

(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2016-515700

(P2016-515700A)

(43) 公表日 平成28年5月30日 (2016.5.30)

(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 4 B O 2 4
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	C 1 2 M 1/34	Z 4 B O 2 9
C 1 2 Q 1/68 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	A 4 B O 6 3
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 M 1/34	F
GO 1 N 33/543 (2006.01)	C 1 2 M 1/34	B

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-503738 (P2016-503738)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月7日 (2014.3.7)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年9月16日 (2015.9.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2014/059526
 (87) 国際公開番号 W02014/147509
 (87) 国際公開日 平成26年9月25日 (2014.9.25)
 (31) 優先権主張番号 61/803,479
 (32) 優先日 平成25年3月20日 (2013.3.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 590000248
 コーニンクレッカ フィリップス エヌ
 ヴェ
 KONINKLIJKE PHILIPS
 N. V.
 オランダ国 5656 アーエー アイン
 ドーフェン ハイテック キャンパス 5
 High Tech Campus 5,
 NL-5656 AE Eindhoven
 (74) 代理人 100107766
 弁理士 伊東 忠重
 (74) 代理人 100070150
 弁理士 伊東 忠彦

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 前立腺癌の放射線療法のための臨床決定支援 (CDS)

(57) 【要約】

放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するシステム(30)および方法。装置(34)が、尿試料中存在するポリペプチド・バイオマーカーを判別するよう構成される。少なくとも一つのプロセッサ(36)が、尿試料中にあると判別された一つまたは複数のポリペプチド・バイオマーカーに基づいて放射線毒性を検出または予測するようプログラムされる。

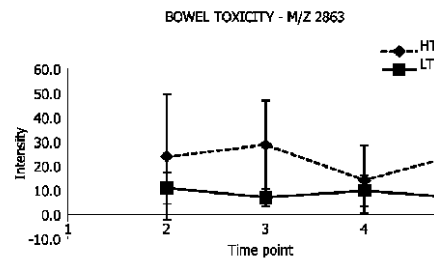


FIG. 2A

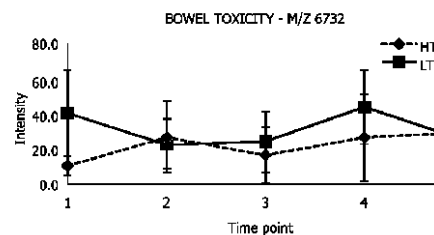


FIG. 2B

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測する方法であって：
被験者からの尿試料を受領する段階と；
前記尿試料内の一つまたは複数のバイオマーカーを使って放射線毒性を検出または予測する段階とを含み、各バイオマーカーはポリペプチドに対応する、
方法。

【請求項 2】

前記検出または予測する段階が：
放射線療法によって引き起こされる腸毒性を検出するために $2863 \pm 6\text{Da}$ および $6732 \pm 13\text{Da}$ からなる群からの質量をもつ一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、
請求項 1 記載の方法。 10

【請求項 3】

前記検出または予測する段階が：
前立腺癌の放射線療法における腸毒性を予測するために $6732 \pm 13\text{Da}$ の質量をもつバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、
請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記検出または予測する段階が：
放射線療法によって引き起こされる尿路毒性を検出するために $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ および $10571 \pm 21\text{Da}$ のうちの少なくとも一つの質量をもつ一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、
請求項 1 ないし 3 のうちいずれか一項記載の方法。 20

【請求項 5】

前記検出または予測する段階が：
前立腺癌の放射線療法における尿路毒性を予測するために $8293 \pm 17\text{Da}$ および $10571 \pm 21\text{Da}$ のうちの少なくとも一つの質量をもつ一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、
請求項 1 ないし 4 のうちいずれか一項記載の方法。 30

【請求項 6】

前記検出または予測する段階が：
前立腺、膀胱、腸、直腸、子宮内膜、子宮頸、卵巣または膣癌の放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するために $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ 、 $10571 \pm 21\text{Da}$ 、 $2863 \pm 6\text{Da}$ および $6732 \pm 13\text{Da}$ からなる群からのそれぞれ異なる質量を含む一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、
請求項 1 ないし 5 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記検出または予測する段階が、前記尿の質量分析 (MS) 解析を実行することを含む、
請求項 1 ないし 6 のうちいずれか一項記載の方法。 40

【請求項 8】

前記検出または予測する段階が、酵素結合免疫吸着検定 (ELISA) 抗体検定を使って実行される、
請求項 1 ないし 7 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

前記検出または予測する段階が、遺伝子試験、腫瘍等級付け、スケーリング、組織学、並行した患者薬投与、患者ファイル・データ、医療撮像および試験管内診断のうちの一つまたは複数からのデータをさらに使う、
請求項 1 ないし 8 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

前記検出または予測に基づいて： 50

誘起される前記放射線毒性の指示または前記放射線毒性への感受性の指示を表示する段階；および

放射線治療計画を生成または更新する段階であって、毒性に応じてまたは毒性への感受性に応じて線量が減らされる段階のうち少なくとも一つをさらに含む、請求項 1 ないし 9 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 1】

放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するシステムであって：

尿試料に存在するポリペプチド・バイオマーカーを判別するよう構成された装置（3 4）と；

前記尿試料にあると判別された一つまたは複数のポリペプチド・バイオマーカーに基づいて放射線毒性を検出または予測するようプログラムされた少なくとも一つのプロセッサとを有する、システム。

【請求項 1 2】

前記少なくとも一つのプロセッサが：

腸毒性を検出または予測するために $2863 \pm 6\text{Da}$ および $6732 \pm 13\text{Da}$ のうち少なくとも一つの質量をもつポリペプチドについて、前記ポリペプチド・バイオマーカーを分析するようプログラムされている、

請求項 1 1 記載のシステム。

【請求項 1 3】

前記少なくとも一つのプロセッサが：

尿路毒性を検出または予測するために $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ および $10571 \pm 21\text{Da}$ のうち少なくとも一つの質量をもつポリペプチドについて前記ポリペプチド・バイオマーカーを分析するようプログラムされている、

請求項 1 1 または 1 2 記載のシステム。

【請求項 1 4】

前記装置（3 4）が、 $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ および $10571 \pm 21\text{Da}$ のうち少なくとも一つの質量をもつペプチドが前記尿試料に存在しているかどうかを判定する、請求項 1 1 ないし 1 3 のうちいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記少なくとも一つのプロセッサが：

前立腺、膀胱、腸、直腸、子宮内膜、子宮頸、卵巣または膣癌の放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するために $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ 、 $10571 \pm 21\text{Da}$ 、 $2863 \pm 6\text{Da}$ および $6732 \pm 13\text{Da}$ のうち少なくとも一つの質量をもつポリペプチドについて前記ポリペプチド・バイオマーカーを分析するようプログラムされている、

請求項 1 1 ないし 1 4 のうちいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 6】

前記装置（3 4）が前記検出または予測を実行するために使われる質量分析計を含み、

前記少なくとも一つのプロセッサが：

前記尿試料の質量分析（MS）ピークから、p値、受信者動作特性限界および強度のうちの一つまたは複数である特徴を抽出し；

抽出された特徴を、尿試料のトレーニング・セットでトレーニングされた分類器に入力するようプログラムされている、

請求項 1 1 ないし 1 5 のうちいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 7】

前記検出または予測が、酵素結合免疫吸着検定（ELISA）抗体検定を使って実行される、請求項 1 1 ないし 1 6 のうちいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 8】

10

20

30

40

50

前記少なくとも一つのプロセッサが：

前記放射線毒性を検出または予測するために、遺伝子試験、腫瘍等級付け、スケーリング、組織学、並行した患者薬投与、患者ファイル・データ、医療撮像および試験管内診断のうちの一つまたは複数からのデータを使うようプログラムされている、
請求項 11 ないし 17 のうちいずれか一項記載のシステム。

【請求項 19】

前記少なくとも一つのプロセッサがさらに：

前記放射線毒性または感受性の指示を表示するよう表示装置を制御する段階と；
放射線治療計画を生成または更新する段階であって、毒性に応じてまたは毒性への感受性に応じて線量が減らされる段階とを実行するようプログラムされている、
請求項 11 ないし 18 のうちいずれか一項記載のシステム。

10

【請求項 20】

放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するバイオマーカーであって：

放射線によって誘起される毒性に特異的なポリペプチドを含み、該ポリペプチドは、 $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ 、 $10571 \pm 21\text{Da}$ 、 $2863 \pm 6\text{Da}$ または $6732 \pm 13\text{Da}$ の質量を含む、バイオマーカー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は概括的には臨床決定支援に関する。本願は放射線療法（RT）との関連で格別の用途を見出し、特にそれに言及して記述されるが、本願は他の使用シナリオでも用途を見出すものであり、必ずしも上述した用途に限定されるものではないことは理解される。

20

【背景技術】

【0002】

RTでは、放射が、癌性または悪性組織を含む腫瘍のような標的構造に加えられる。その際、健全な組織のある部分が放射にさらされ、放射によって損傷される。RT計画は、健全な組織および腸および膀胱のような枢要構造への線量をできるだけ低く保ちつつ、標的構造に対しては十分に高い線量を提供しようとする。しかしながら、既知のRT計画の一つの問題は、典型的には個々の患者の放射線感受性についての入力なしに行なわれるということである。RTの過程において、一部の患者は、他の患者にはほとんど副作用を起こさない線量で、深刻な副作用をもって反応する。

30

【0003】

たとえば、前立腺癌のRTはしばしば、腸および尿路の毒性のような深刻な急性および遅発性の副作用を引き起こし、これは患者の健康関連の生活の質（QoL）に対して深刻な影響をもつ。前立腺癌の患者の間で健康関連QoLを測定するために、拡張前立腺癌インデックス複合（EPIC: Expanded Prostate cancer Index Composite）が開発された。これは前立腺癌およびその療法の疾病固有の側面を評価し、排尿、排便、性、ホルモンの四つの概要領域を含む。EPICスコアが高いほど、健康関連QoLがよいことになる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

40

【0004】

本願は、上述した問題その他を克服する新しい改善されたシステムおよび方法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

ある側面によれば、放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測する方法が提供される。尿試料が被験者から受領される。放射線毒性は、前記尿試料内の一つまたは複数のバイオマーカーを使って検出または予測される。各バイオマーカーはポリペプチドに対応する。

【0006】

50

もう一つの側面によれば、放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するシステムが提供される。システムは、尿試料に存在するポリペプチド・バイオマーカーを判別するよう構成されたデバイスを含む。システムはさらに、前記尿試料にあると判別された一つまたは複数のポリペプチド・バイオマーカーに基づいて放射線毒性を検出または予測するようプログラムされた少なくとも一つのプロセッサを含む。

【0007】

もう一つの側面によれば、放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するバイオマーカーが提供される。バイオマーカーは、放射線によって誘起される毒性に特異的なポリペプチドを含む。それらのポリペプチドは、 $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ 、 $10571 \pm 21\text{Da}$ 、 $2863 \pm 6\text{Da}$ または $6732 \pm 13\text{Da}$ の質量を含む。

10

【発明の効果】

【0008】

一つの利点は、情報を与えられての個々の副作用評価および予測にある。

【0009】

もう一つの利点は、(感度および特異性の点で)より信頼できる副作用評価および予測にある。予測は、特に副作用を受けやすい患者において、代替的な治療を使うこと、放射線ブーストを避けることなどに関する決定を助けるために使用できる。

【0010】

もう一つの利点は、高いスループットにある。

【0011】

もう一つの利点は、試験自動化にある。

20

【0012】

もう一つの利点は、非侵襲的試験にある。

【0013】

もう一つの利点は、安定しており、運びやすい試料の自宅での収集にある。

【0014】

本発明のさらなる利点は、以下の詳細な説明を読み、理解すれば、当業者には認識されるであろう。

【0015】

本発明は、さまざまな構成要素および構成要素の配列ならびにさまざまな段階および段階の配列の形を取りうる。図面は単に好ましい実施形態を例解するためのものであり、本発明を限定するものと解釈されるべきではない。

30

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】腸毒性について実験的に決定された二つのバイオマーカーを示す図である。

【図2】AおよびBは、それぞれ、腸毒性についてのバイオマーカーについての強度差を示す図である。

【図3 - I】尿路毒性について実験的に決定された五つのバイオマーカーを示す図である。

【図3 - II】尿路毒性について実験的に決定された五つのバイオマーカーを示す図である。

40

【図4 A】尿路毒性を示すバイオマーカーについての強度差を示す図である。

【図4 B】尿路毒性を示すバイオマーカーについての強度差を示す図である。

【図4 C】尿路毒性を示すバイオマーカーについての強度差を示す図である。

【図4 D】尿路毒性を示すバイオマーカーについての強度差を示す図である。

【図4 E】尿路毒性を示すバイオマーカーについての強度差を示す図である。

【図5】放射毒性トレーニング・システムを示す図である。

【図6】放射毒性解析システムを示す図である。

【図7】疾病の治療によって引き起こされる放射毒性および/または放射線毒性への感受性について患者をモニタリングするルーチンを示す図である。

50

【図8】療法システムを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

分枝診断 (MDx) では、分子および細胞の産物が、疾病の診断に使用できる疾病マーカーまたは病理フィンガープリントとして使われる。分子および細胞の産物を識別する一つの手法は、質量分析法 (MS: mass spectrometry) である。MSは、分子量を決定する方法であり、試料のイオン化および気相への転換に関わる。電場中での加速および真空中での分離により、分子イオンがその質量電荷比 (m/z) に従って分離される。MSは、タンパク質およびペプチドを含む血清、尿およびリンパのような生物学的試料の正確かつ敏感な解析のためによい技法である。

10

【0018】

イオン化への一つの手法は、マトリクス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI: matrix-assisted laser desorption ionization) である。MALDIでは、試料は、いわゆるマトリクスと一緒に混晶化される。マトリクスは、紫外線 (UV) を吸収する芳香族化合物であり、これが試料に大幅に過剰に加えらる。一般的なUV吸収マトリクスは、 α -シアノ-4-ヒドロキシケイ皮酸 (CHCA) および3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシケイ皮酸 (シナピン酸) である。パルス化したUVレーザーがイオン化および脱離のためのエネルギーを供給する。マトリクスはUVエネルギーを吸収し、それを試料に伝達する。典型的には、3.7電子ボルト (eV)、337ナノメートル (nm) の波長および4ナノ秒 (ns) パルスの窒素 (N_2) レーザーが使われる。対照的に、マトリクスを使わないと、約12キロダルトン (kDa) の一つの分子が脱離し、イオン化されるためには約13~14eVが必要とされる。MALDI-MSを使うと、 10^5 ダルトン (Da) を超える質量をもつ分子が、測定できるほどの断片化なしに、イオン化され、解析されることができる。

20

【0019】

分子ダイジェスト、細胞溶解物および尿のような複合試料をMALDIのために用意するために、該複合試料は、分子脱離およびイオン化の抑制をなくし、不均質すぎる試料組成を避け、検出器過負荷を避けるために、あらかじめ分別する必要がある。一般的な事前分別方法は、液体クロマトグラフィー、電気泳動、等電点電気泳動、脱塩および遠心分離による粒子の除去ならびに濃縮または希釈を含む。しばしば、二次元 (2D) ゲル電気泳動が実行される。関心のあるスポットがゲルから切り取られ、その後のMALDI-MS解析のために溶解される。もう一つの一般的な構成は、エレクトロスプレー・イオン化と組み合わせた別の型の質量分析計 (ESI-MS) に直接結合された液体クロマトグラフィーである。これは、高分解能質量分離と直列にした低分解能質量分離に対応する。

30

【0020】

MALDIに対する向上は、表面増強親和性捕獲 (SEAC: surface-enhanced affinity capture) におけるクロマトグラフィー試料事前分別、表面増強レーザー脱離イオン化 (SELDI: surface enhanced laser desorption ionization) およびマトリクスの試料保持プレートへの共有結合を含む。クロマトグラフィー媒体は、ある型の分子を別の型の分子から分離することを可能にする物質属性をもつ (たとえば、疎水性、親水性、 COO^- 、 NH_3^+ など)。

40

【0021】

SELDIでは、試料はクロマトグラフィー・チップと接触させられ、クロマトグラフィー・チップは試料分子のサブグループに結合する。試料用意にあたり、標準的な微量定量プレート・フォーマットを達成するため、個々のクロマトグラフィー・チップは特別なホルダー、いわゆるバイオプロセッサに収容される。

【0022】

未結合の分子は緩衝液洗浄によって除去され、MALDI-MS測定が、クロマトグラフィー表面から直接実行される。マトリクスはMS測定の前の最後のステップとして加えられるか、あるいはチップ表面にすでに共有結合している。ほとんどまたは全く断片化は観察されない。例として、SELDIにおいて疎水性表面を使うとき、疎水性分子のサブグループが複合

50

試料から釣り出される。バイオマーカー発見、タンパク質発現プロファイリングおよび診断目的のためには、これは、疎水性ペプチドの発現の変化につながる疾病の調査または診断のために有用である。

【0023】

SELDIは、試料が高いスループットで比較的短いプロセスにおいてクロマトグラフィー表面上に直接集中させられるので、有利である。質量分析計において、クロマトグラフィー-MS標的は自動的に試料をロードされ、用意され、解析される。

【0024】

尿から、たとえば早期癌または放射線に対する宿主応答を示す診断質量分析プロテオーム・パターンが得られる。基礎になっている仮説は、器官内での病理学的変化は、尿のような体液におけるプロテオーム・パターンに反映されるということである。一般に人体内で生起するあらゆるイベントはたいていは分子的に、タンパク質によって媒介されるので、これはもっともらしい。進行中の生理学的または病理学的イベントは、数万もの異なるタンパク質およびそれらの化学修飾された形および切断された形の相対的な細胞存在度によって表わされる。あらゆる細胞は、該細胞が呈し、処置する分子産物において、その生理学的状態の説明を与える。タンパク質およびタンパク質断片は、組織を灌流する血液およびリン他の循環に能動的または受動的にはいり、サブグループは尿に至る。

【0025】

上記に基づき、前立腺癌の治療によって引き起こされる放射線毒性のモニタリング、早期評価および予測のために使用できる一組のバイオマーカーが以下に記述される。放射線毒性は、放射線によって誘起される毒性である。そのようなモニタリング、予測および評価は典型的には、患者の報告された副作用の等級付け、処方された線量に基づくリスク推定、医療撮像からの形態学的特徴（たとえば、直腸壁から前立腺までの距離、腸充填の等級など）またはかなり複雑な細胞ベースの諸方法に基づいて可能となるだけであった。

【0026】

放射線毒性について患者をモニタリングし、放射線毒性への感受性を評価するために、放射線毒性または感受性を示すバイオマーカーのMSプロテオーム・パターンが、患者の尿試料と照合される。たとえばいわゆる酵素結合免疫吸着検定（ELISA）抗体検定によって検出される一つのバイオマーカーのみに基づく標準的な診断手順とは対照的に、MSプロテオーム・パターンはいくつかの個々のバイオマーカーの組み合わせからなる。これは有利なことに、（感度および特異性の点で）より信頼できるモニタリングおよび評価を許容する。ただし、バイオマーカーは、バイオマーカーのMSピークの背後にあるタンパク質を識別することによって抗体の産生について使われることができることは理解される。そのような抗体は、分子撮像、組織学染色またはELISA抗体検定のために使用できる。これらのELISA検定は次いで、MSによってたとえば放射線毒性について決定的であると識別されたバイオマーカーの集合をモニタリングするために使用されることができる。

【0027】

上記一組のバイオマーカーは前立腺癌患者の放射線毒性に向けられるが、上記一組のバイオマーカーは膀胱、直腸、子宮内膜または子宮頸癌のような他の疾病をもつ患者について用いられることもできる。さらに、放射線毒性のモニタリングおよび早期評価は、尿試料の単一のMSスキャンを使って複数の疾病のモニタリングと一緒に実行されることができる。それは、各疾病について前記バイオマーカーの異なるMSプロテオーム・パターンを適用することによる。

【0028】

バイオマーカー濃度はさらに、たとえば医療撮像からのデータ、疾病および/または患者固有の情報、たとえば遺伝データ、腫瘍等級および段階および共存症と組み合わせられ、より信頼できる予測を得ることができる。バイオマーカー濃度は、各患者について「毒性インデックス」を計算するために用いられることもできる。毒性インデックスは、放射線療法計画システムにおいて計画する医師に対して表示され、患者が追加的な放射線ブーストに好適であるかどうかまたは高い個別的な放射線感受性のために危険臓器に対して追加

10

20

30

40

50

的な低線量限界が適用される必要があるかどうかを示すことができる。毒性インデックスはたとえば、交通信号記号としてまたは危険臓器のカラーコーディングを用いて表示されることができる。

【0029】

上記一組のバイオマーカーは、高いおよび低い腸および尿毒性をもつ23人の切除を受けた前立腺癌患者の尿試料から実験的に決定された。各患者について、5つの連続する時点からの5つの尿試料が収集された。時点1は放射線療法前の時点に対応する（すなわち0グレイ（Gy））。時点2～4はそれぞれ20～26Gy、40～46Gyおよび60～66Gyでの放射線療法の間の諸時点に対応する。これらの尿試料は、放射線療法の翌朝に収集された。時点5は放射線療法の2箇月後の時点に対応する。尿試料は自宅で患者が収集して氷で冷やしてラボに持ち込まれ、ラボで4000回転毎分（RPM）、摂氏4度（°C）で遠心分離され、分別されて-80°Cで凍結された。

10

【0030】

各尿試料に対して、対応する時点において対応する患者が記入した拡張前立腺癌インデックス複合（EPIC）シートを使って毒性の深刻さが割り当てられた。EPICは、前立腺癌放射線療法の副作用レベルを評価するもので、排尿、排便、性、ホルモンの四つの概要領域を含む。のちに見るように、以下では低い腸毒性および高い腸毒性ならびに低い尿路毒性および高い尿路毒性を弁別するものとして、毒性の深刻さがバイオマーカーを分類するために使われる。

20

【0031】

尿のタンパク質濃度は非常に大きな範囲で変わるので、試料を比較可能にするために、すべての尿試料のタンパク質濃度が測定され、試料は0.0251グラム/リットル（g/L）の濃度まで水で希釈された。次いで、希釈された尿試料内のバイオマーカーのスペクトルを記述するMSデータ・セットがSELDI-MSを使って取得された。諸MSデータ・セットは、m/z値の諸セットにおけるMSピーク強度（ペプチド濃度に対応）の形で放射線毒性および/または感受性を示すパターンを識別するために解析された。いくつかの患者試料は、再現性を評価するために四つの複製において考慮された。再現性は、小さなトレーニング・セットの信頼できる分類のために十分高いことが見出された。

【0032】

SELDI-MSを使ってMSデータ・セットを取得するために、各時点の希釈された尿試料は、バイオプロセッサにおいてタンパク質チップ・アレイ上に用意された。バイオプロセッサは8個のスポットをもつ12個のチップを含んでいた。各スポットは希釈された尿試料の一つについてのものである。クロマトグラフィー・チップはBIORAD PROTEIN CHIP CM10 ARRAYSの一部であった。さらに、以下で論じる適用される化学物質はクリーニング等級p.a.に対応する。

30

【0033】

試料をチップ・アレイに加える前に、希釈された尿試料は96ウェルのプレートにおいて変成された。これは、60μLの変成緩衝液U9（すなわち、9モル（M）の尿素、2%の3-[(3-クロラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホン酸塩（CHAPS）、10ミリモル（mM）のトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン（TRIS）、pH9、-80°Cで保管）を各ウェルに加えることを含んでいた。希釈された尿試料のそれぞれについて、希釈された尿試料の40μLが対応するウェルに加えられた。次いで、プレートは4°Cおよび600RPMで20分間、ボルテックス攪拌を受けた。

40

【0034】

試料を変成したのち、タンパク質・チップ・アレイが平衡にされた。これは、各ウェルに100μLの結合緩衝液（すなわち、0.2%のノニルフェノキシポリエトキシシルエタノール（NP40）、100mMのNH₄Ac、pH4.5）を加えることを含んでいた。次いでバイオプロセッサは600RPMでプレート・シェーカー上で5分間インキュベートされ、緩衝液は、注ぎ出し、バイオプロセッサをペーパータオル堆積上でたたくことにより、除去された。平衡にする上記の作用が次いで繰り返された。

50

【0035】

チップを乾かすことなく、希釈された尿試料はバイオプロセッサーに加えられてインキュベートされた。これは、ウェルに100 μ Lの結合緩衝液を加え、すぐに希釈された尿試料をバイオプロセッサーの対応するウェルに移すことを含んでいた。試料は、600RPMでプレート・シェーカー上で60分間インキュベートされた。次いで試料は、注ぎ出し、バイオプロセッサーをペーパータオル堆積上でたたくことにより、除去された。インキュベーションはフレッシュなサンプルを用いて二度繰り返された。

【0036】

次いでバイオプロセッサーが洗浄された。これは、各ウェルに150 μ lの結合緩衝液を加えることを含んでいた。結合緩衝液は、600RPMでプレート・シェーカーによって振られている間、5分間そのままにされた。次いで、結合緩衝液が破棄されて、上記がさらに二回繰り返された。150 μ lの洗浄緩衝液（たとえば、5mMの4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸（HEPES）、pH7）が各ウェルに加えられ、5秒間インキュベートされた。次いで洗浄緩衝液は破棄され、上記がもう一度繰り返された。次いでチップは空気乾燥された。

【0037】

チップが乾燥しつつある間に、マトリクスが用意された。これは、シナピン酸（SPA）マトリクス粉をもつ試験管を2分間遠心分離することを含んでいた（すなわち、重力加速度の約15k倍(xg)、2分）。フレッシュな1%のトリフルオロ酢酸（TFA）（すなわち、50 μ lのTFAおよび5mlの水）が調製された。125 μ lのアセトニトリル（ACN）および125 μ lの1%TFAがSPA試験管に加えられた。次いで、試験管は1分間ボルテックス攪拌を受け、続いてエッペンドルフ・シェーカーで14000RPMで15分間混合された。その後、試験管は遠心分離され（すなわち、約15k xg、3分）未溶解のマトリクスを沈降させ、上澄みが新しい試験管に移された。次いで1 μ lのSPAがチップ上の乾燥されたスポットに二度加えられた。加える間に乾燥できるよう10分間隔をおいた。

【0038】

バイオプロセッサーを用意したのち、チップはSELDI質量分析計、具体的にはBIORAD SELDI-TOF MS PCS4000に挿入され、希釈された尿試料についてMSデータ・セットが取得された（すなわち、バイオプロセッサーのチップが分析された）。取得は、低質量範囲（すなわち、ペプチド範囲）について最適化された設定で実行された。つまり、質量範囲は2000ないし35000Daに設定され、焦点となる質量は8000Daに設定された。さらに、マトリクス減衰は1000Daに設定され、サンプリング・レートは400メガヘルツ（MHz）に設定された。SELDI量子化が取得のために使われた。5600ナノジュール（nJ）のエネルギーでの一つのウォーミング用ショットがセットされ、4600nJのエネルギーで15回のデータ・ショットがセットされた。スペクトル取得後はウォーミング用ショットは設定されなかった。

【0039】

取得後、希釈された尿試料のMSデータ・セット（スペクトル）はBIORAD PROTEIN CHIP SOFTWARE、バージョン3.5を使って分析された。最初のパスでは、信号対雑音比（SNR）>5および0.3の谷深さをもつピークが自動的に検出された。最小ピーク閾値は全スペクトルの15.0%に設定された。最初のパスのすべてのピークは保存された。クラスター質量窓は、スペクトルを通じて同様のピークをクラスタリングするために、質量の0.2%に設定された。つまり、 $\pm 0.2\%$ の質量区間のピークはクラスタリングされる。第二のパスでは、SNR > 2および谷深さ2をもつピークが自動的に検出された。自動重心においてクラスターを完成するために推定されたピークが加えられた。

【0040】

質量範囲2000~10000Daのピークがm/z、強度（I）、標準偏差（STD）、p値（P）、受信者動作特性（ROC）限界、変動係数（CV）および強度差（D）に従って分析された。識別されたクラスターは、p値 0.006、ROC限界 0.8または 0.2またはD 25のいずれかを示す。すべての選択されたクラスターは、ある時点（たとえば時点1~5のうちの一つ）においてこれらの条件のうち少なくとも一つを満たす。さらに、最小クラスター強度（すなわ

10

20

30

40

50

ち、各時点におけるすべてのスペクトルにわたる平均値)は1を超えなければならなかった。

【0041】

図2を参照するに、2863Daおよび6732Daのm/z値をもつ二つのクラスターが識別された。クラスター2863は、図3Aに示される、時点3において高い腸毒性(HT)対低い腸毒性(LT)について標準偏差範囲の重複なしの強度さをもつ。クラスター6732は、図3Bに示される、時点1において高い腸毒性(HT)対低い腸毒性(LT)について標準偏差範囲の重複なしの強度さをもつ。さらに、2863Daおよび6732Daクラスターはそれぞれ0.03および0.02のp値およびそれぞれ時点3および1における0.79および0.19のROC限界で、HTとLTの間で区別されることができる。有利なことに、時点1における高い強度差は放射線毒性を受けやすい患者が放射線療法前に識別されることができることを示している(すなわち、6732Daバイオマーカーは毒性予測を許容する)。

10

【0042】

図4を参照するに、4478Da、6716Da、8293Da、8840Daおよび10571Daのm/z値をもつ五つのクラスターが識別された。最初のクラスター4478は、図5Aに示されるように、時点2および4において高い尿路毒性対低い尿路毒性について標準偏差範囲の重複がない。残りのクラスター6716、8293、8840および10571は、それぞれ図5B~Eに示されるように、時点5において標準偏差範囲の重複がない。最も貴重なクラスターは、医師による治療計画の早期の適応を許容する、最初のものである。さらに、8293Daおよび10571Daのm/z値をもつ二つのクラスターは時点1において三つの基準(すなわち、p値、強度差およびROC曲線の下面積)について非常に良好な値を示している。有利なことに、これは、放射線に敏感な患者が放射線療法前に識別できることを示している。これは、放射線毒性の予知および開始前の療法の個人特化を可能にする。

20

【0043】

放射線療法計画の適応のためには、時点2のバイオマーカーが貴重である。しかしながら、時点2の値は、この時点でのHT患者群のサイズが小さい(すなわち二人の患者)ため、信頼性が限られている。図2の最初のクラスターは、時点2において高い強度差を示す。これは、放射線療法の早い段階で敏感な患者を識別することを可能にし、対応する療法計画の早期の修正を可能にする。時点1において比較的大きな強度差をもつクラスター2~5のマーカーの組み合わせは、放射線療法の開始前に毒性予知を可能にする。

30

【0044】

図2および図4を比較すると、両方の図の第二のクラスターが質量において非常に似通っている(平均質量の±0.2%区間内)ことが見て取れる。この場合、時間依存性がわずかに異なるものの、根底にあるペプチドが腸および尿路の毒性の両方において同じであることがありうる。

【0045】

図6を参照するに、放射線毒性トレーニング・システム10は、前立腺癌のような疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性を示すバイオマーカーを決定する。放射線毒性トレーニング・システム10は少なくとも一つのプロセッサ12と、少なくとも一つのプログラム・メモリ14を含む。プログラム・メモリ14は、プロセッサ12によって実行されたときに、疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性を示すバイオマーカーを決定するプロセッサ実行可能命令を含む。プロセッサ12は、プロセッサ実行可能命令を実行して、疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性を示すバイオマーカーを決定する。放射線毒性トレーニング・システム10はさらに、プロセッサ12、プログラム・メモリ14および放射線毒性トレーニング・システム10の他の任意のコンポーネントを相互接続する少なくとも一つのシステム・バス16を含む。

40

【0046】

プロセッサ実行可能命令の制御モジュール18は、疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性を示すバイオマーカーを決定することを含め、放射線毒性トレーニング・システム10の全体的な動作を制御する。制御モジュール18は、放射線毒性トレーニング・

50

システム10の表示装置20を使って、放射線毒性トレーニング・システム10のユーザーに、グラフィカル・ユーザー・インターフェース(GUI)を好適に表示する。さらに、制御モジュール18は、ユーザーが、放射線毒性トレーニング・システム10のユーザー入力装置22を使ってGUIと対話することを好適に許容する。

【0047】

プロセッサ実行可能命令のデータ取得モジュール24は、質量分析計26を使って患者の尿試料のMSデータ・セットを取得する。質量分析計26は、図示したように放射線毒性トレーニング・システム10の一部であっても、あるいはその外部であってもよい。典型的には、質量分析計26はSELDI質量分析計である。MSデータ・セットは、尿試料内の(たとえばペプチド範囲内の)バイオマーカーのスペクトルを捕捉する。スペクトルの縦軸は相対強度に対応し、スペクトルの横軸はm/zに対応する。典型的には、MSデータ・セットは放射線毒性トレーニング・システム10のメモリに記憶される。データ取得のための尿試料を用意する際、異なる尿試料のMRデータ・セットが比較可能となるよう、尿試料は0.0251g/Lのような所定のタンパク質濃度に希釈される。

10

【0048】

プロセッサ実行可能命令のトレーニング・モジュール28は、疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性を検出または予測するバイオマーカーのセットを決定する。これは、放射線療法を使って疾病のについて治療される患者のトレーニング用尿試料のMSデータ・セットを解析して、放射線毒性または放射線毒性への感受性を示す前記MSデータ・セット内のバイオマーカーを識別することを含む。MSデータ・セットは、データ取得モジュール24を使って取得される。

20

【0049】

ある実施形態では、上記のクラスタリング・アプローチが、トレーニング用MSデータ・セットからバイオマーカーのセットを識別するために用いられる。すなわち、時点およびクラスの各組み合わせについて、MSデータ・セットのピークが $\pm 0.2\%$ などの質量区間内にクラスタリングされる。たとえば、低い尿路毒性および放射線療法前のある時点についてMSデータ・セットのピークがクラスタリングされる。ピークは好適には、15%のようなあらかじめ決定された閾値を超える強度を含む。

【0050】

次いでクラスタリングされたピークの特徴が抽出され、分析されて、クラスの間で(たとえば低い尿路毒性と高い尿路毒性の間で)弁別することができるピークを識別する。これは、第一のクラスの、ある時点の各ピークについて、そのピークの抽出された特徴を第二の異なるクラスの、前記時点の対応するピークの抽出された特徴と比較して、それらの特徴のうちのいずれかが二つのクラスの間で弁別を許容するかどうかを判別することを含む。ある特徴がみつかれば、それらのクラスの間で弁別するための閾値が決定され、それによりその時点についての分類子を生成する。特徴は、p値、ROC限界および強度のうちの一つまたは複数を含む。

30

【0051】

それらの分類子は組み合わせられ、任意的に、弁別力に基づいて重み付けされて、放射線毒性および/または放射線毒性への感受性の、より信頼できる分類子を生成してもよい。しかしながら、放射線療法前の時点についての分類子のみが、放射線毒性の予測のための分類子を決定するために組み合わせられることができる。

40

【0052】

もう一つの実施形態では、MSデータ・セット内のバイオマーカーに対応する特徴のセットとともに、機械学習ルーチンが用いられる。バイオマーカーは、MSデータ・セットによって捕捉されたスペクトル内に見出されるピークをもつものである。ここで、ピークの強度は15%のような所定の閾値を超える。上記のように、特徴はp値、ROC限界およびバイオマーカーに対応するピークの強度差であることができる。特徴を選択するために、遺伝的アルゴリズムのような特徴選択ルーチンを用いることができる。あるいはまた、放射線毒性トレーニング・システム10のユーザーがそれらの特徴を選択することができる。たとえ

50

ば、それらの特徴すべてが用いられることができる。

【0053】

各MSデータ・セットについて、特徴のセットが抽出される。その後、抽出された特徴セットに機械学習ルーチンが適用されて、クラスの間で弁別する分類子を生成する。クラスは、感受性および非感受性、高い毒性または低い毒性、高い尿路毒性または低い尿路毒性、高い腸毒性または低い腸毒性などを含む。典型的には、機械学習ルーチンは、教師付き機械学習ルーチンである。しかしながら、教師なしおよび他の型の機械学習ルーチンが考えられている。

【0054】

10 疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性への患者の感受性を評価するために、放射線療法前に収集されたトレーニング用尿試料が用いられる。対照的に、疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性を決定するためには、放射線療法前、療法中または療法後のうちの一つまたは複数において収集されたトレーニング用尿試料が用いられる。

【0055】

放射線毒性トレーニング・システム10は単一の疾病について記述されたが、複数の疾病について用いられることができることは理解される。すなわち、膀胱、直腸、子宮内膜または子宮頸癌のような他の疾病をもつ患者の放射線副作用についてのバイオマーカーを識別するために、上記のトレーニングがトレーニング・モジュール28によって繰り返されることができる。

【0056】

20 図7を参照するに、放射線毒性解析システム30は、前立腺癌のような疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性および/または放射線毒性への感受性について患者をモニタリングする。放射線毒性解析システム30は、深刻な急性または慢性放射線毒性のリスクを減らすために、放射線療法計画において特に用途を見出す。たとえば、標的構造への追加の放射線線量ブーストが疾病コントロールのために有益であるが、ある種の非常に放射線に敏感な患者においては省かれる必要があることがある。さらに、放射線毒性解析システム30は(たとえば化学療法およびホルモン療法と組み合わせて)癌療法の適時のパーソナル化を許容する。

【0057】

30 放射線毒性解析システム30は記憶メモリ32を含む。記憶メモリ32は、前記疾病を含む一つまたは複数の疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性および/または放射線毒性への感受性を示す既知のバイオマーカーを記憶している。既知のバイオマーカーはたとえば、上記で論じた放射線毒性トレーニング・システム10によって決定されることができる。それらのバイオマーカーについての対応する分類子も記憶メモリ32に記憶されることができる。

【0058】

40 いくつかの実施形態では、放射線毒性解析システム30は、尿試料内のバイオマーカーを決定し、前記データ・セットを生成するよう構成された装置34を含む。しかしながら、他の実施形態では、図のように、装置34は放射線毒性解析システム30の外部である。装置34はSELDI質量分析計のような質量分析計または微量定量プレートまたは電子検定チップ上で酵素結合免疫吸着検定(ELISA)を(たとえば電子的に)読むための装置であることができる。尿試料の用意は、使用されるそれぞれの読み取り機について推奨されるように好適に実行される。

【0059】

50 放射線毒性解析システム30はさらに、少なくとも一つのプロセッサ36と、少なくとも一つのプログラム・メモリ38とを含む。プログラム・メモリ38は、プロセッサ36によって実行されたときに、疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性および/または放射線毒性への感受性について患者をモニタリングするプロセッサ実行可能命令を含む。プロセッサ36は、プロセッサ実行可能命令を実行して、疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性および/または放射線毒性への感受性について患者をモニタリングする

。放射線毒性解析システム30はさらに、プロセッサ36、プログラム・メモリ38および表示装置42のような放射線毒性解析システム30の他の任意のコンポーネントを相互接続する少なくとも一つのシステム・バス40を含む。

【0060】

疾病の治療によって引き起こされる放射線毒性および/または放射線毒性への感受性について患者をモニタリングするために、プログラム・メモリ38のプロセッサ実行可能命令は図8のルーチン50を実装し、プロセッサ36が図8のルーチン50を実行するようプログラムされる。ルーチン50は、患者の尿試料内のバイオマーカーの強度(濃度)を示すデータ・セット52(たとえば例解したようなMSデータ・セットまたはELISA検定測定結果)を受領することを含む。

10

【0061】

ルーチン50はまた、疾病の治療からの放射線毒性または放射線毒性への感受性を示すバイオマーカー54を受領することも含む。バイオマーカー54についての対応する分類子56も受領される。バイオマーカー54および分類子56は、記憶メモリ32から好適に受領されるが、放射線毒性トレーニング・システム10から受領されることもできる。遺伝試験、腫瘍等級付け、スケーリング、組織学、並行した患者薬投与、患者ファイル・データ、医療撮像および試験管内診断のうちの一つまたは複数からの追加的なデータ58も、疾病および放射線感受性についてのパーソナル化された情報を得るために得ることができる。追加的なデータ58はたとえば、患者情報システムから受領されることができる。

20

【0062】

上記のデータを受領後、データ・セット52は解析60されて、患者の毒性を判別する。いくつかの実施形態では、これは、バイオマーカー54の関連する特徴を抽出することを含む。上記のように、MSについては、バイオマーカー54はMSスペクトルにおけるピークに対応し、該ピークは質量区間として好適に定義される。たとえば、バイオマーカーのあるピークについての質量区間は、トレーニングのために使われたすべての患者におけるピークの平均 m/z の $\pm 0.2\%$ であることができる。異なる質量分析計で収集されたスペクトルは(たとえば較正の不完全性のため)わずかに異なるので、質量区間を使うことは重要である。また、異なる被験体において同定された同じMSピークは、わずかに異なる m/z 値のところに現われることがありうる。そのような相違は、遺伝子レベルおよび翻訳後の修飾レベルを含むさまざまなレベルにおける変動のためでありうる。質量分析、特にSELDI-MSも限られた質量分解能をもつ。

30

【0063】

抽出された特徴に基づいて、患者が放射線毒性を被っているかどうか、あるいは患者が放射線毒性に感受性があるかどうかについて判定がなされる。たとえば、抽出された特徴は、たとえば放射線毒性トレーニング・システム10によって決定された分類子56の一つに入力されることができる。決定は、追加的なデータ58または両者の組み合わせを使って実行されることもできる。決定の確からしさは、たとえば、抽出された特徴が閾値にどのくらい近いかに基づいて、なされることができる。

【0064】

決定および/または確からしさは、次いで、表示装置42を用いてユーザーに表示される62ことができる。次いで、治療する医師はそれに基づいて患者についての治療計画を決定することができる。たとえば、治療する医師は、患者がきわめて放射線に敏感である場合には、放射線療法代わりに、手術、純粋な化学療法またはホルモン療法を用いることができる。決定は、他の臨床意思決定システムによっても用いられることができる。

40

【0065】

いくつかの実施形態では、ルーチン50は、腸毒性および尿路毒性(前立腺癌の治療によって引き起こされる放射線毒性の型)について尿試料のデータ・セットを解析する。腸毒性については、ルーチン50は、放射線療法前に得られた尿試料のMSデータを6732Daバイオマーカーについて解析し、それに基づいて、患者の腸毒性に対する感受性を決定する

50

。さらに、いくつかの実施形態では、ルーチン50は、放射線療法開始後に得られた尿試料のMSデータを、6732Daおよび2863Daバイオマーカーについて解析し、それに基づいて、患者が腸毒性を被っているかまたはのちに被るかを決定する。

【0066】

尿路毒性については、ルーチン50は、放射線療法前に得られた尿試料のMSデータを8293Daおよび10571Daバイオマーカーについて解析し、それに基づいて、患者の尿路毒性に対する感受性を決定する。さらに、いくつかの実施形態では、ルーチン50は、放射線療法開始の前および/または後に得られた尿試料のMSデータを、4478Da、6716Da、8293Da、8840Daおよび10571Daバイオマーカーについて解析し、それに基づいて、患者が尿路毒性を被っているかどうかを決定する。

10

【0067】

放射線毒性解析システム10は単一の疾病について記述されたが、複数の疾病について用いられることができることは理解される。つまり、モニタリングは他の疾病のバイオマーカーについても実行されることができる。さらに、放射線毒性トレーニング・システム10および放射線毒性解析システム30は統合されることができることが考えられている。そのような実施形態では、患者の、放射線毒性に感受性があるまたは放射線毒性を被っているという確証された分類が、分類子56を更新するために使われることができる。

【0068】

図9を参照するに、療法システム70は、患者の関心領域の一つまたは複数の計画画像を生成する撮像システム72を含む。計画画像は体積(すなわち三次元)画像であり、典型的には療法システム70の計画画像メモリ74に記憶される。関心領域は一つまたは複数の標的構造を含み、典型的には、一つまたは複数の枢要構造を含む。標的構造のそれぞれは、治療されるべき、腫瘍のような、病変または他の組織領域である。各枢要構造は、標的構造に進む放射線のような標的構造のために意図された放射線であって、該枢要構造を通過したものまたは該枢要構造のすぐ近くを通過するものからの損傷のリスクがある器官または他の組織領域である。

20

【0069】

撮像システム72は、計算機断層撮影(CT)、陽電子放出断層撮影(PET)、磁気共鳴(MR)、単一光子放出計算機断層撮影(SPECT)、円錐ビーム計算機断層撮影(CBCT)などといった一つまたは複数の撮像モダリティを使って計画画像を生成する。よって、撮像システム72は、撮像モダリティに対応する一つまたは複数のスキャナ76ならびにスキャナからの生画像データを計画画像に再構成するバックエンド・システムを含む。図のように、撮像システム72は、少なくともCTを使って計画画像を生成し、CTスキャナ76を含む。

30

【0070】

療法システム70の計画システム78は、典型的には計画画像メモリ74から受領される計画画像および/または非撮像データ79を使って患者のための最適な治療計画を生成および/または更新する。計画システム78はさらに、放射線毒性システムによって決定された患者の放射線毒性および/または患者の放射線毒性への感受性を使うことができる。最適な治療計画は好適には、複数の治療フラクションを含む。各フラクションは、標的構造についての計画標的体積(PTV: planning target volume)、標的構造のまわりのマージン、標的構造についての線量プロファイル、枢要構造についての線量限界および療法ビーム方向および強度を同定する。最適な治療計画は典型的には、療法システム70の治療計画メモリ80に記憶される。

40

【0071】

計画システム78は、少なくとも一つのプロセッサ82および少なくとも一つのプログラム・メモリ84を含む。プログラム・メモリ84は、プロセッサ82によって実行されたときに、最適な治療計画を生成および/または更新するプロセッサ実行可能命令を含む。プロセッサ82は、プロセッサ実行可能命令を実行して、最適な治療計画を生成および/または更新する。計画システム78はさらに、プロセッサ82、プログラム・メモリ8

50

4 および計画システム 78 の他の任意のコンポーネントを相互接続する少なくとも一つのシステム・バス 86 を含む。

【0072】

プロセッサ実行可能命令の制御モジュール 88 は、最適な治療計画を生成および/または更新することを含め、計画システム 78 の全体的な動作を制御する。制御モジュール 88 は、計画システム 78 の表示装置 90 を使って、計画システム 78 のユーザーに、グラフィカル・ユーザー・インターフェース (GUI) を好適に表示する。さらに、制御モジュール 88 は、ユーザーが、計画システム 78 のユーザー入力装置 92 を使って GUI と対話することを好適に許容する。たとえば、ユーザーは、最適な治療計画の生成および/または更新を制御するパラメータを指定するために GUI と対話することができる。

10

【0073】

プロセッサ実行可能命令のセグメンテーション・モジュール 94 は、計画画像をセグメンテーションして計画画像内の構造 (すなわち、標的構造および典型的には枢要構造) の境界を識別する。セグメンテーションは、自動的および/または手動で実行できる。自動セグメンテーションについては、構造の境界を識別するためにセグメンテーション・ルーチンが用いられる。セグメンテーション・ルーチンは、モデルまたはアトラスに基づくセグメンテーション・ルーチンのような、いくつもある既知のセグメンテーション・ルーチンの一つであることができる。手動セグメンテーションについては、ユーザーがユーザー入力装置 92 を使って構造の境界を特定する。いくつかの実施形態では、セグメンテーション・モジュール 94 は、計画画像をユーザーに対して表示するためにユーザー・インターフェースを用いる。するとユーザーは、ユーザー入力装置 92 を使って計画画像上で構造の境界を特定できる。

20

【0074】

セグメンテーションは、自動的および手動のセグメンテーションの組み合わせを使って実行されることができるとも考えられている。つまり、構造の境界が上記のように自動的に識別されることができ、次いで、自動的に識別された境界は、任意的には計画画像にオーバーレイされて、表示装置 90 を使ってユーザーに対して表示されることができ、ユーザーはユーザー入力装置 92 を使って必要に応じて識別された境界を修正することができる。

【0075】

プロセッサ実行可能命令の支援された計画モジュール 96 は、最適な治療計画を生成および/または更新する。これは、治療パラメータの生成のための入力パラメータを受領することを含む。入力パラメータは、セグメンテーション・モジュール 94 を使って識別された計画画像内の構造 (すなわち、標的構造および典型的には枢要構造) の境界を含む。入力パラメータはさらに、ユーザー入力装置 92 から受領されたパラメータを含む。これらのパラメータは、計画画像において同定されている構造のそれぞれを、標的構造および枢要構造の一方としてラベル付けすることを含む。さらに、これらのパラメータは、各構造について、ユーザーの専門知識または臨床ガイドラインに基づく、達成されるべき線量プロファイルの指定を含む。

30

【0076】

入力パラメータはさらに、図 7 の放射線毒性解析システム 30 によって決定された、患者の放射線毒性および/または患者の放射線毒性への感受性を含むことができる。これは有利なことに、慢性的なまたは深刻な急性の放射線毒性のリスクを軽減するよう最適な治療計画の修正を許容する。たとえば、標的構造への追加の放射線線量ブーストが疾病コントロールのためには有益であるが、ある種の非常に放射線に敏感な患者では省く必要があることがある。もう一つの例として、患者が治療中に放射線毒性の兆候 (たとえば放射線毒性の臨床的な症状が現われる前の分子兆候 (= ペプチド濃度の変化)) を示しはじめる場合、放射線線量を減らすよう、最適な治療計画が更新されることができる。

40

【0077】

入力パラメータに基づいて、支援された計画モジュール 96 は、逆計算による治療計画

50

ルーチンに基づいて最適な治療計画を生成および/または更新する。いくつもあるよく知られたルーチンを用いることができる。しかしながら、一般に、逆計算による治療計画ルーチンは、標的構造への一様な、理想的な線量を達成しつつ枢要構造への線量を最小化しようとする。最適な治療計画は典型的には療法システム70の治療計画メモリ80に記憶される。

【0078】

施与システム98は、前記最適な治療計画を実行してアブレーション療法、外部ビーム放射線療法および/または短距離放射線療法のような療法を患者に施与する。療法は典型的には、X線、ガンマ線、プロトン、高密度焦点式超音波(HIFU)などの一つまたは複数のような放射線を含む。施与システム98は、線形粒子加速器のような施与装置100と、前記最適な治療計画に従って施与装置100を制御する制御システム102とを含む。前記最適な治療計画は典型的には治療計画メモリ80から受領されるが、他の源も考えられる。

10

【0079】

本稿での用法では、メモリは、非一時的なコンピュータ可読媒体；磁気ディスクまたは他の磁気記憶媒体；光ディスクまたは他の光学式記憶媒体；ランダム・アクセス・メモリ(RAM)、読み出し専用メモリ(ROM)または他の電子的メモリ・デバイスまたはチップまたは動作上相互接続されたチップのセット；インターネット/イントラネットまたはローカル・エリア・ネットワークを介して記憶されている命令が取得されうるインターネット/イントラネット・サーバー；などの一つまたは複数を含む。さらに、本稿での用法では、プロセッサは、マイクロプロセッサ、マイクロコントローラ、グラフィック処理ユニット(GPU)、特定用途向け集積回路(ASIC)、FPGAなどの一つまたは複数を含み；コントローラは：(1)プロセッサおよびメモリであって、プロセッサがコントローラの機能を実現するメモリ上のコンピュータ実行可能命令を実行するもの；または(2)アナログおよび/またはデジタル・ハードウェアを含み；ユーザー入力装置はマウス、キーボード、タッチスクリーン・ディスプレイ、一つまたは複数のボタン、一つまたは複数のスイッチ、一つまたは複数のトグル、音声認識エンジンなどの一つまたは複数を含み；データベースは一つまたは複数のメモリを含み；表示装置はLCDディスプレイ、LEDディスプレイ、プラズマ・ディスプレイ、投影ディスプレイ、タッチスクリーン・ディスプレイなどの一つまたは複数を含む。

20

30

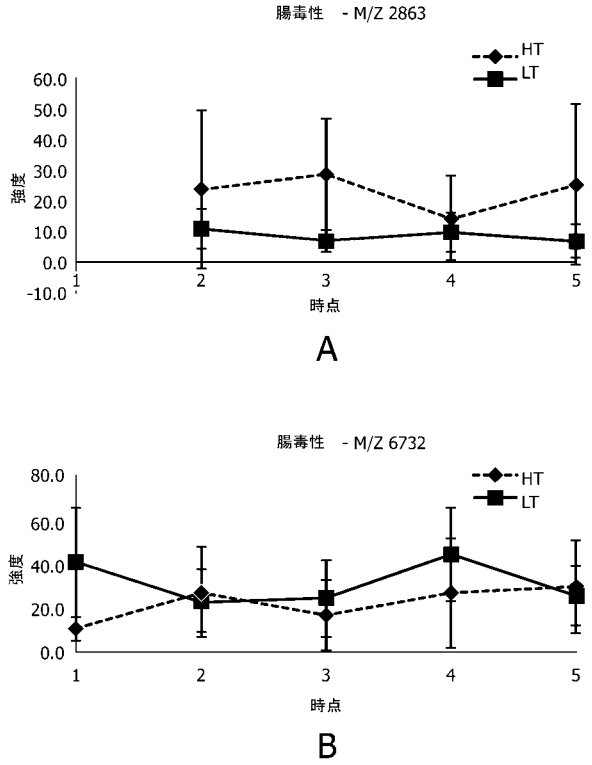
【0080】

本発明は、好ましい実施形態を参照して記述してきた。上記の詳細な説明を読み、理解すれば他の者にも修正および変更が思いつくであろう。本発明は、付属の請求項またはその等価物の範囲内にはいる限りそのようなすべての修正および変更を含むものとして解釈されることが意図されている。

【 図 1 】

	LT		HT		
	LT	HT	LT	HT	
M/Z AVG	6,733.15	6,733.06			時点 1 (0 Gy) HT: N=7, LT: N=10
IAVG	40.96	10.53			
ISTD	24.60	5.12			
D		74.3			
P		0.02			
CV		82.94			
ROC		0.19			
M/Z AVG	6,731.35	6,732.69	2,862.56	2,863.04	時点 2 (20-26 Gy) HT: N=9, LT: N=6
IAVG	23.12	27.09	11.18	23.94	
ISTD	14.15	20.25	6.38	25.46	
D		-17.16		-114.0	
P		0.87		0.63	
CV		64.29		105.90	
ROC		0.56		0.56	
M/Z AVG	6,733.17	6,731.29	2,863.03	2,862.84	時点 3 (40-46 Gy) HT: N=8, LT: N=9
IAVG	24.12	16.63	7.02	28.69	
ISTD	17.09	15.89	3.56	18.02	
D		31.0		-308.6	
P		0.21		0.03	
CV		79.98		95.91	
ROC		0.19		0.79	
M/Z AVG	6,733.88	6,732.64	2,862.41	2,862.98	時点 4 (60-66 Gy / 70-76 Gy) HT: N=6, LT: N=10
IAVG	44.30	26.77	10.06	14.16	
ISTD	21.39	24.87	6.35	14.06	
D		39.6		-40.7	
P		0.05		0.83	
CV		83.11		97.33	
ROC		0.20		0.58	
M/Z AVG	6,732.71	6,730.79	2,862.37	2,862.44	時点 5 (60-66 Gy / 70-76 Gy) HT: N=7, LT: N=10
IAVG	25.79	29.66	7.27	25.40	
ISTD	13.51	21.30	5.43	26.00	
D		-15.04		-249.3	
P		0.92		0.17	
CV		61.73		129.67	
ROC		0.48		0.69	

【 図 2 】



【 図 3 - I 】

	尿路毒性			
	時点 1 (0 Gy)		時点 2 (20-26 Gy)	
	HT: N=4, LT: N=10	HT	LT	HT
M/Z AVG	10,566.02	10,572.09	8,839.63	8,841.83
IAVG	16.24	6.84	28.09	15.22
ISTD	6.40	4.41	8.27	10.99
D		57.9		45.8
P		0.05		0.05
CV		52.74		41.54
ROC		0.15		0.15
M/Z AVG	10,572.16	10,584.88	8,845.03	8,838.55
IAVG	15.49	7.46	48.69	29.20
ISTD	5.40	5.29	17.21	10.37
D		51.8		40.0
P		0.07		0.19
CV		41.87		37.92
ROC		0.09		0.22

図 3-I

【 図 3 - II 】

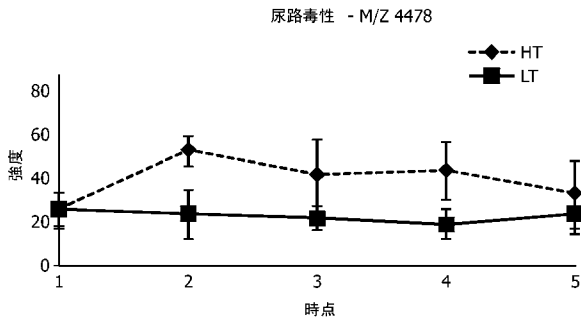
	尿路毒性					
	時点 3 (40-46 Gy)		時点 4 (60-66 Gy / 70-76 Gy)		時点 5 (60-66 Gy / 70-76 Gy)	
	HT: N=5, LT: N=10	HT	LT	HT: N=4, LT: N=7	HT	LT: N=9
M/Z AVG	10,564.58	10,566.32	8,839.82	8,828.66	8,842.24	8,843.04
IAVG	17.92	8.26	53.69	30.14	65.97	18.01
ISTD	7.96	5.85	17.94	11.68	34.49	11.36
D		53.9		43.9		72.7
P		0.02		0.01		0.01
CV		58.01		42.42		71.51
ROC		0.14		0.08		0.08
M/Z AVG	10,570.79	10,571.08	8,843.06	8,842.43	8,842.24	8,843.04
IAVG	20.01	13.07	53.71	30.52	65.97	18.01
ISTD	12.52	12.57	15.99	27.49	34.49	11.36
D		34.7		43.2		66.4
P		0.5		0.2		0.01
CV		78.39		57.62		67.25
ROC		0.36		0.21		0.00

図 3-II

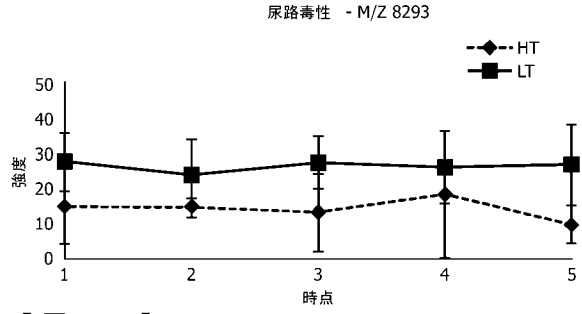
図 3-I
図 3-II

図 3

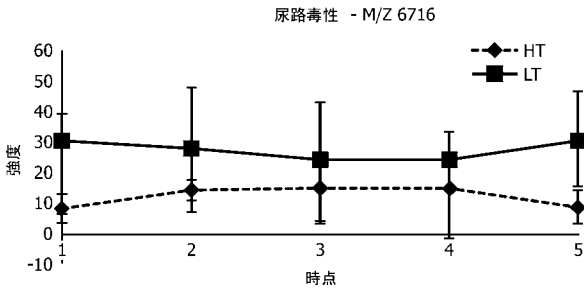
【図 4 A】



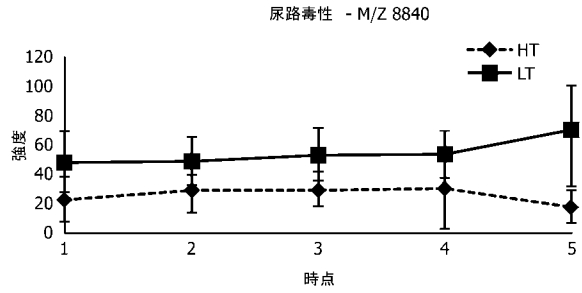
【図 4 C】



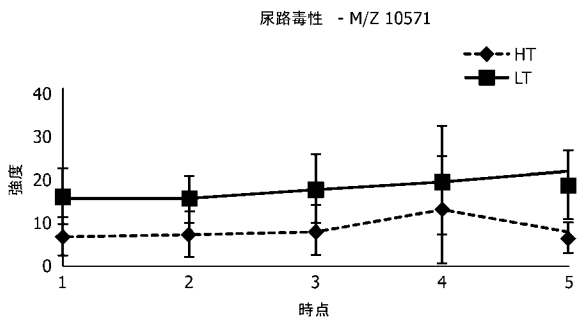
【図 4 B】



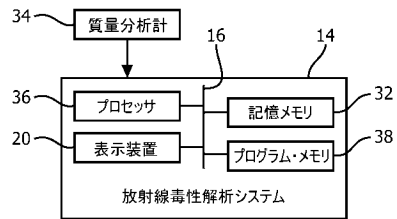
【図 4 D】



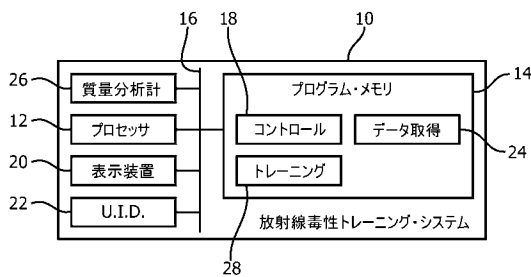
【図 4 E】



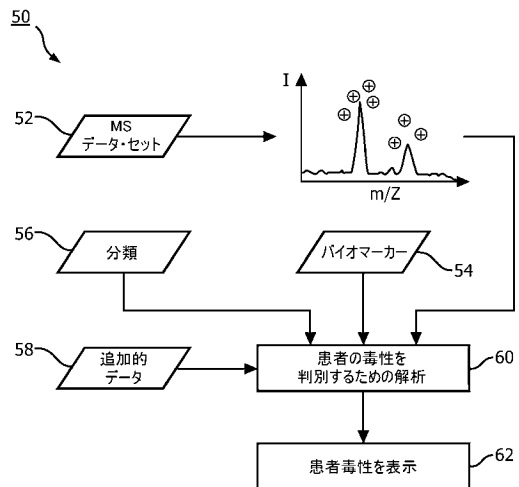
【図 6】



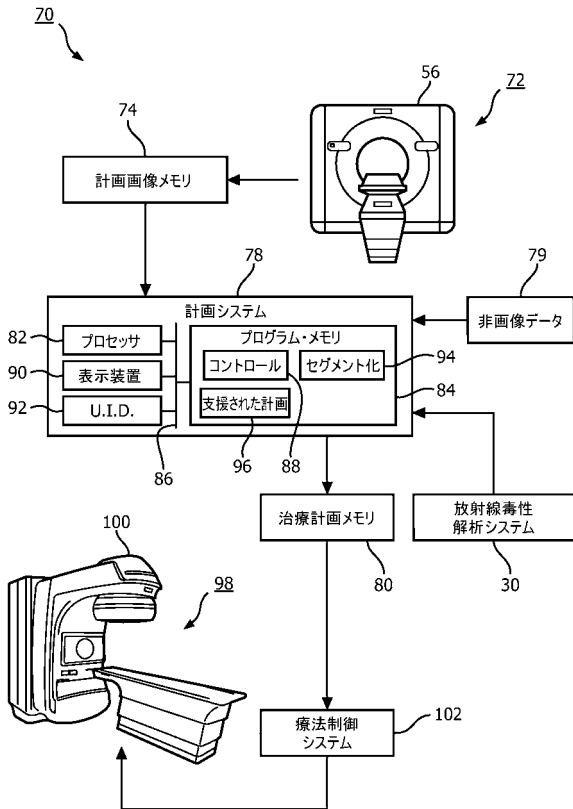
【図 5】



【図 7】



【図 8】



【手続補正書】

【提出日】平成27年9月25日(2015.9.25)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測する方法であって：

人間の被験者からの尿試料を受領する段階と；

前記尿試料内の一つまたは複数のバイオマーカーを使って放射線毒性を検出または予測する段階とを含み、各バイオマーカーはポリペプチドに対応し、

前記検出または予測する段階が：

前立腺、膀胱、腸、直腸、子宮内膜、子宮頸、卵巣または膣癌の放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するために $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ 、 $10571 \pm 21\text{Da}$ 、 $2863 \pm 6\text{Da}$ および $6732 \pm 13\text{Da}$ からなる群からのそれぞれ異なる質量を含む一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、方法。

【請求項 2】

前記検出または予測する段階が：

放射線療法によって引き起こされる腸毒性を検出するために $2863 \pm 6\text{Da}$ および $6732 \pm 13\text{Da}$ からなる群からの質量をもつ一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

前記検出または予測する段階が：

前立腺癌の放射線療法における腸毒性を予測するために $6732 \pm 13\text{Da}$ の質量をもつバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、
請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記検出または予測する段階が：

放射線療法によって引き起こされる尿路毒性を検出するために $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ および $10571 \pm 21\text{Da}$ のうちの少なくとも一つの質量をもつ一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、
請求項 1 ないし 3 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

前記検出または予測する段階が：

前立腺癌の放射線療法における尿路毒性を予測するために $8293 \pm 17\text{Da}$ および $10571 \pm 21\text{Da}$ のうちの少なくとも一つの質量をもつ一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む、
請求項 1 ないし 4 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

前記検出または予測する段階が、前記尿の質量分析 (MS) 解析を実行することを含む、
請求項 1 ないし 5 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記検出または予測する段階が、酵素結合免疫吸着検定 (ELISA) 抗体検定を使って実行される、請求項 1 ないし 6 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

前記検出または予測する段階が、遺伝子試験、腫瘍等級付け、スケーリング、組織学、並行した患者薬投与、患者ファイル・データ、医療撮像および試験管内診断のうちの一つまたは複数からのデータをさらに使う、請求項 1 ないし 7 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

前記検出または予測に基づいて：

誘起される前記放射線毒性の指示または前記放射線毒性への感受性の指示を表示する段階；および

放射線治療計画を生成または更新する段階であって、毒性に応じてまたは毒性への感受性に応じて線量が減らされる段階

のうちの少なくとも一つをさらに含む、請求項 1 ないし 8 のうちいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するシステムであって：

人間の被験者からの尿試料に存在するポリペプチド・バイオマーカーを判別するよう構成された装置と；

前記尿試料にあると判別された一つまたは複数のポリペプチド・バイオマーカーに基づいて放射線毒性を検出または予測するようプログラムされた少なくとも一つのプロセッサとを有し、

前記少なくとも一つのプロセッサが：

前立腺、膀胱、腸、直腸、子宮内膜、子宮頸、卵巣または膀胱癌の放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するために $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ 、 $10571 \pm 21\text{Da}$ 、 $2863 \pm 6\text{Da}$ および $6732 \pm 13\text{Da}$ のうちの少なくとも一つの質量をもつポリペプチドについて前記ポリペプチド・バイオマーカーを分析するようプログラムされている、

システム。

【請求項 1 1】

前記装置が、 $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ および $10571 \pm 21\text{Da}$ のうちの少なくとも一つの質量をもつペプチドが前記尿試料に存在しているかどうかを判定する、請求項 1 0 記載のシステム。

【請求項 1 2】

前記装置が前記検出または予測を実行するために使われる質量分析計を含み、前記少なくとも一つのプロセッサが：
前記尿試料の質量分析（MS）ピークから、p値、受信者動作特性限界および強度のうちの一つまたは複数である特徴を抽出し；
抽出された特徴を、尿試料のトレーニング・セットでトレーニングされた分類器に入力するようプログラムされている、
請求項 1 0 または 1 1 記載のシステム。

【請求項 1 3】

前記検出または予測が、酵素結合免疫吸着検定（ELISA）抗体検定を使って実行される、請求項 1 0 ないし 1 2 のうちいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 4】

前記少なくとも一つのプロセッサが：
前記放射線毒性を検出または予測するために、遺伝子試験、腫瘍等級付け、スケーリング、組織学、並行した患者薬投与、患者ファイル・データ、医療撮像および試験管内診断のうちの一つまたは複数からのデータを使うようプログラムされている、
請求項 1 0 ないし 1 3 のうちいずれか一項記載のシステム。

【請求項 1 5】

前記少なくとも一つのプロセッサがさらに：
前記放射線毒性または感受性の指示を表示するよう表示装置を制御する段階と；
放射線治療計画を生成または更新する段階であって、毒性に応じてまたは毒性への感受性に応じて線量が減らされる段階とを実行するようプログラムされている、
請求項 1 0 ないし 1 4 のうちいずれか一項記載のシステム。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 5】

ある側面によれば、放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測する方法が提供される。尿試料が人間の被験者から受領される。放射線毒性は、前記尿試料内の一つまたは複数のバイオマーカーを使って検出または予測される。各バイオマーカーはポリペプチドに対応する。前記検出または予測は：前立腺、膀胱、腸、直腸、子宮内膜、子宮頸、卵巣または膣癌の放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するために $4478 \pm 9\text{Da}$ 、 $6716 \pm 13\text{Da}$ 、 $8293 \pm 17\text{Da}$ 、 $8840 \pm 18\text{Da}$ 、 $10571 \pm 21\text{Da}$ 、 $2863 \pm 6\text{Da}$ および $6732 \pm 13\text{Da}$ からなる群からのそれぞれ異なる質量を含む一つまたは複数のバイオマーカーについて前記尿試料を分析することを含む。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 6】

もう一つの側面によれば、放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するシステムが提供される。システムは、尿試料に存在するポリペプチド・バイオマーカーを判別するよう構成されたデバイスを含む。システムはさらに、前記尿試料にあると判別され

た一つまたは複数のポリペプチド・バイオマーカーに基づいて放射線毒性を検出または予測するようプログラムされた少なくとも一つのプロセッサを含む。前記少なくとも一つのプロセッサは、前立腺、膀胱、腸、直腸、子宮内膜、子宮頸、卵巣または膣癌の放射線療法によって誘起される毒性を検出または予測するために4478 ± 9Da、6716 ± 13Da、8293 ± 17Da、8840 ± 18Da、10571 ± 21Da、2863 ± 6Daおよび6732 ± 13Daのうちの少なくとも一つの質量をもつポリペプチドについて前記ポリペプチド・バイオマーカーを分析するようプログラムされている。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/059526

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. G01N33/574 A61N5/00 G01N33/68 G06F19/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N A61N G06F		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/001507 A2 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; BITTER KATRIN [NL]; RIBBING CAROL) 3 January 2013 (2013-01-03)	11-20
Y	abstract; claims 1-4, 19, 22, 30; figures 1, 12 page 3	2-6
X	WO 2011/070461 A2 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; PHILIPS INTELLECTUAL PROPERTY [DE]) 16 June 2011 (2011-06-16)	1,7-20
Y	abstract; figure 1 page 15, line 10 - page 16, line 15 page 2, line 31 - page 3, line 7	2-6
	----- -/--	
<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	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 6 June 2014	Date of mailing of the international search report 25/06/2014	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Mulder, Lonkeke	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/IB2014/059526

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/136942 A2 (KONINKL PHILIPS ELECTRONICS NV [NL]; PHILIPS INTELLECTUAL PROPERTY [DE] 2 December 2010 (2010-12-02)	1,7-20
Y	abstract; claim 11; figure 2 page 10, line 1 - page 11, line 8 -----	2-6
A	WO 2008/123948 A1 (VERMILLION INC [US]; MD ANDERSON CANCER RES CT [US]; FUNG ERIC THOMAS) 16 October 2008 (2008-10-16) abstract; claims 1,5,7; table 1 -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2014/059526

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013001507 A2	03-01-2013	CN 103648585 A	19-03-2014
		US 2014113388 A1	24-04-2014
		WO 2013001507 A2	03-01-2013

WO 2011070461 A2	16-06-2011	CN 102652317 A	29-08-2012
		EP 2510468 A2	17-10-2012
		JP 2013513845 A	22-04-2013
		US 2012290324 A1	15-11-2012
		WO 2011070461 A2	16-06-2011

WO 2010136942 A2	02-12-2010	CN 102369530 A	07-03-2012
		EP 2435940 A2	04-04-2012
		US 2012063657 A1	15-03-2012
		WO 2010136942 A2	02-12-2010

WO 2008123948 A1	16-10-2008	AU 2008236810 A1	16-10-2008
		EP 2210099 A1	28-07-2010
		JP 2010522882 A	08-07-2010
		US 2009170208 A1	02-07-2009
		WO 2008123948 A1	16-10-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 C 1 2 N 15/00 A
 G 0 1 N 33/543 5 4 5 A

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), 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, R S, 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, H R, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG , NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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 100091214

弁理士 大貫 進介

(72)発明者 リッピング, カロリナ

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフェン, ハイ・テク・キャンパス 5

(72)発明者 ビッテル, カトリン

オランダ国, 5 6 5 6 アーエー アインドーフェン, ハイ・テク・キャンパス 5

F ターム(参考) 4B024 AA11 CA01 CA11 DA03 HA14 HA15

4B029 AA07 BB15 BB17 BB20 FA04 FA12

4B063 QA13 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52 QQ79 QR32 QR35

QR48 QR62 QR72 QR77 QS02 QS07 QS39 QX01 QX04

专利名称(译)	临床决策支持 (CDS) 用于前列腺癌的放射治疗		
公开(公告)号	JP2016515700A	公开(公告)日	2016-05-30
申请号	JP2016503738	申请日	2014-03-07
[标]申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦电子股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	皇家飞利浦NV哥德堡		
[标]发明人	リッピングカロリナ ビッテルカトリン		
发明人	リッピング,カロリナ ビッテル,カトリン		
IPC分类号	G01N33/53 C12M1/34 C12Q1/68 C12N15/09 G01N33/543		
CPC分类号	A61N5/103 G01N33/6848 G01N33/6893 G01N2800/40 G01N2800/52 G06F19/3481 H01J49/0027		
FI分类号	G01N33/53.D C12M1/34.Z C12Q1/68.A C12M1/34.F C12M1/34.B C12N15/00.A G01N33/543.545.A		
F-TERM分类号	4B024/AA11 4B024/CA01 4B024/CA11 4B024/DA03 4B024/HA14 4B024/HA15 4B029/AA07 4B029/BB15 4B029/BB17 4B029/BB20 4B029/FA04 4B029/FA12 4B063/QA13 4B063/QA18 4B063/QA19 4B063/QQ02 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QQ79 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR48 4B063/QR62 4B063/QR72 4B063/QR77 4B063/QS02 4B063/QS07 4B063/QS39 4B063/QX01 4B063/QX04		
代理人(译)	伊藤忠彦		
优先权	61/803479 2013-03-20 US		
其他公开文献	JP6381629B2		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

系统 (30) 和用于检测或预测由放射疗法诱发的毒性的方法。装置 (34) 配置成区分尿液样品中存在的多肽生物标志物。至少一个处理器 (36) 被编程为基于确定在尿液样品中的一种或多种多肽生物标志物来检测或预测辐射毒性。

