

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-512892

(P2015-512892A)

(43) 公表日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
G 0 1 N 33/68 (2006. 01)	G 0 1 N 33/68	4 B 0 2 4
G 0 1 N 33/53 (2006. 01)	G 0 1 N 33/53	D 4 B 0 6 3
G 0 1 N 33/536 (2006. 01)	G 0 1 N 33/536	B 4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/496 (2006. 01)	G 0 1 N 33/536	C 4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 59 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2014-561437 (P2014-561437)
 (86) (22) 出願日 平成25年3月13日 (2013. 3. 13)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年11月11日 (2014. 11. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2013/055147
 (87) 国際公開番号 W02013/135769
 (87) 国際公開日 平成25年9月19日 (2013. 9. 19)
 (31) 優先権主張番号 61/610, 101
 (32) 優先日 平成24年3月13日 (2012. 3. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 60064 イリノイ州
 ノース シカゴ ワウキガン ロード
 1 エヌ.
 (71) 出願人 514205034
 アッヴィ・ドイチュランツ・ゲー・エム・
 ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー
 ドイツ国、65189・ピースバーデン、
 マインツァー・シュトラッセ・81
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 V 1 B アンタゴニスト療法について対象を選択または同定するための方法

(57) 【要約】

本明細書では、生体試料中の H P A 軸機能マーカーを検出するための方法が提供される。該方法は、患者が V₁B アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定するために用いることができる。H P A マーカーは、ゲノムマーカー、非ゲノムマーカーまたはそれらの組合せであり得る。H P A マーカーの種類に応じて、検出方法は、例えば免疫測定法または遺伝子型決定であり得る。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定し、前記治療に適した候補であると同定された対象を治療するための方法であって、

(a) 前記対象由来の生体試料を用意するステップ；および

(b) 視床下部 - 下垂体 - 副腎 (「HPA」) 軸機能マーカーを検出するステップ、
ここで、前記対象が HPA 軸の調節不全を特徴とする障害を有し、前記マーカーが存在することにより、前記対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であることが示される；および

(c) ステップ (b) において適した候補であることが同定された対象を、 V_{1B} アンタゴニストを用いて治療するステップを含む方法。

10

【請求項 2】

HPA 軸機能マーカーが、配列番号 1 (LHPPrs7088418) を含むヌクレオチド配列および配列番号 2 (AKRID1rs17169521) を含むヌクレオチド配列；NR3C1 遺伝子型を含むヌクレオチド配列；ならびにそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

NR3C1 遺伝子型が、配列番号 3 (rs10482672) および配列番号 4 (rs17100236) からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 4】

マーカーが遺伝子型決定によって決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

遺伝子型決定が、

(a) マーカーを含む核酸を増幅するステップ；および

(b) 増幅された核酸を検出し、それにより、マーカーを検出するステップを含む、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

マーカーが配列決定によって検出される、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定し、前記治療に適した候補であると同定された対象を治療するための方法であって、

(a) 前記対象由来の生体試料を用意するステップ；および

(b) 視床下部 - 下垂体 - 副腎 (「HPA」) 軸機能マーカーを検出するステップ、
ここで、前記対象が HPA 軸の調節不全を特徴とする障害を有し、前記 HPA 軸機能マーカーが正常対象試料における前記マーカーの分布の約 60 パーセントイルを超えるレベルで存在する場合に、前記対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適する；および

(c) ステップ (b) において治療に適すると同定された対象を、 V_{1B} アンタゴニストを用いて治療するステップを含む方法。

40

【請求項 8】

HPA 軸機能マーカーが、正常対象試料における HPA 軸機能マーカーの分布の約 65、70、75、80、85、90 および 95 パーセントイルからなる群から選択されるパーセントイルを超えるレベルで存在する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

マーカーが、AVP、コペプチン、コルチゾール、コルチゾン、ACTH、コルチゾールの肝臓代謝産物、コルチゾンの肝臓代謝産物、CRH、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

コペプチンが血漿コペプチンである、請求項 9 に記載の方法。

50

【請求項 1 1】

A V P が血漿 A V P である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 2】

コルチゾールの肝臓代謝産物が、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾール、アルファ - コルトール、ベータ - コルトール、アルファ - コルトール酸、ベータ - コルトール酸、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 3】

コルチゾンの肝臓代謝産物が、テトラヒドロコルチゾン、コルトロン、コルトロン酸、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

生体試料が、核酸を含有する試料、血清、血漿、血液、尿および唾液からなる群から選択される、請求項 1 または 7 に記載の方法。

【請求項 1 5】

生体試料が尿である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

マーカーが、コルチゾール、コルチゾン、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計である、請求項 1 5 に記載の方法。

【請求項 1 7】

マーカーが、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計である、請求項 1 5 に記載の方法。

20

【請求項 1 8】

尿中量の合計を同じ尿試料中のクレアチニンの量で除算する、請求項 1 6 または 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

尿試料が対象からの尿の 2 4 時間採取物である、請求項 1 6、1 7 または 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 0】

尿試料が、対象からの尿の終夜採取物である、請求項 1 6、1 7 または 1 8 に記載の方法。

30

【請求項 2 1】

尿試料が、対象から単回の排泄で採取される、請求項 1 6、1 7 または 1 8 に記載の方法。

【請求項 2 2】

試料が、放射免疫測定法によって決定して、 8.6 pg/mL 以上の A V P を含有する血漿試料である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 3】

試料が、酵素免疫測定法によって決定して、 2.8 ng/mL 以上のコペプチンを含有する血漿試料である、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 2 4】

試料が、クレアチニン 1 mg 当たり、合計で 3.44 mg 以上のコルチゾール、コルチゾン、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンを含有する尿試料である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 5】

マーカーが免疫測定法によって検出される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 6】

マーカーがマスペクトロメトリーによって検出される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 2 7】

障害が、クッシング症候群、認知症、認知障害、気分障害、不安障害、物質関連障害、

50

骨粗鬆症、関節炎、糖尿病、脂質異常症、肥満、高血圧症、疼痛、緑内障およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1 または 7 に記載の方法。

【請求項 28】

気分障害がうつ病である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

うつ病が大うつ病性障害である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

不安障害が、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害およびパニック障害からなる群から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 31】

物質関連障害が、アルコール依存または乱用、および薬物依存または乱用からなる群から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 32】

認知症がアルツハイマー型である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 33】

認知障害がアルツハイマー病に起因する軽度の認知障害である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 34】

V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に対する対象の応答をモニタリングするための方法であって、

(a) V_{1B} アンタゴニストを用いる治療を受けている対象由来の生体試料を用意するステップ；

(b) 視床下部 - 下垂体 - 副腎 (「HPA」) 軸機能マーカーを検出するステップ、ここで、前記対象が HPA 軸の調節不全を特徴とする障害を有し、ベースラインと比較した、前記マーカーのレベルにおける、25% 超の変化が、前記 V_{1B} アンタゴニストが前記対象を治療するために有用であることが示される；および

(c) ステップ (b) において検出されたベースラインと比較した前記マーカーのレベルの変化に基づいて、前記対象における前記 V_{1B} アンタゴニストを用いる治療を継続または中止するステップを含む方法。

【請求項 35】

HPA 軸機能マーカーが、コルチゾール；コルチゾン；コルチコトロピン放出ホルモン副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophin hormone) (ACTH)；コルチゾールの肝臓代謝産物、コルチゾンの肝臓代謝産物およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

コルチゾンの肝臓代謝産物が、テトラヒドロコルチゾン、コルトロン、コルトロン酸、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

マーカーが、コルチゾール、コルチゾン、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 38】

マーカーが、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 39】

尿中量の合計を、同じ尿試料中のクレアチニンの量で除算する、請求項 37 または 38 に記載の方法。

【請求項 40】

ベースラインが、3 pg/mL から 13 pg/mL の間のレベルのコルチゾールである

10

20

30

40

50

、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 1】

コルチゾールのベースラインが酵素免疫測定法を用いて決定される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 2】

ベースラインが、 V_{1B} アンタゴニスト療法を始める前に対象から取得された試料中の H P A 軸機能マーカーのレベルを示す、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 3】

A C T H が血漿 A C T H である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 4】

生体試料が、核酸を含有する試料、血清、血漿、血液、尿および唾液からなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 5】

障害が、クッシング症候群、認知症、認知障害、気分障害、不安障害、物質関連障害、骨粗鬆症、関節炎、糖尿病、脂質異常症、肥満、高血圧症、疼痛、緑内障およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

気分障害がうつ病である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

うつ病が大うつ病性障害である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

不安障害が、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害およびパニック障害からなる群から選択される、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 9】

物質関連障害が、アルコール依存または乱用および薬物依存または乱用からなる群から選択される、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 5 0】

認知症がアルツハイマー型の認知症である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 5 1】

認知障害がアルツハイマー病に起因する軽度の認知障害である、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 5 2】

マーカーのレベルの 2 5 % 超の変化が、ベースラインと比較して増加する変化である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 5 3】

マーカーのレベルの 2 5 % 超の変化が、ベースラインと比較して減少する変化である、請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 5 4】

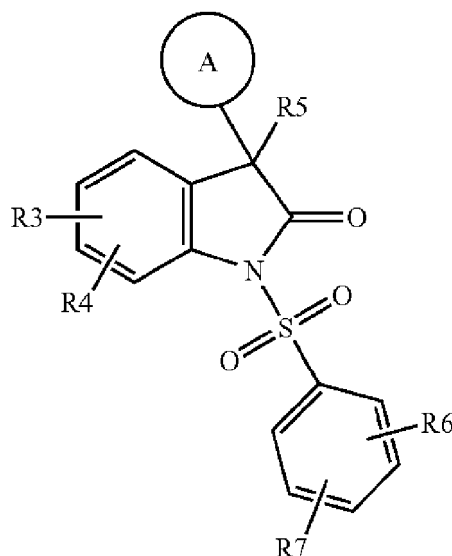
V_{1B} アンタゴニストが、式 I :

10

20

30

【化 1】



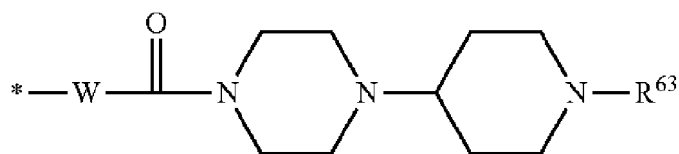
10

(式中、Aは、芳香族ヘテロ単環式環であり、複素環は5員環または6員環であり、N、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を最大4つ含み、ヘテロ原子の1つ以下が酸素原子または硫黄原子であり、Aは、基R11、R12および/またはR13で置換されていてよく、R11、R12およびR13は、各出現時に、互いに独立して、水素塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、R3およびR4は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、またはR3およびR4はつながって-CH=CH-、-(CH₂)₄-または-(CH₂)₃-を生じ、R5は、

20

30

【化 2】



であり、Wは、NR54、NR54-(C₁-C₄-アルキレン)および結合からなる群から選択され、R54は、独立に、水素、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、フェニルおよびC₁-C₄-アルキレン-フェニルからなる群から選択され、フェニル環は、最大2つのR59基で置換されていてよく、R59は、独立に、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、R63は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキ

40

50

ル) および $N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群からのものであり、 R_6 および R_7 は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 OH 、 $O - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 原子、 $O - \text{フェニル}$ 、 $O - C_1 - C_4 - \text{アルキレン - フェニル}$ 、 フェニル 、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 - \text{アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 - \text{アルキニル}$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ および $N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群から選択される) のもの、およびこれらの互変異性形態、これらの鏡像異性形態およびそれらのジアステレオマー形態のものである、請求項 1、請求項 7 または請求項 3 4 に記載の方法。

【請求項 5 5】

A が、1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ単環系であり、前記 2 つのヘテロ原子のうちの 1 つが窒素である、請求項 5 4 に記載の方法。

10

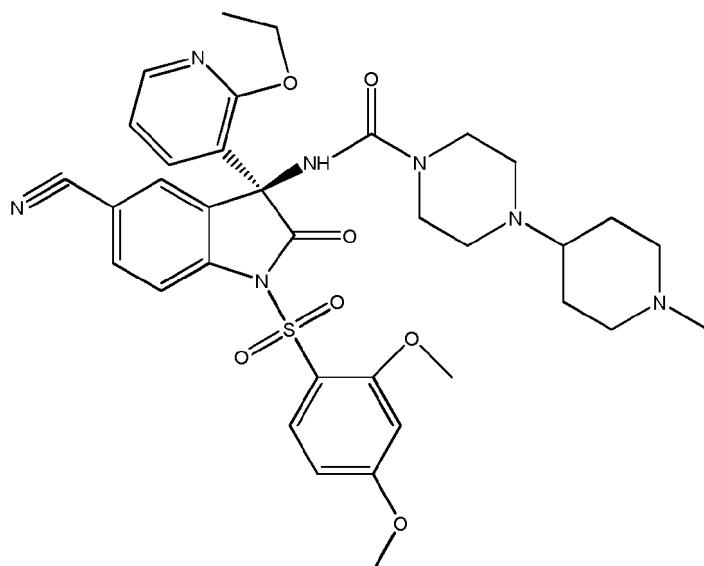
【請求項 5 6】

A が、ピリミジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、チアゾール、イミダゾール、チオフェン - およびフランからなる群から選択される、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 7】

V_{1B} アンタゴニストが、

【化 3】



20

30

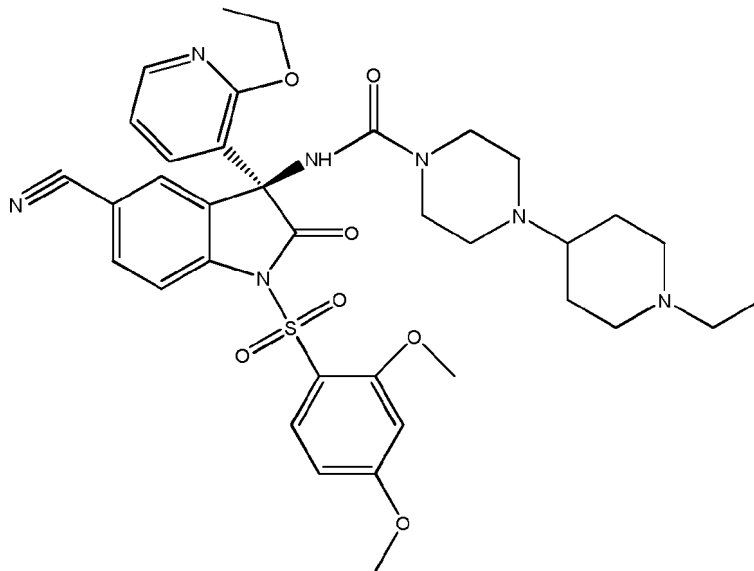
(化合物A)

である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 8】

V_{1B} アンタゴニストが、

【化 4】



(化合物B)

10

である、請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 9】

臨床試験のための適格性について対象をスクリーニングするために用いられる、請求項 1 または 7 に記載の方法。 20

【請求項 6 0】

臨床試験のための対象を無作為化を階層化するために用いられる、請求項 1 または 7 に記載の方法。

【請求項 6 1】

臨床試験の分析を階層化するために用いられる、請求項 1 または 7 に記載の方法。

【請求項 6 2】

血漿試料中の A V P を安定化するためのキットであって、1 種以上のプロテアーゼ阻害剤を含む 1 つ以上の採取管を含む、キット。

【請求項 6 3】

血液由来のマトリックスにおいて A V P をアッセイするためのキットであって、室温で A V P を安定化するための採取管および説明書を含む、キット。 30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、その内容を参照により本明細書に組み込む、2 0 1 2 年 3 月 1 3 日出願の米国特許出願第 6 1 / 6 1 0 , 1 0 1 号の利益を主張するものである。

【0 0 0 2】

本発明は、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定するための方法に関する。 40

【背景技術】

【0 0 0 3】

種々の病理学的状態におけるバソプレシンまたはアルギニンバソプレシン (A V P) の役割は近年集中的な研究の対象となっており、種々のバソプレシン受容体の選択的拮抗作用によって新規の臨床的な可能性を追求するための手段がもたらされた。 A V P の効果を媒介する 4 つの受容体が公知である：オキシトシン、 V_{1A} 、 V_{1B} または V_3 および V_2 。下垂体および中枢神経系 (C N S) 辺縁脳領域におけるその位置と一致して、 V_{1B} 受容体のアンタゴニストは動物モデルにおいて抗不安効果および抗うつ効果を示す。 G r i e b e l ら、P N A S 9 9、6 3 7 0 (2 0 0 2) ; および S e r r a d e i d - L e G a l ら、J . P h a r m . E x p . T h e r . 3 0 0、1 1 2 2 (2 0 0 2) を参 50

照されたい。 V_{1B} 受容体によって媒介されるバソプレシンの特定の CNS への効果はわかっていないが、動物モデルへの効果は下垂体および CNS 受容体の両方に媒介されと思われる。

【0004】

AVP は、視床下部から放出され、視床下部 - 下垂体 - 副腎 (HPA) 軸活性の重要なメディエーターである。AVP は、下垂体において V_{1B} 受容体を介して作用して副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophin hormone) (ACTH) の放出を刺激し、それが今度は副腎で作用してストレスホルモンであるコルチゾールの放出をシミュレートする。コルチゾールのレベルを低下させることにより、 V_{1B} アンタゴニストは、視床下部 - 下垂体 - 副腎軸 (HPA 軸) 調節不全を特徴とする障害を有効に治療するために用いられ得る。

10

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献 1】Griebelら、PNAS 99、6370 (2002)

【非特許文献 2】Serradeid-Le Galら、J. Pharm. Exp. Ther. 300、1122 (2002)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

一般には、障害を有する対象の全てが療法に対して同様に良好に応答するとは限らない。健康管理は、対象を、対象が応答する可能性が最も高い療法とマッチさせることができる方法によって改善され得る。克服すべき主要な不都合は、 V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に都合よく応答する可能性がある対象を同定するための方法が存在しないことである。現在、 V_{1B} アンタゴニスト療法について対象を選択するための唯一の手段は、治療の間の疾患の臨床経過を観察することである。これにより、対象が有効な治療を受ける時期が潜在的に遅れ、それにより、罹患リスクが増加し、生活の質が低下する。したがって、依然として、 V_{1B} アンタゴニストに対する応答に関連する障害に関連付けられる 1 種以上の生物学的マーカー、遺伝子マーカーまたはそれらの組合せを同定する必要性がある。

20

30

【課題を解決するための手段】

【0007】

(発明の要旨)

一態様では、本発明は、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定するための方法を対象とする。該方法は、対象由来の生体試料を用意し、次いで試料中の HPA 軸機能マーカーを検出することを含み得る。あるいは、該方法は、対象から得られた生体試料中の HPA 軸機能マーカーを検出することを含む。マーカーが存在することにより、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であることが示される。正常対象試料におけるマーカーの分布の約 60 パーセントイルを超えるレベルで存在し、好ましくは約 65、70、75、80、85、90 または 95 パーセントイルを超えるレベルで存在する HPA 軸機能マーカーにより、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に対して特に適切な候補であることが示される。対象は、HPA 軸機能障害を特徴とする障害を有し得る。

40

【0008】

HPA 軸機能マーカーは、配列番号 1 (LHPP res 7088418) を含むヌクレオチド配列および配列番号 2 (AKRID1 rs 17169521) を含むヌクレオチド配列; NR3C1 遺伝子型を含むヌクレオチド配列またはそれらの組合せであり得る。NR3C1 遺伝子型は、配列番号 3 (rs 10482672) または配列番号 4 (rs 17100236) であり得る。マーカーは、マーカーを含む核酸を増幅し、次いで増幅された核酸を検出し、それにより、マーカーを検出することなどの遺伝子型決定によって

50

検出され得る。マーカーは、配列決定によって検出され得る。

【0009】

別の態様では、本発明は、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定するための方法を対象とする。該方法は、対象由来の生体試料を用意し、次いで試料中のHPA軸機能マーカーを検出することを含み得る。HPA軸機能マーカーが正常対象試料におけるマーカーの分布の約60パーセントイルを超えるレベルで存在する場合、その対象は V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補である。対象は、HPA軸機能障害を特徴とする障害を有し得る。HPA軸機能マーカーは、正常対象試料におけるHPA軸機能マーカーの分布の約65、70、75、80、85、90および95パーセントイルを超えるレベルで存在し得る。マーカーは、AVP、コペプチン(cop
peptin)、コルチゾール、コルチゾン、ACTH、コルチゾールの肝臓代謝産物、コルチゾンの肝臓代謝産物、CRHまたはそれらの組合せであり得る。コペプチンは血漿コペプチンであり得る。AVPは血漿AVPであり得る。コルチゾールの肝臓代謝産物は、アルファ-テトラヒドロコルチゾール、ベータ-テトラヒドロコルチゾール、アルファ-コルトール、ベータ-コルトール、アルファ-コルトール酸(cortolic
acid)、ベータ-コルトール酸またはそれらの組合せであり得る。コルチゾンの肝臓代謝産物は、テトラヒドロコルチゾン、コルトロン、コルトロン酸(cortolonic
acid)またはそれらの組合せであり得る。本発明の特定の実施形態によると、本明細書に記載されている、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定するための方法はインビトロにおける方法である。生体試料は、核酸を含有する試料、血清、血漿、血液、尿または唾液であり得る。生体試料は尿であり得る。マーカーは、コルチゾール、コルチゾン、アルファ-テトラヒドロコルチゾール、ベータ-テ
トラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計であり得る。マーカーは、アルファ-テトラヒドロコルチゾール、ベータ-テトラヒドロコルチゾールおよび
テトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計であり得る。マーカーは、全てのコルチゾール代謝産物およびコルチゾン代謝産物の合計であり得る。マーカーは、コルチゾール代謝産物
およびコルチゾン代謝産物の尿中量の合計を同じ尿試料中のクレアチニンの量で除算したものであり得る。尿試料は、対象からの尿の24時間採取物であり得る。尿試料は、対象
からの尿の終夜採取物であり得る。尿試料は、対象から単回の排泄で採取され得る。試料は、放射免疫測定法によって決定して、9pg/mL以上のAVPを含有する血漿試料で
あり得る。試料は、酵素免疫測定法によって決定して、2.75ng/mL以上のコペ
プチンを含有する血漿試料であり得る。試料は、クレアチニン1mg当たり、合計で3.4
4mg以上のコルチゾール、コルチゾン、アルファ-テトラヒドロコルチゾール、ベータ
-テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンを含有する尿試料であり得る。該方法の特定の実施形態によると、試料は血漿試料であり、試料中のAVPの量が9p
g/mL以上であることにより、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であることが示される。この実施形態では、AVPの量は放射免疫測定法によって決定され得る。該方法の別の特定の実施形態によると、試料は血漿試料であり、試料中のコペ
プチンの量が2.75ng/mL以上であることにより、対象が V_{1B} アンタゴニストを用
いる治療に適した候補であることが示される。この実施形態では、コペプチンの量は酵素
免疫測定法によって決定され得る。該方法の別の特定の実施形態によると、試料は尿試料
であり、試料中のコルチゾール、コルチゾン、アルファ-テトラヒドロコルチゾール、ベ
ータ-テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの合計がクレアチニン1
mg当たり3.44mg以上であることにより、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治
療に適した候補であることが示される。

【0010】

本明細書に記載の方法では、試料は、核酸を含有する試料、血清、血漿、血液、尿または唾液であり得る。マーカーは、免疫測定法によって検出され得る。マーカーは、マスペクトロメトリーによって検出され得る。

【0011】

10

20

30

40

50

具体的には、上記の方法は、H P A 軸の調節不全を特徴とする障害を有するリスクがあるまたはそれを有する疑いがある対象に対して用いられる。障害は、クッシング症候群、認知症、認知障害、気分障害、不安障害、物質関連障害、骨粗鬆症、関節炎、糖尿病、脂質異常症、肥満、高血圧症、疼痛、緑内障またはそれらの組合せであり得る。気分障害はうつ病であり得る。うつ病は大うつ病性障害であり得る。不安障害は、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害またはパニック障害であり得る。物質関連障害は、アルコール依存もしくは乱用または薬物依存もしくは乱用であり得る。認知症は、アルツハイマー型の認知症であり得る。認知障害は、アルツハイマー病に起因する軽度の認知障害であり得る。

【 0 0 1 2 】

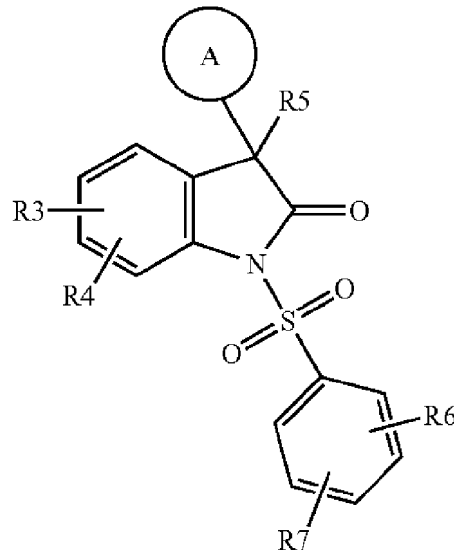
別の態様では、本発明は、 V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に対する対象の反応をモニタリングするための方法を対象とする。該方法は、対象由来の生体試料を用意し、次いで試料中の H P A 軸機能マーカーを検出することを含み得る。あるいは、該方法は、 V_{1B} アンタゴニストを用いる治療を受けている対象から得られた生体試料中の H P A 軸機能マーカーを検出することを含む。マーカーのレベルがベースラインと比較して 25 % 超変化している場合、 V_{1B} アンタゴニストが対象を治療するために有用である。25 % を超える変化は、ベースラインと比較した増加または減少であり得る。H P A 軸機能マーカーは、コルチゾール；コルチゾン；コルチコトロピン放出ホルモン 副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophin hormone) (ACTH)；コルチゾールの肝臓代謝産物、コルチゾンの肝臓代謝産物またはそれらの組合せであり得る。コルチゾンの肝臓代謝産物は、テトラヒドロコルチゾン、コルトロン、コルトロン酸またはそれらの組合せであり得る。マーカーは、コルチゾール、コルチゾン、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計であり得る。マーカーは、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計であり得る。尿中量の合計を同じ尿試料中のクレアチニンの量で除算することができる。ベースラインは、3 pg / mL から 13 pg / mL の間のレベルのコルチゾールであり得る。コルチゾールのベースラインは、酵素免疫測定法を用いて決定することができる。ベースラインは、対象から、 V_{1B} アンタゴニスト療法を始める前に取得された試料中の H P A 軸機能マーカーのレベルを示し得る。ACTH は血漿 ACTH であり得る。本発明の特定の実施形態によると、本明細書に記載されている V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に対する対象の反応をモニタリングするための方法はインビトロにおける方法である。生体試料は、核酸を含有する試料、血清、血漿、血液、尿または唾液であり得る。具体的には、該方法は、H P A 軸の調節不全を特徴とする障害を有する対象に対して用いられる。障害は、クッシング症候群、認知症、認知障害、気分障害、不安障害、物質関連障害、骨粗鬆症、関節炎、糖尿病、脂質異常症、肥満、高血圧症、疼痛、緑内障またはそれらの組合せであり得る。気分障害はうつ病であり得る。うつ病は大うつ病性障害であり得る。不安障害は、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害またはパニック障害であり得る。物質関連障害は、アルコール依存もしくは乱用または薬物依存もしくは乱用であり得る。認知症は、アルツハイマー型の認知症であり得る。認知障害は、アルツハイマー病に起因する軽度の認知障害であり得る。

【 0 0 1 3 】

V_{1B} アンタゴニストは、式 I :

【 0 0 1 4 】

【化 1】



10

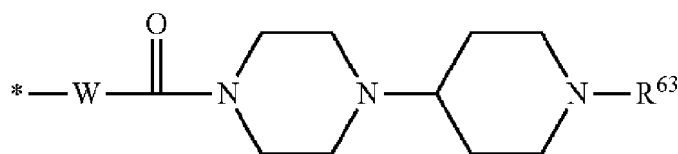
(式中、Aは芳香族ヘテロ単環式環であり、複素環は5員環または6員環であり、N、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を最大4つ含み、ヘテロ原子のうちの1つ以下は酸素原子または硫黄原子であり、Aは、基R11、R12および/またはR13で置換されていてよく、R11、R12およびR13は、各出現時に、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、R3およびR4は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、またはR3およびR4はつながって-CH=CH-CH=CH-、-(CH₂)₄-または-(CH₂)₃-を生じ、R5は、

20

30

【0015】

【化 2】



であり、Wは、NR54、NR54-(C₁-C₄-アルキレン)および結合からなる群から選択され、R54は、独立に、水素、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、フェニルおよびC₁-C₄-アルキレン-フェニルからなる群から選択され、フェニル環は、最大2つのR59基で置換されていてよく、R59は、独立に、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、R63は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキ

40

50

ル) および $N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群からのものであり、 R_6 および R_7 は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 OH 、 $O - C_1 - C_4 - \text{アルキル}$ 原子、 $O - \text{フェニル}$ 、 $O - C_1 - C_4 - \text{アルキレン - フェニル}$ 、 フェニル 、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 - \text{アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 - \text{アルキニル}$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ および $N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群から選択される) のもの、およびこれらの互変異性形態、これらの鏡像異性形態およびそれらのジアステレオマー形態のものであり得る。

【0016】

A は、1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ単環系であってよく、2 つのヘテロ原子のうちの 1 つは窒素である。

10

【0017】

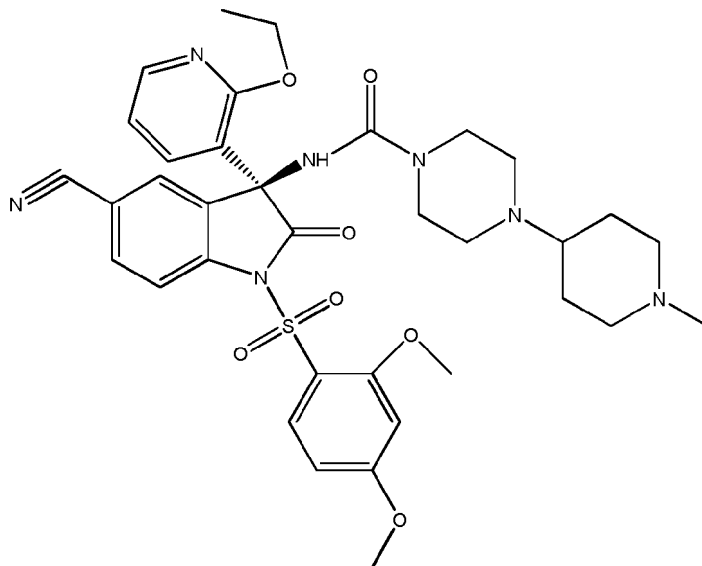
A は、ピリミジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、チアゾール、イミダゾール、チオフェン - およびフランであり得る。

【0018】

V_{1B} アンタゴニストは、

【0019】

【化3】



20

(化合物A)

30

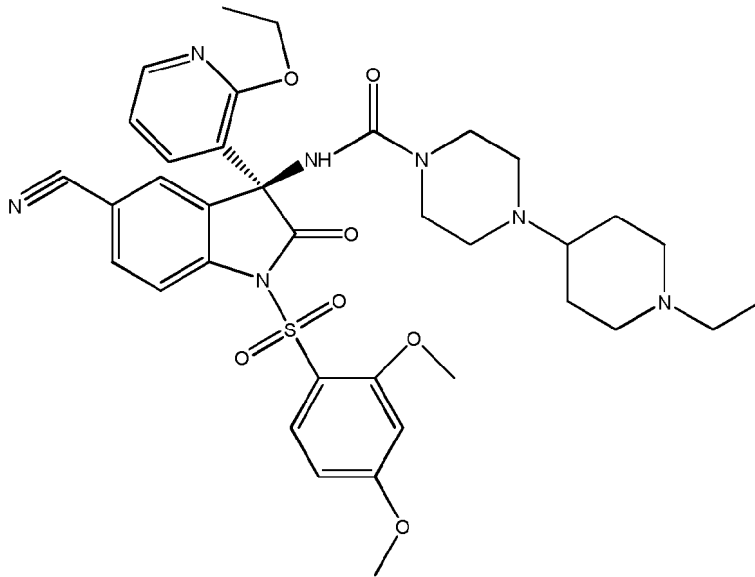
であり得る。

【0020】

V_{1B} アンタゴニストは、

【0021】

【化 4】



10

(化合物B)

であり得る。

【0022】

本明細書に記載の方法は、臨床試験のための適格性について対象をスクリーニングするために用いられ得る。該方法は、臨床試験のための対象の無作為化を階層化するために用いられ得る。該方法は、臨床試験の分析を階層化するために用いられ得る。

20

【0023】

別の態様では、本発明は、血漿試料中のA V Pを安定化するためのキットであって、1種以上のプロテアーゼ阻害剤を含む1つ以上の採取管を含むキットを対象とする。キットは、本明細書に記載の方法において使用され得る。

【0024】

別の態様では、本発明は、血液由来のマトリックスにおいてA V Pをアッセイするためのキットであって、室温でA V Pを安定化するための採取管および説明書を含むキットを対象とする。

30

【0025】

本発明は、本明細書に記載の方法によって適切な候補と同定された対象の治療において使用するための本明細書に記載の V_{1B} アンタゴニストを提供する。具体的には、治療される対象は、H P A軸の調節不全を特徴とする障害を有するリスクがある対象またはそれを有する対象であり、対象から得られた試料中にH P A軸機能マーカーが存在する。本発明は、対象の治療において使用するための本明細書に記載の V_{1B} アンタゴニストをさらに提供し、対象から得られた生体試料中のH P A軸機能マーカーのレベルのベースラインと比較した変化が25%を超える場合には治療が継続される。本発明は、さらに、対象の治療において使用するための本明細書に記載の V_{1B} アンタゴニストも提供し、対象から得られた生体試料中のH P A軸機能マーカーのレベルのベースラインと比較した変化が25%以下の場合には治療が中止される。 V_{1B} アンタゴニストは、A B T - 436およびA B T - 558から選択されることが好ましい。

40

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】健康な正常ボランティア(H N V)からのA V Pレベルと比較した、大うつ病性障害(M D D)を有する臨床試験対象からのベースラインのA V Pレベルを示すグラフである。試料をおよそ午前8時に抜き取った。破線は、M A S QのG D M下位尺度における-0.53点以下の症状の変化を従属変数として用いた受信者動作特性分析を用いて定義された高A V Pについてのカットオフ値8.6 pg/mLを示す。

【図2】A V P(高い対正常)と治療(化合物A(1日1回800mg)対プラセボ)の

50

相互作用に関連するデータを示すグラフであり、従属変数は、試験薬投与7日目における気分および不安症状質問票 (Mood and Anxiety Symptom Questionnaire) (MASQ) 尺度スコアおよびハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale) (HAM-D) スコアである。高AVPは、試験薬投与を開始する前日のおよそ午前8時または午後2時に抜き取った試料において8.6 pg/mL以上であるものと定義された。-1日目 (ベースライン) のスコアを共変量として、ならびに研究者、治療、AVPクラスおよび治療とAVPクラスの相互作用についての因子を含めた共分散分析からの最小二乗平均および標準誤差が示されている。

【図3】AVP (高い対正常) と治療 (化合物A対プラセボ) の相互作用に関連するデータを示すグラフであり、従属変数は、CRH攻撃に対するコルチゾール反応性 (CRH後の最大血清コルチゾールをCRH前の血清コルチゾールで除算したもの) である。高AVPは、試験薬投与を開始する前日のおよそ午前8時または午後2時に抜き取った試料において8.6 pg/mL以上であるものと定義された。7日目のコルチゾール反応性についての共分散モデルの分析には、-1日目 (ベースライン) のコルチゾール反応性を共変量として、ならびに研究者、治療、AVPクラスおよび治療とAVPクラスの相互作用についての因子を含めた。

【図4】大うつ病性障害 (MDD) を有する臨床試験対象からのベースラインのコペプチンとAVPレベルとの間の相関を示すグラフである。試料を、試験薬を開始する前および試験薬の6回目の投与後のおよそ午前8時、午後2時および午後10時に抜き取った。黒色の線は、MASQのGDM下位尺度における-0.53点以下の症状の変化を従属変数として用いた受信者動作特性分析を用いて定義された高AVPについてのカットオフ値8.6 pg/mLおよび高コペプチンについてのカットオフ値2.8 ng/mLを示す。濃い灰色の線は、AVPおよびコペプチンの最良適合相関を示す。スピアマンの順位相関係数は0.56である。

【図5】HPAまたはうつ病に関連する変異体のパネルとベースラインのAVPレベルとの間の関連を示すグラフである。薬理遺伝学的検査結果は、個体がrs7088418 AA遺伝子型およびrs17169521 GG遺伝子型の両方を有する場合に陽性とみなされた。AVP試料をおよそ午後2時に抜き取った。灰色のひし形は、群の平均および平均の信頼区間を示す。

【図6】コペプチン (高い対正常) と治療 (化合物A対プラセボ) の相互作用に関連するデータを示すグラフであり、従属変数は、試験薬投与7日目における気分および不安症状質問票 (Mood and Anxiety Symptom Questionnaire) (MASQ) 尺度スコアおよびハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Depression Rating Scale) (HAM-D) スコアである。高コペプチンは、試験薬投与を開始する前日のおよそ午前8時または午後2時に抜き取った試料において2.8 ng/mL以上であることと定義された。-1日目 (ベースライン) のスコアを共変量として、ならびに研究者、治療、コペプチンクラスおよび治療とコペプチンクラスの相互作用について因子を含めた共分散分析についての最小二乗平均および標準誤差が示されている。

【図7】薬理遺伝学的検査結果 (陽性対陰性) と治療 (化合物A対プラセボ) の相互作用に関連するデータを示すグラフであり、従属変数は、試験薬投与7日目におけるMASQ尺度スコアおよびHAM-Dスコアである。薬理遺伝学的検査結果は、個体がrs7088418 AA遺伝子型およびrs17169521 GG遺伝子型の両方を有する場合に陽性とみなされた。-1日目 (ベースライン) のスコアを共変量として、ならびに研究者、治療、薬理遺伝学的検査結果および治療と薬理遺伝学的検査結果の相互作用についての因子を含めた共分散分析からの最小二乗平均および標準誤差が示されている。

【図8】薬理遺伝学的検査結果 (GG対A+ (AGまたはAA)) と治療 (化合物A対プラセボ) の相互作用に関連するデータを示すグラフであり、従属変数は、試験薬投与7日目におけるMASQ尺度スコアおよびHAM-Dスコアである。薬理遺伝学的検査結果は

10

20

30

40

50

r s 1 7 1 0 0 2 3 6に基づいた。 - 1日目(ベースライン)のスコアを共変量として、ならびに研究者、治療、遺伝薬理学的試験結果および治療と薬理遺伝学的検査結果の相互作用についての因子を含めた共分散分析からの最小二乗平均および標準誤差が示されている。

【図9】尿グルココルチコイド量を尿クレアチニン量で除算したもの(高対低)と治療(化合物A対プラセボ)の相互作用に関連するデータを示すグラフであり、従属変数は、試験薬投与7日目における気分および不安症状質問票(Mood and Anxiety Symptom Questionnaire)(MASQ)尺度スコアおよびハミルトンうつ病評価尺度(Hamilton Depression Rating Scale)(HAM-D)スコアである。高尿グルココルチコイド量は、試験薬投与を開始する前日の24時間採取物においてクレアチニン1mg当たり3.44mg以上であると定義された。 - 1日目(ベースライン)のスコアを共変量として、ならびに研究者、治療、尿グルココルチコイドクラスおよび治療と尿グルココルチコイドクラスの相互作用についての因子を含めた共分散分析からの最小二乗平均および標準誤差が示されている。

【図10】試験薬を投与する前の尿グルココルチコイド量を尿クレアチニン量で除算したもの(高対低)と治療(化合物A対プラセボ)の相互作用に関連するデータを示すグラフであり、従属変数は、試験薬を投与している間の尿グルココルチコイド量を尿クレアチニン量で除算したものである。高尿グルココルチコイドは、試験薬投与を開始する前日の24時間採取物においてクレアチニン1mg当たり3.44mg以上であると定義された。6日目から7日目の尿グルココルチコイドについての共分散モデルの分析は、 - 2日目から - 1日目まで(ベースライン)の尿グルココルチコイドを共変量として、ならびに研究者、治療および治療とベースラインの尿グルココルチコイドの相互作用についての因子を含んだ。

【発明を実施するための形態】

【0027】

本発明者らは、HPA軸機能障害に付随する障害と特定の生物学的マーカーおよび遺伝子マーカー、ならびにV_{1B}アンタゴニストに対する応答に対するこれらのマーカーの予測臨床値との間に関連性があるという驚くべき発見をした。対称由来の試料中のこれらのマーカーまたはHPA軸機能マーカー(「HPAマーカー」)の1つ以上の遺伝学的同定、生化学的同定またはその組合せは、対象がV_{1B}アンタゴニストを用いる治療に応答するかどうかを予測すること、臨床試験のための適格性について対象をスクリーニングすること、臨床試験のための対象の無作為化を階層化することまたは臨床試験の分析を階層化することにおいて有用であり得る。

【0028】

HPA機能マーカープロファイルに基づいて、最も高い臨床的利益を示すことが予測される集団をターゲティングすることができることにより、対象の利益のための薬物の利用を改善することができる。

【0029】

(1) HPA軸系生物学

HPA軸系は、ホルモン産生臓器の協調した活性によって機能し、これにより、シグナル伝達系が形成され、最終的に副腎からのコルチゾールの放出がもたらされる。ChrousosおよびGold(1992)J. Amer. Med. Assoc. 267、1244-1252; およびKaltasおよびChrousos(2007)、Handbook of Psychophysiology、303-318頁、New York: Cambridge University Press。大型細胞ニューロンによって産生されたAVPは神経分泌顆粒によって下垂体後葉に運ばれる。次いで、AVPは、血液中に放出されるまで下垂体に貯蔵される。視床下部の室傍核(PVN)の小細胞ニューロンによりコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)およびAVPが侵入門循環中に分泌され、下垂体前葉において作用する。CRHおよびAVPにより下垂体の副腎皮質刺激細胞が刺激されて副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropic

hormone) (ACTH) が放出され、AVPは下垂体受容体、 V_{1B} に対して特異的に作用する。ACTHは血液を介して副腎まで移動し、そこでコルチゾールおよびデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) を含めたコルチコステロイド放出のトリガーとなる。

【0030】

コルチゾールにより、HPA軸系のPVNにおけるCRHが減少する。HPA軸系は、負のフィードバックループを介してその活性を低下させることができる自己調節系である。CRHが減少することにより、副腎によるコルチゾールおよびDHEAが減少する。副腎皮質ホルモン過剰症により、種々の有害な免疫学的副作用、代謝的副作用および心理学的副作用が生じる可能性があるため、この自己調節により、さまざまな組織が高レベルのコルチゾールに長時間暴露することから保護される。Review of Guerry および Hastings, Clin. Child. Fam. Psychol. Rev. (2011) 14: 135 - 160 を参照されたい。

10

【0031】

HPA軸は日夜の概日周期にわたって活性である。コルチゾールレベルは、一般には、この概日周期にわたって予測可能なパターンに従う。Lovallo および Thomas (2000) Handbook of psychophysiology, 342 - 367 頁、Cambridge, UK: Cambridge University Press を参照されたい。コルチゾールレベルは、睡眠期間の終わりまで高い可能性があり、起床の30分から40分後にピークに達するまで上昇し続ける。これは「起床時コルチゾール反応 (cortisol awakening response) 」 (CAR) として公知である。したがって、日中起きている間、コルチゾールレベルは負の傾きで示され得、次いで、コルチゾールレベルは睡眠中にまた上昇する。

20

【0032】

日周リズムは、所与の時間帯に血液中を循環していると予測されるコルチゾールの量を示し得る「ベースライン」または「基底」または「持続性」のHPA活性を構成し得る。HPA軸の機能は、その活性のレベルを変化させることによって、急性の「ストレス要因」に対する体の応答の中心にある。例えば、HPA軸は、困難なまたは脅威になる事象が起こった場合に、循環しているコルチゾールレベルの上昇のトリガーとなる。HPA軸の活性が誘導され、上昇した後、一般には、循環しているコルチゾールのピークレベルに到達するまでに約20分かかる。Gunnar および Talge (2006) Developmental psychophysiology: Theory, systems and methods, 343 - 366 頁; New York: Cambridge University Press; および Kudielka ら、(2004) Psychoneuroendocrinology, 29, 983 - 992 を参照されたい。ストレス事象またはストレス要因の強度および持続時間は、循環しているコルチゾールがその時間帯に予測されるベースラインに戻るのににかかる時間の長さに影響を及ぼす可能性がある。HPA軸活性が正常に発生することにより、ストレス要因の発生頻度およびうつ病の分布率も上昇する青年期における高い基底のコルチゾールレベルおよびストレス事象に対するより強力なHPA軸応答がもたらされる。Review of Guerry and Hastings, Clin. Child. Fam. Psychol. Rev. (2011) 14: 135 - 160 を参照されたい。

30

40

【0033】

2. 定義

本明細書において使用される用語法は、特定の実施形態を説明するためのものであり、限定的なものではない。本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a (1つの)」、「および (and) 」および「the (その)」は、文脈によりそうでないことが明確に規定されない限り、複数の参照対象を含む。

【0034】

a. 約

50

「約」とは、本明細書で使用される場合、明示されている値からのおよそ $\pm 10\%$ の変動を指し得る。そのような変動は、具体的に言及されているかどうかにかかわらず、本明細書において提供される任意の所与の値に常に含まれることが理解されるべきである。

【0035】

b. 同一のまたは同一性

「同一の (identical)」または「同一性 (identity)」とは、本明細書において2つ以上のポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列に関連して使用される場合、これらの配列が指定の領域にわたって同じである残基の指定の百分率を有することを意味し得る。百分率は、2つの配列を最適にアラインメントし、指定の領域にわたって2つの配列を比較し、両方の配列において同一の残基が存在する位置の数を決定してマッチする位置の数をもたらし、マッチする位置の数を指定の領域内の位置の総数で除算し、その結果に100を掛けて、配列同一性の百分率をもたらすことによって算出することができる。2つの配列の長さが異なるまたはアラインメントにより1つ以上の付着末端が生じ、指定の比較領域に単一の配列しか含まれない場合には、単一の配列の残基は、算出の分母には含まれるが、分子には含まれない。

10

【0036】

c. 単離されたポリヌクレオチド

「単離されたポリヌクレオチド」とは、本明細書で使用される場合、ポリヌクレオチド (例えば、ゲノム、cDNAまたは合成起源またはそれらの組合せ) を意味し得、その起源によって、単離されたポリヌクレオチドは天然では「単離されたポリヌクレオチド」と一緒に見いだされるポリヌクレオチドの全部または一部を伴わない；天然では連結していないポリヌクレオチドに作動可能に連結している；または天然ではより大きな配列の一部として存在しない。

20

【0037】

d. 標識および検出可能な標識

「標識」および「検出可能な標識」とは、本明細書で使用される場合、抗体と分析物との間の反応を検出可能にするために抗体または分析物に付着させる部分を指し、そのように標識された抗体または分析物は「検出可能に標識された」と称される。標識は、視覚的手段または器械による手段によって検出可能なシグナルを生じ得る。種々の標識は、シグナル生成物質、例えば、色素原、蛍光化合物、化学発光化合物、放射性化合物などを含む。標識の代表的な例としては、光を生じる部分、例えばアクリジニウム化合物および蛍光を生じる部分、例えばフルオレセインが挙げられる。他の標識は本明細書に記載されている。この点について、部分自体は検出可能でなくてよいが、さらに別の部分と反応すると検出可能になり得る。「検出可能に標識した」という用語の使用は、そのような標識付けを包含するものとする。

30

【0038】

当技術分野で公知の任意の適切な検出可能な標識が使用され得る。例えば、検出可能な標識は、放射性標識 (例えば、 ^3H 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^{32}P および ^{33}P など)、酵素標識 (例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリペルオキシダーゼ、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼなど)、化学発光標識 (例えば、アクリジニウムエステル、チオエステルまたはスルホンアミド；ルミノール、イソルミノール、フェナントリジニウム (phenanthridinium) エステルなど)、蛍光標識 (例えば、フルオレセイン (例えば、5-フルオレセイン、6-カルボキシフルオレセイン、3',6-カルボキシフルオレセイン、5(6)-カルボキシフルオレセイン、6-ヘキサクロロ-フルオレセイン、6-テトラクロロフルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネートなど))、ローダミン、フィコビリタンパク質、R-フィコエリトリン、量子ドット (例えば、硫化亜鉛キャップ化セレン化カドミウム)、温度測定標識または免疫ポリメラーゼ連鎖反応標識であり得る。標識、標識付け手順および標識の検出の手引きは、PolakおよびVan Noorden、Introduction to Immunoc

40

50

ytochemistry、第2版、Springer Verlag、N.Y.(1997)ならびにMolecular Probes, Inc., Eugene, Oregonにより出版されたハンドブックおよびカタログと組み合わせられたHaugland、Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals(1996)に見いだされる。蛍光標識は、FPIAにおいて使用され得る(例えば、これによってそれらの全体が参照により組み込まれる米国特許第5,593,896号、同第5,573,904号、同第5,496,925号、同第5,359,093号および同第5,352,803号を参照されたい)。アクリジニウム化合物は均一化学発光アッセイにおいて検出可能な標識として使用され得る(例えば、Adamczykら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 16:1324-1328(2006); Adamczykら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 4:2313-2317(2004); Adamczykら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 14:3917-3921(2004); およびAdamczykら、Org. Lett. 5:3779-3782(2003)を参照されたい)。

10

【0039】

一態様では、アクリジニウム化合物は、アクリジニウム-9-カルボキサミドである。アクリジニウム9-カルボキサミドを調製するための方法は、Mattingly、J. Biolumin. Chemilumin. 6:107-114(1991); Adamczykら、J. Org. Chem. 63:5636-5639(1998); Adamczykら、Tetrahedron 55:10899-10914(1999); Adamczykら、Org. Lett. 1:779-781(1999); Adamczykら、Bioconjugate Chem. 11:714-724(2000); Mattinglyら、In Luminescence Biotechnology: InstrumentsおよびApplications; Dyke、K.V. 編; CRC Press: Boca Raton、77-105頁(2002); Adamczykら、Org. Lett. 5:3779-3782(2003); および米国特許第5,468,646号、同第5,543,524号および同第5,783,699号(そのそれぞれのその教示に関する全体を参照により本明細書に組み込む)に記載されている。

20

【0040】

アクリジニウム化合物の別の例は、アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルである。式IIのアクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルの例は10-メチル-9-(フェノキシカルボニル)アクリジニウムフルオロスルホネート(Cayman Chemical、Ann Arbor、MIから入手可能)である。アクリジニウム9-カルボキシレートアリアルエステルを調製するための方法は、McCapraら、Photochem. Photobiol. 4:1111-21(1965); Razaviら、Luminescence 15:245-249(2000); Razaviら、Luminescence 15:239-244(2000); および米国特許第5,241,070号(そのそれぞれのその教示に関する全体を参照により本明細書に組み込む)に記載されている。そのようなアクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルは、シグナルの強度またはシグナルの迅速性に関して、少なくとも1種のオキシダーゼによる分析物の酸化で生成される過酸化水素についての効率的な化学発光指標である。アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルの化学発光の過程は急速に、すなわち、1秒未満に完了するが、アクリジニウム-9-カルボキサミドの化学発光は、2秒超に及ぶ。しかし、アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルは、タンパク質の存在下ではその化学発光性を失う。したがって、その使用には、シグナルの発生および検出の間にタンパク質が存在しないことが必要である。試料中のタンパク質を分離または除去するための方法は当業者に周知であり、それらとしては、これだけに限定されないが、限外濾過、抽出、沈殿、透析、クロマトグラフィーまたは消化が挙げられる(例えば、Wells、High Throughput Bioanalytical Sample Preparation Methods and Auto

30

40

50

mation Strategies、Elsevier (2003) を参照されたい)。試験試料から除去または分離されるタンパク質の量は、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%または約95%であり得る。アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルおよびその使用に関するさらなる詳細は、2007年4月9日出願の米国特許出願第11/697,835号に記載されている。アクリジニウム-9-カルボキシレートアリアルエステルは、脱気無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)または水性コール酸ナトリウムなどの任意の適切な溶媒に溶解され得る。

【0041】

e. 正常対象試料

「正常対象試料」とは、本明細書で使用される場合、HPA軸機能障害に関連する疾患または障害を有さない対象由来の試料を指し得る。正常対象試料は対照であり得る。正常対象試料は、老人対象または小児対象由来のものであり得る。

【0042】

f. 所定のカットオフおよび所定のレベル

「所定のカットオフ」および「所定のレベル」とは、一般に、診断/予後判定/治療効果の結果を、所定のカットオフ/レベルに対するアッセイ結果と比較することによって評価するために使用されるアッセイのカットオフ値を指し、所定のカットオフ/レベルはすでに種々の臨床的パラメータ(例えば、疾患の重症度、進行/非進行/改善など)と結び付けられているまたは関連付けられている。本開示は、例示的な所定のレベルを提供する。しかし、カットオフ値は免疫測定法の性質(例えば、使用される抗体など)に応じて変動し得ることが周知である。さらに、本明細書の開示を他の免疫測定法に適合させて、本開示に基づく他の免疫測定法のための免疫測定法に特異的なカットオフ値を得ることも、当業者の通常の技術の十分に範囲内である。正確な所定のカットオフ/レベルの値はアッセイ間で変動し得るが、本明細書に記載の相関が一般に適用可能であるはずである。

【0043】

g. 品質管理試薬

本明細書に記載の免疫測定法およびキットに関して、「品質管理試薬」としては、これだけに限定されないが、校正物質、対照および感度パネルが挙げられる。一般には、抗体または分析物などの分析物の濃度を内挿するための校正(標準)曲線を確立するために、「校正物質」または「標準物質」が使用される(例えば、1種以上、例えば、複数など)。あるいは、所定の陽性/陰性カットオフの近くの単一の校正物質が使用され得る。多数の校正物質(すなわち、2種以上の校正物質または種々の量の校正物質(複数可))が、「感度パネル」を構成するために併せて使用され得る。

【0044】

h. 一連の校正組成物

「一連の校正組成物」とは、既知濃度のHPAマーカーを含む複数の組成物を指し、組成物のそれぞれが、一連の中の他の組成物とはHPAマーカーの濃度が異なる。

【0045】

i. 固相

「固相」とは、不溶性であるまたはその後の反応によって不溶性にすることができる任意の材料を指す。固相は、捕捉剤を誘引し固定するその固有の能力に関して選択され得る。あるいは、固相に、捕捉剤を誘引し固定する能力を有する連結剤を付けておくことができる。連結剤は、例えば、捕捉剤自体に対してまたは捕捉剤とコンジュゲートした荷電物質に対して逆に荷電した荷電物質を含み得る。一般に、連結剤は、固相上に固定化されて(付着して)おり、結合反応を通じて捕捉剤を固定する能力を有する任意の結合パートナー(特異的であることが好ましい)であり得る。連結剤により、アッセイの実施前またはアッセイの実施中に捕捉剤と固相材料を間接的に結合させることが可能になる。固相は、例えば、例えば、試験管、マイクロタイターウェル、シート、ビーズ、微小粒子、チップおよび当業者に公知の他の形態を含めたプラスチック、誘導体化プラスチック、磁気金属

10

20

30

40

50

、非磁気金属、ガラスまたはケイ素であり得る。

【0046】

j．特異的結合

「特異的結合 (specific binding)」または「特異的に結合すること (specifically binding)」とは、本明細書で使用される場合、抗体、タンパク質またはペプチドと第2の化学種の相互作用を指し得、相互作用は、化学種上の特定の構造（例えば、抗原性決定因子またはエピトープ）の存在に左右される；例えば、抗体は、タンパク質全体ではなく、特異的なタンパク質構造を認識し、それに結合する。抗体がエピトープ「A」に対して特異的である場合、標識された「A」および抗体を含有する反応物中にエピトープAを含有する分子（または遊離の標識されていないA）が存在すると、抗体に結合する標識されたAの量が減少する。

10

【0047】

k．特異的結合パートナー

「特異的結合パートナー」とは、特異的結合対のメンバーである。特異的結合対は、化学的手段または物理的手段によって互いと特異的に結合する2つの異なる分子を含む。したがって、一般的な免疫測定法の抗原と抗体の特異的結合対に加えて、他の特異的結合対は、ビオチンとアビジン（またはストレプトアビジン）、炭水化物とレクチン、相補的なヌクレオチド配列、エフェクター分子と受容体分子、補因子と酵素、酵素と酵素阻害剤などを含み得る。さらに、特異的結合対は、元の特異的結合メンバーの類似体であるメンバー、例えば、分析物 - 類似体を含み得る。免疫反応性特異的結合メンバーとしては、単離されたものであると組換えによって作製されたものであると、抗原、抗原断片とモノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含めた抗体ならびに複合体およびその断片が挙げられる。

20

【0048】

l．ストリンジェントな条件

「ストリンジェントな条件」とは、本明細書では、 $6 \times$ 塩化ナトリウム / クエン酸ナトリウム (SSC) 中約 45 で、フィルターに結合させたDNAとハイブリダイズさせ、その後、 $0.2 \times$ SSC / 0.1% SDS 中約 50 ~ 65 で1回以上洗浄することを説明するために使用される。「高度にストリンジェントな条件下で」という用語は、 $6 \times$ SSC 中約 45 でフィルターに結合させた核酸とハイブリダイズさせ、その後、 $0.1 \times$ SSC / 0.2% SDS 中約 68 で1回以上洗浄することまたは他の関連する条件下で行うことを指す。例えば、Ausubel, F. M. ら編、1989、Current Protocols in Molecular Biology、I巻、Green Publishing Associates, Inc. および John Wiley & Sons, Inc.、New York、6.3.1 - 6.3.6 頁および 2.10.3 頁を参照されたい。

30

【0049】

m．治療する、治療することまたは治療

「治療する (treat)」、「治療すること (treating)」または「治療 (treatment)」は、本明細書では、そのような用語が適用される障害 / 疾患の進行またはそのような疾患の1つ以上の症状を反転させること、緩和することまたは阻害することを説明するためにそれぞれと互換的に使用される。対象の状態に応じて、この用語は、疾患を予防することも指し、疾患の発症を予防することまたは疾患に伴う症状を予防することを含む。治療は、急性的にまたは慢性的に実施され得る。この用語は、疾患またはそのような疾患に伴う症状の重症度を疾患に伴う苦痛の前に低下させることも指す。そのような苦痛の前に疾患を予防またはその重症度を低下させることは、本発明の抗体または医薬組成物を、投与時に疾患を患っていない対象に投与することを指す。「予防すること (preventing)」とは、疾患またはそのような疾患に伴う1つ以上の症状の再発を予防することも指す。「治療 (treatment)」および「治療的に (therapeutically)」とは、治療する行為を指し、「治療すること (treat

40

50

ing)」は上で定義されている。

【0050】

n．変異体

「変異体」とは、本明細書では、アミノ酸配列がアミノ酸の挿入、欠失または保存された置換によって異なるが、少なくとも1つの生物活性を保持するペプチドまたはポリペプチドを説明するために使用される。「生物活性」の代表的な例としては、特異的な抗体によって結合することができることまたは免疫応答を促進することができることが挙げられる。変異体とは、本明細書では、少なくとも1つの生物活性を保持するアミノ酸配列を有する基準タンパク質と実質的に同一であるアミノ酸配列を有するタンパク質を説明するためにも使用される。アミノ酸の保存された置換、すなわち、アミノ酸を性質（例えば、親水性、荷電領域の程度および分布）が同様の異なるアミノ酸と置き換えることは、当技術分野では、一般には軽微な変化を伴うと理解される。これらの軽微な変化は、一部において、当技術分野において理解されているアミノ酸のハイドロパシー指標によって同定され得る。Kyteら、J．Mol．Biol．157：105-132（1982）。アミノ酸のハイドロパシー指標は、その疎水性および電荷の考察に基づく。ハイドロパシー指標が同様のアミノ酸は置換され得、なおタンパク質機能を保持することは当技術分野で公知である。一態様では、ハイドロパシー指標が±2であるアミノ酸が置換される。アミノ酸の親水性も、生物学的機能を保持するタンパク質がもたらされる置換を明らかにするために用いられ得る。ペプチドに関連してアミノ酸の親水性を考察することにより、抗原性および免疫原性と良く相関することが報告されている有用な評価基準である、そのペプチドの最大の局所平均親水性を算出することが可能になる。米国特許第4,554,101号、参照により本明細書に完全に組み込む。当技術分野で理解されている通り、同様の親水性値を有するアミノ酸を置換することにより、生物活性、例えば免疫原性を保持するペプチドがもたらされ得る。置換は、互いと±2以内の親水性値を有するアミノ酸を用いて実施され得る。アミノ酸の疎水性値および親水性値はどちらもそのアミノ酸の特定の側鎖の影響を受ける。この知見と一致して、疎水性、親水性、電荷、サイズおよび他の性質によって明らかになる通り、生物学的機能が適合するアミノ酸置換がアミノ酸、特にこれらのアミノ酸の側鎖の相対的な類似性に左右されることが理解される。「変異体」とは、抗HPAマーカー抗体の対応する断片とはアミノ酸配列が異なるが、なお抗原と反応性であり、HPAマーカーとの結合について抗HPAマーカー抗体の対応する断片と競合することができる、抗HPAマーカー抗体の抗原と反応性である断片を指すためにも使用され得る。「変異体」とは、例えばタンパク質分解、リン酸化または他の翻訳後修飾によって示差的に処理されたが、なおその抗原との反応性を保持するポリペプチドまたはその断片を説明するためにも使用され得る。

【0051】

本明細書における数値範囲の列举に関しては、同じ精度で間に入る数字のそれぞれが明確に意図されている。例えば、6～9の範囲に関しては、6および9に加えて、7および8の数字が意図されており、6.0～7.0の範囲に関しては、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9および7.0の数字が明確に意図されている。

【0052】

3．HPA軸機能マーカーを同定する方法

本明細書では、生体試料中のHPA軸機能マーカーを検出するための方法が提供される。試料は、HPA軸の調節不全を特徴とする障害を患っている対象由来のものであり得る。HPAマーカーは、ゲノムHPAマーカー、非ゲノムHPAマーカーまたはそれらの組合せであり得る。HPAマーカーの種類に応じて、検出方法は、例えば免疫測定法または遺伝子型決定であり得る。本発明の特定の実施形態によると、該方法は、インビトロにおける方法である。

【0053】

a．対象がV₁_Bアンタゴニスト治療に適するかどうかを決定するための方法

H P A 軸マーカーを検出するための方法は、H P A 軸機能障害に付随する障害を有する対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定するための方法に適用することができる。該方法は、対象由来の生体試料を用いし、H P A 軸機能マーカーを検出することを含み、対象の試料中にH P A マーカーが存在することまたは正常対象試料に対するH P A マーカーの特定のレベルにより、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適することが示され得る。あるいは、該方法は、対象から得られた生体試料中のH P A 軸機能マーカーを検出することを含み、対象の試料中にH P A マーカーが存在することまたは正常対象試料に対するH P A マーカーの特定のレベルにより、対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適することが示される。H P A 機能障害に関連付けられる特定のマーカーが存在することまたはそのレベルに関する知見により、対象のH P A 軸機能マーカープロファイルに応じて予防または治療をカスタマイズすることが可能になる。例えば、本明細書に記載の方法に準じて適切な候補であると同定された対象は、少なくとも1種の V_{1B} アンタゴニストを投与（すなわち、それを用いて治療）され得る。H P A マーカーはゲノムH P A マーカーであり得る。H P A マーカーは、ホルモン、タンパク質、その断片またはそれらの任意の組合せなどの非ゲノムH P A マーカーであり得る。H P A マーカーを同定するための方法は、臨床試験のための適格性について対象をスクリーニングするため、臨床試験のための対象の無作為化を階層化するため、臨床試験の分析を階層化するためまたはそれらの組合せのためにも用いられ得る。

10

【0054】

b. V_{1B} アンタゴニスト治療に対する対象の応答をモニタリングするための方法

20

本明細書では、 V_{1B} アンタゴニスト治療に対する対象の応答をモニタリングするための方法に適用され得る、対象由来の試料中の1種以上の「モニタリング」H P A マーカーを同定するための方法が提供される。

【0055】

モニタリングH P A 軸マーカーは、対象由来の生体試料において検出され得る。マーカーのレベルがベースラインと比較して25%超変化することにより、対象が V_{1B} アンタゴニスト治療に応答することおよび V_{1B} アンタゴニストが、対象を治療することに対して有用であり得ることが示され得る。この変化は、ベースラインと比較して増加する変化または減少する変化であり得る。対象は、H P A 軸機能障害に付随する障害を有し得る。本明細書に記載の方法に準じて対象が V_{1B} アンタゴニスト治療に応答すると決定された場合には、 V_{1B} アンタゴニスト治療を用いる治療が継続され得る。本明細書に記載の方法に準じて対象が V_{1B} アンタゴニスト治療に応答しないと決定された場合には、 V_{1B} アンタゴニスト治療を用いる治療は中止され得る。

30

【0056】

c. H P A 軸機能マーカーを同定する方法において使用されるH P A マーカー

上記の方法のH P A マーカーは、ゲノムH P A マーカー、非ゲノムH P A マーカーまたはそれらの組合せであり得る。H P A 軸マーカーは、対象由来の試料において検出され得る。ゲノムマーカーが存在することにより、対象が V_{1B} アンタゴニスト治療に適した候補であることが示され得る。該方法により非ゲノムH P A 軸マーカーが存在することが検出された場合、H P A マーカーのレベルを測定することができる。レベルが正常対象試料におけるマーカーの分布の特定のパーセンタイルを超える場合、対象は、 V_{1B} アンタゴニスト治療に適した候補である可能性がある。

40

【0057】

(a) ゲノムH P A マーカー

遺伝子マーカーは、欠失、置換、挿入または多型であり得る。ゲノムH P A マーカーは、L H P P 遺伝子、A K R 1 D 1 遺伝子またはN R 3 C 1 遺伝子またはその断片のいずれかにおける多型であり得る。H P A マーカーは、遺伝子マーカーの任意の組合せであり得る。多型は一塩基多型であり得る。集団内で、マーカーには、少数の対立遺伝子発生頻度が割り当てられ得る。対象集団間には変動が存在し得る。ある地理群または祖先群に共通のマーカーは、別の群では稀である可能性がある。マーカーは、H P A 軸の調節不全に付

50

随する障害を有する対象の一群において大きな比率を占める可能性がある。HPA軸の調節不全に付随する障害を有する対象は、年齢、性別、祖先またはそれらの組合せに基づいて群に分けることができる。

【0058】

(a) LHP P

遺伝子LHP Pは、ホスホリシンホスホヒスチジン無機ピロリン酸ホスファターゼ (phospholysine phosphohistidine inorganic pyrophosphate phosphatase) として公知の酵素をコードする、大うつ病性障害 (MDD) に結び付けられる遺伝子であり、「LHP P」という用語は、その発現を機能的に調節する、対応するメッセンジャーRNA配列およびDNA配列を指す。LHP Pは、1957年に最初にブタ脳から精製され (Sealら、J Biol Chem 228:193-9 (1957) を参照されたい)、その後、いくつかの追加的な哺乳動物性供給源から精製されてきた (Felixら、J Biochem 147:111-8 (1975); Yoshidaら、Cancer Research 42:3256-31 (1982); Hachimoriら、J Biochem 93:257-64 (1983); Smirnovaら、Arch Biochem Biophys 287:135-40 (1991); Hiraiishiら、Arch Biochem Biophys 341:153-9 (1997) を参照されたい)。この酵素は、インピトロにおいて、ホスホヒスチジンおよびホスホリシン (phospholysine) におけるP - - N結合の加水分解を効率的に触媒し、イミドニリン酸およびピロリン酸のそれぞれP - - N結合またはP - - O結合の加水分解はあまり効率的に触媒しないと特徴付けられている。LHP Pは、タンパク質ヒスチジンまたはリシンホスホアミダーゼ、すなわち、他のタンパク質のN結合リン酸化状態を修飾する酵素であり得る。ヒトLHP Pがクローニングされている。機能的なヒトLHP P酵素がE. coliにおける異種性発現に従って精製されている (Yokoiら、J Biochem 133:607-14 (2003) を参照されたい)。LHP Pは、大うつ病性障害と遺伝的に結び付けられ、関連付けられている。Neffら、Mol. Psychiatry, 14:621-630 (2009) を参照されたい。

10

20

30

【0059】

遺伝子マーカーは、配列番号1 (LHP P rs7088418) を含むヌクレオチド配列であり得る。

【0060】

(b) AKR1D1

遺伝子AKR1D1は、肝臓においてコルチゾールおよびコルチゾンをテトラヒドロ代謝産物に変換するタンパク質をコードする。より詳細には、この遺伝子によりコードされる酵素は、デルタ(4) - 3 - オン構造を有する胆汁酸中間体およびステロイドホルモンの5 - ベータ - 還元触媒作用に参与する。この酵素の欠乏は肝機能障害の一因となり得る。異なるアイソフォームをコードする3つの転写物変種がこの遺伝子について見いだされている。

40

【0061】

遺伝子マーカーは配列番号2 (AKR1D1 rs17169521) であり得る。

【0062】

(c) NR3C1

遺伝子NR3C1は、グルココルチコイド応答性遺伝子のプロモーター内のグルココルチコイド反応エレメントに結合してこれらの転写を活性化する転写因子としておよび他の転写因子の調節因子としての両方で機能し得るグルココルチコイド受容体をコードする。この受容体は、一般には、細胞質に見いだされるが、リガンドが結合すると核内に輸送される。この受容体は、標的組織における炎症反応、細胞増殖および分化に参与する。この遺伝子における突然変異は全身性グルココルチコイド抵抗性に関連付けられる。

50

【0063】

遺伝子マーカーは、NR3C1遺伝子型を含むヌクレオチド配列であり得る。NR3C1遺伝子型は、配列番号3(rs10482672)、配列番号4(rs17100236)またはそれらの組合せを含む核酸であり得る。

【0064】

(b) 非ゲノムHPAマーカー

HPAマーカーは、タンパク質またはペプチドなどの非ゲノムHPAマーカーであり得る。ペプチドは、ペプチドホルモン、例えば、アルギニンバソプレシン(AVP)またはコペプチンもしくはニューロフィジンIIなどのプレプロバソプレシン(preprovasopressin)の断片などであり得る。非ゲノムHPAマーカーは、コルチゾール、コルチゾン、コルチコトリピン放出ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophin hormone)またはそれらの組合せであり得る。尿などの1つ以上の試料からのコルチゾール、コルチゾンおよびその肝臓代謝産物の合計は、本明細書に記載の方法によって確認され得る。

10

【0065】

(a) AVP

AVPは以下のアミノ酸配列を有し得る：Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly-NH₂(配列番号5)。対象は、正常な対象由来の試料中のAVPのまたは実験室における基準(lab reference)中のAVPの分布の60パーセントイル、70パーセントイル、80パーセントイル、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98または99パーセントイル超のベースラインのAVPレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、2 pg/mLから15 pg/mLの間の濃度を超える、5 pg/mLから15 pg/mLの間の濃度を超える、5 pg/mLから14 pg/mLの間の濃度を超える、5 pg/mLから13 pg/mLの間の濃度を超える、6 pg/mLから12 pg/mLの間の濃度を超える、7 pg/mLから11 pg/mLの間の濃度を超えるまたは8 pg/mLから10 pg/mLの間の濃度を超えるベースラインの血液AVPレベル、血清AVPレベルまたは血漿AVPレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、2 pg/mL超、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL超、8.1 pg/mL超、8.2 pg/mL超、8.3 pg/mL超、8.4 pg/mL超、8.5 pg/mL超、8.6 pg/mL超、8.7 pg/mL超、8.8 pg/mL超、8.9 pg/mL超、9 pg/mL超、9.5 pg/mL超、10 pg/mL超または11 pg/mL超のベースラインの血液AVPレベル、血清AVPレベルまたは血漿AVPレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、8.1 pg/mL、8.2 pg/mL、8.3 pg/mL、8.4 pg/mL、8.5 pg/mL、8.6 pg/mL、8.7 pg/mL、8.8 pg/mL、8.9 pg/mL、9 pg/mL、9.5 pg/mL、10 pg/mL、または11 pg/mLのベースラインの血液AVPレベル、血清AVPレベルまたは血漿AVPレベルを有し得る。レベルは、実験室における基準と対照して決定され得る。血液AVPレベル、血清AVPレベルまたは血漿AVPレベルは、いつでも、例えば、任意の所与の日の午前に、午後にまたは晩に測定され得る。

20

30

40

【0066】

対象は、商業的に利用可能な免疫測定サービスまたはキットを用いて測定して、2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、8.1 pg/mL、8.2 pg/mL、8.3 pg/mL、8.4 pg/mL、8.5 pg/mL、8.6 pg/mL、8.7 pg/mL、8.8 pg/mL、8.9 pg/mL、9 pg/mL、9.1 pg/mL、9.2 pg/mL、9.3 pg/mL、9.4 pg/mL、9.5 pg/mL、9.6 pg/mL、9.7 pg/mL、9.8 pg/mL、9.9 pg/mL、10 pg/mL、11 pg/mL、12 pg/mL、13 pg/mL、13.1 pg/mL、13.2 pg/mL、13.3 pg/mL、1

50

3.4 pg/mL、13.5 pg/mL、13.6 pg/mL、13.7 pg/mL、13.8 pg/mL、13.9 pg/mL、14 pg/mL、14.1 pg/mL、14.2 pg/mL、14.3 pg/mL、14.4 pg/mL、14.5 pg/mL、14.6 pg/mL、14.7 pg/mL、14.8 pg/mL、14.9 pg/mL、または15 pg/mLを超えるベースラインの血液AVPレベル、血清AVPレベルまたは血漿AVPレベルを有し得る。対象は、商業的に利用可能な免疫測定サービスまたはキットを用いて測定して、2 pg/mL、3 pg/mL、4 pg/mL、5 pg/mL、6 pg/mL、7 pg/mL、8 pg/mL、8.1 pg/mL、8.2 pg/mL、8.3 pg/mL、8.4 pg/mL、8.5 pg/mL、8.6 pg/mL、8.7 pg/mL、8.8 pg/mL、8.9 pg/mL、9 pg/mL、9.1 pg/mL、9.2 pg/mL、9.3 pg/mL、9.4 pg/mL、9.5 pg/mL、9.6 pg/mL、9.7 pg/mL、9.8 pg/mL、9.9 pg/mL、10 pg/mL、11 pg/mL、12 pg/mL、13 pg/mL、13.1 pg/mL、13.2 pg/mL、13.3 pg/mL、13.4 pg/mL、13.5 pg/mL、13.6 pg/mL、13.7 pg/mL、13.8 pg/mL、13.9 pg/mL、14 pg/mL、14.1 pg/mL、14.2 pg/mL、14.3 pg/mL、14.4 pg/mL、14.5 pg/mL、14.6 pg/mL、14.7 pg/mL、14.8 pg/mL、14.9 pg/mL、または15 pg/mLのベースラインの血液AVPレベル、血清AVPレベルまたは血漿AVPレベルを有し得る。例えば、AVPレベルは、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において、免疫測定法によって測定され得る。そのような提供者の1つは、本社が3 Girald Farms、Madison、N.J. 07940、United States of AmericaにあるQuest Diagnosticsである。別の提供者はThermo Fisher Scientific, Incであり得る。サービスの提供者および実施される免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者または免疫測定法のものと異なる場合がある。

【0067】

AVPについてアッセイすることに関して実施上の限定が存在する可能性がある。例えば、凍結させなければ、AVPはエキスピガ、血漿中で不安定である。不安定性は、AVPの活性なコンフォメーションの維持に役立つジスルフィド結合が還元されることに起因する可能性がある。検査は、限られた数の参照実験室を通じて利用可能であり得、これは、一般には結果までのターンアラウンドタイムが比較的長い。さらに、アッセイ標準供給が信頼できない。これらの潜在的な限定は、1種以上の遺伝子マーカー、タンパク質マーカーまたは他のホルモンなどの本明細書に記載の1種以上の代理マーカーをアッセイすることによって克服され得る。

【0068】

(b) コペプチン

上記の通り、AVPの分析前の不安定性により、このホルモンに関連する以前の検査が限定されていたが、安定なグリコペプチドコペプチンが、AVPと同時分泌(cosecrete)されるので、代理としての機能を果たし得る。AVP前駆体のC末端部分を含む39アミノ酸のグリコペプチドであるコペプチンは、AVP放出についての安定な感受性代理マーカーであることが見いだされた。血清コペプチンはグリコシル化されており、糖部分を含有する。

【0069】

対象は、正常な対象由来の試料中のコペプチンまたは実験室における基準中のコペプチンの60パーセントイル、70パーセントイル、80パーセントイル、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98または99パーセントイル超のベースラインのコペプチンレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、1.0 ng/mLから8.0 ng/mLの間、2 ng/mLから7 ng/mLの間、3 ng/mLから6 ng/mLの間、3 ng

/mL から 8 ng/mL の間、1.5 ng/mL および 6 ng/mL、2 ng/mL から 5 ng/mL の間または 3 ng/mL から 5 ng/mL の間の濃度を越えるベースラインの血液コペプチンレベル、血清コペプチンレベルまたは血漿コペプチンレベルを有し得る。HPA 軸の機能に関連する障害を有する対象は、1.5 ng/mL 超、2 ng/mL 超、2.5 ng/mL 超、2.75 ng/mL 超、2.8 ng/mL 超、3 ng/mL 超、4 ng/mL 超、5 ng/mL 超、6 ng/mL 超、7 ng/mL 超または 7.5 ng/mL 超のベースラインの血液コペプチンレベル、血清コペプチンレベルまたは血漿コペプチンレベルを有し得る。HPA 軸の機能に関連する障害を有する対象は、1.5 ng/mL、2 ng/mL、2.1 ng/mL、2.2 ng/mL、2.3 ng/mL、2.4 ng/mL、2.5 ng/mL、2.6 ng/mL、2.7 ng/mL、2.8 ng/mL、2.9 ng/mL、3 ng/mL、4 ng/mL、5 ng/mL、6 ng/mL、7 ng/mL、または 7.5 ng/mL であるベースラインの血液コペプチンレベル、血清コペプチンレベルまたは血漿コペプチンレベルを有し得る。レベルは、実験室における基準と対照して決定され得る。血液コペプチンレベル、血清コペプチンレベルまたは血漿コペプチンレベルは、いつでも、例えば、任意の所与の日の午前に、午後にまたは晩に測定され得る。

10

【0070】

対象は、商業的に利用可能な免疫測定サービスまたはキットを用いて測定して、2.0 ng/mL、2.25 ng/mL、2.50 ng/mL、2.75 ng/mL、または 3.0 ng/mL を越えるベースラインの血液コペプチンレベル、血清コペプチンレベルまたは血漿コペプチンレベルを有し得る。対象は、商業的に利用可能な免疫測定サービスまたはキットを用いて測定して、1.5 ng/mL、2 ng/mL、2.1 ng/mL、2.2 ng/mL、2.3 ng/mL、2.4 ng/mL、2.5 ng/mL、2.6 ng/mL、2.7 ng/mL、2.8 ng/mL、2.9 ng/mL、3 ng/mL、4 ng/mL、5 ng/mL、6 ng/mL、7 ng/mL、または 7.5 ng/mL であるベースラインの血液コペプチンレベル、血清コペプチンレベルまたは血漿コペプチンレベルを有し得る。例えば、コペプチンレベルは、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において、免疫測定法によって測定され得る。そのような提供者の 1 つは、本社が 3 Giralda Farms、Madison、N. J. 07940、United states of America にある Quest Diagnostics である。そのような市販のアッセイの 1 つは、Thermo Fisher Scientific, Inc による B・R・A・H・M・S* Copeptin immunoassay である。サービスの提供者および実施される免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者または免疫測定法のものとは異なる場合がある。血液コペプチン、血清コペプチンまたは血漿コペプチンのレベルは、pM で表され得る。

20

30

【0071】

コルチゾール

上記の通り、コルチゾール産生は、HPA 軸における事象の複雑な協調の結果である。より詳細には、コルチゾールは、副腎の束状帯で産生されるステロイドホルモンの 1 つである。コルチゾールが副腎から放出されるためのシグナル伝達のカスケードが起こる。視床下部から放出されたコルチコトロピン放出ホルモンおよび AVP により下垂体前葉の副腎皮質刺激ホルモン分泌細胞が刺激されて ACTH が放出され、それにより副腎皮質へのシグナルが中継される。ここで、ACTH に応答して、束状帯および網状帯によりグルココルチコイド、具体的にはコルチゾールが分泌される。コルチゾールはコルチゾールの肝臓代謝産物であり得る。コルチゾールの肝臓代謝産物は、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾール、アルファ - コルツール、ベータ - コルツール、アルファ - コルツール酸、ベータ - コルツール酸またはそれらの組合せであり得る。

40

【0072】

対象は、正常な対象由来の試料中のコルチゾールまたは実験室における基準中のコルチゾールの 60 パーセント、70 パーセント、80 パーセント、81、82、

50

83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98または99パーセントイル超のベースラインの cortisol レベルを有し得る。HPA 軸の機能に関連する障害を有する対象は、0.5 pg/mL から 6 pg/mL の間、1 pg/mL から 5 pg/mL の間または 2 pg/mL から 4 pg/mL の間の濃度を超えるベースラインの唾液 cortisol レベル、尿 cortisol レベル、血液 cortisol レベル、血清 cortisol レベルまたは血漿 cortisol レベルを有し得る。HPA 軸の機能に関連する障害を有する対象は、0.5 pg/mL 超、2 pg/mL 超、2.5 pg/mL 超、2.75 pg/mL 超、3 pg/mL 超、3.5 pg/mL 超、4.0 pg/mL 超、4.5 pg/mL 超、4.75 pg/mL 超、5 pg/mL 超、5.5 pg/mL 超または 6 pg/mL 超のベースラインの血液 cortisol レベル、尿 cortisol レベル、血清 cortisol レベル、唾液 cortisol レベルまたは血漿 cortisol レベルを有し得る。レベルは、実験室における基準と対照して決定され得る。血液 cortisol レベル、尿 cortisol レベル、血清 cortisol レベル、唾液 cortisol レベルまたは血漿 cortisol レベルは、いつでも、例えば、任意の所与の日の午前に、午後にはまたは晩に測定され得る。例えば、尿 cortisol は単一時点で測定され得る。尿 cortisol は 24 時間採取物または終夜採取物において測定され得る。終夜採取物は、例えば 5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間または 13 時間採取物であり得る。尿 cortisol は、尿クレアチニンによって正規化され得、これは、単一時点での測定または終夜採取物に対して有用であり得る。血液中の cortisol レベルは、総 cortisol として測定され得る。遊離 cortisol、すなわちタンパク質と結合していない cortisol は、推定または算出され得る。尿中または唾液中の cortisol レベルは、例えば、遊離の、すなわちタンパク質と結合していない、cortisol であってよい。

【0073】

cortisol レベルは、マススペクトロメトリーまたは免疫測定法により、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において測定され得る。そのような提供者の 1 つは、本社が 3 Girald Farms、Madison、N.J. 07940、United States of America にある Quest Diagnostics である。別の提供者は Pharmaceutical Product Development, Inc. または「PPD」などの生物分析実験室であり得る。別の提供者は Thermo Fisher Scientific, Inc または Abbott Laboratories であり得る。市販のアッセイキットが Abbott Laboratories から入手可能であり得る。サービスの提供者および実施される免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者または免疫測定法のものとは異なる場合がある。

【0074】

(c) cortisol

cortisol は、ステロイド産生と称されるプロセスのいくつかの最終産物のうちの 1 つである。このプロセスはコレステロールの合成で開始され、次いでこれが副腎（腎上体）における一連の修飾を経て進行して、多くのステロイドホルモンのいずれか 1 つになる。上記の通り、この経路の最終産物の 1 つが cortisol である。末梢組織では、cortisol が酵素 11-β-ステロイド脱水素酵素によって cortisol に変換される。cortisol は、11-ケト基の水素添加を通じて活性化され、したがって、cortisol は時にはヒドロ cortisol と称される。

【0075】

対象は、正常な対象由来の試料中の cortisol または実験室における基準中の cortisol の 60 パーセントイル、70 パーセントイル、80 パーセントイル、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98 または 99 パーセントイル超のベースラインの cortisol レベルを有し得るが、レベルは、例えば、特定のタンパク質または他の成分の有無が原因で、血液と尿では異

なり得る。H P A 軸の機能に関連する障害を有する対象は、0 . 5 p g / m L から 1 0 p g / m L の間の濃度を超える、1 p g / m L から 9 p g / m L の間、2 p g / m L から 8 p g / m L の間、3 p g / m L から 7 p g / m L の間、4 p g / m L から 6 p g / m L の間、2 p g / m L から 4 p g / m L の間または 1 p g / m L から 4 p g / m L の間のベースラインの唾液コルチゾンレベル、尿コルチゾンレベル、血液コルチゾンレベル、血清コルチゾンレベルまたは血漿コルチゾンレベルを有し得る。H P A 軸の機能に関連する障害を有する対象は、0 . 5 p g / m L 超、2 p g / m L 超、2 . 5 p g / m L 超、2 . 7 5 p g / m L 超、3 p g / m L 超、3 . 5 p g / m L 超、4 . 0 p g / m L 超、4 . 5 p g / m L 超、5 p g / m L 超、5 . 5 p g / m L 超、6 p g / m L 超、6 . 5 p g / m L 超、7 p g / m L 超、7 . 5 p g / m L 超、8 p g / m L 超、8 . 5 p g / m L 超、9 p g / m L 超または 9 . 5 p g / m L 超のベースラインの唾液コルチゾンレベル、尿コルチゾンレベル、血液コルチゾンレベル、血清コルチゾンレベルまたは血漿コルチゾンレベルを有し得る。レベルは、実験室における基準と対照して決定され得る。唾液コルチゾンレベル、尿コルチゾンレベル、血液コルチゾンレベル、血清コルチゾンレベルまたは血漿コルチゾンレベルは、いつでも、例えば、任意の所与の日の午前に、午後にまたは晩に測定され得る。

10

【 0 0 7 6 】

コルチゾンはコルチゾンの肝臓代謝産物であり得る。コルチゾンの肝臓代謝産物は、テトラヒドロコルチゾン、コルトロン、コルトロン酸またはそれらの組合せであり得る。尿試料中、コルチゾンの肝臓代謝産物は、総グルココルチコイドの約 1 0 %、1 1 %、1 2 %、1 3 %、1 4 %、1 5 %、1 6 %、1 7 %、1 8 %、1 9 %、2 0 %、2 1 %、2 2 %、2 3 %、2 4 %、2 5 %、2 6 %、2 7 %、2 8 %、2 9 % または約 3 0 % であり得る。これらの量は、コルチゾールの肝臓代謝産物のレベルを含み得る。テトラヒドロ代謝産物は、総グルココルチコイドの約 6 0 %、6 1 %、6 2 %、6 3 %、6 4 %、6 5 %、6 6 %、6 7 %、6 8 %、6 9 %、7 0 %、7 1 %、7 2 %、7 3 %、7 4 %、7 5 %、7 6 %、7 7 %、7 8 %、7 9 % または約 8 0 % を示し得る。コルチゾンは、尿試料中の総グルココルチコイドの約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 % または 1 0 % であり得る。コルチゾールは、尿試料中の総グルココルチコイドの約 1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 %、9 % または 1 0 % であり得る。

20

【 0 0 7 7 】

コルチゾンレベルは、マススペクトロメトリーまたは免疫測定法により、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において測定され得る。そのような提供者の 1 つは、本社が 3 G i r a l d a F a r m s、M a d i s o n、N . J . 0 7 9 4 0、U n i t e d s t a t e s o f A m e r i c a にある Q u e s t D i a g n o s t i c s である。別の提供者は P h a r m a c e u t i c a l P r o d u c t D e v e l o p m e n t, I n c. または「P P D」などの生物分析実験室であり得る。サービスの提供者および実施される免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者または免疫測定法のものとは異なる場合がある。コルチゾンは、マススペクトロメトリーによって測定され得る。

30

【 0 0 7 8 】

(d) コルチコトロピン放出ホルモン (C R H)

C R H は、1 9 1 アミノ酸のプレプロホルモンに由来する 4 1 アミノ酸のペプチドである。C R H は、視床下部の室傍核 (P V N) によって、ストレスにตอบสนองして分泌される。視床下部において産生されることに加えて、C R H は、T リンパ球などの末梢組織においても合成され、また、胎盤において高度に発現される。

40

【 0 0 7 9 】

対象は、正常な対象由来の試料中の C R H または実験室における基準中の C R H の 6 0 パーセントイル、7 0 パーセントイル、8 0 パーセントイル、8 1、8 2、8 3、8 4、8 5、8 6、8 7、8 8、8 9、9 0、9 1、9 2、9 3、9 4、9 5、9 6、9 7、9 8 または 9 9 パーセントイル超のベースラインのコペプチンレベルを有し得る。H P A 軸

50

の機能に関連する障害を有する対象は、0.5 pg/mLから10 pg/mLの間、1 pg/mLから9 pg/mLの間、2 pg/mLから8 pg/mLの間、3 pg/mLから7 pg/mLの間、4 pg/mLから6 pg/mLの間、2 pg/mLから4 pg/mLの間または1 pg/mLから4 pg/mLの間の濃度を越えるベースラインの尿CRHレベル、唾液CRHレベル、血液CRHレベル、血清CRHレベルまたは血漿CRHレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、0.5 pg/mL超、1 pg/mL超、2 pg/mL超、2.5 pg/mL超、2.75 pg/mL超、3 pg/mL超、3.5 pg/mL超、4.0 pg/mL超、4.5 pg/mL超、5 pg/mL超、5.5 pg/mL超、6 pg/mL超、6.5 pg/mL超、7 pg/mL超、7.5 pg/mL超、8 pg/mL超、8.5 pg/mL超、9 pg/mL超または9.5 pg/mL超のベースラインの血液CRHレベル、血清CRHレベルまたは血漿CRHレベルを有し得る。レベルは、実験室における基準と対照して決定され得る。尿CRHレベル、唾液CRHレベル、血液CRHレベル、血清CRHレベルまたは血漿CRHレベルは、いつでも、例えば、任意の所与の日の午前に、午後にまたは晩に測定され得る。

10

20

30

40

50

【0080】

CRHレベルは、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において、免疫測定法によって測定され得る。そのような提供者の1つは、本社が3 Girald Farms、Madison、N.J. 07940、United States of AmericaにあるQuest Diagnosticsである。サービスの提供者および実施される免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者または免疫測定法のものと異なる場合がある。

【0081】

(e) 副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophin hormone) (ACTH)

ACTHは、下垂体前葉により産生され、分泌されるポリペプチド刺激ホルモンである。上記の通り、ACTHは、HPA軸の成分である。ACTHにより、副腎皮質からのコルチステロイドおよびコルチゾールの産生および放出が増加する。

【0082】

対象は、正常な対象由来の試料中のACTHまたは実験室における基準中のACTHの60パーセント、70パーセント、80パーセント、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98または99パーセント超のベースラインのACTHレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、0.5 pg/mLから10 pg/mLの間、1 pg/mLから9 pg/mLの間、2 pg/mLから8 pg/mLの間、3 pg/mLから7 pg/mLの間、4 pg/mLから6 pg/mLの間、2 pg/mLから4 pg/mLの間または1 pg/mLから4 pg/mLの間の濃度を越えるベースラインの血液ACTHレベル、血清ACTHレベルまたは血漿ACTHレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、0.5 pg/mL超、2 pg/mL超、2.5 pg/mL超、2.75 pg/mL超、3 pg/mL超、3.5 pg/mL超、4.0 pg/mL超、4.5 pg/mL超、5 pg/mL超、5.5 pg/mL超、6 pg/mL超、6.5 pg/mL超、7 pg/mL超、7.5 pg/mL超、8 pg/mL超、8.5 pg/mL超、9 pg/mL超または9.5 pg/mL超のベースラインの血液ACTHレベル、血清ACTHレベルまたは血漿ACTHレベルを有し得る。レベルは、実験室における基準と対照して決定され得る。血液ACTHレベル、血清ACTHレベルまたは血漿ACTHレベルは、いつでも、例えば、任意の所与の日の午前に、午後にまたは晩に測定され得る。ACTHのレベルの変化は、MASQにおける症状の変化と関連する可能性がある。

【0083】

ACTHレベルは、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において、免疫測定法によって測定され得る。そのような提供者の1つは、本社が3 Girald Fa

rms、Madison、N. J. 07940、United states of AmericaにあるQuest Diagnosticsである。別の提供者はThermo Fisher Scientific, IncまたはAbbott Laboratoriesであり得る。市販のアッセイキットがThermo Fisher Scientific, IncまたはAbbott Laboratoriesから入手可能であり得る。サービスの提供者および実施される免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者または免疫測定法のものとは異なる場合がある。

【0084】

(f) ニューロフィジンII

ニューロフィジンIIは、パソプレシンに結合する担体タンパク質である。ニューロフィジンIIはプレプロパソプレシンから生成される。

【0085】

対象は、正常な対象由来の試料中のニューロフィジンIIまたは実験室における基準中のニューロフィジンIIの60パーセントイル、70パーセントイル、80パーセントイル、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98または99パーセントイル超のニューロフィジンIIレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、1.0 ng/mLから8.0 ng/mLの間、2 ng/mLから7 ng/mLの間、3 ng/mLから6 ng/mLの間、3 ng/mLから8 ng/mLの間、1.5 ng/mLおよび6 ng/mL、2 ng/mLから5 ng/mLの間または3 ng/mLから5 ng/mLの間の濃度を超えるベースラインの血液ニューロフィジンIIレベル、血清ニューロフィジンIIレベルまたは血漿ニューロフィジンIIレベルニューロフィジンIIレベルを有し得る。HPA軸の機能に関連する障害を有する対象は、1.5 ng/mL超、2 ng/mL超、2.5 ng/mL超、2.75 ng/mL超、3 ng/mL超、4 ng/mL超、5 ng/mL超、6 ng/mL超、7 ng/mL超または7.5 ng/mL超のベースラインの血液ニューロフィジンIIレベル、血清ニューロフィジンIIレベルまたは血漿ニューロフィジンIIレベルを有し得る。レベルは、実験室における基準と対照して決定され得る。血液ニューロフィジンIIレベル、血清ニューロフィジンIIレベルまたは血漿ニューロフィジンIIレベルは、いつでも、例えば、任意の所与の日の午前に、午後にまたは晩に測定され得る。

【0086】

対象は、商業的に利用可能な免疫測定サービスまたはキットを用いて測定して、2.0 ng/mL、2.25 ng/mL、2.50 ng/mL、2.75 ng/mLまたは3.0 ng/mLを超えるベースラインの血液ニューロフィジンIIレベル、血清ニューロフィジンIIレベルまたは血漿ニューロフィジンIIレベルを有し得る。例えば、ニューロフィジンIIレベルは、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において、免疫測定法によって測定され得る。サービスの提供者および実施される免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者または免疫測定法のものとは異なる場合がある。血液ニューロフィジンIIレベル、血清ニューロフィジンIIレベルまたは血漿ニューロフィジンIIレベルは、pMで表され得る。

【0087】

(g) グルココルチコイド

グルココルチコイド(GC)は、系球体の機能および尿細管の機能またはその両方の組合せに対するそれらの影響によって心臓血管系に影響を及ぼすことにより、胎児腎臓および成熟腎臓における腎臓の発生および機能に影響を及ぼす可能性がある。クッシング症候群における内在性GC過剰産生または外因性GC投与に起因してGCが過剰になることにより、高血圧症が生じ、また、心拍出量、全末梢抵抗および腎血流量の増加が引き起こされる。グルココルチコイドは、肝臓において5-ステロイドレダクターゼの作用によって代謝されるコルチゾールおよびコルチゾンに起因する可能性があるテトラヒドロ代謝産物を含み得る。グルココルチコイドは、コルトール、コルトロン、コルトール酸およびコル

トロン酸を含み得る。グルココルチコイドは、コルチゾール、コルチゾン、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンも含み得る。

【0088】

高コルチゾール血症の対象は、尿中へのコルチゾールの排出が増加している可能性がある。この排出はクレアチニン排出と比較され得、これは腎機能が正常である対象においてほぼ一定であり得る。HPA軸機能障害に付随する障害を有する対象の尿グルココルチコイド：クレアチニン比は、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.41、3.42、3.43、3.44、3.45、3.46、3.47、3.48、3.49、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4、5、6、7、8、9、10、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.55、11.6、11.65、11.7、11.8、11.9、12、13、14、15、16、17、18、19、または20を超え得る。

10

【0089】

グルココルチコイドレベルおよびクレアチニンレベルは、マススペクトロメトリーまたは免疫測定法により、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において測定され得る。そのような提供者の1つは、Pharmaceutical Product Development, Inc. または「PPD」などの生物分析実験室であり得る。実施されるマススペクトロメトリーまたは免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者、マススペクトロメトリー法または免疫測定法のものと異なる場合がある。

20

【0090】

d. 対象

HPAマーカーを同定するための方法は、対象由来の試料に適用することができる。対象はヒトであり得る。対象はそれを必要とし得る。例えば、対象は、HPA軸機能障害に付随する障害と診断されている者であり得る。この診断は、本明細書に記載の方法を用いる前、その間またはその後に行われ得る。HPA軸機能障害により、異常に延長されると有害になり、障害が生じる可能性があるコルチゾールの上昇が駆動される可能性がある。KaltasおよびChrousos (2007)、Handbook of psychophysiology、303 - 318頁、New York: Cambridge University Press; およびLovallおよびThomas (2000) Handbook of psychophysiology、342 - 367頁、Cambridge, UK: Cambridge University Press。例えば、コルチゾールの上昇が長引くことにより、組織の異化、免疫機能の低下および神経心理学的影響、例えば、嗜眠および感情機能の混乱などが導かれる可能性がある。副腎皮質ホルモン過剰症の副作用は、うつ病の症状と同様である。Guguisら、1990、Biological Psychiatry、27、1156 - 1164を参照されたい。HPA軸機能障害は、HPA駆動の欠損または日周パターンの混乱であり得る。対象は、1種以上の他のHPA軸の調節不全関連障害を患っていてよく、これらとしては、気分障害、不安障害、物質関連障害、クッシング症候群または疾患、アルツハイマー型の認知症、アルツハイマー病に起因する軽度の認知障害、骨粗鬆症、関節炎、糖尿病、脂質異常症、肥満、高血圧症、創傷、疼痛および緑内障が挙げられる。気分障害は、例えば、うつ病または大うつ病性障害であり得る。不安障害は、例えば、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害またはパニック障害であり得る。物質関連障害は、例えば、アルコール依存もしくは乱用または薬物依存もしくは乱用であり得る。

30

40

【0091】

対象は、正常な対象であり得る。正常な対象は、HPA軸機能障害に付随する障害を有さなくてよい。正常な対象は、健康であり、いかなる障害または疾患も有さなくてよい。

【0092】

50

e. 試料

上記の方法においてH P A マーカー（複数可）が検出され得る試料は、任意の組織であってよく、対象由来のタンパク質、ホルモン、核酸またはそれらの組合せを含む。ホルモンは、例えば、コルチゾール、A C T H、C R H、コルチゾンおよびコルチゾールまたはコルチゾンの代謝産物などのステロイドホルモンであり得る。核酸はD N A またはR N A であり得る。核酸はゲノム核酸であり得る。試料は、対象から得られたまま直接使用することもでき、前処理して試料の特性を改変した後に使用することもできる。前処理は、抽出、濃縮、干渉する成分の不活化、試薬の添加またはそれらの組合せを含み得る。試料は、H P A 軸の調節不全を特徴とする障害を有する対象由来のものであってもよく、対照試料であってよい。

10

【0093】

H P A 軸機能マーカーは、任意の細胞型、組織または体液試料において検出され得る。そのような細胞型、組織および体液の試料は、生検試料および剖検試料などの組織の切片、組織学的な目的のために取得された凍結切片、血液、血漿、血清、唾液、痰、便、涙、粘液、リンパ液、腹水、婦人科学的体液（g y n e c o l o g i c a l f l u i d）、尿、腹腔液、脳脊髄液、膣水洗によって採取された体液または膣洗浄によって採取された体液を含み得る。組織または細胞型は、細胞の試料を動物から取り出すことによってもたらされ得るが、予め単離された細胞（例えば、別の人により、別の時間におよび/または別の目的のために単離されたもの）を使用することによっても実現され得る。治療歴または転帰歴がある保存用組織も使用され得る。核酸の精製は必要ない場合がある。尿試料などの任意の試料は、対象からの試料の24時間採取物であり得る。試料は、対象からの試料の終夜採取物であり得る。試料は、対象から単回の排泄で採取され得る。

20

【0094】

(1) 対照/ベースライン

上記の方法において使用するための対照またはベースライン、試料または一連の校正組成物を含めることが望ましい場合がある。対照試料は上記の対象由来の試料と同時に分析され得る。対象試料から得られた結果を対照試料から得られた結果と比較することができる。標準曲線をもたらしことができ、それを用いて生体試料についてのアッセイ結果と比較することができる。そのような標準曲線により、アッセイ単位に応じたマーカーのレベル、すなわち、蛍光標識が使用された場合、蛍光シグナル強度が示される。多数のドナーから取得された試料を使用して、正常な組織におけるH P A マーカー（複数可）の対照レベルについて、ならびに上記の特性のうちの1つ以上を有し得るドナーから取得された組織におけるH P A マーカーの「リスクがある」レベルについて標準曲線がもたらされ得る。

30

【0095】

対照は、正常な対象由来の試料であってよい。対照は、「実験室における基準」などのH P A マーカーの既知レベルであってよく、または対照は、「実験室における基準範囲」などのH P A マーカー（複数可）の既知のレベルの範囲であってよい。

【0096】

実験室における基準範囲は、アッセイまたはアッセイサービス提供者に応じて変動し得る。例えば、血漿A V P についての実験室における基準範囲は、0.5 p g / m L から15 p g / m L の間、1 p g / m L から13.3 p g / m L の間、1 p g / m L から15 p g / m L の間、2 p g / m L から14 p g / m L の間、3 p g / m L から13 p g / m L の間、4 p g / m L から12 p g / m L の間、5 p g / m L から11 p g / m L の間、6 p g / m L から10 p g / m L の間、7 p g / m L から9 p g / m L の間または11 p g / m L から13.3 p g / m L の間であり得る。

40

【0097】

コペプチンについての実験室における基準範囲は、2 p m o l / L から20 p m o l / L の間、3 p m o l / m L から19 p m o l / L の間、4 p m o l / m L から18 p m o l / m L の間、4.8 p m o l / L から17.4 p m o l / L の間、5 p m o l / L から

50

16 pmol/Lの間、7 pmol/Lから14 pmol/Lの間、8 pmol/Lから11 pmol/Lの間、9 pmol/Lから10 pmol/Lの間、10 pmol/Lから17.4 pmol/Lの間、13 pmol/Lから17.4 pmol/Lの間または14 pmol/Lから17.4 pmol/Lの間であり得る。

【0098】

女性の対象におけるコペプチンについての実験室における基準範囲は、2 pmol/Lから20 pmol/Lの間、3 pmol/mLから19 pmol/Lの間、4 pmol/mLから18 pmol/mLの間、4.8 pmol/Lから14 pmol/Lの間、5 pmol/Lから14 pmol/Lの間、8 pmol/Lから14 pmol/Lの間、9 pmol/Lから14 pmol/Lの間、10 pmol/Lから14 pmol/Lの間、11 pmol/Lから14 pmol/Lの間、12 pmol/Lから14 pmol/Lの間または4 pmol/Lから9 pmol/Lの間であり得る。女性におけるコペプチンについての実験室における基準範囲は4.8 pmol/Lから12.9 pmol/Lの間であり得る。

10

【0099】

男性の対象におけるコペプチンについての実験室における基準範囲は、4.8 pmol/Lから20 pmol/Lの間、5 pmol/Lから20 pmol/Lの間、8 pmol/Lから15 pmol/Lの間、15 pmol/Lから25 pmol/Lの間、16 pmol/Lから24 pmol/Lの間、17 pmol/Lから23 pmol/Lの間、18 pmol/Lから22 pmol/Lの間または19 pmol/Lから21 pmol/Lの間であり得る。女性におけるコペプチンについての実験室における基準範囲は4.8 pmol/Lから19.1 pmol/Lの間であり得る。

20

【0100】

コペプチンについての実験室における基準範囲は、0.5 pg/mLから10 pg/mLの間、1 pg/mLから9 pg/mLの間、2 pg/mLから8 pg/mLの間、3 pg/mLから7 pg/mLの間、4 pg/mLから6 pg/mLの間、2 pg/mLから4 pg/mLの間または1 pg/mLから4 pg/mLの間であり得る。実験室における基準範囲は、男性または女性の任意の対象についてのものであり得る。

【0101】

コルチゾールmmol/L：クレアチニンmmol/L比についての実験室における基準範囲は、1から20の間、2から19の間、3から18の間、4から17の間、5から16の間、6から15の間、7から14の間、8から13の間、9から12の間または10から11の間であり得る。例えば、Reynoldsら、「Establishing a reference range for urine cortisol: creatinine ratio」、Endocrine Abstracts (2007) 13、270頁を参照されたい。

30

【0102】

上記の非ゲノムマーカーはいずれも、マススペクトロメトリまたは免疫測定法により、そのようなサービスの商業的な提供者の実験室において測定され得る。そのような提供者の1つは、本社が3 Giralda Farms、Madison、N.J. 07940、United States of AmericaにあるQuest Diagnosticsである。別の提供者はThermo Fisher Scientific, Incであり得る。市販のアッセイキットがThermo Fisher Scientific, Inc.、Perkin Elmer、Abbott LaboratoriesまたはOrtho Diagnosticsから入手可能であり得る。サービスの提供者、実施されるマススペクトロメトリまたは免疫測定法の種類に応じて、実験室における基準範囲または標準は、別の提供者、マススペクトロメトリ法または免疫測定法のものとは異なる場合がある。

40

【0103】

f. 検出

50

HPA マーカーは試料において検出され得る。対象または対象から得られた試料中のマーカーを検出するための多くの方法が利用可能であり、本明細書に記載の方法と併せて用いられ得る。方法としては、種々の免疫測定法、SNP 遺伝子型決定、エキソヌクレアーゼ抵抗性ヌクレオチド検出、溶液に基づく方法、遺伝子ビット分析、プライマーに導かれるヌクレオチドの組み入れ、対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーションおよび他の技法が挙げられる。マーカーを検出する方法のいずれにおいても、標識された抗体、タンパク質またはオリゴヌクレオチドを使用することができる。

【0104】

試料中のHPA マーカーの存在または量は、例えば、マスペクトロメトリー、免疫測定法または免疫組織化学的検査（例えば組織生検からの切片を用いる）により、HPA マーカーに対する抗体（モノクローナルまたはポリクローナル）またはその断片を使用して容易に決定することができる。抗HPA マーカー抗体およびその断片は、当技術分野で周知の方法によって作製され得る。他の検出方法としては、例えば、それぞれの全体を参照により本明細書に組み込む米国特許第6,143,576号；同第6,113,855号；同第6,019,944号；同第5,985,579号；同第5,947,124号；同第5,939,272号；同第5,922,615号；同第5,885,527号；同第5,851,776号；同第5,824,799号；同第5,679,526号；同第5,525,524号；および同第5,480,792号に記載の方法が挙げられる。

【0105】

（1）免疫測定法

HPA マーカー、そのペプチドまたはそれらの組合せは、免疫測定法を用いて分析され得る。HPA マーカーの存在または量は、抗体を用い、HPA マーカーとの特異的結合を検出することで決定することができる。例えば、抗体またはその断片は、コペプチンまたはAVPに特異的に結合し得る。

【0106】

任意の免疫測定法を利用することができる。免疫測定法は、例えば、酵素結合免疫測定法（ELISA）、放射免疫測定法（RIA）、競合阻害測定法、例えば、フォワード競合（forward competitive）阻害測定法またはリバーズ競合（reverse competitive）阻害測定法など、蛍光偏光測定法または競合結合測定法であり得る。ELISAはサンドイッチELISAであり得る。抗体とHPA マーカーの特異的な免疫学的結合は、抗体に付着させた蛍光タグまたは発光タグ、金属および放射性核種などの直接標識によって、またはアルカリホスファターゼまたは西洋ワサビペルオキシダーゼなどの間接標識によって検出され得る。

【0107】

固定化された抗体またはその断片の使用が免疫測定法に組み入れられ得る。抗体は、例えば、磁気またはクロマトグラフィーのマトリックス粒子、アッセイプレート（例えばマイクロタイターウェル）などの表面、固体基質材料の小片などの種々の支持体上に固定化され得る。アッセイ細片は抗体または複数の抗体を固体支持体上のアレイにコーティングすることによって調製され得る。次いで、この細片を試験生体試料に浸漬し、次いで、直ちに洗浄および検出ステップを通じて処理して、着色された点などの測定可能なシグナルを生成することができる。

【0108】

（a）サンドイッチELISA

サンドイッチELISAでは、2つの抗体の層（すなわち捕捉抗体と検出抗体）間の抗原の量が測定される。測定されるHPA マーカーは、抗体と結合することができる少なくとも2つの抗原部位を含有し得る。モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体はいずれもサンドイッチELISAにおける捕捉抗体および検出抗体として使用され得る。

【0109】

一般に、試験試料中のHPA マーカーを分離し、数量化するために少なくとも2つの抗体が使用される。より詳細には、少なくとも2つの抗体がHPA マーカーの特定のエピト

ープに結合し、免疫複合体が形成され、これが「サンドイッチ」と称される。試験試料中のHPAマーカーを捕捉するために1つ以上の抗体が用いられ得（これらの抗体は、しばしば「捕捉」抗体と称される）、サンドイッチに検出可能な（すなわち、数量化できる）標識を結合させるために1つ以上の抗体が使用される（これらの抗体は、しばしば「検出」抗体と称される）。サンドイッチアッセイでは、それらのエピトープと結合する抗体はどちらも、アッセイにおける任意の他の抗体とそのそれぞれのエピトープとの結合によって減弱されてはならない。言い換えれば、抗体は、HPAマーカーを含有する疑いがある試験試料と接触させる1つ以上の第1の抗体が、第2の抗体または後続の抗体によって認識されるエピトープの全部または一部に結合せず、それにより、1つ以上の第2の検出抗体の、HPAマーカーに結合する能力に干渉しないように選択され得る。

10

【0110】

抗体は前記免疫測定法における第1の抗体として使用され得る。抗体は、HPAマーカーの少なくとも3つの連続した(3)アミノ酸を含むエピトープに免疫特異的に結合することが好ましい。本発明の抗体に加えて、前記免疫測定法は、HPAマーカーの少なくとも3つの連続した(3)アミノ酸を含むアミノ酸配列を有するエピトープに免疫特異的に結合する第2の抗体を含んでよく、第2の抗体が結合する連続した(3)アミノ酸は、第1の抗体が結合する連続した(3)アミノ酸とは異なる。

【0111】

好ましい実施形態では、HPAマーカーを含有する疑いがある試験試料を少なくとも1つの第1の捕捉抗体および少なくとも1つの第2の検出抗体と同時にまたは逐次的に接触させることができる。サンドイッチアッセイ形式では、HPAマーカーを含有する疑いがある試験試料を、まず、特定のエピトープに特異的に結合する少なくとも1つの第1の捕捉抗体と、第1の抗体-HPAマーカー複合体の形成が可能になる条件下で接触させる。2つ以上の捕捉抗体を使用する場合、第1の多数の捕捉抗体-HPAマーカー複合体が形成される。サンドイッチアッセイでは、抗体、好ましくは少なくとも1つの捕捉抗体は、試験試料において予測されるHPAマーカーの最大量に対してモル過剰量で使用される。例えば、微小粒子コーティング緩衝液1ml当たり約5μg/mlから約1mg/mlまでの抗体が使用され得る。

20

【0112】

場合によって、試験試料を少なくとも1つの第1の捕捉抗体と接触させる前に、少なくとも1つの第1の捕捉抗体を、試験試料からの第1の抗体-HPAマーカー複合体の分離を容易にする固体支持体に結合させることができる。これだけに限定されないが、ウェル、チューブまたはビーズの形態のポリマー材料製の固体支持体を含めた、当技術分野で公知の任意の固体支持体を使用され得る。抗体(1つまたは複数)は、吸着によって、化学的カップリング剤を使用した共有結合によって、または当技術分野で公知の他の手段によって、そのような結合によってHPAマーカーと結合する抗体の能力が干渉されないという条件で、固体支持体に結合させることができる。さらに、必要であれば、固体支持体を誘導体化して、抗体上の種々の官能基との反応を可能にすることができる。そのような誘導体化には、例えば、これだけに限定されないが、無水マレイン酸、N-ヒドロキシスクシンイミドおよび1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドなどの特定のカップリング剤を使用することが必要である。

30

40

【0113】

HPAマーカーを含有する疑いがある試験試料を少なくとも1つの第1の捕捉抗体と接触させた後、第1の捕捉抗体(または多数の抗体)-HPA複合体の形成を可能にするために、試験試料をインキュベートする。インキュベートは、約4.5から約10.0までのpH、約2から約45までの温度で、少なくとも約1分から約18時間まで、約2分から6分までまたは約3分から4分までの期間にわたって行うことができる。

【0114】

第1の/多数の捕捉抗体-HPAマーカー複合体が形成された後、次いで、複合体を少なくとも1つの第2の検出抗体と接触させる(第1の/多数の抗体-HPAマーカー-第

50

2の抗体複合体の形成が可能になる条件下で)。第1の抗体-HPAマーカー複合体を2つ以上の検出抗体と接触させた場合、第1の/多数の捕捉抗体-HPAマーカー-多数の抗体検出複合体が形成される。第1の抗体と同様に、少なくとも第2の(および後続の)抗体を第1の抗体-HPAマーカー複合体と接触させる場合、第1の/多数の抗体-HPAマーカー-第2の/多数の抗体複合体を形成するために上記の条件と同様の条件下でのインキュベーション期間が必要である。少なくとも1つの第2の抗体は検出可能な標識を含有することが好ましい。検出可能な標識は、第1の/多数の抗体-HPAマーカー-第2の/多数の抗体複合体の形成の前に、それと同時にまたはその後、少なくとも1つの第2の抗体に結合させることができる。当技術分野で公知の任意の検出可能な標識が使用され得る。

10

【0115】

(b) フォワード競合阻害

フォワード競合形式では、既知濃度の標識されたHPAマーカーの一定分量を使用して、試験試料中のHPAマーカーとHPAマーカー抗体との結合について競合させる。

【0116】

フォワード競合測定法では、固定化抗体を試験試料および標識されたHPAマーカーと逐次的にまたは同時に接触させることができる。HPAマーカーは、抗HPAマーカー抗体と関連して任意の検出可能な標識で標識することができる。このアッセイでは、抗体を固体支持体上に固定化することができる。あるいは、抗体を、微小粒子などの固体支持体上に固定化された抗種抗体(antisppecies antibody)などの抗体にカップリングすることができる。

20

【0117】

標識されたHPAマーカー、試験試料および抗体を、サンドイッチアッセイ形式に関して上記されている条件と同様の条件下でインキュベーションする。次いで、2つの異なる種の抗体-HPAマーカー複合体が生成され得る。詳細には、生成された抗体-HPAマーカー複合体の一方は検出可能な標識を含有するが、他方の抗体-HPAマーカー複合体は、検出可能な標識を含有しない。抗体-HPAマーカー複合体は、検出可能な標識を数量化する前に残りの試験試料から分離することができるが、必ずしもその必要はない。次いで、抗体-マーカー複合体を残りの試験試料から分離するかどうかにかかわらず、抗体-HPAマーカー複合体における検出可能な標識の量を数量化する。次いで、試験試料中のHPAマーカーの濃度を抗体-HPAマーカー複合体における検出可能な標識の量を標準曲線と比較することによって決定し得る。標準曲線は、既知濃度のHPAマーカーの段階希釈物を使用して、マススペクトロメトリーによって、重量測定によっておよび当技術分野で公知の他の技法によって作成することができる。

30

【0118】

抗体-HPAマーカー複合体は、抗体を、サンドイッチアッセイ形式に関して上記されている固体支持体などの固体支持体に結合させ、次いで残りの試験試料を固体支持体との接触から外すことによって試験試料から分離することができる。

【0119】

(c) リバース競合測定法

リバース競合測定法では、固定化されたHPAマーカーを、試験試料および少なくとも1つの標識された抗体と逐次的にまたは同時に接触させることができる。抗体は、HPAマーカーの少なくとも3つの連続した(3)アミノ酸を含むアミノ酸配列を有するエピートープに特異的に結合することが好ましい。HPAマーカーをサンドイッチアッセイ形式に関して上記されている固体支持体などの固体支持体に結合させることができる。

40

【0120】

固定化されたHPAマーカー、試験試料および少なくとも1つの標識された抗体を、サンドイッチアッセイ形式に関して上記されている条件と同様の条件下でインキュベーションする。次いで、2つの異なる種のHPAマーカー複合体が生成され得る。詳細には、生成されたHPAマーカー-抗体複合体の一方は、固定化されており、検出可能な標識を含有す

50

るが、他方のH P A マーカー - 抗体複合体は固定化されておらず、検出可能な標識を含有する。洗浄などの当技術分野で公知の技法により、固定化されていないH P A マーカー - 抗体複合体および残りの試験試料を、固定化されたH P A マーカー - 抗体複合体が存在しているところから除去する。固定化されていないH P A マーカー - 抗体複合体が除去されたら、次いで、固定化されたH P A マーカー - 抗体複合体における検出可能な標識の量を数量化する。次いで、試験試料中のH P A マーカーの濃度を、H P A マーカー - 複合体における検出可能な標識の数量を標準曲線と比較することによって決定し得る。標準曲線は既知濃度のH P A マーカーの段階希釈物を使用して、マスマススペクトロメトリーによって、重量測定によっておよび当技術分野で公知の他の技法によって作成することができる。

【0121】

10

(d) 蛍光偏光

蛍光偏光測定法では、抗体またはその機能的に活性な断片を、まず、H P A マーカーを含有する疑いがある標識されていない試験試料と接触させて、標識されていないH P A マーカー - 抗体複合体を形成することができる。次いで、標識されていないH P A マーカー - 抗体複合体を蛍光標識されたH P A マーカーと接触させる。標識されたH P A マーカーは、標識されていない試験試料中のH P A マーカーのいずれとも、抗体またはその機能的に活性な断片との結合について競合する。形成された標識されたH P A マーカー - 抗体複合体の量を決定し、試験試料中のH P A マーカーの量を、標準曲線を使用することによって決定する。

【0122】

20

蛍光偏光測定法において使用される抗体は、少なくとも3つの(3)アミノ酸のH P A マーカーを含むアミノ酸配列を有するエピトープに特異的に結合し得る。

【0123】

抗体、標識されたH P A マーカーおよび試験試料および少なくとも1つの標識された抗体を、サンドイッチ免疫測定法に関して上記されている条件と同様の条件下でインキュベートすることができる。

【0124】

あるいは、抗体またはその機能的に活性な断片を、蛍光標識されたH P A マーカーおよびH P A マーカーを含有する疑いがある標識されていない試験試料と同時に接触させて、標識されたH P A マーカー - 抗体複合体および標識されていないH P A マーカー - 抗体複合体の両方を形成することができる。形成された標識されたH P A マーカー - 抗体複合体の量を決定し、試験試料中のH P A マーカーの量を、標準曲線を使用することによって決定する。

30

【0125】

あるいは、抗体またはその機能的に活性な断片を、まず、その蛍光標識されたH P A マーカーと接触させて、標識されたH P A マーカー - 抗体複合体を形成する。次いで、標識されたH P A マーカー - 抗体複合体を、H P A マーカーを含有する疑いがある標識されていない試験試料と接触させる。試験試料中の標識されていないH P A マーカーはいずれも、標識されたH P A マーカーと、抗体またはその機能的に活性な断片との結合について競合する。形成された標識されたH P A マーカー - 抗体複合体の量を決定し、試験試料中のH P A マーカーの量を標準曲線を使用することによって決定する。この免疫測定法において使用される抗体は、H P A マーカーの少なくとも3つの連続した(3)アミノ酸を含むアミノ酸配列を有するエピトープに特異的に結合し得る。

40

【0126】

(2) マスマススペクトロメトリー

マスマススペクトロメトリー(MS)分析を単独でまたは他の方法と組み合わせて用いることができる。他の方法としては、免疫測定法および特異的なポリヌクレオチドを検出するための上記の方法が挙げられる。マスマススペクトロメトリー法を用いて、1種以上のバイオマーカーの存在および/または数量を決定することができる。MS分析は、例えば、指向性スポットMALDI-TOFまたは液体クロマトグラフィーMALDI-TOFマスマス

50

ペクトロメトリーなどのマトリックス支援レーザー脱離/イオン化(MALDI)飛行時間型(TOF)MS分析を含み得る。いくつかの実施形態では、MS分析は、液体クロマトグラフィー(LC)ESI-MSなどのエレクトロスプレーイオン化(ESI)MSを含む。マスマスペクトロメトリーは、市販の分光計を使用して実現することができる。MALDI-TOF MSおよびESI-MSを含めたMS分析を利用して、生体試料におけるHPAマーカの存在および数量を検出するための方法が用いられ得る。手引きについては、例えば、それぞれを参照により本明細書に組み込む、米国特許第6,925,389号;同第6,989,100号;および同第6,890,763号を参照されたい。

【0127】

(3) 遺伝子型決定

10

(a) SNP 遺伝子型決定

大規模SNP遺伝子型決定は、動的対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション(DASH)、マイクロプレートアレイ対角ゲル電気泳動(MADGE)、パイロシーケンス、オリゴヌクレオチド特異的ライゲーションまたはAffymetrix SNPチップなどの種々のDNA「チップ」技術を含み得る。これらの方法は、標的遺伝子領域の増幅を必要とする場合がある。増幅は、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によって実現することができる。

【0128】

(b) エキソヌクレアーゼ抵抗性ヌクレオチド

PIマーカは、参照により本明細書に組み込む米国特許第4,656,127号に記載の特殊化エキソヌクレアーゼ抵抗性ヌクレオチドを使用して検出することができる。多型部位のすぐ3'側の対立遺伝子配列と相補的なプライマーは、対象から得られた標的分子とハイブリダイズすることが可能になり得る。標的分子上の多型部位が、存在する特定のエキソヌクレアーゼ抵抗性ヌクレオチド誘導体と相補的なヌクレオチドを含有する場合、その誘導体は、ハイブリダイズしたプライマーの末端に組み入れられ得る。そのような組み入れにより、プライマーをエキソヌクレアーゼに対して抵抗性にし、それにより、その検出を可能にすることができる。試料のエキソヌクレアーゼ抵抗性誘導体の同一性は既知であり得るので、プライマーがエキソヌクレアーゼに対して抵抗性になったという所見により、標的分子の多型部位に存在するヌクレオチドが反応に使用されたヌクレオチド誘導体のものと相補的であったことが示される。この方法には、大量の無関係の配列データを決定することが必要であるとは限らない。

20

30

【0129】

(c) 溶液に基づく方法

参照により本明細書に組み込むPCT出願第WO91/02087号に記載の通り、溶液に基づく方法を用いてPIマーカの同一性を決定することができる。多型部位のすぐに3'側の対立遺伝子配列と相補的なプライマーが使用され得る。該方法により、標識されたジデオキシヌクレオチド誘導体を使用して、多型部位のヌクレオチドと相補的であれば、プライマーの末端に組み入れられるその部位のヌクレオチドの同一性を決定することができる。

【0130】

40

(d) 遺伝子ビット分析

遺伝子ビット分析では、標識されたターミネーターおよび多型部位の3'側の配列と相補的なプライマーの混合物が使用され得る。評価されている標的分子の多型部位に存在するヌクレオチドによって決定され、それと相補的である標識されたターミネーターが組み入れられ得る。プライマーまたは標的分子は、固相に固定化され得る。

【0131】

(e) プライマーに導かれるヌクレオチドの組み入れ

参照により本明細書に組み込むNyren, P.ら、Anal. Biochem. 208:171-175(1993)に記載の通り、プライマーに導かれるヌクレオチドの組み入れ手順を用いて核酸におけるPIマーカをアッセイすることができる。そのような

50

手順は、多型部位にある塩基間を識別するために、標識されたデオキシヌクレオチドを組み入れることに依拠し得る。そのような形式では、シグナルが組み入れられたデオキシヌクレオチドの数に比例するので、同じヌクレオチドの一続きにおいて生じる多型により、一続きの長さに比例するシグナルがもたらされ得る。

【0132】

(f) 対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション

対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーションを用いて、PI マーカーを検出することができる。この方法では、標的対立遺伝子とハイブリダイズすることができるプローブを使用することができる。プローブを標識することができる。プローブはオリゴヌクレオチドであり得る。標的対立遺伝子は、マーカーの周りに3個から50個の間のヌクレオチドを有し得る。標的対立遺伝子は、マーカーの周りに5個から50個の間のヌクレオチド、10個から40個の間のヌクレオチド、15個から40個の間のヌクレオチドまたは20個から30個の間のヌクレオチドを有し得る。プローブを、固相支持体、例えばチップに付着させることができる。オリゴヌクレオチドを、リソグラフィーを含めた種々のプロセスによって固体支持体に結合させることができる。チップは、核酸の標的領域の2つ以上の対立遺伝子変異体、例えば、遺伝子の2つ以上の多型領域の対立遺伝子変異体を含み得る。

10

【0133】

(g) その他の技法

対立遺伝子を検出するための他の技法の例としては、選択的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション、選択的増幅または選択的プライマー伸長が挙げられる。公知の突然変異またはヌクレオチドの差異が中心に置かれ、次いで、完全なマッチが見いだされるとハイブリダイズが可能になる条件下で標的DNAとハイブリダイズするオリゴヌクレオチドプライマーを調製することができる。そのような対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチドハイブリダイゼーション技法を用いて、オリゴヌクレオチドをPCR増幅された標的DNAとハイブリダイズさせる場合には反応ごとに1つの突然変異または多型領域を試験することができ、または、オリゴヌクレオチドをハイブリダイズ用膜に付着させ、標識された標的DNAとハイブリダイズさせる場合には、いくつもの異なる突然変異または多型領域を試験することができる。

20

【0134】

選択的PCR増幅に依存する対立遺伝子特異的増幅技術を本発明と併せて用いることができる。特異的な増幅のためのプライマーとして使用されるオリゴヌクレオチドは、分子の中央に対象の突然変異または多型領域を有し得る。次いで、増幅は、参照により本明細書に組み込むGibbsら(1989)Nucleic Acids Res. 17: 2437-2448に記載の示差的なハイブリダイゼーションまたは適切な条件下で、ミスマッチによりポリメラーゼ伸長が妨げられるまたは低下する可能性がある1つのプライマーの3'最末端に左右され得る。

30

【0135】

手動の配列決定または自動化蛍光配列決定のいずれかの直接DNA配列決定により、配列変異を検出することができる。別の手法は、参照により本明細書に組み込むOrta Mら(1989)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 2766-2770に記載の一本鎖高次構造多型アッセイ(SSCP)である。SSCPゲルにおいて移動性がシフトした断片について配列決定して、DNA配列変異の正確な性質を決定することができる。2つの相補的なDNA鎖間のミスマッチを検出することに基づく他の手法としては、参照により本明細書に組み込むSheffield VCら(1991)Am. J. Hum. Genet. 49: 699-706に記載のクランプ変性ゲル電気泳動(clamped denaturing gel electrophoresis)(CDGE); 参照により本明細書に組み込むWhite MBら(1992)Genomics 12: 301-306に記載のヘテロ二本鎖分析(HA); および参照により本明細書に組み込むGrompe Mら、(1989)Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 5855-5892に記載の化学的ミスマッチ切断(che

40

50

mical mismatch cleavage) (CMC) が挙げられる。現在利用可能な、DNA 配列変異を検出する方法についての総説は、参照により本明細書に組み込む Grompe (1993) による総説において見いだすことができる。Grompe M (1993) Nature Genetics 5: 111 - 117。いったん突然変異がわかれば、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド (ASO) ハイブリダイゼーションなどの対立遺伝子特異的検出手法を利用して、多数の他の試料を同じ突然変異について迅速にスクリーニングすることができる。そのような技法では、参照により本明細書に組み込む Elghani R (1997) Science 277: 1078 - 1081 に記載の通り、目で見える色つきの結果をもたらすために金ナノ粒子を用いて標識することができるプローブを利用することができる。

10

【0136】

DNA 配列における多型を検出するための迅速な予備分析を、1つ以上の制限酵素を用いて、好ましくは多数の制限酵素を用いて切断された一連の DNA のサザンプロットについて調べることによって実施することができる。

【0137】

(4) 増幅

検出方法のいずれにも、HPA マーカーを増幅するステップを組み入れることができる。HPA マーカーを増幅し、次いで検出することができる。核酸の増幅技法は、参照により本明細書に組み込む Kwoh, D. Y. ら、1988、Bio/Technology 6: 1197 に記載の通り、クローニング、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)、特定の対立遺伝子の PCR (ASA)、リガーゼ連鎖反応 (LCR)、ネステッドポリメラーゼ連鎖反応、自家持続配列複製、転写増幅系および Q-ベータレプリカーゼを含み得る。

20

【0138】

増幅産物は、サイズ分析、制限消化しその後サイズ分析すること、反応生成物において特異的なタグを付けたオリゴヌクレオチドプライマーを検出すること、対立遺伝子特異的オリゴヌクレオチド (ASO) ハイブリダイゼーション、対立遺伝子特異的 5' エキソヌクレアーゼ検出、配列決定、ハイブリダイゼーションまたはそれらの組合せによってアッセイすることができる。

【0139】

PCR に基づく検出手段は、複数のマーカーを同時に増幅することを含み得る。PCR プライマーは、サイズが重複せず、同時に分析することができる PCR 産物が生成されるように選択することができる。あるいは、示差的に標識されたプライマーを用いて種々のマーカーを増幅することができる。次いで、各マーカーを示差的に検出することができる。ハイブリダイゼーションに基づく検出手段により、試料中の多数の PCR 産物を示差的に検出することが可能になる。

30

【0140】

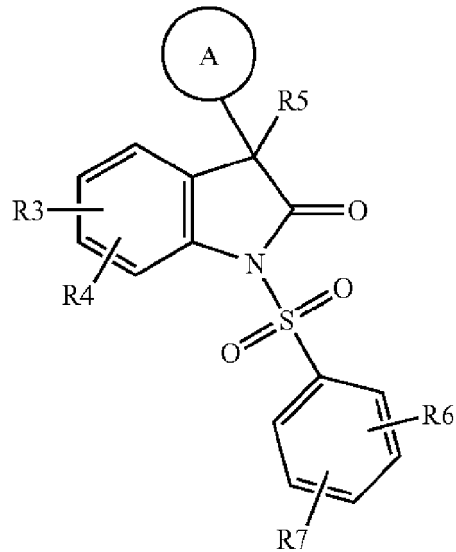
g・V_{1B} アンタゴニスト

本明細書では、それを必要とする対象を治療する方法において使用するための V_{1B} アンタゴニストが提供される。V_{1B} アンタゴニストは、次式 (式 I) :

【0141】

40

【化 5】



10

(式中、Aは、芳香族ヘテロ単環式環であり、複素環は5員環または6員環であり、N、OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を最大4つ含み、ヘテロ原子の1つ以下が酸素原子または硫黄原子であり、Aは、基R11、R12および/またはR13で置換されていてよく、R11、R12およびR13は、各出現時に、互いに独立して、水素塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、R3およびR4は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、またはR3およびR4はつながって-CH=CH-、-(CH₂)₄-または-(CH₂)₃-を生じ、

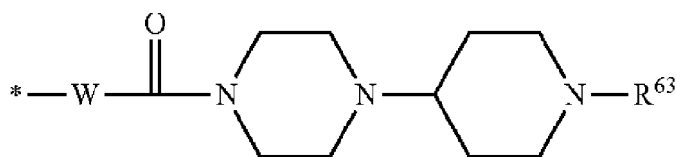
20

30

R5は、

【0142】

【化 6】



40

であり、Wは、NR54、NR54-(C₁-C₄-アルキレン)および結合からなる群から選択され、R54は、独立に、水素、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、フェニルおよびC₁-C₄-アルキレン-フェニルからなる群から選択され、フェニル環は、最大2つのR59基で置換されていてよく、R59は、独立に、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、R63は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、

50

$C_2 - C_6$ - アルケニル、 $C_2 - C_6$ - アルキニル、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ および $N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群からのものであり、 R_6 および R_7 は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 OH 、 $O - C_1 - C_4 - \text{アルキル原子}$ 、 $O - \text{フェニル}$ 、 $O - C_1 - C_4 - \text{アルキレン - フェニル}$ 、 $フェニル$ 、 $C_1 - C_6 - \text{アルキル}$ 、 $C_2 - C_6 - \text{アルケニル}$ 、 $C_2 - C_6 - \text{アルキニル}$ 、 NH_2 、 $NH(C_1 - C_4 - \text{アルキル})$ および $N(C_1 - C_4 - \text{アルキル})_2$ からなる群から選択される) およびこれらの互変異性形態、これらの鏡像異性形態およびそれらのジアステレオマー形態を有し得る。

【0143】

A は、1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ単環系であってよく、2 つのヘテロ原子のうちの 1 つは窒素である。

10

【0144】

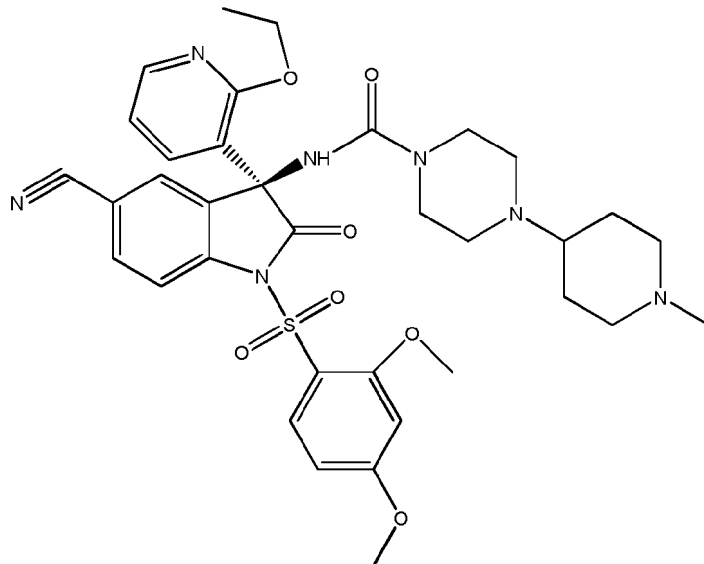
A は、ピリミジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、チアゾール、イミダゾール、チオフェン - またはフランであり得る。

【0145】

V_{1B} アンタゴニストは、

【0146】

【化7】



20

(化合物A)

30

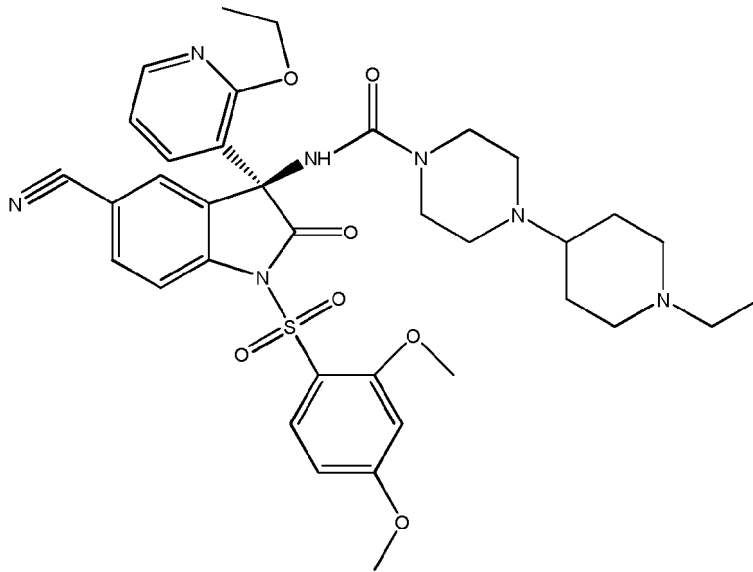
であり得る。

【0147】

V_{1B} アンタゴニストは、

【0148】

【化 8】



(化合物B)

であり得る。

【0149】

4. キット

本明細書では、本明細書に記載の任意の方法を実施するために有用であり得るキットが提供される。キットは、H P A マーカー検出用試薬および場合によって、試薬を、例えば試料に投与するための手段を含み得る。さらに、キットは、本明細書に記載の V_{1B} アンタゴニストを含み得る。キットは、プロテアーゼ阻害試薬を含み得る。キットは、p H 調整試薬、担体またはそれらの組合せを含み得る。キットは、キットを使用し、分析、モニタリングまたは治療を行うための説明書をさらに含み得る。キットは、A V P を含有する試料（複数可）を安定化するために有用であり得る。一実施形態によると、本発明の方法において使用するためのキットは、H P A マーカー検出用試薬を含み、場合によって、プロテアーゼ阻害試薬、p H 調整試薬、担体およびそれらの組合せから選択されるさらなる成分を含む。別の実施形態によると、本発明の方法において使用するためのキットは、H P A マーカー検出用試薬および本明細書に記載の V_{1B} アンタゴニスト、ならびに場合によって、プロテアーゼ阻害試薬、p H 調整試薬、担体およびそれらの組合せから選択されるさらなる成分を含む。

【0150】

キットは、バイアル、採取管またはピンなどの1つ以上の容器も含んでよく、各容器が別々の試薬を含有する。例えば、A V P を含有する血漿試料を、容器内の1種以上のプロテアーゼ阻害剤、生理活性担体に供することができる。キットは、どのようにA V P を室温で安定化するか、本明細書に記載の分析、モニタリング、治療または方法をどのように実施または解釈するかが記載されていてよい使用説明書をさらに含み得る。

【0151】

本発明は、以下の非限定的な実施例によって例示される多数の態様を有する。

【実施例】

【0152】

[実施例 1]

血漿 A V P の分析

M D D の対象における化合物 A の安全性および薬力学の無作為化、プラセボ対照、二重盲検式臨床研究を行った。M . I . N . I . により確認された M D D の一次診断および重症度 3 または 4 の臨床的な全体的印象を有する対象 51 人を、7 日間にわたる 800 m g の化合物 A、1 日 1 回 (n = 31) または対応するプラセボ (n = 20) に無作為化した。対象は最初の試験薬投与の 2 日前から最後の試験薬の投与 24 時間後まで臨床現場に拘

10

20

30

40

50

束された。H P A 軸の機能を、試験薬を投与する前および投薬 6 日目および 7 日目に徹底的に評価した。H P A 軸の機能に関連する遺伝学的変異体のパネルをアッセイした。この試験の規定された目的の 1 つは、化合物 A に応答する可能性がより高い M D D 対象を、化合物 A を投与する前に同定するための手段を定義することであった。

【 0 1 5 3 】

M D D 対象の 3 3 % (1 7 / 5 1) で、健康な正常ボランティア (H N V) における分布のおよそ 9 0 パーセンタイル (8 . 6 p g / m L) を超える血漿 A V P レベルが示された。この臨床研究におけるベースラインの A V P データが別の H N V 臨床研究からの比較できるデータと共に示されている。これらの H N V データは、報告された実験室における基準範囲 (1 . 0 p g / m L から 1 3 . 3 p g / m L まで) と一致するが、A V P が高い M D D 対象の大部分において実験室における基準範囲を超える血漿 A V P レベルが示された。図 1 を参照されたい。

【 0 1 5 4 】

試験薬を投与する前、1 日の任意の 3 回の時点 (およそ午前 8 時、午後 2 時および午後 1 0 時) に測定された日中の血漿レベルが、この試験における M D D 対象と他の試験の H N V 対象との間の、ベースラインの H P A 軸の機能の最も顕著な差異であったので、A V P は、化合物 A 応答の潜在的な予測因子として、最初に分析された唯一のパラメータであった。A V P が高い対象と A V P が正常な対象で示差的な化合物 A の利益が示されるかどうかを知るための最初の症状の変化の評価基準として M A S Q が使用された。

【 0 1 5 5 】

受信者動作特性 (R O C) 分析が用いられた。第 1 の R O C では、従属変数は治療であり、独立変数は M A S Q 下位尺度であった。この R O C の目的は、化合物 A を受けた対象の特性であり、プラセボを受けた対象の特性ではない M A S Q 尺度スコアの変化を定義することであった。そのようなスコアの変化により化合物 A 応答者と化合物 A 非応答者が区別されると考えられ得る。5 つの M A S Q 下位尺度のうち、全般的窮迫混合型 (G e n e r a l D i s t r e s s M i x e d) (G D M) 下位尺度および全般的窮迫うつ病 (G e n e r a l D i s t r e s s D e p r e s s i v e) (G D D) 下位尺度により、化合物 A 対象とプラセボ対象が弁別された。表 1 を参照されたい。これは、これらの尺度における治療についての統計的に有意な因子を含むが、快感消失抑うつ (A n h e d o n i c D e p r e s s i o n) (A D)、覚醒不安 (A n x i o u s A r o u s a l) (A A) または全般的窮迫不安 (G e n e r a l D i s t r e s s A n x i e t y) (G D A) におけるものは含まない、A N C O V A の結果に基づいて予測された。従属変数をベースラインからの変化の絶対値ではなくパーセントとして分析した場合、同様の結果が得られた。

【 0 1 5 6 】

【表 1】

表1

尺度	X	真陽性	真陰性	偽陽性	偽陰性
GDM	-0.53	24	11	9	7
GDD	-0.58	28	7	13	3

【 0 1 5 7 】

第 2 の R O C では、従属変数は G D M に関するカットオフ - 0 . 5 3 に基づく応答者の状態であった。G D M は、G D D よりも特異性が優れていたので選択した。独立変数は、ベースラインの午後の血漿 A V P であった。最適なカットオフは 8 . 6 p g / m L であった。これにより、感度 3 9 % (9 / 2 3 の化合物 A 応答者が含まれた) および特異度 8 6 % (7 人中 6 人の化合物 A 非応答者が排除された) がもたらされた。1 人の化合物 A 対象は、ベースラインの午後の血漿 A V P が得られなかったため、この分析には含まれなかつ

た。

【0158】

個々のAVPレベルでは実質的な日周変動は示されず、したがって、午後の測定によってAVPが高いと定義された対象の大多数は朝の測定によってもそのように定義され、AVPが低い対象についても同様であった。朝の測定ではAVPが低く、午後の測定ではAVPが高かった1人の対象は、その後の分析の全てについてAVPが高いとみなされた。朝の測定ではAVPが低く、午後の測定が得られなかった1人の対象は、その後の分析の全てについてAVPが低いとみなされた。

【0159】

AVP（高い対正常な）と治療（化合物A対プラセボ）の相互作用が下に示されている。従属変数は7日目のMASQ尺度スコアおよびハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）-バージョンスコアであった。-2日目の対応する尺度スコアが各モデルにおける共変量であった。各モデルは、研究者、AVP、治療およびAVPと治療の相互作用についての因子を含んだ。AVPと治療の相互作用についての因子は、MASQ GDDに関してのみ統計的に有意であったが、MASQ GDMおよびADならびにHAM-Dの7項目バージョンに関して数値的に好ましい傾向があった。図において、棒は、各AVP群における化合物Aとプラセボとの間の最小二乗平均の差異を示し、ひげは、差異の標準誤差を示す。MASQ総スコアを、1から5までの尺度に対して正規化した。図2を参照されたい。

10

【0160】

AVPが高いMDD対象およびAVPが正常であるMDD対象は、試験薬を投与する前には、HPA軸の機能の大多数の他の評価基準（血漿ACTH、血清コルチゾール、尿コルチゾールおよび総グルココルチコイドならびにCRH攻撃に対するACTH応答およびコルチゾール応答）が異ならなかった。AVPが正常な対象では、いくらか高い起床時の唾液コルチゾールおよびコルチゾンが示されたが、午後または晩の唾液コルチゾールまたはコルチゾンはAVPが高い対象と異ならなかった。AVPが高いMDD対象およびAVPが正常なMDD対象では、MASQ、HAM-Dまたは知覚ストレス尺度（perceived stress scale）に関する総スコアによって評価される症状のいかなる明白な差異も示されなかった。2つの群では、化合物Aの血漿ACTH、血清コルチゾールまたは尿コルチゾールおよび総グルココルチコイドに対する神経内分泌的効果も異ならなかった。化合物A処置中の唾液のコルチゾールおよびコルチゾンは2つの群間で同様であり、これは、AVPが正常な対象の中で試験薬を投与する前からいくらか大きな変化があったことを意味する。

20

30

【0161】

化合物Aを受けた、AVPが高いMDD対象において示されたストレス要因（CRH攻撃）に対する生理応答は、プラセボを受けたMDD対象と比較して低かった。対照的に、化合物Aまたはプラセボを受けた、AVPが正常なMDD対象の間では、ストレス応答の差異は限られていたまたは差異はなかった。図3を参照されたい。AVPが高い対象は、HPA軸活性の減弱がストレスに対する生理応答およびうつ症状に関連する対象であり、したがって、V_{1B}アンタゴニストを使用してMDDを治療するために適した集団である。

40

【0162】

[実施例2]

コペプチンおよびAVP関連遺伝子マーカー

コペプチンは、インビボにおける半減期が長く、エクスピボにおいて血漿中で安定であるAVP前駆体タンパク質の断片である。実施例1に記載の臨床研究では、コペプチンレベルはAVPレベルとよく相関した。示されているデータは、試験薬を開始する前および毎日の試験薬の6回目の投薬後の、朝、午後および晩のレベルである。図4を参照されたい。

【0163】

50

さらに、H P Aまたはうつ病に関連する遺伝学的変異体のパネルと試験薬を投与する前のベースラインのA V Pレベルとの間の関連性を評価した。2つの遺伝子型、L H P P r s 7 0 8 8 4 1 8 A AとA K R 1 D 1 r s 1 7 1 6 9 5 2 1 G Gの組合せにより、A V Pが高い個体と大多数のA V Pが正常な個体が分離されることがわかった。図5を参照されたい。

【0164】

コペプチン（高コペプチンについてのカットオフとして2.8 ng/mLを使用）はA V Pと同様に、化合物Aに関連付けられるうつ症状の変化の予測因子として機能した。コペプチンは、H A M - Dスコアに関して化合物Aに関連付けられる変化の優れた予測因子であると思われた。A V Pと比較した差異は、大部分は、大きなH A M - D - 17の減少、正常なA V Pおよび高コペプチンを示した単一の対象に帰する可能性がある。A V Pの分析前の不安定性に起因して、この対象ならびに他の正常なA V Pおよび高コペプチンを示した4人についてのA V P値は正常な範囲であった可能性がある。図6を参照されたい。

10

【0165】

2つの遺伝子型の組合せの挙動は、実施例1に記載の臨床研究におけるうつ症状の変化の予測因子としての高A V Pと同様であった。P G陽性の状態は、r s 7 0 8 8 4 1 8 A A遺伝子型とr s 1 7 1 6 9 5 2 1 G G遺伝子型の組合せであり、対象48人中24人（50%）において観察された。3人の対象からのデータが、用いられた多重アッセイにおいて一方または両方の遺伝子型について得られなかった。図7を参照されたい。

20

【0166】

[実施例3]

同じH P Aまたはうつ病に関連する遺伝学的変異体のパネルを、対象における症状の改善との関連性について評価した。関連性についてのいくつかの証拠が特定のN R 3 C 1遺伝子型について認められた。化合物Aの投与と共にM A S QおよびH A M - Dに関してより好ましい症状の変化を示した対象のサブセットが区別されたA V P、コペプチンおよびr s 7 0 8 8 4 1 8遺伝子型 / r s 1 7 1 6 9 5 2 1遺伝子型とは対照的に、N R 3 C 1遺伝子型では、化合物Aの投与と共にM A S QおよびH A M - Dに関して好ましくない症状の変化を示した対象のサブセットが区別された。以下のデータは、r s 1 0 4 8 2 6 7 2についてのものであり、r s 1 7 1 0 0 2 3 6についても同様の結果が得られた。対象48人中36人（75%）がr s 1 0 4 8 2 6 7 2遺伝子型G Gを有した。3人の対象からのデータが、用いられた多重アッセイにおいて、r s 1 0 4 8 2 6 7 2について得られなかった。図8を参照されたい。A V Pレベルはr s 1 0 4 8 2 6 7 2遺伝子型およびr s 1 7 1 0 0 2 3 6遺伝子型と関連しなかった。

30

【0167】

[実施例4]

コルチゾールおよびコルチゾン、肝臓において、5-ステロイドレダクターゼの作用によって代謝されて、主にテトラヒドロ代謝産物になる。これらのテトラヒドロ代謝産物は、尿を介して急速に排出され、最もよく見られる尿グルココルチコイドであり、一般に総尿グルココルチコイドのおよそ70%を構成する。未代謝のコルチゾールおよびコルチゾンは腎臓から直接尿中に排出され、一般には、総尿グルココルチコイドのおよそ5%を構成する。他の有意な尿グルココルチコイドとしては、コルトール、コルトロン、コルトール酸およびコルトロン酸が挙げられる。

40

【0168】

R O C分析において、従属変数はG D Mに関するカットオフ - 0.53に基づく応答者の状態であった。独立変数は、24時間間隔の間に採取されたベースラインの尿グルココルチコイドの量（コルチゾール、コルチゾン、アルファ-テトラヒドロコルチゾール、ベータ-テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの合計）を、同じ尿採取物中のクレアチニンの量で除算したものであった。最適なカットオフはクレアチニン1 mg当たりグルココルチコイド3.44 mgであった。これにより、感度58%（14/2

50

4 の化合物 A 応答者が含まれた) および特異度 6 7 % (化合物 A 非応答者 6 人中 4 人が排除された) がもたらされた。1 人の化合物 A 対象は、尿グルココルチコイドデータが得られなかったで、この分析には含まれなかった。

【 0 1 6 9 】

クレアチニンで除算した尿グルココルチコイド (高い対低い) と治療 (化合物 A 対プラセボ) の相互作用が下に示されている。従属変数は 7 日目の M A S Q 尺度スコアおよびハミルトンうつ病評価尺度 (H A M - D) - バージョンスコアであった。この分析では、胃腸の症状に関する 3 つの M A S Q 項目は、その特異的な評価基準の精神測定的有効性を損なう可能性があるで、G D A から省いた。- 2 日目の対応する尺度スコアが各モデルにおける共変量であった。各モデルは、研究者、A V P、治療および A V P と治療の相互作用についての因子を含んだ。A V P と治療の相互作用についての因子は、従属変数のいずれについても統計的に有意ではなかったが、M A S Q G D M、G D D、G D A および A A ならびに H A M - D の 1 7 項目バージョンおよび 7 項目バージョンに関しては数値的に好ましい傾向があった。図において、棒は、各尿グルココルチコイド群における化合物 A とプラセボとの間の最小二乗平均の差異を示し、ひげは、差異の標準誤差を示す。M A S Q 総スコアを、1 から 5 までの尺度に対して正規化した。図 9 を参照されたい。

10

【 0 1 7 0 】

化合物 A を受けた、尿グルココルチコイドが高い M D D 対象において示された尿グルココルチコイドの減少は、プラセボを受けた M D D 対象と比較して大きかった。対照的に、化合物 A を受けた尿グルココルチコイドが低い M D D 対象とプラセボを受けた尿グルココルチコイドが低い M D D 対象との間では、尿グルココルチコイドの減少の差異は限られていたまたは差異はなかった。図 1 0 を参照されたい。化合物 A を受けた健康な成人とプラセボを受けた健康な成人との間で同じ関係が観察された。尿グルココルチコイドが高い対象は、化合物 A の効果により持続性の H P A 軸活性がより大きく減少する対象であり、したがって、V_{1B} アンタゴニストを使用して M D D を治療するために適した集団である。

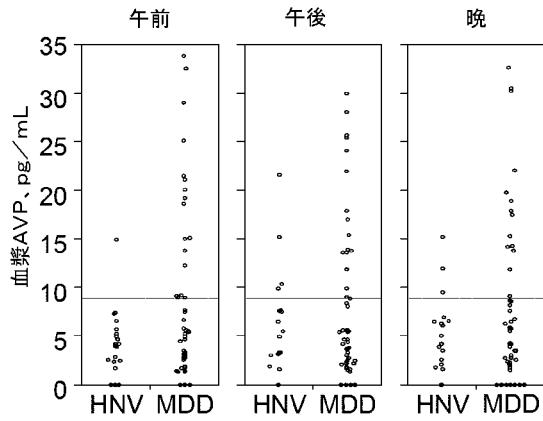
20

【 0 1 7 1 】

2 4 時間採取物からの尿グルココルチコイドおよびクレアチニンの量の代わりに、終夜 (1 0 時間) 採取物からの尿グルココルチコイドおよびクレアチニンの量を使用した場合、同様の結果が得られた。

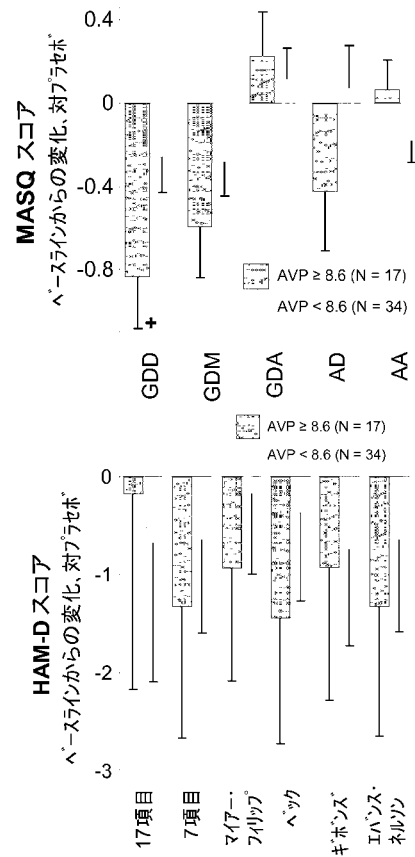
【 図 1 】

Figure 1.



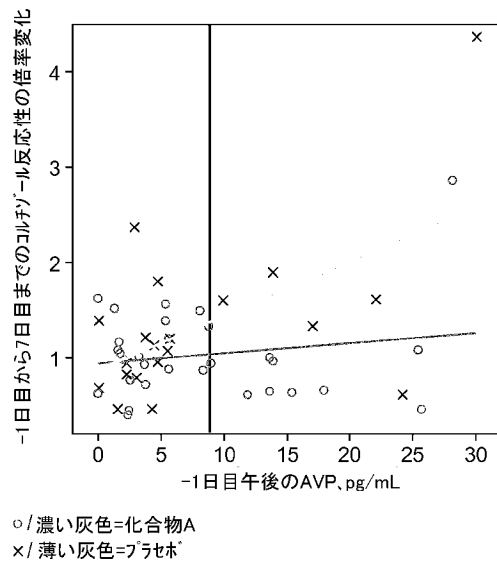
【 図 2 】

Figure 2.



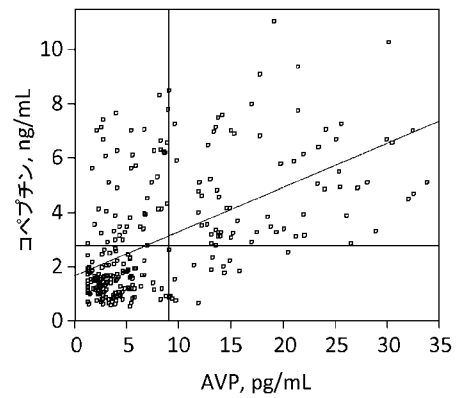
【 図 3 】

Figure 3.

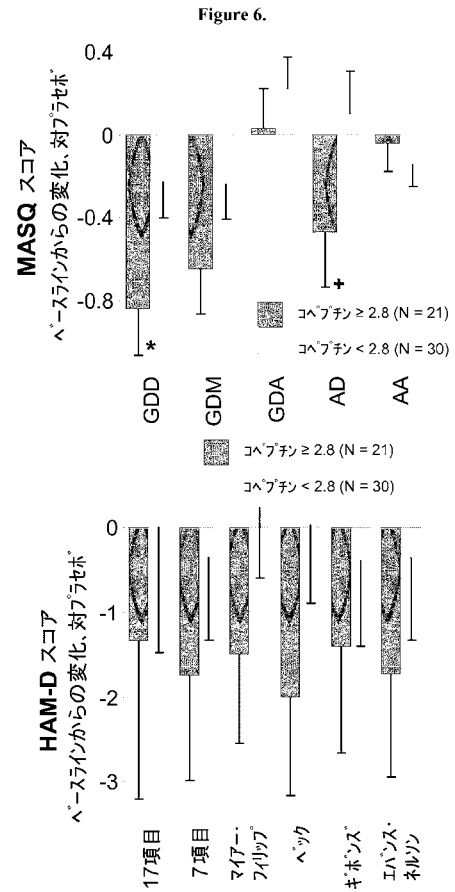


【 図 4 】

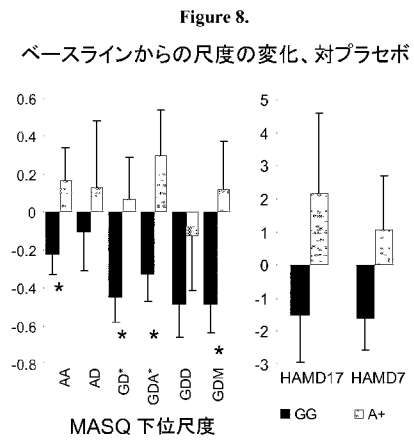
Figure 4.



【 図 6 】

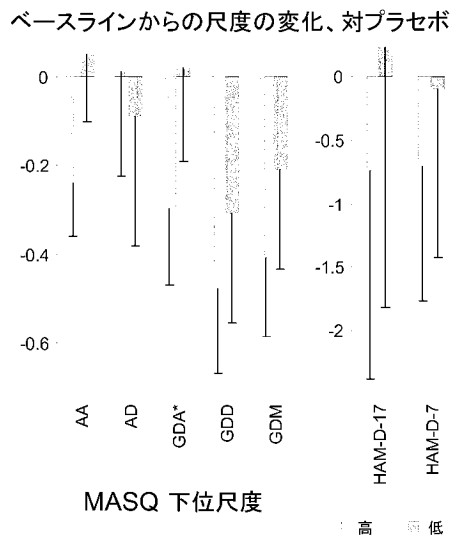


【圖 8】



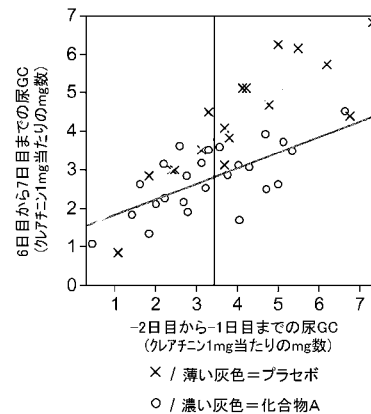
【図 9】

Figure 9.



【図 10】

Figure 10.



【配列表】

2015512892000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成26年11月13日(2014.11.13)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定し、前記治療に適した候補であると同定された対象を治療するための方法であって、

(a) 前記対象由来の生体試料を用意するステップ; および

(b) 視床下部 - 下垂体 - 副腎 (「HPA」) 軸機能マーカーを検出するステップ、ここで、前記対象が HPA 軸の調節不全を特徴とする障害を有し、前記マーカーが存在することにより、前記対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であることが示される; および

(c) ステップ (b) において適した候補であることが同定された対象を、 V_{1B} アンタゴニストを用いて治療するステップを含む方法。

【請求項 2】

対象が V_{1B} アンタゴニストを用いる治療に適した候補であるかどうかを決定し、前記治療に適した候補であると同定された対象を治療するための方法であって、

(a) 前記対象由来の生体試料を用意するステップ; および

(b) 視床下部 - 下垂体 - 副腎 (「HPA」) 軸機能マーカーを検出するステップ、ここで、前記対象がHPA軸の調節不全を特徴とする障害を有し、前記HPA軸機能マーカーが正常対象試料における前記マーカーの分布の約60パーセントイルを超えるレベルで存在する場合に、前記対象がV_{1B}アンタゴニストを用いる治療に適する；および

(c) ステップ(b)において治療に適すると同定された対象を、V_{1B}アンタゴニストを用いて治療するステップを含む方法。

【請求項3】

HPA軸機能マーカーが、正常対象試料におけるHPA軸機能マーカーの分布の約65、70、75、80、85、90および95パーセントイルからなる群から選択されるパーセントイルを超えるレベルで存在する、請求項2に記載の方法。

【請求項4】

マーカーが、AVP、コペプチン、コルチゾール、コルチゾン、ACTH、コルチゾールの肝臓代謝産物、コルチゾンの肝臓代謝産物、CRH、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

コペプチンが血漿コペプチンであり、AVPが血漿AVPであり、コルチゾールの肝臓代謝産物が、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾール、アルファ - コルトール、ベータ - コルトール、アルファ - コルトール酸、ベータ - コルトール酸、およびそれらの組合せからなる群から選択され、ならびにコルチゾンの肝臓代謝産物が、テトラヒドロコルチゾン、コルトロン、コルトロン酸、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

生体試料が、核酸を含有する試料、血清、血漿、血液、尿および唾液からなる群から選択される、請求項1または2に記載の方法。

【請求項7】

生体試料が尿であり、およびマーカーが、コルチゾール、コルチゾン、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計、またはアルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計である、請求項6に記載の方法。

【請求項8】

試料が、放射免疫測定法によって決定して、8.6 pg/mL以上のAVPを含有する血漿試料；
酵素免疫測定法によって決定して、2.8 ng/mL以上のコペプチンを含有する血漿試料；および

クレアチニン1 mg当たり、合計で3.44 mg以上のコルチゾール、コルチゾン、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンを含有する尿試料から選択される、請求項2に記載の方法。

【請求項9】

V_{1B}アンタゴニストを用いる治療に対する対象の応答をモニタリングするための方法であって、

(a) V_{1B}アンタゴニストを用いる治療を受けている対象由来の生体試料を用意するステップ；

(b) 視床下部 - 下垂体 - 副腎 (「HPA」) 軸機能マーカーを検出するステップ、ここで、前記対象がHPA軸の調節不全を特徴とする障害を有し、ベースラインと比較した、前記マーカーのレベルにおける25%超の変化が、前記V_{1B}アンタゴニストが前記

対象を治療するために有用であることが示される；および

(c) ステップ (b) において検出されたベースラインと比較した前記マーカのレベルの変化に基づいて、前記対象における前記 V_{1B} アンタゴニストを用いる治療を継続または中止するステップを含む方法。

【請求項 10】

H P A 軸機能マーカが、コルチゾール；コルチゾン；コルチコトロピン放出ホルモン副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophin hormone) (ACTH)；コルチゾールの肝臓代謝産物、コルチゾンの肝臓代謝産物、およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

マーカが、コルチゾール、コルチゾン、アルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計、またはアルファ - テトラヒドロコルチゾール、ベータ - テトラヒドロコルチゾールおよびテトラヒドロコルチゾンの尿中量の合計である、請求項 1、請求項 2 または請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

尿中量の合計を同じ尿試料中のクレアチニンの量で除算する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

障害が、クッシング症候群、認知症、認知障害、気分障害、不安障害、物質関連障害、骨粗鬆症、関節炎、糖尿病、脂質異常症、肥満、高血圧症、疼痛、緑内障およびそれらの組合せからなる群から選択される、請求項 1、請求項 2 または請求項 9 に記載の方法。

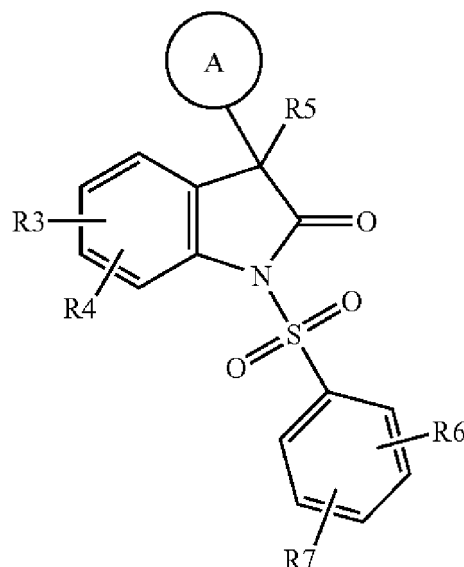
【請求項 14】

気分障害が、うつ病、特に大うつ病性障害であり、不安障害が、心的外傷後ストレス障害、全般性不安障害およびパニック障害からなる群から選択され、物質関連障害が、アルコール依存または乱用および薬物依存または乱用からなる群から選択され、認知症がアルツハイマー型の認知症であり、ならびに認知障害がアルツハイマー病に起因する軽度の認知障害である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

V_{1B} アンタゴニストが、式 I：

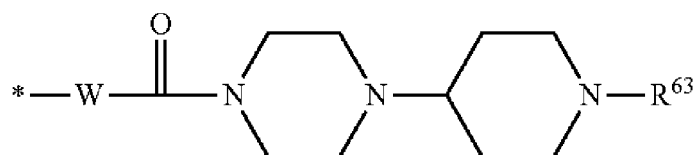
【化 1】



(式中、A は、芳香族ヘテロ単環式環であり、複素環は 5 員環または 6 員環であり、N、

OおよびSからなる群から選択されるヘテロ原子を最大4つ含み、ヘテロ原子の1つ以下が酸素原子または硫黄原子であり、Aは、基R¹¹、R¹²および/またはR¹³で置換されていてよく、R¹¹、R¹²およびR¹³は、各出現時に、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、R³およびR⁴は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、またはR³およびR⁴はつながって-CH=CH-CH=CH-、-(CH₂)₄-または-(CH₂)₃-を生じ、R⁵は、

【化2】



であり、Wは、NR⁵⁴、NR⁵⁴-(C₁-C₄-アルキレン)および結合からなる群から選択され、R⁵⁴は、独立に、水素、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、フェニルおよびC₁-C₄-アルキレン-フェニルからなる群から選択され、フェニル環は、最大2つのR⁵⁹基で置換されていてよく、R⁵⁹は、独立に、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択され、R⁶³は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群からのものであり、R⁶およびR⁷は、互いに独立して、水素、塩素、臭素、ヨウ素、フッ素、CN、CF₃、OCF₃、NO₂、OH、O-C₁-C₄-アルキル原子、O-フェニル、O-C₁-C₄-アルキレン-フェニル、フェニル、C₁-C₆-アルキル、C₂-C₆-アルケニル、C₂-C₆-アルキニル、NH₂、NH(C₁-C₄-アルキル)およびN(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群から選択される)のもの、およびこれらの互変異性形態、これらの鏡像異性形態およびそれらのジアステレオマー形態のものである、請求項1、請求項2または請求項9に記載の方法。

【請求項16】

Aが、1つまたは2つのヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ単環系であり、前記2つのヘテロ原子のうちの1つが窒素である、請求項15に記載の方法。

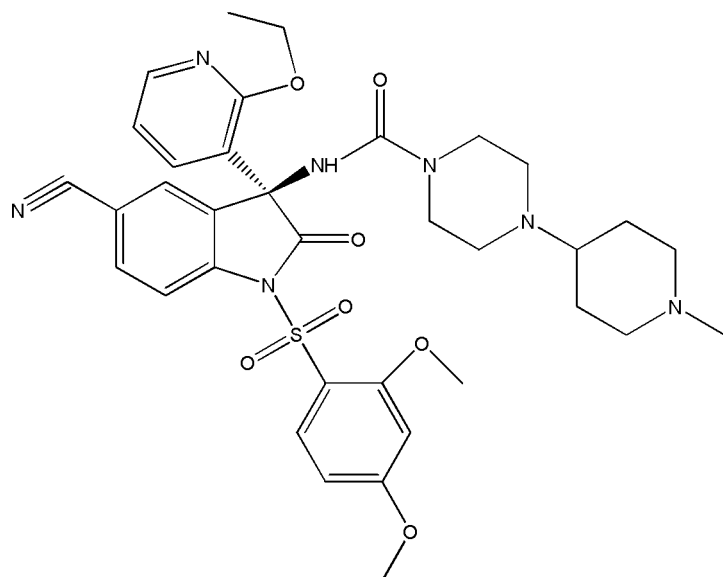
【請求項17】

Aが、ピリミジン、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、チアゾール、イミダゾール、チオフェン-およびフランからなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項18】

V_{1B} アンタゴニストが、

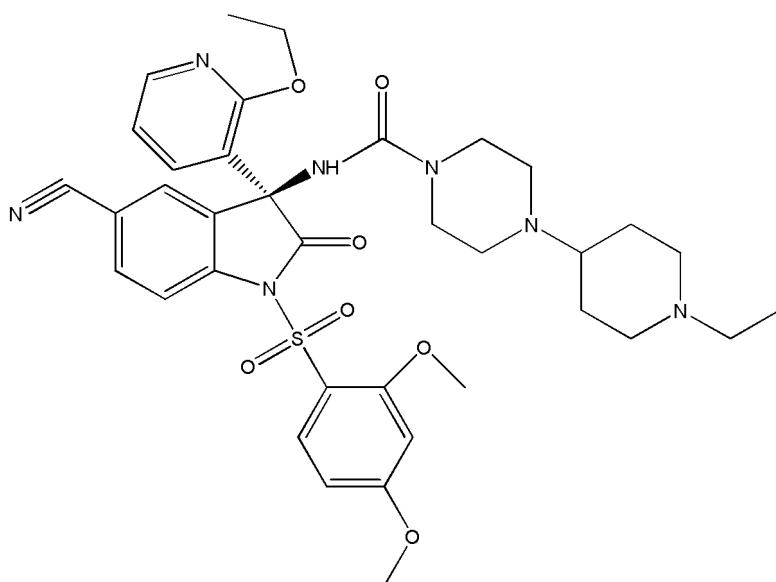
【化 3】



(化合物A)

または

【化 4】



(化合物B)

である、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 19】

臨床試験のための適格性について対象をスクリーニングする、
臨床試験のための対象の無作為化を階層化する、または
臨床試験の分析を階層化する

ために用いられる、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 20】

血漿試料中の A V P を安定化するためのキットであって、1 種以上のプロテアーゼ阻害剤を含む 1 つ以上の採取管を含む、キット。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/055147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. G01N33/68
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)

G01N 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	GB 1 362 776 A (WELLCOME FOUND) 7 August 1974 (1974-08-07) example 3	62,63
A	----- G. GRIEBEL: "Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSRI49415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders", PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, vol. 99, no. 9, 30 April 2002 (2002-04-30) , pages 6370-6375, XP055072208, ISSN: 0027-8424, DOI: 10.1073/pnas.092012099 the whole document ----- -/-	1-63

☒ 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 July 2013

Date of mailing of the international search report

31/07/2013

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

Lindberg, Pia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/055147

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Characterization of a novel and selective V1B receptor antagonist ED - Inga D Newmann; Rainer Landgraf", 1 January 2008 (2008-01-01), ADVANCES IN VASOPRESSIN AND OXYTOCIN - FROM GENES TO BEHAVIOUR TO DISEASE / PROGRESS IN BRAIN RESEARCH, ELSEVIER, PAGE(S) 527 - 535, XP009171314, ISBN: 978-0-444-53201-5 vol. 170 abstract, pages 529-534. -----	1-63
A	WO 2009/130232 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; DI FABIO ROMANO [IT]; GENTILE GABRIELLA [IT]; PO) 29 October 2009 (2009-10-29) page 1, line 1 - page 2, line 27, the claims -----	1-63

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/055147

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1362776	A	07-08-1974	DE 2134928 A1 27-01-1972
			GB 1362776 A 07-08-1974
			US 3912805 A 14-10-1975

WO 2009130232	A1	29-10-2009	NONE

フロントページの続き

(51) Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 K	31/496		
A 6 1 P	5/38	(2006.01)	A 6 1 P	25/28		
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	5/38		
A 6 1 P	19/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/22		
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/08		
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/02		
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/10		
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/04		
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04		
A 6 1 P	25/24	(2006.01)	A 6 1 P	27/06		
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/24		
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/18		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/32		
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
C 1 2 Q	1/68	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	Z N A A	
			C 1 2 Q	1/68	A	

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

(72) 発明者 カッツ, デイビッド・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60647、シカゴ、ウェスト・シェイクスピア・アベニュー・2041

(72) 発明者 ファン・ガーレン, マルセル
ドイツ国、67061・ルートビヒスハーフェン、クノールシュトラッセ・50、アッヴィ・ドイ
チュラント・ゲー・エム・ベー・ハー・ウント・コー・カー・ゲー気付

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB03 CB07 DA36 DA54
4B024 AA11 CA02 CA09 HA12
4B063 QA01 QA19 QQ43 QR55 QR56 QR62 QS25 QS34 QX02
4C084 AA17 NA05 ZA05 ZA08 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA42
ZA70 ZA96 ZB11 ZC02 ZC08 ZC33 ZC35 ZC39 ZC41
4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 GA08 MA01 MA04 NA05 ZA05 ZA08
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA42 ZA70 ZA96 ZC02 ZC08
ZC33 ZC35 ZC39 ZC41

专利名称(译)	用于选择或鉴定V1B拮抗剂疗法的受试者的方法		
公开(公告)号	JP2015512892A	公开(公告)日	2015-04-30
申请号	JP2014561437	申请日	2013-03-13
[标]申请(专利权)人(译)	阿布维公司 艾伯維德國有限責任兩合公司		
申请(专利权)人(译)	AVVI公司 AVVI德国门M.裴她UND苏梅赛车游戏		
[标]发明人	カッツデイビッドエイ ファンガーレンマルセル		
发明人	カッツ,デイビッド・エイ ファン・ガーレン,マルセル		
IPC分类号	A61K45/00 G01N33/68 G01N33/53 G01N33/536 A61K31/496 A61P25/28 A61P5/38 A61P25/22 A61P19/08 A61P19/02 A61P3/10 A61P3/04 A61P3/06 A61P9/12 A61P25/04 A61P27/06 A61P25/24 A61P25/18 A61P25/32 A61P43/00 C12N15/09 C12Q1/68		
CPC分类号	G01N33/6893 G01N2800/304 G01N2800/52 A61P3/04 A61P19/02 A61P19/08 A61P25/04 A61P25/18 A61P25/22 A61P25/24 A61P25/28 A61P25/32 A61P27/06 C07D401/14		
FI分类号	A61K45/00 G01N33/68 G01N33/53.D G01N33/536.B G01N33/536.C A61K31/496 A61P25/28 A61P5/ /38 A61P25/22 A61P19/08 A61P19/02 A61P3/10 A61P3/04 A61P3/06 A61P9/12 A61P25/04 A61P27/ /06 A61P25/24 A61P25/18 A61P25/32 A61P43/00.111 C12N15/00.ZNA.A C12Q1/68.A		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB03 2G045/CB07 2G045/DA36 2G045/DA54 4B024/ /AA11 4B024/CA02 4B024/CA09 4B024/HA12 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ43 4B063/QR55 4B063/QR56 4B063/QR62 4B063/QS25 4B063/QS34 4B063/QX02 4C084/AA17 4C084/NA05 4C084/ /ZA05 4C084/ZA08 4C084/ZA12 4C084/ZA15 4C084/ZA16 4C084/ZA18 4C084/ZA33 4C084/ZA42 4C084/ZA70 4C084/ZA96 4C084/ZB11 4C084/ZC02 4C084/ZC08 4C084/ZC33 4C084/ZC35 4C084/ /ZC39 4C084/ZC41 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BC50 4C086/GA07 4C086/GA08 4C086/MA01 4C086/MA04 4C086/NA05 4C086/ZA05 4C086/ZA08 4C086/ZA12 4C086/ZA15 4C086/ZA16 4C086/ /ZA18 4C086/ZA33 4C086/ZA42 4C086/ZA70 4C086/ZA96 4C086/ZC02 4C086/ZC08 4C086/ZC33 4C086/ZC35 4C086/ZC39 4C086/ZC41		
优先权	61/610101 2012-03-13 US		
其他公开文献	JP2015512892A5		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本文提供了用于检测生物样品中的HPA轴功能标记物的方法。该方法可用于确定患者是否是用V1B拮抗剂治疗的合适候选者。HPA标记可以是基因组标记，非基因组标记或其组合。根据HPA标记的类型，检测方法可以是例如免疫测定或基因分型。

