

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-507105

(P2016-507105A)

(43) 公表日 平成28年3月7日(2016.3.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
G06Q 10/04 (2012.01)	G06Q 10/04	5 L 0 4 9
G06Q 50/24 (2012.01)	G06Q 50/24 1 3 0	5 L 0 9 9

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁)

(21) 出願番号	特願2015-553865 (P2015-553865)	(71) 出願人	506115514
(86) (22) 出願日	平成26年1月17日 (2014.1.17)		ザ リージェンツ オブ ザ ユニバーシ
(85) 翻訳文提出日	平成27年8月5日 (2015.8.5)		ティ オブ カリフォルニア
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/012111		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(87) 国際公開番号	W02014/113714		607 オークランド フランクリン ス
(87) 国際公開日	平成26年7月24日 (2014.7.24)		トリート 1111 トウエルフス フロ
(31) 優先権主張番号	61/753,842		ア
(32) 優先日	平成25年1月17日 (2013.1.17)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 複合系のための入力パラメータの最適化された組み合わせの高速識別

(57) 【要約】

入力パラメータのプールからの入力パラメータの様々な組み合わせを適用することによって、複合系の複数の試験が実施される。試験の結果は、多次元フィッティングを使用して、複合系のモデルにフィッティングされる。複合系のモデルを使用して、複合系の望ましい応答を得るために、入力パラメータの少なくとも1つの最適化された組み合わせの識別が行われる。別の実施形態では、組み合わせ薬物最適化の方法は、(1) 薬物のプールからの薬物用量の様々な組み合わせを適用することによって、複数のインビボまたはインビトロ試験を実施することと、(2) 試験の結果を薬物有効性の多次元応答曲面にフィッティングすることと、(3) 応答曲面を使用して、望ましい薬物有効性を得るために、薬物用量の少なくとも1つの最適化された組み合わせを識別することを含む。

【選択図】 図 1

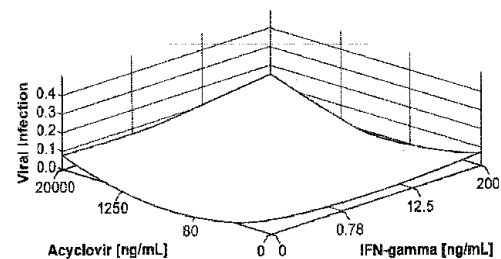


FIG. 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

入力パラメータのプールからの入力パラメータの様々な組み合わせを適用することによって、複合系の複数の試験を実施することと、

多次元フィッティングを使用して、前記試験の結果を前記複合系のモデルにフィッティングすることと、

前記複合系の前記モデルを使用して、前記複合系の望ましい応答を得るために、入力パラメータの少なくとも 1 つの最適化された組み合わせを識別することと、

を含む、方法。

【請求項 2】

10

前記複合系は、生物系、化学系、及び物理系のうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記入力パラメータのプールは、薬物のプールに対応し、前記入力パラメータの少なくとも 1 つの最適化された組み合わせを識別することは、前記薬物のプールからの薬物の用量の少なくとも 1 つの最適化された組み合わせを識別することを含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記複合系の前記モデルは、低次モデルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

20

前記複合系の前記モデルは、 m 定数を含み、前記試験の前記結果をフィッティングすることは、前記 m 定数の値を導くことを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記複合系の前記複数の試験を実施することは、 $n - m$ で、前記複合系の n 個の試験を実施することを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記試験の前記結果をフィッティングすることは、前記結果を前記複合系の多次元応答曲面にフィッティングすることを含み、前記入力パラメータの少なくとも 1 つの最適化された組み合わせは、前記応答曲面における少なくとも 1 つの極値を識別することを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 8】

薬物のプールからの薬物用量の様々な組み合わせを適用することによって、複数のインビボまたはインビトロ試験を実施することと、

前記試験の結果を薬物有効性の多次元応答曲面にフィッティングすることと、

前記応答曲面を使用して、望ましい薬物有効性を得るために、薬物用量の少なくとも 1 つの最適化された組み合わせを識別することと、

を含む、方法。

【請求項 9】

前記応答曲面は、薬物用量の二次関数である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

40

前記応答曲面は、 m 定数によって表され、前記試験の前記結果をフィッティングすることは、前記 m 定数の値を導くことを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

前記薬物のプールは、 N 個の全薬物を含み、 $m = 1 + 2N + (N(N - 1)) / 2$ である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記薬物のプールは、 N 個の全薬物を含み、前記薬物のプールからの 1 つの薬物用量は、一定に保たれ、 $N > 1$ に対して、 $m = 1 + 2(N - 1) + ((N - 1)(N - 2)) / 2$ である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 13】

50

前記複数の試験を実施することは、 $n = m$ で、 n 個の試験を実施することを含む、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 14】

$n = m$ である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記薬物用量の少なくとも 1 つの最適化された組み合わせを識別することは、前記応答曲面における少なくとも 1 つの最大値を識別することを含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 16】

複合系のモデルを提供することであって、前記モデルは、前記複合系の応答を N 個の入力パラメータの低次関数として表す、前記複合系のモデルを提供することと、

前記複合系の前記モデルを使用して、前記複合系の望ましい応答を得る前記 N 個の入力パラメータの複数の最適化された部分的組み合わせを識別することと、

を含む、方法。

【請求項 17】

前記複合系は、生物系であり、前記 N 個の入力パラメータのそれぞれは、 N 個の薬物のプールからの個々の薬物の用量である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

前記低次関数は、前記 N 個の入力パラメータの二次関数である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記低次関数は、 m フィッティング定数を含み、 $m = 1 + 2N + (N(N - 1)) / 2$ である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 20】

前記低次関数は、 m フィッティング定数を含み、 $N > 1$ に対して、 $m = 1 + 2(N - 1) + ((N - 1)(N - 2)) / 2$ である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 21】

前記複数の最適化された部分的組み合わせを識別することは、前記低次関数における複数の極値を識別することを含む、請求項 16 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2013 年 1 月 17 日出願の米国仮出願第 61 / 753 , 842 号の利益を主張し、その開示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究又は開発の記載

本発明は、全米科学財団によって与えられた助成金番号 0751621 の下、政府の支援で行われた。政府は、本発明のある特定の権利を有する。

【0003】

本開示は概して、複合系のための最適化された入力パラメータの識別に関し、より具体的には、複合系のための入力パラメータの最適化された組み合わせの識別に関する。

【背景技術】

【0004】

細胞、動物、ヒト、ならびに他の生物、化学、及び物理系などの複合系の挙動は、多くの場合、内部及び外部制御パラメータのセットによって調整される。例えば、癌細胞は、複数のシグナル伝達経路における異常の結果として異常に増殖し得る。癌細胞のような複合系を制御するために、制御パラメータの組み合わせが多くの場合望ましい。

【0005】

具体的に、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の場合を例にとると、1995 年に薬物組み合わせが適用されるまで、HIV 患者の死亡率は増加し続けた。死亡率は、2 年で約 2

10

20

30

40

50

／3減少し、その後低いままであった。薬物組み合わせが有効であり得る一方で、臨床試験のための最適化された薬物組み合わせの開発は、極端に困難であり得る。理由のうちの1つは、インビトロで有効な薬物組み合わせが必ずしも、同じ薬物用量の組み合わせがインビボで有効であることを示すとは限らないことである。従来、薬物組み合わせがインビトロでうまく検証されたとき、その組み合わせは、同じ用量比を保つことによって、あるいはインビトロで得られるものと同じ血中薬物濃度を達成するために薬物投与を調整することによって、インビボで適用される。このアプローチは、吸収、分布、代謝、及び排泄（ADME）の問題に悩まされ得る。ADMEは、生物内の医薬化合物の体内動態を説明し、ADMEの4つの特徴は、薬物組み合わせの薬物濃度、動態、及びしたがって有効性に影響を及ぼす可能性がある。ADMEの結果としての細胞株と動物との不連続性は、臨床試験のための最適化された薬物組み合わせの効率的な識別に対する主な障壁をもたらす。

10

【0006】

このような背景の下、本明細書に記載される組み合わせ最適化技術を開発する必要性が生じた。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

一実施形態では、組み合わせ最適化の方法は、（１）入力パラメータのプールからの入力パラメータの様々な組み合わせを適用することによって、複合系の複数の試験を実施することと、（２）多次元フィッティングを使用して、試験の結果を複合系のモデルにフィッティングすることと、（３）複合系のモデルを使用して、複合系の望ましい応答を得るために、入力パラメータの少なくとも１つの最適化された組み合わせを識別することを含む。

20

【0008】

別の実施形態では、組み合わせ薬物最適化の方法は、（１）薬物のプールからの薬物用量の様々な組み合わせを適用することによって、複数のインビボまたはインビトロ試験を実施することと、（２）試験の結果を薬物有効性の多次元応答曲面にフィッティングすることと、（３）応答曲面を使用して、望ましい薬物有効性を得るために、薬物用量の少なくとも１つの最適化された組み合わせを識別することを含む。

30

【0009】

さらなる実施形態では、組み合わせ最適化の方法は、（１）複合系のモデルを提供することであって、モデルは、複合系の応答をN個の入力パラメータの低次関数として表す、複合系のモデルを提供することと、（２）複合系のモデルを使用して、複合系の望ましい応答を得る、N個の入力パラメータの複数の最適化された部分的組み合わせを識別することを含む。

【0010】

本開示の他の態様及び実施形態もまた考慮される。上記の「発明の概要」及び以下の「発明を実施するための形態」は、本開示を任意の特定の実施形態に限定することを意図せず、本開示のいくつかの実施形態を説明することのみを意図する。

40

【図面の簡単な説明】

【0011】

本開示のいくつかの実施形態の本質及び目的のよりよい理解のために、添付の図面と併せて以下の「発明を実施するための形態」への参照が行われるべきである。

【0012】

【図1】本開示の一実施形態に従った、実験データに重ね合わされた薬物組み合わせに対するモデル化された単純ヘルペスウイルス1（HSV-1）応答曲面の実施例を示す。

【図2】本開示の一実施形態に従った、実験データに重ね合わされた薬物組み合わせに対するモデル化された単純ヘルペスウイルス1（HSV-1）応答曲面の実施例を示す。

【図3】本開示の一実施形態に従った、実験データに重ね合わされた薬物組み合わせに対するモデル化された肺癌応答曲面の実施例を示す。

50

【図 4】本開示の一実施形態に従った、実験データに重ね合わされた薬物組み合わせに対するモデル化された肺癌応答曲面の実施例を示す。

【図 5】本開示の一実施形態に従った、1つの入力パラメータに対する3つの試験で最適化された用量を識別する、一実施例を示す。

【図 6】本開示の一実施形態に従って実装される処理ユニットを示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

概要

本開示の実施形態は、複合系のための入力パラメータの最適化された組み合わせを識別することに関する。有利に、本開示の実施形態は、労働量、費用、リスク、信頼性、有効性、副作用、及び毒性に関連するものなど、複合系の最適化において直面するいくつかの主要な技術障害を回避する。本開示のいくつかの実施形態の最適化の目的は、とりわけ、労働量を低減すること、費用を低減すること、リスクを低減すること、信頼性を増加させること、有効性を増加させること、副作用を低減すること、及び毒性を低減することなどのうちの1つまたは任意の組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態では、最適化された薬物組み合わせ（または組み合わせ薬物）及び個々の用量を用いた生物系の疾病の治療の特定の実施例が、本開示のある特定の態様を例示するために使用される。生物系は、例えば、個々の細胞、細胞培養もしくは細胞株などの細胞の集合体、器官、組織、または動物、個々のヒト患者、もしくはヒト患者群などの多細胞生物を含むことができる。生物系はまた、例えば、神経系、免疫系、または心臓血管系などの多組織系を含むことができる。

10

20

【0014】

より広くは、本開示の実施形態は、医薬、化学、栄養、物理、または他の種類の刺激または制御パラメータを適用することによって、幅広い種類の他の複合系を最適化することができる。本開示の実施形態の適用は、例えば、薬物組み合わせ、ワクチンまたはワクチン組み合わせ、化学合成、組み合わせ化学、薬物スクリーニング、治療法、化粧品、香料、及び組織工学の最適化、ならびに最適化された入力パラメータの群が対象である他のシナリオを含む。例えば、他の実施形態は、1)大分子の設計を最適化するために（例えば、薬物分子またはタンパク質及びアプタマー折り畳み）、2)バイオマーカー検知のための分子の別の分子へのドッキングを最適化するために、3)材料の製造を最適化するために（例えば、化学蒸着（CVD）または他の化学系から）、4)合金特性（例えば、高温超伝導体）を最適化するために、5)望ましい健康上の利点を得るために、食事療法または栄養療法を最適化するために、6)化粧品及び香料の設計における成分及び個々の量を最適化するために、7)エンジニアリングまたはコンピュータシステムを最適化するために（例えば、環境発電システム、コンピュータネットワーク、またはインターネット）、ならびに8)金融市場を最適化するために使用され得る。

30

【0015】

入力パラメータは、とりわけ、医薬（例えば、薬物）、生物（例えば、サイトカイン及びキナーゼ阻害剤）、化学（例えば、化合物）、電気（例えば、電流またはパルス）、ならびに物理（例えば、熱エネルギー及び圧力またはせん断力）などであってもよい。最適化は、いくつかの実施形態では完全最適化を含むことができるが、他の実施形態では実質的に完全な、または部分的な最適化も含むことができる。

40

【0016】

本開示の実施形態は多くの利点を提供する。例えば、現在の薬物発見は、ハイスループットスクリーニング（HTS）に大きく依存し、それは何百万もの化学、遺伝子、または薬理試験の総当たりスクリーニングを適用する。ハイスループットスクリーニングのような技術は、費用が高く、大きな労働力を要し、大量の廃棄物及び低い情報密度のデータを生成する。現在のインビトロ薬物スクリーニングに関わる集中的な労働及び費用以外に、現在の薬物スクリーニングの別の問題が、インビトロ及びインビボ研究間の知識の移転にある。インビトロ実験研究の問題は、インビトロ結果が時にインビボ系に外挿されること

50

が不可能であり、誤った結論を導く可能性があることである。また、体内の代謝酵素がインビトロとインビボとの間で非常に異なって機能する場合もあり、これらの差は、薬物活性を大幅に変化させ、潜在的に毒性の過小評価のリスクを増加させる可能性がある。本開示のいくつかの実施形態は、現在の薬物スクリーニングの上記の不利点を回避することができる。具体的に、いくつかの実施形態は、インビトロ薬物スクリーニングの集中的な労働及び費用手順を、最小限または減少した量のインビボ研究に効果的に置き換えることができ、それにより実験結果の信頼性及び適用性を大いに強化することができる。

【0017】

従来、細胞株研究からの知識は、動物モデルまたは臨床研究に容易に転移可能ではない。この障壁は、生物学的研究における障害と称され、有効な薬物組み合わせをうまく識別することに対して課題をもたらす。本開示のいくつかの実施形態の利点のうちの1つは、本技術がインビトロ研究を回避し、インビボで最適化された薬物用量組み合わせを直接識別することができ、不連続性の課題を克服することができることである。

10

【0018】

動物試験は、薬物有効性を試験するために、考えられる副作用を識別するために、及びヒトにおける安全な用量を識別するためになど、薬物開発中の有用なツールである。しかしながら、動物試験は、高度に労働及び費用集中的であり得る。本開示のいくつかの実施形態の利点のうちの1つは、本技術が動物試験の量を低減する、または最小限に抑えることができることである。

20

【0019】

最適化された薬物組み合わせを識別することへの現在の努力は、試行錯誤で少しの用量での2つまたは3つの薬物に主に焦点を合わせてきた。薬物の数及び用量が増加すると、現在の組み合わせ薬物開発は、法外に高くなる。本開示のいくつかの実施形態の利点のうちの1つは、本技術がインビボ試験の数を管理可能な数に維持する一方で、多数の薬物のプールからの少なくとも1つのサブセットまたは全部の最適化された薬物用量組み合わせを識別するための系統的なアプローチを提供することである。

【0020】

複合系のための入力パラメータの最適化された組み合わせ

刺激は、患者を治療するために薬物を適用するなど、複合系を望ましい状態に向けるために印加され得る。これらの刺激を印加する種類及び大きさ（例えば、用量）は、その系を望ましい状態にするにおいて効率性に影響を及ぼす可能性がある入力パラメータの一部である。しかしながら、各薬物に対してM用量でのN個の種類の異なる薬物は、 M^N 個の考えられる薬物用量組み合わせをもたらす。全ての可能な組み合わせに対する複数の試験によって、最適化された、またはさらに近く最適化された組み合わせを識別することは、実際には法外に高い。例えば、薬物の数及び用量が増加するにつれて、有効な薬物用量組み合わせを見つけるための動物及び臨床試験において全ての可能な薬物用量組み合わせを実施するのは実用的ではない。

30

【0021】

本開示の実施形態は、入力パラメータの最適化された組み合わせの高速検索が、多次元（または多変量）のエンジニアリング、医学、経済、及び産業の問題を導き、かつ複数の入力パラメータを有する他の複合系をそれらの望ましい状態へと制御することを可能にする技術を提供する。本技術は、多次元複合系からなり、その状態は、多次元パラメータ空間の個々の次元に沿った入力パラメータの影響を受ける。いくつかの実施形態では、本技術は、入力パラメータの大型プール（例えば、薬物ライブラリ）上で効率的に動作することができ、入力パラメータは、パラメータ間及び複合系との両方の複雑な相互作用を伴うことができる。検索技術は、複合系の望ましい状態を生成する、少なくとも1つのサブセットもしくは全部の最適化された組み合わせ、または入力パラメータの部分的組み合わせを識別するために使用され得る。組み合わせ薬物の場合を例にとると、多数の薬物が、薬物の最適化された組み合わせ、比率、及び用量を高速で識別するために評価され得る。パラメータ空間サンプリング技術（例えば、実験計画法）は、評価されている複合系の顕著

40

50

な特徴を曝露するために、かつ複合系の状態に影響を及ぼすことにおいてより重要な、またはより影響力がある入力パラメータの組み合わせまたは部分的組み合わせを明らかにするために、最小限または減少した数の試験の選択の指針となることができる。

【 0 0 2 2 】

本開示の実施形態は、複数の入力パラメータに対する複合系の応答が、一次（または線形）方程式ならびに三次（third order）（または三次（cubic））方程式もまた可能な低次方程式として考慮されるが、二次（second order）（または二次（quadratic））方程式など、低次方程式によって表され得るという驚くべき発見に基づく。また、高次の方程式もまた他の実施形態に対して考慮される。組み合わせ薬物の場合を例にとると、薬物有効性 E は、以下の通り、薬物用量の関数として表され得る。

10

【 数 1 】

$$E = E_0 + \sum_i a_i C_i + \sum_{i,j} a_{ij} C_i C_j + O(C_i C_j C_k)$$

式中、 C_i は、 N 個の全薬物のプールからの i 番目の薬物の用量であり、 E_0 は、ベースライン有効性を表す定数であり、 a_i は、単一の薬物有効性係数を表す定数であり、 a_{ij} は、薬物間相互作用係数を表す定数であり、総和は、 N を通る。三次及び他の高次の項は省略され、薬物有効性 E は、薬物用量 C_i の関数として二次モデルによって表され得る。図 1 及び図 2 は、実験データに重ね合わされた薬物組み合わせに対するモデル化された単純ヘルペスウイルス 1（HSV-1）応答曲面の実施例を示し、実験データが滑らかであり、二次モデルによって表され得ることを説明する。図 3 及び図 4 は、実験データに重ね合わされた薬物組み合わせに対するモデル化された肺癌応答曲面の実施例を示し、この場合も同様に、実験データが滑らかであり、二次モデルによって表され得ることを説明する。上記の通り、三元及び高次モデルまたは線形回帰モデルの使用を含む他のモデルもまた考慮される。また、組み合わせ薬物の特定の実施例が使用されるが、上記の方程式がより一般的に、複数の入力パラメータの関数として、幅広い種類の他の複合系を表すために使用され得ることに留意されたい。

20

【 0 0 2 3 】

$N = 1$ （1 個の薬物のプール）の場合、

$$E = E_0 + a_1 C_1 + a_{11} C_1 C_1$$

30

であり、合計で 3 つの定数 E_0 、 a_1 、及び a_{11} を有する。

【 0 0 2 4 】

$N = 2$ （2 個の薬物のプール）の場合、

$$E = E_0 + a_1 C_1 + a_2 C_2 + a_{12} C_1 C_2 + a_{11} C_1 C_1 + a_{22} C_2 C_2$$

であり、合計で 6 つの定数 E_0 、 a_1 、 a_2 、 a_{12} 、 a_{11} 、及び a_{22} を有する。

【 0 0 2 5 】

N 個の全薬物に関してより広くは、定数 m の総数は、 $1 + 2N + (N(N-1))/2$ である。1 つの薬物用量が研究において一定に保たれる場合、定数 m の数は、 $N > 1$ に対して、 $1 + 2(N-1) + ((N-1)(N-2))/2$ までさらに低減され得る。以下の表 1 は、評価されている薬物のプール中の薬物の総数の関数として、薬物有効性の二次モデルにおける定数の総数を記載する。

40

【表 1】

表 1

薬物 (N)	定数 (m)	定数 (m) (1つの薬物用量が一定に保たれる場合)
1	3	—
2	6	3
3	10	6
4	15	10
5	21	15
6	28	21

10

【0026】

この驚くべき発見を利用することによって、有効性 - 用量応答曲面をモデル化するために、比較的少数のインビボ試験（例えば、動物試験）が実施され得、この入力 / 出力モデルは、最適化された薬物用量組み合わせを識別するために使用され得る。いくつかの実施形態では、インビボ試験は、単一のインビボ研究において並行して実施され得、それにより現在の薬物スクリーニングと比較して、速度を大幅に強化し、労働量及び費用を低下させることができる。

20

【0027】

薬物有効性 E の二次モデルの場合を例にとると、薬物用量 C_i の異なる組み合わせが以下の通り個々のインビボ試験のために選択され得る。

【数 2】

$$E^1 = E_0 + \sum_i a_i C_i^1 + \sum_{i,j} a_{ij} C_i^1 C_j^1$$

$$E^2 = E_0 + \sum_i a_i C_i^2 + \sum_{i,j} a_{ij} C_i^2 C_j^2$$

...

$$E^n = E_0 + \sum_i a_i C_i^n + \sum_{i,j} a_{ij} C_i^n C_j^n$$

30

式中、 E^k は、合計で n 個の試験からの k 番目の試験において観察または測定される有効性であり、 C_i^k は、 k 番目の試験において適用される i 番目の薬物の用量である。 n 個の試験から、 $n = m$ で、すなわち試験数が二次モデルにおける定数の数と同一またはそれ以上で、 m 定数 E_0 、 a_i 、及び a_{ij} が導かれ得る。いくつかの実施形態では、 $n = m$ で、最小数の試験が実施され得る。1つの薬物用量が研究において一定に保たれる場合、試験数 n は、 $N > 1$ に対して、 $1 + 2(N - 1) + ((N - 1)(N - 2)) / 2$ までさらに低減され得る。

40

【0028】

いくつかの実施形態では、個々のインビボ試験に対する薬物用量の選択の指針となるために、実験計画法が使用され得る。実験計画法に関連して、可能な用量は、いくつかの個別のレベルまで絞られ得る。図 5 は、有効性 - 用量応答曲面をモデル化するための試験の設計の一実施例を示す。図 5 に示されるように、試験は、二次関数として曲面をモデル化するために、少なくとも 1 つの試験された用量が応答曲面におけるピークまたは最大値一方側に位置するように設計される。

【0029】

いったん試験が設計及び実施されると、試験の実験結果（例えば、有効性 E^k の観点から）が次いで、回帰分析などの任意の好適な多次元フィッティングを使用してモデルに組み込まれる。実験結果とモデルとの間のフィッティング性能に基づき、モデルの精度を改

50

善するために、追加の試験が実施され得る。いったん望ましい制度を有するモデルが得られると、その系の入力パラメータの最適化された組み合わせは、応答曲面における極大値または最大値を位置付けることによってなど、任意の好適な極値位置決め技術を使用して識別され得る。図 5 は、3 つの試験で、単一の投薬計画の最適化された用量を識別する一実施例を示す。

【0030】

薬物有効性 E の二次モデルの場合を例にとると、いったん定数 E_0 、 a_i 、及び a_{ij} が多次元フィッティングを通して導かれると、最適化された用量が識別され得る。

【数 3】

$$E_{\max} = E_0 + \sum_i a_i \hat{C}_i + \sum_{i,j} a_{ij} \hat{C}_i \hat{C}_j$$

10

式中、

【数 4】

$$\{\hat{C}_i\}$$

は、 N 個の全薬物のプールからの i 番目の薬物の最適化された用量である。

【0031】

薬物の比較的大型のプールが評価される場合（例えば、 $N = 10$ 、 100 、または $1,000$ 以上もの）、薬物の最適化された部分的組み合わせは、ヒト患者における後続の臨床試験を促進するために識別され得る。例えば、6 つの全薬物のプールの場合、六次元系を三次元系に効果的に低減するために、プール中の 3 つの薬物の用量をゼロに設定し、3 つの残りの次元に関して最大値を位置付けることによって、薬物のプールからの 3 つの薬物の全ての最適化された部分的組み合わせが識別され得る。6 つの薬物のプールのこの実施例において、3 つの薬物の合計で 20 個の異なる最適化された部分的組み合わせが識別され得る。また、6 つの薬物のプールの場合においてさらに、六次元系を四次元系に効果的に低減するために、プール中の 2 つの薬物の用量をゼロに設定し、4 つの残りの次元に関して最大値を位置付けることによって、薬物のプールからの 4 つの薬物の全ての最適化された部分的組み合わせが識別され得る。6 つの薬物のプールのこの実施例において、4 つの薬物の合計で 15 個の異なる最適化された部分的組み合わせが識別され得る。したがって、6 つの薬物のプールに対してわずか 28 個のインビボ試験を実施することによって、3 つ及び 4 つの薬物の 35 ($= 20 + 15$) 個の最適化された部分的組み合わせが、臨床試験のための候補として識別され得る。他の実施形態では、インビトロ試験は、全ての最適化された部分的組み合わせを識別するために実施され得、次いで、最も好適であるサブセットが、動物試験のために選択され得る。同様の手順が、動物試験から臨床試験に移行するときに実施され得る。

20

30

【0032】

いったん望ましい精度を有するモデルがいくつかの実施形態に対して得られると、各入力パラメータの有意性及び他の入力パラメータとのその相乗効果が識別され得る。複合系の状態に影響を及ぼすときにほとんどまたは全く影響力を有しない、有意でない入力パラメータは、入力パラメータの初期のプールから除外または省略され得、それにより初期の多次元系をより低い次元を有する精密な系に効果的に変換することができる。薬物有効性 E の二次モデルの場合を例にとると、有意でない薬物は、定数 a_i 及び a_{ij} の低い値を有するものとして識別され得、後続の評価に対して、薬物の初期のプールから除外され得る。

40

【0033】

処理ユニット

図 6 は、本開示の一実施形態に従って実装される、処理ユニット 600 を示す。特定の用途に応じて、処理ユニット 600 は、例えば、携帯用電子機器、クライアントコンピュ

50

ータ、またはサーバコンピュータとして実装され得る。図 6 を参照すると、処理ユニット 600 は、バス 606 に接続される中央処理装置（「CPU」）602 を含む。入力／出力（「I/O」）装置 604 もまた、バス 606 に接続され、キーボード、マウス、ディスプレイなどを含むことができる。上記の節に記載されるある特定の手順のためのソフトウェアモジュールのセットを含む、実行可能なプログラムは、同様にバス 606 に接続されるメモリ 608 に記憶される。メモリ 608 はまた、視覚的表現を生成するために、ユーザインターフェースモジュールも記憶することができる。

【0034】

本開示の一実施形態は、種々のコンピュータ実装動作を実施するためのコンピュータコードをその上に有する、非一時的コンピュータ可読記憶媒体に関する。用語「コンピュータ可読記憶媒体」は、本明細書に記載される動作を実施するための命令またはコンピュータコードのシーケンスを記憶または符号化することが可能である、任意の媒体を含むために、本明細書で使用される。媒体及びコンピュータコードは、本開示の目的のために特別に設計及び構築されたものでもよく、またはそれらは、コンピュータソフトウェア技術分野における技術を有する者によく知られており、かつ利用可能な種類のものであってもよい。コンピュータ可読記憶媒体の例としては、ハードディスク、フロッピー（登録商標）ディスク、及び磁気テープなどの磁気媒体；CD-ROM 及びホログラフィック装置などの光媒体；光フロッピー（登録商標）ディスクなどの光磁気媒体；特定用途向け集積回路（ASIC）、プログラム可能論理回路（PLD）、ならびに ROM 及び RAM デバイスなど、プログラムコードを記憶及び実行するように特別に構成される、ハードウェアが挙げられるがこれらに限定されない。コンピュータコードの例としては、コンパイラによって生成されるようなマシンコード、及びインタプリタまたはコンパイラを使用してコンピュータによって実行される高レベルコードを含有するファイルが挙げられる。例えば、本発明の一実施形態は、Java（登録商標）、C++、または他のオブジェクト指向プログラム言語及び開発ツールを使用して実装されてもよい。コンピュータコードのさらなる例としては、暗号化コード及び圧縮コードが挙げられる。さらに、本発明の一実施形態は、コンピュータプログラム製品としてダウンロードされてもよく、それは、伝送チャネルを介して、リモートコンピュータ（例えば、サーバコンピュータ）から要求元のコンピュータ（例えば、クライアントコンピュータまたは異なるサーバコンピュータ）に転送されてもよい。本発明の別の実施形態は、マシン実行可能ソフトウェア命令の代わりに、またはそれと組み合わせて、配線回路で実装されてもよい。

【0035】

本明細書で使用される場合、単数形の用語「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、1 つの対象への言及は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数の対象を含むことができる。

【0036】

本明細書で使用される場合、用語「実質的に」及び「約」は、わずかな変化を記載及び説明するために使用される。事象または状況と併せて使用されるとき、用語は、事象または状況が精密に生じる場合、ならびに事象または状況がかなり近似して生じる場合を指すことができる。例えば、用語は、±4% 以下、±3% 以下、±2% 以下、±1% 以下、±0.5% 以下、±0.1% 以下、または ±0.05% 以下など、±5% 以下を指すことができる。

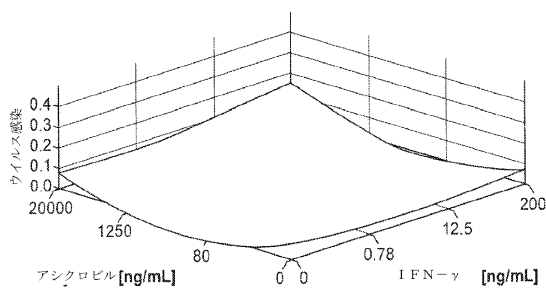
【0037】

本発明がその特定の実施形態を参照して記載されてきたが、添付の特許請求の範囲によって定義されるような本発明の精神及び範囲から逸脱することなく、種々の変更が行われてもよく、同等物が置き換えられてもよいことが、当業者によって理解されるべきである。加えて、特定の状況、材料、物質の組成、方法、動作または複数の動作を本発明の客観的精神及び範囲に適合させるために、多くの修正が行われてもよい。特定の状況、材料、物質の組成、方法、動作または複数の動作を本発明の客観的精神及び範囲に適合させるた

めの全ての修正は、本明細書に添付される特許請求の範囲内に入るよう意図される。具体的に、ある特定の方法が特定の順序で特定の動作を参照して記載されている可能性があるが、これらの動作は、本発明の教示から逸脱することなく、同等の方法を形成するために、組み合わせられても、さらに分割されても、または並び替えられてもよいことが理解されるであろう。したがって、本明細書に具体的に示されない限り、動作の順序及びグループ分けは、本発明の制限ではない。

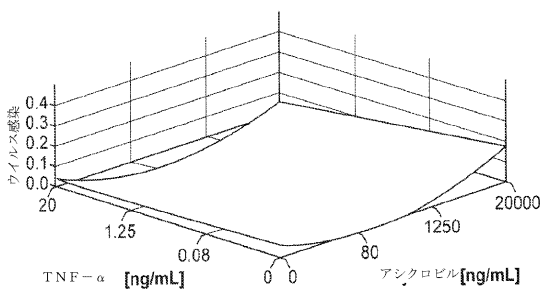
【図 1】

【図 1】



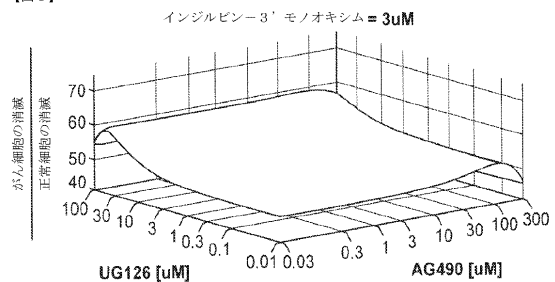
【図 2】

【図 2】



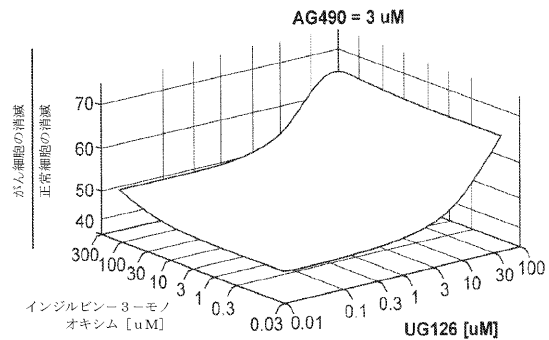
【図 3】

【図 3】



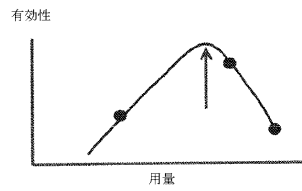
【図 4】

【図 4】



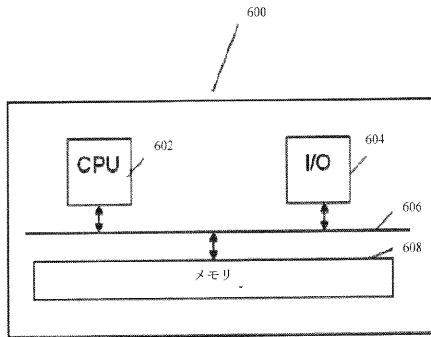
【 図 5 】

【図 5】



【 図 6 】

【図 6】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2014/012111
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G06F 3/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G06F 3/00; G05B 13/02; G05B 13/04; G06F 15/00; G06F 17/60; G06Q 50/00; G06Q 10/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & keywords: complex system, input parameters, optimization, dosage, drugs, low order, and similar terms.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2004-0107084 A1 (LEVON ARAKELYAN et al.) 03 June 2004 See paragraphs 95-111, 133, 136-141, 165; and claim 1.	1-3, 7-8, 15
A		4-6, 9-14, 16-21
A	US 2002-0165762 A1 (ARNOLD J. GOLDMAN et al.) 07 November 2002 See paragraphs 65-87, 100-121; and figures 1-2, 6-8.	1-21
A	US 2011-0137682 A1 (PETER F. HOFFMAN et al.) 09 June 2011 See paragraphs 65-78, 92-95; and figures 7-8.	1-21
A	US 4368509 A (CHOU H. LI) 11 January 1983 See column 3, lines 36-51; figure 1; and claims 8, 15.	1-21
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 May 2014 (19.05.2014)		Date of mailing of the international search report 20 May 2014 (20.05.2014)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer JANG, Ho Keun Telephone No. +82-42-481-8187 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2014/012111

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004-0107084 A1	03/06/2004	AU 2003-269395 A1 AU 2003-269395 A8 EP 2156320 A2 IL 167340 A US 2010-0161301 A1 US 7970550 B2 US 8489336 B2 WO 2004-025393 A2 WO 2004-025393 A3 WO 2009-027843 A2	30/04/2004 30/04/2004 24/02/2010 29/08/2013 24/06/2010 28/06/2011 16/07/2013 25/03/2004 22/07/2004 05/03/2009
US 2002-0165762 A1	07/11/2002	None	
US 2011-0137682 A1	09/06/2011	AU 2000-69202 A1 AU 2001-62990 A1 AU 6299001 A EP 1214809 A1 EP 1214809 A4 EP 1214809 B1 JP 04653917 B2 JP 2003-508964 A US 2007-0033075 A1 US 6327299 B1 US 7124031 B1 US 7853458 B2 US 8489417 B2 WO 01-17156 A1 WO 01-86506 A1	26/03/2001 20/11/2001 20/11/2001 19/06/2002 04/08/2004 01/03/2006 16/03/2011 04/03/2003 08/02/2007 04/12/2001 17/10/2006 14/12/2010 16/07/2013 08/03/2001 15/11/2001
US 04368509 A	11/01/1983	EP 0082197 A1 US 4472770 A US 4710864 A US 4910660 A US 5079690 A US 5410634 A WO 83-00069 A1	29/06/1983 18/09/1984 01/12/1987 20/03/1990 07/01/1992 25/04/1995 06/01/1983

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ホ, チー - ミン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 90049, ロサンゼルス, メイフィールド アベニュー
11959, ユニット 5

(72)発明者 デイン, シアンティン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 90034, ロサンゼルス, キーストーン アベニュー
3532, アpartment 3

(72)発明者 ウォン, イエオン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 91007, ロサンゼルス, アルバート ウェイ 2420

Fターム(参考) 5L049 AA04

5L099 AA25