



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本 (11) 公開編號：TW 201610166 A

(43) 公開日：中華民國 105 (2016) 年 03 月 16 日

(21) 申請案號：103136383

(22) 申請日：中華民國 103 (2014) 年 10 月 21 日

(51) Int. Cl. : C12Q1/68 (2006.01)
A61K38/02 (2006.01)

G01N33/15 (2006.01)

(30) 優先權：2013/10/21 美國 61/893,807
2014/09/09 美國 62/048,127
2014/09/10 美國 62/048,641(71) 申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(IL)
以色列

(72) 發明人：塔奇雷特 艾米爾 TCHELET, AMIR (IL)；海登 麥可 HAYDEN, MICHAEL (CA)；哈雅狄尼 利亞特 HAYARDENY, LIAT (IL)；羅斯 柯林 詹姆斯 道格拉斯 ROSS, COLIN JAMES DOUGLAS (CA)；葛羅斯曼 伊瑞斯 GROSSMAN, IRIS (IL)；雷坎尼 大衛 LADKANI, DAVID (IL)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：76 項 圖式數：9 共 277 頁

(54) 名稱

對醋酸格拉替雷 (GLATIRAMER ACETATE) 之反應具預測性之基因標記
GENETIC MARKERS PREDICTIVE OF RESPONSE TO GLATIRAMER ACETATE

(57) 摘要

本發明提供一種用包含醋酸格拉替雷(Glatiramer Acetate)及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體的方法，其包含以下步驟：(i)在對應於一或多個選自由組 1 組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之基因型；(ii)若該個體之該基因型含有以下各者，則將該個體識別為對醋酸格拉替雷(Glatiramer Acetate)之預測反應者：一或多個在組 2 位置處之 A 對偶基因，一或多個在組 3 位置處之 C 對偶基因，一或多個在組 4 位置處之 G 對偶基因，或一或多個在 kgp18432055、kgp279772、kgp3991733 或 kgp7242489 位置處之 T 對偶基因；及(iii)僅當該個體被識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者時才向該個體投與包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑的該醫藥組合物。

The present invention provides a method for treating a human subject afflicted with multiple sclerosis or a single clinical attack consistent with multiple sclerosis with a pharmaceutical composition comprising glatiramer acetate and a pharmaceutically acceptable carrier, comprising the steps of: (i) determining a genotype of the subject at a location corresponding to the location of one or more single nucleotide polymorphisms (SNPs) selected from the group consisting of: Group 1, (ii) identifying the subject as a predicted responder to glatiramer acetate if the genotype of the subject contains one or more A alleles at the location of Group 2, one or more C alleles at the location of Group 3, one or more G alleles at the location of Group 4, or one or more T alleles at the location of kgp18432055, kgp279772, kgp3991733 or kgp7242489; and (iii) administering the pharmaceutical composition comprising glatiramer acetate and a

pharmaceutically acceptable carrier to the subject only if the subject is identified as a predicted responder to glatiramer acetate.

指定代表圖：

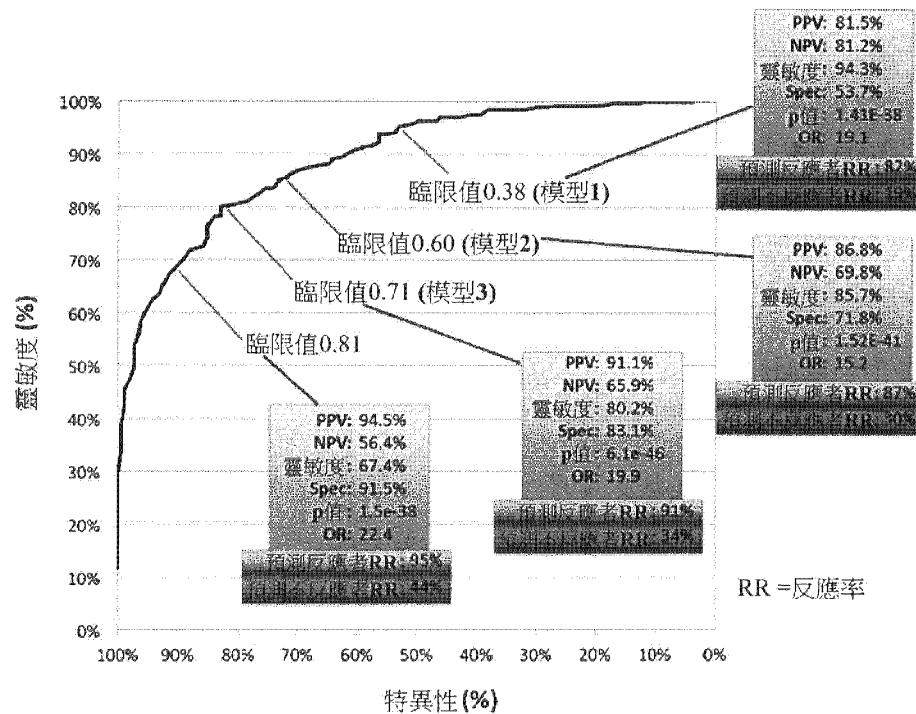


圖1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

對醋酸格拉替雷(GLATIRAMER ACETATE)之反應具預測性之基因標記

GENETIC MARKERS PREDICTIVE OF RESPONSE TO
GLATIRAMER ACETATE

● 在本申請案通篇中參考各種公開案。此等公開案之揭示內容特此以全文引用的方式併入本申請案中，以便更充分描述本發明所屬之目前先進技術。

【先前技術】

多發性硬化症

多發性硬化症(MS)是一種中樞神經系統(CNS)之慢性、使人衰弱的自體免疫疾病，其具有導致神經退化及失能的復發緩解型(RR)或進行性病程。在初次診斷時，RRMS為疾病(1)之最常見的形式，其特徵在於神經功能障礙之不可預測急性發作(復發)，繼之以不同的恢復及臨床穩定期。RRMS之絕大部分患者最終患有具有或不具有疊加復發之繼發性進行性(SP)疾病。約15%之患者自開始即患有其神經功能之持續退化；這一形式稱為原發性進行性(PP) MS。已經歷單一臨床事件(臨床上分離症候群或「CIS」)的患者及根據McDonald準則在後續磁共振成像(MRI)掃描上顯示病變傳播的患者亦視為具有復發性MS。

(2)

MS在全世界的盛行率顯著不同，其為在青少年中最常見的慢性神經失能之病因。(3、4)Anderson等人估計，在1990年美國約有

350,000個經醫師診斷的罹患MS的患者(大約每100,000人口中140個)。(5)據估計，在世界範圍內約有250萬個個體受影響。(6)一般而言，在世界範圍內已有MS盛行率及發病率增加的趨勢，但此趨勢之原因尚不完全清楚。(5)

當前治療方法由i)對症治療ii)用皮質類固醇治療急性復發及iii)旨在改質疾病之病程的治療組成。目前經批准之療法靶向該疾病之發炎過程。其中大多數視為充當免疫調節劑，但其作用機制尚未完全闡明。免疫抑制劑或細胞毒性劑亦用於在習知療法失敗之後的某些患者。若干藥物已經批准且在臨牀上確定為對於RR-MS之治療有效；包括BETASERON®、AVONEX®及REBIF®，其為細胞因子干擾素β(IFNB)之衍生物，其在MS中之作用機制大體上歸因於其免疫調節效應、拮抗促發炎反應及誘發抑制細胞。(7)其他經批准之用於治療MS的藥物包括米托蒽醌(Mitoxantrone)及那他珠單抗(Natalizumab)。

醋酸格拉替雷(Glatiramer Acetate)

醋酸格拉替雷(GA)為Copaxone®中之活性物質，其為經指示用於降低患有RRMS的患者之復發頻率的出售產品。其減小RR-MS之復發率及失能積聚之有效性與其他可用的免疫調節治療之有效性相當。(8、9、10)醋酸格拉替雷由含有四種天然存在之胺基酸：L-麩氨酸、L-丙氨酸、L-酪氨酸及L-離氨酸之合成多肽之醋酸鹽組成。醋酸格拉替雷之平均分子量在5,000與9,000道爾頓之間。在20 mg之每日標準劑量下，GA大體上耐受性良好，但對於該藥物之反應不同。在各種臨床試驗中，GA降低患有RR-MS的患者之復發率及失能進展。GA之治療效果係藉由來自各種臨床中心之磁共振成像(MRI)發現之結果支持(11)，但不存在對於GA治療之反應的經驗證之預測性生物標記。

GA之可能的初始作用模式與結合至MHC分子及隨之而來的與各種髓鞘抗原競爭以用於其呈現至T細胞相關聯。(12)其作用模式之另

一態樣為強力誘發據推測可遷移至大腦且導致當場旁觀者抑制之T輔助2 (Th2)型細胞。(13)已顯示，MS之GA治療導致對於GA特異性T細胞之誘發，該等T細胞具有回應於GA及交叉反應性髓鞘抗原兩者之優勢Th2表現型。(13、14)此外，GA特異性浸潤性細胞表現諸如IL-10及轉型生長因子- β (TGF- β)之抗炎性細胞因子連同大腦衍生神經營養因子(BDNF)之能力似乎與GA在EAE中之治療活性相關。(15、16、17)

使用GA之臨床經驗由自完成的及進行中的臨床試驗及自上市後經驗獲得之資訊組成。臨床方案包括對於用GA 20毫克/天治療之RRMS個體之三個雙盲的安慰劑對照研究。(18、19、20)與安慰劑相比，可見復發次數顯著降低。在最大的對照研究中，復發率自安慰劑下之1.98降低32%至GA 20 mg下之1.34。GA 20 mg在與RRMS有關的MRI參數上亦展示超出安慰劑之有益效應。展示了在9個月之治療中對於Gd-增強病變之中值累積次數之顯著效果(與在安慰劑下之17次病變相比，20毫克組中出現11次病變)。

使用GA之臨床方案亦包括一個對於慢性-進行性MS個體之雙盲研究，(21)一個對於原發性進行性患者之雙盲安慰劑對照研究，(22)一個對於CIS患者之雙盲安慰劑對照研究(23)及大量開放標記及體恤使用研究，其大部分針對RRMS。已在當前文獻中廣泛地綜述及公佈GA之臨床使用(24、25、26、27)。

美國專利第7,855,176號揭示藉由皮下注射0.5 ml在溶液中含有20 mg醋酸格拉替雷及20 mg甘露糖醇之水性醫藥溶液向罹患復發緩解型多發性硬化症(RRMS)之患者投與醋酸格拉替雷(34)。

美國專利申請公開案第US 2011-0046065 A1號揭示藉由在七天之時間段內三次皮下注射治療有效劑量之醋酸格拉替雷向罹患復發緩解型多發性硬化症之患者投與醋酸格拉替雷，每一次皮下注射之間至少間隔一天(35)。

藥物基因組學

藥物基因組學為使遺傳變異性與對藥物之生理反應相關聯之方法論。藥物遺傳學為藥物基因組學之子集且定義為「以與藥物反應相關的形式研究DNA序列中之變體」(ICH E15；www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129296.pdf)。藥物遺傳學關注與藥物代謝、藥物作用機制、疾病類型及副作用相關的在基因中之遺傳多形現象。藥物遺傳學為允許更個別化藥物療法之發展以獲得更有效且安全的治療之個人化醫學之基礎。

藥物遺傳學已變為許多藥物開發方案之核心組分，其用於解釋在臨床試驗中之個體中之藥物反應之變異性，用於解決未預期到之新出現的臨床問題，諸如不良事件，用於確定臨床試驗之適用性(預篩選)以最佳化試驗良率，用於開發與藥物連接的診斷測試來識別較可能或不太可能得益于治療或可能處於不良事件之風險中的患者，用於在藥物標記中提供資訊以引導醫師治療決策，用於更好地理解新穎及現存藥物之作用或代謝機制，且用於提供對於疾病機制之更好的理解。

通常，用以下兩種方法論方法中之任一者進行藥物遺傳學分析：候選基因研究技術，及全基因組關聯研究(Genome Wide Association Study，GWAS)。候選基因研究技術係基於在使用關於疾病之知識、藥物作用模式、藥物之毒理學或代謝經預選擇之候選基因中偵測多形現象。全基因組關聯研究(GWAS)使得能夠偵測跨越基因組之超過1 M (一百萬)種多形現象。當有關基因未知時使用此方法。亦可如在候選基因方法中每一基因分析用於GWAS之DNA陣列。

藥物遺傳研究

在MS患者中進行各種藥物遺傳研究。舉例而言，由Byun等人進行之全基因組關聯研究(36)關注極端臨床表現型以便最大化偵測對干

擾素- β 之反應者與非反應者之間的遺傳差異的能力。多分析方法偵測到在若干SNP與治療反應之間的顯著相關性。反應者與非反應者對於位於許多基因中之SNP具有顯著不同的基因型頻率，該等基因包括磷脂醯基醇蛋白聚糖5、膠原蛋白類型XXV $\alpha 1$ 、透明質酸蛋白聚糖連接蛋白質、鈣蛋白酶抑素及神經元PAS域蛋白質3。其他研究使用藥物遺傳分析以便表徵IFN反應者及非反應者之基因組概況及基因表現概況。

其他藥物遺傳研究分析與對醋酸格拉替雷之反應相關聯的遺傳背景。舉例而言，Fusco C等人(37)評估在HLA對偶基因與對GA之反應(N=83 RRMS)之間的可能關係。與健康對照物相比，在MS患者中DRB1*1501對偶基因頻率增加(10.8%相對於2.7%；p=0.001)。與非DRB1*1501載體中之39.4%相比且與全部研究群體中之50%相比，在DRB1*1501載體中反應率為81.8%。Grossman等人(38)在來自兩個臨床試驗同屬性群之DNA上於總共27種其他候選基因內基因分型了HLA-DRB1*1501及61個SNP。該研究未能揭露在HLA-DRB1*1501與對GA之反應之間的關聯性。該研究之結果揭示於以WO2006/116602公佈之國際申請案中(39)。

藥物遺傳學為允許更個別化藥物療法之發展以獲得更有效且安全的治療之個人化醫學之基礎。多發性硬化症為具有臨床異質性之複雜疾病。在罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之患者中，確定治療成功之可能性的能力將成為改良患者之治療管理之重要工具。隨著用於MS及CIS之治療選擇方案增加，能夠確定哪些人將有利地對治療且特定言之對GA作出反應之重要性已變得愈加顯著。

【發明內容】

獨立實施例

本發明提供一種用包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體的方法，其包含以下步驟：

(i)在對應於一或多個選自由以下各者組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型：kgp10090631、
kgp1009249、kgp10152733、kgp10224254、kgp10305127、
kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、kgp10412303、
kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、kgp10564659、
kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、kgp10620244、
kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、kgp10788130、
kgp10826273、kgp10910719、kgp10922969、kgp10948564、
kgp10967046、kgp10974833、kgp1098237、kgp11002881、
kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、kgp11206453、
kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11285862、
kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、kgp11453406、
kgp11467007、kgp11514107、kgp11543962、kgp11580695、
kgp11627530、kgp11633966、kgp11686146、kgp11702474、
kgp11711524、kgp11768533、kgp11804835、kgp11843177、
kgp12008955、kgp12083934、kgp12182745、kgp12230354、
kgp1224440、kgp12371757、kgp124162、kgp12426624、
kgp12557319、kgp1285441、kgp13161760、kgp1355977、
kgp1371881、kgp15390522、kgp1683448、kgp1688752、
kgp1699628、kgp1753445、kgp1779254、kgp1786079、
kgp18379774、kgp18432055、kgp18525257、kgp1912531、
kgp19568724、kgp20163979、kgp2023214、kgp2045074、
kgp20478926、kgp2092817、kgp21171930、kgp2245775、

kgp2262166 、 kgp22778566 、 kgp22793211 、 kgp22811918 、
kgp22823022 、 kgp2282938 、 kgp2299675 、 kgp23298674 、
kgp2356388 、 kgp23672937 、 kgp23737989 、 kgp2388352 、
kgp2391411 、 kgp24131116 、 kgp24415534 、 kgp2446153 、
kgp2451249 、 kgp2465184 、 kgp24729706 、 kgp24753470 、
kgp25191871 、 kgp25216186 、 kgp25543811 、 kgp25921291 、
kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、
kgp26528455 、 kgp26533576 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、
kgp270001 、 kgp2709692 、 kgp2715873 、 kgp27500525 、
kgp27571222 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp279772 、
kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28687699 、 kgp28817122 、
kgp2923815、kgp29367521、kgp293787、kgp2958113、kgp2959751、
kgp297178、kgp29794723、kgp30282494、kgp3048169、kgp304921、
kgp3182607、kgp3202939、kgp3205849、kgp3218351、kgp3267884、
kgp3276689、kgp337461、kgp3418770、kgp3450875、kgp345301、
kgp3477351、kgp3496814、kgp355027、kgp355723、kgp3593828、
kgp3598409、kgp3651767、kgp3669685、kgp3730395、kgp3812034、
kgp3854180、kgp3933330、kgp3951463、kgp3984567、kgp3991733、
kgp4011779、kgp4056892、kgp4096263、kgp4127859、kgp4155998、
kgp4162414、kgp4223880、kgp4346717、kgp4370912、kgp4418535、
kgp4420791、kgp4479467、kgp4524468、kgp4543470、kgp4559907、
kgp4573213、kgp4634875、kgp4705854、kgp4734301、kgp4755147、
kgp4812831、kgp4842590、kgp485316、kgp487328、kgp4898179、
kgp5002011、kgp5014707、kgp5017029、kgp5053636、kgp5068397、
kgp512180、kgp5144181、kgp5159037、kgp5216209、kgp5292386、
kgp5334779、kgp5388938、kgp5409955、kgp5440506、kgp5441587、

kgp5483926、kgp55646、kgp5564995、kgp5579170、kgp5680955、
kgp5869992、kgp5908616、kgp6023196、kgp6032617、kgp6038357、
kgp6076976、kgp6091119、kgp6127371、kgp61811、kgp6190988、
kgp6214351、kgp6228750、kgp6236949、kgp6469620、kgp6505544、
kgp6507761、kgp652534、kgp6539666、kgp6567154、kgp6599438、
kgp6603796、kgp6666134、kgp6700691、kgp6737096、kgp6768546、
kgp6772915、kgp6835138、kgp6959492、kgp6996560、kgp7059449、
kgp7063887、kgp7077322、kgp7092772、kgp7117398、kgp7121374、
kgp7178233、kgp7181058、kgp7186699、kgp7189498、kgp7242489、
kgp7331172、kgp7416024、kgp7481870、kgp7506434、kgp7521990、
kgp759150、kgp767200、kgp7714238、kgp7730397、kgp7747883、
kgp7792268、kgp7802182、kgp7804623、kgp7924485、kgp8030775、
kgp8036704、kgp8046214、kgp8106690、kgp8107491、kgp8110667、
kgp8169636、kgp8174785、kgp8178358、kgp8183049、kgp8192546、
kgp8200264、kgp8303520、kgp8335515、kgp8372910、kgp841428、
kgp8437961、kgp8440036、kgp85534、kgp8599417、kgp8602316、
kgp8615910、kgp8767692、kgp8777935、kgp8793915、kgp8796185、
kgp8817856、kgp8869954、kgp8990121、kgp9018750、kgp9071686、
kgp9078300、kgp9320791、kgp9354462、kgp9354820、kgp9368119、
kgp9410843、kgp9421884、kgp9450430、kgp9530088、kgp9551947、
kgp9601362、kgp9627338、kgp9627406、kgp9669946、kgp9699754、
kgp971582、kgp97310、kgp974569、kgp9795732、kgp9806386、
kgp9854133、kgp9884626、rs10049206、rs10124492、rs10125298、
rs10162089、rs10201643、rs10203396、rs10251797、rs10278591、
rs10489312、rs10492882、rs10498793、rs10501082、rs10510774、
rs10512340、rs1079303、rs10815160、rs10816302、rs10841322、

rs10841337、rs10954782、rs11002051、rs11022778、rs11029892、
rs11029907、rs11029928、rs11083404、rs11085044、rs11136970、
rs11147439、rs11192461、rs11192469、rs11559024、rs1157449、
rs11648129、rs11691553、rs12013377、rs12494712、rs12943140、
rs13002663、rs13394010、rs13415334、rs13419758、rs1380706、
rs1387768、rs1410779、rs1478682、rs1508102、rs1532365、
rs1544352、rs1545223、rs1579771、rs1604169、rs1621509、
rs1644418、rs16886004、rs16895510、rs16901784、rs16927077、
rs16930057、rs17029538、rs17224858、rs17238927、rs17329014、
rs17400875、rs17449018、rs17577980、rs17638791、rs1858973、
rs1886214、rs1894406、rs1894407、rs1894408、rs196295、
rs196341、rs196343、rs197523、rs1979992、rs1979993、rs2043136、
rs2058742、rs2071469、rs2071470、rs2071472、rs2074037、
rs2136408、rs2139612、rs2175121、rs2241883、rs2309760、
rs2325911、rs241435、rs241440、rs241442、rs241443、rs241444、
rs241445、rs241446、rs241447、rs241449、rs241451、rs241452、
rs241453、rs241454、rs241456、rs2453478、rs2598360、rs2621321、
rs2621323、rs2660214、rs2816838、rs2824070、rs2839117、
rs2845371、rs2857101、rs2857103、rs2857104、rs2926455、
rs2934491、rs3135388、rs3218328、rs343087、rs343092、
rs3767955、rs3792135、rs3799383、rs3803277、rs3815822、
rs3818675、rs3829539、rs3885907、rs3899755、rs4075692、
rs4143493、rs419132、rs423239、rs4254166、rs4356336、
rs4360791、rs4449139、rs4584668、rs4669694、rs4709792、
rs4738738、rs4769060、rs4780822、rs4782279、rs4822644、
rs484482、rs4894701、rs5024722、rs502530、rs543122、rs6032205、

rs6032209 、 rs6110157 、 rs623011 、 rs6497396 、 rs6535882 、
 rs6687976 、 rs6718758 、 rs6835202 、 rs6840089 、 rs6845927 、
 rs6895094 、 rs6899068 、 rs7020402 、 rs7024953 、 rs7028906 、
 rs7029123 、 rs7062312 、 rs714342 、 rs7187976 、 rs7191155 、
 rs720176 、 rs7217872 、 rs7228827 、 rs7348267 、 rs7496451 、
 rs7524868 、 rs7563131 、 rs7579987 、 rs759458 、 rs7666442 、
 rs7670525 、 rs7672014 、 rs7677801 、 rs7725112 、 rs7844274 、 rs7850 、
 rs7860748 、 rs7862565 、 rs7864679 、 rs7928078 、 rs7948420 、
 rs8035826 、 rs8050872 、 rs8053136 、 rs8055485 、 rs823829 、
 rs858341 、 rs9315047 、 rs931570 、 rs9346979 、 rs9376361 、
 rs9393727 、 rs9501224 、 rs9508832 、 rs950928 、 rs9579566 、
 rs9597498 、 rs9670531 、 rs9671124 、 rs9671182 、 rs9817308 、
 rs9834010 、 rs9876830 、 rs9913349 、 rs9931167 及 rs9931211 (以下稱作組1)，

(ii)若個體之基因型含有以下各者，則將個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

一或多個在以下位置處之 A 對偶基因： kgp10152733 、
 kgp10224254 、 kgp10305127 、 kgp10351364 、 kgp10372946 、
 kgp10404633 、 kgp10564659 、 kgp10591989 、 kgp10594414 、
 kgp10619195 、 kgp10620244 、 kgp10633631 、 kgp10974833 、
 kgp11002881 、 kgp11285862 、 kgp11328629 、 kgp11407560 、
 kgp11514107 、 kgp11627530 、 kgp11702474 、 kgp11711524 、
 kgp11768533 、 kgp11804835 、 kgp12083934 、 kgp12182745 、
 kgp12230354 、 kgp1224440 、 kgp124162 、 kgp12557319 、
 kgp1371881 、 kgp1699628 、 kgp1753445 、 kgp1779254 、 kgp1786079 、
 kgp18379774 、 kgp18525257 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、

kgp20478926 、 kgp21171930 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、
kgp2465184 、 kgp24753470 、 kgp25191871 、 kgp25216186 、
kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26533576 、 kgp27500525 、
kgp27571222 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28817122 、
kgp2958113 、 kgp29794723 、 kgp30282494 、 kgp304921 、
kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3276689 、 kgp337461 、 kgp345301 、
kgp355027 、 kgp355723 、 kgp3593828 、 kgp3812034 、 kgp3951463 、
kgp4162414 、 kgp4223880 、 kgp4418535 、 kgp4543470 、 kgp4573213 、
kgp4634875 、 kgp4755147 、 kgp4842590 、 kgp485316 、 kgp5068397 、
kgp5334779 、 kgp5483926 、 kgp5564995 、 kgp5869992 、 kgp5908616 、
kgp6032617 、 kgp6038357 、 kgp6076976 、 kgp6091119 、 kgp6127371 、
kgp61811 、 kgp6214351 、 kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、
kgp6505544 、 kgp6507761 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、 kgp6772915 、
kgp6959492 、 kgp7077322 、 kgp7117398 、 kgp7178233 、 kgp7186699 、
kgp7506434 、 kgp759150 、 kgp7730397 、 kgp7802182 、 kgp7804623 、
kgp7924485 、 kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、
kgp8110667 、 kgp8178358 、 kgp8200264 、 kgp8372910 、 kgp841428 、
kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8793915 、 kgp8796185 、 kgp8990121 、
kgp9018750 、 kgp9354462 、 kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9450430 、
kgp9530088 、 kgp9627338 、 kgp9669946 、 kgp97310 、 kgp974569 、
kgp9806386 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、 rs10125298 、
rs10162089 、 rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、
rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、
rs10815160 、 rs10816302 、 rs10841337 、 rs11029892 、 rs11029928 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs11648129 、 rs12013377 、 rs13394010 、
rs13415334 、 rs1478682 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1604169 、

rs1621509、rs1644418、rs17029538、rs17400875、rs17449018、
rs17577980、rs1858973、rs1894406、rs1894407、rs197523、
rs2058742、rs2071469、rs2071472、rs2139612、rs2241883、
rs2309760、rs241440、rs241442、rs241444、rs241445、rs241446、
rs241449、rs241453、rs241456、rs2453478、rs2660214、rs2824070、
rs2845371、rs2857103、rs2926455、rs343087、rs343092、
rs3767955、rs3792135、rs3829539、rs3899755、rs4075692、
rs4143493、rs423239、rs4254166、rs4356336、rs4584668、
rs4780822、rs4782279、rs5024722、rs6032209、rs6110157、
rs623011、rs6497396、rs6845927、rs6895094、rs6899068、
rs7024953、rs7028906、rs7029123、rs7062312、rs7187976、
rs7191155、rs720176、rs7228827、rs7496451、rs7563131、
rs759458、rs7666442、rs7670525、rs7677801、rs7725112、rs7850、
rs7862565、rs7948420、rs8035826、rs8053136、rs8055485、
rs823829、rs9315047、rs9501224、rs9508832、rs950928、
rs9597498、rs9670531、rs9671124、rs9817308、rs9834010、
rs9876830或rs9931211(以下稱作組2)，

一或多個在以下位置處之C對偶基因：kgp10910719、
kgp11077373、kgp11453406、kgp12426624、kgp2045074、
kgp22811918、kgp23298674、kgp2709692、kgp28687699、
kgp3496814、kgp3669685、kgp3730395、kgp4056892、kgp4370912、
kgp5053636、kgp5216209、kgp5292386、kgp6023196、kgp652534、
kgp7059449、kgp7189498、kgp7521990、kgp7792268、kgp8303520、
kgp9320791、kgp9795732、rs10201643、rs11022778、rs11136970、
rs11147439、rs11691553、rs1579771、rs16901784、rs2136408、
rs2325911、rs241443、rs2857104、rs3803277、rs3885907、

rs4738738 、 rs4894701 、 rs502530 、 rs6032205 、 rs6687976 、
rs6718758 、 rs6835202 、 rs714342 、 rs7524868 、 rs7844274 、 rs9393727
或 rs9671182 (以下稱作組 3) ,

一或多個在以下位置處之 G 對偶基因 : kgp10090631 、
kgp1009249 、 kgp10412303 、 kgp10523170 、 kgp1054273 、
kgp10558725 、 kgp10632945 、 kgp10679353 、 kgp10788130 、
kgp10826273 、 kgp10922969 、 kgp10948564 、 kgp10967046 、
kgp1098237 、 kgp11010680 、 kgp11141512 、 kgp11206453 、
kgp11210903 、 kgp1124492 、 kgp11281589 、 kgp11356379 、
kgp11467007 、 kgp11543962 、 kgp11580695 、 kgp11633966 、
kgp11686146 、 kgp11843177 、 kgp12008955 、 kgp12371757 、
kgp1285441 、 kgp13161760 、 kgp1355977 、 kgp15390522 、
kgp1683448 、 kgp1688752 、 kgp1912531 、 kgp19568724 、
kgp2092817 、 kgp2245775 、 kgp22793211 、 kgp22823022 、
kgp2282938 、 kgp2299675 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、
kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、
kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp24729706 、
kgp25543811 、 kgp25921291 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、
kgp26528455 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、 kgp270001 、
kgp2715873 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp2923815 、
kgp29367521 、 kgp293787 、 kgp2959751 、 kgp297178 、 kgp3048169 、
kgp3182607 、 kgp3202939 、 kgp3267884 、 kgp3418770 、 kgp3450875 、
kgp3477351 、 kgp3598409 、 kgp3651767 、 kgp3854180 、 kgp3933330 、
kgp3984567 、 kgp4011779 、 kgp4096263 、 kgp4127859 、 kgp4155998 、
kgp4346717 、 kgp4420791 、 kgp4479467 、 kgp4524468 、 kgp4559907 、
kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4812831 、 kgp487328 、 kgp4898179 、

kgp5002011、kgp5014707、kgp5017029、kgp512180、kgp5144181、
kgp5159037、kgp5388938、kgp5409955、kgp5440506、kgp5441587、
kgp55646、kgp5579170、kgp5680955、kgp6190988、kgp6539666、
kgp6567154、kgp6599438、kgp6603796、kgp6737096、kgp6768546、
kgp6835138、kgp6996560、kgp7063887、kgp7092772、kgp7121374、
kgp7181058、kgp7331172、kgp7416024、kgp7481870、kgp767200、
kgp7714238、kgp7747883、kgp8107491、kgp8169636、kgp8174785、
kgp8183049、kgp8192546、kgp8335515、kgp8437961、kgp8440036、
kgp85534、kgp8599417、kgp8767692、kgp8777935、kgp8817856、
kgp8869954、kgp9071686、kgp9078300、kgp9354820、kgp9421884、
kgp9551947、kgp9601362、kgp9627406、kgp9699754、kgp971582、
kgp9854133、rs1079303、rs10841322、rs10954782、rs11002051、
rs11029907、rs11083404、rs11085044、rs11192461、rs1157449、
rs12494712、rs12943140、rs13002663、rs13419758、rs1380706、
rs1387768、rs1410779、rs1508102、rs1532365、rs16886004、
rs16895510、rs16927077、rs16930057、rs17224858、rs17238927、
rs17329014、rs17638791、rs1886214、rs1894408、rs196295、
rs196341、rs196343、rs1979992、rs1979993、rs2043136、
rs2071470、rs2074037、rs2175121、rs241435、rs241447、rs241451、
rs241452、rs241454、rs2598360、rs2621321、rs2621323、
rs2816838、rs2839117、rs2857101、rs2934491、rs3135388、
rs3218328、rs3799383、rs3815822、rs3818675、rs419132、
rs4360791、rs4449139、rs4669694、rs4709792、rs4769060、
rs4822644、rs484482、rs543122、rs6535882、rs6840089、
rs7020402、rs7217872、rs7348267、rs7579987、rs7672014、
rs7860748、rs7864679、rs7928078、rs8050872、rs858341、

rs931570、rs9346979、rs9376361、rs9579566、rs9913349或rs9931167
(以下稱作組4)，或

一或多個在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或
kgp7242489位置處之T對偶基因；及

(iii)僅當個體被識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者時才向該個體投與包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

本發明亦提供一種將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者之方法，該方法包含在對應於一或多個選自由組1組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，及若個體之基因型含有以下各者，則將人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

一或多個在組2位置處之A對偶基因，

一或多個在組3位置處之C對偶基因，

一或多個在組4位置處之G對偶基因，或

一或多個在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或
kgp7242489位置處之T對偶基因，

或若個體之基因型符合以下情形，則將人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測不反應者：

不含在組2位置處之A對偶基因，

不含在組3位置處之C對偶基因，

不含在組4位置處之G對偶基因，或

不含在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或kgp7242489位
置處之T對偶基因。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者

或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含至少一個對選自由組1組成之群的SNP之位置具有特異性之探針。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含至少一對經設計以擴增包括選自由組1組成之群的SNP之位置的DNA片段之PCR引子。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含用於進行選自由以下各者組成之群的方法的試劑：限制性片段長度多形現象(restriction fragment length polymorphism，RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(single strand conformation polymorphism analysis，SSCP)、錯配化學裂解法(chemical cleavage of mismatch，CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(gene chip and denaturing high performance liquid chromatography，DHPLC)以用於在對應於至少一個選自由組1組成之群的SNP之位置的位置處判定個體之基因型。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個選自由組1組成之群的SNP之位置的位置處判定個體之基因型。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含

a)至少一個對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

b)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子；

c)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子，及至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

d)用於進行選自由以下各者組成之群之方法的試劑：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)以用於判定至少一個SNP之特性；或

e)用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個SNP之位置的位置處判定基因型，
其中該至少一個SNP係選自由組1組成之群。

本發明亦提供一種探針，其用於識別對應於選自由以下各者組成之群之SNP之位置的位置之基因型：kgp10090631、kgp1009249、
kgp10148554、kgp10152733、kgp10215554、kgp10224254、
kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、
kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、
kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、
kgp10620244、kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、
kgp10762962、kgp10788130、kgp10826273、kgp10836214、
kgp10910719、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、
kgp10974833、kgp1098237、kgp10989246、kgp11002881、
kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、kgp11206453、
kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11285862、
kgp11285883、kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、
kgp11453406、kgp11467007、kgp11514107、kgp11543962、

kgp11580695 、 kgp11604017 、 kgp11627530 、 kgp11633966 、
kgp11686146 、 kgp11702474 、 kgp11711524 、 kgp11755256 、
kgp11768533 、 kgp11804835 、 kgp11843177 、 kgp12008955 、
kgp12083934 、 kgp1211163 、 kgp12182745 、 kgp12230354 、
kgp1224440 、 kgp12253568 、 kgp12371757 、 kgp124162 、
kgp12426624 、 kgp12557319 、 kgp12562255 、 kgp1285441 、
kgp13161760 、 kgp1355977 、 kgp1371881 、 kgp1432800 、
kgp15390522 、 kgp1682126 、 kgp1683448 、 kgp1688752 、
kgp1699628 、 kgp1753445 、 kgp1758575 、 kgp1779254 、 kgp1786079 、
kgp18379774 、 kgp18432055 、 kgp18525257 、 kgp1912531 、
kgp19568724 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、 kgp2045074 、
kgp20478926 、 kgp2092817 、 kgp21171930 、 kgp2176915 、
kgp2245775 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、 kgp22793211 、
kgp22811918 、 kgp22823022 、 kgp2282938 、 kgp22839559 、
kgp2299675 、 kgp23298674 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、
kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、
kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp24521552 、
kgp2465184 、 kgp24729706 、 kgp24753470 、 kgp25191871 、
kgp25216186 、 kgp25543811 、 kgp25921291 、 kgp25952891 、
kgp26026546 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、 kgp26528455 、
kgp26533576 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、 kgp270001 、
kgp2709692 、 kgp2715873 、 kgp27500525 、 kgp27571222 、
kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp279772 、 kgp28532436 、
kgp28586329 、 kgp28687699 、 kgp2877482 、 kgp28817122 、
kgp2920925 、 kgp2923815 、 kgp29367521 、 kgp293787 、 kgp2958113 、
kgp2959751 、 kgp297178 、 kgp29794723 、 kgp2993366 、

kgp30282494、kgp3048169、kgp304921、kgp3182607、kgp3188、
kgp3202939、kgp3205849、kgp3218351、kgp3267884、kgp3276689、
kgp3287349、kgp337461、kgp3418770、kgp3420309、kgp3450875、
kgp345301、kgp3477351、kgp3488270、kgp3496814、kgp355027、
kgp355723、kgp3593828、kgp3598409、kgp3598966、kgp3624014、
kgp3651767、kgp3669685、kgp3697615、kgp3730395、kgp3812034、
kgp3854180、kgp3933330、kgp394638、kgp3951463、kgp3984567、
kgp3991733、kgp4011779、kgp4037661、kgp4056892、kgp4096263、
kgp4127859、kgp4137144、kgp4155998、kgp4162414、kgp4223880、
kgp433351、kgp4346717、kgp4370912、kgp4418535、kgp4420791、
kgp4456934、kgp4479467、kgp4524468、kgp4543470、kgp4559907、
kgp4573213、kgp4575797、kgp4591145、kgp4634875、kgp4705854、
kgp4734301、kgp4755147、kgp4812831、kgp4842590、kgp485316、
kgp487328、kgp4892427、kgp4898179、kgp4970670、kgp4985243、
kgp5002011、kgp5014707、kgp5017029、kgp5053636、kgp5068397、
kgp512180、kgp5144181、kgp5159037、kgp5216209、kgp5252824、
kgp5292386、kgp5326762、kgp5334779、kgp5388938、kgp5409955、
kgp541892、kgp5440506、kgp5441587、kgp5483926、kgp55646、
kgp5564995、kgp5579170、kgp5680955、kgp5691690、kgp5747456、
kgp5869992、kgp5894351、kgp5908616、kgp5924341、kgp5949515、
kgp6023196、kgp6032617、kgp6038357、kgp6042557、kgp6076976、
kgp6081880、kgp6091119、kgp6127371、kgp61811、kgp6190988、
kgp6194428、kgp6213972、kgp6214351、kgp6228750、kgp6236949、
kgp625941、kgp6301155、kgp6429231、kgp6469620、kgp6505544、
kgp6507761、kgp652534、kgp6539666、kgp6567154、kgp6599438、
kgp6603796、kgp6666134、kgp6700691、kgp6737096、kgp6768546、



kgp6772915、kgp6828277、kgp6835138、kgp6889327、kgp6959492、
kgp6990559、kgp6996560、kgp7006201、kgp7059449、kgp7063887、
kgp7077322、kgp7092772、kgp7117398、kgp7121374、kgp7151153、
kgp7161038、kgp7178233、kgp7181058、kgp7186699、kgp7189498、
kgp7242489、kgp7331172、kgp7416024、kgp7481870、kgp7506434、
kgp7521990、kgp759150、kgp7653470、kgp767200、kgp7714238、
kgp7730397、kgp7747883、kgp7778345、kgp7792268、kgp7802182、
kgp7804623、kgp7924485、kgp7932108、kgp8030775、kgp8036704、
kgp8046214、kgp8106690、kgp8107491、kgp8110667、kgp8145845、
kgp8169636、kgp8174785、kgp8178358、kgp8183049、kgp8192546、
kgp8200264、kgp8303520、kgp8335515、kgp8372910、kgp841428、
kgp8437961、kgp8440036、kgp85534、kgp8599417、kgp8602316、
kgp8615910、kgp8644305、kgp8767692、kgp8777935、kgp8793915、
kgp8796185、kgp8817856、kgp8847137、kgp8869954、kgp8990121、
kgp9018750、kgp9071686、kgp9078300、kgp9143704、kgp9320791、
kgp9354462、kgp9354820、kgp9368119、kgp9409440、kgp9410843、
kgp9421884、kgp9450430、kgp9530088、kgp9551947、kgp956070、
kgp9601362、kgp9627338、kgp9627406、kgp9669946、kgp9699754、
kgp971582、kgp97310、kgp974569、kgp9795732、kgp9806386、
kgp9854133、kgp9884.626、kgp9909702、kgp9927782、
P1_M_061510_11_106_M、P1_M_061510_18_342_P、P1_M_061510_6_159_P、
rs10038844、rs10049206、rs10124492、rs10125298、rs10162089、
rs10201643、rs10203396、rs10251797、rs1026894、rs10278591、
rs10489312、rs10492882、rs10495115、rs10498793、rs10501082、
rs10510774、rs10512340、rs1079303、rs10815160、rs10816302、
rs10841322、rs10841337、rs10954782、rs11002051、rs11022778、

rs11029892、rs11029907、rs11029928、rs11083404、rs11085044、
rs11136970、rs11147439、rs11192461、rs11192469、rs11559024、
rs11562998、rs11563025、rs1157449、rs11648129、rs11691553、
rs11750747、rs11947777、rs12013377、rs12043743、rs12233980、
rs12341716、rs12472695、rs12494712、rs12881439、rs12943140、
rs13002663、rs13168893、rs13386874、rs13394010、rs13415334、
rs13419758、rs1357718、rs1380706、rs1387768、rs1393037、
rs1393040、rs1397481、rs1410779、rs1474226、rs1478682、
rs1508102、rs1508515、rs1532365、rs1534647、rs1544352、
rs1545223、rs1579771、rs1604169、rs1621509、rs1644418、
rs16846161、rs16886004、rs16895510、rs16901784、rs16927077、
rs16930057、rs17029538、rs1715441、rs17187123、rs17224858、
rs17238927、rs17245674、rs17329014、rs17400875、rs17419416、
rs17449018、rs17577980、rs17638791、rs1793174、rs1858973、
rs1883448、rs1886214、rs1894406、rs1894407、rs1894408、
rs1905248、rs196295、rs196341、rs196343、rs197523、rs1979992、
rs1979993、rs2043136、rs2058742、rs2071469、rs2071470、
rs2071472、rs2074037、rs209568、rs2136408、rs2139612、
rs2175121、rs2241883、rs2309760、rs2325911、rs2354380、
rs241435、rs241440、rs241442、rs241443、rs241444、rs241445、
rs241446、rs241447、rs241449、rs241451、rs241452、rs241453、
rs241454、rs241456、rs2453478、rs2598360、rs2618065、
rs2621321、rs2621323、rs263247、rs2660214、rs2662、rs2816838、
rs2824070、rs2839117、rs2845371、rs2857101、rs2857103、
rs2857104、rs28993969、rs2926455、rs2934491、rs3135388、
rs3218328、rs343087、rs343092、rs34647183、rs35615951、

rs3767955 、 rs3768769 、 rs3792135 、 rs3799383 、 rs3803277 、
rs3815822 、 rs3818675 、 rs3829539 、 rs3847233 、 rs3858034 、
rs3858035 、 rs3858036 、 rs3858038 、 rs3885907 、 rs3894712 、
rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、 rs419132 、 rs423239 、
rs4254166 、 rs4356336 、 rs4360791 、 rs4449139 、 rs4584668 、
rs4669694 、 rs4709792 、 rs4738738 、 rs4740708 、 rs4769060 、
rs4780822 、 rs4782279 、 rs4797764 、 rs4822644 、 rs484482 、
rs4894701 、 rs4978567 、 rs5024722 、 rs502530 、 rs528065 、 rs543122 、
rs6032205 、 rs6032209 、 rs6110157 、 rs623011 、 rs6459418 、
rs6497396 、 rs6535882 、 rs6577395 、 rs6687976 、 rs6718758 、
rs6811337 、 rs6835202 、 rs6840089 、 rs6845927 、 rs6895094 、
rs6899068 、 rs7020402 、 rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、
rs7062312 、 rs7119480 、 rs7123506 、 rs714342 、 rs7187976 、
rs7191155 、 rs720176 、 rs7217872 、 rs7228827 、 rs7231366 、
rs7348267 、 rs7496451 、 rs7524868 、 rs7563131 、 rs7579987 、
rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、 rs7672014 、 rs7677801 、
rs7680970 、 rs7684006 、 rs7696391 、 rs7698655 、 rs7725112 、
rs7819949 、 rs7844274 、 rs7846783 、 rs7850 、 rs7860748 、 rs7862565 、
rs7864679 、 rs7928078 、 rs7948420 、 rs7949751 、 rs7961005 、
rs8000689 、 rs8018807 、 rs8035826 、 rs8050872 、 rs8053136 、
rs8055485 、 rs823829 、 rs858341 、 rs9315047 、 rs931570 、 rs9346979 、
rs9376361 、 rs9393727 、 rs9501224 、 rs9508832 、 rs950928 、
rs9579566 、 rs9597498 、 rs961090 、 rs9670531 、 rs9671124 、
rs9671182 、 rs967616 、 rs9817308 、 rs9834010 、 rs9876830 、
rs9913349 、 rs9931167 、 rs9931211 、 rs9948620 及 rs9953274 (以下稱作
組5)。

本發明亦提供用於治療罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體的醋酸格拉替雷或包含醋酸格拉替雷之醫藥組合物，該人類個體藉由以下被識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

a)在對應於一或多個選自由組1組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，及

b)若個體之基因型包含以下各者，則將個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

- 一或多個在組2位置處之A對偶基因，
- 一或多個在組3位置處之C對偶基因，
- 一或多個在組4位置處之G對偶基因，或
- 一或多個在 kgp18432055 、 kgp279772 、 kgp3991733 或 kgp7242489 位置處之T對偶基因。

本發明亦提供一種判定人類個體之基因型的方法，其包含識別人類個體之基因型是否含有

- 一或多個在組2位置處之A對偶基因，
- 一或多個在組3位置處之C對偶基因，
- 一或多個在組4位置處之G對偶基因，或
- 一或多個在 kgp18432055 、 kgp279772 、 kgp3991733 或 kgp7242489 位置處之T對偶基因。

本發明亦提供一種識別罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之經預測具有較慢疾病進展病程之人類個體的方法，其包含以下步驟：

(i)在對應於一或多個選自由以下各者組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型： kgp10148554 、 kgp10215554 、 kgp10762962 、 kgp10836214 、 kgp10989246 、

kgp11285883 、 kgp11604017 、 kgp11755256 、 kgp1211163 、
kgp12253568 、 kgp12562255 、 kgp1432800 、 kgp1682126 、
kgp1758575 、 kgp2176915 、 kgp22839559 、 kgp24521552 、
kgp2877482 、 kgp2920925 、 kgp2993366 、 kgp3188 、 kgp3287349 、
kgp3420309 、 kgp3488270 、 kgp3598966 、 kgp3624014 、 kgp3697615 、
kgp394638 、 kgp4037661 、 kgp4137144 、 kgp433351 、 kgp4456934 、
kgp4575797 、 kgp4591145 、 kgp4892427 、 kgp4970670 、 kgp4985243 、
kgp5252824 、 kgp5326762 、 kgp541892 、 kgp5691690 、 kgp5747456 、
kgp5894351 、 kgp5924341 、 kgp5949515 、 kgp6042557 、 kgp6081880 、
kgp6194428 、 kgp6213972 、 kgp625941 、 kgp6301155 、 kgp6429231 、
kgp6828277 、 kgp6889327 、 kgp6990559 、 kgp7006201 、 kgp7151153 、
kgp7161038 、 kgp7653470 、 kgp7778345 、 kgp7932108 、 kgp8145845 、
kgp8644305 、 kgp8847137 、 kgp9143704 、 kgp9409440 、 kgp956070 、
kgp9909702 、 kgp9927782 、 rs10038844 、 rs1026894 、 rs10495115 、
rs11562998 、 rs11563025 、 rs11750747 、 rs11947777 、 rs12043743 、
rs12233980 、 rs12341716 、 rs12472695 、 rs12881439 、 rs13168893 、
rs13386874 、 rs1357718 、 rs1393037 、 rs1393040 、 rs1397481 、
rs1474226 、 rs1508515 、 rs1534647 、 rs16846161 、 rs1715441 、
rs17187123 、 rs17245674 、 rs17419416 、 rs1793174 、 rs1883448 、
rs1905248 、 rs209568 、 rs2354380 、 rs2618065 、 rs263247 、 rs2662 、
rs28993969 、 rs34647183 、 rs35615951 、 rs3768769 、 rs3847233 、
rs3858034 、 rs3858035 、 rs3858036 、 rs3858038 、 rs3894712 、
rs4740708 、 rs4797764 、 rs4978567 、 rs528065 、 rs6459418 、
rs6577395 、 rs6811337 、 rs7119480 、 rs7123506 、 rs7231366 、
rs7680970 、 rs7684006 、 rs7696391 、 rs7698655 、 rs7819949 、
rs7846783 、 rs7949751 、 rs7961005 、 rs8000689 、 rs8018807 、

rs961090、rs967616、rs9948620及rs9953274(以下稱作組6)，及

(ii)若個體之基因型包含以下各者，則將個體識別為具有較慢疾病進展病程：

一或多個在以下位置處之A對偶基因：kgp10762962、
kgp11285883、kgp11604017、kgp1211163、kgp12253568、
kgp12562255、kgp2176915、kgp24521552、kgp2877482、
kgp2993366、kgp3188、kgp3624014、kgp394638、kgp4037661、
kgp433351、kgp4456934、kgp4575797、kgp4591145、kgp4892427、
kgp4970670、kgp4985243、kgp5252824、kgp5326762、kgp541892、
kgp5747456、kgp5894351、kgp6042557、kgp6081880、kgp6194428、
kgp6429231、kgp7006201、kgp7151153、kgp7161038、kgp7653470、
kgp8145845、kgp8644305、kgp9143704、kgp9409440、kgp9909702、
kgp9927782、rs10038844、rs10495115、rs11750747、rs12341716、
rs12881439、rs13168893、rs1393040、rs1474226、rs1534647、
rs1715441、rs17187123、rs17245674、rs17419416、rs1793174、
rs1883448、rs1905248、rs263247、rs34647183、rs35615951、
rs3847233、rs3858038、rs4740708、rs528065、rs6459418、
rs6577395、rs6811337、rs7680970、rs7684006、rs7698655、
rs7961005、rs8018807、rs9948620或rs9953274(以下稱作組7)，

一或多個在kgp10836214、kgp1432800、kgp22839559、
kgp6301155、kgp6828277、rs2354380、rs2662、rs3858035、
rs3894712、rs4797764或rs7696391(以下稱作組8)位置處之C對偶基
因，

一或多個在以下位置處之G對偶基因：kgp10148554、
kgp10215554、kgp10989246、kgp11755256、kgp1682126、
kgp1758575、kgp2920925、kgp3287349、kgp3420309、kgp3488270、

kgp3598966、kgp3697615、kgp4137144、kgp5691690、kgp5924341、kgp5949515、kgp6213972、kgp625941、kgp6889327、kgp6990559、kgp7778345、kgp7932108、kgp8847137、kgp956070、rs1026894、rs11562998、rs11563025、rs11947777、rs12233980、rs12472695、rs13386874、rs1357718、rs1393037、rs1397481、rs1508515、rs16846161、rs209568、rs2618065、rs28993969、rs3768769、rs3858034、rs3858036、rs4978567、rs7119480、rs7123506、rs7231366、rs7819949、rs7846783、rs7949751、rs8000689、rs961090或rs967616(以下稱作組9)，或

一或多個在rs12043743位置處之T對偶基因。

本發明亦提供一種識別罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之經預測具有較慢疾病進展病程之人類個體的套組，該套組包含

a)至少一個對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

b)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子；

c)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子，及至少一個對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

d)用於進行選自由以下各者組成之群之方法的試劑：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)以用於判定至少一個SNP之特性；或

e)用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個SNP之位置的位置處判定基因型，

其中該至少一個SNP係選自由組6組成之群。

【圖式簡單說明】

圖1.圖1顯示用於最佳化測試臨限值之接收器工作特徵。

圖2.圖2藉由預測性測試臨限值顯示預測反應者(綠色線)之反應率及預測不反應者(紅色線)之反應率。

圖3.圖3藉由預測性測試臨限值顯示預測反應者之總百分比。

圖4.圖4顯示不同測試臨限值在測試區分案例及對照物之能力中之卡方P值(-Log P值)。0.71之臨限值表明最顯著的p值。

圖5.圖5顯示預測反應者(左圖)及預測不反應者(右圖)之如藉由模型(模型3，臨限值0.71)所預測之對醋酸格拉替雷之總反應。

圖6.圖6顯示GALA及FORTE患者係藉由清晰定義之反應經分級。
高反應：改良的ARR (ARR變化<(-1)，在研究期間相對於之前2年)。
低反應：無變化或ARR惡化 (ARR變化≥0，在研究期間相對於之前2年)。

圖7.圖7顯示用於GALA及FORTE同屬性群之預測性模型構建。

圖8.圖8顯示基於預測性模型(11個SNP及2個臨床變數)，Gala及FORTE同屬性群之所有基因分型患者之值的演算法及計算。

圖9.圖9基於預測性模型中之11個SNP，但不包括臨床變數，且使用在歸類為「預測反應者」之群體之約30%之臨限值，對Gala及FORTE同屬性群之所有基因分型患者之值的演算法及計算。

【實施方式】

本發明之實施例

本發明提供一種用包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體的方法，其包含以下步驟：

(i) 在對應於一或多個選自由組1組成之群的單核苷酸多形現象

(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，

(ii)若個體之基因型含有以下各者，則將個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

- 一或多個在組2位置處之A對偶基因，
- 一或多個在組3位置處之C對偶基因，
- 一或多個在組4位置處之G對偶基因或
- 一或多個在 kgp18432055 、 kgp279772 、 kgp3991733 或 kgp7242489 位置處之T對偶基因；及

(iii)僅當個體被識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者時才向該個體投與包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物。

在一些實施例中，步驟(i)進一步包含在對應於一或多個選自由 rs10988087 、 rs1573706 、 rs17575455 、 rs2487896 、 rs3135391 、 rs6097801 及 rs947603 組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，且其中步驟(ii)進一步包含：若個體之基因型含有一或多個在 rs10988087 位置處之 A 對偶基因、一或多個在 rs17575455 位置處之 C 對偶基因或一或多個在 rs1573706 、 rs2487896 、 rs3135391 、 rs6097801 或 rs947603 位置處之 G 對偶基因，則將個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者。

在一些實施例中，投與包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物包含在七天之時間段內向人類個體投與該醫藥組合物之三次皮下注射，每一次皮下注射之間至少間隔一天。

在一些實施例中，醫藥組合物為單位劑量之包含 40 mg 醋酸格拉替雷之 1 ml 水溶液。

在一些實施例中，醫藥組合物為單位劑量之包含 20 mg 醋酸格拉替雷之 1 ml 水溶液。

在一些實施例中，醫藥組合物為單位劑量之包含 20 mg 醋酸格拉

替雷之0.5 ml水溶液。

在一些實施例中，包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物係以單一療法之形式投與。

在一些實施例中，包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物係與至少一種其他多發性硬化症藥物組合投與。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的方法，該方法包含在對應於一或多個選自由組1組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，及

若個體之基因型含有以下各者，則將人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

- 一或多個在組2位置處之A對偶基因，
- 一或多個在組3位置處之C對偶基因，
- 一或多個在組4位置處之G對偶基因，或
- 一或多個在 kgp18432055 、 kgp279772 、 kgp3991733 或 kgp7242489 位置處之T對偶基因，

或若個體之基因型符合以下情形，則將人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測不反應者：

- 不含在組2位置處之A對偶基因，
- 不含在組3位置處之C對偶基因，
- 不含在組4位置處之G對偶基因，或
- 不含在 kgp18432055 、 kgp279772 、 kgp3991733 或 kgp7242489 位置處之T對偶基因。

在一些實施例中，方法進一步包含在對應於一或多個選自由 rs10988087 、 rs1573706 、 rs17575455 、 rs2487896 、 rs3135391 、

rs5097801及rs947603組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，及

若個體之基因型含有一或多個在rs10988087位置處之A對偶基因、一或多個在rs17575455位置處之C對偶基因或一或多個在rs1573706、rs2487896、rs3135391、rs6097801或rs947603位置處之G對偶基因，則將人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者，或

若個體之基因型不含有在rs10988087位置處之A對偶基因、在rs17575455位置處之C對偶基因或在rs1573706、rs2487896、rs3135391、rs6097801或rs947603位置處之G對偶基因，則將人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測不反應者。

在一些實施例中，由已自個體獲得之含核酸樣品判定基因型。

在一些實施例中，判定基因型包含使用選自由以下各者組成之群之方法：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、變性高效液相層析法(DHPLC)、聚合酶鏈反應(PCR)及陣列，或其組合。

在一些實施例中，基因型係使用至少一對PCR引子及至少一個探針判定。

在一些實施例中，陣列係選自由基因晶片及TaqMan Open Array組成之群。

在一些實施例中，基因晶片係選自由DNA陣列、DNA微陣列、DNA晶片及全基因組基因分型陣列組成之群。

在一些實施例中，陣列為TaqMan Open Array。

在一些實施例中，基因晶片為全基因組基因分型陣列。

在一些實施例中，在對應於該一或多個SNP之位置的位置處判定個體之基因型包含：

(i)自己自個體獲得之樣品獲得DNA；

(ii) 視情況擴增該DNA；及

(iii) 使該DNA或擴增DNA經受選自由以下各者組成之群之方法：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、變性高效液相層析法(DHPLC)、聚合酶鏈反應(PCR)及陣列或其組合以用於判定一或多個SNP之特性。

在一些實施例中，陣列包含複數個適用於判定一或多個SNP之特性的探針。

在一些實施例中，陣列為基因晶片。

在一些實施例中，基因晶片為全基因組基因分型陣列。

在一些實施例中，人類個體為未經治療的患者。

在一些實施例中，人類個體先前已經投與醋酸格拉替雷。

在一些實施例中，人類個體先前已經投與除醋酸格拉替雷之外的多發性硬化症藥物。

在一些實施例中，基因型在對應於2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16種或更多個單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處經判定。

在一些實施例中，一或多個SNP係選自由kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408及rs759458組成之群(以下稱作組10)。

在一些實施例中，一或多個SNP包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由組10組成之群的SNP。

在一些實施例中，一或多個SNP進一步包含rs3135391。

在一些實施例中，一或多個SNP包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由以下各者組成之群的SNP：kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、

rs16886004、rs1894408、rs3135391及rs759458。

在一些實施例中，一或多個單核苷酸多形現象(SNP)進一步包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由以下各者組成之群的SNP：kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408、rs3135391及rs759458。在一些實施例中，個體在對應於一或多個SNP之位置的位置處之基因型係藉由在對應於與一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定個體之基因型來間接地判定。

在一些實施例中，個體在對應於一或多個SNP之位置的位置處之基因型係藉由間接基因分型判定。

在一些實施例中，間接基因分型允許在對應於一或多個SNP之位置的位置處識別個體之基因型，機率為至少85%。

在一些實施例中，間接基因分型允許在對應於一或多個SNP之位置的位置處識別個體之基因型，機率為至少90%。

在一些實施例中，間接基因分型允許在對應於一或多個SNP之位置的位置處識別個體之基因型，機率為至少99%。

在一些實施例中，方法進一步包含確定在過去兩年中人類個體之復發之記錄次數的步驟。

在一些實施例中，方法進一步包含確定人類個體之基線擴展失能狀態量表(Expanded Disability Status Scale，EDSS)評分的步驟。

在一些實施例中，方法進一步包含在對應於一或多個選自由組6組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，及

若個體之基因型含有以下各者，則將人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

一或多個在組7位置處之A對偶基因，

- 一或多個在組8位置處之C對偶基因，
- 一或多個在組9位置處之G對偶基因，或
- 一或多個在rs12043743位置處之T對偶基因。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含至少一個對選自由組1組成之群的SNP之位置具有特異性之探針。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含至少一對經設計以擴增包括選自由組1組成之群的SNP之位置的DNA片段之PCR引子。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含用於進行選自由以下各者組成之群的方法的試劑：限制性片段長度多形現象(restriction fragment length polymorphism，RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(single strand conformation polymorphism analysis，SSCP)、錯配化學裂解法(chemical cleavage of mismatch，CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(gene chip and denaturing high performance liquid chromatography，DHPLC)以用於在對應於至少一個選自由組1組成之群的SNP之位置的位置處判定個體之基因型。

在一些實施例中，基因晶片為全基因組基因分型陣列。

在一些實施例中，套組包含

- (i)至少一對經設計以擴增包括選自由組1組成之群的SNP之位置的DNA片段之PCR引子，及
- (ii)至少一個對選自由組1組成之群的SNP之位置具有特異性的探



針。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個選自由組1組成之群的SNP之位置的位置處判定個體之基因型。

在一些實施例中，套組進一步包含該套組之使用說明書，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者。

在一些實施例中，一或多個單核苷酸多形現象(SNP)係選自由組10組成之群。

在一些實施例中，一或多個單核苷酸多形現象(SNP)包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由組10組成之群的SNP。

在一些實施例中，一或多個SNP進一步包含rs3135391。

本發明亦提供一種用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者的套組，該套組包含

a)至少一個對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

b)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段之PCR引子；

c)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段之PCR引子，及至少一個對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

d)用於進行選自由以下各者組成之群之方法的試劑：限制性片段

長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)以用於判定至少一個SNP之特性；或

e)用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個SNP之位置的位置處判定基因型，

其中該至少一個SNP係選自由組1組成之群。

在一些實施例中，至少一個單核苷酸多形現象(SNP)係選自由組10組成之群，

較佳地其中，該套組進一步包含該套組之使用說明書，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人體個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者。

在一些實施例中，至少一個單核苷酸多形現象(SNP)包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由組10組成之群的SNP。

在一些實施例中，至少一個單核苷酸多形現象(SNP)進一步包含rs3135391。

在一些實施例中，個體在對應於一或多個SNP之位置的位置處之基因型係藉由間接基因分型判定。

在一些實施例中，個體在對應於一或多個SNP之位置的位置處之基因型係藉由在對應於與一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定個體之基因型來間接地判定。

在一些實施例中，該套組包含

a)至少一個對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

b)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段之PCR引子；



c)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段之PCR引子，及至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

d)用於進行選自由以下各者組成之群之方法的試劑：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)以用於判定至少一個SNP之特性；或

e)用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個SNP之位置的位置處判定基因型，

其中該至少一個SNP與一或多個SNP連鎖不平衡。

在一些實施例中，在對應於與一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定個體之基因型允許在對應於一或多個SNP之位置的位置處識別個體之基因型，其機率為至少85%。

在一些實施例中，在對應於與一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定個體之基因型允許在對應於一或多個SNP之位置的位置處識別個體之基因型，其機率為至少90%。

在一些實施例中，在對應於與一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定個體之基因型允許在對應於一或多個SNP之位置的位置處識別個體之基因型，其機率為至少99%。

本發明亦提供一種探針，其用於識別對應於選自由組5組成之群之SNP之位置的位置之基因型。

本發明亦提供一種探針，其用於識別對應於選自由以下各者組成之群之SNP之位置的位置之基因型：kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408、rs3135391及rs759458。

在一些實施例中，SNP與一或多個SNP連鎖不平衡。

本發明亦提供用於治療罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體的醋酸格拉替雷或包含醋酸格拉替雷之醫藥組合物，該人類個體藉由以下被識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

a)在對應於一或多個選自由組1組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，及

b)若個體之基因型含有以下各者，則將個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

一或多個在組2位置處之A對偶基因，

一或多個在組3位置處之C對偶基因，

一或多個在組4位置處之G對偶基因，或

一或多個在 kgp18432055 、 kgp279772 、 kgp3991733 或 kgp7242489 位置處之T對偶基因。

在一些實施例中，個體在對應於一或多個SNP之位置的位置處之基因型係藉由在對應於與一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定個體之基因型來間接地判定。

本發明亦提供一種判定人類個體之基因型的方法，其包含識別人類個體之基因型是否含有

一或多個在組2位置處之A對偶基因，

一或多個在組3位置處之C對偶基因，

一或多個在組4位置處之G對偶基因，或

一或多個在 kgp18432055 、 kgp279772 、 kgp3991733 或 kgp7242489 位置處之T對偶基因。

在一些實施例中，識別人類個體之基因型是否含有

一或多個在組2位置處之A對偶基因，

一或多個在組3位置處之C對偶基因，

一或多個在組4位置處之G對偶基因，或

一或多個在 kgp18432055 、 kgp279772 、 kgp3991733 或 kgp7242489位置處之T對偶基因，係藉由在對應於與一或多種SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定個體之基因型來間接地判定。

本發明亦提供一種判定人類個體之基因型的方法，其包含在 kgp6214351 、 kgp6599438 、 kgp7747883 、 kgp8110667 、 kgp8817856 、 rs10162089 、 rs16886004 、 rs1894408 、 rs3135391 或 rs759458 位置處識別人類個體之基因型。

本發明亦提供一種識別罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之經預測具有較慢疾病進展病程之人類個體的方法，其包含以下步驟：

(iii) 在對應於一或多個選自由組6組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定個體之基因型，及

(iv) 若個體之基因型含有以下各者，則將個體識別為經預測具有較慢疾病進展病程：

一或多個在組7位置處之A對偶基因，

一或多個在組8位置處之C對偶基因，

一或多個在組9位置處之G對偶基因，或

一或多個在rs12043743位置處之T對偶基因。

在一些實施例中，個體在對應於一或多個SNP之位置的位置處之基因型係藉由在對應於與一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定個體之基因型來間接地判定。

本發明亦提供一種識別罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之經預測具有較慢疾病進展病程之人類個體的套組，該套組包含

a)至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

b)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段之PCR引子；

c)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段之PCR引子，及至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

● d)用於進行選自由以下各者組成之群之方法的試劑：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)以用於判定至少一個SNP之特性；或

e)用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個SNP之位置的位置處判定基因型，

其中該至少一個SNP係選自由組6組成之群。

就前述實施例而言，本文中所揭示之各實施例意欲適用於其他所揭示的實施例中之每一者。由此，本文中所描述之各種要素之所有組合均在本發明之範疇內。

● 定義

如本文所用，基因標記係指在染色體上具有已知位置的DNA序列。基因標記之類別之若干非限制性實例包括SNP(單核苷酸多形現象)、STR(短銜接重複序列)及SFP(單特徵多形現象)、VNTR(可變數目銜接重複序列)、微衛星多形現象、插入及缺失。與本發明相關聯之基因標記為SNP。如本文所用，SNP或「單核苷酸多形現象」係指基因組中之特定位點，在該位點處個體之間在DNA鹼基上存在差異。在一些實施例中，SNP位於基因之編碼區中。在其他實施例中，SNP位於基因之非編碼區中。在另其他實施例中，SNP位於基因間區中。

可自其檢索關於與人類疾病相關聯的SNP或基因的資訊的資料庫之若干非限制性實例包括：NCBI資源、The SNP Consortium LTD、NCBI dbSNP資料庫、International HapMap Project、1000 Genomes Project、Glovar Variation Browser、SNPStats、PharmGKB、GEN-SnIP及SNPedia。

SNP在本文中係使用根據NCBI dbSNP資料庫之rs識別符編號來識別，該rs識別符編號在www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/下公開可用，或使用由Illumina產生之kgp識別符編號來識別。在kgp SNP處之基因型可以藉由使用Illumina基因分型陣列來獲得。另外，SNP可藉由在經指示用於特異性SNP之染色體上的特定位置來識別。

關於識別SNP之額外資訊可自位於www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK3848/之NCBI資料庫SNP FAQ檔案獲得，或可自位於www.illumina.com/applications/genotyping/literature.ilmn之Illumina網站上可利用的文獻獲得。

在一些實施例中，與相關聯本發明之SNP連鎖不平衡的SNP適用於獲得類似結果。如本文所用，連鎖不平衡係指在一個基因座處之SNP之非無規關聯。用於量測連鎖不平衡之技術為此項技術中已知。由於兩個SNP在其一起遺傳的情況下處於連鎖不平衡，其提供的資訊在一定程度上相關。SNP包括在模型內之處於連鎖不平衡的SNP可自諸如HapMap之資料庫或其他有關資料庫、自實驗室中所執行的實驗配置或自電腦輔助之進行於電腦中的實驗獲得。判定在如本文中所指定，例如由NCBI dbSNP rs識別符所指定的SNP之位置處的個體之基因型可包含「直接基因分型」，其例如藉由判定在SNP之基因座處的各對偶基因之核苷酸之特性，及/或「間接基因分型」，在本文中定義為評估/判定在一或多個與所討論之SNP連鎖不平衡的基因座處的對偶

基因之特性，其允許吾人以相當可信度推斷在所討論之SNP之基因座處的對偶基因之特性。在一些情況下，間接基因分型可包含判定在一或多個與所討論之SNP充分高連鎖不平衡的基因座處的各對偶基因之特性，以便允許吾人以至少85%、至少90%或至少99%確定性之機率推斷在所討論之SNP之基因座處的各對偶基因之特性。

在SNP之位置處的基因型(「在」SNP「處」之基因型)可由對應於在SNP處的核苷酸之特性的單字母表示，其中A表示腺嘌呤，T表示胸腺嘧啶，C表示胞嘧啶且G表示鳥嘌呤。在單一SNP處的兩個對偶基因之特性可由A、T、C及G之兩字母組合表示，其中兩字母組合之第一個字母表示一個對偶基因且第二個字母表示第二個對偶基因，且其中A表示腺嘌呤，T表示胸腺嘧啶，C表示胞嘧啶且G表示鳥嘌呤。因此，在SNP處之兩對偶基因基因型可表示為例如AA、AT、AG、AC、TT、TG、TC、GG、GC或CC。應理解，AT、AG、AC、TG、TC及GC分別等效於TA、GA、CA、GT、CT、及CG。

本發明之SNP可在罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之個體中用作對GA之反應之預測性指示符。本發明之態樣係關於經由獲得患者DNA樣品及評估患者樣品以判定一或多個SNP之存在或特定一組SNP之存在，來判定SNP之存在。應瞭解，可經由一般熟習此項技術者已知的任何方式提取患者DNA樣品及在樣品中偵測SNP。已知技術之些非限制性實例包括經由限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、包括但不限於平面微陣列或珠粒陣列之陣列、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、聚合酶鏈反應(PCR)及變性高效液相層析法(DHPLC)之偵測。

在一些實施例中，基因分型陣列為全基因組基因分型陣列。在一些實施例中，如此處所定義之全基因組基因分型陣列為含有幾十萬至幾百萬個遺傳序列(其亦可稱為「探針」)的陣列。在一些實施例

中，全基因組基因分型陣列含有500,000個探針或更多。在一些實施例中，全基因組基因分型陣列含有1百萬個探針或更多。在一些實施例中，全基因組基因分型陣列含有5百萬個探針或更多。

在一些實施例中，SNP係經由PCR擴增及對包含該SNP之DNA區域定序來偵測。在一些實施例中，SNP係使用陣列偵測、藉由基因晶片例示，其包括但不限於DNA陣列或微陣列、DNA晶片及全基因組基因分型陣列，其所有者均可為例如平面陣列或珠粒陣列或TaqMan open Array。用於偵測在DNA序列中的諸如SNP之遺傳多形現象、變化或突變(一般而言，遺傳變體)的陣列/微陣列可包含通常為玻璃的固體表面，在該固體表面上寄存大量遺傳序列(探針)，其與待研究之遺傳變體互補。使用標準機器人印表機向陣列施加探針可獲得高密度之個別探針特徵，例如，可通常達成每平方公分600個特徵之探針密度或更大的探針密度。探針在陣列上之定位由印刷裝置(機器人、噴墨印表機、光微影遮罩等)精密地控制，且探針以柵格之形式對準。探針在陣列上之組織促進特定探針靶向相互作用之後續識別。另外，常見但非必要的是將陣列特徵分割成亦為柵格形的較小區段，其隨後稱為子陣列。子陣列通常包含32個個別探針特徵，然較少(例如16個)或較多(例如64個或更多)特徵亦可構成各子陣列。在一些陣列中，探針連接至珠粒而非固體載體。該等陣列稱為「珠粒陣列」或「珠粒晶片」。

在一些實施例中，偵測諸如SNP之存在的遺傳變化涉及與特異性地識別衍生自測試樣品的DNA片段中的正常及突變對偶基因的序列之雜交。通常，該片段已例如藉由使用聚合酶鏈反應(PCR)擴增，且例如用螢光分子標記。可使用雷射偵測在晶片上之束縛標記片段，且因此對於正常對偶基因為同種接合子之個體可特異性地區別於異種接合子個體(在常染色體顯性條件的情況下則此等個體稱為載體)或對於突

變對偶基因為同種接合子之彼等個體。在一些實施例中，擴增反應及/或延伸反應在微陣列上或珠粒本身上進行。對於基於差示雜交的方法，存在多種分析用於基因分型之雜交資料的方法：增加雜交程度：比較與正常及突變對偶基因互補的探針之雜交程度。降低雜交程度：對照樣品與測試樣品之間的序列差異可藉由降低具有參考序列之完全互補的寡核苷酸之雜交程度來識別。在突變同種接合子個體中產生接近100%之損失，同時在異型接合子中僅存在大致50%的損失。在用於檢查兩個股中長度為「n」個核苷酸（「寡核苷酸」）之序列之所有鹼基之的微陣列中，在除核苷酸以外的所有序列中與前一寡核苷酸重疊之最低「2n」個寡核苷酸為必要的。通常，寡核苷酸之尺寸為約25個核苷酸。然而應瞭解，寡核苷酸可為一般熟習此項技術者將理解之任何適當長度。用於重建構序列之數目增加的寡核苷酸降低衍生自雜交程度波動之誤差。

然而，序列之準確變化不能用此方法識別；在一些實施例中，此方法與定序組合以識別突變。當擴增或延伸在微陣列或珠粒本身上進行時，藉助於實例呈現三種方法：在微定序策略中，將突變特異性引子固定在載片上，且在與螢光雙脫氧核苷酸之延伸反應之後，用掃描儀捕捉微陣列之影像。在引子延伸策略中，兩個寡核苷酸經設計以分別用於偵測野生型及突變序列。隨後用一個螢光標記核苷酸及剩餘未經標記之核苷酸進行延伸反應。在任一情況下，起始物質可為RNA樣品或藉由PCR擴增的DNA產品。在標籤陣列策略中，在具有特定引子的溶液中進行延伸反應，該等特異性引子攜帶經判定的5¹序列或「標籤」。使用具有與此等序列或「標籤」互補的寡核苷酸之微陣列允許捕獲延伸之所得產品。此之實例包括高密度微陣列「Flex-flex」(Affymetrix)。在 Illumina 1 M Duo BeadChip 陣列 (www.illumina.com/products/humanlm_duo_dna_analysis_beadchip_kits.ilmn) 中，SNP

基因型係使用製造商之預設叢集配置自螢光強度產生。

在本發明之某些態樣中，量測臨床變數包含預測對GA之反應的預測性模型之一部分連同遺傳變數。一些非限制性實例為患者之年齡(以年計)、患者之性別、臨床表現、MRI參數、國家、血統及曝露於治療的年數。「臨床表現」包括但不限於EDSS評分，諸如基線EDSS評分、在過去2年中的復發次數記錄及復發率。「MRI參數」包括但不限於T1增強病變及/或T2增強病變之體積及/或數目；其藉由T2病變之基線體積、在基線處之Gd-T1病變之數目來例示。在本發明之某些態樣中；所考慮之臨床變數為在決定適用於患者的治療之時所量測，或在由醫師、研究人員或涉及決策的其他專業人員所決定的時間點所量測。

基於至少一個來自表2至32及表34至44之SNP、一組來自表2至32及表34至44之SNP或來自表2至32及表34至44之一個SNP或一組SNP之組合之存在(具有一或多個上文所描述之臨床變數)，將患者識別為對GA之反應者或不反應者可用於預測對GA之反應。

亦在本發明範疇內的為套組及其使用說明書。在一些實施例中，與本發明相關聯之套組為用於識別患者樣品內之一或多個SNP之套組。在一些實施例中，套組可含有用於擴增特異性遺傳基因座之引子。在一些實施例中，套組可含有用於與特異性SNP雜交之探針。本發明之套組可包括用於進行以下檢定中之每一者之試劑，該等檢定包括但不限於限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、包括但不限於平面微陣列或珠粒陣列之陣列、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)及變性高效液相層析法(DHPLC)、對包含SNP之DNA區域之PCR擴增及定序。本發明之套組可包括對套組之內含物之使用的描述以用於參與本文中所揭示的任何生物或化學機制。套組可包括用於單獨或與其他方法或組合物組合使用套組組分之說明書以用

於輔助篩選或診斷樣品及/或判定個體是對GA之反應者抑或不反應者。

多發性硬化症之形式：

存在MS之五種相異的疾病階段及/或類型：

- 1) 良性多發性硬化症；
- 2) 復發緩解型多發性硬化症(RRMS)；
- 3) 繼發性進行性多發性硬化症(SPMS)；
- 4) 進行性復發性多發性硬化症(PRMS)；及
- 5) 原發性進行性多發性硬化症(PPMS)。

良性多發性硬化症為回溯性診斷，其特徵在於：1至2次惡化，完全恢復，在最初發作之後10至15年內無持續失能且無疾病進展。然而，良性多發性硬化症可能會發展成其他形式的多發性硬化症。

罹患RRMS的患者經歷偶發性惡化或復發，以及緩解期。就RRMS患者而言，病變及軸突損失之跡象可能在MRI上可見或不可見。SPMS可由RRMS演變而來。罹患SPMS的患者與RRMS患者相比具有復發、在緩解期間之衰減的恢復程度、較不頻繁的緩解及更顯著的神經缺陷。在患有SPMS的患者之MRI上可見擴大的心室，其為胼胝體、中線中心及脊髓萎縮之標記。

PPMS之特徵在於，在無相異發作或緩解的情況下增加的神經缺陷穩定發展。大腦病變、擴散脊髓損傷及軸突損失之跡象在患有PPMS的患者之MRI上顯而易見。PPMS具有急性惡化期，同時在無緩解的情況下沿著增加的神經缺陷之病程行進。病變在罹患PRMS的患者之MRI上顯而易見。(28)

單一臨床症狀(CIS)為單次單症狀之與MS相容的發作，諸如視神經炎、腦幹症狀及部分脊髓炎。一般認為經歷第二次臨床發作之CIS患者患有臨床確診的多發性硬化症(CDMS)。超過80百分比之患有CIS

及MRI病變的患者繼續發展MS，而大致20百分比具有自限性病程。(29,30)經歷與MS一致的單次臨床發作的患者可能在臨床確診的多發性硬化症顯現之前具有至少一個與多發性硬化症一致的病變。

多發性硬化症可呈現視神經炎、視力模糊、複視、非自主快速眼動、失明、平衡損失、震顫、共濟失調、頭暈、肢笨拙、協調缺乏、一或多個末端虛弱、肌肉張力改變、肌肉僵硬、痙攣、發麻、感覺異常、灼燒感、肌肉疼痛、面部疼痛、三叉神經痛、尖銳刺痛、灼燒發麻疼痛、說話減緩、字詞含糊、說話節奏改變、吞咽困難、疲勞、膀胱問題(包括緊急程度、頻率、不完全排空及失禁)、腸道問題(包括便秘及腸道控制損失)、陽萎、性覺醒減少、感覺、對熱之靈敏度損失、短期記憶損失、注意力損失或判斷或推理損失。

多發性硬化症之復發性形式：

術語復發性MS包括：

- 1)患有RRMS的患者；
- 2)患有SPMS且具有疊加復發的患者；及
- 3)根據McDonald準則在後續MRI掃描上顯示病變傳播的患有CIS之患者。

如本文所用，多發性硬化症之復發性形式包括：

復發緩解型多發性硬化症(RRMS)，其特徵在於神經功能障礙之不可預測的急性發作(復發)，繼之以不同的恢復及臨床穩定期；

繼發性進行性MS (SPMS)，其中患有RRMS之患者在存在或不存在疊加之復發的情況下顯現持續惡化；及

原發性進行性復發性多發性硬化症(PPRMS)或進行性復發性多發性硬化症(PRMS)，一種患者自開始即顯現進行性惡化之不常見的形式，亦可隨後顯現復發。

庫茨科(Kurtzke)擴展失能狀態量表(EDSS)：

庫茨科擴展失能狀態量表(EDSS)為量化多發性硬化症中之失能的方法。EDSS替換了先前的失能狀態量表，該等先前失能狀態量表將患有MS的人聚集在較低程度中。EDSS以八個功能系統(Functional System, FS)量化失能，且允許神經學家在此等中之每一者中指定功能系統評分(Functional System Score, FSS)。功能系統為：錐骨、小腦、腦幹、感官、腸道及膀胱、視覺及腦(根據www.mult sclerosis.org/expan deddisabilitystatusscale)。

臨床復發：

臨床復發，在本文中亦可以「復發」、「經確認的復發」或「臨床上所定義的復發」形式使用，經定義為一或多種新穎神經異常之出現或一或多種先前已觀測到之神經異常之再現。

臨床狀態之此變化必須持續至少48小時且其後緊接著至少30天的相對穩定或改良的神經狀態。此準則不同於如在「復發評估」部分中詳述的惡化之臨床定義「至少24小時之症狀持續時間」(31)。

僅當個體之症狀伴隨觀測到之客觀神經變化時才將事件視為復發，該等變化與以下各者一致：

- a) EDSS評分增加至少0.5，或七個FS中之兩者或兩者以上之評分上升一個等級(32)；或，
- b)與先前評估相比，FS中之一者之評分中之兩個等級。

個體一定不能正在經歷任何急性代謝變化，諸如發熱或其他醫療異常。腸道/膀胱功能或認知功能之變化一定不是造成EDSS或FS評分變化的全部原因。

如本文所用，「多發性硬化症藥物」為意欲治療臨床上所定義的MS、CIS、任何形式之神經退化性或脫髓鞘疾病或上述疾病中之任一者之症狀的藥物或藥劑。「多發性硬化症藥物」可包括但不限於：抗體、免疫抑制劑、消炎劑、免疫調節劑、細胞激素、細胞毒性劑及類

固醇，且可包括經批准之藥物、在臨床試驗或替代性治療中之藥物，其意欲治療臨床上所定義的MS、CIS或任何形式之神經退化性或脫髓鞘疾病。「多發性硬化症藥物」包括但不限於干擾素及其衍生物(包括BETASERON®、AVONEX®及REBIF®)、米托蒽醌及那他珠單抗。用於治療其他自體免疫疾病之經批准或在試驗中但已用於MS或CIS患者以治療MS或CIS之藥劑亦定義為多發性硬化症藥物。

如本文所用，「未經治療的患者」為未用任何在之前的段落中所定義的多發性硬化症藥物治療之個體。

醋酸格拉替雷之投與可為經口、經鼻、經肺、非經腸、靜脈內、關節內、經皮、皮內、皮下、表面、肌肉內、經直腸、鞘內、眼內、頰內或藉由管飼。

如本文所用，「GALA」為名為「在患有復發緩解型多發性硬化症(RRMS)個體中之研究以評估與安慰劑相比一週投與三次之醋酸格拉替雷(GA)注射40 mg之功效、安全性及耐受性(GALA)」之3期臨床試驗。GALA試驗具有ClinicalTrials.gov識別符NCT01067521，且關於該試驗之額外資訊可在clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01067521找到。

如本文所用，「FORTE」為名為「用兩個劑量之醋酸格拉替雷(GA)對復發緩解型多發性硬化症(RR-MS)之臨床試驗比較治療」之3期臨床試驗。FORTE試驗具有ClinicalTrials.gov識別符NCT00337779，且額外資訊，包括研究結果，可在clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00337779找到。

如本文所用，關於所陳述的數目之「約」涵蓋該陳述值之+10%至-10%之範圍。藉助於實例，約100 mg/kg因此包括範圍90-100 mg/kg且因此亦包括90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109及110

mg/kg。因此，在一實施例中，約100 mg/kg包括100 mg/kg。

應理解，當提供參數範圍時，本發明亦提供彼等範圍內之所有整數、其十分之一及其百分之一。舉例而言，「0.2-5 mg/kg」係揭示0.2 mg/kg、0.21 mg/kg、0.22 mg/kg、0.23 mg/kg等，直至0.3 mg/kg，0.31 mg/kg、0.32 mg/kg、0.33 mg/kg等，直至0.4 mg/kg，0.5 mg/kg、0.6 mg/kg等，直至5.0 mg/kg。

由此，本文中所描述之各種要素之所有組合均在本發明之範疇內。

參考以下實驗細節將更好地理解本發明，但熟習此項技術者將容易瞭解，特定實驗詳細僅為說明本發明，其在此後之申請專利範圍中得到更充分地描述。

實驗細節

研究描述

Copaxone® (醋酸格拉替雷)為由TEVA出售的用於治療MS之主要藥物。醋酸格拉替雷顯著改良患者結果，但醋酸格拉替雷治療並非在所有患者中同樣有效。包括遺傳性遺傳因素之患者之間的個體差異可解釋對藥物的個體反應之顯著差異。此多樣性之結果為不存在對所有患者均有效之單一藥物。臨床及遺傳因素對患者對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在以下實例中，識別醋酸格拉替雷治療反應之預測性遺傳因素，且展示診斷性模型以幫助引導MS藥物治療來顯著改良患者結果。

實例

實例1患者群體

自來自兩個較大醋酸格拉替雷臨床試驗同屬性群(GALA、FORTE)之患者接收反應定義，且根據表1中給出之準則將患者分類為

SNP，對於該等 SNP，SNP叢集經手動校正。評估具有低 GC評分之 SNP 亦識別 160,000 個 SNP，對於該等 SNP，使用 Illumina GenomeStudio軟體修改SNP叢集以重新定義SNP叢集調用定義。總共 524 個 SNP 被評分為「失敗」，且歸因於不可經手動校正之不良 SNP 叢集，該等 SNP 自進一步分析移除。

另外，具有低調用率(亦即，自特定 SNP 測試產生較低數目之基因型調用)之 SNP 被評分為「失敗」且自進一步分析移除。向經測試之 4,301,331 個 SNP 施加 > 85% 之「調用率」臨限值(亦即，對於各 SNP，為其調用基因型之樣品之百分比)對於 4,384 個 SNP 導致「失敗」，產生總共 4,296,423 個可用於後續分析之 SNP (經測試變體之 99.89%)。

最後，具有低於 94% 之調用率之樣品(亦即，低於 94% 之基因分型 SNP 產生基因型調用之樣品)經移除。此導致移除 31 個調用率為 49-93% 之樣品，且導致 776 個樣品之最終同屬性群用於後續分析。值得注意地，在此等 31 個排除樣品中，18 個 (58%) 具有極低 (< 1 ng/ul) DNA 濃度，且其他 13 個排除樣品中之 12 個具有較低 DNA 品質 (OD 260/280 比率 < 1.8 或 > 2.0) 或較低 DNA 體積。

就最終的 776 個樣品而言，總中值樣品基因型調用率為 99.88% (最小值：94.26%，最大值：99.96%) 指示此等樣品之高品質基因型資料。

實例3遺傳分析綜述

將基因型資料與所選擇的臨床資料(反應者/不反應者狀態、國家、年齡、性別、血統、在過去 2 年中的復發次數記錄、基線 EDSS 評分、T2 痘變之基線體積、在基線處的 Gd-T1 痘變之數目及曝露於治療之年數)合併。使用 SVS7 軟體進行關聯及回歸分析。

使用標準關聯分析及回歸分析進行分析。為了最大化對於高優

先權變體之統計功效，分析以候選變體(35)之集中清單開始，隨後擴展至在30個基因中之更大數目之變體，隨後擴展至在180個候選基因中之變體，且最後擴展至完整的全基因組分析。

對於關聯分析之各階段，計算結果以使用三個遺傳模型識別遺傳相關性：

1. 對偶基因模型(卡方(chi-square)、卡方- $10\log P$ 、費雪(fisher)精確、費雪精確- $10\log P$ 、具有Bonferoni校正之費雪及卡方值、勝算比及信賴界、回歸P值、回歸 $-\log_{10} P$ 、調用率(案例)、調用率(對照物)、微量對偶基因頻率、對偶基因頻率(案例)、對偶基因頻率(對照物)、主要對偶基因頻率、對偶基因頻率(案例)、對偶基因頻率(對照物)、案例及對照物之基因型計數、缺失基因型計數、案例及對照物之對偶基因計數)。

2. 加法模型(Cochrane-Armitage趨勢測試P值、對於Cochrane Armitage趨勢測試之精確、 $-\log_{10} P$ 值、相關性/趨勢測試P值、相關性/趨勢 $-\log_{10} P$ 、調用率、調用率(案例)、調用率(對照物)、微量對偶基因頻率、對偶基因頻率(案例)、對偶基因頻率(對照物))。

3. 基因型模型(卡方、卡方- $10\log P$ 、費雪精確、費雪精確- $10\log P$ 、具有Bonferoni校正之費雪及卡方值、勝算比及信賴界、回歸p值、回歸 $-\log_{10} P$ 、調用率(案例)、調用率(對照物)、微量對偶基因頻率、對偶基因頻率(案例)、對偶基因頻率(對照物)、主要對偶基因頻率、對偶基因頻率(案例)、對偶基因頻率(對照物)、案例及對照物之基因型計數、缺失基因型計數、案例及對照物之對偶基因計數)。

對於回歸分析之各階段，計算結果以使用加法遺傳模型識別遺傳相關性。

實例4分析之階段

階段1.發現同屬性群(n=318：198 R相對於120 NR)——在分析之第一階段中，分析發現同屬性群(GALA)以識別與良好反應相關聯相對於與不良反應相關聯之變體。

階段2.複製同屬性群(n=262：201 R相對於61 NR)——在各分析之第二階段中，分析於發現同屬性群中選擇之變體以識別在與良好反應相關聯相對於與不良反應相關聯之FORTE複製同屬性群中之複製相關性。

階段3.經合併之同屬性群(n=580：399 R相對於111 NR)——在分析之第三階段中，分析經合併之GALA及FORTE同屬性群。

階段4.安慰劑同屬性群(n = 196：95 R相對於101 NR)在分析之第四階段中，分析安慰劑同屬性群(GALA安慰劑)以識別與安慰劑反應/不反應相關聯之變體。此等結果將用於確認顯著相關的變體是否對醋酸格拉替雷藥物反應與疾病嚴重程度具有特異性。

表A中呈現對此等分析之綜述。對於各階段，進行逐步分析以便最大化研究功效。

表A：用於識別對醋酸格拉替雷之反應具預測性的基因標記之分析的綜述

	發現同屬性群	複製同屬性群	用於比較參數之經合併之同屬性群
步驟1	候選SNP (35) -加法、對偶基因、基因型、回歸 候選SNP，極端	候選SNP (35) -加法、對偶基因、基因型、回歸 候選SNP，極端	候選SNP (35) -加法、對偶基因、基因型、回歸 候選SNP，極端
步驟2	候選基因(30) -加法、對偶基因、基因型、回歸 候選基因，極端	候選基因(30) -加法、對偶基因、基因型、回歸 候選基因，極端	候選基因(30) -加法、對偶基因、基因型、回歸 候選基因，極端
步驟3	候選基因(180) -加法、對偶基因、基因型、回歸	候選基因(180) -加法、對偶基因、基因型、回歸	候選基因(180) -加法、對偶基因、基因型、回歸

	型、回歸 候選基因， 極端 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 全基因組 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 +對於血統校正 +對於臨床共變數校正 +對於頂部SNP校正 全基因組， 極端 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 +對於臨床共變數校正 +對於頂部SNP校正	型、回歸 候選基因， 極端 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 全基因組 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 +對於血統校正 +對於臨床共變數校正 +對於頂部SNP校正 全基因組， 極端 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 +對於臨床共變數校正 +對於頂部SNP校正	型、回歸 候選基因， 極端 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 全基因組 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 +對於血統校正 +對於臨床共變數校正 +對於頂部SNP校正 全基因組， 極端 -加法、對偶基因、基因 型、回歸 +對於臨床共變數校正 +對於頂部SNP校正
步驟4			

實例5分析部分1-分析候選變體

初始分析限制於在高優先權基因中經識別的35個遺傳變體。對於具有大於10%的對偶基因頻率之變體，用Bonferroni統計校正多個測試以識別顯著遺傳相關性的功效(80%)為勝算比>3。(或罕見對偶基因(2.5%)勝算比為>7)。

先驗選擇用於加法、對偶基因及基因型模型之標準反應定義、候選變體之結果分別呈現在表2-4中。

在一些實施例中，若GALA同屬性群之p值小於約0.12、小於約0.08、小於約0.05、小於約0.01或小於約0.005，則在表2、表3及表4中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若FORTE同屬性群之p值小於約0.12、小於約0.08、小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005或小於約0.001，則在表2、表3及表4中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若經合併之同屬性群之p值小於約0.12、小於約0.08、小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005或小於約0.001，則在表2、表3及表4中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

實例6分析部分2-分析候選基因(30)

第二個分析限制於在30個優先候選基因中之選定組之遺傳變體(4,012個變體)。對於具有大於10%的對偶基因頻率之變體，識別顯著遺傳相關性的功效(80%)為勝算比 >4 。(或罕見對偶基因(5%)勝算比為 >6)。

先驗選擇用於加法、對偶基因及基因型模型之標準反應定義、前30個候選基因之結果分別呈現在表5-7中。

在一些實施例中，若GALA同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01或小於約0.005，則在表5、表6及表7中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若FORTE同屬性群之p值小於約0.10、小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005或小於約0.001，則在表5、表6及表7中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若經合併之同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005、小於約0.001、小於約0.0005或小於約 10^{-4} ，則在表5、表6及表7中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

實例7分析部分3-分析候選基因(180)

第三個分析限制於在180個優先候選基因中之選定組之遺傳變體(25,461個變體)。

先驗選擇用於加法、對偶基因及基因型模型之標準反應定義、180個候選基因之結果分別呈現在表8-10中。

在一些實施例中，若GALA同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005、小於約0.001、小於約0.0005或小於約 10^{-4} ，則在表8、表9及表10中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若FORTE同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01或小於約0.005，則在表8、表9及表10中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若經合併之同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005、小於約0.001、小於約0.0005或小於約 10^{-4} ，則在表8、表9及表10中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

實例8分析部分4-全基因組分析

隨後進行完整的全基因組分析(4 M變體)。對於具有大於10%的對偶基因頻率之變體，用Bonferroni統計校正以識別顯著遺傳相關性的功效(80%)為勝算比 >7 。(或罕見對偶基因(5%)勝算比為 >11)。選擇大致4,200個變體用於階段2(複製)中之分析($P < 0.001$)。

複製同屬性群($n=262 : 201$ R相對於61 NR)——在分析之第二階段中，分析於發現同屬性群之變體中選擇以識別在與良好反應相關聯相對於與不良反應相關聯之FORTE複製同屬性群中之複製相關性。基於對估計4,200個變體之分析，對於具有大於5%的對偶基因頻率之變體，用Bonferroni校正以識別顯著遺傳相關性的統計功效(80%)為勝算比 >6.5 。

經合併之同屬性群($n = 580 : 399$ R相對於111 NR)——在分析之第三階段中，使用完整的全基因組分析(4 M變體)分析經合併之GALA及FORTE同屬性群以識別與反應/非反應相關聯之變體。

加法、對偶基因及基因型模型之標準反應定義、全基因組分析之結果分別呈現在表11-13中。

在一些實施例中，若GALA同屬性群之p值小於約0.001、小於約0.0005、小於約 10^{-4} 或小於約 5×10^{-5} ，則在表11、表12及表13中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若FORTE同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005、小於約0.001或小於約0.0005，則在表11、表12及表13中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若經合併之同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005、小於約0.001、或小於約0.0005、小於約 10^{-4} 、小於約 5×10^{-5} 、小於約 10^{-5} 、小於約 5×10^{-6} 、小於約 10^{-6} 或小於約 5×10^{-7} ，則在表11、表12及表13中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在分析之第四階段中，分析安慰劑同屬性群($n = 196 : 95$ R相對於101 NR) (GALA安慰劑)以識別與安慰劑反應/非反應相關聯之變體。此等結果將用於確認顯著相關的變體是否對醋酸格拉替雷藥物反應與疾病嚴重程度具有特異性。

與安慰劑同屬性群結果重疊：

進行分析以研究來自加法關聯分析中之經合併之同屬性群的高度相關變體($P < 0.0001$)中之任一者是否在安慰劑同屬性群中顯示類似的顯著關聯。此分析識別兩個重疊相關性與安慰劑相關性，其包括經合併之同屬性群中之第132個最相關的變體(變體kpg5144181)及經合併之同屬性群中之第242個最相關的變體(kpg7063887)。

加法、對偶基因及基因型模型之標準反應定義、安慰劑同屬性群結果之結果分別呈現在表14-16中。

候選變體之結果分別呈現在表17-19中。

在一些實施例中，若GALA同屬性群之p值小於約0.15、小於約0.13、小於約0.07或小於約0.06，則在表17-19中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若FORTE同屬性群之p值小於約0.10、小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005或小於約0.001，則在表17-19中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若經合併之同屬性群之p值小於約0.10、小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005或小於約0.001，則在表17-19中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

實例10對於極端反應者與極端不反應者之分析部分2-分析候選基因 (30)

第二個分析為分析在30個優先候選基因中之選定組之遺傳變體(4,012個變體)。對於具有大於10%的對偶基因頻率之變體，識別顯著遺傳相關性的功效(80%)為勝算比>7。

先驗選擇用於加法、對偶基因及基因型模型之極端反應定義、候選基因(30)分析之結果分別呈現在表20-22中。沒有變體在兩個同屬性群中複製($P < 0.05$)。使用較不嚴格的($P < 0.10 + P < 0.05$)值。

在一些實施例中，若GALA同屬性群之p值小於約0.10、小於約0.09、小於約0.08、小於約0.07或小於約0.02，則在表20-22中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若FORTE同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.02、小於約0.01或小於約0.005，則在表20-22中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若經合併之同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01或小於約0.005，則在表20-22中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

實例11對於極端反應者與極端不反應者之分析部分3-分析候選基因 (180)

第三個分析為分析在180個優先候選基因中之選定組之遺傳變體(25,461個變體)。對於具有大於10%的對偶基因頻率之變體，識別顯著遺傳相關性的功效(80%)為勝算比 >7 。

先驗選擇用於加法、對偶基因及基因型模型之極端反應定義、候選基因(180)分析之結果分別呈現在表23-25中。

在一些實施例中，若GALA同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005、小於約0.001、小於約0.0005或小於約 10^{-4} ，則在表23-25中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若FORTE同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005或小於約0.001，則在表23-25中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若經合併之同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.005、小於約0.001、小於約0.0005或小於約 10^{-4} ，則在表23-25中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

實例12對於極端反應者與極端不反應者之分析部分4-全基因組分析

隨後進行完整的全基因組分析(4 M變體)。對於具有大於10%的對偶基因頻率之變體，用Bonferroni統計校正以識別顯著遺傳相關性的功效(80%)為勝算比 >11 。選擇大致4200個變體用於階段2(複製)中之分析($P < 0.001$)。

加法、對偶基因及基因型模型之極端反應定義、全基因組分析之結果分別呈現在表23-25中。

在一些實施例中，若GALA同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.001、小於約0.0005、小於約 10^{-4} 或小於約 5×10^{-5} ，則在表26-28中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若FORTE同屬性群之p值小於約0.05、小於約0.01、小於約0.001、小於約0.0005、小於約 10^{-4} 或小於約 5×10^{-5} ，則在表26-28中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

在一些實施例中，若經合併之同屬性群之p值小於約 10^{-4} 、小於約 5×10^{-5} 、小於約 10^{-5} 、小於約 5×10^{-6} 、小於約 10^{-6} 或小於約 5×10^{-7} ，則在表26-28中呈現的基因標記被識別為對醋酸格拉替雷之反應具預測性。

階段4.安慰劑同屬性群($n = 102 : 23$ R相對於79 NR)-分析安慰劑同屬性群(GALA安慰劑)以識別與安慰劑反應/不反應相關聯之變體。

加法、對偶基因及基因型模型之標準反應定義、安慰劑同屬性群結果之結果分別呈現在表29-31中。

實例15選擇對醋酸格拉替雷之反應具預測性之基因標記。

基於以上分析，基於以下p值臨限值將基因標記選擇為對醋酸格拉替雷之反應具預測性：優先候選變體： $P < 0.05$ (經合併之同屬性群)；優先基因：在兩個同屬性群中，複製 $P < 0.05$ ；GWAS： $P < 10^{-4}$ (經合併之同屬性群)；及安慰劑 $P < 10^{-4}$ (安慰劑同屬性群)。

所選擇的基因標記呈現在表38-41中。與反應相關聯之對偶基因經突出顯示。

實例16選擇預測性模型之基因標記

選擇總共11個遺傳變體以包括在初步多標記風險預測性模型中。重要地，許多經識別的基因先前已牽涉在MS及/或醋酸格拉替雷反應(亦即，MAGI2、HLA-DOB/TAP2區域、MBP、ALOX5AP及HLA-DRB1*15:01多形現象)中。

使用多步驟方法識別及選擇變體，以自35個候選變體之優先清單選擇複製變體開始。此導致一個變體經選擇以包括在模型rs3135391中，HLA-DRB1*1501之標記，在Gala中 $P < 0.05$ ，在Forte中 $P < 0.05$ ，經合併之 $P = 0.014$ ，勝算比為1.6。

此後接自30個優先基因中之4,012個變體之清單選擇三個複製變體(在HLA-DQB2/DOB中之kgp8817856，在Gala中 $p < 0.001$ ，在Forte中 $p < 0.001$ ， p 值為 $5.33E-06$ ，勝算比為0.53；在HLA-DOB/TAP2中之rs1894408，在Gala中 $p < 0.01$ ，在Forte中 $p < 0.01$ ， p 值為0.000098，勝算比為1.7；及在MBP中之kgp7747883，在Gala中 $p < 0.05$ ，在Forte中 $p < 0.01$ ， p 值為0.00086，勝算比為0.64)。

此後接自180個第二優先的基因中之25,000個候選變體之清單選擇兩個變體(在PTPRT中之kgp6599438，在Gala中 $p < 0.01$ ，在Forte中 $p < 0.05$ ， p 值為0.00025，勝算比為0.26；及在ALOX5AP中之rs10162089，在Gala中 $p < 0.01$ ，在Forte中 $p < 0.05$ ， p 值為0.0014，勝算比為1.5)。

最終，自完整全基因組小組選擇三個變體(在MAGI2中之rs16886004，在Gala中 $p < 0.005$ ，在Forte中 $p < 0.00005$ ，經合併之 p 值為0.00000098，勝算比為2.8；在ZAK/CDCA7基因區域中之kgp24415534，在Gala中 $p < 0.00005$ ，在Forte中 $p < 0.05$ ， p 值為0.000000398，勝算比為0.08；及在RFPL3/SLC5A4區域中之kgp8110667，在Gala中 $p < 0.01$ ，在Forte中 $p < 0.05$ ， p 值為0.00014，勝

算比：無窮大)。

另外，使用極端表現型定義自完整全基因組小組選擇兩個變體(在UVRAG基因中之kgp6214351，經合併之p值為0.0000055，勝算比為0.35；及在SLC1A4中之rs759458，經合併之p值為0.002，勝算比為1.6)。顯示所選擇的11個SNP之統計值用於加法、對偶基因及基因型遺傳模型。顯示所選擇的11個SNP之統計值用於加法、對偶基因及基因型遺傳模型(分別在表42、表43及表44中)。

表44續

SNP - rs	SNP - kgp
rs759458	
rs139890339	kgp24415534
rs3135391	
rs28724893	kgp8817856
rs1894408	
rs16886004	
rs80191572	kgp6214351
rs10162089	
rs1789054	kgp7747883
rs117602254	kgp6599438
rs73166319	kgp8110667

實例17初步預測性模型：經合併之臨床及遺傳因素

基於在表42、表43及表44中顯示的11個SNP及在表33中顯示的兩個臨床共變數產生預測性模型。

使用來自多標記回歸模型(圖1)之各樣品之實際值(案例或對照物)及預測值進行接收器工作特徵(ROC)分析。對於此等初步分析，使用來自多標記回歸模型之預測值定義兩個風險組。在與Teva小組及Teva MS臨床專家磋商後，基於多種因素將預測性臨限值設定為0.71(稱為「模型3」)。

最終，選擇最佳地區分反應者與不反應者(最低陽性預測值為90%或更高)(圖2)，同時最大化預測反應者之數目(預測反應者> 60%) (圖3)之臨限值。此臨限值亦與經檢查之所有臨限值之最低p值一致(卡方p值為 6.1×10^{-46} ，勝算比為19.9) (圖4)。陽性預測值(所有預測反應者均為真實反應者之百分比)為91.1%，靈敏度(所偵測到之所有真實反應者之百分比)為80.2%；特異性(所有真實不反應者均被歸類為不反應者之百分比)為83.1%；且陰性預測值(所有真實不反應者均被歸類為不反應者之百分比)為65.9%。

實例18藉由初步預測性模型所預測之患者反應

就Gala及Forte同屬性群之基因分型患者而言，基於預測性模

型，60%的患者被歸類為「預測反應者」，反應率為91.1% (如藉由反應者及不反應者之先驗定義所定義)。而40%的患者被歸類為「預測不反應者」，總反應率為34% (圖5)。

與「預測不反應者」相比，「預測反應者」展現2.7倍的改良反應率(91%相對於34%) ($P < 10^{-40}$)；且與總同屬性群相比，「預測反應者」之反應率具有34%的改良(68%相對於91%)。

與總患者同屬性群(0.53 ± 0.04)相比，「預測反應者」之按年計算之復發率(ARR) (0.21 ± 0.03 平均值標準誤差)降低(改良)60%，且與「預測不反應者」(1.04 ± 0.08)相比降低(改良)80% (p 值為 2.2×10^{-25})。

與總患者同屬性群(0.46 ± 0.03)相比，「預測反應者」之確認復發次數(n復發) (0.19 ± 0.03 平均值標準誤差)降低(改良)58%，且與「預測不反應者」(0.88 ± 0.06)相比降低(改良)78% (p 值為 7.70×10^{-32})。

與「預測不反應者」相比，在「預測反應者」中，在第12個月T1增強病變之數目顯著降低(改良)47% (0.91 ± 0.18 相對於 1.70 ± 0.38 ； p 值為0.043)。類似地，在「預測反應者」中相對於「預測不反應者」中之EDSS進展顯著延遲(改良)72% (0.03 ± 0.01 相對於 0.10 ± 0.02 ； p 值為0.00095)，且與總同屬性群(值為0.057， p 值為0.08)相比顯示降低49%的進展之強勁趨勢。

預測性模型化

在全部同屬性群，包括中間反應者中發展且測試基於經識別標記之預測性模型。額外的獨立同屬性群用於評估及確認預測性模型。

自一年GALA研究(40 mg Copaxone TIW，或安慰劑)及一年FORTE研究(20 mg Copaxone或40 mg Copaxone每天) (「PGx群體」) (表45)中同意的RRMS患者採集DNA。PGx (亦即經研究用於遺傳分析之群體)及ITT (意欲治療)群體在基線特徵上無差異。

為了識別包含以下特徵之與對Copaxone®高反應相關聯之基因標

記：(1)高反應如藉由ARR降低所量測，(2)預測性，不預後性，標記：與僅在經Copaxone®治療的患者中之反應相關聯，且不在安慰劑組中，(3)在獨立同屬性群中經確認的標記，及(4)具有經清晰定義的反應表現型之GALA及FORTE研究之患者之子集(高反應者相對於低反應者) (圖6)，對於430萬個遺傳變體(Illumina HumanOmni5陣列)，將患者DNA樣品基因分型。

在GALA同屬性群中進行使用階層候選標記及全基因組方法之關聯分析以識別GA特異性、與反應相關聯的SNP。選擇不與安慰劑反應相關聯且在FORTE同屬性群中複製之SNP用於模型化。

應用回歸分析，用於區別反應者與不反應者之臨限值藉由對接收器操作者曲線之分析進行選擇。中間反應者藉由Illumina 5M陣列或集中的基於taqman之SNP基因分型及桑格(Sanger)定序來基因分型。

在全部GALA/FORTE群體，包括中間患者中評估SNP標籤(圖7)。在GALA及FORTE兩者之高反應/低反應子組中，SNP標籤展現高度預測性特徵(OR為6至8， p 值 $< 10^{-11}$) (表46)。對識別模型之驗證可應用於額外的獨立同屬性群。

標籤與Copaxone®-相關聯，且不與安慰劑-反應相關聯，因為基於該標籤，129個經安慰劑治療的患者經預測為高度Copaxone®反應者。在用安慰劑治療時，此等患者未顯示ARR降低(相對於剩餘的提供DNA樣品($n = 252$)之安慰劑患者3% ARR降低)。在GALA及FORTE兩者中，SNP標籤與對Copaxone之高反應顯著相關聯(OR為1.9至3.8， $p < 0.002$ 包括靈敏度分析)，但在安慰劑中則不然(OR為0.9至1.2，NS)。

識別到與對Copaxone®而非安慰劑之遺傳關聯。在未經Copaxone®治療的RRMS患者中，11個SNP標籤識別高度Copaxone®反應者，該等反應者展現與在Copaxone®臨床試驗中觀測到的平均反應

在經GALA Copaxone治療的患者中，與「預測不反應者」(0.374 ± 0.038) (p 值=0.0028)相比，「預測反應者」(0.185 ± 0.032 平均值標準誤差)之按年計算之復發率(ARR)降低(改良) 51%，且與安慰劑(0.510 ± 0.062) (p 值<0.0001)相比降低(改良) 64%。

在經FORTE Copaxone治療的患者中，與「預測不反應者」(0.368 ± 0.039) (p 值<0.0001)相比，「預測反應者」(0.102 ± 0.020 平均值標準誤差)之按年計算之復發率(ARR)降低(改良) 72%。

實例20

基於預測性模型中之11個SNP，但不包括臨床變數，且使用在歸類為「預測反應者」之群體之約30%之臨限值，對Gala及FORTE同屬性群之所有基因分型患者進行分析(圖9)。

在經GALA Copaxone治療的患者中，與「預測不反應者」(0.382 ± 0.037) (p 值<0.0001)相比，「預測反應者」(0.131 ± 0.026 平均值標準誤差)之按年計算之復發率(ARR)降低(改良) 62%，且與安慰劑(0.488 ± 0.058) (p 值<0.0001)相比降低(改良) 71%。

在經FORTE Copaxone治療的患者中，與「預測不反應者」(0.290 ± 0.03) (p 值=0.0113)相比，「預測反應者」(0.145 ± 0.029 平均值標準誤差)之按年計算之復發率(ARR)降低(改良)50%。

實例21

預測性模型(rs3135391、rs1894408、kpg6599438、rs10162089、rs16886004、kgp8110667、kgp8817856、kgp24415534、kgp621435、rs759458)之10個SNP之額外基因分型在來自GALA及FORTE同屬性群之患者之剩餘部分上進行，該等患者之DNA可供使用。

當對Gala及FORTE同屬性群之所有基因分型患者進行分析時，基於10個SNP及2個臨床變數，34% GALA患者及42% FORTE患者被歸類為「預測反應者」。

在經GALA Copaxone治療的患者中，與「預測不反應者」(0.374 ± 0.038) (p值=0.0028)相比，「預測反應者」(0.185 ± 0.032 平均值標準誤差)之按年計算的復發率(ARR)降低(改良) 51%，且與安慰劑(0.510 ± 0.062) (p值<0.0001)相比降低(改良) 64%。

在經FORTE Copaxone治療的患者中，與「預測不反應者」(0.368 ± 0.039) (p值<0.0001)相比，「預測反應者」(0.102 ± 0.020 平均值標準誤差)之按年計算之復發率(ARR)降低(改良) 72%。

對Copaxone®高反應之生物學

識別基因與Copaxone® (醋酸格拉替雷或GA)作用機制相關聯。此等基因包括：(1)髓鞘鹼性蛋白(MBP)，其與Copaxone®反應(38)相關聯，及經設計以模擬MBP之Copaxone®相關聯；(2) MHC區域(3個SNP)，其包括與抗原加工及呈現有關的HLA-DRB1*15:01 (37)且與Copaxone®反應及MS易感性或嚴重程度相關聯；及(3)花生四烯酸5-脂肪加氧酶激活蛋白，其與白三烯之合成(發炎)有關且與Copaxone®反應相關聯(40)。

識別基因亦與MS嚴重程度及/或大腦相關聯。此等基因包括：(1)膜相關鳥苷酸激酶，一種僅在大腦中表現之突觸接合骨架分子且經顯示可調節MS嚴重程度；(2)麩胺酸/中性胺基酸轉運體，其轉運麩胺酸及丙胺酸(Copaxone®之4個胺基酸組分中之2個)，以及絲胺酸、半胱胺酸及蘇胺酸，且在大腦中具有最高表現；(3)輻射抗性相關基因蛋白，其高度表現在大腦中且對體軸形成及自體吞噬具有作用；及(4)受體酪胺酸蛋白磷酸酵素，其與Copaxone®反應及與髓鞘形成、寡樹突神經膠質細胞與神經鞘細胞之分化及自脫髓鞘病變之恢復有關的酪胺酸磷酸化相關聯。

參考文獻：

- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG.

Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343:938-52。

2. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis EMEA, London 2006年9月16日。

3. Bjartmar C, Fox RJ. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implications. Drugs of Today 2002; 38:17-29。

4. Fleming JO. Diagnosis and management of multiple sclerosis, 第1版. New York: Professional communications, Inc., 2002。

5. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM等人 Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. Ann Neurol 1992; 31:333-36。

6. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy JH, Smith K, Wekerle H, 編輯. McAlpine's Multiple Sclerosis. London: Churchill Livingstone; 2006. P. 3-68。

7. Revel M., Pharmacol. Ther., 100(1):49-62 (2003)。

8. Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, Shifroni G, Comi G, Filippi M. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. Mult Scler. 2003年8月; 9(4):349-55。

9. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD研究組. Lancet Neurol. 2008年10月; 7 (10) :903-14. Epub 2008年9月11日。

10. BECOME TRIAL, 在歐洲多發性硬化症治療與研究委員會 (Congress of the European Committee for Treatment and Research in

Multiple Sclerosis , ECTRIMS)第23屆大會上提出，Prague, Czech Republic。

11. Comi G, Filippi M及 Wolinsky JS. European /Canadian multi-center, double-blind randomized, placebo controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; (49):290-297。
12. Fridkis HM, Aharoni R, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M, Strominger JL. Binding of random copolymers of three amino acids to class II MHC molecules. Int. Immunol. 1999年5月;11(5):635-41。
13. Dhib-Jalbut SS, Zhan M, Johnson KP, Martin R. Glatiramer acetate reactive blood mononuclear cells respond to myelin antigens with a Th-2 biased phenotype. J Neuroimmunology 2003; 140 :163-171。
14. Chen M, Gran B, Costello K, Johnson KP, Martin R, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate induces a Th-2 biased response and cross-reactivity with myelin basic protein in patients with MS. Multiple Sclerosis 2001; 7:209-219。
15. Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle CD, Lee L, Patarroyo JC, Stüve O, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. Nat Med (2007) 13:935-943。
16. Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, 及 Arnon R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. PNAS 2003年8月;100(24):14157-62。

17. Sarchielli P, Zaffaroni M, Floridi A, Greco L, Candeliere A, Mattioni A, Tenaglia S, Di Filippo M, Calabresi P. Production of brain-derived neurotrophic factor by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, interferon-beta 1a, and high doses of immunoglobulins. *Mult Scler* 2007年4月;13(3):313-31. Epub 2007年1月29日。
18. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S,等人 A pilot trial of Cop 1 in exacerbating remitting multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1987; 317: 408-14。
19. Comi, G, Filippi, M, Wolinsky, JS,等人 European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imagine-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7。
20. Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA,等人 Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-8。
21. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S,等人 A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 533-39。
22. Wolinsky, JS, Narayana, PA, O'Conner, P,等人 Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61:14-24。
23. Comi G, Filippi M, Treatment with glatiramer acetate delays



conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS). *Neurology* 2008; 71 (2): 153。

24. Tselis, A, Khan, O, Lisak, RP, Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2007;3(2):259-67。

25. Wolinsky, JS, The use of glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 273-92。

26. Comi G, Cohen JA, Filippi M, Results from a phase III, one-year, randomized, double-blind, parallel-group, dose-comparison study with glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(增刊1):S299。

27. Comi G, Filippi M. 在第60屆美國神經病學學會年度會議 (Annual Meeting of the American Academy of Neurology) 上提出: 4月12至19日; Chicago, IL. Abstract LBS.003。

28. Johnson D, Hafler DA, Fallis RJ, Lees MB, Brady RO, Quarles RH, Weiner HL., "Cell-mediated immunity to myelin-associated glycoprotein, proteolipid protein, and myelin basic protein in multiple sclerosis.", *J Neuroimmunol.* 1986年11月;13 (1):99-108。

29. Brex PA等人, "A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis", *N Engl J Med* 2002年1月17日, 346(3):158-64。

30. Frohman EM等人, "The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology", *Neurology*, 2003年9月9日, 61 (5) :602-11。

31. Poser C M.等人 New diagnostic criteria for multiple sclerosis:

Guidelines for research protocols. Ann. Neurol., 13(3): 227-31, 1983。

32. Neurostatus, 略微修改自 J.F. Kurtzke Neurology 1983;33,1444-52; L. Kappos, Dept. of Neurology, University Hospital, CH-4031/Basel, Switzerland。

33. Farina C, Then Bergh F, Albrecht H, Meinl E, Yassouridis A, Neuhaus O, Hohlfeld R. Treatment of multiple sclerosis with Copaxone (COP): Elispot assay detects COP-induced interleukin-4 and interferon-gamma response in blood cells. Brain. 2001年4月;124(Pt 4):705-19。

34. 美國專利第7,855,176號，2010年12月21日頒佈(Altman等人)。

35. 美國專利申請公開案第US 2011-0046065 A1號，2011年2月24日公開(Klinger)。

36. Byun等人 "Genome-wide - 163 - pharmacogenomics analysis of the response to interferon beta therapy in multiple sclerosis," Arch Neurol. 2008年3月;65(3):337-44. Epub 2008年1月14日。

37. Fusco, C.等人 "HLA-DRB1*1501 and response to copolymer-1 therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis," Neurology. 2001年12月11日;57 (11) :1976-9。

38. Grossman等人 "Pharmacogenetics of glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis reveals drug-response markers," Pharmacogenet Genomics. 2007年8月;17(8):657-66。

39. PCT國際申請公開案第WO2006/116602號，2006年11月2日公開(Lancet等人)。

40. PCT國際申請公開案第WO2013/0556683號，2013年4月18日公開(Tchelet等人)。

【符號說明】

無

201610166

201610166

發明摘要

※ 申請案號：(03)136383

C12Q 1/68 (2006.01)

※ 申請日：103.10.21

G01N 33/15 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 38/02 (2006.01)

【發明名稱】

對醋酸格拉替雷(GLATIRAMER ACETATE)之反應具預測性之基因標記

GENETIC MARKERS PREDICTIVE OF RESPONSE TO
GLATIRAMER ACETATE

【中文】

本發明提供一種用包含醋酸格拉替雷(Glatiramer Acetate)及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體的方法，其包含以下步驟：

(i)在對應於一或多個選自由組1組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之基因型：

(ii)若該個體之該基因型含有以下各者，則將該個體識別為對醋酸格拉替雷(Glatiramer Acetate)之預測反應者：

一或多個在組2位置處之A對偶基因，

一或多個在組3位置處之C對偶基因，

一或多個在組4位置處之G對偶基因，或

一或多個在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或kgp7242489位置處之T對偶基因；及

(iii)僅當該個體被識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者時才向該個體投與包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑的該醫藥組合物。

【英文】

The present invention provides a method for treating a human subject afflicted with multiple sclerosis or a single clinical attack consistent with multiple sclerosis with a pharmaceutical composition comprising glatiramer acetate and a pharmaceutically acceptable carrier, comprising the steps of:

- (i) determining a genotype of the subject at a location corresponding to the location of one or more single nucleotide polymorphisms (SNPs) selected from the group consisting of: Group 1,
- (ii) identifying the subject as a predicted responder to glatiramer acetate if the genotype of the subject contains one or more A alleles at the location of Group 2, one or more C alleles at the location of Group 3, one or more G alleles at the location of Group 4, or one or more T alleles at the location of kgp18432055, kgp279772, kgp3991733 or kgp7242489; and
- (iii) administering the pharmaceutical composition comprising glatiramer acetate and a pharmaceutically acceptable carrier to the subject only if the subject is identified as a predicted responder to glatiramer acetate.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(1)圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

申請專利範圍

1. 一種用包含醋酸格拉替雷(Glatiramer Acetate)及醫藥學上可接受之載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體的方法，其包含以下步驟：

(i) 在對應於一或多個選自由以下各者組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之基因型：
kgp10090631、kgp1009249、kgp10152733、kgp10224254、
kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、
kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、
kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、
kgp10620244、kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、
kgp10788130、kgp10826273、kgp10910719、kgp10922969、
kgp10948564、kgp10967046、kgp10974833、kgp1098237、
kgp11002881、kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、
kgp11206453、kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、
kgp11285862、kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、
kgp11453406、kgp11467007、kgp11514107、kgp11543962、
kgp11580695、kgp11627530、kgp11633966、kgp11686146、
kgp11702474、kgp11711524、kgp11768533、kgp11804835、
kgp11843177、kgp12008955、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp12371757、kgp124162、
kgp12426624、kgp12557319、kgp1285441、kgp13161760、
kgp1355977、kgp1371881、kgp15390522、kgp1683448、
kgp1688752、kgp1699628、kgp1753445、kgp1779254、
kgp1786079、kgp18379774、kgp18432055、kgp18525257、

kgp1912531 、 kgp19568724 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、
kgp2045074 、 kgp20478926 、 kgp2092817 、 kgp21171930 、
kgp2245775 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、 kgp22793211 、
kgp22811918 、 kgp22823022 、 kgp2282938 、 kgp2299675 、
kgp23298674 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、 kgp23737989 、
kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、 kgp24415534 、
kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp2465184 、 kgp24729706 、
kgp24753470 、 kgp25191871 、 kgp25216186 、 kgp25543811 、
kgp25921291 、 kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26271158 、
kgp2638591 、 kgp26528455 、 kgp26533576 、 kgp2688306 、
kgp26995430 、 kgp270001 、 kgp2709692 、 kgp2715873 、
kgp27500525 、 kgp27571222 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、
kgp279772 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28687699 、
kgp28817122 、 kgp2923815 、 kgp29367521 、 kgp293787 、
kgp2958113 、 kgp2959751 、 kgp297178 、 kgp29794723 、
kgp30282494 、 kgp3048169 、 kgp304921 、 kgp3182607 、
kgp3202939 、 kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3267884 、
kgp3276689 、 kgp337461 、 kgp3418770 、 kgp3450875 、
kgp345301 、 kgp3477351 、 kgp3496814 、 kgp355027 、
kgp355723 、 kgp3593828 、 kgp3598409 、 kgp3651767 、
kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp3812034 、 kgp3854180 、
kgp3933330 、 kgp3951463 、 kgp3984567 、 kgp3991733 、
kgp4011779 、 kgp4056892 、 kgp4096263 、 kgp4127859 、
kgp4155998 、 kgp4162414 、 kgp4223880 、 kgp4346717 、
kgp4370912 、 kgp4418535 、 kgp4420791 、 kgp4479467 、
kgp4524468 、 kgp4543470 、 kgp4559907 、 kgp4573213 、

kgp4634875 、 kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4755147 、
kgp4812831 、 kgp4842590 、 kgp485316 、 kgp487328 、
kgp4898179 、 kgp5002011 、 kgp5014707 、 kgp5017029 、
kgp5053636 、 kgp5068397 、 kgp512180 、 kgp5144181 、
kgp5159037 、 kgp5216209 、 kgp5292386 、 kgp5334779 、
kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、
kgp5483926 、 kgp55646 、 kgp5564995 、 kgp5579170 、
kgp5680955 、 kgp5869992 、 kgp5908616 、 kgp6023196 、
kgp6032617 、 kgp6038357 、 kgp6076976 、 kgp6091119 、
kgp6127371 、 kgp61811 、 kgp6190988 、 kgp6214351 、
kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、 kgp6505544 、
kgp6507761 、 kgp652534 、 kgp6539666 、 kgp6567154 、
kgp6599438 、 kgp6603796 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、
kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6772915 、 kgp6835138 、
kgp6959492 、 kgp6996560 、 kgp7059449 、 kgp7063887 、
kgp7077322 、 kgp7092772 、 kgp7117398 、 kgp7121374 、
kgp7178233 、 kgp7181058 、 kgp7186699 、 kgp7189498 、
kgp7242489 、 kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、
kgp7506434 、 kgp7521990 、 kgp759150 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7730397 、 kgp7747883 、 kgp7792268 、
kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、 kgp8030775 、
kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、 kgp8107491 、
kgp8110667 、 kgp8169636 、 kgp8174785 、 kgp8178358 、
kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8200264 、 kgp8303520 、
kgp8335515 、 kgp8372910 、 kgp841428 、 kgp8437961 、
kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、 kgp8602316 、

kgp8615910 、 kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、 kgp8990121 、
kgp9018750 、 kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9320791 、
kgp9354462 、 kgp9354820 、 kgp9368119 、 kgp9410843 、
kgp9421884 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9551947 、
kgp9601362 、 kgp9627338 、 kgp9627406 、 kgp9669946 、
kgp9699754 、 kgp971582 、 kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9795732 、
kgp9806386 、 kgp9854133 、 kgp9884626 、 rs10049206 、
rs10124492 、 rs10125298 、 rs10162089 、 rs10201643 、
rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、
rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、
rs10512340 、 rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、
rs10841322 、 rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、
rs11022778 、 rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、
rs11083404 、 rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、
rs11192461 、 rs11192469 、 rs11559024 、 rs1157449 、
rs11648129 、 rs11691553 、 rs12013377 、 rs12494712 、
rs12943140 、 rs13002663 、 rs13394010 、 rs13415334 、
rs13419758 、 rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、 rs1478682 、
rs1508102 、 rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1579771 、
rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs16886004 、 rs16895510 、
rs16901784 、 rs16927077 、 rs16930057 、 rs17029538 、
rs17224858 、 rs17238927 、 rs17329014 、 rs17400875 、
rs17449018 、 rs17577980 、 rs17638791 、 rs1858973 、 rs1886214 、
rs1894406 、 rs1894407 、 rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、
rs196343 、 rs197523 、 rs1979992 、 rs1979993 、 rs2043136 、

rs2058742 、 rs2071469 、 rs2071470 、 rs2071472 、 rs2074037 、
rs2136408 、 rs2139612 、 rs2175121 、 rs2241883 、 rs2309760 、
rs2325911 、 rs241435 、 rs241440 、 rs241442 、 rs241443 、
rs241444 、 rs241445 、 rs241446 、 rs241447 、 rs241449 、
rs241451 、 rs241452 、 rs241453 、 rs241454 、 rs241456 、
rs2453478 、 rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2660214 、
rs2816838 、 rs2824070 、 rs2839117 、 rs2845371 、 rs2857101 、
rs2857103 、 rs2857104 、 rs2926455 、 rs2934491 、 rs3135388 、
rs3218328 、 rs343087 、 rs343092 、 rs3767955 、 rs3792135 、
rs3799383 、 rs3803277 、 rs3815822 、 rs3818675 、 rs3829539 、
rs3885907 、 rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、 rs419132 、
rs423239 、 rs4254166 、 rs4356336 、 rs4360791 、 rs4449139 、
rs4584668 、 rs4669694 、 rs4709792 、 rs4738738 、 rs4769060 、
rs4780822 、 rs4782279 、 rs4822644 、 rs484482 、 rs4894701 、
rs5024722 、 rs502530 、 rs543122 、 rs6032205 、 rs6032209 、
rs6110157 、 rs623011 、 rs6497396 、 rs6535882 、 rs6687976 、
rs6718758 、 rs6835202 、 rs6840089 、 rs6845927 、 rs6895094 、
rs6899068 、 rs7020402 、 rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、
rs7062312 、 rs714342 、 rs7187976 、 rs7191155 、 rs720176 、
rs7217872 、 rs7228827 、 rs7348267 、 rs7496451 、 rs7524868 、
rs7563131 、 rs7579987 、 rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、
rs7672014 、 rs7677801 、 rs7725112 、 rs7844274 、 rs7850 、
rs7860748 、 rs7862565 、 rs7864679 、 rs7928078 、 rs7948420 、
rs8035826 、 rs8050872 、 rs8053136 、 rs8055485 、 rs823829 、
rs858341 、 rs9315047 、 rs931570 、 rs9346979 、 rs9376361 、
rs9393727 、 rs9501224 、 rs9508832 、 rs950928 、 rs9579566 、

rs9597498、rs9670531、rs9671124、rs9671182、rs9817308、
rs9834010、rs9876830、rs9913349、rs9931167及rs9931211，

(ii)若該個體之該基因型含有以下各者，則將該個體識別為對
醋酸格拉替雷之預測反應者：

一或多個在以下位置處之A對偶基因：kgp10152733、
kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、
kgp10404633、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、
kgp10619195、kgp10620244、kgp10633631、kgp10974833、
kgp11002881、kgp11285862、kgp11328629、kgp11407560、
kgp11514107、kgp11627530、kgp11702474、kgp11711524、
kgp11768533、kgp11804835、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp124162、kgp12557319、
kgp1371881、kgp1699628、kgp1753445、kgp1779254、
kgp1786079、kgp18379774、kgp18525257、kgp20163979、
kgp2023214、kgp20478926、kgp21171930、kgp2262166、
kgp22778566、kgp2465184、kgp24753470、kgp25191871、
kgp25216186、kgp25952891、kgp26026546、kgp26533576、
kgp27500525、kgp27571222、kgp28532436、kgp28586329、
kgp28817122、kgp2958113、kgp29794723、kgp30282494、
kgp304921、kgp3205849、kgp3218351、kgp3276689、
kgp337461、kgp345301、kgp355027、kgp355723、
kgp3593828、kgp3812034、kgp3951463、kgp4162414、
kgp4223880、kgp4418535、kgp4543470、kgp4573213、
kgp4634875、kgp4755147、kgp4842590、kgp485316、
kgp5068397、kgp5334779、kgp5483926、kgp5564995、
kgp5869992、kgp5908616、kgp6032617、kgp6038357、

kgp6076976 、 kgp6091119 、 kgp6127371 、 kgp61811 、
kgp6214351 、 kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、
kgp6505544 、 kgp6507761 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、
kgp6772915 、 kgp6959492 、 kgp7077322 、 kgp7117398 、
kgp7178233 、 kgp7186699 、 kgp7506434 、 kgp759150 、
kgp7730397 、 kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、
kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、
kgp8110667 、 kgp8178358 、 kgp8200264 、 kgp8372910 、
kgp841428 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9354462 、
kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、
kgp9627338 、 kgp9669946 、 kgp97310 、 kgp974569 、
kgp9806386 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、
rs10125298 、 rs10162089 、 rs10203396 、 rs10251797 、
rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、 rs10498793 、
rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、 rs10815160 、
rs10816302 、 rs10841337 、 rs11029892 、 rs11029928 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs11648129 、 rs12013377 、
rs13394010 、 rs13415334 、 rs1478682 、 rs1544352 、
rs1545223 、 rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs17029538 、
rs17400875 、 rs17449018 、 rs17577980 、 rs1858973 、
rs1894406 、 rs1894407 、 rs197523 、 rs2058742 、 rs2071469 、
rs2071472 、 rs2139612 、 rs2241883 、 rs2309760 、 rs241440 、
rs241442 、 rs241444 、 rs241445 、 rs241446 、 rs241449 、
rs241453 、 rs241456 、 rs2453478 、 rs2660214 、 rs2824070 、
rs2845371 、 rs2857103 、 rs2926455 、 rs343087 、 rs343092 、

rs3767955、rs3792135、rs3829539、rs3899755、rs4075692、
rs4143493、rs423239、rs4254166、rs4356336、rs4584668、
rs4780822、rs4782279、rs5024722、rs6032209、rs6110157、
rs623011、rs6497396、rs6845927、rs6895094、rs6899068、
rs7024953、rs7028906、rs7029123、rs7062312、rs7187976、
rs7191155、rs720176、rs7228827、rs7496451、rs7563131、
rs759458、rs7666442、rs7670525、rs7677801、rs7725112、
rs7850、rs7862565、rs7948420、rs8035826、rs8053136、
rs8055485、rs823829、rs9315047、rs9501224、rs9508832、
rs950928、rs9597498、rs9670531、rs9671124、rs9817308、
rs9834010、rs9876830或rs9931211，

一或多個在以下位置處之C對偶基因：kgp10910719、
kgp11077373、kgp11453406、kgp12426624、kgp2045074、
kgp22811918、kgp23298674、kgp2709692、kgp28687699、
kgp3496814、kgp3669685、kgp3730395、kgp4056892、
kgp4370912、kgp5053636、kgp5216209、kgp5292386、
kgp6023196、kgp652534、kgp7059449、kgp7189498、
kgp7521990、kgp7792268、kgp8303520、kgp9320791、
kgp9795732、rs10201643、rs11022778、rs11136970、
rs11147439、rs11691553、rs1579771、rs16901784、
rs2136408、rs2325911、rs241443、rs2857104、rs3803277、
rs3885907、rs4738738、rs4894701、rs502530、rs6032205、
rs6687976、rs6718758、rs6835202、rs714342、rs7524868、
rs7844274、rs9393727或rs9671182，

一或多個在以下位置處之G對偶基因：kgp10090631、
kgp1009249、kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、

kgp10558725、kgp10632945、kgp10679353、kgp10788130、
kgp10826273、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、
kgp1098237、kgp11010680、kgp11141512、kgp11206453、
kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11356379、
kgp11467007、kgp11543962、kgp11580695、kgp11633966、
kgp11686146、kgp11843177、kgp12008955、kgp12371757、
kgp1285441、kgp13161760、kgp1355977、kgp15390522、
kgp1683448、kgp1688752、kgp1912531、kgp19568724、
kgp2092817、kgp2245775、kgp22793211、kgp22823022、
kgp2282938、kgp2299675、kgp2356388、kgp23672937、
kgp23737989、kgp2388352、kgp2391411、kgp24131116、
kgp24415534、kgp2446153、kgp2451249、kgp24729706、
kgp25543811、kgp25921291、kgp26271158、kgp2638591、
kgp26528455、kgp2688306、kgp26995430、kgp270001、
kgp2715873、kgp27640141、kgp2788291、kgp2923815、
kgp29367521、kgp293787、kgp2959751、kgp297178、
kgp3048169、kgp3182607、kgp3202939、kgp3267884、
kgp3418770、kgp3450875、kgp3477351、kgp3598409、
kgp3651767、kgp3854180、kgp3933330、kgp3984567、
kgp4011779、kgp4096263、kgp4127859、kgp4155998、
kgp4346717、kgp4420791、kgp4479467、kgp4524468、
kgp4559907、kgp4705854、kgp4734301、kgp4812831、
kgp487328、kgp4898179、kgp5002011、kgp5014707、
kgp5017029、kgp512180、kgp5144181、kgp5159037、
kgp5388938、kgp5409955、kgp5440506、kgp5441587、
kgp55646、kgp5579170、kgp5680955、kgp6190988、

kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、
kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6835138 、 kgp6996560 、
kgp7063887 、 kgp7092772 、 kgp7121374 、 kgp7181058 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7747883 、 kgp8107491 、 kgp8169636 、
kgp8174785 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8335515 、
kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、
kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、
kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9354820 、 kgp9421884 、
kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627406 、 kgp9699754 、
kgp971582 、 kgp9854133 、 rs1079303 、 rs10841322 、
rs10954782 、 rs11002051 、 rs11029907 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11192461 、 rs1157449 、 rs12494712 、
rs12943140 、 rs13002663 、 rs13419758 、 rs1380706 、
rs1387768 、 rs1410779 、 rs1508102 、 rs1532365 、 rs16886004 、
rs16895510 、 rs16927077 、 rs16930057 、 rs17224858 、
rs17238927 、 rs17329014 、 rs17638791 、 rs1886214 、
rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、 rs196343 、 rs1979992 、
rs1979993 、 rs2043136 、 rs2071470 、 rs2074037 、 rs2175121 、
rs241435 、 rs241447 、 rs241451 、 rs241452 、 rs241454 、
rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2816838 、 rs2839117 、
rs2857101 、 rs2934491 、 rs3135388 、 rs3218328 、 rs3799383 、
rs3815822 、 rs3818675 、 rs419132 、 rs4360791 、 rs4449139 、
rs4669694 、 rs4709792 、 rs4769060 、 rs4822644 、 rs484482 、
rs543122 、 rs6535882 、 rs6840089 、 rs7020402 、 rs7217872 、
rs7348267 、 rs7579987 、 rs7672014 、 rs7860748 、 rs7864679 、

- rs7928078、rs8050872、rs858341、rs931570、rs9346979、
rs9376361、rs9579566、rs9913349或rs9931167，或
一或多個在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或
kgp7242489位置處之T對偶基因；及
(iii)僅當該個體被識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者時才向該個體投與包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑的該醫藥組合物。
2. 如請求項1之方法，其中步驟(i)進一步包含在對應於一或多個選自由rs10988087、rs1573706、rs17575455、rs2487896、rs3135391、rs6097801及rs947603組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之基因型，且其中步驟(ii)進一步包含：若該個體之該基因型含有一或多個在rs10988087位置處之A對偶基因、一或多個在rs17575455位置處之C對偶基因或一或多個在rs1573706、rs2487896、rs3135391、rs6097801或rs947603位置處之G對偶基因，則將該個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者。
 3. 如請求項1或2之方法，其中投與包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑之該醫藥組合物包含在七天之時間段內向該人類個體投與該醫藥組合物之三次皮下注射，每一次皮下注射之間至少間隔一天。
 4. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該醫藥組合物為單位劑量之包含40 mg醋酸格拉替雷之1 ml水溶液。
 5. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該醫藥組合物為單位劑量之包含20 mg醋酸格拉替雷之1 ml水溶液。
 6. 如請求項1至3中任一項之方法，其中該醫藥組合物為單位劑量之包含20 mg醋酸格拉替雷之0.5 ml水溶液。

7. 如請求項1至5中任一項之方法，其中包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑之該醫藥組合物係以單一療法之形式投與。
8. 如請求項1至7中任一項之方法，其中包含醋酸格拉替雷及醫藥學上可接受之載劑之該醫藥組合物係與至少一種其他多發性硬化症藥物組合投與。
9. 一種將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單一臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者之方法，該方法包含在對應於一或多個選自由以下各者組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之基因型：kgp10090631、kgp1009249、kgp10152733、kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、kgp10620244、kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、kgp10788130、kgp10826273、kgp10910719、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、kgp10974833、kgp1098237、kgp11002881、kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、kgp11206453、kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11285862、kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、kgp11453406、kgp11467007、kgp11514107、kgp11543962、kgp11580695、kgp11627530、kgp11633966、kgp11686146、kgp11702474、kgp11711524、kgp11768533、kgp11804835、kgp11843177、kgp12008955、kgp12083934、kgp12182745、kgp12230354、kgp1224440、kgp12371757、kgp124162、kgp12426624、kgp12557319、kgp1285441、kgp13161760、kgp1355977、kgp1371881、kgp15390522、

kgp1683448 、 kgp1688752 、 kgp1699628 、 kgp1753445 、
kgp1779254 、 kgp1786079 、 kgp18379774 、 kgp18432055 、
kgp18525257 、 kgp1912531 、 kgp19568724 、 kgp20163979 、
kgp2023214 、 kgp2045074 、 kgp20478926 、 kgp2092817 、
kgp21171930 、 kgp2245775 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、
kgp22793211 、 kgp22811918 、 kgp22823022 、 kgp2282938 、
kgp2299675 、 kgp23298674 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、
kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、
kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp2465184 、
kgp24729706 、 kgp24753470 、 kgp25191871 、 kgp25216186 、
kgp25543811 、 kgp25921291 、 kgp25952891 、 kgp26026546 、
kgp26271158 、 kgp2638591 、 kgp26528455 、 kgp26533576 、
kgp2688306 、 kgp26995430 、 kgp270001 、 kgp2709692 、
kgp2715873 、 kgp27500525 、 kgp27571222 、 kgp27640141 、
kgp2788291 、 kgp279772 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、
kgp28687699 、 kgp28817122 、 kgp2923815 、 kgp29367521 、
kgp293787 、 kgp2958113 、 kgp2959751 、 kgp297178 、
kgp29794723 、 kgp30282494 、 kgp3048169 、 kgp304921 、
kgp3182607 、 kgp3202939 、 kgp3205849 、 kgp3218351 、
kgp3267884 、 kgp3276689 、 kgp337461 、 kgp3418770 、
kgp3450875 、 kgp345301 、 kgp3477351 、 kgp3496814 、
kgp355027 、 kgp355723 、 kgp3593828 、 kgp3598409 、
kgp3651767 、 kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp3812034 、
kgp3854180 、 kgp3933330 、 kgp3951463 、 kgp3984567 、
kgp3991733 、 kgp4011779 、 kgp4056892 、 kgp4096263 、
kgp4127859 、 kgp4155998 、 kgp4162414 、 kgp4223880 、

kgp4346717	、	kgp4370912	、	kgp4418535	、	kgp4420791	、
kgp4479467	、	kgp4524468	、	kgp4543470	、	kgp4559907	、
kgp4573213	、	kgp4634875	、	kgp4705854	、	kgp4734301	、
kgp4755147	、	kgp4812831	、	kgp4842590	、	kgp485316	、
kgp487328	、	kgp4898179	、	kgp5002011	、	kgp5014707	、
kgp5017029	、	kgp5053636	、	kgp5068397	、	kgp512180	、
kgp5144181	、	kgp5159037	、	kgp5216209	、	kgp5292386	、
kgp5334779	、	kgp5388938	、	kgp5409955	、	kgp5440506	、
kgp5441587	、	kgp5483926	、	kgp55646	、	kgp5564995	、
kgp5579170	、	kgp5680955	、	kgp5869992	、	kgp5908616	、
kgp6023196	、	kgp6032617	、	kgp6038357	、	kgp6076976	、
kgp6091119	、	kgp6127371	、	kgp61811	、	kgp6190988	、
kgp6214351	、	kgp6228750	、	kgp6236949	、	kgp6469620	、
kgp6505544	、	kgp6507761	、	kgp652534	、	kgp6539666	、
kgp6567154	、	kgp6599438	、	kgp6603796	、	kgp6666134	、
kgp6700691	、	kgp6737096	、	kgp6768546	、	kgp6772915	、
kgp6835138	、	kgp6959492	、	kgp6996560	、	kgp7059449	、
kgp7063887	、	kgp7077322	、	kgp7092772	、	kgp7117398	、
kgp7121374	、	kgp7178233	、	kgp7181058	、	kgp7186699	、
kgp7189498	、	kgp7242489	、	kgp7331172	、	kgp7416024	、
kgp7481870	、	kgp7506434	、	kgp7521990	、	kgp759150	、
kgp767200	、	kgp7714238	、	kgp7730397	、	kgp7747883	、
kgp7792268	、	kgp7802182	、	kgp7804623	、	kgp7924485	、
kgp8030775	、	kgp8036704	、	kgp8046214	、	kgp8106690	、
kgp8107491	、	kgp8110667	、	kgp8169636	、	kgp8174785	、
kgp8178358	、	kgp8183049	、	kgp8192546	、	kgp8200264	、

kgp8303520 、 kgp8335515 、 kgp8372910 、 kgp841428 、
kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、
kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8767692 、 kgp8777935 、
kgp8793915 、 kgp8796185 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、
kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9071686 、 kgp9078300 、
kgp9320791 、 kgp9354462 、 kgp9354820 、 kgp9368119 、
kgp9410843 、 kgp9421884 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、
kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627338 、 kgp9627406 、
kgp9669946 、 kgp9699754 、 kgp971582 、 kgp97310 、 kgp974569 、
kgp9795732 、 kgp9806386 、 kgp9854133 、 kgp9884626 、
rs10049206 、 rs10124492 、 rs10125298 、 rs10162089 、
rs10201643 、 rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、
rs10489312 、 rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、
rs10510774 、 rs10512340 、 rs1079303 、 rs10815160 、
rs10816302 、 rs10841322 、 rs10841337 、 rs10954782 、
rs11002051 、 rs11022778 、 rs11029892 、 rs11029907 、
rs11029928 、 rs11083404 、 rs11085044 、 rs11136970 、
rs11147439 、 rs11192461 、 rs11192469 、 rs11559024 、
rs1157449 、 rs11648129 、 rs11691553 、 rs12013377 、
rs12494712 、 rs12943140 、 rs13002663 、 rs13394010 、
rs13415334 、 rs13419758 、 rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、
rs1478682 、 rs1508102 、 rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、
rs1579771 、 rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs16886004 、
rs16895510 、 rs16901784 、 rs16927077 、 rs16930057 、
rs17029538 、 rs17224858 、 rs17238927 、 rs17329014 、
rs17400875 、 rs17449018 、 rs17577980 、 rs17638791 、

rs1858973、rs1886214、rs1894406、rs1894407、rs1894408、
rs196295、rs196341、rs196343、rs197523、rs1979992、
rs1979993、rs2043136、rs2058742、rs2071469、rs2071470、
rs2071472、rs2074037、rs2136408、rs2139612、rs2175121、
rs2241883、rs2309760、rs2325911、rs241435、rs241440、
rs241442、rs241443、rs241444、rs241445、rs241446、
rs241447、rs241449、rs241451、rs241452、rs241453、
rs241454、rs241456、rs2453478、rs2598360、rs2621321、
rs2621323、rs2660214、rs2816838、rs2824070、rs2839117、
rs2845371、rs2857101、rs2857103、rs2857104、rs2926455、
rs2934491、rs3135388、rs3218328、rs343087、rs343092、
rs3767955、rs3792135、rs3799383、rs3803277、rs3815822、
rs3818675、rs3829539、rs3885907、rs3899755、rs4075692、
rs4143493、rs419132、rs423239、rs4254166、rs4356336、
rs4360791、rs4449139、rs4584668、rs4669694、rs4709792、
rs4738738、rs4769060、rs4780822、rs4782279、rs4822644、
rs484482、rs4894701、rs5024722、rs502530、rs543122、
rs6032205、rs6032209、rs6110157、rs623011、rs6497396、
rs6535882、rs6687976、rs6718758、rs6835202、rs6840089、
rs6845927、rs6895094、rs6899068、rs7020402、rs7024953、
rs7028906、rs7029123、rs7062312、rs714342、rs7187976、
rs7191155、rs720176、rs7217872、rs7228827、rs7348267、
rs7496451、rs7524868、rs7563131、rs7579987、rs759458、
rs7666442、rs7670525、rs7672014、rs7677801、rs7725112、
rs7844274、rs7850、rs7860748、rs7862565、rs7864679、
rs7928078、rs7948420、rs8035826、rs8050872、rs8053136、

rs8055485、rs823829、rs858341、rs9315047、rs931570、
rs9346979、rs9376361、rs9393727、rs9501224、rs9508832、
rs950928、rs9579566、rs9597498、rs9670531、rs9671124、
rs9671182、rs9817308、rs9834010、rs9876830、rs9913349、
rs9931167及rs9931211，及

若該個體之該基因型含有以下各者，則將該人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

一或多個在以下位置處之A對偶基因：kgp10152733、
kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、
kgp10404633、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、
kgp10619195、kgp10620244、kgp10633631、kgp10974833、
kgp11002881、kgp11285862、kgp11328629、kgp11407560、
kgp11514107、kgp11627530、kgp11702474、kgp11711524、
kgp11768533、kgp11804835、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp124162、kgp12557319、
kgp1371881、kgp1699628、kgp1753445、kgp1779254、
kgp1786079、kgp18379774、kgp18525257、kgp20163979、
kgp2023214、kgp20478926、kgp21171930、kgp2262166、
kgp22778566、kgp2465184、kgp24753470、kgp25191871、
kgp25216186、kgp25952891、kgp26026546、kgp26533576、
kgp27500525、kgp27571222、kgp28532436、kgp28586329、
kgp28817122、kgp2958113、kgp29794723、kgp30282494、
kgp304921、kgp3205849、kgp3218351、kgp3276689、
kgp337461、kgp345301、kgp355027、kgp355723、
kgp3593828、kgp3812034、kgp3951463、kgp4162414、
kgp4223880、kgp4418535、kgp4543470、kgp4573213、

kgp4634875 、 kgp4755147 、 kgp4842590 、 kgp485316 、
kgp5068397 、 kgp5334779 、 kgp5483926 、 kgp5564995 、
kgp5869992 、 kgp5908616 、 kgp6032617 、 kgp6038357 、
kgp6076976 、 kgp6091119 、 kgp6127371 、 kgp61811 、
kgp6214351 、 kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、
kgp6505544 、 kgp6507761 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、
kgp6772915 、 kgp6959492 、 kgp7077322 、 kgp7117398 、
kgp7178233 、 kgp7186699 、 kgp7506434 、 kgp759150 、
kgp7730397 、 kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、
kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、
kgp8110667 、 kgp8178358 、 kgp8200264 、 kgp8372910 、
kgp841428 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9354462 、
kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、
kgp9627338 、 kgp9669946 、 kgp97310 、 kgp974569 、
kgp9806386 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、
rs10125298 、 rs10162089 、 rs10203396 、 rs10251797 、
rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、 rs10498793 、
rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、 rs10815160 、
rs10816302 、 rs10841337 、 rs11029892 、 rs11029928 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs11648129 、 rs12013377 、
rs13394010 、 rs13415334 、 rs1478682 、 rs1544352 、
rs1545223 、 rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs17029538 、
rs17400875 、 rs17449018 、 rs17577980 、 rs1858973 、
rs1894406 、 rs1894407 、 rs197523 、 rs2058742 、 rs2071469 、
rs2071472 、 rs2139612 、 rs2241883 、 rs2309760 、 rs241440 、

rs241442 、 rs241444 、 rs241445 、 rs241446 、 rs241449 、
rs241453 、 rs241456 、 rs2453478 、 rs2660214 、 rs2824070 、
rs2845371 、 rs2857103 、 rs2926455 、 rs343087 、 rs343092 、
rs3767955 、 rs3792135 、 rs3829539 、 rs3899755 、 rs4075692 、
rs4143493 、 rs423239 、 rs4254166 、 rs4356336 、 rs4584668 、
rs4780822 、 rs4782279 、 rs5024722 、 rs6032209 、 rs6110157 、
rs623011 、 rs6497396 、 rs6845927 、 rs6895094 、 rs6899068 、
rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、 rs7062312 、 rs7187976 、
rs7191155 、 rs720176 、 rs7228827 、 rs7496451 、 rs7563131 、
rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、 rs7677801 、 rs7725112 、
rs7850 、 rs7862565 、 rs7948420 、 rs8035826 、 rs8053136 、
rs8055485 、 rs823829 、 rs9315047 、 rs9501224 、 rs9508832 、
rs950928 、 rs9597498 、 rs9670531 、 rs9671124 、 rs9817308 、
rs9834010 、 rs9876830 或 rs9931211 ，

一或多個在以下位置處之 C 對偶基因： kgp10910719 、
kgp11077373 、 kgp11453406 、 kgp12426624 、 kgp2045074 、
kgp22811918 、 kgp23298674 、 kgp2709692 、 kgp28687699 、
kgp3496814 、 kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp4056892 、
kgp4370912 、 kgp5053636 、 kgp5216209 、 kgp5292386 、
kgp6023196 、 kgp652534 、 kgp7059449 、 kgp7189498 、
kgp7521990 、 kgp7792268 、 kgp8303520 、 kgp9320791 、
kgp9795732 、 rs10201643 、 rs11022778 、 rs11136970 、
rs11147439 、 rs11691553 、 rs1579771 、 rs16901784 、
rs2136408 、 rs2325911 、 rs241443 、 rs2857104 、 rs3803277 、
rs3885907 、 rs4738738 、 rs4894701 、 rs502530 、 rs6032205 、
rs6687976 、 rs6718758 、 rs6835202 、 rs714342 、 rs7524868 、

rs7844274、rs9393727或rs9671182，

一或多個在以下位置處之G對偶基因：kgp10090631、
kgp1009249、kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、
kgp10558725、kgp10632945、kgp10679353、kgp10788130、
kgp10826273、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、
kgp1098237、kgp11010680、kgp11141512、kgp11206453、
kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11356379、
kgp11467007、kgp11543962、kgp11580695、kgp11633966、
kgp11686146、kgp11843177、kgp12008955、kgp12371757、
kgp1285441、kgp13161760、kgp1355977、kgp15390522、
kgp1683448、kgp1688752、kgp1912531、kgp19568724、
kgp2092817、kgp2245775、kgp22793211、kgp22823022、
kgp2282938、kgp2299675、kgp2356388、kgp23672937、
kgp23737989、kgp2388352、kgp2391411、kgp24131116、
kgp24415534、kgp2446153、kgp2451249、kgp24729706、
kgp25543811、kgp25921291、kgp26271158、kgp2638591、
kgp26528455、kgp2688306、kgp26995430、kgp270001、
kgp2715873、kgp27640141、kgp2788291、kgp2923815、
kgp29367521、kgp293787、kgp2959751、kgp297178、
kgp3048169、kgp3182607、kgp3202939、kgp3267884、
kgp3418770、kgp3450875、kgp3477351、kgp3598409、
kgp3651767、kgp3854180、kgp3933330、kgp3984567、
kgp4011779、kgp4096263、kgp4127859、kgp4155998、
kgp4346717、kgp4420791、kgp4479467、kgp4524468、
kgp4559907、kgp4705854、kgp4734301、kgp4812831、
kgp487328、kgp4898179、kgp5002011、kgp5014707、

kgp5017029 、 kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、
kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、
kgp55646 、 kgp5579170 、 kgp5680955 、 kgp6190988 、
kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、
kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6835138 、 kgp6996560 、
kgp7063887 、 kgp7092772 、 kgp7121374 、 kgp7181058 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7747883 、 kgp8107491 、 kgp8169636 、
kgp8174785 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8335515 、
kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、
kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、
kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9354820 、 kgp9421884 、
kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627406 、 kgp9699754 、
kgp971582 、 kgp9854133 、 rs1079303 、 rs10841322 、
rs10954782 、 rs11002051 、 rs11029907 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11192461 、 rs1157449 、 rs12494712 、
rs12943140 、 rs13002663 、 rs13419758 、 rs1380706 、
rs1387768 、 rs1410779 、 rs1508102 、 rs1532365 、 rs16886004 、
rs16895510 、 rs16927077 、 rs16930057 、 rs17224858 、
rs17238927 、 rs17329014 、 rs17638791 、 rs1886214 、
rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、 rs196343 、 rs1979992 、
rs1979993 、 rs2043136 、 rs2071470 、 rs2074037 、 rs2175121 、
rs241435 、 rs241447 、 rs241451 、 rs241452 、 rs241454 、
rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2816838 、 rs2839117 、
rs2857101 、 rs2934491 、 rs3135388 、 rs3218328 、 rs3799383 、
rs3815822 、 rs3818675 、 rs419132 、 rs4360791 、 rs4449139 、

rs4669694、rs4709792、rs4769060、rs4822644、rs484482、rs543122、rs6535882、rs6840089、rs7020402、rs7217872、rs7348267、rs7579987、rs7672014、rs7860748、rs7864679、rs7928078、rs8050872、rs858341、rs931570、rs9346979、rs9376361、rs9579566、rs9913349或rs9931167，或

一或多個在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或kgp7242489位置處之T對偶基因，

或若該個體之該基因型符合以下情形，則將該人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測不反應者：

不含在以下位置處之A對偶基因：kgp10152733、kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、kgp10620244、kgp10633631、kgp10974833、kgp11002881、kgp11285862、kgp11328629、kgp11407560、kgp11514107、kgp11627530、kgp11702474、kgp11711524、kgp11768533、kgp11804835、kgp12083934、kgp12182745、kgp12230354、kgp1224440、kgp124162、kgp12557319、kgp1371881、kgp1699628、kgp1753445、kgp1779254、kgp1786079、kgp18379774、kgp18525257、kgp20163979、kgp2023214、kgp20478926、kgp21171930、kgp2262166、kgp22778566、kgp2465184、kgp24753470、kgp25191871、kgp25216186、kgp25952891、kgp26026546、kgp26533576、kgp27500525、kgp27571222、kgp28532436、kgp28586329、kgp28817122、kgp2958113、kgp29794723、kgp30282494、kgp304921、kgp3205849、kgp3218351、kgp3276689、kgp337461、kgp345301、kgp355027、kgp355723、

kgp3593828 、 kgp3812034 、 kgp3951463 、 kgp4162414 、
kgp4223880 、 kgp4418535 、 kgp4543470 、 kgp4573213 、
kgp4634875 、 kgp4755147 、 kgp4842590 、 kgp485316 、
kgp5068397 、 kgp5334779 、 kgp5483926 、 kgp5564995 、
kgp5869992 、 kgp5908616 、 kgp6032617 、 kgp6038357 、
kgp6076976 、 kgp6091119 、 kgp6127371 、 kgp61811 、
kgp6214351 、 kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、
kgp6505544 、 kgp6507761 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、
kgp6772915 、 kgp6959492 、 kgp7077322 、 kgp7117398 、
kgp7178233 、 kgp7186699 、 kgp7506434 、 kgp759150 、
kgp7730397 、 kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、
kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、
kgp8110667 、 kgp8178358 、 kgp8200264 、 kgp8372910 、
kgp841428 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9354462 、
kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、
kgp9627338 、 kgp9669946 、 kgp97310 、 kgp974569 、
kgp9806386 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、
rs10125298 、 rs10162089 、 rs10203396 、 rs10251797 、
rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、 rs10498793 、
rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、 rs10815160 、
rs10816302 、 rs10841337 、 rs11029892 、 rs11029928 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs11648129 、 rs12013377 、
rs13394010 、 rs13415334 、 rs1478682 、 rs1544352 、
rs1545223 、 rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs17029538 、
rs17400875 、 rs17449018 、 rs17577980 、 rs1858973 、

rs1894406、rs1894407、rs197523、rs2058742、rs2071469、
rs2071472、rs2139612、rs2241883、rs2309760、rs241440、
rs241442、rs241444、rs241445、rs241446、rs241449、
rs241453、rs241456、rs2453478、rs2660214、rs2824070、
rs2845371、rs2857103、rs2926455、rs343087、rs343092、
rs3767955、rs3792135、rs3829539、rs3899755、rs4075692、
rs4143493、rs423239、rs4254166、rs4356336、rs4584668、
rs4780822、rs4782279、rs5024722、rs6032209、rs6110157、
rs623011、rs6497396、rs6845927、rs6895094、rs6899068、
rs7024953、rs7028906、rs7029123、rs7062312、rs7187976、
rs7191155、rs720176、rs7228827、rs7496451、rs7563131、
rs759458、rs7666442、rs7670525、rs7677801、rs7725112、
rs7850、rs7862565、rs7948420、rs8035826、rs8053136、
rs8055485、rs823829、rs9315047、rs9501224、rs9508832、
rs950928、rs9597498、rs9670531、rs9671124、rs9817308、
rs9834010、rs9876830或rs9931211，

不含在以下位置處之 C 對偶基因：kgp10910719、
kgp11077373、kgp11453406、kgp12426624、kgp2045074、
kgp22811918、kgp23298674、kgp2709692、kgp28687699、
kgp3496814、kgp3669685、kgp3730395、kgp4056892、
kgp4370912、kgp5053636、kgp5216209、kgp5292386、
kgp6023196、kgp652534、kgp7059449、kgp7189498、
kgp7521990、kgp7792268、kgp8303520、kgp9320791、
kgp9795732、rs10201643、rs11022778、rs11136970、
rs11147439、rs11691553、rs1579771、rs16901784、
rs2136408、rs2325911、rs241443、rs2857104、rs3803277、

rs3885907、rs4738738、rs4894701、rs502530、rs6032205、
rs6687976、rs6718758、rs6835202、rs714342、rs7524868、
rs7844274、rs9393727或rs9671182，

不含在以下位置處之 G 對偶基因：kgp10090631、
kgp1009249、kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、
kgp10558725、kgp10632945、kgp10679353、kgp10788130、
kgp10826273、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、
kgp1098237、kgp11010680、kgp11141512、kgp11206453、
kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11356379、
kgp11467007、kgp11543962、kgp11580695、kgp11633966、
kgp11686146、kgp11843177、kgp12008955、kgp12371757、
kgp1285441、kgp13161760、kgp1355977、kgp15390522、
kgp1683448、kgp1688752、kgp1912531、kgp19568724、
kgp2092817、kgp2245775、kgp22793211、kgp22823022、
kgp2282938、kgp2299675、kgp2356388、kgp23672937、
kgp23737989、kgp2388352、kgp2391411、kgp24131116、
kgp24415534、kgp2446153、kgp2451249、kgp24729706、
kgp25543811、kgp25921291、kgp26271158、kgp2638591、
kgp26528455、kgp2688306、kgp26995430、kgp270001、
kgp2715873、kgp27640141、kgp2788291、kgp2923815、
kgp29367521、kgp293787、kgp2959751、kgp297178、
kgp3048169、kgp3182607、kgp3202939、kgp3267884、
kgp3418770、kgp3450875、kgp3477351、kgp3598409、
kgp3651767、kgp3854180、kgp3933330、kgp3984567、
kgp4011779、kgp4096263、kgp4127859、kgp4155998、
kgp4346717、kgp4420791、kgp4479467、kgp4524468、

kgp4559907 、 kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4812831 、
kgp487328 、 kgp4898179 、 kgp5002011 、 kgp5014707 、
kgp5017029 、 kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、
kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、
kgp55646 、 kgp5579170 、 kgp5680955 、 kgp6190988 、
kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、
kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6835138 、 kgp6996560 、
kgp7063887 、 kgp7092772 、 kgp7121374 、 kgp7181058 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7747883 、 kgp8107491 、 kgp8169636 、
kgp8174785 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8335515 、
kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、
kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、
kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9354820 、 kgp9421884 、
kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627406 、 kgp9699754 、
kgp971582 、 kgp9854133 、 rs1079303 、 rs10841322 、
rs10954782 、 rs11002051 、 rs11029907 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11192461 、 rs1157449 、 rs12494712 、
rs12943140 、 rs13002663 、 rs13419758 、 rs1380706 、
rs1387768 、 rs1410779 、 rs1508102 、 rs1532365 、 rs16886004 、
rs16895510 、 rs16927077 、 rs16930057 、 rs17224858 、
rs17238927 、 rs17329014 、 rs17638791 、 rs1886214 、
rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、 rs196343 、 rs1979992 、
rs1979993 、 rs2043136 、 rs2071470 、 rs2074037 、 rs2175121 、
rs241435 、 rs241447 、 rs241451 、 rs241452 、 rs241454 、
rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2816838 、 rs2839117 、

rs2857101、rs2934491、rs3135388、rs3218328、rs3799383、
rs3815822、rs3818675、rs419132、rs4360791、rs4449139、
rs4669694、rs4709792、rs4769060、rs4822644、rs484482、
rs543122、rs6535882、rs6840089、rs7020402、rs7217872、
rs7348267、rs7579987、rs7672014、rs7860748、rs7864679、
rs7928078、rs8050872、rs858341、rs931570、rs9346979、
rs9376361、rs9579566、rs9913349或rs9931167，或

不含有在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或
kgp7242489位置處之T對偶基因。

- 10. 如請求項9之方法，其進一步包含在對應於一或多個選自由rs10988087、rs1573706、rs17575455、rs2487896、rs3135391、rs6097801及rs947603組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之基因型，及

若該個體之該基因型含有一或多個在rs10988087位置處之A對偶基因、一或多個在rs17575455位置處之C對偶基因或一或多個在rs1573706、rs2487896、rs3135391、rs6097801或rs947603位置處之G對偶基因，則將該人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者，或

若該個體之該基因型不含有在rs10988087位置處之A對偶基因、在rs17575455位置處之C對偶基因或在rs1573706、rs2487896、rs3135391、rs6097801或rs947603位置處之G對偶基因，則將該人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測不反應者。

- 11. 如請求項1至10中任一項之方法，其中該基因型係由已自該個體獲得之含核酸樣品判定。
12. 如請求項1至11中任一項之方法，其中判定該基因型包含使用選自由以下各者組成之群之方法：限制性片段長度多形現象

(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、變性高效液相層析法(DHPLC)、聚合酶鏈反應(PCR)及陣列，或其組合。

13. 如請求項12之方法，其中該基因型係使用至少一對PCR引子及至少一個探針來判定。
14. 如請求項12之方法，其中該陣列係選自由基因晶片及TaqMan Open Array組成之群。
15. 如請求項14之方法，其中該基因晶片係選自由DNA陣列、DNA微陣列、DNA晶片及全基因組基因分型陣列組成之群。
16. 如請求項12之方法，其中該陣列為TaqMan Open Array。
17. 如請求項14至15中任一項之方法，其中該基因晶片為全基因組基因分型陣列。
18. 如請求項1至17中任一項之方法，其中在對應於該一或多個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型包含：
 - (i)自己自該個體獲得之樣品獲得DNA；
 - (ii)視情況擴增該DNA；及
 - (iii)使該DNA或該擴增DNA經受選自由以下各者組成之群之方法：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、變性高效液相層析法(DHPLC)、聚合酶鏈反應(PCR)及陣列或其組合以用於判定該一或多個SNP之特性。
19. 如請求項18之方法，其中該陣列包含複數個適用於判定該一或多個SNP之該特性的探針。
20. 如請求項17至18中任一項之方法，其中該陣列為基因晶片。
21. 如請求項20之方法，其中該基因晶片為全基因組基因分型陣列。
22. 如請求項1至21中任一項之方法，其中該人類個體為未經治療之

患者。

23. 如請求項1至21中任一項之方法，其中該人類個體先前已經投與醋酸格拉替雷。
24. 如請求項1至21中任一項之方法，其中該人類個體先前已經投與除醋酸格拉替雷之外的多發性硬化症藥物。
25. 如請求項1至24中任一項之方法，其中該基因型係在對應於2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16個或更多個單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處經判定。
26. 如請求項1至24中任一項之方法，其中該一或多個SNP係選自由kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408及rs759458組成之群。
27. 如請求項26之方法，其中該一或多個SNP包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由以下各者組成之群的SNP：kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408及rs759458。
28. 如請求項26或27之方法，其中該一或多個SNP進一步包含rs3135391。
29. 如請求項1至28中任一項之方法，其中該個體在對應於一或多個該等SNP之位置的位置處之該基因型係藉由在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型來間接地判定。
30. 如請求項1至28中任一項之方法，其中該個體在對應於該一或多個SNP之位置的位置處之該基因型係藉由間接基因分型判定。
31. 如請求項30之方法，其中該間接基因分型允許在對應於該一或多個SNP之位置的位置處識別該個體之該基因型，機率為至少

85%。

32. 如請求項31之方法，其中該間接基因分型允許在對應於該一或多個SNP之位置的位置處識別該個體之該基因型，機率為至少90%。
33. 如請求項32之方法，其中該間接基因分型允許在對應於該一或多個SNP之位置的位置處識別該個體之該基因型，機率為至少99%。
34. 如請求項1至33中任一項之方法，其進一步包含確定在過去兩年中該人類個體之復發之記錄次數的步驟。
35. 如請求項1至34中任一項之方法，其進一步包含確定該人類個體之基線擴展失能狀態量表(EDSS)評分的步驟。
36. 如請求項1至35中任一項之方法，其進一步包含在對應於一或多個選自由以下各者組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之該基因型：kgp10148554、kgp10215554、kgp10762962、kgp10836214、kgp10989246、kgp11285883、kgp11604017、kgp11755256、kgp1211163、kgp12253568、kgp12562255、kgp1432800、kgp1682126、kgp1758575、kgp2176915、kgp22839559、kgp24521552、kgp2877482、kgp2920925、kgp2993366、kgp3188、kgp3287349、kgp3420309、kgp3488270、kgp3598966、kgp3624014、kgp3697615、kgp394638、kgp4037661、kgp4137144、kgp433351、kgp4456934、kgp4575797、kgp4591145、kgp4892427、kgp4970670、kgp4985243、kgp5252824、kgp5326762、kgp541892、kgp5691690、kgp5747456、kgp5894351、kgp5924341、kgp5949515、kgp6042557、kgp6081880、kgp6194428、kgp6213972、kgp625941、

kgp6301155 、 kgp6429231 、 kgp6828277 、 kgp6889327 、
 kgp6990559 、 kgp7006201 、 kgp7151153 、 kgp7161038 、
 kgp7653470 、 kgp7778345 、 kgp7932108 、 kgp8145845 、
 kgp8644305 、 kgp8847137 、 kgp9143704 、 kgp9409440 、
 kgp956070 、 kgp9909702 、 kgp9927782 、 rs10038844 、
 rs1026894 、 rs10495115 、 rs11562998 、 rs11563025 、
 rs11750747 、 rs11947777 、 rs12043743 、 rs12233980 、
 rs12341716 、 rs12472695 、 rs12881439 、 rs13168893 、
 rs13386874 、 rs1357718 、 rs1393037 、 rs1393040 、 rs1397481 、
 rs1474226 、 rs1508515 、 rs1534647 、 rs16846161 、 rs1715441 、
 rs17187123 、 rs17245674 、 rs17419416 、 rs1793174 、 rs1883448 、
 rs1905248 、 rs209568 、 rs2354380 、 rs2618065 、 rs263247 、
 rs2662 、 rs28993969 、 rs34647183 、 rs35615951 、 rs3768769 、
 rs3847233 、 rs3858034 、 rs3858035 、 rs3858036 、 rs3858038 、
 rs3894712 、 rs4740708 、 rs4797764 、 rs4978567 、 rs528065 、
 rs6459418 、 rs6577395 、 rs6811337 、 rs7119480 、 rs7123506 、
 rs7231366 、 rs7680970 、 rs7684006 、 rs7696391 、 rs7698655 、
 rs7819949 、 rs7846783 、 rs7949751 、 rs7961005 、 rs8000689 、
 rs8018807 、 rs961090 、 rs967616 、 rs9948620 及 rs9953274 ，及

若該個體之該基因型含有以下各者，則將該人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

一或多個在以下位置處之 A 對偶基因： kgp10762962 、
 kgp11285883 、 kgp11604017 、 kgp1211163 、 kgp12253568 、
 kgp12562255 、 kgp2176915 、 kgp24521552 、 kgp2877482 、
 kgp2993366 、 kgp3188 、 kgp3624014 、 kgp394638 、 kgp4037661 、
 kgp433351 、 kgp4456934 、 kgp4575797 、 kgp4591145 、

kgp4892427 、 kgp4970670 、 kgp4985243 、 kgp5252824 、
 kgp5326762 、 kgp541892 、 kgp5747456 、 kgp5894351 、
 kgp6042557 、 kgp6081880 、 kgp6194428 、 kgp6429231 、
 kgp7006201 、 kgp7151153 、 kgp7161038 、 kgp7653470 、
 kgp8145845 、 kgp8644305 、 kgp9143704 、 kgp9409440 、
 kgp9909702 、 kgp9927782 、 rs10038844 、 rs10495115 、
 rs11750747 、 rs12341716 、 rs12881439 、 rs13168893 、
 rs1393040 、 rs1474226 、 rs1534647 、 rs1715441 、 rs17187123 、
 rs17245674 、 rs17419416 、 rs1793174 、 rs1883448 、 rs1905248 、
 rs263247 、 rs34647183 、 rs35615951 、 rs3847233 、 rs3858038 、
 rs4740708 、 rs528065 、 rs6459418 、 rs6577395 、 rs6811337 、
 rs7680970 、 rs7684006 、 rs7698655 、 rs7961005 、 rs8018807 、
 rs9948620或rs9953274，

一或多個在 kgp10836214 、 kgp1432800 、 kgp22839559 、
 kgp6301155 、 kgp6828277 、 rs2354380 、 rs2662 、 rs3858035 、
 rs3894712 、 rs4797764或rs7696391位置處之C對偶基因，

一或多個在以下位置處之G對偶基因： kgp10148554 、
 kgp10215554 、 kgp10989246 、 kgp11755256 、 kgp1682126 、
 kgp1758575 、 kgp2920925 、 kgp3287349 、 kgp3420309 、
 kgp3488270 、 kgp3598966 、 kgp3697615 、 kgp4137144 、
 kgp5691690 、 kgp5924341 、 kgp5949515 、 kgp6213972 、
 kgp625941 、 kgp6889327 、 kgp6990559 、 kgp7778345 、
 kgp7932108 、 kgp8847137 、 kgp956070 、 rs1026894 、
 rs11562998 、 rs11563025 、 rs11947777 、 rs12233980 、
 rs12472695 、 rs13386874 、 rs1357718 、 rs1393037 、 rs1397481 、
 rs1508515 、 rs16846161 、 rs209568 、 rs2618065 、 rs28993969 、

rs3768769、rs3858034、rs3858036、rs4978567、rs7119480、
rs7123506、rs7231366、rs7819949、rs7846783、rs7949751、
rs8000689、rs961090或rs967616，或

一或多個在rs12043743位置處之T對偶基因。

37. 如請求項36之方法，其中該個體在對應於一或多個該等SNP之位置的位置處之該基因型係藉由在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型來間接地判定。
38. 一種套組，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者，該套組包含至少一個對選自由以下各者組成之群的SNP之位置具有特異性之探針：kgp10090631、
kgp1009249、kgp10152733、kgp10224254、kgp10305127、
kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、kgp10412303、
kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、kgp10564659、
kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、kgp10620244、
kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、kgp10788130、
kgp10826273、kgp10910719、kgp10922969、kgp10948564、
kgp10967046、kgp10974833、kgp1098237、kgp11002881、
kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、kgp11206453、
kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11285862、
kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、kgp11453406、
kgp11467007、kgp11514107、kgp11543962、kgp11580695、
kgp11627530、kgp11633966、kgp11686146、kgp11702474、
kgp11711524、kgp11768533、kgp11804835、kgp11843177、
kgp12008955、kgp12083934、kgp12182745、kgp12230354、

kgp1224440 、 kgp12371757 、 kgp124162 、 kgp12426624 、
kgp12557319 、 kgp1285441 、 kgp13161760 、 kgp1355977 、
kgp1371881 、 kgp15390522 、 kgp1683448 、 kgp1688752 、
kgp1699628 、 kgp1753445 、 kgp1779254 、 kgp1786079 、
kgp18379774 、 kgp18432055 、 kgp18525257 、 kgp1912531 、
kgp19568724 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、 kgp2045074 、
kgp20478926 、 kgp2092817 、 kgp21171930 、 kgp2245775 、
kgp2262166 、 kgp22778566 、 kgp22793211 、 kgp22811918 、
kgp22823022 、 kgp2282938 、 kgp2299675 、 kgp23298674 、
kgp2356388 、 kgp23672937 、 kgp23737989 、 kgp2388352 、
kgp2391411 、 kgp24131116 、 kgp24415534 、 kgp2446153 、
kgp2451249 、 kgp2465184 、 kgp24729706 、 kgp24753470 、
kgp25191871 、 kgp25216186 、 kgp25543811 、 kgp25921291 、
kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、
kgp26528455 、 kgp26533576 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、
kgp270001 、 kgp2709692 、 kgp2715873 、 kgp27500525 、
kgp27571222 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp279772 、
kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28687699 、 kgp28817122 、
kgp2923815 、 kgp29367521 、 kgp293787 、 kgp2958113 、
kgp2959751 、 kgp297178 、 kgp29794723 、 kgp30282494 、
kgp3048169 、 kgp304921 、 kgp3182607 、 kgp3202939 、
kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3267884 、 kgp3276689 、
kgp337461 、 kgp3418770 、 kgp3450875 、 kgp345301 、
kgp3477351 、 kgp3496814 、 kgp355027 、 kgp355723 、
kgp3593828 、 kgp3598409 、 kgp3651767 、 kgp3669685 、
kgp3730395 、 kgp3812034 、 kgp3854180 、 kgp3933330 、

kgp3951463 、 kgp3984567 、 kgp3991733 、 kgp4011779 、
kgp4056892 、 kgp4096263 、 kgp4127859 、 kgp4155998 、
kgp4162414 、 kgp4223880 、 kgp4346717 、 kgp4370912 、
kgp4418535 、 kgp4420791 、 kgp4479467 、 kgp4524468 、
kgp4543470 、 kgp4559907 、 kgp4573213 、 kgp4634875 、
kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4755147 、 kgp4812831 、
kgp4842590 、 kgp485316 、 kgp487328 、 kgp4898179 、
kgp5002011 、 kgp5014707 、 kgp5017029 、 kgp5053636 、
kgp5068397 、 kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、
kgp5216209 、 kgp5292386 、 kgp5334779 、 kgp5388938 、
kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、 kgp5483926 、
kgp55646 、 kgp5564995 、 kgp5579170 、 kgp5680955 、
kgp5869992 、 kgp5908616 、 kgp6023196 、 kgp6032617 、
kgp6038357 、 kgp6076976 、 kgp6091119 、 kgp6127371 、
kgp61811 、 kgp6190988 、 kgp6214351 、 kgp6228750 、
kgp6236949 、 kgp6469620 、 kgp6505544 、 kgp6507761 、
kgp652534 、 kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、
kgp6603796 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、 kgp6737096 、
kgp6768546 、 kgp6772915 、 kgp6835138 、 kgp6959492 、
kgp6996560 、 kgp7059449 、 kgp7063887 、 kgp7077322 、
kgp7092772 、 kgp7117398 、 kgp7121374 、 kgp7178233 、
kgp7181058 、 kgp7186699 、 kgp7189498 、 kgp7242489 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp7506434 、
kgp7521990 、 kgp759150 、 kgp767200 、 kgp7714238 、
kgp7730397 、 kgp7747883 、 kgp7792268 、 kgp7802182 、
kgp7804623 、 kgp7924485 、 kgp8030775 、 kgp8036704 、

kgp8046214 、 kgp8106690 、 kgp8107491 、 kgp8110667 、
kgp8169636 、 kgp8174785 、 kgp8178358 、 kgp8183049 、
kgp8192546 、 kgp8200264 、 kgp8303520 、 kgp8335515 、
kgp8372910 、 kgp841428 、 kgp8437961 、 kgp8440036 、
kgp85534 、 kgp8599417 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、
kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8793915 、 kgp8796185 、
kgp8817856 、 kgp8869954 、 kgp8990121 、 kgp9018750 、
kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9320791 、 kgp9354462 、
kgp9354820 、 kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9421884 、
kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9551947 、 kgp9601362 、
kgp9627338 、 kgp9627406 、 kgp9669946 、 kgp9699754 、
kgp971582 、 kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9795732 、 kgp9806386 、
kgp9854133 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、
rs10125298 、 rs10162089 、 rs10201643 、 rs10203396 、
rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、
rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、
rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、 rs10841322 、
rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、 rs11022778 、
rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、 rs11192461 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs1157449 、 rs11648129 、
rs11691553 、 rs12013377 、 rs12494712 、 rs12943140 、
rs13002663 、 rs13394010 、 rs13415334 、 rs13419758 、
rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、 rs1478682 、 rs1508102 、
rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1579771 、 rs1604169 、
rs1621509 、 rs1644418 、 rs16886004 、 rs16895510 、 rs16901784 、

rs16927077 、 rs16930057 、 rs17029538 、 rs17224858 、
rs17238927 、 rs17329014 、 rs17400875 、 rs17449018 、
rs17577980 、 rs17638791 、 rs1858973 、 rs1886214 、 rs1894406 、
rs1894407 、 rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、 rs196343 、
rs197523 、 rs1979992 、 rs1979993 、 rs2043136 、 rs2058742 、
rs2071469 、 rs2071470 、 rs2071472 、 rs2074037 、 rs2136408 、
rs2139612 、 rs2175121 、 rs2241883 、 rs2309760 、 rs2325911 、
rs241435 、 rs241440 、 rs241442 、 rs241443 、 rs241444 、
rs241445 、 rs241446 、 rs241447 、 rs241449 、 rs241451 、
rs241452 、 rs241453 、 rs241454 、 rs241456 、 rs2453478 、
rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2660214 、 rs2816838 、
rs2824070 、 rs2839117 、 rs2845371 、 rs2857101 、 rs2857103 、
rs2857104 、 rs2926455 、 rs2934491 、 rs3135388 、 rs3218328 、
rs343087 、 rs343092 、 rs3767955 、 rs3792135 、 rs3799383 、
rs3803277 、 rs3815822 、 rs3818675 、 rs3829539 、 rs3885907 、
rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、 rs419132 、 rs423239 、
rs4254166 、 rs4356336 、 rs4360791 、 rs4449139 、 rs4584668 、
rs4669694 、 rs4709792 、 rs4738738 、 rs4769060 、 rs4780822 、
rs4782279 、 rs4822644 、 rs484482 、 rs4894701 、 rs5024722 、
rs502530 、 rs543122 、 rs6032205 、 rs6032209 、 rs6110157 、
rs623011 、 rs6497396 、 rs6535882 、 rs6687976 、 rs6718758 、
rs6835202 、 rs6840089 、 rs6845927 、 rs6895094 、 rs6899068 、
rs7020402 、 rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、 rs7062312 、
rs714342 、 rs7187976 、 rs7191155 、 rs720176 、 rs7217872 、
rs7228827 、 rs7348267 、 rs7496451 、 rs7524868 、 rs7563131 、
rs7579987 、 rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、 rs7672014 、

rs7677801、rs7725112、rs7844274、rs7850、rs7860748、
rs7862565、rs7864679、rs7928078、rs7948420、rs8035826、
rs8050872、rs8053136、rs8055485、rs823829、rs858341、
rs9315047、rs931570、rs9346979、rs9376361、rs9393727、
rs9501224、rs9508832、rs950928、rs9579566、rs9597498、
rs9670531、rs9671124、rs9671182、rs9817308、rs9834010、
rs9876830、rs9913349、rs9931167及rs9931211。

39. 一種套組，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者，該套組包含至少一對經設計以擴增包括選自由以下各者組成之群的SNP之位置的DNA片段之PCR引子：kgp10090631、kgp1009249、kgp10152733、kgp10224254、
kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、
kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、
kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、
kgp10620244、kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、
kgp10788130、kgp10826273、kgp10910719、kgp10922969、
kgp10948564、kgp10967046、kgp10974833、kgp1098237、
kgp11002881、kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、
kgp11206453、kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、
kgp11285862、kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、
kgp11453406、kgp11467007、kgp11514107、kgp11543962、
kgp11580695、kgp11627530、kgp11633966、kgp11686146、
kgp11702474、kgp11711524、kgp11768533、kgp11804835、
kgp11843177、kgp12008955、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp12371757、kgp124162、

kgp12426624 、 kgp12557319 、 kgp1285441 、 kgp13161760 、
kgp1355977 、 kgp1371881 、 kgp15390522 、 kgp1683448 、
kgp1688752 、 kgp1699628 、 kgp1753445 、 kgp1779254 、
kgp1786079 、 kgp18379774 、 kgp18432055 、 kgp18525257 、
kgp1912531 、 kgp19568724 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、
kgp2045074 、 kgp20478926 、 kgp2092817 、 kgp21171930 、
kgp2245775 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、 kgp22793211 、
kgp22811918 、 kgp22823022 、 kgp2282938 、 kgp2299675 、
kgp23298674 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、 kgp23737989 、
kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、 kgp24415534 、
kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp2465184 、 kgp24729706 、
kgp24753470 、 kgp25191871 、 kgp25216186 、 kgp25543811 、
kgp25921291 、 kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26271158 、
kgp2638591 、 kgp26528455 、 kgp26533576 、 kgp2688306 、
kgp26995430 、 kgp270001 、 kgp2709692 、 kgp2715873 、
kgp27500525 、 kgp27571222 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、
kgp279772 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28687699 、
kgp28817122 、 kgp2923815 、 kgp29367521 、 kgp293787 、
kgp2958113 、 kgp2959751 、 kgp297178 、 kgp29794723 、
kgp30282494 、 kgp3048169 、 kgp304921 、 kgp3182607 、
kgp3202939 、 kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3267884 、
kgp3276689 、 kgp337461 、 kgp3418770 、 kgp3450875 、
kgp345301 、 kgp3477351 、 kgp3496814 、 kgp355027 、
kgp355723 、 kgp3593828 、 kgp3598409 、 kgp3651767 、
kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp3812034 、 kgp3854180 、
kgp3933330 、 kgp3951463 、 kgp3984567 、 kgp3991733 、

kgp4011779	、	kgp4056892	、	kgp4096263	、	kgp4127859	、
kgp4155998	、	kgp4162414	、	kgp4223880	、	kgp4346717	、
kgp4370912	、	kgp4418535	、	kgp4420791	、	kgp4479467	、
kgp4524468	、	kgp4543470	、	kgp4559907	、	kgp4573213	、
kgp4634875	、	kgp4705854	、	kgp4734301	、	kgp4755147	、
kgp4812831	、	kgp4842590	、	kgp485316	、	kgp487328	、
kgp4898179	、	kgp5002011	、	kgp5014707	、	kgp5017029	、
kgp5053636	、	kgp5068397	、	kgp512180	、	kgp5144181	、
kgp5159037	、	kgp5216209	、	kgp5292386	、	kgp5334779	、
kgp5388938	、	kgp5409955	、	kgp5440506	、	kgp5441587	、
kgp5483926	、	kgp55646	、	kgp5564995	、	kgp5579170	、
kgp5680955	、	kgp5869992	、	kgp5908616	、	kgp6023196	、
kgp6032617	、	kgp6038357	、	kgp6076976	、	kgp6091119	、
kgp6127371	、	kgp61811	、	kgp6190988	、	kgp6214351	、
kgp6228750	、	kgp6236949	、	kgp6469620	、	kgp6505544	、
kgp6507761	、	kgp652534	、	kgp6539666	、	kgp6567154	、
kgp6599438	、	kgp6603796	、	kgp6666134	、	kgp6700691	、
kgp6737096	、	kgp6768546	、	kgp6772915	、	kgp6835138	、
kgp6959492	、	kgp6996560	、	kgp7059449	、	kgp7063887	、
kgp7077322	、	kgp7092772	、	kgp7117398	、	kgp7121374	、
kgp7178233	、	kgp7181058	、	kgp7186699	、	kgp7189498	、
kgp7242489	、	kgp7331172	、	kgp7416024	、	kgp7481870	、
kgp7506434	、	kgp7521990	、	kgp759150	、	kgp767200	、
kgp7714238	、	kgp7730397	、	kgp7747883	、	kgp7792268	、
kgp7802182	、	kgp7804623	、	kgp7924485	、	kgp8030775	、
kgp8036704	、	kgp8046214	、	kgp8106690	、	kgp8107491	、

kgp8110667 、 kgp8169636 、 kgp8174785 、 kgp8178358 、
kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8200264 、 kgp8303520 、
kgp8335515 、 kgp8372910 、 kgp841428 、 kgp8437961 、
kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、 kgp8602316 、
kgp8615910 、 kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、 kgp8990121 、
kgp9018750 、 kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9320791 、
kgp9354462 、 kgp9354820 、 kgp9368119 、 kgp9410843 、
kgp9421884 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9551947 、
kgp9601362 、 kgp9627338 、 kgp9627406 、 kgp9669946 、
kgp9699754 、 kgp971582 、 kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9795732 、
kgp9806386 、 kgp9854133 、 kgp9884626 、 rs10049206 、
rs10124492 、 rs10125298 、 rs10162089 、 rs10201643 、
rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、
rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、
rs10512340 、 rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、
rs10841322 、 rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、
rs11022778 、 rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、
rs11083404 、 rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、
rs11192461 、 rs11192469 、 rs11559024 、 rs1157449 、
rs11648129 、 rs11691553 、 rs12013377 、 rs12494712 、
rs12943140 、 rs13002663 、 rs13394010 、 rs13415334 、
rs13419758 、 rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、 rs1478682 、
rs1508102 、 rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1579771 、
rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs16886004 、 rs16895510 、
rs16901784 、 rs16927077 、 rs16930057 、 rs17029538 、

rs17224858 、 rs17238927 、 rs17329014 、 rs17400875 、
rs17449018 、 rs17577980 、 rs17638791 、 rs1858973 、 rs1886214 、
rs1894406 、 rs1894407 、 rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、
rs196343 、 rs197523 、 rs1979992 、 rs1979993 、 rs2043136 、
rs2058742 、 rs2071469 、 rs2071470 、 rs2071472 、 rs2074037 、
rs2136408 、 rs2139612 、 rs2175121 、 rs2241883 、 rs2309760 、
rs2325911 、 rs241435 、 rs241440 、 rs241442 、 rs241443 、
rs241444 、 rs241445 、 rs241446 、 rs241447 、 rs241449 、
rs241451 、 rs241452 、 rs241453 、 rs241454 、 rs241456 、
rs2453478 、 rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2660214 、
rs2816838 、 rs2824070 、 rs2839117 、 rs2845371 、 rs2857101 、
rs2857103 、 rs2857104 、 rs2926455 、 rs2934491 、 rs3135388 、
rs3218328 、 rs343087 、 rs343092 、 rs3767955 、 rs3792135 、
rs3799383 、 rs3803277 、 rs3815822 、 rs3818675 、 rs3829539 、
rs3885907 、 rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、 rs419132 、
rs423239 、 rs4254166 、 rs4356336 、 rs4360791 、 rs4449139 、
rs4584668 、 rs4669694 、 rs4709792 、 rs4738738 、 rs4769060 、
rs4780822 、 rs4782279 、 rs4822644 、 rs484482 、 rs4894701 、
rs5024722 、 rs502530 、 rs543122 、 rs6032205 、 rs6032209 、
rs6110157 、 rs623011 、 rs6497396 、 rs6535882 、 rs6687976 、
rs6718758 、 rs6835202 、 rs6840089 、 rs6845927 、 rs6895094 、
rs6899068 、 rs7020402 、 rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、
rs7062312 、 rs714342 、 rs7187976 、 rs7191155 、 rs720176 、
rs7217872 、 rs7228827 、 rs7348267 、 rs7496451 、 rs7524868 、
rs7563131 、 rs7579987 、 rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、
rs7672014 、 rs7677801 、 rs7725112 、 rs7844274 、 rs7850 、

rs7860748、rs7862565、rs7864679、rs7928078、rs7948420、
rs8035826、rs8050872、rs8053136、rs8055485、rs823829、
rs858341、rs9315047、rs931570、rs9346979、rs9376361、
rs9393727、rs9501224、rs9508832、rs950928、rs9579566、
rs9597498、rs9670531、rs9671124、rs9671182、rs9817308、
rs9834010、rs9876830、rs9913349、rs9931167及rs9931211。

40. 一種套組，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者，該套組包含用於進行選自由以下各者組成之群的方法的試劑：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)，以用於在對應於至少一個選自由以下各者組成之群的SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型：kgp10090631、kgp1009249、
kgp10152733、kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、
kgp10372946、kgp10404633、kgp10412303、kgp10523170、
kgp1054273、kgp10558725、kgp10564659、Kgp10591989、
kgp10594414、kgp10619195、kgp10620244、kgp10632945、
kgp10633631、kgp10679353、kgp10788130、kgp10826273、
kgp10910719、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、
kgp10974833、kgp1098237、kgp11002881、kgp11010680、
kgp11077373、kgp11141512、kgp11206453、kgp11210903、
kgp1124492、kgp11281589、kgp11285862、kgp11328629、
kgp11356379、kgp11407560、kgp11453406、kgp11467007、
kgp11514107、kgp11543962、kgp11580695、kgp11627530、
kgp11633966、kgp11686146、kgp11702474、kgp11711524、

kgp11768533 、 kgp11804835 、 kgp11843177 、 kgp12008955 、
kgp12083934 、 kgp12182745 、 kgp12230354 、 kgp1224440 、
kgp12371757 、 kgp124162 、 kgp12426624 、 kgp12557319 、
kgp1285441 、 kgp13161760 、 kgp1355977 、 kgp1371881 、
kgp15390522 、 kgp1683448 、 kgp1688752 、 kgp1699628 、
kgp1753445 、 kgp1779254 、 kgp1786079 、 kgp18379774 、
kgp18432055 、 kgp18525257 、 kgp1912531 、 kgp19568724 、
kgp20163979 、 kgp2023214 、 kgp2045074 、 kgp20478926 、
kgp2092817 、 kgp21171930 、 kgp2245775 、 kgp2262166 、
kgp22778566 、 kgp22793211 、 kgp22811918 、 kgp22823022 、
kgp2282938 、 kgp2299675 、 kgp23298674 、 kgp2356388 、
kgp23672937 、 kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、
kgp24131116 、 kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、
kgp2465184 、 kgp24729706 、 kgp24753470 、 kgp25191871 、
kgp25216186 、 kgp25543811 、 kgp25921291 、 kgp25952891 、
kgp26026546 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、 kgp26528455 、
kgp26533576 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、 kgp270001 、
kgp2709692 、 kgp2715873 、 kgp27500525 、 kgp27571222 、
kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp279772 、 kgp28532436 、
kgp28586329 、 kgp28687699 、 kgp28817122 、 kgp2923815 、
kgp29367521 、 kgp293787 、 kgp2958113 、 kgp2959751 、
kgp297178 、 kgp29794723 、 kgp30282494 、 kgp3048169 、
kgp304921 、 kgp3182607 、 kgp3202939 、 kgp3205849 、
kgp3218351 、 kgp3267884 、 kgp3276689 、 kgp337461 、
kgp3418770 、 kgp3450875 、 kgp345301 、 kgp3477351 、
kgp3496814 、 kgp355027 、 kgp355723 、 kgp3593828 、

kgp3598409 、 kgp3651767 、 kgp3669685 、 kgp3730395 、
kgp3812034 、 kgp3854180 、 kgp3933330 、 kgp3951463 、
kgp3984567 、 kgp3991733 、 kgp4011779 、 kgp4056892 、
kgp4096263 、 kgp4127859 、 kgp4155998 、 kgp4162414 、
kgp4223880 、 kgp4346717 、 kgp4370912 、 kgp4418535 、
kgp4420791 、 kgp4479467 、 kgp4524468 、 kgp4543470 、
kgp4559907 、 kgp4573213 、 kgp4634875 、 kgp4705854 、
kgp4734301 、 kgp4755147 、 kgp4812831 、 kgp4842590 、
kgp485316 、 kgp487328 、 kgp4898179 、 kgp5002011 、
kgp5014707 、 kgp5017029 、 kgp5053636 、 kgp5068397 、
kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、 kgp5216209 、
kgp5292386 、 kgp5334779 、 kgp5388938 、 kgp5409955 、
kgp5440506 、 kgp5441587 、 kgp5483926 、 kgp55646 、
kgp5564995 、 kgp5579170 、 kgp5680955 、 kgp5869992 、
kgp5908616 、 kgp6023196 、 kgp6032617 、 kgp6038357 、
kgp6076976 、 kgp6091119 、 kgp6127371 、 kgp61811 、
kgp6190988 、 kgp6214351 、 kgp6228750 、 kgp6236949 、
kgp6469620 、 kgp6505544 、 kgp6507761 、 kgp652534 、
kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、
kgp6666134 、 kgp6700691 、 kgp6737096 、 kgp6768546 、
kgp6772915 、 kgp6835138 、 kgp6959492 、 kgp6996560 、
kgp7059449 、 kgp7063887 、 kgp7077322 、 kgp7092772 、
kgp7117398 、 kgp7121374 、 kgp7178233 、 kgp7181058 、
kgp7186699 、 kgp7189498 、 kgp7242489 、 kgp7331172 、
kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp7506434 、 kgp7521990 、
kgp759150 、 kgp767200 、 kgp7714238 、 kgp7730397 、

kgp7747883 、 kgp7792268 、 kgp7802182 、 kgp7804623 、
kgp7924485 、 kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、
kgp8106690 、 kgp8107491 、 kgp8110667 、 kgp8169636 、
kgp8174785 、 kgp8178358 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、
kgp8200264 、 kgp8303520 、 kgp8335515 、 kgp8372910 、
kgp841428 、 kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、
kgp8599417 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8767692 、
kgp8777935 、 kgp8793915 、 kgp8796185 、 kgp8817856 、
kgp8869954 、 kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9071686 、
kgp9078300 、 kgp9320791 、 kgp9354462 、 kgp9354820 、
kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9421884 、 kgp9450430 、
kgp9530088 、 kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627338 、
kgp9627406 、 kgp9669946 、 kgp9699754 、 kgp971582 、
kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9795732 、 kgp9806386 、
kgp9854133 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、
rs10125298 、 rs10162089 、 rs10201643 、 rs10203396 、
rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、
rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、
rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、 rs10841322 、
rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、 rs11022778 、
rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、 rs11192461 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs1157449 、 rs11648129 、
rs11691553 、 rs12013377 、 rs12494712 、 rs12943140 、
rs13002663 、 rs13394010 、 rs13415334 、 rs13419758 、
rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、 rs1478682 、 rs1508102 、

rs1532365、rs1544352、rs1545223、rs1579771、rs1604169、
rs1621509、rs1644418、rs16886004、rs16895510、rs16901784、
rs16927077、rs16930057、rs17029538、rs17224858、
rs17238927、rs17329014、rs17400875、rs17449018、
rs17577980、rs17638791、rs1858973、rs1886214、rs1894406、
rs1894407、rs1894408、rs196295、rs196341、rs196343、
rs197523、rs1979992、rs1979993、rs2043136、rs2058742、
rs2071469、rs2071470、rs2071472、rs2074037、rs2136408、
rs2139612、rs2175121、rs2241883、rs2309760、rs2325911、
rs241435、rs241440、rs241442、rs241443、rs241444、
rs241445、rs241446、rs241447、rs241449、rs241451、
rs241452、rs241453、rs241454、rs241456、rs2453478、
rs2598360、rs2621321、rs2621323、rs2660214、rs2816838、
rs2824070、rs2839117、rs2845371、rs2857101、rs2857103、
rs2857104、rs2926455、rs2934491、rs3135388、rs3218328、
rs343087、rs343092、rs3767955、rs3792135、rs3799383、
rs3803277、rs3815822、rs3818675、rs3829539、rs3885907、
rs3899755、rs4075692、rs4143493、rs419132、rs423239、
rs4254166、rs4356336、rs4360791、rs4449139、rs4584668、
rs4669694、rs4709792、rs4738738、rs4769060、rs4780822、
rs4782279、rs4822644、rs484482、rs4894701、rs5024722、
rs502530、rs543122、rs6032205、rs6032209、rs6110157、
rs623011、rs6497396、rs6535882、rs6687976、rs6718758、
rs6835202、rs6840089、rs6845927、rs6895094、rs6899068、
rs7020402、rs7024953、rs7028906、rs7029123、rs7062312、
rs714342、rs7187976、rs7191155、rs720176、rs7217872、

rs7228827、rs7348267、rs7496451、rs7524868、rs7563131、
rs7579987、rs759458、rs7666442、rs7670525、rs7672014、
rs7677801、rs7725112、rs7844274、rs7850、rs7860748、
rs7862565、rs7864679、rs7928078、rs7948420、rs8035826、
rs8050872、rs8053136、rs8055485、rs823829、rs858341、
rs9315047、rs931570、rs9346979、rs9376361、rs9393727、
rs9501224、rs9508832、rs950928、rs9579566、rs9597498、
rs9670531、rs9671124、rs9671182、rs9817308、rs9834010、
rs9876830、rs9913349、rs9931167及rs9931211。

41. 如請求項40之套組，其中該基因晶片為全基因組基因分型陣列。
42. 如請求項39至41中任一項之套組，該套組包含

(i)至少一對PCR引子，其經設計以擴增包括選自由以下各者組成之群的SNP之位置的DNA片段：kgp10090631、kgp1009249、
kgp10152733、kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、
kgp10372946、kgp10404633、kgp10412303、kgp10523170、
kgp1054273、kgp10558725、kgp10564659、kgp10591989、
kgp10594414、kgp10619195、kgp10620244、kgp10632945、
kgp10633631、kgp10679353、kgp10788130、kgp10826273、
kgp10910719、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、
kgp10974833、kgp1098237、kgp11002881、kgp11010680、
kgp11077373、kgp11141512、kgp11206453、kgp11210903、
kgp1124492、kgp11281589、kgp11285862、kgp11328629、
kgp11356379、kgp11407560、kgp11453406、kgp11467007、
kgp11514107、kgp11543962、kgp11580695、kgp11627530、
kgp11633966、kgp11686146、kgp11702474、kgp11711524、
kgp11768533、kgp11804835、kgp11843177、kgp12008955、

kgp12083934 、 kgp12182745 、 kgp12230354 、 kgp1224440 、
kgp12371757 、 kgp124162 、 kgp12426624 、 kgp12557319 、
kgp1285441 、 kgp13161760 、 kgp1355977 、 kgp1371881 、
kgp15390522 、 kgp1683448 、 kgp1688752 、 kgp1699628 、
kgp1753445 、 kgp1779254 、 kgp1786079 、 kgp18379774 、
kgp18432055 、 kgp18525257 、 kgp1912531 、 kgp19568724 、
kgp20163979 、 kgp2023214 、 kgp2045074 、 kgp20478926 、
kgp2092817 、 kgp21171930 、 kgp2245775 、 kgp2262166 、
kgp22778566 、 kgp22793211 、 kgp22811918 、 kgp22823022 、
kgp2282938 、 kgp2299675 、 kgp23298674 、 kgp2356388 、
kgp23672937 、 kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、
kgp24131116 、 kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、
kgp2465184 、 kgp24729706 、 kgp24753470 、 kgp25191871 、
kgp25216186 、 kgp25543811 、 kgp25921291 、 kgp25952891 、
kgp26026546 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、 kgp26528455 、
kgp26533576 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、 kgp270001 、
kgp2709692 、 kgp2715873 、 kgp27500525 、 kgp27571222 、
kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp279772 、 kgp28532436 、
kgp28586329 、 kgp28687699 、 kgp28817122 、 kgp2923815 、
kgp29367521 、 kgp293787 、 kgp2958113 、 kgp2959751 、
kgp297178 、 kgp29794723 、 kgp30282494 、 kgp3048169 、
kgp304921 、 kgp3182607 、 kgp3202939 、 kgp3205849 、
kgp3218351 、 kgp3267884 、 kgp3276689 、 kgp337461 、
kgp3418770 、 kgp3450875 、 kgp345301 、 kgp3477351 、
kgp3496814 、 kgp355027 、 kgp355723 、 kgp3593828 、
kgp3598409 、 kgp3651767 、 kgp3669685 、 kgp3730395 、

kgp3812034	、	kgp3854180	、	kgp3933330	、	kgp3951463	、
kgp3984567	、	kgp3991733	、	kgp4011779	、	kgp4056892	、
kgp4096263	、	kgp4127859	、	kgp4155998	、	kgp4162414	、
kgp4223880	、	kgp4346717	、	kgp4370912	、	kgp4418535	、
kgp4420791	、	kgp4479467	、	kgp4524468	、	kgp4543470	、
kgp4559907	、	kgp4573213	、	kgp4634875	、	kgp4705854	、
kgp4734301	、	kgp4755147	、	kgp4812831	、	kgp4842590	、
kgp485316	、	kgp487328	、	kgp4898179	、	kgp5002011	、
kgp5014707	、	kgp5017029	、	kgp5053636	、	kgp5068397	、
kgp512180	、	kgp5144181	、	kgp5159037	、	kgp5216209	、
kgp5292386	、	kgp5334779	、	kgp5388938	、	kgp5409955	、
kgp5440506	、	kgp5441587	、	kgp5483926	、	kgp55646	、
kgp5564995	、	kgp5579170	、	kgp5680955	、	kgp5869992	、
kgp5908616	、	kgp6023196	、	kgp6032617	、	kgp6038357	、
kgp6076976	、	kgp6091119	、	kgp6127371	、	kgp61811	、
kgp6190988	、	kgp6214351	、	kgp6228750	、	kgp6236949	、
kgp6469620	、	kgp6505544	、	kgp6507761	、	kgp652534	、
kgp6539666	、	kgp6567154	、	kgp6599438	、	kgp6603796	、
kgp6666134	、	kgp6700691	、	kgp6737096	、	kgp6768546	、
kgp6772915	、	kgp6835138	、	kgp6959492	、	kgp6996560	、
kgp7059449	、	kgp7063887	、	kgp7077322	、	kgp7092772	、
kgp7117398	、	kgp7121374	、	kgp7178233	、	kgp7181058	、
kgp7186699	、	kgp7189498	、	kgp7242489	、	kgp7331172	、
kgp7416024	、	kgp7481870	、	kgp7506434	、	kgp7521990	、
kgp759150	、	kgp767200	、	kgp7714238	、	kgp7730397	、
kgp7747883	、	kgp7792268	、	kgp7802182	、	kgp7804623	、

kgp7924485 、 kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、
kgp8106690 、 kgp8107491 、 kgp8110667 、 kgp8169636 、
kgp8174785 、 kgp8178358 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、
kgp8200264 、 kgp8303520 、 kgp8335515 、 kgp8372910 、
kgp841428 、 kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、
kgp8599417 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8767692 、
kgp8777935 、 kgp8793915 、 kgp8796185 、 kgp8817856 、
kgp8869954 、 kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9071686 、
kgp9078300 、 kgp9320791 、 kgp9354462 、 kgp9354820 、
kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9421884 、 kgp9450430 、
kgp9530088 、 kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627338 、
kgp9627406 、 kgp9669946 、 kgp9699754 、 kgp971582 、
kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9795732 、 kgp9806386 、
kgp9854133 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、
rs10125298 、 rs10162089 、 rs10201643 、 rs10203396 、
rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、
rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、
rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、 rs10841322 、
rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、 rs11022778 、
rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、 rs11192461 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs1157449 、 rs11648129 、
rs11691553 、 rs12013377 、 rs12494712 、 rs12943140 、
rs13002663 、 rs13394010 、 rs13415334 、 rs13419758 、
rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、 rs1478682 、 rs1508102 、
rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1579771 、 rs1604169 、

rs1621509、rs1644418、rs16886004、rs16895510、rs16901784、
rs16927077 、 rs16930057 、 rs17029538 、 rs17224858 、
rs17238927 、 rs17329014 、 rs17400875 、 rs17449018 、
rs17577980 、 rs17638791 、 rs1858973 、 rs1886214 、 rs1894406 、
rs1894407 、 rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、 rs196343 、
rs197523 、 rs1979992 、 rs1979993 、 rs2043136 、 rs2058742 、
rs2071469 、 rs2071470 、 rs2071472 、 rs2074037 、 rs2136408 、
rs2139612 、 rs2175121 、 rs2241883 、 rs2309760 、 rs2325911 、
rs241435 、 rs241440 、 rs241442 、 rs241443 、 rs241444 、
rs241445 、 rs241446 、 rs241447 、 rs241449 、 rs241451 、
rs241452 、 rs241453 、 rs241454 、 rs241456 、 rs2453478 、
rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2660214 、 rs2816838 、
rs2824070 、 rs2839117 、 rs2845371 、 rs2857101 、 rs2857103 、
rs2857104 、 rs2926455 、 rs2934491 、 rs3135388 、 rs3218328 、
rs343087 、 rs343092 、 rs3767955 、 rs3792135 、 rs3799383 、
rs3803277 、 rs3815822 、 rs3818675 、 rs3829539 、 rs3885907 、
rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、 rs419132 、 rs423239 、
rs4254166 、 rs4356336 、 rs4360791 、 rs4449139 、 rs4584668 、
rs4669694 、 rs4709792 、 rs4738738 、 rs4769060 、 rs4780822 、
rs4782279 、 rs4822644 、 rs484482 、 rs4894701 、 rs5024722 、
rs502530 、 rs543122 、 rs6032205 、 rs6032209 、 rs6110157 、
rs623011 、 rs6497396 、 rs6535882 、 rs6687976 、 rs6718758 、
rs6835202 、 rs6840089 、 rs6845927 、 rs6895094 、 rs6899068 、
rs7020402 、 rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、 rs7062312 、
rs714342 、 rs7187976 、 rs7191155 、 rs720176 、 rs7217872 、
rs7228827 、 rs7348267 、 rs7496451 、 rs7524868 、 rs7563131 、

rs7579987、rs759458、rs7666442、rs7670525、rs7672014、
rs7677801、rs7725112、rs7844274、rs7850、rs7860748、
rs7862565、rs7864679、rs7928078、rs7948420、rs8035826、
rs8050872、rs8053136、rs8055485、rs823829、rs858341、
rs9315047、rs931570、rs9346979、rs9376361、rs9393727、
rs9501224、rs9508832、rs950928、rs9579566、rs9597498、
rs9670531、rs9671124、rs9671182、rs9817308、rs9834010、
rs9876830、rs9913349、rs9931167及rs9931211，及

(ii)至少一個對選自由以下各者組成之群的SNP之位置具有特異性之探針：kgp10090631、kgp1009249、kgp10152733、
kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、
kgp10404633、kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、
kgp10558725、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、
kgp10619195、kgp10620244、kgp10632945、kgp10633631、
kgp10679353、kgp10788130、kgp10826273、kgp10910719、
kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、kgp10974833、
kgp1098237、kgp11002881、kgp11010680、kgp11077373、
kgp11141512、kgp11206453、kgp11210903、kgp1124492、
kgp11281589、kgp11285862、kgp11328629、kgp11356379、
kgp11407560、kgp11453406、kgp11467007、kgp11514107、
kgp11543962、kgp11580695、kgp11627530、kgp11633966、
kgp11686146、kgp11702474、kgp11711524、kgp11768533、
kgp11804835、kgp11843177、kgp12008955、kgp12083934、
kgp12182745、kgp12230354、kgp1224440、kgp12371757、
kgp124162、kgp12426624、kgp12557319、kgp1285441、
kgp13161760、kgp1355977、kgp1371881、kgp15390522、

kgp1683448 、 kgp1688752 、 kgp1699628 、 kgp1753445 、
kgp1779254 、 kgp1786079 、 kgp18379774 、 kgp18432055 、
kgp18525257 、 kgp1912531 、 kgp19568724 、 kgp20163979 、
kgp2023214 、 kgp2045074 、 kgp20478926 、 kgp2092817 、
kgp21171930 、 kgp2245775 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、
kgp22793211 、 kgp22811918 、 kgp22823022 、 kgp2282938 、
kgp2299675 、 kgp23298674 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、
kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、
kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp2465184 、
kgp24729706 、 kgp24753470 、 kgp25191871 、 kgp25216186 、
kgp25543811 、 kgp25921291 、 kgp25952891 、 kgp26026546 、
kgp26271158 、 kgp2638591 、 kgp26528455 、 kgp26533576 、
kgp2688306 、 kgp26995430 、 kgp270001 、 kgp2709692 、
kgp2715873 、 kgp27500525 、 kgp27571222 、 kgp27640141 、
kgp2788291 、 kgp279772 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、
kgp28687699 、 kgp28817122 、 kgp2923815 、 kgp29367521 、
kgp293787 、 kgp2958113 、 kgp2959751 、 kgp297178 、
kgp29794723 、 kgp30282494 、 kgp3048169 、 kgp304921 、
kgp3182607 、 kgp3202939 、 kgp3205849 、 kgp3218351 、
kgp3267884 、 kgp3276689 、 kgp337461 、 kgp3418770 、
kgp3450875 、 kgp345301 、 kgp3477351 、 kgp3496814 、
kgp355027 、 kgp355723 、 kgp3593828 、 kgp3598409 、
kgp3651767 、 kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp3812034 、
kgp3854180 、 kgp3933330 、 kgp3951463 、 kgp3984567 、
kgp3991733 、 kgp4011779 、 kgp4056892 、 kgp4096263 、
kgp4127859 、 kgp4155998 、 kgp4162414 、 kgp4223880 、

kgp4346717 、 kgp4370912 、 kgp4418535 、 kgp4420791 、
kgp4479467 、 kgp4524468 、 kgp4543470 、 kgp4559907 、
kgp4573213 、 kgp4634875 、 kgp4705854 、 kgp4734301 、
kgp4755147 、 kgp4812831 、 kgp4842590 、 kgp485316 、
kgp487328 、 kgp4898179 、 kgp5002011 、 kgp5014707 、
kgp5017029 、 kgp5053636 、 kgp5068397 、 kgp512180 、
kgp5144181 、 kgp5159037 、 kgp5216209 、 kgp5292386 、
kgp5334779 、 kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp5440506 、
kgp5441587 、 kgp5483926 、 kgp55646 、 kgp5564995 、
kgp5579170 、 kgp5680955 、 kgp5869992 、 kgp5908616 、
kgp6023196 、 kgp6032617 、 kgp6038357 、 kgp6076976 、
kgp6091119 、 kgp6127371 、 kgp61811 、 kgp6190988 、
kgp6214351 、 kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、
kgp6505544 、 kgp6507761 、 kgp652534 、 kgp6539666 、
kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、 kgp6666134 、
kgp6700691 、 kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6772915 、
kgp6835138 、 kgp6959492 、 kgp6996560 、 kgp7059449 、
kgp7063887 、 kgp7077322 、 kgp7092772 、 kgp7117398 、
kgp7121374 、 kgp7178233 、 kgp7181058 、 kgp7186699 、
kgp7189498 、 kgp7242489 、 kgp7331172 、 kgp7416024 、
kgp7481870 、 kgp7506434 、 kgp7521990 、 kgp759150 、
kgp767200 、 kgp7714238 、 kgp7730397 、 kgp7747883 、
kgp7792268 、 kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、
kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、
kgp8107491 、 kgp8110667 、 kgp8169636 、 kgp8174785 、
kgp8178358 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8200264 、

kgp8303520 、 kgp8335515 、 kgp8372910 、 kgp841428 、
kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、
kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8767692 、 kgp8777935 、
kgp8793915 、 kgp8796185 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、
kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9071686 、 kgp9078300 、
kgp9320791 、 kgp9354462 、 kgp9354820 、 kgp9368119 、
kgp9410843 、 kgp9421884 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、
kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627338 、 kgp9627406 、
kgp9669946 、 kgp9699754 、 kgp971582 、 kgp97310 、 kgp974569 、
kgp9795732 、 kgp9806386 、 kgp9854133 、 kgp9884626 、
rs10049206 、 rs10124492 、 rs10125298 、 rs10162089 、
rs10201643 、 rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、
rs10489312 、 rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、
rs10510774 、 rs10512340 、 rs1079303 、 rs10815160 、
rs10816302 、 rs10841322 、 rs10841337 、 rs10954782 、
rs11002051 、 rs11022778 、 rs11029892 、 rs11029907 、
rs11029928 、 rs11083404 、 rs11085044 、 rs11136970 、
rs11147439 、 rs11192461 、 rs11192469 、 rs11559024 、
rs1157449 、 rs11648129 、 rs11691553 、 rs12013377 、
rs12494712 、 rs12943140 、 rs13002663 、 rs13394010 、
rs13415334 、 rs13419758 、 rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、
rs1478682 、 rs1508102 、 rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、
rs1579771 、 rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs16886004 、
rs16895510 、 rs16901784 、 rs16927077 、 rs16930057 、
rs17029538 、 rs17224858 、 rs17238927 、 rs17329014 、
rs17400875 、 rs17449018 、 rs17577980 、 rs17638791 、

rs1858973、rs1886214、rs1894406、rs1894407、rs1894408、
rs196295、rs196341、rs196343、rs197523、rs1979992、
rs1979993、rs2043136、rs2058742、rs2071469、rs2071470、
rs2071472、rs2074037、rs2136408、rs2139612、rs2175121、
rs2241883、rs2309760、rs2325911、rs241435、rs241440、
rs241442、rs241443、rs241444、rs241445、rs241446、
rs241447、rs241449、rs241451、rs241452、rs241453、
rs241454、rs241456、rs2453478、rs2598360、rs2621321、
rs2621323、rs2660214、rs2816838、rs2824070、rs2839117、
rs2845371、rs2857101、rs2857103、rs2857104、rs2926455、
rs2934491、rs3135388、rs3218328、rs343087、rs343092、
rs3767955、rs3792135、rs3799383、rs3803277、rs3815822、
rs3818675、rs3829539、rs3885907、rs3899755、rs4075692、
rs4143493、rs419132、rs423239、rs4254166、rs4356336、
rs4360791、rs4449139、rs4584668、rs4669694、rs4709792、
rs4738738、rs4769060、rs4780822、rs4782279、rs4822644、
rs484482、rs4894701、rs5024722、rs502530、rs543122、
rs6032205、rs6032209、rs6110157、rs623011、rs6497396、
rs6535882、rs6687976、rs6718758、rs6835202、rs6840089、
rs6845927、rs6895094、rs6899068、rs7020402、rs7024953、
rs7028906、rs7029123、rs7062312、rs714342、rs7187976、
rs7191155、rs720176、rs7217872、rs7228827、rs7348267、
rs7496451、rs7524868、rs7563131、rs7579987、rs759458、
rs7666442、rs7670525、rs7672014、rs7677801、rs7725112、
rs7844274、rs7850、rs7860748、rs7862565、rs7864679、
rs7928078、rs7948420、rs8035826、rs8050872、rs8053136、

rs8055485、rs823829、rs858341、rs9315047、rs931570、
rs9346979、rs9376361、rs9393727、rs9501224、rs9508832、
rs950928、rs9579566、rs9597498、rs9670531、rs9671124、
rs9671182、rs9817308、rs9834010、rs9876830、rs9913349、
rs9931167及rs9931211。

43. 一種套組，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者，該套組包含用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個選自由以下各者組成之群的SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型：kgp10090631、kgp1009249、kgp10152733、kgp10224254、
kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、
kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、
kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、
kgp10620244、kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、
kgp10788130、kgp10826273、kgp10910719、kgp10922969、
kgp10948564、kgp10967046、kgp10974833、kgp1098237、
kgp11002881、kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、
kgp11206453、kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、
kgp11285862、kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、
kgp11453406、kgp11467007、kgp11514107、kgp11543962、
kgp11580695、kgp11627530、kgp11633966、kgp11686146、
kgp11702474、kgp11711524、kgp11768533、kgp11804835、
kgp11843177、kgp12008955、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp12371757、kgp124162、
kgp12426624、kgp12557319、kgp1285441、kgp13161760、

kgp1355977 、 kgp1371881 、 kgp15390522 、 kgp1683448 、
kgp1688752 、 kgp1699628 、 kgp1753445 、 kgp1779254 、
kgp1786079 、 kgp18379774 、 kgp18432055 、 kgp18525257 、
kgp1912531 、 kgp19568724 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、
kgp2045074 、 kgp20478926 、 kgp2092817 、 kgp21171930 、
kgp2245775 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、 kgp22793211 、
kgp22811918 、 kgp22823022 、 kgp2282938 、 kgp2299675 、
kgp23298674 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、 kgp23737989 、
kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、 kgp24415534 、
kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp2465184 、 kgp24729706 、
kgp24753470 、 kgp25191871 、 kgp25216186 、 kgp25543811 、
kgp25921291 、 kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26271158 、
kgp2638591 、 kgp26528455 、 kgp26533576 、 kgp2688306 、
kgp26995430 、 kgp270001 、 kgp2709692 、 kgp2715873 、
kgp27500525 、 kgp27571222 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、
kgp279772 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28687699 、
kgp28817122 、 kgp2923815 、 kgp29367521 、 kgp293787 、
kgp2958113 、 kgp2959751 、 kgp297178 、 kgp29794723 、
kgp30282494 、 kgp3048169 、 kgp304921 、 kgp3182607 、
kgp3202939 、 kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3267884 、
kgp3276689 、 kgp337461 、 kgp3418770 、 kgp3450875 、
kgp345301 、 kgp3477351 、 kgp3496814 、 kgp355027 、
kgp355723 、 kgp3593828 、 kgp3598409 、 kgp3651767 、
kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp3812034 、 kgp3854180 、
kgp3933330 、 kgp3951463 、 kgp3984567 、 kgp3991733 、
kgp4011779 、 kgp4056892 、 kgp4096263 、 kgp4127859 、

kgp4155998 、 kgp4162414 、 kgp4223880 、 kgp4346717 、
kgp4370912 、 kgp4418535 、 kgp4420791 、 kgp4479467 、
kgp4524468 、 kgp4543470 、 kgp4559907 、 kgp4573213 、
kgp4634875 、 kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4755147 、
kgp4812831 、 kgp4842590 、 kgp485316 、 kgp487328 、
kgp4898179 、 kgp5002011 、 kgp5014707 、 kgp5017029 、
kgp5053636 、 kgp5068397 、 kgp512180 、 kgp5144181 、
kgp5159037 、 kgp5216209 、 kgp5292386 、 kgp5334779 、
kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、
kgp5483926 、 kgp55646 、 kgp5564995 、 kgp5579170 、
kgp5680955 、 kgp5869992 、 kgp5908616 、 kgp6023196 、
kgp6032617 、 kgp6038357 、 kgp6076976 、 kgp6091119 、
kgp6127371 、 kgp61811 、 kgp6190988 、 kgp6214351 、
kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、 kgp6505544 、
kgp6507761 、 kgp652534 、 kgp6539666 、 kgp6567154 、
kgp6599438 、 kgp6603796 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、
kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6772915 、 kgp6835138 、
kgp6959492 、 kgp6996560 、 kgp7059449 、 kgp7063887 、
kgp7077322 、 kgp7092772 、 kgp7117398 、 kgp7121374 、
kgp7178233 、 kgp7181058 、 kgp7186699 、 kgp7189498 、
kgp7242489 、 kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、
kgp7506434 、 kgp7521990 、 kgp759150 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7730397 、 kgp7747883 、 kgp7792268 、
kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、 kgp8030775 、
kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、 kgp8107491 、
kgp8110667 、 kgp8169636 、 kgp8174785 、 kgp8178358 、

kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8200264 、 kgp8303520 、
kgp8335515 、 kgp8372910 、 kgp841428 、 kgp8437961 、
kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、 kgp8602316 、
kgp8615910 、 kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、 kgp8990121 、
kgp9018750 、 kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9320791 、
kgp9354462 、 kgp9354820 、 kgp9368119 、 kgp9410843 、
kgp9421884 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9551947 、
kgp9601362 、 kgp9627338 、 kgp9627406 、 kgp9669946 、
kgp9699754 、 kgp971582 、 kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9795732 、
kgp9806386 、 kgp9854133 、 kgp9884626 、 rs10049206 、
rs10124492 、 rs10125298 、 rs10162089 、 rs10201643 、
rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、
rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、
rs10512340 、 rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、
rs10841322 、 rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、
rs11022778 、 rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、
rs11083404 、 rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、
rs11192461 、 rs11192469 、 rs11559024 、 rs1157449 、
rs11648129 、 rs11691553 、 rs12013377 、 rs12494712 、
rs12943140 、 rs13002663 、 rs13394010 、 rs13415334 、
rs13419758 、 rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、 rs1478682 、
rs1508102 、 rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1579771 、
rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs16886004 、 rs16895510 、
rs16901784 、 rs16927077 、 rs16930057 、 rs17029538 、
rs17224858 、 rs17238927 、 rs17329014 、 rs17400875 、

rs17449018、rs17577980、rs17638791、rs1858973、rs1886214、
rs1894406、rs1894407、rs1894408、rs196295、rs196341、
rs196343、rs197523、rs1979992、rs1979993、rs2043136、
rs2058742、rs2071469、rs2071470、rs2071472、rs2074037、
rs2136408、rs2139612、rs2175121、rs2241883、rs2309760、
rs2325911、rs241435、rs241440、rs241442、rs241443、
rs241444、rs241445、rs241446、rs241447、rs241449、
rs241451、rs241452、rs241453、rs241454、rs241456、
rs2453478、rs2598360、rs2621321、rs2621323、rs2660214、
rs2816838、rs2824070、rs2839117、rs2845371、rs2857101、
rs2857103、rs2857104、rs2926455、rs2934491、rs3135388、
rs3218328、rs343087、rs343092、rs3767955、rs3792135、
rs3799383、rs3803277、rs3815822、rs3818675、rs3829539、
rs3885907、rs3899755、rs4075692、rs4143493、rs419132、
rs423239、rs4254166、rs4356336、rs4360791、rs4449139、
rs4584668、rs4669694、rs4709792、rs4738738、rs4769060、
rs4780822、rs4782279、rs4822644、rs484482、rs4894701、
rs5024722、rs502530、rs543122、rs6032205、rs6032209、
rs6110157、rs623011、rs6497396、rs6535882、rs6687976、
rs6718758、rs6835202、rs6840089、rs6845927、rs6895094、
rs6899068、rs7020402、rs7024953、rs7028906、rs7029123、
rs7062312、rs714342、rs7187976、rs7191155、rs720176、
rs7217872、rs7228827、rs7348267、rs7496451、rs7524868、
rs7563131、rs7579987、rs759458、rs7666442、rs7670525、
rs7672014、rs7677801、rs7725112、rs7844274、rs7850、
rs7860748、rs7862565、rs7864679、rs7928078、rs7948420、

rs8035826、rs8050872、rs8053136、rs8055485、rs823829、
rs858341、rs9315047、rs931570、rs9346979、rs9376361、
rs9393727、rs9501224、rs9508832、rs950928、rs9579566、
rs9597498、rs9670531、rs9671124、rs9671182、rs9817308、
rs9834010、rs9876830、rs9913349、rs9931167及rs9931211。

44. 如請求項38至43中任一項之套組，其進一步包含該套組之使用說明書，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者。
45. 如請求項38至44中任一項之套組，其中該一或多個單核苷酸多形現象(SNP)選自由kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408及rs759458組成之群。
46. 如請求項45之套組，其中該一或多個單核苷酸多形現象(SNP)包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由以下各者組成之群的SNP：kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408及rs759458。
47. 如請求項45或46之套組，其中該一或多個SNP進一步包含rs3135391。
48. 一種套組，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者，該套組包含
 - a)至少一個對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；
 - b)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位

置之DNA片段的PCR引子；

c)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子，及至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；

d)用於進行選自由以下各者組成之群之方法的試劑：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)以用於判定至少一個SNP之特性；或

e)用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個SNP之位置的位置處判定該基因型，

其中該至少一個SNP係選自由以下各者組成之群：

kgp10090631、kgp1009249、kgp10152733、kgp10224254、
kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、
kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、
kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、
kgp10620244、kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、
kgp10788130、kgp10826273、kgp10910719、kgp10922969、
kgp10948564、kgp10967046、kgp10974833、kgp1098237、
kgp11002881、kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、
kgp11206453、kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、
kgp11285862、kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、
kgp11453406、kgp11467007、kgp11514107、kgp11543962、
kgp11580695、kgp11627530、kgp11633966、kgp11686146、
kgp11702474、kgp11711524、kgp11768533、kgp11804835、
kgp11843177、kgp12008955、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp12371757、kgp124162、

kgp12426624 、 kgp12557319 、 kgp1285441 、 kgp13161760 、
kgp1355977 、 kgp1371881 、 kgp15390522 、 kgp1683448 、
kgp1688752 、 kgp1699628 、 kgp1753445 、 kgp1779254 、
kgp1786079 、 kgp18379774 、 kgp18432055 、 kgp18525257 、
kgp1912531 、 kgp19568724 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、
kgp2045074 、 kgp20478926 、 kgp2092817 、 kgp21171930 、
kgp2245775 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、 kgp22793211 、
kgp22811918 、 kgp22823022 、 kgp2282938 、 kgp2299675 、
kgp23298674 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、 kgp23737989 、
kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、 kgp24415534 、
kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp2465184 、 kgp24729706 、
kgp24753470 、 kgp25191871 、 kgp25216186 、 kgp25543811 、
kgp25921291 、 kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26271158 、
kgp2638591 、 kgp26528455 、 kgp26533576 、 kgp2688306 、
kgp26995430 、 kgp270001 、 kgp2709692 、 kgp2715873 、
kgp27500525 、 kgp27571222 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、
kgp279772 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28687699 、
kgp28817122 、 kgp2923815 、 kgp29367521 、 kgp293787 、
kgp2958113 、 kgp2959751 、 kgp297178 、 kgp29794723 、
kgp30282494 、 kgp3048169 、 kgp304921 、 kgp3182607 、
kgp3202939 、 kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3267884 、
kgp3276689 、 kgp337461 、 kgp3418770 、 kgp3450875 、
kgp345301 、 kgp3477351 、 kgp3496814 、 kgp355027 、
kgp355723 、 kgp3593828 、 kgp3598409 、 kgp3651767 、
kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp3812034 、 kgp3854180 、
kgp3933330 、 kgp3951463 、 kgp3984567 、 kgp3991733 、

kgp4011779	、	kgp4056892	、	kgp4096263	、	kgp4127859	、
kgp4155998	、	kgp4162414	、	kgp4223880	、	kgp4346717	、
kgp4370912	、	kgp4418535	、	kgp4420791	、	kgp4479467	、
kgp4524468	、	kgp4543470	、	kgp4559907	、	kgp4573213	、
kgp4634875	、	kgp4705854	、	kgp4734301	、	kgp4755147	、
kgp4812831	、	kgp4842590	、	kgp485316	、	kgp487328	、
kgp4898179	、	kgp5002011	、	kgp5014707	、	kgp5017029	、
kgp5053636	、	kgp5068397	、	kgp512180	、	kgp5144181	、
kgp5159037	、	kgp5216209	、	kgp5292386	、	kgp5334779	、
kgp5388938	、	kgp5409955	、	kgp5440506	、	kgp5441587	、
kgp5483926	、	kgp55646	、	kgp5564995	、	kgp5579170	、
kgp5680955	、	kgp5869992	、	kgp5908616	、	kgp6023196	、
kgp6032617	、	kgp6038357	、	kgp6076976	、	kgp6091119	、
kgp6127371	、	kgp61811	、	kgp6190988	、	kgp6214351	、
kgp6228750	、	kgp6236949	、	kgp6469620	、	kgp6505544	、
kgp6507761	、	kgp652534	、	kgp6539666	、	kgp6567154	、
kgp6599438	、	kgp6603796	、	kgp6666134	、	kgp6700691	、
kgp6737096	、	kgp6768546	、	kgp6772915	、	kgp6835138	、
kgp6959492	、	kgp6996560	、	kgp7059449	、	kgp7063887	、
kgp7077322	、	kgp7092772	、	kgp7117398	、	kgp7121374	、
kgp7178233	、	kgp7181058	、	kgp7186699	、	kgp7189498	、
kgp7242489	、	kgp7331172	、	kgp7416024	、	kgp7481870	、
kgp7506434	、	kgp7521990	、	kgp759150	、	kgp767200	、
kgp7714238	、	kgp7730397	、	kgp7747883	、	kgp7792268	、
kgp7802182	、	kgp7804623	、	kgp7924485	、	kgp8030775	、
kgp8036704	、	kgp8046214	、	kgp8106690	、	kgp8107491	、

kgp8110667 、 kgp8169636 、 kgp8174785 、 kgp8178358 、
kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8200264 、 kgp8303520 、
kgp8335515 、 kgp8372910 、 kgp841428 、 kgp8437961 、
kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、 kgp8602316 、
kgp8615910 、 kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、 kgp8990121 、
kgp9018750 、 kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9320791 、
kgp9354462 、 kgp9354820 、 kgp9368119 、 kgp9410843 、
kgp9421884 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9551947 、
kgp9601362 、 kgp9627338 、 kgp9627406 、 kgp9669946 、
kgp9699754 、 kgp971582 、 kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9795732 、
kgp9806386 、 kgp9854133 、 kgp9884626 、 rs10049206 、
rs10124492 、 rs10125298 、 rs10162089 、 rs10201643 、
rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、
rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、
rs10512340 、 rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、
rs10841322 、 rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、
rs11022778 、 rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、
rs11083404 、 rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、
rs11192461 、 rs11192469 、 rs11559024 、 rs1157449 、
rs11648129 、 rs11691553 、 rs12013377 、 rs12494712 、
rs12943140 、 rs13002663 、 rs13394010 、 rs13415334 、
rs13419758 、 rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、 rs1478682 、
rs1508102 、 rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1579771 、
rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs16886004 、 rs16895510 、
rs16901784 、 rs16927077 、 rs16930057 、 rs17029538 、

rs17224858 、 rs17238927 、 rs17329014 、 rs17400875 、
rs17449018 、 rs17577980 、 rs17638791 、 rs1858973 、 rs1886214 、
rs1894406 、 rs1894407 、 rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、
rs196343 、 rs197523 、 rs1979992 、 rs1979993 、 rs2043136 、
rs2058742 、 rs2071469 、 rs2071470 、 rs2071472 、 rs2074037 、
rs2136408 、 rs2139612 、 rs2175121 、 rs2241883 、 rs2309760 、
rs2325911 、 rs241435 、 rs241440 、 rs241442 、 rs241443 、
rs241444 、 rs241445 、 rs241446 、 rs241447 、 rs241449 、
rs241451 、 rs241452 、 rs241453 、 rs241454 、 rs241456 、
rs2453478 、 rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2660214 、
rs2816838 、 rs2824070 、 rs2839117 、 rs2845371 、 rs2857101 、
rs2857103 、 rs2857104 、 rs2926455 、 rs2934491 、 rs3135388 、
rs3218328 、 rs343087 、 rs343092 、 rs3767955 、 rs3792135 、
rs3799383 、 rs3803277 、 rs3815822 、 rs3818675 、 rs3829539 、
rs3885907 、 rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、 rs419132 、
rs423239 、 rs4254166 、 rs4356336 、 rs4360791 、 rs4449139 、
rs4584668 、 rs4669694 、 rs4709792 、 rs4738738 、 rs4769060 、
rs4780822 、 rs4782279 、 rs4822644 、 rs484482 、 rs4894701 、
rs5024722 、 rs502530 、 rs543122 、 rs6032205 、 rs6032209 、
rs6110157 、 rs623011 、 rs6497396 、 rs6535882 、 rs6687976 、
rs6718758 、 rs6835202 、 rs6840089 、 rs6845927 、 rs6895094 、
rs6899068 、 rs7020402 、 rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、
rs7062312 、 rs714342 、 rs7187976 、 rs7191155 、 rs720176 、
rs7217872 、 rs7228827 、 rs7348267 、 rs7496451 、 rs7524868 、
rs7563131 、 rs7579987 、 rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、
rs7672014 、 rs7677801 、 rs7725112 、 rs7844274 、 rs7850 、

rs7860748、rs7862565、rs7864679、rs7928078、rs7948420、
rs8035826、rs8050872、rs8053136、rs8055485、rs823829、
rs858341、rs9315047、rs931570、rs9346979、rs9376361、
rs9393727、rs9501224、rs9508832、rs950928、rs9579566、
rs9597498、rs9670531、rs9671124、rs9671182、rs9817308、
rs9834010、rs9876830、rs9913349、rs9931167及rs9931211。

49. 如請求項48之套組，其中該至少一個單核苷酸多形現象(SNP)選自由kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、
kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408
及rs759458組成之群，

較佳地其中，該套組進一步包含該套組之使用說明書，其用於將罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單一臨床發作之人類個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者或識別為對其之預測不反應者。

50. 如請求項49之套組，其中該至少一個單核苷酸多形現象(SNP)包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由以下各者組成之群的SNP：kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、
kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408
及rs759458。
51. 如請求項49或50之套組，其中該至少一個單核苷酸多形現象(SNP)進一步包含rs3135391。
52. 如請求項49或50之套組，其中一或多個單核苷酸多形現象(SNP)進一步包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由以下各者組成之群的SNP：kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、
kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、
rs16886004、rs1894408、rs3135391及rs759458。

53. 如請求項49或50之套組，其中一或多個單核苷酸多形現象(SNP)進一步包含2、3、4、5、6、7、8、9或10個選自由以下各者組成之群的SNP：kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408、rs3135391及rs759458。
54. 如請求項40或43至47中任一項之套組，其中該個體在對應於一或多個該等SNP之位置的位置處之該基因型係藉由間接基因分型判定。
55. 如請求項40或43至47中任一項之套組，其中該個體在對應於一或多個該等SNP之位置的位置處之該基因型係藉由在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型來間接地判定。
56. 如請求項54至55之套組，其包含
 - a)至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；
 - b)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子；
 - c)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子，及至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；
 - d)用於進行選自由以下各者組成之群之方法的試劑：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)以用於判定至少一個SNP之特性；或
 - e)用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個SNP之位置的位置處判定該基因型，

其中該至少一個SNP與該一或多個SNP連鎖不平衡。

57. 如請求項53至55中任一項之套組，其中在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型允許在對應於與該一或多個SNP之位置的位置處識別該個體之該基因型，其機率為至少85%。
58. 如請求項56之套組，其中在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型允許在對應於與該一或多個SNP之位置的位置處識別該個體之該基因型，其機率為至少90%。
59. 如請求項57之套組，其中在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型允許在對應於與該一或多個SNP之位置的位置處識別該個體之該基因型，其機率為至少99%。
60. 一種探針，其用於識別對應於選自由以下各者組成之群之SNP之位置的位置之基因型：kgp10090631、kgp1009249、kgp10148554、kgp10152733、kgp10215554、kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、kgp10404633、kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、kgp10558725、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、kgp10619195、kgp10620244、kgp10632945、kgp10633631、kgp10679353、kgp10762962、kgp10788130、kgp10826273、kgp10836214、kgp10910719、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、kgp10974833、kgp1098237、kgp10989246、kgp11002881、kgp11010680、kgp11077373、kgp11141512、kgp11206453、kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11285862、kgp11285883、kgp11328629、kgp11356379、kgp11407560、

kgp11453406 、 kgp11467007 、 kgp11514107 、 kgp11543962 、
kgp11580695 、 kgp11604017 、 kgp11627530 、 kgp11633966 、
kgp11686146 、 kgp11702474 、 kgp11711524 、 kgp11755256 、
kgp11768533 、 kgp11804835 、 kgp11843177 、 kgp12008955 、
kgp12083934 、 kgp1211163 、 kgp12182745 、 kgp12230354 、
kgp1224440 、 kgp12253568 、 kgp12371757 、 kgp124162 、
kgp12426624 、 kgp12557319 、 kgp12562255 、 kgp1285441 、
kgp13161760 、 kgp1355977 、 kgp1371881 、 kgp1432800 、
kgp15390522 、 kgp1682126 、 kgp1683448 、 kgp1688752 、
kgp1699628 、 kgp1753445 、 kgp1758575 、 kgp1779254 、
kgp1786079 、 kgp18379774 、 kgp18432055 、 kgp18525257 、
kgp1912531 、 kgp19568724 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、
kgp2045074 、 kgp20478926 、 kgp2092817 、 kgp21171930 、
kgp2176915 、 kgp2245775 、 kgp2262166 、 kgp22778566 、
kgp22793211 、 kgp22811918 、 kgp22823022 、 kgp2282938 、
kgp22839559 、 kgp2299675 、 kgp23298674 、 kgp2356388 、
kgp23672937 、 kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、
kgp24131116 、 kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、
kgp24521552 、 kgp2465184 、 kgp24729706 、 kgp24753470 、
kgp25191871 、 kgp25216186 、 kgp25543811 、 kgp25921291 、
kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、
kgp26528455 、 kgp26533576 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、
kgp270001 、 kgp2709692 、 kgp2715873 、 kgp27500525 、
kgp27571222 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp279772 、
kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28687699 、 kgp2877482 、
kgp28817122 、 kgp2920925 、 kgp2923815 、 kgp29367521 、

kgp293787 、 kgp2958113 、 kgp2959751 、 kgp297178 、
kgp29794723 、 kgp2993366 、 kgp30282494 、 kgp3048169 、
kgp304921 、 kgp3182607 、 kgp3188 、 kgp3202939 、 kgp3205849 、
kgp3218351 、 kgp3267884 、 kgp3276689 、 kgp3287349 、
kgp337461 、 kgp3418770 、 kgp3420309 、 kgp3450875 、
kgp345301 、 kgp3477351 、 kgp3488270 、 kgp3496814 、
kgp355027 、 kgp355723 、 kgp3593828 、 kgp3598409 、
kgp3598966 、 kgp3624014 、 kgp3651767 、 kgp3669685 、
kgp3697615 、 kgp3730395 、 kgp3812034 、 kgp3854180 、
kgp3933330 、 kgp394638 、 kgp3951463 、 kgp3984567 、
kgp3991733 、 kgp4011779 、 kgp4037661 、 kgp4056892 、
kgp4096263 、 kgp4127859 、 kgp4137144 、 kgp4155998 、
kgp4162414 、 kgp4223880 、 kgp433351 、 kgp4346717 、
kgp4370912 、 kgp4418535 、 kgp4420791 、 kgp4456934 、
kgp4479467 、 kgp4524468 、 kgp4543470 、 kgp4559907 、
kgp4573213 、 kgp4575797 、 kgp4591145 、 kgp4634875 、
kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4755147 、 kgp4812831 、
kgp4842590 、 kgp485316 、 kgp487328 、 kgp4892427 、
kgp4898179 、 kgp4970670 、 kgp4985243 、 kgp5002011 、
kgp5014707 、 kgp5017029 、 kgp5053636 、 kgp5068397 、
kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、 kgp5216209 、
kgp5252824 、 kgp5292386 、 kgp5326762 、 kgp5334779 、
kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp541892 、 kgp5440506 、
kgp5441587 、 kgp5483926 、 kgp55646 、 kgp5564995 、
kgp5579170 、 kgp5680955 、 kgp5691690 、 kgp5747456 、
kgp5869992 、 kgp5894351 、 kgp5908616 、 kgp5924341 、

kgp5949515 、 kgp6023196 、 kgp6032617 、 kgp6038357 、
kgp6042557 、 kgp6076976 、 kgp6081880 、 kgp6091119 、
kgp6127371 、 kgp61811 、 kgp6190988 、 kgp6194428 、
kgp6213972 、 kgp6214351 、 kgp6228750 、 kgp6236949 、
kgp625941 、 kgp6301155 、 kgp6429231 、 kgp6469620 、
kgp6505544 、 kgp6507761 、 kgp652534 、 kgp6539666 、
kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、 kgp6666134 、
kgp6700691 、 kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6772915 、
kgp6828277 、 kgp6835138 、 kgp6889327 、 kgp6959492 、
kgp6990559 、 kgp6996560 、 kgp7006201 、 kgp7059449 、
kgp7063887 、 kgp7077322 、 kgp7092772 、 kgp7117398 、
kgp7121374 、 kgp7151153 、 kgp7161038 、 kgp7178233 、
kgp7181058 、 kgp7186699 、 kgp7189498 、 kgp7242489 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp7506434 、
kgp7521990 、 kgp759150 、 kgp7653470 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7730397 、 kgp7747883 、 kgp7778345 、
kgp7792268 、 kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、
kgp7932108 、 kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、
kgp8106690 、 kgp8107491 、 kgp8110667 、 kgp8145845 、
kgp8169636 、 kgp8174785 、 kgp8178358 、 kgp8183049 、
kgp8192546 、 kgp8200264 、 kgp8303520 、 kgp8335515 、
kgp8372910 、 kgp841428 、 kgp8437961 、 kgp8440036 、
kgp85534 、 kgp8599417 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、
kgp8644305 、 kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8817856 、 kgp8847137 、 kgp8869954 、
kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9071686 、 kgp9078300 、

kgp9143704 、 kgp9320791 、 kgp9354462 、 kgp9354820 、
kgp9368119 、 kgp9409440 、 kgp9410843 、 kgp9421884 、
kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9551947 、 kgp956070 、
kgp9601362 、 kgp9627338 、 kgp9627406 、 kgp9669946 、
kgp9699754 、 kgp971582 、 kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9795732 、
kgp9806386 、 kgp9854133 、 kgp9884626 、 kgp9909702 、
kgp9927782 、 P1_M_061510_11_106_M 、
P1_M_061510_18_342_P 、 P1_M_061510_6_159_P 、
rs10038844 、 rs10049206 、 rs10124492 、 rs10125298 、
rs10162089 、 rs10201643 、 rs10203396 、 rs10251797 、
rs1026894 、 rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、
rs10495115 、 rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、
rs10512340 、 rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、
rs10841322 、 rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、
rs11022778 、 rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、
rs11083404 、 rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、
rs11192461 、 rs11192469 、 rs11559024 、 rs11562998 、
rs11563025 、 rs1157449 、 rs11648129 、 rs11691553 、
rs11750747 、 rs11947777 、 rs12013377 、 rs12043743 、
rs12233980 、 rs12341716 、 rs12472695 、 rs12494712 、
rs12881439 、 rs12943140 、 rs13002663 、 rs13168893 、
rs13386874 、 rs13394010 、 rs13415334 、 rs13419758 、
rs1357718 、 rs1380706 、 rs1387768 、 rs1393037 、 rs1393040 、
rs1397481 、 rs1410779 、 rs1474226 、 rs1478682 、 rs1508102 、
rs1508515 、 rs1532365 、 rs1534647 、 rs1544352 、 rs1545223 、
rs1579771 、 rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs16846161 、

rs16886004 、 rs16895510 、 rs16901784 、 rs16927077 、
rs16930057 、 rs17029538 、 rs1715441 、 rs17187123 、
rs17224858 、 rs17238927 、 rs17245674 、 rs17329014 、
rs17400875 、 rs17419416 、 rs17449018 、 rs17577980 、
rs17638791 、 rs1793174 、 rs1858973 、 rs1883448 、 rs1886214 、
rs1894406 、 rs1894407 、 rs1894408 、 rs1905248 、 rs196295 、
rs196341 、 rs196343 、 rs197523 、 rs1979992 、 rs1979993 、
rs2043136 、 rs2058742 、 rs2071469 、 rs2071470 、 rs2071472 、
rs2074037 、 rs209568 、 rs2136408 、 rs2139612 、 rs2175121 、
rs2241883 、 rs2309760 、 rs2325911 、 rs2354380 、 rs241435 、
rs241440 、 rs241442 、 rs241443 、 rs241444 、 rs241445 、
rs241446 、 rs241447 、 rs241449 、 rs241451 、 rs241452 、
rs241453 、 rs241454 、 rs241456 、 rs2453478 、 rs2598360 、
rs2618065 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs263247 、 rs2660214 、
rs2662 、 rs2816838 、 rs2824070 、 rs2839117 、 rs2845371 、
rs2857101 、 rs2857103 、 rs2857104 、 rs28993969 、 rs2926455 、
rs2934491 、 rs3135388 、 rs3218328 、 rs343087 、 rs343092 、
rs34647183 、 rs35615951 、 rs3767955 、 rs3768769 、 rs3792135 、
rs3799383 、 rs3803277 、 rs3815822 、 rs3818675 、 rs3829539 、
rs3847233 、 rs3858034 、 rs3858035 、 rs3858036 、 rs3858038 、
rs3885907 、 rs3894712 、 rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、
rs419132 、 rs423239 、 rs4254166 、 rs4356336 、 rs4360791 、
rs4449139 、 rs4584668 、 rs4669694 、 rs4709792 、 rs4738738 、
rs4740708 、 rs4769060 、 rs4780822 、 rs4782279 、 rs4797764 、
rs4822644 、 rs484482 、 rs4894701 、 rs4978567 、 rs5024722 、
rs502530 、 rs528065 、 rs543122 、 rs6032205 、 rs6032209 、

rs6110157、rs623011、rs6459418、rs6497396、rs6535882、
rs6577395、rs6687976、rs6718758、rs6811337、rs6835202、
rs6840089、rs6845927、rs6895094、rs6899068、rs7020402、
rs7024953、rs7028906、rs7029123、rs7062312、rs7119480、
rs7123506、rs714342、rs7187976、rs7191155、rs720176、
rs7217872、rs7228827、rs7231366、rs7348267、rs7496451、
rs7524868、rs7563131、rs7579987、rs759458、rs7666442、
rs7670525、rs7672014、rs7677801、rs7680970、rs7684006、
rs7696391、rs7698655、rs7725112、rs7819949、rs7844274、
rs7846783、rs7850、rs7860748、rs7862565、rs7864679、
rs7928078、rs7948420、rs7949751、rs7961005、rs8000689、
rs8018807、rs8035826、rs8050872、rs8053136、rs8055485、
rs823829、rs858341、rs9315047、rs931570、rs9346979、
rs9376361、rs9393727、rs9501224、rs9508832、rs950928、
rs9579566、rs9597498、rs961090、rs9670531、rs9671124、
rs9671182、rs967616、rs9817308、rs9834010、rs9876830、
rs9913349、rs9931167、rs9931211、rs9948620及rs9953274。

- 61. 一種探針，其用於識別對應於選自由 kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408、rs3135391及rs759458組成之群之SNP之位置之基因型。
- 62. 如請求項61之探針，其中SNP之位置選自由 kgp24415534、kgp6214351、kgp6599438、kgp8110667、kgp8817856、rs10162089、rs16886004、rs1894408、rs3135391及rs759458組成之群。
- 63. 如請求項60至62中任一項之探針，其中該SNP與該一或多個SNP

連鎖不平衡。

64. 如請求項60至62中任一項之探針，其中該SNP之位置係藉由在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之該SNP之位置的位置處判定該基因型來間接地判定。
65. 一種醋酸格拉替雷或包含醋酸格拉替雷之醫藥組合物，其用於治療罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之人類個體，該人類個體係藉由以下被識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：
- a) 在對應於一或多個選自由以下各者組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之基因型：kgp10090631、
kgp1009249、 kgp10152733、 kgp10224254、 kgp10305127、
kgp10351364、 kgp10372946、 kgp10404633、 kgp10412303、
kgp10523170、 kgp1054273、 kgp10558725、 kgp10564659、
kgp10591989、 kgp10594414、 kgp10619195、 kgp10620244、
kgp10632945、 kgp10633631、 kgp10679353、 kgp10788130、
kgp10826273、 kgp10910719、 kgp10922969、 kgp10948564、
kgp10967046、 kgp10974833、 kgp1098237、 kgp11002881、
kgp11010680、 kgp11077373、 kgp11141512、 kgp11206453、
kgp11210903、 kgp1124492、 kgp11281589、 kgp11285862、
kgp11328629、 kgp11356379、 kgp11407560、 kgp11453406、
kgp11467007、 kgp11514107、 kgp11543962、 kgp11580695、
kgp11627530、 kgp11633966、 kgp11686146、 kgp11702474、
kgp11711524、 kgp11768533、 kgp11804835、 kgp11843177、
kgp12008955、 kgp12083934、 kgp12182745、 kgp12230354、
kgp1224440、 kgp12371757、 kgp124162、 kgp12426624、
kgp12557319、 kgp1285441、 kgp13161760、 kgp1355977、

kgp1371881 、 kgp15390522 、 kgp1683448 、 kgp1688752 、
kgp1699628 、 kgp1753445 、 kgp1779254 、 kgp1786079 、
kgp18379774 、 kgp18432055 、 kgp18525257 、 kgp1912531 、
kgp19568724 、 kgp20163979 、 kgp2023214 、 kgp2045074 、
kgp20478926 、 kgp2092817 、 kgp21171930 、 kgp2245775 、
kgp2262166 、 kgp22778566 、 kgp22793211 、 kgp22811918 、
kgp22823022 、 kgp2282938 、 kgp2299675 、 kgp23298674 、
kgp2356388 、 kgp23672937 、 kgp23737989 、 kgp2388352 、
kgp2391411 、 kgp24131116 、 kgp24415534 、 kgp2446153 、
kgp2451249 、 kgp2465184 、 kgp24729706 、 kgp24753470 、
kgp25191871 、 kgp25216186 、 kgp25543811 、 kgp25921291 、
kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、
kgp26528455 、 kgp26533576 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、
kgp270001 、 kgp2709692 、 kgp2715873 、 kgp27500525 、
kgp27571222 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp279772 、
kgp28532436 、 kgp28586329 、 kgp28687699 、 kgp28817122 、
kgp2923815 、 kgp29367521 、 kgp293787 、 kgp2958113 、
kgp2959751 、 kgp297178 、 kgp29794723 、 kgp30282494 、
kgp3048169 、 kgp304921 、 kgp3182607 、 kgp3202939 、
kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3267884 、 kgp3276689 、
kgp337461 、 kgp3418770 、 kgp3450875 、 kgp345301 、
kgp3477351 、 kgp3496814 、 kgp355027 、 kgp355723 、
kgp3593828 、 kgp3598409 、 kgp3651767 、 kgp3669685 、
kgp3730395 、 kgp3812034 、 kgp3854180 、 kgp3933330 、
kgp3951463 、 kgp3984567 、 kgp3991733 、 kgp4011779 、
kgp4056892 、 kgp4096263 、 kgp4127859 、 kgp4155998 、

kgp4162414 、 kgp4223880 、 kgp4346717 、 kgp4370912 、
kgp4418535 、 kgp4420791 、 kgp4479467 、 kgp4524468 、
kgp4543470 、 kgp4559907 、 kgp4573213 、 kgp4634875 、
kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4755147 、 kgp4812831 、
kgp4842590 、 kgp485316 、 kgp487328 、 kgp4898179 、
kgp5002011 、 kgp5014707 、 kgp5017029 、 kgp5053636 、
kgp5068397 、 kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、
kgp5216209 、 kgp5292386 、 kgp5334779 、 kgp5388938 、
kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、 kgp5483926 、
kgp55646 、 kgp5564995 、 kgp5579170 、 kgp5680955 、
kgp5869992 、 kgp5908616 、 kgp6023196 、 kgp6032617 、
kgp6038357 、 kgp6076976 、 kgp6091119 、 kgp6127371 、
kgp61811 、 kgp6190988 、 kgp6214351 、 kgp6228750 、
kgp6236949 、 kgp6469620 、 kgp6505544 、 kgp6507761 、
kgp652534 、 kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、
kgp6603796 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、 kgp6737096 、
kgp6768546 、 kgp6772915 、 kgp6835138 、 kgp6959492 、
kgp6996560 、 kgp7059449 、 kgp7063887 、 kgp7077322 、
kgp7092772 、 kgp7117398 、 kgp7121374 、 kgp7178233 、
kgp7181058 、 kgp7186699 、 kgp7189498 、 kgp7242489 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp7506434 、
kgp7521990 、 kgp759150 、 kgp767200 、 kgp7714238 、
kgp7730397 、 kgp7747883 、 kgp7792268 、 kgp7802182 、
kgp7804623 、 kgp7924485 、 kgp8030775 、 kgp8036704 、
kgp8046214 、 kgp8106690 、 kgp8107491 、 kgp8110667 、
kgp8169636 、 kgp8174785 、 kgp8178358 、 kgp8183049 、

kgp8192546 、 kgp8200264 、 kgp8303520 、 kgp8335515 、
kgp8372910 、 kgp841428 、 kgp8437961 、 kgp8440036 、
kgp85534 、 kgp8599417 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、
kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8793915 、 kgp8796185 、
kgp8817856 、 kgp8869954 、 kgp8990121 、 kgp9018750 、
kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9320791 、 kgp9354462 、
kgp9354820 、 kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9421884 、
kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9551947 、 kgp9601362 、
kgp9627338 、 kgp9627406 、 kgp9669946 、 kgp9699754 、
kgp971582、kgp97310、kgp974569、kgp9795732、kgp9806386、
kgp9854133 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、
rs10125298 、 rs10162089 、 rs10201643 、 rs10203396 、
rs10251797 、 rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、
rs10498793 、 rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、
rs1079303 、 rs10815160 、 rs10816302 、 rs10841322 、
rs10841337 、 rs10954782 、 rs11002051 、 rs11022778 、
rs11029892 、 rs11029907 、 rs11029928 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11136970 、 rs11147439 、 rs11192461 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs1157449 、 rs11648129 、
rs11691553 、 rs12013377 、 rs12494712 、 rs12943140 、
rs13002663 、 rs13394010 、 rs13415334 、 rs13419758 、
rs1380706 、 rs1387768 、 rs1410779 、 rs1478682 、 rs1508102 、
rs1532365 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1579771 、 rs1604169 、
rs1621509 、 rs1644418 、 rs16886004 、 rs16895510 、 rs16901784 、
rs16927077 、 rs16930057 、 rs17029538 、 rs17224858 、
rs17238927 、 rs17329014 、 rs17400875 、 rs17449018 、

rs17577980、rs17638791、rs1858973、rs1886214、rs1894406、
rs1894407、rs1894408、rs196295、rs196341、rs196343、
rs197523、rs1979992、rs1979993、rs2043136、rs2058742、
rs2071469、rs2071470、rs2071472、rs2074037、rs2136408、
rs2139612、rs2175121、rs2241883、rs2309760、rs2325911、
rs241435、rs241440、rs241442、rs241443、rs241444、
rs241445、rs241446、rs241447、rs241449、rs241451、
rs241452、rs241453、rs241454、rs241456、rs2453478、
rs2598360、rs2621321、rs2621323、rs2660214、rs2816838、
rs2824070、rs2839117、rs2845371、rs2857101、rs2857103、
rs2857104、rs2926455、rs2934491、rs3135388、rs3218328、
rs343087、rs343092、rs3767955、rs3792135、rs3799383、
rs3803277、rs3815822、rs3818675、rs3829539、rs3885907、
rs3899755、rs4075692、rs4143493、rs419132、rs423239、
rs4254166、rs4356336、rs4360791、rs4449139、rs4584668、
rs4669694、rs4709792、rs4738738、rs4769060、rs4780822、
rs4782279、rs4822644、rs484482、rs4894701、rs5024722、
rs502530、rs543122、rs6032205、rs6032209、rs6110157、
rs623011、rs6497396、rs6535882、rs6687976、rs6718758、
rs6835202、rs6840089、rs6845927、rs6895094、rs6899068、
rs7020402、rs7024953、rs7028906、rs7029123、rs7062312、
rs714342、rs7187976、rs7191155、rs720176、rs7217872、
rs7228827、rs7348267、rs7496451、rs7524868、rs7563131、
rs7579987、rs759458、rs7666442、rs7670525、rs7672014、
rs7677801、rs7725112、rs7844274、rs7850、rs7860748、
rs7862565、rs7864679、rs7928078、rs7948420、rs8035826、

rs8050872、rs8053136、rs8055485、rs823829、rs858341、
rs9315047、rs931570、rs9346979、rs9376361、rs9393727、
rs9501224、rs9508832、rs950928、rs9579566、rs9597498、
rs9670531、rs9671124、rs9671182、rs9817308、rs9834010、
rs9876830、rs9913349、rs9931167及rs9931211，及

b)若該個體之該基因型含有以下各者，則將該個體識別為對醋酸格拉替雷之預測反應者：

一或多個在以下位置處之A對偶基因：kgp10152733、
kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、
kgp10404633、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、
kgp10619195、kgp10620244、kgp10633631、kgp10974833、
kgp11002881、kgp11285862、kgp11328629、kgp11407560、
kgp11514107、kgp11627530、kgp11702474、kgp11711524、
kgp11768533、kgp11804835、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp124162、kgp12557319、
kgp1371881、kgp1699628、kgp1753445、kgp1779254、
kgp1786079、kgp18379774、kgp18525257、kgp20163979、
kgp2023214、kgp20478926、kgp21171930、kgp2262166、
kgp22778566、kgp2465184、kgp24753470、kgp25191871、
kgp25216186、kgp25952891、kgp26026546、kgp26533576、
kgp27500525、kgp27571222、kgp28532436、kgp28586329、
kgp28817122、kgp2958113、kgp29794723、kgp30282494、
kgp304921、kgp3205849、kgp3218351、kgp3276689、
kgp337461、kgp345301、kgp355027、kgp355723、
kgp3593828、kgp3812034、kgp3951463、kgp4162414、
kgp4223880、kgp4418535、kgp4543470、kgp4573213、

kgp4634875 、 kgp4755147 、 kgp4842590 、 kgp485316 、
kgp5068397 、 kgp5334779 、 kgp5483926 、 kgp5564995 、
kgp5869992 、 kgp5908616 、 kgp6032617 、 kgp6038357 、
kgp6076976 、 kgp6091119 、 kgp6127371 、 kgp61811 、
kgp6214351 、 kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、
kgp6505544 、 kgp6507761 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、
kgp6772915 、 kgp6959492 、 kgp7077322 、 kgp7117398 、
kgp7178233 、 kgp7186699 、 kgp7506434 、 kgp759150 、
kgp7730397 、 kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、
kgp8030775 、 kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、
kgp8110667 、 kgp8178358 、 kgp8200264 、 kgp8372910 、
kgp841428 、 kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8793915 、
kgp8796185 、 kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9354462 、
kgp9368119 、 kgp9410843 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、
kgp9627338 、 kgp9669946 、 kgp97310 、 kgp974569 、
kgp9806386 、 kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、
rs10125298 、 rs10162089 、 rs10203396 、 rs10251797 、
rs10278591 、 rs10489312 、 rs10492882 、 rs10498793 、
rs10501082 、 rs10510774 、 rs10512340 、 rs10815160 、
rs10816302 、 rs10841337 、 rs11029892 、 rs11029928 、
rs11192469 、 rs11559024 、 rs11648129 、 rs12013377 、
rs13394010 、 rs13415334 、 rs1478682 、 rs1544352 、
rs1545223 、 rs1604169 、 rs1621509 、 rs1644418 、 rs17029538 、
rs17400875 、 rs17449018 、 rs17577980 、 rs1858973 、
rs1894406 、 rs1894407 、 rs197523 、 rs2058742 、 rs2071469 、
rs2071472 、 rs2139612 、 rs2241883 、 rs2309760 、 rs241440 、

rs241442 、 rs241444 、 rs241445 、 rs241446 、 rs241449 、
rs241453 、 rs241456 、 rs2453478 、 rs2660214 、 rs2824070 、
rs2845371 、 rs2857103 、 rs2926455 、 rs343087 、 rs343092 、
rs3767955 、 rs3792135 、 rs3829539 、 rs3899755 、 rs4075692 、
rs4143493 、 rs423239 、 rs4254166 、 rs4356336 、 rs4584668 、
rs4780822 、 rs4782279 、 rs5024722 、 rs6032209 、 rs6110157 、
rs623011 、 rs6497396 、 rs6845927 、 rs6895094 、 rs6899068 、
rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、 rs7062312 、 rs7187976 、
rs7191155 、 rs720176 、 rs7228827 、 rs7496451 、 rs7563131 、
rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、 rs7677801 、 rs7725112 、
rs7850 、 rs7862565 、 rs7948420 、 rs8035826 、 rs8053136 、
rs8055485 、 rs823829 、 rs9315047 、 rs9501224 、 rs9508832 、
rs950928 、 rs9597498 、 rs9670531 、 rs9671124 、 rs9817308 、
rs9834010 、 rs9876830或rs9931211 、

一或多個在以下位置處之 C 對偶基因： kgp10910719 、
kgp11077373 、 kgp11453406 、 kgp12426624 、 kgp2045074 、
kgp22811918 、 kgp23298674 、 kgp2709692 、 kgp28687699 、
kgp3496814 、 kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp4056892 、
kgp4370912 、 kgp5053636 、 kgp5216209 、 kgp5292386 、
kgp6023196 、 kgp652534 、 kgp7059449 、 kgp7189498 、
kgp7521990 、 kgp7792268 、 kgp8303520 、 kgp9320791 、
kgp9795732 、 rs10201643 、 rs11022778 、 rs11136970 、
rs11147439 、 rs11691553 、 rs1579771 、 rs16901784 、
rs2136408 、 rs2325911 、 rs241443 、 rs2857104 、 rs3803277 、
rs3885907 、 rs4738738 、 rs4894701 、 rs502530 、 rs6032205 、
rs6687976 、 rs6718758 、 rs6835202 、 rs714342 、 rs7524868 、

rs7844274、rs9393727或rs9671182，

一或多個在以下位置處之G對偶基因：kgp10090631、
kgp1009249、kgp10412303、kgp10523170、kgp1054273、
kgp10558725、kgp10632945、kgp10679353、kgp10788130、
kgp10826273、kgp10922969、kgp10948564、kgp10967046、
kgp1098237、kgp11010680、kgp11141512、kgp11206453、
kgp11210903、kgp1124492、kgp11281589、kgp11356379、
kgp11467007、kgp11543962、kgp11580695、kgp11633966、
kgp11686146、kgp11843177、kgp12008955、kgp12371757、
kgp1285441、kgp13161760、kgp1355977、kgp15390522、
kgp1683448、kgp1688752、kgp1912531、kgp19568724、
kgp2092817、kgp2245775、kgp22793211、kgp22823022、
kgp2282938、kgp2299675、kgp2356388、kgp23672937、
kgp23737989、kgp2388352、kgp2391411、kgp24131116、
kgp24415534、kgp2446153、kgp2451249、kgp24729706、
kgp25543811、kgp25921291、kgp26271158、kgp2638591、
kgp26528455、kgp2688306、kgp26995430、kgp270001、
kgp2715873、kgp27640141、kgp2788291、kgp2923815、
kgp29367521、kgp293787、kgp2959751、kgp297178、
kgp3048169、kgp3182607、kgp3202939、kgp3267884、
kgp3418770、kgp3450875、kgp3477351、kgp3598409、
kgp3651767、kgp3854180、kgp3933330、kgp3984567、
kgp4011779、kgp4096263、kgp4127859、kgp4155998、
kgp4346717、kgp4420791、kgp4479467、kgp4524468、
kgp4559907、kgp4705854、kgp4734301、kgp4812831、
kgp487328、kgp4898179、kgp5002011、kgp5014707、

kgp5017029 、 kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、
kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、
kgp55646 、 kgp5579170 、 kgp5680955 、 kgp6190988 、
kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、
kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6835138 、 kgp6996560 、
kgp7063887 、 kgp7092772 、 kgp7121374 、 kgp7181058 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7747883 、 kgp8107491 、 kgp8169636 、
kgp8174785 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8335515 、
kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、
kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、
kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9354820 、 kgp9421884 、
kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627406 、 kgp9699754 、
kgp971582 、 kgp9854133 、 rs1079303 、 rs10841322 、
rs10954782 、 rs11002051 、 rs11029907 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11192461 、 rs1157449 、 rs12494712 、
rs12943140 、 rs13002663 、 rs13419758 、 rs1380706 、
rs1387768、rs1410779、rs1508102、rs1532365、rs16886004、
rs16895510 、 rs16927077 、 rs16930057 、 rs17224858 、
rs17238927 、 rs17329014 、 rs17638791 、 rs1886214 、
rs1894408 、 rs196295 、 rs196341 、 rs196343 、 rs1979992 、
rs1979993 、 rs2043136 、 rs2071470 、 rs2074037 、 rs2175121 、
rs241435 、 rs241447 、 rs241451 、 rs241452 、 rs241454 、
rs2598360 、 rs2621321 、 rs2621323 、 rs2816838 、 rs2839117 、
rs2857101 、 rs2934491 、 rs3135388 、 rs3218328 、 rs3799383 、
rs3815822 、 rs3818675 、 rs419132 、 rs4360791 、 rs4449139 、

rs4669694、rs4709792、rs4769060、rs4822644、rs484482、
rs543122、rs6535882、rs6840089、rs7020402、rs7217872、
rs7348267、rs7579987、rs7672014、rs7860748、rs7864679、
rs7928078、rs8050872、rs858341、rs931570、rs9346979、
rs9376361、rs9579566、rs9913349或rs9931167，或

一或多個在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或
kgp7242489位置處之T對偶基因。

66. 如請求項65之供使用之醋酸格拉替雷，其中該個體在對應於一或多個該等SNP之位置的位置處之該基因型係藉由在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型來間接地判定。
67. 如請求項65或66之供使用之醋酸格拉替雷，其中在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型允許在對應於該一或多個SNP之位置的位置處識別該個體之該基因型，其機率為至少85%、90%或99%。
68. 一種判定人類個體之基因型之方法，其包含識別人類個體之該基因型是否含有：

一或多個在以下位置處之A對偶基因：kgp10152733、
kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、
kgp10404633、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、
kgp10619195、kgp10620244、kgp10633631、kgp10974833、
kgp11002881、kgp11285862、kgp11328629、kgp11407560、
kgp11514107、kgp11627530、kgp11702474、kgp11711524、
kgp11768533、kgp11804835、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp124162、kgp12557319、
kgp1371881、kgp1699628、kgp1753445、kgp1779254、

kgp1786079 、 kgp18379774 、 kgp18525257 、 kgp20163979 、
kgp2023214 、 kgp20478926 、 kgp21171930 、 kgp2262166 、
kgp22778566 、 kgp2465184 、 kgp24753470 、 kgp25191871 、
kgp25216186 、 kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26533576 、
kgp27500525 、 kgp27571222 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、
kgp28817122 、 kgp2958113 、 kgp29794723 、 kgp30282494 、
kgp304921 、 kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3276689 、
kgp337461、kgp345301、kgp355027、kgp355723、kgp3593828、
kgp3812034 、 kgp3951463 、 kgp4162414 、 kgp4223880 、
kgp4418535 、 kgp4543470 、 kgp4573213 、 kgp4634875 、
kgp4755147 、 kgp4842590 、 kgp485316 、 kgp5068397 、
kgp5334779 、 kgp5483926 、 kgp5564995 、 kgp5869992 、
kgp5908616 、 kgp6032617 、 kgp6038357 、 kgp6076976 、
kgp6091119 、 kgp6127371 、 kgp61811 、 kgp6214351 、
kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、 kgp6505544 、
kgp6507761 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、 kgp6772915 、
kgp6959492 、 kgp7077322 、 kgp7117398 、 kgp7178233 、
kgp7186699 、 kgp7506434 、 kgp759150 、 kgp7730397 、
kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、 kgp8030775 、
kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、 kgp8110667 、
kgp8178358 、 kgp8200264 、 kgp8372910 、 kgp841428 、
kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8793915 、 kgp8796185 、
kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9354462 、 kgp9368119 、
kgp9410843 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9627338 、
kgp9669946 、 kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9806386 、
kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、 rs10125298 、

rs10162089 、 rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、
 rs10489312 、 rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、
 rs10510774 、 rs10512340 、 rs10815160 、 rs10816302 、
 rs10841337 、 rs11029892 、 rs11029928 、 rs11192469 、
 rs11559024 、 rs11648129 、 rs12013377 、 rs13394010 、
 rs13415334 、 rs1478682 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1604169 、
 rs1621509 、 rs1644418 、 rs17029538 、 rs17400875 、 rs17449018 、
 rs17577980 、 rs1858973 、 rs1894406 、 rs1894407 、 rs197523 、
 rs2058742 、 rs2071469 、 rs2071472 、 rs2139612 、 rs2241883 、
 rs2309760 、 rs241440 、 rs241442 、 rs241444 、 rs241445 、
 rs241446 、 rs241449 、 rs241453 、 rs241456 、 rs2453478 、
 rs2660214 、 rs2824070 、 rs2845371 、 rs2857103 、 rs2926455 、
 rs343087 、 rs343092 、 rs3767955 、 rs3792135 、 rs3829539 、
 rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、 rs423239 、 rs4254166 、
 rs4356336 、 rs4584668 、 rs4780822 、 rs4782279 、 rs5024722 、
 rs6032209 、 rs6110157 、 rs623011 、 rs6497396 、 rs6845927 、
 rs6895094 、 rs6899068 、 rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、
 rs7062312 、 rs7187976 、 rs7191155 、 rs720176 、 rs7228827 、
 rs7496451 、 rs7563131 、 rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、
 rs7677801 、 rs7725112 、 rs7850 、 rs7862565 、 rs7948420 、
 rs8035826 、 rs8053136 、 rs8055485 、 rs823829 、 rs9315047 、
 rs9501224 、 rs9508832 、 rs950928 、 rs9597498 、 rs9670531 、
 rs9671124 、 rs9817308 、 rs9834010 、 rs9876830 或 rs9931211 、

一或多個在以下位置處之 C 對偶基因： kgp10910719 、
 kgp11077373 、 kgp11453406 、 kgp12426624 、 kgp2045074 、
 kgp22811918 、 kgp23298674 、 kgp2709692 、 kgp28687699 、

kgp3496814 、 kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp4056892 、
 kgp4370912 、 kgp5053636 、 kgp5216209 、 kgp5292386 、
 kgp6023196 、 kgp652534 、 kgp7059449 、 kgp7189498 、
 kgp7521990 、 kgp7792268 、 kgp8303520 、 kgp9320791 、
 kgp9795732 、 rs10201643 、 rs11022778 、 rs11136970 、
 rs11147439 、 rs11691553 、 rs1579771 、 rs16901784 、 rs2136408 、
 rs2325911 、 rs241443 、 rs2857104 、 rs3803277 、 rs3885907 、
 rs4738738 、 rs4894701 、 rs502530 、 rs6032205 、 rs6687976 、
 rs6718758 、 rs6835202 、 rs714342 、 rs7524868 、 rs7844274 、
 rs9393727或rs9671182 、

一或多個在以下位置處之G對偶基因： kgp10090631 、
 kgp1009249 、 kgp10412303 、 kgp10523170 、 kgp1054273 、
 kgp10558725 、 kgp10632945 、 kgp10679353 、 kgp10788130 、
 kgp10826273 、 kgp10922969 、 kgp10948564 、 kgp10967046 、
 kgp1098237 、 kgp11010680 、 kgp11141512 、 kgp11206453 、
 kgp11210903 、 kgp1124492 、 kgp11281589 、 kgp11356379 、
 kgp11467007 、 kgp11543962 、 kgp11580695 、 kgp11633966 、
 kgp11686146 、 kgp11843177 、 kgp12008955 、 kgp12371757 、
 kgp1285441 、 kgp13161760 、 kgp1355977 、 kgp15390522 、
 kgp1683448 、 kgp1688752 、 kgp1912531 、 kgp19568724 、
 kgp2092817 、 kgp2245775 、 kgp22793211 、 kgp22823022 、
 kgp2282938 、 kgp2299675 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、
 kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、
 kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp24729706 、
 kgp25543811 、 kgp25921291 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、
 kgp26528455 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、 kgp270001 、

kgp2715873 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp2923815 、
kgp29367521 、 kgp293787 、 kgp2959751 、 kgp297178 、
kgp3048169 、 kgp3182607 、 kgp3202939 、 kgp3267884 、
kgp3418770 、 kgp3450875 、 kgp3477351 、 kgp3598409 、
kgp3651767 、 kgp3854180 、 kgp3933330 、 kgp3984567 、
kgp4011779 、 kgp4096263 、 kgp4127859 、 kgp4155998 、
kgp4346717 、 kgp4420791 、 kgp4479467 、 kgp4524468 、
kgp4559907 、 kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4812831 、
kgp487328 、 kgp4898179 、 kgp5002011 、 kgp5014707 、
kgp5017029 、 kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、
kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、
kgp55646 、 kgp5579170 、 kgp5680955 、 kgp6190988 、
kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、
kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6835138 、 kgp6996560 、
kgp7063887 、 kgp7092772 、 kgp7121374 、 kgp7181058 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7747883 、 kgp8107491 、 kgp8169636 、
kgp8174785 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8335515 、
kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、
kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、
kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9354820 、 kgp9421884 、
kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627406 、 kgp9699754 、
kgp971582 、 kgp9854133 、 rs1079303 、 rs10841322 、
rs10954782 、 rs11002051 、 rs11029907 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11192461 、 rs1157449 、 rs12494712 、
rs12943140、rs13002663、rs13419758、rs1380706、rs1387768、

rs1410779、rs1508102、rs1532365、rs16886004、rs16895510、
rs16927077、rs16930057、rs17224858、rs17238927、
rs17329014、rs17638791、rs1886214、rs1894408、rs196295、
rs196341、rs196343、rs1979992、rs1979993、rs2043136、
rs2071470、rs2074037、rs2175121、rs241435、rs241447、
rs241451、rs241452、rs241454、rs2598360、rs2621321、
rs2621323、rs2816838、rs2839117、rs2857101、rs2934491、
rs3135388、rs3218328、rs3799383、rs3815822、rs3818675、
rs419132、rs4360791、rs4449139、rs4669694、rs4709792、
rs4769060、rs4822644、rs484482、rs543122、rs6535882、
rs6840089、rs7020402、rs7217872、rs7348267、rs7579987、
rs7672014、rs7860748、rs7864679、rs7928078、rs8050872、
rs858341、rs931570、rs9346979、rs9376361、rs9579566、
rs9913349或rs9931167，或

一或多個在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或
kgp7242489位置處之T對偶基因。

69. 如請求項68之方法，其中識別人類個體之該基因型是否含有

一或多個在以下位置處之A對偶基因：kgp10152733、
kgp10224254、kgp10305127、kgp10351364、kgp10372946、
kgp10404633、kgp10564659、kgp10591989、kgp10594414、
kgp10619195、kgp10620244、kgp10633631、kgp10974833、
kgp11002881、kgp11285862、kgp11328629、kgp11407560、
kgp11514107、kgp11627530、kgp11702474、kgp11711524、
kgp11768533、kgp11804835、kgp12083934、kgp12182745、
kgp12230354、kgp1224440、kgp124162、kgp12557319、
kgp1371881、kgp1699628、kgp1753445、kgp1779254、

kgp1786079 、 kgp18379774 、 kgp18525257 、 kgp20163979 、
kgp2023214 、 kgp20478926 、 kgp21171930 、 kgp2262166 、
kgp22778566 、 kgp2465184 、 kgp24753470 、 kgp25191871 、
kgp25216186 、 kgp25952891 、 kgp26026546 、 kgp26533576 、
kgp27500525 、 kgp27571222 、 kgp28532436 、 kgp28586329 、
kgp28817122 、 kgp2958113 、 kgp29794723 、 kgp30282494 、
kgp304921 、 kgp3205849 、 kgp3218351 、 kgp3276689 、
kgp337461 、 kgp345301 、 kgp355027 、 kgp355723 、 kgp3593828 、
kgp3812034 、 kgp3951463 、 kgp4162414 、 kgp4223880 、
kgp4418535 、 kgp4543470 、 kgp4573213 、 kgp4634875 、
kgp4755147 、 kgp4842590 、 kgp485316 、 kgp5068397 、
kgp5334779 、 kgp5483926 、 kgp5564995 、 kgp5869992 、
kgp5908616 、 kgp6032617 、 kgp6038357 、 kgp6076976 、
kgp6091119 、 kgp6127371 、 kgp61811 、 kgp6214351 、
kgp6228750 、 kgp6236949 、 kgp6469620 、 kgp6505544 、
kgp6507761 、 kgp6666134 、 kgp6700691 、 kgp6772915 、
kgp6959492 、 kgp7077322 、 kgp7117398 、 kgp7178233 、
kgp7186699 、 kgp7506434 、 kgp759150 、 kgp7730397 、
kgp7802182 、 kgp7804623 、 kgp7924485 、 kgp8030775 、
kgp8036704 、 kgp8046214 、 kgp8106690 、 kgp8110667 、
kgp8178358 、 kgp8200264 、 kgp8372910 、 kgp841428 、
kgp8602316 、 kgp8615910 、 kgp8793915 、 kgp8796185 、
kgp8990121 、 kgp9018750 、 kgp9354462 、 kgp9368119 、
kgp9410843 、 kgp9450430 、 kgp9530088 、 kgp9627338 、
kgp9669946 、 kgp97310 、 kgp974569 、 kgp9806386 、
kgp9884626 、 rs10049206 、 rs10124492 、 rs10125298 、

rs10162089 、 rs10203396 、 rs10251797 、 rs10278591 、
rs10489312 、 rs10492882 、 rs10498793 、 rs10501082 、
rs10510774 、 rs10512340 、 rs10815160 、 rs10816302 、
rs10841337 、 rs11029892 、 rs11029928 、 rs11192469 、
rs11559024 、 rs11648129 、 rs12013377 、 rs13394010 、
rs13415334 、 rs1478682 、 rs1544352 、 rs1545223 、 rs1604169 、
rs1621509 、 rs1644418 、 rs17029538 、 rs17400875 、 rs17449018 、
rs17577980 、 rs1858973 、 rs1894406 、 rs1894407 、 rs197523 、
rs2058742 、 rs2071469 、 rs2071472 、 rs2139612 、 rs2241883 、
rs2309760 、 rs241440 、 rs241442 、 rs241444 、 rs241445 、
rs241446 、 rs241449 、 rs241453 、 rs241456 、 rs2453478 、
rs2660214 、 rs2824070 、 rs2845371 、 rs2857103 、 rs2926455 、
rs343087 、 rs343092 、 rs3767955 、 rs3792135 、 rs3829539 、
rs3899755 、 rs4075692 、 rs4143493 、 rs423239 、 rs4254166 、
rs4356336 、 rs4584668 、 rs4780822 、 rs4782279 、 rs5024722 、
rs6032209 、 rs6110157 、 rs623011 、 rs6497396 、 rs6845927 、
rs6895094 、 rs6899068 、 rs7024953 、 rs7028906 、 rs7029123 、
rs7062312 、 rs7187976 、 rs7191155 、 rs720176 、 rs7228827 、
rs7496451 、 rs7563131 、 rs759458 、 rs7666442 、 rs7670525 、
rs7677801 、 rs7725112 、 rs7850 、 rs7862565 、 rs7948420 、
rs8035826 、 rs8053136 、 rs8055485 、 rs823829 、 rs9315047 、
rs9501224 、 rs9508832 、 rs950928 、 rs9597498 、 rs9670531 、
rs9671124 、 rs9817308 、 rs9834010 、 rs9876830 或 rs9931211 ，

一或多個在以下位置處之 C 對偶基因： kgp10910719 、
kgp11077373 、 kgp11453406 、 kgp12426624 、 kgp2045074 、
kgp22811918 、 kgp23298674 、 kgp2709692 、 kgp28687699 、

kgp3496814 、 kgp3669685 、 kgp3730395 、 kgp4056892 、
 kgp4370912 、 kgp5053636 、 kgp5216209 、 kgp5292386 、
 kgp6023196 、 kgp652534 、 kgp7059449 、 kgp7189498 、
 kgp7521990 、 kgp7792268 、 kgp8303520 、 kgp9320791 、
 kgp9795732 、 rs10201643 、 rs11022778 、 rs11136970 、
 rs11147439 、 rs11691553 、 rs1579771 、 rs16901784 、 rs2136408 、
 rs2325911 、 rs241443 、 rs2857104 、 rs3803277 、 rs3885907 、
 rs4738738 、 rs4894701 、 rs502530 、 rs6032205 、 rs6687976 、
 rs6718758 、 rs6835202 、 rs714342 、 rs7524868 、 rs7844274 、
 rs9393727或rs9671182 ,

一或多個在以下位置處之G對偶基因： kgp10090631 、
 kgp1009249 、 kgp10412303 、 kgp10523170 、 kgp1054273 、
 kgp10558725 、 kgp10632945 、 kgp10679353 、 kgp10788130 、
 kgp10826273 、 kgp10922969 、 kgp10948564 、 kgp10967046 、
 kgp1098237 、 kgp11010680 、 kgp11141512 、 kgp11206453 、
 kgp11210903 、 kgp1124492 、 kgp11281589 、 kgp11356379 、
 kgp11467007 、 kgp11543962 、 kgp11580695 、 kgp11633966 、
 kgp11686146 、 kgp11843177 、 kgp12008955 、 kgp12371757 、
 kgp1285441 、 kgp13161760 、 kgp1355977 、 kgp15390522 、
 kgp1683448 、 kgp1688752 、 kgp1912531 、 kgp19568724 、
 kgp2092817 、 kgp2245775 、 kgp22793211 、 kgp22823022 、
 kgp2282938 、 kgp2299675 、 kgp2356388 、 kgp23672937 、
 kgp23737989 、 kgp2388352 、 kgp2391411 、 kgp24131116 、
 kgp24415534 、 kgp2446153 、 kgp2451249 、 kgp24729706 、
 kgp25543811 、 kgp25921291 、 kgp26271158 、 kgp2638591 、
 kgp26528455 、 kgp2688306 、 kgp26995430 、 kgp270001 、

kgp2715873 、 kgp27640141 、 kgp2788291 、 kgp2923815 、
kgp29367521 、 kgp293787 、 kgp2959751 、 kgp297178 、
kgp3048169 、 kgp3182607 、 kgp3202939 、 kgp3267884 、
kgp3418770 、 kgp3450875 、 kgp3477351 、 kgp3598409 、
kgp3651767 、 kgp3854180 、 kgp3933330 、 kgp3984567 、
kgp4011779 、 kgp4096263 、 kgp4127859 、 kgp4155998 、
kgp4346717 、 kgp4420791 、 kgp4479467 、 kgp4524468 、
kgp4559907 、 kgp4705854 、 kgp4734301 、 kgp4812831 、
kgp487328 、 kgp4898179 、 kgp5002011 、 kgp5014707 、
kgp5017029 、 kgp512180 、 kgp5144181 、 kgp5159037 、
kgp5388938 、 kgp5409955 、 kgp5440506 、 kgp5441587 、
kgp55646 、 kgp5579170 、 kgp5680955 、 kgp6190988 、
kgp6539666 、 kgp6567154 、 kgp6599438 、 kgp6603796 、
kgp6737096 、 kgp6768546 、 kgp6835138 、 kgp6996560 、
kgp7063887 、 kgp7092772 、 kgp7121374 、 kgp7181058 、
kgp7331172 、 kgp7416024 、 kgp7481870 、 kgp767200 、
kgp7714238 、 kgp7747883 、 kgp8107491 、 kgp8169636 、
kgp8174785 、 kgp8183049 、 kgp8192546 、 kgp8335515 、
kgp8437961 、 kgp8440036 、 kgp85534 、 kgp8599417 、
kgp8767692 、 kgp8777935 、 kgp8817856 、 kgp8869954 、
kgp9071686 、 kgp9078300 、 kgp9354820 、 kgp9421884 、
kgp9551947 、 kgp9601362 、 kgp9627406 、 kgp9699754 、
kgp971582 、 kgp9854133 、 rs1079303 、 rs10841322 、
rs10954782 、 rs11002051 、 rs11029907 、 rs11083404 、
rs11085044 、 rs11192461 、 rs1157449 、 rs12494712 、
rs12943140、rs13002663、rs13419758、rs1380706、rs1387768、

rs1410779、rs1508102、rs1532365、rs16886004、rs16895510、
rs16927077、rs16930057、rs17224858、rs17238927、
rs17329014、rs17638791、rs1886214、rs1894408、rs196295、
rs196341、rs196343、rs1979992、rs1979993、rs2043136、
rs2071470、rs2074037、rs2175121、rs241435、rs241447、
rs241451、rs241452、rs241454、rs2598360、rs2621321、
rs2621323、rs2816838、rs2839117、rs2857101、rs2934491、
rs3135388、rs3218328、rs3799383、rs3815822、rs3818675、
rs419132、rs4360791、rs4449139、rs4669694、rs4709792、
rs4769060、rs4822644、rs484482、rs543122、rs6535882、
rs6840089、rs7020402、rs7217872、rs7348267、rs7579987、
rs7672014、rs7860748、rs7864679、rs7928078、rs8050872、
rs858341、rs931570、rs9346979、rs9376361、rs9579566、
rs9913349或rs9931167，或

一或多個在kgp18432055、kgp279772、kgp3991733或
kgp7242489位置處之T對偶基因，係藉由在對應於與該一或多個
SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該
基因型來間接地判定。

70. 如請求項68或69之方法，其中識別人類個體在kgp6214351、
kgp6599438、kgp7747883、kgp8110667、kgp8817856、
rs10162089、rs16886004、rs1894408、rs3135391或rs759458位置
處之基因型。
71. 如請求項70之方法，其中識別人類個體在kgp24415534、
kgp6214351、kgp6599438、kgp8110667、kgp8817856、
rs10162089、rs16886004、rs1894408、rs3135391及rs759458位置
處之基因型。

72. 如請求項69至71中任一項之方法，其中該SNP與該一或多個SNP連鎖不平衡。
73. 如請求項69至71中任一項之方法，其中該人類個體之該基因型係藉由在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之SNP之位置的位置處判定該人類個體之該基因型來間接地判定。
74. 一種識別罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之經預測具有較慢疾病進展病程之人類個體的方法，其包含以下步驟：
- (i) 在對應於一或多個選自由以下各者組成之群的單核苷酸多形現象(SNP)之位置的位置處判定該個體之基因型：
- kgp10148554、kgp10215554、kgp10762962、kgp10836214、
kgp10989246、kgp11285883、kgp11604017、kgp11755256、
kgp1211163、kgp12253568、kgp12562255、kgp1432800、
kgp1682126、kgp1758575、kgp2176915、kgp22839559、
kgp24521552、kgp2877482、kgp2920925、kgp2993366、
kgp3188、kgp3287349、kgp3420309、kgp3488270、
kgp3598966、kgp3624014、kgp3697615、kgp394638、
kgp4037661、kgp4137144、kgp433351、kgp4456934、
kgp4575797、kgp4591145、kgp4892427、kgp4970670、
kgp4985243、kgp5252824、kgp5326762、kgp541892、
kgp5691690、kgp5747456、kgp5894351、kgp5924341、
kgp5949515、kgp6042557、kgp6081880、kgp6194428、
kgp6213972、kgp625941、kgp6301155、kgp6429231、
kgp6828277、kgp6889327、kgp6990559、kgp7006201、
kgp7151153、kgp7161038、kgp7653470、kgp7778345、
kgp7932108、kgp8145845、kgp8644305、kgp8847137、

kgp9143704 、 kgp9409440 、 kgp956070 、 kgp9909702 、
 kgp9927782 、 rs10038844 、 rs1026894 、 rs10495115 、
 rs11562998 、 rs11563025 、 rs11750747 、 rs11947777 、
 rs12043743 、 rs12233980 、 rs12341716 、 rs12472695 、
 rs12881439 、 rs13168893 、 rs13386874 、 rs1357718 、 rs1393037 、
 rs1393040 、 rs1397481 、 rs1474226 、 rs1508515 、 rs1534647 、
 rs16846161 、 rs1715441 、 rs17187123 、 rs17245674 、
 rs17419416 、 rs1793174 、 rs1883448 、 rs1905248 、 rs209568 、
 rs2354380 、 rs2618065 、 rs263247 、 rs2662 、 rs28993969 、
 rs34647183 、 rs35615951 、 rs3768769 、 rs3847233 、 rs3858034 、
 rs3858035 、 rs3858036 、 rs3858038 、 rs3894712 、 rs4740708 、
 rs4797764 、 rs4978567 、 rs528065 、 rs6459418 、 rs6577395 、
 rs6811337 、 rs7119480 、 rs7123506 、 rs7231366 、 rs7680970 、
 rs7684006 、 rs7696391 、 rs7698655 、 rs7819949 、 rs7846783 、
 rs7949751 、 rs7961005 、 rs8000689 、 rs8018807 、 rs961090 、
 rs967616 、 rs9948620 及 rs9953274，及

(ii) 若該個體之該基因型含有以下各者，則將該個體識別為經預測具有較慢疾病進展病程：

一或多個在以下位置處之 A 對偶基因： kgp10762962 、
 kgp11285883 、 kgp11604017 、 kgp1211163 、 kgp12253568 、
 kgp12562255 、 kgp2176915 、 kgp24521552 、 kgp2877482 、
 kgp2993366 、 kgp3188 、 kgp3624014 、 kgp394638 、
 kgp4037661 、 kgp433351 、 kgp4456934 、 kgp4575797 、
 kgp4591145 、 kgp4892427 、 kgp4970670 、 kgp4985243 、
 kgp5252824 、 kgp5326762 、 kgp541892 、 kgp5747456 、
 kgp5894351 、 kgp6042557 、 kgp6081880 、 kgp6194428 、

kgp6429231 、 kgp7006201 、 kgp7151153 、 kgp7161038 、
 kgp7653470 、 kgp8145845 、 kgp8644305 、 kgp9143704 、
 kgp9409440 、 kgp9909702 、 kgp9927782 、 rs10038844 、
 rs10495115 、 rs11750747 、 rs12341716 、 rs12881439 、
 rs13168893 、 rs1393040 、 rs1474226 、 rs1534647 、 rs1715441 、
 rs17187123 、 rs17245674 、 rs17419416 、 rs1793174 、
 rs1883448 、 rs1905248 、 rs263247 、 rs34647183 、 rs35615951 、
 rs3847233 、 rs3858038 、 rs4740708 、 rs528065 、 rs6459418 、
 rs6577395 、 rs6811337 、 rs7680970 、 rs7684006 、 rs7698655 、
 rs7961005 、 rs8018807 、 rs9948620 或 rs9953274 、

一或多個在以下位置處之 C 對偶基因： kgp10836214 、
 kgp1432800 、 kgp22839559 、 kgp6301155 、 kgp6828277 、
 rs2354380 、 rs2662 、 rs3858035 、 rs3894712 、 rs4797764 或
 rs7696391 、

一或多個在以下位置處之 G 對偶基因： kgp10148554 、
 kgp10215554 、 kgp10989246 、 kgp11755256 、 kgp1682126 、
 kgp1758575 、 kgp2920925 、 kgp3287349 、 kgp3420309 、
 kgp3488270 、 kgp3598966 、 kgp3697615 、 kgp4137144 、
 kgp5691690 、 kgp5924341 、 kgp5949515 、 kgp6213972 、
 kgp625941 、 kgp6889327 、 kgp6990559 、 kgp7778345 、
 kgp7932108 、 kgp8847137 、 kgp956070 、 rs1026894 、
 rs11562998 、 rs11563025 、 rs11947777 、 rs12233980 、
 rs12472695 、 rs13386874 、 rs1357718 、 rs1393037 、
 rs1397481 、 rs1508515 、 rs16846161 、 rs209568 、 rs2618065 、
 rs28993969 、 rs3768769 、 rs3858034 、 rs3858036 、 rs4978567 、
 rs7119480 、 rs7123506 、 rs7231366 、 rs7819949 、 rs7846783 、

rs7949751、rs8000689、rs961090或rs967616，或

一或多個在rs12043743位置處之T對偶基因。

75. 如請求項74之方法，其中該個體在對應於一或多個該等SNP之位置的位置處之該基因型係藉由在對應於與該一或多個SNP連鎖不平衡之至少一個SNP之位置的位置處判定該個體之該基因型來間接地判定。
76. 一種套組，其用於識別罹患多發性硬化症或與多發性硬化症一致的單次臨床發作之經預測具有較慢疾病進展病程之人類個體，該套組包含
- a)至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；
 - b)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子；
 - c)至少一對經設計以擴增包括對應於至少一個SNP之位置的位置之DNA片段的PCR引子，及至少一個對對應於至少一個SNP之位置的位置具有特異性之探針；
 - d)用於進行選自由以下各者組成之群之方法的試劑：限制性片段長度多形現象(RFLP)分析、定序、單股構形多形現象分析(SSCP)、錯配化學裂解法(CCM)、基因晶片及變性高效液相層析法(DHPLC)以用於判定至少一個SNP之特性；或
 - e)用於TaqMan Open Array檢定之試劑，該檢定經設計以用於在對應於至少一個SNP之位置的位置處判定該基因型，

其中該至少一個SNP係選自由以下各者組成之群：

kgp10148554、kgp10215554、kgp10762962、kgp10836214、
kgp10989246、kgp11285883、kgp11604017、kgp11755256、
kgp1211163、kgp12253568、kgp12562255、kgp1432800、

kgp1682126 、 kgp1758575 、 kgp2176915 、 kgp22839559 、
kgp24521552 、 kgp2877482 、 kgp2920925 、 kgp2993366 、
kgp3188 、 kgp3287349 、 kgp3420309 、 kgp3488270 、
kgp3598966 、 kgp3624014 、 kgp3697615 、 kgp394638 、
kgp4037661 、 kgp4137144 、 kgp433351 、 kgp4456934 、
kgp4575797 、 kgp4591145 、 kgp4892427 、 kgp4970670 、
kgp4985243 、 kgp5252824 、 kgp5326762 、 kgp541892 、
kgp5691690 、 kgp5747456 、 kgp5894351 、 kgp5924341 、
kgp5949515 、 kgp6042557 、 kgp6081880 、 kgp6194428 、
kgp6213972 、 kgp625941 、 kgp6301155 、 kgp6429231 、
kgp6828277 、 kgp6889327 、 kgp6990559 、 kgp7006201 、
kgp7151153 、 kgp7161038 、 kgp7653470 、 kgp7778345 、
kgp7932108 、 kgp8145845 、 kgp8644305 、 kgp8847137 、
kgp9143704 、 kgp9409440 、 kgp956070 、 kgp9909702 、
kgp9927782 、 rs10038844 、 rs1026894 、 rs10495115 、
rs11562998 、 rs11563025 、 rs11750747 、 rs11947777 、
rs12043743 、 rs12233980 、 rs12341716 、 rs12472695 、
rs12881439 、 rs13168893 、 rs13386874 、 rs1357718 、 rs1393037 、
rs1393040 、 rs1397481 、 rs1474226 、 rs1508515 、 rs1534647 、
rs16846161 、 rs1715441 、 rs17187123 、 rs17245674 、
rs17419416 、 rs1793174 、 rs1883448 、 rs1905248 、 rs209568 、
rs2354380 、 rs2618065 、 rs263247 、 rs2662 、 rs28993969 、
rs34647183 、 rs35615951 、 rs3768769 、 rs3847233 、 rs3858034 、
rs3858035 、 rs3858036 、 rs3858038 、 rs3894712 、 rs4740708 、
rs4797764 、 rs4978567 、 rs528065 、 rs6459418 、 rs6577395 、
rs6811337 、 rs7119480 、 rs7123506 、 rs7231366 、 rs7680970 、

201610166

rs7684006、rs7696391、rs7698655、rs7819949、rs7846783、
rs7949751、rs7961005、rs8000689、rs8018807、rs961090、
rs967616、rs9948620及rs9953274。

