

(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2017-523437

(P2017-523437A)

(43) 公表日 平成29年8月17日(2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)	GO 1 N 33/53	D
GO 1 N 33/573 (2006.01)	GO 1 N 33/53	P
	GO 1 N 33/573	A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2017-517197 (P2017-517197)	(71) 出願人	512097802
(86) (22) 出願日	平成27年6月9日 (2015.6.9)		クレッシェンド バイオサイエンス イン
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月17日 (2017.1.17)		コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/034945		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
(87) 国際公開番号	W02015/191613		ス サンフランシスコ オイスター ポイ
(87) 国際公開日	平成27年12月17日 (2015.12.17)		ント ブールバード 341
(31) 優先権主張番号	62/010, 252	(74) 代理人	100102978
(32) 優先日	平成26年6月10日 (2014.6.10)		弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	62/078, 667		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成26年11月12日 (2014.11.12)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 体軸性脊椎関節炎の疾患活動性を測定およびモニタリングするためのバイオマーカーおよび方法

(57) 【要約】

炎症性疾患活動性を診断および評価するため、進行性の脊柱および関節損傷、特に体軸性脊椎関節炎(axSpA)および強直性脊椎炎(AS)のリスクを予測するため、ならびにデータセットを作成するために有用なバイオマーカーが、該バイオマーカーの発現を測定するためのキットとともに、提供される。本発明はまた、該バイオマーカーに基づく予測モデルおよびコンピュータシステム、ならびにサンプルをスコア化して任意で分類するための該モデルのソフトウェア実施態様も提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の段階を含む、対象における体軸性脊椎関節炎(axSpA)の疾患活動性の有無をモニタリングするための、対象におけるaxSpAを診断するための、または進行性損傷のリスクを予測するための方法：

対象から採取された体液のサンプルを含む試験サンプルを提供する段階；

カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1、(IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択される少なくとも3つのバイオマーカーを含むサンプル濃度を測定する段階；

10

各バイオマーカーのサンプル濃度が、axSpAを示す対応する対照バイオマーカーの最低診断濃度よりも統計的に有意に高いかどうかを判定する段階；ならびに、

対象からのバイオマーカーのサンプル濃度がaxSpAを示す最低診断濃度より統計的に有意に高いかどうかの判定に少なくとも部分的に基づいて、該対象におけるaxSpAの疾患活動性を分類するか、または該対象におけるaxSpAを診断する段階。

20

【請求項2】

前記バイオマーカーがVCAM-1、EGF、VEGF-A、IL-6、TNF-R1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、レプチン、レジスチン、SAA、およびCRPを含む、請求項1記載の方法。

【請求項3】

対象のサンプル濃度が臨床的評価の予測となる、請求項1記載の方法。

【請求項4】

前記臨床的評価が、強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(BASFI)；Bath強直性脊椎炎全般スコア(BAS-G)、Bath強直性脊椎炎計測指数(BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(RLDQ)；およびMRIからなる群より選択される、請求項3記載の方法。

30

【請求項5】

対象がaxSpAに対する治療を受けており、該対象からのサンプル濃度と対照のサンプル濃度との間の統計的有意差に基づいて該治療の効果を判定する、請求項1記載の方法。

【請求項6】

対象または対象の医療提供者が前記診断に基づいて決定を下すことを可能にする情報を提供する報告書が、該対象または医療提供者に配布できるフォーマットで作成される、請求項1記載の方法。

40

【請求項7】

axSpAがnr-axSpA(X線所見なしの体軸性脊椎関節炎)または強直性脊椎炎(AS)である、請求項1記載の方法。

【請求項8】

進行性損傷が脊柱または仙腸関節への損傷である、請求項1記載の方法。

【請求項9】

以下の段階を含む、対象における体軸性脊椎関節炎(axSpA)の疾患活動性の有無をモニタリングするための、対象におけるaxSpAを診断するための、または進行性損傷のリスクを予測するための方法：

個体の集団からのサンプルに関連した第1のデータセットを決定する段階であって、該

50

集団がaxSpAについて陰性であり、第1のデータセットが、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択される少なくとも3つのバイオマーカーについての定量的データを含む、段階；

10

第1のデータセットに基づいて、該集団内の個体についての複数のMBDAスコアを決定する段階；

該集団についての総計MBDA値を導出する段階；

該対象からのサンプルに関連した第2のデータセットを決定する段階であって、第2のデータセットが、選択された該バイオマーカーを含む、段階；

該対象についてのMBDAスコアを決定する段階；

該対象のMBDAスコアと該総計MBDA値を比較する段階；ならびに、

該比較に少なくとも部分的に基づいて、該対象におけるaxSpAの疾患活動性を判定するか、または該対象におけるaxSpAを診断する段階。

20

【請求項10】

前記バイオマーカーがVCAM-1、EGF、VEGF-A、IL-6、TNF-R1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、レプチン、レジスチン、SAA、およびCRPを含む、請求項9記載の方法。

【請求項11】

前記データセットが、

前記集団からのサンプルおよび前記対象からのサンプルを得る段階であって、サンプルが複数の分析物を含む、段階；

該サンプルを試薬と接触させる段階；

該試薬と該複数の分析物との間に複数の複合体を生成させる段階；ならびに、

該複数の複合体を検出してデータセットを取得する段階であって、該データセットが前記バイオマーカーの定量的データを含む、段階

30

を含む方法によって得られる、請求項9記載の方法。

【請求項12】

前記対象のMBDAスコアが臨床的評価の予測となる、請求項9記載の方法。

【請求項13】

前記臨床的評価が、強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(BASFI)、Bath強直性脊椎炎全般スコア(BAS-G)、Bath強直性脊椎炎計測指数(BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(RLDQ)、およびMRIからなる群より選択される、請求項12記載の方法。

40

【請求項14】

前記対象から得られた第2のサンプルに関連した第3のデータセットを受け取る段階であって、前記対象から得られた前記サンプルと第2のサンプルが、異なる時点で該対象から得られている、段階；

第3のデータセットから該対象の第2のMBDAスコアを決定する段階；および

該対象の前記MBDAスコアと第2のMBDAスコアを比較してMBDAスコアの変化を決定する段階であって、該変化が、該対象におけるaxSpA活動性の変化または該対象におけるaxSpAの存在を示す、段階

をさらに含む、請求項9記載の方法。

50

【請求項 1 5】

対象または対象の医療提供者が前記診断に基づいて決定を下すことを可能にする情報を提供する報告書が、該対象または医療提供者に配布できるフォーマットで作成される、請求項9記載の方法。

【請求項 1 6】

前記対象がaxSpAに対する治療を受けており、前記方法が、
第2の対象についての第2のMBDAスコアを決定する段階であって、第2の対象が第1の対象と同じ種であり、かつ第2の対象がaxSpAに対する治療を受けている、段階；
前記対象のMBDAスコアを第2のMBDAスコアと比較する段階；および
該スコア比較に基づいて第1の対象についての治療効果を判定する段階
をさらに含む、請求項9記載の方法。

10

【請求項 1 7】

axSpAがnr-axSpA(X線所見なしの体軸性脊椎関節炎)または強直性脊椎炎(AS)である、請求項9記載の方法。

【請求項 1 8】

進行性損傷が脊柱または仙腸関節への損傷である、請求項9記載の方法。

【請求項 1 9】

以下の段階を含む、サンプルをスコア化するためのコンピュータ実装方法：

第1の対象から得られた第1のサンプルに関連した第1のデータセットを受信する段階であって、第1のデータセットが、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択される3つ以上のバイオマーカーについての定量的データを含む、段階；ならびに

20

30

コンピュータプロセッサによって、解釈機能を用いて第1のデータセットから第1のMBDAスコアを決定する段階であって、第1のMBDAスコアが、対象におけるaxSpAの疾患活動性の分類、対象におけるaxSpAの診断、または進行性損傷のリスクの予測を提供する、段階。

【請求項 2 0】

前記バイオマーカーがVCAM-1、EGF、VEGF-A、IL-6、TNF-R1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、レプチン、レジスチン、SAA、およびCRPを含む、請求項19記載の方法。

【請求項 2 1】

第1の対象から得られた第2のサンプルに関連した第2のデータセットを受信する段階であって、第1のサンプルと第2のサンプルが、異なる時点で第1の対象から得られている、段階；

40

前記解釈機能を用いて第2のデータセットから第2のMBDAスコアを決定する段階；および
第1のMBDAスコアと第2のMBDAスコアを比較してMBDAスコアの変化を決定する段階であって、該変化が、第1の対象における炎症性疾患活動性の変化または該対象におけるaxSpAの診断を示す、段階

をさらに含む、請求項19記載の方法。

【請求項 2 2】

前記データセットが、

集団からのサンプルおよび前記対象からのサンプルを得る段階であって、サンプルが複数の分析物を含む、段階；

該サンプルを試薬と接触させる段階；

50

該試薬と該複数の分析物との間に複数の複合体を生成させる段階；ならびに、
該複数の複合体を検出して該データセットを取得する段階であって、該データセットが
前記バイオマーカーの定量的データを含む、段階
を含む方法によって得られる、請求項19記載の方法。

【請求項23】

前記対象のMBDAスコアが臨床的評価の予測となる、請求項19記載の方法。

【請求項24】

前記臨床的評価が、強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(BASFI)、
Bath強直性脊椎炎全般スコア(BAS-G)、Bath強直性脊椎炎計測指数(BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(RLDQ)、およびMRIからなる群より選択される、請求項23記載の方法。

10

【請求項25】

対象または対象の医療提供者が前記診断に基づいて決定を下すことを可能にする情報を提供する報告書が、該対象または医療提供者に配布できるフォーマットで作成される、請求項19記載の方法。

【請求項26】

axSpAがnr-axSpA(X線所見なしの体軸性脊椎関節炎)または強直性脊椎炎(AS)である、請求項19記載の方法。

20

【請求項27】

進行性損傷が脊柱または仙腸関節への損傷である、請求項19記載の方法。

【請求項28】

以下の段階を含む、対象を治療する方法：

請求項1に従って、対象におけるaxSpAの疾患活動性を分類するか、対象におけるaxSpAを診断するか、または進行性損傷のリスクを予測する段階；および
MBDAスコアに基づいてaxSpA治療レジメンを選択する段階。

【請求項29】

前記axSpA治療レジメンを提供する段階を含む、請求項28記載の方法。

【請求項30】

前記MBDAスコアに基づいて治療に対する応答を判定する段階をさらに含む、請求項28記載の方法。

30

【請求項31】

前記MBDAスコアに基づいてaxSpA治療コースを決定する段階をさらに含む、請求項28記載の方法。

【請求項32】

axSpAがnr-axSpA(X線所見なしの体軸性脊椎関節炎)または強直性脊椎炎(AS)である、請求項28記載の方法。

【請求項33】

進行性損傷が脊柱または仙腸関節への損傷である、請求項28記載の方法。

40

【請求項34】

以下の段階を含む、対象についての定量的データを作成する方法：

対象からの第1のサンプルに対して少なくとも1種類のイムノアッセイを実施して、定量的データを含む第1のデータセットを作成する段階であって、該定量的データが少なくとも3つのバイオマーカーを表し、該少なくとも3つのバイオマーカーが、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメ

50

タロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択され、対象が体軸性脊椎関節炎(axSpA)を有するか、またはaxSpAを有する疑いがある、段階。

【請求項35】

前記バイオマーカーがVCAM-1、EGF、VEGF-A、IL-6、TNF-R1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、レプチン、レジスチン、SAA、およびCRPを含む、請求項34記載の方法。

【請求項36】

少なくとも1種類のイムノアッセイの実施が、
前記バイオマーカーを含む第1のサンプルを得る段階；
第1のサンプルを複数の異なる試薬と接触させる段階；
該試薬と該バイオマーカーとの間に複数の異なる複合体を生成させる段階；および
該複合体を検出して前記データを作成する段階
を含む、請求項34記載の方法。

10

【請求項37】

少なくとも1種類のイムノアッセイがマルチプレックスアッセイを含む、請求項34記載の方法。

【請求項38】

前記定量的データが臨床的評価の予測となる、請求項34記載の方法。

20

【請求項39】

前記臨床的評価が、強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(BASFI)、Bath強直性脊椎炎全般スコア(BAS-G)、Bath強直性脊椎炎計測指数(BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(RLDQ)、およびMRIからなる群より選択される、請求項38記載の方法。

【請求項40】

axSpAがnr-axSpA(X線所見なしの体軸性脊椎関節炎)または強直性脊椎炎(AS)である、請求項34記載の方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2014年6月10日に出願された米国仮出願第62/010,252号、および2014年11月12日に出願された同第62/078,667号の優先権を主張するものであり、これらの全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

背景

40

体軸性脊椎関節炎(axial spondyloarthritis: axSpA)は、主症状が背中の痛みであり、X線所見ありの(radiographic)仙腸骨炎が存在するかまたは存在しない脊椎関節炎の一形態である。X線で明確なX線所見ありの仙腸骨炎が存在する場合、この疾患はASとして下位分類され得る。強直性脊椎炎(Ankylosing spondylitis: AS)は、体軸骨格の炎症性疾患であり、骨侵食、新生骨形成、および脊柱の強直を引き起こす可能性がある。ASは、主に脊柱と骨盤に影響を及ぼすが、末梢関節および関節以外の構造にも影響を及ぼし得る。axSpAであるがASではない個体は、X線所見なしの(non-radiographic)(またはX線所見前の(pre-radiographic))体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)を有すると分類される。nr-axSpAを有する個体は、それにもかかわらず、炎症性背部痛、仙腸関節周辺の炎症について陽性のMRI、HLA-B27陽性、腱付着部炎、ブドウ膜炎などのAS症状を示すことがある。

50

【0003】

腫瘍壊死因子(TNF)は、AS患者での抗TNF療法の有効性によって証明されるように、axSpAおよびASにおける重要な炎症性メディエーターである。しかし、ASの骨病変におけるTNFの役割は、関節リウマチ(RA)の場合と比べて、あまりよく分かっていない(Machado et al. *Annals of the rheumatic diseases* 69:1495-70 (2010) (非特許文献1))。ASのさまざまな生物学的プロセスは、炎症の生化学マーカーの血中レベル(Appel et al., *Arthritis research & therapy* 10:R125 (2008) (非特許文献2); Visvanathan et al., *Annals of the rheumatic diseases* 67:511-7 (2008) (非特許文献3); Wagner et al. *Annals of the rheumatic diseases* 71:674-80 (2012) (非特許文献4))、血管新生(Appel (2008) (非特許文献2); Visvanathan (2008) (非特許文献3))、軟骨損傷(Appel (2008) (非特許文献2); Vandooren et al., *Arthritis and rheumatism* 50:2942-53 (2004) (非特許文献5); Pedersen et al. *Annals of the rheumatic diseases* 70:1375-81 (2011) (非特許文献6))、および骨の代謝回転(Appel (2008) (非特許文献2); Wagner (2012) (非特許文献4); Pederson (2011); Visvanathan (2008) (非特許文献3); Carter et al., *Theer Adv Musculoskel Dis.* 4:293-299 (2012) (非特許文献7))に反映され得る。

10

【0004】

axSpAまたはASのための抗TNF療法が利用可能であっても、多くの患者ではかなりの疾患活動性が持続する(Arends et al., *Arthritis research & therapy* 13:R94 (2011) (非特許文献8); Braun et al., *Annals of the rheumatic diseases* 71:661-7 (2012) (非特許文献9); Rudwaleit et al., *Annals of the rheumatic diseases* 63:665-70 (2004) (非特許文献10); Sieper et al., *Annals of the rheumatic diseases* 71:700-6 (2012) (非特許文献11))。axSpAおよび/またはASの管理のために、患者の病歴(例えば、質問票)、臨床パラメーター、臨床検査およびイメージングを含む勧告が作成されている(Braun et al., *Annals of the rheumatic diseases* 70:896-904 (2011) (非特許文献12))。さらに、強直性脊椎炎の疾患活動性スコア(ASDAS)(Lukas et al., *Annals of the rheumatic diseases* 68:18-24 (2009) (非特許文献13); Machado et al., *J. rheumatology* 38:1502-6 (2011) (非特許文献14))を含めて、疾患活動性のいくつかの指標が開発されている(Zochling, J., *Arthritis care & research* 63 Suppl 11:S47-58 (2011) (非特許文献15))。米国では270万人もの多くの成人がaxSpAに罹患している可能性がある。しかし、axSpAまたはASを評価することは、臨床的に困難なことがある。というのは、axSpAとASの評価に使用されている現在のツールが主観的な性質のものであり、また、臨床的不確実性を解決するために非常に高度な画像化が対応して必要とされるからである。axSpAまたはASに起因する脊柱の炎症は、MRIによって証明することができるが、臨床的疾患活動性と脊柱炎症と骨増殖変化の間の直接的な関連性は確立されていない。さらに、治療効果がどの程度速やかにMRIで検出可能になるかを判断することは難しい。

20

30

【0005】

脊柱と仙腸関節への損傷と持続的な活動性疾患に起因しうる長期の機能障害とを最小限に抑えるためにaxSpAまたはASを最適に管理するには、疾患活動性の正確で継続的な評価が不可欠である。個々の対象に対して最高の治療効果を達成するためには、対象の疾患活動性を特定の時期に特異的に定量化して評価し、疾患活動性に及ぼす治療の効果を判定し、今後の成果を予測することができることが重要である。既存の単一バイオマーカーまたはマルチバイオマーカー検査は、axSpAまたはAS疾患活動性のレベルとの高い関連性を示す結果をもたらさない。本教示の態様は、axSpAなどの慢性炎症性疾患を有する対象において疾患活動性の正確な臨床評価を行うための複数の血清バイオマーカーを同定し、同時にそれらの使用方法を特定する。本発明の態様はさらに、axSpAを診断するための、ならびに脊柱と仙腸関節への進行性損傷のリスクを予測するための、複数の血清バイオマーカーを同定する。

40

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

50

【非特許文献1】Machado et al. Annals of the rheumatic diseases 69:1495-70 (2010)

【非特許文献2】Appel et al., Arthritis research & therapy 10:R125 (2008)

【非特許文献3】Visvanathan et al., Annals of the rheumatic diseases 67:511-7 (2008)

【非特許文献4】Wagner et al. Annals of the rheumatic diseases 71:674-80 (2012)

【非特許文献5】Vandooren et al., Arthritis and rheumatism 50:2942-53 (2004)

【非特許文献6】Pedersen et al. Annals of the rheumatic diseases 70:1375-81 (2011)

【非特許文献7】Carter et al., Ther Adv Musculoskel Dis. 4:293-299 (2012)

【非特許文献8】Arends et al., Arthritis research & therapy 13:R94 (2011)

【非特許文献9】Braun et al., Annals of the rheumatic diseases 71:661-7 (2012)

【非特許文献10】Rudwaleit et al., Annals of the rheumatic diseases 63:665-70 (2004)

【非特許文献11】Sieper et al., Annals of the rheumatic diseases 71:700-6 (2012)

【非特許文献12】Braun et al., Annals of the rheumatic diseases 70:896-904 (2011)

【非特許文献13】Lukas et al., Annals of the rheumatic diseases 68:18-24 (2009)

【非特許文献14】Machado et al., J. rheumatology 38:1502-6 (2011)

【非特許文献15】Zochling, J., Arthritis care & research 63 Suppl 11:S47-58 (2011)

【発明の概要】

【0007】

概要

本教示は、axSpAをはじめとする炎症性疾患および自己免疫疾患に関連したバイオマーカー、ならびに対象における疾患活動性を測定するためのバイオマーカーの使用方法に関する。

【0008】

一態様においては、対象における体軸性脊椎関節炎(axSpA)の疾患活動性の有無をモニタリングするための、対象におけるaxSpAを診断するための、または進行性損傷のリスクを予測するための方法が提供される。前記方法は、以下の段階を含む：対象から採取された体液のサンプルを含む試験サンプルを提供する段階；ならびに、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択される3つ以上のバイオマーカーのサンプル濃度を測定する段階。前記方法は、以下の段階をさらに含む：各バイオマーカーのサンプル濃度が、axSpAを示す対応する対照バイオマーカーの最低診断濃度よりも統計的に有意に高いかどうかを判定する段階；および対象からのバイオマーカーのサンプル濃度がaxSpAを示す最低診断濃度よりも統計的に有意に高いかどうかの判定に少なくとも部分的に基づいて、対象におけるaxSpAの疾患活動性を分類するか、または対象におけるaxSpAを診断する段階。一態様では、バイオマーカーはVCAM-1、EGF、VEGF-A、IL-6、TNF-R1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、レプチン、レジスチン、SAA、およびCRPを含む。一態様では、対象のサンプル濃度は臨床的評価の予測となる。一態様では、臨床的評価は

10

20

30

40

50

、以下からなる群より選択される：強直性脊椎炎疾患活動性スコア(Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score: ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score: SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score: mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale: ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: BASFI)、Bath強直性脊椎炎全般スコア(Bath Ankylosing Spondylitis Global Score: BAS-G)、Bath強直性脊椎炎計測指数(Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index: BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(Revised Leeds Disability Questionnaire: RLDQ)、およびMRI。一態様では、対象はaxSpAに対する治療を受けており、対象からのサンプル濃度と対照のサンプル濃度との間の統計的有意差に基づいて該治療の効果を判定する。一態様では、対象または対象の医療提供者がその診断に基づいて決定を下すことを可能にする情報を提供する報告書が、該対象または医療提供者に配布できるフォーマットで作成される。一態様では、axSpAは、nr-axSpA(X線所見なしの体軸性脊椎関節炎)または強直性脊椎炎(AS)である。一態様では、進行性損傷は、脊柱または仙腸関節への損傷である。

10

【0009】

別の態様においては、対象におけるaxSpAの疾患活動性の有無をモニタリングするための、対象におけるaxSpAを診断するための、または進行性損傷のリスクを予測するための方法が提供される。前記方法は、以下の段階を含む：個体の集団からのサンプルに関連した第1のデータセットを決定する段階であって、該集団がaxSpAについて陰性であり、第1のデータセットが、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択される3つ以上のバイオマーカーについての定量的データを含む、段階；ならびに第1のデータセットに基づいて該集団内の個体についての複数のMBDAスコアを決定する段階。前記方法は、以下の段階をさらに含む：該集団についての総計MBDA値を導出する段階；前記対象からのサンプルに関連した第2のデータセットを決定する段階であって、第2のデータセットが選択された該バイオマーカーを含む、段階；前記対象についてのMBDAスコアを決定する段階；該対象のMBDAスコアと総計MBDA値を比較する段階；および該比較に少なくとも部分的に基づいて、該対象におけるaxSpAの疾患活動性を判定するか、または該対象におけるaxSpAを診断する段階。一態様では、バイオマーカーはVCA M-1、EGF、VEGF-A、IL-6、TNF-R1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、レプチン、レジスチン、SAA、およびCRPを含む。一態様では、前記データセットは、以下の段階を含む方法によって得られる：前記集団からのサンプルおよび前記対象からのサンプルを得る段階であって、サンプルが複数の分析物を含む、段階；該サンプルを試薬と接触させる段階；該試薬と該複数の分析物との間に複数の複合体を生成させる段階；ならびに、該複数の複合体を検出して該データセットを取得する段階であって、該データセットが前記バイオマーカーの定量的データを含む、段階。一態様では、前記対象のMBDAスコアは臨床的評価の予測となる。一態様では、臨床的評価は、以下からなる群より選択される：強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(BASFI)、Bath強直性脊椎炎全般スコア(BAS-G)、Bath強

20

30

40

50

直性脊椎炎計測指数(BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(RLDQ)、およびMRI。一態様では、前記方法は、以下の段階をさらに含む：前記対象から得られた第2のサンプルに関連した第3のデータセットを受け取る段階であって、前記対象から得られた前記サンプルと第2のサンプルが、異なる時点で該対象から得られている、段階；第3のデータセットから該対象の第2のMBDAスコアを決定する段階；および該対象の前記MBDAスコアと第2のMBDAスコアを比較してMBDAスコアの変化を決定する段階であって、該変化が、該対象におけるaxSpA活動性の変化または該対象におけるaxSpAの存在を示す、段階。一態様では、対象または対象の医療提供者がその診断に基づいて決定を下すことを可能にする情報を提供する報告書が、該対象または医療提供者に配布できるフォーマットで作成される。一態様では、対象はaxSpAに対する治療を受けており、前記方法は、以下の段階をさらに含む：第2の対象についての第2のMBDAスコアを決定する段階であって、第2の対象が第1の対象と同じ種であり、かつ第2の対象がaxSpAに対する治療を受けている、段階；前記対象のMBDAスコアを第2のMBDAスコアと比較する段階；および該スコア比較に基づいて第1の対象の治療効果を判定する段階。一態様では、axSpAは、nr-axSpAまたはASである。一態様では、進行性損傷は、脊柱または仙腸関節への損傷である。

【0010】

別の態様において、サンプルをスコア化するためのコンピュータ実装方法が提供される。この方法は、以下の段階を含む：第1の対象から得られた第1のサンプルに関連した第1のデータセットを受信する段階であって、第1のデータセットが、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択される3つ以上のバイオマーカーについての定量的データを含む、段階；ならびにコンピュータプロセッサによって、解釈機能(interpretation function)を用いて第1のデータセットから第1のMBDAスコアを決定する段階であって、第1のMBDAスコアが、対象におけるaxSpAの疾患活動性の分類、対象におけるaxSpAの診断、または進行性損傷のリスクの予測を提供する、段階。一態様では、該バイオマーカーはVCAM-1、EGF、VEGF-A、IL-6、TNF-R1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、レプチン、レジスチン、SAA、およびCRPを含む。一態様では、前記方法は、以下の段階をさらに含む：第1の対象から得られた第2のサンプルに関連した第2のデータセットを受信する段階であって、第1のサンプルと第2のサンプルが、異なる時点で第1の対象から得られている、段階；前記解釈機能を用いて第2のデータセットから第2のMBDAスコアを決定する段階；および第1のMBDAスコアと第2のMBDAスコアを比較してMBDAスコアの変化を決定する段階であって、該変化が、第1の対象における炎症性疾患活動性の変化または該対象におけるaxSpAの診断を示す、段階。一態様では、前記データセットは、以下の段階を含む方法によって得られる：前記集団からのサンプルおよび前記対象からのサンプルを得る段階であって、サンプルが複数の分析物を含む、段階；該サンプルを試薬と接触させる段階；該試薬と該複数の分析物との間に複数の複合体を生成させる段階；ならびに、該複数の複合体を検出して該データセットを取得する段階であって、該データセットが前記バイオマーカーの定量的データを含む、段階。一態様では、前記対象のMBDAスコアは臨床的評価の予測となる。一態様では、臨床的評価は、以下からなる群より選択される：強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(BASFI)、Bath強直性脊椎炎全般ス

10

20

30

40

50

コア(BAS-G)、Bath強直性脊椎炎計測指数(BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(RLDQ)、およびMRI。一態様では、対象または対象の医療提供者がその診断に基づいて決定を下すことを可能にする情報を提供する報告書が、該対象または医療提供者に配布できるフォーマットで作成される。一態様では、axSpAは、nr-axSpAまたはASである。一態様では、進行性損傷は、脊柱または仙腸関節への損傷である。

【0011】

別の態様においては、対象を治療する方法が提供される。この方法は、以下の段階を含む：対象におけるaxSpAの疾患活動性を分類するか、対象におけるaxSpAを診断するか、または進行性損傷のリスクを予測する段階；およびMBDAスコアに基づいてaxSpA治療レジメンを選択する段階。前記方法は、対象から採取された体液のサンプルを含む試験サンプルを提供する段階と、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択される3つ以上のバイオマーカーのサンプル濃度を測定する段階によって、疾患活動性を分類することを含む。分類はさらに、各バイオマーカーのサンプル濃度が、axSpAを示す対応する対照バイオマーカーの最低診断濃度よりも統計的に有意に高いかどうかを判定する段階と、対象からのバイオマーカーのサンプル濃度がaxSpAを示す最低診断濃度より統計的に有意に高いかどうかの判定に少なくとも部分的に基づいて、対象におけるaxSpAの疾患活動性を分類するか、または対象におけるaxSpAを診断する段階を含む。一態様では、前記方法は、前記axSpA治療レジメンを提供する段階を含む。一態様では、前記方法はさらに、前記MBDAスコアに基づいて治療に対する応答を判定する段階を含む。一態様では、前記方法はさらに、該MBDAスコアに基づいてaxSpA治療コースを決定する段階を含む。一態様では、axSpAは、nr-axSpAまたはASである。一態様では、進行性損傷は、脊柱または仙腸関節への損傷である。

【0012】

別の態様においては、対象のための定量的データを作成する方法が提供される。この方法は、以下の段階を含む：対象からの第1のサンプルに対して少なくとも1種類のイムノアッセイを実施して、定量的データを含む第1のデータセットを作成する段階であって、定量的データが少なくとも3つのバイオマーカーを表し、該少なくとも3つのバイオマーカーが、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(-ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)を含む群から選択され、対象が体軸性脊椎関節炎(axSpA)を有するか、またはaxSpAを有する疑いがある。別の態様では、該バイオマーカーはVCAM-1、EGF、VEGF-A、IL-6、TNF-R1、MMP-1、MMP-3、YKL-40、レプチン、レジスチン、SAA、およびCRPを含む。別の態様では、少なくとも1種類のイムノアッセイの実施は、以下の段階を含む：該バイオマーカーを含む第1のサンプルを得る段階；第1のサンプルを複数の異なる試薬と接触させる段階；該試薬と該バ

バイオマーカーとの間に複数の異なる複合体を生成させる段階；および該複合体を検出して該データを作成する段階。別の態様では、少なくとも1種類のイムノアッセイはマルチプレックスアッセイを含む。別の態様では、定量的データは臨床的評価の予測となる。別の態様では、臨床的評価は、以下からなる群より選択される：強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(BASFI)、Bath強直性脊椎炎全般スコア(BAS-G)、Bath強直性脊椎炎計測指数(BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(RLDQ)、およびMRI。別の態様では、axSpAは、nr-axSpA(X線所見なしの体軸性脊椎関節炎)または強直性脊椎炎(AS)である。

10

【図面の簡単な説明】

【0013】

当業者は、以下に記載する図面が説明のためのものにすぎないことを理解するであろう。図面は、本教示の範囲を決して限定するものではない。

【図1】ASDAS-ESR(左上)、ASDAS-CRP(右上)、mSASSS(左下)、およびBASDAI(右下)による12バイオマーカー-VECTRA(登録商標)DAパネルのMBDAの比較を示す。

【図2】疾患状態の他の尺度の成分であるASDASからの患者全般(左上)、BASDAIからの背部痛(右上)、BASFIからの夜間痛(左下)、およびBASFI自体(右下)による12バイオマーカー-VECTRA(登録商標)DAパネルのMBDAの比較を示す。

【図3】ピアソン相関係数に基づいたASDAS-ESR、ASDAS-CRP、およびmSASSSによる個々のバイオマーカーの比較を示す。

20

【図4】第2のアルゴリズムに基づいたASDAS-ESR、ASDAS-CRP、およびmSASSSによる個々のバイオマーカーの比較を示す。

【図5】ASDAS-ESRおよびASDAS-CRPによる個々のバイオマーカーCRP(左)およびSAA(右)のグラフ表示を示す。

【図6】ASDAS-ESRおよびASDAS-CRPによる個々のバイオマーカーIL-6(左)およびMDC(右)のグラフ表示を示す。

【図7】ASDAS-ESRおよびASDAS-CRPによる個々のバイオマーカーYK-40(左)およびTNF-R1(右)のグラフ表示を示す。

【図8】2つの異なるアルゴリズムによる活動性ASについてのVECTRA(登録商標)DAパネルを用いたAUROCを示す。

30

【図9】疾患活動性の異なるレベルを識別するMBDAスコアに対して第2のアルゴリズムを比較する。

【図10】ピアソン相関係数に基づいたASDAS-ESR、ASDAS-CRP、mSASSS、BASDAI、およびBASFIによる個々のバイオマーカーの比較を示す。

【図11】CRPに対するMBDAスコアのグラフ表示を示す。

【図12】個人または集団の炎症性疾患活動性を判定するために使用できるモデルを開発するための方法の一例を記載するフロー図である。

【図13】図12のモデルを用いて対象または集団の炎症性疾患活動性を判定するための方法の一例を記載するフロー図である。

40

【図14】コンピュータ(1600)のハイレベルブロック図である。チップセット(1604)に接続された少なくとも1つのプロセッサ(1602)が図示される。さらに、メモリ(1606)、記録デバイス(1608)、キーボード(1610)、グラフィックスアダプタ(1612)、ポインティングデバイス(1614)、およびネットワークアダプタ(1616)もチップセット(1604)に接続される。ディスプレイ(1618)はグラフィックスアダプタ(1612)に接続される。一態様では、チップセット(1604)の機能性がメモリコントローラハブ(1620)とI/Oコントローラハブ(1622)によって提供される。別の態様では、メモリ(1606)がチップセット(1604)の代わりにプロセッサ(1602)に直結される。記録デバイス(1608)は、ハードドライブ、コンパクトディスク読取専用メモリ(CD-ROM)、DVD、またはソリッドステート・メモリデバイスのような、データ保持が可能な任意のデバイスである。メモリ(1606)はプロセッサ(1602)で用いられる

50

命令とデータを保持する。ポインティングデバイス(1614)はマウス、トラックボール、または他のタイプのポインティングデバイスであってよく、コンピュータシステム(1600)にデータを入力するためにキーボード(1610)と組み合わせて用いられる。グラフィックスアダプタ(1612)はディスプレイ(1618)上に画像や他の情報を表示する。ネットワークアダプタ(1616)はコンピュータシステム(1600)をローカルまたはワイドエリアネットワークに接続する。

【発明を実施するための形態】

【0014】

さまざまな態様の説明

本教示のこれらおよび他の特徴は本明細書の説明からより明らかになるだろう。本教示はさまざまな態様と関連して説明されるが、本教示はそのような態様に限定されるものではない。反対に、当業者には理解されるように、本教示はさまざまな代替、改変、および均等物を包含する。

10

【0015】

本教示は全体として、例えばaxSpAのような、炎症性疾患および/または自己免疫疾患を有する対象に関連した、疾患活動性を判定または評価する上で有用な、バイオマーカーの診断用途に関する。

【0016】

本明細書中で用いる用語のほとんどは、当業者がそれらの用語に帰属すると考えている意味を有する。本明細書で具体的に定義された用語は、全体としては本教示の文脈において提供される意味を有し、当業者によって一般的に理解されているとおりである。当技術分野で理解されている用語または語句の定義と、本明細書で具体的に教示される用語または語句の定義との間にコンフリクトが生じる場合は、本明細書が優先するものとする。本明細書および添付の特許請求の範囲で用いる単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上明確に別途示されない限り、複数形で指示されるものを含むことに留意する必要がある。

20

【0017】

定義

「精度」とは、測定値または計算値がその実際の値に一致する度合いのことである。臨床試験における「精度」は、実際の結果(真陽性または真陰性、ここでは対象が、それぞれ、疾患を持つとして、または健康/正常として、正しく分類される)と、誤って分類された結果(偽陽性または偽陰性、ここでは対象が、それぞれ、疾患を持つとして、または健康/正常として、誤って分類される)との比率に関係する。「精度」(いくつかは精度の尺度の例である)に関する他の用語には、例えば、「感度」、「特異性」、「陽性適中度(PV)」、「AUC」、「陰性適中度(NPV)」、「尤度」および「オッズ比」が含まれる。「解析精度」は、本教示の文脈においては、測定プロセスの再現性および予測可能性をさす。解析精度は例えば次のような測定にまとめることができる：変動係数(CV)の測定、ならびに異なる時点での、または異なる評価者、ユーザー、機器および/または試薬を用いた、同一のサンプルまたは対照の一致および校正の試験。新しいバイオマーカーを評価する上での考慮事項の概要については、例えば、R. Vasan, Circulation 2006, 113(19):2335-2362を参照されたい。

30

40

【0018】

用語「アルゴリズム」は、連続的であろうと分類別であろうと、1つまたは複数の入力またはパラメータを受け取って、出力値、指標、指標値またはスコアを生成する、あらゆる式、モデル、数式、アルゴリズム的、解析的もしくはプログラムされたプロセス、あるいは統計的手法または分類解析を包含する。アルゴリズムの例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：比率、和、指数または係数などの回帰演算子、バイオマーカー値の変換と正規化(年齢、性別、民族性などの臨床パラメータに基づく正規化スキームを含むが、これらに限定されない)、規則とガイドライン、統計的分類モデル、および集団に向けられたニューラルネットワーク。さらに、バイオマーカーとの関連で用い

50

られるものは、(a)対象サンプルで検出されたバイオマーカーのレベルと(b)それぞれの対象の疾患活動性のレベルとの関係を決定するための、線形および非線形方程式ならびに統計的分類解析である。

【0019】

本教示における「ALLMRK」は、バイオマーカーの特定のグループ、パネルまたはセットをさし、用語「バイオマーカー」は本明細書で定義される。本教示の特定の態様のバイオマーカーがタンパク質である場合、本明細書中で用いる遺伝子の記号および名称はこれらの遺伝子のタンパク質産物をさすと理解すべきであり、そしてこれらの遺伝子のタンパク質産物は、これらの遺伝子のタンパク質アイソフォームの配列が本明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、そのようなタンパク質アイソフォームを含むものである。バイオマーカーが核酸である場合、本明細書中で用いる遺伝子の記号および名称はこれらの遺伝子の核酸(DNAまたはRNA)をさすべきであり、そしてこれらの遺伝子の核酸は、これらの遺伝子の転写変異体が本明細書に具体的に記載されているかどうかにかかわらず、そのような転写変異体を含むものである。本教示のALLMRKグループは以下からなるマーカーのグループであり、ここでマーカー名の終わりのカッコ内の名称または記号は一般に、知られている場合は遺伝子名、または別名をさす：カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮成長因子(ウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1A、またはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮成長因子A(VEGFA)。

10

20

【0020】

本教示の文脈において用語「分析物」とは、測定される任意の物質を意味し、バイオマーカー、マーカー、核酸、電解質、代謝産物、タンパク質、糖、炭水化物、脂肪、脂質、サイトカイン、ケモカイン、成長因子、タンパク質、ペプチド、核酸、オリゴヌクレオチド、代謝産物、突然変異体、変異体、遺伝子多型、改変体、断片、サブユニット、分解産物および他の要素を含むことができる。簡略化するために、遺伝子のみならず、遺伝子産物/タンパク質をも意味するために、標準的なタンパク質記号を用いるのではなく、標準的な遺伝子記号が全体にわたって用いられる；例えば、本明細書中で用いるVEGFAは遺伝子VEGFAとタンパク質VEGFAをも意味することができる。一般に、本明細書では分析物の名称および記号からハイフンが省略される(IL-6 = IL6)。

30

【0021】

「解析(分析)する」には、サンプル中の分析物のレベルを測定することによって、サンプルに関連した値または値のセットを決定することが含まれる。「解析(分析)する」はさらに、そのレベルを、同じ対象または他の対象(複数可)由来のサンプルまたはサンプルのセット中の成分レベルと比較することを含み得る。本教示のバイオマーカーは、さまざまな方法によって解析することができる。いくつかのそうした方法として、限定するものではないが、血清タンパク質、糖、代謝産物または他の分析物のレベルを測定すること、酵素活性を測定すること、および遺伝子発現を測定することが挙げられる。こうした方法のいくつかは、本明細書に開示される少なくともある最小数の試験バイオマーカーを診断剤として含むバイオマーカーのパネルを解析することを含み、そのような試験バイオマーカーは、全パネルの少なくともある最小比率を表し、かつ/または該パネルの測定レベルから導出される診断試験値/スコアに少なくともある最小重みを提供する。

40

【0022】

用語「抗体」とは、必要とされる選択性をもって他のものと可逆的に結合する任意の免疫グロブリン様分子を指す。したがって、この用語には、本教示のバイオマーカーと選択

50

的に結合することができる、任意のそのような分子が含まれる。この用語は、抗原上に存在するエピトープと結合できる免疫グロブリン分子を含む。この用語は、モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体などの完全な免疫グロブリン分子だけでなく、抗体アイソタイプ、組換え抗体、二重特異性抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、抗イディオタイプ(抗ID)抗体、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、融合タンパク質抗体フラグメント、免疫グロブリンフラグメント、Fvフラグメント、一本鎖Fvフラグメント、ならびに免疫グロブリン配列を含むキメラ、および必要とされる選択性の抗原認識部位を含む上記のいずれかの改変体をも含むことを意図している。

【0023】

「自己免疫疾患」は、体内に通常存在する物質および組織に対する免疫反応の結果として生じる、本明細書で定義される任意の疾患を包含する。自己免疫疾患であると疑われるまたは知られている疾患の例としては、以下が挙げられる：関節リウマチ、若年性特発性関節炎、血清反応陰性脊椎関節炎、体軸性脊椎関節炎(axSpA)、X線所見なしの体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫肝炎、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、セリアック病、クローン病、皮膚筋炎、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、橋本病、特発性血小板減少性紫斑病、IgA腎症、若年性特発性関節炎、川崎病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、多発性筋炎、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、強皮症、シェーグレン症候群、潰瘍性大腸炎、血管炎、ヴェーゲナー肉芽腫、側頭動脈炎、高安動脈炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、白血球破壊性血管炎、結節性動脈炎、チャグ・ストラウス症候群、および混合型クリオグロブリン血症血管炎。

【0024】

「強直性脊椎炎」または「AS」は、罹患した対象がX線所見ありの変化を有する体軸性脊椎関節炎の一形態である。ASは、脊柱の関節と骨盤の仙腸関節を侵し、完全な脊椎癒合をもたらすことが多い。

【0025】

「体軸性脊椎関節炎」または「axSpA」は、主な症状が背中での痛みである脊椎関節炎の一形態であり、X線所見ありの仙腸骨炎が存在しても存在しなくてもよい。X線で明確なX線所見ありの仙腸骨炎が存在する場合、この疾患はASとして下位分類され得る。axSpAのサブセットは、X線所見なしの(またはX線所見前の)体軸性脊椎関節炎(nr-axSpA)である。axSpAがあるのにASを示さない個体は、nr-axSpAを有すると分類される。nr-axSpAを有する個体は、それにもかかわらず、炎症性背部痛、仙腸関節周辺の炎症について陽性のMRI、HLA-B27陽性、腱付着部炎、ブドウ膜炎などのAS症状を示すことがある。

【0026】

本教示の文脈において「バイオマーカー」または「マーカー」は、限定するものではないが、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、タンパク質、ペプチド、核酸、オリゴヌクレオチド、および代謝産物、ならびにそれらの関連する代謝産物、突然変異体、アイソフォーム、変異体、遺伝子多型、改変体、断片、サブユニット、分解産物、要素、およびその他の分析物またはサンプル由来の指標を包含する。バイオマーカーはまた、変異タンパク質、変異核酸、コピー数の変化および/または転写変異体をも含むことができる。バイオマーカーはさらに、健康状態の非血液由来因子および非分析物生理学的マーカー、および/またはサンプル(例えば、体液などの生体サンプル)から測定されない他の因子もしくはマーカー、例えば臨床的評価のための臨床パラメーターおよび伝統的因子を包含する。バイオマーカーはまた、計算されるおよび/または数学的に生成されるあらゆる指標を含むことができる。バイオマーカーはまた、時間的傾向および時間差を含めて、上記の測定のいずれか1つ以上の組合せを含むことができる。

【0027】

本教示の文脈において「臨床的評価」、または「臨床データポイント」もしくは「臨床エンドポイント」とは、疾患活動性または重症度の尺度を指すことができる。臨床的評価は、所定の条件下で対象(複数可)由来のサンプル(またはサンプルの集団)の評価から得ら

10

20

30

40

50

れるスコア、値、または値のセットを含むことができる。臨床的評価はまた、対象が記入する質問票であってもよい。臨床的評価はまた、バイオマーカーおよび/または他のパラメーターによって予測することが可能である。当業者には理解されるように、axSpAまたはASの臨床的評価は、例として、次の項目の1つ以上を、限定なしに、含むことができる：強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(SASSS)、修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)、強直性脊椎炎のQOLスケール(ASQOL)、Bath強直性脊椎炎疾患活動性指数(BASDAI)、Bath強直性脊椎炎機能指数(BASFI)、Bath強直性脊椎炎全般スコア(BAS-G)、Bath強直性脊椎炎計測指数(BASMI)、Dougados機能指数(DFI)、脊椎関節症についての健康評価質問票(HAQ-S)、改訂Leeds障害質問票(RLDQ)、およびMRI。

【0028】

本教示の文脈において用語「臨床パラメーター」は、対象の健康状態のあらゆる尺度を包含する。臨床パラメーターを用いて、対象の疾患活動性の臨床的評価を得ることが可能である。臨床パラメーターとしては、限定するものではないが、以下を挙げることができる：治療レジメン(従来型の製剤または生物学的製剤、ステロイド剤などを問わずに、療法を含むが、これらに限定されない)、脊柱および仙腸関節への損傷、X線画像の変化および他のイメージング、性別/性、年齢、人種/民族、罹病期間、拡張期および収縮期血圧、安静時の心拍数、身長、体重、体格指数、家族歴、CCP状態(すなわち、対象が抗CCP抗体陽性であるか、陰性であるか)、CCP力価、RF状態、RF力価、ESR、CRP力価、閉経状態、ならびに喫煙者/非喫煙者であるか。

【0029】

「臨床的評価」と「臨床パラメーター」は互いに排他的な用語ではない。これら2つのカテゴリーのメンバーには重複が存在し得る。例えば、CRP力価は疾患活動性の臨床的評価として用いられる；あるいは、それは対象の健康状態の指標として用いられ、したがって、臨床パラメーターとして役立つ。

【0030】

用語「コンピュータ」とは、当技術分野で一般に知られた意味を有する；すなわち、一連の命令に従ってデータを操作するためのマシンである。例示目的のみのために、図14はコンピュータ(1600)のハイレベルブロック図である。「コンピュータ」は図14に示したものと異なるコンポーネントおよび/または他のコンポーネントを持つことができる。さらに、コンピュータ1600は特定の示されたコンポーネントを持たなくてもよい。その上、記録デバイス(1608)はローカルであってよく、かつ/またはコンピュータ(1600)から遠く離れていてもよい(例えば、記録エリアネットワーク(SAN)内で具体化される)。コンピュータ(1600)は変更可能であり、本明細書に記載する機能を提供するためのコンピュータプログラムモジュールを実行するように適合されることができる。本明細書中で用いる用語「モジュール」とは、指定された機能を提供するために利用されるコンピュータプログラムのロジックをさす。したがって、モジュールはハードウェア、ファームウェアおよび/またはソフトウェアに実装することができる。一態様では、プログラムモジュールが記録デバイス(1608)に格納され、メモリ(1606)にロードされ、そしてプロセッサ(1602)によって実行される。本明細書に記載するエンティティの態様は、本明細書に記載したものの以外の他のモジュールおよび/または異なるモジュールを含むことができる。さらに、モジュールに帰せられる機能は、他の態様では他のモジュールまたは異なるモジュールによって実行することができる。また、この説明では、明瞭さと利便性の目的のために、用語「モジュール」を省略することがある。

【0031】

本教示における用語「サイトカイン」とは、免疫系の特定の細胞から分泌される物質であって、細胞間で局所的にシグナルを伝送し、したがって他の細胞に影響を与える物質である。用語「サイトカイン」は「成長因子」を包含する。「ケモカイン」もサイトカインである。それらは細胞において走化性を誘導することができるサイトカインのサブセットである；したがって、それらは「走化性サイトカイン」の別名でも知られている。

【0032】

10

20

30

40

50

カルプロテクチンは、遺伝子記号S100A8およびS100A9の2つのタンパク質サブユニットを含むヘテロポリマーである。ICTPはI型コラーゲンのカルボキシ末端ペプチド領域であり、成熟I型コラーゲンの分解中に遊離する。I型コラーゲンは組織中に繊維として存在する；骨では、I型コラーゲン分子が架橋されている。ICTPペプチドは血液中では免疫化学的にインタクトである。(I型コラーゲン遺伝子については、HUGO遺伝子命名委員会、公式記号COL1A1を参照されたい；以下の別名でも知られる：O14； 1タイプIコラーゲン；コラーゲン 1鎖タイプI；皮膚、腱および骨のコラーゲン、 1鎖；およびプロ- 1コラーゲンタイプ1)。ケラタン硫酸(KS、またはケラト硫酸)は個別の遺伝子の産物ではなく、いくつかの硫酸化グリコサミノグリカンのいずれかをさす。それらは中枢神経系で合成され、そして特に軟骨と骨に見いだされる。ケラタン硫酸は大型の高度に水和された分子であり、関節では機械的衝撃を吸収するクッションとしての機能を果たすことができる。

10

【0033】

「データセット」は、所望の条件下でのサンプル(またはサンプルの母集団)の評価から得られた数値のセットである。データセットの値は、例えば、サンプルから実験的に測定値を取得し、これらの測定値からデータセットを構築することによって；あるいは、検査所などのサービスプロバイダから、またはデータセットが格納されているサーバーまたはデータベースから、データセットを取得することによって、得ることができる。

【0034】

本教示の特定の態様では、値のデータセットは、少なくとも3つのバイオマーカーを測定することによって決定される。このデータセットは本教示に従って解釈関数に用いられ、対象の炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供するMBDAスコア(以下の定義「MBDAスコア」を参照)が得られる。axSpAまたはASとの関連で、このデータセットから導出されたMBDAスコアはまた、以下の実施例に示されるように、高度の関連性で臨床評価を予測するのに有用である。

20

【0035】

本明細書で使用する用語「診断」または「診断する」とは、個体が所与の疾患または病態に罹患している可能性があるかどうかについての判定を行う方法を指す。当業者は、多くの場合、1つ以上の診断指標、例えばバイオマーカーに基づいて診断しており、バイオマーカーの存在、非存在、量または変化が病態の存在、重症度または非存在を示す。他の診断指標には、患者の病歴；身体的症状、例えば、原因不明の体重減少、発熱、疲労、痛み、もしくは皮膚の異常；表現型；遺伝子型；または環境もしくは遺伝的要因が含まれる。axSpAの診断は、それぞれ、axSpAを示す1つ以上の診断指標の評価に基づく。axSpAの診断の指標とみなされる各要因または症状は、該疾患に排他的に関連する必要はない；例えば、診断要因または症状から推測され得る鑑別診断(differential diagnosis)が存在し得る。同様に、axSpAを示す要因または症状がaxSpAを持たない個体に存在する場合もあり得る。「診断」という用語は、100%の正確さで病態の発症を予測する能力、あるいは病態の発症がどちらかといえば起こる可能性が高いこと、を指すものではない。代わりに、用語「診断」は、特定の経過または結果が起こるであろう、すなわち、所与の特性、例えば診断指標の存在またはレベル、を示す患者では、その特性を示さない個体と比較したとき、ある経過または結果がより起こりやすい、という蓋然性の増加を指すことを当業者は理解するであろう。診断方法は、ある経過または結果が所与の特性を示す患者でより起こりやすいかどうかを判定するために、独立して、または当技術分野で公知の他の診断方法と組み合わせて、使用することができる。用語「モニタリングする」もしくは「モニタリング」または「評価する」は、その共用部分(common usage)を有し、とりわけ、疾患の開始または進行の観察を指すことができる。

30

40

【0036】

本教示の文脈において用語「疾患」は、例えば身体の無秩序なまたは正しく機能しない臓器、部分、構造または系に出現して、例えば遺伝子のエラーもしくは発生上のエラー、感染、毒物、栄養の不足もしくはアンバランス、毒性、または不利な環境要因から生じる、あらゆる障害、病態、病気、不調などを包含する。

50

【0037】

治療薬は従来型のものまたは生物学的なものであり得る。一般に従来型と見なされる治療薬の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：MTX、アザチオプリン(AZA)、ブシラミン(BUC)、クロロキン(CQ)、シクロスポリン(CSA、またはサイクロスポリン)、ドキシサイクリン(DOXY)、ヒドロキシクロロキン(HCQ)、筋内注射金製剤(IM金製剤)、レフルノミド(LEF)、レボフロキサシン(LEV)、スルファサラジン(SSZ)、セルトリズマブ、JAK阻害剤、およびアプレミラスト(apremilast)。その他の従来型治療薬の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：フォリン酸、D-ペニシラミン、金オーラノフィン、金オーロチオグルコース、金チオマレート、シクロホスファミド、およびクロラムブシル。生物学的治療薬(または生物学的製剤)の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：腫瘍壊死因子(TNF)分子を標的とする生物学的製剤およびTNF阻害剤、例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトおよびゴリムマブ。生物学的治療薬の他のクラスには、IL-1阻害剤、例えばアナキナラ、T細胞モジュレーター、例えばアパタセプト、B細胞モジュレーター、例えばリツキシマブ、およびIL-6阻害剤、例えばトシリズマブ、ならびにIL-12/23、IL-17およびIL-23に対する薬剤が含まれる。

10

【0038】

本教示の文脈において「炎症性疾患」は、病原体、損傷細胞、刺激物、抗原のような刺激を含むがこれらに限定されない有害な刺激に対する、および自己免疫疾患の場合には体内に通常存在する物質または組織に対する、血管組織の生物学的応答から生じる、本明細書で定義される任意の疾患を、限定することなく、包含する。炎症性疾患の例としては、axSpA、AS、RA、アテローム性動脈硬化、喘息、自己免疫疾患、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患、再灌流障害、移植による拒絶反応、および血管炎が挙げられる。

20

【0039】

本明細書で使用する「解釈機能」は、観測データのセットを、特に興味深い意味のある決定に変換することを意味する；例えば、解釈機能は、観測されたバイオマーカーデータのデータセットを、疾患活動性または対象の病状の意味のある決定に変換するために、1つ以上の統計的アルゴリズムを利用することによって生み出される予測モデルであり得る。

【0040】

「最低診断濃度」は、疾患フリーの正常な機能に対応する濃度範囲と免疫障害を反映する濃度との間の限界を規定する分析物または分析物のパネルの濃度である。

30

【0041】

本教示の文脈において「測定する」もしくは「測定」または「検出する」とは、臨床サンプルまたは対象由来のサンプル中の物質の存在、不在、分量、量、または有効量、例えばそのような物質の濃度レベル、を決定すること、あるいは対象の臨床パラメーターの値または分類を評価することを意味する。

【0042】

本教示の文脈において「マルチバイオマーカー疾患活動性指数スコア」、「MBDAスコア」、「疾患活動性スコア」、「スコア」、または単に「MBDA」は、対象における炎症性疾患活動性または炎症性疾患の状態の定量的尺度を提供するために定量的データを使用するスコアである。特別に選択されたバイオマーカーからの、例えば開示されたバイオマーカーのセットからの、データのセットは、MBDAスコアを導くために本教示に従って解釈機能に入力される。解釈機能は、いくつかの態様では、統計的アルゴリズムに基づく予測または多変量モデリングから作成することができる。解釈機能への入力、開示されたセットのバイオマーカーの2つ以上を試験した結果を、単独でまたは本明細書でも説明される臨床パラメーターおよび/もしくは臨床的評価と組み合わせ、含むことができる。特定の態様では、スコアは、単一の成分、パラメーターまたは評価から導き出すことができる一方で、他の態様では、スコアは、複数の成分、パラメーターおよび/または評価から導

40

50

き出すことができる一方で、他の態様では、スコアは、複数の成分、パラメーターおよび/または評価から得ることができる。本教示のいくつかの態様では、MBDAスコアは自己免疫疾患活動性の定量的尺度である。いくつかの態様では、MBDAスコアはaxSpA疾患活動性の定量的尺度である。「スコアの変化」は、例えば1つの時点から次の時点までの、スコアの絶対的な変化、またはスコアの変化パーセント、または単位時間あたりのスコアの変化(例えば、スコアの変化率)を指すことができる。本明細書で使用するMBDAは、体軸性脊椎関節炎に適用されるVECTRA(登録商標)DA様スコアを指すことができる。

【0043】

本教示の文脈において「性能」は、例えば、モデル、アルゴリズム、または診断もしくは予後検査の質および全体的な有用性に関する。モデルまたは検査性能において考慮すべき事項には、限定するものではないが、検査の臨床精度および解析精度、試薬および各種成分の安定性などの使用特性、モデルまたは検査の使いやすさ、健康価値または経済的価値、ならびに検査の各種試薬および成分の相対的コストが含まれる。

10

【0044】

「集団」は、同様の指定された特性の対象をグループ化したものである。グループ化は、例えば、限定するものではないが、臨床パラメーター、臨床的評価、治療レジメン、疾患状態(例えば、病気があるまたは健康)、疾患活動性のレベルなどによることが考えられる。集団間で疾患活動性を比較する際にMBDAスコアを用いる場合には、集計値が、例えば縦断的研究における特定の時点で、集団の対象の観測MBDAスコアに基づいて決定され得る。集計値は、例えば個々のデータポイントのコレクションから意味のある集計値に到達するための、当技術分野で知られた有用な、いずれかの数式または統計式に基づくことができる；例えば、平均値、中央値、平均値の中央値など。

20

【0045】

「予測モデル」、この用語は本明細書では「多変量モデル」または単に「モデル」と同義的に用いられるが、それはデータのセットを分類するための1つまたは複数の統計的アルゴリズムを用いて開発された数学的構築物である。用語「予測する」は、データポイントを生成するために通常または別途必要とされる臨床診断の手順を実際に行うことなく、データポイントの値を生成することをさす；このモデルに関連して用いられる「予測する」は、特定の結果を予測するモデルの能力をさすだけでなく理解されるべきでない。予測モデルは解釈関数を提供することができる；例えば、予測モデルは、観測データのデータセットを疾患活動性または対象の疾患状態の意味のある値に変換する1つまたは複数の統計的アルゴリズムまたは方法を利用することによって、作成することができる。モデル開発に有用な統計的ツールのいくつかの例については、「MBDAスコアの計算」を参照されたい。

30

【0046】

「予後」は、疾患の起こり得る転帰についての予測である。予後の推定は、例えば対象のための適切な治療レジメンを決定する上で、有用である。

【0047】

本教示において用いる「定量的データセット」とは、例えば対象サンプル中の複数のバイオマーカー(例えば、2つ以上)の検出および複合測定から導かれるデータをさす。定量的データセットは疾患状態の識別、モニタリングおよび治療に用いられ、そして対象の生物学的状態を特徴づける際に用いられる。対象となる疾患状態または生理学的状態に応じて異なるバイオマーカーを検出することが可能である。

40

【0048】

本明細書で使用する「報告書」は、チャート、グラフ、プロット、表、または所与の医学的検査もしくは医学関連検査に適用されるデータの重要性を明示する要約情報を含めて、生データ形式のまたはその重要性に関して解析された、書面形式または電子形式のデータ(表示されるかどうかを問わない)を指す。

【0049】

本教示の文脈において「サンプル」とは、対象から単離された任意の生物学的サンプルをさす。サンプルには、限定することなく、以下が含まれる：単一の細胞または複数の細

50

胞、細胞の断片、体液のアリコート、全血、血小板、血清、血漿、赤血球、白血球、内皮細胞、組織生検、滑液、リンパ液、腹水、および間質液または細胞外液。用語「サンプル」はまた、細胞間の空間にある液体、例えば歯肉溝滲出液、骨髓、脳脊髄液(CSF)、唾液、粘液、痰、精液、汗、尿、または他のいずれかの体液を包含する。「血液サンプル」は、全血またはその画分、例えば血液細胞、赤血球、白血球、血小板、血清および血漿をさすことができる。サンプルは、限定するものではないが、以下を含む手段によって対象から取得することができる：静脈穿刺、排泄、射精、マッサージ、生検、針吸引、洗浄(lavage)、擦過、外科的切開、または当技術分野で知られた介入もしくは他の手段。

【0050】

本教示の文脈において「統計的に有意」とは、観測された変化が偶然のみによって生じると予想されること(例えば、「偽陽性」)を上回ることを意味する。統計的有意性は当技術分野で周知のさまざまな方法のいずれかによって判定することができる。統計的有意性の一般的に用いられる尺度の例はp値である。p値は特定のデータポイントに等しい所定の結果を得る確率を表し、ここで、そのデータポイントは偶然のみの結果である。結果は、多くの場合、0.05以下のp値で高度に有意(偶然ではない)と見なされる。

【0051】

本教示の文脈において「対象」は一般的に哺乳類である。対象は患者であり得る。本明細書中で用いる用語「哺乳類」には、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、マウス、ラット、ウシ、ウマ、およびブタが含まれるが、これらに限定されない。ヒト以外の哺乳類は有利には、炎症の動物モデルを表す対象として使用される。対象は雄性または雌性であってよい。対象は、炎症性疾患をもつと以前に診断または確認された者であり得る。対象は、炎症性疾患の治療的介入をすでに受けた者、または受けている者であり得る。対象はまた、炎症性疾患をもつと以前に診断されていない者であり得る；例えば、対象は、炎症状態の1つまたは複数の症状もしくは危険因子を示す者、または炎症状態の症状もしくは危険因子を示さない対象、または炎症性疾患について無症状である対象であり得る。

【0052】

本明細書中に記載される「治療レジメン」、「治療法」または「治療」は、それが生物学的、化学的、物理的、またはそれらの組合せであろうとなかろうと、対象の状態を維持する、改善する、向上させる、または他の方法で改変することを目的とした、対象のあらゆる臨床管理および介入を包含する。これらの用語は本明細書では同義的に用いられる。治療には、限定するものではないが、以下が含まれる：予防薬または治療用化合物(従来型および新規のDMARD、生物学的DMARD、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えばCOX-2選択的阻害剤、およびコルチコステロイドを含む)の投与、運動療法、理学療法、食事の変更および/または補充、肥満外科的介入、医薬品および/または抗炎症薬(処方箋または店頭販売)の投与、ならびに疾患を予防する、その発症を遅らせる、または疾患を改善するのに有効と当技術分野で知られている他のいずれかの治療。「治療への応答」には、生物学的、化学的、物理的、またはこれらの組合せであろうとなかろうと、先に記載した治療のいずれかへの対象の応答が含まれる。「治療コース」は、特定の治療または治療レジメンの投与量、持続期間、程度などに関係する。

【0053】

疾患の診断、予後、または評価における本教示の使用 モデル開発プロセス

対象または集団の炎症性疾患活動性を判定するための予測モデルを開発する例示的な方法は、図12のフロー図(200)により示される。本明細書に記載するような、代表的な集団からのバイオマーカーのデータが取得される(202)。このバイオマーカーデータは、1つまたは複数の時点からの代表的な対象または集団の治療介入または観測を含む、前向き調査、後ろ向き調査、横断的調査、または縦断的調査などの、さまざまな方法を介して得ることができる。バイオマーカーデータは単一の調査または複数の調査から取得し得る。対象および集団のデータは一般的に、対象の疾患状態および/または臨床的評価に関するデータを含み、これらのデータが本教示で用いるアルゴリズムを訓練および検証するために用

10

20

30

40

50

いられ、その場合に、本明細書に記載のバイオマーカの値は所望の臨床測定値と相関関係がある。

【0054】

代表的集団のデータセット内のデータはその後、以下で説明されるバイオマーカの選択に用いられるモデルの要件に適合するように作成される(204)。データ作成のさまざまな方法、例えば変換、正規化、およびギャップ-フィル技術(最近隣内挿法または他のパターン認識技法を含む)を用いることができる。種々のモデルタイプに有用なデータ作成法は当技術分野でよく知られている。

【0055】

バイオマーカはその後、炎症性疾患活動性を判定するモデルの訓練で用いるために選択される(206)。この選択の情報を与えるために種々のモデルを用いることができ、そしてバイオマーカデータは最も再現性のある結果を提供するデータセットから選択される。バイオマーカの性能を評価する方法には、例えば、ブートストラップ法および交差検証法が含まれる。

10

【0056】

バイオマーカが選択された後に、炎症性疾患活動性を判定するために使用するモデルを選択することができる。予測モデルを設計する上で有用な統計的手法の具体例については、「MBDAスコアの計算」を参照されたい。

【0057】

データセットと共に用いられる特定の選択モデルでは、バイオマーカは、すべての候補マーカ間のバイオマーカのランキング、モデルにおけるバイオマーカの統計的有意性、およびバイオマーカがモデルに追加されるときモデル性能の改善のような基準に基づいて、選択することができる。統計的有意性の検定には、例えば、相関検定、t検定、および分散分析(ANOVA)が含まれる。モデルには、例えば、回帰木および線形モデルなどの回帰モデル、ならびにロジスティック回帰、ランダムフォレスト、SVM、ツリーモデル、およびLDAなどの分類モデルが含まれる。これらの例は本明細書で説明される。

20

【0058】

個々のバイオマーカが単独では炎症性疾患活動性を示さない場合には、バイオマーカの組合せを選択モデルに適用することができる。単変量バイオマーカ選択の代わりに、例えば、多変量バイオマーカ選択が用いられる。多変量バイオマーカ選択に有用なアルゴリズムの一例は再帰的な特徴選択アルゴリズムである。単独では炎症性疾患活動性の良好な指標とならないバイオマーカは、モデルへの多変量入力において、他のバイオマーカと組み合わせるとき、指標としてまだ有用であり得る。なぜならば、各バイオマーカは、単独になった場合には情報価値がないと考えられる組合せに、追加の情報をもたらす可能性があるからである。

30

【0059】

次に、選択、訓練および検証が疾患活動性を評価するためのモデルで実施される(208)。モデルは、本明細書に記載されるような、さまざまな性能および/または精度の基準に基づいて選択することができる。データセットを種々のモデルに適用することによって、それらの結果は最高のモデルを選択するために用いられ、同時にそのモデルは、どのバイオマーカが炎症性疾患活動性にとって統計的に有意であるかを判定するために使用される。モデルとバイオマーカの組合せは、さまざまなデータセットで比較し検証することが可能である。比較と検証は、特定のモデルを訓練および/または選択するために、繰り返し行うことができる。

40

【0060】

図13は、対象または集団の炎症性疾患活動性を判定するために上で開発されたモデルを用いる例示的な方法(250)のフロー図である。バイオマーカのデータは(252)で対象から得られる。このデータは、健康診断、対象による自己報告、臨床検査、医療記録およびチャートを含むがこれらに限らない、さまざまな手段により得ることができる。対象のデータはその後、図12で選択および訓練された特定のモデルに基づいて、変換、log、正規化

50

などにより作成される(254)。次にデータは評価用のモデルに入力され(256)、このモデルは指標値(258)、例えばMBDAスコア、を出力する。対象のバイオマーカーを評価しかつMBDA値を出力するためにモデルがどのように使用されるかの例は本明細書に提供される。

【0061】

本教示のいくつかの態様において、開示されたバイオマーカーグループは、本明細書に記載するように、MBDAスコアの導出に使用することができる。そのMBDAスコアは、炎症性疾患および自己免疫疾患、例えばaxSpAの疾患状態および/または疾患活動性の診断、予後およびモニタリングを提供するために使用し得る。特定の態様では、MBDAスコアがaxSpAの疾患状態および/または疾患活動性の診断、予後およびモニタリングを提供するために用いられる。

10

【0062】

対象の炎症性疾患の状態を確認することは、その疾患の予後診断を可能にし、ひいては、より進行した疾患状態への対象の進行を遅らせる、抑制するまたは防止するために、さまざまな治療レジメンを、情報に基づいて選択すること、開始すること、調整すること、または増やすこともしくは減らすことを可能にする。いくつかの態様では、したがって、対象は、彼らのMBDAスコアの決定に少なくとも部分的に基づいて、特定のレベルの炎症性疾患活動性を有する、および/または特定の疾患状態にある、と確認され、そして炎症性疾患のさらなる進行を防止するまたは遅延させるために、本明細書で定義されるような治療を開始するまたは加速するために選択され得る。他の態様では、MBDAスコアにより特定のレベルの炎症性疾患活動性を有する、および/または炎症性疾患の特定の状態にある、と確認された対象は、改善または寛解が対象に見られる場合、その治療を減らすまたは中止するために選択され得る。

20

【0063】

脊柱および仙腸関節の破壊プロセスの現在の速度を検出するために本教示に従って使用することができる血液ベースのバイオマーカーはまた、骨および軟骨の加速された損傷のリスクが最も高い対象を識別するための強力な予測的アプローチにも適用することができる。本教示のいくつかの態様では、開示されたバイオマーカーは、一連のMBDAスコアを得るために、さまざまな時点で(例えば、長期的に)採取された対象(複数可)のサンプルから測定することができ、その後、該スコアはさまざまな時点でX線学的結果と組み合わせることができ、こうして、疾患進行の測定値を提供するために使用することができる。MBDAスコアの関連性は、単一時点または長期的な階層線形モデルを作成しかつ正確さを確保するために多変量解析を用いて、相関(例えば、スピアマン相関)について統計的に解析され得る。それゆえ、血清バイオマーカーは、疾患進行のリスクと速度を推定し、かつaxSpAでの脊柱と仙腸関節の損傷を予測する際に、超音波、MRI、CT、およびX線学的結果に代わるものとして使用することができる。バイオマーカーを用いた予測モデルは、こうして、より積極的な治療を必要とする対象をより早期に識別するために、本教示に従って診断方法において使用することができ、それによって対象アウトカムを改善することが可能である。他の態様では、1対象からのMBDAスコアは、治療レジメンの選択もしくは有効性などの効果として、または治療レジメンに対する対象の応答の結果として、長期的傾向を観察するために、あるいは異なるレジメンに対する対象の応答を比較するために、互いに比較することができる。

30

40

【0064】

本教示は、開示されたバイオマーカーが、経時的に、例えば長期的に、疾患活動性の強力な予測因子であることを示す。これは臨床ケアの観点から重要な知見である。現時点では、診療所でaxSpAの疾患活動性を正確に測定して、経時的に追跡するために利用できる検査は皆無である。本教示のさまざまな態様から開発された検査は、疾患活動性のモニタリングおよび厳格な管理(Tight Control)の実施を容易にし、改善された疾患活動性の管理と改善された臨床的アウトカムをもたらすだろう。

【0065】

axSpAの早期かつ正確な診断の必要性に関して、axSpA治療の最近の進歩は、発症の最初

50

の数ヶ月以内にaxSpAの徹底した疾患管理の手段と最適な治療を提供しており、結果的に著しく改善されたアウトカムをもたらす。残念なことに、ほとんどの患者はこの狭い絶好の機会に最適な治療を受けておらず、その結果、不良なアウトカムと不可逆的な脊柱および仙腸関節の損傷を生じるが、これは一部には現在の診断臨床検査の限界が一因である。対象におけるaxSpAを診断する際には多くの困難が存在する。それは、一部には、初期の段階で症状を完全には識別できないためである。本教示のさまざまな態様では、axSpAを検出するための診断方法に有用なマルチバイオマーカーアルゴリズムが、開示されたバイオマーカーから導出され得る。本教示のこの態様は、axSpA診断の正確さとaxSpA検出の速度の両方を改善する可能性がある。

【0066】

疾患活動性の分類

本教示のいくつかの態様において、本明細書に記載するように導出されたMBDAスコアは、炎症性疾患活動性を、例えば高度、中程度、低度、または寛解と、分類または評価するために使用することができる。本教示のいくつかの態様では、自己免疫疾患活動性がそのように分類または評価され得る。他の態様では、axSpA疾患活動性がそのように分類または評価され得る。AS疾患を例として用いると、MBDAスコアはASの臨床的評価(例えば、ASDASスコア)と高い精度で良好に相関するので、AS疾患活動性のレベルを示すように、かつASDASスコアでAS活動性を格付けするために従来から確立されたカットオフと相関するように、MBDAカットオフスコアを所定のレベルに設定することができる。MBDAスコアは、例えばASの、炎症性疾患活動性の従来臨床的評価と良好に相関するため、本教示の他の態様では、対象または集団における骨損傷それ自体、それゆえに疾患進行を、MBDAスコアの使用および適用によって追跡することができる。言い換えると、本教示は、従来臨床的評価の代用として(例えば、代わりに)患者サンプルのMBDAスコアを決定することによって、損傷(および/または疾患進行)を検出または測定する方法を開示する。

【0067】

疾患活動性スコアの一例は、国際脊椎関節炎評価学会(Assessment of SpondyloArthritis International Society)によって開発されたASDASスコアである。このスコアには5つの基準の組合せが含まれる：患者が報告した背部痛の評価、朝のこわばりの持続、末梢関節の痛みおよび/または腫脹、一般的な健康問題、ならびに血清学的炎症マーカー(赤血球沈降速度(ESR)またはC反応性タンパク質(CRP))。例えば、Zochling, Arthritis Care & Research 63:S47-S58 (2011)を参照されたい。修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)は、腰椎および頸椎スコアの側面像の合計である、既知のX線画像のスコアリングシステムである。例えば、Creemers et al. Ann. Rheum Dis. 64:127-129 (2005)を参照されたい。

【0068】

疾患活動性はさらに、対象の脊柱および/または仙腸関節への進行性損傷のリスクを予測するために使用することができる。本明細書に記載されるように、axSpAは、nr-axSpAまたはASのいずれかに分類され得る。ASと相関する疾患活動性スコアは、脊柱および仙腸関節への進行性損傷のより高いリスクを示す。逆に、nr-axSpAと相関する疾患活動性スコアは、脊柱および仙腸関節への進行性損傷のより低いリスクを示す。

【0069】

開示されたバイオマーカーのこうした特性は、いくつかの目的に使用することができる。対象に特有の基準で、それらは疾患活動性の相対的レベルを理解するためのコンテキスト(context)を提供する。疾患活動性の格付けは、例えば、治療の判定および治療コースの設定へと臨床医を導くために、および/または対象が寛解状態にあることを臨床医に知らせるために、使用することができる。さらに、それは対象における疾患活動性の質的レベルをより正確に評価して文書化するための手段を提供する。それはまた、ある診療を受けている対象の集団間の臨床上の差異を評価する観点からも有用である。例えば、このツールを用いて、さまざまな治療法の相対的有効性を評価することが可能である。さらに、それは異なる診療間の臨床上の差異を評価する観点からも有用である。これにより、医師

10

20

30

40

50

は同僚がどのような世界的レベルの疾病管理を達成しているのかを判断することができ、かつ/または健康管理グループはコストと相対的有効性の両方についての異なる診療間でのそれらの結果を比較することができるだろう。

【0070】

本教示のいくつかの態様において、本明細書に記載するように導出されたMBDAスコアは、axSpA疾患活動性を、例えば高度、中程度、または低度と、格付けするために使用することができる。このスコアは、医師により選択された値のセットに基づいて変化させることができる。例えば、値が0~100の範囲を与えられ、2つのスコア間の差が少なくとも1ポイントの値になるように、スコアを設定することができる。その後、医師はその値に基づいて疾患活動性を割り当てることができる。例えば、いくつかの態様では、1~29のスコアは低度の疾患活動性を表し、30~44のスコアは中程度のレベルの疾患活動性を表し、45~100のスコアは高度の疾患活動性を表す。疾患活動性スコアは、そのスコアの範囲に基づいて変化し得る。例えば、0~200の範囲が利用される場合、1~58のスコアは低レベルの疾患活動性を表すことができる。差は、スコア範囲の可能性に基づいて決定され得る。例えば、0~100のスコア範囲を使用する場合、スコアの小さな差は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9または10ポイントの差であり得る；スコアの中程度の差は、約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29または30ポイントの差であり得る；大きな差は、約14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45または50ポイントの差であり得る。したがって、例として、医師は、スコアの小さな差を約6ポイントとして、スコアの中程度の差を約7~20ポイントとして、スコアの大きな差を約>20ポイントとして規定することができる。その差は、任意の単位で表され、例えば、パーセントポイント(percentage points)で表される。例えば、医師は、小さな差を約6パーセントポイントとして、中程度の差を約7~20パーセントポイントとして、大きな差を約>20パーセントポイントとして規定することができる。

10

20

【0071】

MBDAスコアは、いくつかの目的に使用することができる。対象に特有の基準で、それらは疾患活動性の相対的レベルを理解するためのコンテキストを提供する。疾患活動性のMBDA格付けは、例えば、治療の判定および治療コースの設定へと臨床医を導くために、および/または対象が寛解状態にあることを臨床医に知らせるために、使用することができる。さらに、それは対象における疾患活動性の質的レベルをより正確に評価して文書化するための手段を提供する。それはまた、ある診療を受けている対象の集団間の臨床上の差異を評価する観点からも有用である。例えば、このツールを用いて、さまざまな治療法の相対的有効性を評価することが可能である。さらに、それは異なる診療間の臨床上の差異を評価する観点からも有用である。これにより、医師は同僚がどのような世界的レベルの疾病管理を達成しているのかを判断することができ、かつ/または健康管理グループはコストと相対的有効性の両方についての異なる診療間でのそれらの結果を比較することができるだろう。MBDAスコアは、確立された疾患活動性評価との強い関連性を示すので、MBDAスコアは、対象の疾患活動性の程度および治療に対する応答をモニタリングするための定量的尺度を提供することができる。

30

40

【0072】

対象のスクリーニング

本教示の特定の態様はまた、さまざまな設定で対象集団をスクリーニングするために使用することができる。例えば、健康維持機構、公衆衛生団体または学校保健計画は、上記のように、治療介入を必要とする者を識別するために対象グループをスクリーニングすることができる。これらの教示の他の態様は、例えばある集団の臨床管理の有効性を判定する、または臨床管理のギャップを判定することを目的として、1以上の対象集団に関する疾患活動性データを収集して、全体として対象疾患状態を識別するために、使用することができる。保険会社(例えば、健康、生命、または障害)は、可能な介入の保険適用範囲を決定する過程で申込者のスクリーニングを要求する可能性がある。そのような集団スクリ

50

ーニングで収集されたデータは、特に炎症性疾患およびaxSpAなどの症状への臨床的進行に結びついたとき、例えば健康維持機構、公衆衛生計画および保険会社の業務において価値があるだろう。

【0073】

そのようなデータのレイまたはコレクションは、とりわけ、改善された医療サービス、費用対効果の高い医療、および改善された保険業務を提供するために、マシンが読み取り可能な媒体に格納されて、さまざまな健康関連データ管理システムで使用することができる。例えば、米国特許出願第2002/0038227号；米国特許出願第2004/0122296号；米国特許出願第2004/0122297号；および米国特許第5,018,067号を参照されたい。そのようなシステムは内部データ記録から直接、または本明細書でさらに詳述される1つまたは複数のデータ保管場所から遠隔的に、データにアクセス可能である。したがって、疾患に関連した雇用生産性の損失、身体障害および外科手術を減少させ、ひいては医療費を削減するために、集団の炎症性疾患の進行を管理することが重要である健康関連データ管理システムにおいて、本教示のさまざまな態様は、本明細書で定義されるバイオマーカーの測定値、および/またはそれらのバイオマーカー測定値から得られる疾患状態および活動性の評価を包含するデータレイの使用を含む改善を提供する。

10

【0074】

本教示の精度および性能の測定

本教示の性能はさまざまな方法のいずれかで評価することができる。本教示の態様の性能を評価することは、その態様(例えば、その態様は、診断であろうと予後判定であろうと、予測モデル、または検査、アッセイ、方法もしくは手順である)の精度の測定を提供することができる。この精度評価は、対象または集団の炎症性疾患の活動状態を判定する予測モデルまたは検査の能力に関係しうる。他の態様において、性能評価は、炎症性疾患がある対象とない対象を区別する際の予測モデルまたは検査の精度に関係する。他の態様では、その評価は、異なる時点での1対象の炎症性疾患の状態を区別する際の予測モデルまたは検査の精度に関係する。

20

【0075】

予測モデルまたは検査の区別能力は、対象が1つまたは複数のバイオマーカーのレベルに有意な変化を示すかどうかに基づくことができる。いくつかの態様では、有意な変化とは、本教示の文脈において、予測モデルによって生成されたMBDA式により計算されたMBDAスコアで表されるバイオマーカーの測定値が、本明細書に記載されるMBDA式に入力されたとき、それらのバイオマーカーの所定のMBDAカットオフポイント(または閾値)と異なっていることを意味しうる。したがって、異なるMBDAスコアに反映されるバイオマーカーのレベルの有意な変化は、その対象が炎症性疾患を有するか、または炎症性疾患の特定の状態もしくは重症度にあることを示すことができる。対象と健常者の間のバイオマーカーのレベルの差は、そうした比較が行われる態様において、好ましくは統計的に有意であり、そして1つまたは複数のバイオマーカーレベルの増加または1つまたは複数のバイオマーカーレベルの低下であり得る。本教示のいくつかの態様において、有意な変化とは、1つまたは複数のバイオマーカーのレベルの測定からMBDAスコアが導出され、そのスコアのみによって、それらのバイオマーカーの所定のカットオフポイント(または閾値)と比較することなく、対象が炎症性疾患を有するかまたは炎症性疾患の特定の状態にあることが示されることを意味しうる。さらに、解析精度および臨床精度の向上を達成するには、3つ以上のバイオマーカーの組合せをパネル内で一緒に用いて、MBDAスコアを得るための予測モデルから導出された数学的アルゴリズムと組み合わせることが必要になるかもしれない。

30

40

【0076】

すべての可能な閾値またはカットオフポイント値を包含する、曲線下面積(AUC)、特に受信者動作特性(ROC)曲線に関係するAUC、などの統計値の使用は、一般的に、予測モデルの性能を定量化するために使用される。許容される精度が規定され得る。本教示の特定の態様では、許容される精度は、ROC曲線のAUCが0.60以上であるものとすることができる。

50

【0077】

一般的に、関連する予測モデルまたは検査の精度(例えば、ROC曲線上のカットオフポイント)を規定し、許容されるAUC値を規定し、そして本教示のバイオマーカーの有効量を構成するものの相対濃度の許容範囲を決定することによって、当業者は、本教示のバイオマーカーを用いて、対象または集団の炎症性疾患活動性を、あらかじめ決められたレベルの予測可能性と性能で識別することが可能である。

【0078】

本教示のさまざまな態様において、複数のバイオマーカーからの測定値は、本明細書に記載される各種の統計解析およびモデリング技法を用いて、単一の値であるMBDAスコアにまとめることができる。MBDAスコアはASDASなどの確立された疾患活動性評価との強い関連性を示すので、MBDAスコアは対象の疾患活動性の程度および治療への応答をモニタリングするための定量的尺度を提供することができる。

10

【0079】

MBDAスコアの計算

本教示のいくつかの態様において、対象における炎症性疾患活動性は、炎症性疾患対象の血清中の3つ以上のバイオマーカーのレベルを測定し、次に、解釈機能を適用して該バイオマーカーレベルを単一のMBDAスコアに変換することによって測定され、そのMBDAスコアは対象における炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供する。上述したように、また、以下の実施例でも実証されるように、本教示によるこのようにして得られたMBDAスコアは、炎症性疾患活動性の従来臨床的・診断的評価(例えば、ASにおけるASDASスコア)と良好に相関し、したがって疾患活動性を測定するための診断スコアとして使用することができる。いくつかの態様では、そのように測定された疾患活動性は、自己免疫疾患に関係する。いくつかの態様では、そのように測定された疾患活動性は、axSpAまたはASに関係する。

20

【0080】

いくつかの態様において、解釈関数は予測モデルに基づくものである。モデルとして有用な、または予測モデルを設計する上で有用な、当技術分野で周知の、確立された統計的アルゴリズムおよび方法としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：分散分析(ANOVA)；ベイジアンネットワーク；ブースティングおよびAdaブースティング；ブートストラップ・アグリゲーティング(bootstrap aggregating)(またはバギング)アルゴリズム；決定木による分類手法、例えば分類と回帰木(CART)、ブーステッド(boosted)CART、ランダムフォレスト(RF)、再帰分割木(RPART)、およびその他；カード・アンド・ホエー(Curds and Whey: CW)；カード・アンド・ホエー-Lasso；次元縮小法、例えば主成分分析(PCA)および因子回転または因子分析；判別分析、例えば線形判別分析(LDA)、Eigengene線形判別分析(ELDA)、および二次判別分析；判別関数分析(DFA)；因子回転または因子分析；遺伝的アルゴリズム；隠れマルコフモデル；カーネル(kernel)ベースのマシンアルゴリズム、例えばカーネル密度推定、カーネル部分最小二乗アルゴリズム、カーネルマッチング追跡アルゴリズム、カーネルフィッシャー判別分析アルゴリズム、およびカーネル主成分分析アルゴリズム；線形回帰および一般化線形モデル、例えば前進線形ステップワイズ回帰、Lasso(またはLASSO)縮小選択法、およびElastic Net正則化・選択法を含むまたは利用する；glmnet(LassoおよびElastic Net正則化一般化線形モデル)；ロジスティック回帰(LogReg)；メタ学習アルゴリズム；分類または回帰のための近傍法、例えばK近傍法(KNN)；非線形回帰または分類アルゴリズム；ニューラルネットワーク；部分最小二乗法；ルールベース分類；shrunk centroid(SC)；層別化逆回帰法；製品モデルデータ交換規格、アプリケーション翻案構成体(StepAIC)；スーパー主成分(SPC)回帰；ならびにサポートベクターマシン(SVM)および再帰的サポートベクターマシン(RSVM)。さらに、当技術分野で知られているクラスタリングアルゴリズムは対象サブグループを決定するのに有用であり得る。

30

40

【0081】

ロジスティック回帰は、二値応答変数、例えば治療1対治療2、の選択の従来予測モデ

50

リング法である。これはデータ変数の線形および非線形の両側面をモデル化するために用いられ、容易に解釈できるオッズ比を提供する。

【0082】

判別関数分析(DFA)は、2つ以上の天然に存在するグループを判別するための変数(根)として分析物のセットを用いる。DFAは、グループ間で有意差がある分析物を検査するために用いられる。前進ステップワイズDFAを用いて、試験したグループを最大限に判別する分析物のセットを選択することが可能である。具体的には、各ステップで、どの変数がグループを最大限に判別するかを決定するために、すべての変数が再検討される。次にこの情報は、グループの帰属関係を予測するための分析物濃度の線形結合からなる式である、根(root)で表される判別関数に含められる。最終方程式の判別能力は、各グループについて得られた根値のラインプロットとして観察できる。このアプローチは、分析物の濃度レベルの変化を用いて、プロフィールを明らかにし、診断し、治療効果を評価することができる、そのような分析物のグループを識別する。DFAモデルはまた、新対象を「健康」または「病的」のいずれかに分類できる、任意のスコアを作成することができる。医療界でのこのスコアの使用を容易にするために、0の値が健常者を示し、0より大きいスコアが増大しつつある疾患活動性を示すように、スコアを再スケール化することができる。

10

【0083】

分類と回帰木(CART)は、決定木を作成するためにデータの論理的分割(if/then)を実施する。所定のノードに入るすべての観測は、そのノードの中で最も一般的な転帰に従って分類される。CARTの結果は容易に解釈可能である - 分類が生じるまで一連のif/thenツリーの分岐に従う。

20

【0084】

サポートベクターマシン(SVM)はオブジェクトを2つ以上のクラスに分類する。クラスの例には、治療選択肢のセット、診断選択肢のセット、または予後選択肢のセットが含まれる。各オブジェクトは、各オブジェクトの正確なクラス割り当てが知られているトレーニングデータセット中のオブジェクトへのその類似性(またはオブジェクトからのその隔たり)に基づいてクラスに割り当てられる。既知オブジェクトへの新オブジェクトの類似性の尺度は、潜在的に高次元の空間(>R6)に領域を定めるサポートベクターを用いて決定される。

30

【0085】

ブートストラップ・アグリゲーティング、または「バギング」、のプロセスは計算的に単純である。第1の段階では、所定のデータセットを指定した回数(例えば数千回)ランダムにリサンプリングして、その数の新データセットを効率よく提供する。新データセットはデータの「ブートストラップリサンプル」(bootstrapped resamples)と呼ばれ、その後それぞれがモデルを構築するために使用される。次に、分類モデルの例では、すべての新しい観測のクラスが第1の段階で作成された数の分類モデルによって予測される。最終的なクラスの決定は分類モデルの「多数決」に基づく;すなわち、最終的な分類の呼び出しは、新しい観測が所定のグループに分類される回数をカウントし、多数決分類(majority classification)(3クラス系では33%+)をとることによって決定される。ロジスティック回帰モデルの例では、ロジスティック回帰が1000回バギングされる場合、1000のロジスティックモデルが存在することになり、それぞれがクラス1または2に属するサンプルの確率を提供する。

40

【0086】

最小二乗法(OLS)を用いるカード・アンド・ホエー(CW)は別の予測モデリング法である。L. Breiman and JH Friedman, J. Royal. Stat. Soc. B 1997, 59(1):3-54を参照されたい。この方法は、予測変数Xの共通のセットに対する各応答変数の個々の回帰を実施する通常的手法と比較して、予測精度を改善するために応答変数間の相関を利用する。CWでは、 $Y = XB * S$ であり、ここで $Y = (y_{kj})$ であり、ただしkはk番目の患者、jはj番目の応答についてであり(TJCについてはj = 1、SJCについてはj = 2など)、BはOLSを用いて取得され、そしてSは正準座標系から計算された縮小行列である。別の方法はカード・アンド・ホ

50

エーとLassoとの組合せ(CW-Lasso)である。CWの場合はBを得るためにOLSを用いる代わりに、ここではLassoが用いられ、パラメーターはLassoアプローチに応じて調整される。

【0087】

これらの技法の多くは、バイオマーカー選択法(例えば、前進選択、後退選択、またはステップワイズ選択)と組み合わせて、または所定のサイズのすべての潜在的なパネルの完全な列挙もしくは遺伝的アルゴリズムのために有用であるか、あるいは、それら自体が独自の技法にバイオマーカー選択の方法論を含めることができる。こうした技法は、追加のバイオマーカーの包含とモデル改良との間のトレードオフを定量化するために、そしてオーバーフィットを最小限に抑えるために、赤池情報量規準(AIC)、ベイズ情報量規準(BIC)、または交差検証などの情報量基準と結合させることができる。得られた予測モデルは他の試験で検証されるか、または、例えばLeave-One-Out(LOO)および10分割交差検証(10-Fold CV)のような技法を用いて、それらが最初に訓練を受けた試験において交差検証され得る。

10

【0088】

本教示のいくつかの態様では、MBDAスコアが対象の炎症性疾患活動性の定量的尺度を提供するために、そのMBDAスコアを、あらかじめ決められた「基準」、「正常」、「対照」、「標準」、「健康」、「疾患の発症前」または他の同様の指標と比較することは必要でない。

【0089】

本教示の他の態様では、サンプル中の1つまたは複数のバイオマーカーの量を測定し、その量を用いてMBDAスコアを導出することができる。その後、MBDAスコアは、炎症性疾患のカットオフポイントおよび/または異常値を規定するために、例えば基準もしくは識別限界またはリスクを定める閾値などの技法を利用して、「正常」または「対照」のレベルまたは値と比較される。正常レベルは、評価対象の炎症性疾患を罹っていない対象または疾患活動性がある特定の(例えば臨床的に許容可能な)レベルであることが知られている対象に一般的に見られる1つまたは複数のバイオマーカーのレベルまたは組み合わせたバイオマーカーの指標(例えばMBDAスコア)である。「正常」または「対照」についての他の用語は、例えば、「基準」、「指標」、「ベースライン」、「標準」、「健康」、「疾患の発症前」などである。そのような正常レベルは、スコアを出力するために、あるバイオマーカーが単独で用いられるか、または他のバイオマーカーと組み合わせた式で用いられるかに基づいて、変化することがある。あるいはまた、正常レベルは、臨床的に関連する期間にわたって評価対象の炎症性疾患へと変化しなかった、以前に検査した対象からのバイオマーカーパターンのデータベースであり得る。基準(正常、対照)値はまた、例えば炎症性疾患の活動性のレベルまたは状態が知られている対照の対象または集団から、誘導することもできる。本教示のいくつかの態様では、炎症性疾患に対する治療を受けたことがある1以上の対象から、または炎症性疾患を発症するリスクが低い1以上の対象から、または治療を受けた結果として炎症性疾患活動性の要因(例えば、本明細書で定義するような臨床パラメーターなど)の改善を示した対象から、基準値を誘導することができる。いくつかの態様では、治療を受けたことがない1以上の対象から基準値が誘導され得る；例えば、治療の進行状況をモニタリングするために、(a)炎症性疾患に対する初期治療を受けた対象、および(b)炎症性疾患に対する後続の治療を受けた対象、からサンプルを採取することができる。基準値はまた、疾患活動性アルゴリズムから、または集団調査からの計算指標から誘導することもできる。

20

30

40

【0090】

疾患活動性検査を実施するためのシステム

本教示のさまざまな態様に従って疾患活動性を測定するための検査は、免疫学的または核酸検出アッセイからの結果などの、検査結果を得るために通常用いられるさまざまなシステムで実施することができる。そのようなシステムは、サンプル調製を自動化するモジュール、検査(例えばバイオマーカーレベルの測定)を自動化するモジュール、複数のサンプルの検査を促進する、および/または各サンプルで同じ検査もしくは異なる検査をア

50

ッセイするようにプログラム化されるモジュールを含むことができる。いくつかの態様において、検査システムは1つのプラットフォーム上に1以上のサンプル調製モジュール、臨床化学モジュール、およびイムノアッセイモジュールを含む。検査システムは、それらが、例えばハードウェアに接続してそこにあるデータベースを利用することによって、結果を収集し、格納し、そして追跡するモジュールをも含むように設計されることができる。こうしたモジュールの例には、当技術分野で知られるような物理的および電子的データ記録デバイス、例えばハードドライブ、フラッシュメモリ、および磁気テープが含まれる。検査システムはまた、一般に、結果をレポートおよび/または可視化するためのモジュールを含む。レポートモジュールのいくつかの例として、可視的ディスプレイまたはグラフィカルユーザインタフェース、データベースへのリンク、プリンタなどが挙げられる。以下の「マシン読み取り可能な記録媒体」のセクションを参照されたい。

10

【0091】

本発明の一態様は、対象の炎症性疾患活動性を判定するためのシステムを含む。そのシステムは、いくつかの態様では、本明細書に記載するようにパネル中のバイオマーカーの測定レベルを含む入力に式を適用して疾患活動性指標のスコアを出力するためのモジュールを使用する。いくつかの態様では、バイオマーカーの測定レベルが検査結果であり、それらは式を適用するようにプログラム化されたコンピュータへの入力として用いられる。システムは、出力疾患活動性指標を導出するために、バイオマーカーの結果に加えてまたはそれらと組み合わせて、例えば次のような1つまたは複数の臨床パラメーターなどの他の入力を含むことが可能である：治療レジメン、TJC、SJC、朝のこわばり、脊柱および/または仙腸関節への損傷、X線画像の変化および他のイメージング、性別/性、年齢、人種/民族、罹病期間、身長、体重、体格指数、家族歴、CCP状態、RF状態、ESR、喫煙者/非喫煙者など。システムは、いくつかの態様では、バイオマーカーレベルの入力に式を適用し、次に疾患活動性スコアを出力することができ、その活動性スコアはその後、他の臨床パラメーターなどの他の入力と併せて解析され得る。他の態様では、システムは、バイオマーカーの入力と非バイオマーカーの入力(例えば、臨床パラメーターなど)と一緒に式に適用し、その後、複合出力疾患活動性指標を報告するように設計される。

20

【0092】

本教示のさまざまな態様を実施するために使用することができるいくつかの検査システムが現在利用可能である。例えば、ハイスループット自動化臨床化学分析装置である統合免疫化学システムのARCHITECTシリーズを参照されたい(ARCHITECTはAbbott Laboratories社(Abbott Park, Ill. 60064)の登録商標である)。C. Wilson et al., "Clinical Chemistry Analyzer Sub-System Level Performance," American Association for Clinical Chemistry Annual Meeting, Chicago, Ill, Jul. 23-27, 2006; およびHJ Kisner, "Product development: the making of the Abbott ARCHITECT," Clin. Lab. Manage. Rev. 1997 Nov.-Dec., 11(6):419-21; A. Ognibene et al., "A new modular chemiluminescence immunoassay analyser evaluated," Clin. Chem. Lab. Med. 2000 March, 38(3):251-60; JW Park et al., "Three-year experience in using total laboratory automation system," Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 2002, 33 Suppl 2:68-73; D. Pauli et al., "The Abbott Architect c8000: analytical performance and productivity characteristics of a new analyzer applied to general chemistry testing," Clin. Lab. 2005, 51(1-2):31-41を参照されたい。

30

40

【0093】

本教示の態様に有用な別の検査システムはVITROSシステムである(VITROSはJohnson & Johnson社(New Brunswick, NJ)の登録商標である)。このシステムは、血液や他の体液から検査結果を得るために使用される、検査所と診療所のための化学分析装置である。別の検査システムは、体液分析用のシステムであるDIMENSIONシステム(DIMENSIONはDade Behring社(Deerfield Ill.)の登録商標である)であり、このシステムは分析装置を操作するためのコンピュータソフトウェアおよびハードウェアを備えており、分析装置によって生成されたデータを解析する。

50

【 0 0 9 4 】

本教示のさまざまな態様に必要な検査、例えばバイオマーカーレベルの測定、は臨床検査改善修正法案(Clinical Laboratory Improvement Amendments)(42 U.S.C. Section 263 (a))の下で認定を受けた検査所、あるいはその他の連邦政府もしくは州の法律、または臨床目的のためにサンプルを分析する検査所の操作を管理するその他の国、州もしくは県の法律の下で認定された検査所で実施することができる。

【 0 0 9 5 】

バイオマーカーの選択

本教示のバイオマーカーおよび方法は、当業者が対象の炎症性疾患および/または自己免疫疾患(例えばAxSpA)の活動性を高い精度でモニタリングまたは評価することを可能にする。観測されたバイオマーカーとAxSpA疾患活動性との初期比較では、各対象の疾患活動性がASDASスコアなどの臨床パラメーターに基づいていた。

10

【 0 0 9 6 】

分析物バイオマーカーは、本教示での使用のために、マーカー類のパネルまたはグループを形成するように選択することができる。表1は、ASに関連する、バイオマーカーのDA-17パネルからの17のバイオマーカーと、カルプロテクチンを列挙する。本教示では、バイオマーカーのセットが、疾患の従来臨床的評価との相関に基づいて、ASの例ではASDASとの相関により、MBDAスコアを導出するために特定の組合せで使用されたとき、炎症性疾患、特にaxSpAおよびAS、と強く関連づけられるマーカー類の1つのセットまたはパネルとして記載される。実施例1を参照されたい。例として、本教示の一態様は、以下の段階を含む、対象におけるAS疾患活動性を判定する方法を含む：表1からの少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17または18のバイオマーカーのレベルを測定する段階であって、少なくとも3つのバイオマーカーが、カルプロテクチン(S100A8およびS100A9タンパク質サブユニットの二量体；MRP-8/14)；キチナーゼ3様1(軟骨糖タンパク質-39)(CHI3L1、またはYKL-40)；C反応性タンパク質、ペントラキシン関連(CRP)；上皮増殖因子(エウロガストロン)(EGF)；細胞間接着分子1(ICAM1)；インターロイキン6(IL6)；インターロイキン8(IL8)；インターロイキン1, (IL1B)；インターロイキン6受容体(IL6R)；レプチン(LEP)；マクロファージ由来ケモカイン(MDC)；マトリックスメタロペプチダーゼ1(間質コラゲナーゼ)(MMP1)；マトリックスメタロペプチダーゼ3(ストロメライシン1、プロゼラチナーゼ)(MMP3)；レジスチン(RETN)；血清アミロイドA1(SAA1)；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー1A(TNFRSF1AまたはTNF-R1)；血管細胞接着分子1(VCAM1)；および血管内皮増殖因子A(VEGFA)からなる群より選択される、段階；その後、これらの観測されたバイオマーカーレベルを用いて、解釈機能により対象の疾患活動性指数スコアを導出する段階であって、該スコアが対象におけるAS疾患活動性の定量的尺度を提供する、段階。

20

30

【 0 0 9 7 】

(表1)

略号	完全な名称	NCBI RefSeq
VCAM-1	血管細胞接着分子-1	NP_001069.1
EGF	上皮増殖因子	NP_001954.2
VEGF-A	血管内皮増殖因子A	NP_001020539.2
IL-6	インターロイキン-6	NP_000591.1
TNF-R1	腫瘍壊死因子受容体1型	NP_001056.1
MMP-1	マトリックスメタロプロテイナーゼ-1	NP_002412.1
MMP-3	マトリックスメタロプロテイナーゼ-3	NP_002413.1
YKL-40	キチナーゼ3様1	NP_001267.2
レプチン	レプチン	NP_000221.1
レジスチン	レジスチン	NP_065148.1
SAA	血清アミロイド	NP_000322.2
CRP	C反応性タンパク質	NP_000558.2
MDC	マクロファージ由来ケモカイン	NP_002981.2
IL-6R	インターロイキン6受容体	NP_000556.1
ICAM-1	細胞間接着分子1	NP_001069.1
IL-8	インターロイキン-8	NP_000575.1
IL-1B	インターロイキン-1β	NP_000567.1
S100A8	カルプロテクチン	NP_002955.2
S100A9	カルプロテクチン	NP_002956.1

10

【0098】

当業者は、本明細書に提示されるバイオマーカーが、以下を含むがそれらに限定されない、これらのバイオマーカーのすべての形態および変異体を包含することを理解するだろう：多型、アイソフォーム、突然変異体、誘導体、転写変異体、前駆体(核酸およびプレ-またはプロ-タンパク質を含む)、切断産物、受容体(可溶性および膜貫通受容体を含む)、リガンド、タンパク質-リガンド複合体、タンパク質-タンパク質ホモ-またはヘテロポリマー、翻訳後修飾変異体(例えば、架橋結合またはグリコシル化による)、断片、および分解産物、ならびに完全に組み立てられた構造体の構成サブユニットとして該バイオマーカーのいずれかを含むマルチユニット核酸、タンパク質、および糖タンパク質構造体。

20

【0099】

実施例1に記載されるように、候補バイオマーカーは、バイオマーカーのDA-17パネル中に存在する任意のバイオマーカーを含むことができる。全てのバイオマーカーアッセイは、 20 ± 5 の制御された周囲温度で行われる。マルチスポット96ウェルプレート(MSD)は、特定の位置にバイオマーカー特異的捕捉抗体をスポットされる。サンプル希釈要件に基づいて、3つの別々のマルチプレックスパネルを用いてバイオマーカー濃度を測定する。予め希釈した標準およびQCラン対照を、希釈した患者サンプルおよび希釈したプロセス対照とともにプレート上にロードする。希釈した血清サンプルおよびプロセス対照は、検証済みのHamilton STAR (Reno, NV, 米国)自動希釈プラットフォームを用いて調製され得る。

30

【0100】

VECTRA(登録商標)DAバイオマーカーは、測定可能性を確定するためにアッセイされる。各バイオマーカーについてアッセイのダイナミックレンジを確立するために、サンプル中で確実に検出することができる分析物の実際の量として定義され、総分析誤差が正確さと精度の要求を満たす定量限界(LOQ)は、EP17-A Clinical Laboratory Standards Institute(CLSI)に記載されるようにして決定され得る。LOQで許容される正確さは、各特定のタンパク質についてのメーカー仕様に基づいて、入力質量の80~120%回収率と定義され、LOQで許容される精度要求は20%CVと定義される。アッセイの分析測定可能範囲は、上限(ULOQ)と下限(LLOQ)の差として定義され得る。アッセイの臨床的に報告可能な範囲またはダイナミックレンジは、希釈調整範囲(dilution-adjusted range)として定義することができる。非VECTRA(登録商標)DAバイオマーカーは、市販の標準的ELISAにより分析され得る。

40

【0101】

単変量解析

MBDA(マルチバイオマーカー疾患活動性)スコアのラン内(intra-run)精度のために、4つの血清プールをそれぞれ単一のプレート上で14回分析することができる。2つの異なる口

50

ットのそれぞれから2枚のプレートを評価して、MBDAスコアの平均値と%CVを算出する。関連性は、MBDAスコアとASDAS-ESR、ASDAS-CRP、およびmSASSSとの間で算出することができる(図1、3および4参照)。関連性はさらに、MBDAスコアと患者全般、背部痛、夜間痛、およびBASFI評価との間でも算出され得る(図2参照)。

【0102】

その後、axSpAまたはAS疾患活動性の全体的評価のための最も有益(informative)なバイオマーカーが選択される。単変量解析と多変量解析のアレイを介して各バイオマーカーについての重要度スコアが作成され得る。個々のバイオマーカーと各臨床的尺度との間の相関を評価するために、単変量解析を行うことができる。

【0103】

評価スコアリング

コホートから取得されたサンプルは、選択したバイオマーカーを用いて分析され得る。各サンプルについて、強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)およびmSASSSスコアが算出される。

【0104】

強い相関は、12バイオマーカー-VECTRA(登録商標)DA MBDAパネルとASDAS (ESRおよびCRP)スコアとの間に観察される(図1参照)。強い相関はさらに、12バイオマーカー-VECTRA(登録商標)DA MBDAパネルと、他の臨床評価基準、例えばmSASSSおよびBASDAI(図1参照)、ならびに患者全般、背部痛、夜間痛およびBASFI(図2参照)との間に観察される。例示的な個々のバイオマーカーとASDAS-ESR、ASDAS-CRP、およびmSASSSとの相関に関する図については、図3~7を参照されたい。

【0105】

本教示は、axSpAのような自己免疫疾患の活動性を強く予測するバイオマーカーのパネル(複数可)を同定するためのロバストな段階的開発方法を記載する。本明細書に記載される特定のバイオマーカーの多変量解析アルゴリズムの組合せは、これらの組合せが広範囲の疾患メカニズムを表すバイオマーカー類を含み、個々のバイオマーカーはそうではないという理由で、当技術分野で知られている個々のバイオマーカーの予後判定力および予測力を超えている。本明細書で教示する組合せにより表される経路の多様性の結果として、本教示の方法は、評価される疾患の病理の異質性にもかかわらず、個々の対象の臨床の評価において有用である。

【0106】

本明細書に記載されるバイオマーカーのグループは、候補タンパク質バイオマーカーの最初の大きな包括的セットの厳密な相関研究を含む選択過程を通して同定された。バイオマーカーを選択する際に採用された方法論は、axSpA疾患生物学の独特かつ広範な見方を臨床医に提供することによって、axSpA疾患活動性の定量化に特に有用なマーカーのセットをもたらした。したがって、本教示のバイオマーカーは、単一のバイオマーカーまたはランダムに選択されたバイオマーカーのグループよりも疾患活動性の定量化において効果的である。

【0107】

さらに、特定のタンパク質バイオマーカーの血清レベルは、疾患活動性に応じて、個体において変動することが知られているので、本教示のいくつかの態様では、臨床医はMBDAスコアを作成するためのバイオマーカーを選択することができ、その結果、対象の現在の疾患活動状態のより簡潔な概要を得ることができる。

【0108】

さらに、一連の独立したコホートにおける包括的候補バイオマーカーの同定とその後の段階的な相関ベースの解析のプロセスは、以下の実施例に記載するように、疾患活動性に有意な相関を有するバイオマーカーのパネル(複数可)の同定をもたらす。

【0109】

治療への応答の変更

本教示の特定の態様において、開示されたバイオマーカーは、axSpAのような炎症性疾

10

20

30

40

50

患に対する治療への対象の応答を判定するために使用することができる。また、バイオマーカーの有効量のレベルを測定することは、治療法の決定のために有益でありかつ治療応答のモニタリングを容易にする、対象に特有の生物学的情報を提供し、そして、より迅速かつより最適化された治療、疾患活動性のすぐれたコントロール、および寛解を達成する対象の比率の増加をもたらすはずである。

【0110】

本教示のさまざまな態様は、対象の治療レジメンを選択するための指針を提供するために用いることができる；これは、例えば、治療をより積極的にもしくはあまり積極的ではなく行う必要があるか、または対象が異なる治療レジメンを必要とするか、または対象の現在の治療レジメンを変更もしくは中止する必要があるか、または新しい治療レジメンを採用する必要があるか、などを意味する。必要に応じて、生物学的サンプルは、治療前、治療中、治療後のさまざまな時点で対象から得られる。

10

【0111】

多くの態様において、サンプル中の1つ以上の分析物バイオマーカーのレベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルのレベルは、治療法の決定を指示するために参照基準（「参照基準」または「参照レベル」）と比較される。本明細書に開示される態様において使用される参照基準は、対照集団における1つ以上の分析物バイオマーカーの平均値(average)、平均値(mean)、もしくは中央値レベル、または分析物バイオマーカーの特定のパネルの該レベルを含み得る。参照基準は、対照集団のカットオフ値または他の統計的属性、例えば、1つ以上の分析物バイオマーカーの平均レベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルの平均レベルからの標準偏差、をさらに含むことができる。いくつかの態様では、対照集団は健常個体またはaxSpAを有する個体を含み得る。

20

【0112】

いくつかの態様において、1つ以上の分析物バイオマーカーのレベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルのレベルが参照レベルを超えている個体は、axSpAを有する可能性がより高い。したがって、参照基準よりも高い1つ以上の分析物バイオマーカーのレベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルのレベルを提示する個体は、より積極的な治療の候補となる。一方、参照基準より低いまたはそれに等しい1つ以上の分析物バイオマーカーのレベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルのレベルを提示する個体は、axSpAを有する可能性が低く、したがって、あまり積極的ではない治療の候補となる。

30

【0113】

他の態様では、1つ以上の分析物バイオマーカーのレベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルのレベルが参照レベルに満たない個体は、axSpAを有する可能性がより高い。したがって、参照基準よりも低い1つ以上の分析物バイオマーカーのレベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルのレベルを提示する個体は、より積極的な治療の候補となる。一方、参照基準より高いまたはそれに等しい1つ以上の分析物バイオマーカーのレベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルのレベルを提示する個体は、axSpAを有する可能性が低く、したがって、あまり積極的ではない治療の候補となる。

【0114】

いくつかの態様では、患者は、基準療法よりも積極的にまたはあまり積極的ではなく治療される。基準療法は、axSpAのための治療標準(standard of care)である治療法である。治療標準は時間的および地理的に異なる可能性があるが、当業者は、関連する医学文献を参考にして適切な治療標準を容易に決定することができる。

40

【0115】

いくつかの態様において、バイオマーカーのパネルのレベルが、a)参照基準より高い、b)参照基準より低い、c)参照基準に等しい、d)参照基準より高いまたはそれに等しい、e)参照基準より低いまたはそれに等しい、という決定に基づいて、治療は、1)標準的治療よりも積極的である、または2)標準的治療よりも積極的ではない、のいずれかである。

【0116】

50

いくつかの態様において、標準的治療よりも積極的な治療法は、標準的治療よりも早く治療を開始することを含む。いくつかの態様では、標準的治療よりも積極的な治療法は、標準的治療よりも追加的な治療を施すことを含む。いくつかの態様では、標準的治療よりも積極的な治療法は、標準的治療と比較して加速されたスケジュールで治療することを含む。いくつかの態様では、標準的治療よりも積極的な治療法は、標準的治療では求められない追加の治療を施すことを含む。

【0117】

いくつかの態様において、標準的治療よりも積極的ではない治療法は、標準的治療と比べて治療を遅らせることを含む。いくつかの態様では、標準的治療よりも積極的ではない治療法は、標準的治療よりも少ない治療を施すことを含む。いくつかの態様では、標準的治療よりも積極的ではない治療法は、標準的治療と比較して減速されたスケジュールで治療することを含む。いくつかの態様では、標準的治療よりも積極的ではない治療法は、治療を一切施さないことを含む。

10

【0118】

当業者は、さまざまな既存の治療法を容易に適合させることができ、本明細書に記載の治療方法で使用するためのaxSpAおよび/またはASのさまざまな積極的治療ならびにあまり積極的でない治療に精通している。axSpAおよび/またはASの「能動的治療(active treatment)」は、当業者にはよく理解されており、本明細書で使用する場合、当技術分野における通常の意味を有する。一般的に言えば、axSpAおよび/またはASの能動的治療には、「待機療法(watchful waiting)」以外のものを含めることができる。axSpA治療の分野で現在適用されている能動的治療には、限定するものではないが、以下が含まれる：予防薬または治療用化合物(例えば、従来型および新規のDMARD、生物学的DMARD、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)など)の投与、運動療法、理学療法、食事の改善および/または栄養の補充、肥満の外科的介入、医薬品および/または抗炎症薬(処方薬または市販薬)の投与、ならびに疾患を予防する、その発症を遅らせる、または疾患を改善するのに効果的であると当技術分野で知られている他の治療。一般的に従来型と見なされる治療薬の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：MTX、アザチオプリン(AZA)、ブシラミン(BUC)、クロロキン(CQ)、シクロスポリン(CSA、またはサイクロスポリン)、ドキシサイクリン(DOXY)、ヒドロキシクロロキン(HCQ)、筋内注射金製剤(IM金製剤)、レフルノミド(LEF)、レボフロキサシン(LEV)、スルファサラジン(SSZ)、セルトリズマブ、JAK阻害剤、およびアプレミラスト。その他の従来型治療薬の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：フォリン酸、D-ペニシラミン、金オーラノフィン、金オーロチオグルコース、金チオマレート、シクロホスファミド、およびクロラムブシル。生物学的治療薬(または生物学的製剤)の例としては、限定するものではないが、以下が挙げられる：腫瘍壊死因子(TNF)分子を標的とする生物学的製剤およびTNF阻害剤、例えばインフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプトおよびゴリムマブ。生物学的治療薬の他のクラスには、IL-1阻害剤、例えばアナキンラ、T細胞モジュレーター、例えばアパタセプト、B細胞モジュレーター、例えばリツキシマブ、およびIL-6阻害剤、例えばトシリズマブ、ならびにIL-12/23、IL-17およびIL-23に対する薬剤が含まれる。

20

30

【0119】

一態様において、医師は、参照レベルと、患者由来のサンプル中の1つ以上の分析物バイオマーカーのレベルまたは分析物バイオマーカーの特定のパネルのレベルとの比較に基づいて、治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物を選択して投与することによって治療を調整する。一態様では、医師は、薬物の異なる組合せを選択して投与することによって治療を調整する。一態様では、医師は、薬物の投与量を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、投与計画を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、治療期間を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物の組合せを選択して投与し、かつ薬物の投与量を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物の組合せを選択して投与し、かつ投与計画を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物の組合せ

40

50

を選択して投与し、かつ治療期間を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、薬物の投与量と投与計画を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、薬物の投与量を調整しかつ治療期間を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、投与計画を調整しかつ治療期間を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物を選択して投与し、薬物の投与量を調整し、かつ投与計画を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物を選択して投与し、薬物の投与量を調整し、かつ治療期間を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物を選択して投与し、投与計画を調整し、かつ治療期間を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物を選択して投与し、薬物の投与量を調整し、投与計画を調整し、かつ治療期間を調整することによって治療を調整する。一態様では、医師は、異なる薬物を選択して投与し、薬物の投与量を調整し、投与計画を調整し、かつ治療期間を調整することによって治療を調整する。

10

【0120】

いくつかの態様において、治療は基準療法よりも積極的ではない治療を含む。一態様では、あまり積極的ではない治療は、薬物を投与せず、「待機療法」のアプローチをとることを含む。「待機療法」は、時に「積極的監視療法(active surveillance)」とも呼ばれて、当技術分野における通常の意味を有する。これは、一般に、基礎疾患に対する治療を行わない観察と定期的なモニタリングを意味する。待機療法はまた、積極的な治療のリスクが見込まれる利益を上回る場合にも提案され得る。症状が現れる場合、またはがん増殖が加速している兆候がある場合には、他の治療を開始することができる。

20

【0121】

一態様において、あまり積極的でない治療は、治療を遅らせることを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、作用の弱い薬物を選択して投与することを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、治療頻度を減らすことを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、治療期間を短縮することを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、作用の弱い薬物を選択して投与し、かつ薬物の投与量を減らすことを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、作用の弱い薬物を選択して投与し、かつ投与計画を減速させることを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、作用の弱い薬物を選択して投与し、かつ治療期間を短縮することを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、薬物の投与量を減らし、かつ投与計画を減速させることを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、薬物の投与量を減らし、かつ治療期間を短縮することを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、投与計画を減速させ、かつ治療期間を短縮することを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、作用の弱い薬物を選択して投与し、薬物の投与量を減らし、かつ投与計画を減速させることを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、作用の弱い薬物を選択して投与し、投与計画を減速させ、かつ治療期間を短縮することを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、作用の弱い薬物を選択して投与し、薬物の投与量を減らし、投与計画を減速させ、かつ治療期間を短縮することを含む。一態様では、あまり積極的でない治療は、作用の弱い薬物を選択して投与し、薬物の投与量を減らし、投与計画を減速させ、かつ治療期間を短縮することを含む。いくつかの態様では、あまり積極的でない治療は、非薬物ベースの治療のみを施すことを含む。

30

40

【0122】

本出願の別の局面において、治療は、基準療法よりも積極的な治療を含む。一態様では、より積極的な治療は、治療期間の延長を含む。一態様では、より積極的な治療は、投与計画の頻度の増加を含む。一態様では、より積極的な治療は、作用の強い薬物を選択して投与し、かつ薬物の投与量を増加させることを含む。一態様では、より積極的な治療は、作用の強い薬物を選択して投与し、かつ投与計画を加速させることを含む。一態様では、より積極的な治療は、作用の強い薬物を選択して投与し、かつ治療期間を延長することを含む。一態様では、より積極的な治療は、薬物の投与量を増加させ、かつ投与計画を加速

50

させることを含む。一態様では、より積極的な治療は、薬物の投与量を増加させ、かつ治療期間を延長することを含む。一態様では、より積極的な治療は、投与計画を加速させ、かつ治療期間を延長することを含む。一態様では、より積極的な治療は、作用の強い薬物を選択して投与し、薬物の投与量を増加させ、かつ投与計画を加速させることを含む。一態様では、より積極的な治療は、作用の強い薬物を選択して投与し、薬物の投与量を増加させ、かつ治療期間を延長することを含む。一態様では、より積極的な治療は、作用の強い薬物を選択して投与し、投与計画を加速させ、かつ治療期間を延長することを含む。一態様では、より積極的な治療は、薬物の投与量を増加させ、投与計画を加速させ、かつ治療期間を延長することを含む。一態様では、より積極的な治療は、作用の強い薬物を選択して投与し、薬物の投与量を増加させ、投与計画を加速させ、かつ治療期間を延長することを含む。いくつかの態様では、より積極的な治療は、薬物ベースの治療と非薬物ベースの治療の組み合わせを施すことを含む。

10

【0123】

対象の遺伝子構造の違いは、炎症性疾患の症状または状態を調節しうる各種薬物を代謝するそれらの相対的能力の差につながる可能性がある。炎症性疾患をもつ対象は、年齢、民族、体格指数(BMI)、総コレステロール値、血糖値、血圧、LDLおよびHDL値、その他のパラメーターの点で異なっている。したがって、本明細書に開示したバイオマーカーを、単独でまたは薬物代謝の既知の遺伝因子と組み合わせと一緒に用いることによって、所定の対象で試験される推定上の治療薬または予防薬がその対象の炎症性疾患を治療または予防するのに適するであろうという、あらかじめ決められたレベルの予測が可能となる。

20

【0124】

臨床パラメーターとの組合せ

前述の臨床パラメーターはいずれも、本教示の実施において、式への入力として、または特定のバイオマーカーパネルおよび式を用いて測定される関連集団を特定する事前選択基準として、用いることができる。上述したように、臨床パラメーターはまた、バイオマーカーの正規化と前処理において、または特定のバイオマーカーの選択、パネル構成、式タイプの選択と導出、および式結果の後処理において有用であり得る。

【0125】

本教示の臨床的評価

本教示のいくつかの態様において、バイオマーカーのパネルおよび式は、集団、エンドポイントもしくは臨床的評価、および/または意図される用途に合わせて調整される。例えば、バイオマーカーパネルおよび式は、一次予防および診断について、そして二次予防および管理について対象を評価するために使用することができる。一次評価では、バイオマーカーパネルおよび式は、将来の症状または疾患後遺症の予測およびリスク層別化のために、炎症性疾患の診断のために、疾患活動性と変化速度の予後診断のために、および将来の診断と治療レジメンの指示のために用いることができる。二次予防および臨床管理では、バイオマーカーパネルおよび式を、予後診断とリスク層別化のために用いることができる。バイオマーカーパネルおよび式は、臨床的な意思決定を支援するために、例えば、介入または治療を延期するかどうか、リスクのある患者に予防的検診を勧めるかどうか、来院回数の増加を勧めるかどうか、検査を増やすことを勧めるかどうか、治療介入を勧めるかどうか、および療法を止めるまたは減らすことを勧めるかどうかの意思決定を支援するために、使用することが可能である。バイオマーカーパネルおよび式はさらに、治療の選択、治療応答の確認、治療の調整と投薬、進行中の治療効果のモニタリング、および治療レジメンの変更に関する指示に有用であり得る。

30

40

【0126】

本教示のいくつかの態様において、バイオマーカーパネルおよび式は、炎症性疾患の診断および炎症性疾患の重症度の判定を支援するために用いることができる。バイオマーカーパネルおよび式はまた、将来の介入の状態を判定するために、例えばaxSpAでは、治療の有無にかかわらず今後の脊柱または仙腸関節びらんの予後を判定するために、使用することができる。本教示の特定の態様は、具体的な治療または治療の組合せに合わせて調整

50

され得る。X線は現在、疾患進行を評価するためのゴールドスタンダードであると考えられるが、対象が長期間の活動的な症候性疾患をかかえているのに、X線画像は正常なままであるかまたは非特異的な変化のみを示すにとどまるので、X線の能力は限られている。反対に、静止状態の疾患(無症候性疾患)があるように見える対象は、X線画像上の重大な損傷が現れるまで臨床的に検出されないで、時間をかけて進行し続けている可能性がある。疾患進行の可能性が高い対象を前もって識別できるならば、早期の積極的な治療の機会がかなり効果的な疾患転帰をもたらすだろう。本教示の特定の態様では、バイオマーカーから開発されたアルゴリズムを用いて、大きな検定力で、axSpA対象における骨または軟骨損傷活動性のレベルを特徴づけることができる。他の態様では、セットのバイオマーカーから開発されたアルゴリズムを用いることにより、大きな検定力で、経時的な脊柱または仙腸関節破壊を予測することが可能である。他の態様では、MBDAスコアがX線画像上のまたは他のイメージングに基づく進行の強力な予測因子として用いられ、axSpA誘発性関節損傷のリスクがある対象を識別するための新しい方法を臨床医に提供し、また、予防的に脊柱または仙腸関節温存薬剤の早期処方を可能にする。

10

20

30

40

50

【0127】

本教示のいくつかの態様において、バイオマーカーパネルおよび式は、炎症性疾患に特異的な薬剤、例えば医薬品、の開発に必要な臨床イベントの代用マーカーとして使用することができる。すなわち、バイオマーカーパネルから導出されるMBDA代用マーカーは、実験的axSpA治療のための臨床試験で臨床イベントの代わりに使用し得る。したがって、バイオマーカーパネルおよび式を用いて、炎症性疾患の代用エンドポイントを導出することにより、axSpAの実験的治療の設計を支援することができる。

【0128】

バイオマーカーの測定

本教示の1つまたは複数のバイオマーカーの量は値として示すことができる。その値はサンプルの評価から得られる1つまたは複数の数値とすることができ、例えば、検査所で行われるアッセイでサンプル中のバイオマーカーのレベルを測定することによって、または検査所などのプロバイダーより得られるデータセットから、または例えばサーバーに格納されたデータセットから導出することができる。任意の特定のバイオマーカーのレベルはその具体的なバイオマーカーについて当技術分野で知られたいくつかの技法のいずれかを用いて測定可能であり、本明細書に開示するように個々のバイオマーカーのアッセイを組み合わせてパネルアッセイにすることが可能である。本教示はそのような技法を包含し、さらにバイオマーカーを測定するためのすべての対象空腹時サンプリング手法および/または時間ベースのサンプリング手法を含む。

【0129】

バイオマーカーのレベルの実際の測定は、該バイオマーカーに好適な当技術分野で知られた任意の方法を用いて、タンパク質または核酸レベルで測定することができる。「タンパク質」の検出は、全長タンパク質、成熟タンパク質、プレタンパク質、ポリペプチド、アイソフォーム、突然変異体、変異体、翻訳後修飾タンパク質およびそれらの変異型の検出を含み、任意の適当な方法で検出することができる。バイオマーカーのレベルは、例えば、本明細書に記載の遺伝子産物によりコードされるペプチドの血清レベルを測定することによって、またはこれらのタンパク質バイオマーカーの酵素活性を測定することによって、タンパク質レベルでの測定が可能である。個々のバイオマーカーに関するそのような方法は当技術分野で周知であり、例えば、遺伝子によりコードされるタンパク質に対する抗体、アプタマーまたは分子インプリントに基づくイムノアッセイが含まれる。任意の生体物質をタンパク質またはその活性の検出/定量化に用いることができる。あるいはまた、バイオマーカー遺伝子によりコードされるタンパク質の活性を測定するために、分析される各タンパク質の活性に応じて適当な方法を選択することができる。酵素活性をもつことが知られているバイオマーカータンパク質、ポリペプチド、アイソフォーム、突然変異体、およびそれらの変異型では、その活性を、当技術分野で知られた酵素アッセイを用いてインビトロで測定することができる。そのようなアッセイとしては、限定するものでは

ないが、とりわけ、プロテアーゼアッセイ、キナーゼアッセイ、ホスファターゼアッセイ、レダクターゼアッセイが挙げられる。酵素活性の反応速度論の調節は、公知のアルゴリズム、例えばHillプロット、ミカエリス・メンテン式、Lineweaver-Burk解析などの線形回帰プロット、およびScatchardプロットを用いて、速度定数KMを測定することにより確認することができる。

【0130】

バイオマーカーの発現は、該バイオマーカーに関する当業者に周知の技法（例えばバイオマーカーのためのパブリックデータベースエントリにより提供される配列情報を用いる）により検出し測定することが可能である。例えば、バイオマーカーの核酸に相当する配列データベース中の核酸配列を用いて、バイオマーカー核酸を検出および/または測定するためのプライマーおよびプローブを構築することができる。これらのプローブは、例えば、ノーザンもしくはサザンプロットハイブリダイゼーション解析、リボヌクレアーゼ保護アッセイ、および/または特定の核酸配列を定量的に増幅する方法において、使用することができる。別の例として、配列データベース中の配列は、例えば逆転写ベースのポリメラーゼ連鎖反応(RT-PCR)およびPCRなどの増幅に基づく検出・定量方法で、バイオマーカー配列を特異的に増幅するためのプライマーを構築するために使用することができる。遺伝子発現の変化が遺伝子増幅、ヌクレオチド欠失、遺伝子多型、翻訳後修飾および/または突然変異に関連づけられる場合、検査集団と基準集団における配列比較は、検査集団と基準集団で検討されるDNA配列の相対量を比較することによって行うことができる。

10

【0131】

例として、これらの配列の1つまたは複数を特異的に認識するプローブを用いたノーザンハイブリダイゼーション解析は、遺伝子発現を測定するために使用することができる。また、RT-PCRを用いて発現を測定することも可能である；例えば、発現量に差のあるバイオマーカーmRNA配列に特異的なポリヌクレオチドプライマーはそのmRNAをDNAに逆転写し、次にそのDNAがPCRで増幅されて、可視化および定量化され得る。バイオマーカーRNAはまた、例えば、TMA、SDA、およびNASBAなどの他の標的増幅法、またはシグナル増幅法(例：bdNA)などを用いて、定量化することも可能である。リボヌクレアーゼ保護アッセイもまた、1つまたは複数のバイオマーカーmRNA配列を特異的に認識するプローブを用いることによって、遺伝子発現を測定するために使用することができる。

20

【0132】

あるいは、バイオマーカータンパク質および核酸の代謝産物を測定することが可能である。用語「代謝産物」は、代謝過程の化学的または生化学的産物、例えば、生体分子(例：タンパク質、核酸、炭水化物、または脂質)のプロセッシング、切断または消費により生成された任意の化合物を含む。代謝産物は、以下を含む、当業者に知られたさまざまな方法で検出することができる：屈折率分光法(RI)、紫外線分光法(UV)、蛍光分析、放射化学分析、近赤外分光法(近IR)、核磁気共鳴分光法(NMR)、光散乱分析(LS)、質量分析、熱分解質量分析、ネフェロメトリー、分散ラマン分光法、質量分析と組み合わせたガスクロマトグラフィー、質量分析と組み合わせた液体クロマトグラフィー、マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型(MALDI-TOF)質量分析、質量分析と組み合わせたイオンスプレー分光法、キャピラリー電気泳動、NMRおよびIR検出。WO 04/056456およびWO 04/088309を参照されたい；それぞれの全体を参照により本明細書に組み入れる。この点について、他のバイオマーカー分析物は、上記の検出方法または当業者に知られた他の方法を用いて、測定することができる。例えば、循環カルシウムイオン(Ca^{2+})は、とりわけ、Fluoシリーズ、Fura-2A、Rhod-2などの蛍光色素を用いてサンプル中で検出可能である。その他のバイオマーカー代謝産物は、そのような代謝産物を検出するように特別に設計または調整された試薬を用いて、同様に検出することができる。

30

40

【0133】

いくつかの態様において、バイオマーカーの検出は、対象サンプルを試薬と接触させ、試薬と分析物の複合体を生成させて、その複合体を検出することによって行うことができる。「試薬」の例としては、核酸プライマーおよび抗体が挙げられるが、これらに限定さ

50

れない。

【0134】

本教示のいくつかの態様においては、抗体結合アッセイがバイオマーカーを検出するために用いられる；例えば、対象由来のサンプルを、バイオマーカー分析物と結合する抗体試薬に接触させて、抗体試薬と分析物を含む反応産物(または複合体)を生成させ、その複合体の有無または量を測定する。バイオマーカー分析物を検出するのに有用な抗体試薬は、上で詳述したように、モノクローナル、ポリクローナル、キメラ、組換え、または前述のフラグメントであってよく、反応産物を検出するステップは任意の適当なイムノアッセイを用いて実施することができる。対象由来のサンプルは一般的に上記のような生物学的液体であり、先に記載した方法を実施するために用いられるものと同じ生物学的液体のサンプルであり得る。

10

【0135】

本教示に従って実施されるイムノアッセイは、均一系アッセイまたは不均一系アッセイであり得る。均一系アッセイでは、免疫反応が特異的抗体(例えば、抗バイオマーカータンパク質抗体)、標識分析物、および関心対象のサンプルを含むことができる。標識はシグナルを生成し、標識分析物が抗体に結合すると、標識から生じるシグナルが、直接または間接的に、変化するようになる。免疫学的な結合反応および結合の程度の検出の両方を均一な溶液中で実施することが可能である。利用できる免疫化学的標識としては、限定するものではないが、フリーラジカル、放射性同位元素、蛍光色素、酵素、バクテリオファージ、および補酵素が挙げられる。イムノアッセイには競合アッセイが含まれる。

20

【0136】

不均一系アッセイのアプローチでは、試薬が関心対象のサンプル、抗体、および検出可能なシグナルを生成する試薬であり得る。上記のサンプルが使用可能である。抗体はビーズ(プロテインAおよびプロテインGアガロースビーズなど)、プレートまたはスライドのような支持体に固定化され、バイオマーカーを含むと予想されるサンプルに液相中で接触させることができる。その支持体を液相から分離して、支持体相または液相のどちらかを、シグナルを検出するための当技術分野で公知の方法を用いて分析する。シグナルはサンプル中の分析物の存在に関連している。検出可能なシグナルを生成する方法としては、限定するものではないが、放射性標識、蛍光標識、または酵素標識の使用が含まれる。例えば、検出すべき抗原が第2の結合部位を含む場合には、その部位に結合する抗体が検出可能な(シグナル発生)グループにコンジュゲート化され、分離ステップの前に液相反応溶液に添加される。固相支持体上の検出可能グループの存在は検査サンプル中のバイオマーカーの存在を示している。適当なイムノアッセイの例としては、免疫プロット法、免疫沈降法、免疫蛍光法、化学発光法、電気化学発光法(ECL)、および/または酵素結合イムノアッセイ(ELISA)が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0137】

当業者であれば、本明細書に開示の方法を実施するのに有用であり得る多数の具体的なイムノアッセイフォーマットおよびそれらの変法に精通しているだろう。例えば、E. Maggio, *Enzyme-Immunoassay* (1980), CRC Press, Inc., Boca Raton, FLを参照されたい。さらに以下を参照されたい：「Novel Methods for Modulating Ligand-Receptor Interactions and their Application」と題するC. Skoldらの米国特許第4,727,022号；「Immunoassay of Antigens」と題するGC Forrestらの米国特許第4,659,678号；「Immunoassays Using Monoclonal Antibodies」と題するGS Davidらの米国特許第4,376,110号；「Macromolecular Environment Control in Specific Receptor Assays」と題するD. Litmanらの米国特許第4,275,149号；「Reagents and Method Employing Channeling」と題するE. Maggioらの米国特許第4,233,402号；および「Heterogenous Specific Binding Assay Employing a Coenzyme as Label」と題するR. Boguslaskiらの米国特許第4,230,797号。

40

【0138】

抗体は、診断アッセイに適した固相支持体(例えば、プロテインAもしくはプロテインGアガロースのようなビーズ、マイクロスフェア、プレート、スライドまたはウェル(ラテッ

50

クスやポリスチレンなどの材料から形成されたもの))に、受動的結合などの公知の技法に従ってコンジュゲート化することができる。本明細書に記載の抗体は同様に、公知の技法に従って、以下のような検出可能な標識またはグループにコンジュゲート化することができる：放射性標識(例：35S、125I、131I)、酵素標識(例：西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ)、および蛍光標識(例：フルオレセイン、Alexa、緑色蛍光タンパク質、ローダミン)。

【0139】

抗体はまた、バイオマーカーの翻訳後修飾を検出するのに有用であり得る。翻訳後修飾の例には、限定するものではないが、チロシンリン酸化、トレオニンリン酸化、セリンリン酸化、シトルリン化およびグリコシル化(例：O-GlcNAc)が含まれる。この種の抗体は関心対象の1種以上のタンパク質中のリン酸化アミノ酸を特異的に検出し、本明細書に記載の免疫プロット法、免疫蛍光法、およびELISA検定法で使用することができる。これらの抗体は当業者に周知であり、市販されている。翻訳後修飾はまた、リフレクター・マトリックス支援レーザー脱離イオン化-飛行時間型質量分析(MALDI-TOF)で準安定イオンを用いて測定することができる。U. Wirth et al., Proteomics 2002, 2(10):1445-1451を参照されたい。

10

【0140】

報告書

いくつかの態様では、対象または対象の医療提供者がその診断に基づいて決定を下すことを可能にする情報を提供する報告書が、該対象または医療提供者に配布できるフォーマットで作成される。

20

【0141】

キット

本教示の他の態様は、本教示のアッセイのいずれかを実施するためのキットの形に一緒にパッケージ化されたバイオマーカー検出試薬を含む。特定の態様では、キットは、バイオマーカー核酸との相同性および/または相補性に基づいて1つまたは複数のバイオマーカー核酸を特異的に識別するオリゴヌクレオチドを含む。オリゴヌクレオチドの配列はバイオマーカー核酸の断片に相当しうる。例えば、オリゴヌクレオチドは200ヌクレオチドより多い、200、150、100、50、25、10、または10ヌクレオチドより少ない長さであってよい。他の態様では、キットはバイオマーカー核酸によってコードされるタンパク質に対する抗体を含む。本教示のキットはまた、アプタマーを含むことができる。キットは別の容器に、とりわけ、核酸または抗体(固相マトリックスに結合された抗体、またはマトリックスに結合させるための試薬と別々にパッケージ化された抗体)、対照用配合物(陽性および/または陰性)、および/または検出可能な標識、例えば、限定するものではないが、フルオレセイン、緑色蛍光タンパク質、ローダミン、シアニン色素、Alexa色素、ルシフェラーゼ、および放射性標識を含むことができる。アッセイを実施するための指示事項を、場合によりMBDAスコアを生成するための指示事項を加えて、キットに含めることができる；例えば、書面、テープ、VCR、またはCD-ROM。アッセイは、例えば、当技術分野で公知のノーザンハイブリダイゼーションまたはサンドイッチELISAの形式にすることができる。

30

40

【0142】

本教示のいくつかの態様において、バイオマーカー検出試薬は、少なくとも1つのバイオマーカー検出部位を形成するために、多孔質ストリップのような固相マトリックス上に固定化することができる。いくつかの態様では、多孔質ストリップの測定または検出領域は核酸を含む部位を複数含むことができる。いくつかの態様では、検査ストリップに陰性および/または陽性対照の部位をも含めることもできる。また、対照部位を検査ストリップとは別のストリップ上に配置してもよい。必要に応じて、異なる検出部位に、固定化核酸の異なる量、例えば最初の検出部位にはより多量、そして後続の部位にはより少量、を含めることができる。検査サンプルの添加により、検出可能なシグナルを示す部位の数がサンプル中に存在するバイオマーカーの量の定量的指標を提供する。検出部位は適切に検

50

出できる任意の形状に設定することができ、例えば、検査ストリップの幅にわたる棒または点の形状であってよい。

【0143】

本教示の他の態様において、キットは、1つまたは複数の核酸配列を含む核酸基板アレイを含むことができる。アレイ上の核酸はバイオマーカーで表される1つまたは複数の核酸配列を特異的に識別する。さまざまな態様では、バイオマーカーで表される1つまたは複数の配列の発現を、アレイへの結合に基づいて確認することができる。いくつかの態様では、基板アレイは、「チップ」として知られるような、固体基板上であってよい。例えば、米国特許第5,744,305号を参照されたい。いくつかの態様では、基板アレイは溶液アレイであり得る；例えば、xMAP (Luminex社, Austin, TX)、Cyvera (Illumina社, San Diego, CA)、RayBio抗体アレイ(RayBiotech社, Norcross, GA)、CellCard (Vitra Bioscience社, Mountain View, CA)およびQuantum Dots' Mosaic (Invitrogen社, Carlsbad, CA)

10

【0144】

マシン読み取り可能な記録媒体

マシン読み取り可能な記録媒体は、例えば、マシン読み取り可能データまたはデータアレイを用いてコード化されるデータ記録材料を含むことができる。データおよびマシン読み取り可能な記録媒体は、前記データを用いるための命令でプログラムされたマシンを使用する場合、さまざまな目的に使用することができる。そのような目的には、限定するものではないが、経時的な対象または集団の炎症性疾患活動性、または炎症性疾患に対する治療に应答する疾患活動性、または炎症性疾患のための創薬などに関する情報を保存し、アクセスし、操作することが含まれる。本教示のバイオマーカーの測定、および/またはこれらのバイオマーカーからの疾患活動性もしくは疾患状態の評価を含むデータは、プログラム可能なコンピュータ(プロセッサ、データ記録システム、1つまたは複数の入力デバイス、1つまたは複数の出力デバイスなどを含む)上で実行されるコンピュータプログラムに実装することができる。プログラムコードを入力データに適用して、本明細書に記載の機能を実行し、出力情報を生成することができる。その後、当技術分野で周知の方法に従って、この出力情報を1つまたは複数の出力デバイスに適用することができる。コンピュータは、例えば、パーソナルコンピュータ、マイクロコンピュータ、または従来の設計のワークステーションであり得る。

20

30

【0145】

コンピュータプログラムは、例えば図12に示すコンピュータシステムなどの、コンピュータシステムと通信するために、ハイレベル手続き型プログラミング言語またはオブジェクト指向プログラミング言語で実装することができる。プログラムはまた、マシン語またはアセンブリ言語で実装することも可能である。プログラミング言語はコンパイル済み言語またはインタプリタ型言語とすることもできる。各コンピュータプログラムは、記録媒体またはROM、磁気ディスクなどのデバイスへの保存が可能であり、その記録媒体またはデバイスが記載された手順を実行するためにコンピュータによって読み取られるとき、コンピュータを設定し作動させるためのプログラム可能なコンピュータによって読み取られるようにすることができる。本教示の健康関連データ管理システムはいずれも、コンピュータプログラムを用いて設定された、コンピュータ読み取り可能な記録媒体として実装されると考えられ、そこでは記録媒体が本明細書に記載するようなさまざまな機能を実行するために特定の方法でコンピュータを作動させる。

40

【0146】

本明細書に開示したバイオマーカーは、炎症性疾患を有する対象から取り出される「対象バイオマーカープロファイル」を作成するために使用することができる。その後、対象バイオマーカープロファイルは、炎症性疾患のある対象を診断または識別するために、炎症性疾患の進行もしくは進行速度をモニタリングするために、または炎症性疾患に対する治療の有効性をモニタリングするために、基準バイオマーカープロファイルと比較することができる。本教示の態様のバイオマーカープロファイル(基準および対象)は、マシン読

50

み取り可能媒体、とりわけ、CD-ROMまたはUSBフラッシュメディアが読み取り可能なものなどのアナログテープに含めることができる。そのようなマシン読み取り可能媒体には、追加の検査結果、例えば臨床パラメーターの測定値および臨床的評価を含めることも可能である。マシン読み取り可能媒体はまた、対象の情報を含むこともできる；例えば、対象の医療歴または家族歴。マシン読み取り可能媒体には、本明細書に記載されるような、他の疾患活動性アルゴリズムおよび計算されたスコアまたは指標に関する情報をも含めることが可能である。

【実施例】

【0147】

本開示の局面は、以下の実施例を参照することでさらに理解することができるが、これらはいかなる形であれ本開示の範囲を限定するものとみなされるべきではない。

【0148】

本開示の実施には、そうでないことが示されない限り、当技術分野の、タンパク質化学、生化学、組み換えDNA技術および薬理学の従来法が使用されている。このような技術は、文献で十分に説明されている。例えば、T. Creighton, *Proteins: Structures and Molecular Properties*, 1993, W. Freeman and Co.; A. Lehninger, *Biochemistry*, Worth Publishers, Inc. (current addition); J. Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd Edition, 1989; *Methods In Enzymology*, S. Colowick and N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.; Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, 1990, Mack Publishing Company, Easton, PA; Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry*, Vols. A and B, 3rd Edition, 1992, Plenum Pressを参照のこと。

【0149】

本開示の実施には、そうでないことが示されない限り、当技術分野の統計分析の従来法も使用されている。このような技術は、文献で十分に説明されている。例えば、J. Little and D. Rubin, *Statistical Analysis with Missing Data*, 2nd Edition 2002, John Wiley and Sons, Inc., NJ; M. Pepe, *The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction* (Oxford Statistical Science Series) 2003, Oxford University Press, Oxford, UK; X. Zhou et al., *Statistical Methods in Diagnostic Medicine* 2002, John Wiley and Sons, Inc., NJ; T. Hastie et al, *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*, Second Edition 2009, Springer, NY; W. Cooley and P. Lohnes, *Multivariate procedures for the behavioral science* 1962, John Wiley and Sons, Inc. NY; E. Jackson, *A User's Guide to Principal Components* 2003, John Wiley and Sons, Inc., NYを参照のこと。

【0150】

実施例1

ASに関連した血清タンパク質バイオマーカーの同定

候補バイオマーカーは、急性炎症マーカーとしてESRもしくはCRPのいずれかを用いる強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)、または修正Stoke強直性脊椎炎脊椎スコア(mSASSS)との関連性について評価した。候補マーカーの第1セットは、VECTRA(登録商標)DA試験の12のバイオマーカーを含む：血管細胞接着分子-1(VCAM-1)、上皮増殖因子(EGF)、血管内皮増殖因子A(VEGF-A)、インターロイキン6(IL-6)、腫瘍壊死因子受容体1型(TNF-R1)、マトリックスメタロプロテイナーゼ-1(MMP-1)、マトリックスメタロプロテイナーゼ-3(MMP-3)、YKL-40、レプチン、レジスチン、血清アミロイド(SAA)、およびC反応性タンパク質(CRP)。VECTRA(登録商標)DAバイオマーカーは、米国特許出願第12/905,984号に詳しく記載されており、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。簡単に説明すると、VECTRA(登録商標)DAマルチバイオマーカーアッセイは、12種類のバイオマーカーのレベルを測定し、予め特定されたアルゴリズムを使用して1~100の範囲のマルチバイオマーカー疾患活動性スコア(MBDAスコア)を作成する。MBDAスコアは、複数のコホートにおいて関節リウマチ(RA)の臨床的疾患活動性との強い相関を示している(Bakker et al. *Annals of the Rheumatic Diseases* 71:1692-7 (2012); Curtis et al. *arthritis care & research* 64:1

794-803 (2012))。

【 0 1 5 1 】

候補バイオマーカーは、バイオマーカーのDA-17パネルに含まれる各バイオマーカーをさらに含む。DA-17バイオマーカーには、マクロファージ由来ケモカイン(MDC)、インターロイキン-6受容体(IL-6R)、細胞間接着分子1(ICAM-1)、インターロイキン-8(IL-8)、インターロイキン-1 (IL-1B)、およびカルプロテクチンに加えて、上記のVECTRA(登録商標)DAバイオマーカーが含まれる。DA-17バイオマーカーを表Aに示す。

【 0 1 5 2 】

(表A)

略号	完全な名称	NCBI RefSeq
VCAM-1	血管細胞接着分子-1	NP_001069.1
EGF	上皮増殖因子	NP_001954.2
VEGF-A	血管内皮増殖因子A	NP_001020539.2
IL-6	インターロイキン-6	NP_000591.1
TNF-R1	腫瘍壊死因子受容体1型	NP_001056.1
MMP-1	マトリックスメタロプロテイナーゼ-1	NP_002412.1
MMP-3	マトリックスメタロプロテイナーゼ-3	NP_002413.1
YKL-40	キチナーゼ3様1	NP_001267.2
レプチン	レプチン	NP_000221.1
レジスチン	レジスチン	NP_065148.1
SAA	血清アミロイド	NP_000322.2
CRP	C反応性タンパク質	NP_000558.2
MDC	マクロファージ由来ケモカイン	NP_002981.2
IL-6R	インターロイキン6受容体	NP_000556.1
ICAM-1	細胞間接着分子1	NP_001069.1
IL-8	インターロイキン-8	NP_000575.1
IL-1B	インターロイキン-1β	NP_000567.1
S100A8	カルプロテクチン	NP_002955.2
S100A9	カルプロテクチン	NP_002956.1

【 0 1 5 3 】

血清サンプルは、40人から治療時と所定の臨床採血時に取得した。表Cにコホートの臨床的特徴をまとめてある。

【 0 1 5 4 】

(表C)

総数(N)	40
平均年齢(範囲)	43 (20-66)
女性(n)	14
男性(n)	26
HLAB27(+)	30
CRP 範囲	0.04-7 mg/dL
CRP 平均値	1.9 mg/dL
CRP 中央値	1.5 mg/dL

【 0 1 5 5 】

全てのバイオマーカーアッセイは、 20 ± 5 の制御された周囲温度で行った。マルチスポット96ウェルプレート(MSD)の特定の位置にバイオマーカー特異的捕捉抗体をスポットした。バイオマーカー濃度は、サンプル希釈要件に基づいて、3つの別々のマルチプレックスパネルを用いて測定した。予め希釈した標準およびQCラン対照を、希釈した患者サンプルおよび希釈したプロセス対照とともにプレート上にロードした。希釈した血清サンプルとプロセス対照は、検証済みのHamilton STAR (Reno, NV, 米国)自動希釈プラットフォームを用いて調製した。

【 0 1 5 6 】

VECTRA(登録商標)DAバイオマーカーは、測定可能性を確定するためにアッセイされた。各バイオマーカーについてアッセイのダイナミックレンジを確立するために、サンプル中で確実に検出することができる分析物の実際の量として定義される定量限界(LOQ)(LOQで

は総分析誤差が正確さと精度の要求を満たす)を、EP17-A Clinical Laboratory Standards Institute(CLSI)に記載されるように決定した。LOQで許容される正確さは、各特定のタンパク質についてのメーカー仕様に基づいて、入力質量の80~120%回収率と定義され、LLOQで許容される精度要求は20%CVと定義された。アッセイの分析測定可能範囲は、上限(ULOQ)と下限(LLOQ)の差として定義された。アッセイの臨床的に報告可能な範囲またはダイナミックレンジは、希釈調整された範囲として定義された。非VECTRA(登録商標)DAバイオマーカーは、市販の標準的ELISAにより分析した。

【0157】

単変量解析

MBDAスコアのラン内精度のために、4つの血清プールをそれぞれ単一のプレート上で14回分析した。2つの異なるロットのそれぞれから2枚のプレートを評価して、MBDAスコアの平均値と%CVを算出した。MBDAスコアとASDAS-ESR、ASDAS-CRP、およびmSASSSとの間で関連性を算出した(図1、3および4、ならびに参照により本明細書に組み入れられる米国仮特許出願第62/010,252号および第62/078,667号の表ZZを参照のこと)。関連性はさらに、MBDAスコアと患者全般、背部痛、夜間痛、およびBASFI評価との間でも算出された(図2参照)。

【0158】

次に、AS疾患活動性の全体的評価のために最も有益なバイオマーカーを選択した。単変量解析と多変量解析のアレイを介して各バイオマーカーについての重要度スコアを作成した。個々のバイオマーカーと各臨床的尺度との間の相関を評価するために単変量解析を行った。

【0159】

評価スコアリング

選択されたバイオマーカーを用いて、上記のコホートから得られたサンプルを分析した。各サンプルについて、強直性脊椎炎疾患活動性スコア(ASDAS)とmSASSSスコアを算出した。

【0160】

強い相関は、12バイオマーカー-VECTRA(登録商標)DA MBDAパネルとASDAS(ESRおよびCRP)スコアとの間に観察された(図1)。強い相関はさらに、12バイオマーカー-VECTRA(登録商標)DA MBDAパネルと、他の臨床的評価基準、例えばmSASSSおよびBASDAIとの間(図1)、ならびに患者全般、背部痛、夜間痛およびBASFI(図2)の間にも観察された。図3および図4は、それぞれ、ピアソン相関係数および第2のアルゴリズムに基づいた、ASDAS-ESR、ASDAS-CRPおよびmSASSSによる個々のバイオマーカーの比較を示す。図5~7は、選択された個々のバイオマーカーとASDAS-ESR、ASDAS-CRPおよびmSASSSとの相関を示す。

【0161】

図10は、ASDAS-ESRに基づいてソートされたピアソン相関係数の表を提供し、さらにASDAS-CRP、mSASSS、BASDAIおよびBASFIによる追加の個々のバイオマーカーの比較を示す。図10は、特定のバイオマーカーが、それらが比較される臨床的評価に基づいて異なる相関を示すことを実証する。例えば、MDCはmSASSSよりもASDASと強い相関がある。これにより、炎症性損傷および構造的損傷などの異なる疾患属性を表す異なる臨床的評価と相関する、異なる成分を有する多分割(multipartite)アルゴリズムの開発が可能になり、その後これらは全体的スコアのために組み合わせられる。図11は、MBDA試験がCRPの低いAS患者において疾患活動性を検出できるという理由で、MBDA試験はCRPよりも良好な疾患活動性の予測因子であることを実証する。

【0162】

バイオマーカーの性能は、AUROCを決定することによってさらに評価された。2つのアルゴリズムの使用により、MBDAパネルは、0.87(P値0.0001643)および0.88(P値0.0001037)のAUROCを有することが示された(図8)。最後に、センタリングパーセンタイル(centration percentile)と相関係数に基づくアルゴリズムは、MBDA単独よりも性能が優れている(図9)。

。

10

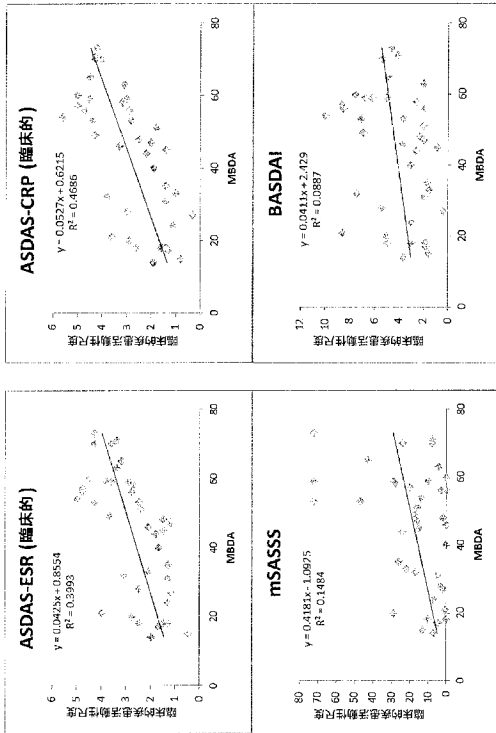
20

30

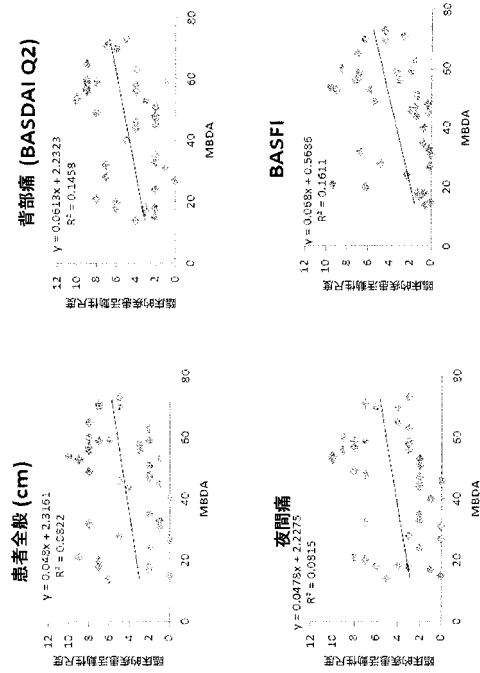
40

50

【 図 1 】



【 図 2 】



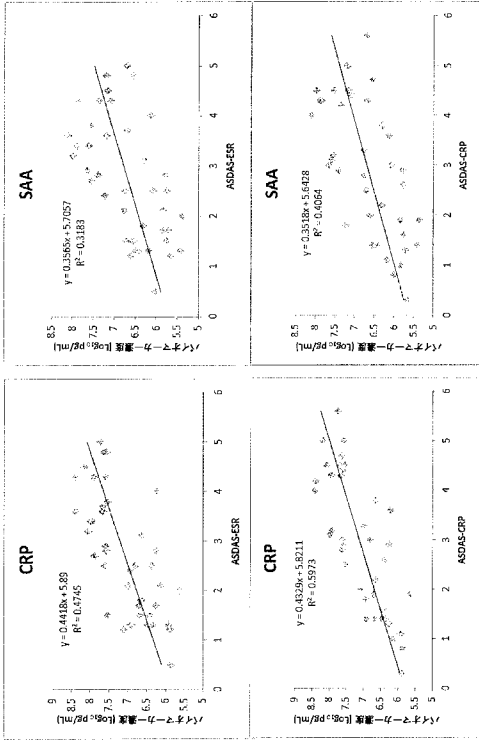
【 図 3 】

バイオマーカー	ASDAS-ESR		ASDAS-CRP		mSASSS	
	勾配	R	勾配	R	勾配	R
SAA	0.36	0.59	0.35	0.64	0.01	0.36
CRP	0.44	0.66	0.43	0.77	0.01	0.35
IL-6	0.17	0.57	0.30	0.55	0.01	0.41
TNF-RI	0.04	0.44	0.29	0.54	0.00	0.50
MMP1	0.15	0.39	0.12	0.51	0.01	0.38
MMP3	0.06	0.30	0.06	0.39	0.00	0.32
YKL-40	0.11	0.45	0.11	0.51	0.01	0.41
レプチン	-0.02	0.06	-0.04	0.12	0.00	0.12
レジスチン	0.06	0.35	0.06	0.40	0.00	0.11
EGF	0.05	0.18	0.04	0.15	0.00	0.20
VEGF	0.10	0.43	0.07	0.32	0.00	0.11
VCAM-1	0.02	0.21	0.03	0.36	0.00	0.26
IL8	0.05	0.17	0.04	0.14	0.01	0.36
ICAM-1	0.04	0.44	0.04	0.53	0.00	0.25
IL-6R	0.00	0.04	-0.01	0.08	0.00	0.05
MDC	0.06	0.49	0.05	0.49	0.00	0.00

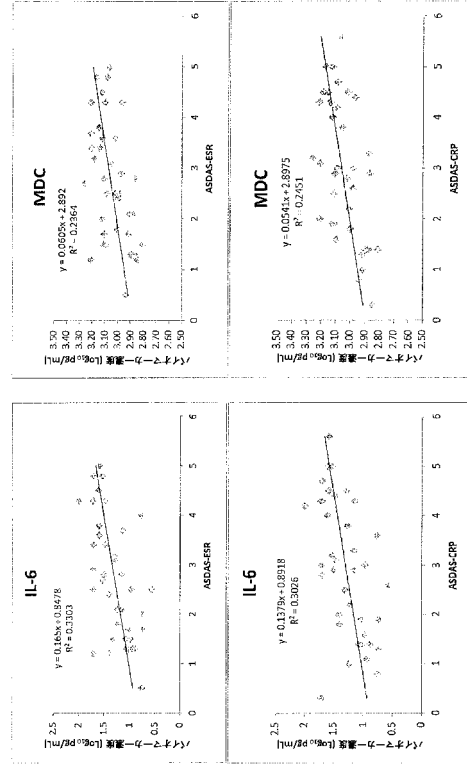
【 図 4 】

バイオマーカー	ASDAS-ESR	ASDAS-CRP	mSASSS
	CRP	0.66	0.64
SAA	0.59	0.77	0.35
IL-6	0.57	0.55	0.41
MDC	0.49	0.54	0.50
YKL-40	0.45	0.51	0.38
TNF-RI	0.44	0.39	0.32
ICAM-1	0.44	0.51	0.41
VEGF	0.43	0.12	0.12
MMP1	0.39	0.40	0.11
レジスチン	0.35	0.15	0.20
MMP3	0.30	0.32	0.11
VCAM-1	0.21	0.36	0.26
EGF	0.18	0.14	0.36
IL8	0.17	0.53	0.25
レプチン	0.06	0.08	0.05
IL-6R	0.04	0.49	0.00

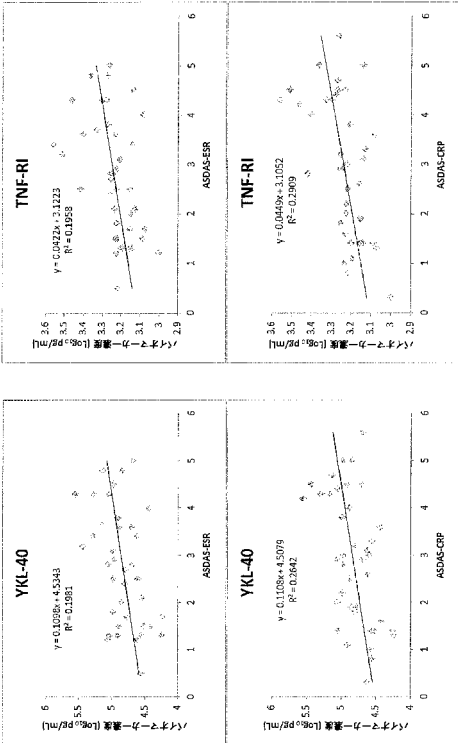
【 図 5 】



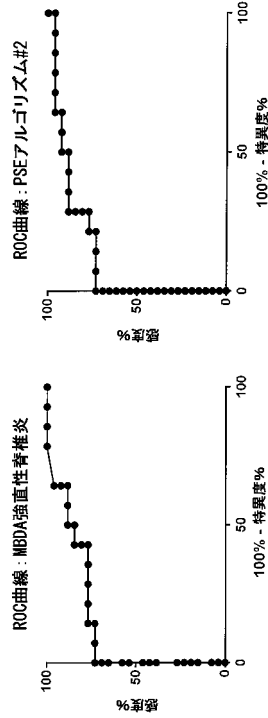
【 図 6 】



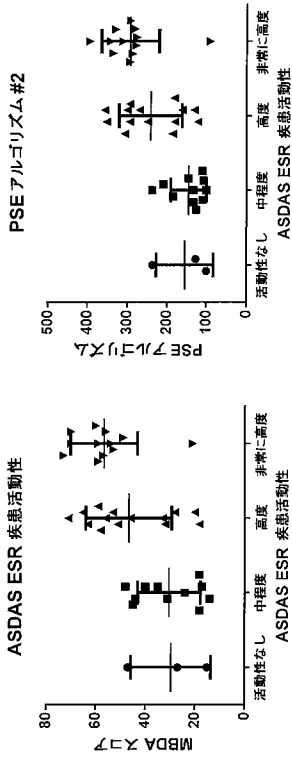
【 図 7 】



【 図 8 】



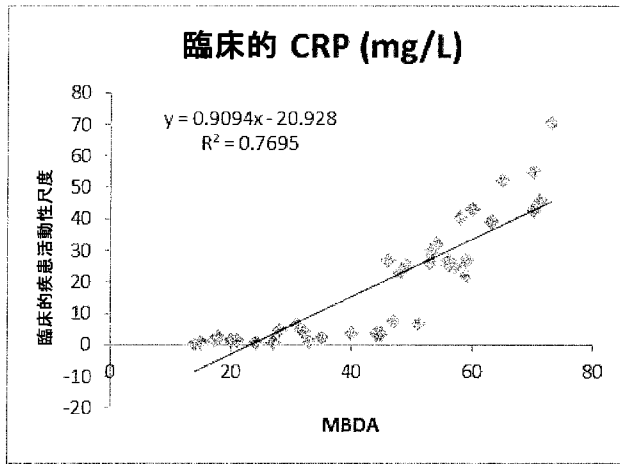
【図 9】



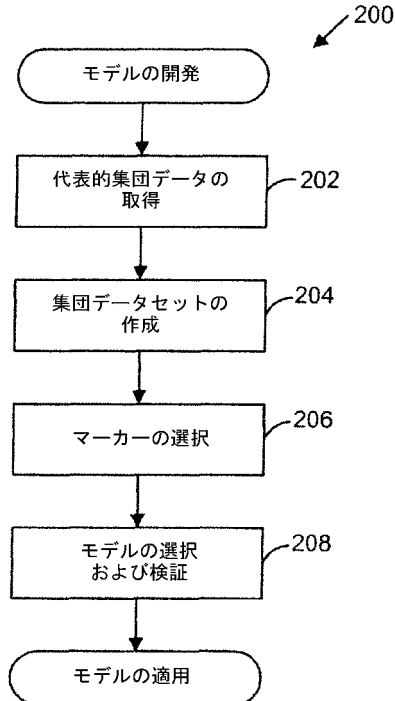
【図 10】

	ASDAS-ESR (臨床的)	ASDAS-CRP (臨床的)	mSASSS	BASDAI	BASFi
バイオマーカー (log10 pg/ml)					
CRP	0.69	0.77	0.35	0.41	0.52
ハプトグロビン	0.59	0.59	0.26	0.34	0.51
IL-6	0.57	0.55	0.41	0.27	0.40
SAA	0.56	0.64	0.36	0.26	0.40
MMP1	0.51	0.46	0.38	0.29	0.23
MDC	0.49	0.50	0.00	0.46	0.51
カルプロテクチン	0.48	0.52	0.30	0.41	0.42
YKL-40	0.45	0.51	0.41	0.28	0.33
TNF-R1	0.44	0.54	0.50	0.29	0.37
ICAM-1	0.44	0.53	0.25	0.25	0.36
VEGF	0.43	0.32	0.11	0.32	0.32
レジスチン	0.35	0.40	0.11	0.21	0.16
ERAP1	0.33	0.44	0.27	0.27	0.43
DKK1	0.32	0.27	0.05	0.16	0.12
C3a	0.30	0.36	0.17	0.31	0.39
MMP3	0.30	0.39	0.32	0.23	0.28
OPG	0.28	0.27	0.39	0.00	0.19
BAP	0.27	0.34	0.40	0.08	0.17
VCAM-1	0.21	0.36	0.26	0.16	0.13
S100A12	0.19	0.26	-0.02	0.22	0.15
EGF	0.18	0.15	0.20	0.21	0.36
IL8	0.17	0.14	0.36	0.05	0.16
アディポネクチン	0.06	-0.09	0.26	-0.14	-0.13
スクロステチン	0.04	0.01	0.03	-0.05	0.05
IL-6R	-0.04	-0.08	0.05	-0.11	-0.03
レプチン	-0.06	-0.12	-0.12	-0.04	-0.05
RANKL	-0.07	-0.17	0.02	-0.16	-0.01
MBDA	0.63	0.68	0.39	0.30	0.40

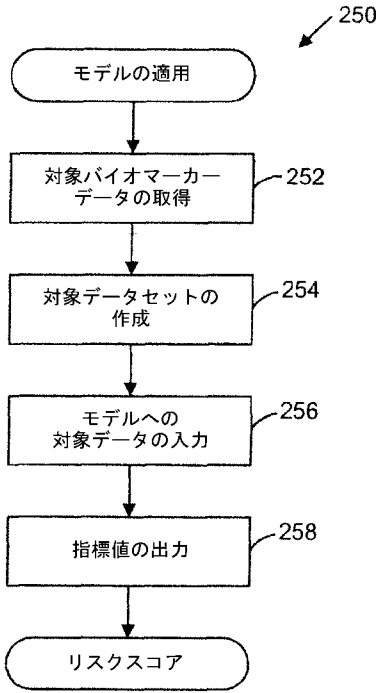
【図 11】



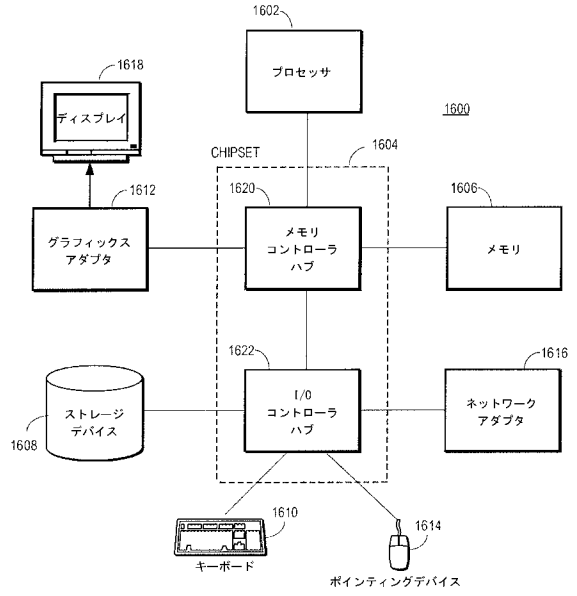
【図 12】





【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2015/034945
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/68(2006.01)i, G06F 19/20(2011.01)i, G06F 19/28(2011.01)i		
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 33/68; G01N 33/542; G06F 7/60; G01N 33/536; C40B 30/04; C40B 60/08; G06F 19/20; G06F 19/28		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: axial spondyloarthritis (axSpA), non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA), ankylosing spondylitis (AS), serum, biomarker, diagnosis, progressive damage, clinical assessment, efficacy		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VISVANATHAN et al., `Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab` Annals of the Rheumatic Diseases, Vol. 67, Issue 4, pp. 511-517 (2008) See abstract; pages 511-514; figures 1-3; and tables 2-3.	1-27,34-40
Y	WO 2012-061821 A1 (CRESCENDO BIOSCIENCE et al.) 10 May 2012 See abstract and paragraphs [0014]-[0065], [0105], [0109], [0143], [0153]-[0154], [0176].	1-27,34-40
A	BUSQUETS-PEREZ et al., `Emerging drugs for axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis` Expert Opinion on Emerging Drugs, Vol. 18, No. 1, pp. 71-86 (2013) See the whole document.	1-27,34-40
A	WO 2007-089303 A2 (ABBOTT BIOTECHNOLOGY LTD.) 09 August 2007 See claims 1-58.	1-27,34-40
A	US 2011-0251099 A1 (VISVANATHAN ET AL.) 13 October 2011 See claims 1-28.	1-27,34-40
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier 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 21 August 2015 (21.08.2015)		Date of mailing of the international search report 24 August 2015 (24.08.2015)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer KIM, Seung Beom Telephone No. +82-42-481-3371 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2015/034945

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	<p>MAKSYMOWYCH et al., `Preliminary assessment of a multi-biomarker disease activity test for axial spondyloarthritis` In: 2014 American College of Rheumatology/The Association of Rheumatology Health Professionals (ACR/ARHP) Annual Meeting, Boston, MA, poster No. 2615 (18 November 2014) See the whole document.</p>	1-27, 34-40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2015/034945

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

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

1. Claims Nos.: 28-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 28-33 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv), to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2015/034945

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012-061821 A1	10/05/2012	EP 2635966 A1	11/09/2013
		EP 2635966 A4	04/06/2014
		US 2014-0142861 A1	22/05/2014
WO 2007-089303 A2	09/08/2007	AU 2006-337105 A1	09/08/2007
		AU 2006-337105 B2	02/05/2013
		BR PI0618085 A2	16/08/2011
		CA 2626804 A1	09/08/2007
		CN 101663048 A	03/03/2010
		CN 103336129 A	02/10/2013
		EP 1948235 A2	30/07/2008
		EP 1948235 A4	26/11/2008
		EP 1948235 B1	28/08/2013
		EP 2357479 A1	17/08/2011
		JP 2009-523226 A	18/06/2009
		JP 2012-093361 A	17/05/2012
		JP 2014-013241 A	23/01/2014
		JP 2015-096856 A	21/05/2015
		JP 5198277 B2	15/05/2013
		KR 10-1468523 B1	22/12/2014
		KR 10-2014-0012160 A	29/01/2014
		US 2007-0172897 A1	26/07/2007
		US 2012-129185 A1	24/05/2012
		US 7919264 B2	05/04/2011
WO 2007-089303 A3	03/01/2008		
WO 2007-089303 A9	23/04/2009		
US 2011-0251099 A1	13/10/2011	AU 2009-333489 A1	08/07/2010
		CA 2750155 A1	08/07/2010
		CN 102272326 A	07/12/2011
		CN 102272326 B	12/11/2014
		EP 2384367 A1	09/11/2011
		EP 2384367 A4	10/07/2013
		JP 2012-514208 A	21/06/2012
		JP 2014-197013 A	16/10/2014
		JP 5684724 B2	18/03/2015
		WO 2010-077722 A1	08/07/2010

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, 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, KM, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 イーストマン ポール スコット
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ オイスター ポイント
ブルバード 3 4 1 クレッシュェンド バイオサイエンス内

(72)発明者 サッソ エリック
アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ オイスター ポイント
ブルバード 3 4 1 クレッシュェンド バイオサイエンス内

专利名称(译)	用于测量和监测腋状脊柱关节炎的疾病活动的生物标志物和方法		
公开(公告)号	JP2017523437A	公开(公告)日	2017-08-17
申请号	JP2017517197	申请日	2015-06-09
[标]申请(专利权)人(译)	渐强BioScience公司		
申请(专利权)人(译)	渐强BioScience公司		
[标]发明人	イーストマンポールスコット サツソエリック		
发明人	イーストマン ポール スコット サツソ エリック		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/573		
CPC分类号	G01N33/564 G01N33/68 G01N2800/102 G01N2800/60 G16B20/00 G16B25/00 G16H50/50		
FI分类号	G01N33/53.D G01N33/53.P G01N33/573.A		
代理人(译)	清水初衷 井上隆一 佐藤俊光 小林智彦 正人大关 五十嵐弘		
优先权	62/010252 2014-06-10 US 62/078667 2014-11-12 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

诊断和评价炎性疾病活性，所述主体预测进行性脊柱和关节损伤的风险，特别是轴脊柱关节炎 (axSpA) 和强直性脊柱炎 (AS)，并创建一个数据集这种生物标志物的有用生物标志物以及用于测量标记物表达的试剂盒。本发明还提供了基于所述模型的所述生物标记和软件实现的预测模型和计算机系统，用于评分和任意分类样本。

(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2017-523437 (P2017-523437A)
	(43) 公表日	平成29年8月17日 (2017.8.17)
(51) Int. Cl.	FI	テーマコード (参考)
GO1N 33/53 (2006.01)	GO1N 33/53	D
GO1N 33/573 (2006.01)	GO1N 33/53	P
	GO1N 33/573	A
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁)		
(21) 出願番号	特願2017-517197 (P2017-517197)	(71) 出願人
(86) (22) 出願日	平成27年6月9日 (2015.6.9)	クレッシュエンド バイオサイエンス イン
(85) 翻訳文提出日	平成29年1月17日 (2017.1.17)	コーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/034945	アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
(87) 国際公開番号	W02015/191613	ス サンフランシスコ オイスター ポイ
(87) 国際公開日	平成27年12月17日 (2015.12.17)	ント フールバード 341
(31) 優先権主張番号	62/010,252	(74) 代理人
(32) 優先日	平成26年6月10日 (2014.6.10)	弁理士 清水 初志
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人
(31) 優先権主張番号	62/078,667	弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成26年11月12日 (2014.11.12)	(74) 代理人
(33) 優先権主張国	米国 (US)	弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人
		弁理士 100119507
		弁理士 刑部 俊
最終頁に続く		
(54) 【発明の名称】 体軸性脊椎関節炎の疾患活動性を測定およびモニタリングするためのバイオマーカーおよび方法		