(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年9月29日(29.09.2022)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2022/202950 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 11/00* (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01) *G01N 33/53* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2022/013767

(22) 国際出願日： 2022年3月24日(24.03.2022)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2021-051574 2021年3月25日(25.03.2021) JP

(71) 出願人: 中外製薬株式会社(**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA**) [JP/JP]; 〒1158543 東京都北区浮間５丁目５番１号 Tokyo (JP). 学校法人国際医療福祉大学 (**INTERNATIONAL UNIVERSITY OF HEALTH AND WELFARE**) [JP/JP]; 〒3248501 栃木県大田原市北金丸字上ノ原２６００番１ Tochigi (JP).

(72) 発明者: 田村 雄一 (**TAMURA, Yuichi**); 〒1088329 東京都港区三田一丁目４番３号 学校法人国際医療福祉大学三田病院内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 園田・小林特許業務法人 (**SONODA & KOBAYASHI INTELLECTUAL PROPERTY LAW**); 〒1630434 東京都新宿区西新宿二丁目１番１号 新宿三井ビル３４階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

規則4.17に規定する申立て：
— 出願し及び特許を与えられる出願人の資格に関する申立て（規則4.17(ii)）

添付公開書類：
— 国際調査報告（条約第21条(3)）
— 明細書の別個の部分として表した配列リスト（規則5.2(a)）

WO 2022/202950 A1

(54) **Title:** PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION PATIENT SELECTION METHOD AND BIOMARKER

(54) 発明の名称： 肺動脈性肺高血圧症患者の選定方法およびバイオマーカー

(57) **Abstract:** The present invention pertains to: a biomarker for predicting response to IL-6 signal transmission pathway-targeting therapy in pulmonary arterial hypertension patients; and a patient selection method.

(57) 要約：本発明は、肺動脈性肺高血圧症患者におけるＩＬ－６シグナル伝達経路標的治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカー及び患者選択方法に関する。

明　細　書

発明の名称 ：

肺動脈性肺高血圧症患者の選定方法およびバイオマーカー

技術分野

[0001] 本発明は、肺動脈性肺高血圧症患者におけるＩＬ－６シグナル伝達経路標的治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカー及び患者選択方法に関する。

背景技術

[0002] 肺動脈性肺高血圧症は、日本に数千人の患者が存在する厚生労働省指定の難病である。肺動脈性肺高血圧症は、特に肺動脈における収縮、肥厚、血栓形成等による狭窄や閉塞が原因となり肺動脈圧の上昇を呈する肺高血圧症であり、症状の進行によって心不全を発症し、死に至る。診断または発症後の生存期間は一般に短く、すなわち予後不良である。

[0003] 肺動脈性肺高血圧症は、その原因と関連し、１）特発性肺動脈性肺高血圧症、２）遺伝性肺動脈性肺高血圧症、３）薬物・毒物誘発性肺動脈性肺高血圧症、４）各種疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症（結合組織病、ＨＩＶ感染症、門脈圧亢進症、先天性心疾患、住血吸虫症）に臨床上分類される（肺高血圧症治療ガイドライン（２０１７年改訂版））が、肺動脈における狭窄や閉塞の発生の詳細なメカニズムは未だ知られていない。現在の治療は、その進行度に応じ、肺動脈の狭窄や閉塞を改善して血管を拡張する医薬、体液を調節する医薬、酸素吸入、肺移植等の対症療法を組み合わせて行われている。

[0004] 近年、肺動脈性肺高血圧症において、インターロイキン－６（ＩＬ－６）を含む炎症性サイトカインの血中レベルの上昇と肺動脈性肺高血圧症増悪及び予後不良との相関が見られること（非特許文献１）、ＩＬ－６受容体が肺動脈血管平滑筋細胞に高発現し、抗ＩＬ－６受容体抗体によるＩＬ－６の作用の阻害により肺動脈性肺高血圧症の有意な改善が認められること（非特許文献２）等が報告されている。すなわち、肺動脈性肺高血圧症における血中

ＩＬ－６の上昇及び疾患臓器でのＩＬ－６受容体の高発現、並びに肺動脈性肺高血圧症におけるＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療の有効性が報告されている。

ここで、患者における血中のＩＬ－６及び／または臓器におけるＩＬ－６受容体は、抗ＩＬ－６抗体や抗ＩＬ－６受容体抗体といったＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療の直接的な標的である。つまり、上記のとおり肺動脈性肺高血圧症はＩＬ－６の作用阻害により治療でき、肺動脈性肺高血圧症患者におけるＩＬ－６の含有量は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性の指標になると認められる。

[0005] ＩＬ－６は、Ｂ細胞刺激因子２（ＢＳＦ２）あるいはインターフェロンβ２等とも呼ばれるサイトカインであり、細胞膜上で、ＩＬ－６受容体と結合してＩＬ－６／ＩＬ－６受容体複合体を形成し、次いでｇｐ１３０と結合することにより、ＩＬ－６の生物学的活性シグナルが細胞内に伝達される（非特許文献３）。

[0006] 近年、医療現場では、個々の患者に合った最適な治療を提供する、いわゆる個別化医療を目指す取り組みが様々な疾患分野で盛んである。肺動脈性肺高血圧症の患者においても、ＩＬ－６シグナル伝達経路を標的とする治療に応答性のある患者を適切に選択し、治療を適用することが所望される。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension, Yuichi Tamura et al., J. Clin. Invest., Vol. 128, No. 5, May 2018,1956-1970

非特許文献2：Interleukin-6/interleukin-21 signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension, Takahiro Hashimoto-Kataoka et al., PNAS, Published online May 4, 2015, E2677-E2686

非特許文献3：Interleukin-6 triggers the association of its receptor with a possible signal transducer, gp130, Tetsuya Taga et al., Cell, V

ol. 58, Issue 3, August 11, 1989, 573-581

発明の概要

[0008] 本発明者らは、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー、並びにＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するため、及び／またはＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーを見出した。

本発明者らは、さらに、新規バイオマーカーの選択方法、並びにＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するため、及び／またはＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するための、バイオマーカーを選択するための選択方法を見出した。

[0009] この知見に基づき、以下の発明が提供される。

[0010] ［１－１］（ａ）対象群から採取した試料における参照バイオマーカーの含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、を含む、新規バイオマーカーの選択方法。

［１－２］（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択することをさらに含む、［１－１］に記載の選択方法。

［１－３］（ｃ）において、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得すること、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得すること

、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定すること、を含む、［１－２］に記載の選択方法。

［１－４］ベクトルの類似度がコサイン類似度である、［１－１］～［１－３］のいずれかに記載の選択方法。

［１－５］ベクトルの類似度が約０．６以上であることに基づきバイオマーカー候補物質を選択する、［１－１］～［１－４］に記載の選択方法。

［１－６］Ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法によって対象群をクラスタリングする、［１－１］～［１－５］のいずれかに記載の選択方法。

［１－７］対象群を３つのクラスターにクラスタリングする、［１－１］～［１－６］のいずれかに記載の選択方法。

［１－８］信頼性が、感度及び特異度に基づき取得されるＲＯＣ曲線のＡＵＣにより示される、［１－２］～［１－７］のいずれかに記載の選択方法。

［１－９］ＡＵＣが約０．８以上である場合に、バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができると判定される、［１－８］に記載の選択方法。

［１－１０］コンピューター実装方法である、［１－１］～［１－９］のいずれかに記載の選択方法。

[0011] ［２－１］（ａ）対象群から採取した試料における参照バイオマーカーの含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部、を備える、新規バイオマーカーの選択装置。

［２－２］（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択する選択部をさらに備える、［２－１］に記載の選択装置。

［２－３］（ｃ）の選択部が、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得する取得部、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得する取得部、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定する判定部、を備える、［２－２］に記載の選択装置。

［２－４］ベクトルの類似度がコサイン類似度である、［２－１］～［２－３］のいずれかに記載の選択装置。

［２－５］ベクトルの類似度が約０．６以上であることに基づきバイオマーカー候補物質を選択する、［２－１］～［２－４］のいずれかに記載の選択装置。

［２－６］Ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法によって対象群をクラスタリングする、［２－１］～［２－５］のいずれかに記載の選択装置。

［２－７］対象群を３つのクラスターにクラスタリングする、［２－１］～［２－６］のいずれかに記載の選択装置。

［２－８］信頼性が、感度及び特異度に基づき取得されるＲＯＣ曲線のＡＵＣにより示される、［２－２］～［２－７］のいずれかに記載の選択装置。

［２－９］ＡＵＣが約０．８以上である場合に、バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができると判定される、［２－８］に記載の選択装置。

[0012] ［３－１］（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、を含む、対象におけるＩＬ－６の含有量を

予測するためのバイオマーカーの選択方法。

［３－２］（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、を含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法。

［３－３］（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、を含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法。

［３－４］（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択することをさらに含む、［３－１］～［３－３］のいずれかに記載の選択方法。

［３－５］（ｃ）において、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得すること、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得すること、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定すること、を含む、［３－４］に記載の選択方法。

［３－６］対象がＰＡＨに罹患している、［３－１］～［３－５］のいずれかに記載の選択方法。

［３－７］試料が全血、血漿、または血清である、［３－１］～［３－６］のいずれかに記載の選択方法。

［３－８］ベクトルの類似度がコサイン類似度である、［３－１］～［３－７］のいずれかに記載の選択方法。

［３－９］ベクトルの類似度が約０．６以上であることに基づきバイオマーカー候補物質を選択する、［３－１］～［３－８］のいずれかに記載の選択方法。

［３－１０］Ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法によって対象群をクラスタリングする、［３－１］～［３－９］のいずれかに記載の選択方法。

［３－１１］対象群を３つのクラスターにクラスタリングする、［３－１］～［３－１０］のいずれかに記載の選択方法。

［３－１２］信頼性が、感度及び特異度に基づき取得されるＲＯＣ曲線のＡＵＣにより示される、［３－４］～［３－１１］のいずれかに記載の選択方法。

［３－１３］ＡＵＣが約０．８以上である場合に、バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができると判定される、［３－１２］に記載の選択方法。

［３－１４］コンピューター実装方法である、［３－１］～［３－１３］のいずれかに記載の選択方法。

［３－１５］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［３－２］～［３－１４］のいずれかに記載の選択方法。

［３－１６］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［３－１５］に記載の選択方法。

[0013] ［４－１］（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づ

きバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部、を備える、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置。

［４－２］（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部、を備える、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置。

［４－３］（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部、を備える、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置。

［４－４］（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択する選択部をさらに備える、［４－１］～［４－３］のいずれかに記載の選択装置。

［４－５］（ｃ）の選択部が、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得する取得部、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得する取得

部、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定する判定部、を備える、［４－４］に記載の選択装置。

［４－６］対象がＰＡＨに罹患している、［４－１］～［４－５］のいずれかに記載の選択装置。

［４－７］試料が全血、血漿、または血清である、［４－１］～［４－６］のいずれかに記載の選択装置。

［４－８］ベクトルの類似度がコサイン類似度である、［４－１］～［４－７］のいずれかに記載の選択装置。

［４－９］ベクトルの類似度が約０．６以上であることに基づきバイオマーカー候補物質を選択する、［４－１］～［４－８］のいずれかに記載の選択装置。

［４－１０］Ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法によって対象群をクラスタリングする、［４－１］～［４－９］のいずれかに記載の選択装置。

［４－１１］対象群を３つのクラスターにクラスタリングする、［４－１］～［４－１０］のいずれかに記載の選択装置。

［４－１２］信頼性が、感度及び特異度に基づき取得されるＲＯＣ曲線のＡＵＣにより示される、［４－４］～［４－１１］のいずれかに記載の選択装置。

［４－１３］ＡＵＣが約０．８以上である場合に、バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができると判定される、［４－１２］に記載の選択装置。

［４－１４］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［４－２］～［４－１３］のいずれかに記載の選択装置。

［４－１５］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［４－１４］に記載の選択装置。

[0014] ［５－１］ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／Ｃ

ＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの使用。

［５－２］ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及び／またはＩＬ－４を含む、［５－１］に記載のバイオマーカーの使用。

［５－３］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［５－１］または［５－２］に記載のバイオマーカーの使用。

［５－４］対象がＰＡＨに罹患している、［５－１］～［５－３］のいずれかに記載のバイオマーカーの使用。

[0015] ［５－５］ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの使用。

［５－６］ＩＬ－６と、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインとの組み合わせを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの使用。

［５－７］ＩＬ－６と、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４からなる群から選択される１以上のサイトカインとの組み合わせを含む、［５－６］に記載のバイオマーカーの使用。

［５－８］ＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、及びＩＬ－４を含む、［５－６］に記載のバイオマーカーの使用。

［５－９］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［

５－５］～［５－８］のいずれかに記載のバイオマーカーの使用。

［５－１０］対象がＰＡＨに罹患している、［５－５］～［５－８］のいずれかに記載のバイオマーカーの使用。

［５－１１］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［５－５］～［５－１０］のいずれかに記載のバイオマーカーの使用。

［５－１２］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［５－１１］に記載のバイオマーカーの使用。

[0016] ［５－１３］ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの使用。

［５－１４］ＩＬ－６と、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインとの組み合わせを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの使用。

［５－１５］ＩＬ－６と、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４からなる群から選択される１以上のサイトカインとの組み合わせを含む、［５－１４］に記載のバイオマーカーの使用。

［５－１６］ＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、及びＩＬ－４を含む、［５－１４］に記載のバイオマーカーの使用。

［５－１７］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［５－１３］～［５－１６］のいずれかに記載のバイオマーカーの使用。

［５－１８］対象がＰＡＨに罹患している、［５－１３］～［５－１７］の

いずれかに記載のバイオマーカーの使用。

［５－１９］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［５－１３］～［５－１８］のいずれかに記載のバイオマーカーの使用。

［５－２０］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［５－１９］に記載のバイオマーカーの使用。

[0017] ［６－１］対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーであって、

ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、バイオマーカー。

［６－２］ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及び／またはＩＬ－４を含む、［６－１］に記載のバイオマーカー。

［６－３］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［６－１］または［６－２］に記載のバイオマーカー。

［６－４］対象がＰＡＨに罹患している、［６－１］～［６－３］のいずれかに記載のバイオマーカー。

[0018] ［７－１］ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される２以上のサイトカインを含む、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための、バイオマーカーの組み合わせ。

［７－２］ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４を含む、［７－１］に記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［７－３］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［７－１］または［７－２］に記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［７－４］対象がＰＡＨに罹患している、［７－１］～［７－３］のいずれ

かに記載のバイオマーカーの組み合わせ。

[0019] ［８－１］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーであって、

ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、バイオマーカー。

［８－２］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーであって、

ＩＬ－６と、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインとの組み合わせを含む、バイオマーカー。

［８－３］ＩＬ－６と、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４からなる群から選択される１以上のサイトカインとの組み合わせを含む、［８－２］に記載のバイオマーカー。

［８－４］ＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、及びＩＬ－４を含む、［８－２］に記載のバイオマーカー。

［８－５］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［８－１］～［８－４］のいずれかに記載のバイオマーカー。

［８－６］対象がＰＡＨに罹患している、［８－１］～［８－５］のいずれかに記載のバイオマーカー。

［８－７］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［８－１］～［８－６］のいずれかに記載のバイオマーカー。

［８－８］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはそ

の抗原結合断片である、［８－７］に記載のバイオマーカー。

[0020] ［９－１］ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される２以上のサイトカインを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するための、バイオマーカーの組み合わせ。

［９－２］ＩＬ－６と、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインとを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するための、バイオマーカーの組み合わせ。

［９－３］ＩＬ－６と、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４からなる群から選択される１以上のサイトカインとを含む、［９－２］に記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［９－４］ＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、及びＩＬ－４を含む、［９－２］に記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［９－５］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［９－１］～［９－４］のいずれかに記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［９－６］対象がＰＡＨに罹患している、［９－１］～［９－５］のいずれかに記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［９－７］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［９－１］～［９－６］のいずれかに記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［９－８］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［９－７］に記載のバイオマーカーの組み合わせ。

[0021] ［１０－１］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性

を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーであって、

ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、バイオマーカー。

［１０－２］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーであって、

ＩＬ－６と、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインとの組み合わせを含む、バイオマーカー。

［１０－３］ＩＬ－６と、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４からなる群から選択される１以上のサイトカインとの組み合わせを含む、［１０－２］に記載のバイオマーカー。

［１０－４］ＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、及びＩＬ－４を含む、［１０－２］に記載のバイオマーカー。

［１０－５］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［１０－１］～［１０－４］のいずれかに記載のバイオマーカー。

［１０－６］対象がＰＡＨに罹患している、［１０－１］～［１０－５］のいずれかに記載のバイオマーカー。

［１０－７］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１０－１］～［１０－６］のいずれかに記載のバイオマーカー。

［１０－８］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１０－７］に記載のバイオマーカー。

[0022] ［１１－１］ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／

ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される２以上のサイトカインを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための、バイオマーカーの組み合わせ。

［１１－２］ＩＬ－６と、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインとを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための、バイオマーカーの組み合わせ。

［１１－３］ＩＬ－６と、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４からなる群から選択される１以上のサイトカインとを含む、［１１－２］に記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［１１－４］ＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、及びＩＬ－４を含む、［１１－２］に記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［１１－５］サイトカインが、対象の血液、血漿、または血清に由来する、［１１－１］～［１１－４］のいずれかに記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［１１－６］対象がＰＡＨに罹患している、［１１－１］～［１１－５］のいずれかに記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［１１－７］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１１－１］～［１１－６］のいずれかに記載のバイオマーカーの組み合わせ。

［１１－８］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１１－７］に記載のバイオマーカーの組み合わせ。

[0023] ［１２－１］対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための予測方法であ

って、

対象から採取した試料において、［６－１］または［６－２］に記載のバイオマーカーの含有量を測定することを含む、方法。

［１２－２］試料が、血液、血漿、または血清である、［１２－１］に記載の方法。

［１２－３］対象がＰＡＨに罹患している、［１２－１］または［１２－２］に記載の方法。

[0024] ［１２－４］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するための予測方法であって、

対象から採取した試料において、［８－１］～［８－４］のいずれかに記載のバイオマーカーの含有量を測定すること、

バイオマーカーの含有量に基づき、対象がＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いか否かを判定すること、を含む、方法。

［１２－５］試料が、血液、血漿、または血清である、［１２－４］に記載の方法。

［１２－６］対象がＰＡＨに罹患している、［１２－４］または［１２－５］に記載の方法。

［１２－７］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１２－４］～［１２－６］のいずれかに記載の方法。

［１２－８］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１２－７］に記載の方法。

[0025] ［１２－９］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法であって、

対象から採取した試料において、［１０－１］～［１０－４］のいずれかに記載のバイオマーカーの含有量を測定すること、

バイオマーカーの含有量に基づき、対象がＩＬ－６シグナル伝達経路阻害

物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いか否かを判定すること、を含む、方法。

［１２－１０］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いと判定された対象を選択することをさらに含む、［１２－９］に記載の方法。

［１２－１１］試料が、血液、血漿、または血清である、［１２－９］または［１２－１０］に記載の方法。

［１２－１２］対象がＰＡＨに罹患している、［１２－９］～［１２－１１］のいずれかに記載の方法。

［１２－１３］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１２－９］～［１２－１２］のいずれかに記載の方法。

［１２－１４］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１２－１３］に記載の方法。

[0026] ［１３－１］［６－１］または［６－２］に記載のバイオマーカーを測定するための手段を含む、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するために用いられるキット。

［１３－２］［８－１］～［８－４］のいずれかに記載のバイオマーカーを測定するための手段を含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するために用いられるキット。

［１３－３］［１０－１］～［１０－４］のいずれかに記載のバイオマーカーを測定するための手段を含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するために用いられるキット。

［１３－４］対象から採取した血液、血漿、または血清におけるバイオマーカーを測定するための手段を含む、［１３－１］～［１３－３］のいずれかに記載のキット。

［１３－５］対象がＰＡＨに罹患している、［１３－１］～［１３－４］の

いずれかに記載のキット。

［１３－６］バイオマーカーに特異的に結合する抗体を含む、［１３－１］～［１３－５］のいずれかに記載のキット。

［１３－７］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１３－１］～［１３－６］のいずれかに記載のキット。

［１３－８］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１３－７］に記載のキット。

[0027] ［１４－１］［１２－９］～［１２－１４］のいずれかに記載の選択方法によってＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択された対象に投与される、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を含む、ＰＡＨを治療するための医薬。

［１４－２］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１４－１］に記載の医薬。

［１４－３］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１４－２］に記載の医薬。

［１４－４］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を含む、ＰＡＨを治療するための医薬。

［１４－５］ＩＬ－６の血清中含有量が２．７３（ｐｇ／ｍＬ）以上であるＰＡＨに罹患した対象に投与される、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を含む、ＰＡＨを治療するための医薬。

［１４－６］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１４－４］または［１４－５］に記載の医薬。

［１４－７］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１４－６］に記載の医薬。

［１４－８］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、配列番号：

１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む、［１４－３］または［１４－７］に記載の医薬。

［１４－９］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、［１４－８］に記載の医薬。

［１４－１０］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、サトラリズマブまたはその抗原結合断片である、［１４－９］に記載の医薬。

[0028] ［１５－１］［１２－９］～［１２－１４］のいずれかに記載の選択方法によってＩＬ－６関連細胞シグナル伝達系を標的とする治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択された対象に、治療上有効量のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を投与することを含む、ＰＡＨの治療方法。

［１５－２］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１５－１］に記載の治療方法。

［１５－３］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１５－２］に記載の治療方法。

［１５－４］治療を必要とするＰＡＨに罹患した対象に、治療上有効量のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を投与することを含む、ＰＡＨの治療方法。

［１５－５］ＩＬ－６の血清中含有量が２．７３（ｐｇ／ｍＬ）以上である、治療を必要とするＰＡＨに罹患した対象に、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を投与することを含む、ＰＡＨの治療方法。

［１５－６］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１５－４］または［１５－５］に記載の治療方法。

［１５－７］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体または

その抗原結合断片である、［１５－６］に記載の治療方法。

［１５－８］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、配列番号：１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む、［１５－３］または［１５－７］に記載の治療方法。

［１５－９］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、［１５－８］に記載の治療方法。

［１５－１０］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、サトラリズマブまたはその抗原結合断片である、［１５－９］に記載の治療方法。

[0029] ［１６－１］［１２－９］～［１２－１４］のいずれかに記載の選択方法によってＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択された対象に投与される、ＰＡＨの治療において使用するための、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

［１６－２］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１６－１］に記載のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

［１６－３］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１６－２］に記載のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

［１６－４］ＰＡＨの治療において使用するための、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

［１６－５］ＩＬ－６の血清中含有量が２．７３（ｐｇ／ｍＬ）以上であるＰＡＨに罹患した対象におけるＰＡＨの治療において使用するための、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

［１６－６］ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１６－４］または［１６－５］に記載のＩＬ－６シグ

ナル伝達経路阻害物質。

［１６－７］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１６－６］に記載のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

［１６－８］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、配列番号：１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む、［１６－３］または［１６－７］に記載のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

［１６－９］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、［１６－８］に記載のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

［１６－１０］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、サトラリズマブまたはその抗原結合断片である、［１６－９］に記載のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質。

[0030] ［１７－１］［１２－９］～［１２－１４］のいずれかに記載の選択方法によってＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択された対象に投与されるＰＡＨを治療するための医薬の製造における、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用。

［１７－２］シグナル伝達経路阻害物質がＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１７－１］に記載の使用。

［１７－３］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１７－２］に記載の使用。

［１７－４］ＰＡＨを治療するための医薬の製造における、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用。

［１７－５］ＩＬ－６の血清中含有量が２．７３（ｐｇ／ｍＬ）以上である

ＰＡＨに罹患した対象に投与されるＰＡＨを治療するための医薬の製造における、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用。

［１７－６］シグナル伝達経路阻害物質がＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片である、［１７－４］または［１７－５］に記載の使用。

［１７－７］抗体またはその抗原結合断片が、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片である、［１７－６］に記載の使用。

［１７－８］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、配列番号：１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む、［１７－３］または［１７－７］に記載の使用。

［１７－９］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、［１７－８］に記載の使用。

［１７－１０］抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片が、サトラリズマブまたはその抗原結合断片である、［１７－９］に記載の使用。

[0031] ［１８－１］バイオマーカーの含有量の測定方法であって、

対象から採取した試料において、［６－１］～［６－４］、［８－１］～［８－８］及び［１０－１］～［１０－８］のいずれかに記載のバイオマーカーの含有量を測定することを含む、測定方法。

［１８－２］バイオマーカーの含有量を、バイオマーカーに特異的に結合する抗体を用いて測定する、［１８－１］に記載の測定方法。

発明の効果

[0032] 本発明によれば、新規バイオマーカーの選択方法を提供することができる。

本発明によれば、新規バイオマーカーの選択装置を提供することができる。

本発明によれば、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法を提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による対象の治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法を提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法を提供することができる。

本発明によれば、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置を提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置を提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置を提供することができる。

本発明によれば、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの使用を提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの使用を提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの使用を提供することができる。

本発明によれば、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーを提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーを提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーを提供することができる。

本発明によれば、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの組み合わせを提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの組み合わせを提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの組み合わせを提供することができる。

本発明によれば、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための方法を提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するための方法を提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法を提供することができる。

本発明によれば、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するために用いられるキットを提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するために用いられるキットを提供することができる。

本発明によれば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するために用いられるキットを提供することができる。

本発明によれば、ＰＡＨを治療するための医薬を提供することができる。

本発明によれば、ＰＡＨの治療方法を提供することができる。

本発明によれば、ＰＡＨの治療において使用するための、ＩＬ－６シグナ

ル伝達経路阻害物質を提供することができる。

本発明によれば、ＰＡＨを治療するための医薬の製造における、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用を提供することができる。

本発明によれば、バイオマーカーの含有量の測定方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0033] [図1]図１は、実施例１において１４５検体から採取した血清において測定した４９種のサイトカインを示す。

[図2]図２は、実施例２において、ＩＬ－６とＩＬ－６以外のサイトカインの各々（４５種）とについて算出したコサイン類似度を示す。

[図3]図３は、実施例２において、ＩＬ－６とＩＬ－６以外のサイトカインの各々について取得したコサイン類似度を用いて作成したヒストグラムを示す。

[図4]図４は、実施例２において、ＩＬ－６、及びＩＬ－６類似群に含まれるＩＬ－６以外のサイトカインの各々について取得したコサイン類似度に基づき作成したネットワークグラフを示す。

[図5]図５は、実施例２において、ＩＬ－６類似群に含まれるサイトカインの１４５検体における含有量データをｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法で３つのクラスターにクラスタリングした結果のまとめを示す。

[図6A-B]図６Ａ－Ｂは、実施例２において、ＩＬ－６類似群に含まれるサイトカインの１４５検体における含有量データをｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法で３つのクラスターにクラスタリングした結果について、図４のネットワークグラフでＩＬ－６の比較的近くに位置するサイトカイン毎にグラフ化した結果を示す。

[図7A-B]図７Ａ－Ｂは、実施例２において、ＩＬ－６類似群に含まれるサイトカインの１４５検体における含有量データをｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法で３つのクラスターにクラスタリングした結果について、図４のネットワークグラフでＩＬ－１βの比較的近くに位置するサイトカイン毎にグラフ化した結果

を示す。

[図8]図８は、実施例３において、ＩＬ－６の含有量の閾値候補値と、各閾値候補値で対象を判別した結果をｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法によるクラスタリングの結果と照合して算出された感度及び特異度を示す。

[図9]図９は、実施例３において、ＩＬ－１βの含有量の閾値候補値と、各閾値候補値で対象を判別した結果をｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法によるクラスタリングの結果と照合して算出された感度及び特異度を示す。

[図10]図１０は、実施例３で得られたＩＬ－６類似群に含まれる各サイトカインの信頼性（ＡＵＣ）を示す。

発明を実施するための形態

[0034] 以下、本発明の実施形態について詳細に説明する。本発明は、以下の実施形態に限定されるものではなく、本発明の効果を阻害しない範囲で適宜変更を加えて実施することができる。

[0035] ＝＝用語の説明＝＝

〔バイオマーカー〕

本明細書において、「バイオマーカー」とは、特記しない限り、対象の状態またはその変化を反映し、当該対象の状態を示す指標となる、対象由来の物質、及び／または対象由来のデータを指す。

[0036] 〔応答性〕

本明細書において、「応答性」とは、特記しない限り、治療感受性と同義語であり、対象における疾患の治療によって、継続的または一時的に何らかの好ましい結果が得られる状態であれば限定されず、「好ましい結果」として、例えば、対象の全身症状の進行抑制または改善、病理学的症状の進行抑制または改善、疾患状態を反映する検査データの悪化抑制または改善、及び／または対象の予後の改善等が挙げられる。

[0037] 〔ＩＬ－６関連疾患〕

本明細書において、「インターロイキン６（ＩＬ－６）関連疾患」とは、特記しない限り、疾患の罹患または発症の直接的または間接的な原因の少な

くとも一部がＩＬ－６に関連する疾患を包含し、例えば、関節リウマチ、若年性特発性関節炎、全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、ループス腎炎、クローン病、リンパ腫（ｌｙｍｐｈｏｍａ）、潰瘍性大腸炎、貧血、血管炎、川崎病、スチル病（Ｓｔｉｌｌ病）、アミロイドーシス、多発性硬化症、移植、加齢黄斑変性症、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、ＩｇＡ腎症、変形性関節症、喘息、糖尿病性腎症、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、子宮内膜症、肝炎（ＮＡＳＨ）、心筋梗塞、動脈硬化、セプシス、骨粗しょう症、糖尿病、多発性骨髄腫、前立腺癌、腎癌、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（Ｂ－ｃｅｌｌ　ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ）、膵癌、肺癌、食道癌、大腸癌、癌カケクシア、癌神経浸潤、近視性脈絡膜血管新生、特発性脈絡膜血管新生、ぶどう膜炎、慢性甲状腺炎、遅延性過敏症、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、中皮腫、多発性筋炎、皮膚筋炎、汎ぶどう膜炎、前部ぶどう膜炎、中間部ぶどう膜炎、強膜炎、角膜炎、眼窩炎症、視神経炎、糖尿病網膜症、増殖硝子体網膜症、ドライアイ、術後炎症、視神経脊髄炎、重症筋無力症、及び肺高血圧症が例示できる。

[0038] 〔ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質〕

ＩＬ－６の生物学的活性シグナルは、ＩＬ－６が細胞膜上でＩＬ－６受容体と結合してＩＬ－６／ＩＬ－６受容体複合体を形成し、次いでｇｐ１３０と結合することにより伝達される。従って、本明細書において、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」は、特記しない限り、ＩＬ－６、ＩＬ－６受容体、及び／またはｇｐ１３０の機能または活性の少なくとも一部を中和し、遮断し、阻害し、抑止し、低減し、または妨害することのできる分子であればよく、例えば、抗体、抗体断片、結合ポリペプチド、ペプチド、非ペプチド分子であってもよい。

一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質は、抗ＩＬ－６抗体、抗ＩＬ－６受容体抗体、及び／または抗ｇｐ１３０抗体であっても、ＩＬ－６アンタゴニスト化合物であってもよい。

一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質は、抗ＩＬ－６抗体もしくはその抗原結合断片、または抗ＩＬ－６受容体抗体もしくはその抗原結合断片等の、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片であることが好ましく、抗ＩＬ－６受容体抗体もしくはその抗原結合断片であることがより好ましい。

[0039] 一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、サトラリズマブ、トシリズマブ、及び／またはサリルマブが例示できるが、サトラリズマブ及び／またはトシリズマブが好ましく、サトラリズマブがより好ましい。

[0040] 抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、若しくはライブラリー由来の抗体、またはその抗体断片であってよい。抗原結合断片は、抗原結合能を維持しながら、全長抗体の一部分が欠損している抗体断片を包含し、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖなどを挙げることができる。また、低分子化抗体の具体例としては、例えば、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ダイアボディー、ｓｃ（Ｆｖ）$_2$等を例示できる。

[0041] 抗体は、公知の手段を用いてポリクローナル抗体またはモノクローナル抗体として得ることができる。抗体の由来は特に限定されるものではないが、好ましくは哺乳動物由来であり、より好ましくはヒト由来の抗体である。哺乳動物由来のモノクローナル抗体としては、ハイブリドーマに産生されるもの、および遺伝子工学的手法により抗体遺伝子を含む発現ベクターで形質転換した宿主に産生されるものがある。

[0042] 抗体またはその抗原結合断片は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、放射性物質、トキシン、治療用化合物等の任意の分子と結合したコンジュゲート抗体であってもよい。

[0043] 抗体には、ＩｇＧに代表される二価抗体だけでなく、一価抗体、若しくはＩｇＭに代表される多価抗体も含まれる。本発明の多価抗体には、全て同じ抗原結合部位を有する多価抗体、または、一部もしくは全て異なる抗原結合部位を有する多価抗体が含まれる。

[0044] 抗体は、二重特異性抗体であってもよい。二重特異性抗体とは、異なるエピトープを認識する可変領域を同一の抗体分子内に有する抗体をいうが、当該エピトープは異なる分子中に存在していてもよいし、同一の分子中に存在していてもよい。

[0045] 二重特異性抗体を製造するための方法は公知である。たとえば、認識抗原が異なる２種類の抗体を結合させて、二重特異性抗体を作製することができる。結合させる抗体は、それぞれがＨ鎖とＬ鎖を有する抗体の１／２分子であっても良いし、Ｈ鎖のみからなる抗体の１／４分子であっても良い。あるいは、異なるモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを融合させて、二重特異性抗体産生融合細胞を作製することもできる。さらに、遺伝子工学的手法により二重特異性抗体が作製できる。

[0046] ＝＝新規バイオマーカーの選択方法＝＝

本実施形態に係るバイオマーカーの選択方法は、

（ａ）対象群から採取した試料における参照バイオマーカーの含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、を含む、新規バイオマーカーの選択方法である。

[0047] 一実施形態において、新規バイオマーカーの選択方法は、

（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバ

イオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択することをさらに含む、選択方法である。

[0048] 一実施形態において、新規バイオマーカーの選択方法は、

（ｃ）において、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得すること、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得すること、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定することを含む、選択方法である。

[0049] 〔対象群〕

新規バイオマーカーの選択方法における「対象」は、参照バイオマーカーが恒常的または一時的に生体内に存在する生物であれば限定されず、例えば、哺乳動物であっても、それ以外の動物であってもよい。哺乳動物は、ヒトであっても、非ヒト動物であってもよく、非ヒト動物種は、例えば、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、モルモット、ハムスター、マウス、及び／またはラット等であってもよく、家畜動物、愛玩動物、実験動物等の用途により限定されないが、哺乳動物であることが好ましく、ヒトであることがより好ましい。

[0050] 対象群は、（ｂ）におけるクラスタリングが可能な数の対象を含む群であって、少なくとも２以上の対象を含む群である。例えば、対象群を３つのクラスターにクラスタリングする場合は少なくとも３以上の対象を含む。

[0051] 対象群は、対象の状態に基づいて抽出された対象からなる群であっても、ランダムに選択された対象からなる群であっても、または新規バイオマーカーの選択方法を実施するときに利用可能な全ての対象を含む群であってもよ

く、新規バイオマーカーの選択方法によってどのようなバイオマーカーを選択することを目的としているかに基づき、当業者が適宜決定することができる。

ここで、対象の状態とは、対象のいかなる状態であってもよく、例えば、特定の疾患に関連する状態であっても、関連しない状態であってもよい。

特定の疾患に関連する状態の場合、対象の状態は、特定の疾患と少なくとも一部が関連する状態であれば限定されず、例えば、対象が特定の疾患に罹患していることが疑われるという状態、対象が特定の疾患に罹患しているか否かという状態、対象が特定の疾患のいずれかのサブタイプに罹患しているか否かという状態、特定の疾患に罹患している対象がある特定の治療に応答性であるか否かという状態、対象が罹患している特定の疾患の進行状態、及び／または対象が罹患している特定の疾患の症状の改善状態等の状態が例示できる。

特定の疾患に関連しない状態の場合、対象の状態として、例えば、いかなる疾患とも無関係の生理学的特徴、性別や人種等の遺伝的状態、年齢、及び／または居住地や行動範囲等の地理的状態が例示できる。

[0052] 〔参照バイオマーカー〕

一実施形態において、新規バイオマーカーの選択方法において、参照バイオマーカーは、対象の状態との関連性が未知の物質であっても、または既に対象の状態を反映することが知られ、すなわち、参照バイオマーカーが対象の状態の指標として有用であることが知られている物質であってもよい。

[0053] 一実施形態において、参照バイオマーカーが対象の状態との関連性が未知の物質である場合、新規バイオマーカーの選択方法は、対象における参照バイオマーカーの含有量を予測するための新規バイオマーカーを選択する目的等のために用いることができる。

[0054] 別の一実施形態において、参照バイオマーカーが既に対象の状態の指標として有用であることが知られている物質である場合、新規バイオマーカーの選択方法は、対象における参照バイオマーカーの含有量を予測するためのバ

イオマーカーを取得する目的、及び／または参照バイオマーカーが指標として有用であることが知られている対象の状態を、当該参照バイオマーカーと併用してまたは参照バイオマーカーの代わりに示すことができる新規バイオマーカーを取得する目的等のために用いることができる。

この場合、新規バイオマーカーの選択方法は、例えば、参照バイオマーカーよりも指標として優れた新規バイオマーカーを取得する目的、参照バイオマーカーと併用することでより多角的に及び／またはより高い信頼性で対象の状態の把握することを可能にする新規バイオマーカーを取得する目的、及び／または参照バイオマーカーよりも経済性、簡便性、及び／または汎用性の高い新規のバイオマーカーを取得する目的等のために用いることができる。

[0055] 〔工程（ａ）〕

新規バイオマーカーの選択方法は、対象群から採取した試料における参照バイオマーカーの含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択することを含む。

[0056] ここで、試料は、対象群から採取した生体試料であって、参照バイオマーカー及びバイオマーカー候補物質の含有量が測定できる範囲で限定されず、例えば、バイオプシや治療過程で得られる固形組織試料であっても、または血液（全血）、血漿、もしくは血清であってもよい。

参照バイオマーカーと、バイオマーカー候補物質は、同一の組織に由来するものであっても、あるいは同一個体における別の組織に由来するものであってもよい。

[0057] 試料における参照バイオマーカー及びバイオマーカー候補物質の含有量は、バイオマーカーがどのような物質であるかに基づいて当該分野で通常の方法によって測定すればよい。

例えば、参照バイオマーカーとバイオマーカー候補物質がサイトカインである場合には、「バイオマーカーの測定方法」の〔試料におけるバイオマー

カーの測定〕の項で説明する方法を例示することができる。

[0058] ここで、参照バイオマーカー及びバイオマーカー候補物質の含有量とは、絶対値、相対濃度、単位体積当たりの重量、絶対濃度を知るために測定した生データ等のいずれであってもよい。

一実施形態において、血漿または血清を試料として測定する場合、１ｍＬや１μＬといった試料の単位体積当たりの重量であることが好ましい。

[0059] 一実施形態において、ベクトルの類似度は、参照バイオマーカーの含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とに基づいて、参照バイオマーカーとバイオマーカー候補物質との挙動の類似性を示すために当該分野で通常用いられる範囲で限定されず、例えば、以下の式で表されるコサイン類似度であっても、またはユークリッド距離であってもよい。

$$\frac{\vec{x}\cdot\vec{y}}{|\vec{x}||\vec{y}|}=\frac{x_1y_1+x_2y_2+\cdots+x_ny_n}{\sqrt{x_1^2+x_2^2+\cdots+x_n^2}\sqrt{y_1^2+y_2^2+\cdots+y_n^2}}$$

上記式において、ｘが参照バイオマーカーの含有量、ｙがバイオマーカー候補物質の含有量（またはその逆であってもよい）である。ｎは対象群を構成する対象の数である。

コサイン類似度は、ｘのベクトルとｙのベクトルとがなす角度をθとしたときのｃｏｓθに相当し、コサイン類似度が１に近ければ近いほど、ｘのベクトルとｙのベクトルは同じ向きに近い。ベクトルの類似度は、参照バイオマーカーと、バイオマーカー候補物質の各々との挙動の類似性を示す。

[0060] 一実施形態において、ベクトルの類似度を取得するために用いる参照バイオマーカーの含有量の値と、バイオマーカー候補物質の含有量の値は、当該分野での通常の方法により事前に処理してもよい。

一実施形態において、極端に低い値及び／または極端に高い値を除外するための処理を行ってもよい。そのような処理のための方法は、当該分野での通常の方法により、対象群を構成する対象の数（測定値の数）や、含有量データの分布状況、当該選択方法の実施の目的等を考慮して当業者が適宜決定することができる。

例えば、データ分析の分野で通常の任意の異常検知の手法を用い、異常値として検出された値を除外することにより行っても、任意に設定した割合または数に該当する上位及び／または下位の値を除外することで極端に低い値及び／または極端に高い値を除外するための処理を行ってもよい。

より具体的な一実施形態として、極端に低い値を除外するために、測定感度以下を示す含有量の値を、全て０（ゼロ）として取り扱うように処理してもよい。

また、一実施形態において、極端に高い値を除外するために、例えば上位３０個、上位２０個、上位１０個、または上位５個の値を、それぞれ上位３０個目、上位２０個目、上位１０個目、または上位５個目の数値として取り扱うように処理してもよい。

[0061] ベクトルの類似度は、例えば、コサイン類似度の場合、前記のとおり１に近ければ近いほど、ｘのベクトルとｙのベクトルは同じ向きに近い。つまり、コサイン類似度が１の場合、参照バイオマーカーと、バイオマーカー候補物質とが同じ挙動を示し、１に近いほど類似性の高い挙動を示す。

[0062] バイオマーカー候補物質の選択の基準となるベクトルの類似度は、新規バイオマーカーの選択方法を実施する目的やその後に実施する工程も考慮した上で当業者が当該分野での通常の方法によって適宜設定すればよいが、参照バイオマーカーの含有量を予測できる有効な新規バイオマーカーを取得することを考慮すれば、例えば、約０．５以上、約０．６以上、約０．７以上、約０．８以上、または約０．９以上に設定することが好ましく、約０．６以上に設定することがより好ましい。

[0063] 〔工程（ｂ）〕

新規バイオマーカーの選択方法は、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすることを含む。

[0064] 一実施形態において、クラスタリングは、（ａ）で選択された全バイオマーカー候補物質の含有量のデータについての、教師なし機械学習による分類であることが好ましい。

その場合の一実施形態として、例えば、階層的クラスタリング手法によるものであっても、ｋ－ｍｅａｎｓ法またはｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法等の非階層的クラスタリング手法によるものであってもよく、所望のクラスタリングが可能な範囲で限定されないが、非階層的クラスタリング手法であることが好ましく、ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法であることがより好ましい。

[0065] 対象群をいくつのクラスターにクラスタリングするかは、当該分野での通常の方法により、当業者が適宜決定することができ、２つのクラスター、３つのクラスター、または４つのクラスターにクラスタリングしてもよい。

一実施形態として、例えば、ｋ－ｍｅａｎｓ法またはｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法を用いてクラスタリングを行う場合には、実施時にクラスター数を設定する必要がある。

[0066] 〔工程（ｃ）〕

一実施形態において、新規バイオマーカーの選択方法は、（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択することをさらに含むことが好ましい。

[0067] 一実施形態において、新規バイオマーカーの選択方法は、（ｃ）において、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得すること、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得すること、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定すること、を含む選択方法であってもよい。

[0068] 一実施形態において、信頼性は、感度及び特異度に基づき取得されるＲＯＣ（Ｒｅｃｅｉｖｅｒ　Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ　Ｃｕｒｖｅ）曲線の曲線下の

面積（Ａｒｅａ　Ｕｎｄｅｒ　Ｃｕｒｖｅ、ＡＵＣ）により示されることが好ましい。

[0069] 一実施形態において、（ｆ）において、好ましくはＡＵＣが約０．７以上、約０．８以上、または約０．９以上である場合に、より好ましくはＡＵＣが約０．８以上である場合に、バイオマーカー候補が高い信頼性で対象を判別することができると判定する。

[0070] 一実施形態において、新規バイオマーカーの選択方法は、コンピューターにより実施される、コンピューター実装方法であってもよい。

[0071] ここで、（ｃ）の一実施形態である（ｄ）～（ｆ）を含む場合について、例えば、（ｂ）において、バイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群を３つのクラスターにクラスタリングしたと仮定して説明する。

クラスタリングにより得られた３つのクラスターのうち、バイオマーカー候補物質の含有量が高いクラスター（１つまたは２つのクラスターを含む）を「参照バイオマーカーの含有量が高い対象」のクラスターとして、それ以外のクラスターを「参照バイオマーカーの含有量が低い対象」のクラスターとして設定することができ、これが、「（ｂ）でのクラスタリングの結果」である。

[0072] （ｄ）において、「（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質」の「感度」及び「特異度」は、例えば次のように取得できる。

まず、（ａ）で選択されたあるバイオマーカー候補物質の含有量について、任意の一連の閾値候補値を設定し、各対象を、含有量が閾値候補値以上（または閾値候補値より高い）の「参照バイオマーカーの含有量が高い対象」であるか、または含有量が閾値候補値未満（または閾値候補値以下）の「参照バイオマーカーの含有量が低い対象」であるかを判別する。そして、各閾値候補値を用いた「参照バイオマーカーの含有量が高い対象」と「参照バイオマーカーの含有量が低い対象」の判別結果を、「参照バイオマーカーの含有量が高い対象」と「参照バイオマーカーの含有量が低い対象」のクラスタリングの結果（（ｂ）でのクラスタリングの結果）と照合することで、各閾

値候補値を用いた場合について「参照バイオマーカーの含有量が高い対象」と「参照バイオマーカーの含有量が低い対象」の判別の感度と特異度が取得できる。

より具体的には、ある閾値候補値による「参照バイオマーカーの含有量が高い対象」の判別結果を「参照バイオマーカーの含有量が高い対象」のクラスタリングの結果（（ｂ）でのクラスタリングの結果）と照合することで、その閾値候補値による「参照バイオマーカーの含有量が高い対象」の判別が正しく実施できる確率（感度）が得られる。また、ある閾値候補値による「参照バイオマーカーの含有量が低い対象」の判別結果を「参照バイオマーカーの含有量が低い対象」のクラスタリングの結果（（ｂ）でのクラスタリングの結果）と照合することで、その閾値候補値による「参照バイオマーカーの含有量が低い対象」の判別が正しく実施できる確率（特異度）が得られる。

この方法を繰り返し行うことにより、任意の一連の閾値候補値の各々に対応する感度及び特異度が得られる。

[0073] （ｅ）では、（ｄ）で取得した感度及び特異度に基づき、信頼性を取得する。信頼性は、例えば、感度及び特異度に基づいて描画されるＲＯＣ曲線の曲線下の面積（ＡＵＣ）により示すことができる。

つまり、このように取得されるＡＵＣは、そのバイオマーカー候補物質を用いて対象を判別した判別結果について、（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合した信頼性を示す。

[0074] （ｆ）では、バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定する。この判定は、前記のとおり、好ましくはＡＵＣにより示される信頼性に基づく。そして、ＡＵＣが約０．７以上、約０．８以上、または約０．９以上である場合に、より好ましくはＡＵＣが約０．８以上である場合に、バイオマーカー候補が高い信頼性で対象を判別することができると判定する。

[0075] 以上の新規バイオマーカーの選択方法により、対象から取得した試料にお

いて参照バイオマーカーの含有量を予測するために有効な新規バイオマーカーを選択することができる。

[0076] ＝＝新規バイオマーカーの選択装置＝＝

本実施形態に係る新規バイオマーカーの選択装置は、前記「新規バイオマーカーの選択方法」の項に記載の方法を実施するための装置である。

すなわち、本実施形態に係る新規バイオマーカーの選択装置は、

（ａ）対象群から採取した試料における参照バイオマーカーの含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部を備える、選択装置である。

[0077] 一実施形態において、新規バイオマーカーの選択装置は、

（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択する選択部をさらに備える、選択装置である。

[0078] 一実施形態において、新規バイオマーカーの選択装置は、

（ｃ）の選択部が、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得する取得部、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得する取得部、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定する判定部を備える、選択装置である。

[0079] 新規バイオマーカーの選択装置において、「対象群」、「参照バイオマーカー」等、並びに（ａ）～（ｆ）の各工程における各実施形態及び好ましい

実施形態は、前記「新規バイオマーカーの選択方法」の項に記載のとおりである。

[0080] ＝＝ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法＝＝

本実施形態に係る対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、

（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすることを含む、選択方法である。

[0081] 一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、

（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択することをさらに含む、選択方法である。

[0082] 一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、（ｃ）において、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得すること、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得すること、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定することを含む、選択方法である。

[0083] 〔対象群〕

ＩＬ－６の含有量予測するためのバイオマーカーの選択方法における「対

象」は、ＩＬ－６が恒常的または一時的に生体内に存在する生物であれば限定されず、例えば、哺乳動物であっても、それ以外の動物であってもよい。哺乳動物は、ヒトであっても、非ヒト動物であってもよく、非ヒト動物種は、例えば、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、モルモット、ハムスター、マウス、及び／またはラット等であってもよく、家畜動物、愛玩動物、実験動物等の用途により限定されないが、哺乳動物であることが好ましく、ヒトであることがより好ましい。

[0084] 対象群は、（ｂ）におけるクラスタリングが可能な数の対象を含む群であって、少なくとも２以上の対象を含む群である。例えば、対象群を３つのクラスターにクラスタリングする場合は少なくとも３以上の対象を含む。

[0085] 対象群は、対象の状態に基づいて抽出された対象からなる群であっても、ランダムに選択された対象からなる群であっても、またはＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法を実施するときに利用可能な全ての対象を含む群であってもよく、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法によってどのようなバイオマーカーを選択することを目的としているかに基づき、当業者が適宜決定することができる。

ここで、対象の状態とは、対象のいかなる状態であってもよく、例えば、特定の疾患に関連する状態であっても、関連しない状態であってもよい。

特定の疾患に関連する状態の場合、対象の状態は、特定の疾患と少なくとも部分的に関連する状態であれば限定されず、例えば、対象が特定の疾患に罹患していることが疑われるという状態、対象が特定の疾患に罹患しているか否かという状態、対象が特定の疾患のいずれかのサブタイプに罹患しているか否かという状態、特定の疾患に罹患している対象がある治療に応答性であるか否かという状態、対象が罹患している特定の疾患の進行状態、及び／または対象が罹患している特定の疾患の症状の改善状態等の状態が例示できる。

特定の疾患に関連しない状態の場合、対象の状態として、例えば、いかなる疾患とも無関係の生理学的特徴、性別や人種等の遺伝的状態、年齢、及び

／または居住地や行動範囲等の地理的状態が例示できる。

[0086]〔ＩＬ－６関連疾患〕

一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法における対象群は、ＩＬ－６関連疾患の罹患が疑われる対象群、またはＩＬ－６関連疾患に罹患した対象群であることが好ましい。ここで、「ＩＬ－６関連疾患」については、前記「用語の説明」の項に記載のとおりである。

[0087] 一実施形態において、ＩＬ－６関連疾患は、対象が当該疾患に関連しているか否かで試料におけるＩＬ－６含有量またはＩＬ－６の存否が変化する疾患であっても、またはＩＬ－６関連疾患に罹患した対象群の各対象の状態に基づき試料におけるＩＬ－６の含有量またはＩＬ－６の存否が変化する疾患であって、そのような変化に基づき対象群の状態をサブタイプに分類できるような疾患であってもよい。

[0088] 一実施形態において、ＩＬ－６関連疾患の例として、肺高血圧症が好ましく、すなわち、対象群は、肺高血圧症に罹患した対象群であることが好ましい。

ここで、肺高血圧症は、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ、第１群）、左心性心疾患に伴う肺高血圧症（第２群）、肺疾患及び／または低酸素血症に伴う肺高血圧症（第３群）、ＣＴＥＰＨ（第４群）、及び詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症（第５群）に臨床的に分類される（肺高血圧症治療ガイドライン（２０１７年改訂版））。

一実施形態において、肺高血圧症は、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）であることがより好ましく、すなわち、対象群は、ＰＡＨに罹患した対象群であることがより好ましい。

[0089] ここで、ＰＡＨにおける血中ＩＬ－６の上昇及び疾患臓器でのＩＬ－６受容体の高発現、並びにＰＡＨにおけるＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療の有効性が報告されている。つまり、ＰＡＨはＩＬ－６の作用阻害により治療でき、ＰＡＨに罹患した対象における血中ＩＬ－６の含有量は、

ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性の指標になると認められる。

よって、一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法における対象群がＰＡＨに罹患した対象群である場合、当該選択方法は、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーを取得する目的、及び／またはＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を、ＩＬ－６と併用して、またはＩＬ－６の代わりに示すことができるバイオマーカーを取得する目的のために用いることができる。ここで、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」は前記「用語の説明」の項に記載のとおりである。

[0090] 〔工程（ａ）〕

ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択することを含む。

[0091] ここで、試料は、対象群から採取した生体試料であって、ＩＬ－６及びバイオマーカー候補物質の含有量が測定できる範囲で限定されず、例えば、バイオプシや治療過程で得られる固形組織試料であっても、または血液（全血）、血漿、もしくは血清であってもよいが、血液（全血）、血漿、または血清であることが好ましい。

[0092] ＩＬ－６と、バイオマーカー候補物質は、同一の組織に由来するものであっても、あるいは同一個体における別の組織に由来するものであってもよいが、同一個体における同一組織に由来することが好ましく、すなわち、同一個体における血液（全血）、血漿、または血清に由来するものであることが好ましい。

[0093] 試料におけるＩＬ－６及びバイオマーカー候補物質の含有量は、当該分野で通常の方法によって測定すればよく、例えば、「バイオマーカーの測定方法」の〔試料におけるバイオマーカーの測定〕の項で説明する方法を例示す

ることができる。

[0094] ここで、ＩＬ－６及びバイオマーカー候補物質の含有量とは、絶対値、相対濃度、単位体積当たりの重量、絶対濃度を知るために測定した生データ等のいずれであってもよい。

一実施形態において、血漿または血清を試料として測定する場合、１ｍＬや１μＬといった試料の単位体積当たりの重量であることが好ましい。

[0095] 一実施形態において、ベクトルの類似度は、ＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とに基づいて、ＩＬ－６とバイオマーカー候補物質との挙動の類似性を示す範囲で限定されず、例えば、以下の式で表されるコサイン類似度であっても、またはユークリッド距離であってもよいが、コサイン類似度であることが好ましい。

$$\frac{\vec{x}\cdot\vec{y}}{|\vec{x}||\vec{y}|}=\frac{x_1y_1+x_2y_2+\cdots+x_ny_n}{\sqrt{x_1^2+x_2^2+\cdots+x_n^2}\sqrt{y_1^2+y_2^2+\cdots+y_n^2}}$$

上記式において、ｘがＩＬ－６の含有量、ｙがバイオマーカー候補物質の含有量（またはその逆であってもよい）である。ｎは対象群を構成する対象の数である。

コサイン類似度は、ｘのベクトルとｙのベクトルとがなす角度をθとしたときのｃｏｓθに相当し、コサイン類似度が１に近ければ近いほど、ｘのベクトルとｙのベクトルは同じ向きに近い。ベクトルの類似度は、ＩＬ－６と、バイオマーカー候補物質の各々との挙動の類似性を示す。

[0096] 一実施形態において、ベクトルの類似度を取得するために用いるＩＬ－６の含有量の値と、バイオマーカー候補物質の含有量の値は、当該分野での通常の方法により事前に処理してもよい。

一実施形態において、極端に低い値及び／または極端に高い値を除外するための処理を行ってもよい。そのような処理のための方法は、当該分野での通常の方法により、対象群を構成する対象の数（測定値の数）や、含有量データの分布状況、当該選択方法の実施の目的等を考慮して当業者が適宜決定することができる。

例えば、データ分析の分野で通常の任意の異常検知の手法を用い、異常値として検出された値を除外することにより行っても、任意に設定した割合または数に該当する上位及び／または下位の値を除外することで極端に低い値及び／または極端に高い値を除外するための処理を行ってもよい。

より具体的な一実施形態として、極端に低い値を除外するために、測定感度以下を示す測定含有量の値を、全て０（ゼロ）として取り扱うように処理してもよい。

また、一実施形態において、極端に高い値を除外するために、例えば上位３０個、上位２０個、上位１０個、または上位５個の値を、それぞれ上位３０個目、上位２０個目、上位１０個目、または上位５個目の数値として取り扱うように処理してもよい。

[0097] ベクトルの類似度は、例えば、コサイン類似度の場合、前記のとおり１に近ければ近いほど、ｘのベクトルとｙのベクトルは同じ向きに近い。つまり、コサイン類似度が１の場合、ＩＬ－６と、バイオマーカー候補物質とが同じ挙動を示し、１に近いほど類似性の高い挙動を示す。

[0098] バイオマーカー候補物質の選択の基準となるベクトルの類似度は、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法を実施する目的やその後に実施する工程も考慮した上で当業者が当該分野での通常の方法によって適宜設定すればよいが、ＩＬ－６の含有量を予測できる有効なバイオマーカーを取得することを考慮すれば、例えば、約０．５以上、約０．６以上、約０．７以上、約０．８以上、または約０．９以上に設定することが好ましく、約０．６以上に設定することがより好ましい。

[0099] 〔工程（ｂ）〕

ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすることを含む。

[0100] 一実施形態において、クラスタリングは、（ａ）で選択された全バイオマーカー候補物質の含有量のデータについての教師なし機械学習による分類で

あることが好ましい。

その場合の一実施形態として、例えば、階層的クラスタリング手法によるものであっても、ｋ－ｍｅａｎｓ法またはｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法等の非階層的クラスタリング手法によるものであってもよく、所望のクラスタリングが可能な範囲で限定されないが、非階層的クラスタリング手法であることが好ましく、ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法であることがより好ましい。

[0101] 対象群をいくつのクラスターにクラスタリングするかは、当該分野での通常の方法により、当業者が適宜決定することができ、２つのクラスター、３つのクラスター、または４つのクラスターにクラスタリングしてもよいが、３つのクラスターにクラスタリングすることが好ましい。

一実施形態として、例えば、ｋ－ｍｅａｎｓ法またはｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法を用いてクラスタリングを行う場合には、実施時にクラスター数を設定する必要がある。

[0102]〔工程（ｃ）〕

一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択することをさらに含むことが好ましい。

[0103] 一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、（ｃ）において、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得すること、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得すること、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる

か否かを判定すること、を含む選択方法であってもよい。

[0104] 一実施形態において、信頼性は、感度及び特異度に基づき取得されるＲＯＣ曲線のＡＵＣにより示されることが好ましい。

[0105] 一実施形態において、（ｆ）において、好ましくはＡＵＣが約０．７以上、約０．８以上、または約０．９以上である場合に、より好ましくはＡＵＣが約０．８以上である場合に、バイオマーカー候補が高い信頼性で対象を判別することができると判定する。

[0106] 一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、コンピューターにより実施される、コンピューター実装方法であってもよい。

[0107] ここで、（ｃ）の一実施形態である（ｄ）～（ｆ）を含む場合について、例えば、（ｂ）において、バイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群を３つのクラスターにクラスタリングしたと仮定して説明する。

クラスタリングにより得られた３つのクラスターのうち、バイオマーカー候補物質の含有量が高いクラスター（１つまたは２つのクラスターを含む）を「ＩＬ－６の含有量が高い対象」のクラスターとして、それ以外のクラスターを「ＩＬ－６の含有量が低い対象」のクラスターとして設定することができ、これが、「（ｂ）でのクラスタリングの結果」である。

[0108] （ｄ）において、「（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質」の「感度」及び「特異度」は、例えば次のように取得できる。

まず、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量について、任意の一連の閾値候補値を設定し、各対象を、含有量が閾値候補値以上（または閾値候補値より高い）の「ＩＬ－６の含有量が高い対象」であるか、または含有量が閾値候補値未満（または閾値候補値以下）の「ＩＬ－６の含有量が低い対象」であるかを判別する。そして、各閾値候補値を用いた「ＩＬ－６の含有量が高い対象」と「ＩＬ－６の含有量が低い対象」の判別結果を、「ＩＬ－６の含有量が高い対象」と「ＩＬ－６の含有量が低い対象」のクラスタリングの結果（（ｂ）でのクラスタリングの結果）と照合することで、

各閾値候補値を用いた場合について「ＩＬ－６の含有量が高い対象」と「ＩＬ－６の含有量が低い対象」の判別の感度と特異度が取得できる。

より具体的には、ある閾値候補値による「ＩＬ－６の含有量が高い対象」の判別結果を「ＩＬ－６の含有量が高い対象」のクラスタリングの結果（（ｂ）でのクラスタリングの結果）と照合することで、その閾値候補値による「ＩＬ－６の含有量が高い対象」の判別が正しく実施できる確率（感度）が得られる。また、ある閾値候補値による「ＩＬ－６の含有量が低い対象」の判別結果を「ＩＬ－６の含有量が低い対象」のクラスタリングの結果（（ｂ）でのクラスタリングの結果）と照合することで、その閾値候補値による「ＩＬ－６の含有量が低い対象」の判別が正しく実施できる確率（特異度）が得られる。

この方法を繰り返し行うことにより、任意の一連の閾値候補値の各々に対応する感度及び特異度が得られる。

[0109] （ｅ）では、（ｄ）で取得した感度及び特異度に基づき、信頼性を取得する。信頼性は、例えば、感度及び特異度に基づいて描画されるＲＯＣ曲線の曲線下の面積（ＡＵＣ）により示すことができる。

つまり、このように取得されるＡＵＣは、そのバイオマーカー候補物質を用いて対象を判別した判別結果について、（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合した信頼性を示す。

[0110] （ｆ）では、バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定する。この判定は、前記のとおり、好ましくはＡＵＣにより示される信頼性に基づく。そして、ＡＵＣが約０．７以上、約０．８以上、または約０．９以上である場合に、より好ましくはＡＵＣが約０．８以上である場合に、バイオマーカー候補が高い信頼性で対象を判別することができると判定する。

[0111] 以上のＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法により、対象から取得した試料においてＩＬ－６の含有量を予測するために有効なバイオマーカーを選択することができる。

[0112] ＝＝ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置＝＝

本実施形態に係るＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置は、前記「ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法」の項に記載の方法を実施するための装置である。

すなわち、本実施形態に係るＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部を備える、選択装置である。

[0113] 一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択する選択部をさらに備える、選択装置である。

[0114] 一実施形態において、ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ｃ）の選択部が、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得する取得部、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得する取得部、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定する判定部を備える、選択装置である。

[0115] ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置において、「対象群」、「ＩＬ－６関連疾患」等、並びに（ａ）～（ｆ）の各工程における各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法」の項で説明したとおりである。

[0116] ＝＝ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法＝＝

一実施形態において、前記「ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法」は、ＩＬ－６をバイオマーカーとして予測することのできる、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法として用いることができる。

[0117] すなわち、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、

（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすることを含む、選択方法である。

[0118] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、

（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択することをさらに含む、選択方法である。

[0119] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、

（ｃ）において、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結

果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得すること、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得すること、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定することを含む、選択方法である。

[0120] 従って、以下に特記する以外について、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法において、「対象群」、「ＩＬ－６関連疾患」等、並びに（ａ）～（ｆ）の各工程における各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法」の項で説明したとおりである。

また、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」は、前記「用語の説明」の項に記載のとおりである。

[0121] ここで、一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法における対象群は、ＩＬ－６関連疾患の罹患が疑われる対象群、またはＩＬ－６関連疾患に罹患した対象群であることが好ましい。

[0122] 従って、一実施形態において、対象群がＩＬ－６関連疾患の罹患が疑われる対象群である場合、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、当該ＩＬ－６関連疾患の罹患が疑われる対象群を構成する各対象について、ＩＬ－６関連疾患に罹患しているか否かを予測するためのバイオマーカーの選択方法として用いることができる。

この場合、ＩＬ－６関連疾患は、対象が当該疾患に罹患しているか否かで試料におけるＩＬ－６含有量またはＩＬ－６の存否が変化する疾患であることが好ましい。

[0123] 別の一実施形態において、当該対象群がＩＬ－６関連疾患に罹患した対象

群である場合、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法は、当該ＩＬ－６関連疾患に罹患した対象群を構成する各対象について、特にＩＬ－６シグナル伝達経路物質による治療に対する応答性を有する個体であるか否かを予測するためのバイオマーカーの選択方法として用いることができる。

この場合、ＩＬ－６関連疾患は、ＩＬ－６関連疾患に罹患した対象群の各対象のＩＬ－６シグナル伝達経路物質による治療に対する応答性に基づき試料におけるＩＬ－６含有量またはＩＬ－６の存否が変化する疾患であることが好ましい。

[0124] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法における対象群がＰＡＨに罹患した対象群であることが好ましい。

[0125] ここで、ＰＡＨにおける血中ＩＬ－６の上昇及び疾患臓器でのＩＬ－６受容体の高発現、並びにＰＡＨにおけるＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療の有効性が報告されている。つまり、ＰＡＨはＩＬ－６の作用阻害により治療でき、ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性の指標になると認められる。

[0126] 従って、本実施形態に係るバイオマーカーの選択方法は、ＰＡＨに罹患した対象の、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーを取得する目的、及び／またはＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を、ＩＬ－６と併用して、またはＩＬ－６の代わりに示すことができるバイオマーカーを取得する目的のために用いることができる。

[0127] ＝＝ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置＝＝

本実施形態に係るＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置は、前記「ＩＬ－６シグ

ナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法」の項に記載の方法を実施するための装置である。

そして、前記「ＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置」の項に記載の選択装置は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置として用いることができる。

[0128] すなわち、本実施形態に係るＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部を備える選択装置である。

[0129] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択する選択部をさらに備える、選択装置である。

[0130] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ｃ）の選択部が、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得する取得部、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得する取得部、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定する判定部を備える、選択装置である。

[0131] ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置において、「対象群」、「ＩＬ－６関連疾患」等、並びに（ａ）～（ｆ）の各工程における各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法」の項で説明したとおりである。

[0132] ＝＝ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法＝＝

ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測することにより、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択することができる。

従って、一実施形態において、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法」は、Ｌ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法として用いることができる。

[0133] すなわちＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法は、

（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすることを含む、選択方法である。

[0134] 一実施形態において、Ｌ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法は、

（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択することをさらに含む、選択方法である。

[0135] 一実施形態において、Ｌ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法は、

（ｃ）において、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得すること、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得すること、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定することを含む、選択方法である。

[0136] 従って、以下に特記する以外について、Ｌ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法において、「対象群」、「ＩＬ－６関連疾患」等、並びに（ａ）～（ｆ）の各工程における各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法」の項で説明したとおりである。

[0137] ＝＝ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置＝＝

本実施形態に係るＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法」に記載

の方法を実施するための装置である。

[0138] ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測することにより、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択することができる。

従って、一実施形態において、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置」は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置として用いることができる。

[0139] すなわち、本実施形態に係るＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ａ）対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部を備える選択装置である。

[0140] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ｃ）（ｂ）でのクラスタリングの結果に照合して、（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができる場合に、バイオマーカー候補物質として選択する選択部をさらに備える、選択装置である。

[0141] 一実施形態においてＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置は、

（ｃ）の選択部が、

（ｄ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の任意の一連の閾値候補値の各々を用いて対象を判別した判別結果を（ｂ）でのクラスタリングの結果と照合することによって、当該バイオマーカー候補物質の各閾値候補値を用いた判別の感度及び特異度を取得する取得部、

（ｅ）（ｄ）で取得された感度及び特異度に基づき信頼性を取得する取得部、及び

（ｆ）バイオマーカー候補物質が高い信頼性で対象を判別することができるか否かを判定する判定部を備える、選択装置である。

[0142] ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置において、「対象群」、「ＩＬ－６関連疾患」等、並びに（ａ）～（ｆ）の各工程における各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置」または「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法」の項に記載のとおりである。

[0143] ＝＝対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー＝＝

本実施形態に係る対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーは、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む。

[0144] 別の実施形態に係るバイオマーカーの使用は、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含むバイオマーカーの、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための使用である。

[0145] 上記「バイオマーカー」及び「使用」において、一実施形態において、バイオマーカーは、予測の信頼性、用途、経済性、及び／または測定の簡易性等の任意の条件に基づいて選択された、１以上のサイトカインを含んでもよく、２以上のサイトカインの組み合わせを含んでもよい

例えば、特に測定の容易性及び／または経済性を考慮した場合、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーは、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２またはＩＬ－４を含むことが好ましく、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４の組み合わせを含んでもよい。

[0146]〔対象〕

ここで、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーにおける「対象」は、ＩＬ－６及びＩＬ－６以外の前記バイオマーカーの少なくとも１つが恒常的または一時的に生体内に存在する生物であれば限定されず、例えば、哺乳動物であっても、それ以外の動物であってもよい。哺乳動物は、ヒトであっても、非ヒト動物であってもよく、非ヒト動物種は、例えば、サル、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ウサギ、モルモット、ハムスター、マウス、及び／またはラット等であってもよく、家畜動物、愛玩動物、実験動物等の用途により限定されないが、哺乳動物であることが好ましく、ヒトであることがより好ましい。

[0147] すなわち、一実施形態において、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのサイトカインは、ヒトに由来するサイトカインであることが好ましい。

[0148] また、ＩＬ－６の含有量は、対象の血液（全血）、血漿、または血清におけるＩＬ－６の含有量であることが好ましく、すなわち、ヒト対象の血液（全血）、血漿、または血清におけるＩＬ－６の含有量であることがより好ましい。

さらに、ＩＬ－６の含有量を予測するためのサイトカインは、対象の血液（全血）、血漿、または血清に含まれるサイトカインであることが好ましく、すなわち、ヒト対象の血液（全血）、血漿、または血清に含まれるサイト

カインであることがより好ましい。

[0149] 対象は、対象の状態に基づいて抽出された対象であっても、ランダムに選択された対象であってもよく、前記バイオマーカーの少なくとも１つがＩＬ－６の含有量の予測のための指標になり得る範囲で当業者が適宜決定することができる。

[0150] ここで、状態とは、対象のいかなる状態であってもよく、例えば、特定の疾患に関連する状態であっても、関連しない状態であってもよい。

特定の疾患に関連する状態の場合、状態は、特定の疾患と少なくとも部分的に関連する状態であれば限定されず、例えば、対象が特定の疾患に罹患していることが疑われるという状態、対象が特定の疾患に罹患しているか否かという状態、対象が特定の疾患のいずれかのサブタイプに罹患しているか否かという状態、特定の疾患に罹患している対象がある治療に応答性であるか否かという状態、対象が罹患している特定の疾患の進行状態、及び／または対象が罹患している特定の疾患の症状の改善状態等の状態が例示できる。

特定の疾患に関連しない状態の場合、対象の状態として、例えば、いかなる疾患とも無関係の生理学的特徴、性別や人種等の遺伝的状態、年齢、及び／または居住地や行動範囲等の地理的状態が例示できる。

[0151] 〔ＩＬ－６関連疾患〕

一実施形態において、対象は、ＩＬ－６関連疾患の罹患が疑われる対象、またはＩＬ－６関連疾患に罹患している対象であることが好ましい。ここで、「ＩＬ－６関連疾患」については、前記「用語の説明」の項に記載のとおりである。

[0152] 一実施形態において、ＩＬ－６関連疾患は、対象が当該疾患に関連しているか否かで試料におけるＩＬ－６含有量またはＩＬ－６の存否が変化する疾患であっても、またはＩＬ－６関連疾患に罹患した対象の状態に基づき試料におけるＩＬ－６含有量またはＩＬ－６の存否が変化する疾患であって、そのような変化に基づき対象の状態をサブタイプに分類できるような疾患であってもよい。

[0153] 一実施形態において、ＩＬ－６関連疾患は、肺高血圧症であることが好ましく、すなわち、対象は、肺高血圧症に罹患した対象であることが好ましい。

ここで、肺高血圧症は、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ、第１群）、左心性心疾患に伴う肺高血圧症（第２群）、肺疾患及び／または低酸素血症に伴う肺高血圧症（第３群）、ＣＴＥＰＨ（第４群）、及び詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症（第５群）に臨床的に分類される（肺高血圧症治療ガイドライン（２０１７年改訂版））。

一実施形態において、肺高血圧症は、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）であることがより好ましく、すなわち、対象は、ＰＡＨに罹患した対象であることがより好ましい。

[0154] 本願発明者らは、ＰＡＨに罹患した患者において、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１がＩＬ－６と類似の挙動を示すこと、ＩＬ－６シグナル伝達経路物質による治療に対する応答性の指標となることを見出した。

[0155] よって、ＰＡＨに罹患した患者において、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインによって、ＩＬ－６の含有量を予測することができる。

[0156] ここで、ＰＡＨにおける血中ＩＬ－６の上昇及び疾患臓器でのＩＬ－６受容体の高発現、並びにＰＡＨにおけるＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療の有効性が報告されている。つまり、ＰＡＨはＩＬ－６の作用阻害により治療でき、ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性の指標になると認められる。

[0157] 従って、一実施形態において、対象がＰＡＨに罹患した対象である場合、本実施形態に係るバイオマーカーは、ＩＬ－６の含有量を予測する目的、及び／またはＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を、ＩＬ－６と併用して、またはＩＬ－６の代わりに予測する目的のために用いることができる。

[0158] ＝＝対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための方法＝＝

前記対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーは、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するために用いることができる。

[0159] 従って、本実施形態における対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための方法は、対象から採取した試料において、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」に記載のバイオマーカーの含有量を測定することを含む方法である。

[0160] 一実施形態において、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための方法は、前記バイオマーカーの含有量に基づき、ＩＬ－６の含有量を予測することを含むことが好ましい。

[0161] 本実施形態における「測定」の各実施形態及び好ましい実施形態は「バイオマーカーの測定方法」の項で説明するとおりである。

また、本実施形態における「対象」、「ＩＬ－６関連疾患」等の各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」の項で説明したとおりである。

[0162] ここで、より具体的には、対象におけるＩＬ－６の挙動の指標となる、「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」の項に記載の少なくとも１つのバイオマーカーについて、予めＩＬ－６の含有量と当該バイオマーカーの含有量を測定して対応データを取得しておいてもよい。

これにより、被検体となる対象について、バイオマーカーの含有量を測定し、それに対応するＩＬ－６の含有量を予測することができる。

[0163] ＩＬ－６の含有量の予測の基準となる当該バイオマーカーの含有量の基準値（閾値）は、どの程度の感度及び／特異度で応答性を予測したいかに応じ

、当業者が適宜設定することができる。

例えば、対象がＰＡＨに罹患した対象であり、すなわち、本実施形態に係る方法が、ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための方法である場合、ＩＬ－１βであるバイオマーカーの血中含有量の閾値は、図９に示すような閾値、感度、及び特異度を参照し、ＩＬ－１βによって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、当業者が適宜選択することができる。例えば、感度と特異度は、感度及び／または特異度が最大になるように選択しても、または感度と特異度の和が最大になるように選択してもよい。

具体的には、一実施形態において、ＩＬ－１βの血中含有量について、例えば感度及び特異度の両方が共に高い場合に対応する閾値であることが好ましく、例えば、和が約１．３～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることが好ましく、和が約１．４～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることがより好ましい。そして、そのＩＬ－１βによって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、感度または特異度のいずれかが比較的高くなるように感度及び特異度を選択してもよい。

より具体的には、ＩＬ－１βの血清中含有量について、閾値は、約３．０～約９．０（ｐｇ／ｍＬ）であっても、約３．５～約７．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよく、約４．０～約６．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよい。一実施形態において、図９を参照した場合、ＩＬ－１βの血清中含有量の閾値として、４．４９（ｐｇ／ｍＬ）、４．５０（ｐｇ／ｍＬ）、５．０４（ｐｇ／ｍＬ）、５．１３（ｐｇ／ｍＬ）、５．５９（ｐｇ／ｍＬ）、または５．７６（ｐｇ／ｍＬ）を選択してもよい。

[0164] ＝＝ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー＝＝

一実施形態において、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」及びＩＬ－６は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーとして用

いることができる。

[0165] すなわち、本実施形態に係るＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーは、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む。

[0166] 別の実施形態におけるバイオマーカーの使用は、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含むバイオマーカーの、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するための使用である。

[0167] 上記「バイオマーカー」及び「使用」において、一実施形態において、本実施形態に係るＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーは、予測の信頼性、用途、経済性、及び／または測定の簡易性等の任意の条件に基づいて選択された１以上のサイトカインを含んでもよく、２以上のサイトカインの組み合わせを含んでもよい。

例えば、特に測定の容易性及び／または経済性を考慮した場合、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーはＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、またはＩＬ－４を含むことが好ましく、これらのうち２または３のサイトカインの組み合わせを含んでもよい。すなわち、ＩＬ－６とＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２の組み合わせ、ＩＬ－６とＩＬ－４の組み合わせ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２とＩＬ－４の組み合わせ、またはＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４の組み合わせを含んでもよい。

[0168] 本実施形態において、以下に特記する以外について、「対象」、及び「ＩＬ－６関連疾患」等の各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」の項で説明したとおりである。

また、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」は、前記「用語の説明」の項で説明したとおりである。

[0169] 本実施形態に係るバイオマーカーは、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカーであるから、対象は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療が適用され得る状態にある。

一実施形態において、そのような状態は、例えば、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療が適用され得る疾患に罹患していることが疑われる状態、または、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療が適用され得る疾患に罹患している状態が挙げられる。

[0170] 一実施形態において、そのような疾患はＰＡＨである。従って、本実施形態に係るバイオマーカーは、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対するＰＡＨに罹患した対象の応答性を予測するためのバイオマーカーとして好適に用いることができる。

[0171] ここで、ＰＡＨにおける血中ＩＬ－６の上昇及び疾患臓器でのＩＬ－６受容体の高発現、並びにＰＡＨにおけるＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療の有効性が報告されている。つまり、ＰＡＨはＩＬ－６の作用阻害により治療でき、ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性の指標になると認められる。

さらに、本願発明者らは、ＰＡＨに罹患した患者において、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１がＩＬ－６と類似の挙

動を示し、ＩＬ－６シグナル伝達経路物質による治療に対する応答性の指標となることを見出した。

[0172] よって、ＰＡＨに罹患した対象において、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含むバイオマーカーによって、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測することができる。

[0173] ＝＝ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するための方法＝＝

前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するために用いることができる。

[0174] 従って、本実施形態におけるＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するための方法は、対象から採取した試料において、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」の項で説明したバイオマーカーの含有量を測定することを含む方法である。

[0175] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するための方法は、前記バイオマーカーの含有量に基づき、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いか否かを判定することを含むことが好ましい。

[0176] 本実施形態における「測定」の各実施形態及び好ましい実施形態は「バイオマーカーの測定方法」の項で説明するとおりである。

本実施形態における「対象」、「ＩＬ－６関連疾患」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」等の各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」の項で説明したとおりである。

[0177] ここで、より具体的には、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性の指標となる、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」の項に記載の少なくとも１つのバイオマーカーについて、予めＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質に対する応答性と、当該バイオマーカーの含有量とを対応させる対応データを取得しておいてもよい。

これにより、被検体となる対象について、バイオマーカーの含有量を測定し、それに対応する応答性を予測することができる。

[0178] 応答性の有無の基準となる当該バイオマーカーの含有量の基準値（閾値）は、どの程度の感度及び／特異度で応答性を予測したいかに応じ、当業者が適宜設定することができる。

例えば、対象がＰＡＨに罹患した対象であり、すなわち、本実施形態に係る方法が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対するＰＡＨに罹患した対象の応答性を予測するための方法である場合、ＩＬ－６であるバイオマーカーの血中含有量の閾値は、図８に示すような閾値、感度、及び特異度を参照し、ＩＬ－６によって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、当業者が適宜選択することができる。例えば、感度と特異度は、感度及び／または特異度が最大になるように選択しても、または感度と特異度の和が最大になるように選択してもよい。

具体的には、一実施形態において、ＩＬ－６の血中含有量について、例えば感度及び特異度の両方が共に比較的高い場合に対応する閾値であることが好ましく、例えば、和が約１．３～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることが好ましく、和が約１．４～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることがより好ましい。そして、ＩＬ－６によって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、感度または特異度のいずれかが比較的高くなるように感度及び特異度を選択してもよい。

より具体的には、ＩＬ－６の血清中含有量について、閾値は、約１．０～約５．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよく、約１．５～約４．０（ｐｇ／ｍＬ

）であってもよく、約２．０～約３．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよい。一実施形態において、図８を参照した場合、ＩＬ－６の血清中含有量の閾値として、２．１２（ｐｇ／ｍＬ）、２．２９（ｐｇ／ｍＬ）、２．４３（ｐｇ／ｍＬ）、２．５４（ｐｇ／ｍＬ）、２．７３（ｐｇ／ｍＬ）、または２．７９（ｐｇ／ｍＬ）を選択してもよい。

また、例えば、対象がＰＡＨに罹患した対象であり、すなわち、本実施形態に係る方法が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対するＰＡＨに罹患した対象の応答性を予測するための方法である場合、ＩＬ－１βであるバイオマーカーの血中含有量の閾値は、図９に示すような閾値、感度、及び特異度を参照し、ＩＬ－１βによって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、当業者が適宜選択することができる。例えば、感度と特異度は、感度及び／または特異度が最大になるように選択しても、または感度と特異度の和が最大になるように選択してもよい。

具体的には、一実施形態において、ＩＬ－１βの血中含有量について、例えば感度及び特異度の両方が共に高い場合に対応する閾値であることが好ましく、例えば、和が約１．３～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることが好ましく、和が約１．４～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることがより好ましい。そして、そのＩＬ－１βによって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、感度または特異度のいずれかが比較的高くなるように感度及び特異度を選択してもよい。

より具体的には、ＩＬ－１βの血清中含有量について、閾値は、約３．０～約９．０（ｐｇ／ｍＬ）であっても、約３．５～約７．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよく、約４．０～約６．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよい。一実施形態において、図９を参照した場合、ＩＬ－１βの含有量の閾値として、４．４９（ｐｇ／ｍＬ）、４．５０（ｐｇ／ｍＬ）、５．０４（ｐｇ／ｍＬ）、５．１３（ｐｇ／ｍＬ）、５．５９（ｐｇ／ｍＬ）、または５．７６（ｐｇ／ｍＬ）を選択してもよい。

[0179] ＝＝ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する

可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー＝＝

ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測することにより、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択することができる。

[0180] 従って、一実施形態において、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーとして用いることができる。

[0181] ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカーにおいて、「対象」、「ＩＬ－６関連疾患」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」等の各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」の項で説明したとおりである。

[0182] 前記のとおり、ＰＡＨに罹患した患者において、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインによって、または、これらのうち２以上のサイトカインの組み合わせによって、前記例示したいずれかの組み合わせによって、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測することができる。例えば、特に測定の容易性及び／または経済性を考慮した場合、組み合わせとして、例えば、ＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、またはＩＬ－４を含むことが好ましく、これらのうち２または３のサイトカインの組み合わせであってもよく、すなわち、ＩＬ－６とＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２の組み合わせ、ＩＬ－６とＩＬ－４の組み合わせ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２とＩＬ－４の組み合わせ、またはＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４の組み合わせが例示できる。

そして、当該予測に基づいて、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択することができる。

[0183] ＝＝ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法＝＝

前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するために用いることができる。

[0184] 従って、本実施形態におけるＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法は、対象から採取した試料において、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」の項で説明したバイオマーカーの含有量を測定することを含む方法である。

[0185] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法は、さらに、前記バイオマーカーの含有量に基づき、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いか否かを判定することを含むことが好ましい。

[0186] 一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法は、さらに、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いと判定された対象を選択することを含むことがより好ましい。

[0187] ここで、本実施形態における「対象」、「ＩＬ－６関連疾患」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」等の各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」の項で説明したとおりである。

また、本実施形態における「測定」の各実施形態及び好ましい実施形態は「バイオマーカーの測定方法」の項で説明するとおりである。

[0188] ここで、より具体的には、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高いか否かの指標となる、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」の項に記載の少なくとも１つのバイオマーカーについて、予めＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質に対する応答性と、当該バイオマーカーの含有量とを対応させる対応データを取得しておいてもよい。

これにより、被検体となる対象について、バイオマーカーの含有量を測定し、それに対応する応答性を予測することができる。この応答性の予測に基づいて、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択することができる。

[0189] 応答性の有無の基準となる当該バイオマーカーの含有量の基準値（閾値）は、どの程度の感度及び／特異度で応答性を予測したいかに応じ、当業者が適宜設定することができる。

例えば、対象がＰＡＨに罹患した対象であり、すなわち、本実施形態に係る方法が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高いＰＡＨに罹患した対象を選択するための方法である場合、ＩＬ－６であるバイオマーカーの血中含有量の閾値は、図８に示すような閾値、感度、及び特異度を参照し、ＩＬ－６によって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、当業者が適宜選択することができる。例えば、感度と特異度は、感度及び／または特異度が最大になるように選択しても、または感度と特異度の和が最大になるように選択してもよい。

具体的には、一実施形態において、ＩＬ－６の血中含有量について、例えば感度及び特異度の両方が共に比較的高い場合に対応する閾値であることが好ましく、例えば、和が約１．３～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることが好ましく、和が約１．４～約１．６の感度及び特異度に対応

する閾値であることがより好ましい。そして、ＩＬ－６によって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、感度または特異度のいずれかが比較的高くなるように感度及び特異度を選択してもよい。

より具体的には、ＩＬ－６の血清中含有量について、閾値は、約１．０～約５．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよく、約１．５～約４．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよく、約２．０～約３．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよい。一実施形態において、図８を参照した場合、ＩＬ－６の血清中含有量の閾値として、２．１２（ｐｇ／ｍＬ）、２．２９（ｐｇ／ｍＬ）、２．４３（ｐｇ／ｍＬ）、２．５４（ｐｇ／ｍＬ）、２．７３（ｐｇ／ｍＬ）、または２．７９（ｐｇ／ｍＬ）を選択してもよい。

また、例えば、対象がＰＡＨに罹患した対象であり、すなわち、本実施形態に係る方法が、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高いＰＡＨに罹患した対象を選択するための方法である場合、ＩＬ－１βであるバイオマーカーの血中含有量の閾値は、図９に示すような閾値、感度、及び特異度を参照し、ＩＬ－１βによって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、当業者が適宜選択することができる。例えば、感度と特異度は、感度及び／または特異度が最大になるように選択しても、または感度と特異度の和が最大になるように選択してもよい。

具体的には、一実施形態において、ＩＬ－１βの血中含有量について、例えば感度及び特異度の両方が共に高い場合に対応する閾値であることが好ましく、例えば、和が約１．３～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることが好ましく、和が約１．４～約１．６の感度及び特異度に対応する閾値であることがより好ましい。そして、そのＩＬ－１βによって対象群をどのように、またはどの程度判別したいかを考慮して、感度または特異度のいずれかが比較的高くなるように感度及び特異度を選択してもよい。

より具体的には、ＩＬ－１βの血清中含有量について、閾値は、約３．０～約９．０（ｐｇ／ｍＬ）であっても、約３．５～約７．０（ｐｇ／ｍＬ）

であってもよく、約４．０～約６．０（ｐｇ／ｍＬ）であってもよい。一実施形態において、図９を参照した場合、ＩＬ－１βの含有量の閾値として、４．４９（ｐｇ／ｍＬ）、４．５０（ｐｇ／ｍＬ）、５．０４（ｐｇ／ｍＬ）、５．１３（ｐｇ／ｍＬ）、５．５９（ｐｇ／ｍＬ）、または５．７６（ｐｇ／ｍＬ）を選択してもよい。

[0190] ＝＝バイオマーカーの測定方法＝＝

本実施形態に係るバイオマーカーの測定方法は、対象から採取した試料において、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインであるバイオマーカーの含有量を測定することを含む、測定する方法である。

[0191] 一実施形態において、当該測定方法において、予測の信頼性、用途、経済性、及び／または測定の簡易性等の任意の条件に基づいて選択された１以上のサイトカインであってもよく、２以上のサイトカインの組み合わせを測定する方法であってもよい。

[0192] 例えば、特に測定の容易性及び／または経済性を考慮した場合、ＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、またはＩＬ－４のいずれかを測定する方法であることが好ましく、これらのうち２または３のサイトカインを組み合わせて測定する方法であってもよい。すなわち、ＩＬ－６とＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２の組み合わせ、ＩＬ－６とＩＬ－４の組み合わせ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２とＩＬ－４の組み合わせ、またはＩＬ－６、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２及びＩＬ－４の組み合わせを測定する方法であってもよい。

[0193] 本実施形態に係るバイオマーカーの測定方法により、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」、及び／または「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー

」の項に記載の少なくとも１のバイオマーカーを測定することができる。よって、本実施形態に係るバイオマーカーの測定方法によって、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測する目的、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測する目的、及び／またはＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択する目的のためのデータを収集することができる。

[0194] 〔対象〕

当該測定方法における「対象」は、どのような目的のためにデータを収集するかに基づき適宜選択できるが、以下に特記する以外について、各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」、及び／または「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」の項に記載のとおりである。

[0195] 〔試料におけるバイオマーカーの測定〕

試料は、対象群から採取した生体試料であって、前記バイオマーカーの少なくとも１つが測定可能な含有量で存在する範囲で限定されず、例えば、バイオプシや治療過程で得られる固形組織試料であっても、または血液（全血）、血漿、もしくは血清であってもよい。

[0196] ここで、一実施形態において対象がＰＡＨに罹患したヒト患者である場合、試料は、血液（全血）、血漿、または血清であることが好ましく、血漿または血清であることがより好ましい。

測定に供される前に試料に必要な前処理をすることが好ましく、例えば、血漿または血清を用いる場合、全血を静置または遠心分離等で処理し、血漿または血清を他の血液成分から分離することが好ましい。

[0197] 対象から採取された試料におけるサイトカインであるバイオマーカーの含有量は、サイトカインを測定するための方法として当該分野で通常用いられ

る方法を使用して測定することができ、測定が可能な範囲で限定されない。

[0198] 一実施形態において、サイトカインの含有量は、例えば、各サイトカインに特異的に結合する抗体を使用した抗原抗体反応に基づく方法を用いて測定することが好ましい。抗原抗体反応に基づく方法の例として、例えば、ウェスタンブロット法、ＥＬＩＳＡ法（酵素結合免疫吸着検定法）、ＦＣＭ法（フローサイトメトリー法）、抗体アレイ法等が例示でき、測定の目的に合わせて当業者が適宜選択することができる。

一実施形態において、抗原抗体反応の可視化、定量化のための方法は、当該分野で通常用いられる方法を使用すればよく、例えば、可視化の方法として、ラジオアイソトープ法、蛍光法、酵素法、及び／または化学発光法を用いてもよい。また、例えば、定量化のために、直接法や間接法を用いても、ビオチン－アビジン複合体や標識アビジンを利用した増感法を用いてもよい。

[0199] ここで、バイオマーカーであるサイトカインの含有量とは、バイオマーカーの絶対値、相対濃度、単位体積当たりの重量、絶対濃度を知るために測定した生データ等のいずれであってもよい。

一実施形態において、血漿または血清を試料として測定する場合、１ｍＬや１μＬといった試料の単位体積当たりの重量であることが好ましい。

[0200] ＝＝キット＝＝

本実施形態に係るキットは、前記「バイオマーカーの測定方法」に記載の測定方法を実施するための手段を含むキットである。

[0201] 一実施形態において、当該キットは、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」、及び／または「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」の項で説明したバイオマーカーの少なくとも１つを測定するための手段を含むことが好ましい。

[0202] これにより、対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するため、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するため、及び／またはＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象を選択するために用いることができる。

[0203] ここで、当該キットについて、「対象」、「ＩＬ－６関連疾患」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」等の各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」、及び／または「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」の項に記載のとおりである。

[0204] ここで、一実施形態において、当該キットは、前記「バイオマーカーの測定方法」の項に記載の測定方法を実施するための手段として、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」、及び／または「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」の項に記載したバイオマーカーの少なくとも１つに特異的に結合する抗体を含むことが好ましい。すなわち、前記「対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する対象の応答性を予測するためのバイオマーカー」、及び／または「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するためのバイオマーカー」の項に記載したバイオマーカーに含まれる、少なくとも１つのサイトカインに特異的に結合する抗体を含むことが好ましい。

[0205] このような抗体を用いることで、例えば、ウェスタンブロット法、ＥＬＩＳＡ法（酵素結合免疫吸着検定法）、抗体アレイ法等の抗原抗体反応に基づく方法により、試料におけるサイトカインの含有量を測定することができる

。

[0206] 一実施形態において、当該キットは、抗原抗体反応の可視化、定量化のための試薬等であって、例えば、ラジオアイソトープ、蛍光色素、酵素、ビーズ、及び／または化学発光基質等を含んでもよい。

また、一実施形態において、当該キットは、バイオマーカーの測定に必要な各種緩衝液、またはその濃縮液を含んでもよい。

[0207] 一実施形態において、当該キットは、標準バイオマーカー試料を含んでもよい。

[0208] 一実施形態において、当該キットは、対象から採取された試料を保管、処理するための容器を含んでもよい。

[0209] ＝＝医薬、治療方法、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用＝＝

前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」によって選択された対象は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い。

よって、当該方法により、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療の効果が得られないまたは大変低い可能性のある対象を事前に除外し、治療に対する応答性を有する可能性が高い対象のみに対してＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療を適用することが可能であり、個別化医療の取り組みに有効である。

[0210] 本実施形態に係る医薬は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」に記載の選択方法によって、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択された対象に投与される、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を含む医薬である。

[0211] 別の実施形態に係る治療方法は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選

択方法」に記載の選択方法によって、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択された対象に、治療上有効量のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を投与することを含む、治療方法である。

ここで、「治療上有効量」は、投与対象において、継続的または一時的に何らかの好ましい結果が得られる量を指し、「好ましい結果」として、例えば、対象の全身症状の進行抑制または改善、病理学的症状の進行抑制または改善、疾患状態を反映する検査データの悪化抑制または改善、及び／または対象の予後の改善等が挙げられる。

[0212] 別の実施形態に係るＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」に記載の選択方法によって、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択された対象に投与される、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質である。

[0213] 別の実施形態に係る使用は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」に記載の選択方法によって、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択された対象に投与される医薬の製造における、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用である。

[0214] 上記「医薬」、「治療方法」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」、及び／または「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用」の各実施形態において、「対象」、「ＩＬ－６関連疾患」、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」等の各実施形態及び好ましい実施形態は、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」の項で説明するとおりである。

[0215] すなわち、「医薬」に係る好ましい一実施形態として、前記「ＩＬ－６シ

グナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」に記載の選択方法によってＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択されたＰＡＨに罹患した対象に投与される、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を含む、ＰＡＨを治療するための医薬が挙げられる。

[0216] また、ＰＡＨは、ＩＬ－６の作用阻害により治療できる。よって、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質は、ＰＡＨの治療に有効である。

[0217] 「医薬」に係る別の一実施形態として、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を含む、ＰＡＨを治療するための医薬が挙げられる。

[0218] 「医薬」に係る別の一実施形態として、ＩＬ－６の血清中含有量が２．７３（ｐｇ／ｍＬ）以上であるＰＡＨに罹患した対象に投与される、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を含む、ＰＡＨを治療するための医薬が挙げられる。

ＩＬ－６の血清中含有量は、例えば「バイオマーカーの測定方法」の〔試料におけるバイオマーカーの測定〕の項で説明する方法により測定することができる。

[0219] ここで、医薬における「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」は前記「用語の説明」の〔ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質〕の項に記載のとおりであるが、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片であることが好ましく、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片であることがより好ましい。

[0220] 一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、サトラリズマブ、トシリズマブ、及び／またはサリルマブが例示できるが、サトラリズマブ及び／またはトシリズマブが好ましく、サトラリズマブがより好ましい。

[0221] 一実施形態において、医薬は、ＰＡＨの治療に用いられるその他の治療剤と同時に、連続して、または別々に投与され、組み合わせで用いられる医薬であってもよく、そのような治療剤と単一の製剤に製剤化されていてもよい。

また、医薬は、任意の薬理学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤等を含む錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤、あるいは無菌性溶液、懸濁液剤などの注射剤等の形態に製剤化されていてもよい。

[0222] また、「治療方法」に係る好ましい一実施形態として、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」に記載の選択方法によってＩＬ－６関連細胞シグナル伝達系を標的とする治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択されたＰＡＨに罹患した対象に、治療上有効量のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を投与することを含む、ＰＡＨの治療方法が挙げられる。

[0223] 「治療方法」に係る別の一実施形態として、治療を必要とするＰＡＨに罹患した対象に、治療上有効量のＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を投与することを含む、ＰＡＨの治療方法が挙げられる。

[0224] 「治療方法」に係る別の一実施形態として、ＩＬ－６の血清中含有量が２．７３（ｐｇ／ｍＬ）以上である、治療を必要とするＰＡＨに罹患した対象に、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を投与することを含む、ＰＡＨの治療方法が挙げられる。

ＩＬ－６の血清中含有量は、例えば「バイオマーカーの測定方法」の〔試料におけるバイオマーカーの測定〕の項で説明する方法により測定することができる。

[0225] ここで、治療方法における「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」は前記「用語の説明」の〔ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質〕の項に記載のとおりであるが、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片であることが好ましく、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片であることがより好ましい。

[0226] 一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、サトラリズマブ、トシリズマブ、及び／またはサリルマブが例示できるが、サトラリズマブ及び／またはトシリズマブが好ましく、サトラリズマブがより好ましい。

[0227] 一実施形態において、治療方法において、治療上有効量のＩＬ－６シグナル阻害物質を、ＰＡＨの治療に用いられるそのほかの治療剤と同時に、連続して、または別々に投与してもよく、そのような治療剤と単一の製剤に製剤化された状態で投与してもよい。

[0228] 「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」に係る好ましい一実施形態として、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」に記載の選択方法によってＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択されたＰＡＨに罹患した対象に投与される、ＰＡＨの治療において使用するための、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が挙げられる。

[0229] 「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」に係る別の一実施形態として、Ｐ

ＡＨの治療において使用するための、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が挙げられる。

[0230] 「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」に係る別の一実施形態として、ＩＬ－６の血清中含有量が２．７３（ｐｇ／ｍＬ）以上であるＰＡＨに罹患した対象におけるＰＡＨの治療において使用するための、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質が挙げられる。

ＩＬ－６の血清中含有量は、例えば「バイオマーカーの測定方法」の〔試料におけるバイオマーカーの測定〕の項で説明する方法により測定することができる。

[0231] ここで、「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」は前記「用語の説明」の〔ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質〕の項に記載のとおりであるが、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片であることが好ましく、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片であることがより好ましい。

[0232] 一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、サトラリズマブ、トシリズマブ、及び／またはサリルマブが例示できるが、サトラリズマブ及び／またはトシリズマブが好ましく、サトラリズマブがより好ましい。

[0233] ここで、一実施形態において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質は、ＰＡＨの治療に用いられるその他の治療剤と同時に、連続して、または別々に投与され、組み合わせで使用してもよく、そのような治療剤と単一の製剤に

製剤化された状態で使用してもよい。

[0234] 「使用」に係る好ましい一実施形態として、前記「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高い対象を選択するための選択方法」に記載の選択方法によってＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択されたＰＡＨに罹患した対象に投与されるＰＡＨを治療するための医薬の製造における、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用が挙げられる。

[0235] 「使用」に係る別の一実施形態として、ＰＡＨを治療するための医薬の製造における、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用が挙げられる。

[0236] 「使用」に係る別の一実施形態として、ＩＬ－６の血清中含有量が２．７３（ｐｇ／ｍＬ）以上であるＰＡＨに罹患した対象に投与されるＰＡＨを治療するための医薬の製造における、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質の使用が挙げられる。

ＩＬ－６の血清中含有量は、例えば「バイオマーカーの測定方法」の〔試料におけるバイオマーカーの測定〕の項で説明する方法により測定することができる。

[0237] ここで、使用における「ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質」は前記「用語の説明」の〔ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質〕の項に記載のとおりであるが、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害機能を有する抗体またはその抗原結合断片であることが好ましく、抗ＩＬ－６受容体抗体またはその抗原結合断片であることがより好ましい。

[0238] 一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：１を含む重鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つ、及び／または配列番号：２を含む軽鎖可変領域アミノ酸配列における３つの超可変領域（ＣＤＲ）のうちの少なくとも１つを含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、例えば、配列番号：３のアミノ酸配列を含む重鎖、及び配列番号：４のアミノ酸配列を含む軽鎖

を含む抗体が例示できる。

一実施形態において、抗ＩＬ－６受容体抗体として、サトラリズマブ、トシリズマブ、及び／またはサリルマブが例示できるが、サトラリズマブ及び／またはトシリズマブが好ましく、サトラリズマブがより好ましい。

[0239] ここで、一実施形態において、使用は、ＰＡＨの治療に用いられるその他の治療剤と同時に、連続して、または別々に投与され、組み合わせで用いられる医薬の製造における使用であってもよい。その場合、医薬は、そのような治療剤と単一の製剤に製剤化された医薬であってもよい。

実施例

[0240] 以下、上記知見に基づき完成した本発明の実施の形態を、実施例を挙げながら詳細に説明する。なお、本発明の目的、特徴、利点、および、そのアイデアは、本明細書の記載により、当業者には明らかであり、本明細書の記載から、当業者であれば容易に本発明を再現できる。以下に記載された発明の実施の形態及び具体的な実施例などは、本発明の好ましい実施態様を示すものであり、例示又は説明のために示されているのであって、本発明をそれらに限定するものではない。本明細書で開示されている本発明の意図並びに範囲内で、本明細書の記載に基づき、様々な改変並びに修飾ができることは、当業者にとって明らかである。

[0241] 〔実施例１〕バイオマーカー候補物質の測定

肺高血圧症患者レジストリ（ＪＡＰＨＲ、www.japanph.com/japhr）の参加施設のうち６施設（国際医療福祉大学三田病院、千葉大学病院、日本医科大学病院、杏林大学病院、九州大学病院、神戸大学病院）の肺動脈性肺高血圧症患者であって、本研究において２０２１年１月に試料測定がなされており、かつ本研究についてのオプトアウト同意が得られた１４５名の患者の血清を取得した。

[0242] １４５検体の各々について、４９種のサイトカイン（図１）の含有量をＨｕｍａｎ Ｍａｇｎｅｔｉｃ Ｌｕｍｉｎｅｘ Ａｓｓａｙ キット（Ｒ＆Ｄシステムズ社）を用い、フィルジェン株式会社による受託解析により測定

した。

[0243] ４９種のサイトカインのうち、ＩＬ－１２　ｐ７０、ＬＩＦ、及びＬｙｍｐｈｏｔｏｘｉｎ－ａｌｐｈａ／ＴＮＦ－ｂｅｔａについては検出限界以下で測定ができず、ＩＬ－６を含め４６種のサイトカインについて測定結果が得られた。

[0244] 〔実施例２〕バイオマーカー候補物質のクラスタリング

＝＝測定データの前処理＝＝

実施例１で測定した各サイトカインの含有量について、測定感度以下（ＯＯＲ）の場合は０（ゼロ）として取り扱い、１４５のデータのうち上位５つを上から５つめの数値として取り扱うよう処理した。

[0245] ＝＝コサイン類似度の取得＝＝

上記のようにして得られたＩＬ－６以外のサイトカインの各々の含有量のデータを並べ、１４５検体分、すなわち１４５次元のベクトルを構成した。このように得られたベクトルは、各サイトカインの特性を表すと考えられる。

従って、続いて以下の式を用いて、ＩＬ－６とＩＬ－６以外のサイトカインの各々（４５種）とについて、コサイン類似度を算出した。この結果を図２に示す。

$$\frac{\vec{x}\cdot\vec{y}}{|\vec{x}||\vec{y}|}=\frac{x_1y_1+x_2y_2+\cdots+x_ny_n}{\sqrt{x_1^2+x_2^2+\cdots+x_n^2}\sqrt{y_1^2+y_2^2+\cdots+y_n^2}}$$

上記式において、ｘをＩＬ－６の含有量、ｙをそれ以外のサイトカインとし、ｎをデータ数（１４５検体）とした。

[0246] コサイン類似度は、ｘのベクトルとｙのベクトルとがなす角度をθとしたときのｃｏｓθに相当し、コサイン類似度が１に近ければ近いほど、ｘのベクトル（ＩＬ－６の含有量のベクトル）とｙのベクトル（それ以外のサイトカインのベクトル）は同じ向きに近いといえる。すなわち、ベクトルの類似度は、ＩＬ－６と、それ以外のサイトカインの各々との挙動の類似性を示す。

[0247] ＝＝コサイン類似度に基づくサイトカインの分類＝＝

上記のように取得された、ＩＬ－６とそれ以外のサイトカインの各々についてのコサイン類似度を用いて作成したヒストグラムを図３に示す。

図３に基づき、コサイン類似度が約０．５以下である、ＩＬ－６とは独立したサイトカイングループ（図２の「独立」）と、コサイン類似度が約０．５より高い、ＩＬ－６との関連が認められるサイトカイングループ（図２の「近い」及び「遠い」）とに分類することができた。

[0248] ＩＬ－６との関連が認められるサイトカイングループについて、さらに、コサイン類似度が０．６以上のサイトカイン（図２の「近い」）をＩＬ－６類似群としてバイオマーカー候補の第１選抜を行った。

ＩＬ－６類似群に含まれるＩＬ－６以外のサイトカインは、ＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＩＬ－４、ＩＬ－１８／ＩＬ－１Ｆ４、ＩＬ－１ＲＡ／ＩＬ－１Ｆ３、ＴＮＦ－α、ＩＦＮ－γ、ＧＤＦ－１５、ＣＣＬ３／ＭＩＰ－１α、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＳＣＦ／ｃ－ｋｉｔ　Ｌｉｇａｎｄ、ＳＣＧＦ／ＣＬＥＣ１１ａ、ＣＤ２５／ＩＬ－２Ｒα、ＨＧＦ、ＣＣＬ１１／Ｅｏｔａｘｉｎの１９種であった。

なお、ＩＬ－６類似群に含まれる各サイトカインについて、ＩＬ－６とのコサイン類似度に基づき作成したネットワークグラフを図４に示す。図４において、グラフの辺の太さはコサイン類似度の大きさに対応する。

[0249] ＝＝ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法によるクラスタリング＝＝

ＩＬ－６類似群に含まれるサイトカインの含有量に基づき、１４５検体を、ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法を用いて３つのクラスターにクラスタリングした。

このクラスタリングにより、図５に示すとおり、検体は、クラスター０、クラスター１、クラスター２にクラスタリングされた。図６（Ａ、Ｂ）及び７（Ａ、Ｂ）は、サイトカイン毎の３つのクラスターの分布を示すグラフである。各グラフにおいて、横軸０（ゼロ）はクラスター０、横軸１はクラス

ター１、横軸２はクラスター２を示す。

図６（Ａ、Ｂ）には、図４のネットワークグラフにおいてＩＬ－６の比較的近くに位置するサイトカインのクラスタリング結果を示す。図７（Ａ、Ｂ）には、図４のネットワークグラフにおいてＩＬ－１βの比較的近くに位置するサイトカインのクラスタリング結果を示す。

[0250] 〔実施例３〕信頼性（ＡＵＣ）に基づくバイオマーカー候補の選抜

ＩＬ－６類似群に含まれる各サイトカインについて、クラスター１及び２の検体群をクラスター０の検体群から判別するための任意の一連の閾値候補値（例えば、図８及び図９の最左列の値に該当する）を設定した。

各サイトカインについて、その閾値候補値のそれぞれで判別した場合に上記ｋ－ｍｅｄｏｉｄｓ法によるクラスター１及び２を含む群またはクラスター０の群に分類され得るか否かを基準として、感度及び特異度を算出した。

[0251] この例として、ＩＬ－６における閾値、感度、及び特異度の対応表を図８に、ＩＬ－１βにおける閾値、感度、及び特異度の対応表を図９に示す。

[0252] ＩＬ－６類似群に含まれる各サイトカインについて、同様に取得した感度及び特異度を用いてＲＯＣ（Ｒｅｃｅｉｖｅｒ Ｏｐｅｒａｔｉｎｇ Ｃｕｒｖｅ）曲線を描画し、曲線下の面積（Ａｒｅａ Ｕｎｄｅｒ Ｃｕｒｖｅ、ＡＵＣ）を取得した。

[0253] ＡＵＣは、各サイトカインについて、クラスター１及び２の検体群をクラスター０の検体群から分類する機能の信頼性を示す指標である。図１０は、ＩＬ－６類似群に含まれる各サイトカインのＡＵＣを示す。

一般に、ＡＵＣが約０．８以上であれば、マーカーとして有用であると判断される。

[0254] 以上のことから、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１は、ＩＬ－６と類似の挙動を示すサイトカインであることが示され、すなわち、患者におけるＩＬ－６の挙動の指標となる。

[0255] これらのサイトカインを、ＩＬ－６含有量の高い群とＩＬ－６含有量の低い群とに判別するマーカーとして使用する場合の閾値は、感度及び特異度に基づいて決定することができる。

[0256] 図８及び図９を参照すれば、例えば、ＩＬ－６について、和が約１．４～約１．６と比較的高くなる感度及び特異度に対応する閾値の中から、患者をどのように判別したいかを考慮して閾値を適宜設定することができた。特に感度及び特異度の和が約１．５付近となるＩＬ－６の血清中含有量の閾値は、２．１２（ｐｇ／ｍＬ）、２．２９（ｐｇ／ｍＬ）、２．４３（ｐｇ／ｍＬ）、２．５４（ｐｇ／ｍＬ）、２．７３（ｐｇ／ｍＬ）、または２．７９（ｐｇ／ｍＬ）であった。

また、例えば、ＩＬ－１βについて、和が約１．４～約１．６と比較的高くなる感度及び特異度に対応する閾値の中から、患者をどのように判別したいかを考慮して閾値を適宜設定することができた。特に感度及び特異度の和が約１．５以上となるＩＬ－１βの血清中含有量の閾値は、４．４９（ｐｇ／ｍＬ）、４．５０（ｐｇ／ｍＬ）、５．０４（ｐｇ／ｍＬ）、５．１３（ｐｇ／ｍＬ）、５．５９（ｐｇ／ｍＬ）、または５．７６（ｐｇ／ｍＬ）であった。

[0257] 背景技術でも説明したとおり、ＰＡＨにおける血中ＩＬ－６の上昇及び疾患臓器でのＩＬ－６受容体の高発現、並びに肺動脈性肺高血圧症におけるＩＬ－６シグナル伝達経路を標的とする治療の有効性が報告されている。患者における血中のＩＬ－６及び／または臓器におけるＩＬ－６受容体は、抗ＩＬ－６抗体や抗ＩＬ－６受容体抗体といったＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療の直接的な標的であり、つまり、上記のとおり肺動脈性肺高血圧症はＩＬ－６作用阻害により治療でき、肺動脈性肺高血圧症患者におけるＩＬ－６の含有量は、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性の指標になると認められる。

従って、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４

、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１は、ＩＬ－６関連疾患、特にＰＡＨに罹患した患者において、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するための指標となる。

請求の範囲

[請求項1] ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーであって、

ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、バイオマーカー。

[請求項2] ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対するＰＡＨに罹患した対象の応答性を予測するためのバイオマーカーであって、

ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、バイオマーカー。

[請求項3] ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を有する可能性が高いＰＡＨに罹患した対象を選択するためのバイオマーカーであって、

ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、バイオマーカー。

[請求項4] ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための

バイオマーカーの使用。

[請求項5] ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対するＰＡＨに罹患した対象の応答性を予測するためのバイオマーカーの使用。

[請求項6] ＣＸＣＬ９／ＭＩＧ、ＣＣＬ４／ＭＩＰ－１β、ＣＣＬ２７／ＣＴＡＣＫ、ＩＬ－１β／ＩＬ－１Ｆ２、ＧＤＦ－１５、ＩＬ－４、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－６、ＣＸＣＬ１０／ＩＰ－１０／ＣＲＧ－２、及びＩＬ－１α／ＩＬ－１Ｆ１からなる群から選択される１以上のサイトカインを含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いＰＡＨに罹患した対象を選択するためのバイオマーカーの使用。

[請求項7] ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するための方法であって、

対象から採取した試料において、請求項１に記載のバイオマーカーの含有量を測定することを含む、方法。

[請求項8] ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対するＰＡＨに罹患した対象の応答性を予測するための方法であって、

対象から採取した試料において、請求項２に記載のバイオマーカーの含有量を測定すること、

バイオマーカーの含有量に基づき、対象がＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いか否かを判定すること、を含む、方法。

[請求項9] ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いＰＡＨに罹患した対象を選択するための選択方法であ

って、

対象から採取した試料において、請求項３に記載のバイオマーカーの含有量を測定すること、

バイオマーカーの含有量に基づき、対象がＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いか否かを判定すること、を含む、方法。

[請求項10] 請求項１に記載のバイオマーカーを測定するための手段を含む、ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するために用いられるキット。

[請求項11] 請求項２に記載のバイオマーカーを測定するための手段を含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対するＰＡＨに罹患した対象の応答性を予測するために用いられるキット。

[請求項12] 請求項３に記載のバイオマーカーを測定するための手段を含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いＰＡＨに罹患した対象を選択するために用いられるキット。

[請求項13] 請求項９に記載の選択方法によってＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高い対象として選択されたＰＡＨに罹患した対象に投与される、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質を含む、ＰＡＨを治療するための医薬。

[請求項14] （ａ）対象群から採取した試料における参照バイオマーカーの含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、

を含む、新規バイオマーカーの選択方法。

[請求項15] （ａ）ＰＡＨに罹患した対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベ

クトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、

を含む、ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択方法。

[請求項16] （ａ）ＰＡＨに罹患した対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、

を含む、ＰＡＨに罹患した対象の、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択方法。

[請求項17] （ａ）ＰＡＨに罹患した対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択すること、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングすること、

を含む、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いＰＡＨに罹患した対象を選択するためのバイオマーカーの選択方法。

[請求項18] （ａ）対象群から採取した試料における参照バイオマーカーの含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づ

き、対象群をクラスタリングするクラスタリング部、

を備える、新規バイオマーカーの選択装置。

[請求項19] （ａ）ＰＡＨに罹患した対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部、

を備える、ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーの選択装置。

[請求項20] （ａ）ＰＡＨに罹患した対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部、

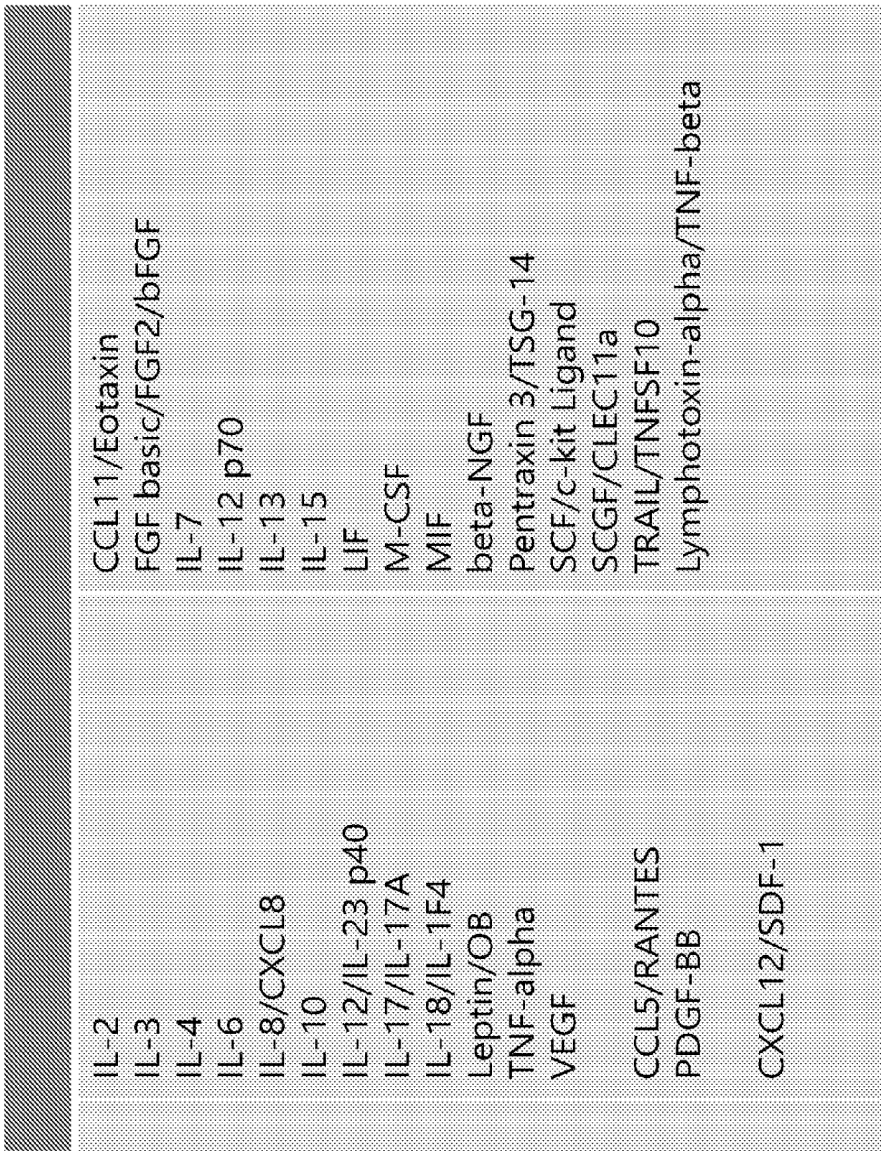
を備える、ＰＡＨに罹患した対象の、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対する応答性を予測するためのバイオマーカーの選択装置。

[請求項21] （ａ）ＰＡＨに罹患した対象群から採取した試料におけるＩＬ－６の含有量と、バイオマーカー候補物質の含有量とを用いて取得したベクトルの類似度に基づきバイオマーカー候補物質を選択する選択部、及び

（ｂ）（ａ）で選択されたバイオマーカー候補物質の含有量に基づき、対象群をクラスタリングするクラスタリング部、

を備える、ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対し応答性を有する可能性が高いＰＡＨに罹患した対象を選択するためのバイオマーカーの選択装置。

[図1]


IL-2
IL-3
IL-4
IL-6
IL-8/CXCL8
IL-10
IL-12/IL-23 p40
IL-17/IL-17A
IL-18/IL-1F4
Leptin/OB
TNF-alpha
VEGF
CCL5/RANTES
PDGF-BB
CXCL12/SDF-1
CCL11/Eotaxin
FGF basic/FGF2/bFGF
IL-7
IL-12 p70
IL-13
IL-15
LIF
M-CSF
MIF
beta-NGF
Pentraxin 3/TSG-14
SCF/c-kit Ligand
SCGF/CLEC11a
TRAIL/TNFSF10
Lymphotoxin-alpha/TNF-beta

[図2]

独立

cytokine	cos類似度
CXCL12/SDF-1 (pg/mL)	0.34463968
PDGF-BB (pg/mL)	0.487970812
FGF basic/FGF2/bFGF (pg/mL)	0.346978095
M-CSF(pg/mL)	0.335958166
MIF (pg/mL)	0.37240044
CCL20/MIP-3 alpha (pg/mL)	0.410246362
GM-CSF(pg/mL)	0.360182875
IFN-alpha(pg/mL)	0.278385336
IL-2 (pg/mL)	0.221258362
IL-3 (pg/mL)	0.195347851
IL-10 (pg/mL)	0.433572199
IL-12/IL-23 p40 (pg/mL)	0.143496384
Leptin/OB (pg/mL)	0.370399868
VEGF (pg/mL)	0.430681527

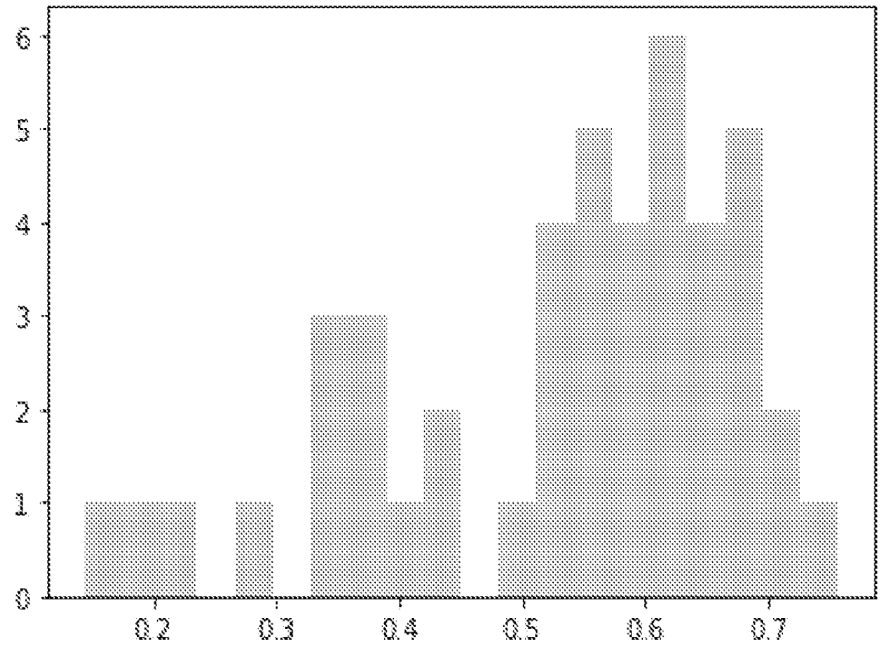
遠い

cytokine	cos類似度
CCL5/RANTES (pg/mL)	0.52221124
IL-7 (pg/mL)	0.579009437
IL-13 (pg/mL)	0.545297072
IL-15 (pg/mL)	0.526455803
beta-NGF (pg/mL)	0.548195424
Pentraxin3/TSG-14 (pg/mL)	0.550548752
TRAIL/TNFSF10 (pg/mL)	0.562323882
CCL2/JE/MCP-1 (pg/mL)	0.522741629
CCL7/MCP-3/MARC (pg/mL)	0.538672666
CXCL1/GRO alpha/KC/CINC-1(pg/mL	0.584309066
IL-8/CXCL8 (pg/mL)	0.550298094
IL-17/IL-17A (pg/mL)	0.589672096

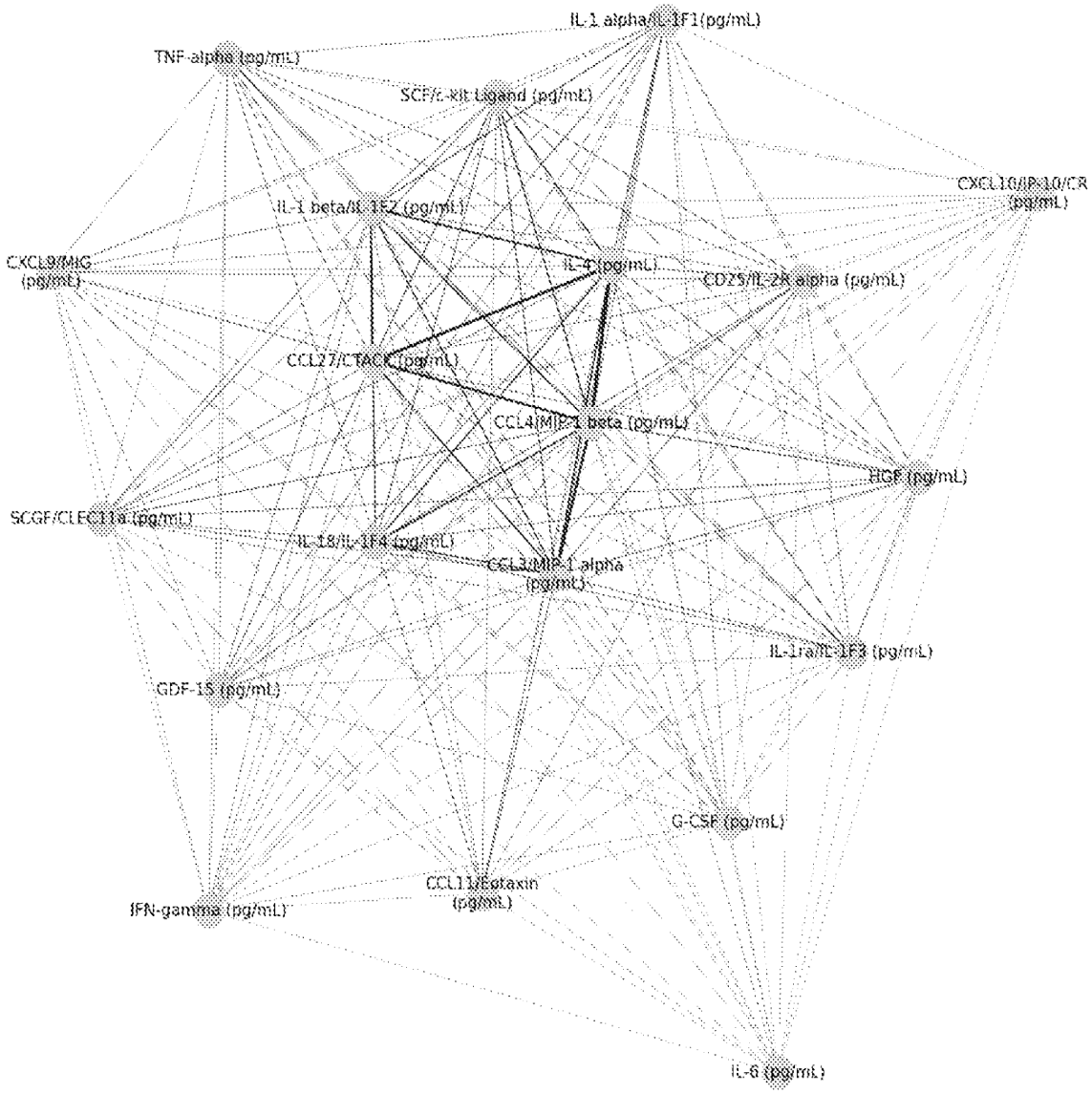
近い

cytokine	cos類似度
CCL11/Eotaxin(pg/mL)	0.636608496
SCF/c-kit Ligand (pg/mL)	0.624729633
SCGF/CLEC11a (pg/mL)	0.603035779
CCL3/MIP-1 alpha(pg/mL)	0.669071657
CCL4/MIP-1 beta (pg/mL)	0.67913487
CCL27/CTACK (pg/mL)	0.675699213
CD25/IL-2R alpha (pg/mL)	0.643725003
CXCL9/MIG (pg/mL)	0.639344755
CXCL10/IP-10/CRG-2 (pg/mL)	0.613384962
G-CSF (pg/mL)	0.756865805
GDF-15 (pg/mL)	0.689232621
HGF (pg/mL)	0.631374049
IFN-gamma (pg/mL)	0.612531036
IL-1 alpha/IL-1F1(pg/mL)	0.691889969
IL-1 beta/IL-1F2 (pg/mL)	0.712110067
IL-1ra/IL-1F3 (pg/mL)	0.632887555
IL-4 (pg/mL)	0.708517337
IL-6 (pg/mL)	1
IL-18/IL-1F4 (pg/mL)	0.662243448
TNF-alpha (pg/mL)	0.629485209

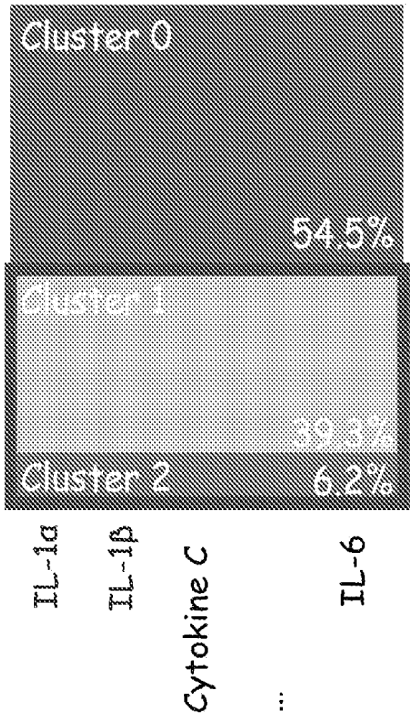
[図3]


6
5
4
3
2
1
0
0.2
0.3
0.4
0.5
0.6
0.7

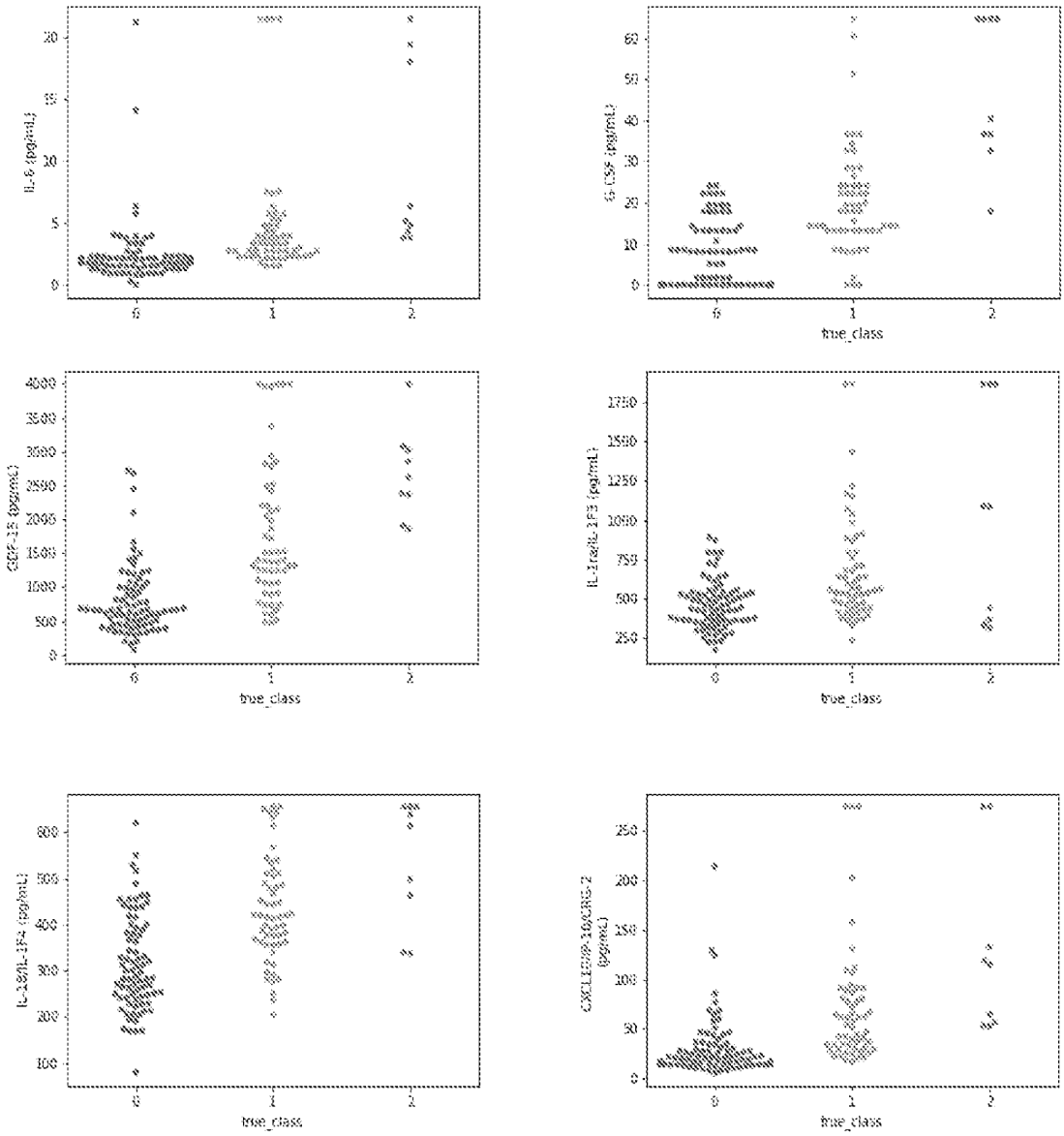
[図4]


IL-1 alpha/IL-1F1(pg/mL)
TNF-alpha (pg/mL)
SCF/c-Kit Ligand (pg/mL)
CXCL10/IP-10/CR (pg/mL)
IL-1 beta/IL-1F2 (pg/mL)
CXCL9/MIG (pg/mL)
IL-4 (pg/mL)
CD25/IL-2R alpha (pg/mL)
CCL27/CTACK (pg/mL)
CCL4/MIP-1 beta (pg/mL)
HGF (pg/mL)
SCGF/CLEC11a (pg/mL)
IL-18/IL-1F4 (pg/mL)
CCL3/MIP-1 alpha (pg/mL)
IL-1ra/IL-1F3 (pg/mL)
GDF-15 (pg/mL)
G-CSF (pg/mL)
CCL11/Eotaxin (pg/mL)
IFN-gamma (pg/mL)
IL-6 (pg/mL)

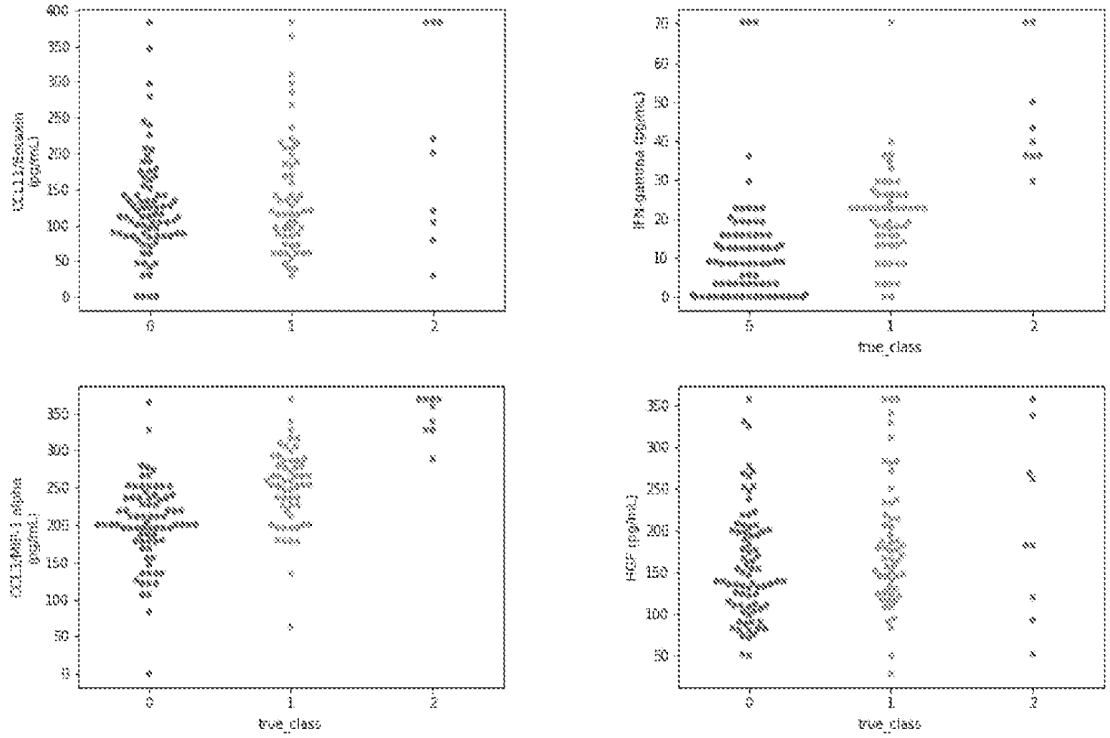
[図5]


Cluster 0
54.5%
Cluster 1
39.3%
Cluster 2
6.2%
IL-1α
IL-1β
Cytokine C
...
IL-6

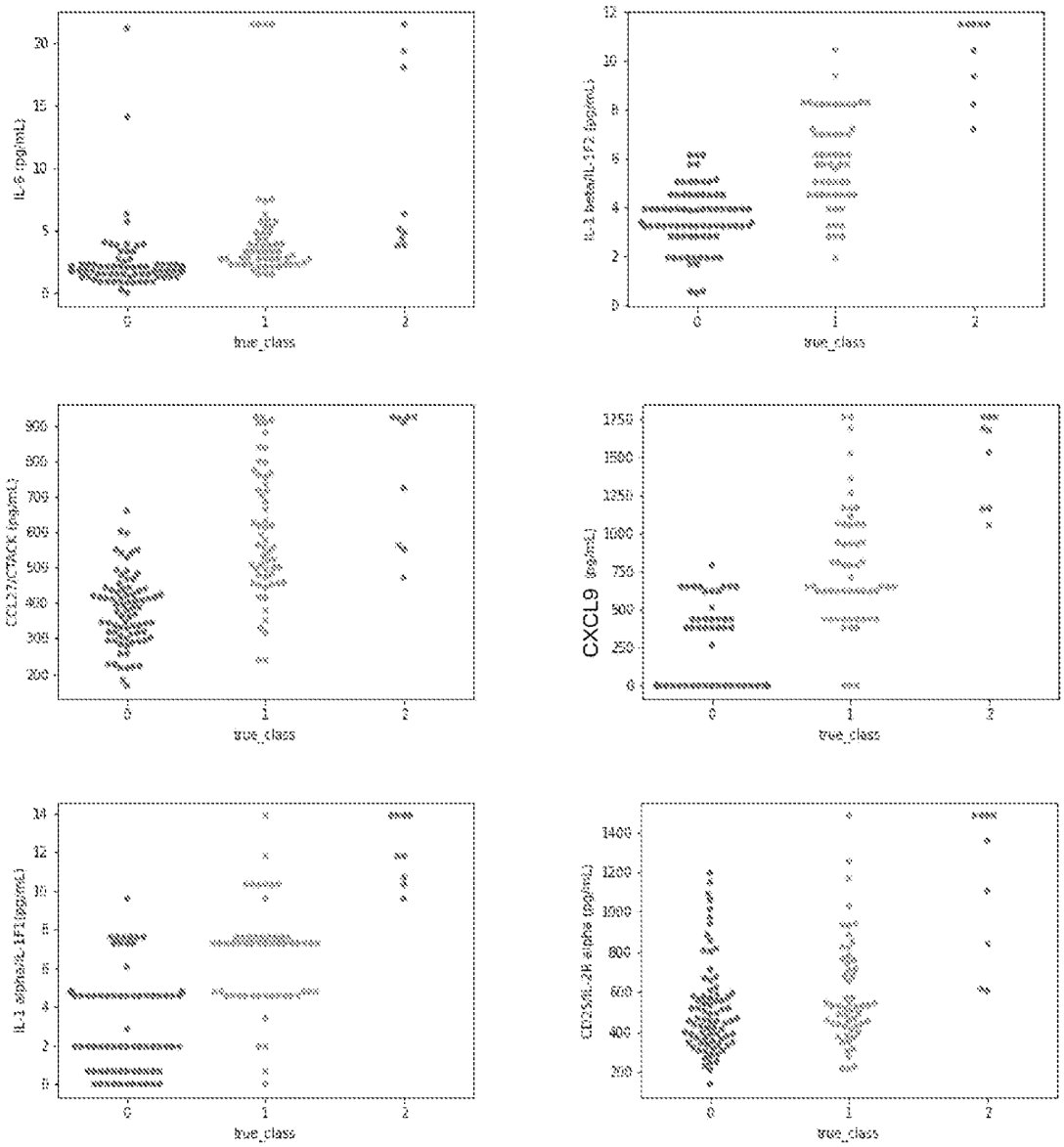
[図6-A]


IL-6 (pg/mL)
G-CSF (pg/mL)
true_class
true_class
true_class
true_class

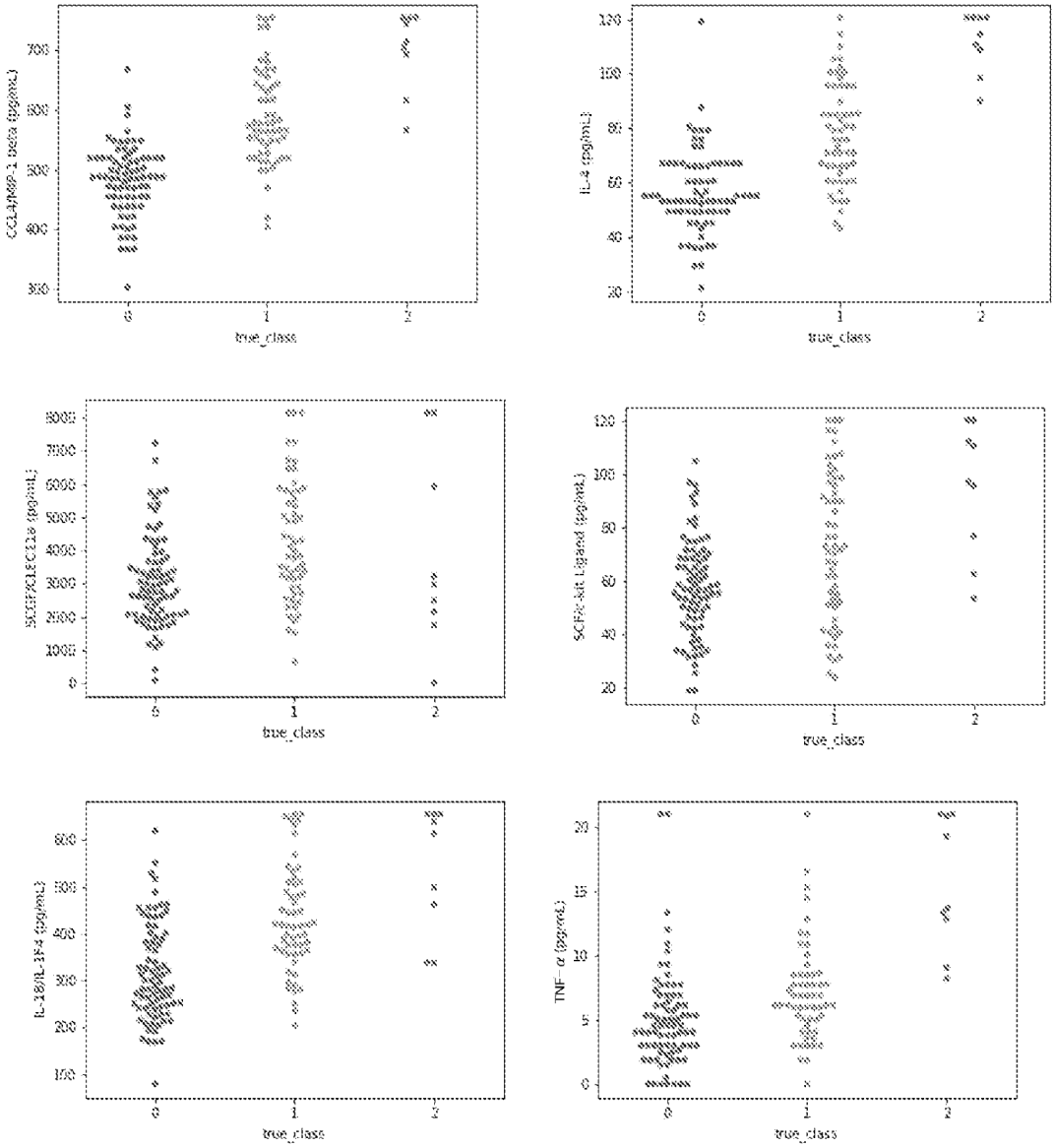
[図6-B]


CXCL12/Eotaxin (pg/mL)
IFN-gamma (pg/mL)
CCL3/MIP-1 alpha (pg/mL)
HGF (pg/mL)
true_class
true_class
true_class
true_class

[図7-A]


IL-6 (pg/mL)
IL-1 beta/IL-1F2 (pg/mL)
CCL27/CTACK (pg/mL)
CXCL9 (pg/mL)
IL-1 alpha/IL-1F1 (pg/mL)
CD25/IL-2R alpha (pg/mL)
true_class

[図7-B]


CCL4/MIP-1 beta (pg/mL)
IL-4 (pg/mL)
SCGF/CLEC12A (pg/mL)
SCF/c-kit Ligand (pg/mL)
IL-18/IL-18-4 (pg/mL)
TNF-α (pg/mL)
true_class

[図8]

クラスター1+2を特定するための感度・特異度

threshold1+2	sensitivity1+2	specificity1+2
22.43	1	0
21.43	1	0.075757576
21.16	0.987341772	0.075757576
18.01	0.987341772	0.106060606
14.05	0.974683544	0.106060606
7.51	0.974683544	0.136363636
7.36	0.974683544	0.151515152
6.33	0.962025316	0.166666667
5.82	0.962025316	0.196969697
5.72	0.949367089	0.227272727
5.31	0.949367089	0.257575758
5.13	0.949367089	0.272727273
4.8	0.949367089	0.333333333
4.3	0.949367089	0.378787879
4.04	0.936708861	0.378787879
3.93	0.898734177	0.424242424
3.79	0.873417722	0.5
3.33	0.835443038	0.545454545
3.29	0.835443038	0.590909091
3.03	0.835443038	0.606060606
2.79	0.835443038	0.651515152
2.73	0.810126582	0.757575758
2.54	0.797468354	0.757575758
2.43	0.797468354	0.772727273
2.29	0.708860759	0.878787879
2.12	0.556962025	0.939393939
1.82	0.506329114	0.939393939
1.79	0.341772152	0.954545455
1.52	0.240506329	1
1.3	0.151898734	1
1.05	0.139240506	1
0.91	0.050632911	1
0.81	0.025316456	1
0	0	1

[図9]

クラスター1+2を特定するための感度・特異度

threshold1+2	sensitivity1+2	specificity1+2
12.5	1	0
11.5	1	0.075757576
9.38	1	0.136363636
8.3	1	0.196969697
8.22	1	0.318181818
7.22	1	0.363636364
6.99	1	0.454545455
6.14	0.962025316	0.545454545
5.76	0.936708861	0.621212121
5.59	0.936708861	0.636363636
5.13	0.924050633	0.636363636
5.04	0.848101266	0.727272727
4.5	0.734177215	0.833333333
4.49	0.734177215	0.848484848
3.93	0.544303797	0.893939394
3.38	0.493670886	0.893939394
3.23	0.278481013	0.939393939
2.81	0.17721519	0.984848485
1.92	0.063291139	1
0.55	0.012658228	1
0.48	0	1

[図10]

	AUC
CXCL9/MIG (pg/mL)	0.906214039
CCL4/MIP-1 beta (pg/mL)	0.893843498
CCL27/CTACK (pg/mL)	0.879363253
IL-1 beta/IL-1F2 (pg/mL)	0.864211738
GDF-15 (pg/mL)	0.852128884
IL-4 (pg/mL)	0.847909474
G-CSF (pg/mL)	0.8407173
IL-6 (pg/mL)	0.840141926
CXCL10/IP-10/CRG-2 (pg/mL)	0.82853855
IL-1 alpha/IL-1F1(pg/mL)	0.828346759
CCL3/MIP-1 alpha (pg/mL)	0.788741849
IFN-gamma (pg/mL)	0.787591101
IL-18/IL-1F4 (pg/mL)	0.787303414
TNF-alpha (pg/mL)	0.72765631
IL-1ra/IL-1F3 (pg/mL)	0.717491369
SCF/c-kit Ligand (pg/mL)	0.690065209
SCGF/CLEC11a (pg/mL)	0.67942079
CD25/IL-2R alpha (pg/mL)	0.640678941
HGF (pg/mL)	0.605197545
CCL11/Eotaxin(pg/mL)	0.558879939

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/013767

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/00(2006.01)i; ***A61P 9/12***(2006.01)i; ***A61P 11/00***(2006.01)i; ***G01N 33/53***(2006.01)i
FI: G01N33/53 P; A61P11/00; A61P9/12; A61K45/00 ZNA

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)

A61K45/00; A61P9/12; A61P11/00; G01N33/53

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

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022
Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	瀧原圭子, 肺動脈性肺高血圧症進展の分子機構, 循環器専門医, 25 March 2012, vol. 20 no. 1, pp. 21-28 section "Cytokines and PAHs", (TAKIHARA, Keiko. Journal of JCS Cardiologists.), non-official translation (Molecular mechanism of development of pulmonary arterial hypertension)	1-21
A	中岡良和, Interleukin-6シグナル制御による肺動脈性肺高血圧症の治療の可能性, 循環器専門医, 25 September 2013, vol. 21, no. 2 , pp. 271-276 section "Conclusion", (NAKAOKA, Yoshikazu. Journal of JCS Cardiologists.), non-official translation (Possibility of treatment of pulmonary arterial hypertension by controlling Interleukin-6 signaling)	1-21

☑ 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
20 May 2022	**14 June 2022**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	中岡良和, 組織・臓器,個体における動的恒常性とその破綻　I.組織・臓器における動的恒常性とその破綻　3.肺循環の動的恒常性とその破綻　肺動脈性肺高血圧症の発症機構, 実験医学, 01 May 2019, vol. 37, no. 7, pp. 1062-1069 entire text, all drawings, (NAKAOKA, Yoshikazu. Experimental medicine.), non-official translation (Dynamic homeostasis in tissues, organs and individuals and its collapse I. Dynamic homeostasis in tissues and organs and its collapse 3. Dynamic homeostasis of pulmonary circulation and its collapse mechanism of onset of pulmonary arterial hypertension.)	1-21
A	JP 2017-519498 A (NOVARTIS AG) 20 July 2017 (2017-07-20) claim 1	1-21
A	JP 2014-167428 A (JUNTENDO) 11 September 2014 (2014-09-11) claim 1	1-21
X	QEADAN, Fares et al. The MK2 pathway is linked to G-CSF, cytokine production and metastasis in gastric cancer: a novel intercorrelation analysis approach. Journal of Translational Medicine. 2020, vol. 18, no. 1, 137 abstract	14, 18
A		1-13, 15-17, 19-21
A	YUAN, Shimin. Interleukin-6 in pulmonary artery hypertension. Jounal of Laboratory Medicine. 2019, vol. 43, no. 4, pp. 177-183 abstract	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/013767

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed:
      ☑ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
      ☐ on paper or in the form of an image file.
   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2022/013767

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:

The invention in claim 1 is an invention of a "biomarker for predicting the content of IL-6 in a subject suffering from PAH, whereas claims 14-21 are an invention of a "method for selecting a biomarker", and thus it is clear that there is no common technical feature between these inventions.

Moreover, the close relationship between PAH and IL6, such as the significant increase in IL6 in PAH, the usefulness of IL6 in predicting the prognosis of PAH, and the use of IL6 as a therapeutic target, does not make a contribution over the prior art in light of the disclosures of documents 1 and 2, and thus said technical feature cannot be said to be a special technical feature. Therefore, the claims are classified into three inventions each having the following special technical feature.

(Invention 1) Claims 1, 4, 7, and 10: Invention pertaining to a biomarker for predicting the content of IL-6 in a subject suffering from PAH
(Invention 2) Claims 2-3, 5-6, 8-9, and 11-13: Invention pertaining to a biomarker for predicting the responsiveness of a subject suffering from PAH to a treatment with an IL-6 signaling pathway inhibitory substance
(Invention 3) Claims 14-21: Invention pertaining to a method for selecting a novel biomarker

Document 1: 瀧原圭子, 肺動脈性肺高血圧症進展の分子機構, 循環器専門医, 25 March 2012, vol. 20 no. 1, pp. 21-28, (TAKIHARA, Keiko. Journal of JCS Cardiologists.), non-official translation (Molecular mechanism of development of pulmonary arterial hypertension)
Document 2: 中岡良和, Interleukin-6シグナル制御による肺動脈性肺高血圧症の治療の可能性, 循環器専門医, 25 September 2013, vol. 21, no. 2, pp. 271-276, (NAKAOKA, Yoshikazu. Journal of JCS Cardiologists.), non-official translation (Possibility of treatment of pulmonary arterial hypertension by controlling Interleukin-6 signaling)

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2022/013767

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2017-519498 A	20 July 2017	US 2017/0088897 A1 claim 1	
		US 2020/0002768 A1	
		WO 2015/186037 A1	
		EP 3152327 A1	
		CN 106460059 A	
		KR 10-2017-0013261 A	
JP 2014-167428 A	11 September 2014	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/013767

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 45/00(2006.01)i; A61P 9/12(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; G01N 33/53(2006.01)i
FI: G01N33/53 P; A61P11/00; A61P9/12; A61K45/00 ZNA

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K45/00; A61P9/12; A61P11/00; G01N33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２２年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/MEDLINE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	瀧原圭子, 肺動脈性肺高血圧症進展の分子機構, 循環器専門医 , 2012.03.25, Vol.20 No.1, PP.21-28 「サイトカインとPAH」の項	1-21
A	中岡良和 , Interleukin-6シグナル制御による肺動脈性肺高血圧症の治療の可能性, 循環器専門医, 2013.09.25, Vol.21,No.2 , PP.271-276 「おわりに」の項	1-21
A	中岡良和, 組織・臓器,個体における動的恒常性とその破綻　I.組織・臓器における動的恒常性とその破綻　3.肺循環の動的恒常性とその破綻　肺動脈性肺高血圧症の発症機構, 実験医学, 2019.05.01, Vol.37,No.7 , PP.1062-1069 全文、全図	1-21
A	JP 2017-519498 A (ノバルティス アーゲー) 20.07.2017 (2017-07-20) 請求項１	1-21
A	JP 2014-167428 A (学校法人順天堂) 11.09.2014 (2014-09-11) 請求項１	1-21

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
"&" 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
20.05.2022	14.06.2022

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
海野　佳子 2J 3906
電話番号 03-3581-1101 内線 3252

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	QEADAN, Fares et al., The MK2 pathway is linked to G-CSF, cytokine production and metastasis in gastric cancer: a novel intercorrelation analysis approach, Journal of Translational Medicine, 2020, Vol.18,No.1, 137 abstract	14,18
A		1-13,15-17,19-21
A	YUAN, Shi-Min , Interleukin-6 in pulmonary artery hypertension, Jounal of Laboratory Medicine , 2019, Vol.43,No.4, PP.177-183 abstract	1-21

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/013767

第Ⅰ欄　　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｃの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. ☑ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表

☑ 附属書C/ST.25テキストファイル形式

☐ 紙形式又はイメージファイル形式

b. ☐ 国際出願とともに、ＰＣＴ規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表

c. ☐ 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表

☐ 附属書C/ST.25テキストファイル形式(ＰＣＴ規則13の3.1(a))

☐ 紙形式又はイメージファイル形式（ＰＣＴ規則13の3.1(b)及びＰＣＴ実施細則第713号）

2. ☐ さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見:

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2022/013767

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項１に係る発明は、「ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカー」の発明であるのに対して、請求項１４－２１は、「バイオマーカーの選択方法」の発明であって、両者の間に共通する技術的特徴がないことは明らかである。

また、ＰＡＨにおいてＩＬ６が有意に上昇することや、ＰＡＨの予後予測にＩＬ６が有用であること、ＩＬ６を治療標的とすること等、ＰＡＨとＩＬ６とが密接に関連することについては、文献１、２の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。そのため、請求の範囲は、各々下記の特別な技術的特徴を有する３の発明に区分される。

（発明１）請求項１、４、７、１０　ＰＡＨに罹患した対象におけるＩＬ－６の含有量を予測するためのバイオマーカーに係る発明。
（発明２）請求項２－３、５－６、８－９、１１－１３　ＩＬ－６シグナル伝達経路阻害物質による治療に対するＰＡＨに罹患した対象の応答性を予測するためのバイオマーカーに係る発明。
（発明３）請求項１４－２１　　新規バイオマーカーの選択方法に係る発明。

文献１：瀧原圭子，肺動脈性肺高血圧症進展の分子機構，循環器専門医 ，2012.03.25，Vol.20 No.1,PP.21-28
文献２：中岡良和 ，Interleukin-6シグナル制御による肺動脈性肺高血圧症の治療の可能性，循環器専門医，2013.09.25，Vol.21,No.2 ，PP.271-276

1. ☑ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☑ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2022/013767

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2017-519498 A	20.07.2017	US 2017/0088897 A1 請求項1 US 2020/0002768 A1 WO 2015/186037 A1 EP 3152327 A1 CN 106460059 A KR 10-2017-0013261 A	
JP 2014-167428 A	11.09.2014	（ファミリーなし）	

(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117043598 A
(43)申请公布日 2023.11.10

(21)申请号 202280023478.9
(22)申请日 2022.03.24
(30)优先权数据
2021-051574 2021.03.25 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.09.21
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/013767 2022.03.24
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/202950 JA 2022.09.29
(71)申请人 中外制药株式会社
地址 日本国东京都
申请人 学校法人国际医疗福祉大学
(72)发明人 田村雄一
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 张毅群
(51)Int.Cl.
G01N 33/53(2006.01)

权利要求书3页 说明书44页
序列表4页 附图12页

(54)发明名称

肺动脉高血压患者的选定方法和生物标记

(57)摘要

本发明涉及一种用于预测肺动脉高血压患者对于IL-6信号转导途径靶向治疗的响应性的生物标记和患者选择方法。

CN 117043598 A

1.一种生物标记,其用于预测患PAH的对象中的IL-6的含量,

所述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

2.一种生物标记,其用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,

所述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

3.一种生物标记,其用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的患PAH的对象,

所述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

4.一种生物标记的用途,其用于预测患PAH的对象中的IL-6的含量,所述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

5.一种生物标记的用途,其用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,所述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

6.一种生物标记的用途,其用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的患PAH的对象,所述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

7.一种用于预测患PAH的对象中的IL-6的含量的方法,其包括:

在从对象采取的试样中,测定权利要求1所述的生物标记的含量。

8.一种用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的方法,其包括:

在从对象采取的试样中,测定权利要求2所述的生物标记的含量;

基于生物标记的含量,判断对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性是否较高。

9.一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的患PAH的对象的选择方法,其包括:

在从对象采取的试样中,测定权利要求3所述的生物标记的含量;

基于生物标记的含量,判断对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性是否较高。

10.一种套组,其用于预测患PAH的对象中的IL-6的含量,所述套组包括用于测定权利要求1所述的生物标记的构件。

11.一种套组,其用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,所述套组包括用于测定权利要求2的生物标记的构件。

12.一种套组,其用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可

能性较高的患PAH的对象,所述套组包括用于测定权利要求3的生物标记的构件。

13.一种用于治疗PAH的药品,其包含IL-6信号转导途径阻碍物质,所述药品被投药给患PAH的对象,该患PAH的对象通过权利要求9的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

14.一种新生物标记的选择方法,其包括:

(a)基于使用从对象组采取的试样中的参考生物标记的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

(b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

15.一种生物标记的选择方法,所述生物标记用于预测患PAH的对象中的IL-6的含量,所述选择方法包括:

(a)基于使用从患PAH的对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

(b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

16.一种生物标记的选择方法,所述生物标记用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,所述选择方法包括:

(a)基于使用从患PAH的对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

(b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

17.一种生物标记的选择方法,所述生物标记用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的患PAH的对象,所述选择方法包括:

(a)基于使用从患PAH的对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

(b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

18.一种新生物标记的选择装置,其具备:

(a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的参考生物标记的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

(b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

19.一种生物标记的选择装置,所述生物标记用于预测患PAH的对象中的IL-6的含量,所述选择装置具备:

(a)选择部,其基于使用从患PAH的对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

(b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

20.一种生物标记的选择装置,所述生物标记用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,所述选择装置具备:

(a)选择部,其基于使用从患PAH的对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

(b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

21.一种生物标记的选择装置,所述生物标记用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的患PAH的对象,所述选择装置具备:

(a)选择部,其基于使用从患PAH的对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

(b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

肺动脉高血压患者的选定方法和生物标记

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于预测肺动脉高血压患者对于IL-6信号转导途径靶向治疗的响应性的生物标记和患者选择方法。

背景技术

[0002] 肺动脉高血压是在日本存在数千名患者的日本厚生劳动省指定的疑难病症。肺动脉高血压为尤其是以肺动脉的收缩、增厚、血栓形成等导致的狭窄、阻塞为原因而呈肺动脉压上升的肺高血压症,且随着症状进展而导致心力衰竭发病,以至死亡。确诊或发病后的存活时间一般较短,即预后不良。

[0003] 关于肺动脉高血压的原因,临床上分类为1)特发性肺动脉高血压、2)遗传性肺动脉高血压、3)药物·毒物诱发性肺动脉高血压、4)伴随各种疾病的肺动脉高血压(结缔组织病、HIV感染症、门静脉高压症、先天性心脏病、血吸虫病)(肺高血压症治疗指南(2017年修订版)),但肺动脉发生狭窄、阻塞的详细机制并不知晓。目前的治疗是根据肺动脉高血压的进展度,将改善肺动脉的狭窄、阻塞而舒张血管的药品、调节体液的药品、氧气吸入、肺移植等对症疗法组合来进行。

[0004] 近年来,业界报告有以下情况:在肺动脉高血压中可见包含白介素-6(IL-6)的炎症性细胞因子的血中浓度上升与肺动脉高血压恶化和预后不良相关(非专利文献1);IL-6受体在肺动脉血管平滑肌细胞中高表现,通过利用抗IL-6受体抗体来阻碍IL-6的作用,而观察到肺动脉高血压的明显改善(非专利文献2)等。即,报告有肺动脉高血压中血中IL-6的上升和疾病器官中的IL-6受体的高表现、以及肺动脉高血压的基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的有效性。

[0005] 这里,患者的血中IL-6和/或器官中的IL-6受体是基于抗IL-6抗体、抗IL-6受体抗体之类的IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的直接靶向。即,如上所述,肺动脉高血压可以通过阻碍IL-6的作用来治疗,肺动脉高血压患者中IL-6的含量被认为是对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的指标。

[0006] IL-6是也称为B细胞刺激因子2(BSF2)或干扰素β2等的细胞因子,在细胞膜上与IL-6受体结合而形成IL-6/IL-6受体复合体,接着与gp130结合,由此将IL-6的生物学活性信号传递至细胞内(非专利文献3)。

[0007] 近年来,在医疗现场,旨在为各个患者提供最合适的治疗的所谓个性化医疗的对策在各个疾病领域中都很活跃。在肺动脉高血压的患者中,也期望适当选择对以IL-6信号转导途径为靶向的治疗具有响应性的患者,并应用治疗。

[0008] 现有技术文献

[0009] [非专利文献]

[0010] 非专利文献1:Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension,Yuichi Tamura et al., J.Clin.Invest.,Vol.128,No.5,May 2018,1956-1970

[0011] 非专利文献2:Interleukin-6/interleukin-21signaling axis is critical in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension,Takahiro Hashimoto-Kataoka et al.,PNAS,Published online May 4,2015,E2677-E2686

[0012] 非专利文献3:Interleukin-6triggers the association of its receptor with a possible signal transducer,gp130,Tetsuya Taga et al.,Cell,Vol.58,Issue 3,August 11,1989,573-581

发明内容

[0013] 本发明人等发现了:用于预测IL-6的含量的生物标记;以及用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性、和/或用于选择对基于L-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记。

[0014] 本发明人等进而发现了:新生物标记的选择方法;以及用于选择如下生物标记的选择方法,即用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的对象的响应性的生物标记、和/或用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记。

[0015] 基于该见解,提供以下的发明。

[0016] [1-1]一种新生物标记的选择方法,其包括:

[0017] (a)基于使用从对象组采取的试样中的参考生物标记的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0018] (b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0019] [1-2]如[1-1]中记载的选择方法,其进一步包括:(c)对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0020] [1-3]如[1-2]中记载的选择方法,其中,在(c)中包括:

[0021] (d)将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0022] (e)基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0023] (f)判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0024] [1-4]如[1-1]至[1-3]中任一项记载的选择方法,其中,向量的相似度为余弦相似度。

[0025] [1-5]如[1-1]至[1-4]中任一项记载的选择方法,其基于向量的相似度约为0.6以上的情况来选择生物标记候选物质。

[0026] [1-6]如[1-1]至[1-5]中任一项记载的选择方法,其通过K-medoids法将对象组进行聚类。

[0027] [1-7]如[1-1]至[1-6]中任一项记载的选择方法,其将对象组聚类成3个簇。

[0028] [1-8]如[1-2]至[1-7]中任一项记载的选择方法,其中,可靠性通过基于灵敏度和特异性所取得的ROC曲线的AUC来表示。

[0029] [1-9]如[1-8]中记载的选择方法,其中,在AUC约为0.8以上的情况下,判断为生物

标记候选物质可以以高可靠性辨别对象。

[0030] [1-10]如[1-1]至[1-9]中任一项记载的选择方法,其为计算机安装方法。

[0031] [2-1]一种新生物标记的选择装置,其具备:

[0032] (a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的参考生物标记的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0033] (b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0034] [2-2]如[2-1]中记载的选择装置,其进一步具备(c)选择部,其对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0035] [2-3]如[2-2]中记载的选择装置,其中,(c)的选择部具备:

[0036] (d)取得部,其将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0037] (e)取得部,其基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0038] (f)判断部,其判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0039] [2-4]如[2-1]至[2-3]中任一项记载的选择装置,其中,向量的相似度为余弦相似度。

[0040] [2-5]如[2-1]至[2-4]中任一项记载的选择装置,其基于向量的相似度约为0.6以上的情况来选择生物标记候选物质。

[0041] [2-6]如[2-1]至[2-5]中任一项记载的选择装置,其通过K-medoids法将对象组进行聚类。

[0042] [2-7]如[2-1]至[2-6]中任一项记载的选择装置,其将对象组聚类成3个簇。

[0043] [2-8]如[2-2]至[2-7]中任一项记载的选择装置,其中,可靠性通过基于灵敏度和特异性所取得的ROC曲线的AUC来表示。

[0044] [2-9]如[2-8]中记载的选择装置,其中,在AUC约为0.8以上的情况下,判断为生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象。

[0045] [3-1]一种用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的选择方法,其包括:

[0046] (a)基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0047] (b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0048] [3-2]一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法,其包括:

[0049] (a)基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0050] (b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0051] [3-3]一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法,其包括:

[0052] (a)基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0053] (b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0054] [3-4]如[3-1]至[3-3]中任一项记载的选择方法,其进一步包括:

[0055] (c)对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0056] [3-5]如[3-4]中记载的选择方法,其中,在(c)中包括:

[0057] (d)将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0058] (e)基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0059] (f)判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0060] [3-6]如[3-1]至[3-5]中任一项记载的选择方法,其中,对象患有PAH。

[0061] [3-7]如[3-1]至[3-6]中任一项记载的选择方法,其中,试样为全血、血浆、或血清。

[0062] [3-8]如[3-1]至[3-7]中任一项记载的选择方法,其中,向量的相似度为余弦相似度。

[0063] [3-9]如[3-1]至[3-8]中任一项记载的选择方法,其基于向量的相似度约为0.6以上的情况来选择生物标记候选物质。

[0064] [3-10]如[3-1]至[3-9]中任一项记载的选择方法,其通过K-medoids法将对象组进行聚类。

[0065] [3-11]如[3-1]至[3-10]中任一项记载的选择方法,其将对象组聚类成3个簇。

[0066] [3-12]如[3-4]至[3-11]中任一项记载的选择方法,其中,可靠性通过基于灵敏度和特异性所取得的ROC曲线的AUC来表示。

[0067] [3-13]如[3-12]中记载的选择方法,其中,在AUC约为0.8以上的情况下,判断为生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象。

[0068] [3-14]如[3-1]至[3-13]中任一项记载的选择方法,其为计算机安装方法。

[0069] [3-15]如[3-2]至[3-14]中任一项记载的选择方法,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0070] [3-16]如[3-15]中记载的选择方法,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0071] [4-1]一种用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的选择装置,其具备:

[0072] (a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0073] (b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0074] [4-2]一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置,其具备:

[0075] (a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0076] (b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0077] [4-3]一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能

性较高的对象的生物标记的选择装置,其具备:

[0078] (a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0079] (b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0080] [4-4]如[4-1]至[4-3]中任一项记载的选择装置,其进一步具备:

[0081] (c)选择部,对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0082] [4-5]如[4-4]中记载的选择装置,其中,(c)的选择部具备:

[0083] (d)取得部,将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0084] (e)取得部,基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0085] (f)判断部,判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0086] [4-6]如[4-1]至[4-5]中任一项记载的选择装置,其中,对象患有PAH。

[0087] [4-7]如[4-1]至[4-6]中任一项记载的选择装置,其中,试样为全血、血浆、或血清。

[0088] [4-8]如[4-1]至[4-7]中任一项记载的选择装置,其中,向量的相似度为余弦相似度。

[0089] [4-9]如[4-1]至[4-8]中任一项记载的选择装置,其基于向量的相似度约为0.6以上的情况来选择生物标记候选物质。

[0090] [4-10]如[4-J]至[4-9]中任一项记载的选择装置,其通过K-medoids法将对象组进行聚类。

[0091] [4-11]如[4-1]至[4-10]中任一项记载的选择装置,其中,将对象组聚类成3个簇。

[0092] [4-12]如[4-4]至[4-11]中任一项记载的选择装置,其中,可靠性通过基于灵敏度和特异性所取得的ROC曲线的AUC来表示。

[0093] [4-13]如[4-12]中记载的选择装置,其中,在AUC约为0.8以上的情况下,判断为生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象。

[0094] [4-14]如[4-2]至[4-13]中任一项记载的选择装置,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0095] [4-15]如[4-14]中记载的选择装置,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0096] [5-1]一种生物标记的用途,其用于预测对象中的IL-6的含量,上述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0097] [5-2]如[5-1]中记载的生物标记的用途,其中,上述生物标记包含IL-1β/IL-1F2和/或IL-4。

[0098] [5-3]如[5-1]或[5-2]中记载的生物标记的用途,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0099] [5-4]如[5-1]至[5-3]中任一项记载的生物标记的用途,其中,对象患有PAH。

[0100] [5-5]一种生物标记的用途,其用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,上述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0101] [5-6]一种生物标记的用途,其用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,上述生物标记包含IL-6、与选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、JL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子的组合。

[0102] [5-7]如[5-6]中记载的生物标记的用途,其中,上述生物标记包含IL-6、与选自IL-1β/IL-1F2和IL-4中的1种以上的细胞因子的组合。

[0103] [5-8]如[5-6]中记载的生物标记的用途,其中,上述生物标记包含IL-6、IL-1β/IL-1F2、和IL-4。

[0104] [5-9]如[5-5]至[5-8]中任一项记载的生物标记的用途,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0105] [5-10]如[5-5]至[5-8]中任一项记载的生物标记的用途,其中,对象患有PAH。

[0106] [5-11]如[5-5]至[5-10]中任一项记载的生物标记的用途,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0107] [5-12]如[5-11]中记载的生物标记的用途,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0108] [5-13]一种生物标记的用途,其用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象,上述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0109] [5-14]一种生物标记的用途,其用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象,上述生物标记包含IL-6、与选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子的组合。

[0110] [5-15]如[5-14]中记载的生物标记的用途,其包含IL-6、与选自IL-1β/IL-1F2和IL-4中的1种以上的细胞因子的组合。

[0111] [5-16]如[5-14]中记载的生物标记的用途,其包含IL-6、JL-1β/IL-1F2、和IL-4。

[0112] [5-17]如[5-13]至[5-16]中任一项记载的生物标记的用途,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0113] [5-18]如[5-13]至[5-17]中任一项记载的生物标记的用途,其中,对象患有PAH。

[0114] [5-19]如[5-13]至[5-18]中任一项记载的生物标记的用途,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0115] [5-20]如[5-19]中记载的生物标记的用途,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0116] [6-1]一种生物标记,其用于预测对象中的IL-6的含量,上述生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-

10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0117] [6-2]如[6-1]中记载的生物标记,其包含IL-1p/IL-1F2和/或IL-4。

[0118] [6-3]如[6-1]或[6-2]中记载的生物标记,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0119] [6-4]如[6-1]至[6-3]中任一项记载的生物标记,其中,对象患有PAH。

[0120] [7-1]一种用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的组合,其包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的2种以上的细胞因子。

[0121] [7-2]如[7-1]中记载的生物标记的组合,其包含IL-1β/IL-1F2和IL-4。

[0122] [7-3]如[7-1]或[7-2]中记载的生物标记的组合,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0123] [7-4]如[7-1]至[7-3]中任一项记载的生物标记的组合,其中,对象患有PAH。

[0124] [8-1]一种生物标记,其用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,其包含:

[0125] 选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0126] [8-2]一种生物标记,其用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,其包含:

[0127] IL-6、与选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子的组合。

[0128] [8-3]如[8-2]中记载的生物标记,其包含IL-6、与选自IL-1β/IL-1F2和IL-4中的1种以上的细胞因子的组合。

[0129] [8-4]如[8-2]中记载的生物标记,其包含IL-6、IL-1β/IL-1F2、和IL-4。

[0130] [8-5]如[8-1]至[8-4]中任一项记载的生物标记,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0131] [8-6]如[8-1]至[8-5]中任一项记载的生物标记,其中,对象患有PAH。

[0132] [8-7]如[8-1]至[8-6]中任一项记载的生物标记,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0133] [8-8]如[8-7]中记载的生物标记,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0134] [9-1]一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的组合,其包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的2种以上的细胞因子。

[0135] [9-2]一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的组合,其包含:IL-6、与选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/JL-1F2、GDF-15、JL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0136] [9-3]如[9-2]中记载的生物标记的组合,其包含IL-6、与选自IL-1β/IL-1F2和IL-4中的1种以上的细胞因子。

[0137] [9-4]如[9-2]中记载的生物标记的组合,其包含IL-6、IL-1β/IL-1F2、和IL-4。

[0138] [9-5]如[9-1]至[9-4]中任一项记载的生物标记的组合,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0139] [9-6]如[9-1]至[9-5]中任一项记载的生物标记的组合,其中,对象患有PAH。

[0140] [9-7]如[9-1]至[9-6]中任一项记载的生物标记的组合,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0141] [9-8]如[9-7]中记载的生物标记的组合,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0142] [10-1]一种生物标记,其用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象,其包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0143] [10-2]一种生物标记,其用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象,其包含IL-6、与选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子的组合。

[0144] [10-3]如[10-2]中记载的生物标记,其包含IL-6、与选自IL-1β/IL-1F2和IL-4中的1种以上的细胞因子的组合。

[0145] [10-4]如[10-2]中记载的生物标记,其包含IL-6、IL-1β/IL-1F2、和IL-4。

[0146] [10-5]如[10-1]至[10-4]中任一项记载的生物标记,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0147] [10-6]如[10-1]至[10-5]中任一项的生物标记,其中,对象患有PAH。

[0148] [10-7]如[10-1]至[10-6]中任一项记载的生物标记,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0149] [10-8]如[10-7]中记载的生物标记,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0150] [11-1]一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的组合,其包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、IL-6、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的2种以上的细胞因子。

[0151] [11-2]一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的组合,其包含IL-6、与选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0152] [11-3]如[11-2]中记载的生物标记的组合,其包含IL-6、与选自IL-1β/IL-1F2和IL-4中的1种以上的细胞因子。

[0153] [11-4]如[11-2]中记载的生物标记的组合,其包含IL-6、IL-1β/IL-1F2、和IL-4。

[0154] [11-5]如[11-1]至[11-4]中任一项记载的生物标记的组合,其中,细胞因子源自对象的血液、血浆、或血清。

[0155] [11-6]如[11-1]至[11-5]中任一项记载的生物标记的组合,其中,对象患有PAH。

[0156] [11-7]如[11-1]至[11-6]中任一项记载的生物标记的组合,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0157] [1J-8]如[11-7]中记载的生物标记的组合,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0158] [12-1]一种用于预测对象中的IL-6的含量的预测方法,其包括:

[0159] 在从对象采取的试样中,测定如[6-1]或[6-2]中记载的生物标记的含量。

[0160] [12-2]如[12-1]中记载的方法,其中,试样为血液、血浆、或血清。

[0161] [12-3]如[12-1]或[12-2]中记载的方法,其中,对象患有PAH。

[0162] [12-4]一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的预测方法,其包括:

[0163] 在从对象采取的试样中,测定如[8-1]至[8-4]中任一项记载的生物标记的含量;

[0164] 基于生物标记的含量,判断对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性是否较高。

[0165] [12-5]如[12-4]中记载的方法,其中,试样为血液、血浆、或血清。

[0166] [12-6]如[12-4]或[12-5]中记载的方法,其中,对象患有PAH。

[0167] [12-7]如[12-4]至[12-6]中任一项记载的方法,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0168] [12-8]如[12-7]中记载的方法,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0169] [12-9]一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法,其包括:

[0170] 在从对象采取的试样中,测定如[10-1]至[10-4]中任一项记载的生物标记的含量;

[0171] 基于生物标记的含量,判断对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性是否较高。

[0172] [12-10]如[12-9]中记载的方法,其进一步包括:选择判断为对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0173] [12-11]如[12-9]或[12-10]中记载的方法,其中,试样为血液、血浆、或血清。

[0174] [12-12]如[12-9]至[12-11]中任一项记载的方法,其中,对象患有PAH。

[0175] [12-13]如[12-9]至[12-12]中任一项记载的方法,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0176] [12-14]如[12-13]中记载的方法,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0177] [13-1]一种用于预测对象中的IL-6的含量的套组,其包括用于测定如[6-1]或[6-2]中记载的生物标记的构件。

[0178] [13-2]一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的套组,其包括用于测定如[8-1]至[8-4]中任一项记载的生物标记的构件。

[0179] [13-3]一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的套组,其包括用于测定如[10-1]至[10-4]中任一项记载的生物标记的构

件。

[0180] [13-4]如[13-1]至[13-3]中任一项记载的套组,其包括用于测定从对象采取的血液、血浆、或血清中的生物标记的构件。

[0181] [13-5]如[13-1]至[13-4]中任一项记载的套组,其中,对象患有PAH。

[0182] [13-6]如[13-1]至[13-5]中任一项记载的套组,其包含与生物标记特异性结合的抗体。

[0183] [13-7]如[13-1]至[13-6]中任一项记载的套组,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0184] [13-8]如[13-7]中记载的套组,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0185] [14-1]一种用于治疗PAH的药品,其包含IL-6信号转导途径阻碍物质,该药品投予如下对象,即通过如[12-9]至[12-14]中任一项记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0186] [14-2]如[14-1]中记载的药品,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0187] [14-3]如[14-2]中记载的药品,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0188] [14-4]一种用于治疗PAH的药品,其包含IL-6信号转导途径阻碍物质。

[0189] [14-5]一种用于治疗PAH的药品,其包含IL-6信号转导途径阻碍物质,该药品投予IL-6的血清中含量为2.73(pg/mL)以上的患PAH的对象。

[0190] [14-6]如[14-4]或[14-5]中记载的药品,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0191] [14-7]如[14-6]中记载的药品,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0192] [14-8]如[14-3]或[14-7]中记载的药品,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段包括:

[0193] 包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个。

[0194] [14-9]如[14-8]中记载的药品,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段包括:

[0195] 包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链。

[0196] [14-10]如[14-9]中记载的药品,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段是萨特利珠单抗(Satralizumab)或其抗原结合片段。

[0197] [15-1]一种PAH的治疗方法,其包括:向对象投予治疗上有效量的IL-6信号转导途径阻碍物质,上述对象是通过如[12-9]至[12-14]中任一项记载的选择方法而被选作对于以JL-6相关细胞信号传递系统为靶向的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0198] [15-2]如[15-1]中记载的治疗方法,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0199] [15-3]如[15-2]中记载的治疗方法,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体

抗体或其抗原结合片段。

[0200] [15-4]一种PAH的治疗方法,其包括:向需要治疗的患PAH的对象投予治疗上有效量的IL-6信号转导途径阻碍物质。

[0201] [15-5]一种PAH的治疗方法,其包括:向IL-6的血清中含量为2.73(pg/mL)以上的需要治疗的患PAH的对象投予IL-6信号转导途径阻碍物质。

[0202] [15-6]如[15-4]或[15-5]中记载的治疗方法,其中,IL-6信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0203] [15-7]如[15-6]中记载的治疗方法,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0204] [15-8]如[15-3]或[15-7]中记载的治疗方法,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段包括:

[0205] 包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个。

[0206] [15-9]如[15-8]中记载的治疗方法,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段包括:

[0207] 包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链。

[0208] [15-10]如[15-9]中记载的治疗方法,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段是萨特利珠单抗(Satralizumab)或其抗原结合片段。

[0209] [16-1]一种用于在PAH的治疗中使用的IL-6信号转导途径阻碍物质,其投予如下对象,即通过如[12-9]至[12-14]中任一项记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0210] [16-2]如[16-1]中记载的IL-6信号转导途径阻碍物质,其具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0211] [16-3]如[16-2]中记载的IL-6信号转导途径阻碍物质,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0212] [16-4]一种IL-6信号转导途径阻碍物质,其用于PAH的治疗。

[0213] [16-5]一种IL-6信号转导途径阻碍物质,其用于IL-6的血清中含量为2.73(pg/mL)以上的患PAH的对象的PAH的治疗。

[0214] [16-6]如[16-4]或[16-5]中记载的IL-6信号转导途径阻碍物质,其具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0215] [16-7]如[16-6]中记载的IL-6信号转导途径阻碍物质,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0216] [16-8]如[16-3]或[16-7]中记载的IL-6信号转导途径阻碍物质,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段包括:

[0217] 包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个。

[0218] [16-9]如[16-8]中记载的IL-6信号转导途径阻碍物质,其中,抗IL-6受体抗体或

其抗原结合片段包括：

[0219] 包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链。

[0220] [16-10]如[16-9]中记载的IL-6信号转导途径阻碍物质,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段是萨特利珠单抗(Satralizumab)或其抗原结合片段。

[0221] [17-1]一种IL-6信号转导途径阻碍物质的用途,其在用于治疗PAH的药品的制造中使用,该药品投予如下对象,即通过如[12-9]至[12-14]中任一项记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0222] [17-2]如[17-1]中记载的用途,其中,信号转导途径阻碍物质是具有JL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0223] [17-3]如[17-2]中记载的用途,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-受体抗体或其抗原结合片段。

[0224] [17-4]一种IL-6信号转导途径阻碍物质的用途,其在用于治疗PAH的药品的制造中使用。

[0225] [17-5]一种IL-6信号转导途径阻碍物质的用途,其在用于治疗PAH的药品的制造中使用,该药品投予IL-6的血清中含量为2.73(pg/mL)以上的患PAH的对象。

[0226] [17-6]如[17-4]或[17-5]中记载的用途,其中,信号转导途径阻碍物质是具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段。

[0227] [17-7]如[17-6]中记载的用途,其中,抗体或其抗原结合片段是抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0228] [17-8]如[17-3]或[17-7]中记载的用途,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段包括：

[0229] 包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个。

[0230] [17-9]如[17-8]中记载的用途,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段包括：

[0231] 包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链。

[0232] [17-10]如[17-9]中记载的用途,其中,抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段是萨特利珠单抗(Satralizumab)或其抗原结合片段。

[0233] [18-1]一种测定方法,其为生物标记的含量的测定方法,上述测定方法包括：

[0234] 在从对象采取的试样中,测定如[6-1]至[6-4]、[8-1]至[8-8]和[10-1]至[10-8]中任一项记载的生物标记的含量。

[0235] [18-2]如[18-1]中记载的测定方法,其使用与生物标记特异性结合的抗体来测定生物标记的含量。

[0236] 发明的效果

[0237] 根据本发明,可以提供一种新生物标记的选择方法。

[0238] 根据本发明,可以提供一种新生物标记的选择装置。

[0239] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的选择方法。

[0240] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治

疗的响应性的生物标记的选择方法。

[0241] 根据本发明,可以提供一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法。

[0242] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的选择装置。

[0243] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置。

[0244] 根据本发明,可以提供一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择装置。

[0245] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的用途。

[0246] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的用途。

[0247] 根据本发明,可以提供一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的用途。

[0248] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记。

[0249] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记。

[0250] 根据本发明,可以提供一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记。

[0251] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的组合。

[0252] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的组合。

[0253] 根据本发明,可以提供一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的组合。

[0254] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象中的IL-6的含量的方法。

[0255] 根据本发明,可以提供一种用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的方法。

[0256] 根据本发明,可以提供一种用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法。

[0257] 根据本发明,可以提供一种可以用于预测对象中的IL-6的含量的套组。

[0258] 根据本发明,可以提供一种可以用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的套组。

[0259] 根据本发明,可以提供一种可用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的套组。

[0260] 根据本发明,可以提供一种用于治疗PAH的药品。

[0261] 根据本发明,可以提供一种PAH的治疗方法。

[0262] 根据本发明,可以提供一种用于治疗PAH的IL-6信号转导途径阻碍物质。

[0263] 根据本发明,可以提供一种IL-6信号转导途径阻碍物质的用途,其在用于治疗PAH的药品的制造中使用。

[0264] 根据本发明,可以提供一种生物标记的含量的测定方法。

附图说明

[0265] 图1示出从实施例1中的145个检体采取的血清中所测出的49种细胞因子。

[0266] 图2示出在实施例2中针对JL-6和除IL-6以外的细胞因子的每一个(45种)所算出的余弦相似度。

[0267] 图3示出使用在实施例2中针对IL-6和除IL-6以外的细胞因子的每一个所取得的余弦相似度而制作的直方图。

[0268] 图4示出基于在实施例2中针对IL-6、和IL-6类似组中所包含的除IL-6以外的细胞因子的每一个所取得的余弦相似度而制作的网状图。

[0269] 图5示出在实施例2中通过K-medoids法将IL-6类似组中所包含的细胞因子的145个检体中的含量数据聚类成3个簇所得的结果的汇总。

[0270] 图6A-B示出针对在实施例2中通过K-medoids法将IL-6类似组中所包含的细胞因子的145个检体中的含量数据聚类成3个簇所得的结果,将图4的网状图中位于相对接近IL-6的位置处的各个细胞因子进行绘图所得的结果。

[0271] 图7A-B示出针对在实施例2中通过K-medoids法将IL-6类似组中所包含的细胞因子的145个检体中的含量数据聚类成3个簇所得的结果,将图4的网状图中位于相对接近IL-1β的位置处的各个细胞因子进行绘图所得的结果。

[0272] 图8示出在实施例3中将IL-6的含量的阈值候选值与对用各阈值候选值辨别对象的结果通过K-medoids法进行聚类的结果对照从而算出的灵敏度和特异性。

[0273] 图9示出在实施例3中将IL-1β的含量的阈值候选值与对用各阈值候选值辨别对象的结果通过K-medoids法进行聚类的结果对照从而算出的灵敏度和特异性。

[0274] 图10示出在实施例3中所获得的IL-6类似组中所包含的各细胞因子的可靠性(AUC)。

具体实施方式

[0275] 以下,对本发明的实施方式详细地进行说明。本发明并不限定于以下的实施方式,可以在不损害本发明的效果的范围内适当变更来实施。

[0276] ==用语的说明==

[0277] [生物标记]

[0278] 本说明书中,“生物标记”除非另有说明,否则是指反映对象的状态或其变化、成为表示该对象的状态的指标的源自对象的物质、和/或源自对象的数据。

[0279] [响应性]

[0280] 本说明书中,“响应性”除非另有说明,否则含义与治疗敏感性相同,只要是通过治疗对象的疾病,可获得持续性或暂时性的一些优选结果的状态,就没有限定,作为“优选结果”,可列举例如:对象的全身症状的进展抑制或改善、病理学症状的进展抑制或改善、反映疾病状态的检查数据的恶化抑制或改善、和/或对象的预后的改善等。

[0281] [IL-6相关疾病]

[0282] 本说明书中,“白介素6(IL-6)相关疾病”除非特别说明,否则包括疾病的罹患或发

病的直接或间接原因的至少一部分与IL-6相关的疾病,可以例示例如:类风湿性关节炎、幼年特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、巨大淋巴结增生症、全身性红斑性狼疮(SLE)、狼疮肾炎、克罗恩病、淋巴瘤(lymphoma)、溃疡性结肠炎、贫血、血管炎、川崎病、斯提耳病(Still病)、淀粉样变性、多发性硬化症、移植、老年性黄斑病变、强直性脊椎炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、IgA肾病、变形性关节病、哮喘、糖尿病性肾病、移植物抗宿主病(GVHD)、子宫内膜病、肝炎(NASH)、心肌梗塞、动脉硬化、败血症、骨质疏松症、糖尿病、多发性骨髓瘤、前列腺癌、肾癌、B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin′s)、胰脏癌、肺癌、食道癌、大肠癌、癌性恶病质、癌神经浸润、近视性脉络膜血管再生、特发性脉络膜血管再生、葡萄膜炎、慢性甲状腺炎、延迟性过敏症、接触性皮炎、特异性皮炎、间皮瘤、多发性肌炎、皮肌炎、泛葡萄膜炎、前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、巩膜炎、角膜炎、眼眶炎症、视神经炎、糖尿病视网膜病变、增殖性玻璃体视网膜病变、干眼症、术后炎症、视神经脊髓炎、重症肌无力症、和肺高血压症。

[0283] [IL-6信号转导途径阻碍物质]

[0284] IL-6的生物学活性信号通过如下方式来传递:IL-6在细胞膜上与IL-6受体结合从而形成IL-6/IL-6受体复合体,接着与gp 130结合。因此,在本说明书中,“IL-6信号转导途径阻碍物质”除非另有说明,否则只要是可对IL-6、IL-6受体、和/或gp 130的功能或活性的至少一部分进行中和、阻断、阻碍、抑止、降低、或者干扰的分子即可,例如也可以是抗体、抗体片段、结合多肽、肽、非肽分子。

[0285] 在一个实施方式中,IL-6信号转导途径阻碍物质可以是抗IL-6抗体、抗IL-6受体抗体、和/或抗gp 130抗体,也可以是IL-6拮抗剂化合物。

[0286] 在一个实施方式中,IL-6信号转导途径阻碍物质优选为抗IL-6抗体或其抗原结合片段、或者抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段等具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段,更优选为抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0287] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如可以例示如下抗体,其包括:包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个。

[0288] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如可以例示如下抗体,其包括:包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链。

[0289] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如可以例示:萨特利珠单抗(Satralizumab)、托珠单抗(Tocilizumab)、和/或沙利姆单抗(Sarilumab),优选为萨特利珠单抗和/或托珠单抗,更优选为萨特利珠单抗。

[0290] 抗体可以是嵌合抗体、人源化抗体、人类抗体、或源自抗体库的抗体、或者其抗体片段。抗原结合片段包含在维持抗原结合能力的同时全长抗体的一部分缺损的抗体片段,可以列举例如:Fab、Fab′、$F(ab')_2$、Fv等。另外,作为低分子化抗体的具体例,例如可以例示:Fab、Fab′、$F(ab')_2$、Fv、scFv、双特异抗体、$sc(Fv)_2$等。

[0291] 抗体可以使用公知的方法,以多克隆抗体或单克隆抗体的形式获得。抗体的来源并没有特别限定,优选源自哺乳动物,更优选源自人类的抗体。作为源自哺乳动物的单克隆抗体,有在杂交瘤中所产生的、和通过基因工程的方法利用包含抗体基因的表现载体在进行了转换的宿主中所产生的。

[0292] 抗体或其抗原结合片段也可以是与聚乙二醇(PEG)、放射性物质、毒素、治疗用化合物等任意分子结合而成的偶联抗体。

[0293] 抗体不仅包括以IgG为代表的二价抗体,也包括一价抗体、或以IgM为代表的多价抗体。本发明的多价抗体包括:具有全部相同的抗原结合部位的多价抗体、或者具有部分或全部不同的抗原结合部位的多价抗体。

[0294] 抗体也可以是双特异性抗体。双特异性抗体是指在同一抗体分子内具有识别不同表位的可变区域的抗体,但该表位可以存在于不同分子中,也可以存在于同一分子中。

[0295] 用于制造双特异性抗体的方法是公知的。例如,可以使识别抗原不同的2种抗体结合从而制作双特异性抗体。所结合的抗体可分别为具有H链和L链的抗体的1/2分子,也可以是仅由H链构成的抗体的1/4分子。或者,也可以使产生不同的单克隆抗体的杂交瘤进行融合从而制作双特异性抗体产生融合细胞。进而,可以通过基因工程的方法制作双特异性抗体。

[0296] ==新生物标记的选择方法==

[0297] 本实施方式的生物标记的选择方法是如下新生物标记的选择方法,其包括:

[0298] (a)基于使用从对象组采取的试样中的参考生物标记的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0299] (b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0300] 在一个实施方式中,新生物标记的选择方法进一步包括:

[0301] (c)对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0302] 在一个实施方式中,新生物标记的选择方法在(c)中包括:

[0303] (d)将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0304] (e)基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0305] (f)判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0306] [对象组]

[0307] 新生物标记的选择方法中的"对象"并没有特别限定,只要是参考生物标记恒常性或暂时性地存在于生物体内的生物即可,例如可以是哺乳动物,也可以是除此以外的动物。哺乳动物可以是人类,也可以是非人类动物,非人类动物种类例如可以是猴、狗、猫、马、牛、猪、绵羊、山羊、兔、豚鼠、仓鼠、小鼠、和/或大鼠等,但并不受家畜动物、宠物、实验动物等用途限定,优选为哺乳动物,更优选为人类。

[0308] 对象组是包含(b)中的聚类能够进行的数量的对象的组,该组包含至少2个以上的对象。例如在将对象组聚类成3个簇的情况下包含至少3个以上的对象。

[0309] 对象组可以是包含基于对象的状态而挑选的对象的组,也可以是包含随机选择的对象的组,或者包含实施新生物标记的选择方法时能够利用的所有对象的组,基于以选择何种生物标记为目的,本领域技术人员可以通过新生物标记的选择方法来适当确定。

[0310] 这里,对象状态可以是对象的任意状态,例如可以是与特定疾病相关的状态,也可以是与特定疾病不相关的状态。

[0311] 在与特定疾病相关的状态的情况下,对象的状态并没有限定,只要为至少一部分与特定疾病相关的状态即可,例如可以例示以下状态:对象疑似患特定疾病的状态;对象是否患特定疾病的状态;对象是否患特定疾病的任一亚型的状态;患特定疾病的对象是否对于某种特定治疗有响应性的状态;对象所患的特定疾病的进展状态;和/或对象所患的特定疾病的症状的改善状态等。

[0312] 在与特定疾病不相关的状态的情况下,作为对象的状态,例如可以例示:与任何疾病均不相关的生理学特征、性别或人种等遗传状态、年龄、和/或居住地或行动范围等地理状态。

[0313] [参考生物标记]

[0314] 在一个实施方式中,在新生物标记的选择方法中,参考生物标记可以是与对象的状态的相关性未知的物质,或者也可以是已知反映对象的状态、即参考生物标记是周知作为对象的状态的指标有用的物质。

[0315] 在一个实施方式中,参考生物标记为与对象的状态的相关性未知的物质的情况下,新生物标记的选择方法可以用于如下目的等:选择用于预测对象中的参考生物标记的含量的新生物标记的目的。

[0316] 在另一个实施方式中,参考生物标记为已知作为对象的状态的指标有用的物质的情况下,新生物标记的选择方法可以用于如下目的等:取得用于预测对象中的参考生物标记的含量的生物标记的目的;和/或取得能与该参考生物标记并用或代替参考生物标记来表示周知参考生物标记作为指标有用的对象的状态的新生物标记的目的。

[0317] 在该情况下,新生物标记的选择方法例如可用于如下目的等:取得作为指标比参考生物标记更优异的新生物标记的目的;取得通过与参考生物标记并用而能够以更多方面和/或更高可靠性来掌握对象的状态的新生物标记的目的;和/或取得经济性、简便性、和/或通用性也高于参考生物标记的新生物标记的目的。

[0318] [工序(a)]

[0319] 新生物标记的选择方法包括:基于使用从对象组采取的试样中的参考生物标记的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质。

[0320] 这里,试样是从对象组采取的生物试样,在可以测定参考生物标记和生物标记候选物质的含量的范围内并没有限定,例如可以是在活检、治疗过程中所获得的固体组织试样,或者也可以是血液(全血)、血浆、或血清。

[0321] 参考生物标记、与生物标记候选物质可以源自同一组织,或者也可以源自同一个体的不同组织。

[0322] 关于试样中的参考生物标记和生物标记候选物质的含量,基于生物标记为何种物质并通过该领域中通常的方法来测定即可。

[0323] 例如在参考生物标记和生物标记候选物质为细胞因子的情况下,可以例示“生物标记的测定方法”的[试样中的生物标记的测定]一项中所说明的方法。

[0324] 这里,参考生物标记和生物标记候选物质的含量可以是绝对值、相对浓度、每单位体积的重量、为了获知绝对浓度而测定的原始数据等中的任一者。

[0325] 在一个实施方式中,在将血浆或血清作为试样进行测定的情况下,优选为1mL或1μL之类的试样的每单位体积的重量。

[0326] 在一个实施方式中,关于向量的相似度,在该领域中通常用于基于参考生物标记的含量和生物标记候选物质的含量来表示参考生物标记与生物标记候选物质的行为类似性的范围内并没有限定,例如可以是以下的式所表示的余弦相似度,或者也可以是欧几里德距离。

[0327] $$\frac{\vec{x}\cdot\vec{y}}{|\vec{x}||\vec{y}|}=\frac{x_1y_1+x_2y_2+\cdots+x_ny_n}{\sqrt{x_1^2+x_2^2+\cdots+x_n^2}\sqrt{y_1^2+y_2^2+\cdots+y_n^2}}$$

[0328] 上述式中,x为参考生物标记的含量,y为生物标记候选物质的含量(或者也可以反之)。n是构成对象组的对象数。

[0329] 余弦相似度相当于将x的向量与y的向量所成的角度作为θ时的cosθ,余弦相似度越接近1,x的向量与y的向量越接近相同朝向。向量的相似度表示参考生物标记与各生物标记候选物质的行为的类似性。

[0330] 在一个实施方式中,用于取得向量的相似度的参考生物标记的含量的值、和生物标记候选物质的含量的值也可以事先通过该领域中通常的方法进行处理。

[0331] 在一个实施方式中,也可以进行用于排除极低值和/或极高值的处理。用于这种处理的方法可以通过该领域中通常的方法,并考虑构成对象组的对象数量(测定值的数量)、含量数据的分布状况、该选择方法的实施目的等而由本领域技术人员适当确定。

[0332] 例如,可以通过使用数据分析的领域中通常的任意检测异常的方法,将作为异常值被检测到的值排除从而进行用于排除极低值和/或极高值的处理,也可以通过将相当于任意设定的比例或数值的前和/或后的值排除从而进行用于排除极低值和/或极高值的处理。

[0333] 作为更具体的一个实施方式,为了将极低值排除,也可以将显示测定灵敏度以下的含量的值全部取0(零)来进行处理。

[0334] 另外,在一个实施方式中,为了将极高值排除,例如也可以将前30个、前20个、前10个、或前5个的值分别取前数第30个、前数第20个、前数第10个、或前数第5个的数值来进行处理。

[0335] 关于向量的相似度,例如在余弦相似度的情况下,如上所述越接近1,x的向量与y的向量越接近相同朝向。即,在余弦相似度为1的情况下,参考生物标记与生物标记候选物质呈相同行为,越接近1,表示行为的类似性越高。

[0336] 关于作为生物标记候选物质的选择基准的向量的相似度,可以在考虑实施新生物标记的选择方法的目的和其后要实施的工序的基础上,由本领域技术人员通过该领域中的通常方法适当设定即可,若考虑取得可以预测参考生物标记的含量的有效的新生物标记,则优选设定为例如约0.5以上、约0.6以上、约0.7以上、约0.8以上、或约0.9以上,更优选设定为约0.6以上。

[0337] [工序(b)]

[0338] 新生物标记的选择方法包括:基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0339] 在一个实施方式中,聚类优选为针对(a)中所选择的全部生物标记候选物质的含

量的数据的、基于无教师机器学习的分类。

[0340] 作为这种情况下的一个实施方式,例如可以基于分层聚类法,也可以基于k-means法或K-medoids法等非分层聚类法,在所需聚类能够进行的范围内并没有限定,但优选为非分层聚类法,更优选为K-medoids法。

[0341] 将对象组聚类成几个簇可以通过该领域中通常的方法,由本领域技术人员适当确定,可聚类成2个簇、3个簇、或4个簇。

[0342] 作为一个实施方式,例如在使用k-means法或K-medoids法来进行聚类的情况下,需要在实施时设定簇数。

[0343] [工序(c)]

[0344] 在一个实施方式中,新生物标记的选择方法优选进一步包括:对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0345] 在一个实施方式中,新生物标记的选择方法也可以在(c)中包括:

[0346] (d)将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0347] (e)基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0348] (f)判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0349] 在一个实施方式中,可靠性优选通过基于灵敏度和特异性所取得的ROC曲线(Receiver Operating Curve,受试者工作曲线)的曲线下面积(Area Under Curve,AUC)来表示。

[0350] 在一个实施方式中,在(f)中,优选在AUC为约0.7以上、约0.8以上、或约0.9以上的情况下,更优选在AUC为约0.8以上的情况下,判断为生物标记候选可以以高可靠性辨别对象。

[0351] 在一个实施方式中,新生物标记的选择方法也可以是通过计算机来实施的计算机安装方法。

[0352] 这里,针对作为(c)的一个实施方式的包含(d)~(f)的情况,例如在(b)中基于生物标记候选物质的含量,假设将对象组聚类成3个簇来进行说明。

[0353] 可以将通过聚类所获得的3个簇中生物标记候选物质的含量较高的簇(包含1个或2个簇)设定为“参考生物标记的含量较高的对象”的簇,将除此以外的簇设定为“参考生物标记的含量较低的对象”的簇,此为“(b)中的聚类的结果”。

[0354] 在(d)中,“(a)中所选择的生物标记候选物质”的“灵敏度”和“特异性”例如可以如下取得。

[0355] 首先,针对(a)中所选择的某种生物标记候选物质的含量,设定任意的一连串阈值候选值,辨别各对象为含量在阈值候选值以上(或比阈值候选值更高)的“参考生物标记的含量较高的对象”,或者为含量小于阈值候选值(或阈值候选值以下)的“参考生物标记的含量较低的对象”。然后,将使用各阈值候选值所得的“参考生物标记的含量较高的对象”和“参考生物标记的含量较低的对象”的辨别结果、与“参考生物标记的含量较高的对象”和“参考生物标记的含量较低的对象”的聚类的结果((b)中的聚类的结果)进行对照,由此对

于使用了各阈值候选值的情况可以取得“参考生物标记的含量较高的对象”与“参考生物标记的含量较低的对象”的辨别的灵敏度和特异性。

[0356] 更具体而言,将基于某个阈值候选值的“参考生物标记的含量较高的对象”的辨别结果与“参考生物标记的含量较高的对象”的聚类结果((b)中的聚类的结果)进行对照,由此获得可以基于该阈值候选值而准确实施“参考生物标记的含量较高的对象”的辨别的概率(灵敏度)。另外,将基于某个阈值候选值的“参考生物标记的含量较低的对象”的辨别结果与“参考生物标记的含量较低的对象”的聚类结果((b)中的聚类结果)进行对照,由此获得可以基于该阈值候选值而准确实施“参考生物标记的含量较低的对象”的辨别的概率(特异性)。

[0357] 通过反复进行该方法,可获得与任意的一连串阈值候选值的每一个对应的灵敏度和特异性。

[0358] 在(e)中,基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性。可靠性例如可以通过基于灵敏度和特异性所绘制的ROC曲线的曲线下面积(AUC)来表示。

[0359] 即,像这样取得的AUC表示将使用该生物标记候选物质来辨别对象所得的辨别结果与(b)中的聚类结果进行对照所得的可靠性。

[0360] 在(f)中,判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。该判断如上所述,优选基于通过AUC表示的可靠性。然后,在AUC为约0.7以上、约0.8以上、或约0.9以上的情况下,更优选在AUC为约0.8以上的情况下,判断为生物标记候补可以以高可靠性辨别对象。

[0361] 通过以上的新生物标记的选择方法,可以选择用于在从对象取得的试样中预测参考生物标记的含量的有效的新生物标记。

[0362] ==新生物标记的选择装置==

[0363] 本实施方式的新生物标记的选择装置是用于实施上述“新生物标记的选择方法”的项中所记载的方法的装置。

[0364] 即,本实施方式的新生物标记的选择装置具备:

[0365] (a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的参考生物标记的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0366] (b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0367] 在一个实施方式中,新生物标记的选择装置进一步具备:

[0368] (c)选择部,对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0369] 在一个实施方式中,新生物标记的选择装置中,

[0370] (c)的选择部具备:

[0371] (d)取得部,其将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0372] (e)取得部,其基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0373] (f)判断部,其判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0374] 在新生物标记的选择装置中,“对象组”、“参考生物标记”等、以及(a)~(f)的各工

序中的各实施方式和优选实施方式如上述“新生物标记的选择方法”的项所记载。

[0375] ＝＝用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法＝＝

[0376] 本实施方式的用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的选择方法包括：

[0377] (a)基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0378] (b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0379] 在一个实施方式中,用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法进一步包括：

[0380] (c)对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0381] 在一个实施方式中,用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法在(c)中包括：

[0382] (d)将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0383] (e)基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0384] (f)判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0385] [对象组]

[0386] 用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法中的“对象”并没有特别限定,只要为IL-6恒常性或暂时性地存在于生物体内的生物即可,例如可以是哺乳动物,也可以是除此以外的动物。哺乳动物可以是人类,也可以是非人类动物,非人类动物种类例如可以是猴、狗、猫、马、牛、猪、绵羊、山羊、兔、豚鼠、仓鼠、小鼠、和/或大鼠等,但并不受家畜动物、宠物、实验动物等用途的限定,优选为哺乳动物,更优选为人类。

[0387] 对象组是包含(b)中的能够聚类的数量的对象的组,该组包含至少2个以上的对象。例如在将对象组聚类成3个簇的情况下包含至少3个以上的对象。

[0388] 对象组可以是包含基于对象的状态所挑选出的对象的组,也可以是包含随机选择出的对象的组,或者包含实施用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法时能够利用的所有对象的组,基于以选择何种生物标记为目的,本领域技术人员可以通过用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法来适当确定。

[0389] 这里,对象状态可以是对象的任何状态,例如可以是与特定疾病相关的状态,也可以是与特定疾病不相关的状态。

[0390] 在与特定疾病相关的状态的情况下,对象的状态并没有限定,只要为至少一部分与特定疾病相关的状态即可,例如可以例示以下状态:对象疑似患特定疾病的状态;对象是否患特定疾病的状态;对象是否患特定疾病的任一亚型的状态;患特定疾病的对象是否对于某种治疗有响应性的状态;对象所患的特定疾病的进展状态;和/或对象所患的特定疾病的症状的改善状态等。

[0391] 在与特定疾病不相关的状态的情况下,作为对象的状态,例如可以例示:与任何疾病均不相关的生理学特征、性别或人种等遗传状态、年龄、和/或居住地或行动范围等地理状态。

[0392] [IL-6相关疾病]

[0393] 在一个实施方式中,用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法中的对象组优选

为疑似患IL-6相关疾病的对象组、或患IL-6相关疾病的对象组。这里,关于“IL-6相关疾病”,如上述“用语的说明”的项中所记载。

[0394] 在一个实施方式中,IL-6相关疾病可以是试样中IL-6含量或IL-6的存在与否根据对象是否与该疾病相关而发生变化的疾病,或者也可以是试样中IL-6的含量或IL-6的存在与否基于患IL-6相关疾病的对象组的各对象的状态而发生变化的疾病,且该疾病可基于这种变化而将对象组的状态分类为亚型。

[0395] 在一个实施方式中,作为IL-6相关疾病的例子,优选肺高血压症,即,对象组优选为患肺高血压症的对象组。

[0396] 这里,肺高血压症在临床上被分类为:肺动脉高血压(PAH,第1组)、左心疾病相关的肺高血压症(第2组)、肺疾病和/或低血氧症相关的肺高血压症(第3组)、CTEPH(第4组)、和细节未知的多因素机制相关的肺高血压症(第5组)(肺高血压症治疗指南(2017年修订版))。

[0397] 在一个实施方式中,肺高血压症更优选为肺动脉高血压(PAH),即,对象组更优选为患PAH的对象组。

[0398] 这里,报告有PAH中的血中IL-6的上升和疾病器官中的IL-6受体的高表现、以及利用IL-6信号转导途径阻碍物质治疗PAH的有效性。即,PAH可以通过阻碍IL-6的作用来治疗,患PAH的对象中的血中IL-6的含量被认为是对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的指标。

[0399] 因此,在一个实施方式中,在用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法中对象组为患PAH的对象组的情况下,该选择方法可以用于以下目的:取得用于预测IL-6的含量的生物标记的目的;和/或取得与IL-6并用或代替IL-6来表示对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的目的。这里,“IL-6信号转导途径阻碍物质”是如上述“用语的说明”的项中所记载。

[0400] [工序(a)]

[0401] 用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法包括:基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质。

[0402] 这里,试样是从对象组采取的生物试样,在可以测定IL-6和生物标记候选物质的含量的范围内并没有限定,例如可以是在活检或治疗过程中所获得的固体组织试样,或者也可以是血液(全血)、血浆、或血清,但优选为血液(全血)、血浆、或血清。

[0403] IL-6、与生物标记候选物质可以源自同一组织,或者也可以源自同一个体中的不同组织,但优选源自同一个体中的同一组织,即,优选源自同一个体中的血液(全血)、血浆、或血清。

[0404] 关于试样中的IL-6和生物标记候选物质的含量,只要通过该领域中通常的方法进行测定即可,例如可以例示“生物标记的测定方法”的[试样中的生物标记的测定]一项中所说明的方法。

[0405] 这里,IL-6和生物标记候选物质的含量可以是绝对值、相对浓度、每单位体积的重量、为了获知绝对浓度而测定的原始数据等中的任一者。

[0406] 在一个实施方式中,在将血浆或血清作为试样进行测定的情况下,优选为1mL或1μ

L之类的试样的每单位体积的重量。

[0407] 在一个实施方式中,关于向量的相似度,在基于IL-6的含量和生物标记候选物质的含量来表示IL-6与生物标记候选物质的行为类似性的范围内并没有限定,例如可以是以下的式所表示的余弦相似度,或者也可以是欧几里德距离,但优选为余弦相似度。

[0408] $$\frac{\vec{x}\cdot\vec{y}}{|\vec{x}||\vec{y}|}=\frac{x_1y_1+x_2y_2+\cdots+x_ny_n}{\sqrt{x_1^2+x_2^2+\cdots+x_n^2}\sqrt{y_1^2+y_2^2+\cdots+y_n^2}}$$

[0409] 上述式中,x为IL-6的含量,y为生物标记候选物质的含量(或者也可以反之)。n是构成对象组的对象的数。

[0410] 余弦相似度相当于将x的向量与y的向量所成的角度作为θ时的cosθ,余弦相似度越接近1,x的向量与y的向量越接近相同朝向。向量的相似度表示IL-6与各生物标记候选物质的行为之类似性。

[0411] 在一个实施方式中,用于取得向量的相似度的IL-6的含量的值、和生物标记候选物质的含量的值也可以事先通过该领域中通常的方法进行处理。

[0412] 在一个实施方式中,也可以进行用于排除极低值和/或极高值的处理。用于这种处理的方法可以通过该领域中通常的方法,并考虑构成对象组的对象数量(测定值的数量)、含量数据的分布状况、该选择方法的实施目的等而由本领域技术人员适当确定。

[0413] 例如,可以通过使用数据分析的领域中通常的任意检测异常的方法,将作为异常值被检测到的值排除从而进行用于排除极低值和/或极高值的处理,也可以通过将相当于任意设定的比例或数值的前和/或后的值排除从而进行用于排除极低值和/或极高值的处理。

[0414] 作为更具体的一个实施方式,为了将极低值排除,也可以将显示测定灵敏度以下的含量的值全部取0(零)来进行处理。

[0415] 另外,在一个实施方式中,为了将极高值排除,例如也可以将前30个、前20个、前10个、或前5个的值分别取前数第30个、前数第20个、前数第10个、或前数第5个的数值来进行处理。

[0416] 关于向量的相似度,例如在余弦相似度的情况下,如上所述越接近1,x的向量与y的向量越接近相同朝向。即,在余弦相似度为1的情况下,IL-6与生物标记候选物质呈相同行为,越接近1,表示行为的类似性越高。

[0417] 关于作为生物标记候选物质的选择基准的向量的相似度,可以在考虑实施用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法的目的和其后要实施的工序的基础上,由本领域技术人员通过该领域中的通常方法适当设定即可,若考虑取得可以预测IL-6的含量的有效生物标记,则优选设定为例如约0.5以上、约0.6以上、约0.7以上、约0.8以上、或约0.9以上,更优选设定为约0.6以上。

[0418] [工序(b)]

[0419] 用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法包括:基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0420] 在一个实施方式中,聚类优选为针对(a)中所选择的全部生物标记候选物质的含量的数据的、基于无教师机器学习的分类。

[0421] 作为这种情况下的一个实施方式,例如可以基于分层聚类法,也可以基于k-means法或K-medoids法等非分层聚类法,在所需聚类能够进行的范围内并没有限定,但优选为非分层聚类法,更优选为K-medoids法。

[0422] 将对象组聚类成几个簇可以通过该领域中通常的方法,由本领域技术人员适当确定,可聚类成2个簇、3个簇、或4个簇,优选聚类成3个簇。

[0423] 作为一个实施方式,例如在使用k-means法或K-medoids法来进行聚类的情况下,需要在实施时设定簇数。

[0424] [工序(c)]

[0425] 在一个实施方式中,用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法进一步包括:对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0426] 在一个实施方式中,用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法也可以在(c)中包括:

[0427] (d)将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0428] (e)基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0429] (f)判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0430] 在一个实施方式中,可靠性优选通过基于灵敏度和特异性所取得的ROC曲线的AUC来表示。

[0431] 在一个实施方式中,在(f)中,优选在AUC为约0.7以上、约0.8以上、或约0.9以上的情况下,更优选在AUC为约0.8以上的情况下,判断为生物标记候选可以以高可靠性辨别对象。

[0432] 在一个实施方式中,用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法也可以是通过计算机来实施的计算机安装方法。

[0433] 这里,针对作为(c)的一个实施方式的包含(d)~(f)的情况,例如在(b)中基于生物标记候选物质的含量,假设将对象组聚类成3个簇来进行说明。

[0434] 可以将通过聚类所获得的3个簇中生物标记候选物质的含量较高的簇(包含1个或2个簇)设定为“IL-6的含量较高的对象”的簇,将除此以外的簇设定为“IL-6的含量较低的对象”的簇,此为“(b)中的聚类的结果”。

[0435] 在(d)中,“(a)中所选择的生物标记候选物质”的“灵敏度”和“特异性”例如可以如下取得。

[0436] 首先,针对(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,设定任意的一连串阈值候选值,辨别各对象为含量在阈值候选值以上(或比阈值候选值更高)的“IL-6的含量较高的对象”,或者为含量小于阈值候选值(或阈值候选值以下)的“IL-6的含量较低的对象”。然后,将使用各阈值候选值所得的“IL-6的含量较高的对象”和“IL-6的含量较低的对象”的辨别结果、与“IL-6的含量较高的对象”和“IL-6的含量较低的对象”的聚类的结果((b)中的聚类的结果)进行对照,由此对于使用了各阈值候选值的情况可以取得“IL-6的含量较高的对象”与“IL-6的含量较低的对象”的辨别的灵敏度和特异性。

[0437] 更具体而言,将基于某个阈值候选值的“IL-6的含量较高的对象”的辨别结果与“IL-6的含量较高的对象”的聚类结果((b)中的聚类的结果)进行对照,由此获得可以基于该阈值候选值而准确实施“IL-6的含量较高的对象”的辨别的概率(灵敏度)。另外,将基于某个阈值候选值的“IL-6的含量较低的对象”的辨别结果与“IL-6的含量较低的对象”的聚类结果((b)中的聚类结果)进行对照,由此获得可以基于该阈值候选值而准确实施“IL-6的含量较低的对象”的辨别的概率(特异性)。

[0438] 通过反复进行该方法,可获得与任意的一连串阈值候选值的每一个对应的灵敏度和特异性。

[0439] 在(e)中,基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性。可靠性例如可以通过基于灵敏度和特异性所绘制的ROC曲线的曲线下面积(AUC)来表示。

[0440] 即,以上述方式取得的AUC表示将使用该生物标记候选物质来辨别对象后所得的辨别结果与(b)中的聚类结果进行对照所得的可靠性。

[0441] 在(f)中,判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。该判断如上所述,优选基于通过AUC表示的可靠性。然后,在AUC为约0.7以上、约0.8以上、或约0.9以上的情况下,更优选在AUC为约0.8以上的情况下,判断为生物标记候补可以以高可靠性辨别对象。

[0442] 通过以上的用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法,可以选择用于在从对象取得的试样中预测IL-6的含量的有效的生物标记。

[0443] ==用于预测IL-6的含量的生物标记的选择装置==

[0444] 本实施方式的用于预测IL-6的含量的生物标记的选择装置是用于实施上述“用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法”的项中所记载的方法的装置。

[0445] 即,本实施方式的用于预测IL-6的含量的生物标记的选择装置具备:

[0446] (a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0447] (b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0448] 在一个实施方式中,用于预测IL-6的含量的生物标记的选择装置进一步具备:

[0449] (c)选择部,对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0450] 在一个实施方式中,用于预测IL-6的含量的生物标记的选择装置的(c)的选择部具备:

[0451] (d)取得部,其将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0452] (e)取得部,其基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0453] (f)判断部,其判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0454] 在用于预测IL-6的含量的生物标记的选择装置中,“对象组”、“IL-6相关疾病”等、以及(a)~(f)的各工序中的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法”的项所记载。

[0455] ==用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标

记的选择方法＝＝

[0456] 一个实施方式中,上述“用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法”可以用作能够将IL-6作为生物标记来进行预测的用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法。

[0457] 即,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法包括:

[0458] (a)基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0459] (b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0460] 在一个实施方式中,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法进一步包括:

[0461] (c)对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0462] 在一个实施方式中,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法在(c)中包括:

[0463] (d)将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0464] (e)基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0465] (f)判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0466] 因此,以下除非特别说明,否则用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法中,“对象组”、“IL-6相关疾病”等、以及(a)～(f)的各工序中的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测IL-6的含量的生物标记的选择方法”的项中所说明。

[0467] 另外,“IL-6信号转导途径阻碍物质”如上述“用语的说明”的项中所记载。

[0468] 这里,在一个实施方式中,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法中的对象组优选为疑似患IL-6相关疾病的对象组、或患IL-6相关疾病的对象组。

[0469] 因此,在一个实施方式中,对象组为疑似患IL-6相关疾病的对象组的情况下,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法可以用作用于针对构成该疑似患IL-6相关疾病的对象组的各对象,预测是否患IL-6相关疾病的生物标记的选择方法。

[0470] 在该情况下,IL-6相关疾病优选为试样中IL-6含量或IL-6的存在与否根据对象是否患该疾病而发生变化的疾病。

[0471] 在另一个实施方式中,在该对象组为患IL-6相关疾病的对象组的情况下,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法可以用作用于针对构成该患IL-6相关疾病的对象组的各对象,预测是否为尤其是对基于IL-6信号转导途径物质的治疗具有响应性的个体的生物标记的选择方法。

[0472] 在该情况下,IL-6相关疾病优选为试样中IL-6含量或IL-6的存在与否基于患IL-6

相关疾病的对象组的各对象对基于IL-6信号转导途径物质的治疗的响应性而发生变化的疾病。

[0473] 在一个实施方式中,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法中的对象组优选为患PAH的对象组。

[0474] 这里,报告有PAH中的血中IL-6的上升和疾病器官中的IL-6受体的高表现、以及利用IL-6信号转导途径阻碍物质治疗PAH的有效性。即,PAH可以通过阻碍IL-6的作用来治疗,患PAH的对象中的IL-6的含量被认为是对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的指标。

[0475] 因此,本实施方式的生物标记的选择方法可以用于如下目的:取得用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的目的;和/或取得可以与IL-6并用或代替IL-6来表示对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的目的。

[0476] ==用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置==

[0477] 本实施方式的用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置是用于实施上述“用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法”的项中所记载的方法的装置。

[0478] 并且,上述“用于预测IL-6的含量的生物标记的选择装置”的项中所记载的选择装置可以用作用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置。

[0479] 即,本实施方式的用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置具备:

[0480] (a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0481] (b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0482] 在一个实施方式中,用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置进一步具备:

[0483] (c)选择部,对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0484] 在一个实施方式中,用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置的(c)的选择部具备:

[0485] (d)取得部,其将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0486] (e)取得部,其基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0487] (f)判断部,其判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0488] 在用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置中,“对象组”、“IL-6相关疾病”等、以及(a)~(f)的各工序中的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的

选择方法”的项中所说明。

[0489] ＝＝用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法＝＝

[0490] 通过预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,可以选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0491] 因此,在一个实施方式中,上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法”可用作用于选择对基于L-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法。

[0492] 即,用于选择对基于L-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法包括:

[0493] (a)基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;

[0494] (b)基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0495] 在一个实施方式中,用于选择对基于L-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法进一步包括:

[0496] (c)对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0497] 在一个实施方式中,用于选择对基于L-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法在(c)中包括:

[0498] (d)将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0499] (e)基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0500] (f)判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0501] 因此,以下除非特别说明,否则在用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法中,“对象组”、“IL-6相关疾病”等、以及(a)～(f)的各工序中的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法”的项中所说明。

[0502] ＝＝用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择装置＝＝

[0503] 本实施方式的用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择装置是用于实施上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择方法”中所记载的方法的装置。

[0504] 通过预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,可以选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0505] 因此,在一个实施方式中,上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置”可以用作用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择装置。

[0506] 即,本实施方式的用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择装置具备:

[0507] (a)选择部,其基于使用从对象组采取的试样中的IL-6的含量和生物标记候选物质的含量所取得的向量的相似度来选择生物标记候选物质;以及

[0508] (b)聚类部,其基于(a)中所选择的生物标记候选物质的含量,将对象组进行聚类。

[0509] 在一个实施方式中,用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择装置进一步具备:

[0510] (c)选择部,对照(b)中的聚类结果,在(a)中所选择的生物标记候选物质可以以高可靠性辨别对象的情况下,将其选作生物标记候选物质。

[0511] 在一个实施方式中,用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择装置的(c)的选择部具备:

[0512] (d)取得部,其将使用(a)中所选择的生物标记候选物质的任意的一连串阈值候选值的每一个来辨别对象所得的结果与(b)中的聚类结果进行对照,由此取得使用该生物标记候选物质的各阈值候选值的辨别的灵敏度和特异性;

[0513] (e)取得部,其基于(d)中所取得的灵敏度和特异性取得可靠性;以及

[0514] (f)判断部,其判断生物标记候选物质是否可以以高可靠性辨别对象。

[0515] 在用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记的选择装置中,“对象组”、“IL-6相关疾病”等、以及(a)~(f)的各工序中的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择装置”或“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记的选择方法”的项中所记载。

[0516] ==用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记==

[0517] 本实施方式的用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0518] 另一个实施方式的生物标记的用途是用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记的用途,该生物标记包含选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0519] 上述“生物标记”和“用途”中,在一个实施方式中,生物标记可以包含基于预测的可靠性、用途、经济性、和/或测定的简便性等任意条件所选择的1种以上的细胞因子,也可以包含2种以上的细胞因子的组合。

[0520] 例如,在考虑到尤其是测定的容易性和/或经济性的情况下,用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记优选包含IL-1β/IL-1F2或IL-4,也可以包含IL-1β/IL-1F2和IL-4的组合。

[0521] [对象]

[0522] 这里,用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记中的“对象”并没有限定,只要为IL-6和除IL-6以外的上述生物标记的至少1种恒常性或暂时性地存在于生物体内的生物即可,例如可以是哺乳动物,也可以是除此以外的动物。哺乳动物可以是人类,也可以是非人类动物,非人类动物种类例如可以是猴、狗、猫、马、牛、猪、绵羊、山羊、兔、豚鼠、仓鼠、小鼠、

和/或大鼠等,但并不受家畜动物、宠物、实验动物等用途限定,优选为哺乳动物,更优选为人类。

[0523] 即,在一个实施方式中,用于预测对象中的IL-6的含量的细胞因子优选为源自人类的细胞因子。

[0524] 另外,IL-6的含量优选为对象的血液(全血)、血浆、或血清中的IL-6的含量,即,更优选为人类对象的血液(全血)、血浆、或血清中的IL-6的含量。

[0525] 进而,用于预测IL-6的含量的细胞因子优选为对象的血液(全血)、血浆、或血清中所包含的细胞因子,即,更优选为人类对象的血液(全血)、血浆、或血清中所包含的细胞因子。

[0526] 对象可以是基于对象的状态所挑选出的对象,也可以是随机选择的对象,可以由本领域技术人员在上述生物标记的至少一者能成为用于预测IL-6的含量的指标的范围内适当确定。

[0527] 这里,所谓状态,可以是对象的任意状态,例如,可以是与特定疾病相关的状态,也可以是与特定疾病不相关的状态。

[0528] 在与特定疾病相关的状态的情况下,状态并没有限定,只要为至少一部分与特定疾病相关的状态即可,例如可以例示以下状态:对象疑似患特定疾病的状态;对象是否患特定疾病的状态;对象是否患特定疾病的任一亚型的状态;患特定疾病的对象是否对于某种特定治疗有响应性的状态;对象所患的特定疾病的进展状态;和/或对象所患的特定疾病的症状的改善状态等。

[0529] 在与特定疾病不相关的状态的情况下,作为对象的状态,例如可以例示:与任何疾病均不相关的生理学特征、性别或人种等遗传状态、年龄、和/或居住地或行动范围等地理状态。

[0530] [IL-6相关疾病]

[0531] 在一个实施方式中,对象优选为疑似患IL-6相关疾病的对象、或患IL-6相关疾病的对象。这里,“IL-6相关疾病”如上述“用语的说明”的项中所记载。

[0532] 在一个实施方式中,IL-6相关疾病可以是试样中IL-6含量或IL-6的存在与否根据对象是否与该疾病相关而产生变化的疾病,或者也可以是试样中IL-6的含量或IL-6的存在与否基于患IL-6相关疾病的对象的状态而发生变化的疾病,且该疾病可以基于这种变化而将对象的状态分类为亚型。

[0533] 在一个实施方式中,IL-6相关疾病优选为肺高血压症,即,对象优选为患肺高血压症的对象。

[0534] 这里,肺高血压症在临床上被分类为:肺动脉高血压(PAH,第1组)、左心疾病相关的肺高血压症(第2组)、肺疾病和/或低血氧症相关的肺高血压症(第3组)、CTEPH(第4组)、和细节未知的多因素机制相关的肺高血压症(第5组)(肺高血压症治疗指南(2017年修订版))。

[0535] 在一个实施方式中,肺高血压症优选为肺动脉高血压(PAH),即,对象更优选为患PAH的对象。

[0536] 本申请发明人等发现:在患PAH的患者中,CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1呈与IL-6类似

的行为,且成为对基于IL-6信号转导途径物质的治疗的响应性的指标。

[0537] 因此,在患PAH的患者中,可以通过选自CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子来预测IL-6的含量。

[0538] 这里,报告有PAH中的血中IL-6的上升和疾病器官中的IL-6受体的高表现、以及利用IL-6信号转导途径阻碍物质治疗PAH的有效性。即,PAH可以通过阻碍IL-6的作用来治疗,患PAH的对象中的JL-6的含量被认为是对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的指标。

[0539] 因此,在一个实施方式中,对象为患PAH的对象的情况下,本实施方式的生物标记可以用于以下目的:预测IL-6的含量的目的;和/或与IL-6并用或代替IL-6来预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的目的。

[0540] ==用于预测对象中的IL-6的含量的方法==

[0541] 上述用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记可以用于预测对象中的IL-6的含量。

[0542] 因此,本实施方式中的用于预测对象中的IL-6的含量的方法包括:在从对象采取的试样中,测定上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”中记载的生物标记的含量。

[0543] 在一个实施方式中,用于预测对象中的IL-6的含量的方法优选包括:基于上述生物标记的含量来预测IL-6的含量。

[0544] 本实施方式中“测定”的各实施方式和优选实施方式如“生物标记的测定方法”的项中所说明。

[0545] 另外,本实施方式中“对象”、“IL-6相关疾病”等的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”的项中所说明。

[0546] 这里,更具体而言,也可以针对作为对象中的IL-6的行为的指标的“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”的项中所记载的至少1种生物标记,预先测定IL-6的含量和该生物标记的含量从而取得对应数据。

[0547] 由此,针对作为被检体的对象,测定生物标记的含量,可以预测与其对应的IL-6的含量。

[0548] 成为预测IL-6的含量的基准的该生物标记的含量的基准值(阈值)可以由本领域技术人员根据想要以何种程度的灵敏度和/或特异性预测响应性而适当设定。

[0549] 例如,在对象为患PAH的对象,即,本实施方式的方法为用于预测患PAH的对象中的IL-6的含量的方法的情况下,作为IL-1β的生物标记的血中含量的阈值可以参考如图9所示的阈值、灵敏度、和特异性,并且考虑想要通过IL-1β以何种方式或何种程度来辨别对象组,而由本领域技术人员适当选择。例如,灵敏度和特异性可以以灵敏度和/或特异性成为最大的方式进行选择,或者以灵敏度与特异性的和成为最大的方式进行选择。

[0550] 具体而言,在一个实施方式中,关于IL-1β的血中含量,例如优选为与灵敏度和特异性两者均较高的情况相对应的阈值,例如,优选为与和为约1.3～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值,更优选为与和为约1.4～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值。并且,也可以考虑想要通过该IL-1β以何种方式或何种程度来辨别对象组,以使灵敏度或特异性的

任一者相对较高的方式选择灵敏度和特异性。

[0551] 更具体而言,关于IL-1β的血清中含量,阈值可以是约3.0～约9.0(pg/mL),也可以是约3.5～约7.0(pg/mL),也可以是约4.0～约6.0(pg/mL)。在一个实施方式中,在参考图9的情况下,作为IL-1β的血清中含量的阈值,也可选择4.49(pg/mL)、4.50(pg/mL)、5.04(pg/mL)、5.13(pg/mL)、5.59(pg/mL)、或5.76(pg/mL)。

[0552] ＝＝用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记＝＝

[0553] 在一个实施方式中,上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”和IL-6可以用作用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记。

[0554] 即,本实施方式的用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记包含选自IL-6、CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子。

[0555] 另一个实施方式的生物标记的用途是如下生物标记的用途,其用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,上述生物标记包含选自IL-6、CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上.的细胞因子。

[0556] 在上述“生物标记”和“用途”中,在一个实施方式中,本实施方式的用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记可以包含基于预测的可靠性、用途、经济性、和/或测定的简易性等任意条件所选择的1种以上的细胞因子,也可以包含2种以上的细胞因子的组合。

[0557] 例如,在考虑到尤其是测定的容易性和/或经济性的情况下,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记优选包含IL-6、IL-1β/IL-1F2、或IL-4,也可以包含这些之中的2种或3种细胞因子的组合。即,也可以包含IL-6与IL-1β/IL-1F2的组合、IL-6与IL-4的组合、IL-1β/IL-1F2与IL-4的组合、或IL-6、IL-1β/IL-1F2和IL-4的组合。

[0558] 在本实施方式中,以下除非特别说明,否则“对象”、和“IL-6相关疾病”等的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”的项中所说明。

[0559] 另外,“IL-6信号转导途径阻碍物质”如“用语的说明”的项中所说明。

[0560] 本实施方式的生物标记是用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记,因此对象处在可适用基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的状态。

[0561] 在一个实施方式中,这种状态可列举例如:疑似患可适用基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的疾病的状态;或者患可适用基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的疾病的状态。

[0562] 在一个实施方式中,这种疾病为PAH。因此,本实施方式的生物标记可以适宜用作用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记。

[0563] 这里,报告有PAH中的血中IL-6的上升和疾病器官中的IL-6受体的高表现、以及基于IL-6信号转导途径阻碍物质治疗PAH的有效性。即,PAH可以通过阻碍IL-6的作用来治疗,患PAH的对象中的IL-6的含量被认为是对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性

的指标。

[0564] 进而,本申请发明人等发现:在患PAH的患者中,CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-IF2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1表现出与IL-6类似的行为,成为对基于IL-6信号转导途径物质的治疗的响应性的指标。

[0565] 因此,在患PAH的对象中,通过包含选自IL-6、CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子的生物标记,可以预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性。

[0566] ==用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的方法==

[0567] 上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”可以用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性。

[0568] 因此,本实施方式的用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的方法包括:在从对象采取的试样中,测定上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”的项中所说明的生物标记的含量。

[0569] 在一个实施方式中,用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的方法优选包括:基于上述生物标记的含量,判断对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性是否较高。

[0570] 本实施方式中“测定”的各实施方式和优选实施方式如“生物标记的测定方法”的项中所说明。

[0571] 本实施方式中“对象”、“IL-6相关疾病”、“IL-6信号转导途径阻碍物质”等的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”的项中所说明。

[0572] 这里,更具体而言,针对成为对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的指标的“用于预测对象对基于JL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”的项中所记载的至少1种生物标记,预先取得与对于IL-6信号转导途径阻碍物质的响应性和该生物标记的含量对应的对应数据。

[0573] 由此,针对作为被检体的对象,测定生物标记的含量,可以预测与其对应的响应性。

[0574] 成为有无响应性的基准的该生物标记的含量的基准值(阈值)可以由本领域技术人员根据想要以何种程度的灵敏度和/特异性预测响应性而适当设定。

[0575] 例如,在对象为患PAH的对象,即本实施方式的方法为用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的方法的情况下,作为IL-6的生物标记的血中含量的阈值可以参考如图8所示的阈值、灵敏度、和特异性,并且考虑想要通过IL-6以何种方式或何种程度来辨别对象组,而由本领域技术人员适当选择。例如,灵敏度和特异性可以以灵敏度和/或特异性成为最大的方式进行选择,或者以灵敏度与特异性的和成为最大的方式进行选择。

[0576] 具体而言,在一个实施方式中,关于IL-6的血中含量,例如优选为与灵敏度和特异性两者均较高的情况相对应的阈值,例如,优选为与和为约1.3～约1.6的灵敏度和特异性

相对应的阈值,更优选为与和为约1.4～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值。并且,也可以考虑想要通过该IL-6以何种方式或何种程度来辨别对象组,以使灵敏度或特异性的任一者相对较高的方式选择灵敏度和特异性。

[0577] 更具体而言,关于IL-6的血清中含量,阈值可以是约1.0～约5.0(pg/mL),也可以是约1.5～约4.0(pg/mL,也可以是约2.0～约3.0(pg/mL)。在一个实施方式中,在参考图8的情况下,作为IL-6的血清中含量的阈值,也可以选择2.12(pg/mL)、2.29(pg/mL)、2.43(pg/mL)、2.54(pg/mL)、2.73(pg/mL)、或2.79(pg/mL)。

[0578] 另外,例如,在对象为患PAH的对象,即,本实施方式的方法为用于预测患PAH的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的方法的情况下,作为IL-1β的生物标记的血中含量的阈值可以参考如图9所示的阈值、灵敏度、和特异性,并考虑想要通过IL-1β以何种方式或何种程度来辨别对象组,而由本领域技术人员适当选择。例如,灵敏度和特异性可以以灵敏度和/或特异性成为最大的方式进行选择,或者以灵敏度与特异性的和成为最大的方式进行选择。

[0579] 具体而言,在一个实施方式中,关于IL-1β的血中含量,例如优选为与灵敏度和特异性两者均较高的情况相对应的阈值,例如优选为与和为约1.3～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值,更优选为与和为约1.4～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值。并且,也可以考虑想要通过该IL-1β以何种方式或何种程度来辨别对象组,以使灵敏度或特异性的任一者相对较高的方式选择灵敏度和特异性。

[0580] 更具体而言,关于IL-1β的血清中含量,阈值可以是约3.0～约9.0(pg/mL),也可以是约3.5～约7.0(pg/mL),也可以是约4.0～约6.0(pg/mL)。在一个实施方式中,在参考图9的情况下,作为IL-1β的含量的阈值,也可以选择4.49(pg/mL)、4.50(pg/mL)、5.04(pg/mL)、5.13(pg/mL)、5.59(pg/mL)、或5.76(pg/mL)。

[0581] ＝＝用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记＝＝

[0582] 通过预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性,可以选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0583] 因此,在一个实施方式中,上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”可以用作用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记。

[0584] 在用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记中,“对象”、“IL-6相关疾病”、“JL-6信号转导途径阻碍物质”等的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”的项中所说明。

[0585] 如上所述,在患PAH的患者中,通过选自IL-6、CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子,或者这些之中的2种以上细胞因子的组合,通过上文中所例示的任一种组合,可以预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性。例如,在考虑到尤其是测定的容易性和/或经济性的情况下,作为组合,例如优选包含IL-6、IL-1β/IL-1F2、或IL-4,也可以是这些之中的2种或3种细胞因子的组合,即,可以例示:IL-6与IL-1β/IL-1F2的组

合、IL-6与IL-4的组合、IL-1β/IL-1F2与IL-4的组合、或IL-6、IL-1β/IL-1F2和IL-4的组合。

[0586] 然后,基于该预测,可以选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0587] ==用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法==

[0588] 上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”可以用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0589] 因此,本实施方式的用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法包括:在从对象采取的试样中,测定上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所说明的生物标记的含量。

[0590] 在一个实施方式中,用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法优选进一步包括:基于上述生物标记的含量,判断对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性是否较高。

[0591] 在一个实施方式中,用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法更优选进一步包括:选择被判断为对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0592] 这里,本实施方式中的“对象”、“IL-6相关疾病”、“IL-6信号转导途径阻碍物质”等的各实施方式和优选实施方式如上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所说明。

[0593] 另外,本实施方式中的“测定”的各实施方式和优选实施方式如“生物标记的测定方法”的项中所说明。

[0594] 这里,更具体而言,也可以针对成为对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性是否较高的指标的“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所记载的至少1种生物标记,预先取得与对IL-6信号转导途径阻碍物质的响应性和该生物标记的含量对应的对应数据。

[0595] 由此,可以针对作为被检体的对象,测定生物标记的含量,预测与其对应的响应性。基于该响应性的预测,可以选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0596] 成为有无响应性的基准的该生物标记的含量的基准值(阈值)可以由本领域技术人员根据想要以何种程度的灵敏度和/或特异性预测响应性而适当设定。

[0597] 例如,在对象为患PAH的对象,即本实施方式的方法为用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的患PAH的对象的方法的情况下,作为IL-6的生物标记的血中含量的阈值可以参考如图8所示的阈值、灵敏度、和特异性,并考虑想要通过IL-6以何种方式或何种程度来辨别对象组,而由本领域技术人员适当选择。例如,灵敏度和特异性可以以灵敏度和/或特异性成为最大的方式进行选择,或者以灵敏度与特异性的和成为最大的方式进行选择。

[0598] 具体而言,在一个实施方式中,关于IL-6的血中含量,例如优选为与灵敏度和特异

性两者均较高的情况相对应的阈值,例如,优选为与和为约1.3～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值,更优选为与和为约1.4～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值。并且,也可以考虑想要通过该IL-6以何种方式或何种程度来辨别对象组,以使灵敏度或特异性的任一者相对较高的方式选择灵敏度和特异性。

[0599] 更具体而言,关于IL-6的血清中含量,阈值可以是约1.0～约5.0(pg/mL),也可以是约1.5～约4.0(pg/mL,也可以是约2.0～约3.0(pg/mL)。在一个实施方式中,在参考图8的情况下,作为IL-6的血清中含量的阈值,也可选择2.12(pg/mL)、2.29(pg/mL)、2.43(pg/mL)、2.54(pg/mL)、2.73(pg/mL)、或2.79(pg/mL)。

[0600] 另外,例如,在对象为患PAH的对象,即,本实施方式的方法为用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的患PAH的对象的方法的情况下,作为IL-1β的生物标记的血中含量的阈值可以参考如图9所示的阈值、灵敏度、和特异性,并考虑想要通过IL-1β以何种方式或何种程度来辨别对象组,而由本领域技术人员适当选择。例如,灵敏度和特异性可以以灵敏度和/或特异性成为最大的方式进行选择,或者以灵敏度与特异性的和成为最大的方式进行选择。

[0601] 具体而言,在一个实施方式中,关于IL-1β的血中含量,例如优选为与灵敏度和特异性两者均较高的情况相对应的阈值,例如,优选为与和为约1.3～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值,更优选为与和为约1.4～约1.6的灵敏度和特异性相对应的阈值。并且,也可以考虑想要通过该IL-1β以何种方式或何种程度来辨别对象组,以使灵敏度或特异性的任一者相对较高的方式选择灵敏度和特异性。

[0602] 更具体而言,关于IL-1β的血清中含量,阈值可以是约3.0～约9.0(pg/mL),也可以是约3.5～约7.0(pg/mL),也可以是约4.0～约6.0(pg/mL)。在一个实施方式中,在参考图9的情况下,作为IL-1β的含量的阈值,也可选择4.49(pg/mL)、4.50(pg/mL)、5.04(pg/mL)、5.13(pg/mL)、5.59(pg/mL)、或5.76(pg/mL)。

[0603] ==生物标记的测定方法==

[0604] 本实施方式的生物标记的测定方法包括:在从对象采取的试样中,测定作为选自IL-6、CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1中的1种以上的细胞因子的生物标记的含量。

[0605] 在一个实施方式中,关于该测定方法,可以测定基于预测的可靠性、用途、经济性、和/或测定的简便性等任意条件所选择的1种以上的细胞因子,也可以测定2种以上的细胞因子的组合。

[0606] 例如,在考虑到尤其是测定的容易性和/或经济性的情况下,优选为测定IL-6、IL-1β/IL-1F2、或IL-4的任一者的方法,也可以是组合这些之中的2种或3种细胞因子进行测定的方法。即,也可以是测定IL-6与IL-1β/IL-1F2的组合、IL-6与IL-4的组合、IL-1β/IL-1F2与IL-4的组合、或IL-6、IL-1β/IL-1F2和IL-4的组合的方法。

[0607] 通过本实施方式的生物标记的测定方法,可以测定上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”、“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”、和/或“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所记载的至少1种生物标记。因此,通过本实施方式的生物标记的测定方法,可以收集用于如下目的的数据:预测对象中的IL-6的含量的目的;预测

对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的目的;和/或选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的目的。

[0608] [对象]

[0609] 该测定方法中的“对象”可以基于为了何种目的收集数据而适当选择,以下除非特别说明,各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”、“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”、和/或“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所记载。

[0610] [试样中的生物标记的测定]

[0611] 试样是从对象组采取的生物试样,在上述生物标记的至少一者以能够测定的含量存在的范围内并没有限定,例如可以是在活检或治疗过程中所获得的固体组织试样,或者也可以是血液(全血)、血浆、或血清。

[0612] 这里,在一个实施方式中对象为患PAH的人类患者的情况下,试样优选为血液(全血)、血浆、或血清,更优选为血浆或血清。

[0613] 优选在供于测定前对试样进行必要的预处理,例如,在使用血浆或血清的情况下,优选以静置或离心分离等对全血进行处理,而将血浆或血清从其他血液成分中分离。

[0614] 从对象采取的试样中作为细胞因子的生物标记的含量可以使用作为用于测定细胞因子的方法而在该领域中通常使用的方法进行测定,在能够测定的范围内并没有限定。

[0615] 在一个实施方式中,细胞因子的含量优选例如使用基于抗原抗体反应的方法进行测定,该抗原抗体反应使用了与各细胞因子特异性结合的抗体。作为基于抗原抗体反应的方法的例子,例如,可以例示:蛋白质印迹法、ELISA法(酶结合免疫吸附分析法)、FCM法(流式细胞术)、抗体阵列法等,可以根据测定目的而由本领域技术人员适当选择。

[0616] 在一个实施方式中,用于抗原抗体反应的可视化、定量化的方法只要使用该领域中通常使用的方法即可,例如,作为可视化的方法,可以使用放射性同位素法、荧光法、酶法、和/或化学发光法。另外,例如,为了定量化,可以使用直接法或间接法,也可以使用利用生物素-抗生物素蛋白复合体或标记抗生物素蛋白的敏化法。

[0617] 这里,作为生物标记的细胞因子的含量可以是生物标记的绝对值、相对浓度、每单位体积的重量、用于获知绝对浓度所测定的原始数据等的任一者。

[0618] 在一个实施方式中,在将血浆或血清作为试样进行测定的情况下,优选为1mL或1μL之类的试样的每单位体积的重量。

[0619] ==套组==

[0620] 本实施方式的套组包括用于实施上述“生物标记的测定方法”中记载的测定方法的构件。

[0621] 在一个实施方式中,该套组优选包括:用于测定上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”、“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”、和/或“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所说明的生物标记的至少一者的构件。

[0622] 由此,可以用于预测对象中的IL-6的含量;用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性;和/或用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具

有响应性的可能性较高的对象。

[0623] 这里,关于该套组,“对象”、“IL-6相关疾病”、“IL-6信号转导途径阻碍物质”等的各实施方式和优选实施方式如上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”、“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”、和/或“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所记载。

[0624] 这里,在一个实施方式中,该套组优选包括:与上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”、“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”、和/或“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所记载的生物标记的至少一者特异性结合的抗体作为用于实施上述“生物标记的测定方法”的项中所记载的测定方法的构件。即,优选包含与上述“用于预测对象中的IL-6的含量的生物标记”、“用于预测对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的生物标记”、和/或“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的生物标记”的项中所记载的生物标记中所包含的至少1种细胞因子特异性结合的抗体。

[0625] 通过使用这种抗体,利用例如蛋白质印迹法、ELISA法(酶结合免疫吸附分析法)、抗体阵列法等基于抗原抗体反应的方法,可以测定试样中的细胞因子的含量。

[0626] 在一个实施方式中,该套组是用于抗原抗体反应的可视化、定量化的试剂等,例如也可以包含放射性同位素、荧光色素、酶、珠粒、和/或化学发光基质等。

[0627] 另外,在一个实施方式中,该套组也可以包含测定生物标记所需的各种缓冲液、或其浓缩液。

[0628] 在一个实施方式中,该套组也可以包含标准生物标记试样。

[0629] 在一个实施方式中,该套组也可以包含用于保管、处理从对象采取的试样的容器。

[0630] ==药品、治疗方法、IL-6信号转导途径阻碍物质、IL-6信号转导途径阻碍物质的用途==

[0631] 通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”所选择的对象对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高。

[0632] 因此,通过该方法,能够事先将基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的效果有可能无法获得或治疗效果有可能非常低的对象排除在外,而仅对对于治疗具有响应性的可能性较高的对象应用基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗,对于个性化治疗事业有效。

[0633] 本实施方式的药品是包含IL-6信号转导途径阻碍物质的药品,其被投予如下对象,即通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”中所记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0634] 另一个实施方式的治疗方法包括:将治疗上有效量的IL-6信号转导途径阻碍物质投予如下对象,即通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”中所记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0635] 这里,“治疗上有效量”是指在投予对象中,能够持续性或暂时性地获得一些优选结果的量,作为“优选结果”,可列举例如:对象的全身症状的进展抑制或改善、病理学症状的进展抑制或改善、反应疾病状态的检查数据的恶化抑制或改善、和/或对象的预后的改善等。

[0636] 另一个实施方式的IL-6信号转导途径阻碍物质是被投予如下对象,即通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”中所记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0637] 另一个实施方式的用途是IL-6信号转导途径阻碍物质在药品的制造中的用途,该药品被投予以下对象,即通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”中所记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0638] 上述“药品”、“治疗方法”、“IL-6信号转导途径阻碍物质”、和/或“IL-6信号转导途径阻碍物质的用途”的各实施方式中,“对象”、“IL-6相关疾病”、“IL-6信号转导途径阻碍物质”等的各实施方式和优选实施方式如上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”的项中所说明。

[0639] 即,作为“药品”的一个优选实施方式,可列举一种用于治疗PAH的药品,其包含IL-6信号转导途径阻碍物质并被投药给患PAH的对象,即通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”中所记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0640] 另外,PAH可以通过阻碍IL-6的作用来治疗。因此,IL-6信号转导途径阻碍物质对于PAH的治疗有效。

[0641] 作为“药品”的另一个实施方式,可列举包含IL-6信号转导途径阻碍物质的用于治疗PAH的药品。

[0642] 作为“药品”的另一个实施方式,可列举一种包含IL-6信号转导途径阻碍物质的用于治疗PAH的药品,其被投予IL-6的血清中含量为2.73(pg/mL)以上的患PAH的对象。

[0643] IL-6的血清中含量例如可以通过“生物标记的测定方法”的[试样中的生物标记的测定]的项中所说明的方法进行测定。

[0644] 这里,药品中的“IL-6信号转导途径阻碍物质”如上述“用语的说明”的[IL-6信号转导途径阻碍物质]的项中所记载,优选为具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段,更优选为抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0645] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如可以例示包括包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个的抗体。

[0646] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如可以例示包括包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链的抗体。

[0647] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,可以例示:萨特利珠单抗、托珠单抗、和/或沙利姆单抗,优选为萨特利珠单抗和/或托珠单抗,更优选为萨特利珠单抗。

[0648] 在一个实施方式中,药品可以是与可用于治疗PAH的其他治疗剂同时、连续、或分

别进行投予而组合使用的药品,也可与这种治疗剂制剂化成单一制剂。

[0649] 另外,药品也可以制剂化成包含任意药理学上容许的载体、赋形剂、或稳定剂等的锭剂、颗粒剂、散剂、胶囊剂、乳剂、悬浮剂、糖浆剂、或无菌性溶液、悬浮液剂等注射剂等形态。

[0650] 另外,作为“治疗方法”的一个优选实施方式,可列举如下PAH的治疗方法,其包括:将治疗上有效量的IL-6信号转导途径阻碍物质投予患PAH的对象,即通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”中所记载的选择方法而被选作对于以IL-6相关细胞信号传递系统为靶向的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0651] 作为“治疗方法”的另一个实施方式,可列举如下PAH的治疗方法,其包括:将治疗上有效量的IL-6信号转导途径阻碍物质投予需要治疗的患PAH的对象。

[0652] 作为“治疗方法”的另一个实施方式,可列举如下PAH的治疗方法,其包括:将IL-6信号转导途径阻碍物质投予IL-6的血清中含量为2.73(pg/mL)以上的需要治疗的患PAH的对象。

[0653] IL-6的血清中含量可以通过例如“生物标记的测定方法”的[试样中的生物标记的测定]的项所说明的方法进行测定。

[0654] 这里,治疗方法中的“IL-6信号转导途径阻碍物质”如上述“用语的说明”的[IL-6信号转导途径阻碍物质]的项中所记载,优选为具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段,更优选为抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0655] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如,可以例示如下抗体,其包括包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个。

[0656] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如,可以例示如下抗体,其包括包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链。

[0657] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,可以例示:萨特利珠单抗、托珠单抗、和/或沙利姆单抗,优选为萨特利珠单抗和/或托珠单抗,更优选为萨特利珠单抗。

[0658] 在一个实施方式中,在治疗方法中,可以将治疗上有效量的IL-6信号阻碍物质与可用于治疗PAH的其他治疗剂同时、连续、或分别进行投予,也可以以与这种治疗剂制剂化成单一制剂的状态进行投予。

[0659] 作为“IL-6信号转导途径阻碍物质”的一个优选实施方式,可列举如下用于治疗PAH的IL-6信号转导途径阻碍物质,其被投药给患PAH的对象,即通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”中记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0660] 作为“IL-6信号转导途径阻碍物质”的另一个实施方式,可列举在PAH的治疗中使用的IL-6信号转导途径阻碍物质。

[0661] 作为“IL-6信号转导途径阻碍物质”的另一个实施方式,可列举如下IL-6信号转导途径阻碍物质,其用于IL-6的血清中含量为2.73(pg/mL)以上的患PAH的对象的PAH的治疗。

[0662] IL-6的血清中含量例如可以通过“生物标记的测定方法”的[试样中的生物标记的

测定]的项中所说明的方法进行测定。

[0663] 这里,“IL-6信号转导途径阻碍物质”如上述“用语的说明”的[IL-6信号转导途径阻碍物质]的项中所记载,优选为具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段,更优选为抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0664] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如,可以例示如下抗体,其包括包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个。

[0665] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如,可以例示如下抗体,其包括包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链。

[0666] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,可以例示:萨特利珠单抗、托珠单抗、和/或沙利姆单抗,优选为萨特利珠单抗和/或托珠单抗,更优选为萨特利珠单抗。

[0667] 这里,在一个实施方式中,IL-6信号转导途径阻碍物质可以与可用于治疗PAH的其他治疗剂同时、连续、或分别进行投予地组合使用,也可以以与这种治疗剂制剂化成单一制剂的状态使用。

[0668] 作为“用途”的优选的一个实施方式,可列举IL-6信号转导途径阻碍物质在用于治疗PAH的药品的制造中的用途,该药品被投药给患PAH的对象,即通过上述“用于选择对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象的选择方法”中记载的选择方法而被选作对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗具有响应性的可能性较高的对象。

[0669] 作为“用途”的另一个实施方式,可列举IL-6信号转导途径阻碍物质在用于治疗PAH的药品的制造中的用途。

[0670] 作为“用途”的另一个实施方式,可列举IL-6信号转导途径阻碍物质在用于治疗PAH的药品的制造中的用途,该药品被投予IL-6的血清中含量为2.73(pg/mL)以上的患PAH的对象。

[0671] IL-6的血清中含量例如可以通过“生物标记的测定方法”的[试样中的生物标记的测定]的项中所说明的方法进行测定。

[0672] 这里,用途中的“IL-6信号转导途径阻碍物质”如上述“用语的说明”的[IL-6信号转导途径阻碍物质]的项中所记载,优选为具有IL-6信号转导途径阻碍功能的抗体或其抗原结合片段,更优选为抗IL-6受体抗体或其抗原结合片段。

[0673] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如,可以例示如下抗体,其包括包含序列编号:1的重链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个、和/或包含序列编号:2的轻链可变区域氨基酸序列中的3个超可变区域(CDR)中的至少1个。

[0674] 在一个实施方式中,作为抗IL-6受体抗体,例如,可以例示如下抗体,其包括包含序列编号:3的氨基酸序列的重链、和包含序列编号:4的氨基酸序列的轻链。

[0675] 在一个实施方式中,作为抗JL-6受体抗体,可以例示:萨特利珠单抗、托珠单抗、和/或沙利姆单抗,优选为萨特利珠单抗和/或托珠单抗,更优选为萨特利珠单抗。

[0676] 这里,在一个实施方式中,用途可以是在如下药品的制造中的用途,该药品与可用于治疗PAH的其他治疗剂同时、连续、或分别进行投予地组合使用。在这种情况下,药品也可以是与这种治疗剂制剂化成单一制剂而成的药品。

[0677] 实施例

[0678] 以下,列举实施例,详细地说明基于上述见解而完成的本发明的实施方式。需要说明的是,基于本说明书的记载,本发明的目的、特征、优点及其思想对于本领域技术人员而言是显而易见的,根据本说明书的记载,本领域技术人员可以容易地再现本发明。以下所记载的发明的实施方式和具体实施例等表示本发明的优选实施方式,是为了例示或说明而示出的,并非将本发明限定于此。对于本领域技术人员而言显而易见的是,在本说明书中所公开的本发明的意图以及范围内,可以基于本说明书的记载进行各种改变以及修饰。

[0679] [实施例1]生物标记候选物质的测定

[0680] 取得145名患者的血清,这145名患者是肺高血压症患者登录(JAPHR,www.japanph.com/japhr)的参加设施中的6个设施(国际医疗福祉大学三田病院、千叶大学病院、日本医科大学病院、杏林大学病院、九州岛大学病院、神户大学病院)的肺动脉高血压患者,在本研究中于2021年1月完成试样测定,且获得了对于本研究的发布(日文:オプトアウト)的同意。

[0681] 针对145个检体的每一个,使用Human Magnetic Luminex Assay套组(R&D Systems公司),通过Filgen股份有限公司的受托分析来测定49种细胞因子(图1)的含量。

[0682] 49种细胞因子中,IL-12p70、LIF、和淋巴毒素-α/TNF-β在检测极限以下而无法测定,获得了包括IL-6在内的46种细胞因子的测定结果。

[0683] [实施例2]生物标记候选物质的聚类

[0684] ==测定数据的预处理==

[0685] 针对实施例1中所测得的各细胞因子的含量,将测定灵敏度以下(OOR)的情况视作0(零),将145个数据中前5位取前数第5个数值来进行处理。

[0686] ==余弦相似度的取得==

[0687] 罗列以上述方式获得的除IL-6以外的细胞因子各自的含量的数据,构成145个检体量、即145维的向量。认为如此获得的向量表示各细胞因子的特性。

[0688] 因此,随后使用下式,针对IL-6和除IL-6以外的细胞因子的每一个(45种),算出余弦相似度。将该结果示于图2。

[0689] $$\frac{\vec{x}\cdot\vec{y}}{|\vec{x}||\vec{y}|}=\frac{x_1y_1+x_2y_2+\cdots+x_ny_n}{\sqrt{x_1^2+x_2^2+\cdots+x_n^2}\sqrt{y_1^2+y_2^2+\cdots+y_n^2}}$$

[0690] 在上述式中,将x作为IL-6的含量,将y作为其以外的细胞因子,将n作为数据数(145个检体)。

[0691] 余弦相似度相当于将x的向量与y的向量所成的角度作为θ时的cos0,可以说余弦相似度越接近1,x的向量(IL-6的含量的向量)与y的向量(其以外的细胞因子的向量)越接近相同朝向。即,向量的相似度表示IL-6、与其以外的细胞因子的每一个的行为的类似性。

[0692] ==基于余弦相似度的细胞因子的分类==

[0693] 将使用如上述方式取得的关于IL-6与其以外的细胞因子的每一个的余弦相似度制作的直方图示于图3。

[0694] 基于图3,分类成余弦相似度为约0.5以下的与IL-6不相关的细胞因子组(图2的

“独立”)和余弦相似度高于约0.5的认为与IL-6相关的细胞因子组(图2的“近”和“远”)。

[0695] 对于认为与IL-6相关的细胞因子组,进一步将余弦相似度为0.6以上的细胞因子(图2的“近”)作为IL-6类似组进行生物标记候选的第1选拔。

[0696] IL-6类似组中所包含的除IL-6以外的细胞因子为如下19种,即IL-1α/IL-1F1、IL-1β/IL-1F2、IL-4、IL-18/IL-1F4、IL-1RA/IL-1F3、TNF-α、IFN-γ、GDF-15、CCL3/MIP-1α、CCL4/MIP-1β、G-CSF、CXCL9/MIG、CXCL10/IP-10/CRG-2、CCL27/CTACK、SCF/c-kitLigand、SCGF/CLEC11a、CD25/IL-2Rα、HGF、CCL11/Eotaxin(嗜酸细胞活化趋化因子)。

[0697] 需要说明的是,针对IL-6类似组中所包含的各细胞因子,将基于与IL-6的余弦相似度制作的网状图示于图4。在图4中,图的边的粗细与余弦相似度的大小对应。

[0698] ==利用K-medoids法进行的聚类==

[0699] 基于IL-6类似组中所包含的细胞因子的含量,使用K-medoids法将145个检体聚类成3个簇。

[0700] 通过该聚类,如图5所示,检体被聚类成簇0、簇1、簇2。图6(A、B)和7(A、B)是表示各细胞因子的3个簇的分布的图。在各图中,横轴0(零)表示簇0,横轴1表示簇1,横轴2表示簇2。

[0701] 图6(A、B)中表示在图4的网状图中处于相对接近IL-6的位置处的细胞因子的聚类结果。图7(A、B)中表示在图4的网状图中处于相对接近IL-1β的位置处的细胞因子的聚类结果。

[0702] [实施例3]基于可靠性(AUC)的生物标记候选的选拔

[0703] 对于IL-6类似组中所包含的各细胞因子,设定用于辨别簇1和2的检体组与簇0的检体组的任意一连串阈值候选值(例如,相当于图8和图9的最左列的值)。

[0704] 针对各细胞因子,在利用该阈值候选值的每一个来进行辨别的情况下,以是否可利用上述K-medoids法分类为包括簇1和2的组或簇0的组作为基准,算出灵敏度和特异性。

[0705] 作为该例,将IL-6的阈值、灵敏度、和特异性的对应表在图8中示出,将IL-1β的阈值、灵敏度、和特异性的对应表在图9中示出。

[0706] 使用针对IL-6类似组中所包含的各细胞因子,以相同方式取得的灵敏度和特异性来绘制ROC(Receiver Operating Curve)曲线,取得曲线下面积(Area Under Curve,AUC)。

[0707] AUC是表示针对各细胞因子,将簇1和2的检体组从簇0的检体组分类出来的功能的可靠性的指标。图10表示IL-6类似组中所包含的各细胞因子的AUC。

[0708] 一般而言,若AUC为约0.8以上,则判断为可用作标记。

[0709] 根据以上情况表明,CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1是呈与IL-6类似的行为的细胞因子,即,成为患者中的IL-6的行为的指标。

[0710] 将这些细胞因子用作辨别IL-6含量较高的组与IL-6含量较低的组的标记的情况下的阈值可以基于灵敏度和特异性来确定。

[0711] 参考图8和图9,例如,对于IL-6,从与和相对较高、为约1.4～约1.6的灵敏度和特异性对应的阈值中,考虑想要以何种方式辨别患者而适当设定阈值。尤其是灵敏度和特异性的和处在约1.5附近的IL-6的血清中含量的阈值为2.12(pg/mL)、2.29(pg/mL)、2.43(pg/mL)、2.54(pg/mL)、2.73(pg/mL)、或2.79(pg/mL)。

[0712] 另外,例如,对于IL-1β,从与和相对较高的约1.4～约1.6的灵敏度和特异性对应的阈值中,考虑想要如何辨别患者而适当设定阈值。尤其是灵敏度和特异性的和处在约1.5以上的IL-1β的血清中含量的阈值为4.49(pg/mL)、4.50(pg/mL)、5.04(pg/mL)、5.13(pg/mL)、5.59(pg/mL)、或5.76(pg/mL)。

[0713] 如背景技术中所说明,报告有PAH中的血中IL-6的上升和疾病器官中的IL-6受体的高表现、以及肺动脉高血压的以IL-6信号转导途径为靶向的治疗的有效性。患者中的血中IL-6和/或器官中的IL-6受体是抗IL-6抗体或抗IL-6受体抗体之类的基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的直接靶向,即,如上所述,肺动脉高血压可以通过阻碍IL-6作用来治疗,肺动脉高血压患者中的IL-6的含量被认为是对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的指标。

[0714] 因此,IL-6、CXCL9/MIG、CCL4/MIP-1β、CCL27/CTACK、IL-1β/IL-1F2、GDF-15、IL-4、G-CSF、CXCL10/IP-10/CRG-2、和IL-1α/IL-1F1在IL-6相关疾病、尤其是患PAH的患者中,是用于预测对基于IL-6信号转导途径阻碍物质的治疗的响应性的指标。

SEQUENCE LISTING

<110> 中外制药株式会社
学校法人国际医疗福祉大学
<120> 肺动脉高血压患者的选定方法和生物标记
<130> JP214527
<160> 4
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列
<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly His Ser Ile Ser His Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 2
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列
<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15
Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105

<210> 3
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列
<400> 3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly His Ser Ile Ser His Asp
20 25 30
His Ala Trp Ser Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Ile Gly Phe Ile Ser Tyr Ser Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Leu Ala Arg Thr Thr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Glu Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300
Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335
Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala
420 425 430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 4

<211> 214

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人工序列
<400> 4

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Thr Asp Ile Ser Ser His
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Tyr Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gln Gly Asn Arg Leu Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

项目			
CCL2/JE/MCP-1	IL-2	CCL11/Eotaxin
CCL3/MIP-1 alpha	IL-3	FGF basic/FGF2/bFGF
CCL4/MIP-1	IL-4	IL-7
CCL7/MCP-3/MARC	IL-6	IL-12 p70
CCL20/MIP-3 alpha	IL-8/CXCL8	IL-13
CCL27/CTACK	IL-10	IL-15
CD25/IL-2R alpha	IL-12/IL-23 p40	LIF
CXCL1/GRO alpha/KC/CINC-1	IL-17/IL-17A	M-CSF
CXCL9/MIG	IL-18/IL-1F4	MIF
CXCL10/IP-10/CRG-2	Leptin/OB	beta-NGF
G-CSF	TNF-alpha	Pentraxin 3/TSG-14
GDF-15	VEGF	SCF/c-kit Ligand
GM-CSF		SCGF/CLEC11a
HGF	CCL5/RANTES	TRAIL/TNFSF10
IFN-alpha	PDGF-BB	Lymphotoxin-alpha/TNF-beta
IFN-gamma		
IL-1 alpha/IL-1F1	CXCL12/SDF-1	
IL-1 beta/IL-1F2		
IL-1ra/IL-1F3IL-12/IL-23 p40		

图1

独立

细胞因子	cos相似度
CXCL12/SDF-1 (pg/mL)	0.34463968
PDGF-BB (pg/mL)	0.487970812
FGF basic/FGF2/bFGF (pg/mL)	0.346978095
M-CSF(pg/mL)	0.335958166
MIF (pg/mL)	0.37240044
CCL20/MIP-3 alpha (pg/mL)	0.410246362
GM-CSF(pg/mL)	0.360182875
IFN-alpha(pg/mL)	0.278385336
IL-2 (pg/mL)	0.221258362
IL-3 (pg/mL)	0.195347851
IL-10 (pg/mL)	0.433572199
IL-12/IL-23 p40 (pg/mL)	0.143496384
Leptin/OB (pg/mL)	0.370399868
VEGF (pg/mL)	0.430681527

远

细胞因子	cos相似度
CCL5/RANTES (pg/mL)	0.52221124
IL-7 (pg/mL)	0.579009437
IL-13 (pg/mL)	0.545297072
IL-15 (pg/mL)	0.526455803
beta-NGF (pg/mL)	0.548195424
Pentraxin3/TSG-14 (pg/mL)	0.550548752
TRAIL/TNFSF10 (pg/mL)	0.562323882
CCL2/JE/MCP-1 (pg/mL)	0.522741629
CCL7/MCP-3/MARC (pg/mL)	0.538672666
CXCL1/GRO alpha/KC/CINC-1(pg/mL	0.584309066
IL-8/CXCL8 (pg/mL)	0.550298094
IL-17/IL-17A (pg/mL)	0.589672096

近

细胞因子	cos相似度
CCL11/Eotaxin(pg/mL)	0.636608496
SCF/c-kit Ligand (pg/mL)	0.624729633
SCGF/CLEC11a (pg/mL)	0.603035779
CCL3/MIP-1 alpha(pg/mL)	0.669071657
CCL4/MIP-1 beta (pg/mL)	0.67913487
CCL27/CTACK (pg/mL)	0.675699213
CD25/IL-2R alpha (pg/mL)	0.643725003
CXCL9/MIG (pg/mL)	0.639344755
CXCL10/IP-10/CRG-2 (pg/mL)	0.613384962
G-CSF (pg/mL)	0.756865805
GDF-15 (pg/mL)	0.689232621
HGF (pg/mL)	0.631374049
IFN-gamma (pg/mL)	0.612531036
IL-1 alpha/IL-1F1(pg/mL)	0.691889969
IL-1 beta/IL-1F2 (pg/mL)	0.712110067
IL-1ra/IL-1F3 (pg/mL)	0.632887555
IL-4 (pg/mL)	0.708517337
IL-6 (pg/mL)	1
IL-18/IL-1F4 (pg/mL)	0.662243448
TNF-alpha (pg/mL)	0.629485209

图2

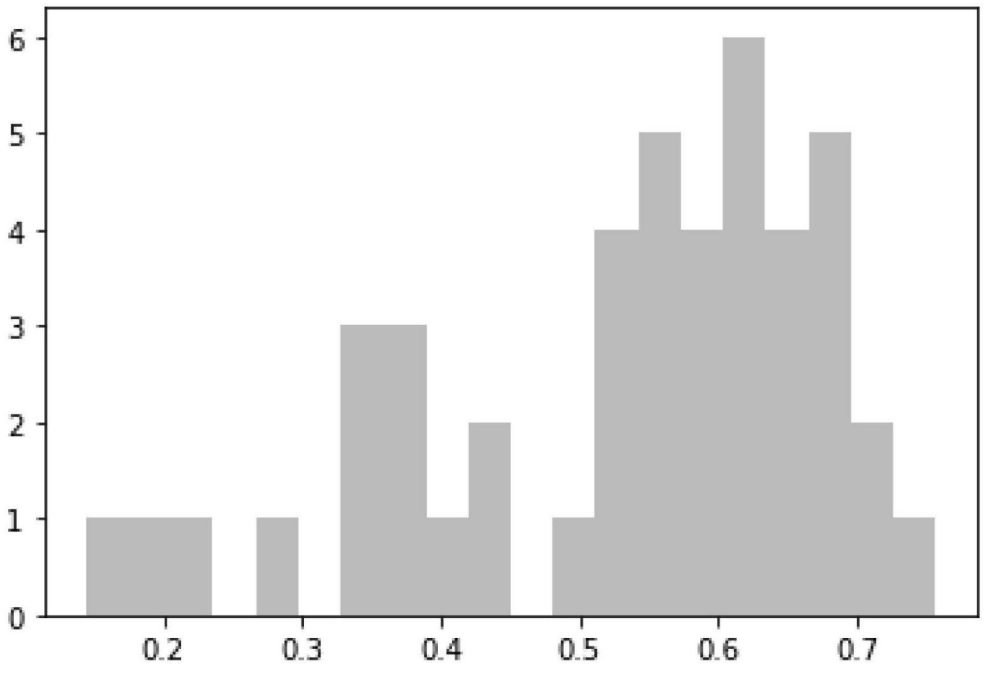


图3

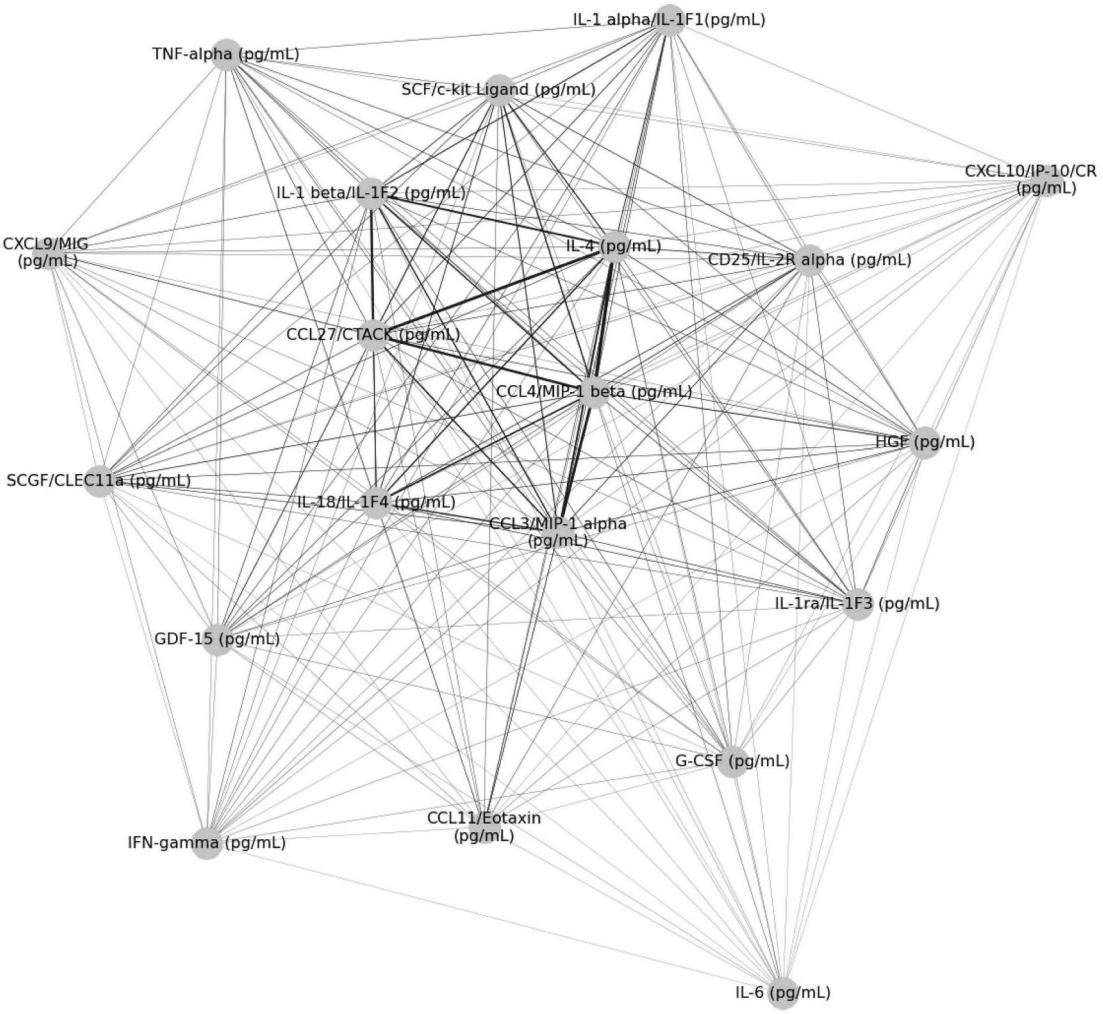

IL-1 alpha/IL-1F1(pg/mL)
TNF-alpha (pg/mL)
SCF/c-kit Ligand (pg/mL)
CXCL10/IP-10/CR (pg/mL)
IL-1 beta/IL-1F2 (pg/mL)
CXCL9/MIG (pg/mL)
IL-4 (pg/mL)
CD25/IL-2R alpha (pg/mL)
CCL27/CTACK (pg/mL)
CCL4/MIP-1 beta (pg/mL)
HGF (pg/mL)
SCGF/CLEC11a (pg/mL)
IL-18/IL-1F4 (pg/mL)
CCL3/MIP-1 alpha (pg/mL)
IL-1ra/IL-1F3 (pg/mL)
GDF-15 (pg/mL)
G-CSF (pg/mL)
CCL11/Eotaxin (pg/mL)
IFN-gamma (pg/mL)
IL-6 (pg/mL)

图4

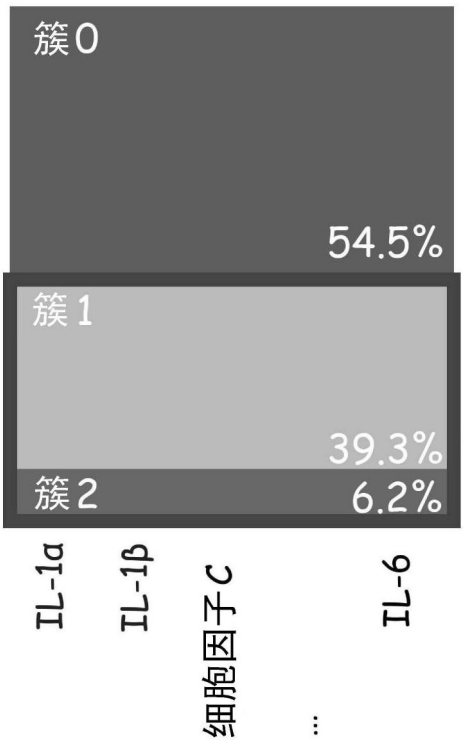


图5

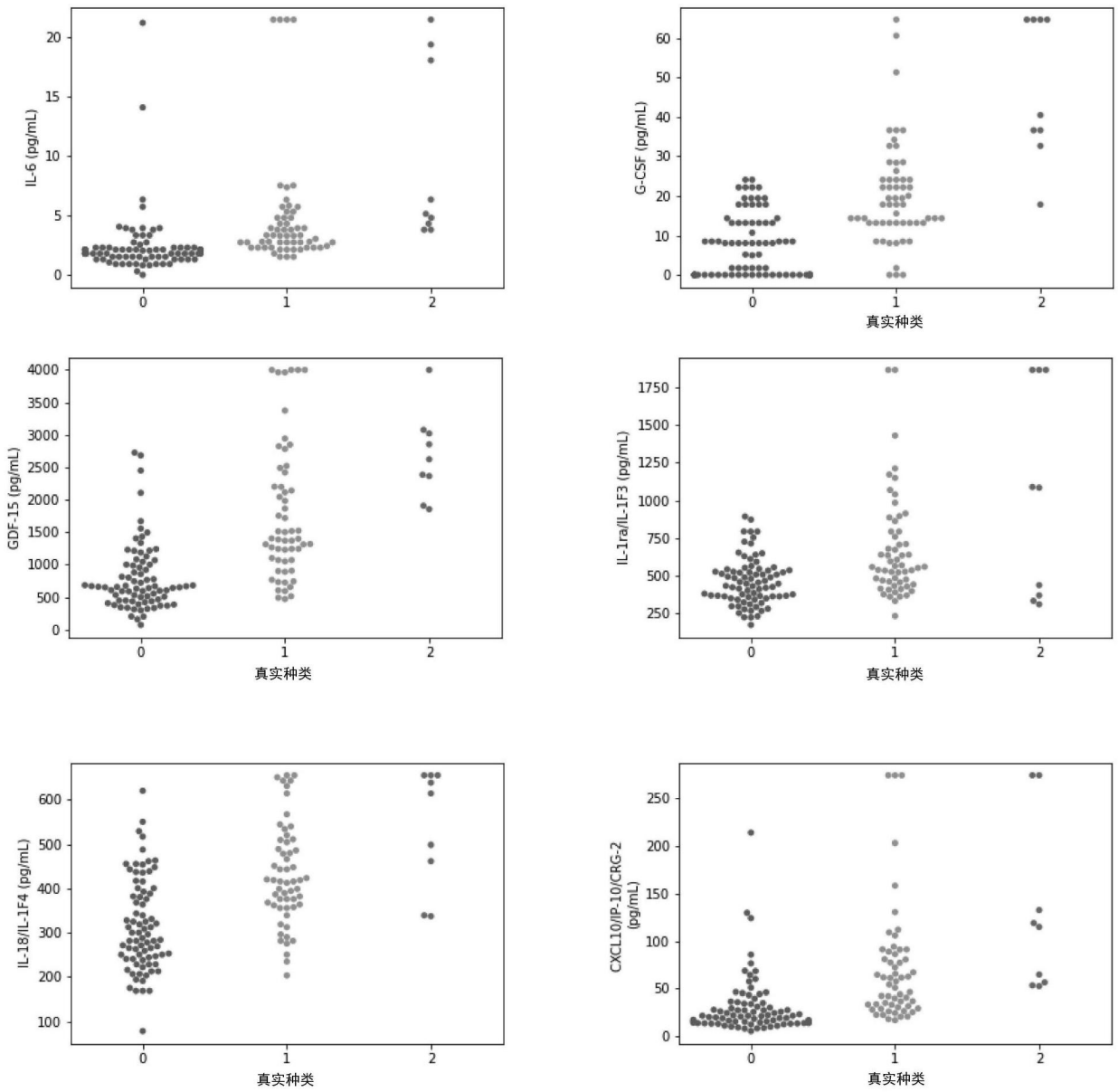

IL-6 (pg/mL)
G-CSF (pg/mL)
GDF-15 (pg/mL)
IL-1ra/IL-1F3 (pg/mL)
IL-18/IL-1F4 (pg/mL)
CXCL10/IP-10/CRG-2 (pg/mL)
真实种类

图6-A

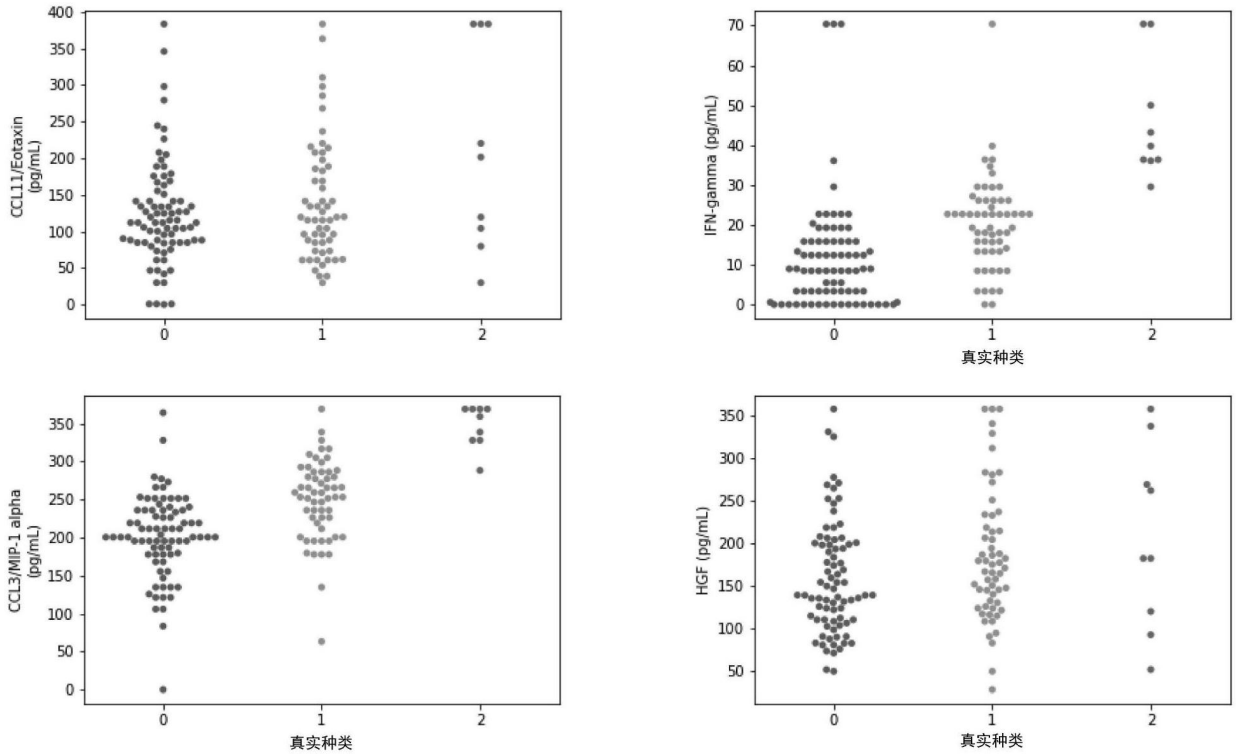

CCL11/Eotaxin (pg/mL)
IFN-gamma (pg/mL)
CCL3/MIP-1 alpha (pg/mL)
HGF (pg/mL)
真实种类
真实种类

图6-B

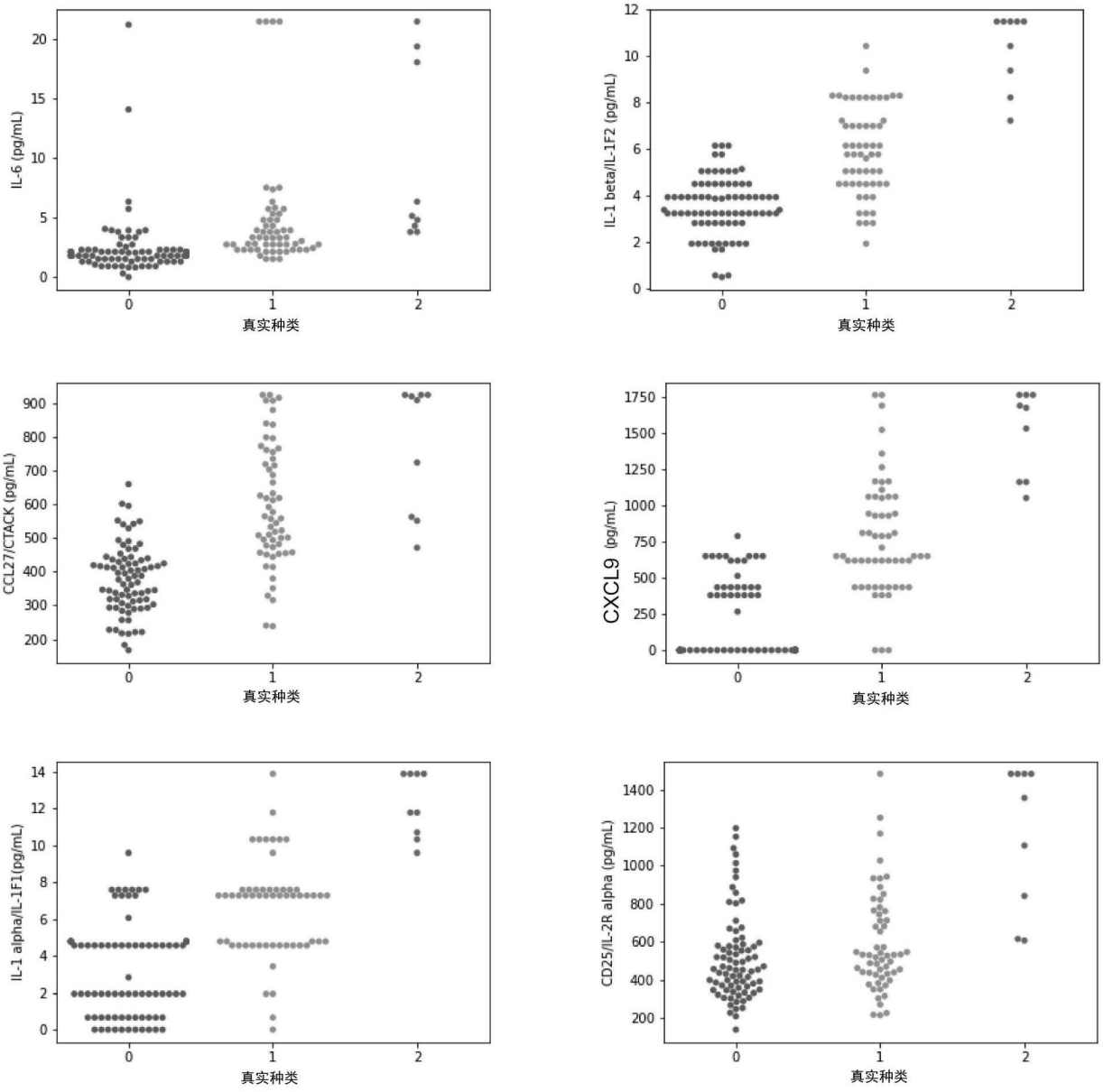

IL-6 (pg/mL)
真实种类
IL-1 beta/IL-1F2 (pg/mL)
真实种类
CCL27/CTACK (pg/mL)
真实种类
CXCL9 (pg/mL)
真实种类
IL-1 alpha/IL-1F1(pg/mL)
真实种类
CD25/IL-2R alpha (pg/mL)
真实种类

图7-A

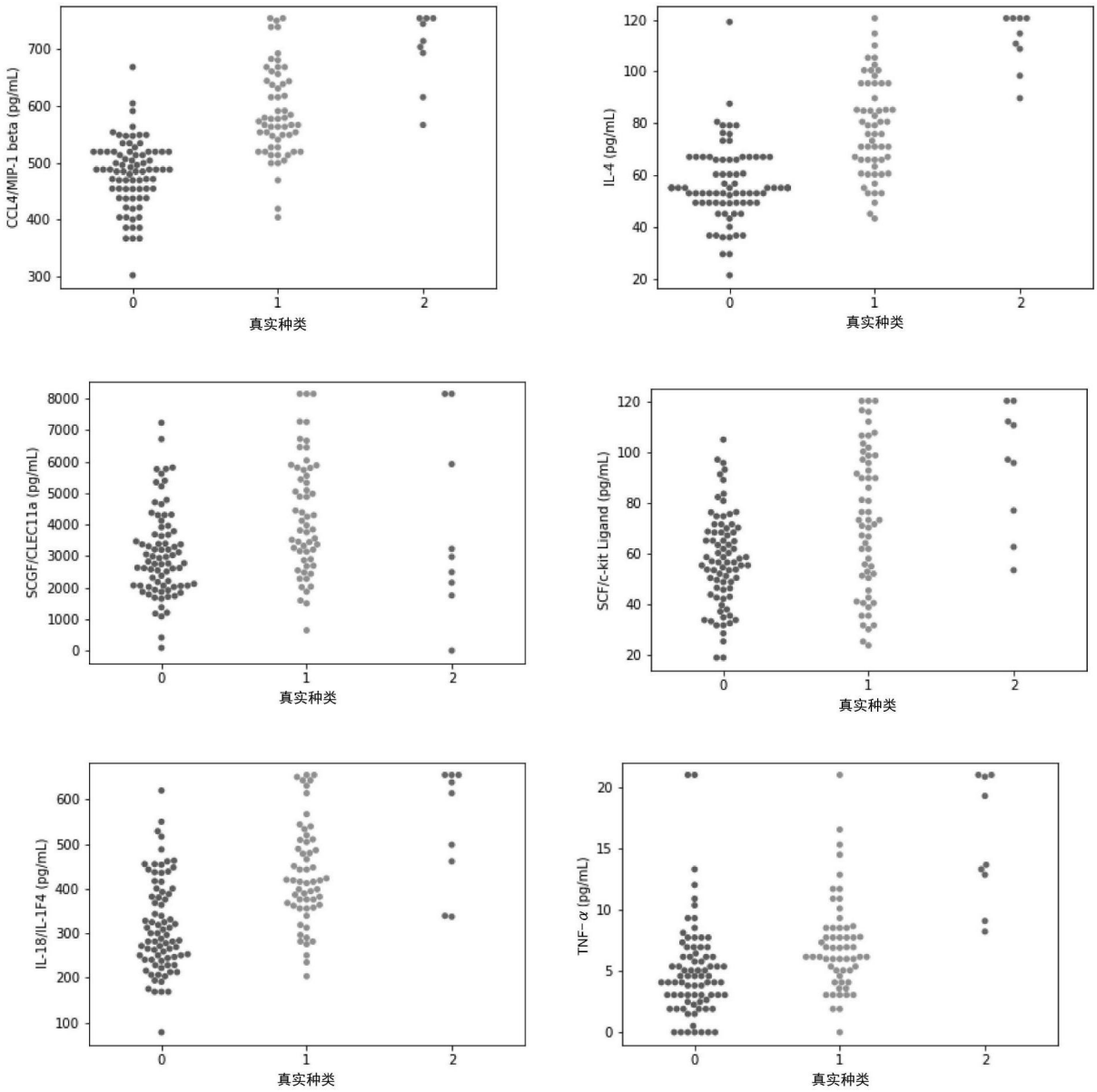

CCL4/MIP-1 beta (pg/mL)
IL-4 (pg/mL)
SCGF/CLEC11a (pg/mL)
SCF/c-kit Ligand (pg/mL)
IL-18/IL-1F4 (pg/mL)
TNF-α (pg/mL)
真实种类

图7-B

用于限定簇1+2的灵敏度、特异性

临界点1+2	灵敏度1+2	特异性1+2
22.43	1	0
21.43	1	0.075757576
21.16	0.987341772	0.075757576
18.01	0.987341772	0.106060606
14.05	0.974683544	0.106060606
7.51	0.974683544	0.136363636
7.36	0.974683544	0.151515152
6.33	0.962025316	0.166666667
5.82	0.962025316	0.196969697
5.72	0.949367089	0.227272727
5.31	0.949367089	0.257575758
5.13	0.949367089	0.272727273
4.8	0.949367089	0.333333333
4.3	0.949367089	0.378787879
4.04	0.936708861	0.378787879
3.93	0.898734177	0.424242424
3.79	0.873417722	0.5
3.33	0.835443038	0.545454545
3.29	0.835443038	0.590909091
3.03	0.835443038	0.606060606
2.79	0.835443038	0.651515152
2.73	0.810126582	0.757575758
2.54	0.797468354	0.757575758
2.43	0.797468354	0.772727273
2.29	0.708860759	0.878787879
2.12	0.556962025	0.939393939
1.82	0.506329114	0.939393939
1.79	0.341772152	0.954545455
1.52	0.240506329	1
1.3	0.151898734	1
1.05	0.139240506	1
0.91	0.050632911	1
0.81	0.025316456	1
0	0	1

图8

用于限定簇1+2的灵敏度、特异性

临界点1+2	灵敏度1+2	特异性1+2
12.5	1	0
11.5	1	0.075757576
9.38	1	0.136363636
8.3	1	0.196969697
8.22	1	0.318181818
7.22	1	0.363636364
6.99	1	0.454545455
6.14	0.962025316	0.545454545
5.76	0.936708861	0.621212121
5.59	0.936708861	0.636363636
5.13	0.924050633	0.636363636
5.04	0.848101266	0.727272727
4.5	0.734177215	0.833333333
4.49	0.734177215	0.848484848
3.93	0.544303797	0.893939394
3.38	0.493670886	0.893939394
3.23	0.278481013	0.939393939
2.81	0.17721519	0.984848485
1.92	0.063291139	1
0.55	0.012658228	1
0.48	0	1

图9

	AUC
CXCL9/MIG (pg/mL)	0.906214039
CCL4/MIP-1 beta (pg/mL)	0.893843498
CCL27/CTACK (pg/mL)	0.879363253
IL-1 beta/IL-1F2 (pg/mL)	0.864211738
GDF-15 (pg/mL)	0.852128884
IL-4 (pg/mL)	0.847909474
G-CSF (pg/mL)	0.8407173
IL-6 (pg/mL)	**0.840141926**
CXCL10/IP-10/CRG-2 (pg/mL)	0.82853855
IL-1 alpha/IL-1F1(pg/mL)	0.828346759
CCL3/MIP-1 alpha (pg/mL)	0.788741849
IFN-gamma (pg/mL)	0.787591101
IL-18/IL-1F4 (pg/mL)	0.787303414
TNF-alpha (pg/mL)	0.72765631
IL-1ra/IL-1F3 (pg/mL)	0.717491369
SCF/c-kit Ligand (pg/mL)	0.690065209
SCGF/CLEC11a (pg/mL)	0.67942079
CD25/IL-2R alpha (pg/mL)	0.640678941
HGF (pg/mL)	0.605197545
CCL11/Eotaxin(pg/mL)	0.558879939

图10