(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2021-525865
(P2021-525865A)
(43)公表日　令和3年9月27日(2021.9.27)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
G01N 33/53	***(2006.01)***	G01N	33/53	D	4C084
A61K 45/00	***(2006.01)***	G01N	33/53	P	4H045
A61P 25/08	***(2006.01)***	A61K	45/00		
C07K 16/18	*(2006.01)*	A61P	25/08		
		C07K	16/18		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 149 頁）

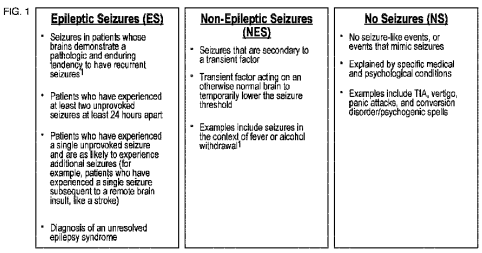
(21)出願番号　特願2020-566582 (P2020-566582)
(86)(22)出願日　令和1年5月29日 (2019.5.29)
(85)翻訳文提出日　令和3年1月26日 (2021.1.26)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/034381
(87)国際公開番号　WO2019/232037
(87)国際公開日　令和1年12月5日 (2019.12.5)
(31)優先権主張番号　62/767,762
(32)優先日　平成30年11月15日 (2018.11.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/677,452
(32)優先日　平成30年5月29日 (2018.5.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　518236580
エボゲン，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国カンザス州６６２１０，ウエスト・ワンハンドレッドテンス・ストリート　９３９３，スウィート　５００，オーバーランド・パーク
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前　徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾　淳一
(74)代理人　100163784
弁理士　武田　健志

最終頁に続く

(54)【発明の名称】非てんかん性発作／発作なし／心因性非てんかん性発作に対するてんかん性発作の評価および処置のためのバイオマーカーおよび方法

(57)【要約】
てんかん発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥは、診断するのが難しく、多くの場合、類似した症状を有する数々の状態を区別することも難しく、したがって、発作の診断は、多くの場合、長期で費用のかかる、不確実なプロセスである。本発明は、発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを同定およびモニタリングするためのバイオマーカー、バイオマーカー濃度を測定および評価するためのアッセイ、全ての臨床的環境および健康管理的環境において発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに関連する、治療効果を診断する、モニタリングする、および予測するためのバイオマーカーおよびコンピュータシステムに基づく予測モデルを提供する。本明細書で提供される診断および処置方法、システム、キット、ならびに予測モデルは、患者が診断および／または処置プロトコルに直ちに進むことが可能となり、治療的処置の有効性を評価するために、定量性および／または定性性評価を提供する。
【選択図】図１



【特許請求の範囲】
【請求項１】
患者のＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断する方法であって、
（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；
（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および
（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ
を含み、
１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを有する、方法。
【請求項２】
患者のＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断する方法であって、
（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；
（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および
（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ
を含み、
１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つを有すると陽性に診断される、方法。
【請求項３】
患者のＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断する方法であって、
（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サ

イトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；

（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および

（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ

を含み、

１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つまたは複数を有さないと陽性に診断される、方法。

【請求項４】

患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断する方法であって、

（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；

（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および

（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ

を含み、

１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを有する、方法。

【請求項５】

患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断する方法であって、

（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ

－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；

（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および

（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ

を含み、

１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つを有すると陽性に診断される、方法。

【請求項６】

患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断する方法であって、

（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；

（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および

（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ

を含み、

１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つまたは複数を有さないと陽性に診断される、方法。

【請求項７】

患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する方法であって、

（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａか

ら選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；
（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および
（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ
を含み、
１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、所定期間内に、１つまたは複数の発作を有するか、または発作なしと予測される、方法。
【請求項８】
所定期間が、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１８時間、２４時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１週間、２週間、３週間、４週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、９ヶ月、および１年から選択される、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
患者の発作の負担および／または頻度が、増加すると予測される、請求項７または８に記載の方法。
【請求項１０】
患者の発作の負担および／または頻度が、減少すると予測される、請求項７または８に記載の方法。
【請求項１１】
患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される、請求項９または１０に記載の方法。
【請求項１２】
患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定する方法であって、
（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触

させるステップ；
（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および
（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ；
を含み、
１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性が高い、方法。
【請求項１３】
患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定する方法であって、
（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；
（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および
（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ；
を含み、
１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性が低い、方法。
【請求項１４】
患者が、同時に起こる炎症関連疾患を有する、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、
（ａ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置について患者を選択するステップ；および
（ｂ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して患者を処置するステップ
を含み、
患者は、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法に従って、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置について選択される、方法。
【請求項１６】
変化したバイオマーカー濃度が、各バイオマーカーについて、増加した濃度および減少した濃度から独立して選択される、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】

生体サンプルが、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである、請求項１～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである、請求項１～１７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
患者が、１つまたは複数の発作を患っている、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２４】
患者が、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
患者が、発作をまったく患っていない、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２６】
てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して患者を処置するステップが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、請求項１５～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して患者を処置するステップが、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を含む、請求項１５～２６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２８】
てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのための処置から恩恵を受ける可能性が高い患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォス

フェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、方法。

【請求項２９】

てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのための処置から恩恵を受ける可能性が高い患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む、方法。

【請求項３０】

てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対する有益な処置の可能性が、血清に基づく分析方法によって決定され、分析方法は、

（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；

（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および

（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ

を含み、

１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのための処置から恩恵を受ける可能性が高い、請求項２８または２９に記載の方法。

【請求項３１】

変化したバイオマーカー濃度が、各バイオマーカーについて、増加した濃度および減少した濃度から独立して選択される、請求項３０に記載の方法。

【請求項３２】

生体サンプルが、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである、請求項３０または３１に記載の方法。

【請求項３３】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである、請求項３

０～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである、請求項３０～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３５】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである、請求項３０～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３６】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である、請求項３０～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである、請求項３０～３２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３８】
患者が、１つまたは複数の発作を患っている、請求項２８～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３９】
患者が、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている、請求項２８～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４０】
患者が、発作をまったく患っていない、請求項２８～３７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４１】
カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを有する患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、方法。
【請求項４２】
カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、

ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを有する患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む、方法。

【請求項４３】

１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルが、血清に基づく分析方法によって決定され、分析方法は、

患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；

１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および

１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ

を含む、請求項４１または４２に記載の方法。

【請求項４４】

変化したバイオマーカーの血液レベルが、各バイオマーカーについて、増加した血液レベルおよび減少した血液レベルから独立して選択される、請求項４１～４３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４５】

生体サンプルが、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである、請求項４３または４４に記載の方法。

【請求項４６】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである、請求項４１～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４７】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである、請求項４１～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである、請求項４１～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４９】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である、請求項４１～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５０】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである、請求項４１～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

患者が、１つまたは複数の発作を患っている、請求項４１～５０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５２】

患者が、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている、請求項４１～５０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５３】

患者が、発作をまったく患っていない、請求項４１～５０のいずれか１項に記載の方法

。
【請求項５４】
患者が、ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子のうちの１つまたは複数を有すると同定されており、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される、請求項１～５３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５５】
患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のためのシステムであって、
メモリ；
１つまたは複数のプロセッサ；および
メモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、請求項１～５４のいずれか１項に記載の方法を実行するための指示を含む、モジュール
を含む、システム。
【請求項５６】
患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のための非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、非一時的コンピュータ可読記憶媒体は、コンピュータシステムの１つまたは複数のプロセッサにより実行するための１つまたは複数のプログラムを記憶しており、１つまたは複数のコンピュータプログラムは、請求項１～５４のいずれか１項に記載の方法を実行するための指示を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体
。
【請求項５７】
患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のためのシステムであって、
メモリ；
１つまたは複数のプロセッサ；および
メモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、

（ａ）１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得るステップであって、１つまたは複数のバイオマーカーが、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される、ステップ；および

（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化しているかどうかを決定するステップ

のための指示を含む、モジュール

を含む、システム。

【請求項５８】

モジュールが、

（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供するステップ

のための指示をさらに含む、請求項５７に記載のシステム。

【請求項５９】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す、請求項５７または５８に記載のシステム。

【請求項６０】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す、請求項５７または５８に記載のシステム。

【請求項６１】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す、請求項５７または５８に記載のシステム。

【請求項６２】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する、請求項５７または５８に記載のシステム。

【請求項６３】

患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％

、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される、請求項６２に記載のシステム。

【請求項６４】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す、請求項５７または５８に記載のシステム。

【請求項６５】

変化したバイオマーカー濃度が、各バイオマーカーについて、増加した濃度および減少した濃度から独立して選択される、請求項５７～６４のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項６６】

生体サンプルが、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである、請求項５７～６５のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項６７】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである、請求項５７～６６のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項６８】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである、請求項５７～６６のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項６９】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである、請求項５７～６６のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７０】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である、請求項５７～６６のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７１】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである、請求項５７～６６のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７２】

患者が、１つまたは複数の発作を患っている、請求項５７～７１のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７３】

患者が、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている、請求項５７～７１のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７４】

患者が、発作をまったく患っていない、請求項５７～７１のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７５】

処置レジメンが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、請求項５７～７４のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７６】

処置レジメンが、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む、請求項５７～７５のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７７】

患者が、ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子のうちの１つまたは複数を有すると同定されており、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される、請求項５７～７６のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項７８】

患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のための非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、非一時的コンピュータ可読記憶媒体は、コンピュータシステムの１つまたは複数のプロセッサにより実行するための１つまたは複数のプログラムを記憶しており、１つまたは複数のコンピュータプログラムは、

（ａ）１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得るステップであって、１つまたは複数のバイオマーカーが、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される、ステップ；およ

び
（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化しているかどうかを決定するステップ
のための指示を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項７９】
１つまたは複数のコンピュータプログラムが、
（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供するステップ
のための指示をさらに含む、請求項７８に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項８０】
１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す、請求項７８または７９に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項８１】
１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す、請求項７８または７９に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項８２】
１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す、請求項７８または７９に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項８３】
１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する、請求項７８または７９に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項８４】
患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される、請求項８３に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。
【請求項８５】
１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つま

たは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す、請求項７８または７９に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項８６】

変化したバイオマーカー濃度が、各バイオマーカーについて、増加した濃度および減少した濃度から独立して選択される、請求項７８～８５のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項８７】

生体サンプルが、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである、請求項７８～８６のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項８８】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである、請求項７８～８７のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項８９】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである、請求項７８～８７のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９０】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである、請求項７８～８７のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９１】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である、請求項７８～８７のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９２】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである、請求項７８～８７のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９３】

患者が、１つまたは複数の発作を患っている、請求項７８～９２のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９４】

患者が、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている、請求項７８～９２のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９５】

患者が、発作をまったく患っていない、請求項７８～９２のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９６】

処置レジメンが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物

、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、請求項７８～９５のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９７】

処置レジメンが、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む、請求項７８～９６のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９８】

患者が、ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子のうちの１つまたは複数を有すると同定されており、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される、請求項７８～９７のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項９９】

患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のためのシステムであって、

メモリ；

１つまたは複数のプロセッサ；および

メモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、

（ａ）ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子を有する患者に関する１つまたは複数の入力値を得るステップであって、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される、ステップ；および

（ｂ）１つまたは複数の入力値を、１つまたは複数の参照値と比較し、入力値が、１つまたは複数の参照値と比べて変化しているかどうかを決定するステップ

のための指示を含む、モジュール

を含む、システム。

【請求項１００】

モジュールが、
（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供するステップ
のための指示をさらに含む、請求項９９に記載のシステム。
【請求項１０１】
１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す、請求項９９または１００に記載のシステム。
【請求項１０２】
１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す、請求項９９または１００に記載のシステム。
【請求項１０３】
１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す、請求項９９または１００に記載のシステム。
【請求項１０４】
１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する、請求項９９または１００に記載のシステム。
【請求項１０５】
１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す、請求項９９または１００に記載のシステム。
【請求項１０６】
１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、各値につき、危険因子を有すること、および危険因子を有さないことから独立して選択される、請求項９９～１０５のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１０７】
モジュールが、
（ｄ）１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得るステップであって、１つまたは複数のバイオマーカーが、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される、ステップ；および
（ｅ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化しているかどうかを決定するステップ
のための指示をさらに含む、請求項９９～１０６のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１０８】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す、請求項１０７に記載のシステム。

【請求項１０９】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す、請求項１０７に記載のシステム。

【請求項１１０】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す、請求項１０７に記載のシステム。

【請求項１１１】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する、請求項１０７に記載のシステム。

【請求項１１２】

患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される、請求項１１１に記載のシステム。

【請求項１１３】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する患者の可能性を示す、請求項１０７に記載のシステム。

【請求項１１４】

生体サンプルが、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである、請求項１０７～１１３のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項１１５】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである、請求項１０７～１１４のいずれか１項に記載のシステム。

【請求項１１６】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである、請求項１０７～１１４のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１１７】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである、請求項１０７～１１４のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１１８】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である、請求項１０７～１１４のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１１９】
１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである、請求項１０７～１１４のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１２０】
患者が、１つまたは複数の発作を患っている、請求項９９～１１９のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１２１】
患者が、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている、請求項９９～１１９のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１２２】
患者が、発作をまったく患っていない、請求項９９～１１９のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１２３】
処置レジメンが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、請求項９９～１２２のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１２４】
処置レジメンが、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む、請求項９９～１２３のいずれか１項に記載のシステム。
【請求項１２５】
患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のための非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、非一時的コンピュータ可読記憶媒体は、コンピュータシステムの１つまたは複数のプロセッサにより実行するための１つまたは複数のプログラムを記憶しており、１つまたは複数のコンピュータプログラムは、
（ａ）ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子を有する患者に関する１つまたは複数の入力値を得るステップであって、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があるこ

と、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される、ステップ；および

（ｂ）１つまたは複数の入力値を、１つまたは複数の参照値と比較し、入力値が、１つまたは複数の参照値と比べて変化しているかどうかを決定するステップ

のための指示を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１２６】

１つまたは複数のコンピュータプログラムが、

（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供するステップ

のための指示をさらに含む、請求項１２５に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１２７】

１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す、請求項１２５または１２６に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１２８】

１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す、請求項１２５または１２６に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１２９】

１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す、請求項１２５または１２６に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３０】

１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する、請求項１２５または１２６に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３１】

患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される、請求項１３０に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３２】

１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、患者がてんかん、ＥＳ、

ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す、請求項１２５または１２６に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３３】

１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差が、各値につき、危険因子を有すること、および危険因子を有さないことから独立して選択される、請求項１２５～１３２のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３４】

１つまたは複数のコンピュータプログラムが、

（ｄ）１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得るステップであって、１つまたは複数のバイオマーカーが、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される、ステップ；および

（ｅ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化しているかどうかを決定するステップ

のための指示をさらに含む、請求項１２５～１３３のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３５】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す、請求項１３４に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３６】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す、請求項１３４に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３７】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す、請求項１３４に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３８】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する、請求項１３４に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１３９】

患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％

、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される、請求項１３８に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４０】

１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す、請求項１３４に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４１】

生体サンプルが、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである、請求項１３４～１４０のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４２】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである、請求項１３４～１４１のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４３】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである、請求項１３４～１４１のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４４】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである、請求項１３４～１４１のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４５】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である、請求項１３４～１４１のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４６】

１つまたは複数のバイオマーカーが、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである、請求項１３４～１４１のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４７】

患者が、１つまたは複数の発作を患っている、請求項１２５～１４６のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４８】

患者が、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている、請求項１２５～１４６のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１４９】

患者が、発作をまったく患っていない、請求項１２５～１４６のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１５０】

処置レジメンが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、請求項１２５～１４９のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【請求項１５１】

処置レジメンが、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む、請求項１２５～１５０のいずれか１項に記載の非一時的コンピュータ可読記憶媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０１８年5月２９日に出願された米国仮特許出願第６２／６７７，４５２号、２０１８年6月1日に出願された同第６２／６７９，２９８号、２０１８年１１月１５日に出願された同第６２／７６７，７６２号、および２０１９年3月２９日に出願された同第６２／８２６，０８８号の利益を主張し、それらの全体を参照により本明細書に組み込む。

発明の分野

本発明は、概して、炎症、発作および疑似発作（ｓｅｉｚｕｒｅ　ｍｉｍｉｃｓ）に関係するバイオマーカーに関し、対象のサンプル由来の定量的なデータセットをスコアリングすることにより生体状態を特徴付ける方法、ならびに明細書に記載の様々な他の実施形態を示す。

【背景技術】

【０００２】

てんかん発作（ＥＳ）と、てんかん、非てんかん性発作（ＮＥＳ）、発作なし（ＮＳ）、心因性非てんかん性発作（ＰＮＥＳ）または非てんかん性事象（ＮＥＥ）とは、健康上の合併症、著しい罹患率、医療費に関連する、さらには死亡率にも関連する極めて一般的な神経障害および／または他の障害である。てんかんは、片頭痛、脳卒中、およびアルツハイマー病に次いで４番目に多い神経障害である。てんかんは、米国で２３０万人超の患者に、さらには世界で６５００万人の患者が罹患する一般的な神経学的な苦痛であり、経済的に大きな負担を伴う。現在、てんかんは、世界人口のおよそ１％が罹患していると推定される。現在てんかんを処置している全ての有効なケースの有病率は、１７８０万人であり、インド（７５０万人）、中国（４９０万人）、および米国（２３０万人）が他の国をリードしている。てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ治療の経済的な負担は、かなりのものであり、主な支出は、適切な診断に必要な試験による。米国でのてんかんおよび発作は、直接費および間接費で年間の推定費用が１７６億米ドルであると推定される。発作、すなわちＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する患者に対する治療の提供を主に制限しているのは、一過性虚血発作、失神、睡眠障害、およびＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを含む心因性事象などの他の障害に対して、真のてん

かん発作として臨床事象を同定する診断血液検査の欠如である。

【０００３】

てんかんは、具体的にわかっている医学的状態が原因ではない脳における異常な電気的活動によって引き起こされる自発性および再発性の発作として定義されるが、高い有病率の公衆衛生問題である。「発作障害」としても公知のてんかんは、患者が既知の病状により引き起こされたのではない２つのてんかん発作を起こすまで診断されない。新規ケースの７０％で、原因は明らかではない。単回の非誘発性発作を有する患者のおよそ３０～５０％が、再発性発作（てんかん）を発症する。３分の１のてんかん患者は、その患者に利用できる処置がないので、制御されない発作とともに生活する。

【発明の概要】

【０００４】

一実施形態において、本発明「ＥｖｏＳｃｏｒｅ（商標）」は、血液に基づく診断検査を含み、これは、疑わしい発作、すなわちＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥのいずれかに続く選択タンパク質において、測定可能な変化を同定するために、患者からの血漿を効果的にスクリーニングする。炎症プロセスに関連がある複数のタンパク質を使用して、発作の判定、すなわちＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥかどうかの判定のための診断検査に変換することができる、付随するスコアを伴う予測アルゴリズム（ＥｖｏＳｃｏｒｅ　Ｐｒｅｄｉｃｔｉｖｅ　Ｍｏｄｅｌｓ（商標））を作成する。タンパク質レベルを組み合わせるこれらのアルゴリズムは、経時的に処置経過にわたって患者をモニタリングする能力を用いた、発作およびてんかんを有する患者における一過性変化と持続性変化（急性および慢性）の両方の予測、すなわち、患者の除外と、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対してでんかん発作（ＥＳ）およびてんかんを有する患者の組み入れの両方という高い診断性能を実証している。ＥｖｏＳｃｏｒｅは、患者による直接使用を含む、全ての臨床的環境および健康管理的環境において使用され得る。検査およびバイオマーカーは、限定されないが、発作の前、発作の後、発作の間、発作が起こっていない期間、複数の発作の期間、薬物制御される発作の期間、および薬物抵抗性発作の期間を含む、任意の時間で実施され得る。検査は、任意の患者または個体に対して、任意の時間で実施され得、患者には、限定されないが、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ患者、薬物制御されるてんかん患者および薬物抵抗性患者の診断を行おうとしている患者が含まれる。てんかん患者は、彼らの生涯にわたりＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを経験する可能性があることに留意することが重要であり、将来的な処置のために事象間で区別することが重要である。検査スコアおよびバイオマーカーは、患者、患者群、他の兆候、および正常対照にわたり、さらに、個別化された薬に対して経時的に個々の患者にわたり、分析および比較することができる。

【０００５】

いくつかの実施形態において、本開示は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを決定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。

【０００６】

一実施形態において、本発明は、哺乳動物対象におけるてんかんおよび／または発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するための方法を含む。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる血漿または血清のサンプルを、１つのバイオマーカーの発現を測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、１つのバイオマーカーの発現レベルを測定するか、

または検出することができる診断試薬に接触させるステップ、および診断アルゴリズムを開発するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる血漿または血清のサンプルを、２つのバイオマーカーの発現を測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、２つのバイオマーカーの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップ、および診断アルゴリズムを開発するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる血漿または血清のサンプルを、３つのバイオマーカーの発現を測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、３つのバイオマーカーの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップ、および診断アルゴリズムを開発するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる血漿または血清のサンプルを、３つ以上のバイオマーカーの発現を測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、３つ以上のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップ、および診断アルゴリズムを開発するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象におけるてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または、実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。

【０００７】

一実施形態において、本発明は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、ＩＬ－１６を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルでのＩＬ－１６の濃度を測定するステップ；（ｃ）前記サンプルでのＩＬ－１６の濃度を、対照でのＩＬ－１６の濃度と比較するステップであって；（ｄ）ＩＬ－１６の濃度が対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｅ）前記患者を、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥのために処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【０００８】

一実施形態において、本発明は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、ＩＣＡＭ－１を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルでのＩＣＡＭ－１の濃度を測定するステップ；（ｃ）前記サンプルでのＩＣＡＭ－１の濃度を、対照でのＩＣＡＭ－１の濃度と比較するステップであって；（ｄ）ＩＣＡＭ－１の濃度が、対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｅ）前記患者を、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥのために処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、

ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【０００９】

一実施形態において、本発明は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、ＭＩＰ－１βを標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルでのＭＩＰ－１βの濃度を測定するステップ；（ｃ）前記サンプルでのＩＣＡＭ－１の濃度を、対照でのＭＩＰ－１βの濃度と比較するステップであって；（ｄ）ＭＩＰ－１βの濃度が、対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｅ）前記患者を、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥのために処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００１０】

一実施形態において、本発明は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、ＴＲＡＩＬを標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルでのＴＲＡＩＬの濃度を測定するステップ；（ｃ）前記サンプルでのＴＲＡＩＬの濃度を、対照でのＴＲＡＩＬの濃度と比較するステップであって；（ｄ）ＴＲＡＩＬの濃度が、対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｅ）前記患者を、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥのために処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００１１】

一実施形態において、本発明は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、ＴＡＲＣを標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルを、ＩＬ１６を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｃ）前記サンプルでのＴＡＲＣの濃度を測定するステップ；（ｄ）前記サンプルでのＩＬ－１６の濃度を測定するステップ；（ｅ）前記サンプルでのＴＡＲＣの濃度を、対照でのＴＡＲＣの濃度と比較するステップ；（ｆ）前記サンプルでのＩＬ－１６の濃度を、対照でのＩＬ－１６の濃度と比較するステップであって；（ｇ）ＴＡＲＣおよびＩＬ－１６の濃度が対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｈ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して前記患者を処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００１２】

一実施形態において、本発明は、表２から選択されるバイオマーカーのうちの１つを標的とするステップを含む、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、バイオマーカー１を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルでのバイオマーカ

ー１の濃度を測定するステップ；（ｃ）前記サンプルでのバイオマーカー１の濃度を、対照でのバイオマーカー１の濃度と比較するステップであって；（ｄ）バイオマーカー１の濃度が対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｈ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して前記患者を処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００１３】

一実施形態において、本発明は、表２から選択される２つのバイオマーカーを標的とするステップを含む、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、バイオマーカー１を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルを、バイオマーカー２を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｃ）前記サンプルでのバイオマーカー１の濃度を測定するステップ；（ｄ）前記サンプルでのバイオマーカー２の濃度を測定するステップ；（ｅ）前記サンプルでのバイオマーカー１の濃度を、対照でのバイオマーカー１の濃度と比較するステップ；（ｆ）前記サンプルでのバイオマーカー２の濃度を、対照でのバイオマーカー２の濃度と比較するステップであって；（ｇ）バイオマーカー１およびバイオマーカー２の濃度が対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｈ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して前記患者を処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００１４】

一実施形態において、本発明は、表２から選択される３つのバイオマーカーを標的とするステップを含む、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、バイオマーカー１を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルを、バイオマーカー２を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｃ）前記サンプルを、バイオマーカー３を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｄ）前記サンプルでのバイオマーカー１の濃度を測定するステップ；（ｅ）前記サンプルでのバイオマーカー２の濃度を測定するステップ；（ｆ）前記サンプルでのバイオマーカー３の濃度を測定するステップ；（ｇ）前記サンプルでのバイオマーカー１の濃度を、対照でのバイオマーカー１の濃度と比較するステップ；（ｈ）前記サンプルでのバイオマーカー２の濃度を、対照でのバイオマーカー２の濃度と比較するステップ；（ｉ）前記サンプルでのバイオマーカー３の濃度を、対照でのバイオマーカー３の濃度と比較するステップであって；（ｊ）バイオマーカー１、バイオマーカー２およびバイオマーカー３の濃度が対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｋ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して前記患者を処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００１５】
一実施形態において、本発明は、表２から選択される３つ以上のバイオマーカーを標的とするステップを含む、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、バイオマーカーを標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルでのバイオマーカーの濃度を測定するステップ；（ｃ）前記サンプルでのバイオマーカーの濃度を、対照でのバイオマーカーの濃度と比較するステップであって；（ｄ）バイオマーカーの濃度が対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｅ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して前記患者を処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。
【００１６】
一実施形態において、本発明は、表２から選択される３つのバイオマーカーを標的とするステップを含む、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するための方法であって、（ａ）前記患者から得られる血液サンプルを、ＴＡＲＣを標的とする抗体に接触させるステップ；（ｂ）前記サンプルを、ＩＬ－１６を標的とする抗体に接触させるステップ；（ｃ）前記サンプルを、バイオマーカーであるＴＮＦ－アルファを標的とする抗体に接触させるステップ；（ｄ）前記サンプルでのＴＡＲＣの濃度を測定するステップ；（ｅ）前記サンプルでのＩＬ－１６の濃度を測定するステップ；（ｆ）前記サンプルでのＴＮＦ－アルファの濃度を測定するステップ；（ｇ）前記サンプルでのＴＡＲＣの濃度を、対照でのＴＡＲＣの濃度と比較するステップ；（ｈ）前記サンプルでのＩＬ－１６の濃度を、対照でのＩＬ－１６の濃度と比較するステップ；（ｉ）前記サンプルでのＴＮＦ－アルファの濃度を、対照でのＴＮＦ－アルファの濃度と比較するステップであって；（ｊ）ＴＡＲＣ、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファの濃度が対照に対して前記サンプルで変化している場合、前記患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する、ステップ；および（ｋ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して前記患者を処置するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。
【００１７】
一実施形態において、本発明は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの処置が必要な患者における、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置する方法であって、患者から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ；および、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して患者を処置するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照に対して１つまたは複数の血液サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの処置を必要とする、方法を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつ

かの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬ、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００１８】

一実施形態において、本発明は、対象が発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有するかどうかを予測する方法であって、対象から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照に対して１つまたは複数の血液サンプルで変化している場合、患者は発作を有すると予測される、方法を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、対象は、すでに１つまたは複数の発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、すでに１つの発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、すでに２つの発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。

【００１９】
一実施形態において、本発明は、対象が、発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するのに有効な治療剤を含む処置を必要とするかどうかを予測する方法であって、対象から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照に対して１つまたは複数の血液サンプルで変化している場合、患者はてんかん発作を処置するのに有効な治療剤を含む処置を必要とすると予測される、方法を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態において、てんかん発作を処置するのに有効な治療剤として、以下の群、すなわち限定されないが、パーセベノール（ｐａｒｓｅｖｅｎｏｌ）、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）が挙げられる。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。

【００２０】
一実施形態において、本発明は、対象のてんかん発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するのに有効な治療剤を選択する方法であって、対象から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーを

標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数の対照に対して１つまたは複数の血液サンプルからの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度の比は、特定の治療剤の有効性の予測である、方法を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態において、てんかん発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するのに有効な治療剤として、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）が挙げられる。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。

【００２１】

一実施形態において、本発明は、対象のてんかん発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するのに有効な治療剤の用量を調節する方法であって、対象から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは

複数の対照に対して１つまたは複数の血液サンプルからの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度の比は、治療剤の用量を調節する必要性の予測である、方法を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態において、てんかん発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置するのに有効な治療剤は、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）が挙げられる。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。

【００２２】

いくつかの実施形態において、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置する方法は、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療

剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００２３】

一実施形態において、本発明は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ処置から恩恵を受ける可能性が高い患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置する方法であって、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を患者に投与するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、有益なてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ処置の可能性は、患者から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含む、血清に基づく分析方法であって、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照に対して１つまたは複数の血液サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ処置から恩恵を受ける可能性が高い、分析方法により決定される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマ

ーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００２４】

一実施形態において、本発明は、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを有する患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置する方法であって、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を患者に投与するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルは、患者から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含む、血清に基づく分析方法によって判定される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００２５】

いくつかの実施形態において、本発明は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。これは、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを有する患者におけるてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置する方法であって、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を患者に投与するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルは、患者から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含む血清に基づく分析方法によって判定される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００２６】

いくつかの実施形態において、本発明は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを判定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担

または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。これは、表２から選択される１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを有する患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを処置する方法であって、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を患者に投与するステップを含む、方法を含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルは、患者から得られる１つまたは複数の血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含む、血清に基づく分析方法により判定される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、１つのバイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００２７】

一実施形態において、本発明は、対象が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ治療剤を対象に投与するステップを含む処置レジメンに応答する可能性を決定するためのシステムであって、メモリ；１つまたは複数のプロセッサ；ならびに、メモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、（ａ）血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを

標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、対象から得られる血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得ること；（ｂ）１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較すること；および（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供することのための指示を含む、モジュールを含む、システムを含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、対象が処置レジメンに応答する陽性の可能性を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、表２から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態において、本発明は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを決定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者の

てんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。

【００２８】

一実施形態において、本発明は、対象が発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する可能性を予測するためのシステムであって、メモリ；１つまたは複数のプロセッサ；およびメモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、（ａ）血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、対象から得られる血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得ること、（ｂ）１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ；および（ｃ）対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に、対象が発作を有する可能性が高いという指示を提供することのための指示を含む、モジュールを含む、システムを含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、対象が発作を有すると予想されることを示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、表２から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮ

ＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態において、本発明は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを決定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。

【００２９】

一実施形態において、本発明は、対象が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ治療剤を対象に投与することを含む、処置レジメンを必要とする可能性を決定するためのシステムであって、メモリ；１つまたは複数のプロセッサ；およびメモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、（ａ）血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、対象から得られる血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得ること；（ｂ）１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較すること；および（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象または対象に対する治療を引き受ける開業医に提供することのための指示を含む、モジュールを含む、システムを含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、対象が処置レジメンを必要とすることを示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、表２から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選

択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態において、本発明は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを決定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。

【００３０】

一実施形態において、本発明は、対象の処置レジメンに対する特定の治療剤を選択するためのシステムであって、メモリ；１つまたは複数のプロセッサ；およびメモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、（ａ）血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、対象から得られる血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得ること；（ｂ）１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較すること；および（ｃ）特定の治療剤を選択するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受けた開業医に提供することのための指示を含む、モジュールを含む、システムを含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、対象が特定の治療剤を必要とすることを示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、表２から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントー

ル、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態において、本発明は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを決定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。

【００３１】

一実施形態において、本発明は、対象の処置レジメンのための治療剤の投与量を調節するためのシステムであって、メモリ；１つまたは複数のプロセッサ；およびメモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、（ａ）血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、対象から得られる血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得ること；（ｂ）１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップ；および（ｃ）治療剤の投与量を調節するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供することのための指示を含む、モジュールを含む、システムを含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、治療剤の投与量が調節される必要があることを示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、表２から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ

－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。いくつかの実施形態において、本発明は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを決定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。

【００３２】

一実施形態において、本発明は、対象が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ治療剤を対象に投与するステップを含む、処置レジメンに応答する可能性を決定するための非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、非一時的コンピュータ可読記憶媒体が、コンピュータシステムの１つまたは複数のプロセッサにより実行するための１つまたは複数のプログラムを記憶し、１つまたは複数のコンピュータプログラムが、（ａ）血液サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、対象から得られる血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得ること；（ｂ）１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較すること；および（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供することのための指示を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体を含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数の血液サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、対象が処置レジメンに応答する陽性の可能性を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、表２から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、および３つのバイオマーカーからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬおよびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－

１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１から選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－５、ＩＬ－７、およびＭ－ＣＳＦから選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－アルファ、ＭＣＰ－１およびＶＣＡＭ－１から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、以下の群、すなわち、限定されないが、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（例えば精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、または本明細書で列挙されていない他の治療剤）を対象に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。本発明はまた、任意の数の方法、すなわち、ｉ）将来、対象が発作を有する可能性を決定するために、対象をスクリーニングする方法；ｉｉ）対象が処置レジメンを開始する必要がある可能性をスクリーニングする方法；ｉｉｉ）対象が、処置レジメンまたは治療剤投与量での、調節、例えば増加を必要とする可能性をスクリーニングする方法、；および／またはｉｖ）てんかん発作のための処置レジメンにおいて他の治療剤より効果的である特定の治療剤を選択するための方法の一部として、本明細書に記載の可能性を決定するための非一時的コンピュータ可読記憶媒体を含む。本明細書に記載する通り、方法は、過去に一度も発作を有したことがない対象、過去に１つまたは複数の発作を有した対象、過去にてんかん発作のための処置を受けた対象、および過去にてんかん発作のための処置を一度も受けなかった対象にも等しく適用可能である。いくつかの実施形態において、本発明は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。いくつかの実施形態において、本発明は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを決定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。

【００３３】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＩＬ－１６の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＩＬ－１６の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において

、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または、実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００３４】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＴＡＲＣの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＴＡＲＣの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップも含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または、実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００３５】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＴＲＡＩＬの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＴＲＡＩＬの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象におけるてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップも含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００３６】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＭＣＰ－４の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＭＣＰ－４の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００３７】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＩＬ－７の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試

薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＩＬ－７の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００３８】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、Ｐ－カドヘリンの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、Ｐ－カドヘリンの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００３９】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、オステオアクチビンの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、オステオアクチビンの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４０】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＩＣＡＭ－１の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＩＣＡＭ－１の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４１】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＭＭＰ－３の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＭＭＰ－３の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップも含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４２】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、Ｍ－ＣＳＦの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、Ｍ－ＣＳＦの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４３】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＭＣＰ－２の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＭＣＰ－２の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップも含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４４】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＧＭ－ＣＳＦの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＧＭ－ＣＳＦの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４５】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清サンプルを、ＭＣＰ－１の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＭＣＰ－１の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４６】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＶＣＡＭ－１の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＶＣＡＭ－１の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４７】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清サンプルを、ＭＩＰ－１βの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＭＩＰ－１βの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４８】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清サンプルを、ＴＮＦ－αの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＴＮＦ－αの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００４９】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＩＬ－８の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＩＬ－８の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つ

または複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００５０】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＳＡＡの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＳＡＡの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００５１】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、本明細書で定義される他のマーカーの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、本明細書で定義される他のマーカーの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００５２】

いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＣＲＰの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＣＲＰの濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、これは、本明細書で定義される１つまたは複数のバイオマーカーと組み合わせてもよく、診断アルゴリズムに組み込んでもよい。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００５３】

一実施形態において、本発明は、哺乳動物対象から得られる血漿または血清のサンプルを、ＴＡＲＣの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る、哺乳動物対象の、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥおよび／または発作を診断するための方法を含む。いくつかの実施形態にお

いて、方法は、哺乳動物対象から得られる前記血漿または血清のサンプルを、ＩＬ－１６の発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＴＡＲＣおよびＩＬ－１６の濃度を、正常対照濃度と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、方法は、ＴＡＲＣおよびＩＬ－１６の濃度比を、正常対照濃度比と比較するステップを含み得る。いくつかの実施形態において、測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得るが、これは、哺乳動物対象のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断するステップを含み得る。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、哺乳動物対象は、ヒト対象である。

【００５４】

一実施形態において、本発明は、患者に対する定量的なデータを作成するためのキットを含む。いくつかの実施形態において、キットは、患者から採取された血漿または血清のサンプル中のＩＬ－１６の発現レベルを測定することができる診断試薬を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、患者から採取された血漿または血清のサンプル中のＴＡＲＣの発現レベルを測定することができる診断試薬を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、患者から採取された血漿または血清のサンプル中のＴＮＦ－αの発現レベルを測定することができる診断試薬を含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－αの発現レベルを正常対照の発現レベルと比較するための分析ユニットを含み得る。いくつかの実施形態において、キットは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－α、ならびに限定されないが、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１３、ＩＬ－４、ＩＬ－１７Ａ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１２／ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１α、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＴＮＦ－β、ＶＥＧＦ－Ａ、ＭＣＰ－１／ＣＣＬ２、エオタキシン、エオタキシン－３、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＤＣ、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ｓＩＣＡＭ１、ｓＶＣＡＭ１、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－３、カルビンジン、エオタキシン－２、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、オステオアクチビン、Ｐ－カドヘリン、ＴＮＦ－ＲＩ、ＴＮＦ－ＲＩＩ、ＭＩＦ、サイトケラチン－８、ＭＣＰ－２、Ｍ－ＣＳＦ、ネクチン－４、オステオネクチン、ＳＣＦ、およびＴＲＡＩＬを含む、本明細書で含有し、定義されるいずれか１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを、例えば正常対照の発現レベルと比較するための分析ユニットを含み得る。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または、実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００５５】

一実施形態において、本発明は、サンプルをスコアリングするためのシステムであって、１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを比較して、正常対照から、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを決定する、システムを含む。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００５６】

一実施形態において、本発明は、ソフトウェアを有するコンピュータであって、前記ソフトウェアは、１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを比較して、正常対照から、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを決定する、コンピュータを含

む。方法はまた、患者に対して発作および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥのための療法を施すステップを含み得る。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。いくつかの実施形態において、患者は、ヒト対象である。

【００５７】

一実施形態において、本発明は、患者の発作障害を、正常対照に対して、１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血漿もしくは血清中発現レベル、生成物、または、それらの組合せの比で、処置する方法であって、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥのための療法を患者に施すステップを含む、方法を含む。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または、実験室において実施され得る。

【００５８】

一実施形態において、本発明は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。

【００５９】

一実施形態において、本発明は、現在の、または新しい処置が効果的であるかどうかを決定するための、１つまたは複数のバイオマーカー濃度を活用する方法であって、追加の介入または介入なしの結果として、所定期間にわたる患者のてんかん発作の負担または頻度における変化を予測できる診断アルゴリズムに統合される方法を提供する。測定は、限定されないが、患者により直接的に、治療の時点で、診察室を含む、複数の場所で実施され得るか、または実験室において実施され得る。

【００６０】

本開示は、患者のＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化する場合、患者は、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを有する、方法を提供する。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練

されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、限定されないが、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、ＮＥＥ、非ＥＳ、非ＮＥＳ、非ＮＳ、非ＰＮＥＳ、および／または非ＮＥＥを含む診断クラスを用いた患者の分類を可能にする。

【００６１】

本開示はまた、患者のＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化する場合、患者は、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つを有すると陽性に診断される、方法も提供する。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、限定されないが、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、および／またはＮＥＥを含む、鑑別および／または比較診断クラスを用いた患者の分類を可能にする。

【００６２】

本開示はまた、患者のＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）

１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化する場合、患者は、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つまたは複数を有さないと陽性に診断される方法も提供する。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、限定されないが、非ＥＳ、非ＮＥＳ、非ＮＳ、非ＰＮＥＳ、および／または非ＮＥＥを含む、鑑別および／または比較診断クラスを用いた患者の分類を可能にする。

【００６３】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化する場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを有する、方法も提供する。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、限定されないが、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、ＮＥＥ、非てんかん性、非ＥＳ、非ＮＥＳ、非ＮＳ、非ＰＮＥＳ、および／または非ＮＥＥを含む、鑑別および／または比較診断クラスを用いた患者の分類を可能にする。

【００６４】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で

鑑別および／または比較診断する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つを有すると陽性に診断される、方法も提供する。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、限定されないが、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、および／またはＮＥＥを含む、鑑別および／または比較診断クラスを用いた患者の分類を可能にする。

【００６５】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化する場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つまたは複数を有さないと陽性に診断される、方法も提供する。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にて

んかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、限定されないが、非てんかん性、非ＥＳ、非ＮＥＳ、非ＮＳ、非ＰＮＥＳ、および／または非ＮＥＥを含む、鑑別および／または比較診断クラスを用いた患者の分類を可能にする。

【００６６】

本開示はまた、患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化する場合、患者は、所定期間内に、１つまたは複数の発作を有するか、または発作なしと予測される、方法も提供する。いくつかの実施形態において、所定期間は、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１８時間、２４時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、１週間、２週間、３週間、４週間、１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、９ヶ月、および１年から選択される。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度が、増加すると予測される。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度が、減少すると予測される。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの

実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、増加すると予測された発作の負担および／または頻度を用いた患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、減少すると予測された発作の負担および／または頻度を用いた患者の分類を可能にする。

【００６７】

本開示はまた、患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定する、モニタリングする、および／または予測する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性が高い、方法を提供する。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を用いた患者の分類を可能にする。

【００６８】

本開示はまた、患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定する、モニタリングする、および／または予測する方法であって、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、

ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性が低い、方法を提供する。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答しない可能性を用いた患者の分類を可能にする。

【００６９】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、患者は、同時に起こる炎症関連疾患を有する。いくつかの実施形態において、関連する疾患は、限定されないが、クローン病、脳炎、スタージ－ウェーバー症候群、セリアック病、２型糖尿病、片頭痛、リウマチ様関節炎、および１つまたは複数の詳細不明の自己免疫疾患から選択される。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、患者は、薬物療法を受けている。いくつかの実施形態において、薬物療法は、ＮＳＡＩＤの使用を含む。

【００７０】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、（ａ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置について患者を選択するステップ；および（ｂ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して患者を処置するステップを含み、患者は、本明細書に記載されるいずれかの方法に従って、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置について選択される、方法も提供する。

【００７１】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、変化したバイオマーカー濃度は、各バイオマーカーについて、増加した濃度および減少した濃度から独立して選択される。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、生体サンプルは、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである。本明細

書に記載される方法のいくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、患者は、発作をまったく患っていない。

【００７２】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して患者を処置するステップは、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して患者を処置するステップは、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を含む。

【００７３】

本開示はまた、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのための処置から恩恵を受ける可能性が高い患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、方法も提供する。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。本開示はまた、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのための処置から恩恵を受ける可能性が高い患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む、方法も提供する。いくつかの実施形態において、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対する有益な処置の可能性は、血清に基づく分析方法によって決定され、分析方法は、（ａ）患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ

－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および（ｃ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含み、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化している場合、患者は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのための処置から恩恵を受ける可能性が高い。いくつかの実施形態において、変化したバイオマーカー濃度は、各バイオマーカーについて、増加した濃度および減少した濃度から独立して選択される。いくつかの実施形態において、生体サンプルは、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、発作をまったく患っていない。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を用いた患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答しない可能性を用いた患者の分類を可能にする。

【００７４】

本開示はまた、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ

－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを有する患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む、方法も提供する。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。本開示はまた、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを有する患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを処置する方法であって、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む、方法も提供する。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルは、血清に基づく分析方法によって決定され、分析方法は、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させるステップ；１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を測定するステップ；および１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較するステップを含む。いくつかの実施形態において、変化したバイオマーカーの血液レベルは、各バイオマーカーについて、増加した血液レベルおよび減少した血液レベルから独立して選択される。いくつかの実施形態において、生体サンプルは、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－

１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、発作をまったく患っていない。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性に相関する１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを用いた患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答しない可能性に相関する１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血液レベルを用いた患者の分類を可能にする。

【００７５】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、患者は、ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子のうちの１つまたは複数を有すると同定されており、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギー（ｐｏｌｙ－ａｌｌｅｒｇｉｅｓ）を有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される。

【００７６】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のためのシステムであって、メモリ；１つまたは複数のプロセッサ；およびメモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、１つまたは複数の本明細書に記載される方法を実行するための指示を含む、モジュールを含む、システムを提供する。

【００７７】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のための非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、非一時的コンピュータ可読記憶媒体が、コンピュータシステムの１つまたは複数

のプロセッサにより実行するための１つまたは複数のプログラムを記憶し、１つまたは複数のコンピュータプログラムが、１つまたは複数の本明細書に記載される方法を実行するための指示を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体を提供する。

【００７８】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測すること；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のためのシステムであって、メモリ；１つまたは複数のプロセッサ；およびメモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、（ａ）１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得るステップであって、１つまたは複数のバイオマーカーは、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される、ステップ；および（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化しているかどうかを決定するステップのための指示を含む、モジュールを含む、システムを提供する。いくつかの実施形態において、モジュールは、（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供するステップのための指示をさらに含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％

、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、患者が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す。いくつかの実施形態において、変化したバイオマーカー濃度は、各バイオマーカーについて、増加した濃度および減少した濃度から独立して選択される。いくつかの実施形態において、生体サンプルは、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、発作をまったく患っていない。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、患者は、ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子のうちの１つまたは複数を有すると同定されており、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パー

ソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに関する診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに関する鑑別および／または比較診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測するための診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性に関する診断クラスへの患者の分類を可能にする。

【００７９】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のための非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、非一時的コンピュータ可読記憶媒体は、コンピュータシステムの１つまたは複数のプロセッサにより実行するための１つまたは複数のプログラムを記憶しており、１つまたは複数のコンピュータプログラムは、（ａ）１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得るステップであって、１つまたは複数のバイオマーカーは、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される、ステップ；および（ｂ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化しているかどうかを決定するステップのための指示を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体を提供する。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のコンピュータプログラムは、（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して対象を処置するための指

示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供するステップのための指示をさらに含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、患者が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す。いくつかの実施形態において、変化したバイオマーカー濃度は、各バイオマーカーについて、増加した濃度および減少した濃度から独立して選択される。いくつかの実施形態において、生体サンプルは、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、発作をまったく患っていない。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダ

ゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む。いくつかの実施形態において、患者は、ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子のうちの１つまたは複数を有すると同定されており、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに関する診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに関する鑑別および／または比較診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測するための診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性に関する診断クラスへの患者の分類を可能にする。

【００８０】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のためのシステムであって、メモリ；１つまたは複数のプロセッサ；およびメモリに記憶され、１つまたは複数のプロセッサにより実行されるように構成される１つまたは複数のモジュールであって、（ａ）ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子を有する患者に関する１つまた

は複数の入力値を得るステップであって、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される、ステップ；および（ｂ）１つまたは複数の入力値を、１つまたは複数の参照値と比較し、入力値が、１つまたは複数の参照値と比べて変化しているかどうかを決定するステップのための指示を含む、モジュールを含む、システムも提供する。いくつかの実施形態において、モジュールは、（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供するステップのための指示をさらに含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度は、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、各値につき、危険因子を有すること、および危険因子を有さないことから独立して選択される。いくつかの実施形態において、モジュールは、

（ｄ）１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得るステップであって、１つまたは複数のバイオマーカーは、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－

１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される、ステップ；および（ｅ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化しているかどうかを決定するステップのための指示をさらに含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、患者が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す。いくつかの実施形態において、生体サンプルは、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－

Ｒ１である。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、発作をまったく患っていない。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者について、訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに関する診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに関する鑑別および／または比較診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測するための診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性に関する診断クラスへの患者の分類を可能にする。

【００８１】

本開示はまた、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するステップ；患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／または比較診断するステップ；患者における患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測するステップ；および患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を決定するステップのうちの１つまたは複数のための非一時的コンピュータ可読記憶媒体であって、非一時的コンピュータ可読記憶媒体は、コンピュータシステムの１つまたは複数のプロセッサにより実行するための１つまたは複数のプログラムを記憶しており、１つまたは複数のコンピュータプログラムは、（ａ）ＮＥＳ危険因子、ＮＳ危険因子、ＰＮＥＳ危険因子、またはＮＥＥ危険因子を有する患者に関する１つまたは複数の入力値を得るステップであって、危険因子は、独立して、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有す

るかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることから選択される、ステップ；および（ｂ）１つまたは複数の入力値を、１つまたは複数の参照値と比較し、入力値が、１つまたは複数の参照値と比べて変化しているかどうかを決定するステップのための指示を含む、非一時的コンピュータ可読記憶媒体を提供する。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のコンピュータプログラムは、（ｃ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して対象を処置するための指示を、対象、または、対象に対する治療を引き受ける開業医に提供するステップのための指示をさらに含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度は、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは
複数の参照値との差は、患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の入力値と１つまたは複数の参照値との差は、各値につき、危険因子を有すること、および危険因子を有さないことから独立して選択される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のコンピュータプログラムは、（ｄ）１つまたは複数の生体サンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする１つまたは複数の抗体に接触させることにより、患者から得られる１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を得るステップであって、１つまたは複数のバイオマーカーは、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－ｙ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチ

ビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、ＶＥＧＦ－Ａから選択される、ステップ；および（ｅ）１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して、１つまたは複数のバイオマーカーの濃度が、１つまたは複数の対照サンプルと比べて、１つまたは複数の生体サンプルで変化しているかどうかを決定するステップのための指示をさらに含む。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陽性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの陰性の診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥのうちの１つの鑑別および／または比較診断を示す。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度が、患者のてんかん発作の負担および／または頻度における変化を予測する。いくつかの実施形態において、患者の発作の負担および／または頻度が、約１％、約２％、約３％、約４％、約５％、約６％、約７％、約８％、約９％、約１０％、約１１％、約１２％、約１３％、約１４％、約１５％、約１６％、約１７％、約１８％、約１９％、約２０％、約２１％、約２２％、約２３％、約２４％、約２５％、約２６％、約２７％、約２８％、約２９％、約３０％、約３１％、約３２％、約３３％、約３４％、約３５％、約３６％、約３７％、約３８％、約３９％、約４０％、約４１％、約４２％、約４３％、約４４％、約４５％、約４６％、約４７％、約４８％、約４９％、約５０％、約５１％、約５２％、約５３％、約５４％、約５５％、約５６％、約５７％、約５８％、約５９％、約６０％、約６１％、約６２％、約６３％、約６４％、約６５％、約６６％、約６７％、約６８％、約６９％、約７０％、約７１％、約７２％、約７３％、約７４％、約７５％、約７６％、約７７％、約７８％、約７９％、約８０％、約８１％、約８２％、約８３％、約８４％、約８５％、約８６％、約８７％、約８８％、約８９％、約９０％、約９１％、約９２％、約９３％、約９４％、約９５％、約９６％、約９７％、約９８％、約９９％、または約１００％増加または減少すると予測される。いくつかの実施形態において、１つまたは複数の対照での１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較した、１つまたは複数の生体サンプルでの１つまたは複数のバイオマーカーの変化した濃度は、患者が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性を示す。いくつかの実施形態において、生体サンプルは、各バイオマーカーについて、独立して、血液サンプルである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢおよびＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢおよびＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢおよびＳＣＦ、ＭＣＰ－４およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１０およびＭＭＰ－３、ＩＬ－１６およびＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂおよびネクチン－４、ならびにＭＩＰ－１Ｂおよびオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である。いくつかの実施形態において、１つまたは複数のバイオマーカーは、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである。いくつかの実施形態において、患者は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施

形態において、患者は、１つの発作、２つの発作、または２つより多くの発作を患っている。いくつかの実施形態において、患者は、発作をまったく患っていない。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、パーセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、フォスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾールアミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエックス、酢酸エスリカルバゼピン、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリジン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに任意の薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される１つまたは複数の治療剤を患者に投与するステップを含む。いくつかの実施形態において、処置レジメンは、精神療法、認知療法、行動療法、および標準的なメディカルケアのうちの１つまたは複数を患者に施すステップを含む。いくつかの実施形態において、これは、現在開発中および／または臨床試験中の薬物および治療剤および方法に関するものであってもよい。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、健康な患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、対照サンプルは、以前にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断されたことがある患者から得られるサンプルである。いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、コンピュータ読み取り可能である。いくつかの実施形態において、方法は、コンピュータ読み取り可能なバイオマーカー濃度を、訓練されたモデルパネルに入力するステップ、および患者のための訓練されたモデル出力値を得るステップをさらに含む。訓練されたモデルパネルは、第１の階層の訓練されたモデルパネル、第２の階層の訓練されたモデルパネル、第３の階層の訓練されたモデルパネルなど、および／または第ｎの訓練されたモデルパネルであり得る。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに関する診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに関する鑑別および／または比較診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、患者のてんかん発作の負担および／または頻度を評価する、モニタリングする、および／または予測するための診断クラスへの患者の分類を可能にする。いくつかの実施形態において、訓練されたモデル出力値は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ処置に応答する可能性に関する診断クラスへの患者の分類を可能にする。

【００８２】

上記の概要、ならびに以下の本発明の詳細な説明は、添付した図面と組み合わせて読めば、より良く理解されよう。

【図面の簡単な説明】

【００８３】

【図１】図１は、異なる種類の発作に対する基準を示す。

【図２】図２は、アルゴリズムの目的および最終的に利用できる結果を示す。

【図３】図３は、考慮した全てのバイオマーカーの記述的統計学（ＫＳ：Ｋｏｌｍｏｇｏｒｏｖ－Ｓｍｉｒｎｏｖ）を示す。タンパク質スクリーニング５１：ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳ９サンプルをＥＳ発作３２サンプルと比較。

【図４】図４は、採血からプレートアッセイ、結果／報告までのサンプルのタンパク質濃度のワークフローを示す。

【図５－１】図５Ａ～６Ｙは、種々のサンプルコホートを比較するボックスプロット；ＮＥＳと発作と対照における比較のそれぞれのバイオマーカーの濃度／レベル；ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳ９サンプル、正常健常対照２９サンプル、およびてんかん発作３２サンプルについてタンパク質濃度分布を比較した。平均濃度を赤の水平線で示す。ボックスは２５～７５インタークアタイル範囲に延び、ホイスカーはインタークアタイル範囲の１．５倍

に延びている。
【図５－２】同上。
【図５－３】同上。
【図５－４】同上。
【図５－５】同上。
【図５－６】同上。
【図５－７】同上。
【図５－８】同上。
【図５－９】同上。
【図５－１０】同上。
【図５－１１】同上。
【図５－１２】同上。
【図５－１３】同上。
【図６－１】同上。
【図６－２】同上。
【図６－３】同上。
【図６－４】同上。
【図６－５】同上。
【図６－６】同上。
【図６－７】同上。
【図６－８】同上。
【図６－９】同上。
【図６－１０】同上。
【図６－１１】同上。
【図６－１２】同上。
【図６－１３】同上。
【図７】図７は、ＮＥＳとＥＳにおけるＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の有病率（危険因子の合計）を示す。
【図８－１】図８Ａ～８Ｃは、ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の合計を示す。各患者について確認した危険因子の数を合計し、ロジスティック回帰を用いる診断アルゴリズムを創成するために用いた。図８Ａ：発作と制御におけるＥｖｏＳｃｏｒｅ；図８Ｂ：感度；図８Ｃ：性能マトリクス。
【図８－２】同上。
【図９－１】図９Ａ～９Ｃは、バイオマーカーＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬについての診断アルゴリズムを示す。マルチプレックス化ＥＬＩＳＡを用いてＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬについての血漿タンパク質濃度を決定し、ロジスティック回帰を用いる診断アルゴリズムと組み合わせた。図９Ａ：ＥｖｏＳｃｏｒｅ　発作と制御、閾値８５；図９Ｂ：感度、ＡＵＣ＝８３；図９Ｃ：性能マトリクス（９Ｃ）；ＥＳ３２サンプル中３１サンプルをアルゴリズムの改良のために用いた。不十分なサンプルは、１つのサンプルについてＴＲＡＩＬの試験に使用可能であった。
【図９－２】同上。
【図１０－１】図１０Ａ～１０Ｃは、バイオマーカーＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬについての診断アルゴリズムを示す。ロジスティック回帰を用いてＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬのタンパク質濃度と患者のＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の合計とを組み合わせて診断アルゴリズムを生成した。ＡＵＣ９３．２。ＥＳ３２サンプル中３１サンプルをアルゴリズムの改良のために用いた。不十分なサンプルは、１つのサンプルについてＴＲＡＩＬの試験に使用可能であった；図１０Ｃ：性能マトリクス。
【図１０－２】同上。
【図１１－１】図１１Ａ～１１Ｃは、バイオマーカーＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡ

ＩＬ、およびＭＩＰ－１βについての診断アルゴリズムを示す。ロジスティック回帰を用いてＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βのタンパク質濃度を組み合わせて診断アルゴリズムを生成した。閾値６０．０。ＡＵＣ０．８４９５。ＥＳ３２サンプル中３１サンプルをアルゴリズムの改良のために用いた。不十分なサンプルは、１つのサンプルについてＴＲＡＩＬの試験に使用可能であった；図１１Ｃ：性能マトリクス。

【図１１－２】同上。

【図１２－１】図１２Ａ～１２Ｃは、バイオマーカーＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、ＭＩＰ－１β、リスクの合計についての診断アルゴリズムを示す。ロジスティック回帰を用いてＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βのタンパク質濃度と患者のＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の合計を組み合わせて診断アルゴリズムを生成した。ＥＳ３２サンプル中３１サンプルをアルゴリズムの改良のために用いた。不十分なサンプルは、１つのサンプルについてＴＲＡＩＬの試験に使用可能であった。閾値８３．０。ＡＵＣ９８．５；図１２Ｃ：性能マトリクス。

【図１２－２】同上。

【図１３】図１３は、本開示の実施形態に従って、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの治療剤を対象に投与するステップを含む、対象が処置レジメンに応答する可能性を決定するために、対象をスクリーニングするためのシステムに対する、例示的なシステムトポロジーを示す。

【図１４－１】図１４Ａ及び１４Ｂは、本開示の実施形態に従って、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの治療剤を対象に投与するステップを含む、対象が処置レジメンに応答する可能性を決定するために、対象をスクリーニングするための例示的なシステムを示す；図１４Ｂは、本開示の実施形態に従って、例示的なデータ構造を示す。

【図１４－２】同上。

【図１５】図１５は、適応免疫および先天免疫の分野に広がる５１種のタンパク質を含む、標的プロテオームスクリーニングのために同定したバイオマーカーを示す。

【図１６】図１６は、タンパク質濃度の比較を示す。ＥＳおよびＰＮＥＳのコホートのタンパク質濃度を、試験したそれぞれのタンパク質について、Ｓｔｕｄｅｎｔのｔ－検定、Ｋｏｌｍｏｇｏｒｏｖ－Ｓｍｉｒｎｏｖ検定、およびＭａｎｎ－Ｗｈｉｔｎｅｙ　Ｕ検定を用いて比較した。

【図１７】図１７Ａ及び１７Ｂは、タンパク質濃度の比較を示す。タンパク質応答の特徴。観察されたタンパク質応答はてんかんに特異的である。全身性炎症または合併疾患の場合にはタンパク質濃度の増加が予想されるが、発作に関しては増加と減少の両方が観察される。

【図１８】図１８Ａ～１８Ｃは、全身性炎症または合併疾患の存在下における診断アルゴリズムの開発を示す。網羅的検索の結果－「ＴＲＡＩＬ」、「ＭＣＰ－２」、「ＩＣＡＭ－１」、「ＴＮＦ－ＲＩ」についての４タンパク質アルゴリズム、閾値６２．０、ＡＵＣ０．９３８７；２６　２　５　２３；感度０．８３８７０９６７７４１９、特異度０．９２；ＬＯＯ　真％　８２．１；信頼範囲－Ｓｅ－０．２７、　．２１３

【図１９－１】図１９Ａ及び１９Ｂは、ＥＳおよびＰＮＥＳのコホートに含まれた患者の医療記録を解析することによって検討したＥＳおよびＰＮＥＳのコホートにおける同時に起こる炎症関連疾患の影響を示す。併存炎症またはＮＳＡＩＤの使用は、診断アルゴリズムの分類効率に影響しない。ＥｖｏＳｃｏｒｅＤＸは、悪化した兆候を有する困難な患者におけるてんかん発作の同定に成功している。患者の医療記録の遡及的解析により、同時に起こる炎症関連疾患を有する４８名の患者が同定された（てんかん発作罹患２３名、心因発作２５名）。正しい分類には、発作を有する患者および発作を有しない患者が含まれる。

【図１９－２】同上。

【図２０】図２０は、健常対照とＰＮＥＳとＥＳにおける危険因子の合計を示す。

【図２１】図２１Ａ～２１Ｃは、バイオマーカーアルゴリズムによるＰＮＥＳの危険因子の有病率を示し、ＥＭＵ入院の間にＥＳおよびＰＮＥＳの事象が確認された患者を含む。
【図２２－１】図２２Ａ～２２Ｃは、発作低減７５％の関数としてのタンパク質の差異を示す。７５％の発作低減によってサンプルを階層化し、タンパク質の間の変化を評価した。各タンパク質についての差異を評価するため、Ｍａｎｎ－Ｗｈｉｔｎｅｙ検定を用い、ｐ値＜０．０５の１０種のタンパク質を示す（２種のタンパク質の例を含む）。
【図２２－２】同上。
【図２３】図２３Ａ及び２３Ｂは、４種のバイオマーカーアルゴリズム、「ＩＬ－１０」、「ＭＣＰ－４」、「ＭＭＰ－３」、「ＴＮＦ－α」を示す。発作の負担または頻度の７５％の低減（モニタリングアルゴリズム）。ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αの濃度の差異を、７５％の発作低減によって患者を階層化するアルゴリズムに改良した（左）。アルゴリズムのＡＵＣは０．９２（左）であり、感度および特異度はそれぞれ９０％および９７％である（右）。
【図２４－１】図２４Ａ及び２４Ｂは、発作の負担における変化をモニターするために用いた、タンパク質の変化と発作の頻度の相関を示す。
【図２４－２】同上。
【図２５－１】図２５Ａ及び２５Ｂは、多重回帰を用いた、多重タンパク質変化と発作の負担または頻度との相関を示す（モニタリングアルゴリズム）。
【図２５－２】同上。
【図２６】図２６は、種々のタンパク質の比における変化のｐ値を示す（タンパク質変化の相互作用）。相対的濃度はデータにおけるノイズを正規化し、コホートの間の相違を強調するために役立ち得る（モニタリングアルゴリズム）。
【図２７】図２７は、相対的濃度がデータにおけるノイズを正規化し、コホートの間の相違を強調するために役立ち得ることを示す（モニタリングアルゴリズム）。
【図２８－１】図２８Ａ～２８Ｃは、薬物で処置された患者についてベースラインサンプルを検討すること、および７５％の発作低減の関数としての濃度に差異があるかを検討することによる、薬物への応答の予測を示す（予測アルゴリズム）。
【図２８－２】同上。
【図２９－１】図２９Ａ及び２９Ｂは、タンパク質濃度と発作の低減との相関を示す（予測アルゴリズム）。
【図２９－２】同上。
【発明の詳細な説明】
【００８４】
てんかん発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳおよびＮＥＥは、診断するのが難しく、多くの場合、同様の症状を伴ういくつかの状態を区別することも難しく、したがって、発作の診断は、多くの場合、長期で費用のかかる、不確実なプロセスである。予測モデル（ＥｖｏＳｃｏｒｅ（商標））は、臨床医に、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを除外することにより患者を迅速にトリアージする能力を付与する。予測モデルは、患者は効果的な処置をもたらす可能性が最も高い診断プロトコルに直ちに進むことが可能となり、著しく時間と費用を節約し、患者は不必要な検査を抑えられる。
【００８５】
本出願は、全ての臨床環境での発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの診断および病因分類に対する血液検査を目的としている。いくつかの実施形態において、発作または発作を有する傾向を示す個々のバイオマーカーおよびバイオマーカーのパネル／アレイが提供され、それは、発作を検出するための方法、発作の処置、発作を有する傾向、または、発作をもたらす任意の基礎障害の処置の有効性を評価するための方法、および診断キットを含む。他の実施形態において、予測モデルが提供され、発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに関連する一過性および持続性変化を予測する定量的スコアおよび定性的スコアの両方を提供する。スコアは、数字的な「定量性」、または高い、中程度の、もしくは低い「定性性」、または陽性もしくは

陰性「定性性」を提供することにより、一過性および持続性変化を評価および／または測定する、事象を含めるまたは除外する、患者の生活の質および治療有効性を評価するために使用され得る。（図１は、異なるタイプの発作の基準を例示し、図２は、本明細書に記載されるアルゴリズムの目的および最終的に利用できる結果を例示する）。

【００８６】

心因性非てんかん性発作（ＰＮＥＳ）＊（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｐｉｌｅｐｓｙ．ｃｏｍ／ａｒｔｉｃｌｅ／２０１４／３／ｔｒｕｔｈ－ａｂｏｕｔ－ｐｓｙｃｈｏｇｅｎｉｃ－ｎｏｎｅｐｉｌｅｐｔｉｃ－ｓｅｉｚｕｒｅｓ、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｐｉｌｅｐｓｙ．ｃｏｍ／ａｒｔｉｃｌｅ／２０１４／３／ｔｒｕｔｈ－ａｂｏｕｔ－ｐｓｙｃｈｏｇｅｎｉｃ－ｎｏｎｅｐｉｌｅｐｔｉｃ－ｓｅｉｚｕｒｅｓおよびｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｐｉｌｅｐｓｙ．ｃｏｍ／ｌｅａｒｎ／ｔｙｐｅｓ－ｓｅｉｚｕｒｅｓ／ｎｏｎｅｐｉｌｅｐｔｉｃ－ｓｅｉｚｕｒｅｓ－ｏｒ－ｅｖｅｎｔｓを含むてんかん財団（Ｅｐｉｌｅｐｓｙ　ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ）の参考文献から採用され、要約される）は、一般的にてんかんと誤診され、その事象を処置しない処置に至り、多くの副作用を起こす可能性がある。ＰＮＥＳは、てんかん発作に似ている可能性がある発作であるが、異常な脳の放電によって引き起こされるものではない。ＰＮＥＳは、発作のためのてんかんセンター（ｅｐｉｌｅｐｓｙ　ｃｅｎｔｅｒ）で見られる患者の２０～３０％で診断されると推定される。心因性の発作または事象は、脳中の異常な電気的活動ではなく、潜在意識下の思考、感情、またはストレスによって引き起こされる。心因性の症状は、よくある症状であることに加えて、診断と管理の両方において、不快な、しばしばフラストレーションをひき起こす問題をもたらす。多くの場合、ＰＮＥＳを有する人は、転倒と震えを伴う強直間代発作に類似した全身痙攣を経験しているという点で似ている場合がある。頻度は低いが、ＰＮＥＳは、一時的な注意力喪失または凝視を伴う欠神発作または複雑部分発作とよく似ている場合がある。医師は、発作が、動きのタイプ、持続時間、きっかけおよび頻度などの通常と異なる特徴を有する場合、ＰＮＥＳを疑う場合がある。ＰＮＥＳは、心理的な障害の身体的な発現であり、転換性障害と呼ばれるある種の身体表現性障害である。

【００８７】

てんかん発作（ＥＳ）と、非てんかん性発作（ＮＥＳ）／発作なし（ＮＳ）とを区別することは、未だ満たされていない医学的必要性である。ＮＥＳ／ＮＳを診断するための最も信頼できる方法は、ビデオＥＥＧであるが、一般的に利用可能ではなく、長い入院患者の入院を必要とし、費用がかかり、必ずしも確定診断を提供するとは限らない。以下の図を参照されたい。ＮＥＳ／ＮＳ診断の短所を考慮して、Ｅｖｏｇｅｎは、医師が遡ってＥＳ事象とＮＥＳ／ＮＳ事象とを区別することを可能にする新規の診断技術を開発した。この検査は、事象の２４時間以内に収集された患者の血液サンプル由来のタンパク質濃度を決定すること、ＮＥＳ／ＮＳ確率スコアを作成する診断アルゴリズムを使用して、その濃度を記録されたＮＥＳ危険因子とカップリングすることに基づく。

【００８８】

発作に似ているが、てんかんに起因しない事象（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｐｉｌｅｐｓｙ．ｃｏｍ／ａｒｔｉｃｌｅ／２０１４／３／ｔｒｕｔｈ－ａｂｏｕｔ－ｐｓｙｃｈｏｇｅｎｉｃ－ｎｏｎｅｐｉｌｅｐｔｉｃ－ｓｅｉｚｕｒｅｓ、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｐｉｌｅｐｓｙ．ｃｏｍ／ａｒｔｉｃｌｅ／２０１４／３／ｔｒｕｔｈ－ａｂｏｕｔ－ｐｓｙｃｈｏｇｅｎｉｃ－ｎｏｎｅｐｉｌｅｐｔｉｃ－ｓｅｉｚｕｒｅｓおよびｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｐｉｌｅｐｓｙ．ｃｏｍ／ｌｅａｒｎ／ｔｙｐｅｓ－ｓｅｉｚｕｒｅｓ／ｎｏｎｅｐｉｌｅｐｔｉｃ－ｓｅｉｚｕｒｅｓ－ｏｒ－ｅｖｅｎｔｓを含むてんかん財団の参考文献から採用され、要約される）は、「非てんかん性発作」または「非てんかん性事象」（ＮＥＥ）と呼ばれる。一部の人は、発作より用語「事象」を使用することを好む。ここで同義的に使用される用語を参照されたい。

【００８９】

この文書において、ＮＥＳ、ＮＳ、ＮＥＳ／ＮＳ、ＰＮＥＳ、ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳ

、および／またはＮＥＥは、同義的に使用することができ、これらは全て、てんかん、てんかん発作によって直接的に引き起こされるものではない発作を指す。

【００９０】

新規の抗てんかん薬（ＡＥＤ）の開発に向けて多くの調査が行われる間、「ゴールドスタンダード」の診断プロトコルは、多くの場合ＥＥＧに依存するが、一定で不十分なままである。患者発作の疑いを呈する場合、その事象が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥによって引き起こされたのか、または別の障害によって引き起こされたのかを診断するプロセスは、非常に多くの場合、長期で費用がかかる。患者は、通常、利用できる血液検査、撮像研究、ＥＥＧ、および映像ＥＥＧを含む、長期的な精密検査を経験する。ヒトがＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳまたはＰＮＥＳを患っているかどうかを評価するための他の方法は、自律神経系の評価を含み、プロラクチンレベル、コルチゾールレベル、クレアチニンキナーゼ、神経特異的エノラーゼ、神経ペプチド、脳由来神経栄養因子、白血球増加および血小板膜セロトニン輸送体が全て試されてきたが、一貫した、信頼できる、客観的な結果を得るのに十分な診断精度が欠如している（参考文献：てんかん財団、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｐｉｌｅｐｓｙ．ｃｏｍ／ａｒｔｉｃｌｅ／２０１６／５／ｈｅｌｐｆｕｌ－ｔｏｏｌｓ－ｄｉａｇｎｏｓｉｓ－ａｎｄ－ｓｔｕｄｙ－ｐｓｙｃｈｏｇｅｎｉｃ－ｎｏｎｅｐｉｌｅｐｔｉｃ－ｓｅｉｚｕｒｅｓおよびｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｐｕｂｍｅｄ／２６７７４２０２）。多くの場合、診断は、他の症状が「除外される」除外の診断であり、典型的に、起こっている間、通常、入院てんかん監視ユニットにおける長期で費用のかかる入院の間、ＥＥＧがてんかん発作「事象」を記録する場合に、てんかんの確定診断が行われる。

【００９１】

医療制度と長期にわたって関わることに関連する高い費用に加えて、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ診断の現在の状態は、別の重要な問題を呈する：初期の診断のための良好なトリアージの手段がないので、他の基礎疾患による発作の疑いを経験する患者は、基礎疾患が処置されないままの期間、患者は不要な薬からの望ましくない副作用を経験すると同時に、誤ってＡＥＤで過剰処置されるか、または過少処置されるかのいずれかであり得る。ゆえに、患者の症状の適時な診断（てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥであるか、またはそうでないか）には、著しく未解決な医薬的必要性が残る。

てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの診断方法

正確にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断することは、臨床医が実際の発作を観察することが稀であることに加え、異なる症状を伴う多くの異なる種類の発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ症候群が存在することにより、非常に困難であり、時間を消耗する。さらに、他のＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ神経障害は誤診断、著しく潜在的な有害事象を伴う不適切な処置、不正確な予後、および健康管理資源の著しい浪費をもたらす、発作のミミックであり得る。運動障害、例えば振戦、チック、ジスキネジー、失神発作／意識消失、一過性脳虚血発作（ＴＩＡ）、睡眠障害／睡眠時異常行動、身体表現性精神障害などのＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ臨床事象は、経験豊富な臨床医でさえ、発作と誤診し得る。発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの確定診断を行うということは、早めの処置、続く追跡調査および監視、相談ならびに支援をもたらす長期的な患者の健康および転帰にとって重要である。現在、発作またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳもしくはＮＥＥの確定診断を得ることは、入院の評価および一連の高価な検査を必要とし得る患者対して、高価で不便である。

【００９２】

てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの診断は、長年にわたり、広く高価で、多くの場合扱いにくい医学的神経学的評価に依存してきた。「ゴールドスタンダード」検査は、脳波検査法（ＥＥＧ）である。発作が記録の間、確認される場合、発作活性は、ＥＥＧ上の急激にスパイクする波として現れる。脳病変、すなわち、腫瘍、脳卒中

は、正常な電気的な脳のリズムの遅延を引き起こす可能性がある。ＥＥＧの困難さは、典型的には事後アッセイとして、すなわち臨床事象が終了した後に実施されることであり、実際には正常となり得る。連続ＥＥＧは、病院で行われる２４時間のＥＥＧで、延長されたパターンを得て、起こっている場合に発作を「捕獲」しようとする。これには、高価な入院を必要とし、臨床事象が入院中に起こることを確実に分かる方法はない。明らかに、これは、多くの患者が、事象が終了した後にＥＤに来院し、病歴情報のみが収集されるので、外来および救急部（ＥＤ）の環境での看護者に対して、著しくロジスティックな課題を提供し、単回発作の確定診断は、本質的に不可能であり、よくても経験的である。ＥＥＧは、高々約３０～５０％の感度（正確に同定される陽性の割合を測定）である。

【００９３】

また、最初の発作様事象、事象の持続時間および頻度、ならびに発症の年齢を取り巻く環境を決定するための病歴も使用することができる。多くの場合、患者または看護者は、正確な診断に必要なレベルの詳細を得ることができない。欠落した情報は、たびたび、看護者が存在しないかまたは正確な記録を維持できないかのいずれかの事実に起因する、事象の発症の時期および持続時間を含む。発作様事象は、最初の反応は、患者を世話すること、診断に必要なタイミングまたは他の情報の追跡を維持することではない場合、患者、看護者、および応答者の心的外傷の事象である。

【００９４】

実験研究は、総血球数（ＣＢＣ）、化学代謝パネル（ＣＭＰ）、および毒性スクリーニング検査を含む。これらは、「発作」そのものを診断しないが、その代わりに神経機能障害を説明する手掛かりを提供し得る。プロラクチンレベルの測定は、不確実である。ＥＥＧは、いくつかの種類の脳障害を評価するために使用される。

【００９５】

ＭＲＩは、脳の画像またはスキャンを創出するために使用される技術である。ＭＲＩスキャンは、ヒトの脳構造を試験するために使用され得る。ＭＲＩスキャンは、それ自体、人がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有するかどうかを決定することができないが、他の情報を考慮する場合、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥが発作様事象の可能性が高い原因かを臨床医が決定する助けとなり得る。

【００９６】

ＰＥＴスキャンは、臨床医に体内の細胞がどのように機能するかについての追加の情報を示すことで、発作様事象の原因である脳の部分を突き止めるために使用され得る。ＰＥＴスキャンが一部のケースで役に立つと同時に、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに関連しない異常を示すことも多く、診断プロセスの一部とならないことが多い。

【００９７】

腰椎穿刺は、脊髄周囲の液体が針吸引を通して取り出され、実験室で分析される手順である。これは、発作様事象の原因である髄膜炎または脳炎などの感染症を除外するために実施される。

【００９８】

ヒトがＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳまたはＰＮＥＳを患っているかどうかを評価するための他の方法は、自律神経系の評価を含み、プロラクチンレベル、コルチゾールレベル、クレアチニンキナーゼ、神経特異的エノラーゼ、神経ペプチド、脳由来神経栄養因子、白血球増加および血小板膜セロトニン輸送体が全て試されてきたが、一貫した、信頼できる、客観的な結果を得るのに十分な診断精度は欠如している（参考文献：てんかん財団、ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｅｐｉｌｅｐｓｙ．ｃｏｍ／ａｒｔｉｃｌｅ／２０１６／５／ｈｅｌｐｆｕｌ－ｔｏｏｌｓ－ｄｉａｇｎｏｓｉｓ－ａｎｄ－ｓｔｕｄｙ－ｐｓｙｃｈｏｇｅｎｉｃ－ｎｏｎｅｐｉｌｅｐｔｉｃ－ｓｅｉｚｕｒｅｓおよびｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｎｃｂｉ．ｎｌｍ．ｎｉｈ．ｇｏｖ／ｐｕｂｍｅｄ／２６７７４２０２）。

適時診断：未解決の必要性

診断プロセスは、臨床事象がてんかん発作として正確に示される前に数か月を要する可

能性があり、多くの場合、臨床的医療は、裏付けに基づくが確たる証拠には基づかない、主に経験的であり、多くは、過少なまたは過剰な診断および処置のいずれかの結果となる。ゆえに、適時で正確な発作診断は、未解決の医学的必要性のままである。診断プロセスが長いだけでなく、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ診断法に対して米国単独で年度間に総計１５０億ドル超の健康管理システムでの大きな負担が存在する。ゆえに、実質的な臨床環境それぞれにおいて本発明者らの発作の臨床的評価でのクリティカルギャップは、単回または再発性事象のいずれに対しても使用して、脳活動での一過性および持続性変化の両方を同定することができる、発作に対する正確な診断血液検査である。多くの臨床シナリオは、発作に対する臨床診断検査が患者の臨床状態を説明するのに非常に貴重であるように考えられ得る：１）個人は、自宅で倒れた後、ＥＤに搬送される；２）個体は、街路で混乱し、徘徊しているところを発見される；３）入院患者は、無反応の短いエピソードまたは精神状態の変化を有する；４）ＥＥＧ、ＣＴ、またはＭＲＩが容易に入手できない第３世界の国々での患者。利用できる結果で臨床事象を即時かつ確定的な説明を提供できる簡易血液検査は、診断の大変な進歩となり、さらなる研究を、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに向かう（「含める」）またはそれから離れる（「除外する」）方向に導き、資源、時間、および費用を節約することができる。要するに、発作に対する簡易血液検査は、大きな革新であろう。

【００９９】

正確にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを診断することは、臨床医が発作を観察することが稀であり、異なる症状を伴う多くの異なる種類の発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ症候群が存在することにより、非常に困難であり、時間を消耗する。てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの診断は、患者の病歴（総血球数および化学代謝プロファイルを含む）、ならびに脳波法（ＥＥＧ）を含む「ゴールドスタンダード」に長年にわたり依存している。いったんこれらが分析されると、臨床医はまた、利用できる場合は、磁気共鳴撮像（ＭＲＩ）および連続映像ＥＥＧ（ｖＥＥＧ）を実施し得る。追加の診断技術は、陽電子放射断層撮像（ＰＥＴ）スキャンおよび腰椎穿刺（脊椎穿刺）を含み得る。ゴールドスタンダードＥＥＧを使用するてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの診断における主な課題は、ＥＥＧが、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥに対して低い感度を有し、２５～５６％の範囲であるという事実である。特異度は、より良好であるが、７８～９８％で可変でもあり、特異度はＥＥＧを読む医師の技量に依存する。加えて、多くの場合、発作障害の適切な診断に適切である間、ＥＥＧは、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを有する患者で持続的に正常に見える場合がある。実際に、本発明者らの研究において、ＥＥＧは、感度が３７～５５％、特異度が９８～９９％、ＰＰＶが９８％、およびＮＰＶが６４～６６％であることが示されたが、これは、発作を診断する場合に感度を最大にする検査に対する必要性を確認する。

【０１００】

重要なことに、患者が、上述の通り、数か月にわたるてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥの精密検査を経験する間、典型的には、薬が発作を制御することがあるなら、どの薬がそうなのかを決定する目的で、ＡＥＤ薬の試行錯誤の期間を経る。とりわけ、副作用で苦しみ、いくつかの場合では催奇形性である、ＡＥＤの結果を考慮する場合、この不要な薬物療法の費用は多大であり、長期の診断プロセスと組み合わせる場合、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ診断法に対して米国単独で年度間に総計１５０億ドル超の健康管理システムでの大きな負担が存在する。

【０１０１】

てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ診断を合理化する取組みにおいて、プロラクチンレベルが発作に続いて変化したことを観察している。発作診断に対してプロラクチン適用のさらなる臨床的評価は、プロラクチンが、サンプルが発作の１０分以内および２０分以内に収集された場合にのみ、発作に対して実用可能なバイオマーカーであることを示した。加えて、プロラクチンは、一次または二次的に全身性強直間代性発作

、および側頭葉が原因の部分的複合発作を含む、発作のサブセットに対してのみ、適用可能である。したがって、実現可能性の短い時間枠（数分後）のために、診断性の感度、特異度、および精度が不十分なことも合わさって、プロラクチンは、実用的な発作バイオマーカーとなることが妨げられており、臨床環境で今日、使用されることはあったとしても稀である。

炎症および発作の関連

発作は、発作が始まる脳組織において炎症反応を誘導する。例えば、腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦα）、インターロイキン－８（ＩＬ－８）、インターロイキン－６（ＩＬ－６）、およびインターフェロンガンマ（ＩＦＮγ）などの重大な炎症促進性サイトカインおよびケモカインの発現を含む、難治性のてんかん患者の切除された脳標本での強い炎症反応であり得る。ＴＮＦα、ＩＬ－８、ＩＬ－６、およびＩＦＮγの上昇したレベルはまた、脳の炎症プロセスが、発作の病原および慢性てんかん病巣の確立に寄与するという概念を強調する、マウス発作モデルにおいて検出されている。これらのサイトカインの多くは、発作直後でも発作患者の脳脊髄液において検出されている。いくつかのサイトカイン受容体サブタイプの発現はまた、ニューロンおよび星状細胞で上方制御され、これは、活性化された細胞内シグナル伝達の機構があることを示唆し、脳内のサイトカインの自己分泌およびパラクリン作用を強調する。サイトカイン、ならびに、グルタミン酸およびＧＡＢＡなどの古典的な神経伝達物質の間の機能的な相互作用は、これらの相互作用がニューロンの興奮性状態における確立されたサイトカイン媒介の変化の基礎となり、したがって発作を促進する可能性を示唆する。急性発作が、血液脳関門透過性の増加を誘導できる明らかな証拠もある。効果は、活性化Ｔ細胞およびマクロファージの脳組織への通過を促進し、脳内の炎症反応を促進し、脳特異的炎症性サイトカインおよびケモカインの末梢血管への漏出を助長することが示されている。

【０１０２】

ＴＡＲＣ（胸腺および活性化制御ケモカイン、ＣＣＬ１７）は、胸腺および血単核細胞で主として発現したケモカイン（すなわち、アレルギー症状および他の炎症性症状において、ＴおよびＢリンパ球、単球、好中球、好酸球、および好塩基球の移動に応答するサイトカイン）である。ＴＡＲＣは、Ｔ細胞でのＣＣＲ４受容体に特に結合し、Ｔ細胞株に走化性を誘導する、炎症促進性サイトカインおよびリンパ球ケモアトラクターとして機能する。ＴＡＲＣがＣＣＲ４と結合するので、Ｔｈ２型ケモカインとみなされる。ＴＡＲＣは、樹状細胞、内皮細胞、ケラチノサイト、および線維芽細胞を含む、多数の細胞種により生成される。血清ＴＡＲＣレベルは、小児および成人が罹患するアトピー性皮膚炎、皮膚の炎症性障害での疾患活性に対する有用なアッセイであることが示されている。実際には、ＴＡＲＣは、炎症に対する確立された全身性レオスタットである。ＴＡＲＣは、脳の脈絡叢において低レベルの発現を呈するが、ニューロンまたは星状細胞による最小限の発現を有する。しかし、発作の結果である、血漿ＴＡＲＣ発現での変化について、ほとんど知られていない。

【０１０３】

ＴＮＦ－αは、脳卒中、アルツハイマー病、がん、および自閉症を含む、様々な神経障害に関与する分泌されたサイトカインである。多くの研究は、実験的てんかんモデル系ならびにＣＳＦおよび血清を含むヒトサンプルの両方でのＴＮＦαレベルを試験している。ラットにおけるカイニン酸塩で誘導された発作は、海馬においてＴＮＦ－α発現を誘導する。自発性発作を有するイヌにおいて、ＴＮＦ－αレベルは、ＣＳＦにおいて変化し、マウス発作モデルでのＴＮＦ－αシグナル伝達カスケードの操作は、発作を減らすことができる。ＴＮＦ－αレベルは、側頭葉てんかんの患者において強固に変化し、脳における、とりわけ発作の環境における炎症の広範なマーカーであることを示唆する。

【０１０４】

インターロイキン（ＩＬ）－１６は、リンパ球化学誘引因子としても公知であり、様々な免疫細胞（Ｔ細胞、好酸球、および樹状細胞）ならびに非免疫細胞（線維芽細胞、上皮細胞、および神経細胞）により生成される炎症促進性サイトカインである。ＩＬ－１６は

、カスパーゼ－３により切断される前駆体（プロ）形態で生成され、次いでＩＬ－１６として分泌され、その受容体、ＣＤ４と相互作用することができる。ＩＬ－１６は、免疫調整剤として作用し、炎症の部位でＣＤ４＋細胞の動員および活性化に寄与する。ＩＬ－１６は、喘息、炎症性腸疾患、がん、および多発性硬化症を含む自己免疫疾患に関連付けられている。脳において、ＩＬ－１６は、異なるプロ型、ＮＩＬ－１６としてニューロンにおいて、またはミクログリアにより生成される得、ニューロンまたはミクログリアで発現されるＣＤ４と相互作用することができる。ＩＬ－１６レベルは、うつ病に対する電気ショック療法の間、発作時間と相関することが報告されており、ＩＬ－１６陽性ミクログリアはまた、局所脳梗塞の後、脳に蓄積することが示されている。今回の研究の前に、ＩＬ－１６は、てんかんとの関係を直接調査されることはなかった。

【０１０５】

血清アミロイドＡ（ＳＡＡ）は、急性炎症に応答し、高密度リポタンパク質（ＨＤＬ）と結合する相同性アポリポタンパク質のファミリーである。ＳＡＡは、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、およびＴＮＦ－αなどの炎症性サイトカインに応じて、肝臓で主に生成される。ＳＡＡは、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、アルツハイマー病、およびがんを含む、いくつかの病理学的状態に関与している。ＳＡＡレベルの上昇は、脳傷害およびてんかんの後に、以前記されている。

【０１０６】

腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（ＴＲＡＩＬ）は、Ａｐｏ２ＬおよびＴＮＦＳＦ１０（腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリー１０）としても公知であり、死受容体と結合し、カスパーゼ－８、ＮＦ－κＢ、およびＢＩＤを活性化することによって、アポトーシス性細胞死を生成するサイトカインである。主に公知であるＴＲＡＩＬの機能は、腫瘍防御、および、悪性腫瘍に対する保護である。ＴＲＡＩＬはまた、様々な他の細胞型における細胞死を媒介する可能性があり、アルツハイマー病および多発性硬化症に関連する細胞死に関与している。ＴＲＡＩＬ発現の上昇は、てんかん患者の脳組織において同定されている。

【０１０７】

単球走化性タンパク質（ＭＣＰ）－４は、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド（ＣＣＬ）－１３としても公知であり、好酸球、単球、リンパ球、および好塩基球に対する有力な化学誘引物質である。ＭＣＰ－４は、ケモカイン受容体に結合し、これにより、白血球を炎症組織に動員する。ＭＣＰ－４は、喘息、関節リウマチ、および慢性閉塞性肺疾患などの炎症性疾患に主に関与している。てんかんまたは神経細胞傷害への関連は以前に同定されていない。

【０１０８】

細胞間接着分子（ＩＣＡＭ）－１は、免疫グロブリンと構造的に関連する細胞表面糖タンパク質である。ＩＣＡＭ－１発現は、炎症に応じて上方制御し、結果としてＴ細胞の増殖およびサイトカインの放出をもたらす。ＩＣＡＭ－１はまた、血管新生、創傷治癒、および骨代謝にも関与する。ＩＣＡＭ－１の可溶性形態（ｓＩＣＡＭ－１）は、タンパク質分解性切断によって作製され得る。ｓＩＣＡＭ－１の変化したレベルは、心血管疾患、２型糖尿病、関節リウマチ、およびある特定のがんと関連する。ｓＩＣＡＭ－１の減少は、統合失調症患者で以前に観察されている。別の研究において、ｓＩＣＡＭレベルは、神経性対照よりてんかん患者で高くなることが示された。

【０１０９】

マトリクスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）－３は、細胞外マトリクスの再形成に関与するタンパク質分解酵素である。ＭＭＰ－３の主な機能は、組織の傷害および修復である。ＭＭＰ－３は、関節炎、関節硬化症、線維症、神経変性、およびがんに関与している。先の研究は、対照に対して、てんかん患者で低下したＭＭＰ－３レベルを見出した。

【０１１０】

ＣＣＬ４としても公知であるマクロファージ炎症性タンパク質（ＭＩＰ）－１βは、ナチュラルキラー細胞、単球、および様々な他の免疫細胞に対する化学誘引物質である。Ｍ

ＩＰ－１βは、ＣＤ８＋Ｔ細胞により生成される主要なＨＩＶ抑制因子の１つである。ＭＩＰ－１βは、加えて、糖尿病、関節炎、および関節硬化症に関与している。ＭＩＰ－１βの発現の上昇は、てんかんの患者の脳において見出される。

【０１１１】

Ｐ－カドヘリンは、古典的な細胞接着分子であり、単離された組織に局在する。記号「Ｐ」は、胎盤におけるその発現を示すが、Ｐ－カドヘリンは、加えて、毛包、ケラチノサイト、乳房の筋上皮、メラニン細胞、前立腺、網膜、血清、および皮膚などの組織に見出される。他のカドヘリンと比較した特徴付けの相対的な欠如により、発現データおよび関数データは限定される。Ｐ－カドヘリンは、乳がんおよび他の悪性腫瘍に関与している。Ｐ－カドヘリンは、まだてんかんに関連付けられていない。

【０１１２】

オステオアクチビンは、糖タンパク質非転移性黒色腫タンパク質Ｂ（ＧＰＮＭＢ）としても公知であり、いくつかの細胞型の細胞外マトリクスの制御に関与する膜貫通糖タンパク質である。機能として、細胞増殖、細胞外マトリクスタンパク質の接着、分化、および合成の制御が挙げられる。オステオアクチビンは、破骨細胞および骨芽細胞の分化および機能にとって重要である。オステオアクチビンの変化した発現は、変形性関節症、乳がん、黒色腫、および膠芽腫において報告されている。オステオアクチビンの神経保護効果は、ＡＬＳおよび虚血性傷害で記されている。オステオアクチビンは、てんかんに直接関連付けられていない。

【０１１３】

マクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＣＳＦ）は、コロニー刺激因子（ＣＳＦ）－１としても公知であり、マクロファージの増殖、分化、および生存を刺激するサイトカインである。血清Ｍ－ＣＳＦの上昇は、妊娠および免疫性血小板減少性紫斑病の間に記されている。Ｍ－ＣＳＦの異常レベルはまた、神経学的疾患、脳腫瘍、および他の悪性腫瘍に関連付けられている。Ｍ－ＣＳＦは、てんかんに関連付けられていない。

【０１１４】

ＩＬ－７は、間質細胞により主に分泌されるサイトカインであるが、ケラチノサイト、樹状細胞、肝細胞、ニューロン、および上皮細胞によっても生成され得る。主な機能は、リンパ球の分化、成長、および生存である。ＩＬ－７は、Ｔ細胞の発達、末梢Ｔ細胞のホメオスタシス、および免疫寛容において基本的な役割を果たす。ＩＬ－７は、自己免疫疾患、筋肥大、およびがんに関与している。ＩＬ－７発現の上昇は、てんかん患者の脳組織において見出されている。

【０１１５】

ＭＣＰ－２は、ＣＣＬ８としても公知であり、単球、リンパ球、好塩基球および好酸球を誘引するケモカインであり、Ｔ細胞を炎症の部位に動員する。ＭＣＰ－２での上昇は、結核、関節炎、多発性硬化症、同種移植片拒絶反応、および関節硬化症において記されている。ＭＣＰ－２は、てんかんとの関係を以前に調査されることはなかった。

【０１１６】

略語「ＩＰ－１０」は、インターフェロンガンマ誘導タンパク質１０、小さい誘導性サイトカインＢ１０、Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフケモカイン１０（ＣＸＣＬ１０）、またはそれらの変異体を指す。ＩＰ－１０は、単球、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、および樹状細胞に対する化学誘引物質である。

【０１１７】

エオタキシンは、エオタキシン－１としても公知であり、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド１１（ＣＣＬ１１）、またはその変異体を指す。エオタキシンは、好酸球に対する強力な化学誘引物質である。

【０１１８】

エオタキシン－２は、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２４（ＣＣＬ２４）、またはその変異体を指す。エオタキシン－２は、好酸球に対する化学誘引物質である。

エオタキシン－３は、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２６（ＣＣＬ２６）、ま

たはその変異体を指す。
【０１１９】
略語「ＶＣＡＭ－１」は、血管細胞接着分子１または表面抗原分類１０６（ＣＤ１０６）を指す。ＶＣＡＭ－１は、血管内皮へのリンパ球、単球、好酸球、および好塩基球の細胞接着分子を媒介する。ＶＣＡＭ－１は、可溶性形態（ｓＶＣＡＭ１）において検出され得る。
【０１２０】
略語「ＶＥＧＦ－Ａ」は、血管内皮成長因子Ａを指す。ＶＥＧＦ－Ａは、内皮細胞に対する成長因子である。
インターロイキン５（ＩＬ５）は、２型Ｔヘルパー細胞および肥満細胞によって生成されるインターロイキンである。ＭＩＰ－５は、マクロファージ炎症性タンパク質５を指し、ＣＣＬ１５またはヘモフィルトレートＣＣケモカイン－２としても公知である。ＭＩＰ－５は、心臓および骨格筋において主に発現されるケモカインである。
【０１２１】
ＴＮＦ－βは、腫瘍壊死因子βを指し、リンホトキシン－アルファとしても公知である。ＴＮＦ－βは、増殖、細胞生存、分化、およびアポトーシスに関与するサイトカインである。
【０１２２】
ＭＩＦは、マクロファージ遊走阻害因子を指し、グリコシル化阻害因子（ＧＩＦ）、Ｌ－ドーパクロムイソメラーゼ、またはフェニルピルビン酸トートメラーゼとしても公知である。ＭＩＦは、先天性免疫の重要な調整剤である。
【０１２３】
ネクチン－４は、細胞接着分子である。
ＴＮＦ－ＲＩは、腫瘍壊死因子受容体１を指し、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ＣＤ１２０ａとしても公知である。ＴＮＦ－ＲＩは、ＴＮＦ－αと結合するユビキタス受容体である。
【０１２４】
ＴＮＦ－ＲＩＩは、腫瘍壊死因子受容体２を指し、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー１Ｂ（ＴＮＦＲＳＦ１Ｂ）またはＣＤ１２０ｂとしても公知である。ＴＮＦ－ＲＩＩは、ＴＮＦ－αと結合する膜受容体である。
【０１２５】
ＩＬ－８は、インターロイキン８を指し、ケモカイン（Ｃ－Ｘ－Ｃモチーフ）リガンド８（ＣＸＣＬ８）としても公知である。ＩＬ－８は、マクロファージおよび他の細胞型によって生成されるケモカインである。
【０１２６】
ＭＣＰ－１は、単球走化性タンパク質－１を指し、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２（ＣＣＬ２）および小さい誘導性リガンドＡ２としても公知である。ＭＣＰ－１は、単球、メモリＴ細胞、および樹状細胞を炎症部位に動員する。
【０１２７】
ＣＲＰは、Ｃ反応性タンパク質、肝臓によって生成される急性期炎症性タンパク質を指す。
カルビンジンは、カルシウム結合タンパク質を指す。
【０１２８】
ＭＭＰ－１は、マトリクスメタロプロテイナーゼ－１を指し、間質性コラゲナーゼおよび線維芽細胞コラゲナーゼとしても公知である。ＭＭＰ－１は、細胞外マトリクスの破壊に関与する。
【０１２９】
ＭＭＰ－９は、マトリクスメタロプロテイナーゼ－９を指し、９２ｋＤａのＩＶ型コラゲナーゼ、９２ｋＤａのゼラチナーゼ、またはゼラチナーゼＢとしても公知である。ＭＭＰ－９は、細胞外マトリクスの破壊に関与する。

【０１３０】
オステオネクチンは、カルシウムと結合する、骨における糖タンパク質を指し、酸性高システイン分泌タンパク質（ＳＰＡＲＣ）または基底膜タンパク質４０としても公知である。
【０１３１】
ＩＬ－１２／ＩＬ－２３ｐ４０は、ｐ４０サブユニットを共有するヘテロダイマーである、インターロイキン－１２およびインターロイキン－２３のｐ４０サブユニットを指す。
【０１３２】
ＩＬ－１ａは、インターロイキン－１アルファを指し、ヘマトポエチン１としても公知である。ＩＬ－１ａは、炎症を起こし、発熱および敗血症を促進するサイトカインである。
【０１３３】
ＳＣＦは、幹細胞因子を指し、ＫＩＴ－リガンドまたはスチール因子としても公知である。ＳＣＦは、ｃ－ＫＩＴ受容体に結合するサイトカインである。
サイトケラチン－８は、ケラチンＩＩ型細胞骨格８を指し、ケラチン－８としても公知である。
【０１３４】
ＩＬ－１７Ａは、インターロイキン－１７Ａ、活性化Ｔ細胞により生成される炎症促進性サイトカインを指す。
ＩＬ－１５は、インターロイキン－１５、ナチュラルキラー細胞の増殖を誘導するサイトカインを指す。
【０１３５】
ＭＤＣは、マクロファージ由来ケモカインを指し、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド２２（ＣＣＬ２２）としても公知である。ＭＤＣは、樹状細胞およびマクロファージにより分泌されるケモカインである。
【０１３６】
ＩＬ－１０は、インターロイキン１０を指し、ヒトサイトカイン合成阻害因子（ＣＳＩＦ）としても公知である。ＩＬ－１０は、単球およびリンパ球により生成される抗炎症性サイトカインである。
【０１３７】
ＭＩＰ－１アルファまたはＭＩＰ－１αは、マクロファージ炎症性タンパク質－１を指し、ケモカイン（Ｃ－Ｃモチーフ）リガンド３としても公知である。ＭＩＰ－１αは、急性炎症性反応に関与し、白血球を動員する。
【０１３８】
ＧＭ－ＣＳＦは、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を指し、コロニー刺激因子２（ＣＳＦ２）としても公知である。ＧＭ－ＣＳＦは、サイトカインとして機能するモノマー性糖タンパク質である。
【０１３９】
ＩＦＮ－γは、インターフェロン－ガンマ、先天性免疫および適応性免疫にとって重大であるサイトカインを指す。
ＩＬ－１３は、インターロイキン－１３、アレルギー性炎症の媒介物質を指す。
【０１４０】
ＩＬ－１Ｂは、インターロイキン－１ベータまたはＩＬ－１βを指し、白血球性発熱物質、白血球性内因性媒介物質、単核細胞因子、およびリンパ球活性化因子としても公知である。ＩＬ－１Ｂは、炎症反応を媒介する重要なサイトカインである。
【０１４１】
ＩＬ－１２ｐ７０は、インターロイキン－１２のヘテロダイマーを指し、ＩＬ－１２、細胞傷害性リンパ球成熟因子、ナチュラルキラー刺激因子としても公知である。ＩＬ－１２ｐ７０は、２つの別の遺伝子、ＩＬ１２ＡおよびＩＬ１２Ｂ由来のタンパク質生成物で

構成されるサイトカインである。ＩＬ－１２は、Ｔ細胞のＴｈ１細胞への分化に関与する。

【０１４２】

ＩＬ－２は、インターロイキン－２、白血球の活性を制御するサイトカインを指す。

ＩＬ－４は、インターロイキン－４、Ｔｈ０細胞のＴｈ２細胞への分化を誘導するサイトカインを指す。

【０１４３】

ＩＬ－６は、インターロイキン－６、炎症促進性機能および抗炎症性機能の両方を有するサイトカインを指す。

いくつかのタンパク質の説明で示される通り、いくつかのマーカーは、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥにおいて以前に調査されることはなく、他のマーカーは、動物モデルにおいて、または切開もしくは死後脳組織において調査されている可能性がある。したがって、本研究は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ患者に関連する患者の血漿において検出できる数いくつかの新規のバイオマーカーを提供する。加えて、バイオマーカーの組合せは、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥ患者を同定するための新規の機構を提供する。

【０１４４】

本明細書で示される通り、記載される発明は、当分野における欠陥を改善する。実際には、てんかんの実験モデルおよびヒトの両方における炎症および発作の関連に基づいて、患者血漿における初期のプロテオミクススクリーニングは、本発明者らの研究での発作に関して、一過性変化および持続性変化を呈すると仮定された、炎症性サイトカイン、ケモカイン、酵素、および細胞接着分子に関連する、バイオマーカーのパネルを調べるのに使用された。特定の血漿タンパク質のレベルの測定可能な変化が、発作に対する診断血液検査をもたらすことができたと推測された。

【０１４５】

てんかんにおいて、免疫反応は、発作発症の領域内で発生する。結節性硬化症（ＴＳＣ）および内側側頭葉硬化症（ＭＴＳ）などのいくつかの異なる組織病変型において、ＩＬ－１β、ＩＬ－６、ＴＮＦ－α、Ｆａｓ、およびＦａｓ－リガンドなどの炎症促進性サイトカインが活性化される。加えて、補体固定化および沈着、変化した血液脳関門透過性、ならびにマクロファージ浸潤が存在する。炎症は、ＩＬ－１β生成の上方制御、ＴＬＲ４、ＮＦκＢ、ｍＴＯＲ、およびＭＡＰＫカスケードの活性化、活性化リンパ球、ミクログリア、およびマクロファージの誘引、ならびに星状細胞の生理学変化を含む、多種多様な下流効果を生成し得る。加えて、加えて、抗炎症性サイトカインとの相対的なバランスもモジュレートされ得、ＩＬ－４、ＩＬ－１０、およびＩＬ－１３などのサイトカインのレベルの変化を示す。理論にとらわれることなく、これらの変化は、発作をもたらす疾患プロセスの結果であり得る、発作が原因であり得る、および／または発作の結果であり得る（図１を参照）。開発された診断検査およびアルゴリズムは、発作を、発作の欠如から区別し、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳまたはＮＥＥを、正常から区別することができる（図２を参照）。本出願は、発作に関連するマーカーに対する当技術分野での必要性に対処する。

定義

用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」および「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」は、別段の指示がない限り、互換的に使用される。過渡的な用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」、および「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」は、添付した特許請求の範囲において用いる場合、元のおよび補正した形態において、言及していないさらなる特許請求要素またはステップがあったとしても、本特許請求の範囲から除外されるものに関する請求範囲を定義する。用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、包括的またはオープンエンドであることが意図されており、いずれの追加的な言及していない要素、方法、ステップ、または材料をも除外しない。用語「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」は、特

許請求の範囲で特定したものおよび材料の場合には特定した材料に通常付随する不純物以外のいずれの要素、ステップ、または材料をも除外する。用語「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」は、特許請求の範囲を、特定した要素、ステップ、または材料、および特許を請求する発明の基礎的かつ新規な特徴に実質的に影響しないものに限定する。本発明を具現化する本明細書に記載した全ての組成物、方法、およびキットは、代替の実施形態において、過渡的な用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」、および「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」のいずれかによって、より具体的に定義することができる。

【０１４６】

用語「原因不明」は、未知の原因の発作またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを指すために、本明細書において使用される。

用語「一過性」は、即時的なまたは突然の事象または発作に直接関連する血液バイオマーカーにおける変化を指すために、本明細書において使用される。血液中の変化は、短命であり、事象後の特定の期間内に解消する。

【０１４７】

用語「持続性」は、患者の全身状態に関連する血液バイオマーカーにおける持続的な変化または恒常的な変化を指すために、本明細書において使用される。レベルは、対照対象のものから区別可能であり、患者が患者自身の状態の事象症状を経験しているかどうかに基づいても著しく変動しない。

【０１４８】

用語「急性」は、即時的なまたは突然の事象または発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ，またはＮＥＥに直接関連する血液バイオマーカーにおける変化を指すために、本明細書において使用される。血液中の変化は、短命であり、事象後の特定の期間内に解消する。

【０１４９】

用語「慢性」は、患者の全身状態に関連する血液バイオマーカーにおける持続的な変化または恒常的な変化を指すために、本明細書において使用される。レベルは、対照対象のものから区別可能であり、患者が患者自身の状態の事象症状を経験しているかどうかに基づいても著しく変動しない。

【０１５０】

用語「疾患」、「障害」、または「状態」は、発作、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥをもたらす、それらの原因となる、またはそれらに影響を与えるとして認識されるまたは診断される、任意の兆候、症状、または兆候もしくは症状の組合せを指すために、本明細書において使用される。用語として、限定されないが、外傷、炎症反応および自己免疫反応、生理学的形態異常、ならびに遺伝的欠陥が挙げられる。

【０１５１】

用語「てんかん発作（ｉｃｔａｌ）」は、発作などの生理学的な状態または事象を指す。

用語「示す（ｉｎｄｉｃａｔｉｖｅ）」（または「示す（ｉｎｄｉｃａｔｉｖｅ　ｏｆ）」）は、予測／予報（傾向を含む）および検出（発作の発生に近い）の両方を包含し、別段の指示がない限り、用語を包含する実施形態は、予測に特異的な実施形態、検出に特異的な実施形態、ならびに、過去または今回の事象の予測および検出のための実施形態を定義し、包含することを意図する。用語「傾向」と組み合わせて用語「示す」の使用は、傾向に対する過去の事象の証拠の強調のためだけに意図され、将来の事象に対して予測または予報するが、示すのみの使用は、別段の意図がない限り、傾向を包含することを意図する。

【０１５２】

用語「モニタリング」は、限定されないが、患者がＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを経験したかをモニターすること、処置の関数としての患者の発作の頻度をモ

ニターすること、およびてんかんおよび／またはてんかん発生の進行をモニターすることを指すために、本明細書において使用される。

【０１５３】

用語「予測（ｐｒｅｄｉｃｔｉｖｅ、ｐｒｅｄｉｃｔｉｏｎ、および／またはｐｒｅｄｉｃｔ）」は、限定されないが、処置に反応する可能性が最も高い患者を同定する能力を指すために、本明細書において使用される。反応には、限定されないが、症状に関する恩恵または有害事象が含まれる。

【０１５４】

用語「モニタリングバイオマーカー」および／または「モニタリングアルゴリズム」は、限定されないが、発作の負担の変化に関して報告されるバイオマーカーアプローチのモニタリングおよびアルゴリズムを指すために、本明細書で使用される。

【０１５５】

用語「予測的バイオマーカー」および／または「予測的アルゴリズム」は、限定されないが、発作の負担によって測定される反応の可能性を有する患者を同定する予測的バイオマーカーアプローチおよびアルゴリズムを指すために、本明細書において使用される。

【０１５６】

用語「発作の負担」または「発作の頻度」は、限定されないが、どの程度しばしば、どの程度の頻度、またはどの程度の重篤度かを含む、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを有する患者の現在の状況を指すために、本明細書において使用される。発作の負担または頻度の測定のための時間枠は、秒、分、時間、日、週、月、年、またはその他の尺度で測定することができる。発作の負担または頻度は、患者、健常対照、薬物制御される患者、および／または非薬物制御患者において測定することができる。発作の負担の重症度は、Ｃｈａｌｆｏｎｔ　Ｓｅｉｚｕｒｅ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｓｃａｌｅ（Ｊ　Ｎｅｕｒｏｌ　Ｎｅｕｒｏｓｕｒｇ　Ｐｓｙｃｈｉａｔｒｙ，１９９１年１０月；５４（１０）：８７３～８７６頁）、またはＮａｔｉｏｎａｌ　Ｈｏｓｐｉｔａｌ　Ｓｅｉｚｕｒｅ　Ｓｅｖｅｒｉｔｙ　Ｓｃａｌｅ（Ｅｐｉｌｅｐｓｉａ，１９９６年６月；３７（６）：５６３～７１頁）、発作の兆候の型、意識の喪失、発作の期間、影響を受けた脳の領域、副次的に全身化した場合には発作の焦点、またはその他の測定手段によって測定することができる。

【０１５７】

用語「サンプル」は、別段の指示がない限り、血漿または血清のサンプルを指すために、本明細書で使用される。本明細書に記載の各実施形態において、血漿の使用は、血漿または血清の代替から独立した実施形態として企図される。本明細書に記載の各実施形態において、血清の使用は、血漿または血清の代替から独立した実施形態として企図される。本明細書に記載の各実施形態において、限定されないが、脳脊髄液（ＣＳＦ）、切除により得られる組織サンプル、唾液、および尿を含む、別の生体サンプルの使用は、サンプルを得るため、およびその分析のための当技術分野での従来技術に従って企図される。サンプルは、血液から血漿を調製する、粘性流体を希釈するなど、使用前に処理され得る。処理の方法は、干渉成分のろ過、蒸留、抽出、濃縮、不活性化、試薬の添加などを含み得る。

【０１５８】

用語「発作」および「てんかん」は、互換的に使用され、別段の指示がない限り、てんかんの臨床診断には２つの非誘発性発作が必要である。用語てんかんはまた、出願の時点と同様に理解される発作の理解または理論により定義され得る。てんかんは、てんかんの全ての形態を含み、制限されない。てんかん発作は脳における異常な電気的放電である。

【０１５９】

用語「対象」、「個体」、および「患者」は、別段の指示がない限り、サンプルが得られる哺乳動物を指すために、本明細書で互換的に使用される。用語は、ヒトに特異的な実施形態を包含することを意図する。対象、個体、または患者は、発作または発作が兆候的である障害で苦しむか、その危険があるか、または、それを有する傾向を有する疑いがあ

り得る。用語はまた、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、および動物園の動物を含む、飼料で飼育された家畜、または、ペットを含む。処置のための典型的な対象は、１つまたは複数の発作の影響を受けやすいか、それに罹患しているか、または、それを患っている人を含む。特に、本発明に従って処置に好適な対象は、１つまたは複数の発作の影響を受けやすいか、または、それを患っている人である。

【０１６０】

用語「傾向」、例えば「発作を有する傾向」は、事象、例えば発症する発作または再発する発作の適度な医学的可能性を指すことを意図する。用語はまた、このような事象が、処置の前、処置の後、または処置の進行中に起こり得る頻度を包含する。

【０１６１】

本明細書で使用する場合、用語「処置」または「処置する」は、任意の臨床環境、例えば発作または発作関連障害において、特定の状態の１つまたは複数の症状または特質を、部分的にもしくは完全に軽減する、改善する、緩和する、阻害する、予防する、発症を遅延する、重症度を軽減する、および／または、発生を軽減するために使用される任意の方法を指す。処置は、状態に関連する病状を発症する危険を軽減する目的で、状態の兆候を呈していない、および／または、状態の初期の兆候のみを呈する対象に施し得る。ゆえに、対象の状態によって、本発明のいくつかの態様における用語は、状態を予防することを指し得、発症を予防し、状態に関連する症状を予防することを含む。用語はまた、状態および／または症状が重症に進行しないように、状態および／または症状を維持することも含む。処置は、急性的または慢性的のいずれかで行うことができる。用語はまた、状態での疾苦に先立って、このような状態に関連する状態または症状の重症度を軽減することも示す。苦痛に先立つ状態の重症度のこのような予防または軽減は、状態で苦しんでいる投与ではない時に、対象に療法を施すことを指す。予防はまた、状態の再発、その頻度、または、このような状態に関連する１つまたは複数の症状の再発を予防することを含む。用語「処置」および「治療的に」は、処置する行為を指し、「処置する」は上記に定義される。本発明の目的は、状態と闘うことであり、症状もしくは合併症の発症を予防するかもしくは遅延する、または、症状もしくは合併症を軽減する、または、状態を排除する療法を施すことを含む。例えば、処置は、障害に関連する症状またはその頻度（例えば、発作の頻度）を改善するために使用され得る。処置は、発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを制御し、最小限にする助けとなる、治療剤、外部装置、または内部装置もしくは埋込装置を含んでも含まなくてもよい治療または他の治療選択肢であり得る。ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対する処置は、１つまたは複数の治療剤、または限定されないが、精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、またはここに記載していない他の治療剤を含む他の処置選択肢を含む治療であり得る。

【０１６２】

本明細書において、ＮＥＳ、ＮＳ、ＮＥＳ／ＮＳ、ＰＮＥＳ、ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳ、および／またはＮＥＥは互換的に使用され、全ててんかんまたはてんかん発作によって直接引き起こされない発作または事象を指す。

【０１６３】

用語「結節性硬化症」、「結節性硬化症複合体」、および、略語／頭字語「ＴＳ」および「ＴＳＣ」は、本明細書で互換的に使用される。

ＩＬ－１６

ＩＬ－１６はまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において減少することが示されている。

【０１６４】

別の実施形態において、哺乳動物対象の血漿または血清においてＩＬ－１６と結合することが可能なプローブを含むポリペプチド発現パネルまたはアレイが提供され、健康な対照に対して、ＩＬ－１６の変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾

向を示す。
【０１６５】
個別の測定が取り出され、個別に、または線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、解析される。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。
ＭＭＰ－３
ＭＭＰ－３はまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において減少することが示されている。
【０１６６】
別の実施形態において、ポリペプチド発現パネルまたはアレイは提供され、パネルまたはアレイは、哺乳動物の対象の血漿または血清においてＭＭＰ－３と結合することが可能なプローブを含み、健康な対照に対して、ＭＭＰ－３の変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾向を示す。
【０１６７】
個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。
ＴＲＡＩＬ
ＴＲＡＩＬはまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において減少することが示されている。
【０１６８】
別の実施形態において、ポリペプチド発現パネルまたはアレイは提供され、パネルまたはアレイは、哺乳動物の対象の血漿または血清においてＴＲＡＩＬと結合することが可能なプローブを含み、健康な対照に対して、ＴＲＡＩＬの変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾向の指標となる。
【０１６９】
個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個別の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。
ＴＡＲＣ
ＴＡＲＣはまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において変化することが示されている。
【０１７０】
別の実施形態において、ポリペプチド発現パネルまたはアレイは提供され、パネルまたはアレイは、哺乳動物の対象の血漿または血清においてＴＡＲＣと結合することが可能なプローブを含み、健康な対照に対して、ＴＡＲＣの変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾向を示す。
【０１７１】
個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。
ＴＮＦ－α
ＴＮＦ－αはまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において減少することが示されている。
【０１７２】
別の実施形態において、ポリペプチド発現パネルまたはアレイは提供され、パネルまた

はアレイは、哺乳動物の対象の血漿または血清においてＴＮＦ－αと結合することが可能なプローブを含み、健康な対照に対して、ＴＮＦ－αの変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾向を示す。

【０１７３】

個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

ＭＩＰ－１β

ＭＩＰ－１βはまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において減少することが示されている。

【０１７４】

別の実施形態において、ポリペプチド発現パネルまたはアレイは提供され、パネルまたはアレイは、哺乳動物の対象の血漿または血清においてＭＩＰ－１βと結合することが可能なプローブを含み、健康な対照に対して、ＭＩＰ－１βの変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾向を示す。

【０１７５】

個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

ＭＣＰ－１またはＣＣＬ２

ＭＣＰ－１はまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において減少することが示されている。

【０１７６】

別の実施形態において、ポリペプチド発現パネルまたはアレイは提供され、パネルまたはアレイは、哺乳動物の対象の血漿または血清においてＭＣＰ－１と結合することが可能なプローブを含み、健康な対照に対して、Ｔ　ＭＣＰ－１の変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾向を示す。

【０１７７】

個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

ＶＣＡＭ－１またはｓＶＣＡＭ１

ＶＣＡＭ－１はまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥ患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において減少することが示されている。

【０１７８】

別の実施形態において、ポリペプチド発現パネルまたはアレイは提供され、パネルまたはアレイは、哺乳動物の対象の血漿または血清においてＶＣＡＭ－１と結合することが可能なプローブを含み、健康な対照に対して、ＶＣＡＭ－１の変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾向を示す。

【０１７９】

個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

本明細書に含まれる他のマーカー

本明細書に含まれる他のマーカーはまた、健康な患者に対して、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者の血漿または血清において異なって分布している、効果的なマーカーであり、発作患者において減少することが示されている。

【０１８０】
別の実施形態において、ポリペプチド発現パネルまたはアレイは提供され、パネルまたはアレイは、哺乳動物の対象の血漿または血清において本明細書に含まれる他のマーカーに結合することが可能なプローブを含み、健康な対照に対して、本明細書に含まれる他のマーカーの変化した血漿濃度または血清濃度は、発作または発作を有する傾向を示す。
【０１８１】
個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。
バイオマーカー比
さらなる実施形態において、哺乳動物の対象の血漿または血清において、１つ、２つまたはそれ以上のバイオマーカーと結合することが可能なプローブを含む、ポリペプチドまたはアレイであって、対照（健康、非てんかん／非発作）に対する、検査した対象の血漿または血清の濃度比の変化は、健康な対照に対して変化し、発作または発作を有する傾向を示す、ポリペプチドまたはアレイ。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、限定されないが、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１６、ＭＭＰ－３、ＴＲＡＩＬ、ＭＩＰ－１β、およびＶＣＡＭ－１を含む、本明細書に記載のバイオマーカーの任意の組合せであり得る。
【０１８２】
個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。
個別の測定および比の組合せ
さらなる実施形態において、血漿または血清において、１つ、２つまたはそれ以上のバイオマーカーと結合することが可能なプローブを含む、ポリペプチドまたはアレイであって、２つ以上のバイオマーカーの血漿または血清の濃度の変化、および、対照（健康、非てんかん／非発作）に対して、検査した対象の２つ以上のバイオマーカーの比の変化は、健康な対照に対して変化し、発作または発作を有する傾向を示す、ポリペプチドまたはアレイ。個別の濃度および比の任意の組合せが使用され得る。
【０１８３】
個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。
患者の人口統計特徴
別の実施形態において、血漿または血清で測定される１つまたは複数のバイオマーカーに対する任意のバイオマーカー濃度を組み合わせる場合、患者の人口統計、または、限定されないが、年齢、性別、および／もしくは人種を含む、患者に関連する他の特徴を組み合わせることは、発作が起こったこと、または発作を有する傾向があることを示し得る。
【０１８４】
患者の人口統計特徴と組み合わせる場合、個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。
他のバイオマーカー
有用である追加のマーカーは、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１３、ＩＬ－４、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１７Ａ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１２／ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１α、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＴＮＦ－β、ＶＥＧＦ－Ａ、ＭＣＰ－１／ＣＣＬ２、エオタキシン、エオタキシン－３、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＤＣ、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＴＡＲＣ、ｓＩＣＡＭ１、ｓＶＣＡＭ１、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－３、

カルビンジン、エオタキシン－２、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、オステオアクチビン、ｐ－カドヘリン、ＴＮＦ－ＲＩ、ＴＮＦ－ＲＩＩ、ＭＩＦ、サイトケラチン－８、ＭＣＰ－２、Ｍ－ＣＳＦ、ネクチン－４、オステオネクチン、ＳＣＦ、およびＴＲＡＩＬを単独でまたは組み合わせて含む（図３は、考慮した全てのバイオマーカーの記述的統計学（ＫＳ：Ｋｏｌｍｏｇｏｒｏｖ－Ｓｍｉｒｎｏｖ）を示す。５１タンパク質スクリーニング：ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳ　９サンプルをＥＳ発作　３２サンプルと比較）。

【０１８５】

有用であるさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－３、ＩＬ－９、ＩＬ－２２、ＩＦＮ－アルファ、ＣＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＨＭＧＢ１、ｂＦＧＦ、ＰＤＧＦベータ、Ｆａｓ、Ｆａｓ－リガンド、ＢＤＮＦ、サブスタンスＰおよびプロスタグランジンＥ２、神経成長因子（ＮＧＦ）、ＣＣＬ－５（ＲＡＮＴＥＳ）を含む。プローブは、単独でまたは組み合わせて、α１ＡＴ、およびＨＧＦをさらに含み得る。プローブはまた、補体カスケードの１つまたは複数の成分、例えばＣ１ｑ、Ｃ３ｃおよびＣ３ｄを含み得る。本発明で有用であり得、抗炎症反応の情報を提供し得るさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、白血病阻害因子、インターフェロン－アルファ、およびＴＧＦ－βファミリーメンバー（ＴＧＦ－β１からＴＧＦ－β５）を含む。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０１８６】

本発明のパネルまたはアレイはまた、本明細書に列挙される１つまたは複数のバイオマーカーと結合することが可能な１つまたは複数のプローブを含み得、健康な対照に対して１つまたは複数の変化した血漿または血清中濃度は、発作または発作を有する傾向を示す（図４は、採血からプレートアッセイ、結果／報告までのサンプルのタンパク質濃度のワークフローを示す）。有用であるさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－３、ＩＬ－９、ＩＬ－２２、ＩＦＮ－アルファ、ＣＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＨＭＧＢ１、ｂＦＧＦ、ＰＤＧＦベータ、Ｆａｓ、Ｆａｓ－リガンド、ＢＤＮＦ、エオタキシン－３、エオタキシン、サブスタンスＰおよびプロスタグランジンＥ２、神経成長因子（ＮＧＦ）、ＣＣＬ－５（ＲＡＮＴＥＳ）を含む。プローブは、単独でまたは組み合わせて、α１ＡＴ、およびＨＧＦをさらに含み得る。プローブはまた、補体カスケード、例えばＣ１ｑ、Ｃ３ｃおよびＣ３ｄの１つまたは複数の成分を含み得る。本発明で有用であり得、抗炎症反応の情報を提供し得るさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、ＩＬ－４、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、白血病阻害因子、インターフェロン－アルファ、およびＴＧＦ－βファミリーメンバー（ＴＧＦ－β１からＴＧＦ－β５）を含む。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０１８７】

別の実施形態において、発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを予測するか、または検出するための方法であって、哺乳動物の対象から得られる血漿または血清のサンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み、健康な対照に対して１つまたは複数のバイオマーカーの血漿または血清の濃度での変化は、発作が起こったこと、または発作を有する傾向があることを示す、方法が提供される。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０１８８】

別の実施形態において、発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを予測するか、または検出するための方法であって、哺乳動物の対象から得られる血漿または血清のサンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み、健康な対照に対して１つまたは複数のバイオマーカーの血漿または血清の濃度での変化は、発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを示す、方法が提供される。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。方法は、第一の血漿または血清のサンプルおよび第二の血漿および血清のサンプルを、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－３、ＩＬ－９、ＩＬ－２２、ＩＦＮ－アルファ、ＣＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＨＭＧＢ１、ｂＦＧＦ、ＰＤＧＦベータ、Ｆａｓ、Ｆａｓ－リガンド、ＢＤＮＦ、エオタキシン－３、エオタキシン、サブスタンスＰおよびプロスタグランジンＥ２、神経成長因子（ＮＧＦ）、ＣＣＬ－５（ＲＡＮＴＥＳ）の発現を測定するか、または検出することができる１つまたは複数の診断試薬に接触させるステップをさらに含み得る。プローブは、単独でまたは組み合わせて、α１ＡＴ、およびＨＧＦをさらに含み得る。プローブはまた、補体カスケード、例えばＣ１ｑ、Ｃ３ｃおよびＣ３ｄの１つまたは複数の成分を含み得る。本発明で有用であり得、抗炎症反応の情報を提供し得るさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、ＩＬ－４、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、白血病阻害因子、インターフェロン－アルファ、およびＴＧＦ－βファミリーメンバー（ＴＧＦ－β１からＴＧＦ－β５）を含む。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０１８９】

さらに別の実施形態において、発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥが兆候的である前記発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、もしくはＮＥＥまたは障害の処置の有効性を評価するための方法であって、処置前に哺乳動物の対象から得られる第一の血漿または血清のサンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、または検出することができる１つまたは複数の診断試薬に接触させるステップ、および、処置に続いて哺乳動物の対象から得られる第二の血漿または血清のサンプルを、１つまたは複数のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、または検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み、第一の血漿または血清のサンプルに対して１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血漿または血清中濃度は、発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、もしくはＮＥＥ、または発作が兆候的である障害の処置において有効性を示す、方法。方法は、第一の血漿または血清のサンプルおよび第二の血漿または血清のサンプルを、Ｆａｓ、Ｆａｓ－リガンド、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－３、ＩＬ－９、ＩＬ－２２、ＩＦＮ－アルファ、ＣＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＨＭＧＢ１、ｂＦＧＦ、ＰＤＧＦベータ、エオタキシン－３、エオタキシン、サブスタンスＰおよびプロスタグランジンＥ２、神経成長因子（ＮＧＦ）、ＣＣＬ－５（ＲＡＮＴＥＳ）の発現を測定するか、または検出することができる１つまたは複数の診断試薬に接触させるステップをさらに含み得る。プローブは、単独でまたは組み合わせて、α１ＡＴ、およびＨＧＦをさらに含み得る。プローブはまた、補体カスケード、例えばＣ１ｑ、Ｃ３ｃおよびＣ３ｄの１つまたは複数の成分を含み得る。本発明で有用であり得、抗炎症反応の情報を提供し得るさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、ＩＬ－４、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、白血病阻害因子、インターフェロン－アルファ、およびＴＧＦ－βファミリーメンバー（ＴＧＦ－β１からＴＧＦ－β５）を含む。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０１９０】
なおさらなる実施形態において、１つまたは複数の発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥが炎症から生じるかどうかを決定するための方法であって、哺乳動物の対象から得られる血漿もしくは血清のサンプルを、１つもしくは複数のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、もしくは検出することができる診断試薬に接触させるステップ、および／または、哺乳動物の対象から得られる血漿もしくは血清のサンプルを、１つもしくは複数のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、もしくは検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み、健康な対照に対して１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血漿または血清中濃度は、発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの炎症性の根拠または成分を示す、方法。方法は、第一の血漿または血清のサンプルおよび第二の血漿または血清のサンプルを、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－３、ＩＬ－９、ＩＬ－２２、ＩＦＮ－アルファ、ＣＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＨＭＧＢ１、ｂＦＧＦ、ＰＤＧＦベータ、Ｆａｓ、Ｆａｓ－リガンド、ＢＤＮＦ、エオタキシン－３、エオタキシン、サブスタンスＰおよびプロスタグランジンＥ２、神経成長因子（ＮＧＦ）、ＣＣＬ－５（ＲＡＮＴＥＳ）の発現を測定するか、または検出することができる１つまたは複数の診断試薬に接触させるステップをさらに含み得る。プローブは、単独でまたは組み合わせて、α１ＡＴ、およびＨＧＦをさらに含み得る。プローブはまた、補体カスケード、例えばＣ１ｑ、Ｃ３ｃおよびＣ３ｄの１つまたは複数の成分を含み得る。本発明で有用であり得、抗炎症反応の情報を提供し得るさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、ＩＬ－４、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、白血病阻害因子、インターフェロン－アルファ、およびＴＧＦ－βファミリーメンバー（ＴＧＦ－β１からＴＧＦ－β５）を含む。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０１９１】
なお他の実施形態において、発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥが対象で起こる可能性が高いかどうかを決定するための方法であって、哺乳動物の対象から得られる血漿もしくは血清のサンプルを、１つもしくは複数のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、もしくは検出することができる診断試薬に接触させるステップ、および／または、哺乳動物の対象から得られる血漿もしくは血清のサンプルを、１つもしくは複数のバイオマーカーの発現レベルを測定するか、もしくは検出することができる診断試薬に接触させるステップを含み、健康な対照に対して１つまたは複数のバイオマーカーの変化した血漿または血清中濃度は、発作を有する傾向を示す、方法を提供する。方法は、第一の血漿または血清のサンプルおよび第二の血漿または血清のサンプルを、ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－３、ＩＬ－９、ＩＬ－２２、ＩＦＮ－アルファ、ＣＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＨＭＧＢ１、ｂＦＧＦ、ＰＤＧＦベータ、Ｆａｓ、Ｆａｓ－リガンド、ＢＤＮＦ、エオタキシン－３、エオタキシン、サブスタンスＰおよびプロスタグランジンＥ２、神経成長因子（ＮＧＦ）、ＣＣＬ－５（ＲＡＮＴＥＳ）の発現を測定するか、または検出することができる１つまたは複数の診断試薬に接触させるステップをさらに含み得る。プローブは、単独でまたは組み合わせて、α１ＡＴ、およびＨＧＦをさらに含み得る。プローブはまた、補体カスケード、例えばＣ１ｑ、Ｃ３ｃおよびＣ３ｄの１つまたは複数の成分を含み得る。本発明で有用であり得、抗炎症反応の情報を提供し得るさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、ＩＬ－４、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、白血病阻害因子、インターフェロン－アルファ、およびＴＧＦ－βファミリーメンバー（ＴＧＦ－β１からＴＧＦ－β５）を含む。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０１９２】

選択される任意のバイオマーカーに対して、個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０１９３】

上記のさらなる実施形態において、発作は、側頭葉てんかんに関連し得る。さらなる実施形態において、側頭葉てんかんは、内側側頭葉硬化症（ＭＴＳ）であり得る。他の実施形態において、発作は、結節性硬化症複合体（ＴＳＣ）に関連し得る。

【０１９４】

さらなる実施形態において、発作は、発作、ＮＥＳ、およびＮＳを含めて、ｔｈｅ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｌｅａｇｕｅ Ａｇａｉｎｓｔ ＥｐｉｌｅｐｓｙによるＯｐｅｒａｔｉｏｎａｌ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｓｅｉｚｕｒｅ Ｔｙｐｅｓに従って分類され得るが、これは以下のウェブアドレス：ｗｗｗ．ｉｌａｅ．ｏｒｇ／ｖｉｓｉｔｏｒｓ／ｃｅｎｔｒｅ／ｄｏｃｕｍｅｎｔｓ／ＣｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎＳｅｉｚｕｒｅＩＬＡＥ－２０１６．ｐｄｆに記載されている。

【０１９５】

上記のなお他の具体的なさらなる実施形態において、発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥは、原因不明であり得る。さらなる実施形態において、発作、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥは、病原体に対する免疫反応と関連しない。

【０１９６】

プローブおよびプローブのパネル／アレイを含む、本明細書に記載の実施形態は、発作が起こっているかいないか（または起こっている可能性が高いか）を検出するために使用され得る。これらはまた、さらなる発作の可能性を予測するために使用され得る。加えて、これらは、発作が、脳傷害または頭部外傷の後である可能性が高いかどうかを予測するために使用され得る。これらはまた、発作が、炎症プロセスの結果であるかどうかを同定するのに有用である。さらに、これらは、処置が効果的かどうかを評価するために使用され得る。

【０１９７】

非限定例によって、以下のポリペプチドのパネルまたはアレイは、本出願の実施形態である（用語「変化した」、「上昇した」、および／または「変化した」は、健康な対象での発現レベルに対する、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者での発現レベルを指す）。

・ＴＡＲＣ、
・ＴＮＦ－α、
・ＩＬ－１６、
・ＭＭＰ－３、
・ＴＲＡＩＬ、
・ＩＣＡＭ－１
・ＭＣＰ－２
・ＴＮＦ－Ｒ１
・ｐ－カドヘリン
・オステオアクチビン
・ＭＩＰ－１β
・ＭＩＰ－５
・Ｍ－ＣＳＦ
・ＭＣＰ－１
・ＶＣＡＭ－１
・ＩＬ－７
・ＩＬ－１０
・ＭＣＰ－４

・ＧＭ－ＣＳＦ
・ＩＬ－１７ａ
・ＶＥＧＦ－Ａ
・加えて、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１６、ＭＭＰ－３、ＴＲＡＩＬ、ｐ－カドヘリン、ＭＩＰ－１β、ＭＣＰ－１、ＶＣＡＭ－１、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１、オステオアクチビン、ＭＩＰ－５、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＣＰ－１、ＩＬ－７、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１７ａ、および／もしくはＶＥＧＦ－Ａの１つまたは複数の任意の組合せ

他のポリペプチドのパネルまたはアレイは、本出願の実施形態であり、上述、および追加的に以下のものの１つまたは複数を含み得る。

・ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１３、ＩＬ－４、ＩＬ－１７Ａ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１２／ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１α、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＴＮＦ－β、ＶＥＧＦ－Ａ、ＭＣＰ－１／ＣＣＬ２、エオタキシン、エオタキシン－３、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＤＣ、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ｓＩＣＡＭ１、ｓＶＣＡＭ１、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＭＭＰ－９、カルビンジン、エオタキシン－２、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、オステオアクチビン、ＴＮＦ－ＲＩ、ＴＮＦ－ＲＩＩ、ＭＩＦ、サイトケラチン－８、ＭＣＰ－２、Ｍ－ＣＳＦ、ネクチン－４、オステオネクチン、ＳＣＦ
・ＩＬ－１アルファ、ＩＬ－３、ＩＬ－９、ＩＬ－２２、ＩＦＮ－アルファ、ＣＣＬ１１、ＣＸ３ＣＬ１、ＨＭＧＢ１、ｂＦＧＦ、ＰＤＧＦベータ、Ｆａｓ、Ｆａｓ－リガンド、ＢＤＮＦ、エオタキシン－３、エオタキシン、サブスタンスＰおよびプロスタグランジンＥ２、神経成長因子（ＮＧＦ）、ＣＣＬ－５（ＲＡＮＴＥＳ）、α１ＡＴ、およびＨＧＦ
・補体カスケード、例えばＣ１ｑ、Ｃ３ｃおよびＣ３ｄの１つまたは複数の成分。
・本発明で有用であり得、抗炎症反応の情報を提供し得るさらなる追加のマーカーは、単独でまたは組み合わせて、ＩＬ－１受容体アンタゴニスト、ＩＬ－４、ＩＬ－１１、ＩＬ－１３、白血病阻害因子、インターフェロン－アルファ、およびＴＧＦ－βファミリーメンバー（ＴＧＦ－β１からＴＧＦ－β５）を含む。

【０１９８】

サンプルは、従来の技術により患者から得られ得る。これらの技術は、血液、尿、唾液、およびＣＳＦを含む、治験審査委員会（ＩＲＢ）が承認したプロトコルにより網羅されたものを含み得る。一実施形態において、サンプルは、クエン酸ナトリウムを使用して抗凝固処理される。さらなる実施形態において、血漿は、例えば、５，０００ｇ（ｇ＝重力）、４℃で１５分間、サンプルを遠心分離することにより調製される。対照サンプルはまた、商業的販売業者から購入され得る。

【０１９９】

血漿で定量化されるポリペプチドのレベル（濃度）は、当技術分野で公知のいくつかの方法のいずれかにより得られ得、特定の手順は、本明細書の実施形態で限定されない。例えば、ＥＬＩＳＡ、間接ＥＬＩＳＡ、サンドイッチＥＬＩＳＡ、競合Ｅｌｉｓａ、ならびに、マルチプルおよびポータブル（Ｍ＆Ｐ）ＥＬＩＳＡは、使用され得る。検出される抗原（ポリペプチドまたはマーカー）に特異的なプローブは、市販され得るか、または、当技術分野で知られている技術により設計され得る。様々な捕捉抗体および検出抗体は、当業者によりバイオマーカーを検出するために使用され得る。シングルプローブおよびマルチプローブのキットは、商業的供給業者、例えばＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙから入手可能である。これらのキットは、本明細書の実施例において参照されるキットを含む。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０２００】

哺乳動物の対象または患者において、発作、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、もしくはＮＥＥ、または発作が兆候的である障害を処置または予防する方法であって、

本明細書に含まれるバイオマーカーの１つまたは複数を標的とする抗炎症性または他の治療剤の送達を含む方法もまた、本明細書に記載される。さらなる実施形態において、哺乳動物はヒトである。発作またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、もしくはＮＥＥの症状を軽減するために、発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者を、本明細書に含まれるバイオマーカーのうち１つまたは複数を標的とする抗炎症性または他の治療剤で処置すること。

【０２０１】

本明細書に含まれるバイオマーカーの１つまたは複数を標的とする抗炎症性または他の治療剤による処置または予防は、当業者に公知の技術による、静脈内、または脳脊髄液内（ＣＳＦ内）を介して行い得る。本明細書に含まれる１つまたは複数のバイオマーカーを標的とする抗炎症性または他の治療剤の処置または予防の送達はまた、任意の他の好適な手段により行い得るが、これは、限定されないが、経口、好適な担体または賦形剤での経口、徐放性または放出制御投与、皮膚貼付剤または他の外用性徐放性機構、皮膚を通した吸収、経鼻送達、薬物送達機構、静脈内、標的とする送達システム、血液脳関門を横切るように設計された送達システム、ポンプまたはオンデマンドもしくは自動送達のための同様の機構を介する静脈内、吸入、注入、緊急注入剤（エピペンなど）、ならびに、好適な担体または賦形剤でのＣＳＦへの鼻腔内送達を含む。

【０２０２】

本明細書に含まれるバイオマーカーの１つまたは複数を標的とする抗炎症性または他の治療剤による処置は、本明細書で定義されるバイオマーカーの濃度レベルを決定する装置、正常対照または患者の事前に測定したレベルに対するマーカーの評価を行う装置、ならびに、現在の治療投与量およびまたはプロトコルに対してこれらを増加するか、軽減するか、または保持するかのいずれかの決定を行う装置により投与され得る。

【０２０３】

本明細書で用いるＥＳ、てんかん、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの治療剤は、１つもしくは複数の治療剤、または限定されないが、精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、またはここに記載していない他の治療剤を含む他の処置選択肢と互換的に使用される。ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者は、治療剤およびまたは他の処置選択肢に反応すれば、「薬物制御されている」、「治療制御されている」、および／または処置制御されているとみなすことができる。治療剤は現在、市場にあるか、開発中であるか、同定されるべきか、臨床試験中か、商標が付いた医薬であるか、および／またはジェネリック医薬であり得る。処置選択肢は、精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、もしくはここに記載していない他の治療剤に限定されないが、現在用いられている、およびもしくは将来開発される、または開発中もしくは同定されるべき選択肢を含む。

その他の応用

本発明のいくつかの実施形態において、ＥｖｏＳｃｏｒｅなどの血液に基づく診断検査を作成する、本明細書に記載のバイオマーカーおよびアルゴリズムは、発作予測、抗てんかん薬（ＡＥＤ）治験の適格性、エンドポイントおよび有効性、ＥＥＧ、ＭＲＩ、ゲノミクス、遺伝学およびプロテオミクス、併用診断を含む多数の診断の組合せ、ならびに、炎症に基づく治療および応答の潜在的同定のために利用することができる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の血液に基づく診断検査は、事象におけるバイオマーカーレベルの絶対的変化、ならびに、患者におけるバイオマーカーの経時的な相対的変化を決定するために使用され得る。いくつかの実施形態において、医薬またはその他の治療的介入によって良好に制御されまたは良好に制御されていない公知のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者での本明細書に記載の血液に基づく診断検査におけるバイオマーカーおよびアルゴリズムは、対応するスコアを作成するために使用され得、ユーザは、スコアがＡＥＤまたはその他の治療的介入に対する応答性と相関するかを決定し、拡張により、続く破綻的な発作および医学的な困難さを予測し得る。同様に、本明細書に記載の血液に基づく診断検査は、新たに同定されたてんかん患者において、ＡＥＤ

応答を予測して、治療応答を迅速に評価するために使用され得る。てんかんの手術後の医学的に難治性の患者において、手術成功率の予測である本明細書に記載の血液に基づく診断検査は、いくつかの実施形態において提供され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の血液に基づく診断検査は、例えば頭部外傷または脳卒中に続く発作に対する危険がある患者を評価して、発作の危険性が増すかを決定するために使用され得る。さらに、新規の薬が患者により早く届くことを可能にする、より速くより小さい試験をもたらす、より堅固な登録基準を確実にする、ＡＥＤ治験において重要な潜在的な利用法が存在する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の血液に基づく診断検査は、患者の生活の質を改善し、健康管理システムでの負担を減らすために、療法に対する個々の応答、効果、制御、および将来の事象の予測を確立するために、所定の間隔で、発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの経時的な処置および追跡を可能とする個別化された医学診断として使用され得る。ある特定の実施形態において、本発明の上述の血液に基づく診断検査は、ＥｖｏＳｃｏｒｅである。

試験方法

血液を、ヒトの神経学的患者、または正常対照から、抗凝固剤としてＫ２ＥＤＴＡを含有するラベンダートップバキュテナー採血管に収集した（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）。採血管を８回反転し、次いで遠心分離する前に４℃で１０～１５分間、湿った氷上に置いた。血液を４℃で１０分間、１０００ＲＣＦで遠心分離した。血漿上清を、無菌の２ｍｌマイクロチューブ（Ｓａｒｓｔｅｄｔ、Ｉ型）内で等分し、－７０℃～－８０℃で凍結した。

【０２０４】

ヒト血漿のタンパク質レベルを、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）（Ｇａｉｔｈｅｒｓｂｕｒｇ、ＭＤ）製の多重アッセイプレートを使用する電気化学発光検出法で、サンドイッチＥＬＩＳＡにより測定し、ＭＳＤ　Ｓｅｃｔｏｒ　Ｉｍａｇｅｒ２４００で分析した。以下のアッセイプレートを使用した：炎症促進性パネル１、サイトカインパネル１、ケモカインパネル１、血管損傷パネル２、スクリーンパネルＡ、およびスクリーンパネルＢ。それとともに、パネルは、以下のたんぱく質のレベルを評価した。ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－６、ＩＬ－８、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１３、ＩＬ－４、ＴＮＦ－α、ＩＬ－１７Ａ、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１２／ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１α、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＴＮＦ－β、ＶＥＧＦ－Ａ、ＭＣＰ－１／ＣＣＬ２、エオタキシン、エオタキシン－３、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＤＣ、ＭＩＰ－１α、ＭＩＰ－１β、ＴＡＲＣ、ｓＩＣＡＭ１、ｓＶＣＡＭ１、ＣＲＰ、ＳＡＡ、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－３、カルビンジン、エオタキシン－２、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、オステオアクチビン、ｐ－カドヘリン、ＴＮＦ－ＲＩ、ＴＮＦ－ＲＩＩ、ＭＩＦ、サイトケラチン－８、ＭＣＰ－２、Ｍ－ＣＳＦ、ネクチン－４、オステオネクチン、ＳＣＦ、およびＴＲＡＩＬ。

【０２０５】

各プレートを、９６ウェル型フォーマットの１ウェル当たり最大１０個の別個のスポットで、特定の捕捉抗体でコーティングした。したがって、ＭＳＤは抗体を提供し、プレートをコーティングした。

【０２０６】

全てのインキュベーションのステップに対して、プレートを接着プレートシールで封止し、インキュベーションを、室温（ＲＴ）で、マイクロタイタープレート振盪機（Ｄｅｎｖｉｌｌｅ２１０Ａ　＃Ｃ０２１０）上で、回転（７０５ｐｍ）で実施した。全ての洗浄のステップにおいて、ウェルを空にし、次いで、０．０５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含む３００μＬのリン酸緩衝化生理食塩水（ＰＢＳ）（洗浄緩衝液、ＭＳＤ）で３回洗浄した。アッセイ中、気泡の生成を回避するためにリバースピペッティングを用いた。

【０２０７】

サンプルを操作するために、コーティングしたプレートを４℃から取り出し、室温に３０～６０分間、平衡化し、その後、各プレートを洗浄緩衝液で３回洗浄した後、アッセイ

のためにタンパク質標準液およびサンプルを添加した。

【０２０８】

それぞれのマーカーに対するタンパク質標準液をＭＳＤにより準備し、ＭＳＤアッセイガイドラインに従って調製した。タンパク質標準液およびヒト血漿サンプルを、同じ希釈液で希釈したが、アッセイパネル毎に変えた。以下のサンプル希釈および希釈液を、各アッセイパネルに対して使用した：炎症促進性パネル１では希釈液２で２倍希釈、サイトカインパネル１では希釈液４３で２倍希釈、ケモカインパネル１では希釈液４３で４倍希釈、血管損傷パネル２では希釈液１０１で１０００倍希釈、スクリーンパネルＡでは希釈液７で１０倍希釈、および、スクリーンパネルＢでは希釈液２で２倍希釈。５０μＬのタンパク質標準液または希釈したサンプルを、ＭＳＤアッセイガイドラインに従って、各プレート上に二重にプレーティングした。標準液およびサンプルを、室温で２時間インキュベーションした。

【０２０９】

インキュベーション後、プレートを洗浄緩衝液で３回洗浄した。各標的タンパク質に対するＳＵＬＦＯ－ＴＡＧ標識された検出抗体を、ＭＳＤにより提供された。希釈液１０１を使用した血管損傷パネル２を除いた全てのアッセイパネルで、抗体を希釈液３中に、ＭＳＤアッセイプロトコルに従って混ぜた。１００μｌの希釈した検出抗体を、（各標的アッセイプレートに対して個別に）重複して各ウェルに添加した。抗体を、室温で２時間インキュベーションした。

【０２１０】

次いで、プレートを洗浄緩衝液で洗浄した後、発色してアッセイを読み取った。

４Ｘ ＭＳＤ Ｒｅａｄ Ｂｕｆｆｅｒ Ｔを、滅菌した逆浸透H_2Oで２倍希釈した。１５０μＬのＲＴ ２Ｘ Ｒｅａｄ Ｂｕｆｆｅｒ Ｔを各ウェルに添加することによってプレートを発色し、次いで、ＭＳＤ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｗｏｒｋｂｅｎｃｈ４．０ソフトウェアを備えたＭＳＤ Ｓｅｃｔｏｒ Ｉｍａｇｅｒ２４００で直ちに読み取った。ＭＳＤ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｗｏｒｋｂｅｎｃｈ４．０ソフトウェアを、血漿サンプルのタンパク質濃度を決定するために使用し、タンパク質値の最終濃度を各アッセイに対する希釈係数を乗算することにより決定した。

患者登録

ＥｖｏＳｃｏｒｅが発作の患者を効果的かつ正確に診断するために使用され得るかを決定し、診断の閾値を確立するために、治験を実施した。全ての入院対象および外来対象は、１８歳以上であり、インフォームドコンセントを認知的に得ることができた。１８～２０歳の対象から同意を得て、法的権限をもつ代理人から彼らの代理として同意を得た。これらの研究に対する民族または性別の制限はなく、全ての的確な患者を動員して、選択の偏りがないことを確実にした。

【０２１１】

てんかん監視ユニット（ＥＭＵ）に入室した入院患者に、毎朝１５ｍｌの血液の単一サンプル、および発作または発作様事象の後に追加的に１５ｍｌの血液サンプルを提供するように依頼した。入院対象のＥｖｏＳｃｏｒｅの結果を、ＥＭＵ入院中の個体の事象診断の全て、および、ＥＭＵ入院の結果での最終的な患者の診断と比較した。

【０２１２】

外来患者は、発作の疑いの評価のために神経科クリニックの外来を初めて受診し、てんかんまたは非てんかんのいずれかとしてそれらの事象をまだ診断されていなかった場合のみ、研究に加入する資格があった。外来対象から、調査のために１５ｍＬの血液の単一サンプルを得て、研究チームが、研究に加入した後のおよそ６か月間、精密診断に関連する全ての利用できる臨床情報を収集した。６か月後、独立した神経科医のチームが、関連する病歴を評価し、対象を「診断し」、この診断をＥｖｏＳｃｏｒｅの結果と比較して、診断の正確性を決定した（２名のてんかん専門医間の一致が十分であった）。

【０２１３】

てんかんセンターの予約に患者に付き添った２１歳以上の対象は、正常対照であるとみ

なされ、インフォームドコンセントを認知的に提供することができ、てんかんと診断されておらず、どのような理由でもいかなる抗てんかん薬も摂取していなかった場合、研究に加入する資格があった。合計で４０１名の研究対象が、全体で登録された。２４０名の外来患者、１３１名の入院患者、および追加的な３０名の対照が、ＥＭＵ入院および神経科クリニック外来の両方から登録された。入院対象および外来対象に関して、平均年齢は３６．５歳（１８～８２歳の範囲）であり、５２％は女性であった（ｎ＝２０９）。

個体の事象診断（ＩＥＤ）および患者診断（ＰＤ）の説明

入院患者は、ＥＭＵにおいて入院を開始し、終了した。外来患者は、神経科クリニックの外来から動員されたが、数名はＥＭＵでの入院に戻った。ＥＭＵに入院した全ての患者に対して、ＥＭＵレポートを調べ、時間は、採血直前に観察された任意の神経性事象で記録された。事象の説明はまた記録され、神経科医は、各個体の事象を独立して診断した（個体の事象診断）。事象は、非てんかん事象（ＩＥＤ０）、（ＥＥＧ陽性での）てんかん事象（ＩＥＤ１）、不明な診断事象（ＩＥＤ２）、または、（ＥＭＵ入院中、ＥＭＵレポートにおいていかなる事象も記録されなかった場合の）記録された事象なし（ＩＥＤ３）として特徴づけられた。事象診断での一致がなかった場合、ＥＭＵレポートを参照し、合意に達した。合意に達しなかった場合、事象は、不明な診断（ＩＥＤ２）と格付けされた。個体の事象診断は、一過性変化の評価とみなした。個体の事象診断はまた、事象診断とも呼ばれ得る。

【０２１４】

ＥＭＵレポートの「てんかん診断」項目に記録された最終的な全体の患者の診断は、患者診断（ＰＤ）に対して各患者に使用された。患者は、非てんかん（ＰＤ０）、てんかん（ＰＤ１）、てんかん＋他の非てんかん状態（ＰＤ２）、または不明な診断（ＰＤ３）の診断のいずれかを受けた。患者診断は、持続性変化の評価とみなされる。

【０２１５】

ＥＭＵレポートを詳細に精査して、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと相関すると以前に報告された危険因子を同定した。因子は、限定されないが、失業もしくは障害のような状況、身体的、性的、もしくは心理学的な外傷の経歴、性別、多重アレルギー、心的外傷後ストレス障害、大うつ病性障害の既往診断、Ｂ群パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、転換性障害、および線維筋痛症を含む。（図７は、ＮＥＳとＥＳにおけるＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の有病率（危険因子の合計）を示す。図８Ａ－８Ｃは、ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の合計を示す。各患者について確認した危険因子の数を合計し、ロジスティック回帰を用いる診断アルゴリズムを創成するために用いた。図８Ａ：発作と制御におけるＥｖｏＳｃｏｒｅ。図８Ｂ：感度。図８Ｃ：性能マトリクス。）

予測モデルおよびスコア

本明細書で使用する場合、「予測モデル」は、「多変量モデル」または単に「モデル」と本明細書で同義的に使用され得るが、データセットを分類するための統計アルゴリズムを使用して開発された数学的な構築である。予測モデルは、解釈関数を提供することができ、例えば、予測モデルは、１つもしくは複数の統計アルゴリズムまたは方法を利用して、観察されたデータのデータセットを対象の疾患活性または疾患状態の意味のある決定に変換することによって創成され得る。本明細書で開発されたアルゴリズムは、バイオマーカーの濃度および比に基づいて、およびまたは、患者の人口統計特徴と合わせて、発作事象に関連する一過性変化および持続性変化（急性および慢性）を同定する。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【０２１６】

予測モデルは、以下の目的の１つまたは複数に対する全ての臨床環境において使用され得る：（ａ）発作に含めるか、または除外すること、（ｃ）発作がいつ起こるか、および起こり続けるかどうか」を予測することにより患者の生活の質を評価すること、ならびに

、（ｃ）発作を経時的に制御する治療の能力または治療プロトコル。
【０２１７】
本明細書で使用する場合、「スコア」は、対象の状態の変数もしくは特徴の定量的な測定をもたらす、および／または、対象の状態を判別する、識別する、もしくは特徴づけるように選択される値または値のセットである。スコアを含む値は、例えば、対象から、もしくは臨床パラメータから、もしくは臨床的評価から、またはそれらの任意の組合せから得られる１つまたは複数のサンプル構成要素の測定量に基づくことができる。ある特定の実施形態において、スコアは、単一の構成要素パラメータまたは評価に由来することができると同時に、他の実施形態において、スコアは、複数の構成要素、パラメータ、および／または評価に由来する。スコアは、解釈関数、例えば、当技術分野で公知のカリエス（ｃａｒｉｏｕｓ）統計アルゴリズムのいずれかを使用する特定の予測モデル由来の解釈関数に基づくか、またはそれに由来することができる。「スコアの変化」は、例えば、１つの時点から次の時点へのスコアの絶対的変化、または、スコアの百分率変化、または、単位時間当たりのスコアの変化を指すことができる。例えば、本明細書で述べるスコアは、本発明の血液に基づく診断検査（例えば、ＥｖｏＳｃｏｒｅ）により提供され得る。
【０２１８】
スコアは、数字的な「定量性」、または高い、中程度の、もしくは低い「定性性」、または陽性もしくは陰性の「定性性」、または発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの同定での一過性変化および／または持続性変化の結果をもたらす他の形態を提供することにより、一過性変化および持続性変化を評価および／または測定する、事象を含めるまたは除外する、患者の生活の質および治療有効性を評価するために使用され得る。
【０２１９】
予測モデルおよびスコアは、最終的な患者診断を開発する、ＥＥＧおよびＭＲＩを含む現在標準的な診断技術のいずれかと組み合わせて使用され得る。予測スコアは、他の標準的な診断技術と組み合わせる場合、感度、特異度、正の予測値、および負の予測値に関して、改善した正確性を加える。
アルゴリズムの目的、閾値、および利用できる結果
本明細書に記載した血液に基づく診断検査に含まれるスコア付けアルゴリズム（例えば、ＥｖｏＳｃｏｒｅ）は、以下の方法により開発された：（ａ）発作か否かの個体の事象診断のために、分類木、ならびに、分類木分析により定義されるリスク群を含み得る、回帰分析および／または多重ロジスティック回帰、ならびに、（ｂ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、もしくはＮＥＥか否かの患者診断のために、分類木分析により定義されるリスク群を含む、ロジスティック回帰および多重ロジスティック回帰。タンパク質濃度と、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの危険因子パラメータの両方を一体化する診断アルゴリズムを改良するために、ロジスティック回帰技術を応用した。因子は、限定されないが、失業もしくは障害のような状況、身体的、性的、もしくは心理学的な外傷の経歴、性別、多重アレルギー、心的外傷後ストレス障害、大うつ病性障害の既往診断、Ｂ群パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、転換性障害、および線維筋痛症を含む。
【０２２０】
発作か否かの個体の事象診断、および、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥか否かの患者診断の両方のためのＥｖｏＳｃｏｒｅアルゴリズムおよび方法は、濃度の測定可能な変化、濃度の自然対数規模の変化、バイオマーカーの比、および１つまたは複数のバイオマーカーの測定された濃度の比の関数、測定された濃度の比であることが決定され、年齢、性別および処方箋情報を含む、患者の身体的特徴を含むことができる。
【０２２１】
これらの方法および結果の全てによって、診断検査の臨床的および市場的な性能、ならびに正確性の目的を満たすアルゴリズムが得られた。アルゴリズムの予測結果は、感度お

よび真陽性を最大限にし、偽陰性を最小限にし、正確性を最大限にするために設計され、正確に分類される。最小の偽陽性で、特異度および真陰性を最大限にすることもできる。

【０２２２】

閾値または定量的な境界は、個体の診断値を最大限にする、およびまたは、診断値の組合せを最適化することの両方に設定され得、感度、特異度、ならびに、陽性および陰性の予測値を含む。アルゴリズムの異なる実施形態は、アルゴリズムの目標に依存して異なる閾値を使用することができる。閾値は、個体の検査スコアが、数字的な「定量性」、または高い、中程度の、もしくは低い「定性性」、または陽性もしくは陰性「定性性」を提供することにより、一過性変化および持続性変化を評価および／または測定する、事象を含めるまたは除外する、患者の生活の質および治療有効性を評価するために使用され得る場合、スコアがどのように解釈されるかを最終的に決定することができる。閾値の最終的な選択は、性能上望ましい診断正確性の１つまたは複数の特徴を最大限にする、および／または最適化することにより行われる。

【０２２３】

図１は、てんかん発作、非てんかん発作、および非発作の間の診断パラメータを定義する。

図２は、アルゴリズムの目的および最終的に利用できる結果を定義する。

【０２２４】

検査およびバイオマーカーは、限定されないが、発作の前、発作の後、発作の間、発作が起こっていない期間、複数の発作の期間、薬物制御される発作の期間、および薬物抵抗性発作の期間を含む、任意の時間で実施され得る。検査は、限定されないが、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断された患者、薬物制御されるてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者、および薬物抵抗性患者を含む任意の患者または個体に対して、任意の時に実施され得る。診断アルゴリズムは、両方のタンパク質濃度を一体化し、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの危険因子パラメータを含み得る。因子は、限定されないが、失業もしくは障害のような状況、身体的、性的、もしくは心理学的な外傷の経歴、性別、多重アレルギー、心的外傷後ストレス障害、大うつ病性障害の既往診断、Ｂ群パーソナリティ障害、依存性パーソナリティ障害、転換性障害、および線維筋痛症を含む。

【０２２５】

検査スコアおよびバイオマーカーは、患者、患者群、他の兆候、および正常対照にわたって、ならびに、個別化された薬に対して経時的に個々の患者にわたって分析することができ、比較することができる。

診断および治療の併用アプローチ

個体の対象に対する最大限の治療上の恩恵を達成するために、任意の特定の時間に、対象の疾患負担を具体的に定量化し評価すること、疾患活性に対する処置の効果を決定すること、および、将来的な転帰を予測することができることが重要である。本教示の実施形態は、急性および慢性疾患の対象において、疾患活性の正確な臨床評価に対する複数の血清バイオマーカーを同定する。

【０２２６】

てんかんに対する現在の治療アプローチは、パルセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、ホスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾラミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエクス、エスリカルバゼピンアセテート、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに、薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群から選択される治療有効用量の抗てんかん化合物を含むが、限定さ

れない。いくかの実施形態において、これは現在開発中または治験中の薬物および治療剤、ならびに方法であってよい。新規の治療アプローチは、現在、開発中であり、診断評価に適用可能であり、診断および治療の併用アプローチであり得る。

【０２２７】

ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対する処置は、１つまたは複数の治療剤、または限定されないが、精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、またはここに記載していない他の治療剤を含む他の処置選択肢を含む治療であり得る。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、本発明の血液に基づく診断検査（例えば、ＥｖｏＳｃｏｒｅ）は、薬で良好に制御されまたは良好に制御されていない既知のてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者を評価して、スコアがＡＥＤ応答性と相関するか、ならびに拡張によって、ＥｖｏＳｃｏｒｅでの変化が、続く発作再発および医学的な困難さを予測するかを決定することができる。いくつかの実施形態において、本発明の血液に基づく診断検査（例えば、ＥｖｏＳｃｏｒｅ）は、新たに同定されたてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者において、ＡＥＤ応答を予測して、治療応答を迅速に評価することができる。いくつかの実施形態において、本発明の血液に基づく診断検査（例えば、ＥｖｏＳｃｏｒｅ）は、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの手術後の医学的に難治性の患者を評価して、スコアが手術成功率を予測することができるかを決定するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明の血液に基づく診断検査（例えば、ＥｖｏＳｃｏｒｅ）は、例えば頭部外傷または脳卒中に続く発作に対する危険がある患者を評価して、発作の危険性が増すかを決定するために使用され得る。いくつかの実施形態において、本発明の血液に基づく診断検査（例えば、ＥｖｏＳｃｏｒｅ）は、患者の生活の質を改善し、健康管理システムでの負担を減らすために、療法に対する個々の応答、効果、制御、および将来の事象の予測を確立するため、所定の間隔で、発作およびてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの経時的な処置および追跡を可能とする個人向けの医学診断として使用され得る。

【０２２９】

いくつかの実施形態において、本発明の血液に基づく診断検査（例えば、ＥｖｏＳｃｏｒｅ）は、ＥＥＧ、ＭＲＩ、および本明細書に記載の他の診断アプローチを組み合わせて使用され得る。ＥｖｏＳｃｏｒｅは、ＥＥＧと組み合わせて、患者の診断および処置に使用され得る。さらに、ＥｖｏＳｃｏｒｅは、本明細書に定義した他の診断および検査アプローチと組み合わせて使用され得る。

【０２３０】

他の実施形態において、ＥｖｏＳｃｏｒｅは、単独でまたは本明細書に記載の他のバイオマーカーおよび／もしくは他の臨床検査を組み合わせて、片頭痛、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性脳傷害、脳卒中、病原体に対する感染および免疫反応、自己免疫反応、免疫反応、腫瘍を含む他の神経学的な疾患／兆候、ならびに、炎症成分および／または影響を伴う他の神経学的な疾患／兆候において利用され得る。

キット

一実施形態において、本発明は、ポリペプチド発現パネルまたはアレイを含む、診断キットを提供する。キットはまた、発作または発作の再発の差し迫った危険性の決定、または再発危険性の評価において予測的で有用であり得る。キットはまた、採血するための注射器および／またはバイアルを含有し得る。キットはまた、患者が分析のための血液カードまたはその他の血液を保持する貯槽に１滴もしくは数滴の血液を供給するために、血液カードまたはその他の貯槽および採血のためのランセットを含み得る。キットは、パネルまたはアレイのポリペプチドマーカーに対応する１つまたは複数のプローブを含有し得る。キットはまた、化学発光、ルミニスト（ｌｕｍｉｎｉｓｔ）または同等の技術に基づくＥＬＩＳＡプレートを含有し得る。マルチプルおよびポータブル（Ｍ＆Ｐ）ＥＬＩＳＡはまた、実施形態のキットの一部として提供され得る。なお他の好適な成分は、当業者に公知であり、本明細書に包含される。キットは、診断結果を呈示するソフトウェア、コンピ

ュータおよび機器を含み得る。

【０２３１】

本発明の他の態様は、（ａ）アッセイ、（ｂ）説明書、（ｃ）本発明の方法を実施するコンピュータまたはコンピュータシステム、または、（ｄ）他の実施形態における、本発明の方法の部分を形成するアルゴリズムを含む、キットのためのキットを提供する。

【０２３２】

他の実施形態は、本教示のアッセイのいずれかを行うためのキットの形態において、一体で包装されるバイオマーカー検出試薬を含む。ある特定の実施形態において、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同定する、オリゴヌクレオチドを含む。オリゴヌクレオチド配列は、バイオマーカー核酸の断片に対応し得る。例えば、オリゴヌクレオチドは、２００超、１５０超、１００超、５０超、２５超、１０超、または、１０未満のヌクレオチド長であり得る。他の実施形態において、キットは、バイオマーカー核酸により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、アプタマーを含み得る。キットは、別の容器において、核酸または抗体、対照製剤（陽性および／もしくは陰性）、ならびに／または検出可能な標識を含有することができる。必要に応じてスコアを生成するための説明書を含むアッセイを実行するための説明書がキットに含まれ得る。アッセイは、当技術分野で公知のＥＬＩＳＡの形態であり得る。

【０２３３】

加えて、バイオマーカー濃度は、ＥＬＩＳＡと同等の技術法により利用できる他の手段により決定され得る。それによってバイオマーカーが評価される手段については、既知のおよび新規のバイオマーカーおよびアルゴリズムが追加的に適用され、本明細書で定義した用途に活用することができる。例えば、患者のバイオマーカーレベルを直ちに評価するために瞬間計測が行われ得る。

【０２３４】

検査およびバイオマーカーは、限定されないが、発作の前、発作の後、発作の間、発作が起こっていない期間、複数の発作の期間、薬物制御される発作の期間、および薬物抵抗性発作の期間を含む、任意の時間で実施され得る。検査は任意の患者または個体に対して、任意の時間で実施され得、患者には、限定されないが、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥと診断された患者、薬物または治療で制御されるてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの患者、および薬物もしくは治療に抵抗性の患者、または良好に制御されていない患者が含まれる。検査スコアおよびバイオマーカーは、患者、患者群、他の兆候、および正常対照にわたって、ならびに、個別化された薬に対して経時的に個々の患者にわたって分析し、比較することができる。

システム、ソフトウェア、機器およびコンピュータ

予測モデルは、このようなタスクを実行するために作成されたソフトウェアを使用して、手動または自動で実施され得る。選択されるバイオマーカーの濃度の分析は手動で実施してもよく、あるいは、分析はそのようなタスクを実施するために作成されたソフトウェアを用いて実施してもよい。好ましい実施形態において、アルゴリズムは本発明の予測方法の部分を形成し、選択したバイオマーカーの濃度を分析して診断結果またはスコアを提示する。アルゴリズムは、作成されたソフトウェアを介して手動または自動で実施され得る。作成されたソフトウェアは、選択されるバイオマーカーの濃度を読み取る機器の一部となり得るか、または、外部コンピュータの一部となり得る。他の実施形態において、前述のソフトウェアは、コンピュータにロードされる。コンピュータはまた、手動または自動のいずれかで機器からの直接的な機器入力のデータとインターフェースする。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、患者の人口統計特徴を伴って、および／または伴わずに、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。いくつかの実施形態において、コンピュータは、エンドユーザに属すると同時に、他の実施形態において、コンピュータまたはプロセッサはキットの一部

として提供される。好ましい実施形態において、作成されたソフトウェアは、（ａ）機器からのデータを含むファイルにアクセスする、および（ｂ）本発明のアルゴリズムを使用してこれらのデータを分析するようにコンピュータに指示する。他の実施形態において、作成されたソフトウェアは、診断結果を解釈するためのユーザが扱いやすいフォーマットでの結果を呈示する。

【０２３５】

いくつかの実施形態において、本発明の方法およびシステムは、このような、コンピュータにより実装されたプロセス（複数可）を実行するための、コンピュータにより実装されたプロセス（複数可）として具現され得、コンピュータプログラムまたは他の機械可読命令（本明細書で「コンピュータプログラム」）を含む有形の記憶媒体（すなわち、非一時的コンピュータ可読媒体）の形態において具現され得、コンピュータプログラムがコンピュータまたは他のプロセッサ（本明細書で「コンピュータ」）にロードされる、および／または、コンピュータにより実行される場合、コンピュータは、プロセス（複数可）を実行するための装置となる。このようなコンピュータプログラムを含む記憶媒体として、例えば、フロッピーディスクおよびディスケット、コンパクトディスク（ＣＤ）－ＲＯＭ（書き込み可能か否か）、ＤＶＤデジタルディスク、ＲＡＭおよびＲＯＭメモリ、コンピュータハードドライブおよびバックアップドライブ、外部ハードドライブ、ソリッドステートドライブ、「サム」ドライブ、ならびにコンピュータで読み取り可能な任意の他の記憶媒体が挙げられる。プロセス（複数可）はまた、コンピュータプログラムの形態において、例えば、記憶媒体に記憶されるか、導電体、光ファイバもしくは他の光導体などの伝送媒体を通じて、または電磁放射線により伝送されるかを具現され得、コンピュータプログラムがコンピュータにロードされる、および／または、コンピュータにより実行される場合、コンピュータは、プロセス（複数可）を実行するための装置となる。プロセス（複数可）は、汎用マイクロプロセッサ、または、プロセス（複数可）を実行するために特に構成されるデジタルプロセッサで実装され得る。汎用マイクロプロセッサを利用する場合、コンピュータプログラムコードは、特定のロジック回路配置を創出するためのマイクロプロセッサの回路を構成する。コンピュータによる読み取り可能な記憶媒体は、コンピュータそれ自体により、または、その動作を制御するためにコンピュータにその命令を提供するためにコンピュータ命令を読み取る別の機械により読み込み可能である媒体を含む。

【０２３６】

対象をスクリーニングして、対象が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの治療剤を投与するステップを含む処置レジメンに応答する可能性を決定するためのシステム４８の詳述は、図１３および図１４と組み合わせて記述する。本明細書に記載したように、システム４８は、限定されないが、患者におけるてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを診断するため、患者におけるてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの間で鑑別および／もしくは比較診断するため、患者のてんかん発作の負担および／または患者における頻度を評価し、モニタリングし、および／もしくは予測するため、ならびに／または患者がてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に反応する可能性を判定するために使用することができる。このように、図１３および図１４は、本開示に従うシステムのトポロジーを集合的に示す。トポロジーにおいて、対象をスクリーニングして、本明細書に記載したいずれかの病態を診断し、または処置に応答する可能性を有するかを決定するための発見システム（「発見システム２５０」）（図１３および図１４）、１つまたは複数のデータ収集装置２００、血液および／または血液由来のサンプルを得るための装置１０２、ならびに、サンプル１０４からのコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャ、例えばバイオマーカー濃度を得るための装置（図１３）が存在する。本開示を通して、データ収集装置２００および発見システム２５０は、明確にするためだけに、別の装置として参照される。すなわち、データ収集装置２００の開示した機能および発見システム２５０の開示した機能は、図１３に示すように、別の装置に含まれている。しかし、実際に、いくつかの実施形態において、１つまたは複数のデータ収集装置２００の開示した機能および発見システム２５０の開

示した機能は、単一の装置に含まれることが理解されよう。同様に、いくつかの実施形態において、データ収集装置２００、および血液および／または血液由来のサンプル（または本明細書に記載した任意の他の生物学的サンプル）を得るための装置１０２、ならびに／または、サンプル１０４からのコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャを得るための装置は、同じ装置である。本明細書に記載される通り、開示したシステムは、ｉ）将来、対象が発作を有する可能性を決定するために、対象をスクリーニングする方法、ｉｉ）対象が処置レジメンを開始する必要がある可能性をスクリーニングする方法、ｉｉｉ）対象が、処置レジメンもしくは治療剤投与量での、調節、例えば増加を必要とする可能性をスクリーニングする方法、および／または、ｉｖ）てんかん発作のための処置レジメンにおいて他の治療剤より効果的である特定の治療剤を選択するための方法に等しく適用可能である。本明細書に記載する通り、方法は、過去に一度も発作を有したことがない対象、過去に１つまたは複数の発作を有した対象、過去にてんかん発作のための処置を受けた対象、および、過去にてんかん発作のための処置を一度も受けなかった対象にも等しく適用可能である。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。

【０２３７】

図１３を参照して、発見システム２５０は、本明細書に記載の診断について、または対象が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの治療剤を、投与するステップを含む、処置レジメンに応答する可能性について対象をスクリーニングする。これを行うために、発見システム２５０と電気的に通信するデータ収集装置２００は、Ａ）対象のサンプルからの第一のコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャ、例えばバイオマーカー濃度を取得する、Ｂ）対象の第一のコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャを、対照の訓練されたモデルパネルに入力し、これにより、対象について、第一の訓練されたモデル出力値を得る、および、Ｃ）列挙されたセットの可能性クラスにおける可能性クラスの第一の訓練されたモデル出力値に基づいて、対象を分類する。列挙されたセットの可能性クラスにおける各可能性クラスは、対象が処置レジメンに応答する異なる可能性に関連する。しかし、本明細書に記載したように、限定されないが、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの診断を有する可能性、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの診断を個別におよび／もしくは比較して有する可能性、所与のおよび／もしくは将来のてんかん発作の負担ならびに／または頻度を有する可能性、ならびに本明細書に記載したいずれかのてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に反応する可能性を含む任意の可能性クラスを決定し、適用することができる。さらに、可能性は、可能性クラスで分類される対象にてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの治療剤を提供する識別できる効果を含む。いくつかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。

【０２３８】

いくつかの実施形態において、データ収集装置２００は、装置１０２および装置１０４からこのようなデータを直接受け取る。例えば、いくつかの実施形態において、データ収集装置２００は、無線周波数信号を介して無線でこのデータを受け取る。いくつかの実施形態において、このような信号は、８０２．１１（Ｗｉ－Ｆｉ）、Ｂｌｕｅｔｏｏｔｈ、ＺｉｇＢｅｅ、またはＲＦＩＤ通信に従う。いくつかの実施形態において、データ収集装置２００は、このようなデータを直接受け取り、データを分析し、分析したデータを発見システム２５０に進める。いくつかの実施形態において、データ収集装置２００および／または発見システム２５０は、装置１０２および／もしくは装置１０４に近くなく、ならびに／もしくは、直接の無線能力を有していないか、または、このような無線能力は、データを取得する目的に使用されない。このような実施形態において、通信ネットワーク１０６は、第一のコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャ（および／または第二のコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャ）の測定を、装置１０２および装置１０４からデータ収集装置２００および／または発見システム２５０に通信するために使用され得

る。ネットワーク１０６の例として、限定されないが、ワールドワイドウェブ（ＷＷＷ）、インターネット、ならびに／または、携帯電話ネットワーク、ローカルエリアネットワーク（ＬＡＮ）、および／もしくはメトロポリタンエリアネットワーク（ＭＡＮ）などの無線ネットワーク、ならびに、無線通信による他の装置が挙げられる。無線通信は、複数の通信規格、プロトコルおよび技術のいずれかを任意で使用し、限定されないが、移動通信用汎用システム（Ｇｌｏｂａｌ Ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ Ｍｏｂｉｌｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ）（ＧＳＭ）、拡張データＧＳＭ環境（Ｅｎｈａｎｃｅｄ Ｄａｔａ ＧＳＭ Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔ）（ＥＤＧＥ）、高速ダウンリンクパケットアクセス（ｈｉｇｈ－ｓｐｅｅｄ ｄｏｗｎｌｉｎｋ ｐａｃｋｅｔ ａｃｃｅｓｓ）（ＨＳＤＰＡ）、高速アップリンクパケットアクセス（ｈｉｇｈ－ｓｐｅｅｄ ｕｐｌｉｎｋ ｐａｃｋｅｔ ａｃｃｅｓｓ）（ＨＳＵＰＡ）、エボリューションデータオンリー（ＥＶ－ＤＯ）、ＨＳＰＡ、ＨＳＰＡ＋、デュアルセルＨＳＰＡ（ＤＣ－ＨＳＰＤＡ）、ロングタームエボリューション（ＬＴＥ）、近距離無線通信（ｎｅａｒ ｆｉｅｌｄ ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎ）（ＮＦＣ）、広帯域符号分割多重アクセス（ｗｉｄｅｂａｎｄ ｃｏｄｅ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ａｃｃｅｓｓ）（Ｗ－ＣＤＭＡ）、符号分割多重アクセス（ｃｏｄｅ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ａｃｃｅｓｓ）（ＣＤＭＡ）、時間分割多元アクセス（ｔｉｍｅ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｍｕｌｔｉｐｌｅ ａｃｃｅｓｓ）（ＴＤＭＡ）、Ｂｌｕｅｔｏｏｔｈ、無線フィデリティ（Ｗｉ－Ｆｉ）（例えば、ＩＥＥＥ８０２．１１ａ、ＩＥＥＥ８０２．１１ａｃ、ＩＥＥＥ８０２．１１ａｘ、ＩＥＥＥ８０２．１１ｂ、ＩＥＥＥ８０２．１１ｇ、および／もしくはＩＥＥＥ８０２．１１ｎ）、ボイスオーバーインターネットプロトコル（ＶｏＩＰ）、Ｗｉ－ＭＡＸ、電子メール用プロトコル（例えば、インターネットメッセージアクセスプロトコル（ＩＭＡＰ）、および／もしくはポストオフィスプロトコル（ＰＯＰ））、インスタントメッセージング（例えば、エクステンシブルメッセージングおよびプレゼンスプロトコル（ｅｘｔｅｎｓｉｂｌｅ ｍｅｓｓａｇｉｎｇ ａｎｄ ｐｒｅｓｅｎｃｅ ｐｒｏｔｏｃｏｌ）（ＸＭＰＰ）、インスタントメッセージングおよびプレゼンス利用拡張向けセッション開始プロトコル（Ｓｅｓｓｉｏｎ Ｉｎｉｔｉａｔｉｏｎ Ｐｒｏｔｏｃｏｌ ｆｏｒ Ｉｎｓｔａｎｔ Ｍｅｓｓａｇｉｎｇ ａｎｄ Ｐｒｅｓｅｎｃｅ Ｌｅｖｅｒａｇｉｎｇ Ｅｘｔｅｎｓｉｏｎｓ）（ＳＩＭＰＬＥ）、インスタントメッセージングおよびプレゼンスサービス（Ｉｎｓｔａｎｔ Ｍｅｓｓａｇｉｎｇ ａｎｄ Ｐｒｅｓｅｎｃｅ Ｓｅｒｖｉｃｅ）（ＩＭＰＳ））、ならびに／もしくは、ショートメッセージサービス（ＳＭＳ）、または、本開示の出願日までにまだ開発されていない通信プロトコルを含む、任意の他の好適な通信プロトコルが挙げられる。

【０２３９】

システム４８の他のトポロジーは、可能である。例えば、通信ネットワーク１０６に依存しないで、１つまたは複数の装置１０２および１つまたは複数の装置１０４は、情報を直接的にデータ収集装置２００および／または発見システム２５０に無線伝送し得る。さらに、データ収集装置２００および／または発見システム２５０は、携帯可能電子装置、サーバコンピュータを構成し得るか、または、実際に、ネットワークで互いにリンクされるいくつかのコンピュータを構成し得るか、または、クラウドコンピューティングコンテキストで仮想マシンであり得る。このように、図１３で示される例示的なトポロジーは、当業者が容易に理解するように、本開示の実施形態の特質を記載する役割を果たすだけである。

【０２４０】

図１４Ａを参照して、典型的な実施形態において、発見システム２５０は、１つまたは複数のコンピュータを含む。図１４Ａでの例証を目的として、発見システム２５０は、対象をスクリーニングして処置レジメンに応答する可能性を決定するための機能の全てを含む、単一のコンピュータとして表される。しかし、本開示はそれに限定されない。いくつかの実施形態において、対象をスクリーニングして、対象が所与の診断を有する可能性、対象が処置に応答する可能性、対象が発作を有する可能性、対象が処置を必要とする可能

性、対象が特定の治療剤に応答する可能性、または、対象が治療剤の投与量を調節する可能性を有するかを決定する機能は、任意の数のネットワーク化されたコンピュータにわたって広がる、および／または、いくつかのネットワーク化されたコンピュータの各々に存在する、および／または、通信ネットワーク１０６にわたってアクセス可能な遠隔地での１つまたは複数の仮想マシン上にホストされる。当業者は、広範囲の異なるコンピュータトポロジーのいずれも、適用のために使用され、このようなトポロジー全ては、本開示の範囲内であることが理解されよう。

【０２４１】

図１４Ａに関して、上記のことに留意すると、対象をスクリーニングするための例示的な発見システム２５０は、（ＣＰＵの）１つまたは複数の処理ユニット２７４、ネットワークまたは他の通信インターフェース２８４、メモリ１９２（例えば、ランダムアクセスメモリ）、必要に応じて１つまたは複数のコントローラー２８８によりアクセスされる１つまたは複数の磁気ディスク記憶装置および／または持続性装置２９０、前述のコンポーネントを相互に接続するための１つまたは複数の通信バス２１３、ディスプレイ２８２および入力２８０を含むユーザインターフェース２７８（例えば、キーボード、キーパッド、タッチスクリーン）、ならびに、前述のコンポーネントを給電するための電源２７６を含む。いくつかの実施形態において、メモリ１９２のデータは、キャッシュなどの公知のコンピューティング技術を使用する不揮発性メモリ２９０とシームレスに共有される。いくつかの実施形態において、メモリ１９２および／またはメモリ２９０は、中央処理装置２７４に対して遠隔に位置される大量記憶装置を含む。すなわち、メモリ１９２および／またはメモリ２９０に記憶されるいくつかのデータは、実際に、発見システム２５０の外部であるが、ネットワークインターフェース２８４を使用するインターネット、イントラネット、またはネットワークの他の形態、もしくは電子ケーブル（図１３の要素１０６として示される）にわたる発見システム２５０により電気的にアクセスされ得るコンピュータ上にホストされ得る。本明細書に記載される通り、スクリーニングは、任意の数の方法、すなわち、ｉ）診断の可能性を決定するために対象をスクリーニングする方法、ｉｉ）対象が将来発作を有する可能性を決定するために対象をスクリーニングする方法、ｉｉｉ）対象が処置レジメンを開始する必要がある可能性をスクリーニングする方法、ｉｖ）対象が処置レジメンもしくは治療剤投与量での調節、例えば増加を必要とする可能性をスクリーニングする方法、および／または、ｉｖ）てんかん発作のための処置レジメンにおいて他の治療剤より効果的である特定の治療剤を選択するための方法の一部として行われ得る。本明細書に記載する通り、方法は、過去に一度も発作を有したことがない対象、過去に１つまたは複数の発作を有した対象、過去にてんかん発作のための処置を受けた対象、および、過去にてんかん発作のための処置を一度も受けたことがない対象にも等しく適用可能である。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。

【０２４２】

いくつかの実施形態において、対象をスクリーニングするための発見システム２５０のメモリ１９２は、以下を記憶する：

様々な基本システムサービスを扱うための手順を含む、オペレーティングシステム２０２、

対象をスクリーニングして、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答する可能性が高いかを決定するための、スクリーニングモジュール２０４、

１つまたは複数の対照２０８を含む対照セットであって、各対照が１つまたは複数の分析用シグネチャ２１０を含み、各分析用シグネチャに対して、（ｉ）訓練対照のエンティティからのサンプルから１つまたは複数のバイオマーカー濃度、および（ｉｉ）訓練対照のエンティティ２０８の可能性クラス２１２を含む、対照セット２０６、

複数の検査対象の中、各検査対象２１４に対する分析用シグネチャ２１６を含む検査セットであって、各分析用シグネチャ２１６に対して、（ｉ）対応する検査対象からのサンプルから得られる１つまたは複数のバイオマーカー濃度２１８、および（ｉｉ）検査対

象２１４の可能性クラス２１９を含む、検査セット２１３、
対象をスクリーニングして、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答する可能性（および／または本明細書に記載した任意の他の可能性）が高いかを決定するための、第一階層の訓練されたモデルパネル２１８、
対象をスクリーニングして、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答する可能性（および／または本明細書に記載した任意の他の可能性）が高いかを決定するための、第二階層の訓練された任意のモデルパネル２２０、ならびに
標的対象２２２についての分析用シグネチャを含む、標的対象についてのデータ。

【０２４３】

いくつかの実施形態において、スクリーニングモジュール２０４は、任意のブラウザ（電話、タブレット、ラップトップ／デスクトップ）内でアクセス可能である。いくつかの実施形態において、スクリーニングモジュール２０４は、ネイティブ装置のフレームワーク上で動作し、ＡｎｄｒｏｉｄまたはｉＯＳなどのオペレーティングシステム２０２を動作する発見システム２５０上へのダウンロードに利用できる。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、対照セット２０６は、図２において参照される。いくつかの実施形態において、対象検査セット２１３は、図２において参照される。

いくつかの実施形態において、第一階層の訓練されたモデルパネルは、単一のサポートベクターマシンからなる。いくつかの実施形態において、第一階層の訓練されたモデルパネルは、複数のサポートベクターマシンからなる。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、表２から選択される。いくかの実施形態において、バイオマーカーは、カルビンジン、ＣＲＰ、サイトケラチン－８、エオタキシン、エオタキシン－２、エオタキシン－３、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＣＡＭ－１、ＩＦＮ－γ、ＩＬ－１ａ、ＩＬ－１Ｂ、ＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－５、ＩＬ－７、ＩＬ－６、ＩＬ－１３、ＩＬ－１２、ＩＬ－２３ｐ４０、ＩＬ－１２ｐ７０、ＩＬ－１０、ＩＬ－８、ＩＬ－１５、ＩＬ－１６、ＩＬ－１７Ａ、ＩＰ－１０、ＭＣＰ－１、ＭＣＰ－２、ＭＣＰ－４、Ｍ－ＣＳＦ、ＭＤＣ、ＭＩＦ、ＭＩＰ－１ａ、ＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－５、ＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－９、ネクチン－４、オステオアクチビン、オステオネクチン、ｐ－カドヘリン、ＳＡＡ、ＳＣＦ、ＴＡＲＣ、ＴＮＦ－Ｒ１、ＴＮＦ－Ｒ２、ＴＮＦ－ａ、ＴＮＦ－Ｂ、ＴＲＡＩＬ、ＶＣＡＭ－１、およびＶＥＧＦ－Ａから選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、１つのバイオマーカー、２つのバイオマーカー、３つのバイオマーカー、４つのバイオマーカーなどからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、ＩＣＡＭ－１、ＭＩＰ－１β、ＴＲＡＩＬ、およびＴＮＦ－アルファからなる群から選択される。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６である。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＡＲＣである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６およびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、２つのバイオマーカーは、ＴＡＲＣおよびＴＮＦ－アルファである。いくつかの実施形態において、３つのバイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＴＡＲＣ、およびＴＮＦ－アルファである。いくかの実施形態において、バイオマーカーは、ＭＩＰ－１ＢとＭＩＰ－５、ＭＩＰ－１ＢとＭＭＰ－３、ＭＩＰ－１ＢとＴＮＦ－ａ、エオタキシン－２とＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１ＢとＳＣＦ、ＭＣＰ－４とＭＭＰ－３、ＩＬ－１０とＭＭＰ－３、ＩＬ－１６とＭＩＰ－１Ｂ、ＭＩＰ－１Ｂとネクチン－４、およびＭＩＰ－１Ｂとオステオアクチビンから選択される２つのバイオマーカーである。いくかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬである（図９Ａ－９Ｃ、および図１０Ａ－１０Ｃ）。いくつかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βである（図１１Ａ－１１Ｃ、および図１２Ｃ）。い

くかの実施形態において、バイオマーカーは、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、およびＴＮＦ－Ｒ１である（図１８Ａ－１８Ｃ）。いくかの実施形態において、バイオマーカーは、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、およびＴＮＦ－αである（図２３Ａおよび２３Ｂ）。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、処置レジメンは、以下の群、すなわち、限定されないが、パルセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、ホスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾラミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエクス、エスリカルバゼピンアセテート、エトスクシミド、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに、薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つもしくは複数の治療剤または他の処置選択肢（精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、またはここに記載していない他の治療剤など）を対象に施すステップを含む。いくつかの実施形態において、これは現在開発中およびまたは治験中の薬物および治療剤ならびに方法についてであってよい。いくかの実施形態において、対象は、１つまたは複数の発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、発作を患ったことがない。

【０２４７】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載のプログラムは、比較する前に１つまたは複数のモデルを訓練して、それにより第一階層の訓練されたモデルを形成するための命令をさらに含む。いくつかの実施形態において、訓練することは、複数の訓練対象を表す訓練セットを得るステップであって、複数の訓練対象でのいくつかの訓練対象が、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥを有し、各訓練対象について、訓練セットが、（ｉ）それぞれの訓練対象のサンプルからのコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャ、および、（ｉｉ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの治療剤を提供することがてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥに対して有する効果を含む、訓練セットを得るステップ、ならびに、訓練セットを使用して１つまたは複数のモデルを訓練し、それにより第一階層の訓練されたモデルパネルを形成するステップを含む。いくかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの診断、およびｉｉ）非てんかん、非ＥＳ、非ＮＥＳ、非ＮＳ、非ＰＮＥＳ、または非ＮＥＥの診断を含む。いくかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの個別のまたは比較した診断、およびｉｉ）非てんかん、非ＥＳ、非ＮＥＳ、非ＮＳ、非ＰＮＥＳ、または非ＮＥＥの個別のまたは比較した診断を含む。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答する可能性、およびｉｉ）てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答しない可能性を含む。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）処置に応答する可能性が高い、およびｉｉ）処置に応答する可能性が低い、を含む。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）処置に応答する可能性が高い、およびｉｉ）処置に応答する可能性が低い、からなる。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）発作を有する可能性が高い、およびｉｉ）発作を有する可能性が低い、を含む。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）発作を有する可能性が高い、およびｉｉ）発作を有する可能性が低い、からなる。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）処置を必要とする可能性が高い、およびｉｉ）処置を必要と

する可能性が低い、を含む。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）処置を必要とする可能性が高い、およびｉｉ）処置を必要とする可能性が低い、からなる。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）特定の治療剤を必要とする可能性が高い、およびｉｉ）特定の治療剤を必要とする可能性が低い、を含む。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）特定の治療剤を必要とする可能性が高い、およびｉｉ）特定の治療剤を必要とする可能性が低い、からなる。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）治療剤の投与量変化を必要とする可能性が高い、およびｉｉ）治療剤の投与量変化を必要とする可能性が低い、を含む。いくつかの実施形態において、列挙されたセットのクラスは、ｉ）治療剤の投与量変化を必要とする可能性が高い、およびｉｉ）治療剤の投与量変化を必要とする可能性が低い、からなる。

【０２４８】

いくつかの実施形態において、訓練セットは、列挙されたセットのクラスでの各クラスに対して、異なる複数の訓練対象を含む。いくつかの実施形態において、訓練セットは、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置を提供され、処置に応答した第一のサブセットの対象、および、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置を提供され、処置に応答しなかった第二のサブセットの対象を含む。いくつかの実施形態において、訓練セットは、過去に発作を有した第一のサブセットの対象、および、過去に発作を有していなかった第二のサブセットの対象を含む。いくつかの実施形態において、訓練セットは、過去に処置した第一のサブセットの対象、および、過去に処置しなかった第二のサブセットの対象を含む。

【０２４９】

いくかの実施形態において、訓練セットは、１つまたは複数の対照における１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して変化した１つまたは複数の生物学的サンプルにおける１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を有する第一のサブセットの対象および１つまたは複数の対照における１つまたは複数のバイオマーカーの濃度と比較して変化した１つまたは複数の生物学的サンプルにおける１つまたは複数のバイオマーカーの濃度を有しない第二のサブセットの対象を含む。

【０２５０】

いくかの実施形態において、訓練セットは、ＮＥＳの危険因子、ＮＳの危険因子、ＰＮＥＳの危険因子、またはＮＥＥの危険因子の１つまたは複数を有する第一のサブセットの対象およびＮＥＳの危険因子、ＮＳの危険因子、ＰＮＥＳの危険因子、またはＮＥＥの危険因子の１つまたは複数を有しない第二のサブセットの対象を含み、危険因子は、失業しているかまたは失業歴があること、障害があるかまたは障害歴があること、身体的外傷歴があること、心的外傷歴があること、性的外傷歴があること、心理的外傷歴があること、女性であること、多重アレルギーを有するかまたは多重アレルギー歴があること、心的外傷後ストレス障害を有するかまたは心的外傷後ストレス障害歴があること、大うつ病性障害と診断されているかまたは大うつ病性障害歴があること、１つまたは複数のＢ群パーソナリティ障害を有するかまたはＢ群パーソナリティ障害歴があること、依存性パーソナリティ障害を有するかまたは依存性パーソナリティ障害歴があること、転換性障害を有するかまたは転換性障害歴があること、線維筋痛症を有するかまたは線維筋痛症歴があること、片頭痛を有するかまたは片頭痛歴があること、疼痛を有するかまたは疼痛歴があること、および喘息を有するかまたは喘息歴があることの中から独立に選択される。

【０２５１】

いくつかの実施形態において、処置レジメンは、以下の群、すなわち、限定されないが、パルセベノール、セノバメート、ガナキソロン、フェニトイン、ホスフェニトイン、ミダゾラム、プレガバリン、アセタゾラミド、メトスクシミド、エトトイン、ピラセタム、ニトラゼパム、パラアルデヒド、スチリペントール、ビガバトリン、ブリバラセタム、ペランパネル、ルフィナミド、ルラシドンＨＣｌ、カルバマゼピン、クロバザム、クロナゼパム、ジアゼパム、ジバルプロエクス、エスリカルバゼピンアセテート、エトスクシミド

、エゾガビン、フェルバメート、ガバペンチン、ラコサミド、ラモトリギン、レベチラセタム、ロラゼパム、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、プリミドン、チアガビン、トピラメート、バルプロ酸、ゾニサミド、カンナビスに基づく薬物、ならびに、薬学的に許容されるそれらの塩、プロドラッグ、および誘導体からなる群を含む群から選択される１つまたは複数の治療剤または他の処置選択肢（精神療法、認知療法、行動療法、標準的なメディカルケア、またはここに記載していない他の治療剤など）を対象に施すステップを含む。いくつかの実施形態において、これは現在開発中およびまたは治験中の薬物および治療剤ならびに方法についてであってよい。いくつかの実施形態において、対象は、１つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、２つの発作を患っている。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。

【０２５２】

図１４Ｂを参照して、いくつかの実施形態において、標的対象２２２は、１つまたは複数のバイオマーカー濃度３０４を含む、第一のコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャ３０２を有する。例えば、いくつかの実施形態において、第一のコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャ３０２は、表２で提供される１つまたは複数のバイオマーカーに対する１つまたは複数のバイオマーカー濃度を含む。いくつかの実施形態において、標的エンティティ２２２は、別のバイオマーカー濃度３０８を含む、第二のコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャ３０６を有する。本明細書で使用する場合、分析用シグネチャは限定なしに、患者のバイオマーカーの濃度、対照のバイオマーカーの濃度、および／または患者のバイオマーカーの濃度と対照のバイオマーカーの濃度との比を指し得る。

【０２５３】

表２または本明細書に記載した任意の他のバイオマーカーを参照して本明細書に記載される通り、いくつかの実施形態において、バイオマーカー濃度は、（平均値－標準偏差）から（平均値＋標準偏差）として定義した範囲内であり得る。例えば、いくつかの実施形態において、対象（または患者）バイオマーカー濃度として、表２に記載のバイオマーカー濃度は、（発作患者の平均－発作の標準偏差）から（発作患者の平均＋発作の標準偏差）として定義した範囲内であり得る。いくつかの実施形態において、対照のバイオマーカー濃度として、表２に記載のバイオマーカー濃度は、（対照の平均－対照の標準偏差）から（対照の平均＋対照の標準偏差）として定義した範囲内であり得る。

【０２５４】

図１４Ｂを参照して、いくつかの実施形態において、可能性クラシファイア３１０は、単一のクラシファイアである。いくつかの代替の実施形態において、可能性クラシファイア３１０は、複数のサブクラシファイア３１２の複合物である。このような実施形態において、各サブクラシファイア３１２は、入力として、選択バイオマーカー濃度３１４（サブセット）を含む。例えば、いくつかの実施形態において、各バイオマーカー濃度３１４は、第一のコンピュータ読み取り可能な分析用シグネチャのサブセット範囲３０４の１つまたは２つに対応する。いくつかの実施形態において、各可能性クラシファイアは、訓練対照のセット２０６の異なるサブセットを使用して訓練される。本明細書に記載される通り、可能性は、所与の診断を有する可能性が高い、所与の診断を有する可能性が低い、処置に応答する可能性が高い、処置に応答する可能性が低い、発作を有する可能性が高い、発作を有する可能性が低い、処置を必要とする可能性が高い、処置を必要とする可能性が低い、特定の治療剤を必要とする可能性が高い、特定の治療剤を必要とする可能性が低い、治療剤の投与量変更を必要とする可能性が高い、治療剤の投与量変更を必要とする可能性が低い、の１つまたは複数を指す。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、各可能性クラシファイア３１０は、対象検査セット２１３に対する最近傍分析である。すなわち、標的対象２２２からの分析用シグネチャでの選択バイオマーカー濃度サブセット範囲は、第一階層の訓練されたモデルパネル２１８および／または第二階層の訓練されたモデルパネル２２０への入力として役立ち、最近傍分析は、標的対象２２２に対して、検査セット２１２で最も類似の対象を決定するために使用

される。次いで、これらの最も類似の検査対象の可能性クラスは、ポーリングされ、組み合わされて、標的対象２２２に対して第一階層の訓練されたモデルパネル２１８および／または第二階層の訓練されたモデルパネル２２０によって呼び出される可能性クラスを形成する。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、各可能性クラシファイア３１０は、対象検査セット２１３に対する最近傍分析のパネルである。このような実施形態において、パネルでの各最近傍分析は、サブクラシファイア３１２である。このような実施形態において、標的対象２２２からの分析用シグネチャ３０２／３０６での選択バイオマーカー濃度範囲３１４は、各サブクラシファイア３１２への入力として役立ち、最近傍分析は、標的対象２２２に対して、対象検査セット２１３で最も類似のエンティティを決定するために、各サブクラシファイア３１２により使用される。次いで、これらの最も類似の検査対象の可能性クラスは、ポーリングされ、組み合わされて、標的エンティティ２２２に対して各可能性クラシファイア３１０によって呼び出される可能性クラスを形成する。

【０２５７】

いくつかの実施形態において、第一の訓練されたモデルパネル２１８および／または第二の訓練されたモデルパネル２１８は、人工ニューラルネットワークである。いくつかの実施形態において、第一の訓練されたモデルパネル２１８および／または第二の訓練されたモデルパネル２１８は、線形回帰、非線形回帰、ロジスティック回帰、多変量データ解析、回帰木を使用する分類、潜在変数に対する部分的最小二乗投影、ニューラルネットワークの計算、ベイジアンモデルの計算、一般化加法モデルの計算、サポートベクターマシンの使用、または、ブースティングもしくは適応的ブースティングを含むモデリングである。例えば、Ｄｕｄａら、２００１年、Ｐａｔｔｅｒｎ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ、第２版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｈａｓｔｉｅ、２００３年、Ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ ｏｆ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｌｅａｒｎｉｎｇ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；および、Ａｇｒｅｓｔｉ、１９９６年、Ａｎ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｃａｔｅｇｏｒｉｃａｌ Ｄａｔａ Ａｎａｌｙｓｉｓ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照し、それぞれは、このような目的のために、参照により本明細書に組み込まれている。

【０２５８】

いくつかの実施形態において、第一の訓練されたモデルパネル２１８および／または第二の訓練されたモデルパネル２１８は、複数のサブクラシファイア３１２を含み、各サブクラシファイアは、人工ニューラルネットワークである。いくつかの実施形態において、第一の訓練されたモデルパネル２１８および／または第二の訓練されたモデルパネル２１８は、複数のサブクラシファイア３１２を含み、各サブクラシファイアは、線形回帰、非線形回帰、ロジスティック回帰、多変量データ解析、回帰木を使用する分類、潜在変数に対する部分的最小二乗投影、ニューラルネットワークの計算、ベイジアンモデルの計算、一般化加法モデルの計算、サポートベクターマシンの使用、または、ブースティングもしくは適応的ブースティングを含むモデリングである。例えば、Ｄｕｄａら、２００１年、Ｐａｔｔｅｒｎ Ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ、第２版、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；Ｈａｓｔｉｅ、２００３年、Ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ ｏｆ Ｓｔａｔｉｓｔｉｃａｌ Ｌｅａｒｎｉｎｇ、Ｓｐｒｉｎｇｅｒ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ；および、Ａｇｒｅｓｔｉ、１９９６年、Ａｎ Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｃａｔｅｇｏｒｉｃａｌ Ｄａｔａ Ａｎａｌｙｓｉｓ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ、Ｎｅｗ Ｙｏｒｋを参照し、それぞれは、このような目的のために、参照により本明細書に組み込まれている。このような実施形態において、サブクラシファイアは、組み合わされて、第一の訓練されたモデルパネル２１８および／または第二の訓練されたモデルパネル２１８それぞれに対する最終値を形成する。

【０２５９】

いくつかの実装において、標的対象をスクリーニングして、所与の診断を有する可能性

が高いか、および／またはてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答する可能性が高いかを決定するための発見システム２５０の上記の同定されたデータ要素またはモジュールの１つまたは複数は、前述のメモリ装置の１つまたは複数に記憶させ、上述の機能を実行するための１セットの命令に対応する。上記のデータ、モジュール、またはプログラム（例えば、命令セット）は、別のソフトウェアプログラム、手順、またはモジュールとして実装される必要はなく、ゆえに、様々なサブセットのこれらのモジュールは、合わせ得るか、または様々な実装で再編成され得る。いくつかの実装において、メモリ１９２および／または２９０は、サブセットのモジュールおよび上記のデータ構造を任意で記憶する。さらに、いくつかの実施形態において、メモリ１９２および／または２９０は、追加的なモジュールおよび上述されないデータ構造を記憶する。本明細書に記載される通り、対象をスクリーニングすることは、任意の数の方法、すなわち、ｉ）将来、対象が発作を有する可能性を決定するために、対象をスクリーニングする方法、ｉｉ）対象が処置レジメンを開始する必要がある可能性をスクリーニングする方法、ｉｉｉ）対象が、処置レジメンもしくは治療剤投与量での、調節、例えば増加を必要とする可能性をスクリーニングする方法、および／または、ｉｖ）てんかん発作のための処置レジメンにおいて他の治療剤より効果的である特定の治療剤を選択するための方法の一部として行われ得る。本明細書に記載する通り、方法は、過去に一度も発作を有したことがない対象、過去に１つまたは複数の発作を有した対象、過去にてんかん発作のための処置を受けた対象、および、過去にてんかん発作のための処置一度も受けなかった対象にも等しく適用可能である。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。

【０２６０】

いくつかの実施形態において、標的対象をスクリーニングして、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答する可能性が高いかを決定するための発見システム２５０は、スマートフォン（例えば、ｉＰｈｏｎｅ（登録商標））、ラップトップ、タブレットコンピュータ、デスクトップコンピュータ、または、電子装置の他の形態（例えば、ゲームコンソール）である。いくつかの実施形態において、発見システム２５０は、可動性ではない。いくつかの実施形態において、発見システム２５０は、可動性である。

【０２６１】

いくつかの実施形態において、発見システム２５０は、タブレットコンピュータ、デスクトップコンピュータ、または、他の形態、または、有線または無線ネットワーク装置である。いくつかの実施形態において、発見システム２５０は、図１２または図１３に示される発見システム２５０で見られる、回路、ハードウェアコンポーネント、およびソフトウェアコンポーネントのいずれかまたは全てを有する。簡潔さおよび明確さのために、発見システム２５０の少数の可能なコンポーネントのみが、発見システム２５０にインストールされている追加的なソフトウェアモジュールをより強調するために、示されている。

【０２６２】

標的対象をスクリーニングしてんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答する可能性を決定するためのシステム４８の詳細は、ここで開示してきたが、標的対象をスクリーニングして、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥの処置に応答する可能性が高いかを決定するための方法の態様についての詳細は、下記に開示される。本明細書に記載される通り、対象をスクリーニングすることは、任意の数の方法、すなわち、ｉ）将来、対象が発作を有する可能性を決定するために、対象をスクリーニングする方法、ｉｉ）対象が処置レジメンを開始する必要がある可能性をスクリーニングする方法、ｉｉｉ）対象が、処置レジメンもしくは治療剤投与量での、調節、例えば増加を必要とする可能性をスクリーニングする方法、ｉｖ）対象をスクリーニングして、対象が所与の診断を有する可能性を決定する方法、および／またはｖ）てんかん発作のための処置レジメンにおいて他の治療剤より効果的である特定の治療剤を選択するための方法の一部として行われ得る。本明細書に記載する通り、方法は、過去に一度も発作を有したことがない対象、過去に１つまたは複数の発作を有した対象、過去にてんかん発

作のための処置を受けた対象、および、過去にてんかん発作のための処置を一度も受けなかった対象にも等しく適用可能である。いくつかの実施形態において、対象は、ヒト対象である。

【０２６３】

いくつかの実施形態において、装置１０４は、当技術分野で公知のいくつかの方法のいずれかにより血漿で定量化されるバイオマーカーの存在量、レベル、または濃度を得て、特定の手順は、本明細書の実施形態で限定されない。いくつかの実施形態において、対照２０８の分析用シグネチャ２１０、検査対象２１４の分析用シグネチャ２１６、および／また、標的対象の分析用シグネチャ３０２もしくは３０６は、当技術分野で公知の任意の方法を使用して得られる。例えば、ＥＬＩＳＡ、間接ＥＬＩＳＡ、サンドイッチＥＬＩＳＡ、競合Ｅｌｉｓａ、ならびに、マルチプルおよびポータブル（Ｍ＆Ｐ）ＥＬＩＳＡは、使用され得る。検出される抗原（ポリペプチドまたはマーカー）に特異的なプローブは、市販され得るか、または、当技術分野で公知の技術により設計され得、様々な捕捉抗体および検出抗体は、当業者によりバイオマーカーを検出するために使用され得る。シングルプローブおよびマルチプローブのキットは、商業的供給業者、例えばＭｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙから入手可能である。これらのキットは、本明細書の実施例において参照されるキットを含む。個別に、もしくは、線形単位もしくは対数単位を使用する任意の組合せにおいて、または、線形単位もしくは対数単位の比を使用することにより、個体の測定は行われ、分析され得る。線形単位または対数単位の比の逆数もまた使用され得る。

【実施例】

【０２６４】

ここで、上述とともに、本発明のある特定の実施形態を制限しない一様式で説明する、以下の実施例を参照する。これらの実施例は、例証だけを目的としたものであり、本明細書に包含される本開示は、これらの例に限定されるものとして決して解釈してはならず、むしろ、本明細書で提供する教示の結果として明白になるあらゆる変更形態が包含されると解釈すべきである。

【０２６５】

実施例１および２：患者の人口統計およびバイオマーカーデータ：てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳおよび対照（健常）

遡及的解析により、ＮＥＳ患者３３名の登録を確認した。ビデオＥＥＧにより、てんかん様の放電が発作の臨床症状と相関しないことを確認した。７５サンプルを採取した。事象の２４時間以内に採取した９サンプルを、詳細なプロテオーム解析のために選択した。

【０２６６】

等価の解析により、ＥＳ患者５５名の登録を確認した。ビデオＥＥＧにより、てんかん様の放電が発作の臨床症状と相関することを確認した。１５９サンプルを採取した。事象の２４時間以内に採取した３２サンプルを、詳細なプロテオーム解析のために選択した。

【０２６７】

患者の人口統計を表１にまとめる。人口統計は、患者の総数、得られたサンプルの数、および各群の平均年齢を示し、ならびに各カテゴリーの、患者の割合も示す。キー診断パラメータで分析されるバイオマーカーを表２に示す。これらのバイオマーカーは、発作か否か、および、てんかん、ＥＳ、ＮＥＳ、ＮＳ、ＰＮＥＳ、またはＮＥＥか否かの判定に対して、単独でまたは組み合わせて、使用され得る。加えて、これらのバイオマーカーは、アルゴリズム決定用の基礎として役立つ。

【０２６８】

【表１】

表１．患者の人口統計

		NES/NS/PNES	ES
	患者	9	23
	サンプル	9	31
年齢（%）	<18	0	0
	18-29	22.2	21.7
	30-44	22.2	34.8
	45-59	55.6	30.4
	>59	0	13.0
性別（%）	男性	22.2	34.8
	女性	77.8	65.2
ＡＥＤの数（%）	0	44.4	8.7
	1	44.4	21.7
	2	11.1	34.8
	3+	0	34.8
発作の分類（%）	焦点性	0	87.0
	全身性	0	13.0

【０２６９】

【表２】

表２．バイオマーカー濃度およびＰ値

	NES n=8		発作 n＝32		対照 n＝29		NESおよび対照の組合せ		P値			
	Conc	Std	Conc	Std	Conc	Std	Conc	Std	NES－発作	(nes－対照)－発作	対照－NES	対照－発作
ICAM-1	512.8889	144.8485	377.1875	78.13867	432.8448	100.8288	6.52E+02	1.18E+02	1.88E-06	3.25E-05	0.031668	0.000526
TNF-B	0.338444	0.119624	0.207829	0.130816	0.307637	0.080504	0.265831	0.056995	0.001331	0.003189	0.068427	0.007178
IL-17A	2.847111	2.226234	1.569323	1.22431	2.138362	3.301191	2.308933	3.09246	0.005151	0.130574	0.463878	0.302346
MMP-9	81.86111	52.96973	54.83594	34.12042	59.46897	26.7769	64.77237	38.08801	0.01327	0.10086	0.021304	0.412921
IL-12-IL-23	187.0833	138.5025	128.8719	72.88497	165.6741	52.41984	155.4816	83.36843	0.026778	0.048688	0.067081	0.153891
IL-12p70	0.30686	0.250831	0.184393	0.156949	0.157983	0.147639	0.197865	0.152931	0.038857	0.70274	0.02966	0.424121
IL-15	2.415	0.325	2.850313	0.857975	2.70931	0.584489	2.639605	0.548988	0.088802	0.083454	0.047985	0.299756
MMP-3	6.376667	2.806447	9.815781	6.005316	13.08523	5.586556	11.49711	5.81551	0.002802	0.040854	8.86E-05	0.000758
MIP-1B	58.67778	20.05538	73.09375	28.50345	57.28448	37.64435	57.61447	34.43558	0.051734	0.005145	0.882746	0.310267
IL-16	234.5667	242.9542	165.2859	64.83281	274.9017	136.1033	265.3487	1.71E+02	0.054677	2.53E-08	0.368623	9.62E-08
TRAIL	273.5	61.70299	222.5938	106.7816	308.9655	103.5103	300.0921	9.65E+01	0.07053	1.85E-05	0.154306	1.81E-05
IP-10	580.3889	722.8469	345.0938	415.1703	385.0517	178.7898	400.7895	396.6679	0.084843	0.42265	0.027989	0.999414
VCAM-1	666.3583	172.4152	590.5469	157.9396	558.6897	124.4819	582.6579	145.049	0.085664	0.760384	0.004644	0.197764
エオタキシン	108.1556	50.78709	128.6422	56.31261	149.0879	96.46218	138.2092	89.96322	0.090959	0.465155	0.059623	0.154786
MDC	1246.444	493.5728	1038.969	458.9308	1072.741	401.3643	1113.882	431.3121	0.103761	0.325383	0.139177	0.569994
TNF-RI	2.802222	0.404743	2.25875	0.643573	2.230172	0.862227	2.176184	0.78457	0.120569	0.518328	0.287749	0.850538
SAA	7.055	5.267595	34.50641	82.07873	5.844862	4.349356	6.131474	4.612262	0.165119	0.008338	0.337305	0.999632
CRP	5.669389	5.527365	16.07656	33.42981	4.272276	3.492142	4.603171	4.110414	0.197471	0.0033	0.212972	0.009834
MIP-5	8.055556	5.646794	7.407969	1.82761	6.872241	2.161078	7.1525	2.639462	0.310864	0.517516	0.095104	0.16406
M-CSF	30.46111	13.96468	25.52	19.41859	15.22207	12.95846	18.83132	14.70757	0.323315	0.02881	6.88E-05	0.001684
MCP-2	25.85	7.366384	29.42726	16.86841	21.50172	11.19035	22.53158	10.58247	0.389803	0.008279	0.131222	0.003441
GM-CSF	0.188878	0.158172	0.159305	0.117471	0.272498	0.293855	0.250363	0.26858	0.396578	0.01684	0.260404	0.008794
IL-1a	8.366667	2.015002	10.81406	32.22915	19.23776	52.09315	15.71566	45.95556	0.404669	0.477451	0.235968	0.284191
エオタキシン-3	15.01611	7.674103	13.48594	6.417114	23.03436	31.23795	21.40384	27.62382	0.404669	0.881537	0.264566	0.816834
IL-8	10.92556	16.12419	8.568906	7.493073	5.842069	1.933365	7.046868	8.312085	0.409224	0.233099	0.023452	0.006389
オステオネクチン	106.8222	114.0432	129.2725	159.8244	83.8069	64.65978	89.25789	79.79154	0.457102	0.81527	0.281274	0.997883
IFN-γ	3.747778	1.755725	14.05687	50.0129	6.514607	12.95073	9.841595	13.36407	0.474152	0.254792	0.375768	0.363317
MMP-1	1.623278	2.130671	1.918211	2.176432	2.139414	2.430528	2.017171	2.373117	0.615648	0.830328	0.426937	0.598881
IL-6	1.697722	1.116263	2.289694	5.621527	0.95519	0.75	1.131053	0.967771	0.662131	0.081357	0.082983	0.077971
サイトケラチン8	9.192778	8.355213	10.48323	13.066	8.425172	9.705347	8.606974	9.408776	0.696731	0.332913	0.766119	0.335986
エオタキシン-2	1405.444	851.2961	1536.75	1295.223	1302.948	969.1747	1327.224	961.5746	0.702863	0.288643	0.692032	0.283429
IL-7	7.306444	8.479273	8.079469	7.604452	3.760897	3.920956	4.600632	5.567516	0.714753	0.902582	0.918004	0.990101
MCP-1	94.13333	28.3207	97.22969	34.23722	101.5517	21.99256	99.79474	23.8043	0.729456	0.606359	0.254901	0.417571
IL-1B	0.14822	0.143756	0.130297	0.087496	0.694386	0.499077	0.35035	0.427823	0.734316	0.885137	0.198957	0.006813
VEGF-A	62.43333	50.32791	66.90156	48.26489	77.83069	86.03752	74.17692	79.32173	0.736123	0.525826	0.478778	0.387891
IL-2	0.214483	0.060968	0.230718	0.207567	0.299171	0.286791	0.277394	0.25473	0.75261	0.273758	0.230061	0.160026
MCP-4	131.9389	135.5062	123.7	83.97068	73.80345	50.8257	87.57237	83.25422	0.755563	0.812547	0.089208	0.500166
IL-10	0.409444	0.23798	0.387581	0.223146	1.422448	5.081355	1.182526	4.461363	0.762502	0.159951	0.40679	0.109341
TNF-RII	3714.444	780.7882	3622.063	1226.307	3685.172	1537.959	3692.105	1466.549	0.765639	0.765275	0.94255	0.810514
MIF	72413.22	77739.84	78048.47	71784.37	49578.24	63932.04	54986.53	68153.21	0.777128	0.057413	0.219632	0.026064
IL-5	0.48875	0.263758	0.454629	0.433549	0.686595	0.389318	0.582885	0.328585	0.800476	0.083919	0.17973	0.032884
SCF	42.39444	9.291462	43.65484	15.88536	44.51897	12.35606	44.01579	13.73779	0.852906	0.321237	0.508804	0.278771
カルビンジン	0.242111	0.105492	0.24845	0.15132	0.279931	0.136104	0.270074	0.130504	0.859632	0.349476	0.288993	0.234589
P型カドヘリン	17.565	7.216435	17.27563	8.439311	22.12534	7.822342	21.04526	7.924006	0.871884	0.06288	0.031158	0.000366
IL-13	1.122444	0.819108	1.178667	1.478646	0.604487	0.439284	0.793939	0.602313	0.91739	0.1178	0.025368	0.065159
TARC	172.6278	264.4871	177.7256	184.0786	64.12069	50.2942	89.81974	143.619	0.926683	0.802888	0.004667	1.86E-05
ネクチン-4	1077.278	276.6054	1084.725	331.535	978.8276	327.5409	1002.908	319.0007	0.931814	0.146118	0.263478	0.086725
TNF-a	2.3	0.530838	2.275953	1.293614	2.895345	1.098747	2.754342	1.02573	0.939515	0.618736	0.631643	0.08828
MIP-1a	16.19833	5.688811	16.30984	6.403405	86.78466	378.0912	70.06084	331.6683	0.948014	0.218708	0.436975	0.145824
オステオアクチビン	19.92778	2.971682	19.85938	4.809259	23.18621	5.277161	22.41447	5.026265	0.954973	0.802684	0.015962	0.000448
IL-4	0.027864	0.017298	0.027929	0.024496	0.026522	0.016784	0.027133	0.017008	0.99312	0.884475	0.840091	0.842302

【０２７０】

実施例３：記述的統計学：Ｋｏｌｍｏｇｏｒｏｖ－Ｓｍｉｒｎｏｖ

全てのバイオマーカーの記述的統計学Ｋｏｌｍｏｇｏｒｏｖ－Ｓｍｉｒｎｏｖを図３に示す。

【０２７１】

実施例４：サンプルコホートを比較するボックスプロット

サンプルコホートを比較するボックスプロットを図５Ａ－図６Ｙに示す（図５Ａ：カルビンジン、図５Ｂ：ＣＲＰ、図５Ｃ：サイトケラチン－８、図５Ｄ：エオタキシン、図５Ｅ：エオタキシン－２、図５Ｆ：エオタキシン－３、図５Ｇ：ＧＭ－ＣＳＦ、図５Ｈ：ＩＣＡＭ－１、図５Ｉ：ＩＦＮ－γ、図５Ｊ：ＩＬ－１ａ、図５Ｋ：ＩＬ－Ｂ、図５Ｌ：Ｉ

Ｌ－２、図５Ｍ：ＩＬ－４、図５Ｎ：ＩＬ－５、図５Ｏ：ＩＬ－７、図５Ｐ：ＩＬ－６、図５Ｑ：ＩＬ－１３、図５Ｒ：ＩＬ－１２ＸＩＬ－２３ｐ４０、図５Ｓ：ＩＬ－１２ｐ７０、図５Ｔ：ＩＬ－１０、図５Ｕ：ＩＬ－８、図５Ｖ：ＩＬ－１５、図５Ｗ：ＩＬ－１６、図５Ｘ：ＩＬ－１７Ａ、図５Ｙ：ＩＰ－１０、図５Ｚ：ＭＣＰ－１、図６Ａ：ＭＣＰ－２、図６Ｂ：ＭＣＰ－４、図６Ｃ：Ｍ－ＣＳＦ、図６Ｄ：ＭＤＣ、図６Ｅ：ＭＩＦ、図６Ｆ：ＭＩＰ－１ａ、図６Ｇ：ＭＩＰ－１Ｂ、図６Ｈ：ＭＩＰ－５、図６Ｉ：ＭＭＰ－１、図６Ｊ：ＭＭＰ－３、図６Ｋ：ＭＭＰ－９、図６Ｌ：ネクチン－４、図６Ｍ：オステオアクチビン、図６Ｎ：オステオネクチン、図６Ｏ：ｐ－カドヘリン、図６Ｐ：ＳＡＡ、図６Ｑ：ＳＣＦ、図６Ｒ：ＴＡＲＣ、図６Ｓ：ＴＮＦ－ＲＩ、図６Ｔ：ＴＮＦ－ＲＩＩ、図６Ｕ：ＴＮＦ－ａ、図６Ｖ：ＴＮＦ－Ｂ、図６Ｗ：ＴＲＡＩＬ、図６Ｘ：ＶＣＡＭ－１、図６Ｙ：ＶＥＧＦ－Ａ）。

【０２７２】

実施例５：ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子

研究におけるＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の有病率を表３に示す。人口統計、並存疾患、および就業状態を含む報告されたＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子を同定するために、文献調査を実施した。上記の危険因子を確認するために、患者の臨床記録を遡及的に解析した。情報を記録するために標準化された方法を使用しなかったので、報告数が少ないかもしれないことに留意されたい。

【０２７３】

【表３】

表３．研究におけるＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子

	NES/NS/PNES (n=9)	てんかん (n=24)
失業／障害	11% (n=1)	17% (n=4)
大うつ病性障害	44% (n=4)	0%
外傷（ＰＴＳＤ　ｄｘを伴いまたは伴わない、身体的、心的、性的）	67% (n=2)	4% (n=1)
Ｂ群パーソナリティ障害	0%	0%
多重アレルギー	44% (n=4)	13% (n=3)
転換性障害（既往ｄｘ）	22% (n=1)	4% (n=1)
依存性パーソナリティ障害	0%	0%
線維筋痛症	0%	0%
女性（性）	78% (n=7)	67% (n=16)

【０２７４】

実施例６：ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の有病率

ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の有病率を表４および図７に示す。

【０２７５】

【表４】

表４．ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の有病率

	NES/NS/PNES (n=9)	てんかん (n=24)
１＋危険因子	100% (n=9)	75% (n=18)
２＋危険因子	89% (n=8)	25% (n=6)
３＋危険因子	63% (n=5)	4% (n=1)
４危険因子	25% (n=2)	0%

【０２７６】

実施例７：診断アルゴリズム－ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の合計

診断アルゴリズム－ＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の合計を図６に示す。各患者について確認した危険因子の数を合計し、ロジスティック回帰を用いる診断アルゴリズムを創成するために用いた。

【０２７７】

実施例８：診断アルゴリズム－ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ

診断アルゴリズム－ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬを図７に示す。マルチプレックス化ＥＬＩＳＡを用いてＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬについての血漿タンパク質濃度を決定し、ロジスティック回帰を用いる診断アルゴリズムと組み合わせた。注、ＥＳ３２サンプル中３１サンプルをアルゴリズムの改良のために用いた。不十分なサンプルは、１つのサンプルについてＴＲＡＩＬの試験に使用可能であった。

【０２７８】

実施例９：診断アルゴリズム－ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、リスクの合計

診断アルゴリズム－ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、リスクの合計を図８に示す。ロジスティック回帰を用いてＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、およびＴＲＡＩＬのタンパク質濃度と患者のＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳ危険因子の合計を組み合わせて診断アルゴリズムを生成した。注、ＥＳ３２サンプル中３１サンプルをアルゴリズムの改良のために用いた。不十分なサンプルは、１つのサンプルについてＴＲＡＩＬの試験に使用可能であった。

【０２７９】

実施例１０：診断アルゴリズム－ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、ＭＩＰ－１β

診断アルゴリズム－ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、ＭＩＰ－１βを図９に示す。ロジスティック回帰を用いてＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βのタンパク質濃度を組み合わせて診断アルゴリズムを生成した。注、ＥＳ３２サンプル中３１サンプルをアルゴリズムの改良のために用いた。不十分なサンプルは、１つのサンプルについてＴＲＡＩＬの試験に使用可能であった。

【０２８０】

実施例１１：診断アルゴリズム：ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、ＭＩＰ－１β、リスクの合計

診断アルゴリズム：ＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、ＭＩＰ－１β、リスクの合計を図１０に示す。ロジスティック回帰を用いてＩＬ－１６、ＩＣＡＭ－１、ＴＲＡＩＬ、およびＭＩＰ－１βのタンパク質濃度と患者のＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子の合計を組み合わせて診断アルゴリズムを生成した。注、ＥＳ３２サンプル中３１サンプル

をアルゴリズムの改良のために用いた。不十分なサンプルは、１つのサンプルについてＴＲＡＩＬの試験に使用可能であった。

【０２８１】

実施例１２：同時に起こる炎症関連疾患の存在下における心因性非てんかん発作とてんかん発作との区別

心因性非てんかん発作（ＰＮＥＳ）とてんかん発作（ＥＳ）とを階層化する診断アルゴリズムを同定した。ＥＥＧで確認されたＥＳ事象（ｎ＝３１）とＰＮＥＳ事象（ｎ＝２５）を罹患した患者からサンプルを収集した。ＭＳＤプラットフォーム上で操作する５１タンパク質パネルのマルチプレックス化ＥＬＩＳＡを用いてサンプルを分析した。タンパク質は免疫応答関連マーカーから選択した。標準的な記述的統計学の方法を用いて、コホート間のタンパク質濃度の相違を解析した。２種から６種のタンパク質の組合せの網羅的な検索（即ち全ての組合せ）を用いて診断アルゴリズムを改良し、最も性能の良いアルゴリズムを選択した。アルゴリズムを改良するために用いた患者の医療記録を解析することによって、同時に起こる炎症関連疾患またはＮＳＡＩＤの使用に関連するアルゴリズムの性能を解析した。

【０２８２】

実施例１３：バイオマーカーの同定

２４０名の外来患者および１３１名の入院患者から全部で６１５サンプルを収集した。対象は男性および女性、年齢１８～８２歳であり、多数の人種および民族（例えばアフリカ系アメリカ人、ヒスパニック）を代表しており、認知的にインフォームドコンセントを与えることができた。連続的ビデオＥＥＧモニタリングを受けている入院患者：数名は診断されていない事象の長く続く経歴を有し、証明されていないがしばしば発作があると推定された。他の患者は最近の発症事象を有していた。多くの患者（１００／１３１）は抗てんかん薬物で処置されていた。患者には入院中、毎朝１本の血液サンプルを提供するように依頼した。事象の１分後から７２時間以上までの血液サンプルを分析のために収集し、遠心分離して血漿を単離した。

【０２８３】

外来患者は、てんかんまたは非てんかんとしての事象の診断をまだ有していなかった。数名の患者は脳外傷の既往、他は海馬硬化症、他は正常な脳の造影、および１例は特発性全身性てんかんがあり、不均一な群からなっていた。患者の最初の診察時に単一の血液サンプルが提供された。発作および／またはてんかんが末梢循環バイオマーカーの測定可能な変化を強化するという仮説を検討するため、ＥＥＧで確認されたてんかん発作（ｎ＝３１）または心因性非てんかん発作（ｎ＝２５）を有する患者から２４時間以内に採血したサンプルを試験のために選択した。

【０２８４】

【表５】

表５．コホート人口統計

		ES	PNES
	患者	23	24
	サンプル	31	25
年齢	<18	0	0
	18-29	0.217391	0.25
	30-44	0.347826	0.291667
	45-59	0.304348	0.333333
	>59	0.130435	0.125
性別	男性	0.347826	0.208333
	女性	0.652174	0.791667
人種	白色	0.608696	0.541667
	黒色	0.26087	0.333333
	アジア系	0	0
	不明	0.130435	0.125
ＡＥＤの数（%）	0	0.043478	0.291667
	1	0.26087	0.5
	2	0.347826	0.083333
	3+	0.347826	0.125
発作の分類	焦点性	87	
	全身性	13	
発作の頻度（／週）		5.62	

【０２８５】

適応免疫および先天免疫の分野に広がり、炎症を調節するように作用する５１種のタンパク質を、標的プロテオームスクリーニングのために同定した（図１５）。図１６に示すように、ＥＳおよびＰＮＥＳのコホートのタンパク質濃度を、試験したそれぞれのタンパク質について、Ｓｔｕｄｅｎｔのｔ－検定、Ｋｏｌｍｏｇｏｒｏｖ－Ｓｍｉｒｎｏｖ検定、およびＭａｎｎ－Ｗｈｉｔｎｅｙ　Ｕ検定を用いて比較した。

【０２８６】

網羅的な検索を実施して、診断アルゴリズムに一体化したときに最も効率よくＥＳとＰＮＥＳを階層化するタンパク質の組合せを同定した。

最適化の基準は、一個抜き（ＬＯＯ）交差検証、ＬＯＯアルゴリズムのための平均ＡＵＣ、Ｗａｌｄ検定のＰ値を含む。全てのタンパク質は有意な寄与を有するはずである。多重アルゴリズムが上記を満足する場合に、ログ可能性比ｐ値およびプソイドＲ二乗を考慮した。２種から６種のタンパク質の全ての組合せを検定し、全部で１１５万通りの組合せを検定した。検索により、４つのタンパク質、ＴＲＡＩＬ、ＩＣＡＭ－１、ＭＣＰ－２、ＴＮＦ－Ｒ１の組合せが同定された（表６を参照されたい）。図１７Ａおよび１７Ｂに、

タンパク質濃度／タンパク質応答フィンガープリントの比較を示す。図１８Ａ－１８Ｃ：閾値　６２．０、ＡＵＣ　０．９３８７、２６　２、５　２３、感度　０．８３８７０９６７７４１９、特異度　０．９２、ＬＯＯ　真％　８２．１。

【０２８７】

観察されたタンパク質応答はてんかんに特異的である。全身性炎症の場合にはタンパク質濃度の増加が予想されるが、発作に関しては増加と減少の両方が観察される。

【０２８８】

【表６】

表６

ロジット回帰結果

Ｄｅｐ．変数：	診断	観察数：	56
モデル：	ロジット	Ｄｆ残留：	51
方法：	MLE	Ｄｆモデル：	4
日付：	２０１８年7月１１日水曜	プソイドR二乗：	0.5476
時刻：	17:17:12	Ｌｏｇ可能性：	-17.417
収斂：	真	ＬＬ－無：	-38.494
		ＬＬＲ　ｐ値：	1.549e-08

	係数	標準誤差	z	P>|z|	［９５．０%信頼区間］	
TRAIL	-0.0161	0.006	-2.923	0.003	-0.027	-0.005
MCP-2	0.1328	0.055	2.407	0.016	0.025	0.241
ICAM-1	-0.0121	0.005	-2.339	0.019	-0.022	-0.002
TNF-RI	2.5789	1.117	2.308	0.021	0.389	4.769
インターセプト	1.4077	2.433	0.578	0.563	-3.362	6.177

【０２８９】

診断アルゴリズムの開発：二項比例信頼区間－ＡＵＣについてはＷａｌｄ検定、感度および特異度についてはＷｉｌｓｏｎスコア区間を用いることによって、４タンパク質のアルゴリズムの信頼区間を決定した。訓練セット：ＡＵＣ　０．９３９±０．０６３、感度　０．８３９（９５％　ＣＩ：０．６７４－０．９２９）、特異度　０．９２（９５％　ＣＩ：０．７５－０．９７８）。ＬＯＯ交差検証　真％　０．８２１４２８５７１４２９、ＡＵＣ　０．９３９±０．０６３２、Ｓｅ　０．８１３（９５％　ＣＩ：０．６４３　０．９１３）、Ｓｐ　０．９３７（９５％　ＣＩ：０．７７１　０．９８４）。信頼範囲－Ｓｅ－０．２７，．２１３。

【０２９０】

人口統計、並存疾患、および就業状態を含む報告されたＮＥＳ／ＮＳ／ＰＮＥＳの危険因子を同定するために、文献調査を実施した。上記の危険因子を確認するために、患者の臨床記録を遡及的に解析した。情報を記録するために標準化された方法を使用しなかったので、報告数が少ないかもしれないことに留意されたい。

【０２９１】

【表７】

表７

ＰＮＥＳ危険因子	PNES (n=24)	てんかん (n=23)
大うつ病性障害	16% (n=4)	0%
外傷（ＰＴＳＤ　ｄｘを伴いまたは伴わない、身体的、心的、性的）	46% (n=11)	4% (n=1)
Ｂ群パーソナリティ障害	0%	0%
多重アレルギー	42% (n=10)	13% (n=3)
転換性障害（既往ｄｘ）	17% (n=4)	4% (n=1)
依存性パーソナリティ障害	0%	0%
線維筋痛症	8% (n=2)	0%
女性（性）	79% (n=19)	65% (n=15)
片頭痛	25% (n=6)	4% (n=1)
疼痛	29% (n=7)	13% (n=3)
喘息	29% (n=7)	13% (n=3)

【０２９２】

ＰＮＥＳ危険因子の有料率。＊ＥＭＵ入室の間に確認されたＥＳおよびＰＮＥＳを有していた患者を含む。

【０２９３】

【表８】

表８

	PNES (n=24)	てんかん (n=23)
１＋危険因子	96% (n=23)	74% (n=17)
２＋危険因子	92% (n=22)	29% (n=7)*
３＋危険因子	71% (n=17)	13% (n=3)
４＋危険因子	25% (n=6)	4% (n=1)
５危険因子	8% (n=2)	4% (n=1)

【０２９４】

アルゴリズム危険因子の合計＋４タンパク質［「大うつ病性障害」、「ＰＴＳＤ」、「傷害」、「Ｂ群」、「多重アレルギー」、「転換性障害」、「性別」、「線維筋痛症」、「片頭痛」、「疼痛」、「喘息」］　Ｉｐ＝［「ＴＲＡＩＬ」、「ＭＣＰ－２」、「ＩＣＡＭ－１」、「ＴＮＦ－Ｒ１」、「リスクの合計」、「診断」］

【０２９５】

【表９】

表９

Ｄｅｐ．変数：	診断	観察数：	58
モデル：	ロジット	Ｄｆ残留：	52
方法：	MLE	Ｄｆモデル：	5
日付：	２０１８年９月７日金曜	プソイドＲ二乗：	0.7487
時刻：	15:27:48	Ｌｏｇ可能性：	-10.070
収斂：	真	ＬＬ－無：	-40.064
		ＬＬＲ　ｐ値：	1.222e-11

	係数	標準誤差	z	P>|z|	［９５．０%信頼区間］	
TRAIL	-0.0124	0.008	-1.634	0.102	-0.027	0.002
MCP-2	0.2192	0.090	2.437	0.015	0.043	0.396
ICAM-1	-0.0146	0.007	-1.972	0.049	-0.029	-8.9e-05
TNF-RI	3.8373	1.868	2.054	0.040	0.176	7.498
リスク合計	-1.7309	0.728	-2.378	0.017	-3.158	-0.304
インターセプト	0.5512	3.997	0.138	0.890	-7.283	8.385

【０２９６】

閾値　８３．０、ＡＵＣ　０．９８００±０．０３６７、２７　０；４　２５、感度０．８７０９６７７４１９３５（０．７１１４７５９３７４３６９３５７１、０．９４８６５７１５６２５３７０８５）、特異度　１．０（０．８６６８０７７４９０６０９５１４８、０．９９９９９９９９９９９９９９９８９）。

【０２９７】

実施例１４：同時に起こる炎症関連疾患またはＮＳＡＩＤの使用

図１９Ａおよび１９Ｂに、ＥＳおよびＰＮＥＳのコホートに含まれた患者の医療記録を解析することによって検討したＥＳおよびＰＮＥＳのコホートにおける同時に起こる炎症関連疾患およびＮＳＡＩＤの使用の影響を示す。患者の医療記録の遡及的解析により、同時に起こる炎症関連疾患を有する４８名の患者が同定された（てんかん発作罹患２３名、心因発作２５名）。正しい分類には、発作を有する患者および発作を有しない患者が含まれる。１種から６種のタンパク質の組合せの網羅的な検索（即ち全ての組合せ）を用いて診断アルゴリズムを改良し、最も性能の良いアルゴリズムを選択した。アルゴリズムを改良するために用いた患者の医療記録を解析することによって、同時に起こる炎症関連疾患またはＮＳＡＩＤの使用に関連するアルゴリズムの性能を解析した。同時に起こる炎症またはＮＳＡＩＤの使用は、診断アルゴリズムの分類効率に影響しない。ＥｖｏＳｃｏｒｅＤＸは、悪化した兆候または同時に起こる兆候を有する困難な患者におけるてんかん発作の同定に成功している。

【０２９８】

実施例１５：モニタリング用および予測用のアルゴリズムならびに診断を含む、患者のてんかん発作の負担および頻度を評価する方法

概要

定義した期間にわたって定義したまたは望まれる発作の低減を経験した患者を階層化する診断アルゴリズムを開発する。定義した期間にわたって望まれる発作の低減を測定することができる方法は、定義した発明（即ち治療、装置、その他）またはプロトコルの結果であり得る。現在の方法は主観的で、患者が自己報告する発作または活動度に依存しており、これらは発作を見落とすこと、または発作をてんかんとして間違って報告することにより、本質的に不正確であることが知られている。バイオマーカーは定義した期間に測定

することができ、１つまたは複数の時点にわたる発作の負担の変化をモニターする多タンパク質アルゴリズムに活用することができる。バイオマーカーは定義した期間に測定することができ、１つまたは複数の時点にわたる発作の負担の変化を予想する多タンパク質アルゴリズムに活用することができる。さらに、バイオマーカーは定義した期間に測定することができ、患者の個別の疾患状態、および介入が必要か否かを評価するために、１つまたは複数の時点にわたる発作の負担の変化をモニターする多タンパク質アルゴリズムに活用することができる。最後に、バイオマーカーは定義した期間に測定することができ、患者の個別の疾患状態、および介入が必要か否か、および／または介入が奏功しているかを評価するために、任意の所望の低減の閾値、即ち１％、１０％、２０％、またはそれより大きい低減に基づいて、１つまたは複数の時点にわたる発作の負担の変化をモニターする多タンパク質アルゴリズムに活用することができる。介入は、限定されないが、薬物処置、手術、埋め込み可能な装置、食事の変化、行動療法、および心理的カウンセリングを含む、患者の疾患状態を改善させるために行われる任意の活動として定義される。

【０２９９】

さらに、バイオマーカーは定義した期間に測定することができ、介入の効果を決定する予測アルゴリズムに活用することができる。バイオマーカーは定義した期間に測定することができ、介入の効果を決定するために、１つまたは複数の時点にわたる発作の負担の変化を予想する予測アルゴリズムに活用することができる。バイオマーカーは定義した期間に測定することができ、介入の効果を決定するために、１つまたは複数の時点にわたる発作の負担の変化を決定する予測多タンパク質アルゴリズムに活用することができる。バイオマーカーは定義した期間に測定することができ、介入の効果を決定しまたは予想するために、１つまたは複数の時点にわたる発作の負担の変化を決定する予測多タンパク質アルゴリズムに活用することができる。現在または将来の治療薬物についての介入の効果を決定するために、１つまたは複数の時点にわたる発作の負担の変化を決定する予測アルゴリズム。

【０３００】

方法論

発作の頻度の７５％の低減（影響力のある説明）（または他の選択された低減の閾値）によって患者を階層化するモニタリングアルゴリズム、ならびにタンパク質濃度と発作の頻度とを相関させる連続的アルゴリズムを開発する。両方の場合に、時点の間でタンパク質濃度の相対的変化を計算して、アルゴリズムに含まれる情報を最大化する。統計方法は、ＭＡＮＯＶＡまたは対象からの経時的な複数の測定を説明する混合モデルを含む繰り返し測定手法に焦点を置いている。発作頻度の７５％の低減（または他の選択された低減の閾値）を有する患者を階層化するロジスティック回帰または同様の方法を用いて分類アルゴリズムを改良する機械学習および人工知能のアプローチを活用した。簡単には、１つ、２つ、またはそれを超えるタンパク質の全ての組合せを考慮することによって最適の多タンパク質アルゴリズムを発見する網羅的な検索を用いる。それぞれのアルゴリズムの性能は、ＲＯＣ　ＡＵＣ、精度、適合統計、混同行列診断統計、およびｋ分割交差検証アプローチに基づいて評価した。

【０３０１】

タンパク質濃度と発作の頻度または負担との相関を連続関数として評価するモニタリングアルゴリズムも開発することができる。ここでは、１～６種のタンパク質を用いるアルゴリズムの全ての組合せを改良するために、多重回帰解析を用いる。バイアス／分散トレードオフ、信頼区間、および適合統計に基づいて全てのアルゴリズムを評価し、性能が最も良いアルゴリズムを選択する。

【０３０２】

同様の手順を用いて、タンパク質濃度またはタンパク質濃度の変化と発作の頻度または負担によって測定される処置効果との間の相関を評価する予測アルゴリズムを創成した。ロジスティック回帰解析を用いて１～６種のタンパク質を含むアルゴリズムの全ての組合せを改良し、処置応答群と処置不応答群とを階層化する。ここで処置応答は、発作の頻度

または負担の低減として定義する。全てのアルゴリズムをバイアス／分散トレードオフ、信頼区間、および適合統計に基づいて評価し、性能が最も良いアルゴリズムを選択する。アルゴリズムの性能は、保存したデータまたはアルゴリズムの性能を評価するための交差検証法を用いて評価する。

【０３０３】

患者サンプルおよびバイオマーカー濃度

０日目および１４日目に再び、患者（ｎ＝４３）から血液サンプルを収集した。採血に続いてサンプルから血漿を単離した。その前の２週間の間の発作の頻度を（期間の影響力のある説明的な例として）記録し、発作の頻度のパーセント変化を計算した。ＭＳＤプラットフォーム上で操作する５１タンパク質パネルのマルチプレックス化ＥＬＩＳＡを用いてサンプルを分析した。タンパク質は本明細書で定義した免疫応答関連マーカーから選択した。時点１における報告された発作の負担または頻度および時点２における減少した変化を有する患者のコホートと、２つの時点の間で発作の負担または頻度の変化がないか、最小の変化もしくは僅かな変化などがある患者のコホートとの間のタンパク質濃度の差。検査した（および本明細書で定義した）５１種のバイオマーカーから１種ないし６種のタンパク質の組合せの網羅的な検索（即ち全ての組合せ）を用いて診断アルゴリズムを改良し、最も性能の良いアルゴリズムを選択した。タンパク質濃度の変化を計算し、発作の負担または頻度における定義された変化を有していた患者と、これらを有しなかった患者との間の発作の負担または頻度における変化を実証した診断アルゴリズムを開発した。２つのコホートにわたる発作の負担の変化を正確に予測した２つのコホートの間のタンパク質の変化に基づいて、診断アルゴリズムを開発した。

【０３０４】

１週あたり４回以上の活性な発作の負担または頻度を有するてんかん患者の群を臨床試験に参加させた。二次的な全身化を伴いまたは伴わずに４回以上の焦点性発作を経験している患者を含めた。時点１でベースラインとして血液を採取した。時点２で血液を採取して、発作の負担または頻度の変化としてバイオマーカーの変化を決定した。患者は期間を通して現在のＡＥＤ医療または治療プロトコルで維持した。患者のほぼ半数は新たな介入を受け、他の半数はプラセボの介入を受けた。血液サンプルは２週間隔で採取した。

【０３０５】

バイオマーカーの同定および診断アルゴリズムの開発－網羅的検索

発作の負担または頻度の減少を経験した患者のコホートと、発作の負担または頻度の減少を経験しなかった患者のコホートとの間のバイオマーカーの濃度を比較した。発作の負担または頻度の変化について任意の基準を選択することができる（即ち１％、１０％、２０％、またはそれを超える低減）。網羅的な検索を実施して、診断アルゴリズムに一体化したときに最も効率よくコホートの間を階層化するタンパク質の組合せを同定した。

【０３０６】

最適化の基準

精度およびＡＵＣ、Ｗａｌｄ検定のＰ値、全てのタンパク質は有意な寄与を有するはずである。多重アルゴリズムが上記を満足する場合に、ログ可能性比ｐ値およびプソイドＲ二乗を考慮した。（検査し、本明細書で定義した５１種のバイオマーカーから）１種ないし６種のタンパク質の全ての組合せを検定し、最初の研究のために全部で１１５万通りの組合せを検定した。一実施形態において、検索により、精度の例として役立つ４つのタンパク質、ＩＬ－１０、ＭＣＰ－４、ＭＭＰ－３、ＴＮＦ－αの組合せを同定した。

【０３０７】

モニタリングおよび薬物応答

７５％の発作の低減によって階層化したサンプルについて、薬物応答を評価した。経時的な７５％の発作の低減の関数として濃度の相違があるかを検討するため、薬物処置した患者についてベースラインサンプルを比較した。ｐ値０．０５未満の１０種のタンパク質を含む各タンパク質について相違を評価するため、Ｍａｎｎ－Ｗｈｉｔｎｅｙ検定を用いてタンパク質の間の変化を評価した。発作の負担または頻度における７５％の低減を階層

化するモニタリングのための説明の目的で、「ＩＬ－１０」、「ＭＣＰ－４」、「ＭＭＰ－３」、および「ＴＮＦ－α」を含むアルゴリズムおよび関連するバイオマーカーを選択した。表１０－１２および図２３－１７で、モニタリングバイオマーカーおよびアルゴリズムを説明する。

【０３０８】

【表１０】

表１０．発作の負担または頻度における７５％低減を階層化する
アルゴリズム：モニタリングアルゴリズム

ロジット回帰結果

Ｄｅｐ．変数：	応答	観察数：	43
モデル：	ロジット	Ｄｆ残留：	38
方法：	MLE	Ｄｆモデル：	4
日付：	２０１９年3月１９日火曜	プソイドＲ二乗：	0.4093
時刻：	11:42:48	Ｌｏｇ可能性：	-14.442
収斂：	真	ＬＬ－無：	-24.451
		ＬＬＲ　ｐ値：	0.0004953

	係数	標準誤差	z	P>|z|	[９５．０％信頼区間]	
const	-1.5477	0.638	-2.427	0.015	-2.798	-0.298
IL-10	5.1309	2.193	2.339	0.019	0.832	9.430
MCP-4	4.3271	1.959	2.209	0.027	0.489	8.165
MMP-3	-5.4512	2.302	-2.368	0.018	-9.964	-0.939
TNF-a	-8.6794	3.866	-2.245	0.025	-16.256	-1.102

【０３０９】

【表１１】

表１１．発作の負担または頻度における７５％低減を階層化する
アルゴリズムの結果：モニタリングアルゴリズム

精度	95.2%
感度	90%
特異度	96.8%
AUC	0.92

【０３１０】

【表１２】

表１２．発作の負担または頻度における７５％低減を階層化するアルゴリズムのＡＵＣ：モニタリングアルゴリズム

面積	0.9156
標準誤差	0.06093
９５％信頼区間	0.7962 to 1.035
Ｐ値	<0.0001

【０３１１】

薬物応答の予測および予想

影響力のある説明または方法論の確認の目的で、発作の負担または頻度の７５％以上の減少を、より小さな変化を有する群と比較した。上記に従って他の閾値を選択してもよい。タンパク質の変化と発作の負担または頻度との相関を評価した。（時点１と時点２での）タンパク質の比と発作の頻度の変化率との間の相関を考慮した。薬物応答の予測および予想を評価した。経時的な７５％の発作の低減の関数として濃度の相違があるかを検討するため、薬物処置した患者についてベースラインサンプルを比較した。発作の負担または頻度における説明的な７５％の低減を予測するための説明の目的で、「ＧＭ－ＣＳＦ」、「ＩＬ－１７ａ」、「ＶＥＧＦ－Ａ」、および「ＴＮＦ－α」を含むアルゴリズムおよび関連するバイオマーカーを選択した。表１３および１４、ならびに図２８および２９で、予測バイオマーカーおよびアルゴリズムを説明する。

【０３１２】

【表１３】

表１３．多重回帰を用いる多重タンパク質変化と発作の負荷または頻度との相関：予測アルゴリズム（ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１７ａ、ＴＮＦ－アルファ、およびＶＥＧＦ－Ａ）

ＯＬＳ回帰結果

Ｄｅｐ．変数：	頻度低減	Ｒ二乗	0.418
モデル：	OLS	調整Ｒ二乗：	0.355
方法：	最小二乗法	Ｆ－統計：	6.637
日付：	２０１９年３月２１日木曜	確率（Ｆ－統計）：	0.000394
時刻：	15:30:54	Ｌｏｇ可能性：	-41.279
観察数：	42	AIC:	92.56
Ｄｆ残留：	37	BIC:	101.2
Ｄｆモデル：	4		
共分散タイプ：	非ロバスト		

	係数	標準誤差	t	P>|t|	［９５．０％信頼区間］	
const	-0.0820	0.487	-0.168	0.867	-1.069	0.905
GM-CSF	0.5257	0.245	2.143	0.039	0.029	1.023
IL-17A	0.8183	0.219	3.737	0.001	0.375	1.262
TNF-a	-1.7103	0.392	-4.359	0.000	-2.505	-0.915
VEGF-A	0.4152	0.166	2.501	0.017	0.079	0.752

オムニバス：	16.686	Durbin-Watson:	1.837
確率（オムニバス）：	0.000	Jarque-Bera (JB):	21.058
歪み：	-1.277	確率（ＪＢ）：	2.64e-05
尖度：	5.352	Cond. No.	12.6

【０３１３】

【表１４】

表１４．２つのバイオマーカーの高性能の組合せ：予測的アルゴリズム

組合せ	ｐ値
MIP-1B_MIP-5	0.002399
MIP-1B_MMP-3	0.00263
MIP-1B_TNF-a	0.00263
エオタキシン－２_MIP-1B	0.003445
MIP-1B_SCF	0.003445
MCP-4_MMP-3	0.004481
IL-10_MMP-3	0.004883
IL-16_MIP-1B	0.005318
MIP-1B_ネクチン－４	0.006291
MIP-1B_オステオアクチビン	0.006291

【０３１４】

明確にするために別の実施形態に関連して記載した本発明のある種の特徴は、単一の実施形態において組み合わせて提供してもよいことが認識される。逆に、簡略にするために単一の実施形態に関連して記載した本発明の種々の特徴は、個別にまたは任意の好適なサブの組合せで提供してもよい。

【０３１５】

本明細書で提供する数学的係数およびアルゴリズムは、説明的および例示的であり、診断のニーズに合致する性能を有する多重の潜在的診断アルゴリズムにおいて１つまたは複数のバイオマーカーを活用することの有効性を実証するため、説明の目的のみのために提供される。本明細書に包含される開示は、係数およびアルゴリズムのこれらの例に限定されると解釈すべきでは決してなく、むしろ本明細書で提供する教示の結果として明らかになるあらゆる変形を包含すると解釈すべきである。特に、代替の係数およびアルゴリズムは、様々な臨床データの使用の結果として明白になる。

【０３１６】

本発明をその特定の実施形態に関連して記述したが、多くの代替形態、変更形態、および変形形態が、当業者に明らかであろうことは明白である。したがって、添付の特許請求の範囲の精神および広範な範囲内に含まれる全てのこのような代替形態、変更形態、および変形形態を包含することが意図される。個々の刊行物、特許または特許出願が、具体的におよび個別に、参照により本明細書に組み入れられたのと同じ程度に、本明細書中に言及された全ての刊行物、特許、および特許出願は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。加えて、本出願での参照による引用または識別は、このような参照が本発明の先行技術として利用できることを認めたものと解釈すべきではない。

【０３１７】

本明細書に列挙される任意の文献（限定されないが、任意の特許、特許出願、刊行物、およびウェブサイトを含む）は、その全体を参照により本明細書に組み込まれている。これらの開発が特定の実施形態を参照して開示されていると同時に、本発明の他の実施形態および変形形態が、開発の真の精神および範囲から逸脱することなく、他の当業者により考案されることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、このような実施形態およびその変形形態を含む。

【図１】

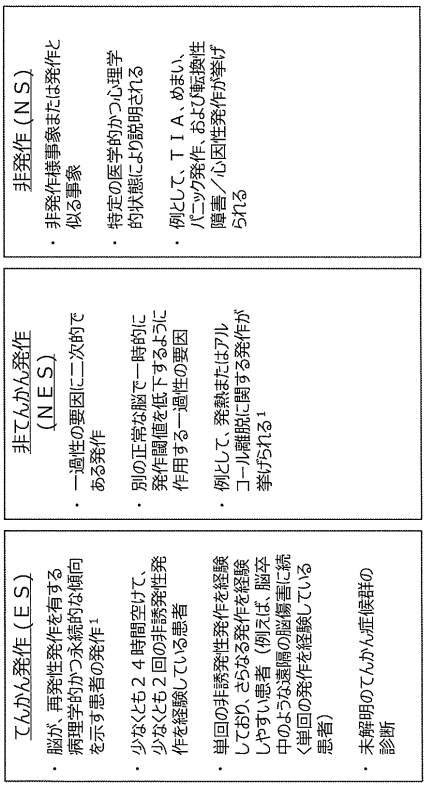


FIG. 1

【図２】

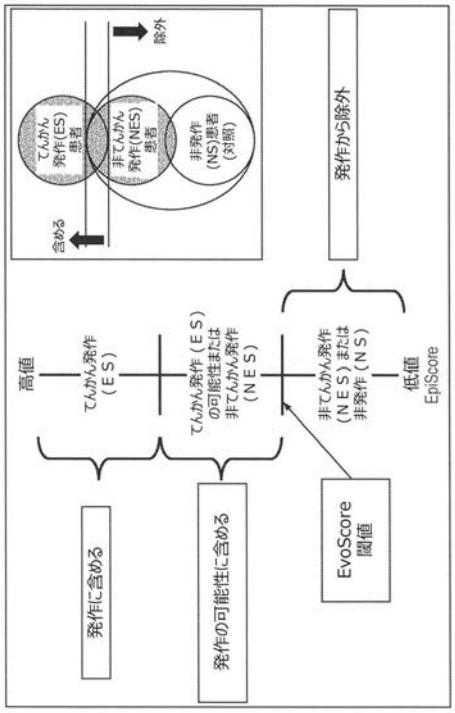


FIG. 2

【図３】

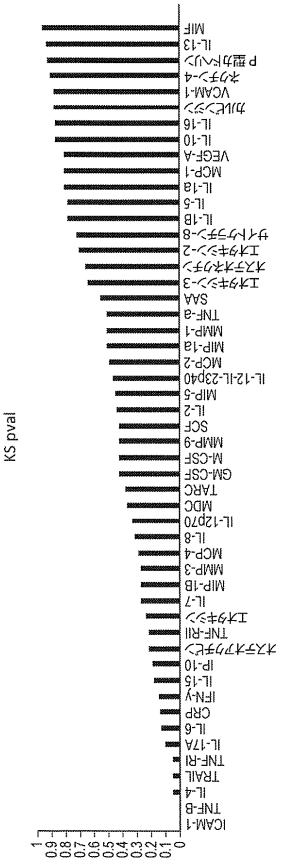


FIG. 3

【図４】

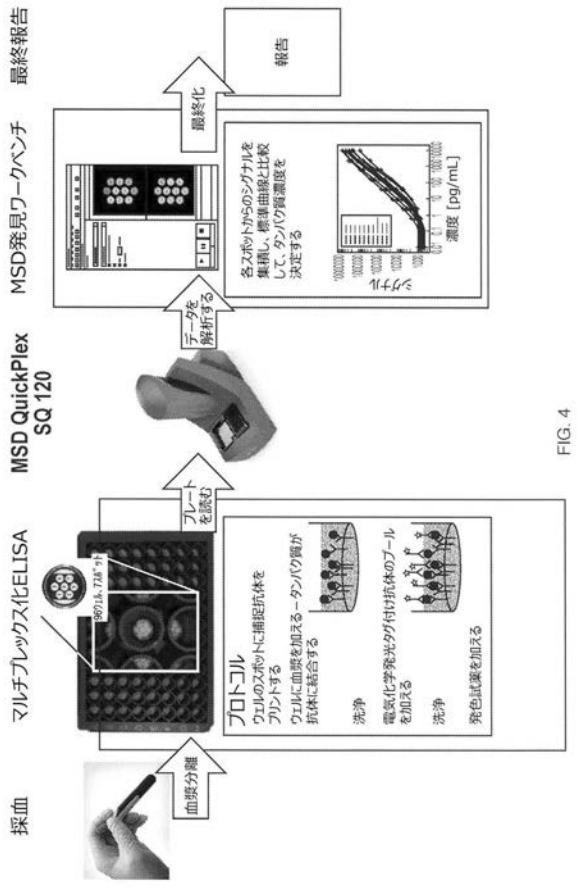


FIG. 4

【図５－１】

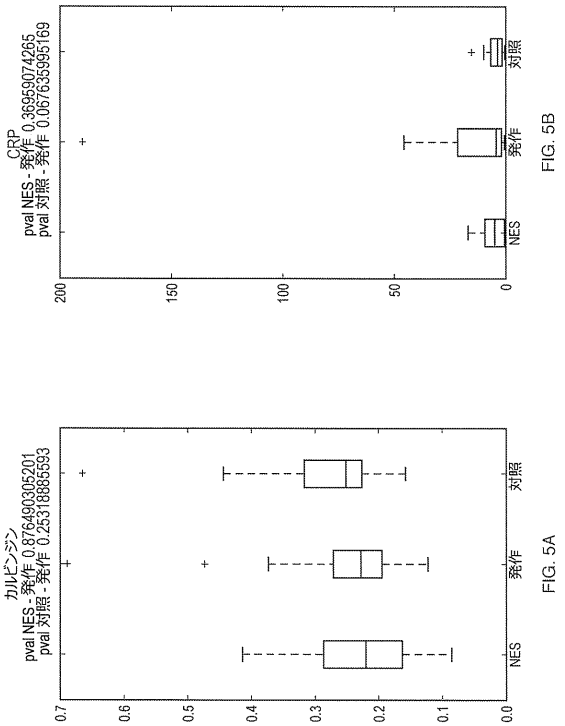


FIG. 5B

FIG. 5A

【図５－２】

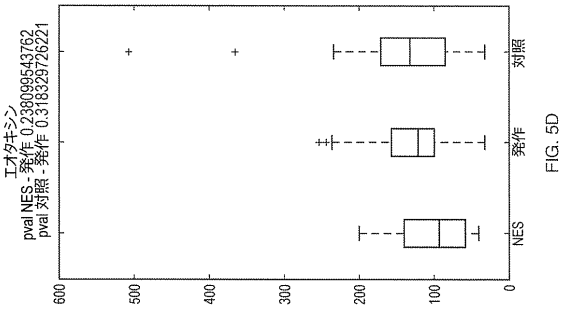


FIG. 5D

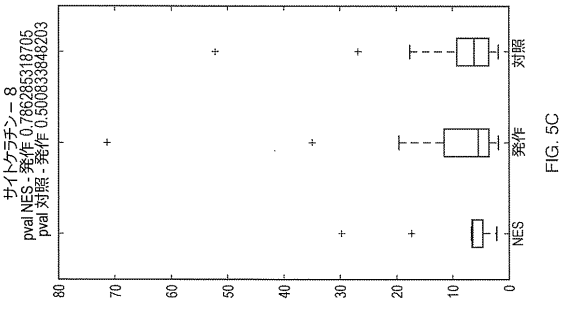


FIG. 5C

【図５－３】

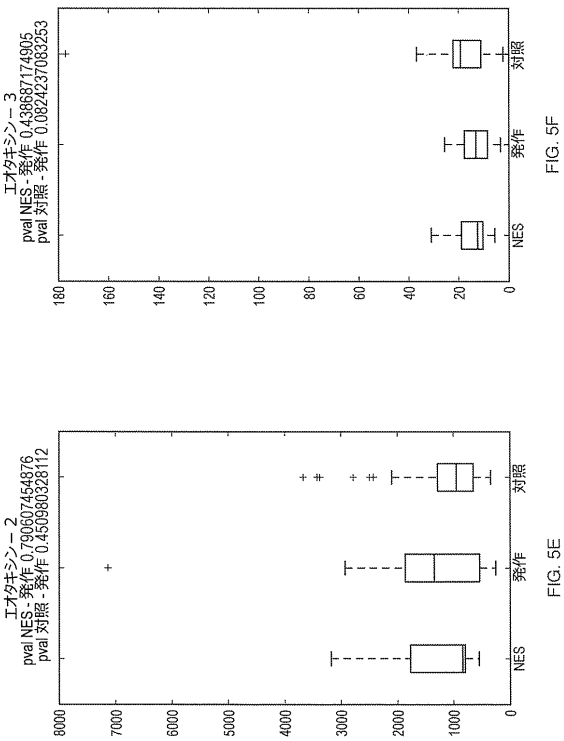


FIG. 5F

FIG. 5E

【図５－４】

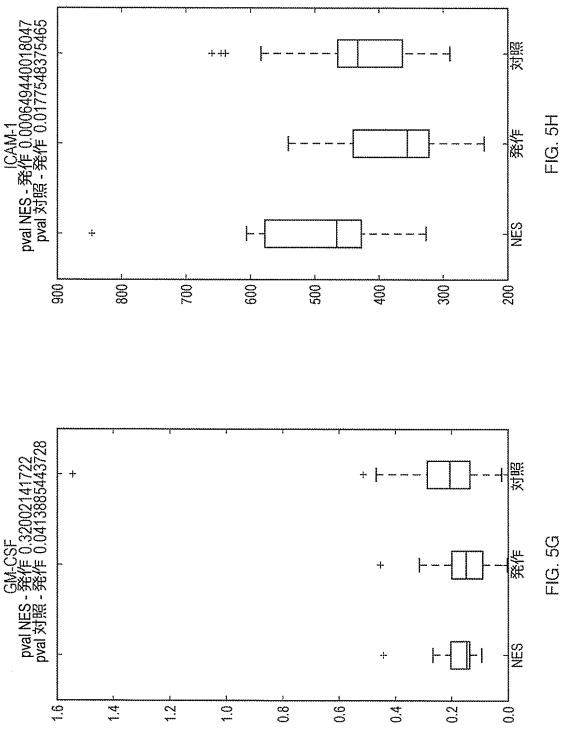


FIG. 5H

FIG. 5G

【図５－５】

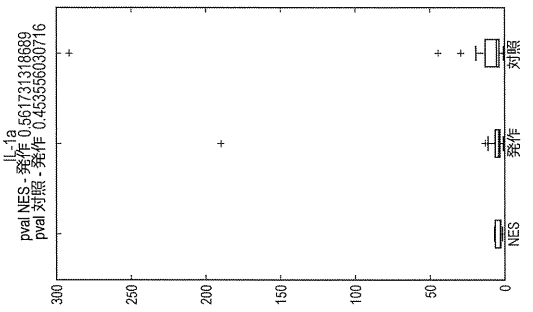


FIG. 5J

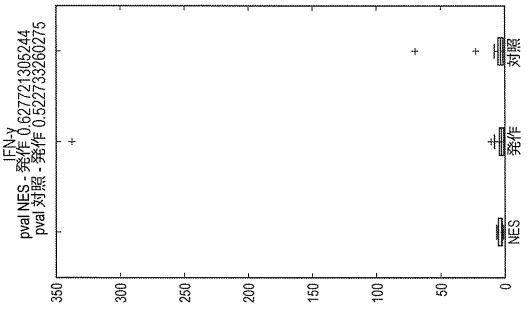


FIG. 5I

【図５－６】

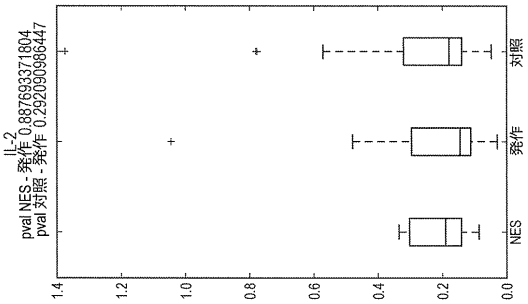


FIG. 5L

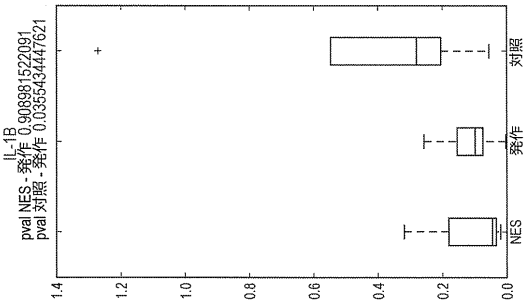


FIG. 5K

【図５－７】

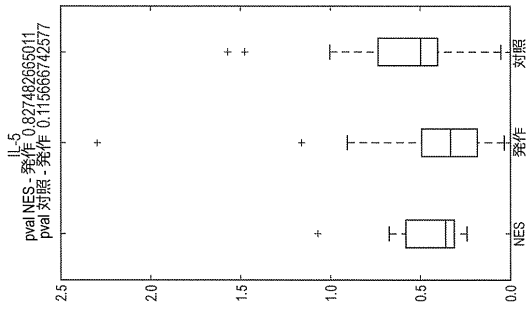


FIG. 5N

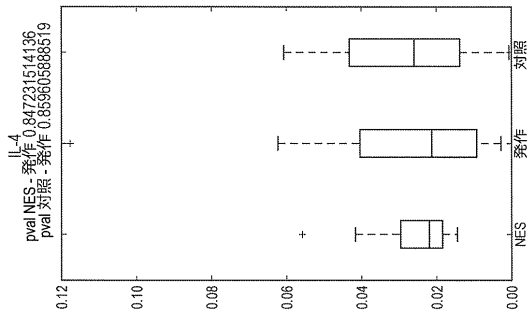


FIG. 5M

【図５－８】

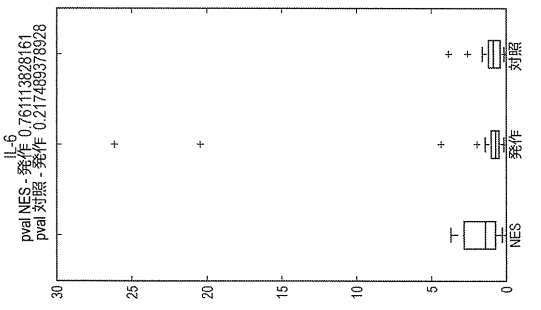


FIG. 5P

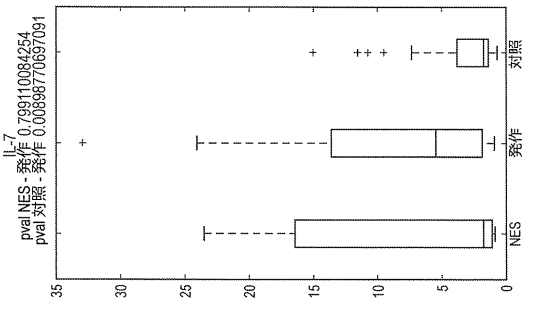


FIG. 5O

【図５－９】

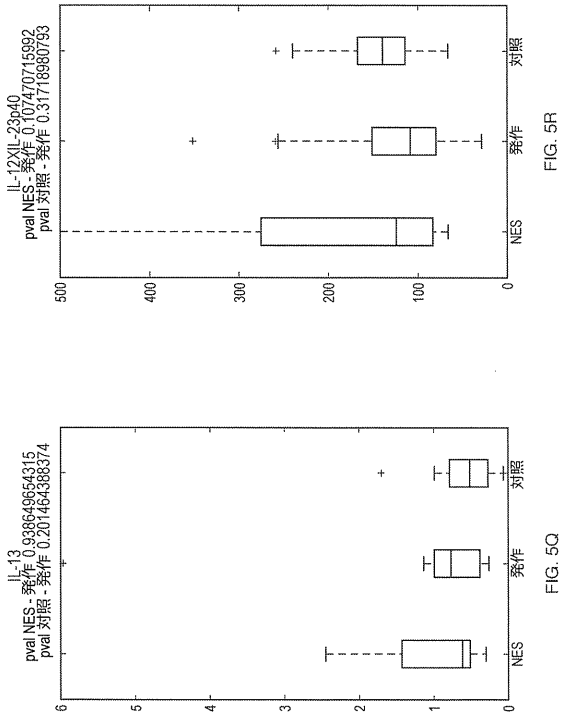


FIG. 5R

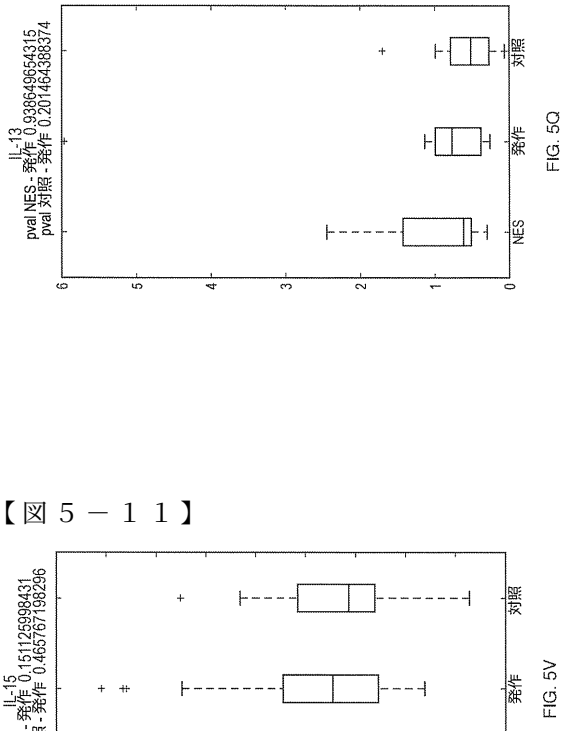


FIG. 5Q

【図５－１０】

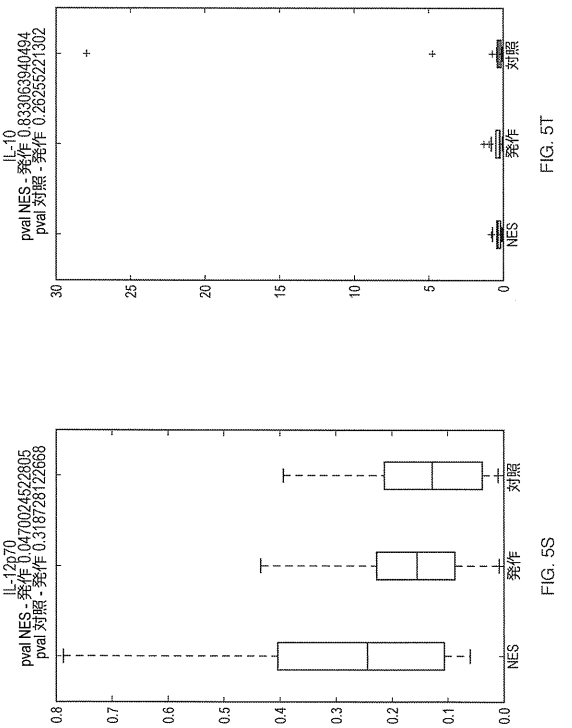


FIG. 5T

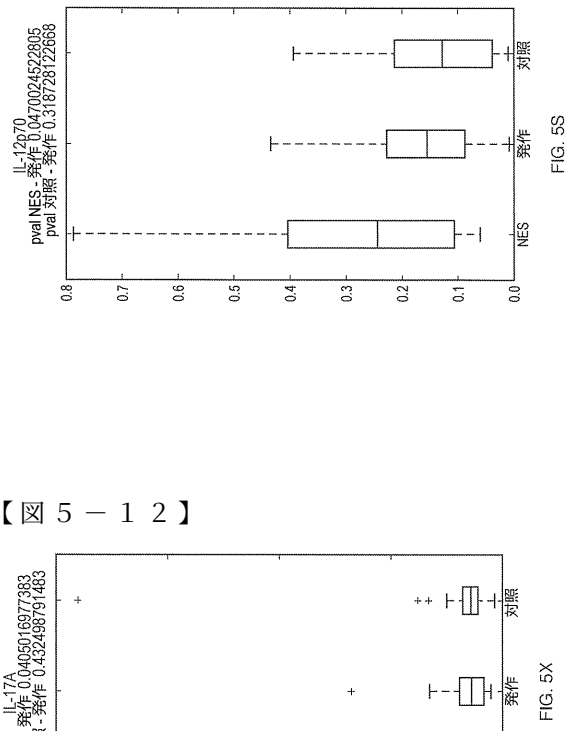


FIG. 5S

【図５－１１】

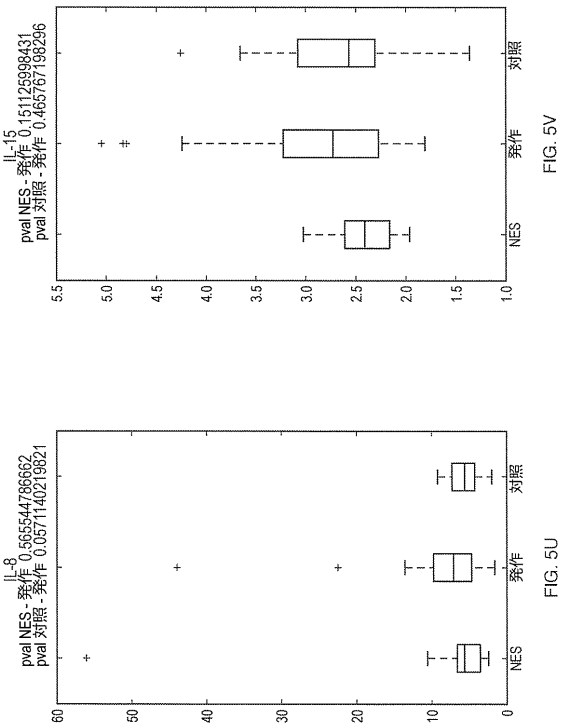


FIG. 5V

FIG. 5U

【図５－１２】

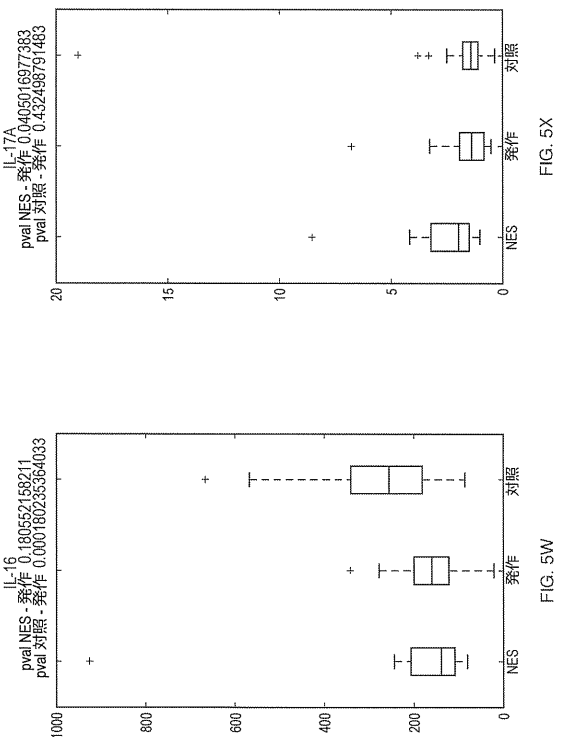


FIG. 5X

FIG. 5W

【図５－１３】

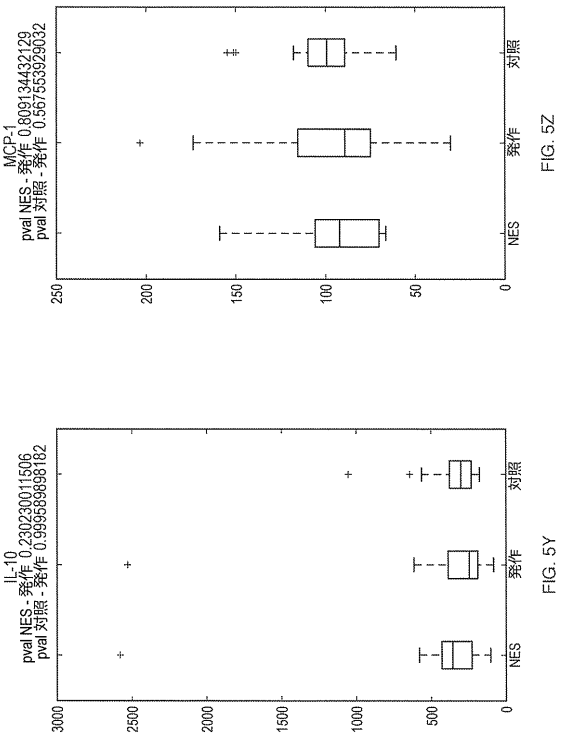


FIG. 5Z

FIG. 5Y

【図６－１】

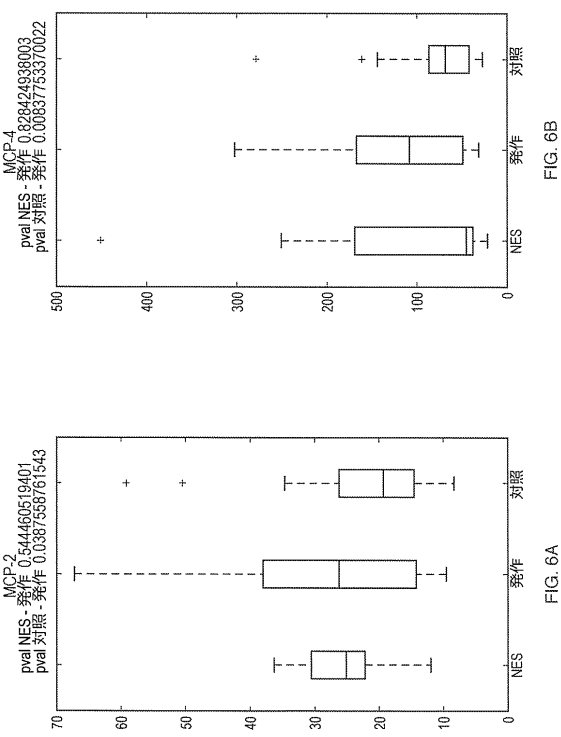


FIG. 6B

FIG. 6A

【図６－２】

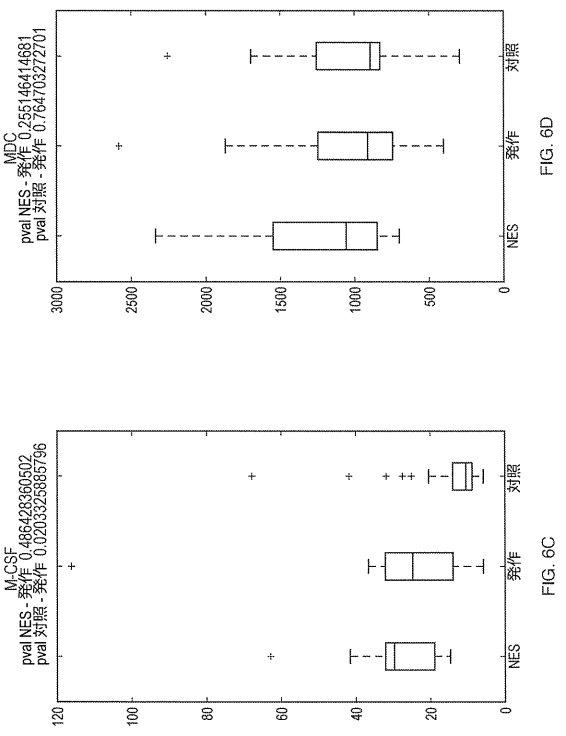


FIG. 6D

FIG. 6C

【図６－３】

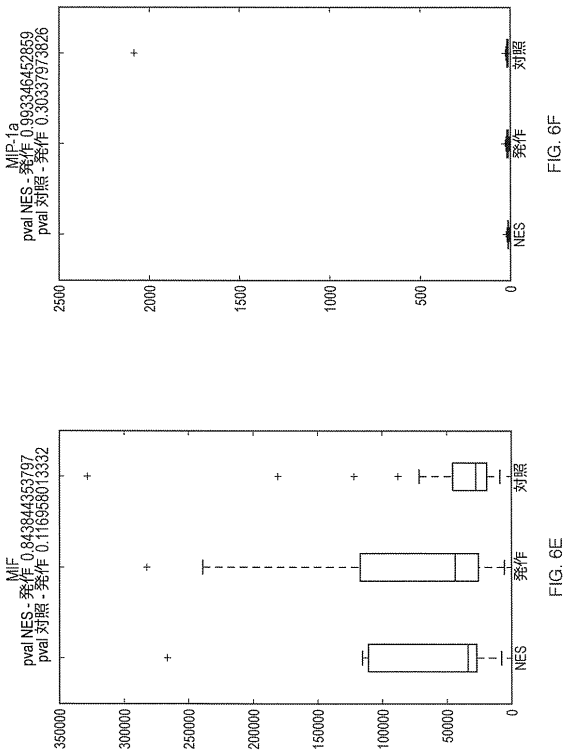


FIG. 6F

FIG. 6E

【図６－４】

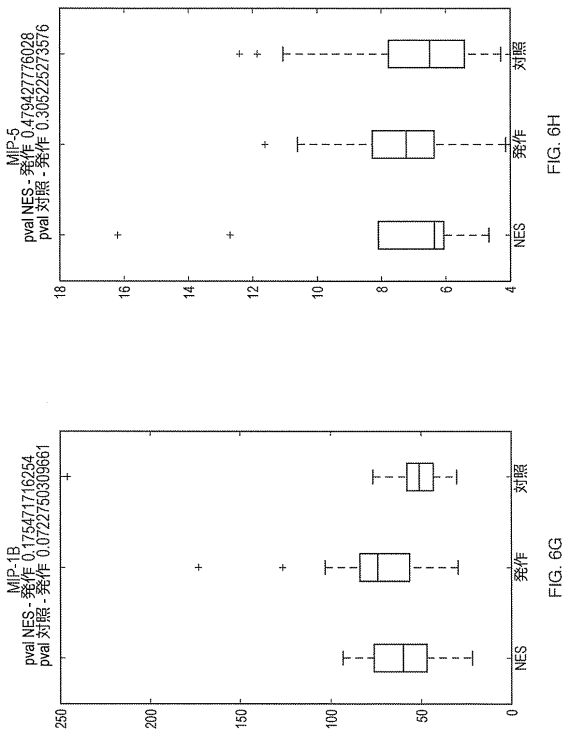


FIG. 6H

FIG. 6G

【図６－５】

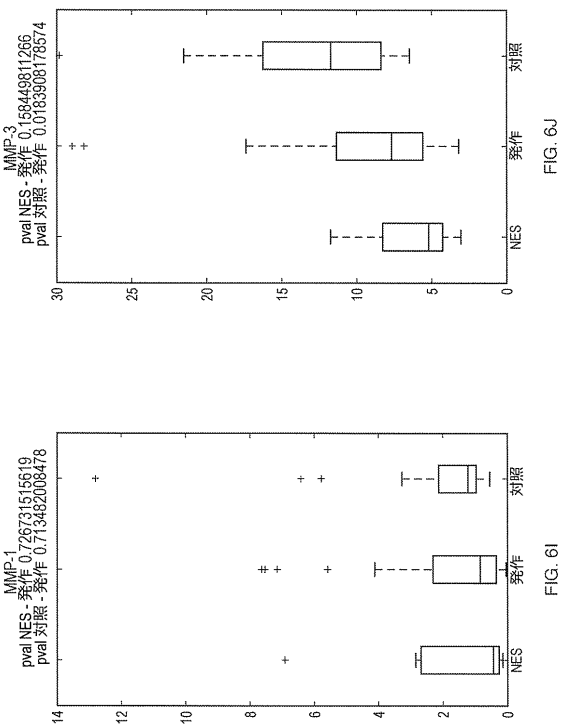


FIG. 6J

FIG. 6I

【図６－６】

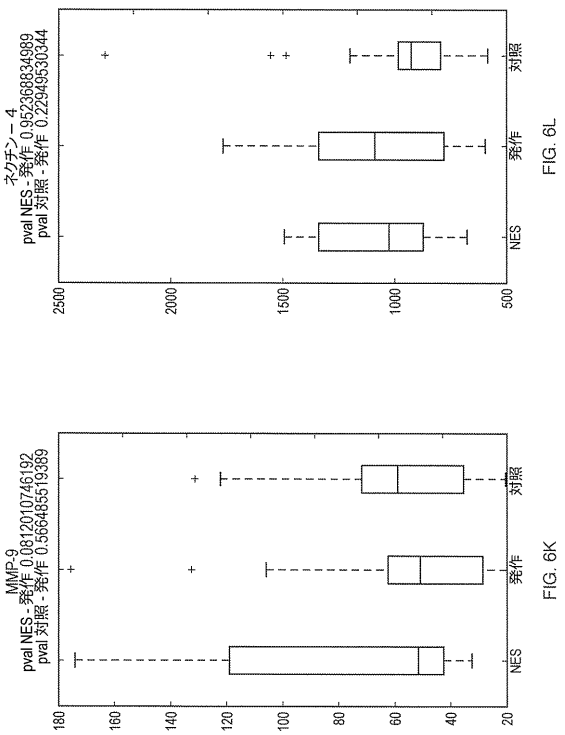


FIG. 6L

FIG. 6K

【図６－７】

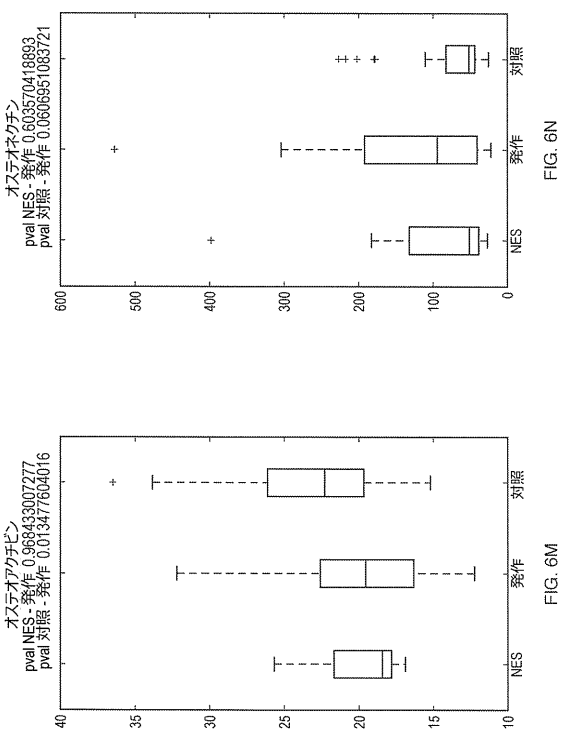


FIG. 6N

FIG. 6M

【図６－８】

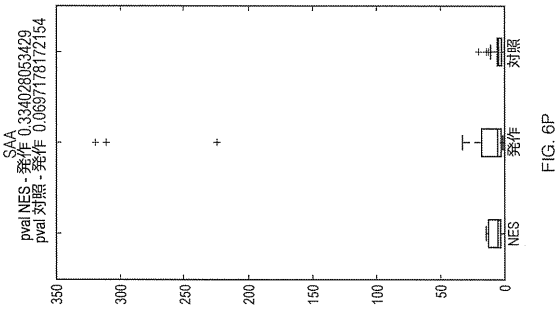


FIG. 6P

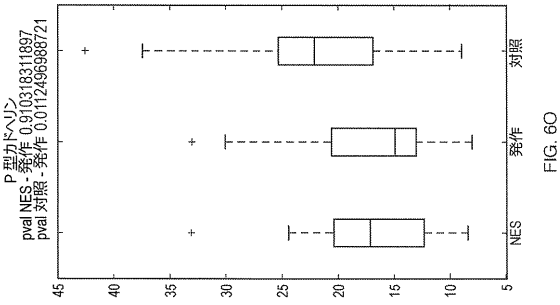


FIG. 6O

【図６－９】

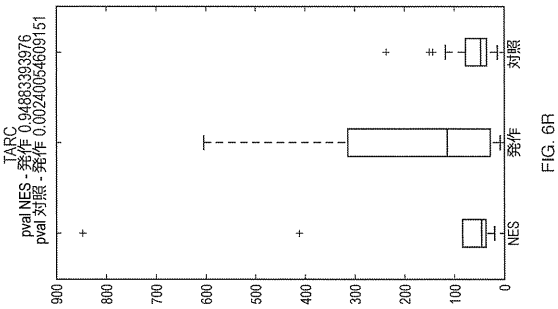


FIG. 6R

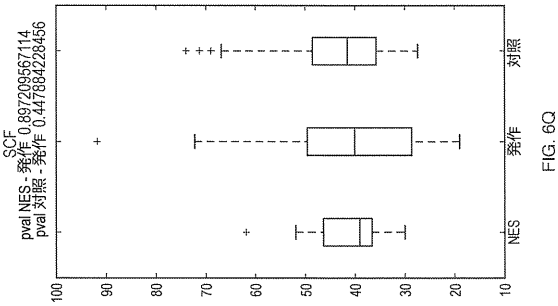


FIG. 6Q

【図６－１０】

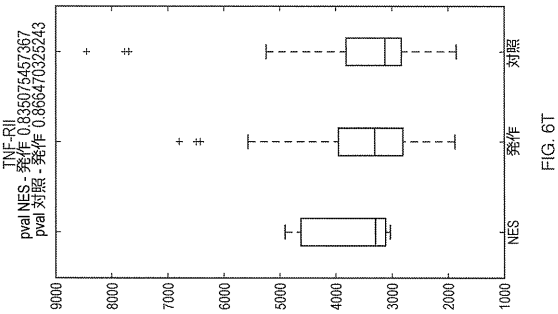


FIG. 6T

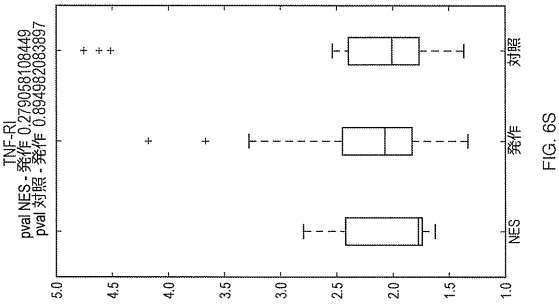


FIG. 6S

【図６－１１】

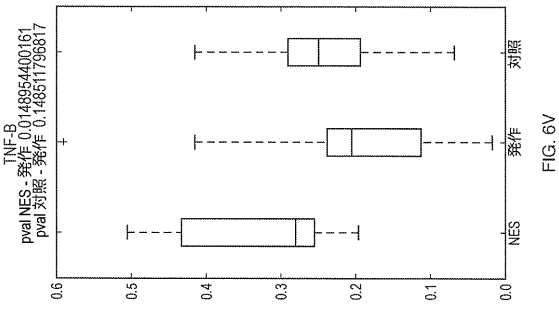


FIG. 6V

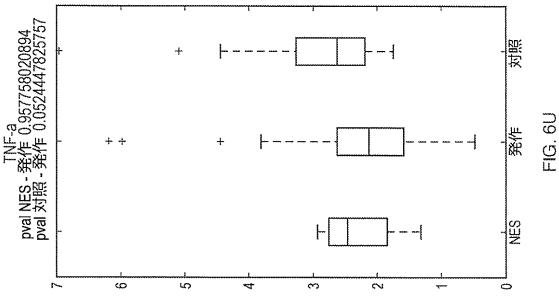


FIG. 6U

【図６－１２】

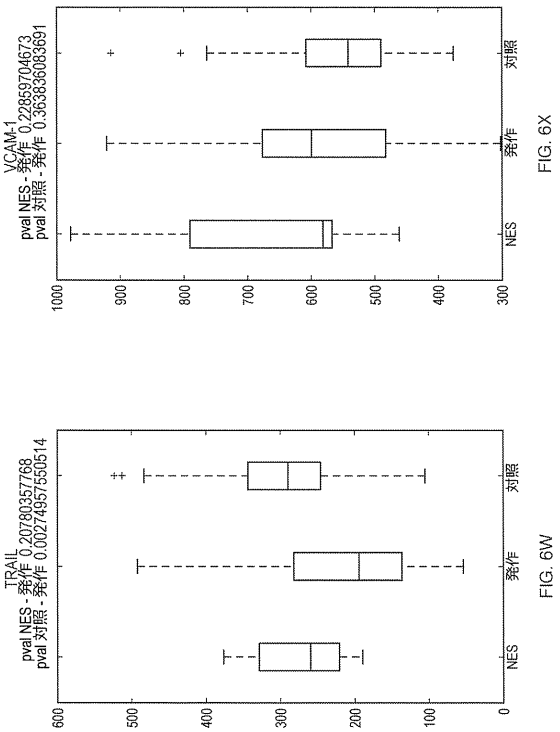


FIG. 6X

FIG. 6W

【図６－１３】

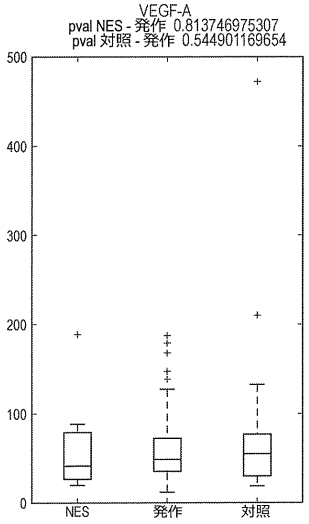


FIG. 6Y

【図７】

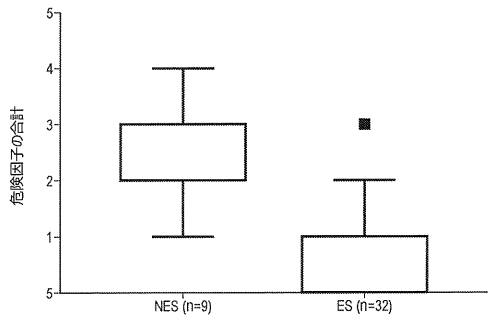


FIG. 7

【図８－１】

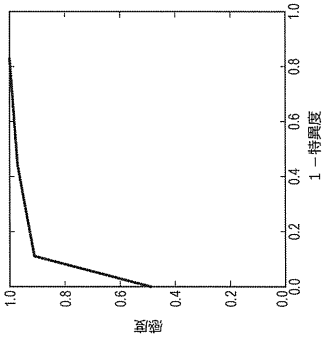


FIG. 8B

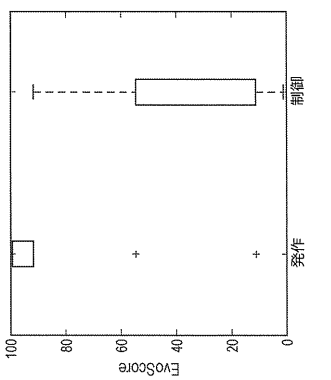


FIG. 8A

【図８－２】

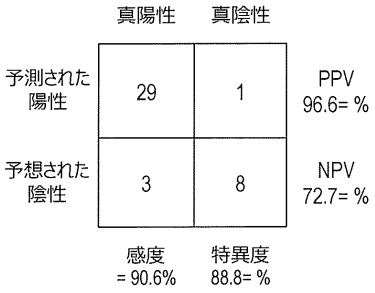


FIG. 8C

【図９－１】

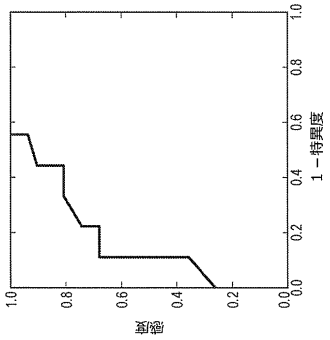


FIG. 9B

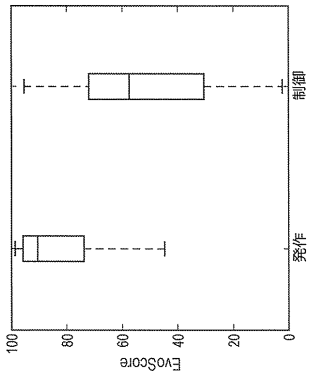


FIG. 9A

【図９－２】

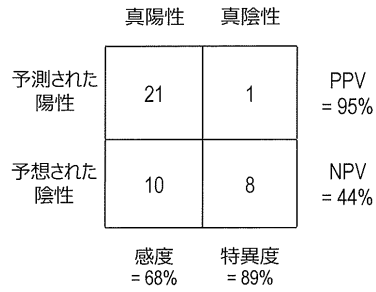


FIG. 9C

【図１０－１】

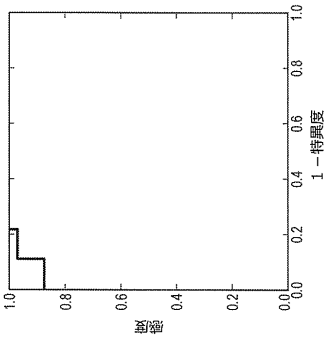


FIG. 10B

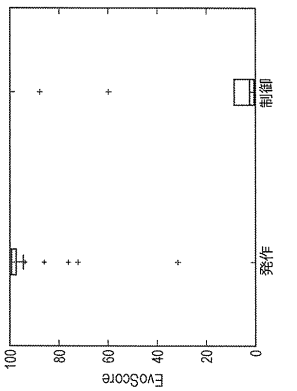


FIG. 10A

【図１０－２】

	真陽性	真陰性	
予測された陽性	27	0	PPV = %
予想された陰性	4	9	NPV = %
	感度 = 87%	特異度 = 100%	

FIG. 10C

【図１１－１】

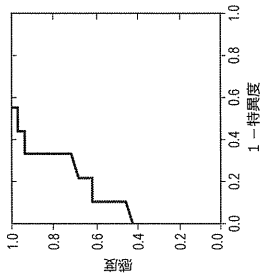


FIG. 11B

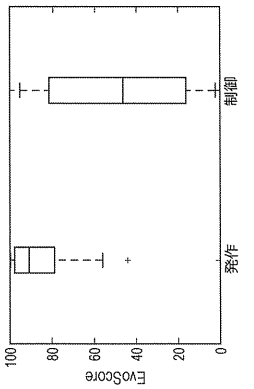


FIG. 11A

【図１１－２】

	真陽性	真陰性	
予測された陽性	29	3	PPV 90.6= %
予想された陰性	2	6	NPV 75.0= %
	感度 93.5= %	特異度 66.6= %	

FIG. 11C

【図１２－１】

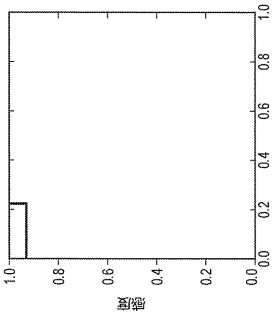


FIG. 12B

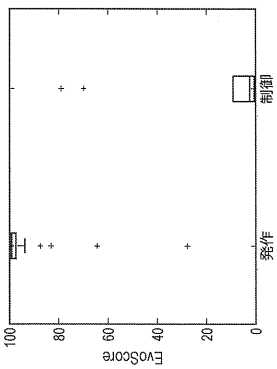


FIG. 12A

【図１２－２】

	真陽性	真陰性	
予測された陽性	29	0	PPV 100= %
予想された陰性	2	9	NPV 81.8= %
	感度 93.5= %	特異度 100= %	

FIG. 12C

【図１３】

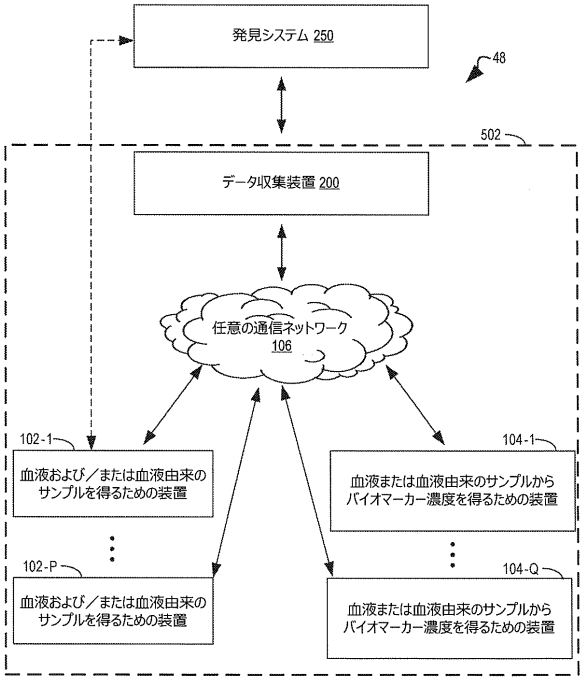


FIG. 13

【図１４－１】

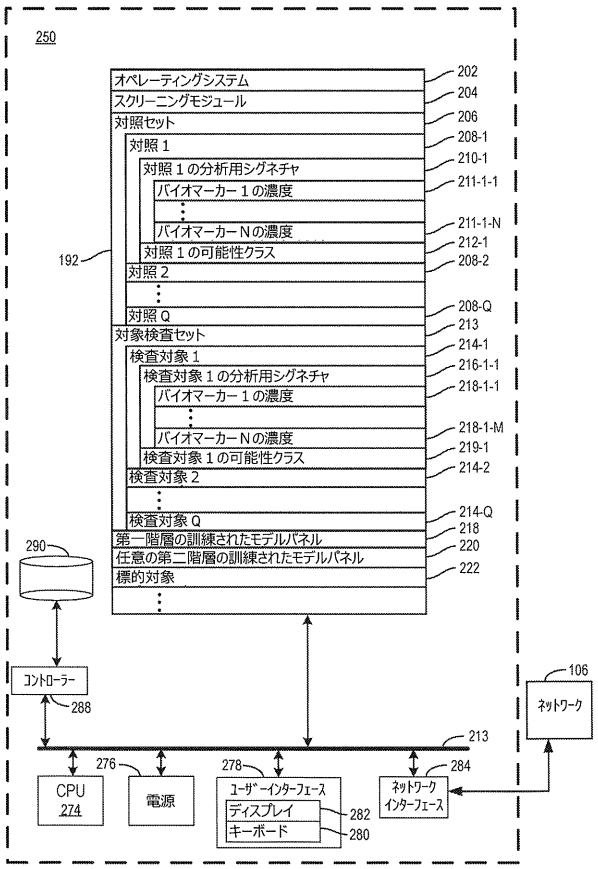


FIG. 14A

【図１４－２】

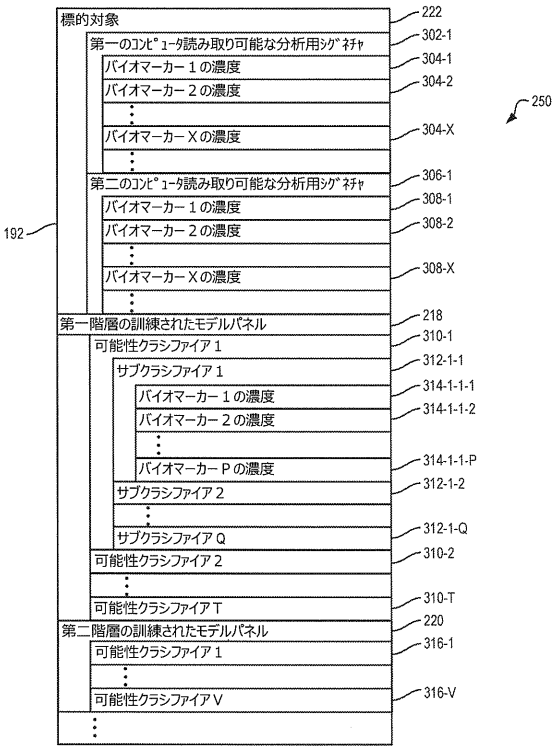


FIG. 14B

【図１５】

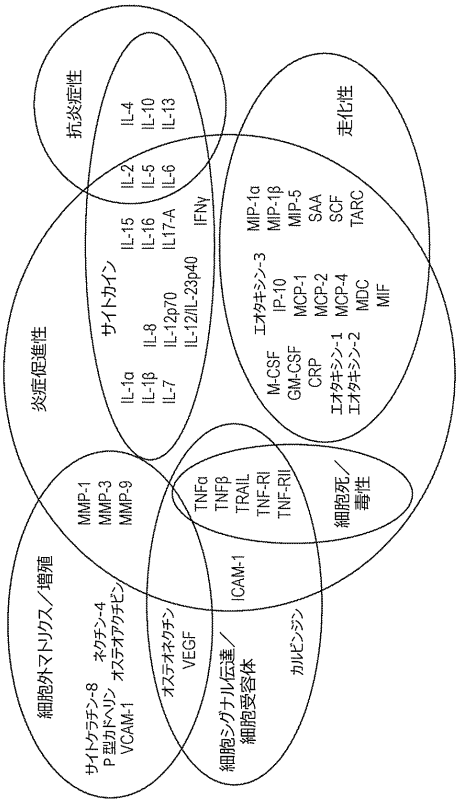


FIG. 15

【図１６】

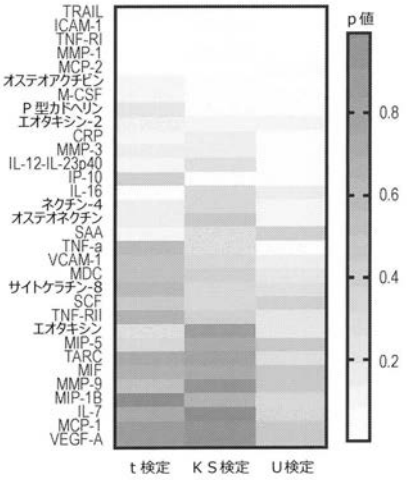


FIG. 16

【図１７】

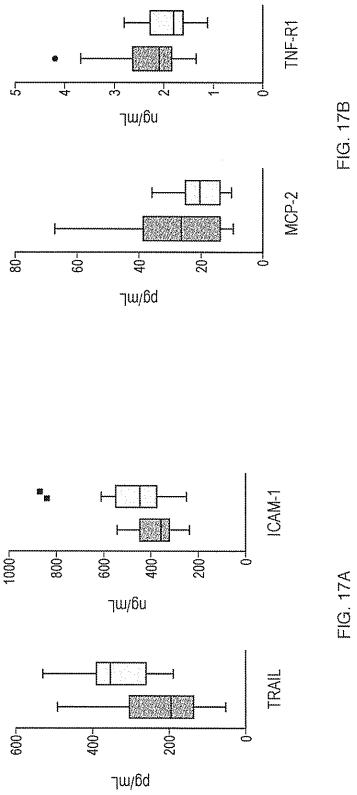


FIG. 17A

FIG. 17B

【図１８】

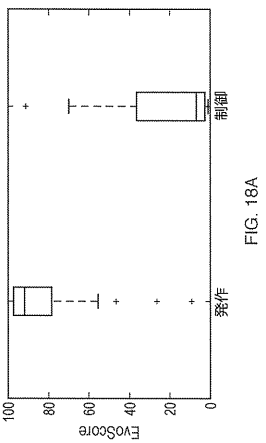


FIG. 18A

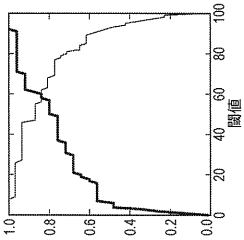


FIG. 18C

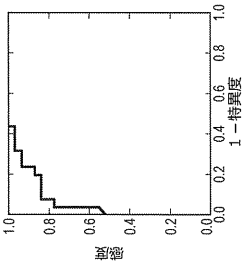


FIG. 18B

【図１９－１】

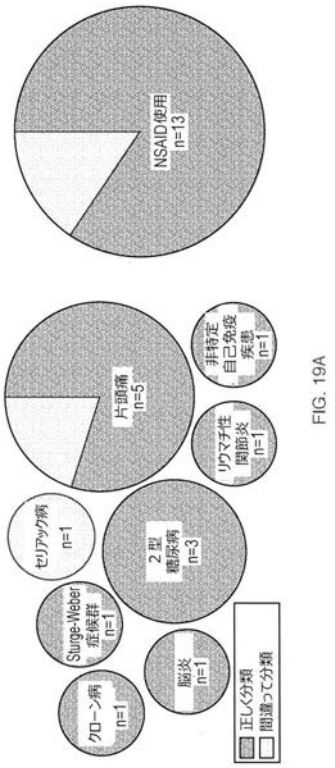


FIG. 19A

【図１９－２】

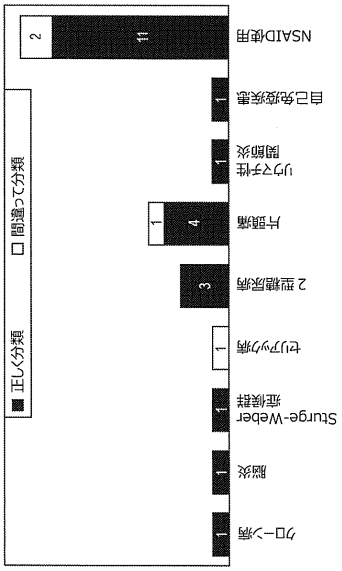


FIG. 19B

【図２０】

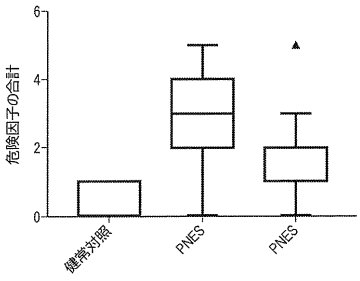


FIG. 20

【図２１】

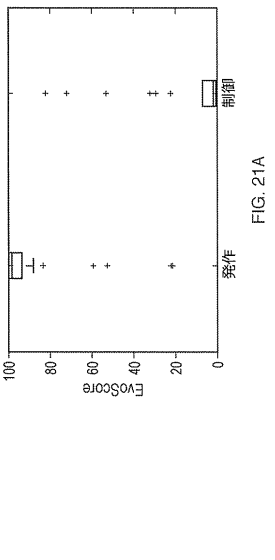


FIG. 21A

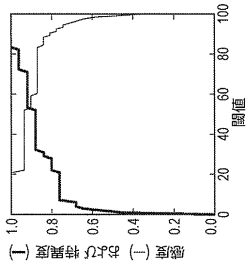


FIG. 21C

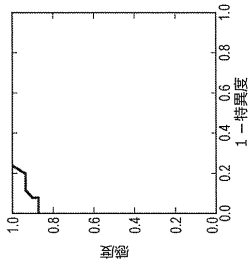


FIG. 21B

【図２２－１】

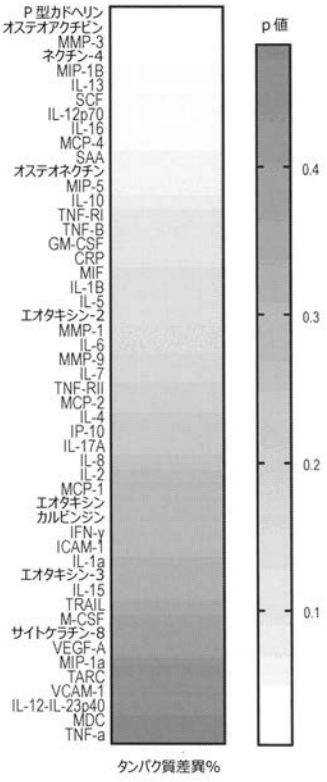


FIG. 22A

【図２２－２】

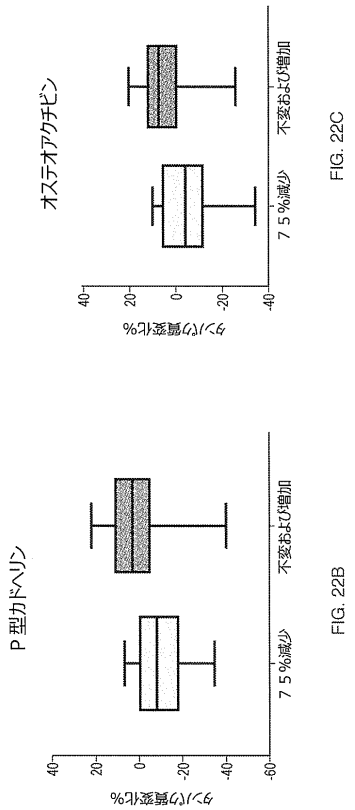


FIG. 22C

FIG. 22B

【図２３】

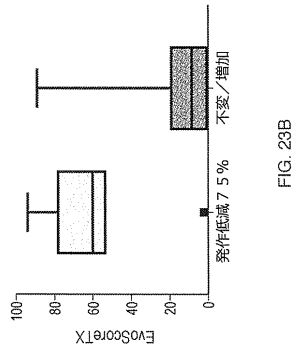


FIG. 23B

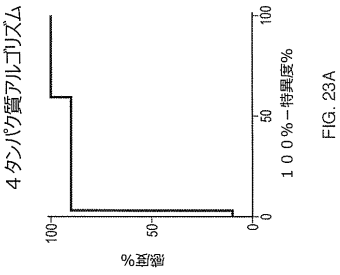


FIG. 23A

【図２４－１】

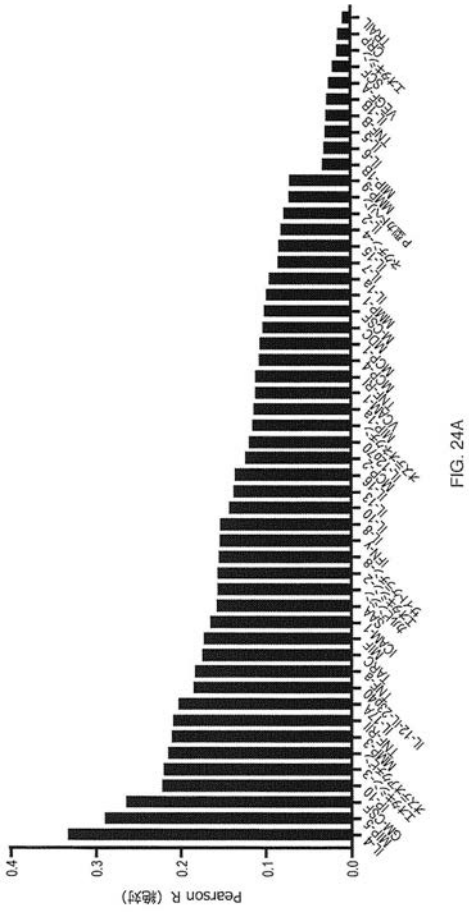


FIG. 24A

【図２４－２】

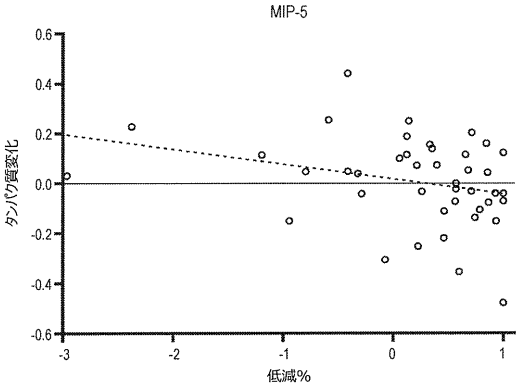


FIG. 24B

【図２５－１】

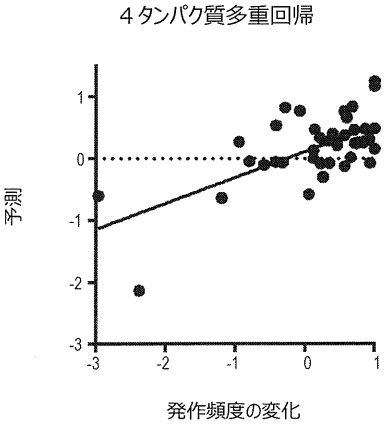


FIG. 25A

【図２５－２】

OLS回帰結果

Dep. 変数:	頻度低減	R二乗:	0.418
モデル:	OLS	調整R二乗:	0.355
方法:	最小二乗法	F－統計:	6.637
日付:	２０１９年３月２１日木曜	確率（F－統計）:	0.000394
時刻:	15:30:54	Ｌｏｇ可能性:	-41.279
観察数:	42	AIC:	92.56
Ｄｆ残留:	37	BIC:	101.2
Ｄｆモデル:	4		
共分散タイプ:	非ロバスト		

	係数	標準誤差	t	P>|t|	[９５．０%信頼区間]	
const	-0.0820	0.487	-0.168	0.867	-1.069	0.906
GM-CSF	0.5257	0.245	2.143	0.039	0.029	1.023
IL-17A	0.8183	0.219	3.737	0.001	0.375	1.262
TNF-a	-1.7103	0.392	-4.359	0.000	-2.505	-0.915
VEGF-A	0.4152	0.166	2.501	0.017	0.079	0.752

オムニバス	16.686	Durbin-Watson:	1.837
確率（オムニバス） :	0.000	Jarque-Bera (JB):	21.088
歪み:	-1.277	確率（ＪＢ）:	2.64e-05
尖度:	5.352	Cond. No.	12.6

FIG. 25B

【図２６】

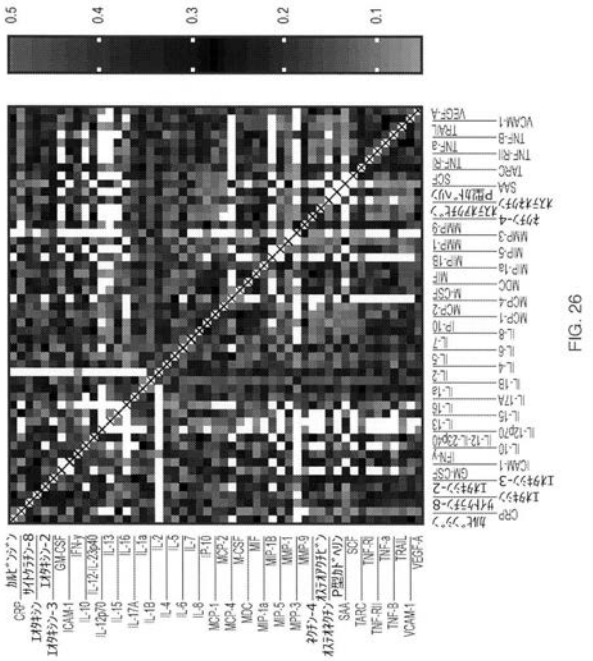


FIG. 26

【図２７】

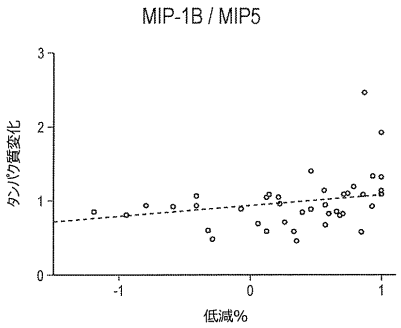


FIG. 27

【図２８－１】

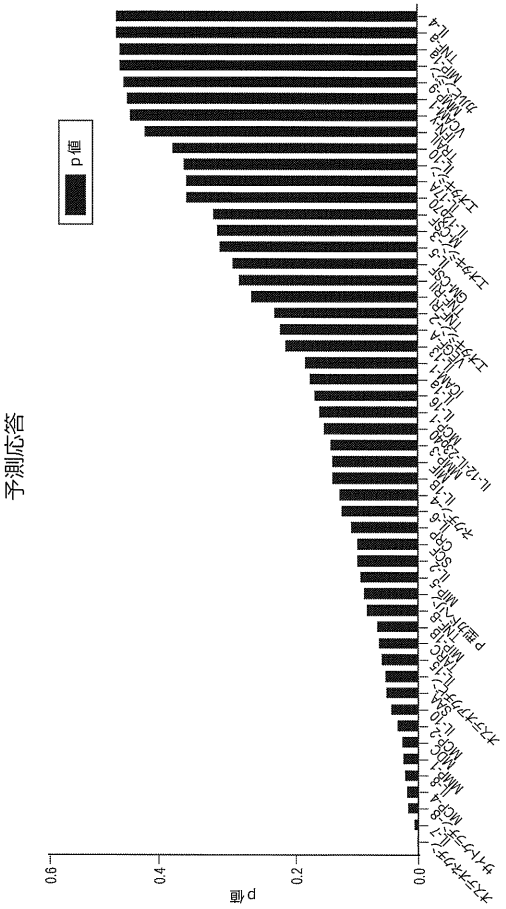


FIG. 28A

【図２８－２】

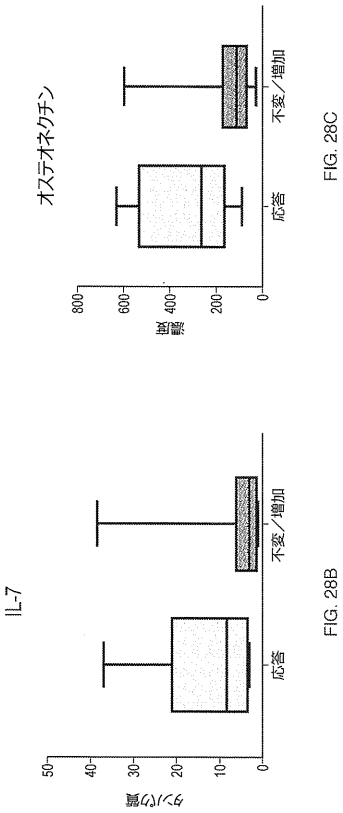


FIG. 28B

FIG. 28C

【図２９－１】

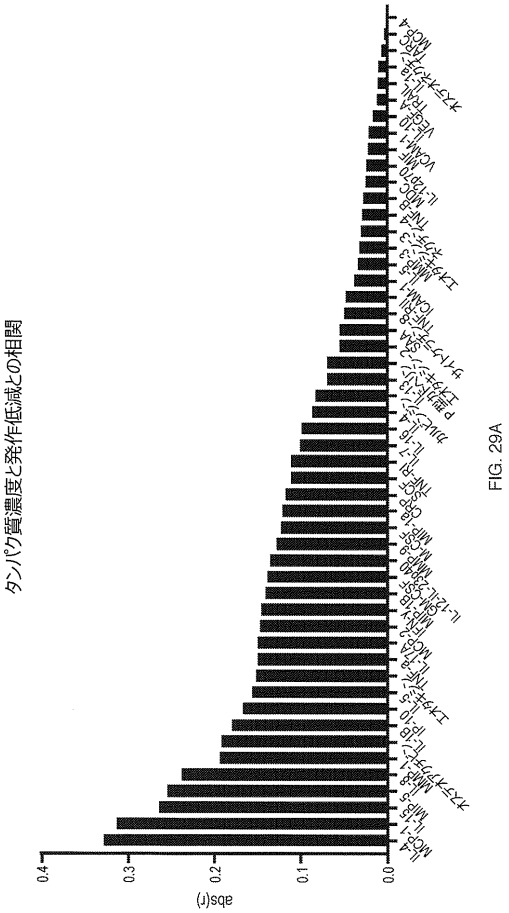


FIG. 29A

【図２９－２】

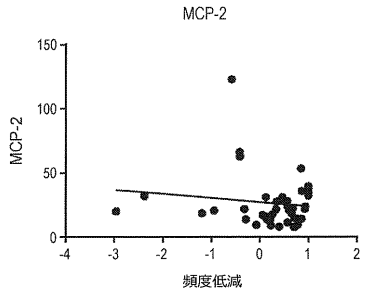


FIG. 29B

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/034381

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 38/17; G01N 33/53; G01N 33/6896; G06F 19/34; G16H 50/20; G16H 50/30 (2019.01)
CPC - G01N 33/6896; G01N 2333/435; G01N 2800/2857; G06F 19/34; G16H 50/20; G16H 50/30 (2019.05)

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 435/7.94; 506/18; 514/17.7 (keyword delimited)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/120166 A1 (EVOGEN, INC.) 13 July 2017 (13.07.2017) entire document	7-10
Y		1-6, 12, 13, 28-31, 41-43, 57-64, 78-85, 99-105, 125-132
Y	SUNDARARAJAN et al. "Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review," Seizure, 31 December 2015 (31.12.2015), Vol. 35, Pgs. 11-22. entire document	1-6, 12, 13, 28-31, 41-43, 57-64, 78-85
Y	GUPTA, M. "Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder," Int Rev Psychiatry, 06 February 2013 (06.02.2013), Vol. 25, Iss. 1, Pgs. 86-99. entire document	99-105, 125-132
A	WO 2014/202098 A1 (ICTALCARE A/S) 24 December 2014 (24.12.2014) entire document	1-10, 12, 13, 28-31, 41-43, 57-64, 78-85, 99-105, 125-132
A	WO 2012/116264 A1 (THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA et al) 30 August 2012 (30.08.2012) entire document	1-10, 12, 13, 28-31, 41-43, 57-64, 78-85, 99-105, 125-132

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 July 2019	27 AUG 2019
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/034381

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 11, 14-27, 32-40, 44-56, 65-77, 86-98, 106-124, 133-151
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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/679,298
(32)優先日 平成30年6月1日(2018.6.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/826,088
(32)優先日 平成31年3月29日(2019.3.29)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ
２．ＢＬＵＥＴＯＯＴＨ
３．ＺＩＧＢＥＥ
４．ＡＮＤＲＯＩＤ
５．ｉＯＳ

(72)発明者 バラッハ，トッド
アメリカ合衆国カンザス州６６２１０，ウエスト・ワンハンドレッドテンス・ストリート ９３９３，スウィート ５００，オーバーランド・パーク
(72)発明者 グレッドヒル，ジョン
アメリカ合衆国カンザス州６６２１０，ウエスト・ワンハンドレッドテンス・ストリート ９３９３，スウィート ５００，オーバーランド・パーク
(72)発明者 セント・クレア，リチャード
アメリカ合衆国カンザス州６６２１０，ウエスト・ワンハンドレッドテンス・ストリート ９３９３，スウィート ５００，オーバーランド・パーク
(72)発明者 ブランド，エリザベス
アメリカ合衆国カンザス州６６２１０，ウエスト・ワンハンドレッドテンス・ストリート ９３９３，スウィート ５００，オーバーランド・パーク
Ｆターム(参考) 4C084 AA17 NA14 ZA061 ZA062
4H045 AA11 DA75 EA50