【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第６部門第３区分
【発行日】平成26年8月21日(2014.8.21)

【公開番号】特開2014-130629(P2014-130629A)
【公開日】平成26年7月10日(2014.7.10)
【年通号数】公開・登録公報2014-037
【出願番号】特願2014-38435(P2014-38435)
【国際特許分類】
Ｇ０６Ｑ　50/22　(2012.01)
Ｇ０１Ｎ　33/68　(2006.01)
Ｇ０６Ｑ　10/04　(2012.01)
【ＦＩ】
Ｇ０６Ｑ　50/22　１０４
Ｇ０１Ｎ　33/68
Ｇ０６Ｆ　19/00　１００

【手続補正書】
【提出日】平成26年6月3日(2014.6.3)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
コンピュータ読み取り可能な命令を含む、コンピュータ読み取り可能な媒体であって、実行時、プロセッサに、
ａ．離散臨床転帰集合によって定義される確率空間を提供することであって、離散臨床転帰の各々は、被検者から得られた生体サンプル内に存在する少なくとも１つの生物学的マーカの統計的分布によって特性化される、ことと、
ｂ．医療現場用デバイスを用いて、前記少なくとも１つの生物学的マーカに対応する被検者データを取得することと、
ｃ．前記確率空間内に前記被検者データの軌道をもたらすように、種々の時点で、データのクラスタの重心に対する、前記確率空間内の前記被検者データの位置を計算することであって、各時点における前記確率空間内の前記位置は、前記少なくとも１つの生物学的マーカに基づいており、前記位置と前記重心との間の距離は、マハラノビス距離を用いて決定され、ベイズ推定法、ネルソン推定法、通常の最小二乗推定法、加重最小二乗推定法、または、最尤推定法を用いて、前記決定から、確率が計算され、前記軌道が前記確率空間内の臨床転帰の位置にどの程度近く接近しているかは、前記臨床転帰に対する進行の可能性を示し、かつ、前記被検者の臨床転帰の確率を評価することに有効である、ことと
を行わせる、コンピュータ読み取り可能な媒体。
【請求項２】
前記命令は、ソフトウェアランタイム環境内で動作する、請求項１に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。
【請求項３】
前記命令は、実行時、プロセッサに、前記確率空間内の前記被検者データの軌道パラメータの評価に基づいて、ユーザ定義警告条件を提供することをさらに行わせ、前記軌道パラメータは、速度、加速度、方向、位置のうちの少なくとも１つである、請求項１に記載のコンピュータ読み取り可能な媒体。

【請求項４】
医療介入を必要とする病状の発生を予測する方法であって、前記方法は、
ａ．医療現場用デバイスを用いて、被検者から得られた生体サンプル内に存在する第１のバイオマーカ集合の濃度を測定し、所与の頻度で前記被検者の１つ以上の生理学的指標を測定することであって、種々の時点における前記バイオマーカの前記測定された濃度は、離散臨床転帰集合によって定義される確率空間内の位置における被検者データを提供し、前記臨床転帰の各々は、少なくとも１つの生物学的マーカの統計的分布によって特性化され、前記第１のバイオマーカ集合は、前記病状が予測できると推測され、前記位置とデータのクラスタの重心との間の距離は、マハラノビス距離を用いて決定され、ベイズ推定法、ネルソン推定法、通常の最小二乗推定法、加重最小二乗推定法、または、最尤推定法を用いて、前記決定から、確率が計算され、前記確率空間内の前記被検者データの軌道をもたらすことに有効であり、前記軌道が前記確率空間内の臨床転帰の位置にどの程度近くに接近しているかは、病状の発生を予測する、ことと、
ｂ．（ａ）において測定された濃度に基づいて、前記第１のバイオマーカ集合から、前記病状の発生により相関するバイオマーカの下位集合および／または前記バイオマーカの新たな測定頻度を生成することと、
ｃ．医療現場用デバイスを用いて、前記被検者から得られた生体サンプル内に存在する（ｂ）の下位集合の濃度を測定する、および／または、１つ以上のバイオマーカの前記新たな測定頻度に従うことであって、これにより、前記病状の発生を予測する、ことと
を含む、方法。
【請求項５】
多変量統計ソフトウェアを用いて、前記濃度および／または前記生理学的指標を反映するデータを分析することをさらに含む、請求項４に記載の方法。
【請求項６】
前記生体サンプルは、適切な倍率によって希釈される、請求項４に記載の方法。
【請求項７】
被検者の敗血症発症を監視する方法であって、前記方法は、
医療現場用デバイスを用いて、（１）前記被検者の体温、（２）前記被検者から得られた生体サンプル内のタンパク質Ｃ濃度、（３）前記被検者から得られた生体サンプル内のインターロイキン６（ＩＬ－６）濃度から成る群から選択される、少なくとも２つのパラメータを複数回測定することにより、温度、タンパク質Ｃ、および／または、ＩＬ－６の動向をもたらすことを含み、
正常体温を超える上昇、タンパク質Ｃ濃度の低下、および／または、ＩＬ－６濃度の増加は、前記被検者における敗血症の発症を示す、方法。
【請求項８】
タンパク質Ｃの減少に続く、ＩＬ－６の増加は、前記被検者における敗血症の発症を示す、請求項７に記載の方法。
【請求項９】
タンパク質Ｃの減少に続く、ＩＬ－６の増加および正常体温を超える上昇は、前記被検者における敗血症の発症を示す、請求項７に記載の方法。
【請求項１０】
前記被検者内の少なくとも約１０倍のＩＬ－６濃度の増加は、前記被検者における敗血症の発症を示す、請求項７に記載の方法。
【請求項１１】
前記被検者内の少なくとも約６０倍のＩＬ－６濃度の増加は、前記被検者における敗血症の発症を示す、請求項７に記載の方法。
【請求項１２】
正常体温を超える上昇および／またはタンパク質Ｃ濃度の減少の際に、ＩＬ－６濃度を測定する頻度を増加させるステップをさらに含む、請求項７に記載の方法。
【請求項１３】

前記頻度は、１日１回、１２時間に１回、８時間に１回、６時間に１回、または４時間に１回から選択される頻度まで増加させられる、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
被検者の病状を特性化するための方法であって、前記方法は、
ａ．医療現場用デバイスを用いて、前記被検者から、前記被検者から得られた生体サンプル内で測定された少なくとも１つの生物学的マーカと、少なくとも１つの生理学的パラメータとを含む、第１の被検者データ集合を取得することであって、前記被検者データの位置は、離散臨床転帰集合によって定義される確率空間内で決定され、前記臨床転帰の各々は、少なくとも１つの生物学的マーカの統計的分布によって特性化され、前記位置とデータのクラスタの重心との間の距離は、マハラノビス距離を用いて決定される、ことと、
ｂ．取得された前記第１の被検者データ集合を用いて、かつ、ベイズ推定法、ネルソン推定法、通常の最小二乗推定法、加重最小二乗推定法、または、最尤推定法を用いて、前記被検者の病状の確率を決定することと、
ｃ．前記病状の確率から第２の被検者データ集合を選択することと、
ｄ．医療現場用デバイスを用いて、前記被検者から前記第２の被検者データ集合を取得することであって、これにより、前記第１の被検者データ集合および前記第２の被検者データ集合を用いて決定された確率に基づいて、前記被検者の病状を特性化する、ことと
を含む、方法。
【請求項１５】
被検者の病態の周期性を特性化するための方法であって、前記方法は、
ａ．臨床的に関連する状態に対するバイオマーカ集合を識別することと、
ｂ．医療現場用デバイスを用いて、前記集合内の少なくとも１つのバイオマーカに対応する前記被検者から得られた生体サンプル内で測定された長期的被検者データを取得することにより、前記被検者データの動向を取得することであって、前記長期的被検者データの位置は、離散臨床転帰集合によって定義される確率空間内で種々の時点において決定され、前記臨床転帰の各々は、少なくとも１つの生物学的マーカの統計的分布によって特性化され、前記位置とデータのクラスタの重心との間の距離は、マハラノビス距離を用いて決定され、ベイズ推定法、ネルソン推定法、通常の最小二乗推定法、加重最小二乗推定法、または、最尤推定法を用いて、前記決定から、確率が計算され、前記確率空間内の前記被検者データの軌道をもたらすことに有効であり、前記軌道は、前記被検者データの動向を示す、ことと、
ｃ．前記動向を分析することにより、前記少なくとも１つのバイオマーカの周期的変化を識別することと、
ｄ．前記動向の周期的変化のピーク測定値を測定することと、
ｅ．前記ピーク値を特性化することであって、これにより、前記臨床的に関連する状態の周期性を特性化する、ことと
を含む、方法。
【請求項１６】
前記分析するステップは、自己回帰和分移動平均（ＡＲＩＭＡ）モデルを展開することにより、前記基礎的モデルにおける差分遅延を決定することを含む、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記差分遅延は、前記動向を調整し、定常動向を確立するために用いられる、請求項１６に記載の方法。
【請求項１８】
前記分析するステップは、自己相関関数を計算することを含む、請求項１５に記載の方法。
【請求項１９】
前記測定するステップは、前記自己相関関数における統計的に有意なピークを識別することを含む、請求項１８に記載の方法。

【請求項２０】
前記分析するステップは、スペクトル密度を計算することを含む、請求項１５に記載の方法。
【請求項２１】
前記スペクトル密度を計算することは、高速フーリエ変換を用いて行なわれる、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記測定するステップは、最大スペクトル密度周波数のパワースペクトルを識別することを含む、請求項１５に記載の方法。
【請求項２３】
療法に対する被検者応答を監視するための方法であって、前記方法は、
ａ．医療現場用デバイスを用いて、臨床的に関連する状態に対するバイオマーカ集合内の少なくとも１つのバイオマーカに対応する長期的被検者データを取得することにより、前記被検者データの動向を取得することであって、前記被検者データは、療法を受けている被検者から得られた生体サンプルから取得され、前記長期的被検者データの位置は、離散臨床転帰集合によって定義される確率空間内で種々の時点において決定され、前記臨床転帰の各々は、少なくとも１つの生物学的マーカの統計的分布によって特性化され、前記位置とデータのクラスタの重心との間の距離は、マハラノビス距離を用いて決定され、ベイズ推定法、ネルソン推定法、通常の最小二乗推定法、加重最小二乗推定法、または、最尤推定法を用いて、前記決定から、確率が計算され、前記確率空間内の前記被検者データの軌道をもたらすことに有効であり、前記軌道は、前記被検者データの動向を示す、ことと、
ｂ．前記動向の周期性を監視することと、
ｃ．前記動向の前記周期性と前記被検者によって受けられる前記療法に対する応答との間の対応の量を決定することと
を含む、方法。
【請求項２４】
前記療法は、周期的投与計画である、請求項２３に記載の方法。
【請求項２５】
前記療法に対する応答は、前記動向のピークレベルの時間依存挙動によって特性化される、請求項２３に記載の方法。
【請求項２６】
前記時間依存挙動は、実質的に一定である、請求項２５に記載の方法。
【請求項２７】
前記時間依存挙動は、線形に変化する、請求項２５に記載の方法。
【請求項２８】
前記時間依存挙動は、指数関数的に変化する、請求項２５に記載の方法。
【請求項２９】
治療剤に曝露された患者の臨床的に関連する部分母集団の出現を特性化するための方法であって、前記方法は、
ａ．前記治療剤の代理マーカとして作用する血液サンプル内のバイオマーカ集合を識別することと、
ｂ．医療現場用デバイスを用いて、前記治療剤に曝露された患者の群から得られた血液サンプル内で長期的に前記バイオマーカ集合を測定することと、
ｃ．前記患者群から、前記バイオマーカ集合の測定値の多変量クラスタリング空間内の別クラスタを識別することであって、前記多変量クラスタリング空間は、離散臨床転帰集合によって定義される確率空間内のバイオマーカ集合の前記測定値のクラスタを含み、離散臨床転帰の各々は、少なくとも１つの生物学的マーカの統計的分布によって特性化される、ことと、
ｄ．前記別クラスタの分離率を決定し、前記複数の別クラスタ間の距離を統計的に測定

することであって、前記複数の別クラスタ間の距離は、
前記複数の別のクラスタの重心の間のマハラノビス距離を測定すること、
前記複数の別のクラスタ間の最近傍距離を測定すること、
ユークリッド距離測定を用いて前記複数の別のクラスタ間の距離を測定すること、または
マンハッタン距離測定を用いて、前記複数の別のクラスタ間の距離を測定すること
によって測定される、ことと、
ｅ．前記患者群から患者情報を取得することにより、臨床的に関連する部分母集団内の前記患者を分類することと、
ｆ．前記別クラスタを前記臨床的に関連する部分母集団と比較することにより、前記別クラスタの感度および特異度を特性化することにより、前記臨床的に関連する部分母集団を予測することと
を含む、方法。
【請求項３０】
別クラスタの前記出現の特性化を改良することにより、前記臨床的に関連する部分母集団を予測するように構成されている第２のバイオマーカ集合を識別することをさらに含む、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記治療剤に曝露される前記患者群は、臨床試験参加者である、請求項２９に記載の方法。
【請求項３２】
前記臨床試験は、投与量決定試験である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３３】
前記臨床試験は、適応臨床試験の一部である、請求項３１に記載の方法。
【請求項３４】
前記適応臨床試験は、最適投与計画を特性化するように設計される、請求項３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記適応臨床試験は、最適応答者母集団を特性化するように設計される、請求項３３に記載の方法。