエーション）のようなPRS計算法を使用して計算され、それは、以前（以前のGWASにおける効果サイズ）に基づいてすべての変異体の事後平均効果を計算するベイズ的アプローチであり、及び連鎖不平衡に基づくその後の縮小である。LDPredは、一連のGWAS要約統計量から導出された重みを持つゲノム全体の変動を使用してPRSを作り出す。Vilhjalmsson et al., Am. J. Hum. Genet., 2015, 97, 576-92を参照のこと。いくつかの実施形態では、SBayesR (Lloyd-Jones, LR, "biorxiv.org/content/biorxiv/early/2019/01/17/522961.full.pdf"でのワールドワイドウェブ)、Pruning及びThresholding (P&T) (Purcell, Nature, 2009, 460, 748-752)、ならびにCOJO (Yang et al., Nat. Genet., 2012, 44, 369-375)を含む、遺伝子変異体スコアを計算する代替のアプローチが使用されてもよい。SBayesRは、LDPredに似たベイズ的アプローチであるが、事後平均効果にてさらなる柔軟性を可能にする。プルーニングと閾値化は、最小p値閾値（原始データファイルからの変異体に関連付けられたp値）と変異体間の $r^2$ 閾値（LDの基準）を指定する必要がある。P&Tは、各領域で最小のp値を持つ変異体を特定し、次にその変異体の下で、指定された $r^2$ よりも大きい $r^2$ 値を持つ領域内の他のすべての変異体を「集合」させる。PRSでは、指標変異体は集合内のすべての変異体を表す（指標変異体のみがPRSに含まれ、他のすべての変異体は除外される）。COJO、または条件付き及び共同関連分析は、概念的にはP&Tに類似するが、指標変異体で条件付けした後、それらが疾患リスクへの独立した寄与を示す場合、所与のLDブロックにおける追加の変異体をスコアに組み込む。

20

30

#### 【0058】

いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績はLDPred法を使用して計算され、その際、p値は約0.0001～約0.5である。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績はLDPred法を使用して計算され、その際、p値は約0.5である。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績はLDPred法を使用して計算され、その際、p値は約0.1である。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績はLDPred法を使用して計算され、その際、p値は約0.05である。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績はLDPred法を使用して計算され、その際、p値は約0.01である。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績はLDPred法を使用して計算され、その際、p値は約0.005である。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績はLDPred法を使用して計算され、その際、p値は、約0.001である。いくつかの実施

40

50

形態では、遺伝子変異体の実績はLDPre d法を使用して計算され、その際、p値は約0.0005である。いくつかの実施形態では、遺伝子変異体の実績はLDPre d法を使用して計算され、その際、p値は約0.0001である。

【0059】

いくつかの実施形態では、方法はさらに、対象から生体試料を取得する最初の工程を含む。

本明細書で使用されるとき、「生体試料」は全細胞及び／または生細胞及び／または細胞残屑を含有してもよい。生体試料は「体液」を含有（またはそれに由来）してもよい。本開示は、体液が羊膜液、水性体液、硝子体液、胆汁、血清、乳汁、脳脊髄液、耳垢（耳垢）、乳糜、粥状液、内リンパ、リンパ周囲、滲出液、糞便、腔液、胃酸、胃液、リンパ液、粘液（鼻汁及び痰を含む）、心膜液、腹水、胸膜液、膿、目ヤニ、唾液、皮脂（皮膚油）、精液、唾、滑液、汗、涙液、尿、腔分泌物、嘔吐物及びそれらの1以上の混合物から選択される実施形態を包含する。生体試料には細胞培養物、体液、体液由来の細胞培養物が含まれる。体液は、例えば、穿刺によって、または他の収集もしくは試料採取の手順によって哺乳類生物から得られてもよい。

【0060】

いくつかの実施形態では、該方法を使用して、臨床試験、例えば、特定の治療または治療計画がMACEまたは再発性MACEに対して有効であるかどうかを判定するための臨床試験の対象または候補の集団を選択する。いくつかの実施形態では、選択された候補または対象は、各対象または候補について特定された遺伝子変異体に基づいて亜群に分割され、該方法を使用して、特定の治療または治療計画が特定の遺伝子変異体または遺伝子変異体の特定の群に対して有効であるかどうかを判定する。言い換えれば、該方法を使用して、特定の治療または治療計画に対する対象の集団の感受性を判定することができ、その際、対象の集団は対象にて特定された遺伝子変異体に基づいて選択される。

【0061】

いくつかの実施形態では、該方法を使用して、臨床試験、例えば、特定の治療または治療計画がMACEまたは再発性MACEに対して有効であるかどうかを判定するための臨床試験の対象または候補の集団を選択する。いくつかの実施形態では、所望のリスク群は、高リスクの対象または候補を含む集団である。いくつかの実施形態では、対象または候補の選択された集団は応答者であり、すなわち、対象または候補は治療または治療計画に回答する。

【0062】

いくつかの実施形態では、対象はCAD-PRSのみに基づいて選択される。例えば、患者または候補対象が所定の閾値を上回るCAD-PRSを有するのであれば、患者は治療を開始するために選択される、または候補対象は臨床試験に含められる。いくつかの実施形態では、治療開始または臨床試験包含の閾値は、相対的な用語で決定される。例えば、いくつかの実施形態では、閾値CAD-PRSスコアは参照母集団内で上位50%である。いくつかの実施形態では、閾値CAD-PRSスコアは参照母集団内で上位40%である。例えば、いくつかの実施形態では、閾値CAD-PRSスコアは参照母集団内で上位30%である。例えば、いくつかの実施形態では、閾値CAD-PRSスコアは参照母集団内で上位25%である。例えば、いくつかの実施形態では、閾値CAD-PRSスコアは参照母集団内で上位20%である。例えば、いくつかの実施形態では、閾値CAD-PRSスコアは参照母集団内で上位15%である。例えば、いくつかの実施形態では、閾値CAD-PRSスコアは、参照母集団内で上位10%（十分位数）である。例えば、いくつかの実施形態では、閾値CAD-PRSスコアは参照母集団内で上位5%である。

【0063】

いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約100人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約200人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約

500人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約1,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約3,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約5,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約7,500人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約10,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約12,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約15,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約20,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約30,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約50,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約70,000人の患者である。いくつかの実施形態では、相対的なCAD-PRSスコアを決定するための参照母集団は少なくとも約100,000人の患者である。

10

20

【0064】

いくつかの実施形態では、参照母集団は祖先群のメンバーについて充実している。いくつかの実施形態では、祖先群は自己報告される。いくつかの実施形態では、祖先群は祖先の主成分分析から導出される。いくつかの実施形態では、祖先群はヨーロッパ人である。いくつかの実施形態では、祖先群はアフリカ人である。いくつかの実施形態では、祖先群は混合アメリカ人である。いくつかの実施形態では、祖先群は東アジア人である。いくつかの実施形態では、祖先群は南アジア人である。いくつかの実施形態では、祖先群は、ヨーロッパ人、アフリカ人、混合アメリカ人、東アジア人、及び南アジア人の集団の任意の2以上の任意の混合である。

【0065】

いくつかの実施形態では、該方法はさらに、患者から得られた生体試料におけるCAD-PRSと、低密度リポタンパク質(LDL)のレベルとを含む複合リスクスコアを決定することを含む。例えば、患者または候補対象が、患者または検査対象から得られた生体試料にて所定の閾値を上回るCAD-PRS及びLDLレベルの双方を有するのであれば、患者は治療を開始するために選択される、または候補対象は臨床試験に含められる。いくつかの実施形態では、生体試料は血清を含む。いくつかの実施形態では、閾値血清LDLレベルは少なくとも約100mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LDLレベルは少なくとも約120mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LDLレベルは少なくとも約140mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LDLレベルは少なくとも約160mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LDLレベルは少なくとも約180mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LDLレベルは少なくとも約200mg/dLである。

30

40

【0066】

いくつかの実施形態では、該方法はさらに、患者から得られた生体試料におけるCAD-PRSと低密度リポタンパク質(a)(LPAまたはLP(a))のレベルとを含む複合リスクスコアを決定することを含む。例えば、患者または候補対象が、患者または検査対象から得られた生体試料にて所定の閾値を上回るCAD-PRS及びLPAレベルの双方を有するのであれば、患者は治療を開始するために選択される、または候補対象は臨床試験に含められる。いくつかの実施形態では、生体試料は血清を含む。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約30mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約40mg/dLである。いくつかの実施形態

50

では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約50mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約120mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは、少なくとも約60mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約70mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約80mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約100mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約120mg/dLである。いくつかの実施形態では、閾値血清LPAレベルは少なくとも約140mg/dLである。

【0067】

いくつかの実施形態では、該方法はさらに、患者から得られた生体試料におけるCAD-PRSと、LPAのレベルと、LDL-Cのレベルとを含む複合リスクスコアを決定することを含む。例えば、患者または候補対象が、患者または検査対象から得られた生体試料にて所定の閾値を上回るCAD-PRSとLDL及びLPA双方のレベルとを有するのであれば、患者は治療を開始するために選択される、または候補対象は臨床試験に含められる。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、該方法はさらに、患者から得られた生体試料におけるCAD-PRSとLPAのレベルとを含む複合リスクスコアを決定することを含む。いくつかの実施形態では、該方法はさらに、患者から得られた生体試料におけるCAD-PRSと、LDLのレベル及びLPAのレベルとを含む複合リスクスコアを決定することを含む。いくつかの実施形態では、該方法はさらに、患者から得られた生体試料におけるCAD-PRS及びFramingham(FHS)再発リスクスコア(D'Agostino et al., Am. Heart J., 2000, 139, 272-281を参照のこと)を含む複合リスクスコアを決定することをさらに含む。いくつかの実施形態では、該方法はさらに、患者から得られた生体試料にてCAD-PRS及び超高リスク(VHR)群(Roe et al., Circulation, 2019, 140, 1578-1589)を含む複合リスクスコアを決定することを含む。したがって、いくつかの実施形態では、複合リスクスコアは、患者から得られた生体試料にてCAD-PRSと、LPAのレベル、LDLのレベル、Framingham(FHS)再発リスクスコア、及びVHR群のいずれか1以上とを含むことができる。いくつかの実施形態では、生体試料は血液を含む。

20

30

【0069】

いくつかの実施形態では、該方法はさらに、対象に対して治療を開始することを含む。治療は、スタチン、エゼチミベ、ベータ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、アスピリン、抗凝固剤、抗血小板剤、アンジオテンシンII受容体遮断剤、アンジオテンシン受容体ネブリリシン阻害剤、カルシウムチャネル遮断剤、コレステロール低下薬、血管拡張剤、抗利尿剤、レニン-アンジオテンシン系薬剤、脂質修飾薬、抗炎症剤、硝酸塩、抗不整脈薬、ステロイド性または非ステロイド性抗炎症薬、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤及び／またはヒストン脱アセチル化酵素阻害剤を含むことができる。DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、当該技術分野で知られている任意のDNAメチルトランスフェラーゼ、例えば、5-アザ-2'-デオキシシチジンまたは5-アザシチジンであることができる。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤は、当該技術分野で知られている任意のヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、例えば、バリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、ベリノスタットまたはエンチノスタットであることができる。スタチンは当該技術分野で知られている任意のスタチン、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン及びシンバスタチンであることができる。脂質修飾薬は、当該技術分野で知られている任意の脂質修飾化合物、例えば、PCSK9の阻害剤、アポリポタンパク質C-IIIを標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチド、及びリポタンパク質(a)を低下させるアンチセンスオリゴヌクレオチドであることができる。

40

50

## 【0070】

治療の開始には、リスク群に基づいて治療計画を考案することを含めることができ、それは、患者に対して計算されたCAD-PRSに対応する。いくつかの実施形態では、CAD-PRSは治療効果または治療投薬計画に対する患者の反応を予測する。いくつかの実施形態では、複合リスクスコア（LDLレベル、LPAレベル、またはその双方と組み合わせたCAD-PRS）は治療投薬計画に対する患者の反応の治療効果を予測する。したがって、治療はCAD-PRSに従って決定するまたは調整することができる。

## 【0071】

いくつかの実施形態では、治療開始は、患者について計算されたCAD-PRSに基づいて、MACEのリスクがあるまたは高コレステロール血症の患者がすでに受けている治療（例えば、高コレステロール血症を適切に制御しないスタチンによる治療）の投与量または投薬計画を変更することを含む。いくつかの実施形態では、治療開始は、例えば、患者がスタチンに不耐性であるならば、MACEのリスクがあるまたは高コレステロール血症の患者について計算されたCAD-PRSに基づいて、1つの治療剤を別の治療剤で置き換えることを含む。いくつかの実施形態では、治療開始は、患者がすでに受けている治療剤に加えて治療剤の投薬計画を開始すること、例えば、高強度スタチン療法または最大限に忍容されるスタチン療法のようなスタチン治療を受けているMACEのリスクがあるまたは高コレステロール血症の患者にてPCSK9阻害剤投薬計画を開始することを含む。いくつかの実施形態では、治療開始は、以前に未治療であったMACEのリスクがあるまたは高コレステロール血症の患者への治療投薬計画の施行を開始することを含む。

## 【0072】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤はPCSK9阻害剤である。いくつかの実施形態では、CAD-PRSは治療効果またはPCSK9阻害治療に対する患者の反応を予測する。いくつかの実施形態では、複合リスクスコア（LDLレベル、LPAレベル、またはその双方と組み合わせたCAD-PRS）はPCSK9阻害剤治療に対する患者の反応を予測する。したがって、患者に対して計算されたCAD-PRSに従ってPCSK9阻害剤治療を決定するまたは調整することができる。

## 【0073】

本明細書で使用されるとき「プロタンパク質コンベルターゼサブチリシン／ケキシンタイプ9」または「PCSK9」という用語は、配列番号1：

G T C C G A T G G G G C T C T G G T G G C G T G A T C T G C G C G C C C C A G G  
C G T C A A G C A C C C A C A C C C T A G A A G G T T T C C G C A G C G A C G T  
C G A G G C G C T C A T G G T T G C A G G C G G G C G C C G C C G T T C A G T T  
C A G G G T C T G A G C C T G G A G G A G T G A G C C A G G C A G T G A G A C T  
G G C T C G G G C G G G C C G G G A C G C G T C G T T G C A G C A G C G G C T C  
C C A G C T C C C A G C C A G G A T T C C G C G C G C C C C T T C A C G C G C C  
C T G C T C C T G A A C T T C A G C T C C T G C A C A G T C C T C C C C A C C G  
C A A G G C T C A A G G C G C C G C C G G C G T G G A C C G C G C A C G G C C T  
C T A G G T C T C C T C G C C A G G A C A G C A A C C T C T C C C C T G G C C C  
T C A T G G G C A C C G T C A G C T C C A G G C G G T C C T G G T G G C C G C T  
G C C A C T G C T G C T G C T G C T G C T G C T C C T G G G T C C C G C G  
G G C G C C C G T G C G C A G G A G G A C G A G G A C G G C G A C T A C G A G G  
A G C T G G T G C T A G C C T T G C G T T C C G A G G A G G A C G G C C T G G C  
C G A A G C A C C C G A G C A C G G A A C C A C A G C C A C C T T C C A C C G C  
T G C G C C A A G G A T C C G T G G A G G T T G C C T G G C A C C T A C G T G G  
T G G T G C T G A A G G A G G A G A C C C A C C T C T C G C A G T C A G A G C G  
C A C T G C C C G C C G C C T G C A G G C C C A G G C T G C C C G C C G G G G A  
T A C C T C A C C A A G A T C C T G C A T G T C T T C C A T G G C C T T C T T C  
C T G G C T T C C T G G T G A A G A T G A G T G G C G A C C T G C T G G A G C T  
G G C C T T G A A G T T G C C C C A T G T C G A C T A C A T C G A G G A G G A C

T C C T C T G T C T T T G C C C A G A G C A T C C C G T G G A A C C T G G A G C  
G G A T T A C C C C T C C A C G G T A C C G G G C G G A T G A A T A C C A G C C  
C C C C G A C G G A G G C A G C C T G G T G G A G G T G T A T C T C C T A G A C  
A C C A G C A T A C A G A G T G A C C A C C G G G A A A T C G A G G G G C A G G G  
T C A T G G T C A C C G A C T T C G A G A A T G T G C C C G A G G A G G A C G G  
G A C C C G C T T C C A C A G A C A G G C C A G C A A G T G T G A C A G T C A T  
G G C A C C C A C C T G G C A G G G G T G G T C A G C G G C C G G G A T G C C G  
G C G T G G C C A A G G G T G C C A G C A T G C G C A G C C T G C G C G T G C T  
C A A C T G C C A A G G G A A G G G C A C G G T T A G C G G C A C C C T C A T A  
G G C C T G G A G T T T A T T C G G A A A A G C C A G C T G G T C C A G C C T G  
T G G G G C C A C T G G T G G T G C T G C T G C C C C T G G C G G G T G G G T A  
C A G C C G C G T C C T C A A C G C C G C C T G C C A G C G C C T G G C G A G G  
G C T G G G G T C G T G C T G G T C A C C G C T G C C G G C A A C T T C C G G G  
A C G A T G C C T G C C T C T A C T C C C C A G C C T C A G C T C C C G A G G T  
C A T C A C A G T T G G G G C C A C C A A T G C C C A A G A C C A G C C G G T G  
A C C C T G G G G A C T T T G G G G A C C A A C T T T G G C C G C T G T G T G G  
A C C T C T T T G C C C C A G G G G A G G A C A T C A T T G G T G C C T C C A G  
C G A C T G C A G C A C C T G C T T T G T G T C A C A G A G T G G G A C A T C A  
C A G G C T G C T G C C C A C G T G G C T G G C A T T G C A G C C A T G A T G C  
T G T C T G C C G A G C C G G A G C T C A C C C T G G C C G A G T T G A G G C A  
G A G A C T G A T C C A C T T C T C T G C C A A A G A T G T C A T C A A T G A G  
G C C T G G T T C C C T G A G G A C C A G C G G G T A C T G A C C C C C A A C C  
T G G T G G C C G C C C T G C C C C C A G C A C C C A T G G G G C A G G T T G  
G C A G C T G T T T T G C A G G A C T G T A T G G T C A G C A C A C T C G G G G  
C C T A C A C G G A T G G C C A C A G C C G T C G C C C G C T G C G C C C C A G  
A T G A G G A G C T G C T G A G C T G C T C C A G T T T C T C C A G G A G T G G  
G A A G C G G C G G G G C G A G C G C A T G G A G G C C C A A G G G G G C A A G  
C T G G T C T G C C G G G C C C A C A A C G C T T T T G G G G G T G A G G G T G  
T C T A C G C C A T T G C C A G G T G C T G C C T G C T A C C C C A G G C C A A  
C T G C A G C G T C C A C A C A G C T C C A C C A G C T G A G G C C A G C A T G  
G G G A C C C G T G T C C A C T G C C A C C A A C A G G G C C A C G T C C T C A  
C A G G C T G C A G C T C C C A C T G G G A G G T G G A G G A C C T T G G C A C  
C C A C A A G C C G C C T G T G C T G A G G C C A C G A G G T C A G C C C A A C  
C A G T G C G T G G G C C A C A G G G A G G C C A G C A T C C A C G C T T C C T  
G C T G C C A T G C C C C A G G T C T G G A A T G C A A A G T C A A G G A G C A  
T G G A A T C C C G G C C C C T C A G G A G C A G G T G A C C G T G G C C T G C  
G A G G A G G G C T G G A C C C T G A C T G G C T G C A G T G C C C T C C C T G  
G G A C C T C C C A C G T C C T G G G G G C C T A C G C C G T A G A C A A C A C  
G T G T G T A G T C A G G A G C C G G G A C G T C A G C A C T A C A G G C A G C  
A C C A G C G A A G G G G C C G T G A C A G C C G T T G C C A T C T G C T G C C  
G G A G C C G G C A C C T G G C G C A G G C C T C C C A G G A G C T C C A G T G  
A C A G C C C C A T C C C A G G A T G G G T G T C T G G G G A G G G T C A A G G  
G C T G G G G C T G A G C T T T A A A A T G G T T C C G A C T T G T C C C T C T  
C T C A G C C C T C C A T G G C C T G G C A C G A G G G G A T G G G G A T G C T  
T C C G C C T T T C C G G G G C T G C T G G C C T G G C C C T T G A G T G G G G  
C A G C C T C C T T G C C T G G A A C T C A C T C A C T C T G G G T G C C T C C  
T C C C C A G G T G G A G G T G C C A G G A A G C T C C C T C C C T C A C T G T  
G G G G C A T T T C A C C A T T C A A A C A G G T C G A G C T G T G C T C G G G  
T G C T G C C A G C T G C T C C C A A T G T G C C G A T G T C C G T G G G C A G  
A A T G A C T T T T A T T G A G C T C T T G T T C C G T G C C A G G C A T T C A

10

20

30

40

50

A T C C T C A G G T C T C C A C C A A G G A G G C A G G A T T C T T C C C A T G  
 G A T A G G G G A G G G G G C G G T A G G G G C T G C A G G G A C A A A C A T C  
 G T T G G G G G G T G A G T G T G A A A G G T G C T G A T G G C C C T C A T C T  
 C C A G C T A A C T G T G G A G A A G C C C C T G G G G G C T C C C T G A T T A  
 A T G G A G G C T T A G C T T T C T G G A T G G C A T C T A G C C A G A G G C T  
 G G A G A C A G G T G C G C C C C T G G T G G T C A C A G G C T G T G C C T T G  
 G T T T C C T G A G C C A C C T T T A C T C T G C T C T A T G C C A G G C T G T  
 G C T A G C A A C A C C C A A A G G T G G C C T G C G G G G A G C C A T C A C C  
 T A G G A C T G A C T C G G C A G T G T G C A G T G G T G C A T G C A C T G T C  
 T C A G C C A A C C C G C T C C A C T A C C C G G C A G G G T A C A C A T T C G  
 C A C C C C T A C T T C A C A G A G G A A G A A A C C T G G A A C C A G A G G G  
 G G C G T G C C T G C C A A G C T C A C A C A G C A G G A A C T G A G C C A G A  
 A A C G C A G A T T G G G C T G G C T C T G A A G C C A A G C C T C T T C T T A  
 C T T C A C C C G G C T G G G C T C C T C A T T T T T A C G G G T A A C A G T G  
 A G G C T G G G A A G G G G A A C A C A G A C C A G G A A G C T C G G T G A G T  
 G A T G G C A G A A C G A T G C C T G C A G G C A T G G A A C T T T T T C C G T  
 T A T C A C C C A G G C C T G A T T C A C T G G C C T G G C G G A G A T G C T T  
 C T A A G G C A T G G T C G G G G G A G A G G G C C A A C A A C T G T C C C T C  
 C T T G A G C A C C A G C C C C A C C C A A G C A A G C A G A C A T T T A T C T  
 T T T G G G T C T G T C C T C T C T G T T G C C T T T T T A C A G C C A A C T T  
 T T C T A G A C C T G T T T T G C T T T T G T A A C T T G A A G A T A T T T A T  
 T C T G G G T T T T G T A G C A T T T T T A T T A A T A T G G T G A C T T T T T  
 A A A A T A A A A A C A A A C A A A C G T T G T C C T A A C A A A A A A A A A  
 A A A A A A A A A A に示される核酸配列；及び

配列番号 2 のアミノ酸配列：

M G T V S S R R S W W P L P L L L L L L L L L G P A G A R A Q E D E D G D Y E E  
 L V L A L R S E E D G L A E A P E H G T T A T F H R C A K D P W R L P G T Y V V  
 V L K E E T H L S Q S E R T A R R L Q A Q A A R R G Y L T K I L H V F H G L L P  
 G F L V K M S G D L L E L A L K L P H V D Y I E E D S S V F A Q S I P W N L E R  
 I T P P R Y R A D E Y Q P P D G G S L V E V Y L L D T S I Q S D H R E I E G R V  
 M V T D F E N V P E E D G T R F H R Q A S K C D S H G T H L A G V V S G R D A G  
 V A K G A S M R S L R V L N C Q G K G T V S G T L I G L E F I R K S Q L V Q P V  
 G P L V V L L P L A G G Y S R V L N A A C Q R L A R A G V V L V T A A G N F R D  
 D A C L Y S P A S A P E V I T V G A T N A Q D Q P V T L G T L G T N F G R C V D  
 L F A P G E D I I G A S S D C S T C F V S Q S G T S Q A A A H V A G I A A M M L  
 S A E P E L T L A E L R Q R L I H F S A K D V I N E A W F P E D Q R V L T P N L  
 V A A L P P S T H G A G W Q L F C R T V W S A H S G P T R M A T A V A R C A P D  
 E E L L S C S S F S R S G K R R G E R M E A Q G G K L V C R A H N A F G G E G V  
 Y A I A R C C L L P Q A N C S V H T A P P A E A S M G T R V H C H Q Q G H V L T  
 G C S S H W E V E D L G T H K P P V L R P R G Q P N Q C V G H R E A S I H A S C  
 C H A P G L E C K V K E H G I P A P Q E Q V T V A C E E G W T L T G C、または生

【0074】

本明細書で使用されるとき、「阻害剤」という用語は、所与の化合物が細胞にてそれぞれのタンパク質または他の物質の活性を少なくとも特定の量まで阻害することができることを意味する。これは、化合物と所与のタンパク質または物質との直接相互作用（「直接阻害」）によって、またはタンパク質または物質の活性の少なくとも部分的な阻害につながる化合物と細胞内外の他のタンパク質または他の物質との相互作用（「間接阻害」）によって達成することができる。タンパク質活性の阻害は標的タンパク質の発現を抑制することによっても達成することができる。タンパク質発現を阻害する技術には、アンチセンス

阻害、s i R N A が介在する阻害、m i R N A が介在する阻害、リボザイムが介在する阻害、D N A 指向性 R N A 干渉 (D d R N A i)、R N A 指向性 D N A メチル化、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ (T A L E N) が介在する阻害、亜鉛フィンガーヌクレアーゼが介在する阻害、アプタマーが介在する阻害、及び C R I S P R が介在する阻害が挙げられるが、これらに限定されない。

【0075】

本明細書で使用されるとき「アンチセンス阻害」は、標的核酸に相補性のオリゴヌクレオチドの非存在下における標的核酸レベルと比べた、該オリゴヌクレオチドの存在下における標的核酸レベルの低下を意味する。

【0076】

いくつかの実施形態では、P C S K 9 阻害剤は小分子である。P C S K 9 の多数の小分子阻害剤は、例えば、米国特許第 10, 131, 637 号に記載されている。

いくつかの実施形態では、P C S K 9 阻害剤は s i R N A である。例示的な s i R N A にはインクリシランが挙げられるが、これに限定されない (R a y e t a l . , C i r c u l a t i o n , 2018, 138, 1304-1316 を参照のこと)。

【0077】

いくつかの実施形態では、P C S K 9 阻害剤は抗 P C S K 9 抗体またはその抗原結合部分である。本明細書で使用されるとき「抗体」という用語は、ジスルフィド結合により相互に結合した 4 つのポリペプチド鎖、2 つの重 (H) 鎖及び 2 つの軽 (L) 鎖を含む免疫グロブリン分子、ならびにその多量体 (例えば、I g M) を指すように意図される。各重鎖は重鎖可変領域 (本明細書では H C V R または V<sub>H</sub> と省略される) 及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は C<sub>H</sub>1、C<sub>H</sub>2、及び C<sub>H</sub>3 の 3 つのドメインを含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域 (本明細書では、L C V R または V<sub>L</sub> と省略) 及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は 1 つのドメイン (C<sub>L</sub>1) を含む。V<sub>H</sub> 及び V<sub>L</sub> 領域はさらに、フレームワーク領域 (F R) と呼ばれるさらに保存された領域にはさまっている、相補性決定領域 (C D R) と呼ばれる超可変性の領域に細分化することができる。各 V<sub>H</sub> 及び V<sub>L</sub> はアミノ末端からカルボキシ末端まで次の順序: F R 1、C D R 1、F R 2、C D R 2、F R 3、C D R 3、F R 4 で配置された 3 つの C D R 及び 4 つの F R から構成される。さまざまな実施形態では、抗 P C S K 9 抗体 (またはその抗原結合部分) の F R はヒト生殖細胞系列配列と同一であってもよく、または天然にもしくは人工的に改変されてもよい。アミノ酸コンセンサス配列は 2 以上の C D R の並列分析に基づいて定義されてもよい。

【0078】

本明細書で使用されるとき「抗体」という用語はまた、完全抗体分子の抗原結合断片も含む。本明細書で使用されるとき、抗体の「抗原結合部分」、抗体の「抗原結合断片」のような用語は、抗原に特異的に結合して複合体を形成する、任意の天然に存在する、酵素的に得られる、合成の、または遺伝子操作されたポリペプチドまたは糖タンパク質を含む。抗体の抗原結合断片は、タンパク質消化のような任意の好適な標準手法、または抗体の可変ドメイン及び任意で定常ドメインをコードする D N A の操作及び発現を含む組み換え遺伝子操作手法を使用して、例えば、完全抗体分子から導出されてもよい。そのような D N A は、例えば、商業的供給源、D N A ライブラリー (例えば、ファージ抗体ライブラリーを含む) から容易に入手可能である、または合成することができる。D N A は、例えば、1 以上の可変ドメイン及び／または定常ドメインを好適な構成に配置するために、または、コドンを導入し、システイン残基を作り出す、アミノ酸を修飾する、付加する、もしくは欠失させるために、配列決定されてもよいし、且つ化学的にまたは分子生物学手法を使用して操作されてもよい。

【0079】

抗 P C S K 9 抗体には、エボロクマブ、アリロクマブ、及びボコシズマブが挙げられるが、これらに限定されない。追加の抗 P C S K 9 抗体は、例えば、米国特許第 10, 259, 885 号、第 10, 023, 654 号、第 9, 266, 961 号、第 9, 561, 155 号、第 9, 550, 837 号、第 9, 540, 449 号、第 9, 029, 515 号、第

10

20

30

40

50

8, 951, 523号、第8, 859, 741号、第8, 530, 414号、第8, 829, 165号、第8, 802, 827号、第8, 710, 192号、第8, 344, 114号及び第8, 188, 233号に記載されている。追加の抗PCSK9抗体には、エボロクマブ、アリロクマブ、またはボコシズマブのV<sub>H</sub>、V<sub>L</sub>、及び／またはCDRを含む抗体が含まれる。

#### 【0080】

方法の文脈では、追加の治療上活性がある成分（複数可）、例えば、上記の薬剤またはその誘導体のいずれかは、PCSK9阻害剤の投与の直前、同時、または直後に投与されてもよい（本開示の目的では、そのような投与投薬計画は追加の治療上活性がある成分と「併用した」PCSK9阻害剤の投与と見なされる）。本発明の方法は、本明細書の他の場所に記載されているようにPCSK9阻害剤が1以上の追加の治療上活性がある成分（複数可）と同時処方される医薬組成物及びその使用方法を含む。

#### 【0081】

上記または下記で引用されている特許文書、ウェブサイト、他の刊行物、受入番号等は全て、各個別の項目を参照によってそのように組み込むことを具体的に且つ個別に指示された場合と同じ程度に、あらゆる目的のためにその全体が参照によって組み込まれる。異なるバージョンの配列が、異なる時期のアクセッション番号と関連付けられている場合、本出願の有効出願日のアクセッション番号と関連付けられているバージョンを意味する。有効出願日とは、該当する場合、その受入番号について言及している実際の出願日または優先権主張出願の出願日のうちの早い方を意味する。同様に、時期によって、刊行物、ウェブサイトまたは同様のものの異なるバージョンが刊行されている場合には、別段に指定されない限り、本出願の有効出願日での最新刊行バージョンを意味する。本開示の任意の特徴、工程、要素、実施形態、または態様は、別段に特に指定されない限り、任意の他の特徴、工程、要素、実施形態、または態様と組み合わせて使用することができる。本開示を、明確化及び理解を目的として、実例及び実施例としてある程度詳細に説明してきたが、ある特定の変更及び修正が添付の特許請求の範囲内で実施され得ることは明らかだろう。

#### 【0082】

以下の実施例は、実施形態をより詳細に説明するために提供される。これらは、特許請求する実施形態を例示することを意図しており、限定することを意図しない。以下の実施例は、当業者に、本明細書に記載の化合物、組成物、物品、デバイス及び／または方法がどのように作成され評価されるかについての開示及び説明を提供し、単に例示的なものであることを意図し、いずれの特許請求の範囲も限定することを意図しない。数字（例えば、量、温度など）に関して、精度を確保するように努めてあるが、ある程度の誤差及び偏差を考慮されたい。別段に示されていない限り、部は、重量部であり、温度は、℃または雰囲気温度であり、圧力は、大気圧または大気圧近傍である。

#### 【実施例】

#### 【0083】

実施例1：ODYSSEY OUTCOMES臨床試験

ODYSSEY OUTCOMES試験は、ACS（心筋梗塞または不安定狭心症）の最近の入院（1～12ヵ月前）の18,924人の患者を対象としたアリロクマブまたはプラセボの無作為化二重盲検比較であった。適格な患者は、高強度スタチン治療または最大忍容スタチン治療にもかかわらず、1デシリットルあたり70mg以上のLDL-Cコレステロールレベル、1デシリットルあたり80mg以上のアポリポタンパク質Bレベル、または1デシリットルあたり100mg以上の非HDLコレステロールレベルを有した。患者を、2週間ごとのアリロクマブまたは対応するプラセボのいずれかに1：1の比率で割り当てた。主要評価項目であるMACEは、冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、虚血性発作、または入院を必要とする不安定狭心症の複合であった。経過観察中央値は2.8年であった。MACEは、プラセボ群の1052人の患者（11.1%）とアリロクマブ群の903人の患者（9.5%）で発生した（ハザード比（HR）、0.85；95%信頼区間（CI）、0.78～0.93；p値<0.001）。

## 【0084】

## 遺伝子データの生成

DNA試料は、薬理ゲノミクス試験に参加するための書面によるインフォームドコンセントを提供した12,118人の試験参加者から入手できた。試料はIllumina Global Screening Array (GSA)、v1.0で遺伝子型決定を行った。プログラムMinimac3を使用して、追加の遺伝子データを割り振った。インピュテーションの参照母集団は1000ゲノムフェーズ3バージョン5のデータから取得した。12,118の試料のうち、11,953(98%)が遺伝子データの品質管理手順を満たしていた。

## 【0085】

PRSの開発に使用された遺伝子変異体と要約統計量は、60,801症例の冠動脈疾患及び123,504の対照のゲノム規模でのメタ解析から得られた。これらの変異体(最大 $n=6,579,025$ )及び対応する疾患関連効果サイズ(オッズ比)は、ブルーニング及び閾値(P&T)アプローチとLDPrédアルゴリズムを使用したゲノム規模でのPRSの開発に使用された。スタチン応答におけるCAD-PRSの以前の出版物との比較については、27-及び57-変異体モデルも評価した。PRSは、患者のリスク対立遺伝子の数と各変異体についてのそれぞれの変異体の重み(対数オッズ比またはLDPrédで調整した対数オッズ比)の積を取り、すべての変異体にわたって合計することにより、各患者について算出した。これらのスコアは2つの大規模で独立したデータベースDiscovEHR( $n=84,243$ )とUK Biobank( $n=446,208$ )を使用して検査し、及び検証した。ODYSSEY OUTCOMES試験の患者は5つの祖先群(アフリカ、混合アメリカ、東アジア、ヨーロッパ、または南アジア)のいずれかに割り当てられた。祖先の人口分類は、各患者の遺伝子型と国際HapMapプロジェクトから公的に利用できる遺伝子データとの間の類似性に基づいて行った。集団構造は、plinkソフトウェアによる主成分分析を使用して評価した。その後のリスクスコアの計算は祖先によって階層別化された。各祖先群内で、PRSは平均ゼロと標準偏差1に標準化され、データセットを統合して祖先間の比較を可能にした。高い遺伝子リスクは、PRSの分布の上端十分位数( $>90$ PRSパーセンタイル)内の患者として定義された。上端十分位数未満のものは、遺伝子リスクが低い( $\leq 90$ PRSパーセンタイル)と定義された。この閾値は、50%から90%の範囲の高い遺伝子リスク閾値を10%刻みで評価する事後分析で選択された。継続的な評価基準としてのPRSも評価した。

## 【0086】

## 遺伝子データの処理

遺伝子型決定の方法。Illumina Global Screening Array (GSA)、v1.0(GSA-24v1-0\_A1)を使用して、ゲノム規模での関連解析(GWAS)用のマイクロアレイ遺伝子型を生成した。このアレイは約660,000のマーカーを含有し、平均マーカー間隔は4.2kbである。

## 【0087】

Illuminaマイクロアレイ遺伝子型決定データQC。コール率が90%未満の個々の試料、及びコール率が90%未満またはHardy-Weinberg平衡p値が $1 \times 10^{-6}$ 未満の遺伝子変異体は分析から除外した。IBD $\geq 0.25$ のペア試料では、コール率の低い試料を除外した。X染色体で推定された性別と臨床データベースで報告された性別との間に性別の不一致が検出された場合も、試料を除外した。

## 【0088】

主成分分析(PCA)。集団構造はplinkバージョン1.9内のPCAを使用して評価した。2セットの分析:1)祖先群の割り当て及び2)祖先固有のPCの生成を実施した。祖先の人口割り当ては、各患者の遺伝子型と国際HapMapプロジェクトから公的に利用できる遺伝子データとの間の類似性に基づいて行った。PCAは、ODYSSEY CVOTとHapMap試料の統合したデータセットで実行した。5つのHapMap超母集団/祖先群(アフリカ人(AFR)、混合アメリカ人(AMR)、東アジア人(EA

10

20

30

40

50

S)、ヨーロッパ人(EUR)、または南アジア人(SAS))の1つに属する各試料の可能性を計算し、それを使用して試料を分類した。PCAは、祖先固有のPCを生成するために、PGx母集団全体及び祖先群内で実行された。上位4~12のPC(祖先に応じて)が分析の共変量として使用された。

【0089】

インピュテーション。Minimac3によって遺伝子型のインピュテーションを実施した。インピュテーションの参照母集団は1000ゲノムフェーズ3バージョン5から取得した。QC後の変異体は、INFOスコアが0.3を超えるものに限定された。欠落とHWEに関して同様の閾値が適用された。帰属変異体については、対立遺伝子投与量がPRSの計算に使用された。

10

【0090】

多遺伝子リスクスコアの生成

データセット。多遺伝子リスクスコアの主要なデータ情報源は、60,801のCAD症例と123,504の対照のメタ解析由来の940万の変異体を含むCADリスクのGWASから得られる。一連のPRSアルゴリズム調整パラメーターは、UK Biobank(UKB)とDiscovEHRの2つのデータセットでの実績に基づいて評価した。心筋梗塞、不安定狭心症、及び虚血性発作(ICD-10コードI21\*、I22\*、I23\*、I24.1、I25.2、I2.0、I63.0で定義)の複合心血管評価項目を自己報告コード20002\*(UKB)と共に使用して、症例と対照の状態を定義した。

20

【0091】

PRSアルゴリズムの選択。多遺伝子リスクスコアを生成するための3つのアプローチ; 27及び57の変異体を含むスタチンにおけるPRSの利点に関する以前の研究からの候補SNPモデル、ブルーニング及び閾値化(P&T)、ならびにLDPredを調べた。P&Tは、各領域で最小のp値を持つ変異体を特定し、次にその変異体の下で、指定された $r^2$ よりも大きい $r^2$ 値を持つ領域内の他のすべての変異体を「集合」させる。PRSでは、指標変異体は集合内のすべての変異体を表す(指標変異体のみがPRSに含まれ、他のすべての変異体は除外される)。LDPredは、参照パネルからの事前情報及びLD情報に基づいてすべての変異体について事後平均効果(調整された効果サイズ)を計算するPRS開発へのベイズ的アプローチである。発見を促すように、LDPredは各マーカーの効果のサイズと分散を共同でモデル化し、効果サイズを縮小するときにLD構造を組み込むという点でLDPredから生成される効果サイズはP&Tとは異なる。変異体の重みの調整または縮小は、疾患との変異体の関連の大きさだけでなく、変異体間の連鎖不平衡(LD)にも基づく。P&TとLDPredの双方のアプローチについては、1000ゲノムフェーズ3バージョン5のデータをLD参照パネルに使用した。

30

【0092】

PRSの計算。LDPredまたはP&Tのアプローチのいずれかから、一連の変異体とそれぞれの重みが生成された。P&Tの場合、重みはメタ解析原始データからの対数オッズ比であった。LDPredの場合、変異体の重みは調整された対数オッズ比(事後平均)である。重みの生成後、スコアの計算と基準化のプロセスは同一である。 $j = 1 \dots N$ 人の患者における一連の $i = 1 \dots M$ 変異体のセットについては、患者jについてのPRSは、

40

【0093】

【数1】

$$PRS_{ij} = \sum_{i=1}^M (B_i x_{ij})$$

【0094】

50

によって計算され、式中、 $B_i$  は変異体  $i$  についての対数オッズ比であり、 $x_{ij}$  は変異体  $i$  で患者  $j$  が保有するリスク対立遺伝子の数である（帰属変異体の場合、変異体  $i$  の対立遺伝子投与量）。スコアは、平均  $PRS$  を差し引き、各祖先群内の  $PRS$  標準偏差で割ることによって  $\sim N(0, 1)$  に標準化された。

#### 【0095】

$PRS$  アルゴリズムの検査及び検証。LD  $Pred$  または  $P \& T$  の調整パラメーターの各セットについては、 $PRS$  が算出され、複合評価項目を従属変数として、 $PRS$ 、年齢、性別、遺伝子型決定アレイ（UK Biobank のみ）、及び祖先共変量を独立変数としてロジスティック回帰が実行された。各モデルについて、 $PRS$  標準偏差（SD）あたりのオッズ比（OR）及び曲線下面積（AUC）が報告された。28 の  $P \& T$  モデル（ $5 \times 10^{-1} \sim 5 \times 10^{-8}$  の範囲の指標  $p$  値、及び 0.2、0.4、0.6、0.8 の  $r^2$  値）及び 8 の LD  $Pred$  モデル（ $p = 3 \times 10^{-1}$ 、 $1 \times 10^{-1}$ 、 $3 \times 10^{-2}$ 、 $1 \times 10^{-2}$ 、 $3 \times 10^{-3}$ 、 $1 \times 10^{-3}$ 、 $3 \times 10^{-4}$  及び  $3 \times 10^{-4}$ ）を調べた。UKB データセットと DiscovEHR データセットの双方で、 $p = 0.001$  の LD  $Pred$  が最高の実績を示し、一次分析で使用された；結果を図 9～11 に示す。

#### 【0096】

高リスクを定義するための閾値の選択。 $PRS-CAD$  リスクの以前の出版物は、 $PRS$  による高リスクを定義するために使用される閾値が異なり、ほとんどの閾値は上端三分位数から上端五分位数の範囲である。遺伝的高リスクは、多遺伝子リスクスコアの分布の上端十分位数以内の患者として定義された。この閾値は、10% 刻みで上位 > 10%～上位 > 50% の範囲の高い遺伝子リスク閾値を評価する事後分析で選択された。プラセボ群では、 $PRS$  による上位 10% の事象のリスクは、全体的な事象率よりも一貫して高く、その影響は祖先群間でも一貫していた（図 12）。プラセボ群（具体的には、パーセンタイル 70～90）のリスクの傾向は主要評価項目では観察されなかった（図 13）一方で、これらの十分位数は、原始データセットで使用される CAD 基準と最も密接に一致する評価項目である冠動脈心疾患（図 15）を含む多くの副次的評価項目にわたって平均リスクよりも高いリスクを有した。しかしながら、いくつかの副次的評価項目で傾向が認められたものの、治療効果に一貫した差異がある十分位数は上位 10% のみであった。

#### 【0097】

追加の分析が行われ、それは上端十分位数における主要評価項目のリスクの差異が他のすべての十分位数と異なることを示した。上記の  $PRS$  法及び閾値の範囲にわたって、ODYSSEY OUTCOMES にて 36 の遺伝子リスクスコアが算出された。各スコアを使用して、各治療群内で Cox モデルを実行し、他のすべての十分位数に対比した各十分位数にて主要評価項目のリスクを評価した。次に各十分位数内で、各群、と同様に治療差のハザード比（プラセボと対比したアリロクマブにおけるリスク）について事象の割合を計算した。これらの結果は図 29 に要約されており、十分位数ごとの HR の中央値（または事象の割合）と同様に、第 1（Q1）及び第 3（Q3）の四分位数の結果を提示している。列 2 及び 3 は、遺伝子リスクの結果（他のすべてと対比したその十分位数におけるリスク）を示し、列 4～6 は、治療によるリスクの十分位数内での差異に焦点を当てている。

#### 【0098】

これらの要約推定値では、上端十分位数のみがプラセボ群のリスクの上昇と、試験全体の推定値を超える治療効果を示した。プラセボ群の遺伝子リスクに関連するハザード比は、9 番目から上端の十分位数まで 1.03 から 1.24 に増加した。逆に、アリロクマブ群では差異はわずかであった（1.07 対 1.09）。事象のある割合の結果は類似しているが、プラセボ群では上端十分位数の割合が他のどの十分位数よりも 2% 超えで高かったのに対してアリロクマブ群の上端十分位数のリスクは他の十分位数と区別できなかった。上端十分位数におけるプラセボ群とアリロクマブ群のリスクの差異に起因して、治療差についてのハザード比の中央値は 0.70 であったのに対比して、他のすべての十分位数では 0.80～0.89 と推定された。

## 【0099】

上端十分位数では、36の遺伝子リスクスコア生成アルゴリズムすべてにわたって、LD Predに由来する遺伝的スコアで治療の最大の差異が観察されたことに注意すべきである ( $rho = 0.001$ )。この方法は、CAD症例を対照から区別する最良の能力を示したので、2つの独立したデータセットでの検査から先験的に選択された。100未満のマーカから600万を超える遺伝子マーカまでを含むスコアを伴う種々の遺伝子リスクスコアアルゴリズム全体で、プラセボ群についての上端十分位数における効果は一般に他の十分位数とは異なった。上端の遺伝的十分位数で観察された治療効果の中央値 ( $HR = 0.70$ ) は試験全体にてベースラインでのLDL-Cが上昇した患者で観察されたもの ( $HR = 0.76$ ) よりも大きい。これらのPRSの知見は、スタチン療法における遺伝子リスクスコアの以前の分析 ( $n = 10,456$ ) と合致しており、スタチン使用の利点は明確な線形傾向に従わなかった。治療効果の大きさには多少のばらつきがあってもよい一方で、結果の完全な概要は、高遺伝子リスク群 (上位10%) の患者がさらに大きな治療効果を楽しむことを示唆している。

10

## 【0100】

## 統計分析

ベースラインの疾患と病歴の特徴を分析して、遺伝子リスクの状態、高い ( $>$  パーセントイル閾値) と低い ( $\leq$  パーセントイル閾値) による心血管系リスク因子の分布を評価した。t検定を使用して連続ベースライン特性を比較し、二成分特性またはカテゴリー特性はカイ2乗検定またはフィッシャーの直接確率検定で検定した。ベースライン脂質は年齢、性別、及び祖先の共変量で回帰させ；モデルからの残差は遺伝子リスク群を比較する前にランク逆正規変換 (RINT) で変換した。ベースライン、年齢、性別、及び祖先の共変量を調整する線形回帰モデルからのRINT残差を使用して、4ヵ月での脂質の変化を同様に分析した。

20

## 【0101】

この分析では、MACE及びすべての副次的評価項目はODYSSEY OUTCOMES試験の定義と治療企図解析のアプローチに従った。一次分析は複合主要評価項目の成分が最初に発生するまでの時間であった。PRSとMACEまたは他の有効性評価項目との関係の評価は2つの異なる分析アプローチを使用して実施された。まず、Cox比例ハザードモデルによって、プラセボ治療を受けた患者にてMACE及び副次的評価項目のリスクを評価した。PRSは連続及び二成分 (閾値より上/下) の共変量の双方としてモデル化された。第二に、治療効果は、遺伝的に定義された高リスク群と低リスク群によって層別化されたCoxモデルを使用して評価した。アリロクマブ治療の利点が遺伝的に定義されたリスク群間で異なるかどうかを判定するために、遺伝子リスクによる治療の相互作用項を伴う非層別Coxモデルも実行した。逆分散加重メタ解析もプラセボとアリロクマブのPRSリスク推定値を組み合わせるために使用した。特に明記しない限り、すべての推測分析は、祖先、年齢、性別、ベースラインのLDL-C、Lp(a)、若年性冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに試験の評価項目を強く予測し、遺伝的に定義されたリスク群間で不均衡であった指標ACSより前の以下の医学的特徴：心筋梗塞；経皮的冠状動脈インターベンション；冠状動脈バイパス移植；及び鬱血性心不全を含む、ベースライン及び臨床の共変量を調整して実施された。Lp(a) ( $\geq 50 \text{ mg/dL}$  対  $< 50 \text{ mg/dL}$ )、LDL-C ( $\geq 100 \text{ mg/dL}$  対  $< 100 \text{ mg/dL}$ )、Framingham (FHS) 再発リスクスコア及び超高リスク (VHR) 群によってリスク因子層別分析も実施した。FHS及びVHRのリスクアルゴリズムは本明細書で説明されている。VHR分析を除いて、これらの分析すべてには、(該当する場合は層別化係数以外の) 上記の共変量が含まれた。これは探索的分析であったので、共変量調整されたCoxモデルからの  $p$  値  $< 0.05$  が有意であると見なされた。

30

40

## 【0102】

Framingham再発性冠状動脈心疾患のリスクスコア。スコアは、年齢、総コレステロールのHDLコレステロールに対する対数変換比、糖尿病状態、収縮期血圧 (女性)

50

、及び喫煙状態（女性）に基づく、最大4年間のリスク予測の回帰係数に基づく。スコアはすべてのODYSSEY患者で計算され、継続的な測定量として分析され、中央値スコア（ $\geq$ 中央値対<中央値）によって層別化された。第2のリスク因子分析は超高リスク（VHR）のカテゴリによって患者を分類した（Roee et al., Circulation, 2019, 140, 1578–1589に記載されているように）。VHRは2セットの基準で分類された。最初の基準（複数の以前のASCVD事象）は、虚血性発作、心筋梗塞、または末梢動脈疾患を含む少なくとも1つの以前の虚血性事象の患者を特定した。基準の2番目のセット（主要な以前のASCVD事象+複数の高リスク状態）は、1つの主要なASCVD事象（適格指標ACS事象）と、糖尿病、現在の喫煙、65歳以上、高血圧の病歴、 $\geq 15 \sim < 60 \text{ mL} \cdot \text{分}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ のベースラインeGFR、鬱血性心不全、指標ACSより前の血行再建術、またはスタチンとエゼチミブの双方を使用したLDL-C  $\geq 100 \text{ mg} / \text{dL}$ を含む少なくとも2つの高リスク状態とを伴う患者を特定した。

10

#### 【0103】

##### 実施例2：結果

多遺伝子リスクスコアによる心血管事象のリスクが高い患者の特定。CADについてのPRSは最初に検査され、合計で530,000人を超える2つの大きな独立したデータベース（DiscoverEHR、 $n=84,243$ ；UK Biobank、 $n=446,208$ ）でCAD有病率との関連について検証された。これらの分析から、LDPreアルゴリズム（調整パラメーター $p=0.001$ による）が、以前のCAD試験と一致して、最適なPRS生成方法として選択された（図9～11）。継続的なスコアとして、PRSはDiscoverEHR（PRSの標準偏差（SD）あたりのOR=1.4、 $p<0.001$ ）及びUK Biobank（PRSのSDあたりOR=1.5、 $p<0.001$ ）におけるMACEと有意に関連した（図9～11）。分配分析を実行し、CADリスクを十分位数間で比較した。低い十分位数と比べて最高の十分位数で観察されたMACEリスクは、DiscoverEHR及びUK Biobankにてそれぞれ1.9OR及び2.3OR（各試験について $p<0.001$ ）であった。

20

#### 【0104】

試験集団及び遺伝子リスク群のベースライン特性。試験集団全体に対して薬理ゲノミクス試験集団のベースライン特性を評価した（図1）。薬理ゲノミクス群は試験集団全体のサブセットであるので、これらの比較ではp値は計算されなかった。遺伝的試験では、主に試験登録地域ごとに薬理ゲノミクスの参加率が異なることに起因してアジアの患者の割合は試験全体よりも小さかった（図8）。この差異にもかかわらず、ベースラインでの医学的特徴と脂質プロファイルは、試験全体及び遺伝子解析の患者にわたって一般的に非常に類似していた。

30

#### 【0105】

高い遺伝的亜群と低い遺伝的亜群の人口学的及びベースラインの特性も比べて、群間に不均衡があるかどうかを判定した。ベースラインでは、遺伝子リスクが高い患者（PRS  $> 90\%$ ）は遺伝子リスクが低い患者（PRS  $\leq 90\%$ ）と比べて多数の有意差を有した。遺伝子リスクが高い人はさらに若く（1.8歳まで）、心筋梗塞、経皮的冠状動脈インターベンション、冠状動脈バイパス移植、鬱血性心不全の前（指標事象まで）歴、及び若年性冠状動脈心疾患の家族歴の高い発生率を有し、且つそれを有する可能性がさらに高かった。遺伝子リスクの高い患者は、総コレステロール、LDL-C、非HDLコレステロール、及びアポリポタンパク質Bの控えめに高いベースライン濃度（約2～5 mg/dL）を有した。特に、遺伝子リスクの高い患者は遺伝子リスクが低い患者（19.9 mg/dL；ベータ=0.48標準偏差単位、 $p<0.001$ ）と比べて、ベースラインでの実質的に上昇したLP(a)レベルの中央値（49.4 mg/dL）を有した。この知見は、遺伝子データとLP(a)レベルを伴った351,224人のヨーロッパ人を含むUK Biobankで再現され、CAD-PRS  $> 90\%$ はさらに高いLP(a)レベルにも関連していた（ベータ=0.39標準偏差単位、 $p<0.001$ ）。この試験におけるベ

40

50

ースラインでの遺伝子リスクスコアとLp(a)の間の関連性は統計的に非常に有意であった一方で、PRSによって説明される血清Lp(a)レベルの分散比は控えめに3.1%であることに注意すべきである。追加の患者特性を図8に示す。

#### 【0106】

遺伝子リスク群によるMACEリスクの評価。その後、PRSがACS ODYSSEY試験後の患者集団にて心血管事象のリスクが高い患者を特定できるかどうかを調べた。MACE及び各副次的評価項目の発生率についてPRS十分位数を評価した(図13~18)。プラセボ群では、評価項目のいずれかについての事象のリスクは、全体的な事象率よりも一貫して高く、且つ祖先群全体で一貫していた(図12)。プラセボ群では、遺伝子リスクの高い患者(上端PRS十分位数として定義される)は遺伝子リスクが低い患者(PRS<90%)と比べてMACEの約50%高い発生率(17.0%対11.4%、HR=1.59、 $p<0.001$ )、及び冠状動脈心疾患事象の副次的評価項目の40%高い発生率(20.4%対14.6%、HR=1.55、 $p<0.001$ )を有した(図2)。分析はすべて、以前に指定された共変量について調整された。さらに低いPRS閾値、>80パーセンタイル及び>70パーセンタイルも、プラセボ群における高リスクと低リスクの間のMACEでの統計的な有意差(それぞれ $p=0.004$ 及び $p=0.013$ )を示したことに注意すべきである。プラセボとアリロクマブの治療群のメタ解析では、継続的なPRSの組み合わせは $p=0.027$ であった；プラセボ群とアリロクマブ群のp値はそれぞれ0.079と0.202であった。

#### 【0107】

心血管疾患についての遺伝子リスクと従来のリスク因子との比較。前述のベースラインの臨床的特徴とリスク因子を調整することに加えて、これらのリスク因子(LDL-C、Lp(a)、及び他の従来のリスク因子)がプラセボ治療患者におけるPRSに対する影響を、リスク層別分析を実施することによってさらに評価した。LDL-Cの層別分析(100mg/dLで二分した)は、PRSがベースラインのLDL-Cレベルとは無関係であることを示した(図3A)。ベースラインLDL-Cが高く( $\geq 100\text{mg/dL}$ )、且つPRSが高い患者は22.7%、95%CI(17.0~28.4)にて最高のMACE発生率を有した一方で、ベースラインLDL-Cが低く且つ遺伝子リスクが低い患者は9.9%、95%CI(9.0~10.8)にて最低の発生率を有した。高いベースラインLDL-Cと高いPRSの双方を使用すると、いずれかのリスク因子のみよりもMACEのリスクがさらに高い患者が特定される(図3A)。

#### 【0108】

これらの分析は、再発性冠状動脈心疾患についてのFramingham心臓試験(FHS)で確立された、さらに広範な従来のリスク因子(年齢、収縮期血圧、喫煙状態、脂質レベル、及び2型糖尿病)に拡張された。継続的なPRSは、ベースラインFHSリスクスコア $p=0.003$ について調整(年齢、性別、祖先、及びFHSスコアについて調整)した後でもMACEと関連していた。二分されたPRSはまた、中央値スコアによって層別化されたFHS全体で一貫した効果も示したということは、これらの評価基準の独立した付加的な価値を示している(図3B)。PRSはまた、超高リスク(VHR)のカテゴリーによっても評価され、リスク群全体で一貫した効果を示した。図19に記載されているように、高い遺伝子リスクは、VHR基準の非存在下(非VHR)、HR=1.84( $p=0.007$ )でもMACEリスクの増加と関連していた。次に、PRSとMACEのリスクとの関連におけるLp(a)の影響を調査した。50mg/dLでのLp(a)のリスクを二分し、Lp(a)とPRSの相加値を再度実証するPRSとの組み合わせ亜群解析を実行した(図3C)。

#### 【0109】

ベースラインLp(a)とPRSとの間の強い関連性のために、PRSとLp(a)レベルの間の関係をさらに調査した。LPA遺伝子(+/-1MB)内及びその周辺の変異体はPRSから削除された。この修正されたPRSは、ODYSSEY及びUK BiobankにおけるLp(a)レベル及びMACEのリスクに対する影響について評価された

。これらの変異体の除去 (+/- 1 MB) は、Lp (a) レベルとのPRSの関連性を弱め、修正されたPRSによってLp (a) で説明された変動の比率は双方の試験でほぼゼロであった (図20~21)。

#### 【0110】

UKBでは、修正されたPRSはUK BiobankのMACE内で依然として強い関連性を有した (SDあたりのOR 1.5、 $p < 0.001$ )。ODYSSEYにおけるMACEリスクでは、これらのLPA領域を除去すると、上端十分位数のプラセボ群のリスクが上位2つの十分位数に分割される (図22~23)。事象を有した上端十分位数におけるプラセボ治療患者では、35% (104人のうち36人) が上端十分位数から移動し、大多数が次に高い十分位数に移動する (LPA領域が重要であるが、リスクに対する唯一の寄与因子ではないことを示唆している)。これらの「移動した」患者のうち、およそ28% (36人のうち10人) は50 mg/dL未満のベースライン血清Lp (a) を有する。この領域のさらなる評価では、LPA領域のPRSはベースラインの血清Lp (a) レベルと中程度の相関しかなく、 $r^2 = 27.7\%$ であることが分かった。UK Biobankでの結果は類似しており、LPA領域のPRSと血清Lp (a) レベル (nmol/L) の間の $r^2$ は29.0%であった。要約すると、血清Lp (a) は、LPAゲノム領域からのMACEリスクの単純な代理ではなく、それが、ベースラインLp (a) を調整したまたはそれによって層別化した後でもPRSはリスクと強い関連がある理由である。27 SNPスコアにおける27の変異体のうち2つ ( $rs10455872$  及び  $rs3798220$ ) がLPA領域由来であるのでLPAゲノム領域は27 SNPスコアにさらに影響力が強かった。27の変異体リスクスコアの上端十分位数におけるプラセボ治療を受けた患者のうち、96人がMACE事象を有した。これらの2つの変異体をスコアから除外した後、96人の患者のうち56人 (58%) が上端十分位数から移動した。LPA遺伝子座由来のこれらの変異体及び他の変異体は、27 SNPスコアのような小さなスコアからゲノム規模の大きなPRSスコアまでさまざまなPRSスコアにわたって大きな役割を担っていてもよい。

#### 【0111】

遺伝子リスク及び主要心血管事象に対する影響の評価。次に、遺伝子リスクの高い患者がアリロクマブによる治療からさらに大きな利益を得るかどうかを調べた。アリロクマブにおける遺伝子リスクの高い患者は、遺伝子リスクの低い患者と比べて、MACEの絶対リスクと相対リスクの双方が大幅に低下することが観察された。高遺伝子リスク群では、MACEについての3年でのKaplan-Meier累積発生率はアリロクマブ群で11.4%、プラセボ群で17.4%であり、6.0%の絶対リスク減少に相当する。低リスクの遺伝的群では、その比率はそれぞれ10.0%と11.5%であり (図4)、1.5%の絶対リスク減少に相当する。1つの主要評価項目の発生を防ぐために、17人 (95% CI、11~96) の高遺伝子リスク患者または64人 (95% CI、34~546) の低遺伝子リスク患者を3年間治療する必要があることになる。遺伝子リスクが高い患者はまた、遺伝子リスクが低い患者 ( $HR 0.87$ ; 95% CI:  $0.78 \sim 0.98$ ;  $p = 0.022$ ) と比べてアリロクマブによるMACEの相対的減少も大きかった ( $HR 0.63$ ; 95% CI:  $0.46 \sim 0.86$ ;  $p = 0.004$ )。この差異は統計的に有意であった (治療による相互作用によるPRS;  $p = 0.04$ ) (図4)。

#### 【0112】

これらの分析はまた、試験全体 (任意の心血管事象、任意の冠状動脈心疾患事象、主要な冠状動脈心疾患の事象、及び任意の原因による死亡、致命的でない心筋梗塞、または致命的でない虚血性発作の複合評価項目) においてアリロクマブで有意に減少した事前に定義した主要な副次的評価項目にて遺伝子リスクの高い患者は遺伝子リスクの低い患者よりもアリロクマブによって大きな減少を示すことも実証した (図5)。死因の分析は、高遺伝子リスク群における少数の事象 (合計44の事象) によって限定された。高遺伝子リスク群の全体的な数は、プラセボ治療を受けた患者 ( $n = 24/613$ ; 3.9%) と対比してアリロクマブ治療を受けた患者 ( $n = 20/584$ ; 3.4%) では少なかった一方で

、事象の数は推測分析には少なすぎた。

【0113】

ヨーロッパ人祖先の患者は分析人口の78%を構成し、この亜群は全体的な分析の中で最大の祖先群であった。したがって、亜群解析はヨーロッパ人祖先の患者に対して実行された。遺伝子リスクが高いヨーロッパ人祖先の患者についての結果(MACE HR 0.64; 95%CI: 0.45~0.92; p=0.016)はすべての祖先の患者を含む全体的な分析と一致していた(図12及び24)。

【0114】

アリロクマブからの利益を予測するためのPRS及び治療前のLDL-Cレベルの独立した付加的な値。ベースラインLDL-C(100mg/dLで二分)、PRS、及びMACEのリスクに対する治療の関係も調査した。遺伝子リスクが高く、且つベースラインLDL-Cが高い群では、MACEについての3年でのKaplan-Meier累積発生率はプラセボ群で22.7%であり、アリロクマブ治療によって著しく減少し(13.4%) (図6C)、9.2%のリスク減少に相当する(95%CI: 1.8%~6.6%)。遺伝子リスクが低く、且つベースラインLDL-Cが低い群では、その比率はそれぞれ9.9%と9.2%であり(図6C)、0.7%、95%CI(-0.6%~2.1%)のリスク減少に相当する。MACE(アリロクマブ:プラセボ)のハザード比は、遺伝子リスクが高く、且つLDL-Cが高い(100mg/dL以上)患者で数値的に最も低く(HR 0.55; 95%CI: 0.33~0.89; p=0.015)、LDL-Cが低く(<100mg/dL)、且つPRSが低い患者にて数値的に最も高かった(HR 0.94; 95%CI: 0.81~1.09; p=0.424、図7)。完全なCox回帰モデルを評価する場合、この差異は統計的に有意ではなかった(p>0.05)ことに注意すべきである。

【0115】

VHR状態による遺伝子リスクとアリロクマブ治療の影響。前述のVHR基準を使用してVHR状態による治療効果を評価した。非VHRの高遺伝子リスク群では、アリロクマブに関連する絶対リスク減少は7.3%、HR=0.26(95%CI: 0.10~0.63)、p=0.003であった。VHR\*の高遺伝子リスク群では、絶対リスク減少は5.6%、HR=0.73(95%CI: 0.52~1.03)、p=0.076であった。VHR\*の高遺伝子リスク群には736人の患者しかいなかったが、p値は27%の相対リスク減少で有意に向かう傾向がある(図28)。これらの結果は、高遺伝子リスク群の患者は、VHR分類に関係なくアリロクマブ治療の恩恵を受けることを示唆している。

【0116】

脂質低下に対する遺伝子リスクとアリロクマブ治療の効果。次に、アリロクマブ治療後の遺伝子リスクの高い患者と低い患者の双方における脂質低下の程度を調べた。アリロクマブによるLDL-Cの低下は、双方のPRS群で類似しており: 4ヵ月での低下の中央値は、遺伝子リスクの高い患者で57.0mg/dL、遺伝子リスクの低い患者で58.7mg/dLであった(図25)。

【0117】

ベースラインのLp(a)レベルと遺伝子リスクとの間には強い関連があるために(図1)、アリロクマブ治療によるLp(a)の変化に対する遺伝子リスクの影響も調査した。高遺伝子リスク群の患者は8.2mg/dLのLp(a)中央値の低下を有し(試験の4ヵ月目でベースラインLp(a)の中央値から16.6%低下)、それを5.1mg/dLの中央値の低下(低遺伝子リスク群におけるベースラインLp(a)の中央値から25.6%低下)と比較した(図25)。高Lp(a)と低Lp(a)の層別分析(50mg/dLで二分されたLp(a))患者では、どちらも低遺伝子リスク亜群と比べて高遺伝子リスク亜群での事象が大幅に低下した(図26~27)。図28はVHRカテゴリーを考慮した遺伝子リスクとベースラインでのLp(a)によって層別化されたMACEを示す。パネルAは遺伝子リスクによって層別化され、その際、高い遺伝子リスクはPRS>90パーセンタイルであり; 低い遺伝子リスクはPRS≤90パーセンタイルである。パネ

ルBはベースラインでのLp(a) ( $Lp(a) \geq 50 \text{ mg/dL}$  及び  $Lp(a) < 50 \text{ mg/dL}$ ) によって層別化されている。パネルCは遺伝子リスクとベースラインでのLp(a)の双方によって層別化されている。これらの結果は、遺伝子リスクの高い患者で観察されたMACEの大幅な減少は、ベースラインのLp(a)またはアリロクマブ治療によるLp(a)の変化によって完全には説明されないことを示唆している。

【0118】

LDPredと27及び57変異体PRSモデルの比較。選択されたLDPredモデル ( $p = 0.001$ ) 及び27及び57の候補PRSモデルに対するアリロクマブ治療効果の評価も実施した。Cox比例ハザードモデルを使用してこれらの分析を実行し、上記の共変量に合わせて調整した。3つのモデルのそれぞれについて十分位数による結果を図30に示す。27SNPモデルでは、高遺伝子リスク群及び低遺伝子リスク群のHR及びp値はそれぞれ $HR = 0.68$ 、 $p = 0.008$  及び  $HR = 0.85$ 、 $p = 0.016$  であった。57SNPモデルでは、高遺伝子リスク群はHRが $0.65$ 、 $p = 0.010$  であり、低遺伝子リスク群は $HR = 0.86$ 、 $p = 0.010$  であった。これらの結果は $0.63$  ( $p = 0.004$ ) のHR及び $0.87$  ( $p = 0.022$ ) であるLDPredの知見 (図4) と類似しており、図9及び10に示されているUK Biobank及びDiscovery HRの結果とは対照的である。UK Biobankでは、 $1.65$  のORを持つ27SNPとは対照的に、90パーセンタイルでのMACEのORは $2.33$  であった。ODYSSEYの所見とこれらのさらに大きなEHRデータセットの差異は、高リスク集団の再発事象に対するPCSK9阻害の治療効果の評価に一次CADリスクを変換する際の試験サイズの差異または集団の差異のいずれかに起因してもよい。ODYSSEYにおける高遺伝子リスク群についての結果の類似性は、遺伝子リスクスコアにわたる強い相関に起因するものではない。LDPredと27及び57変異体PRSとの間の $r^2$  は、それぞれ $r^2 = 31.3\%$  及び  $r^2 = 31.4\%$  であり；27変異体PRSと57変異体PRSの間では $r^2 = 40.1\%$  であった。とにかく、モデル間での知見の一貫性は、遺伝子リスクの高い集団におけるアリロクマブ治療の利益をサポートする。

【0119】

これらの知見は、特にリスク評価を強化し、治療からの潜在的な利益を予測するための独立した付加的なツール (さらに従来のリスク評価基準と組み合わせることができる) を提供することによって、遺伝子リスクスコアが精密医療に大きく寄与できることを支持している。そのようなツールは、限られた医療リソースをさらに良好に管理して、リスクが最も高い患者や、アクセスが制限された治療に反応する可能性が最も高い患者を標的にすることができる。特に、この試験は、大集団における心疾患の有病率を評価するために以前に開発されたCAD用のPRSが、ACS後の設定で遺伝子リスクの高い患者にて再発リスクを予測するのに非常に有用であることを示している。さらに、この試験は、PRSの能力が独立しており、LDL-Cレベル及びFHSリスクスコアのようなさらに多くの従来のリスク因子と相加的であることを示している。重要なことには、それは、PRSをLDL-Cレベル及び他のリスク評価基準と組み合わせて、治療の恩恵を受ける可能性が最も高い患者を予測できることも示している (この場合、PCSK9抗体アリロクマブの再発性MACEを予防する能力から)。

【0120】

ODYSSEY OUTCOMES試験からの約12,000人のACS後患者のこの薬理ゲノミクス分析では、高PRS患者は、集中的なスタチン療法にもかかわらず、且つアテローム性動脈硬化症心血管疾患についての既知の確立されたリスク因子を捕捉する人口学的特徴及び臨床的特徴の調整後でさえ、再発性MACEのリスクが実質的に高かった。試験にすべての患者を含めた場合、プラセボ群におけるMACEの全体的な発生率は $11.1\%$  であった一方で、PRSの上端十分位数における高遺伝子リスク患者の亜群は $17.0\%$  の発生率を有した。ベースラインLDL-Cが高い亜群 ( $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ) は $16.1\%$  の発生率を有し、遺伝子リスクが高く且つベースラインLDL-Cが高い患者の亜群は $22.7\%$  の最高発生率を有した。これらのデータは、LDL-C及びPRSの

双方が、集中的なスタチン治療にもかかわらず、MACEのリスクが最も高いACS後の患者を特定するための独立した且つ重要なリスク因子であることを示唆している。これらの分析はまた、PRSが確立されたリスク因子の複合スコアである、再発性冠状動脈心疾患のFramingham心臓試験リスクスコアと比べて独立したリスク因子であることを実証した。

#### 【0121】

PRSはまた、治療からのさらに大きな利益を有する遺伝子リスクの高い患者の群も特定した。遺伝子リスクの高い患者は、MACE（と同様に副次的評価項目）の絶対的な及び相対的な減少の双方という点でアリロクマブ治療からのさらに大きな利益を有した（低遺伝子リスク群の1.5%と比べてMACEのリスクの6.0%の絶対的減少、及び低遺伝子リスク群の13%と比べてMACEのリスクの37%の相対的減少）。さらに、本試験は、PRSを従来の脂質バイオマーカーと組み合わせて、MACEのリスクが最も高い個人を特定するだけでなく、最大のリスク減少が治療から達成されてもよいことを示している。高PRS及び高LDL-Cの患者は、集中的なスタチン治療にもかかわらず再発MACEの最大リスク（22.7%）にあっただけでなく、アリロクマブのスタチン治療への追加による最大の絶対的な及び相対的なリスク減少（リスクの9.2%の絶対的減少、リスクの45%の相対的減少）を有した；高PRSと低LDL-C、または低PRSと高LDL-Cの患者は中程度のリスクと中程度の利益の双方を有した。PRSが低くLDL-Cが低い患者は最も低いリスクを有し、アリロクマブ治療からわずかな恩恵しか有さなかった。これらの知見は、そのような治療へのアクセスをリスクが最も高く、且つ利益を得る可能性が最も高い人々の標的にするという点で明確な意味を有する。この試験はまた、すでに集中的なスタチン治療を受けている患者に追加された場合、異なるクラスの脂質低下療法からの、具体的にはPCSK9阻害剤であるアリロクマブからの追加の証拠も提供する。これらの結果は、遺伝子リスクの高い患者の臨床転帰の改善は、スタチンまたはアリロクマブのいずれかについて、治療後のLDL-Cの大幅な低下、またはベースラインでのLDL-Cの高レベルが介在しているのではないことを示唆している。

#### 【0122】

Lp(a)は冠状動脈疾患の主要なリスク因子として認識されており、Lp(a)レベルは主に遺伝的に決定され、PCSK9の阻害は現在、Lp(a)を低下させる数少ない治療アプローチの1つである。ODYSSEY試験では全体として、アリロクマブ治療はLp(a)レベルを23.4%低下させた。ベースラインにてこの試験では、高い遺伝子リスクとベースラインのLp(a)レベルとの間に強い関連性が観察された（図1）。いくつかの証拠は、遺伝子リスクの高い患者で観察されたMACEに関するさらに大きな利益がベースラインのLp(a)レベルまたはアリロクマブ単独によるLp(a)の低下の程度に起因するものではないことを実証している：1）PRSが血清Lp(a)レベルの上昇と有意に関連しているとしても、PRSによって説明される血清Lp(a)レベルの変動の比率はたった3.1%である；2）PRS及び高遺伝子リスクは、ベースラインLp(a)とLp(a)の低下を調整した後でも、MACEの発生率が高くアリロクマブによるMACEの減少が大きいことに関連したままであった；ならびに3）Lp(a)ベースラインレベルが低い患者と高い患者の層別分析は、高遺伝子リスクが高い発生率と事象の大幅な減少にLp(a)亜群で同程度に関連しているのでLp(a)レベルによって完全に説明されるわけではないことを実証した（図26～27）。まとめると、これらの結果は、Lp(a)が強力な寄与因子であってもよいが、本試験におけるPRS結果の唯一の推進メカニズムではないことを示唆している。

#### 【0123】

この試験のPRSは、ヨーロッパ人の祖先の個人由来のGWASデータを使用して開発された。ODYSSEY OUTCOMES試験のこの分析は、このPRSを組み合わせたすべての祖先群からの患者に適用した（図1）。追加の亜群分析もヨーロッパ人祖先の患者で行われ（図24）、結果はすべての祖先の患者を含むさらに大きな分析と一致していた。一部の祖先群では試料サイズが小さいものの、アリロクマブ治療後のMACEの減少

は、調べたすべての祖先群にわたって遺伝子リスクの高い患者にて方向に関して一貫していることも観察された（図12）。GWA Sデータがさらに多様な集団で利用可能になるにつれて、多遺伝子リスクスコアは同様にヨーロッパ人以外の集団についても時間とともに改善する可能性があるであろう。

【0124】

本明細書に記載されているものに加えて、記載されている主題の種々の修正は前述の説明から当業者には明らかとなるだろう。そのような修正も、添付の特許請求の範囲内に入ることが意図される。本出願で引用された各参考文献（雑誌記事、米国及び米国以外の特許、特許出願公開、国際特許出願公開、遺伝子バンク受入番号、等を含むが、これらに限定されない）は、参照によってその全体が本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図1-1】

| 特徴                      | ODSSEY OUTCOMES<br>(N=18942) | ODYSSEY 遺伝的集団<br>(N=1953) | 低遺伝子リスク群<br>(N=10756) |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| 年齢 - yr <sup>2</sup>    | 58.6 ± 9.3                   | 58.7 ± 9.3                | 58.9 ± 9.3            |
| 女性 - 数 (%)              | 4762 (25.2)                  | 3039 (25.4)               | 2695 (25.1)           |
| 自己認識の人数 - 数 (%)         |                              |                           |                       |
| 白人                      | 15024 (79.4)                 | 10210 (85.4)              | 9178 (85.3)           |
| アジア人                    | 2488 (13.2)                  | 834 (7.0)                 | 751 (7.0)             |
| 黒人                      | 473 (2.5)                    | 323 (2.7)                 | 304 (2.8)             |
| その他                     | 929 (4.9)                    | 586 (4.9)                 | 523 (4.9)             |
| 脂質及び他のバイオマーカー：中央値 (IQR) |                              |                           |                       |
| 総コレステロール (mg/dL)        | 159.8 (142.0 - 182.6)        | 159.8 (142.9 - 182.0)     | 159.0 (142.5 - 181.6) |
| LDL-C (mg/dL)           | 86.5 (73.0 - 104.0)          | 86.5 (73.4 - 103.5)       | 86.1 (73.0 - 103.0)   |
| HDL-C (mg/dL)           | 42.5 (36.3 - 50.2)           | 43.0 (36.7 - 50.6)        | 43.0 (36.7 - 50.6)    |
| 非HDL-C (mg/dL)          | 115.0 (95.2 - 137.0)         | 114.7 (99.2 - 135.9)      | 114.3 (99.0 - 135.5)  |
| トリグリセリド (mg/dL)         | 129.2 (94.0 - 182.0)         | 127.4 (92.9 - 180.5)      | 127.0 (92.9 - 181.4)  |
| リポタンパク質 (a) (mg/dL)     | 21.1 (6.7 - 59.8)            | 21.6 (6.7 - 61.5)         | 19.9 (6.3 - 57.5)     |
| Apo-A1 (mg/dL)          | 131.0 (118.0 - 147.0)        | 132.0 (118.0 - 149.0)     | 132.0 (118.0 - 149.0) |
| Apo-B (mg/dL)           | 79.0 (69.0 - 93.0)           | 79.0 (69.0 - 92.0)        | 79.0 (69.0 - 92.0)    |
| hs-CRP (mg/L)           | 0.2 (0.1 - 0.4)              | 0.2 (0.1 - 0.4)           | 0.2 (0.1 - 0.4)       |
| HbA1C (mmol/mol)        | 5.8 (5.5 - 6.3)              | 5.8 (5.5 - 6.3)           | 5.8 (5.5 - 6.3)       |

<sup>1</sup>低遺伝子リスクは ≤ 90 パーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS) として定義される。

高遺伝子リスクは PRS > 90 パーセンタイルとして定義される。

<sup>2</sup> プラスマイナス値は平均値 ± SD である。

【図1-2】

| 特徴                      | 高遺伝子リスク群<br>(N=1197)  | 高遺伝子リスクと<br>対比した低遺伝子<br>リスクの P 値 |
|-------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 年齢 - yr <sup>2</sup>    | 57.1 ± 9.1            | 1.5 × 10 <sup>-20</sup>          |
| 女性 - 数 (%)              | 344 (28.7)            | 0.006                            |
| 自己認識の人数 - 数 (%)         |                       |                                  |
| 白人                      | 1032 (86.2)           |                                  |
| アジア人                    | 83 (6.9)              |                                  |
| 黒人                      | 19 (1.6)              | 0.087                            |
| その他                     | 63 (5.3)              |                                  |
| 脂質及び他のバイオマーカー：中央値 (IQR) |                       |                                  |
| 総コレステロール (mg/dL)        | 164.0 (144.8 - 188.0) | 0.005                            |
| LDL-C (mg/dL)           | 88.4 (74.9 - 108.1)   | 6.2 × 10 <sup>-84</sup>          |
| HDL-C (mg/dL)           | 42.9 (37.0 - 51.0)    | 0.598                            |
| 非HDL-C (mg/dL)          | 118.1 (101.2 - 140.0) | 0.004                            |
| トリグリセリド (mg/dL)         | 128.3 (94.7 - 175.0)  | 0.28                             |
| リポタンパク質 (a) (mg/dL)     | 49.4 (12.5 - 94.2)    | 3.5 × 10 <sup>-96</sup>          |
| Apo-A1 (mg/dL)          | 132.0 (118.0 - 149.0) | 0.498                            |
| Apo-B (mg/dL)           | 81.0 (70.0 - 95.0)    | 0.001                            |
| hs-CRP (mg/L)           | 0.2 (0.1 - 0.4)       | 0.988                            |
| HbA1C (mmol/mol)        | 5.8 (5.5 - 6.2)       | 0.087                            |

<sup>1</sup>低遺伝子リスクは ≤ 90 パーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS) として定義される。

高遺伝子リスクは PRS > 90 パーセンタイルとして定義される。

<sup>2</sup> プラスマイナス値は平均値 ± SD である。

10

20

30

40

50

【図 1 - 3】

| 特徴                       | ODYSSEY OUTCOMES<br>(N=18942) | ODYSSEY 遺伝的亜群<br>(N=11953) | 低遺伝子リスク群<br>(N=10756) |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 指標急性冠状動脈症候群の前の病歴 - 数 (%) |                               |                            |                       |
| 高血圧                      | 12249 (64.7)                  | 7805 (65.3)                | 7020 (65.3)           |
| 糖尿病                      | 5444 (28.8)                   | 3279 (27.4)                | 2959 (27.5)           |
| 現在喫煙者                    | 4560 (24.1)                   | 2915 (24.4)                | 2632 (24.5)           |
| 若年性冠状動脈心疾患の家族歴           | 6773 (35.8)                   | 4781 (40.0)                | 4243 (39.4)           |
| 心筋梗塞                     | 3633 (19.2)                   | 2371 (19.8)                | 2095 (19.5)           |
| 経皮冠状動脈インターベンション          | 3241 (17.1)                   | 2174 (18.2)                | 1991 (18.0)           |
| 冠状動脈バイパス移植               | 1047 (5.5)                    | 720 (6.0)                  | 615 (5.7)             |
| 発作                       | 611 (3.2)                     | 358 (3.0)                  | 328 (3.0)             |
| 末梢動脈疾患                   | 759 (4.0)                     | 534 (4.5)                  | 484 (4.5)             |
| 鬱血性心不全                   | 2815 (14.9)                   | 1758 (14.7)                | 1550 (14.4)           |

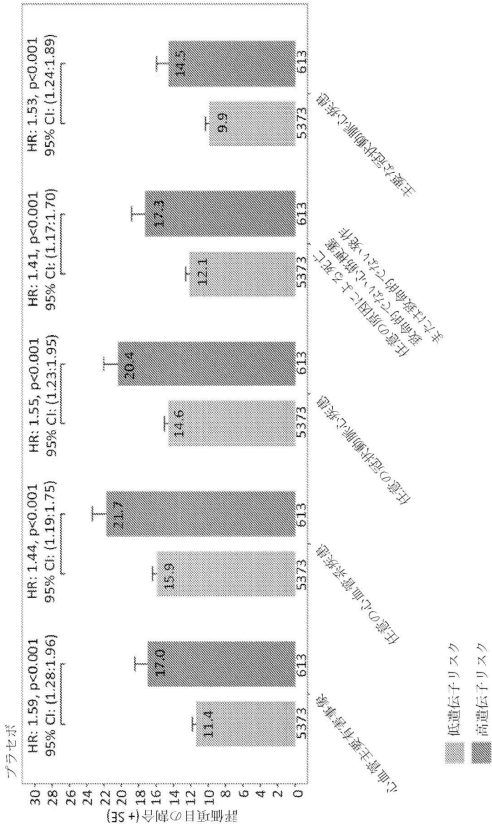
<sup>1</sup>低遺伝子リスクは  $\leq 90$  ハーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS) として定義される。  
<sup>2</sup>高遺伝子リスクは PRS  $> 90$  ハーセンタイルとして定義される。  
<sup>3</sup>プラスマイナス値は平均値  $\pm 5D$  である。

【図 1 - 4】

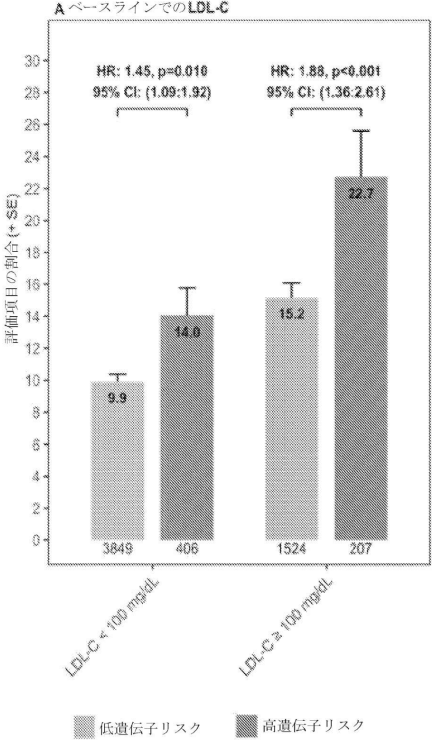
| 特徴                       | 高遺伝子リスク群<br>(N=1197) | 高遺伝子リスクと<br>対比した低遺伝子<br>リスクの P 値 |
|--------------------------|----------------------|----------------------------------|
| 指標急性冠状動脈症候群の前の病歴 - 数 (%) |                      |                                  |
| 高血圧                      | 785 (65.6)           | 0.853                            |
| 糖尿病                      | 320 (26.7)           | 0.591                            |
| 現在喫煙者                    | 283 (23.6)           | 0.55                             |
| 若年性冠状動脈心疾患の家族歴           | 538 (44.9)           | $2.6 \times 10^{-04}$            |
| 心筋梗塞                     | 276 (23.1)           | 0.004                            |
| 経皮冠状動脈インターベンション          | 243 (20.3)           | 0.05                             |
| 冠状動脈バイパス移植               | 105 (8.8)            | $3.3 \times 10^{-08}$            |
| 発作                       | 30 (2.5)             | 0.339                            |
| 末梢動脈疾患                   | 50 (4.2)             | 0.661                            |
| 鬱血性心不全                   | 208 (17.4)           | 0.007                            |

<sup>1</sup>低遺伝子リスクは  $\leq 90$  ハーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS) として定義される。  
<sup>2</sup>高遺伝子リスクは PRS  $> 90$  ハーセンタイルとして定義される。  
<sup>3</sup>プラスマイナス値は平均値  $\pm 5D$  である。

【図 2】



【図 3 - 1】



10

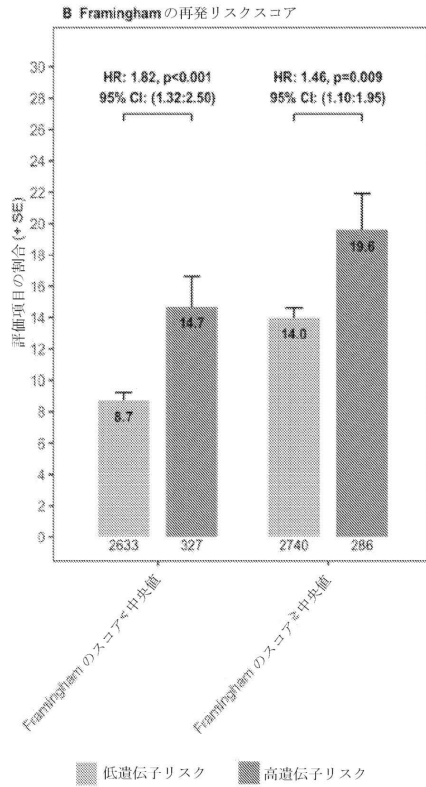
20

30

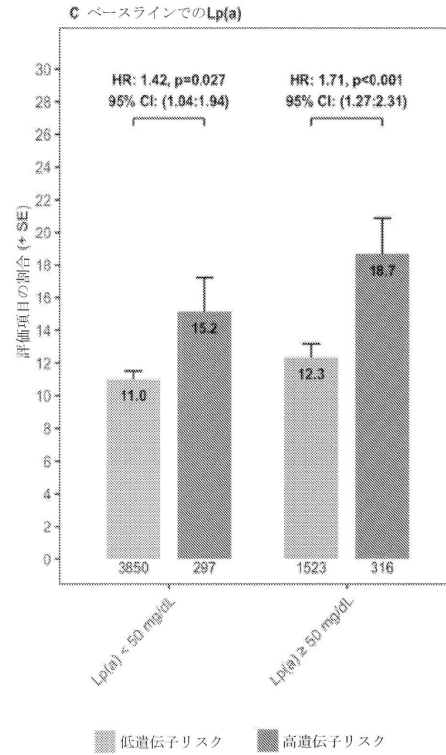
40

50

【図 3 - 2】

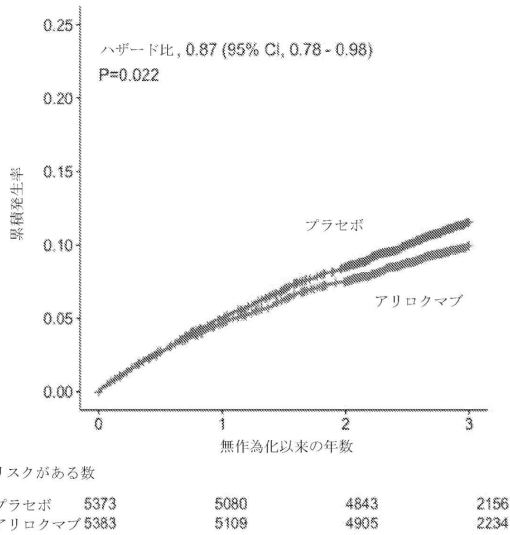


【図 3 - 3】



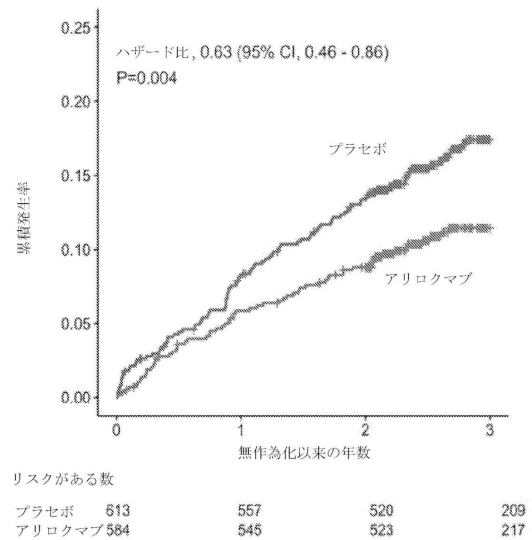
【図 4 - 1】

**A 低遺伝子リスク**



【図 4 - 2】

**B 高遺伝子リスク**



10

20

30

40

50

【図 5 - 1】

| 評価項目                                                                               | 低遺伝子リスク群           |                  |                    | P値    |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|
|                                                                                    | アリロクマブ<br>(N=5383) | プラセボ<br>(N=5373) | ハザード比<br>(95% CI)  |       |
| 心血管主要有害事象 (MACE):<br>冠状心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、致命的なまたは致命的でない虚血性発作、または入院を必要とする不安定狭心症の複合 | 535 (9.9)          | 612 (11.4)       | 0.87 (0.78 - 0.98) | 0.022 |
| 副次的評価項目 <sup>2</sup>                                                               |                    |                  |                    |       |
| 任意の心血管事象 <sup>3</sup>                                                              | 771 (14.3)         | 855 (15.9)       | 0.90 (0.81 - 0.99) | 0.030 |
| 任意の冠状動脈心疾患事象 <sup>4</sup>                                                          | 712 (13.2)         | 783 (14.6)       | 0.91 (0.82 - 1.00) | 0.055 |
| 任意の原因による死亡、致命的でない心筋梗塞、または致命的でない虚血性発作の複合                                            | 573 (10.6)         | 651 (12.1)       | 0.88 (0.79 - 0.98) | 0.026 |
| 主要な冠状動脈心疾患事象 <sup>5</sup>                                                          | 472 (8.8)          | 531 (9.9)        | 0.89 (0.79 - 1.01) | 0.065 |

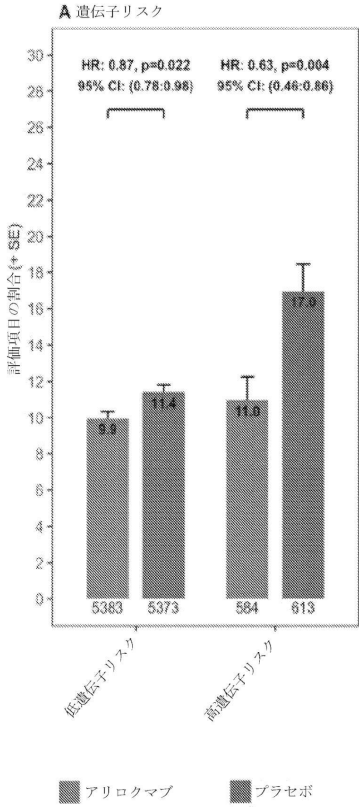
【図 5 - 2】

| 評価項目                                                                               | 高遺伝子リスク群          |                 |                    | 遺伝子リスク<br>による治療の<br>相互作用<br>P値 |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------|--------------------|--------------------------------|
|                                                                                    | アリロクマブ<br>(N=584) | プラセボ<br>(N=613) | ハザード比<br>(95% CI)  |                                |
| 心血管主要有害事象 (MACE):<br>冠状心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、致命的なまたは致命的でない虚血性発作、または入院を必要とする不安定狭心症の複合 | 64 (11.0)         | 104 (17.0)      | 0.63 (0.46 - 0.86) | 0.004                          |
| 副次的評価項目 <sup>2</sup>                                                               |                   |                 |                    |                                |
| 任意の心血管事象 <sup>3</sup>                                                              | 92 (15.8)         | 133 (21.7)      | 0.68 (0.52 - 0.89) | 0.005                          |
| 任意の冠状動脈心疾患事象 <sup>4</sup>                                                          | 88 (15.1)         | 125 (20.4)      | 0.71 (0.54 - 0.93) | 0.014                          |
| 任意の原因による死亡、致命的でない心筋梗塞、または致命的でない虚血性発作の複合                                            | 68 (11.6)         | 106 (17.3)      | 0.64 (0.47 - 0.87) | 0.005                          |
| 主要な冠状動脈心疾患事象 <sup>5</sup>                                                          | 59 (10.1)         | 89 (14.5)       | 0.69 (0.49 - 0.96) | 0.029                          |

【図 5 - 3】

<sup>1</sup> 低遺伝子リスクは  $\leq 90$  ハーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS) として定義される。  
高遺伝子リスクは PRS > 90 ハーセンタイルとして定義される。  
推定されるハザード比及び P 値は Cox 比例ハザードモデルから算出されたが、それは損失、ペネトラティン、LD-C、LD-P、  
年齢、性別、基年冠状動脈心疾患の家族歴、ならびに指標 ACS より前の以下の医学的特徴：心筋梗塞、冠状動脈インターベンション；  
冠状動脈バイパス移植；及び虚血性心不全について調整された。  
<sup>2</sup> 副次的評価項目については、治療群間の P 値及び信頼区間 (CI) は多重比較について調整されておらず、明確な治療効果を推測するのに使用されるべきではない。  
<sup>3</sup> この評価項目には、心血管系以外の原因による死亡、致命的でない心筋梗塞、入院を必要とする不安定狭心症、虚血による血管再構築、  
または致命的でない虚血性発作が含まれる (定義は 10.1056/NEJMoa.1801174 の補添付表に見いだすことができる)。  
<sup>4</sup> 冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、入院を必要とする不安定狭心症、及び虚血による冠状動脈血管再構築を含む。  
<sup>5</sup> 冠状動脈心疾患による死亡及び致命的でない心筋梗塞を含む。

【図 6 - 1】



10

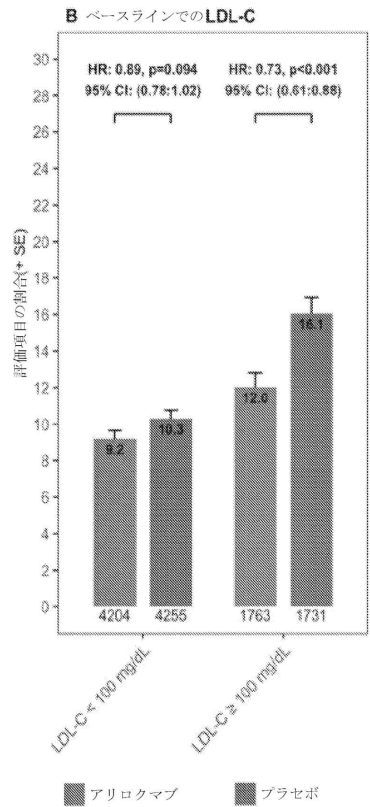
20

30

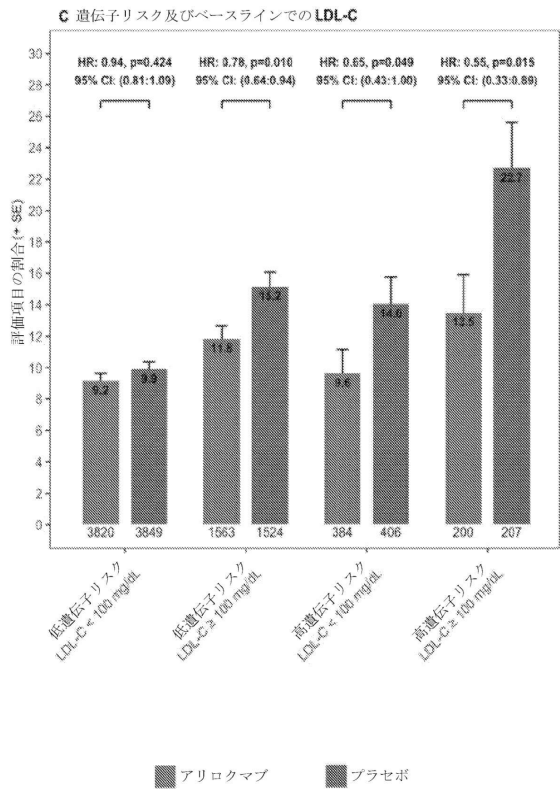
40

50

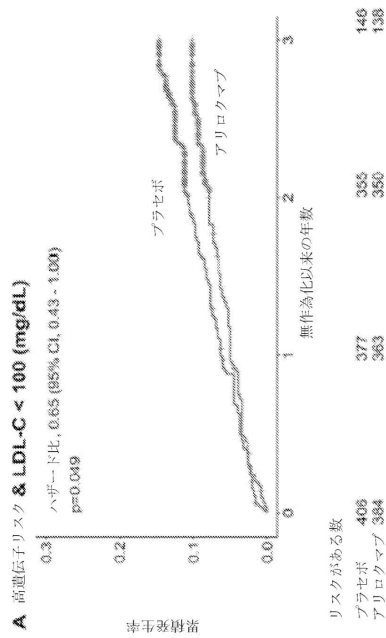
【図 6 - 2】



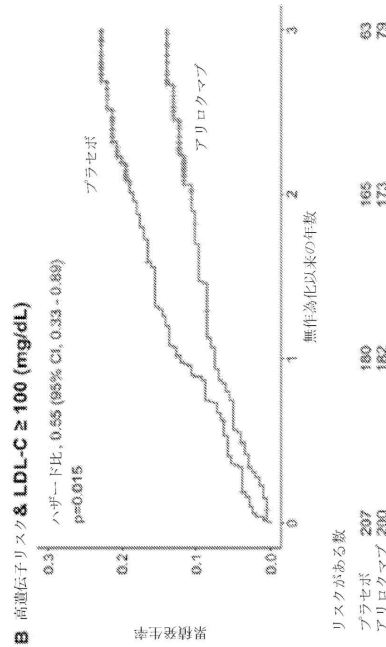
【図 6 - 3】



【図 7 - 1】



【図 7 - 2】



10

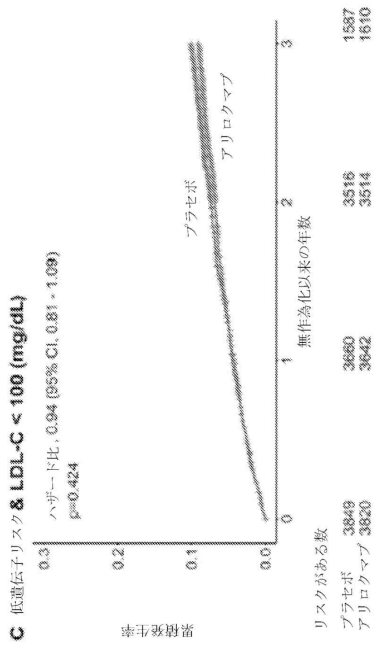
20

30

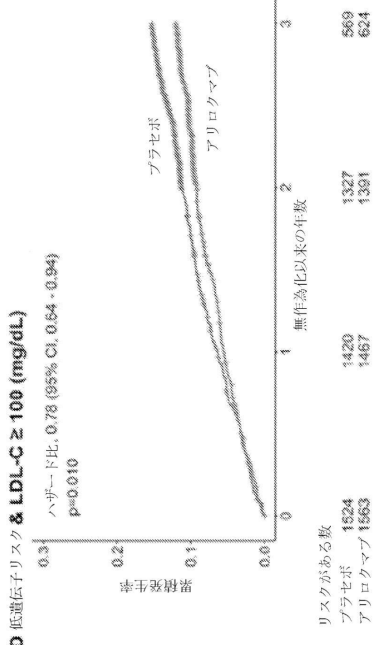
40

50

【図 7 - 3】



【図 7 - 4】



【図 8 - 1】

| 特徴                  | ODYSSEY<br>OUTCOMES<br>(N=18942) | ODYSSEY<br>OUTCOMES<br>遺伝的亜群<br>(N=11953) | 低遺伝子リスク群<br>(N=10766) |
|---------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|
| 領域 - 数 (%)          |                                  |                                           |                       |
| 中央及び東ヨーロッパ          | 5437 (28.7)                      | 3166 (26.3)                               | 2796 (25.9)           |
| 西ヨーロッパ              | 4175 (22.1)                      | 3225 (27.0)                               | 2866 (26.9)           |
| カナダとアメリカ            | 2871 (15.2)                      | 2168 (18.1)                               | 1987 (18.5)           |
| ラテンアメリカ             | 2588 (13.7)                      | 1392 (11.3)                               | 1449 (13.5)           |
| アジア                 | 2293 (12.1)                      | 693 (5.8)                                 | 636 (5.9)             |
| 世界のその他の地域           | 1369 (7.2)                       | 1109 (9.3)                                | 1065 (9.9)            |
| 遺伝的に判定された祖先 - 数 (%) |                                  |                                           |                       |
| アフリカ人               |                                  | 590 (4.9)                                 | 531 (4.9)             |
| 混合アメリカ人             |                                  | 1034 (8.7)                                | 936 (8.6)             |
| 東アジア人               |                                  | 337 (3.2)                                 | 339 (3.2)             |
| 南アジア人               |                                  | 692 (5.6)                                 | 595 (5.5)             |
| ヨーロッパ人              |                                  | 9290 (77.7)                               | 8361 (77.7)           |

\* 低遺伝子リスクは ≤90 ハーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS) として定義される。高遺伝子リスクは PRS >90 ハーセンタイルとして定義される。  
ブラスマイナス値は平均値 ±SD である

† 肥満度指数は身長 (メートル) の平方で割った体重 (キログラム) に等しい。

【図 8 - 2】

| 特徴                  | 高遺伝子リスク群<br>(N=1197) | 高遺伝子リスクと<br>対比した低遺伝子<br>リスクの P 値 |
|---------------------|----------------------|----------------------------------|
| 領域 - 数 (%)          |                      |                                  |
| 中央及び東ヨーロッパ          | 376 (31.4)           |                                  |
| 西ヨーロッパ              | 339 (27.6)           | 5.1 × 10 <sup>-04</sup>          |
| カナダとアメリカ            | 181 (15.1)           |                                  |
| ラテンアメリカ             | 143 (11.9)           |                                  |
| アジア                 | 63 (5.3)             |                                  |
| 世界のその他の地域           | 104 (8.7)            |                                  |
| 遺伝的に判定された祖先 - 数 (%) |                      |                                  |
| アフリカ人               | 59 (4.9)             | 1.000                            |
| 混合アメリカ人             | 104 (8.7)            |                                  |
| 東アジア人               | 38 (3.2)             |                                  |
| 南アジア人               | 67 (5.6)             |                                  |
| ヨーロッパ人              | 929 (77.6)           |                                  |

\* 低遺伝子リスクは ≤90 ハーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS) として定義される。高遺伝子リスクは PRS >90 ハーセンタイルとして定義される。  
ブラスマイナス値は平均値 ±SD である

† 肥満度指数は身長 (メートル) の平方で割った体重 (キログラム) に等しい。

10

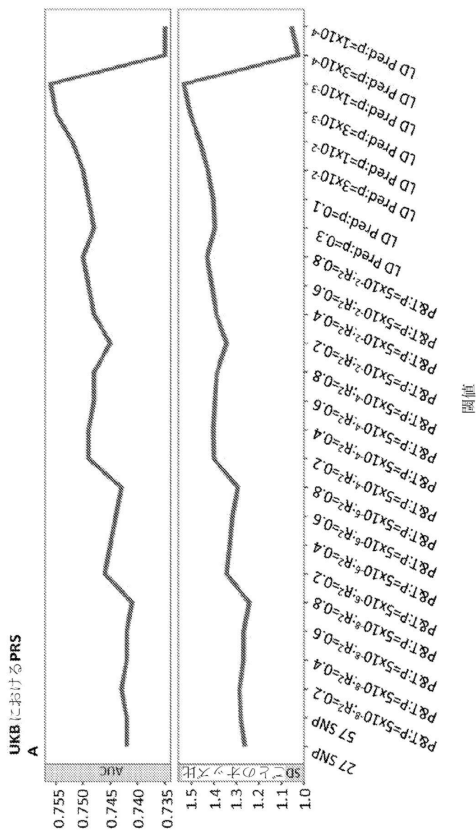
20

30

40

50

【図 9 - 1】



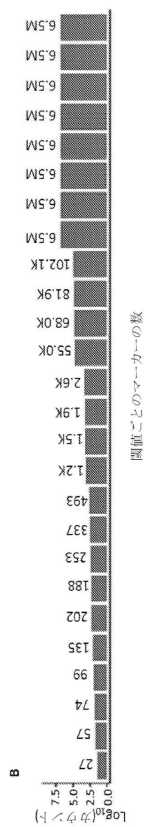
【図 8 - 3】

| 特徴                                               | ODYSEY<br>OUTCOMES<br>(N=18942) | ODYSEY<br>OUTCOMES<br>(N=11953) | 低遺伝子リスク群<br>(N=10756) |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------|
| 指標急性冠状動脈症発症率 数(%)                                |                                 |                                 |                       |
| 非ST上昇型心筋梗塞                                       | 9175 (48.5)                     | 6024 (50.4)                     | 5496 (50.5)           |
| ST上昇型心筋梗塞                                        | 6536 (34.5)                     | 4223 (35.4)                     | 3798 (35.3)           |
| 不安定狭心症                                           | 3182 (16.8)                     | 1675 (14.0)                     | 1507 (14.0)           |
| 欠測データ                                            | 31 (0.2)                        | 21 (0.2)                        | 21 (0.2)              |
| 指標急性冠状動脈症発症率のための非致死性動脈インターベンションまたは冠動脈バイパス移植 数(%) | 13675 (72.3)                    | 8771 (73.4)                     | 7863 (73.1)           |
| 指標急性冠状動脈症発症率から無作為化までの<br>平均時間 数                  | 3.4 ± 2.7                       | 3.3 ± 2.6                       | 3.4 ± 2.6             |
| 肥満度指数*                                           | 28.5 ± 4.9                      | 28.8 ± 4.9                      | 28.8 ± 4.9            |
| 脂質 - 平均値 (± SD)                                  |                                 |                                 |                       |
| 総コレステロール(mg/dL)                                  | 166.5 ± 37.3                    | 168.3 ± 36.6                    | 166.6 ± 36.6          |
| LDL-C (mg/dL)                                    | 92.4 ± 21.6                     | 92.1 ± 20.7                     | 91.8 ± 20.7           |
| HDL-C (mg/dL)                                    | 44.3 ± 11.4                     | 44.6 ± 11.4                     | 44.6 ± 11.3           |
| 非HDL-C (mg/dL)                                   | 122.3 ± 35.3                    | 121.8 ± 34.1                    | 121.5 ± 34.1          |
| トリグリセリド(mg/dL)                                   | 149.6 ± 84.9                    | 148.1 ± 83.8                    | 148.5 ± 84.2          |
| リポタンパク質(a) (mg/dL)                               | 30.0 ± 43.3                     | 30.7 ± 43.9                     | 37.4 ± 41.9           |
| Apo-A1 (mg/dL)                                   | 133.8 ± 23.7                    | 134.8 ± 24.0                    | 131.7 ± 23.8          |
| Apo-B (mg/dL)                                    | 83.1 ± 21.4                     | 82.7 ± 20.9                     | 82.6 ± 20.9           |

\* 低遺伝子リスクは $\leq 90$ パーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS)として定義される。高遺伝子リスクはPRS $>90$ パーセンタイルとして定義される。  
プラスマイナズ値は平均値 $\pm$ SDである

\* 肥満度指数は身長 (メートル) の平方で割った体重 (キログラム) に等しい。

【図 9 - 2】



【図 8 - 4】

| 特徴                                               | 高遺伝子リスク群<br>(N=1197) | 高遺伝子リスクと<br>対比した低遺伝子<br>リスクのP値 |
|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------|
| 指標急性冠状動脈症発症率 数(%)                                |                      |                                |
| 非ST上昇型心筋梗塞                                       | 504 (49.6)           | 0.489                          |
| ST上昇型心筋梗塞                                        | 435 (39.3)           |                                |
| 不安定狭心症                                           | 168 (14.0)           |                                |
| 欠測データ                                            | 0 (0.0)              |                                |
| 指標急性冠状動脈症発症率のための非致死性動脈インターベンションまたは冠動脈バイパス移植 数(%) | 908 (75.9)           | 0.014                          |
| 指標急性冠状動脈症発症率から無作為化までの<br>平均時間 数                  | 3.2 ± 2.5            | 0.087                          |
| 肥満度指数*                                           | 28.7 ± 4.9           | 0.438                          |
| 脂質 - 平均値 (± SD)                                  |                      |                                |
| 総コレステロール(mg/dL)                                  | 160.1 ± 26.1         | 0.005                          |
| LDL-C (mg/dL)                                    | 94.4 ± 20.6          | $6.2 \times 10^{-94}$          |
| HDL-C (mg/dL)                                    | 44.9 ± 12.1          | 0.338                          |
| 非HDL-C (mg/dL)                                   | 124.2 ± 33.8         | 0.004                          |
| トリグリセリド(mg/dL)                                   | 147.3 ± 79.9         | 0.280                          |
| リポタンパク質(a) (mg/dL)                               | 66.4 ± 54.6          | $3.5 \times 10^{-66}$          |
| Apo-A1 (mg/dL)                                   | 135.4 ± 25.2         | 0.498                          |
| Apo-B (mg/dL)                                    | 84.3 ± 21.0          | 0.001                          |

\* 低遺伝子リスクは $\leq 90$ パーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS)として定義される。高遺伝子リスクはPRS $>90$ パーセンタイルとして定義される。  
プラスマイナズ値は平均値 $\pm$ SDである

\* 肥満度指数は身長 (メートル) の平方で割った体重 (キログラム) に等しい。

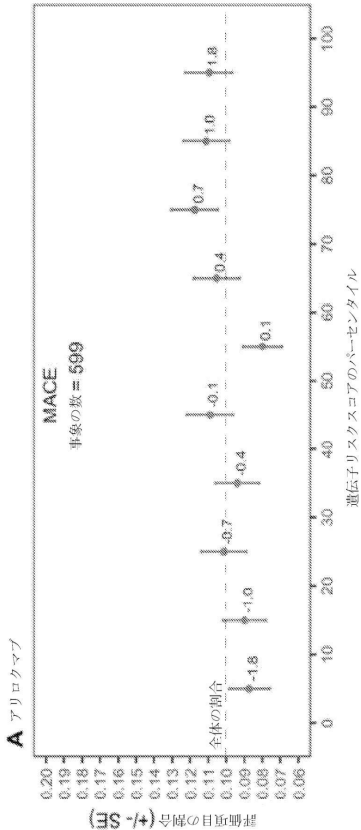


【図 1 2】

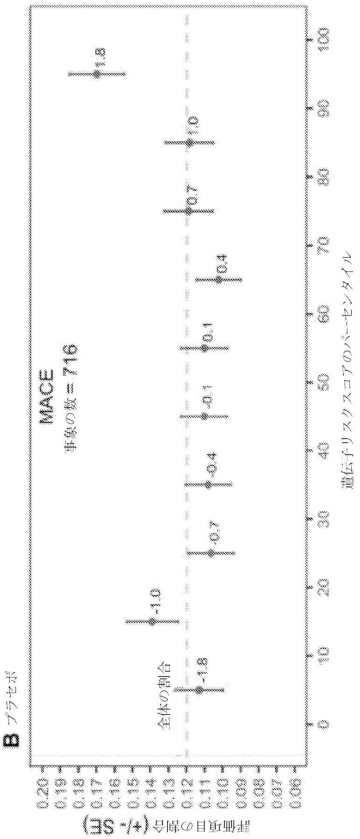
| 祖先      | 全体                  |                   |                   |                 | 高遺伝子リスク群 |  |
|---------|---------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------|--|
|         | アロクマップ<br>(N=5,967) | プラセボ<br>(N=5,986) | アロクマップ<br>(N=584) | プラセボ<br>(N=613) |          |  |
| すべて     | 10.0 (599/5967)     | 12.0 (716/5986)   | 11.0 (64/584)     | 17.0 (104/613)  |          |  |
| 混合アメリカ人 | 11.0 (56/510)       | 11.3 (59/524)     | 13.3 (6/45)       | 16.9 (10/59)    |          |  |
| アフリカ人   | 13.5 (39/288)       | 19.5 (59/302)     | 15.6 (5/32)       | 29.6 (8/27)     |          |  |
| 東アジア人   | 9.1 (17/187)        | 10.0 (19/190)     | 0.0 (0/19)        | 15.8 (3/19)     |          |  |
| ヨーロッパ人  | 9.8 (457/4646)      | 11.7 (542/4644)   | 11.0 (50/455)     | 16.5 (78/474)   |          |  |
| 南アジア人   | 8.9 (30/336)        | 11.3 (37/326)     | 9.1 (3/33)        | 14.7 (5/34)     |          |  |

\*心血管主要有害事象 (MACE) は、冠状動脈心疾患による死亡、致命的でない心筋梗塞、致命的なまたは致命的でない血管性発作、または入院を必要とする不安定狭心症の複合評価項目である。高遺伝子リスクは ≤50 ハーセンタイルの多遺伝子リスクスコア (PRS) として定義される。高遺伝子リスクは PRS > 90 ハーセンタイルとして定義される。示されている記述統計量は祖先別ハーセンタイル (事象があった N/総計 N) である。

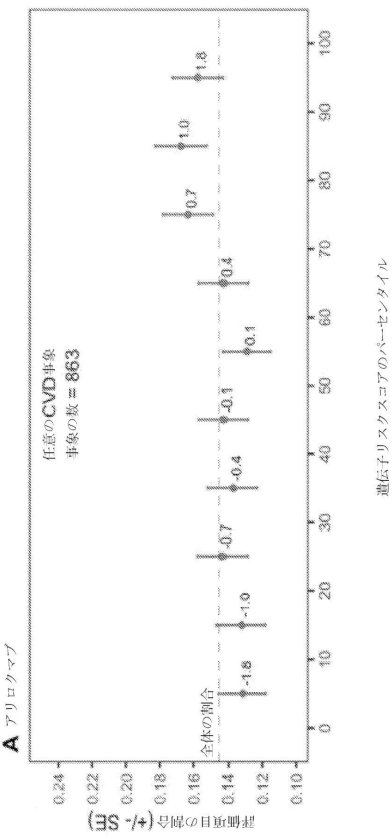
【図 1 3 - 1】



【図 1 3 - 2】



【図 1 4 - 1】



10

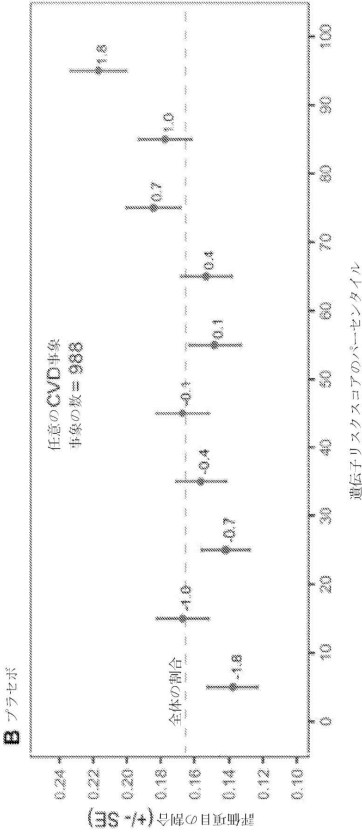
20

30

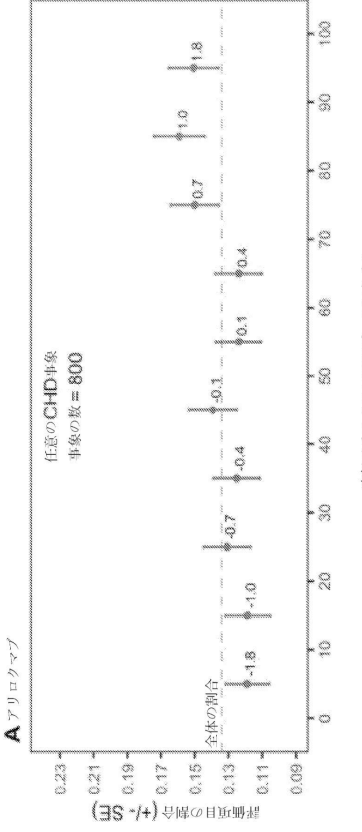
40

50

【図 1 4 - 2】



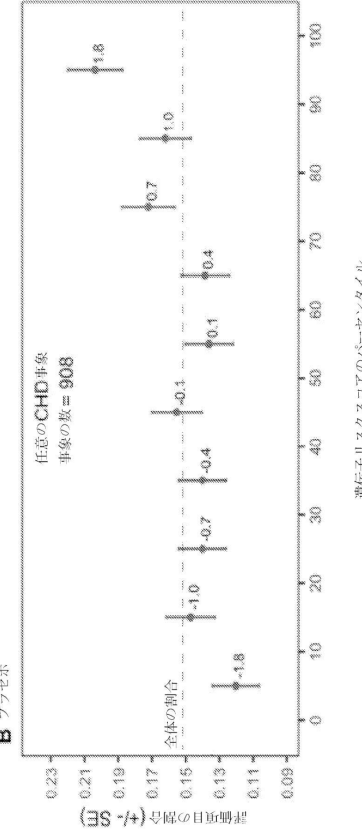
【図 1 5 - 1】



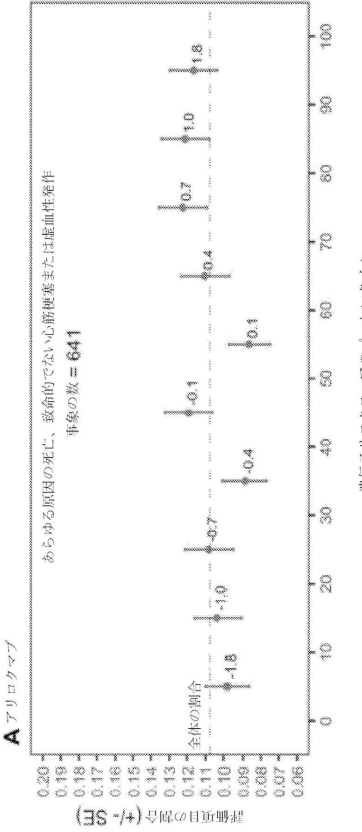
10

20

【図 1 5 - 2】



【図 1 6 - 1】

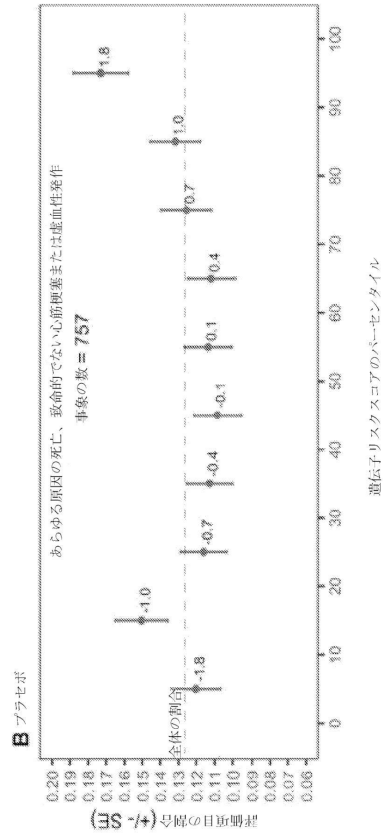


30

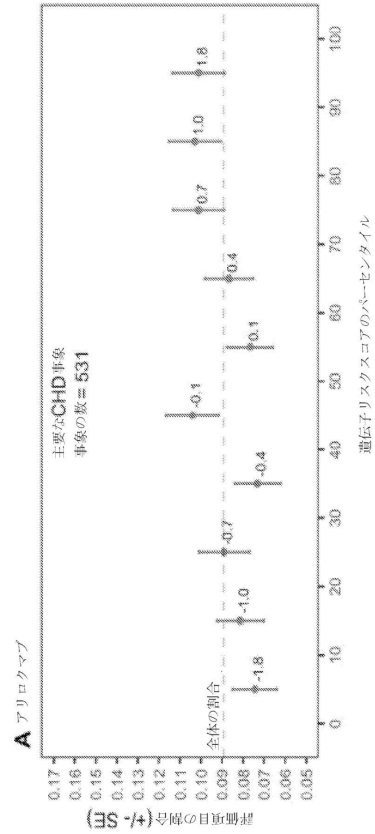
40

50

【図 16-2】



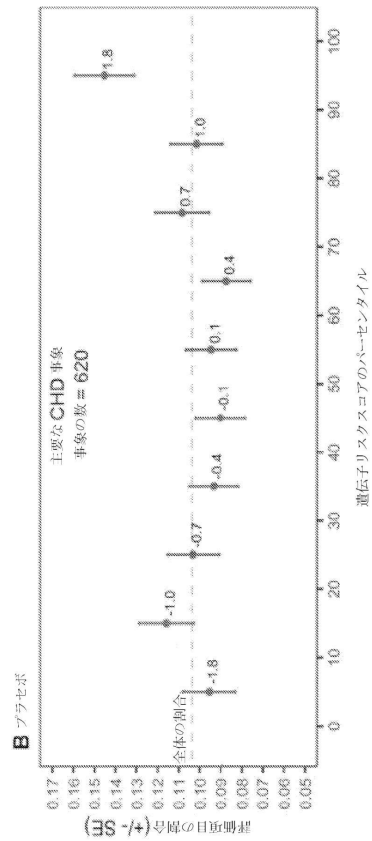
【図 17-1】



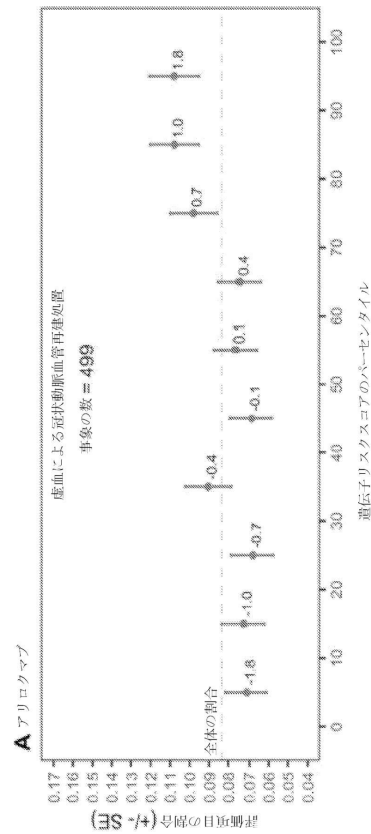
10

20

【図 17-2】



【図 18-1】

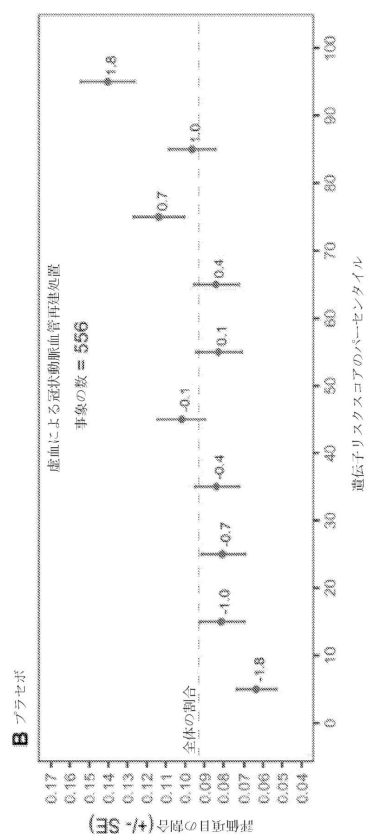


30

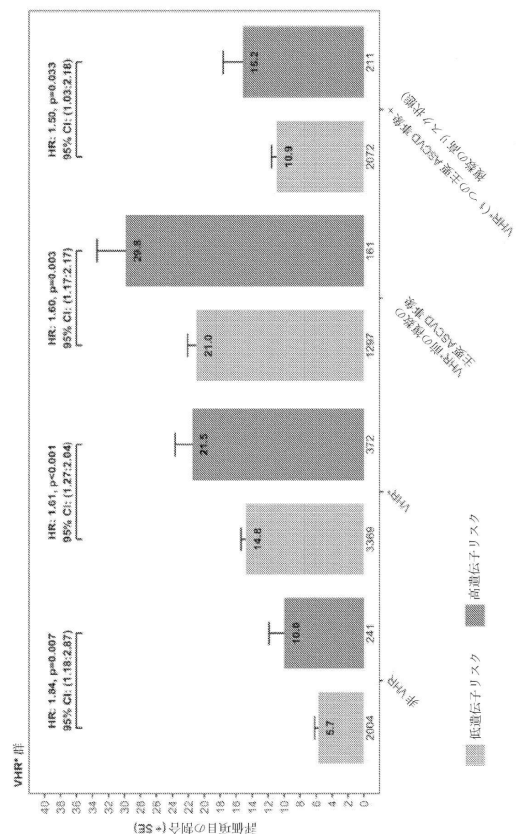
40

50

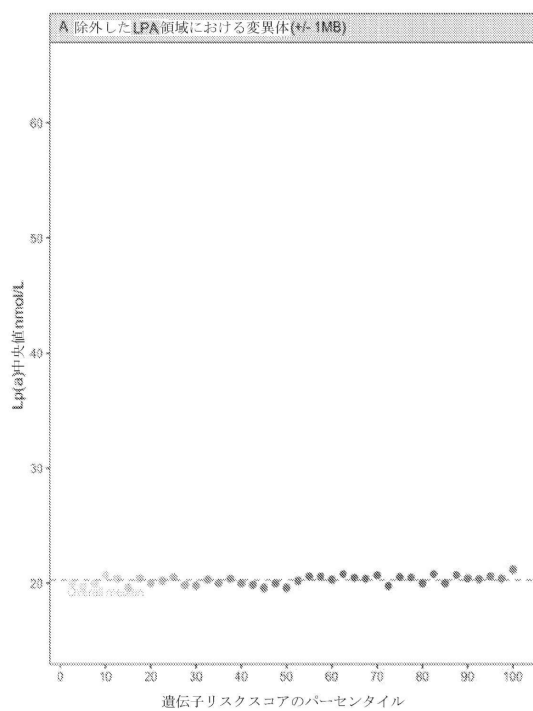
【圖 18-2】



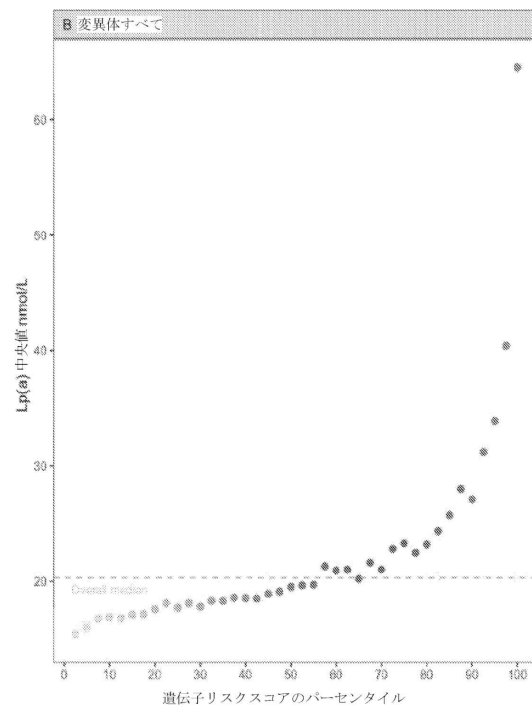
【図 19】



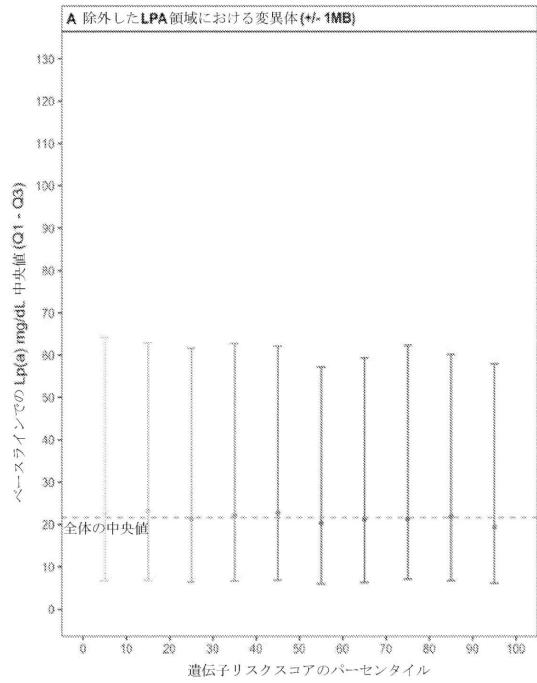
【図 20-1】



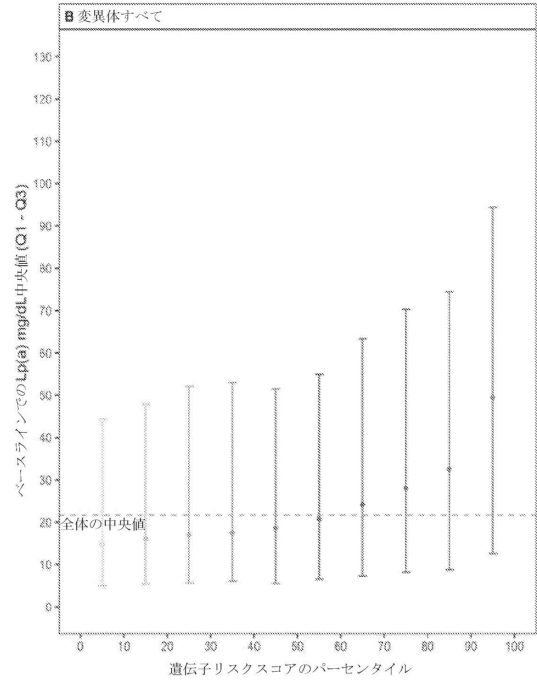
【図 20-2】



【図 2 1 - 1】



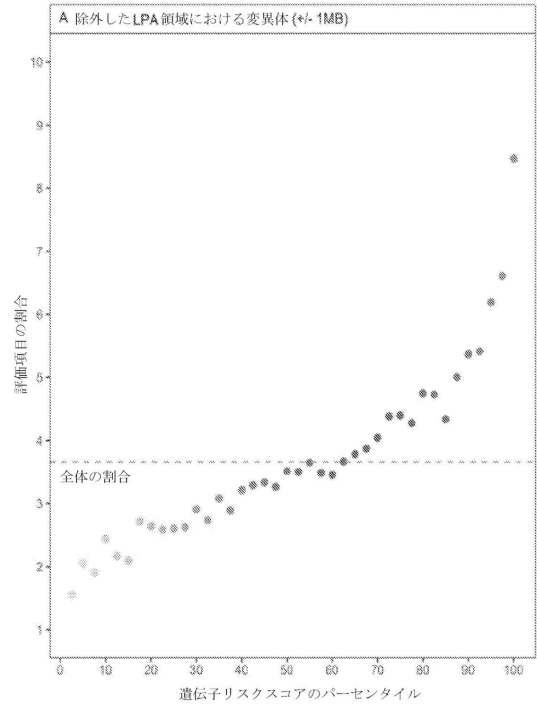
【図 2 1 - 2】



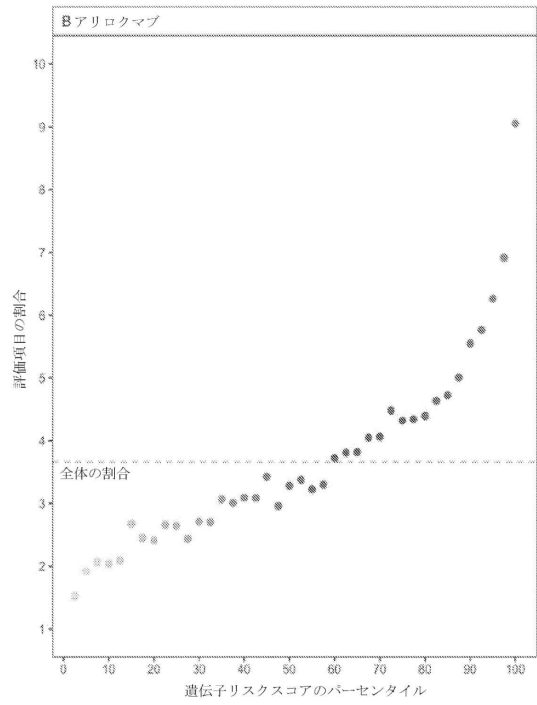
10

20

【図 2 2 - 1】



【図 2 2 - 2】

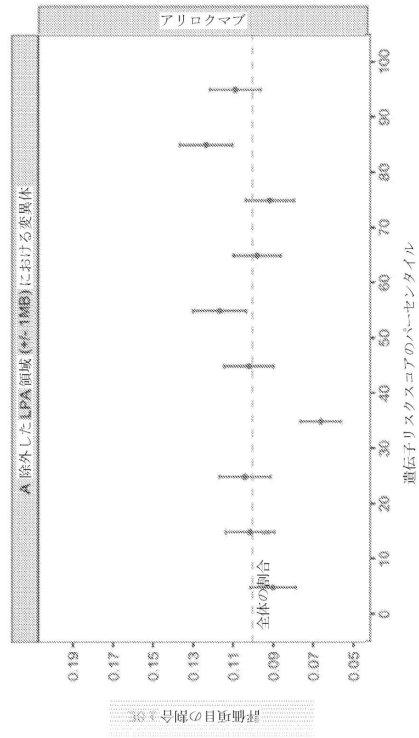


30

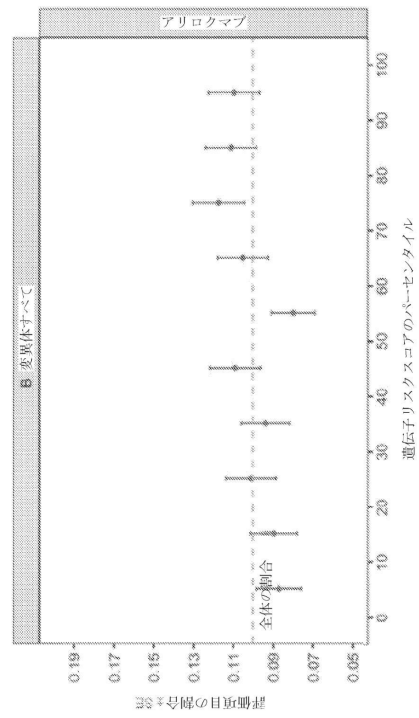
40

50

【図 2 3 - 1】



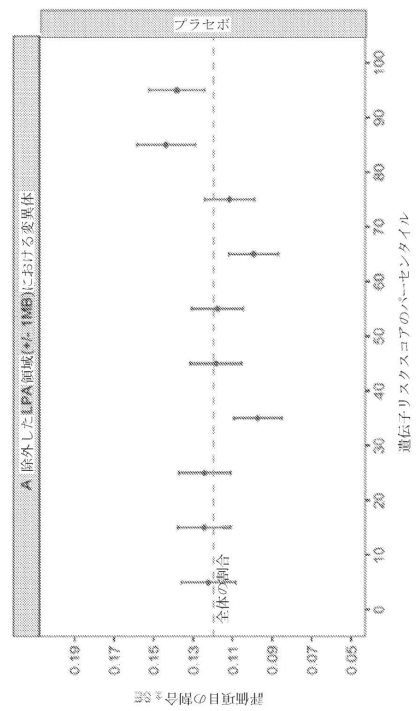
【図 2 3 - 2】



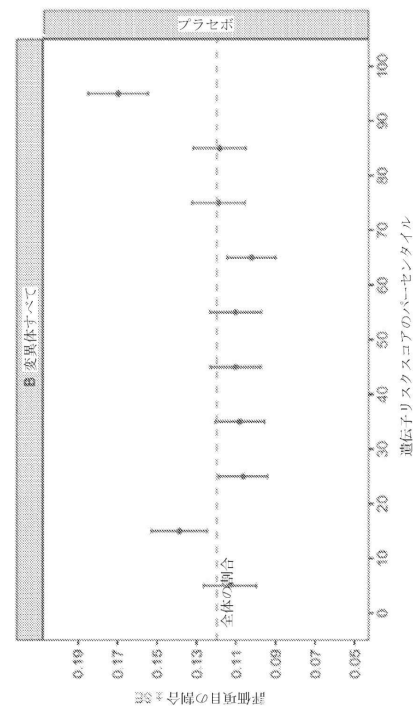
10

20

【図 2 3 - 3】



【図 2 3 - 4】

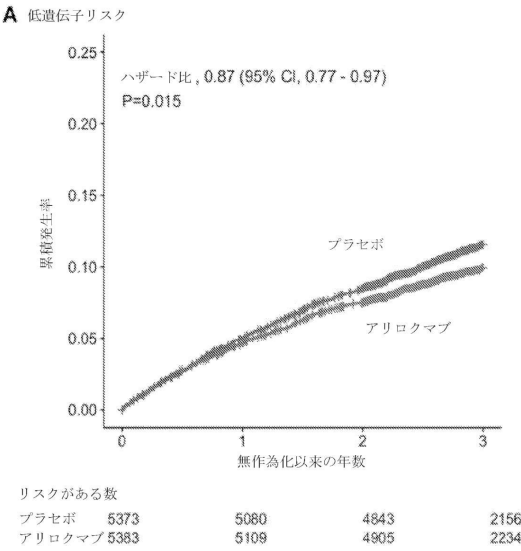


30

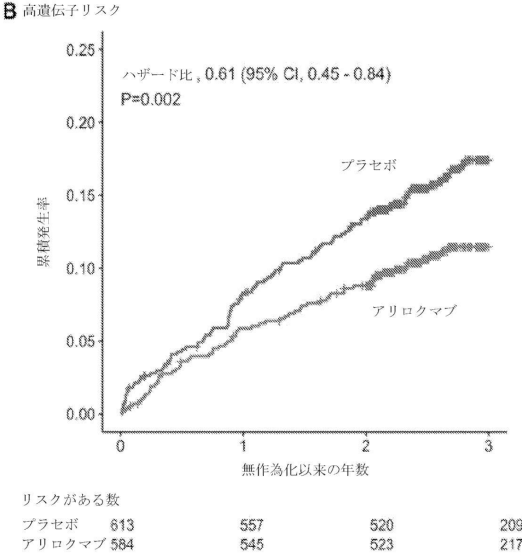
40

50

【図 2 4 - 1】



【図 2 4 - 2】



【図 2 5 - 1】

| アリロクマブ             |                       |                       |                       |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 脂質                 | 全体<br>(N=5967)        | 低遺伝子リスク群<br>(N=5383)  | 高遺伝子リスク群<br>(N=584)   |
| 総コレステロール (mg/dL)   | -57.1 (-76.4 ; -39.0) | -57.0 (-76.0 ; -39.4) | -58.7 (-79.0 ; -37.5) |
| LDL-C (mg/dL)      | -55.2 (-71.0 ; -40.2) | -55.0 (-70.7 ; -40.2) | -56.0 (-72.5 ; -39.0) |
| HDL-C (mg/dL)      | 3.1 (-0.8 ; 7.7)      | 3.1 (-0.8 ; 7.7)      | 3.1 (-0.7 ; 7.7)      |
| 非HDL-C (mg/dL)     | -61.0 (-79.0 ; -43.6) | -60.6 (-79.0 ; -43.6) | -62.9 (-82.0 ; -43.6) |
| トリグリセリド (mg/dL)    | -16.8 (-47.1 ; 10.6)  | -16.8 (-47.8 ; 10.6)  | -16.8 (-43.4 ; 9.0)   |
| リポタンパク質(a) (mg/dL) | -5.3 (-14.0 ; 0.0)    | -5.1 (-13.3 ; 0.0)    | -8.2 (-21.1 ; -0.9)   |
| Apo-A1 (mg/dL)     | 7.0 (-4.0 ; 18.0)     | 7.0 (-4.0 ; 18.0)     | 6.0 (-6.9 ; 18.0)     |
| Apo-B (mg/dL)      | -45.0 (-57.5 ; -31.0) | -45.0 (-57.5 ; -31.0) | -46.0 (-57.0 ; -30.0) |

\*低遺伝子リスクは $\leq 90$ パーセンタイルの多遺伝子リスクスコア(PRS)として定義される。高遺伝子リスクはPRS $> 90$ パーセンタイルとして定義される。  
示されている値は中央値である(IQR)。

【図 2 5 - 2】

| プラセボ               |                    |                      |                     |
|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------|
| 脂質                 | 全体<br>(N=5986)     | 低遺伝子リスク群<br>(N=5373) | 高遺伝子リスク群<br>(N=613) |
| 総コレステロール(mg/dL)    | 2.7 (-12.4 ; 18.0) | 2.7 (-12.0 ; 18.0)   | 2.3 (-13.3 ; 17.9)  |
| LDL-C (mg/dL)      | 0.8 (-11.6 ; 13.9) | 0.8 (-11.2 ; 13.5)   | -0.4 (-12.1 ; 14.1) |
| HDL-C (mg/dL)      | 1.0 (-3.0 ; 5.0)   | 1.0 (-3.0 ; 5.0)     | 1.2 (-2.7 ; 5.0)    |
| 非HDL-C (mg/dL)     | 1.0 (-13.0 ; 15.4) | 1.0 (-13.0 ; 15.1)   | 0.4 (-14.8 ; 16.0)  |
| トリグリセリド (mg/dL)    | 0.9 (-28.3 ; 30.0) | 0.9 (-28.3 ; 29.2)   | -0.8 (-26.5 ; 35.3) |
| リポタンパク質(a) (mg/dL) | 0.0 (-4.8 ; 2.5)   | 0.0 (-4.7 ; 2.4)     | 0.0 (-6.4 ; 3.6)    |
| Apo-A1 (mg/dL)     | 2.0 (-9.0 ; 12.1)  | 2.0 (-9.0 ; 12.0)    | 2.0 (-8.0 ; 14.0)   |
| Apo-B (mg/dL)      | 0.0 (-8.0 ; 10.0)  | 0.0 (-8.0 ; 9.0)     | 1.0 (-9.0 ; 10.8)   |

\*低遺伝子リスクは $\leq 90$ パーセンタイルの多遺伝子リスクスコア(PRS)として定義される。高遺伝子リスクはPRS $> 90$ パーセンタイルとして定義される。  
示されている値は中央値である(IQR)。

10

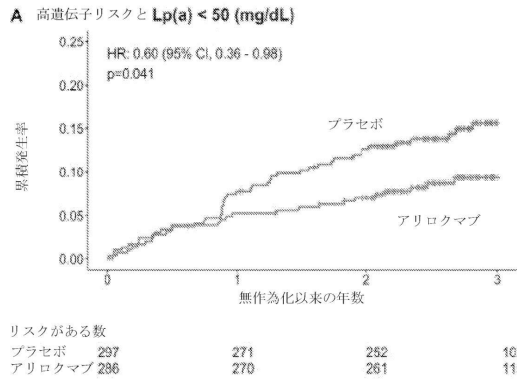
20

30

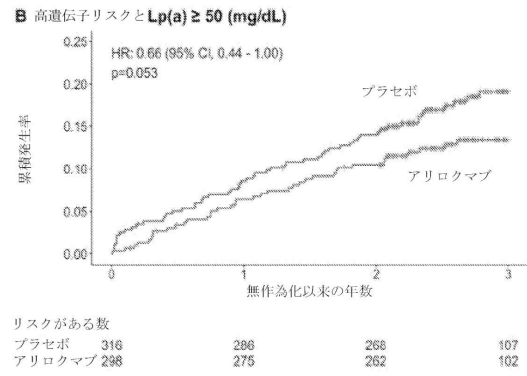
40

50

【図 26-1】

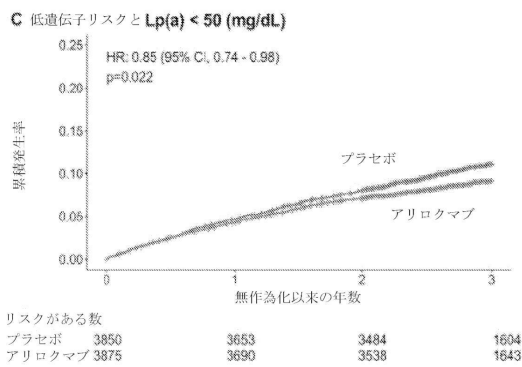


【図 26-2】

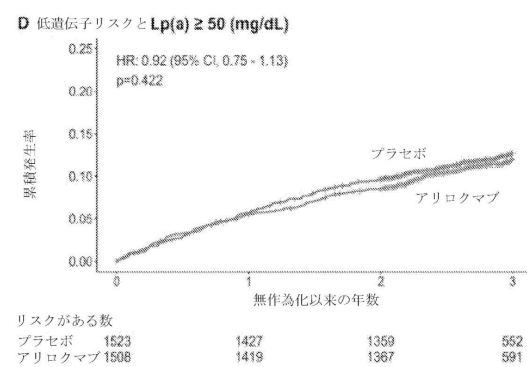


10

【図 26-3】



【図 26-4】



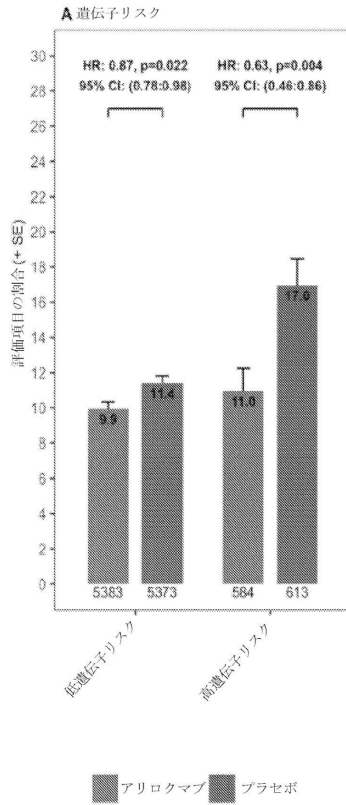
20

30

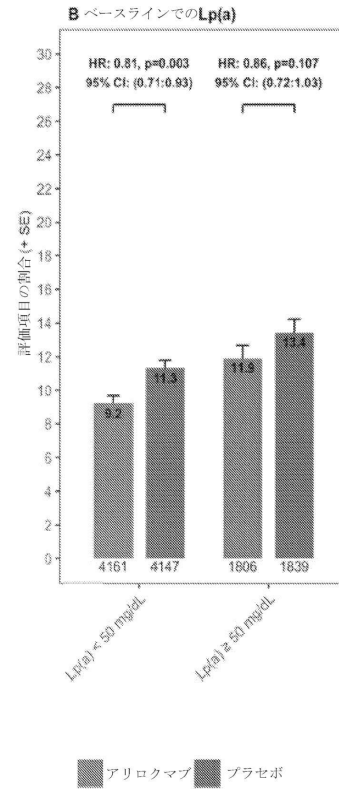
40

50

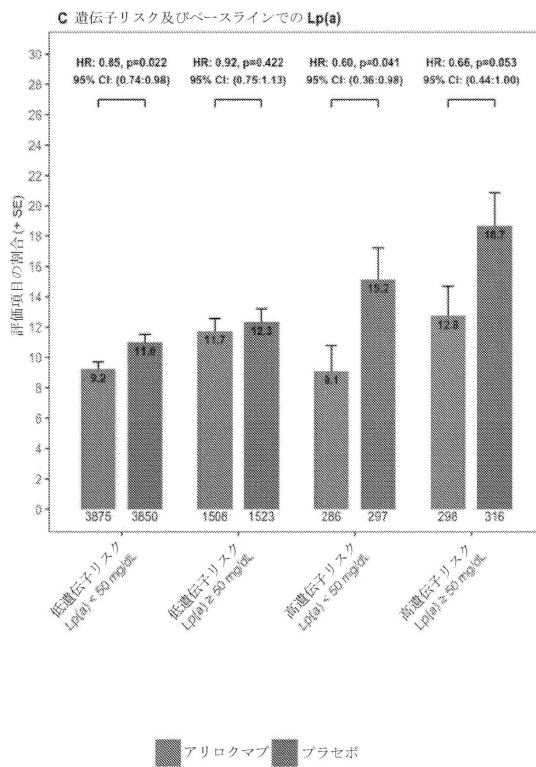
【図 27-1】



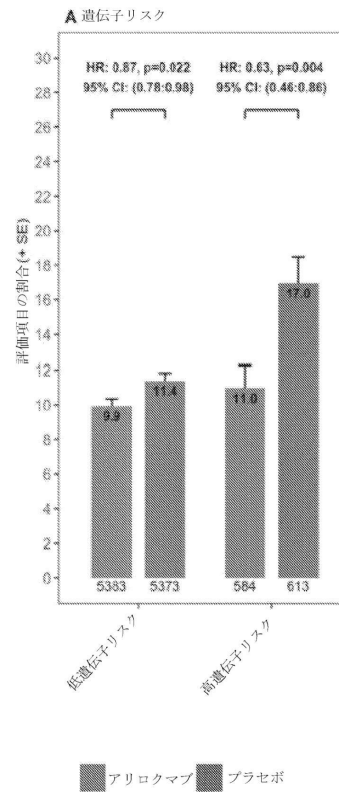
【図 27-2】



【図 27-3】



【図 28-1】



10

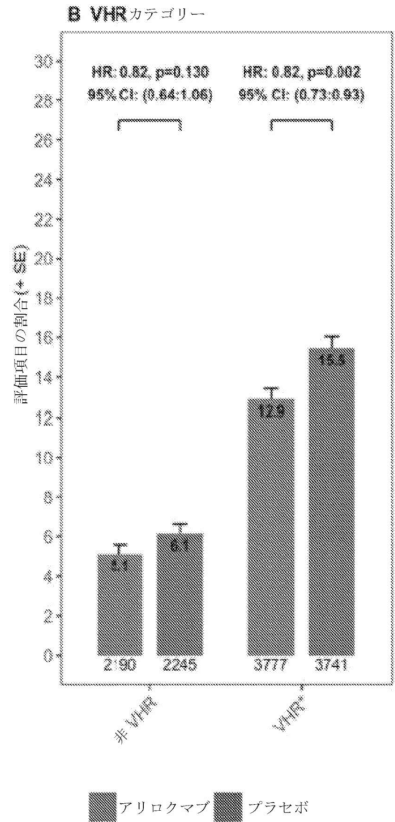
20

30

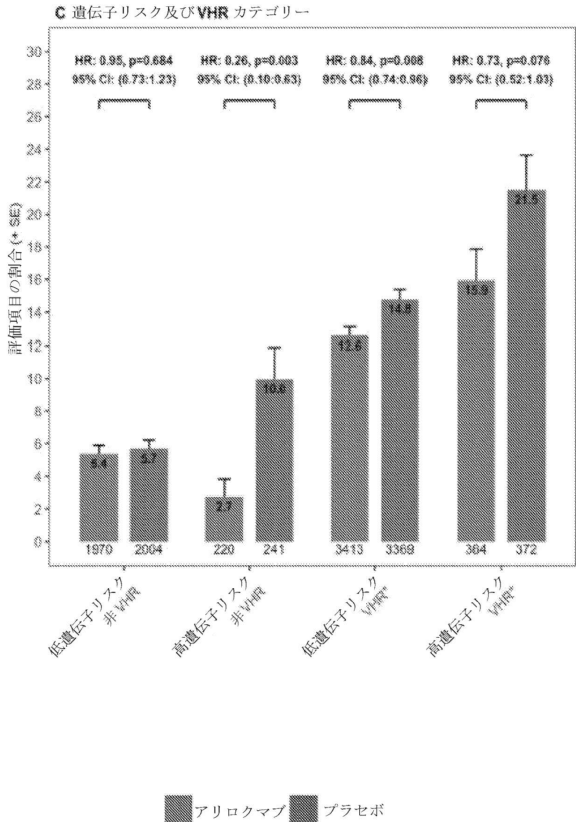
40

50

【図 28-2】



【図 28-3】

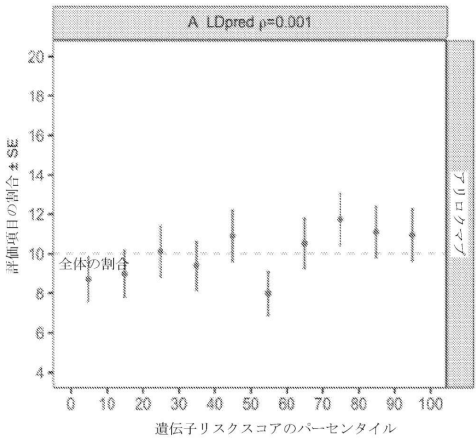


【図 29】

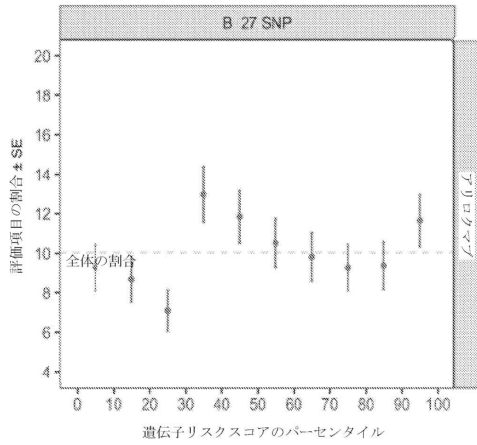
| 十分位数 | アリロクマブ             |                    | プラセボ               |                    | 治療の差               |                    |
|------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|      | HR                 | 中央値 (Q1 - Q3)      | HR                 | 中央値 (Q1 - Q3)      | アリロクマブ対プラセボの差      | アリロクマブ対プラセボの差      |
| 1    | 0.99 (0.93 - 1.05) | 9.9 (9.4 - 10.4)   | 0.98 (0.94 - 1.03) | 11.8 (11.4 - 12.2) | 0.86 (0.74 - 0.99) | 0.86 (0.74 - 0.99) |
| 2    | 0.96 (0.89 - 1.03) | 9.6 (9.0 - 10.2)   | 0.93 (0.85 - 1.00) | 11.5 (10.2 - 12.7) | 0.86 (0.76 - 0.99) | 0.86 (0.76 - 0.99) |
| 3    | 0.92 (0.86 - 1.07) | 9.2 (8.7 - 10.2)   | 0.92 (0.87 - 1.01) | 11.3 (10.4 - 12.2) | 0.83 (0.74 - 0.93) | 0.83 (0.74 - 0.93) |
| 4    | 0.91 (0.85 - 1.00) | 9.1 (8.7 - 10.2)   | 0.91 (0.85 - 1.00) | 11.3 (10.4 - 12.2) | 0.83 (0.74 - 0.93) | 0.83 (0.74 - 0.93) |
| 5    | 0.97 (0.88 - 1.11) | 9.7 (9.0 - 10.9)   | 0.94 (0.88 - 1.06) | 11.4 (10.8 - 12.0) | 0.89 (0.78 - 0.96) | 0.89 (0.78 - 0.96) |
| 6    | 1.00 (0.95 - 1.14) | 10.0 (9.5 - 10.8)  | 1.02 (0.91 - 1.08) | 12.1 (11.1 - 13.1) | 0.81 (0.71 - 0.95) | 0.81 (0.71 - 0.95) |
| 7    | 1.01 (0.91 - 1.06) | 10.1 (9.5 - 10.8)  | 1.02 (0.91 - 1.08) | 12.1 (11.1 - 13.1) | 0.81 (0.71 - 0.95) | 0.81 (0.71 - 0.95) |
| 8    | 1.03 (0.93 - 1.12) | 10.3 (9.6 - 11.2)  | 1.05 (0.95 - 1.08) | 11.9 (11.4 - 12.5) | 0.82 (0.74 - 0.96) | 0.82 (0.74 - 0.96) |
| 9    | 1.07 (0.98 - 1.14) | 10.7 (9.9 - 11.4)  | 1.03 (0.95 - 1.06) | 11.9 (11.4 - 12.5) | 0.87 (0.73 - 0.93) | 0.87 (0.73 - 0.93) |
| 10   | 1.09 (1.03 - 1.13) | 10.9 (10.1 - 11.6) | 1.24 (1.18 - 1.29) | 14.4 (13.2 - 14.9) | 0.76 (0.65 - 0.76) | 0.76 (0.65 - 0.76) |

※ 列のすべてにわたって、36のPRS生成アルゴリズムすべてに由来する中央値、第1四分位数(Q1)及び第3四分位数(Q3)の推定値を示す。アリロクマブ及びプラセボのHR遺伝子リスクの列では、ハザード比(HR)は治療群における他の十分位数すべてに對するその遺伝子リスク十分位数の比較を反映する。アリロクマブ及びプラセボの評価項目の%の列では、その十分位数にて事象があった患者の割合を示す。HR治療の差の列では、推定値はその十分位数におけるアリロクマブとプラセボの比較を反映する。

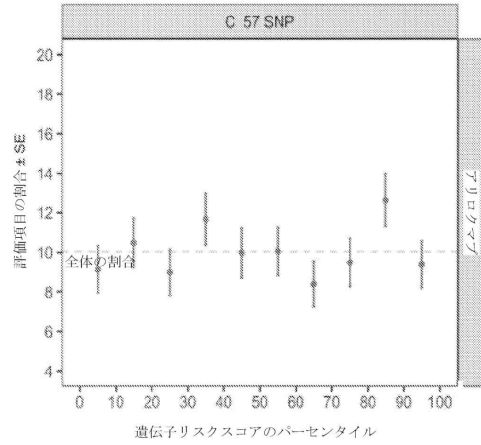
【図 30-1】



【図 30-2】

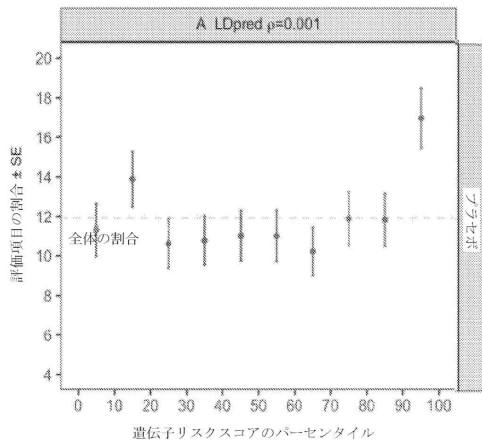


【図 30-3】

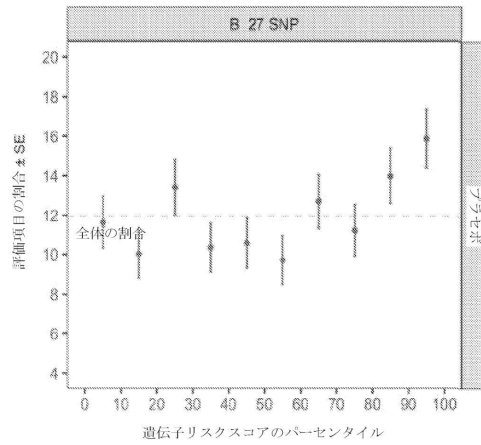


10

【図 30-4】



【図 30-5】



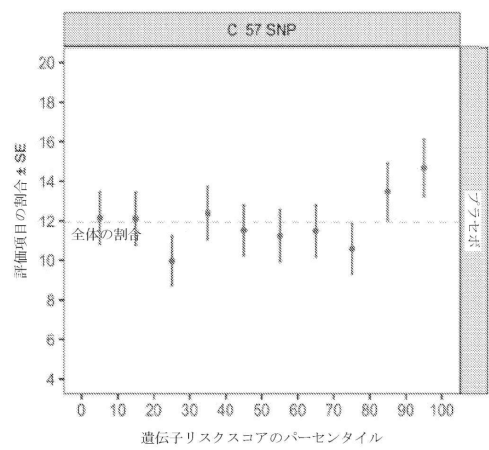
20

30

40

50

【図 30 - 6】



10

【配列表】

2022532423000001.app

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2020/033315

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C12Q1/6883  
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12Q

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

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

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2018/195122 A1 (KORNMAN KENNETH S [US]<br>ET AL) 12 July 2018 (2018-07-12)<br>tables 4,5<br>claims 1-5                                                                                                                                                                                                                                                          | 1-38,<br>76-110       |
| Y         | -----<br>MARC S. SABATINE ET AL: "Clinical Benefit<br>of Evolocumab by Severity and Extent of<br>Coronary Artery Disease : Analysis From<br>FOURIER",<br>CIRCULATION,<br>vol. 138, no. 8,<br>21 August 2018 (2018-08-21), pages<br>756-766, XP055658489,<br>US<br>ISSN: 0009-7322, DOI:<br>10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034309<br>the whole document<br>-----<br>-/- | 1-110                 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2020

Date of mailing of the international search report

23/10/2020

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

Ulbrecht, Matthias

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2020/033315

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| Y                                                    | BENJAMIN A. GOLDSTEIN ET AL: "Simple, standardized incorporation of genetic risk into non-genetic risk prediction tools for complex traits: coronary heart disease as an example",<br>FRONTIERS IN GENETICS,<br>vol. 5, 1 August 2014 (2014-08-01), pages 1-9, XP055723059,<br>DOI: 10.3389/fgene.2014.00254<br>page 2, left-hand column, paragraph 2 -<br>page 3, left-hand column, paragraph 4<br>-----                                                                                                                                                                                   | 1-110                 |
| Y                                                    | ROBERTS ROBERT: "Genetics-Current and Future Role in the Prevention and Management of Coronary Artery Disease",<br>CURRENT ATHEROSCLEROSIS REPORTS, CURRENT SCIENCE, US,<br>vol. 18, no. 12,<br>4 November 2016 (2016-11-04), pages 1-8,<br>XP036108111,<br>ISSN: 1523-3804, DOI:<br>10.1007/S11883-016-0628-8<br>[retrieved on 2016-11-04]<br>page 2, left-hand column, paragraph 2 -<br>page 3, left-hand column, paragraph 1<br>page 4, right-hand column, paragraph 2 -<br>page 6, left-hand column, last paragraph<br>-----                                                            | 1-110                 |
| A                                                    | BENES LANE B ET AL: "The Role of Genetics in Cardiovascular Risk Reduction: Findings From a Single Lipid Clinic and Review of the Literature",<br>CARDIOVASCULAR REVASCULARIZATION MEDICINE, ELSEVIER, NL,<br>vol. 21, no. 2, 8 May 2019 (2019-05-08),<br>pages 200-204, XP086098046,<br>ISSN: 1553-8389, DOI:<br>10.1016/J.CARREV.2019.04.006<br>[retrieved on 2019-05-08]<br>page 200, right-hand column, paragraph 1<br>page 201, left-hand column, last paragraph - right-hand column, paragraph 3<br>page 203, left-hand column, paragraph 2 - right-hand column, paragraph 2<br>----- | 1-110                 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2020/033315

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2018195122 A1                          | 12-07-2018          | CA 3050035 A1              | 19-07-2018          |
|                                           |                     | EP 3568495 A1              | 20-11-2019          |
|                                           |                     | JP 2020506225 A            | 27-02-2020          |
|                                           |                     | US 2018195121 A1           | 12-07-2018          |
|                                           |                     | US 2018195122 A1           | 12-07-2018          |
|                                           |                     | US 2019360048 A1           | 28-11-2019          |
|                                           |                     | WO 2018130670 A1           | 19-07-2018          |
| -----                                     |                     |                            |                     |

International Application No. PCT/ US2020/ 033315

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

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

10

1. claims: 1-110

A method of treating a patient at risk for a MACE as defined in claim 1; a method for lowering the level of serum LDL in a patient at increased risk of a MACE as defined in claim 39; a method of lowering the level of serum LPA in a patient at increased risk of MACE as defined in claim 79.

---

2. claims: 111-143

A method of screening a candidate subject for inclusion in a clinical trial for the treatment of a cardiovascular condition as defined in claim 111.

20

---

30

40

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2020/033315

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

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

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

10

20

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

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

see additional sheet

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

30

40

1-110

**Remark on Protest**

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

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

## テーマコード (参考)

A 6 1 P 9/06 (2006.01)  
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/53 (2006.01)  
 G 0 1 N 33/68 (2006.01)  
 C 1 2 N 15/55 (2006.01)  
 C 1 2 Q 1/6837(2018.01)

A 6 1 P 9/06  
 A 6 1 P 9/04  
 G 0 1 N 33/53 M  
 G 0 1 N 33/68  
 C 1 2 N 15/55  
 C 1 2 Q 1/6837 Z

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D  
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O  
 A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B  
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD  
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,  
 MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,  
 RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 中村 美樹

## (72)発明者 ダマスク、エイミー

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1-6 7 0 7 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバ  
 ー ロード 7 7 7

## (72)発明者 ポールディング、チャールズ

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1-6 7 0 7 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバ  
 ー ロード 7 7 7

## (72)発明者 バラス、アリス

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1-6 7 0 7 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバ  
 ー ロード 7 7 7

## (72)発明者 アベカシス、ゴンサロ

アメリカ合衆国 1 0 5 9 1-6 7 0 7 ニューヨーク州 タリータウン オールド ソウ ミル リバ  
 ー ロード 7 7 7

## F ターム (参考)

2G045 AA25 DA13 DA64 FB02  
 4B063 QA01 QA19 QQ03 QQ42 QR32 QR55 QS34 QS36  
 4C084 AA17 NA05 ZA36 ZA38 ZA40 ZC20  
 4C085 AA14 BB22 CC23 DD62 EE01