(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년12월07일
(11) 등록번호 10-1806432
(24) 등록일자 2017년12월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G06F 19/24 (2011.01) *G06F 19/00* (2011.01)
G06Q 50/22 (2012.01)
(21) 출원번호 10-2010-7023945
(22) 출원일자(국제) 2009년03월26일
심사청구일자 2014년03월21일
(85) 번역문제출일자 2010년10월26일
(65) 공개번호 10-2011-0003352
(43) 공개일자 2011년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/US2009/038467
(87) 국제공개번호 WO 2009/120909
국제공개일자 2009년10월01일
(30) 우선권주장
61/039,721 2008년03월26일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2006094797 A1*
JP2006346333 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
테라노스, 인코포레이티드
미국, 캘리포니아주 94304, 팔로 알토, 페이지 밀 로드 1701
(72) 발명자
미첼슨 세스
미국 95125 캘리포니아주 산 호세 밀드레드 애브뉴 1473
켐프 티모씨 마이클
미국 95210 캘리포니아주 산 호세 레드몬드 애브뉴 1037
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김태홍, 김진희

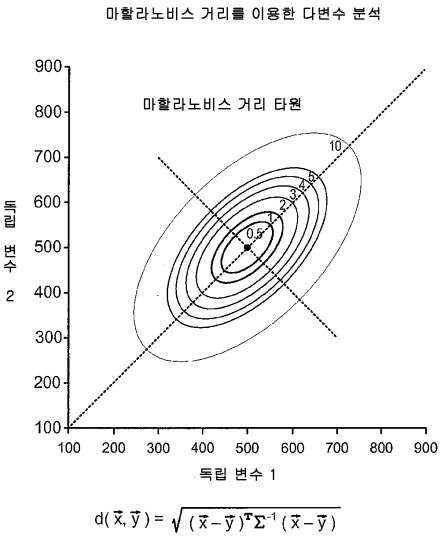
전체 청구항 수 : 총 19 항 심사관 : 박진아

(54) 발명의 명칭 **임상 결과를 평가하기 위한 방법 및 시스템**

(57) 요 약

본원에는 피험자의 임상 결과를 특성화하는데 유용한 방법 및 시스템이 기술되어 있다. 본원에는 임상 결과의 진단, 예후 및 치료에서 최종 사용자에 도움을 줄 수 있는 컴퓨터 평가 방법, 의료 정보 시스템 및 컴퓨터 판독가능한 명령어가 제공된다.

대 표 도 - 도1



$$d(\vec{x},\vec{y}) = \sqrt{(\vec{x}-\vec{y})^T \Sigma^{-1} (\vec{x}-\vec{y})}$$

(72) 발명자

깁본스 이안

미국 94028 캘리포니아주 포르톨라 밸리 라 메사 드라이브 831

홀메스 엘리자베스 에이.

미국 94301 캘리포니아주 팔로 알토 채닝 325 # 118

명 세 서

청구범위

청구항 1

피험자의 임상 결과의 확률을 특성화하는 방법으로서,

(a) 컴퓨터 프로세서로, 복수의 개별 임상 결과로 정의되는 확률 공간을 구축하는 단계로서, 각각의 개별 임상 결과는 한 세트의 마커들의 통계학적 분포로 특성화되고, 상기 복수의 개별 임상 결과 중 적어도 하나는, 하나 이상의 생물학적 마커를 포함하는 한 세트의 마커들의 통계학적 분포로 특성화되며, 상기 확률 공간은 의학적 병태, 의료 절차, 요법, 임상 시험, 신약 발견, 또는 약물 개발의 반영인, 확률 공간 구축 단계;

(b) 서버가 하나 이상의 생물학적 마커에 해당하는 피험자 데이터를 수신하는 단계;

(c) 상기 컴퓨터 프로세서로, 상기 각각의 개별 임상 결과를 특성화하는 상기 한 세트의 마커들의 각각의 통계학적 분포 내 상기 피험자 데이터의 위치에 기초하여, 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산함으로써 상기 피험자의 임상 결과의 확률을 특성화하는 단계; 및

(d) 정해진 개별 임상 결과에 대한 진행을 나타내는 속도 또는 상기 속도의 변화율을 결정하기 위해, 단계 (b) 및 (c)를 다양한 시점에서 반복하여 상기 확률 공간 내 궤적을 산출하는 단계로서, 상기 확률은 통계학적 추정 절차를 사용하여 거리 메트릭으로부터 계산하고, 계산된 확률의 세트에 기초하여 피험자 데이터의 각 시점의 위치를 상기 확률 공간에 배정한 후, 인접 시점을 연결함으로써 상기 궤적을 산출하는 단계

를 포함하는 방법.

청구항 2

피험자 데이터 분석을 위한 장치로서,

(a) 피험자 데이터를 수신하고 프로세서와 통신하는 입력 장치;

(b) 하기 (i) 및 (ii)를 저장하기 위한 데이터베이스를 갖춘 프로세서와 통신하는 저장 유니트:

(i) 복수의 개별 임상 결과로 정의되는 확률 공간에 해당하는 데이터로서, 각각의 개별 임상 결과는 한 세트의 마커들의 통계학적 분포로 특성화되고, 상기 복수의 개별 임상 결과 중 적어도 하나는, 하나 이상의 생물학적 마커를 포함하는 한 세트의 마커들의 통계학적 분포로 특성화되며, 상기 확률 공간은 의학적 병태, 의료 절차, 요법, 임상 시험, 신약 발견, 또는 약물 개발의 반영인 것인 데이터; 및 (ii) 상기 하나 이상의 생물학적 마커에 해당하는 피험자 데이터;

(c) 상기 피험자의 개별 임상 결과의 확률을 평가하는 방식으로서, 상기 각각의 개별 임상 결과를 특성화하는 상기 한 세트의 마커들의 각각의 통계학적 분포 내 상기 피험자 데이터의 위치에 기초하여 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산하고, 정해진 개별 임상 결과에 대한 진행을 나타내는 속도 또는 상기 속도의 변화율을 결정하기 위해, 다양한 시점에서 상기 피험자 데이터의 위치 계산을 반복하여 상기 확률 공간 내 궤적을 산출하는 프로세서로서, 상기 확률은 통계학적 추정 절차를 사용하여 거리 메트릭으로부터 계산하며, 계산된 확률의 세트에 기초하여 피험자 데이터의 각 시점의 위치를 상기 확률 공간에 배정한 후, 인접 시점을 연결함으로써 상기 궤적을 산출하는 것인 프로세서; 및

(d) 상기 (c)의 정해진 개별 임상 결과에 대한 진행을 나타내는 속도 또는 상기 속도의 변화율에 관한 정보를 최종 사용자에게 전송하는 출력 장치

를 포함하는 장치.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 평가하거나 특성화할 때 의료 행위를 취할 필요가 있는 의료 직원 또는 피험자에게 통보하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 의료 행위는 상기 피험자에게 투여된 기존의 치료제의 용량을 변경하는 것, 상이한 치료제를 투여하는 것 및 치료제들의 상이한 배합물을 투여하는 것으로 구성된 군 중에서 선택되는 하나 이상의 행위를 수반하는 것인 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제5항에 있어서, 하나 이상의 행위의 선택시, 상기 선택된 행위의 결과를 평가하기 위한 결과 분석을 수행하는 단계 및 상기 피험자의 개별 임상 결과의 확률을 자동적으로 업데이트하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

제2항에 있어서, 상기 출력 장치는 최종 사용자로부터의 명령어에 응하여 피험자 데이터 및 확률 공간의 선택된 부분을 전송하는 것인 장치.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

제2항에 있어서, 상기 입력 장치 및/또는 상기 출력 장치는 네트워크에 원격 접근할 수 있는 사용자 인터페이스를 포함하는 것인 장치.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

제2항에 있어서, 상기 피험자 데이터는 체액에 존재하는 하나 이상의 생물학적 마커의 측정치를 나타내는 것인 장치.

청구항 28

제2항에 있어서, 상기 피험자 데이터는 혈액에 존재하는 하나 이상의 생물학적 마커의 측정치를 나타내는 것인 장치.

청구항 29

삭제

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 측정치는 피험자에 의해 조작되는 현장 진료(point-of-care: POC) 장치에 의해 얻어지는 것인 장치.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 측정치는 다양한 시점에서 취하여 확률 공간 내 궤적을 얻고, 상기 궤적은 평가된 임상 결과의 시계열을 나타내는 것인 장치.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 출력 장치에 의해 전송되는 정보는 단일 시점에서의 상기 피험자의 임상 결과의 평가를 나타내는 것인 장치.

청구항 33

제31항에 있어서, 상기 출력 장치에 의해 전송되는 정보는 평가된 임상 결과의 시계열을 나타내는 것인 장치.

청구항 34

제2항에 있어서, 상기 출력 장치는 자동 경보 시스템을 포함하는 것인 장치.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 자동 경보 시스템은 최종 사용자에 의해 프로그램화 가능한 것인 장치.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 자동 경보 시스템은 임상 시험에 대한 미리 정의된 프로토콜에 기초하여 프로그램화 가능한 것인 장치.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

컴퓨터 판독가능한 명령어를 포함하는 컴퓨터 판독가능한 기록 매체로서, 실행시 프로세서가

(a) 복수의 개별 임상 결과로 정의되며, 각각의 개별 임상 결과는 한 세트의 마커들의 통계학적 분포로 특성화되는 확률 공간을 제공하게 하고;

(b) 상기 한 세트의 마커들에 해당하는 피험자 데이터를 구하게 하며;

(c) 상기 각각의 개별 임상 결과를 특성화하는 상기 한 세트의 마커들의 각각의 통계학적 분포 내 상기 피험자 데이터의 위치에 기초하여, 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산함으로써 상기 피험자의 임상 결과의 확률을 평가하게 하고;

(d) 정해진 개별 임상 결과에 대한 진행을 나타내는 속도 또는 상기 속도의 변화율을 결정하기 위해, 다양한 시점에서 상기 피험자 데이터의 위치 계산을 반복하게 하여 상기 확률 공간 내 궤적을 산출하도록 하고, 상기 확률은 통계학적 추정 절차를 사용하여 거리 메트릭으로부터 계산하도록 하며, 계산된 확률의 세트에 기초하여 피험자 데이터의 각 시점의 위치를 상기 확률 공간에 배정한 후, 인접 시점을 연결함으로써 상기 궤적을 산출하도록 하고;

상기 복수의 개별 임상 결과 중 적어도 하나는, 하나 이상의 생물학적 마커를 포함하는 한 세트의 마커들의 통계학적 분포로 특성화되며, 상기 확률 공간은 의학적 병태, 의료 절차, 요법, 임상 시험, 신약 발견, 또는 약물 개발의 반영인

컴퓨터 판독가능한 기록 매체.

청구항 41

제40항에 있어서, 상기 명령어는 소프트웨어 실행시간 환경에서 작동하는 것인 컴퓨터 판독가능한 기록 매체.

청구항 42

제40항에 있어서, 상기 명령어는 실행시 추가로 프로세서가 확률 공간 내 피험자 데이터의 궤적 매개변수의 평가에 기초 하여 사용자 정의된 경보 조건을 제공하게 하고, 상기 궤적 매개변수는 속도, 가속도, 방향 및 위치

중 하나 이상인 것인 컴퓨터 판독가능한 기록 매체.

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본원은 2008년 3월 26일자로 출원된 미국 가출원 제61/039,721호의 이익을 향유하며, 상기 출원은 본 명세서에서 참고로 포함한다.

배 경 기 술

[0003] 환자의 임상 결과를 평가하는 종래 방법은 주로 임상의의 판단과 과거의 경험을 바탕으로 한 것이다. 일반적으로, 종래 방법은 고립 시점에서의 실험실 테스트, 환자 설문 조사 및 병원 방문을 수반하는데, 이들 모두는 시계열 분석, 특히 환자의 임상 결과의 트렌드를 실시간으로 추적하거나 예측하는 분석에 대해 범위화(scalable)할 수 없다. 종래 방법은, 임상의마다의 개인적인 선호와 같은 비교적 작은 세트의 정보가 임상 결정에 이르는데 고려되고 있다는 본질적인 상당한 결점이 있다. 그 자체로, 기존의 의학 시스템 하에서, 다중 변수가 수반될 때 환자 관리가 더욱 더 어려워지고 있다. 특히, 큰 세트의 바이오마커를 사용하여 진단, 예후 및 임상 결과의 처치 또는 임상 시험의 설계 및 실행을 돕는 다차원 분석을 실시하는 시스템 및 방법이 없다.

[0004] 다변수 통계는, 일반적으로 다중 변수에 기초한 결과 또는 일련의 결과의 통계학적 분포를 결정하는 데 관한 것이다. 본래, 대부분의 의학적 병태 및 처치는 생리학적 복잡성으로 인하여 다변수적이다. 광대한 수의 질환 바이오마커의 발견과 소형화 분석 시스템의 확립은 다변수 분석을 실현 가능하게 하는 환자 관리의 새로운 패러다임을 만들었다. 바람직한 새로운 패러다임은 임상 결과를 특성화하는 정보에 대한 액세스를 제공한 다음, 커스텀화된 통신 채널을 통하여 그 정보를 자동적으로 링크하여 소정의 의학 행위(적용 용량 범위 조정, 임상 결정 등)를 할 수 있게 한다. 또한, 개체의 혈액 테스트로부터의 정보를 다른 생리학적으로 관련된 인자와 통합시키고, 그 정보를 실행 가능한 포맷으로 제공하는 능력이 요망된다. 본 명세서에 기재된 기술은 이러한 요구를 만족시키며, 관련 이점도 제공한다.

발명의 내용

[0005] **발명의 개요**

[0006] 본 발명은 피험자 데이터 분석을 위한 의료 정보 시스템을 제공한다. 한 가지 양태에서, 본 발명의 시스템은 특히 미래의 혈액 테스트 및 데이터 분석을 진행하는 데 유용하다. 예를 들면, 시스템은 소형 혈액 샘플(예를 들면, 500 ul, 50 ul, 25 ul, 10 ul 또는 그 미만)을 분석하고, 그 정보를 데이터베이스에 무선으로 전송하여 서로 다른 데이터베이스(환자 기록, 유전자/게놈 정보, 임상 시험으로부터의 데이터)로부터의 저장된 데이터와 함께 하나의 중앙 저장소에 통합하는 실시간, 현장 진료 소비자 혈액 모니터 장치 주변에 구축되는 통합 기반 시설의 일부일 수 있다. 그 다음, 이 시스템은 소정의 의학적 병태의 병리생리학에 관하여, 예를 들면 실시간 PK/PD를 동적으로 맵핑하는, 특정한 명령 또는 태스크를 수행하도록 다변수 다차원 수학을 데이터 저장소에 자

동적으로 적용시킨다.

[0007] 다른 양태에서, 본 발명의 시스템은, 새로운 징후, 환자 부차 집단에 대한 표지 연장과 안전성 우려를 개선하기 위해 공표하기 위한 적응 임상 연구를 통하여 핵심 약물의 표지를 개선시키는 데 사용할 수 있다. 가정용 실시간 혈액 모니터링을 위한 그러한 시스템의 개발은 종래 실험실 테스트를 통해서는 이용할 수 없는 정보를 수집할 수 있게 한다는 점에서 상당한 의미를 갖는다.

[0008] 통상적으로 의료 정보 시스템은 (a) 피험자 데이터를 수신하고 프로세서와 통신하는 입력 장치; (b) (i) 각각 하나 이상의 생물학적 마커의 통계적 분포를 특징으로 하는 개별 임상 결과의 세트에 의해 정의되는 확률 공간에 상응하는 데이터를 저장하고 (ii) 하나 이상의 생물학적 마커에 상응하는 피환자 데이터를 저장하기 위한 데이터베이스를 가진 프로세서와 통신하는 저장 유니트; (c) 상기 피험자의 개별 임상 결과의 확률을 평가하는 방식으로서 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산하는 프로세서; 및 (d) 상기 (c)의 개별 임상 결과에 대한 정보를 최종 사용자에게 전송하는 출력 장치를 포함한다.

[0009] 상기 시스템이 예측하는 데 적합한 비한정적인 임상 결과는, 한정하는 것은 아니지만, 완전 관해(complete response; CR), 부분 관해(partial response; PR), 불변(stable disease; SR), 비관해(non-response; NR), 약물 부작용(adverse drug effect; ADR) 및 약물 독성(drug toxicity)으로 구성된 군 중에서 선택될 수 있다. 의료 정보 시스템 이용에서, 최종 사용자는 의료 직원 또는 피험자 본인일 수 있다. 일부 경우에서, 최종 사용자는 제약 회사 직원일 수 있다.

[0010] 한 가지 양태에서, 상기 시스템의 프로세서는 상기 피험자의 개별 임상 결과의 확률을 평가하는 방식으로서 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산한다.

[0011] 다른 양태에서, 상기 시스템의 입력 장치는 터치 스크린을 포함한다. 필요한 경우, 상기 입력 시스템은 데이터 엔트리 포털(data entry portal) 또는 키보드를 포함할 수 있다. 상기 시스템으로 입력하거나, 이에 의해 처리하거나, 또는 이에 의한 출력으로서 전송하고자 하는 피험자 데이터는 문자, 숫자 또는 카테고리일 수 있다. 필요한 경우, 문자 또는 숫자 정보는 최종 사용자로부터 요청된다.

[0012] 일부 경우에서, 피험자 데이터는 체액에 존재하는 하나 이상의 생물학적 마커의 측정치를 나타낸다. 일부 경우에서, 측정치는 피험자에 의해 조작되는 현장 진료(point-of-care: POC)의 장치에 의해 얻어진다. 측정치는 다양한 시점에서 취하여 확률 공간 내 궤적(trajectory)을 얻을 수 있고, 상기 궤적은 평가된 임상 결과의 시계열을 나타낸다. 다양한 시점은 약 24 시간 또는 그 미만의 시간을 포함할 수 있다.

[0013] 다른 양태에서, 의료 정보 시스템은 자동 경보 시스템을 가진 출력 장치를 포함한다. 자동 경보 시스템은 최종 사용자에 의해 프로그램화 가능하다. 필요한 경우, 자동 경보 시스템은 임상 시험에 대한 미리 정의된 프로토콜을 기초로 하여 프로그램화 가능하다. 다른 양태에서, 상기 시스템의 출력 장치는 최종 사용자로부터의 명령어에 응하여 피험자 데이터 및 확률 공간의 선택된 부분을 전송한다. 또 다른 양태에서, 출력 장치에 의해 전송된 정보는 암호화된다. 또 다른 양태에서, 출력 장치에 의해 전송되는 정보는 단일 시점에서의 상기 피험자의 임상 결과의 평가를 나타낸다. 상기 출력 장치에 의해 전송되는 정보는 평가된 임상 결과의 시계열을 나타낼 수 있다.

[0014] 또 다른 양태에서, 상기 시스템의 입력 장치 및/또는 출력 장치는 네트워크에 원격 접근할 수 있는 사용자 인터페이스를 포함한다.

[0015] 또 다른 양태에서, 의료 정보 시스템은 네트워크를 포함한다.

[0016] 또 다른 양태에서, 상기 시스템의 저장 유니트는 하나 이상의 생물학적 마커와 관련 있는 다수의 피험자의 과거 기준 데이터(historical reference data)를 저장한다. 필요한 경우, 저장 유니트에 저장된 데이터는 병리학, 해부학, 치료 옵션, 치료 결과, 약리학적 매개변수, 약동학적 매개변수, 심리학적 매개변수 및 게놈 정보로 구성된 카테고리 중에서 선택된다. 데이터베이스는 공용, 내부용일 수 있다.

[0017] 의료 정보 시스템의 최종 사용자는, 한정하는 것은 아니지만, 건강 관리 기관(HMO: Health Maintenance Organization)을 비롯하여 건강 관리 제공자일 수 있다.

[0018] 본 발명은 피험자의 임상 결과의 확률을 특성화하는 방법을 더 제공한다. 상기 방법은 (a) 각각 하나 이상의 생물학적 마커의 통계학적 분포를 특징으로 하는 개별 임상 결과의 세트에 의해 정의되는 확률 공간을 구축하는 단계; (b) 상기 하나 이상의 생물학적 마커에 해당하는 피험자 데이터를 얻는 단계; 및 (c) 상기 확률 공간 내

상기 피험자 데이터의 위치를 계산함으로써 상기 피험자의 임상 결과의 확률을 특성화하는 단계를 포함한다.

[0019] 또한, (a) 각각 하나 이상의 생물학적 마커의 통계학적 분포를 특징으로 하는 개별 임상 결과의 세트에 의해 정의되는 확률 공간을 서버 내에 구축하는 단계; (b) 상기 하나 이상의 생물학적 마커에 해당하는 피험자의 데이터를 서버에 입력하는 단계; 및 (c) 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산함으로써 상기 피험자의 임상 결과를 특성화하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일부 구체예에서, 상기 방법을 실시함에 있어서, 하나 이상의 단계 (b) 및 (c)는 다양한 시점에서 반복하여 확률 공간 내 궤적을 얻으며, 상기 궤적은 임상 결과에 대한 진행 가능성을 나타낸다. 상기 방법은 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 평가하거나 특성화할 때 의료 행위를 취할 필요가 있는 의료 직원 또는 피험자에게 통보하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 경우에서, 상기 의료 행위는 상기 피험자에게 투여된 기존의 치료제의 용량을 변경하는 것, 상이한 치료제를 투여하는 것, 치료제들의 상이한 배합물을 투여하는 것으로 구성된 군 중에서 선택되는 하나 이상의 행위를 수반한다. 의료 행위의 통보는 전자 전송, 예를 들면 무선 전송될 수 있다. 상기 방법은 하나 이상의 행위의 선택시, 상기 선택된 행위의 결과를 평가하기 위한 결과 분석을 수행하는 단계 및 상기 피험자의 개별 임상 결과의 확률을 자동적으로 업데이트하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0020] 본 명세서에는 컴퓨터 판독가능한 명령어를 포함하는 컴퓨터 판독가능한 매체가 더 제공되며, 상기 매체는, 실행시, 프로세서가 (a) 각각 하나 이상의 생물학적 마커의 통계학적 분포를 특징으로 하는 개별 임상 결과의 세트에 의해 정의되는 확률 공간을 제공하게 하고; (b) 상기 하나 이상의 생물학적 마커에 해당하는 피험자 데이터를 얻게 하며; (c) 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산함으로써 상기 피험자의 임상 결과의 확률을 평가하게 한다. 일반적으로, 명령어는 소프트웨어 실행시간 환경에서 작동한다. 한 가지 양태에서, 명령어는 실행시 추가로 프로세서가 확률 공간 내 피험자 데이터의 궤적 매개변수의 평가에 기초하여 사용자 정의된 경보 조건을 제공하게 하며, 상기 궤적 매개변수는 속도, 가속도, 방향 및 위치 중 하나 이상이다.

[0021] 한 가지 양태에서, 본 명세서에는 의료 개입(medical intervention)을 요구하는 의학적 병태의 발생을 예측하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (a) 피험자에게 존재하는 바이오마커의 제1 세트의 농도를 측정하고, 소정의 빈도로 상기 피험자의 하나 이상의 생리학적 지시자(indicator)를 측정하는 단계로서, 상기 바이오마커의 제1 세트는 상기 의학적 병태를 예측할 수 있을 것으로 추정되는 것인 단계; (b) 단계 (a)에서의 농도 측정치에 기초하여, 상기 제1 세트로부터, 상기 의학적 병태의 발생과 보다 상관 있는 바이오마커의 서브세트 및/또는 상기 바이오마커의 측정치의 새로운 빈도를 생성하는 단계; 및 (c) 단계 (b)의 서브세트의 농도를 측정하고/하거나 하나 이상의 바이오마커의 측정치의 새로운 빈도를 추적함으로써 의학적 병태의 발생을 예측하는 단계를 포함한다.

[0022] 일부 경우에서, 상기 방법은 농도 및/또는 생리학적 지시자를 반영하는 데이터를 다변수 통계학적 소프트웨어로 분석하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에서, 생물학적 마커는 상기 피험자의 생물학적 샘플에 존재한다. 생물학적 샘플은, 예를 들면 적절한 범위의 농도 레벨이 검출되도록 적절한 배수로 희석시킬 수 있다.

[0023] 본 발명의 다른 양태에서, 피험자의 패혈증 발생을 모니터링하는 방법은 (1) 상기 피험자의 체온, (2) 상기 피험자의 단백질 C 농도, (3) 상기 피험자의 인터루킨 6(IL-6) 농도 중에서 선택되는 2 이상의 매개변수를 다회 측정하여 온도의 트렌드, 단백질 C 트렌드 및/또는 IL-6 트렌드를 얻는 단계를 포함하고, 정상 체온 이상의 증가, 단백질 C 농도의 감소 및/또는 IL-6 농도의 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낸다. 일부 양태에서, 단백질 C의 감소 및 IL-6의 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낼 수 있다. 일부 양태에서, 단백질 C의 감소 및 IL-6의 증가 및 정상 체온 이상의 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낼 수 있다. 일부 경우에서, 상기 피험자에서의 IL-6 농도의 약 10 배 이상 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낸다. 또 다른 경우에서, 상기 피험자에서의 IL-6 농도의 약 100 배 이상 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낸다. 이 방법은 정상 체온 이상의 증가 및/또는 단백질 C 농도의 감소시 IL-6 농도를 측정하는 빈도를 증가시키는 단계를 더 포함한다. 예를 들면, IL-6 측정의 빈도는 1일 1회, 매 12, 8, 6 또는 4 시간 1회로 증가될 수 있다. 패혈증 발생의 결정에 이어서 적절한 의료 개입이 즉시 뒤따를 수 있다.

[0024] 또한, 본 명세서에는 피험자의 의학적 병태를 특성화하는 방법이 기재되며, 상기 방법은 피험자로부터의 하나 이상의 생물학적 마커 및 하나 이상의 생리학적 매개변수를 포함하는 피험자 데이터의 제1 세트를 얻는 단계; 상기 얻은 피험자 데이터의 제1 세트를 사용하여 피험자의 의학적 병태의 확률을 결정하는 단계; 의학적 병태의 확률로부터 피험자 데이터의 제2 세트를 선택하는 단계; 및 상기 피험자로부터 피험자 데이터의 제2 세트를 얻음으로써 상기 피험자의 의학적 병태를 특성화하는 단계를 포함한다.

[0025] 또 다른 양태에서, 본 명세서에는 피험자의 임상적 병태의 주기성을 특성화하는 방법이 개시되며, 상기 방법은

임상적으로 관련 있는 병태에 대한 바이오마커 세트를 확인하는 단계; 상기 세트 내 하나 이상의 바이오마커에 해당하는 종적 피험자 데이터를 얻어서 피험자 데이터의 트렌드를 얻는 단계; 상기 트렌드를 분석하여 상기 하나 이상의 바이오마커의 주기적 변화를 확인하는 단계; 상기 트렌드의 주기적 변화의 피크 측정치의 값을 측정하는 단계; 및 피크의 값을 특성화함으로써 임상적으로 관련 있는 병태의 주기성을 특성화하는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 분석 단계는 ARIMA 모델을 전개하여 기초 모델에서 차분 래그(differencing lag)를 결정하는 단계를 포함한다. 차분 래그는 상기 트렌드를 탈트렌드화(de-trend)하고, 정상 트렌드(stationary trend)를 설정하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 분석 단계는 자기 상관 함수를 계산하는 단계를 포함하고, 측정 단계는 자기 상관 함수 내 통계학적으로 유의적인 피크를 확인하는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 분석 단계는 스펙트럼 밀도를 계산하는 단계를 포함하고, 상기 스펙트럼 밀도의 계산 단계는 고속 푸리에 변환(Fast Fourier Transform)을 이용하여 수행된다. 측정 단계는 최대 스펙트럼 밀도 주파수의 파워 스펙트럼을 확인하는 단계를 포함한다.

[0026] 본 명세서에 기재된 양태에서, 요법에 대한 피험자 반응을 모니터링하는 방법은 임상적으로 관련 있는 병태에 대한 바이오마커 세트 내 하나 이상의 바이오마커에 상응하는 종적 피험자 데이터를 얻어서 피험자 데이터의 트렌드를 얻는 단계로서, 상기 피험자 데이터는 요법을 받고 있는 피험자로부터 얻는 것인 단계; 상기 트렌드의 주기성을 모니터링하는 단계; 및 상기 주기성을 피험자가 받고 있는 요법에 대한 반응에 대응시키는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 상기 요법은 주기적 투약 섭생이다. 일부 경우에서, 상기 요법에 대한 반응은 트렌드의 피크 레벨의 시간 의존적 거동을 특징으로 한다. 일부 경우에서, 시간 의존적 거동은 실질적으로 일정하다. 다른 경우에서, 시간 의존적 거동은 선형적으로 변화한다. 또 다른 경우에서, 시간 의존적 거동은 지수적으로 변화한다.

[0027] 한 가지 양태에서, 본 명세서에는 치료제에 노출된 환자의 임상적으로 관련된 부차 집단의 출현을 특성화하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 상기 치료제에 대한 대용 마커(surrogate marker)로서 작용하는 혈액 샘플 내 바이오마커의 세트를 확인하는 단계; 상기 치료제에 노출된 환자의 군으로부터 상기 바이오마커의 세트를 종적으로 측정하는 단계; 상기 환자의 군으로부터 상기 바이오마커의 세트의 측정치의 다변수 클러스터링 공간 내 개별 클러스터를 확인하는 단계; 상기 개별 클러스터의 분리율을 결정하고, 통계학적 방식으로 상기 개별 클러스터 간의 거리를 측정하는 단계; 상기 환자의 군으로부터의 환자 정보를 얻어서 임상적으로 관련 있는 부차 집단 내 환자를 분류하는 단계; 및 상기 임상적으로 관련 있는 부차 집단에 대해 상기 개별 클러스터를 비교하여 상기 개별 클러스터의 민감성 및 특이성을 특성화함으로써 상기 임상적으로 관련 있는 부차 집단을 예측하는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 상기 방법은 개별 클러스터의 출현의 특성화를 개선하도록 환경 설정된 바이오마커의 제2 세트를 확인하여 임상적으로 관련 있는 부차 집단을 예측하는 단계를 더 포함한다. 일부 경우에서, 상기 치료제에 노출된 상기 환자의 군이 임상 시험 참여자이다. 일부 경우에서, 상기 임상 시험은 용량 범위 결정 시험(dose ranging trial)이다. 일부 경우에서, 상기 임상 시험은 적응 임상 시험의 일부이다. 상기 적응 임상 시험은 최적 투약 섭생(optimal dosing regimen)을 특성화하도록 설계될 수 있거나, 또는 최적의 관해자 집단(otimal responser population)을 특성화하도록 설계될 수 있다. 일부 경우에서, 거리 측정 단계는 개별 클러스터 센트로이드(centroid) 간의 마할라노비스(Mahalanobis) 거리를 측정하는 단계를 포함한다. 다른 경우에서, 거리 측정 단계는 개별 클러스터 간의 최근접이웃(nearest-neighbor) 거리를 측정하는 단계를 포함한다. 또 다른 경우에서, 거리 측정 단계는 개별 클러스터 간의 유클리드(Euclidean) 거리 측정치를 측정하는 단계를 포함한다. 일부 경우에서, 거리 측정 단계는 개별 클러스터 간의 맨하탄(Manhattan) 거리 측정치를 측정하는 단계를 포함한다.

[0028] **참고문헌 인용**

[0029] 본 명세서에서 언급된 모든 공보 및 특허 출원은, 각각의 개별 공보 또는 특허 출원이 구체적이고 개별적으로 참고 인용되어 있는 바와 동일한 정도로 본 명세서에서 참고 인용되어 있다.

[0030] **도면의 간단한 설명**

[0031] 본 발명의 많은 양태는 첨부된 청구 범위에 구체적으로 설명되어 있다. 본 발명의 양태 및 이점은 본 발명의 많은 원리를 이용하는 예시적인 구체예를 설명하는 하기 상세한 설명과 하기 첨부 도면을 참고로 이해가 보다 용이할 것이다:

[0032] 도 1은 마할라노비스 거리 방법 및 대표적인 타원의 일반 도해를 나타낸다. 상기 도면은 또한 마할라노비스 거리 수학식을 포함한다.

[0033] 도 2는 임상 결과의 클러스터 분석의 결과의 예를 나타낸다.

[0034] 도 3은 피험자의 임상 결과를 평가하고, 여기에 확률을 부여하는 예시적인 방법을 설명하는 흐름도이다.

[0035] 도 4는 예시적인 확률 공간 기하 도면을 예시한다.

[0036] 도 5는 확률 공간 내 피험자의 데이터의 궤적을 예시한다.

[0037] 도 6은 피험자의 임상 결과를 평가하도록 사용자에게 알리는 예시적인 방법을 설명하는 흐름도이다.

[0038] 도 7은 임상 결과의 확률 공간에 대한 법칙을 설정하는 방법을 설명한다.

[0039] 도 8은 확률 공간에 대한 법칙의 그래프도를 예시한다.

[0040] 도 9는 피험자의 임상 결과를 평가하도록 사용자에게 알리는 예시적인 방법을 설명하는 흐름도이다.

[0041] 도 10은 의학적 데이터의 전달 및 처리를 위한 서버를 포함하는 예시적인 시스템을 설명하는 흐름도이다.

[0042] 도 11은 피험자 데이터를 실시간 획득하고, 정보 또는 데이터를 생리학적으로 관련 있는 상황 정보로 전환시킬 수 있는 서버 또는 시스템으로의 실시간 정보 전달하는 본 발명의 시스템의 예시적인 구체예를 나타낸다.

[0043] 도 12는 건강 관리 운영 시스템이 데이터 인프라, 모델 및 알고리즘과, 소프트웨어 어플리케이션을 포함하는, 본 발명의 예시적인 시스템을 나타낸다.

[0044] 도 13은 의학적 병태의 관련된 일부 유형인 바이오마커의 온톨로지를 포함하는 예시적인 데이터베이스를 나타낸다.

[0045] 도 14는 중앙 운영 체계가 데이터 인프라 및 피험자 데이터를 얻기 위한 모니터링 장치에 접근하는, 본 발명의 건강 관리 운영 체계의 예시적인 체계를 나타낸다.

[0046] 도 15는 분석 데이터베이스가 판독기로부터의 데이터를 함유하는 데이터베이스, 카트리지 데이터베이스, 과거 데이터베이스, 환자가 입력한 데이터를 함유할 수 있는 환자 데이터베이스 및 고객 데이터베이스로부터의 정보를 수용할 수 있는, 본 발명의 예시적인 시스템을 설명한다.

[0047] 도 16은 전립선암 개별 임상 결과를 나타내는 확률 공간 내 두 피험자의 예시적인 궤적을 나타낸다.

[0048] 도 17은 패혈증이 발달한 피험자의 임상 결과를 나타내는 확률 공간 내 두 피험자의 예시적인 궤적을 나타낸다.

[0049] 도 18은 인슐린 감작화제를 사용하는 당뇨병 피험자의 의학적 병태를 나타내는 확률 공간 내 두 피험자의 예시적인 궤적을 나타낸다.

[0050] 도 19는 확률 공간 내 피험자 데이터의 궤적을 이차원으로 도식적으로 나타내는 방법을 예시한다.

[0051] 도 20은 확률 공간 내 피험자 데이터의 궤적과 개별 임상 결과를 한정하기 위한 데이터의 위치를 이차원으로 도식적으로 나타내는 방법을 예시한다.

[0052] 도 21은 2-집단 임상 디자인의 몬테 카를로 시뮬레이션의 클러스터 분석에 기초한 역학적 부차 집단 출현을 설명한다.

[0053] 도 22는 클러스터 호출 통계치 대 클러스터의 가수(假數)의 도면을 나타낸다.

[0054] 도 23은 임상 연구의 종점에서의 용량의 함수로서 마커 공간의 구분을 가진 임상 효과의 마커를 나타낸다.

[0055] 도 24는 두 개의 1형 바이오마커의 계절성을 나타내는 환자 데이터를 경시적으로 나타낸다.

[0056] 도 25는 바이오마커 값의 시계열 대 화학요법 전달의 시간을 나타낸다.

[0057] 도 26은 경시적으로 측정한 혈중 피로겐 레벨 및/또는 스파이크 발생 시간으로부터 컴퓨터화된 매개변수 간 관계를 나타낸다.

[0058] 도 27은 IL-1 베타 농도 대 시점 수이다.

[0059] 도 28은 IL 1-베타 대 시점 수에 대한 샘플 대 샘플 배수 변화이다.

[0060] 도 29는 IL-6 농도 대 시점 수이며, 환자 4는 패혈증이 생겼다.

[0061] 도 30은 IL-6 대 시점 수에 대한 샘플 대 샘플 배수 변화이며, 환자 4는 패혈증이 생겼다.

[0062] 도 31은 TNF-알파 농도 대 시점 수이다.

[0063] 도 32는 TNF-알파 대 시점 수에 대한 샘플 대 샘플 배수 변화이다.

[0064] 도 33은 발열 스파이크를 가지며 마커가 감소하지 않은 환자 5에 대한 잔차 산점도를 나타낸다.

[0065] 도 34는 발열 스파이크 직전에 IL-6 증가와 함께 단백질-C 감소를 나타내는 환자 4 데이터 점을 나타낸다.

[0066] 도 35는 Th1 대 Th2 전환과 각각 표현형을 나타내는 시토킨의 개략도이다.

[0067] 도 36 및 도 37은 상기 시스템이 제곱 마할라노비스 거리 방정식 및 베이지안 확률(Bayesian Proability)을 사용하여 패혈증을 예상하는 방정식을 사용하는 것을 설명한다.

[0068] 도 38은 패혈증 시험에서 환자에 대한 복수의 마커 단백질의 시간에 대한 그래프를 나타낸다.

[0069] 도 39는 동일 환자에게서의 두 가지 특정 마커(단백질 C 및 C-반응성 단백질)의 이변수 시간 경과를 설명한다.

[0070] **발명의 상세한 설명**

[0071] 한 가지 구체예에서, 피험자의 임상 결과의 확률을 특성화하는 방법이 본 명세서에서 제공된다. 상기 방법은 (a) 각각 하나 이상의 생물학적 마커의 통계학적 분포를 특징으로 하는 개별 임상 결과의 세트에 의해 정의되는 확률 공간을 구축하는 단계; (b) 상기 하나 이상의 생물학적 마커에 해당하는 피험자 데이터를 얻는 단계; 및 (c) 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산함으로써 상기 피험자의 임상 결과의 확률을 특성화하는 단계를 포함한다.

[0072] 본 발명을 실시함에 있어서, 일반적으로 소정의 임상 결과와 관련 있는 생물학적 마커(또한 본 명세서에서 바이오마커라고도 함)의 세트를 이용한다. 수학 계산의 신뢰도와 정확도를 개선하기 위하여, 바이오마커는, 예를 들면 질환 또는 의료 절차에 있는 지, 임상 결과에 대한 데이터로부터의 다변수 통계에 기초하여 선택된다. 일부 구체예에서, 판별식 분석을 수행하여 특정 의료 임상 결과에 관하여 가장 관련이 있는 바이오마커를 결정한다.

[0073] 한 가지 양태에서, 본 명세서에는 의료 개입을 요구하는 의학적 병태의 발생을 예측하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 (a) 피험자에게 존재하는 바이오마커의 제1 세트의 농도를 측정하고, 소정의 빈도로 상기 피험자의 하나 이상의 생리학적 지시자를 측정하는 단계로서, 상기 바이오마커의 제1 세트는 상기 의학적 병태를 예측할 수 있을 것으로 추정되는 것인 단계; (b) 단계 (a)에서의 농도 측정치에 기초하여, 상기 제1 세트로부터, 상기 의학적 병태의 발생과 보다 상관 있는 바이오마커의 서브세트 및/또는 상기 바이오마커의 측정치의 새로운 빈도를 생성하는 단계; 및 (c) 단계 (b)의 서브세트의 농도를 측정하고/하거나 하나 이상의 바이오마커의 측정치의 새로운 빈도를 추적함으로써 의학적 병태의 발생을 예측하는 단계를 포함한다.

[0074] 특이적인 의학적 병태에 대한, 때때로 의학적 결과라고 하는, 복수의 개별 임상 결과는 기하학적 방식으로 도시된다. 바이오마커의 값의 세트는 각각의 임상 결과의 가장 대표적인 것으로 선택한다. 본 명세서에 기재된 수학 방법을 이용하여, 각각의 개별 임상 결과에 대한 분류 배정의 확률이 관찰된 바이오마커의 값의 임의의 세트에 배정될 수 있다. 그 다음, 확률 공간은 복수의 개별 임상 결과에 의해 한정된 기하 공간 내에서 관찰된 생물학적 마커의 값의 임의의 세트의 확률을 도시함으로써 구축될 수 있다.

[0075] **모델 빌딩**

[0076] 일부 경우에서, 수학 모델링은 시스템의 동적 상태를 설명한다. 일부 경우에서, 상기 모델은 결과 매개변수, 바이오마커 및 약물 농도 등을 경시적으로 나타내는 방정식의 시스템을 사용한다. 그러한 방정식은 폐쇄형으로 해를 구하여 알고리즘 공식을 얻기에 충분히 간단할 수 있다. 그러나, 일부 경우에서, 사람 질환의 모델은 간단한 폐쇄형 해를 구하기에는 너무나 복잡할 수 있다. 일부 경우에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 해는 예측 바이오시뮬레이션으로도 알려진, 시간에 대한 전방 사영 수치해일 수 있다.

[0077] 클러스터 분석의 목적은, 각각의 클러스터가 클러스터링 변수에 관하여 가능한 한 동질성이 되도록 관측치를 클러스터로 그루핑하는 것이다. 임의의 편리한 클러스터링 알고리즘을 사용하여 인식된 바이오마커에 기초한 임상 결과의 개별 세트를 정의할 수 있다. 판별 함수 분석 이외에도, 많은 그러한 알고리즘, 예컨대 "단일 연결법", "완전 연결법", "K 평균", "워드법" 또는 "센트로이드법"이 있다. 추가로, "의사 결정 트리(Decision Tree)"를 사용하여 확인할 수 있다. 이러한 알고리즘은 당업자에게 널리 알려져 있으며, SAS 및 SPSS와 같은 표준 통계 패키지로 이용 가능하다. 클러스터링 알고리즘은 유사한 대상을 함께 그루핑하고, 유사하지 않은 대상을 별개의

군으로 유지시킨다.

[0078] 샘플 집단 내 유사한 피험자의 분류를 확인하기 위한 다변수 통계를 또한 적절한 모델을 빌딩하는 데 적용할 수 있다. 현재 사용되고 있는 기술은, 한정하는 것은 아니지만, 판별 함수 분석(DFA), 계층적 클러스터링 분석, 인자 분석(기초 모델 또는 관계를 가정함), 자기 조직화 맵(SOM), 서포트 벡터 머신(SVM) 및 신경 회로 망을 포함한다. 각각은 적응 임상 시험을 보다 완전하게 관리하기 위하여, 피험자가 동일 부류의 구성원인, 다변수 기술자 벡터를 사용하는 패턴 인식 기술이다.

[0079] 모델 매개변수 공간을 추정하는 다른 기술은 몇 가지 종래 기술, 예컨대 그래픽 방법 및 구배 기초 비선형 최적화(Mendes and Kell, 1998)를 포함한다. 그래픽 방법은 선형 회귀 문제로 전환될 수 있는 문제에 통상적으로 적용되며, 일반적으로 이들이 각 단계에서 사람의 개입을 요구할 때 학습하는 닫힌 루프로 처리할 수 없다. 구배 기초 비선형 최적화 방법은 그러한 제한을 갖지 않지만, 매개변수 추정에 관한 오차 함수에 대한 정보를 요구한다. 그 자체로, 이것은 흔히 국부적 최소점으로 수렴한다. 유전자 알고리즘, 진화 프로그램, 유전자 프로그램 및 이의 변형을 포함하는 진화 알고리즘(Back et al., 1997; McKay et al., 1997; Edwards et al., 1998)을 적용하여 이러한 한계를 극복하였다.

[0080] 일부 경우에서, 생물학적 시스템의 역학을 최상으로 고려하기 위하여, 상기 논의된 방정식 시스템은 고정된 시간 세그먼트에 걸쳐서 생물학적 실체의 변화율을 계산하는 상미분 방정식으로 구성될 수 있다. 정량화는 분석 순간에서의 시스템 상태의 함수이며, 변화율을 반영할 수도 있는 시스템 내 다른 모든 실체에 대한 항을 포함한다.

[0081] 많은 경우에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 관심 대상의 생물학적 실체는, 한정하는 것은 아니지만, 혈중 단백질을 포함하는 혈액에서 찾을 수 있다. 모델링 공간에서, 각 생물학적 실체의 시간 변화율은 미분계수라고 하며, 시간 도메인에서 생물학적 실체의 농도 곡선의 순간 기울기로서 정량화된다.

[0082] 각각의 선택된 샘플링 시점에서의 임의의 선택된 표적 생물학적 실체의 값을 계산할 수 있을 뿐만 아니라, 샘플링 공간에서 실체 마다에 대한 변화율을 계산할 수 있다. 이는, 한정하는 것은 아니지만, 단위 시간 당 농도 변화를 포함하는, 단위 내 미분계수에 대한 생물학적 실체 당 점추정을 결과할 수 있다.

[0083] 일부 경우에서, 한 가지 방법은 1차, 2차 및 고차 미분계수를 추정하기 위하여 최종 K 관측치를 통한 K 점 모델 적합 회귀 방정식을 따른 두 개의 점 기울기를 이용하 수 있으며, 예를 들면 다음과 같다:

[0084] dP(t)/dt = f(P(t), 기타 단백질, 세포 유형 등, 모델 매개변수)

[0085] 상기 식에서, P(t)는 시간의 함수로서 소정의 단백질의 농도이다. 그리고, 상기 식에서 f는 제2 시그널, 세포 수 등을 포함하는, 특이적인 단백질 농도 곡선에 영향을 주는 P(t) 및 실체의 함수이다. 그리고, 상기 식에서 모델 매개변수는, 예를 들면 생성률 및 소거율을 포함하는 그러한 관계를 정량화하는 방정식에서의 계수이다. 시스템은 선형이거나 비선형일 수 있다.

[0086] 상기 메커니즘의 대안의 구체예는 P(t)가 단백질 벡터 $\Pi(t) = [P_1(t), P_2(t), \cdots P_N(t)]$인 실체의 시스템이고, 식 중에서 N은 샘플에 대해 선택된 단백질의 수이며, f(P, 등)은 행렬 $M(\Pi(t); \beta(\Pi(t))$이다. 시스템 매개변수는 $\beta(\Pi(t))$로서 벡터가 된다.

[0087] 예를 들면, 벡터 $\Pi(t)$의 각각의 $P_j(t)$의 소거율이 이 벡터형에서 점유된다. $\beta(\Pi(t))$는 행렬 M의 함수 계수를 특성화한다. 상기 시스템은 β가 $\Pi(t)$ 또는 시간에 의존하지 않을 때 선형이다. 상기 시스템은 β가 t에 의존할 때 선형이고, 매개변수적으로 시간 의존적이며, 시간에 따라 선형적으로 변한다.

[0088] 다른 예에서, 상기 시스템은 소거율이 시간에 따라 변하고, 시간에 맞춰 상향 조절 또는 하향 조절을 나타낼 수 있을 때 비선형이다. 상기 시스템은, 한정하는 것은 아니지만, 하기 벡터 방정식으로 표시된다:

[0089] $d\Pi(t)/dt = M(\Pi(t); \beta(\Pi(t))* \Pi(t)$

[0090] 또 다른 예에서, 생물학적 시스템의 동적 상태는 예시적인 바이오시뮬레이션 시스템에서 포착되는 특이성 레벨을 가진다. 시스템 내 모든 실체는 통상적으로 다른 실체의 작은 부분 집합에 영향을 미친다. 예를 들면, 단백질 2는 활성화된 효과인자 세포 상의 세포 표면 수용체에 결합함으로써 단백질 1의 생성률을 변경한다. 단백질 2의 농도는 단백질 1의 생성률을 변경한다. 제3의 단백질이 단백질 2의 생성에 영향을 미치는 경우, 단백질 1의 생성률은 단백질 2의 생성 레벨에 간접적으로 의존한다.

[0091] 이 바이오시뮬레이션에서 상기 예를 최상으로 나타내는 방정식은 다음과 같다:

[0092] $dP_1/dt = \beta_{12}P_2(t)$

[0093] $dP_2/dt = -\beta_{22}P_2(t) + \beta_{23}P_3(t)$

[0094] $dP_3/dt = 0$

[0095] 이러한 예시적인 방정식에서, 단백질 3의 농도는 일정하고, 단백질 1 생성률은 $\beta_{12} > 0$에 의해 인자화된, 단백질 2 레벨의 증가하는 함수이다. 또한, 단백질 2의 레벨은, 단백질 2가 이 경우에서 인자 $\beta_{22} >0$와 인자 $\beta_{23} >0$으로 기술되는, 생성시 $P_3(t)$의 효과에 의해서 비례적으로 소거되고, 벡터(β_{12}, β_{22}, β_{23})에 의해 매개변수화되는 함수율이다. 임의의 삼중항 벡터를 일반적인 경우에서 사용하여 단백질 1 및 2에 대한 시간에서의 궤적의 임의의 패밀리를 발생할 수 있다. 단백질 3은 이 모델에서 불변인데, 그 이유는 이의 미분계수가 0으로 있기 때문이다.

[0096] 모니터링 주기에서의 각각의 시점에서 단백질 1 및 3을 측정함으로써, $P_1(t)$ 및 $P_3(t)$에 대한 값고, dP_1/dt 및 dP_3/dt에 대한 추정치를 얻는다. 그 다음, $P_2(t)$의 해를 구하고, 상기 해 세트를 잘 정의된 대수 방정식에 의해 정의된 매개변수 벡터(β^*_{12}, β^*_{22}, β^*_{23})으로 제한한다. $P_2(t)$와 dP_2/dt 둘 다의 추정치는 샘플로부터 유도된 바와 같은 점추정에 기초한 제한된 시스템의 상태를 유도한다. 이것은 모델 궤적이 다음 샘플 점에 있을 가능성이 큰 경우에 시간에 대하여 전방 사영될 수 있게 하고, 동적 피드백 자기보정 시스템에서 필요에 따라서 모델 매개변수의 재조정을 할 수 있게 한다.

[0097] 자기 보정 메커니즘 및 피드백 시스템은 주기적으로 샘플링된 측정 공간에서 수행될 수 있으며, 그 모델 개량 및 재매개변수화는 각각의 샘플 간격에서 일어날 수 있다. 이 자기 보정 방법의 각각의 적용 후, 허용 가능한 매개변수 벡터의 공간은 예측 궤적 내에서 전방 사영되는 환자 특이적 벡터로 수렴하기 시작해야 한다.

[0098] 예측 단백질 프로파일의 종적 샘플링에 기초하여 환자 부차 집단을 역학적으로 특성화하는 시스템은 화합물이 예상대로 표적에 작용하는 지 연구 과학자가 확인할 수 있도록 1형 바이오마커로서 그 정보를 사용할 수 있다. 그 화합물에 대한 작용 메커니즘도 예상대로 작용하는 지에 대해서 조사될 수 있다. 부차 집단의 동적 출현의 특성화는 그 거동 및 이들이 나타내는 단백질 프로파일에 기초한다.

[0099] 일례에서, 한 집단을 테스트 화합물로 처리하는 반면에, 다른 집단은 미처리 대조군이다. 처리된 집단의 단백질 프로파일이 화합물의 작용 메커니즘에 적용되는 바의 기초 가설에 따라 거동한다면, 상기 단백질 프로파일은 복합 패턴으로서 1형 바이오마커로 작용할 것이다. 그 집단 내 개체가 단백질 프로파일의 방향과 속도에서 상당한 분산을 나타낸다면, 보다 느린 집단 구성원의 용량 조절이 일어날 수 있으며, 시험 프로토콜은 이에 따라 변경될 수 있다.

[0100] 여러 가지 통계 분석을, 확률 공간 또는 모델을 빌딩하는 데 적용할 수 있다. 도 1은 이차원(다변수) 공간 내 마할라노비스 거리에 의해 측정된 바와 같은 유사성의 예시적인 특성화를 나타낸다. 판별 함수 분석의 결과는 통상적으로 분석 데이터 세트 내 모든 피험자에 대한 마할라노비스 거리이다. 이 방식 또는 유사한 방식으로 판별 분석을 실행하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 이 예에서, 두 개의 독립 변수(예를 들면, 바이오마커)로부터의 데이터를 각각에 대하여 도시한다. 분석 세트에서 각각의 환자는 그래프 상에서 단일 점으로 표시된다. 각각의 환자의 바이오마커 쌍 패턴과 데이터의 클러스터의 센트로이드 간 거리는 마할라노비스 거리로서 계산되며, 도 1에 타원형으로 표시되어 있는데, 상기 센트로이드는 관심 대상의 공간 내 모든 독립적인 측정치의 평균 섹터로서 통상적으로 정의될 수 있다. 임의의 특정 환자가 본 명세서에 도시된 클러스터에 속하는 확률은 클러스터의 센트로이드로부터의 거리에 반비례한다. 이 방식으로, 도 1의 도면 상의 마할라노비스 거리 타원은 독립 변수의 두 세트 간의 유사성의 측정치로서 사용된다. 이 방법은 또한 기초 클러스터화된 데이터에서 관찰되는 분산에 기초하여 특정 환자에 대한 분류 배정의 확률을 배정함으로써 적절한 거리 메트릭 내 노이즈를 고려한다. 따라서, 이 방법은 확률 공간 내 불확정성을 고려할 수 있다.

[0101] 통상의 클러스터화에서, 전형적으로 클러스터화하고자 하는 모든 대상 대 모든 다른 대상의 유사성을 열거하는 거리 행렬로부터 작업한다. 상기 프로세스는 당업자에게 공지되어 있는 바와 같은 거리 행렬의 생성으로 시작한다. 환자의 모든 쌍 중에서 거리의 삼각 행렬은 컴퓨터화해야 한다. 피험자 데이터 간의 각각의 거리는 측정된

바이오마커의 함수이다. 상기 함수는 합계 또는 가중 합계 형태를 취한다. 소정의 변수에 대한 거리는 결국 그 변수에 대한 개체 관측치 간의 거리의 합계이다. 이 합계는 또한 가중될 수 있다. 예를 들면, 피험자의 각각의 클러스터는 잠재적으로 개별 임상 결과를 나타낸다.

[0102] 거리 행렬 메트릭은 통계차, 예컨대 마할라노비스 거리, 유클리드 거리 및 맨하탄 거리를 계산하는 것을 포함할 수 있다. 상기 행렬은 통계학적으로 엄격한 방식으로 다차원 공간 내 두 개의 다변수 패턴의 유사상을 나타낸다. 이러한 거리에 기초하여, 개체는 클러스터에서 함께 그루핑된다.

[0103] 도 2는 개별 임상 결과를 한정하는 예시적인 클러스터링 방법을 나타낸다. 이 예에서, 센트로이드 방법을 이용하여 바이오마커 데이터 패턴의 다중 센트로이드를 결정하였다. 각각의 센트로이드는 측정된 바이오마커 정보에 기초하여 개별 임상 결과의 상이한 세트를 한정시키거나 또는 이에 속한다. 도 2에서, 의학적 병태의 바이오마커 패턴의 분류의 예는 부분 관해자 부류, 비관해자 부류, 완전 관해자 부류 및 약물 부작용 부류를 포함한다. 모든 데이터 점은 이것이 속하는 부류의 센트로이드에 관한다. 센트로이드는 부류의 가장 대표적인 점인 것으로 설정할 수 있다.

[0104] 거리 행렬을 구축하고, 개별 임상 결과를 바이오마커의 세트로 한정한 후, 확률 공간은 데이터의 분산-공분산을 고려하는 메트릭을 적용함으로써 다변수 분포(예를 들면, 클러스터)로부터 구축할 수 있다. 측정된 거리에 기초하여, 임의의 관찰된 바이오마커 패턴에 대한 부류 배정에 대한 확률을 계산한다. 임의의 얻어진 바이오마커 패턴에 대한 계산된 확률은 확률 공간을 정의한다.

[0105] 필요한 경우, 확률 측정은 베이지안 계산에 의해 수행한다. 부류 배정에 대한 확률을 계산하는 다른 방법은, 한정하는 것은 아니지만, 넬슨-알렌 추정법, 통상 최소 자승 추정법, 가중 최소 자승 추정법 및 최대 우도 추정법을 포함한다. 다른 방법은 의사 결정 트리 분석을 사용하고, 그 측정치로부터 상기 유도된 규칙의 최종 민감성 및 특이성을 결정하는 것이다.

[0106] 도 3은 의학적 병태를 평가하기 위한 수학 모델을 빌딩하는 본 발명의 예시적인 방법이다. 의학적 병태의 기존 병력을 기초하여, 사용자(예를 들면, 의사)는 관련 임상 결과 또는 결과들을 확인한다. 그 다음, 생리학, 화합물 또는 약물의 작용 방법 및/또는 탈표적 처치 효과를 이용하여 확률 공간의 경계를 한정하는 것을 돕는다.

[0107] 확률 공간의 그래프 예와 확률 공간의 경계를 한정하는 개별 임상 결과는 도 4에 나타낸다. 각각의 숫자는 상이한 임상 결과를 나타낸다.

[0108] 소정의 의학적 병태의 임상 결과에 가장 관련 있는 바이오마커를, 다변수 판별 분석을 사용하여 확인한다. 바이오마커의 세트로부터의 데이터를, 독립 데이터가 가장 밀접하게 상관되는 개별 임상 결과에 따라서 분류한다.

[0109] 데이터 세트를 클러스터 분석 및/또는 판별 함수 분석에 의해 분류하고, 임상 결과로서 확인한 후, 임상 결과의 센트로이드 위치를 결정한다. 각각의 기준 점 또는 독립 바이오마커 데이터 점에 대해서, 각각의 기준 임상 결과로의 분류 확률을 평가한다.

[0110] 개별 피험자로부터의 데이터가 하나 이상의 바이오마커에 상응하여 얻어지면, 그 데이터를 수학 모델에 입력하고, 확률 공간 내 이의 기하학적 위치를 결정한다. 그 다음 거리 메트릭을 사용하여 각각의 임상 결과를 참고하여 피험자 데이터의 위치를 결정한다. 바람직한 구체예에서, 거리 메트릭은 마할라노비스 거리이다. 피험자 데이터에 대해서, 상기 모델은 각각의 개별 임상 결과에 상응하는 거리 메트릭을 얻는다.

[0111] 통계 추정법을 이용하여 복수의 거리 메트릭을 피험자 데이터에 대한 복수의 확률로 전환시킨다. 복수의 확률의 각각의 확률은 개별 임상 결과에 해당한다. 한 가지 구체예에서, 통계 추정은 베이지안 추정이다. 복수의 확률은 도 4에 예시된 것과 같은 기하 확률 공간 내 피험자 데이터의 좌표로서 사용한다. 확률 공간 내 피험자 데이터의 위치는 피험자의 의학적 병태의 평가이다.

[0112] 규칙은 사용자(예를 들면, 의료 직원)가 확률 공간 내 임의의 점으로 배정할 수 있다. 상기 규칙은 사용자가 피험자의 현 의학적 병태를 이해하는 것을 안내할 수 있으며, 사용자가 작용 과정을 선택하는 것을 안내할 수 있다.

[0113] 본 명세서에 기재된 방법은 피험자의 관찰 동안 임의의 시점에서 수행할 수 있다. 피험자 데이터는 다양한 시점에서 얻을 수 있다. 그 다음, 확률 공간 내 피험자 데이터의 위치는 본 명세서에 기재된 수학법을 이용하여 계산할 수 있다. 확률 공간 내 피험자데이터의 위치를 얻고 계산하는 단계를 반복하여 확률 공간 내 궤적을 얻을 수 있으며, 상기 궤적은 평가된 임상 결과의 시계열을 가리킨다.

[0114] **궤적**

[0115] 의학적 병태가 진행함에 따라, 피험자는 통상적으로 의료 직원에 의해 모니터링된다. 모니터링은 일련의 테스트를 실행함으로써 수행될 수 있다. 테스트 방법 및 장치, 예컨대 현장 진료 미세유체 장치가 더욱 더 신뢰성 있고 접근 가능해지고 있기 때문에, 환자로부터의 데이터를 다중 시점에서 획득하고 처리할 수 있다. 얻은 데이터의 연속 구조는 흔히 시계열 또는 종적 데이터의 세트이지만, 특정한 시간 기준 없이 연속적으로 일어나는 변화를 반영하는 데이터일 수도 있다. 시스템은 시간 또는 시퀀스 값이 동일하게 간격을 둘 것을 요구하지 않는다. 사실, 시간 매개변수는 그 자체로 무작위 변수일 수 있다.

[0116] 일부 구체예에서, 피험자 데이터를 얻는 시계열은 적어도 6, 24, 48, 72 또는 96 시간이다. 다른 구체예에서, 시계열은 적어도 7, 30, 60, 90, 180 또는 그 이상의 일일 수 있다. 시계열은 또한 연속된 연(年)일 수 있다.

[0117] 종적 데이터는 의학적 병태 또는 치료의 진행에 관한 가치있는 식견을 제공한다. 그러나, 테스트되는 항목의 수가 증가함에 따라, 종적 데이터를 분석하는 복잡성이 증가한다. 이는 의학적 병태 또는 치료에 대한 관련 데이터를 이해하거나 결정하는 것을 매우 어렵게 할 수 있다.

[0118] 피험자로부터 획득한 종적 데이터는 의학적 병태를 평가하기 위하여 벡터 또는 궤적으로 그루핑될 수 있다. 벡터는 꼬리부가 초기 점이고, 머리부가 말기 점인 화살표로서 기하학적으로 정의될 수 있다. 벡터의 성분은 경도 및 위도와 같은 지형적 좌표 시스템에 관할 수 있다. 특정한 예를 들자면, 네비게이션은 대상의 위치를 찾아내고, 항공기 및 선박의 이동 방향을 결정하는 데 벡터를 광범위하게 사용한다.

[0119] 물리학 및 공학 분야가 아마도 벡터 분석의 가장 통상적인 사용자이고, 수학 연구의 많은 부분을 자극하였다. 기계 분야에서, 벡터 분석 대상은 위치, 속도, 방향 및 가속도를 비롯한 동작; 중력 중심; 관성의 모멘트; 마찰력, 응력 및 스트레인과 같은 힘; 전자기장 및 중력장의 방정식을 포함한다.

[0120] 위치의 시간 변화율인 속도는 속력(벡터 길이)과 방향(벡터 방향)의 조합이다. 가속도는 다른 통상의 벡터량이며, 속도의 시간 변화율이다. 속도와 가속도는 벡터 분석을 통하여 얻는데, 이는 벡터의 성질 및/또는 거동의 수학적 계산이다.

[0121] 의학적 병태에 관한 종적 피험자 데이터의 벡터 분석은 의학적 병태를 이해하고, 개별 임상 결과를 통계학적으로 결정하는 데 사용될 수 있다.

[0122] 예를 들면, 개체의 정상 상태는 개체에 대한 바이오마커 데이터를 도시함으로써 관찰할 수 있다. 안정한 정상 상태는 그래프의 한 부분에 위치될 것이다.

[0123] 개체의 정상 상태는 약제의 투여 또는 의학적 병태의 변화에 의해 방해될 수 있다. 투여되는 약제의 효과 하에, 개체의 정상 상태는 불안정하게 되고, 그래프 내의 이의 원 위치로부터 그래프 내의 새로운 위치로 이동할 것이다. 약제의 투여가 중지되거나, 약제의 효과가 끝나면, 개체의 정상 상태는 다시 방해를 받게 되어, 그래프 내의 정상 상태의 다른 이동을 초래하게 될 것이다. 약제의 투여가 중지되거나, 약제의 효과가 끝나면, 개체의 정상 상태는 약제가 투여되기 전의 그래프 내 이의 원치로 복귀하거나, 또는 1차 약제 투약 전 위치 및 2차 약제 투약에 따른 위치와 상이한 새로운 또는 제3의 위치로 이동할 수 있다.

[0124] 일부 경우에서, 바이오마커 값은 매우 빠르게 변할 수 있어서, 표준 샘플링(예컨대, 랩 테스트)에서 값의 큰 변화를 놓칠 수 있다. 일례에서, 패혈증은 환자가 약제를 사용하거나 또는 약제 임상 시험의 구성원인 경우 매우 빠르게 일어날 수 있다. 환자의 의학적 병태에 관한, 여러 차례의 초기 단서는 보이지 않는데, 현 테스트 과정이 충분히 신속하게 일어나지 않기 때문이다. 또한, 현 테스트 과정은 단기간 안에서 융통성이 없어서, 단기간(예를 들면, 4 시간) 내에 환자가 상이한 바이오마커 값 또는 생리학적 매개변수에 대해 테스트할 필요가 있는 경우, 종종 테스트 결과를 수용하기가 가능하지 않다.

[0125] 바이오마커 값의 큰 변화는 단지 하나의 샘플 희석 레벨을 사용하는 통상의 랩 방법이 장치 범위로 인하여 분석물을 측정할 수 없도록 일어날 수 있다. 흔히, 범위를 연장하는 다중 희석 범위를 사용하는 보다 정교한 랩 방법도 바이오마커 값 내 상당한 변화(예를 들면, 1000 배 이상)로 압도될 수 있다. 희석을 반복하여 적절한 범위를 얻는다면, 많은 경우에서 분석 결과를 얻기 전까지 24 시간이 경과할 수 있다. 기재된 바와 같이, 본 발명의 시스템 또는 방법은 실시간 방식으로 결과를 보고할 수 있으며, 따라서 의료 직원은 얻은 바이오마커 값으로부터 필요에 따라서 의료 행위 과정을 변경할 수 있게 된다. 예를 들면, 분석 간 분석물의 증가가 100 배, 200 배, 500 배, 1000 배, 10,000 배 또는 심지어 그 이상 증가하면, 분석물의 측정 빈도를 변경하는 것 이외에 다음 샘플에 사용되는 희석 레벨을 (예를 들면, 100, 200, 500, 1000, 10,000 배 이상) 증가시킬 수 있다.

[0126] 본 발명의 양태에서, 피험자의 패혈증 발달을 모니터링하는 방법은 (1) 상기 피험자의 체온, (2) 상기 피험자의 단백질 C 농도, (3) 상기 피험자의 인터루킨 6(IL-6) 농도 중에서 선택되는 2 이상의 매개변수를 다회 측정하여 온도의 트렌드, 단백질 C 트렌드 및/또는 IL-6 트렌드를 얻는 단계를 포함하며, 정상 체온 이상의 증가, 단백질 C 농도의 감소 및/또는 IL-6 농도의 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낸다. 단백질 C의 감소와, 이에 따른 IL-6의 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낼 수 있다. 단백질 C의 감소와, 이에 따른 IL-6의 증가 및 정상 체온 이상의 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낼 수 있다. 일부 경우에서, 상기 피험자에게서 IL-6 농도의 적어도 약 10 배, 100 배, 200 배, 500 배, 1000 배, 10,000 배, 500,000 배 이상 증가는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낸다. 또 다른 경우에서, 상기 피험자에게서 단백질 C 농도의 적어도 약 10 배, 100 배, 200 배, 500 배 또는 1000 배 이상 감소는 상기 피험자에서의 패혈증 발생을 나타낸다.

[0127] 일례에서, 가정에서 화학요법 후 유의적인 이벤트가 환자에게 일어나지 않는다면, 분석물의 측정 빈도를 줄일 수 있다. 일부 경우에서, 상기 시스템은 앞선 결과에 기초하여 사용자가 적절한 행위를 할 수 있게 한다.

[0128] 일부 경우에서, 본 명세서에 기재된 방법 및 시스템은 수 일 정도로 작은 시간 프레임을 통하여 피험자의 건강 상태 또는 의학적 병태를 모니터링할 수 있게 한다. 예를 들면, 질환 과정의 발전 및 병리생리학, 요법에 대한 관해 및 약물에 노출시 뜻밖의 부작용의 가능한 발생은 혈액을 종적으로 샘플링함으로써 모니터링할 수 있다. 이러한 샘플로부터 핵심 순환 바이오마커의 프로파일을 입증할 수 있다. 특이적인 바이오마커는, 예를 들면, 한정하는 것은 아니지만 질환 과정 및 이의 분자 병리생리학의 지식, 소정의 화합물의 작용 메커니즘 및 이의 관찰된 효과 프로파일에 기초하여 선택될 수 있다.

[0129] 앞서 기재된 것과 유사한 종적 데이터의 운동의 도면은 도 5에 나타낸다. 각각의 시점(T = 0 내지 T = 9)에서, 데이터 점이 확률 공간에 도시되어 있다. 한 점에서 다음으로 연결된 선이 벡터이다.

[0130] 개체의 진단은 확률 공간 내 개체의 의학적 병태의 이동의 몇 가지 양태를 연구함으로써 도움이 될 수 있다. 그래프 상에서 이동함에 따른 경로의 방향(예를 들면, 각 및/또는 배향)과 이에 따른 의학적 병태는 소정의 임상 결과에 대한 진단, 예후 및 치료 결정에 도움이 될 수 있다. 그래프 상에서 의학적 병태의 이동의 속도와 가속도도 진단일 수 있다. 또한, 독립 시점에서의 개체의 의학적 병태의 위치는 그 자체로 진단일 수 있다.

[0131] 그래프 상에서 정상 상태의 이동의 방향 및/또는 속도가 진단이라고 하면, 정상 상태의 초기 이동의 방향 및/또는 속도를 사용하여 정상 상태의 결과적인 새로운 위치를 예측할 수 있는데, 특히 특정 제제(예를 들면, 약제)의 효과 하에서, 개체의 정상 상태가 안정화될 그래프 상의 단지 특정 수의 위치가 존재한다는 것이 입증되는 경우이다.

[0132] 그러나, 본 발명의 일부 양태에서, 피험자의 의학적 병태 평가의 진단과 예측은 자격이 있는 의료 직원에 의해 수행되며, 수학 모델은 교육 툴과 리소스를 제공한다.

[0133] 도 6은 수학 모델을 실시간으로 종적으로 적용하는 본 발명의 예시적인 방법이다. 관련 바이오마커 및 상이한 바이오마커 패턴에 해당하는 개별 임상 결과를 과거 데이터로부터 사전 결정한다. 그 다음, 데이터를 피험자로부터 얻고, 각각의 관련 바이오마커에 해당하는 데이터를 측정한다. 데이터는 현장 진료 미세유체 장치를 사용하여 피험자로부터 얻는 것이 바람직하지만, 임의의 방식으로 얻을 수 있다. 데이터를 얻는 각각의 시간에서 거리 메트릭(예를 들면, 마할라노비스 거리)은 과거 데이터의 클러스터 분석으로부터 얻은 각각의 센트로이드에 관하여 계산한다. 센트로이드는 과거 데이터로부터 결정된 개별 임상 결과를 나타낸다.

[0134] 경시적인 각각의 개별 데이터 세트에 대한 도 6의 흐름도에 따르는 바와 같이, 각각의 임상 결과에 속하는 데이터의 확률을 계산한다. 확률은 베이지안 추정법과 같은 통계학적 추정 절차를 사용하여 거리 메트릭으로부터 계산한다. 계산된 확률의 세트에 기초하여, 피험자 데이터의 각 시점의 위치를 확률 공간에 배정한다. 계산은 각 시점에 대하여 반복한다.

[0135] 그 다음, 궤적 또는 벡터를, 인접 시점을 연결함으로써 생성한다. 벡터의 거리, 방향, 속도 및 가속도를 계산할 수 있으며, 디스플레이 또는 리뷰를 위하여 도시할 수 있다. 사용자(예를 들면, 의사)가 그 데이터를 상당히 중요한 것으로 여긴다면, 그 사용자는 경보 또는 경고 시스템을 활성화시켜서 의학적 병태를 치료 또는 모니터링하기 위한 행위 과정을 변경시킬 수 있다. 행위 과정이 조정된 후, 피험자의 의학적 병태를 평가하는 단계를 반복하여 피험자의 궤적의 모니터링을 계속할 수 있다.

[0136] 도 7은 피험자의 의학적 병태를 평가하기 위한, 또는 평가시 경보 또는 조기 경고 시스템을 발생시키기 위한 본 발명의 예시적인 방법을 나타낸다. 피험자의 의학적 병태의 궤적과 상기 궤적에 해당하는 정보(예를 들면, 속도

또는 가속도)는 도 6에 예시된 방법과 같은 다변수 통계학적 계산 방법을 통하여 얻는다. 수학적 분석으로부터 얻은 정보를 분석하기 위하여, 자격이 있는 의료 직원(예를 들면, 의사)은 개별 피험자로부터의 바이오마커 패턴의 측정에 기초하여 경보 또는 경고 시스템을 활성화시키기 위한 항목을 설정할 수 있다.

[0137] 이 방법은 각각의 개별 사용자가 개별 사용자의 우선권에 따라서 이들이 적당하다고 여기는 항목의 값 및 세트를 정의할 수 있게 한다. 각각의 사용자 또는 의사가 각각의 의학적 병태를 상이한 관점으로 볼 수 있으며, 도 7의 예시적인 방법은 이러한 상이성을 고려한다는 것을 이해해야 한다.

[0138] 본 발명의 예시적인 방법은 진행선을 각각의 개별 임상 결과에 배정한다. 진행선은 피험자가 고려하지 않은 의학적 병태에 대한 상이한 임상 항목을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, 진행선은 개별 사용자, 예컨대 의료 직원에 의해 위치 설정되고, 결정된다. 사용자는 피험자 병력, 의학적 병태에 대한 과거 데이터 또는 개인 경험에 기초하여 진행선의 상이한 위치를 배정할 수 있다. 진행선으로서 설명되는 규칙을 가진 확률 공간의 예는 도 8에 예시되어 있다. 예를 들면, 피험자의 궤적이 도 8에 예시된 진행선 중 하나 안으로 간다면, 경보 또는 경고 시스템이 활성화되어 사용자 또는 피험자에게 통보할 수 있다. 다른 가능한 결과는, 한정하는 것은 아니지만, 의학적 데이터의 시스템 인쇄물, 정보를 디스플레이하는 사용자 인터페이스, 섬광등, 경고 시스템, 경보, 부저, 이메일, 전화 통신 및 페이저 시스템을 포함한다. 경고 시스템은 피험자의 현 의학적 병태를 평가할 뿐만 아니라, 사용자에게 해위 과정을 안내할 수 있다.

[0139] 궤적의 특징 중 하나 이상이 모델 사용자가 결정한 바와 같은 특정치를 넘는 경우, 경보 또는 경고 시스템이 활성화될 수 있다. 그 다음, 사용자는 피험자의 의학적 병태를 평가하기 위한 다음 행위 과정을 결정할 수 있다.

[0140] 본 발명의 구체예에서, 의료 직원 또는 피험자는 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 평가하거나 특성화할 때 의료 행위를 취할 필요가 있다는 통보를 받을 수 있다. 통보의 예는 경고 시스템, 경보, 부저, 이메일, 전화 통신 및 페이저 시스템을 포함한다.

[0141] 의료 직원은 피험자의 의학적 병태가 의료 직원이 부여한 규칙을 위반했다고 본 발명의 방법에 의해 통보될 때 의료 행위를 취할 수 있다. 의료 행위는, 한정하는 것은 아니지만, 환자에게 테스트를 더 받기를 요구하는 것, 투여된 치료제의 용량 변경, 치료제 투여, 치료제의 투여 종결, 요법 병용, 대안의 요법 실행, 환장게 투석 또는 심폐 장치 부착 및 진통제 투여를 포함한다. 일부 구체예에서, 피험자는 의료 행위를 취할 수 있다. 예를 들면, 당뇨병 피험자는 인슐린 투약을 투여할 수 있다.

[0142] 의료 행위를 취하거나 선택한 후, 선택된 행위의 결과를 특성화하기 위하여 결과 분석을 수행할 수 있다. 결과 분석은 피험자의 개별 임상 결과의 확률을 자동적으로 업데이트하게 할 수 있다.

[0143] 특정한 의학적 병태와 관련된 임의의 임상 결과, 성과 또는 행위는 개별 임상 결과로서 활용될 수 있다. 예를 들면, 개별 임상 결과는 포괄적, 예컨대 관해자, 비관해자, 부분 관해자 및 패혈증일 수 있거나, 또는 이들은 약물 역반응과 같은 보다 구체적일 수 있다. 또한, 개별 임상 결과는 후유증 또는 하류 임상 관련 이벤트 또는 결과일 수 있다. 피험자 데이터는 임의의 약리학적, 병리생리학적 또는 병태심리학적 임상 결과에 대해 얻을 수 있다. 피험자 데이터는 환자에 대한 개입이 행해지기 전의 제1 시간 간격 동안, 그리고 또한 환자에 대한 개입이 행해진 후의 제2 또는 그 이상의 시간 간격(들) 동안에 얻을 수 있다. 상기 개입은 약물(들) 및/또는 위약을 포함할 수 있다. 상기 개입은 특정한 의학적 병태의 발병의 고조된 위험에 영향을 미치는 성향을 가진 것으로 의심될 수 있다. 상기 개입은 특정한 의학적 병태의 발병의 고조된 위험을 감소시키는 성향을 가진 것으로 의심될 수 있다. 상기 특정한 의학적 병태는 원치 않는 부작용일 수 있다. 상기 개입은 약물을 투여하는 것을 포함할 수 있고, 상기 약물은 특정한 의학적 병태의 위험을 증가시키는 성향을 가지며, 상기 특정한 의학적 병태는 바람직하지 않은 부작용일 수 있다.

[0144] 의학적 병태는, 한정하는 것은 아니지만, 약리학적, 병리학적, 생리학적 및 심리학적 병태를 포함한다. 의학적 병태는, 예를 들면, 비정상, 고통, 질병, 이상, 불안, 원인, 질환, 장애, 병, 불편함, 병약, 병폐, 문제 또는 아픔을 포함할 수 있고, 양성 의학적 병태, 예를 들면 출산, 임신 및 지연 또는 반전 남성형 탈모를 포함한다. 특정한 의학적 병태는, 한정하는 것은 아니지만, 신경변성 장애, 생식 장애, 심혈관 장애, 자가면역 장애, 염증성 장애, 암, 박테리아 및 바이러스 감염, 당뇨병, 관절염 및 내분비 장애를 포함한다. 다른 질환은, 한정하는 것은 아니지만, 루푸스, 류마티스 관절염, 자궁내막증, 다발성 경화증, 졸중, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 프리온 병, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 허혈, 죽상 경화증, 심근경색의 위험, 고혈압, 폐고혈압, 울혈성 심부전, 혈전증, 당뇨병 I형 또는 II형, 폐암, 유방암, 결장암, 전립선암, 난소암, 췌장암, 뇌암, 고형종양, 흑색종, 지질 대사의 장애, HIV/AIDS, A형, B형 및 C형 간염을 비롯한 간염, 갑상선 질환, 이상 노화 및

임의의 기타 질환 또는 장애를 포함한다.

[0145] **생물학적 마커**

[0146] 본 발명에 따른, 바이오마커라고도 하는 생물학적 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 약물, 프로드러그, 약학적 제제, 약물 대사물, 바이오마커, 예컨대 발현된 단백질 및 세포 마커, 항체, 혈청 단백질, 콜레스테롤, 다당류, 핵산, 생물학적 분석물, 바이오마커, 유전자, 단백질 또는 호르몬, 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 분자 수준에서, 바이오마커는 폴리펩티드, 당단백질, 다당류, 지질, 핵산 및 이들의 조합일 수 있다.

[0147] 특정한 질환 또는 특정한 질환 단계와 연관있는 바이오마커가 특히 관심 대상이다. 그러한 바이오마커는, 한정하는 것은 아니지만, 자가면역 질환, 비만, 고혈압, 당뇨병, 신경 및/또는 근육 변성 질환, 심장 질환, 내분비 장애, 이들의 임의의 조합과 연관된 것들을 포함한다.

[0148] 심장, 간, 전립선, 폐, 신장, 골수, 혈액, 피부, 방광, 뇌, 근육, 신경, 그리고 상이한 유형의 암(악성 또는 비전이성), 자가면역 질환, 염증성 또는 퇴행성 질환과 같은 상이한 질환에 의해 영향을 받는 선택된 조직을 비롯한 체조직 중 하나 이상에 가지각색 풍부하게 존재하는 바이오마커도 관심 대상이다.

[0149] 또한, 미생물을 나타내는 분석물도 관심 대상이다. 예시적인 미생물은, 한정하는 것은 아니지만, 박테리아, 바이러스, 진균류 및 원생 동물을 포함한다. 또한, 피험자로부터 얻어지는 다른 바이오마커는 스타필로코쿠스 에피더미디스(*Staphylococcus epidermidis*), 대장균(*Escherichia coli*), 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSRA), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 스타필로코쿠스 호미니스(*Staphylococcus hominis*), 엔테로코쿠스 페칼리스(*Enterococcus faecalis*), 수도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스타필로코쿠스 카피티스(*Staphylococcus capitis*), 스타필로코쿠스 와르네리(*Staphylococcus warneri*), 클렙시엘라 뉴모니에(*Klebsiella pneumonia*), 헤모필루스 인플룬제(*Haemophilus influnzae*), 스타필로코쿠스 시뮬란스(*Staphylococcus simulans*), 스트렙토코쿠스 뉴모니에(*Streptococcus pneumonia*) 및 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)로 구성된 비한정적인 군 중에서 선택되는 혈액 매개 병원체를 포함한다.

[0150] 또한, 바이오마커는 임질(네이세리아 고로에에(*Neisseria gorrhoeae*)), 매독(트레포네아 팔리둠(*Treponena pallidum*)), 클라미디아(클라미다 트라코미티스(*Clamyda tracomitis*)), 비임균성 요도염(우레아플라슴 우레아리티쿰(*Ureaplasm urealyticum*)), 효모 감염(칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)), 연성하감(헤모필루스 두크레이이(*Haemophilus ducreyi*)), 질편모충증(트리코모나스 바기날리스(*Trichomonas vaginalis*)), 성기 헤르페스(HSV I형 및 II형), HIV I, HIV II 및 A, B, C, G형 간염, 뿐만 아니라 TTV에 의해 야기되는 간염 중에서 선택되는 다양한 성 매개 질환을 포함한다.

[0151] 바이오마커는, 한정하는 것은 아니지만, 수도모나스 에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 메티실린 내성 스타필로코쿠스 아우레우스(methicillin-resistant *Staphlococccus aureus*; MSRA), 클렙시엘라 뉴모니아(*Klebsiella pneumonia*), 헤모필리스 인플루엔제(*Haemophilis influenza*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphlococcus aureus*), 스테노트로포모나스 말토필리아(*Stenotrophomonas maltophilia*), 헤모필리스 파라인플루엔제(*Haemophilis parainfluenzae*), 대장균(*Escherichia coli*), 엔테로코쿠스 페칼리스(*Enterococcus faecalis*), 세라티아 마르체센스(*Serratia marcescens*), 헤모필리스 파라에몰리티쿠스(*Haemophilis parahaemolyticus*), 엔테로코쿠스 클로아체(*Enterococcus cloacae*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 모락시엘라 카타릴리스(*Moraxiella catarrhalis*), 스트렙토코쿠스 뉴모니에(*Streptococcus pneumonia*), 시트로박터 프레운디이(*Citrobacter freundii*), 엔테로코쿠스 페시움(*Enterococcus faecium*), 클렙셀라 옥시토카(*Klebsella oxytoca*), 수도모나스 플루오르센스(*Pseudomonas fluorscens*), 네이세리아 메닌지티데스(*Neiseria meningitides*), 스트렙토코쿠스 피오제네스(*Streptococcus pyogenes*), 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*), 클렙셀라 뉴모니에(*Klebsella pneumonia*), 레조넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 미코플라스마 뉴모니에(*Mycoplasma pneumonia*) 및 미코박테리움 투베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)를 비롯한 다양한 호흡기 병원체를 포함한다.

[0152] 본 발명에 따른 추가의 예시적인 마커는 하기에 열거한다: 테오필린, CRP, CKMB, PSA, 미오글로빈, CA125, 프로게스테론, TxB2, 6-케토-PGF-1-알파 및 테오필린, 에스트라디올, 황체 형성 호르몬, 고민감성 CRP, 트리글리세리드, 트립타제, 저밀도 지단백 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 콜레스테롤, IGFR.

[0153] 예시적인 간 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 아르기나제 1(간 유형), 알파-태아단백질(AFP), 알칼리성 포스파타제, 알라닌 아미노트랜스퍼라제(ALT), 락테이트 데히드로게나제(LDH), 단백질 C 및 빌리루빈을 포함한다.

[0154] 예시적인 신장 마커는, 한정하는 것은 아니지만, TNFa 수용체, 시스타틴 C, 리포칼린 유형 뇨 프로스타글란딘 D, 신타타제(LPGDS), 간세포 성장 인자 수용체, 폴리시스틴 2, 폴리시스틴 1, 피브로시스틴, 우로모둘린, 알라닌, 아미노펩티다제, N-아세틸-B-D-글루코사미니다제, 알부민 및 레니놀 결합 단백질(RBP)을 포함한다.

[0155] 예시적인 심장 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 트로포닌 I(TnI), 트로포닌 T(TnT), CK, CKMB, 미오글로빈, 지방산 결합 단백질(FABP), CRP, D-이량체, S-100 단백질, BNP, NT-proBNP, PAPP-A, 미엘로퍼옥시다제(MPO), 글리코겐 포스포릴라제 동질효소 BB(GPBB), 트롬빈 활성화 가능한 섬유소 용해성 억제제(TAFI), 피브리노겐, 허혈변성 알부민(IMA), 카르디노트로핀-1 및 MLC-I(미오신 경쇄-I)를 포함한다.

[0156] 예시적인 췌장 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 인슐린, 아밀라제, 췌장염 관련 단백질(PAP-1) 및 리제너라테인 단백질(REG)을 포함한다.

[0157] 예시적인 근육 조직 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 미오스타틴을 포함한다.

[0158] 예시적인 혈액 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 에리토포에이틴(EPO)을 포함한다.

[0159] 예시적인 골 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 골 I형 콜라겐의 가교결합 N-텔로펩티드(NTx)

[0160] 골 콜라겐의 카르복시 말단 가교결합 텔로펩티드, 리실-피리디놀린(데옥시피리디놀린), 피리디놀린, 타르트레이트 내성 산성 포스파타제, 프로콜라겐 타입 I C 프로펩티드, 프로콜라겐 타입 I N 프로펩티드, 오스테오칼신(골 gla-단백질), 알칼리성 포스파타제, 카텝신 K, COMP(연골 올리고머 기질 단백질), 오스테오크린

[0161] 오스테오프로페게린(OPG), RANKL, sRANK, TRAP 5(TRACP 5), 골모세포 특이적 인자 1(OSF-1, 플레이오트로핀), 가용성 세포 유착 분자, sTfR, sCD4, sCD8, sCD44 및 골모세포 특이적 인자 2(OSF-2, 페리오스틴)를 포함한다.

[0162] 일부 구체예에서, 본 발명에 따른 마커는 질환 특이적이다. 예시적인 암 마커는, 한정하는 것은 아니지만, PSA(총 전립선 특이적 항원), 크레아티닌, 전립선 산성 포스파타제, PSA 복합체, 전립선 특이적 유전자-1, CA 12-5, 암종배아 항원(CEA), 알파 태아 단백질(AFP), hCG(사람 융모막 생식선 자극 호르몬), 인히빈, CAA 난소 C1824, CA 27.29, CA 15-3, CAA 유방 C1924, Her-2, 췌장, CA 19-9, 암종배아 항원, CAA 췌장, 뉴런 특이적 엔올라제, 안지오스타틴

[0163] DcR3(가용성 디코이 수용체 3), 엔도스타틴, Ep-CAM(MK-1), 유리 면역글로불린 경쇄 카파, 유리 면역글로불린 경쇄 람다, 헤르스타틴, 크로모그라닌 A, 아드레노메둘린, 인테그린, 표피 성장 인자 수용체, 표피 성장 인자 수용체-티로신 키나제, 프로아드레노메둘린 N-말단 20 펩티드, 혈관 내피 성장 인자, 혈관 내피 성장 인자 수용체, 줄기 세포 인자 수용체, c-kit/KDR, KDR 및 미드카인을 포함한다.

[0164] 예시적인 감염 질환 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 바이러스혈증, 박테리아혈증, 패혈증, PMN 엘라스타제, PMN 엘라스타제/α1-PI 복합체, 계면활성제 단백질 D(SP-D), HBVc 항원, HBVs 항원, 항-HBVc, 항-HIV, T-억제 세포 항원, T-세포 항원비, T-헬퍼 세포 항원, 항-HCV, 피로겐, p24 항원, 무라밀-디펩티드를 포함한다.

[0165] 예시적인 당뇨병 마커는, 한정하는 것은 아니지만, C-펩티드, 헤모글로빈 A1c, 당화 알부민, 고급 당화 최종 산물(AGE), 1,5-안히드로글루시톨, 위 억제 폴리펩티드, 인슐린, 글루코스, 헤모글로빈, ANGPTL 3 및 4를 포함한다.

[0166] 예시적인 염증 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 류마티스양 인자(RF), 종양 괴사 인자-α(TNF-α), 항핵 항체(ANA), C-반응성 단백질(CRP), 클라라 세포 단백질(우테로글로빈)을 포함한다.

[0167] 예시적인 알레르기 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 총 IgE 및 특이적 IgE를 포함한다.

[0168] 예시적인 자폐증 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 세룰로프라스민, 메탈로티오네인, 아연, 구리, B6, B12, 글루타티온, 알칼리성 포스파타제 및 아포알칼리성 포스파타제의 활성화를 포함한다.

[0169] 예시적인 응고 장애 마커는, 한정하는 것은 아니지만, b-트롬보글로불린, 혈소판 인자 4, 폰 빌레브란트 인자를 포함한다.

[0170] 일부 구체예에서, 마커는 요법 특이적일 수 있다. COX 억제인자는, 한정하는 것은 아니지만, TxB2(Cox-1), 6-케토-PGF-1-알파(Cox 2), 11-데히드로-TxB-1a(Cox-1)를 포함한다.

[0171] 본 발명의 다른 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 렙틴, 렙틴 수용체 및 프로칼시토닌, 뇌 S100 단백질, 물질 P, 8-이소-PGF-2a를 포함한다.

[0172] 예시적인 노인병학적 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 뉴런 특이적 엔올라제, GFAP 및 S100B를 포함한다.

[0173] 영양 상태의 예시적인 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 전알부민, 알부민, 레티놀 결합 단백질(RBP), 트랜스페린, 아실화 자극 단백질(ASP), 아디포넥틴, 아구티 관련 단백질(AgRP), 안지오포이에틴 유사 단백질 4(ANGPTL4, FIAF), C-단백질, AFABP(지방세포 지방산 결합 단백질, FABP4)

[0174] 아실화 자극 단백질(ASP), EFABP(표피 지방산 결합 단백질, FABP5), 글리센틴, 글루카곤, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤 유사 펩티드-2, 그렐린, 인슐린, 렙틴, 렙틴 수용체, PYY, PELM, 레시스틴 및 sTfR(가용성 트랜스페린 수용체)을 포함한다.

[0175] 지질 대사의 예시적인 마커는, 한정하는 것은 아니지만, Apo-지단백질(수 가지), Apo-A1, Apo-B, Apo-C-CII, Apo-D, Apo-E를 포함한다.

[0176] 예시적인 응고 상태 마커는, 한정하는 것은 아니지만, 인자 I: 피브리노겐, 인자 II: 프로트롬빈, 인자 III: 조직 인자, 인자 IV: 칼슘, 인자 V: 프로악셀러린, 인자 VI, 인자 VII: 프로콘버틴, 인자 VIII: 항용혈성 인자, 인자 IX: 크리스마스 인자, 인자 X: 스튜어트 프라우어 인자, 인자 XI: 혈장 트롬보플라스틴 선행물질, 인자 XII: 하게만 인자, 인자 XIII: 피브린 안정화 인자, 프레칼리크레인, 고분자량 키니노겐, 단백질 C, 단백질 S, D-이량체, 조직 플라스미노겐 활성화 인자, 플라스미노겐, a2-항플라스민, 플라스미노겐 활성화 인자 억제인자 1(PAI1)을 포함한다.

[0177] 예시적인 모노클론 항체는 EGFR, ErbB2 및 IGF1R에 대한 것을 포함한다.

[0178] 예시적인 티로신 키나제 억제제는, 한정하는 것은 아니지만, Ab1, Kit, PDGFR, Src, ErbB2, ErbB4, EGFR, EphB, VEGFR1-4, PDGFRb, FLt3, FGFR, PKC, Met, Tie2, RAF 및 TrkA를 포함한다.

[0179] 예시적인 세린/트레오닌 키나제 억제제는, 한정하는 것은 아니지만, AKT, 오로라 A/B/B, CDK, CDK(pan), CDK1-2, VEGFR2, PDGFRb, CDK4/6, MEK1-2, mTOR 및 PKC-베타를 포함한다.

[0180] GPCR 표적은, 한정하는 것은 아니지만, 히스타민 수용체, 세로토닌 수용체, 안지오텐신 수용체, 아드레노수용체, 무스카린성 아세틸콜린 수용체, GnRH 수용체, 도파민 수용체, 프로스타글란딘 수용체 및 ADP 수용체를 포함한다.

[0181] 별개의 구체예에서, 본 발명의 방법은 치료제의 효능 및/또는 독성과 의학적 병태에 대한 상기 제제의 영향을 평가하는 데 유용한 약리학적 매개변수를 이용한다. 본 발명의 목적을 위하여, "치료제"는 치료적 활용도 및/또는 잠재성을 가진 임의의 물질을 포함하는 것으로 한다. 그러한 물질은, 한정하는 것은 아니지만, 생물학적 또는 화학적 화합물, 예컨대 간단하거나 복잡한 유기 또는 무기 분자, 펩티드, 단백질(예를 들면, 항체) 또는 폴리뉴클레오티드(예를 들면, 안티센스)를 포함한다. 방대한 무리의 화합물들, 예를 들면 중합체, 예컨대 폴리펩티드 및 폴리뉴클레오티드 및 다양한 중심 구조에 기초한 합성 유기 화합물을 합성할 수 있으며, 이들은 또한 용어 "치료제"에 포함된다. 또한, 다양한 천연 공급원, 예컨대 식물 또는 동물 추출물 등이 스크리닝을 위한 화합물을 제공할 수 있다. 항상 명확하게 언급되는 것은 아니지만, 상기 제제는 단독으로, 또는 본 발명의 스크린에 의해 확인되는 제제와 동일하거나 상이한 생물학적 활성을 가진 다른 제제와 조합하여 사용된다는 것을 이해해야 한다. 또한, 상기 제제 및 방법은 다른 요법과 조합되는 것으로 의도한다.

[0182] **방법의 실시**

[0183] 본 명세서에 기재된 예시적인 방법과 시스템은 다양한 형태의 하드웨어, 소프트웨어, 펌웨어, 특수 목적의 프로세서 또는 이들의 조합으로 실시될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본 발명의 방법은 하나 이상의 프로그램 저장 장치에서 유형적으로 구현되는 어플리케이션 프로그램으로서 소프트웨어로 실시될 수 있다. 어플리케이션 프로그램은 임의의 기계, 장치 또는 적절한 아키텍처를 포함하는 플랫폼에 의해 실행될 수 있다. 도면에 도시된 시스템 및 방법 중 일부가 소프트웨어로 실시되는 것이 바람직하기 때문에, 시스템 구성요소(또는 공정 단계) 간의 실제 관계는 본 발명이 프로그램화되는 방식에 따라 달라질 수 있음을 또한 이해해야 한다. 본 명세서의 교시를 통하여, 당업자라면 이들 및 본 발명의 유사한 실시 또는 배열을 고려하거나 시시할 수 있을 것이다.

[0184] 도 9는 피험자의 의학적 병태를 평가하기 위한 모델 및 시스템을 빌딩하는 공정 흐름도를 나타낸다. 피험자가 개인 데이터를 데이터베이스에 입력한다. 동일하거나 상이한 데이터베이스는 유사한 의학적 병태를 가진 다른 피험자로부터의 데이터를 함유한다. 다른 피험자로부터의 데이터는 공공 또는 사설 연구소로부터의 과거 데이터일 수 있다. 다른 피험자로부터의 데이터도 임상 연구로부터의 내부 데이터일 수 있다.

[0185] 피험자는 다양한 방식으로, 또는 다양한 장치를 사용하여 데이터를 입력할 수 있다. 예를들면, 현장 진료 미세유체 장치를 사용하여 현장 진료에서 바이오마커 데이터를 얻을 수 있다. 그 다음, 상기 장치로부터의 데이터는 그 장치로부터 데이터베이스 또는 프로세서로 직접 전송할 수 있다. 컴퓨터 또는 데이터 입력 시스템도 피험자 데이터를 데이터베이스 또는 프로세서로 입력할 수 있다. 데이터를 자동적으로 얻고, 다른 컴퓨터 또는 데이터 입력 시스템으로부터 한 컴퓨터로 입력할 수 있다. 데이터를 데이터베이스에 입력하는 다른 방법은 데이터를 데이터베이스에 직접 입력하기 위한 키보드, 터치 스크린, 트랙볼 또는 마우스와 같은 입력 장치를 사용하는 것이다.

[0186] 하나 이상의 데이터 소스, 예컨대 공공 원격 데이터베이스, 내부 원격 데이터베이스 및 지역 데이터베이스로부터 통신 네트워크(예컨대, 인터넷) 상에서 관련 임상 정보를 걸러내거나 찾아내는 데이터베이스가 의학적 병태에 대해서 만들어진다. 공공 데이터베이스는 일반 공중 사용을 위한 무료 임상 데이터, 예를 들면 미국 보건후생성에서 공급하는 데이터베이스의 온라인 소스를 포함할 수 있다. 예를 들면, 내부 데이터베이스는 특정 병원에 속하는 사설 내부 데이터베이스 또는 임상 데이터를 제공하기 위한 SMS(공유 의료 시스템; Shared Medical System)일 수 있다. 지역 데이터베이스는, 예를 들면 개별 임상 결과에 관한 바이오마커 데이터를 포함할 수 있다. 지역 데이터베이스는 임상 시험으로부터의 데이터를 포함할 수 있다. 이는 또한, 온도 및 실험실 정보, EKG 결과, 혈액 테스트 결과, 환자 설문 조사 응답, 또는 병원이나 내부 병원 모니터링 시스템에서의 환자로부터의 다른 항목들과 같은 임상 데이터를 포함할 수 있다. 또한, 데이터베이스는 하나 이상의 생물학적 마커와 관련있는 복수의 피험자 구성원의 과거 기준 데이터를 포함할 수 있다.

[0187] 또한, 데이터베이스는 다양한 시판 저작 패키지 상에서 실시될 수 있다.

[0188] 데이터베이스는 의료 정보 시스템의 저장 유니트일 수 있다.

[0189] 데이터베이스로부터의 데이터는 특정 사건 또는 의학적 병태 또는 진단 및 상태의 군에 따라서 필터링되고 분류된다. 예를 들면, 데이터베이스 내 분류는 표준 국제 진단 코드(ICD-9 코딩 시스템)에 따를 수 있다. 의학적 병태는, 예를 들면 피험자의 신체 상태 또는 피험자가 겪고 있는 질환을 포함할 수 있다.

[0190] 한 가지 구체예에서, 데이터베이스에 저장된 데이터는 병리학, 해부학, 치료 옵션, 치료 결과, 약리학적 매개변수, 약동학적 매개변수, 심리학적 매개변수 및 게놈 정보로 구성된 카테고리 중에서 선택된다.

[0191] 피험자 데이터는 프로세서 또는 사용자에 의한 인식을 위한 독특한 식별자로 저장될 수 있다. 다른 단계에서, 프로세서 또는 사용자는 특정 환자 데이터에 대한 하나 이상의 항목을 선택함으로써 저장된 데이터의 검색을 실행할 수 있다. 그 다음, 특정 환자 데이터를 검색할 수 있다.

[0192] 공공 데이터베이스, 내부 데이터베이스 및 피험자 데이터의 요소 간 관계를 설정할 수 있다. 명확한 관계는 궤적 또는 다른 이용 가능한 관찰에 의해 밝혀진 정보에 기초하여 이루어진 추론을 공표하고 기록한다.

[0193] 도 9는 확률 공간을 구축하기 위하여 피험자로부터의 데이터를 포함하는 데이터베이스로부터 본 명세서에 기재된 수학적 방법을 실행하는 프로세서로의 데이터의 흐름을 나타낸다. 또한, 피험자 데이터는 데이터베이스에 저장된 개별 임상 결과에 관한 데이터와 별도로 프로세서에 입력될 수 있다.

[0194] 프로세서는 확률 공간 계산을 수행할 수 있다. 확률 공간 맵이 준비되면, 동일한 프로세서 또는 상이한 프로세서는 개별 피험자로부터의 바이오마커 데이터를 확률 공간 내에 도시할 수 있다. 확률 공간 맵 자체를 출력, 예컨대 디스플레이 모니터로 전송할 수 있다. 확률 공간 내 피험자 데이터의 위치도 출력 장치로 전송될 수 있다. 프로세서는 입력 장치로부터 환자 데이터를 직접 수신하기 위한 수단, 피험자 데이터를 저장 유니트에 저장하는 수단 및 데이터를 처리하기 위한 수단을 가질 수 있다. 프로세서는 또한 사용자 또는 사용자 인터페이스의 명령어를 수신하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 프로세서는 당업계에 널리 알려진 바의 메모리, 예컨대 랜덤 액세스 메모리를 가질 수 있다. 한 가지 구체예에서, 프로세서와 통신하는 출력 장치가 구비된다.

[0195] 사용자 인터페이스는 사용자에게 제공되는 그래프, 문자 또는 청각 정보에 관한다. 사용자 인터페이스는 프로그램 또는 장치를 제어하는 데 사용되는 제어 시퀀스, 예컨대 자판 치기, 이동 또는 선택을 의미할 수 있다.

[0196] 사용자 인터페이스는 피험자 데이터 및/또는 확률 공간 내 피험자 데이터의 위치를 디스플레이하기 위한 시판 소프트웨어 어플리케이션일 수 있다. 일반적으로, 사용자 인터페이스는 사용자가 콘텐츠를 보고 수정할 수 있는 기능의 직무 특화 세트에 접근할 수 있게 한다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 사용자 인터페이스는 그래픽 사용자 인터페이스(GUI)이다. 일부 구체예에서, 이차원으로 구축된 확률 공간은 CUI를 사용하여 볼 수 있다. 또한, 확률 공간 내에 위치된 피험자 데이터의 궤적을 GUI를 사용하여 볼 수 있다. GUI는 디스플레이 모니터 상에

디스플레이될 수 있다. 본 발명의 방법으로 이용될 수 있는 다른 사용자 인터페이스는, 한정하는 것은 아니지만, 경보 시스템, 웹 기반 인터페이스, 텍스트 인터페이스, 사운드 인터페이스, 뱃치 인터페이스 및 지능형 인터페이스를 포함한다. 본 발명의 한 가지 구체예에서, 사용자 인터페이스는 시스템과 원격 통신할 수 있다.

[0197] 다중 시점에서 피험자로부터 데이터를 획득함으로써 피험자 데이터의 궤적을 처리할 수 있다. 각각의 시점에 대하여, 프로세서는 확률 공간 내 피험자 데이터 시점의 위치를 계산할 수 있다. 궤적은 피험자 데이터의 둘 이상의 시점을 연결함으로써 생성된다. 궤적의 상이한 벡터 매개변수, 예컨대 거리, 속도, 방향 및 가속도를 측정할 수 있다. 벡터 매개변수는 프로세서에 의해 계산할 수 있다. 프로세서는 확률 공간을 구축하는 데 사용된 프로세서와 동일하거나 상이할 수 있다.

[0198] 사용자가 부여한 규칙에 기초하여, 피험자 데이터의 위치 또는 궤적은 경보를 활성화시킬 수 있다. 경보 또는 경보 시스템은 피험자 데이터가 사용자에 의해 부과된 규칙과 상충할 때 사용자에게 통보한다. 예를 들면, 규칙은 60%를 넘는 약물 부작용(ADR)이 발생하는 환자의 확률을 포함할 수 있다. 피험자 데이터의 확률이 상기 규칙을 넘어설 때, 경보가 사용자에게 전송된다.

[0199] 경보의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 소리, 광, 프린트 출력, 판독, 디스플레이, 페이지, 이메일, 팩스 경보, 전화 통신 또는 이들의 조합을 포함한다. 경보는 사용자에게 미가공 피험자 데이터, 피험자 데이터의 확률 공간 내 계산된 위치, 피험자 데이터의 궤적 또는 이들의 조합을 전송한다.

[0200] 사용자는 의료 직원인 것이 가장 바람직하다. 한 가지 구체예에서, 동일한 사용자가 피험자 데이터에 액세스하여 사용자에 대한 경보 규칙을 설정하고, 경보를 받는다. 상기 사용자는 또한 피험자일 수 있다. 예를 들면, 당뇨병 환자는 자신의 글루코스 레벨 또는 다른 바이오마커 레벨을 모니터링할 수 있다. 다른 구체예에서, 사용자는 수학 모델의 임의의 단계에서 피험자 데이터에 액세스한다.

[0201] 도 10은 피험자의 의학적 병태를 평가하기 위한 네트워크 방법을 나타낸다. 정보 통신 시스템은 피험자 데이터에 대한 판독기를 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 예를 들면, 바이오마커를 미세유체 현장 진료 장치에 의해 얻는 경우, 상이한 개별 바이오마커에 배정된 값은 그 장치 자체 또는 별도의 장치에 의해 판독될 수 있다. 판독기의 다른 예는 전자 의료 기록 또는 의사 차트에 입력된 피험자 데이터를 스캐닝하는 시스템일 수 있다. 판독기의 또 다른 예는, 피험자 데이터를 통신 네트워크를 통하여 직접 얻을 수 있는 전자 환자 기록 데이터베이스로 구성된다.

[0202] 사용자 스테이션이 본 발명의 방법 및 시스템에 포함될 수 있다. 사용자 스테이션은 피험자 데이터를 판독하기 위한 판독기로서, 또는 데이터 입력 시스템으로서 작용할 수 있다. 사용자 스테이션은 또한, 데이터 정보를 사용자, 예컨대 의료 직원 또는 피험자에게 직접 전송하는 데 사용될 수 있다. 사용자 스테이션 플랫폼은 컴퓨터 또는 임의의 운영 체계를 실행하는 매우 다양한 하드웨어 플랫폼 중 하나일 수 있다. 플랫폼은 저장 유니트를 판독하고 이에 기록할 수 있다. 저장 유니트는 사용자 스테이션 내에 포함될 수 있다. 당업자에게 용이하게 명백한 바와 같이, 다른 하드웨어를 본 발명의 방법을 실행하는 데 사용할 수 있다.

[0203] 또 다른 구체예에 따르면, 서버는 피험자의 의학적 병태를 평가하는 용도로 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 판독기 및/또는 사용자 스테이션은 서버와 통신한다. 서버는 네트워크 인터페이스 및 프로세서를 포함할 수 있다. 저장 유니트는 또한 서버 내에 구비될 수 있다. 저장 유니트는 입력 장치, 판독기 또는 사용자 인터페이스로부터의 환자 데이터를 수신하고 그 환자 데이터를 저장하도록 커플링된다.

[0204] 저장 유니트는 플랫폼의 구성요소로서, 또는 네트워크에 연결된 별개의 실체로서 장기간 동안 데이터를 저장할 수 있는 임의의 장치일 수 있다. 임의의 적절한 저장 용량을 사용할 수 있지만, 용량은 통상적으로 10 메가바이트 이상, 보다 통상적으로는 20 기가바이트 이상이다. 저장 유니트는 영구적이거나 비영구적일 수 있다. 예를 들면, 저장 유니트는 자기 랜덤 액세스, 예컨대 플렉시블 또는 하드 디스크 드라이브, 자기 순차 액세스, 예컨대 테이프, 광학 랜덤 액세스, 예컨대 CD, DVD 또는 자기 광 드라이브, 솔리드 스테이트 메모리, 예컨대 EPROM, MRAM 및 플래쉬일 수 있다. 또한, 본 발명은 다른 저장 장치를 기대한다. 전술한 저장 유니트 전부는 예시이며, 당업계에서 이용할 수 있거나 이용할 수 있게 되는 선택을 한정하는 것은 아니다.

[0205] 일부 구체예에서, 데이터는 데이터를 포함하는 프로세서에 의한 저장 전에 더 조작될 수 있다. 일부 데이터는 매우 크고, 압축하여 저장 공간을 보전할 수 있다. 압축하지 않은 경우, 대량의 데이터는 의학 정보의 저장에 대한 특정한 문제를 제기할 수 있다.

[0206] 피험자의 의학적 병태를 평가하기 위한 시스템의 다른 구체예에서, 데이터 저장, 데이터의 처리 및 제어는 사용

자 스테이션과 통신하는 서버 상에서 실시된다. 임의로, 데이터의 컴퓨터화는 서버 상에서도 실행될 수 있다. 이 클라이언트 서버 구체예에서, 서버는 이더넷, 와이파이, 블루투스, USB 또는 파이어와이어로 실시되는 근거리 통신망(LAN), 광대역 케이블, xDSL, T1, 도시지역 와이파이로 실시되는, 인터넷과 같은 광역 통신망(WAN) 또는 기존 음성 전화 서비스(POTS)로의 다른 고속 통신에 통신적으로 연결된다.

[0207] 사용자 스테이션은 서버와 통신하여 서버에 의해 처리된 정보를 출력한다. 사용자 스테이션은 피험자 데이터를 시스템으로 입력하는 데 사용되는 사용자 스테이션 또는 장치와 동일하거나 상이할 수 있다. 사용자 스테이션은 또한 경보 또는 경고 시스템일 수 있다. 사용자 스테이션의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 컴퓨터, PDA, 무선 전화 및 퍼스널 장치, 예컨대 아이포드를 포함한다. 사용자 스테이션은 서버에 의해 처리된 정보를 출력하기 위하여 프린터 또는 디스플레이 모니터와 통신할 수 있다.

[0208] 서버를 포함하는 네트워킹된 시스템에서, 임의의 수의 장치가 의료 네트워크 기업의 구성원이어서 서버에 저장된 의료 데이터의 중앙 수집 장치에 접근할 수 있다. 소정의 사용자 스테이션은 전세계 도처에 있는 건강 관리 소스로부터의 수많은 환자 데이터에 접근할 수 있다. 한 가지 어플리케이션에서, 다수의 실시자로부터의 데이터를 한정된 임상 시험 연구를 위해 축적한다.

[0209] 통계학적 정보는, 바람직하게는 현장 진료에서 시스템의 사용자에게 제공된다. 현장 진료는 치료가 실시되는 곳이다. 유리하게는, 인터넷 이용의 동적 및 실시간 특성화는 이 양태에서 포착된다. 이는 사무실 또는 현장에 있는 의료 직원 또는 피험자가, 예를 들면 피험자의 의학적 병태 및 피험자 데이터에 관한 통계 정보를 즉시 통보받거나 제공받을 수 있게 한다.

[0210] 사용자 스테이션, 경보 시스템 또는 출력 장치는 데이터 전송 전에 데이터를 암호화할 수 있다. 데이터는 또한 사적인 정보를 보호하기 위하여 프로세서에 의해 암호화될 수 있다. 다양한 암호화 제도, 예컨대 공공 키 암호화 또는 사설 키 암호화를 사용할 수 있다. 암호화 구성요소는 독립형 구성요소이거나 소프트웨어 구성요소일 수 있다. 서버는 또한, 저장 전에 수용된 피험자 데이터를 해독하기 위한 해독 유니트를 포함할 수 있다.

[0211] 다른 구체예에서, 사용자와 서버 간의 통신 대역폭이 제한적이 된다면(예를 들어, 서버가 "다운"된다면), 모델은 복제되어 사용자 스테이션의 미러 서버에 내재될 수 있다. 서버와 미러 서버 간의 업데이트 및 통신은 예정된 시간에서 오프란인으로 이루어질 수 있다. 사용자로부터의 온라인 요청은 미러 서버에 의해 지역적으로 다루어질 수 있다. 이 대안은 사용자에게 증가된 신뢰성을 제공하는데, 그 이유는 온라인 과정이 외부 네트워크에 의존하지는 않기 때문이다.

[0212] 데이터 분석 시스템의 대안의 배열에서, 클라이언트 기반 아키텍처는 저장, 데이터 처리 및 컴퓨터화가 사용자 스테이션에서 수행되는 경우에 사용된다. 입력 장치는 데이터를 소스로부터 플랫폼으로 전송한다. 플랫폼은 디스플레이 컨트롤러를 통하여 디스플레이에 연결된다. 디스플레이는 액정 디스플레이 또는 비디오 디스플레이와 같은 다수의 통상의 디스플레이 장치 중 어느 하나일 수 있다. 플랫폼은 저장 유니트, 프로세서와, 입력 장치와 통신하는 인터페이스를 포함한다. 저장 유니트는 피험자 데이터의 저장, 조작 및 검색을 위한 데이터베이스를 가진다. 저장 유니트는 또한, 저장하고, 운영 체계를 구동시킬 수 있다. 사용자 스테이션 플랫폼은 컴퓨터 또는 임의의 운영 체계를 실행하는 매우 다양한 하드웨어 플랫폼 중 하나일 수 있다. 플랫폼은 저장 유니트를 판독하고 이에 기록할 수 있다. 당업자에게 용이하게 명백한 바와 같이, 다른 하드웨어를 본 발명의 방법을 실행하는 데 사용할 수 있다.

[0213] 다른 양태에서, 본 명세서에는 컴퓨터 판독가능한 명령어가 제공되며, 상기 명령어는 실행시, 프로세서가 각각 하나 이상의 생물학적 마커의 통계학적 분포를 특징으로 하는 개별 임상 결과의 세트에 의해 정의되는 확률 공간을 제공하게 하고; 상기 하나 이상의 생물학적 마커에 해당하는 피험자 데이터를 얻게 하며; 상기 확률 공간 내 상기 피험자 데이터의 위치를 계산함으로써 상기 피험자의 의학적 병태의 확률을 평가하게 한다.

[0214] 컴퓨터 판독가능한 명령어는 소프트웨어 패키지의 일부일 수 있다. 소프트웨어 패키지는 본 발명의 서버 또는 입력 장치, 예컨대 미세유체 현장 진류 장치에 구비될 수 있다.

[0215] 한 가지 구체예에서, 컴퓨터 판독가능한 명령어는 피험자 데이터의 두 시점 간의 궤적을 형성하기 위한 명령어를 포함한다. 명령어는 또한, 프로세서가 궤적의 벡터 매개변수, 예컨대 속도, 위치, 방향 및 가속도를 계산하게 한다.

[0216] 컴퓨터 판독가능한 명령어는 프로세서 또는 출력 장치가 의학적 병태의 평가를 출력하게 할 수 있다. 명령어는, 실행시, 모니터 상에 그래프도를 디스플레이하고, 프린터로 출력하며, 경보 또는 경고를 활성화시킬 수 있다.

[0217] 다른 양태에서, 컴퓨터 판독가능한 명령어는 컴퓨터 판독가능한 매체에 저장될 수 있다. 일부 구체예에서, 명령어를 저장하는 컴퓨터 판독가능한 매체는 본 명세서에 기재된 저장 유니트이다. 또 다른 구체예는 복수의 명령어 시퀀스가 안에 저장되어, 프로세서로 실행시, 본 발명의 방법을 실행하는, 컴퓨터 판독가능한 매체를 제공할 수 있다.

[0218] 실행시, 컴퓨터 판독가능한 명령어는 프로세서가 확률 공간 내 피험자 데이터의 궤적 매개변수의 평가에 기초하여 한정된 경보 조건을 사용자에게 제공하게 할 수 있다. 한 가지 구체예에서, 궤적 매개변수는 속도, 가속도, 방향 및 위치 중 하나 이상이다.

[0219] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "컴퓨터 판독가능한 매체"는 컴퓨터 또는 프로세서로 직접 판독하고 평가할 수 있는 임의의 매체를 의미한다. 주요한 컴퓨터 판독가능한 매체는, 한정하는 것은 아니지만, 자기 저장 매체, 광학 저장 매체, 전기 저장 매체 및 이들 카테고리 중 임의의 것의 혼성 저장 매체를 포함한다.

[0220] 컴퓨터 판독가능한 명령어는 프로세서의 소프트웨어 실행시간 환경에서 작동할 수 있다. 한 가지 구체예에서, 소프트웨어 실행시간 환경은 소프트웨어 패키지에 요구되는 통용 기능과 설비를 제공한다. 소프트웨어 실행시간 환경의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 컴퓨터 운영 체계, 가상 컴퓨터 또는 분산 운영 체계를 포함한다. 당업자라면 인식하고 있는 바와 같이, 실행시간 환경의 몇 가지 다른 예가 존재한다.

[0221] 컴퓨터 판독가능한 매체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 본 발명의 저장 유니트일 수 있다. 당업자라면, 컴퓨터 판독가능한 매체가 또한 서버, 프로세서 또는 컴퓨터에 의해 접근될 수 있는 임의의 이용 가능한 매체일 수 있다는 것을 인식할 것이다.

[0222] 컴퓨터 판독가능한 매체는 컴퓨터 판독가능한 명령어, 데이터 구조, 프로그램 모듈 또는 다른 데이터와 같은 정보의 저장을 위한 임의의 방법 또는 기술로 실시되는 휘발성 및 비휘발성, 외장형 및 내장형 매체를 포함한다. 컴퓨터 저장 매체는, 한정하는 것은 아니지만, RAM, ROM, EPROM, EEPROM, 플래쉬 메모리 또는 다른 솔리드 스테이트 메모리 기술, CD-ROM, DVD, 또는 다른 광학 저장 장치, 자기 카세트, 자기 테이프, 자기 디스크 저장 장치 또는 다른 자기 저장 장치, 또는 소정의 정보를 저장하는 데 사용될 수 있고, 컴퓨터로 접근할 수 있는 임의의 다른 매체를 포함한다. 당업자라면, 정보를 컴퓨터 판독가능한 매체에 기록하는 현재 알려진 방법 중 임의의 것을 용이하게 채택할 수 있다.

[0223] 컴퓨터 판독가능한 매체는 본 발명의 컴퓨터 기반 시스템의 일부로서 포함될 수 있으며, 의학적 병태의 컴퓨터 기반 평가에 사용될 수 있다.

[0224] **건강 관리 운영 시스템**

[0225] 본 발명의 상이한 양태를 건강 관리 시스템을 위해 사용하고 개발할 수 있다. 그러한 시스템의 예는 현장 진료 시스템, 건강 관리 운영 시스템 또는 이들의 조합을 포함한다. 예를 들면, 사용자는 장치로 혈액 샘플을 테스트할 수 있고, 상기 테스트로부터의 정보를 본 발명의 시스템 또는 방법에 제공하고, 이에 따라 추가의 정보를 사용자에게 전송할 수 있다.

[0226] 한 가지 구체예에서, 건강 관리 시스템은 중앙 실험실에서 실행되는 수작업 과정의 자동화 복제와 유사한 방식으로 약 10 마이크로리터 샘플을 분석하는 실시간 현장 진료 일회용 혈액 모니터링 장치 주변에 구축된 집적화 인프라의 일부이다. 집적화 인프라에서, 정보는 분석 장치로부터, 상기 장치로부터의 데이터를 개별 데이터베이스로부터의 저장된 데이터(환자 기록, 유전자 또는 게놈 정보, 임상 시험으로부터의 데이터)와 함께 중앙 데이터베이스로 통합하는 데이터베이스로 무선 전송될 수 있다. 그 다음, 시스템은 소정의 장애의 병리생리학에 관하여 수학식을 데이터베이스에 자동 적용시킬 수 있다. 예를 들면, 건강 관리 시스템은, 새로운 징후, 환자 부차 집단에 대한 표지 연장과 안전성 우려를 개선하기 위해 공표하기 위한 적응 임상 연구를 통하여 핵심 약물의 표지를 신속하게 개선시키는 데 사용할 수 있다.

[0227] 본 발명의 한 가지 구체예에서, 건강 관리 시스템은 가정용으로 이용될 수 있는데, 실시간 혈액 모니터링은 통상의 혈액 테스트 인프라를 사용해서는 볼 수 없는 정보를 수집할 수 있게 하는 상당한 의미를 가진다.

[0228] 도 11은 본 발명의 시스템의 예시적인 구체예를 나타낸다. 피험자 데이터의 실시간 획득은 현장 진료 장치를 사용하여 달성될 수 있다. 현장 진료 장치는 특이적인 질환 또는 화합물에 기초하는 정보를 획득, 저장 및/또는 관리할 수 있다. 또한, 현장 진료 장치는 사용자 또는 사용자에게 속하는 컴퓨터 또는 시스템과 통신할 수 있다. 이 예에서의 현장 진료 환경은 가정 또는 진료소일 수 있다. 또한, 정보 또는 데이터를 현장 진료 장치로부터 생리학적으로 관련 있는 사항으로 전환시킬 수 있는 서버 또는 시스템으로 정보를 실시간 전송하는 것은

도 11에 예시되어 있다. 이는 데이터베이스 또는 복수의 데이터베이스로 정보를 전달함으로써 달성될 수 있다. 데이터베이스는 서버 또는 복수의 서버 상에 있을 수 있다. 한 가지 구체예에서, 중앙 제어 데이터베이스 저장소를 사용하여 데이터를 분석하고, 그 데이터를 생리학적으로 관련된 사항으로 최종 사용자에게 반송시킨다. 상기 데이터는 반송될 수 있으며, 도 11의 예에서, 정보, 예컨대 임상적으로 관련 있고, 행위를 취할 수 있는 정보는 브라우저 기반 소프트웨어 어플리케이션을 통하여 사용자에게 반송될 수 있다. 정보는 최종 사용자가 의학 연구자 또는 제약 회사인 경우 적응 임상 시험 및 공표에 사용될 수 있다.

[0229] 건강 관리 시스템과 통신하는 현장 진료 장치를 포함하는 본 발명의 시스템은 샘플의 전달, 예컨대 실험실로의 수송을 요구하지 않을 수 있어서, 샘플의 무결성을 개선할 수 있다. 본 발명의 시스템 또는 방법에서의 분석물 검출은 현장 진료에서 실시간으로 제공될 수 있다. 건강 관리 중앙 데이터베이스 시스템과 통합된 실시간 검출은 면역분석 장치에 의해 획득된 복합 종적 데이터 계열을 생성할 수 있게 할 수 있다.

[0230] 도 12는 건강 관리 운영 시스템이 데이터 기반 구조, 모델 및 알고리즘과, 소프트웨어 어플리케이션을 포함하는, 본 발명의 예시적인 시스템을 나타낸다. 데이터 인프라는 전체 제약 파이프라인을 거치는 임상 시험을 위하여 제약 회사에서 사용될 수 있다. 건강 관리 운영 시스템의 모델 또는 알고리즘은, 예를 들면 프로그램 특이적인 대상에 대해 커스텀화될 수 있으며, 질환 진행 및 퇴행을 맵핑할 수 있는 예측 및 동적 다변수 다차원 모델을 포함할 수 있다. 시스템은 데이터 인프라에서 백엔드 알고리즘, 모델 및 데이터와 통합될 수 있다. 예를 들면, 시스템은 개별화된 콘텐츠를 장치 터치 스크린 또는 이동 전화 상에서 사용자에게 전송할 수 있다. 피드백은 거동 수정을 돕고, 요법 순응을 증가시킬 수 있다. 본 명세서에 기재된 알고리즘은 혈액 데이터를 효능 역학 프로파일, 거동, 생활방식, 식이요법 및 부작용에 대해서 상관시킬 수 있다.

[0231] 콘텐츠는 환자 부류에 대한 데이터에 기초할 수 있는데, 생리학적 및 심리학적 소인뿐만 아니라 지역 사회 환경적 영향을 인지한다. 다른 구체예에서, 시스템은 사용자를 사회 네트워크에 연결시킬 수 있는데, 각각의 맞춤형 가정 건강 시스템과 소정의 요법의 조합을 통하여 성공적으로 이루어진다.

[0232] 건강 관리 운영 시스템은 현장 진료에서 소비자 시스템, 예컨대 분석 카트리지, 분석 판독 장치 또는 휴대폰과 같은 모바일 장치와 상호작용할 수 있다. 현장 유니트는 현장 진료 가정 및 모바일 모니터링 시스템과 통합될 수 있다. 현장 유니트는 원격 휴대용 환자 관리 시스템일 수 있으며, 혈액 분석용 카트리지의 현지 실시간 자동 처리를 제공할 수 있다. 일부 경우에서, 현장 유니트는 환자가 분석을 개시하여, 다양한 관련 정보, 예컨대 환자 일기, 환경, 거동 및 심리학적 정보를 그래프적으로 입력하게 하는 사용자 인터페이스와, 기구로부터 의료 직원 또는 모바일 핸드폰으로, 그리고 다시 환자에게 관련 콘텐츠, 메시지 및 건강 정보를 전달하는 양방향 통신 시스템을 포함한다. 일부 경우에서, 혈액 및 환경 데이터는 자동적으로(예컨대, 무선으로) 모델로 실시간 전송된다.

[0233] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 건강 관리 운영 시스템은, 예를 들면 한정하는 것은 아니지만, 데이터 획득 및 현장 진료 결과의 실시간 저장, 혈액 매개변수 및 환자 일기 데이터와 다른 생리학적 관련 정보의 통합 및 중앙 수학 소프트웨어 프로그램을 허용하는 정보 통합 및 개발 인프라를 포함할 수 있다. 중앙 수학 소프트웨어 프로그램은 그래프적으로 시각화하여, 해석을 돕고, 모든 데이터를 한 장소에서 분석하고, 임의의 새로운 정보를 질환 관리 시스템으로 연결시켜서 그 정보를 임상 결과의 확률 공간 상으로 맵핑할 수 있다. 건강 관리 운영 시스템 또는 현장 유니트는 임상적으로 관련 있고, 행위를 취할 수 있는 정보를 건강 관리 제공자 및/또는 환자 또는 사용자에게 다시 제공할 수 있다.

[0234] 본 발명의 건강 관리 시스템에 대한 가능한 응용은, 한정하는 것은 아니지만, 적응 임상 시험 또는 건강 관리 시스템으로의 통합된 연결, 처방 후 모니터링을 위한 약물 및 시스템 조합, 건강 관리 운영 시스템(예를 들면, 서버 제어 현장 진료 전혈 모니터링 시스템) 및 임상 연구 동안 핵심 화합물의 효능에 대한 상관 관계의 확인을 포함한다.

[0235] 한 가지 구체예에서, 시스템은 이용 가능한 데이터 세트의 통합의 그래프도를 사용자에게 제공할 수 있다.

[0236] 다른 구체예에서, 본 발명의 시스템은 미래의 연구에서 과거 데이터로서 제공될 수 있는 데이터를 생성할 수 있다. 시스템은 사용자의 요구에 따라서, 예를 들면 제약 회사의 기존의 데이터베이스로부터의 관련 정보의 추출, 제약 회사가 한 장소에서 그 데이터를 시각적으로 보고, 해석하여 분석할 수 있게 하고, 임상 시험 시스템에 연결되는 중앙 수학 소프트웨어 프로그램에 대하여 커스텀화될 수 있다.

[0237] 약제의 임상 시험과 함께 이용하는 경우, 본 발명의 시스템은 통상의 혈액 테스트 인프라를 사용해서는 가능하지 않을 수 있는 화합물 효능, 질환 진행 및 환자 관해의 이해를 제공할 수 있다.

[0238] 데이터베이스 및 건강 관리 시스템은 시간에 따른 단백질 분석과 상이한 징후에 대하여 질환 진행에 대한 관계의 트렌드를 모니터링하면서 질환의 병리생리학에서 다른 관련 변수 또는 바이오마커를 고려하도록 커스텀화될 수 있다. 커스텀화는 관련 징후에 대한 질환 진행을 맵핑하는 데 사용되는 모든 관련 데이터를 자동적으로 통합하도록 설계될 수 있으며, 과거 데이터의 토대가 된다. 맵과 베이스라인은 미래 연구의 설계와, 혈액 테스트 결과로부터 보다 나은 정보를 추출하고, 상이한 징후에 대한 효능에 대해서 조기 판독을 제공하도록 미래 연구에 사용될 수 있다.

[0239] 도 13은 의학적 병태의 관련된 일부 유형인 바이오마커의 온톨로지를 포함하는 예시적인 데이터베이스를 나타낸다. 예를 들면, 질환으로서 패혈증은 병리생리학으로서 카테고리화하고, 이 온톨로지에서 급성 간 부전(ALF), 파종성 혈관내 응고(DIC) 등에 연결된다. 각각의 이들 병리는 이 온톨로지에 대하여 패혈증의 후유증으로 고려될 수 있다. 이 예에서, 패혈증을 치료하는 데 사용되는 약물은 CytoFab이다. 일부 경우에서, 후유증은 도 13에 도시된 바와 같이 바이오마커의 범위에 의해 특성화될 수 있다. 예를 들면, ALF는 ALT, AST, GGT 및 알칼리성 포스파타제의 특징적인 패턴으로 특성화된다.

[0240] 본 발명의 한 가지 양태에서, 본 명세서에 개시된 방법, 장치 및 시스템은 건강 관리 운영 시스템을 포함한다. 건강 관리 운영 시스템은 소비자에게 관리 전달하고, 지불인과 수취인의 경제 모델을 위한 중앙 제어 시스템을 포함할 수 있다.

[0241] 한 가지 구체예에서, 건강 관리 운영 시스템은 가능하게는 질환의 발병을 검출하는 조기 시스템을 제공할 수 있다. 시스템은 약물 이용 가능성, 표적화된 관해율 또는 지불 구조에 기초하여 사용자 또는 보험 제공자의 선호에 결부시키는 학습 엔진을 더 포함할 수 있다.

[0242] 본 발명의 컴퓨터 시스템 또는 서버는 동적 학습 엔진을 포함할 수 있는데, 예를 들면 시스템 또는 서버가 데이터를 수신할 때, 시스템 또는 서버의 운영이 업데이트될 수 있다. 시스템 또는 서버는 또한 저장된 데이터베이스로 호출하고, 추출하며, 중앙 데이터 저장소에 정보를 지역적으로 저장(영구 또는 일시)할 수 있다.

[0243] 다른 구체예에서, 건강 관리 시스템은 사용자가 시스템과 일련의 정보, 예컨대 중량, 니코틴 소비, 음식물 소비, 배설 및 정신의학적 변수를 통신하기 위한 통신 포털을 포함할 수 있다.

[0244] 도 14는 본 발명의 건강 관리 운영 시스템의 예시적인 체계를 나타낸다. 중앙 운영 시스템은 피험자 데이터를 얻기 위한 데이터 인프라 및 모니터링 장치에 접근할 수 있다. 도 14의 예에 설명된 바와 같이, 데이터 인프라는 서치 툴, 통신 링크, 데이터의 분석 및 어플리케이션을 포함할 수 있다. 예를 들면, 통신 링크는 소비자, 임상의 또는 HMO와 통신할 수 있다. 임상의는 의사결정의 단순화 및 효율을 위하여, 또는 데이터/지식 기반 배경으로서 그 정보를 사용할 수 있다. HMO는, 예를 들면 약물 효능 및 약물 사용의 비용과 같은 임상 시험의 정보를 받을 수 있다. 도 14에 예시된 바와 같이 데이터의 정보 분석은 궤적의 형성, 퍼지 논리 안내, 공동 필터링 예측, 질환 맵 및 임상 시험 또는 신약 발견에 대한 데이터 리포트를 포함할 수 있다. 데이터 인프라의 어플리케이션의 예는 리포트(공공 또는 사설), 경보(예를 들면, 사용자, 임상의, 임상 시험 또는 약국의 경보) 및 역학적 조절 가능한 시험을 포함한다.

[0245] 또한, 도 14에는 모니터링 장치로부터 예시적인 운영 시스템에 의해 수용된 정보의 체계가 설명되어 있다. 장치 및 운영 시스템은 필요에 따라서 약물을 모니터링하고 방출한다. 바람직한 구체예에서, 상기 장치는 체액 내 분석물을 모니터링한다. 예를 들면, 혈액을 모니터링하는 경우, 상기 장치는 설명된 바와 같이 임상 또는 예방 설정을 위해 혈액 테스트의 처방을 실행할 수 있거나, 또는 약물 시스템을 평가할 수 있다.

[0246] 한 가지 양태에서, 사용자 또는 그의 에이전트(예를 들면, 담당의)로부터의 입력을 요청하여 개인의 건강 상태에 대하여 피험자와 그의 에이전트 간의 대화를 손쉽게 하는 시스템이 개시되어 있다. 시스템에 의해 요청될 수 있는 입력의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 경보 레벨, 의학적 표기 및 개인 표기를 설정하는 것을 포함한다. 상기 시스템은 개인에 대한 임상 관련 정보를 획득하고, 그 정보를 생리학적으로 합당한 컨텍스트에 배치할 수 있다. 임상 관련 정보의 예는, 한정하는 것은 아니지만, 연령, 성별, 인종, 의학적 병력 및 게놈 정보를 포함한다.

[0247] 한 가지 구체예에서, 시간 의존 데이터는, 모니터링을 요하는 진단된 질환 상태, 특정 약물 또는 약물 조합에 대한 관해 프로파일 또는 피험자의 건강 관찰을 비롯하여 전체 임상 건강 또는 관해를 나타낸다.

[0248] 계산되거나 관찰된 정보는 사용자에게 제공될 수 있다. 사용자의 예로는, 한정하는 것은 아니지만, 환자, 의사, 임상 시험의 임상 모니터 요원 및 기타 의료 직원을 포함한다.

[0249] 정보는 또한, 예를 들면 의료 기록 또는 임상 시험 리포트로 포함시키기 위해 중앙 저장소로 통합될 수 있다.

[0250] 도 15는 분석 데이터베이스가 판독기로부터의 데이터를 함유하는 데이터베이스, 카트리지 데이터베이스, 과거 데이터베이스, 환자가 입력한 데이터를 함유할 수 있는 환자 데이터베이스 및 고객 데이터베이스로부터의 정보를 수신할 수 있는, 본 발명의 예시적인 시스템을 설명한다. 본 발명의 시스템의 다른 양태는 도 15에 설명되어 있다. 상기 시스템은 상기 시스템에 의해 수신된 데이터에 대한 분석을 수행할 수 있다. 분석은 본 명세서에 기재된 임의의 방법일 수 있고, 질환 맵의 개발 또는 이용, 시스템, 리포트 또는 그래프 내 정보의 통계학적 분석의 통계 사용 및/또는 기재된 바와 같은 상이한 방법의 조합을 포함할 수 있다.

[0251] 도 15는 또한, 본 발명의 시스템에서 사용될 수 있는 사용자 인터페이스를 예시한다. 사용자 인터페이스는 도 15에 도시된 구성요소 중 임의의 것과 상호작용할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 사용자 인터페이스는 사용자가 시스템에 접속하여 테스트 데이터 또는 분석 결과, 예컨대 생리학적 관련 정보를 결정할 수 있게 한다. 사용자 인터페이스는 터치 스크린, 모니터, 키보드, 마우스 또는 당업자에게 명백한 바와 같은, 사용자가 본 발명의 시스템에 접속할 수 있게 하는 임의의 다른 아이템일 수 있다.

[0252] 도 15에 도시된 바와 같이, 시스템은 판독기 또는 현장 진료 장치를 다루는 데 이용될 수 있다. 이는 데이터의 측정을 위해 판독기로 삽입되는 카트리지의 관리를 포함한다. 예를 들면, 상기 시스템은 카트리지의 면역 분석을 실행하기 위한 프로토콜을 판독기에 제공한다. 본 발명의 시스템은 또한, 판독기에 의해 실행 또는 실시되는 카트리지 상에서 면역 분석 실행의 검정을 위하여 판독기 정보를 제공할 수 있다. 판독기 관리는 또한, 현장 진료 카트리지로부터의 면역 분석을 판독하기 위하여 판독기를 적절한 판독 시스템에 배정하는 정보를 포함한다. 판독기 관리는 또한, 시정 및 예방 조치(CAPA)를 포함할 수 있는데, 이는 통합적이고 종합적인 준수 관리의 기구이다. CAPA 접근의 요소는 적절한 시정 조치를 제공하고, 비적합 상황의 재발을 일관되게 예방하기 위한 목표로 품질 결함, 오류 및 기능 불량의 효과적이고 체계적인 처리이다. CAPA 전략은 의료 사물의 검사를 위해 식품의약국(FDA)에서 개발하였다.

[0253] 본 명세서에 기재된 시스템과 방법은 약학적 임상 시험에 사용될 수 있다. 일부 경우에서, 시스템 및 방법은 평균 18 개월까지 시험 타임라인을 가속시킨다. 일부 경우에서, 본 발명의 시스템 또는 방법은 18 개월 미만, 15 개월 미만, 12 개월 미만, 10 개월 미만, 9 개월 미만 또는 심지어 6 개월 미만 동안 약물 관해 및 효능 역학 프로파일을 제공할 수 있다. 실시간 약리학 및 약동학은 보다 나은 효능과 보다 안전한 정보를 제공할 수 있다. 본 발명의 방법은 부차 집단, 수반되는 약물 및 다중 징후에 대하여 용량을 이동시킴으로써 승인을 늦추거나 사용을 제한시키는 독성의 위험을 감소시킬 수 있다. 다른 경우에서, 본 발명의 시스템 또는 방법은 경로 역학으로의 예측 시감도를 개선시킬 수 있다. 기재된 바와 같은 모델은 예측 통찰과 파워 전략 결정을 생성할 수 있다. 시스템은 규제 당국과의 국제적 통신을 지지할 수 있고, 순응 임상 시험을 위한 '학습 및 확인(learn and confirm)' 전략을 촉진할 수 있다.

[0254] 본 발명의 시스템은 데이터 관리 시스템을 포함할 수 있다. 데이터 관리 시스템은 복수의 장치 또는 시스템을 통하여, 또는 단일 중앙 서버에 의하여 운영될 수 있다. 본 발명의 시스템의 데이터 관리의 예는 도 15에 나타낸다. 데이터 관리 시스템은, 예를 들면 현장 진료 판독기, 데이터베이스(예컨대, 분석 데이터베이스 또는 과거 데이터베이스) 및 단말기(예컨대, 사용자 인터페이스)로부터의 입력 또는 출력을 수용할 수 있다. 또한, 데이터 관리 시스템은 저장 관리, 예를 들면 환자의 개별 데이터의 저장 또는 특정 질환 또는 약물 프로파일과 관련된 정보의 저장을 실행할 수 있다. 예를 들면, 실험 약물에 대한 임상 시험을 실행하기 위하여 본 발명의 시스템 및/또는 방법을 이용한다면, 데이터 관리 및 저장 관리 시스템은 판독기로부터 현장 진료로부터의 데이터를 수신한 다음, 데이터의 분석을 위하여 데이터베이스에 그 정보를 저장할 수 있다. 그 다음, 환자 데이터와 분석 데이터는 시스템의 미래 사용을 위하여 저장될 수 있다. 예를 들면, 임상 시험의 I 단계에서 환자에게서 한 부작용이 언급되면, 그 부작용 정보는 임상 시험의 III 단계에서 환자의 결과 분석에 사용될 수 있다. 다른 예로서, 당뇨병 개체는 초기에 글루코스 측정을 받은 다음, 나중에 다른 측정 후 개체의 상태를 평가하는 데 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0255] **실시예 1**

[0256] **전립선암 및 항혈관 형성 치료**

[0257] 전립선암으로 진단된 피험자를 항혈관형성 약물로 치료하기 위한 단계 I 또는 단계 IIa는 시험 동안 약물 조절을 고려한다. 피험자는 임상 연구 동안 시간 경과에 따라서 모니터링하였다. 항혈관 형성 약물의 작용 방법은

종양 내 및 그 주변의 혈관 성장을 중지시킴으로써 종양에게서 적절한 혈액 공급을 박탈하는 것이다. 이는 종양에게서 허혈 및 영양 괴사를 일으켜서 종양의 부피를 줄이는 것을 포함한다.

[0258] 작용 방법이 결정된 후, 개별 임상 결과는 의료 직원, 예컨대 의사 또는 임상 모니터 요원에 의해 선택된다. 이 실시예에서 선택되는 개별 임상 결과는 완전 관해(CR), 부분 관해(PR), 비관해(NR) 및 약물 부작용(ADR)이다. 항혈관 형성 약물과 관련된 ADR은 이 실시예에서 고혈압성 뇌병증이다.

[0259] 전립선암을 가진 피험자의 임상 결과를 나타내는 6 개의 바이오마커를 선택하여 개별 임상 결과를 한정하였다. 상기 바이오마커는 PSA, TPS, hK2, VCAM-1, 엔도텔린-1 및 6-케토-PGF-1-α이다. 이들 바이오마커와, 항혈관 형성 약물을 이용한 전립선암 치료의 진행에 대한 해당 과거 데이터, 뿐만 아니라 임상 시험에서 다른 피험자로부터의 데이터를 사용하여 클러스터 분석을 수행하였다. 각각의 개별 임상 결과를 클러스터 중 하나의 센트로이드에 배정하였다.

[0260] 피험자를 약물로 치료하기 전에, 관련 바이오마커로부터의 피험자 데이터에 기초하여 피험자에게 확률 공간 내 위치를 배정하였다. 개별 임상 결과 부류 중 임의의 것에 속하는 피험자의 확률은 마할라노비스 거리를 사용하여 결정하였는데, 이로부터 베이지안 추정법을 이용하여 확률을 계산하였다. 이 계산의 결과는 본 실시예의 4 개의 임상 결과에 해당하는 4 개의 확률을 가져왔다. 피험자의 위치는 확률 공간 내에 4 개의 확률을 도시함으로써 결정하였다.

[0261] 4 개의 임상 결과에 해당하는 확률 공간은 이차원의 사각형으로서 그래프로 나타내었다. 이 실시예에서, 모델의 사용자인 의료 직원은 확률 공간 내 피험자 데이터의 위치 및/또는 궤적에 기초하여 피험자의 의학적 병태에 대한 규칙을 설정한다. 각각의 개별 임상 결과는 도 16에서 실선으로 나타낸 바와 같이, 의료 직원이 설정한 규칙을 나타내는 선을 가진다. 피험자가 CR 또는 PR 병태로 향하는 점선을 넘어서는 경우, 그 피험자는 실질적으로 ADR이 없으며, 그/그녀의 예후는 개선되었다.

[0262] 도 16에, 두 명의 상이한 환자의 궤적이 도시되어 있다. 피험자 1은 확률 공간의 중간에서 시작하여 ADR 병태로 향하는 궤적을 가진다. 이 실시예에서, 의료 직원은 궤적의 속도 및 가속도를 주목하고, 치료에 개입할 수 있다. 피험자 1의 궤적이 ADR 병태로 향하는 점선을 넘어설 때, 경보가 활성화된다. 의료 직원은 이에 따라 반응한다.

[0263] 피험자 2는 NR 병태로 향하는 궤적을 가진다. 항혈관 형성 약물 치료의 용량을, 의료 직원이 설정한 규칙에 해당하도록 조절한다. 용량 조절 후, 궤적 방향은 PR 병태 쪽으로 변하였다. 본 실시예는 임상 시험을 모니터링하는 본 발명의 방법 및 구체예를 예시한다.

[0264] **실시예 2**

[0265] **패혈증 및 항-TNF 치료**

[0266] 패혈증 또는 전신성 염증 반응 증후군(SIRS)이 확인되거나 의심되는 피험자를 단계 IIb(용량 조절 허용) 또는 단계 III(용량 조절 비허용) 임상 시험 동안 항-TNF 치료제로 치료하였다. 피험자는 임상 연구 동안 시간 경과에 따라서 모니터링하였다. 항-TNF 약물의 작용 방법은 항염증성이다. 약물은 패혈증의 하류 후유증을 예방하거나 억제하는 것을 목적으로 한다. 통상적으로, 항-TNF 약물은 넓은 범위의 항생제와 함께 제공된다.

[0267] 작용 방법이 결정된 후, 개별 임상 결과는 의사에 의해 선택된다. 이 실시예에서 선택되는 개별 임상 결과는 관해(R), 비관해(NR) 및 네 가지 후유증(파종성 혈관내 응고(DIC), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 급성 간부전(ALF) 및 급성 신부전(ARF))이다.

[0268] 패혈증으로 확인되거나 의심되는 피험자의 의학적 병태를 나타내는 20 개의 바이오마커를 선택하여 개별 임상 결과를 한정하였다. 이 실시예에서, 바이오마커는 다중 카테고리에 속하여 의사가 정의한 바와 같은 상이한 개별 임상 결과를 모니터링하였다. 지단백질 결합 단백질(LBP) 바이오마커는 감염성 성장과 R 및 NR 배태를 측정한다. LBP 바이오마커는 LBP, TNF, CRP, IL-6 및 IL-8이다. DIC 병태와 관련 있는 바이오마커는 폰 빌레브란트 인자, 단백질 C, 트롬빈, 프로칼시토닌, 네오프테린 및 PAF-1이다. ARDS 병태의 바이오마커는 폰 빌레브란트 인자, IL-6, IL-8, IL-1 및 TNF이다. ALF 병태의 바이오마커는 ALT, AST, GGT, LDH, 알칼리성 포스파타제, 빌리루빈 및 단백질 C이다. ARF 병태의 바이오마커는 크레아티닌 및 시스틴 C이다.

[0269] 이 실시예에 기재된 바이오마커와, 패혈증의 진행 및 항-TNF 치료제를 이용한 패혈증의 치료에 대한 상응하는 과거 데이터, 뿐만 아니라 임상 시험에서 다른 환자로부터의 데이터를 사용하여 클러스터 분석을 수행하였다.

각각의 개별 임상 결과를 클러스터 중 하나의 센트로이드에 배정하였다.

[0270] 피험자를 약물로 치료하기 전에, 20 개의 바이오마커로부터의 피험자 데이터에 기초하여 피험자에게 확률 공간 내 위치를 배정하였다. 개별 임상 결과 부류 중 임의의 것에 속하는 피험자의 확률은 마할라노비스 거리를 사용하여 결정하였는데, 이로부터 베이지안 추정법을 이용하여 확률을 계산하였다. 이 계산의 결과는 본 실시예의 6 개의 임상 결과에 해당하는 6 개의 확률을 가져왔다. 피험자의 위치는 확률 공간 내에 6 개의 확률을 도시함으로써 결정하였다.

[0271] 6 개의 개별 임상 결과에 해당하는 확률 공간은 이차원의 육각형으로서 그래프로 나타내었다. 의사는 비관해 피험자와 후유증의 가능한 출현을 추적하는 규칙을 설정한다. 상기 규칙은 도 17에 예시된 바와 같은 선으로서 육각형 그래프 상에 도시돈다. 피험자의 의학적 병태는 확률 공간 내 피험자 데이터의 위치 및/또는 궤적에 기초한다.

[0272] 도 17에, 두 명의 상이한 환자의 궤적이 도시되어 있다. 피험자 1은 DIC 병태의 일원이 될 높은 확률로 시작하는 궤적을 가진다. 그러나, 후속 시점을 취한 바, 피험자 궤적은 DIC 병태로부터 NR 병태로 멀리 이동하였다. 의사가 궤적의 속도 및 방향을 주목하였을 때, T = 6에서 그는 용량을 늘린다. T = 9에서, 확률 공간 내 피험자 위치는 R 병태의 일부일 확률이 높다. 의사는 피험자의 궤적을 따라서 임의의 시점에서 피험자의 의학적 병태를 평가한다.

[0273] 피험자 2는 확률 공간의 중간에서 시작하여 T = 1에서 NR 병태로 향하는 궤적을 가진다. 그러나, T = 2에서, 피험자의 위치 및 궤적은 의사가 설정한 규칙을 위반하여 경보가 울린다. 경보는 의사에게, 환자가 패혈증의 위험한 임상 결과 중 하나를 겪을 확률이 높다는 것을 알린다.

[0274] **실시예 3**

[0275] **당뇨병 및 인슐린 감작화**

[0276] 비인슐린 의존성 2형 당뇨병을 가진 피험자를 시판 인슐린 감작화제로 치료하고, 효능과 안전성에 대하여 모니터링하였는데, 여기서 관심 대상의 1차 ADR은 울혈성 심부전(CHF)이다. 피험자는 임상 연구 동안 시간 경과에 따라서 모니터링하였다. 인슐린 감작화제의 작용 방법은 지방 조직 및 간에서 핵 수용체의 길항 작용에 의한 환자의 인슐린 감작화 재설정을 수반한다. 인슐린 감작화제 및 작용 방법은 주변 조직에서 글루코스 흡수를 증가시켜서 순환 당혈증을 감소시키도록 작용한다.

[0277] 피험자 및 의사는 개별 임상 결과의 최상의 세트와 개인 저보에 기초한 피험자에 대한 규칙을 선택한다. 개별 임상 결과는 관해(R), 비관해(NR) 및 약물 부작용(ADR)이다. ADR은 울혈성 심부전이다.

[0278] 세 가지 임상 결과가 선택되면, 피험자의 의학적 병태의 가장 대표적인 바이오마커는 판별 분석에 의해 결정된다. 인슐린 감작화 치료의 효능을 대표하는 바이오마커는 글루코스, 인슐린, 아디포넥틴 및 레지스틴이다. 울혈성 심부전의 ADR은 대표적인 바이오마커를 뇌 나트륨 이뇨 펩티드(BNP), 아미노 말단 프로-BNP(N-BNP), 심방 나트륨 이뇨 인자(ANF), IL-1β, 트로포닌-C, 심장 지방산 결합 단백질, 미오신 경쇄-1, 미오글로빈, MMP-9로서 확인한다. 이러한 바이오마커 및 2형 당뇨병에 대한 상응하는 과거 데이터를 사용하여, 클러스터 분석을 수행한다. 각각의 개별 임상 결과를 클러스터 중 하나의 센트로이드에 배정하였다.

[0279] 피험자를 인슐린 감작화제로 치료하기 전에, 관련 바이오마커로부터의 피험자 데이터에 기초하여 피험자에게 확률 공간 내 위치를 배정하였다. 개별 임상 결과 부류 중 임의의 것에 속하는 피험자의 확률은 마할라노비스 거리를 사용하여 결정하였는데, 이로부터 베이지안 추정법을 이용하여 확률을 계산하였다. 이 계산의 결과는 본 실시예의 3 개의 임상 결과에 해당하는 3 개의 확률을 가져왔다. 피험자의 위치는 확률 공간 내에 3 개의 확률을 도시함으로써 결정하였다.

[0280] 3 개의 임상 결과에 해당하는 확률 공간은 이차원의 삼각형으로서 그래프로 나타내었다. 의사와 피험자는 개별 당뇨병 피험자에게 가장 중요한 규칙을 설정한다. 그 규칙은 NR 및 ADR 병태를 추적하는 것이다. ADR 병태에 속할 확률이 규칙에 의해 정의된 경계를 넘어서 증가하는 경우, 경보가 작동된다. 피험자가 NR이 될 확률이 높은 경우, 용량을 규칙에 따라서 증가시킨다.

[0281] 도 18에, 두 명의 상이한 환자의 궤적이 도시되어 있다. 피험자 1은 확률 공간의 중간에서 시작하여 ADR 병태로 향하는 궤적을 가진다. 이 실시예에서, 피험자는 궤적의 속도 및 가속도를 주목하고, 의사에게 치료를 변경할 필요가 있는 지를 문의할 수 있다. 피험자 1의 궤적이 ADR 병태로 향하는 점선을 넘어설 때, 경보가 작동한다.

피험자는 병원에 감으로써 반응할 수 있다.

[0282] 피험자 2는 NR 병태로 향하는 궤적을 가진다. 인슐린 감작화제의 용량을, 의사와 피험자가 설정한 규칙에 해당하도록 조절한다. 용량 조절 후, 궤적 방향은 R 병태 쪽으로 변하였다. 본 실시예는 시판 인슐린 감작화제를 취하는 당뇨병 피험자를 모니터링하고, 의사의 도움으로 가정에서 환자 자신의 병태를 모니터링하는 본 발명의 방법을 예시한다.

[0283] **실시예 4**

[0284] **피험자의 임상 결과의 그래프도**

[0285] 본 실시예는 수학 모델로부터의 결과를 사용자에게 통신하는 방법을 설명한다. 상기 방법은 다각형으로 경계를 이룬 공간 내에 일련의 점 및 벡터를 도시하는 것이다. 다각형의 꼭지점은 개별 임상 결과의 클러스터의 센트로이드를 나타낸다. 점의 위치는 피험자 데이터가 각각의 센트로이드에 속하는 확률을 나타낸다. 개별 임상 결과에 속하는 점의 확률은 꼭지점으로부터의 점의 거리에 반비례한다. 꼭지점이 모든 유의적인 임상 결과를 나타내기 때문에, 소정 점에 대한 확률의 합은 1이어야 한다.

[0286] 벡터의 각각의 값이 클러스터 각각에서 구성원이 될 확률을 나타내는 벡터 세트를 생성한다. 값의 모듈로 연산(크기)은 확률이고, 동일하게 간격을 둔 꼭지점에 대한 벡터점의 인수(각)이다. 벡터는 합산되고, 생성된 점은 복합 확률 공간에 위치된다.

표 1

[0287]

	개별 임상 결과				
시점	R	NR	ADR1	ADR2	ADR3
1	20	20	20	20	20
2	25	10	25	20	20
3	30	10	20	20	20
4	40	10	10	20	20
5	50	10	10	10	20
6	60	10	10	10	10
7	80	10	5	5	0
8	100	0	0	0	0

[0288] 예를 들면, 표 1에서, 각각의 열은 한 점의 위치를 나타낸다. 상부에 표지된 컬럼은 점이 클러스터의 구성원이 될 확률을 나타낸다. 따라서, 첫 번째 열에서, 점이 클러스터 "R"에 있을 확률은 20%이고, 클러스터 "NR"에 있을 확률도 또한 20%이다.

[0289] 표의 데이터에 대하여 그래프도는 도 19에 예시된 바와 같이 생성된다. 주위의 다각형은 5 개의 꼭지점을 가지며, 각각 상기 표로 나타낸 데이터의 컬럼 중 하나로서 표지되어 있음을 볼 수 있다. 화살표 띠의 꼬리부에서 세트의 첫 번째 점은 도면의 중심에 있는데, 이는 점이 클러스터 중 임의의 것에 있을 확률 백분율이 다른 것과 동일하다는 것을 가리킨다. 이 실시예에서, 궤적이 시간이 지남에 따라 성장해서, 피험자 데이터의 확률은 클러스터 "R"에 있을 기회가 100%이고, 다른 곳에 있을 기회가 0%인 최종 점에 도달한다. 따라서, 최종 점은 "R" 꼭지점에 있다.

[0290] 추가 정보는 클러스터와 센트로이드를 정의한 개별 임상 결과의 데이터를 나타내는 점을 포함하여, 확률 공간의 출력에 포함될 수 있다. 도 20은 클러스터 데이터 점의 그래프도를 나타낸다.

[0291] **실시예 5**

[0292] 약물 개발은 매우 위험한 과제이다. 지난 10년 동안, 임상 프로그램에 대한 실패율은 90% 정도로 높은 것으로 확인되었으며, 할부 상환 비용은 승인된 약물 당 거의 10억 달러에 이른다. 이러한 실패는 인자의 임의의 수에 기인한다. 이는, 한정하는 것은 아니지만, 질환의 진화 및 병리생리학에서 표적의 역할에 대한 불완전한 가설; 부적절하고 비예측성인 동물 모델에서의 그 가설의 테스트; 화합물의 MOA에 관한 불완전한 가설; 부적절한 약동학/약력학(PK/PD) 특성을 비롯하여 표적 부차 집단 내 개체에 대한 부적절한 투약 스케쥴; 및 환자 집단의 일부 세그먼트에서 생리학적 부작용(예를 들면, 약물 부작용 - ADR) 발생과, 따라서 그 집단 내 화합물에 대한 치료 지수 감소를 포함한다.

[0293] 이 실시예는 (a) 테스트 화합물에 대한 작용 방법에 관한 기초 가설을 입증하고; (b) 확인 시험에서 적절한 관해자 부차 집단을 확인한 다음 강화시키며; (c) 관해자 집단의 개별 PK 및 PD에 기초한 실적응 투약 프로토콜을 개발하기 위하여 특정 치료 영역 내에서 화합물에 대한 1형 바이오마커를 사용하는 것을 설명한다.

[0294] 실시간 모니터링 시스템은 나중 보다는 조기에 이러한 특징적 부차 집단의 출현을 확인하고, 임상 시험을 효율적으로 관리하고 제어하는 데 사용되며, 임상 연구팀이 시험 관리에 관한 정확한 결정을 내리게 한다. 환자 대 환자에 기초하여, 한 특정 시험 피험자에게서 화합물의 효과를 역학적으로 확안한 다음, 그 환자의 투약 섭생을 물리적으로 적정하여 약물 개발의 실적응 "학습 및 확인" 모델을 수용한다.

[0295] 단백질의 종적 샘플링은 각각의 환자로 수행되는데, 상기 단백질은 질환의 병리생리학과 화합물의 작용 방법을 나타낸다. 표준 클러스터 분석은, 질환의 병리생리학의 진화 동력학과 테스트 화합물의 알려진 작용 방법 및 PD와 일치하는 종적 샘플링 공간 내 각각의 샘플 시점에서 적용된다.

[0296] 시험 샘플 집단 내 별개의 부차 집단의 출현의 동력학의 확인은 두 가지 상보적인 클러스터링 통계, 즉 최종 사용자가 도 21에 설명된 바와 같은 기하 구조 내에서 나타나는 클러스터의 수를 설정하는 것을 돕는 입방 클러스터링 기준(CCC)과 Pseudo-F로 수행될 수 있다.

[0297] 최종 사용자는 상기 강조된 두 통계와 클러스터 산란 플롯의 육안 검사를 사용하여 얼마나 많은 구별되는 부차 집단이 임상 연구에 존재하는 지에 관하여 최종 결정을 내린다. 이 결정을 안내하는 것은 치료군(집단) 부분의 수의 사전 지식이며, 임의의 사전 지식은 가능한 ADR의 특정에 관한 것이다. 상기 방법은 최종 사용자에게 클러스터의 수를 제안하며, 그 다음 각각의 하나에게 클로스터 배정을 제시한다. 그 다음, 클러스터 배정과, 환자의 치료 집단 또는 ADR 결과에 대한 알려진 배정은 표준 배정 통계를 사용하여 배정 규칙의 민감성 및 특이성을 계산한다.

[0298] 클러스터가 합당하게 특이적인 지를 결정한 후, 각각의 클러스터의 센트로이드의 동적 궤적을 분리 속도와, 각각의 클러스터 내 각각의 환자의 속도 및 방향 분포에 대해 특성화한다. 예를 들면, 환자들의 한 클러스터가, 이들이 모두 소정 용량의 화합물에 노출되었다는 점에서 명백히 동일하고, 거리, 속도 및 방향의 분포가, 일부는 느린 관해자일 수 있다고 시사하는 경우, 최종 사용자는 이러한 환자가 더 많은 용량을 수용해야 한다고 결정할 수 있다.

[0299] 본 발명에서 개발된 추정에 기초하여, 가상 환자의 컴퓨터 프로그램 내 집단을 각각 가상의 환자 하위 부류에 대하여 생성한다. 시간 의존적 몬테 카를로 시뮬레이션을 실행하여 신생 클러스터를 확인한다. 상기 시뮬레이션이 실행된 후, 새로운 세트의 평균 벡터와 공분산 구조를 설정하고, 시뮬레이션 연구를 반복한다. 각각의 동력학에 대한 클러스터링 배정의 민감성과 특이성을 측정하고, 수용자 연산자 곡선으로서 그래프 도시하는데, 여기서 진단 변수는 클러스터가 제시된 시간이다.

[0300] 이 실시예에 기재된 방법의 몬테 카를로 시뮬레이션에 의한 신생 동력학의 결과와 다음 신생 동력학의 결과를 도 21에 나타낸다. 도 21은 2-집단 임상 디자인의 몬테 카를로 시뮬레이션의 클러스터 분석에 기초한 역학적 부차 집단 출현을 설명한다. 시간 = 4에서, 두 클러스터의 출현에 대한 유의적인 증거가 있는 반면에, 시간 = 8에서, 분기가 완성되고, 방법의 민감성 및 특이성은 둘 다 100%이다. 도 22는 시간 = 4에서 클러스터 호출 통계치 대 클러스터의 가수(假數)의 도면을 나타낸다. 도 23은 임상 연구의 종점에서의 용량의 함수로서 마커 공간의 구분을 가진 임상 효과의 마커를 나타낸다.

[0301] **실시예 6**

[0302] **주기적 투약 섭생을 나타내는 1형 바이오마커의 확인**

[0303] 치료 전략으로서 주기적 투약은 많은 만성 질환 또는 병태의 치료에 대한 중심 전략이다. 이들 중 가장 중요한 것은 항암 화학요법 섭생과 자가면역 질환에 대한 치료이다. 치료이건 또는 적응 임상 시험에 관해서이건, 임의의 소정 환자에게서 특정 투약 섭생에 대한 효능 및 독성 프로파일을 모니터링하고 특성화하는 능력은 투약 전략의 궁극적인 효능에 관한 중요한 정보를 임상 전문가에게 제공한다. 그러한 피드백 메커니즘의 이점은 피드백이 시기적절하고, 화합물의 작용 메커니즘과 임상적 영향을 나타낸다는 것이다. 예를 들면, 암 화학요법에서, 피드백은 종양 존재량을 정량하는 것을 돕는 조영 기술에 의해 제공되는데, 이는 많은 경우에서 시기적절한 것은 아니다.

[0304] 이 실시예는 분자 효능 측정치의 주기성을 특성화하여 임상 관련성(예를 들면, 불응성 관해 증가)의 트렌드 및 다른 측정치를 확인함으로써 임상 결정을 더 돕는다. 본 명세서에서 설명한 바와 같이, 실시간 피드백 모니터링

시스템은 투약 섭생의 주기성을 고려하여 데이터 내 임의의 임상 트렌드를 특성화할 수 있다.

[0305] 상기 시스템은 주기적으로 치료된 환자 부차 집단에서 약물 활성의 분자 마커의 시간 의존적 프로파일을 역학적으로 특성화하여 그 정보를 치료 섭생의 최적화를 위한 실시간 피드백 모니터로서 사용하는, 통계학적으로 유효하고 건실한 방법일 수 있다.

[0306] 치료된 집단의 단백질 프로파일은 화합물의 작용 메커니즘에 관한 기초 가설에 따라서 작용하며, 이들은 복합 패턴으로서 치료 섭생의 주기성을 반영하고, 전체를 취하였을 때, 작용 부위에서 화합물 활성에 대한 1형 바이오마커로서 작용한다. 또한, 이러한 프로파일 단백질의 주기적 발현이 경시적으로 변하는 증거가 있다면, 그 변화의 트렌드는 임상의가 투약 섭생, 예를 들면 빈도 및/또는 용량을 조절하여 요법을 개인에 맞출 수 있게 한다.

[0307] 시계열 기반 통계학적 방법을 종적 (개별 환자 내에서) 단백질 프로파일에 적용하는 것은 개별 환자 내에서 소정의 투약 섭생의 주기성을 체계적으로 고려하며, 그 정보를 사용하여 관해의 임의의 임상적으로 관련 있는 트렌드의 출현을 확인하고 특성화한다. 그 다음, 이 지식을 사용하여 개별 환자의 치료 섭생을 모니터링하고, 적응 임상 시험의 동력학을 설계 및 관리할 수 있다.

[0308] 주기적 투약 섭생에 관하여 화합물의 활성에 대한 유효한 종적 1형 바이오마커를 개발함으로써 (a) 테스트 화합물에 대한 작용 방법에 관한 기초 가설을 입증하고; (b) 화합물에 대한 성장 불응, 섭생에 대한 표적 반응 및 그 후 필요에 따른 조절, 치료 자체의 빈도 또는 용량을 포함하는 잠재적으로 관련 있는 임상적 병태를 확인하며; (c) 관해자 집단의 개별 PD에 기초하여 적응 투약 프로토콜을 개발한다.

[0309] 이러한 특징적 동력학의 출현을 확인하기 위하여 실시간 모니터링과 피드백을 사용하는 것은 임상의가 환자 치료 및/또는 시험 관리에 관하여 보다 정확한 결정을 내리는 것을 돕는다.

[0310] 통계학적 시계열 분석은 암 요법에 사용되는 것, 매주 메토트렉세이트 주사와 유사한 주기적 치료를 받은 환자에게서 마커 단백질의 주기성 또는 계절성을 특성화하는 데 사용된다. 상기 시스템은 도 24에 도시된 바와 같은 데이터 트레인의 계절성에 대해 조절하고, 필요에 따라서 반응을 자기회귀 누적 이동 평균(ARIMA) 모델에 적용된 바와 같은 하나 또는 두 개의 래그 차분 계획으로 탈트렌드화하여 환자의 실제 관해 프로파일을 요법 스트림으로 특성화한다. 도 24는 두 개의 1형 바이오마커의 계절성을 나타내는 환자 데이터를 경시적으로 나타낸다. 둘 이상의 단백질 마커가 마커로서 확인된다면, 이들 간의 임의의 일시 관계(예를 들면, 한정하는 것은 아니지만, 혈중 약물 수치 및/또는 임상 판독)는 동일한 모델링 컨텍스트 내 분포 래그 분석을 사용하여 확인하고, 특성화할 수 있다. 각각의 분석은 시계열에서 관찰되는 시간-시간 상관, 자기상관 함수(ACF) 및 이의 관련 부분 자기상관 함수(PACF)의 명확한 특성화에 의존한다. 이들 함수 각각은 측정치 간의 래그에 함수적으로 의존하는 상관의 벡터로서 표시할 수 있다. 상기 함수는 데이터의 선형 트렌드, 데이터의 주기성 및 데이터의 비선형 곡률 동력학을 확인하는 데 사용될 수 있다. 함수 자체는 자기 상관 함수 도표라고 하는 히스토그램을 사용하여 점검을 위해 시각화될 수 있다. 데이터가 탈트렌드화되고, 주기성이 고려되면, 마커 프로파일 내 개별 스파이크는 화합물이 예상대로 작용하지는 지를 알기 위해 분석된다.

[0311] 이 방법을 개발하는 데 수반되는 첫 번째 단계는 질환의 병리생리학과 화합물의 알려진 작용 방법을 둘 다 최상으로 나타내는 단백질을 확인하는 것이다. 일단 설정되면, 단백질은 각각의 환자에게서 종적으로 샘플링된다.

[0312] 치료 섭생의 예상된 계절성과 치료 용량의 빈도에 기초하여, 적절한 샘플링 빈도는 마커 단백질의 의심되는 주기적 발현이 샘플 세트에 포획되도록 설정된다.

[0313] 상기 시스템은 ARIM(0,0,0), ARIMA(0,1,0) 및 ARIMA(0,2,0) 모델을 포함하는 0, 1 또는 2 개의 래그 차분을 가진 차분 시계열을 자동적으로 생성하고, 점검하며, 이들을 제곱 평균 제곱근을 통하여 최적치와 비교함으로써 데이터를 적절히 탈트렌드화하여 계열 정상성을 만든다. 정상 계열이 설정되면, 선형 트렌드 라인의 기울기를 포함하는 탈트렌드화 매개변수는 데이터로부터 제거하고, 정상 계열에 대한 ACF 및 PACF를 생성한다.

[0314] 임의의 주기적 발현 패턴을 확인하고, 피크의 주기와 이의 후속 진폭으로서 특성화한다. 이 예는 바이오마커 값의 시계열 대 화학요법 전달의 시간을 설명하는 도 25에 나타낸다.

[0315] 둘 이상의 단백질 마커 및/또는 혈중 화합물 수치를 포함하는 다중 시계열이 수반되는 경우, 분포 래그 분석을 수행하여 시계열과 래그 간의 상관을 확인하고, 특성화한다. 상기 방법은 단백질 마커 웨이브 트레인의 출현의 동력학을 확인하고, 이들을 임상 관련 이벤트 및/또는 섭생의 투약 스케줄로 다시 관련시킨다.

[0316] 네 개의 시계열을 사용하는 전술한 방법의 몬테 카를로 시뮬레이션은 정상 시계열, 기울기가 선형으로 증가하는

시계열, 환자 약물 감쇠를 모사하기 위하여 지수적으로 감소하는 영향을 가진 시계열 및 선형으로 감소하는 피크를 가진 정상 시계열을 사용하여 생성함으로써 대사 경로의 환자 약물 적응 또는 상향 조절을 모델링하였다.

[0317] **실시예 7**

[0318] **순환 피로겐 및 기타 바이오마커의 레벨의 시계열 측정으로부터의 발열 스파이크 발생 시간 및 패혈증**

[0319] 입원 화학요법을 받고 있는 급성 골수성 백혈병(AML) 환자를, 본 명세서에 기재된 방법 및 시스템을 사용하여 4 내지 8 시간마다 혈액을 샘플링하면서 모니터링하였다. 또한, 환자의 체온을 자주 모니터링하였다. IL-6 상승(연속 측정 간 >1000 배)이 표 2에서 0으로 표시된 시점에서 발견되었으며, 14 시간 후에 연속 측정 간 유의적인 감소 >30%가 발견되었다. 발열은 8 시간 후에 처음으로 언급되었다. 본 발명의 방법은 8 시간마다 패혈증의 이후의 인지를 예상하였다.

표 2

[0320]

시간(hr)	이벤트
0.0	IL-6의 첫 번째 상승
8.4	첫 번째 발열
14.3	단백질-C의 유의적인 감소
22.3	패혈증 쇼크
27.2	환자가 ICU에 입원함

[0321] 상기 시스템은 발열을 초래하는 백혈병의 공격적 화학요법 동안 발열 스파이크 발생 시간과 순환 피로겐(단백질-C, IL-6, IL-1베타, TNF-알파, IL-10)의 극적으로 변하는 레벨 간의 관계를 확인한다. 이것은 표준 통계 모델링 방법을 이용함으로써 수행된다. 상기 시스템은 패혈증이 생기는 다른 상황에 대해서 일반화될 수 있다. 이는 또한, 심각한 질환 과정과 치료 결과가 유리하게 예상되는 다른 상황에 사용될 수 있다.

[0322] 과학 및 공학은, 관해라고 하는 다른 변수의 거동을 설명하거나 예상하기 위하여 인자 또는 독립 변수 인자라고 하는 측정이 쉬운 변수를 사용하는 것을 종종 수반한다. 인자의 수가 적고, 유의적으로 가외성(비공선적)이 아니며, 잘 정의된, 관해에 대한 함수적 관계를 가진다면, 다중 선형 회귀를 사용하여 그 관계를 특성화할 수 있다. 그러나, 이들 세 개의 예비 조건 중 하나가 오류이면, 다중 선형 회귀는 비효율적이거나 통계학적으로 부적절한 것으로 판명될 수 있다. 그 경우, 부분 최소 자승 회귀라고 하는 대안의 모델 빌딩 전략을 사용할 수 있다. 이 방법은, 매우 공선적일 수 있는 인자가 많은 경우와, 독립 변수 인자와 종속 변수 관해 간의 관계가 불분명한 경우에 특히 유용하다. 이 유형의 분석의 목적은 양호한 예측 모델을 구축하는 것이다.

[0323] 발열 스파이크 발생 시간을 예상하는 것은 몇 가지 순환 피로겐의 레벨을 사용하는 통계 모델에 기초한다. 도 26은 경시적으로 측정한 혈중 피로겐 레벨 및/또는 스파이크 발생 시간(또한 표지화된 리드 타임(lead time))으로부터 컴퓨터화된 매개변수 간 관계를 나타낸다. 경시적인 매개변수의 변화율 및 형상은 발생률, 감염 시간, 감염 정도, 유기체의 수, 유기체의 독성 및 환자의 병태와 유전자 구성에 의해 결정된다. 활성화 역치는 신체 생리가 발열 스파이크를 발생하기 시작하는 시점이다. 검출 역치는 일부 치료 개입이 지시되는 매개변수 레벨이다. 상기 시스템은, 유리한 결과로 개입하기에 충분히 조기에 발열 스파이크의 예측을 할 수 있는, 피로겐 레벨과 상기 모델 내 독립 변수, 리드 타임 간의 관계를 결정한다.

[0324] 이 방법과 데이터는 환자가 발열 스파이크를 경험할 가능성이 가장 큰 시간의 예측을 할 수 있게 한다. 그 다음, 의사는, 예를 들면 예방적 항생제 요법을 제공함으로써 발열 이벤트의 개시를 미연에 방지하고/하거나 개선할 수 있다.

[0325] 급성 골수성 백혈병 환자(AML)의 치료는 예시적인 케이스로서 사용한다. 그러한 환자는 종종 유도 화학요법(통상적으로 1종 이상의 약물을 사용하여 모든 암 세포를 제거하고자 하는 입원 화학요법)의 과정으로 치료된다. 유도 화학요법의 바람직하지 않은 부작용은 대개 발열성 호중구 감소증이다. 이는, 감염성 미생물이 화학요법에 의한 활성 면역의 비활성화로 인해 환자를 침범할 수 있기 때문에 일어난다. 발열성 호중구 감소증의 정의는 발열 스파이크이며, 의사는 환자의 체온이 39℃ 이상이거나, 6 시간 주기에서 두 번 연속적으로 환자 체온이 38.5℃ 이상으로 측정된 병태로 정의한다.

[0326] 방어 메커니즘으로서의 발열은 피로겐이라고 하는 순환 시토킨에 의해 시상하부에 미치는 효과로부터 초래된다. 시토킨은 염증 반응 동안 면역 시스템으로부터 생긴다. 이들 중 가장 잘 알려진 것은 IL-6, IL-1 베타 및 TNF-

알파이다. 이 실시예의 목적은 발열 스파이크를 초래하는 순환 피로겐의 패턴을 확인하고, 이로부터 스파이크 발생 시간을 가장 잘 예측하는 모델을 빌딩하는 것이다.

[0327] 본 연구에서 개발되는 방법은 다른 고위험 질환 병태 및 치료 절차에서 모니터링 수단을 형성하도록 일반화될 수 있다.

[0328] 상기 시스템은 스파이크 발생 시간과 두 가지 특정 피로겐, IL-6 및 IL-베타에 대한 순환 레벨 간의 관계를 특성화하는 통계학적 모델을 빌딩한다. 상기 시스템은, 측정 수단과 무관하지만, 발열 스파이크 전 주기에서 빈번한 샘플링을 요한다(어디에서나 일일 3 내지 6 회 측정).

[0329] 상기 방법을 개발하는 데 수반되는 제1 단계는 잘 정의된 카테고리에서 발열의 한 특성화를 요하며, 가능한 한 가깝게 제1 발열 이벤트의 시간을 확인하는 것을 요한다. 선택된 정의는 환자의 체온이 39℃ 이상이거나 6 시간 주기 또는 2회 연속 체온이 38.5℃ 이상으로 기록된 것이었다.

[0330] IL-6, IL-1 베타 및 TNF-알파와 다른 바이오마커의 순환 레벨에 대한 개별 환자 데이터를 샘플링 간격에 기초하여 데이터베이스에 기록하였다. 본 연구에서의 샘플(8 시간 간격으로 일일 3회 측정)로 포스트 hoc 분석을 행하였으며, 모델로 옮기는 데 사용하였다.

[0331] 이들 마커는, 패혈증 증후군을 가진 환자가, 패혈증이 없는 위중한 환자 및 정상 대조군과 비교하였을 때, 순환 IL-1 베타, IL-6 및 TNF-알파의 레벨이 높음을 나타내는 다수의 현 연구에 기초하여 선택하였다(Casey, L. Annals of Internal Medicine (1993) 119;8:771-778).

[0332] IL-6은 급성 병태 반응에서 간세포(간)에 의해 만들어지는 CRP의 합성을 우세하게 조절한다. CRP의 전사는 또한 TNF 및 IL-1에 의해 다소 조절된다. CRP는 박테리아 세포벽, 내생 세포막 및 사멸체(apoptotic body) 상의 포스포콜린에 결합하는 펜트락신 단백질이다. 감염/패혈증, 염증성 및 자가면역 질환, 외상, 그리고 일부 악성 종양에 의해 야기되는 염증에서, CRP는 증가된 양으로 나타나서 패혈증 및 감염을 모니터링하는 데 있어 유용한 바이오마커가 된다. CRP 생성은 호중구 감소증에 의해 영향을 받지 않는다. 호중구 감소증 발열 동안 및 발열 발생률의 중증도 진단에서 CRP 레벨에 중점을 두는 문헌이 많이 존재한다.

[0333] 단백질 C는 간에서 합성되는 항응고 단백질이다. 이것은 응고 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 담당한다. 단백질 C는 트롬빈에 의해 활성 단백질로 활성화되는데, 이는 공인자로서 단백질 S 및 인지질과 함께 인자 VIII 및 V를 개열시켜서 응고를 억제한다. 최근에, 단백질 C의 항염증 반응이 발견되었다.

[0334] 패혈증 및 패혈증 쇼크를 가진 환자는 단백질 C가 고갈되어 있는데, 이는 패혈증의 병리생리학에서 한 역할을 담당할 수 있다. 활성화된 단백질 C를 첨가하여 단백질 C 고갈을 저지함으로써 환자의 특이적인 부차 집단에서 개선이 보였다. 단백질 C는 환자의 패혈증 진단에서 바이오마커로서, 그리고 치료제로서 사용될 수 있다. 한 연구는 단백질 C의 농도가 발열 개시에서 호중구 감소성 패혈증의 중증도에 비례한다는 것을 밝혀내었다.

[0335] 화학요법을 받는 10 명의 성인 백혈병 환자를 시험하였다. 혈액 샘플을 발열 스파이크의 개시 전에 8 시간마다 취한 다음, 관찰 기간의 종료까지 6 시간마다 취하였다. 바이오마커 분석을 이들 샘플에 대해 수행하였다. 발열 스파이크 8 시간 전 및 발열 스파이크가 관찰된 지 6 시간 후에 환자의 샘플을 취하였다.

[0336] 부분 최소 자승 모델을, IL-6, IL-1-베타 및 TNF-알파에 대한 스파이크전(36 시간 윈도우) 측정 및 이들의 샘플 대 샘플 배수 변화에 기초하여 구축하였다. 이 연구로부터 유도된 데이터가 주어지면, 8 시간의 최소 샘플링 기간과 36 시간 스파이크전의 최소 윈도우가 스파이크 발생 시간의 예측 모델을 유도하기에 충분하다.

[0337] 정량 바이오마커 농도 데이터는 IL-6, IL-1-베타 및 TNF-알파를 측정하는 데 알려진 널리 공지된 ELISA 면역 분석을 사용하여 유도하였다. 농도는 pg/mL 단위로 측정하였으며, 샘플 대 샘플 배수 농도 변화를 기록하고, 다음과 같이 분석하였다.

[0338] 농도 데이터를 먼저 가우스 정규 분포에 대해 육안으로 검사하였다. 이들은 로그 정규 분포되었기 때문에, 그 데이터는 원 데이터 측정치의 로그를 계산함으로써 전환시켰다. 이들 측정치에 기초하여, 세 가지 모두의 피로겐과 샘플에서 샘플로의 배수 변화를 포함한 초기 부분 최소 자승 회귀 모델을 빌딩하였다. 이 모델은 종속 벡터(스파이크 발생 시간) 및 독립 벡터(피로겐 레벨)의 공분산 구조에서 고려되는 변동량을 특성화한다. 이 데이터 세트에는, 자유도보다 더 독립적인 변수가 있다. 상기 문제를 다루기 위하여, 하향(top-down) 제거 및 상향(bottom-up) 첨가와 같은 표준 통계 모델 빌딩 도구를 사용하였다.

[0339] 완전 모델(IL-6, TNF-알파 및 IL-1베타와 이들의 샘플 대 샘플 변화)은 전체 모델 공분산 구조에서의 분산의 백

분율과 종속 변수(스파이크 발생 시간) 내 분산의 백분율을 고려하였다. 한정하는 것은 아니지만, 상향 모델 빌딩 및 하향 모델 빌딩을 포함하는 양태 선택 과정을 사용하여, 일련의 7 하위 모델을 개발하였다.

[0340] 선택된 모델은 log(IL-6), log(IL-1 베타), log(샘플 대 샘플 배수 변화 IL-6), log(TNF-알파)를 포함하였으며, 총 모델 공분산의 93%와 종속 변수(스파이크 발생 시간) 내 분산의 27.5%를 고려하였다.

[0341] 모델은 다음 매개변수 세트: 절편 = 36.5; log(IL-6) = -8.0; log(IL-6 배수 변화) = 2.4; log(IL-1 베타) = -0.3; 및 log(TNF-알파) = 4.4를 이용한 표준 다중 선형 회귀 방정식에 의해 주어진다. 각각의 측정치는 관찰된 스파이크 발생 시간에서의 시점 측정치이다. 예를 들면, 발열 스파이크 24 시간 전에, IL-6, IL-1베타 및 30 시간 시점으로부터의 이의 샘플 대 샘플 배수 변화의 농도의 로그를, 선형 모델의 계수를 의미하는, 적합 매개변수를 사용하여 모델에 첨가하였다.

[0342] 최종 모델은 7 총 하위 모델로부터 선택하였는데, 이는 종속 벡터 내 분산 백분율의 최고 레벨을 고려하였기 때문이다. 최종 모델은 log(IL-6), log(IL-1 베타) 및 스파이크 발생 시간의 예측인자로서 이의 샘플 대 샘플 배수 변화의 로그를 포함하였다. 36 시간의 예측성 윈도우의 크기는 임상 관련성에 의해 선택되었지만, 그 예측성 윈도우로 한정되는 것은 아니다. 선택된 모델 방정식은 다음과 같다:

[0343] **스파이크 발생 시간 = 36.6-8*Log(IL6)+2.4*Log(IL-6 배수 변화)-0.3*Log(IL-1 베타)+4.4*Log(TNF 알파)**

[0344] 10 명의 환자의 결과는 발열 스파이크 전 36 시간에서 이의 바이오마커 패턴에 대하여 이 실시예에서 평가하였다. 각각의 피로겐 및 이의 샘플 대 샘플 배수 변화에 대한 데이터는 도 27 내지 도 32에 있다. 도 27은 IL-1 베타 농도 대 시점 수이다. 도 28은 IL 1-베타 대 시점 수에 대한 샘플 대 샘플 배수 변화이다. 도 29는 IL-6 농도 대 시점 수이며, 환자 4는 패혈증이 생겼다. 도 30은 IL-6 대 시점 수에 대한 샘플 대 샘플 배수 변화이며, 환자 4는 패혈증이 생겼다. 도 31은 TNF-알파 농도 대 시점 수이다. 도 32는 TNF-알파 대 시점 수에 대한 샘플 대 샘플 배수 변화이다.

[0345] 상기 모델은 모든 환자에게서 스파이크 발생 시간을 예상하며, 종속 변수에서 관찰되는 분산의 백분율을 설명한다. 환자 6은 ATRA 증후군이고, 따라서 모델을 구축하는 데 사용되는 환자 집단 밖에 있다.

[0346] 환자 5에 대한 잔차 산점도는 도 33에 나타낸다. 환자 5는 발열 스파이크를 가지며, 감소하는 마커를 가지고 있지 않다. 온도는 섭씨(오른쪽 눈금)로 나타내고, 바이오마커 농도는 pg/mL로 나타내었는데, 여기서 IL-6은 10 배 증가하였지만, 반드시 패혈증을 나타내는 것은 아니다. 잔차 분석은, 발열 스파이크 전 12 시간 내지 24 시간의 기간 동안 모델 예측이 제로축에 대하여 무작위로 분포됨을 의미하는, 비체계적이고, 잔차의 크기가 예측된 스파이크 발생 시간의 백분율 이하이고, 이는 방정식 1을 사용하는 모델에 의하여 예측된다는 것을 시사한다.

[0347] 환자 4의 경우, 모델은 실제 스파이크 발생 시간이 7 시간일 때 3.3의 스파이크 발생 시간을 예측하며, 다른 극한에서, 실제 스파이크 발생 시간이 도 34에 도시된 바와 같이 실제로 34 시간일 때 31.9 시간의 스파이크 발생 시간을 예측한다. 환자 4 데이터 점은 발열 스파이크 직전에 IL-6 증가와 함께 단백질-C 감소를 나타낸다. 정규화 매개변수는 (시간 t에서의 매개변수 값 - 범위 내 최저값) 대 매개변수의 최대값과 최소값의 차의 비율이다. 환자 4에 대한 잔차 분석은 환자 4에서 측정된 데이터에 대해 잘 맞는데, 이는 방정식 1로부터 유도된 바와 같이, 잔차가 제로축에 대해 무작위로 분포되고, 잔차가 예측된 스파이크 발생 시간의 20%보다 크다는 것을 의미한다.

[0348] 이 실시예의 결론에서, 유도 암 화학요법은 패혈증의 근원적인 병인학 중 단지 하나이다. 다른 것으로는, 한정하는 것은 아니지만, 심한 화상 및 열상 또는 외상을 포함한다. 화상 및 외상에서, 환자는 T 헬퍼-2 림프구 표현형의 우세를 가져오는 면역 시스템 변화를 나타내는데, 여기서 헬퍼 세포 집단의 표현형은 Th1에서 Th2로 전환된다. 이것은 Th1 대 Th2 전환이라고 하며, 환자에게서 감염이 개시되기 더 쉽게 한다. 도 35는 Th1 대 Th2 전환과 각각 표현형을 나타내는 시토킨의 개략도이다. 환자가 감염이 되면, 근원적인 병원체가 확인되는 경우, 감염 속도와 확산은 패혈증이라고 하는 전신 염증성 반응을 결과할 수 있다. 병원체가 확인되지 않은 경우, 염증 반응은 전신 염증성 반응 증후군(SIRS)이라고 한다. 따라서, 패혈증으로의 진행의 근원적인 병인은 다음 세 가지 생리학적으로 구별되는 간격으로 나뉜 과정으로서 포착될 수 있다: Th1-Th2 전환으로 표시되는 감염에 대한 감염성, 감염을 통한 진행 및 패혈증/SIRS의 발병 및 진행. 각각의 단계의 모니터링과 관련 있는 마커는 표 3에 나타낸다.

표 3

[0349]

패혈증 발병 및 후유증	I. 패혈증 발병 a. 단백질 C** b. IL-베타** c. IL-6** d. 프로칼시토닌 e. IL-10 II. DIC a. 폰 빌레브란트 인자 b. 프로칼시토닌 c. 네오프테린 d. TNF-α e. 단백질 C f. PAF1 g. (프로)트롬빈 III. ARF(급성 신부전) a. 크레아티닌 b. 시스틴 C IV. ARDS a. 폴 빌레브란트 인자 b. IL-6 c. IL-8 d. IL-1 e. IL-1ra(IL-1 수용체 길항물질) f. TNF V. ALF(급성 간부전) a. ALT b. AST c. GGT d. LDH e. 알칼리성 포스파타제 f. 단백질 C g. 시토케라틴-18 단편

[0350] 도 36 및 도 37은 상기 시스템이 제곱 마할라노비스 거리 방정식 및 베이지안 확률을 사용하여 패혈증을 예상하는 방정식을 사용하는 것을 설명한다. 제곱 마할라노비스 거리는 다음과 같다:

[0351] $D_j^2(x) = (\mu_j - x)^T \Sigma - 1(\mu_j)$ (식 중, j = 1, 2, 3)

[0352] 그리고, 베이지안 확률은 다음과 같다:

[0353] $Pr(j|x) = \exp(-0.5D_j^2(x))/\Sigma\exp(0.5D_k^2(x))$

[0354] 상기 식에서, μ는 환자 집단의 센트로이드를 나타내는 평균 벡터이고, j는 세 가지 상이한 결과(패혈증, 발열, 감염)이다.

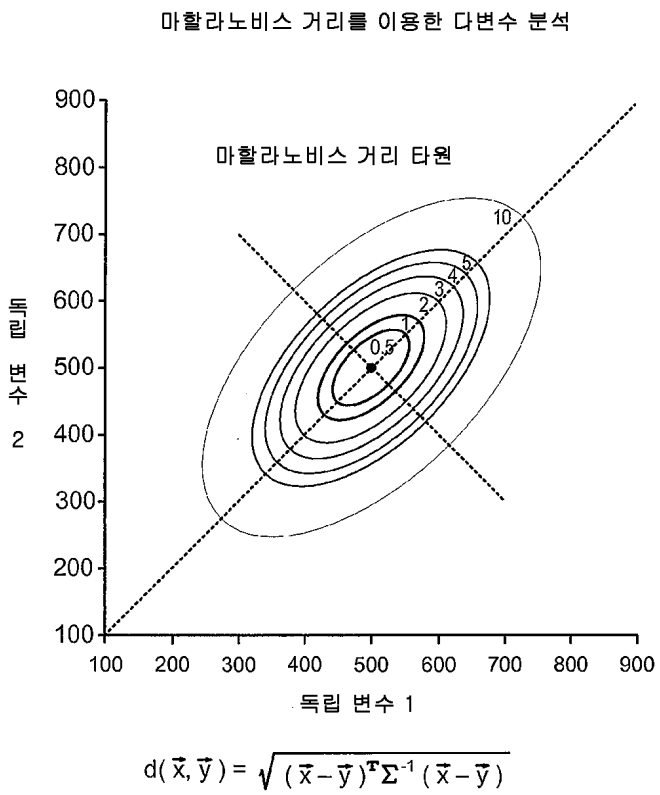
[0355] 도 38은 패혈증 시험에서 환자에 대한 복수의 마커 단백질의 시간에 대한 그래프를 나타낸다. 이 환자에 대한 패혈증 발병 시간은 표지되고, 그 점까지 유도되는 모든 패턴은 이 환자가 패혈증이 된다는 고찰과 관련 있다.

[0356] 도 39는 동일 환자에게서의 두 가지 특정 마커(단백질 C 및 C-반응성 단백질)의 이변수 시간 경과를 설명한다. 그래프 중심에서 방향 변화는 질환의 급속한 발병을 나타낸다. 이 실시예에서, 환자는 빠르게 악화되었고, 이변수 공간의 매우 특정한 영역에서 패혈증으로서 나타내었다. 이 실시예에서, 샘플링 간격은 분명히 규칙적이었으

며, 따라서 각각의 라인 세그먼트의 길이는 이 특정 공간 내 바이오마커의 변화 속도를 나타낸다.

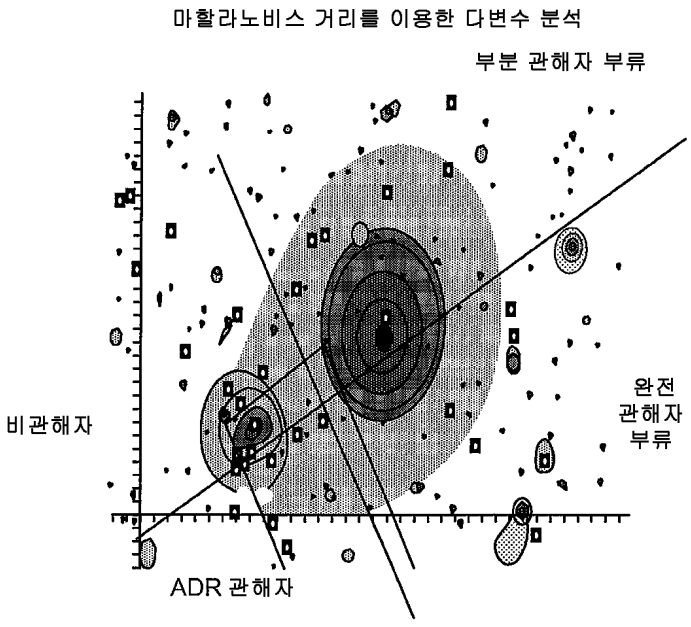
도면

도면1

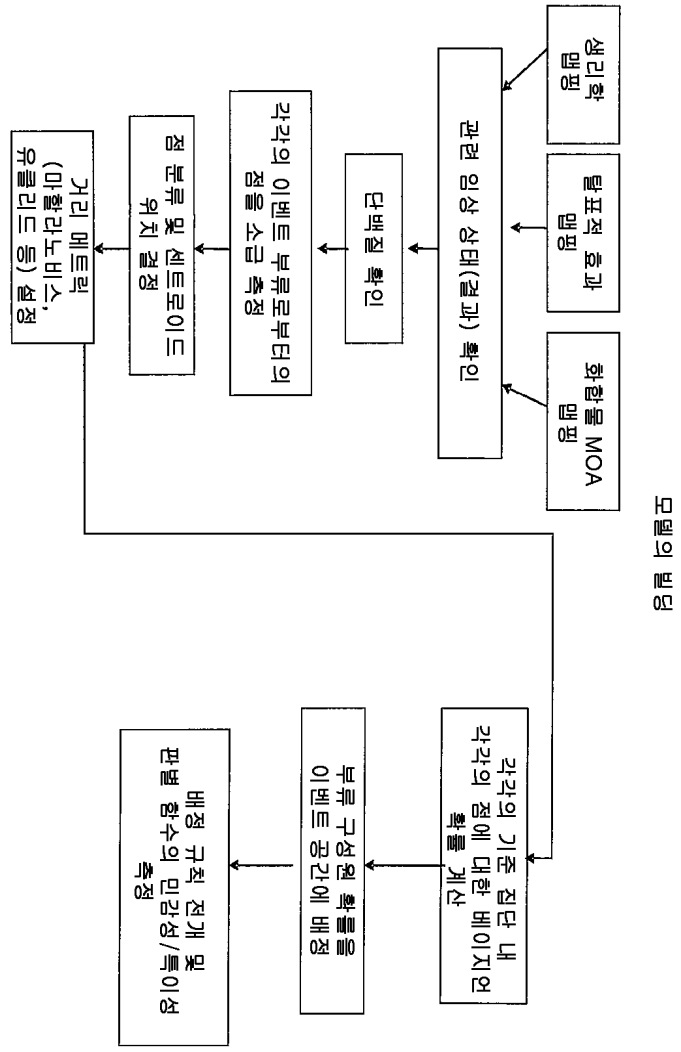


$$d(\vec{x},\vec{y}) = \sqrt{(\vec{x}-\vec{y})^{T}\Sigma^{-1}(\vec{x}-\vec{y})}$$

도면2

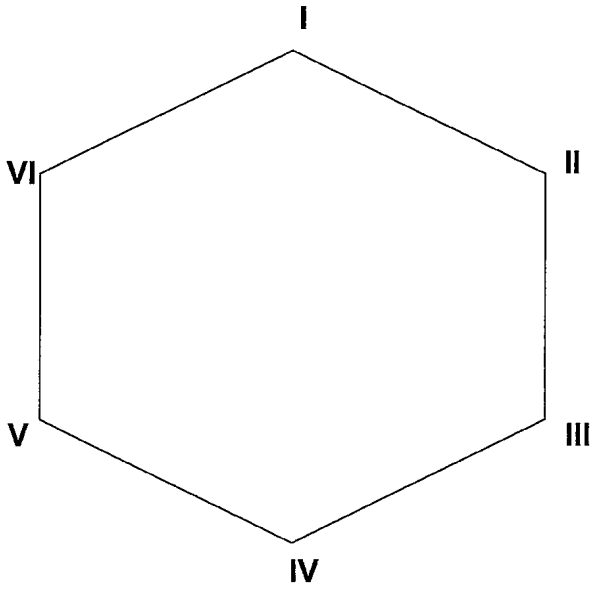


도면3


샘리학
맵핑
탈표적 효과
맵핑
화합물 MOA
맵핑
관련 임상 상태(결과) 확인
단백질 확인
각각의 이벤트 부류로부터의
점을 소급 측정
점 분류 및 센트로이드
위치 결정
거리 메트릭
(마할라노비스,
유클리드 등) 설정
각각의 기준 집단 내
각각의 점에 대한 베이지언
확률 계산
부류 구성원 확률을
이벤트 공간에 배정
배정 규칙 전개 및
판별 함수의 민감성/특이성
측정
모델의 빌딩

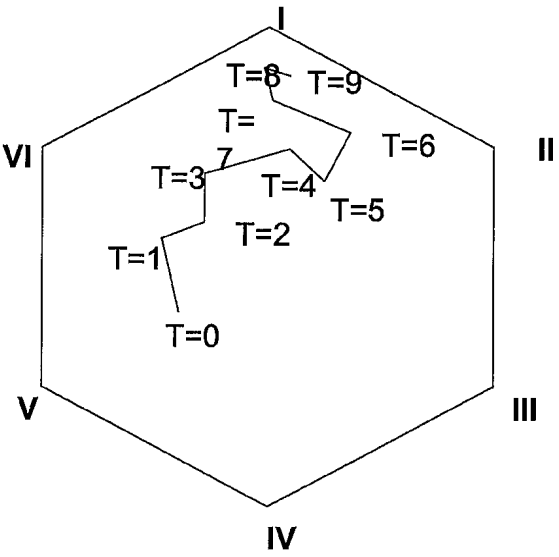
도면4

환자 부류 및 확률 공간 경계의 설정

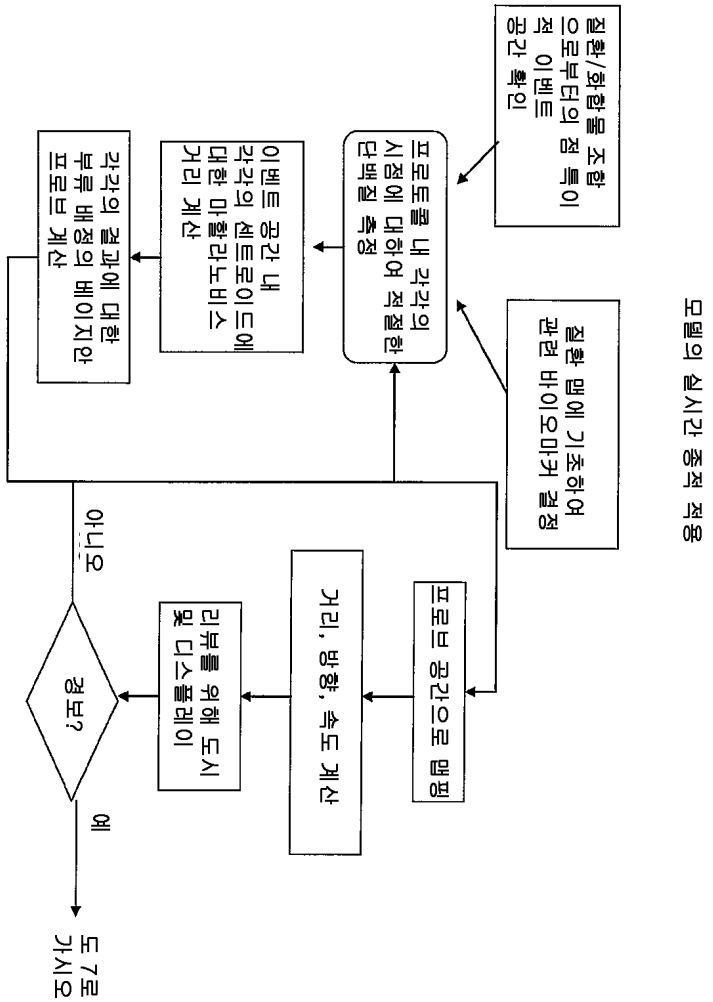


도면5

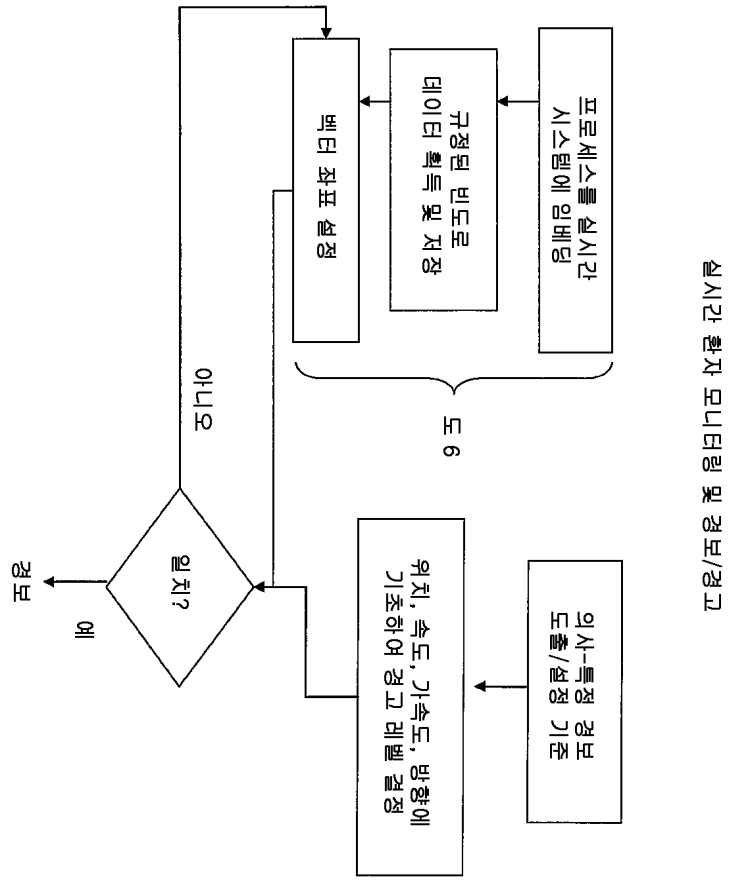
관해 공간의 기하 구조 내
시간 의존적 궤적의 설정



도면6


질환/화합물 조합으로부터의 질 특이적 이벤트 공간 확인
프로토콜 내 각각의 시점에 대하여 적절한 단백질 측정
이벤트 공간 내 각각의 센트로이드에 대한 마할라노비스 거리 계산
각각의 결과에 대한 부류 배정의 베이지안 프로브 계산
질환 맵에 기초하여 관련 바이오마커 결정
프로브 공간으로 맵핑
거리, 방향, 속도 계산
리뷰를 위해 도시 및 디스플레이
결정?
아니오
예
도 7로 가시오
모델의 실시간 종적 적용

도면7

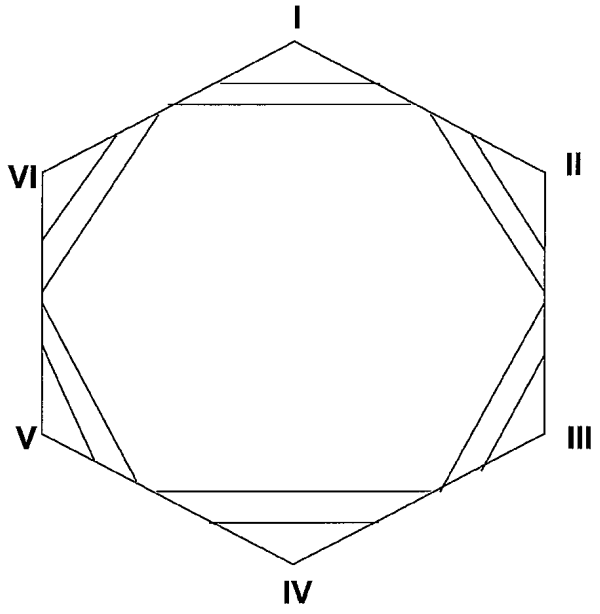


도 6

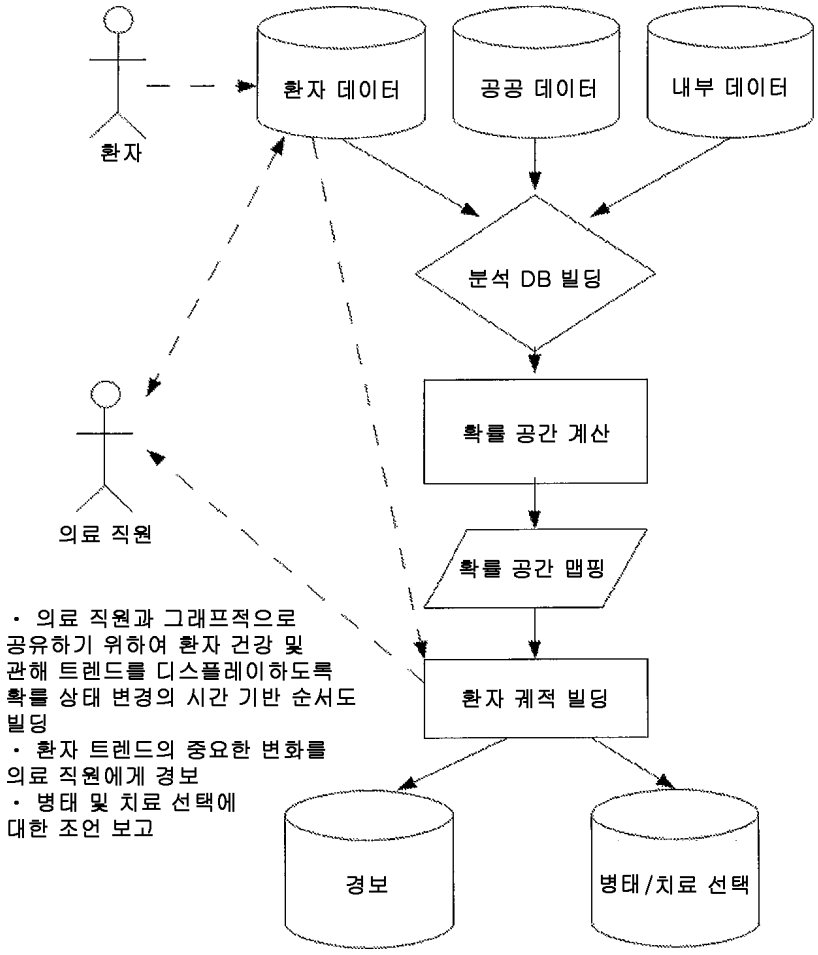
실시간 환자 모니터링 및 경보/경고

도면8

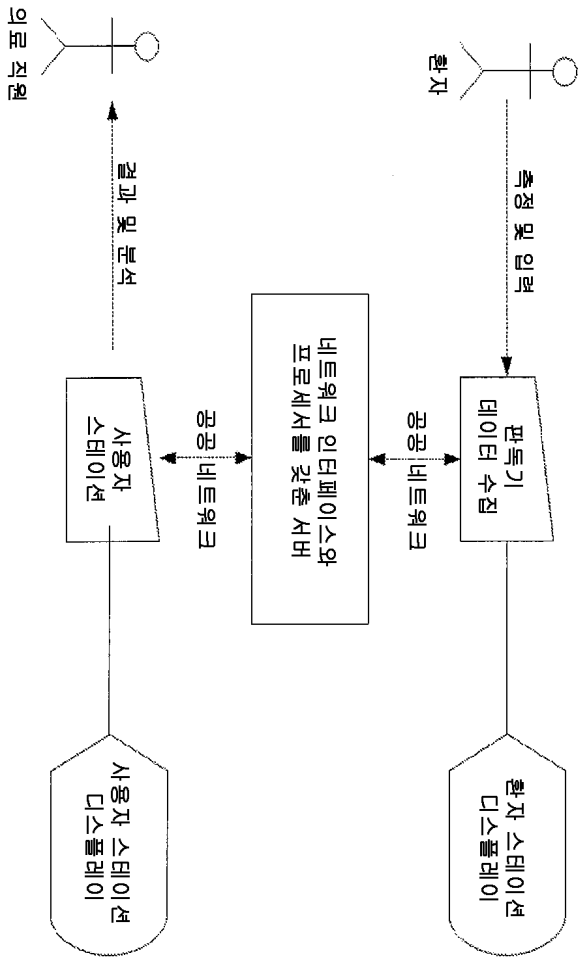
관해 공간의 기하 구조 내 시간 의존적 궤적 설정



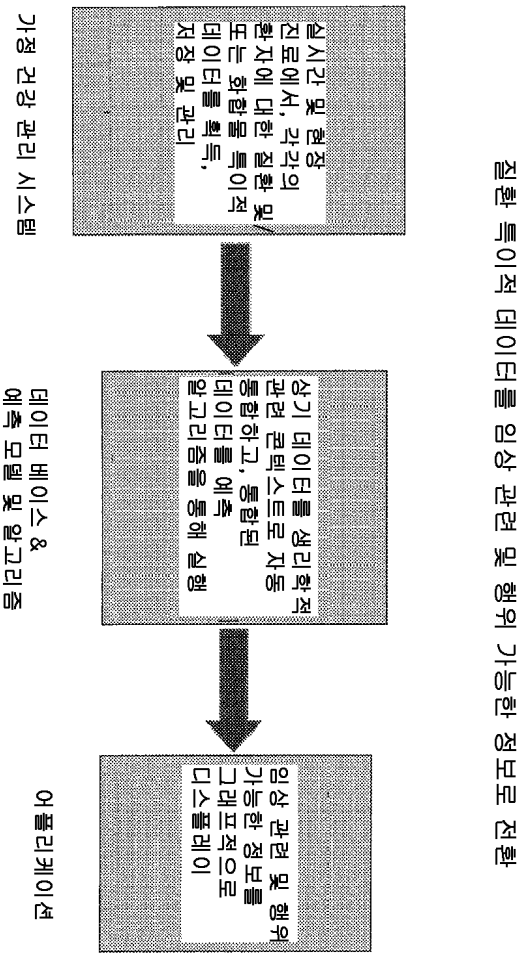
도면9


환자
환자 데이터
공공 데이터
내부 데이터
분석 DB 빌딩
확률 공간 계산
확률 공간 맵핑
의료 직원
• 의료 직원과 그래프적으로 공유하기 위하여 환자 건강 및 관해 트렌드를 디스플레이하도록 확률 상태 변경의 시간 기반 순서도 빌딩
• 환자 트렌드의 중요한 변화를 의료 직원에게 경보
• 병태 및 치료 선택에 대한 조언 보고
환자 궤적 빌딩
경보
병태/치료 선택

도면10


의료 직원
환자
결과 및 분석
측정 및 입력
사용자 스테이션
공공 네트워크
네트워크 인터페이스와 프로세서를 갖춘 서버
공공 네트워크
판독기 데이터 수집
사용자 스테이션 디스플레이
환자 스테이션 디스플레이

도면11

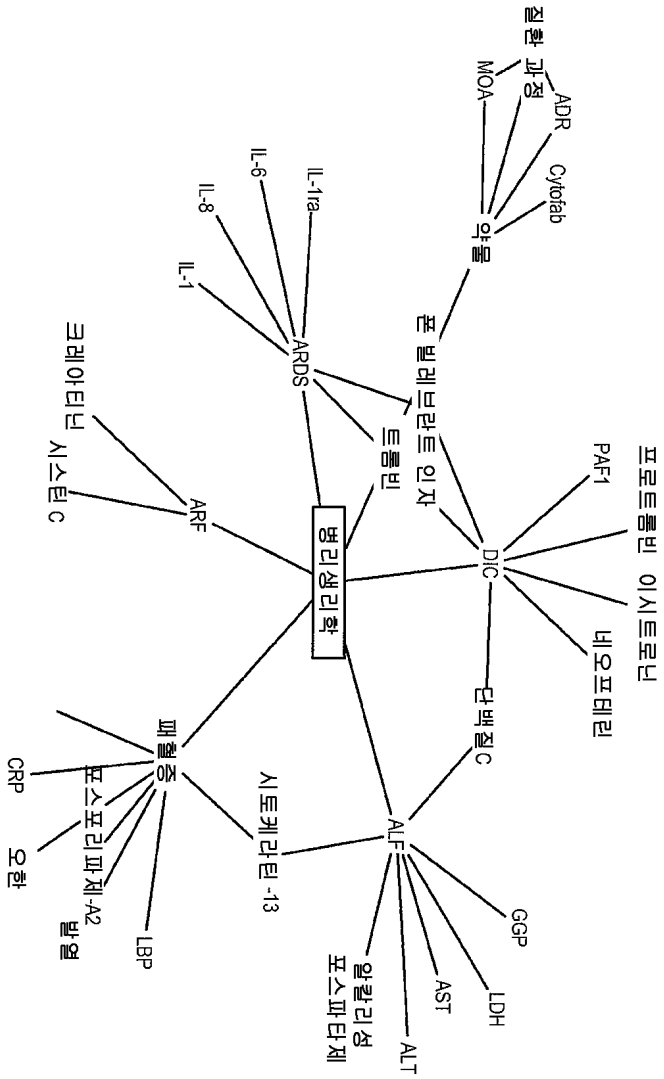


질환 특이적 데이터를 임상 관련 및 행위 가능한 정보로 전환

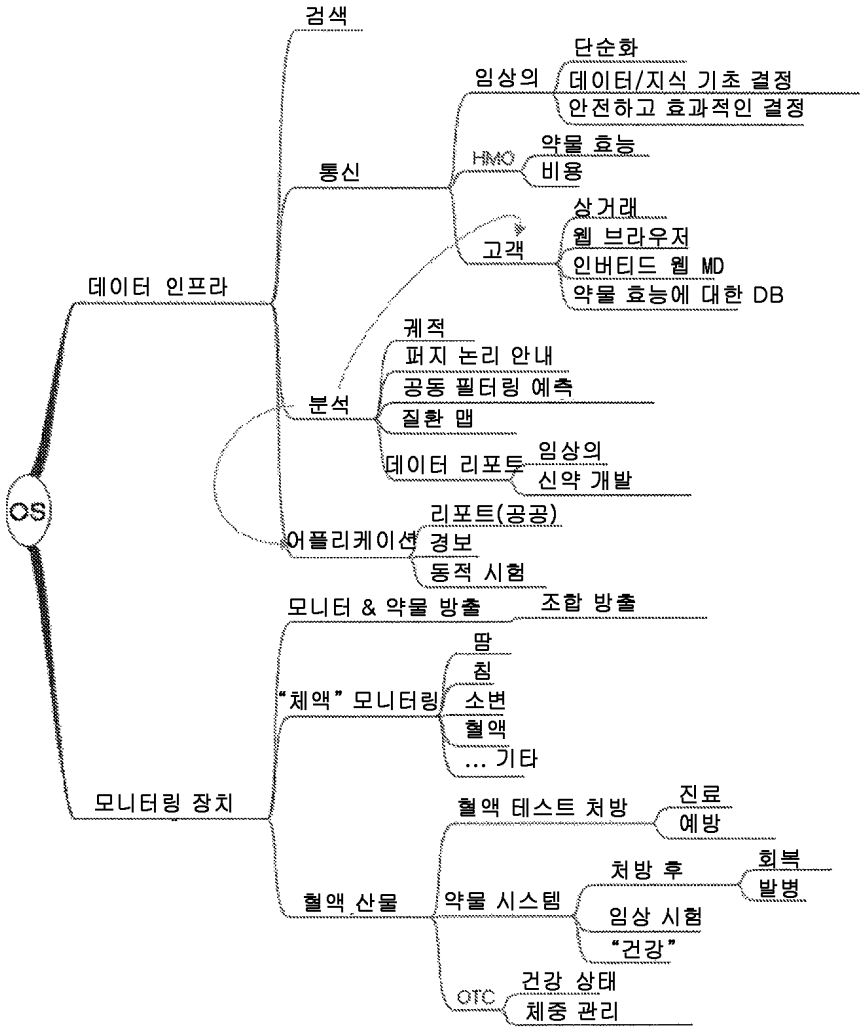
도면12

모델 및 알고리즘
데이터 인프라
어플리케이션
TheranOS: 테라노스 운영 체계
장치
카트리지
모바일 어플리케이션
고객 시스템 - 현장 유니트

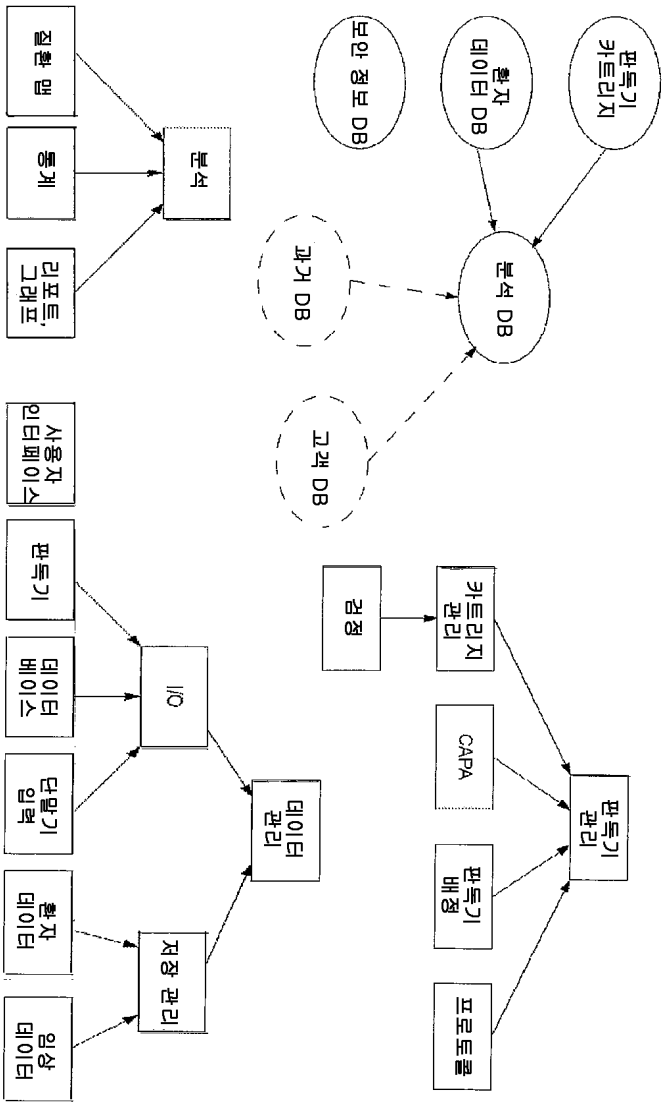
도면13


질환 과정
ADR
MOA
Cytofab
약물
폰 빌레브란트 인자
ARDS
IL-1
IL-8
IL-6
IL-1ra
트롬빈
크레아티닌
시스틴 C
ARF
병리생리학
DIC
PAF1
프로트롬빈
이시트로닌
네오프테린
단백질 C
ALF
GGP
LDH
AST
ALT
알칼리성 포스파타제
시토케라틴 -13
패혈증
CRP
포스포리파제-A2
오한
발열
LBP

도면14

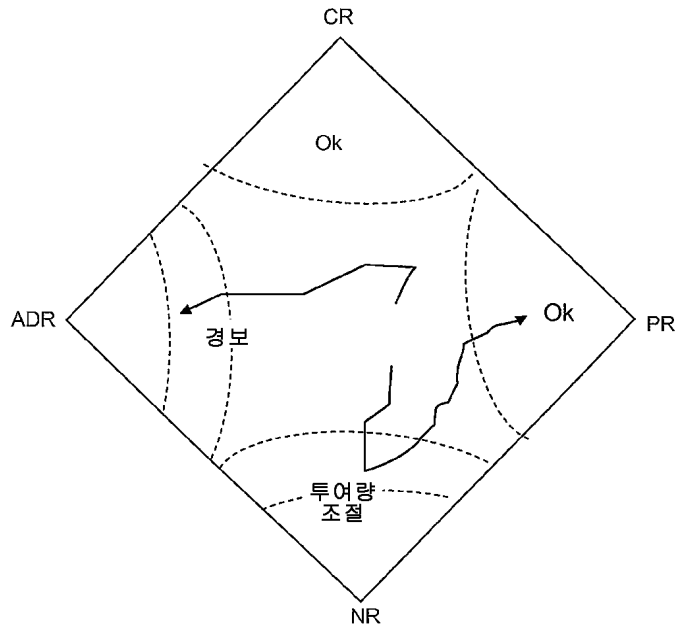

OS
데이터 인프라
모니터링 장치
검색
통신
분석
어플리케이션
모니터 & 약물 방출
"체액" 모니터링
혈액 산물
단순화
임상의
데이터/지식 기초 결정
안전하고 효과적인 결정
HMO
약물 효능
비용
고객
상거래
웹 브라우저
인버티드 웹 MD
약물 효능에 대한 DB
케적
퍼지 논리 안내
공동 필터링 예측
질환 맵
데이터 리포트
임상의
신약 개발
리포트(공공)
경보
동적 시험
조합 방출
땀
침
소변
혈액
... 기타
혈액 테스트 처방
진료
예방
약물 시스템
처방 후
회복
발병
임상 시험
"건강"
OTC
건강 상태
체중 관리

도면15


보안 정보 DB
환자 데이터 DB
판독기 카트리지
분석 DB
과거 DB
고객 DB
분석
통계
리포트, 그래프
사용자 인터페이스
판독기
데이터베이스
단말기 입력
I/O
환자 데이터
임상 데이터
저장 관리
데이터 관리
검정
카트리지 관리
CAPA
판독기 배정
프로토콜
판독기 관리

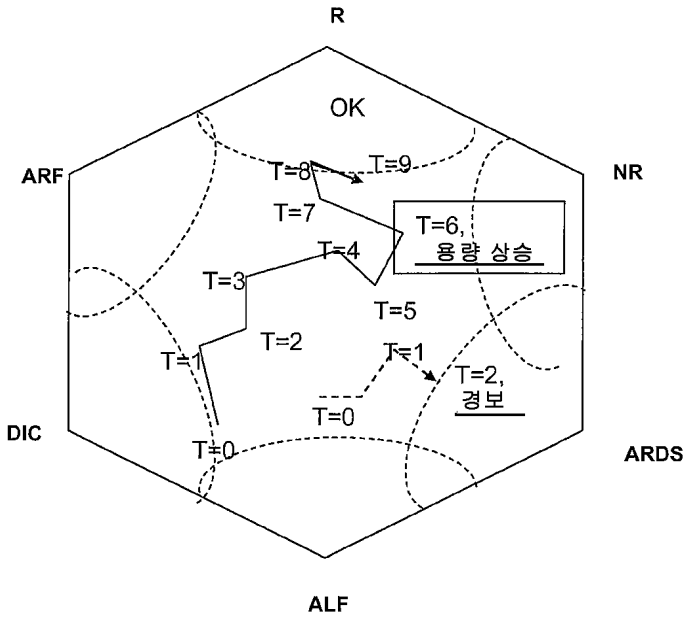
도면16

전립선암 및 항혈관형성의 확률 공간 맵핑



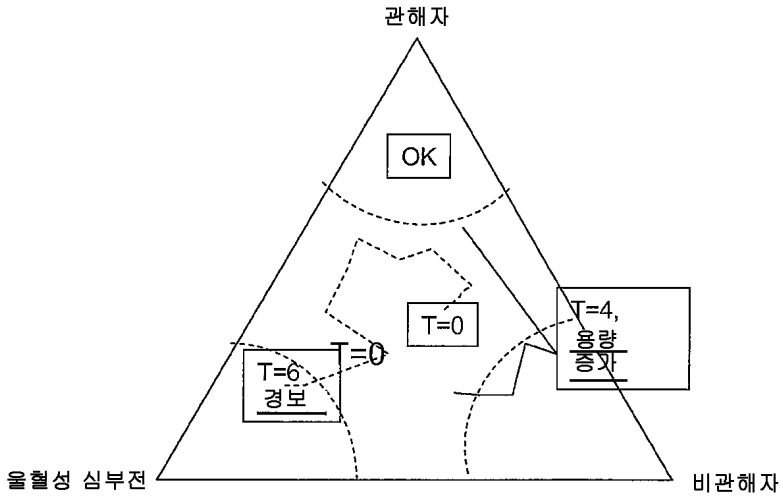
도면17

패혈증 및 항-TNF의 확률 공간 맵핑

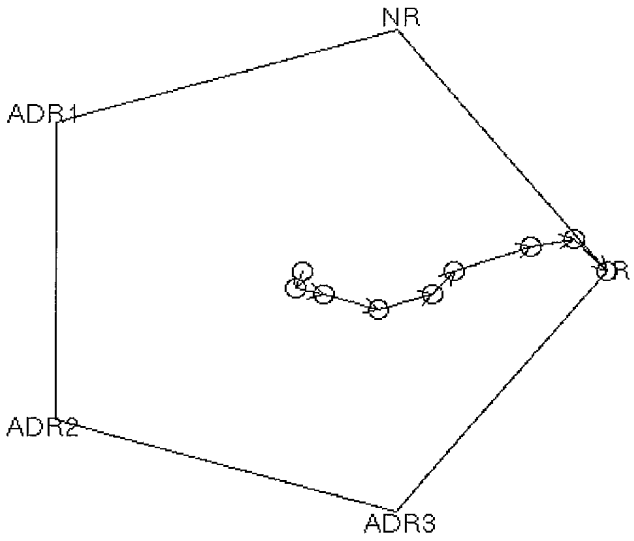


도면18

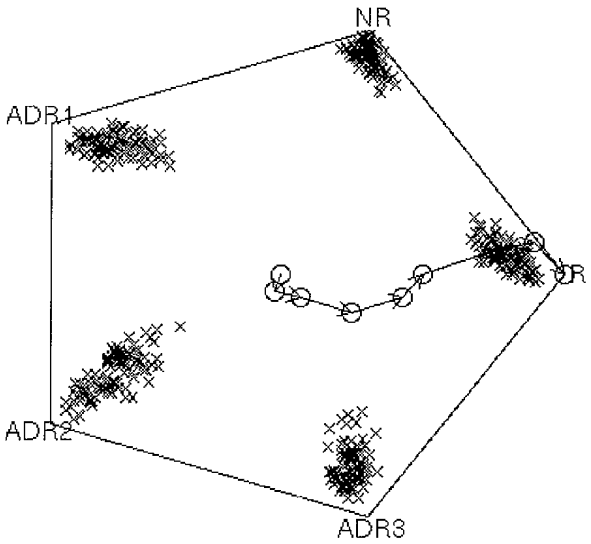
당뇨병 & 인슐린 감작화의 확률 공간 맵핑



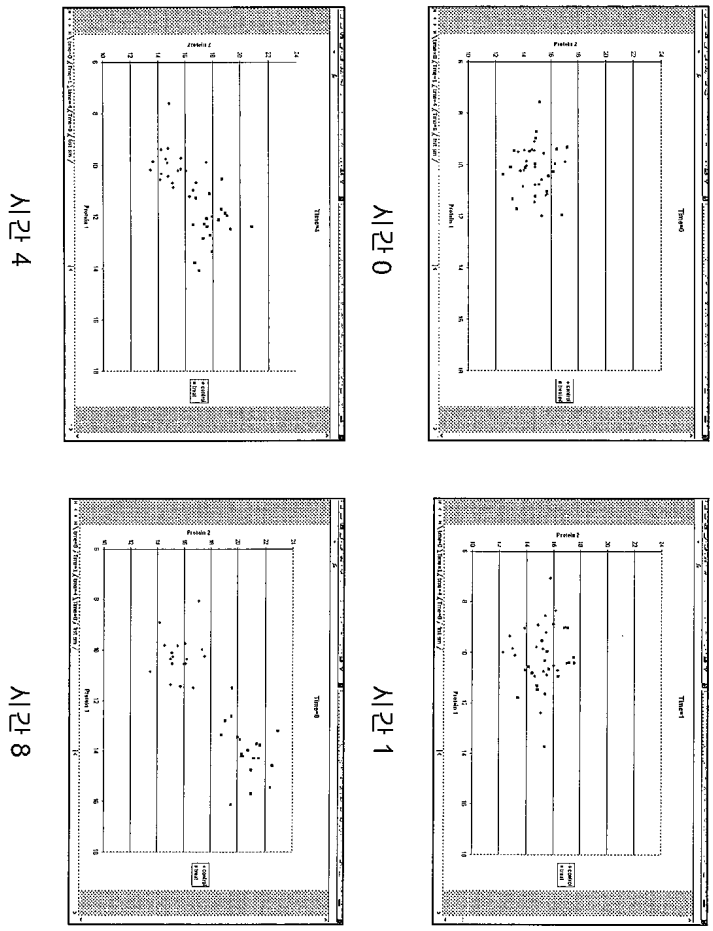
도면19



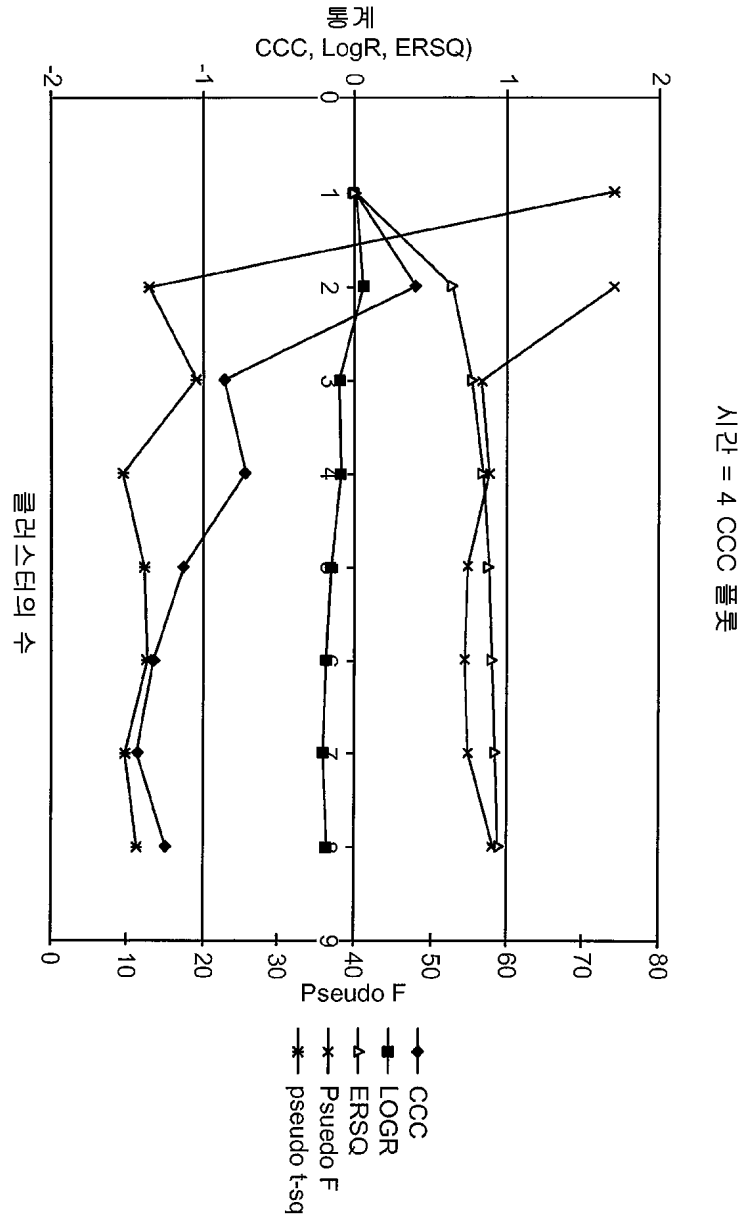
도면20



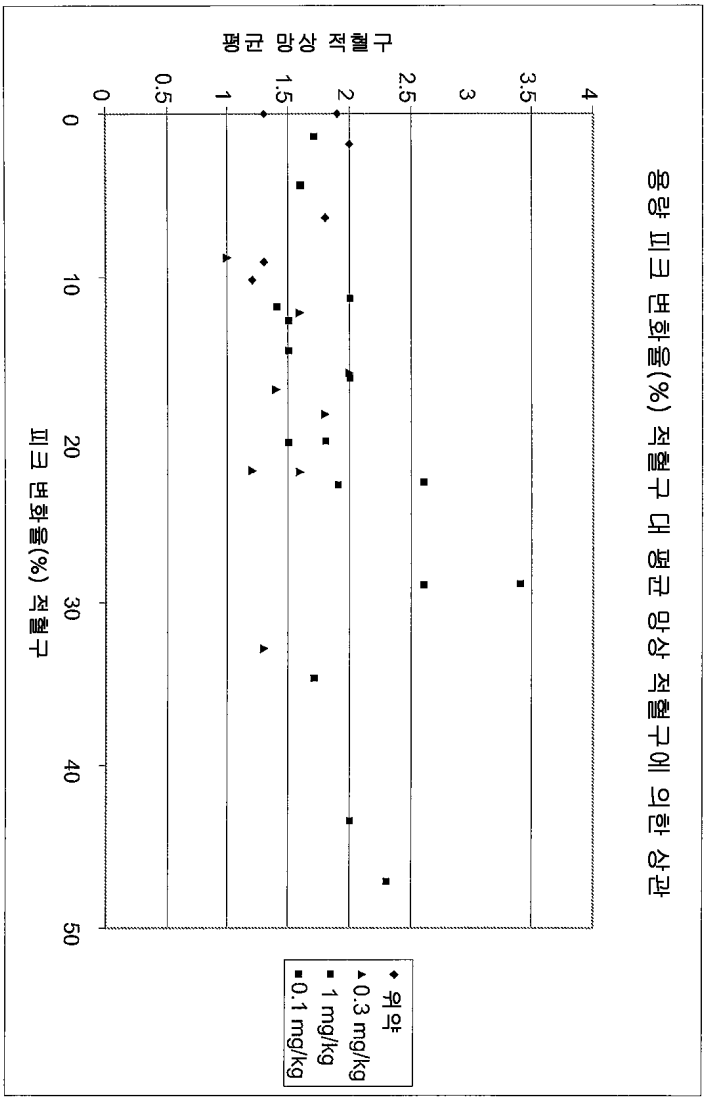
도면21



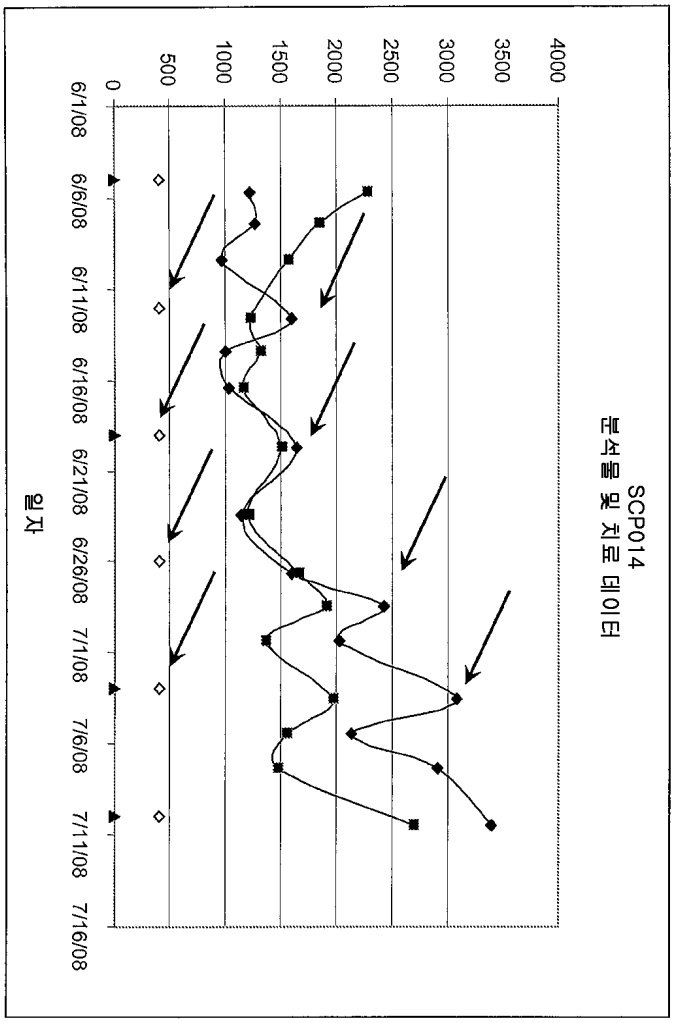
도면22


통계
CCC, LogR, ERSQ)
클러스터의 수
Pseudo F
CCC
LOGR
ERSQ
Psuedo F
pseudo t-sq
시간 = 4 CCC 플롯

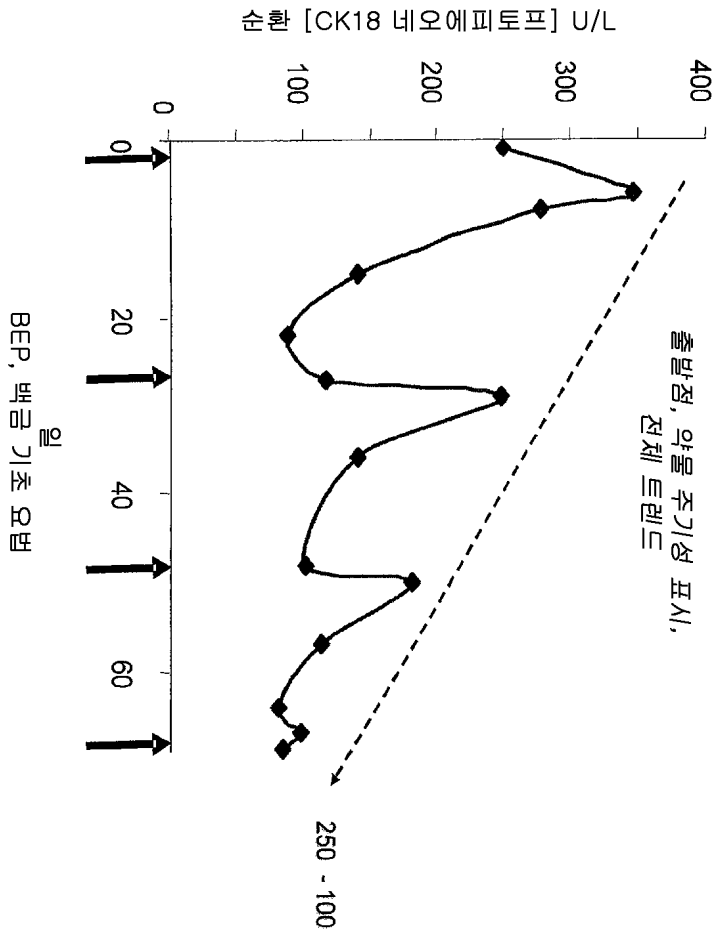
도면23


용량 피크 변화율(%) 적혈구 대 평균 망상 적혈구에 의한 상관
평균 망상 적혈구
피크 변화율(%) 적혈구
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
0
10
20
30
40
50
위약
0.3 mg/kg
1 mg/kg
0.1 mg/kg

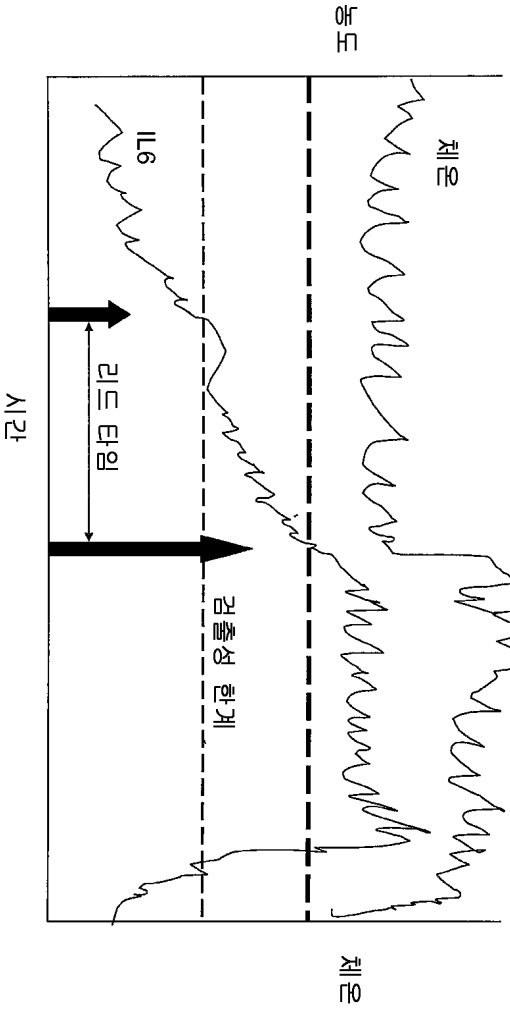
도면24


SCP014
분석물 및 지료 데이터
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
6/1/08
6/6/08
6/11/08
6/16/08
6/21/08
6/26/08
7/1/08
7/6/08
7/11/08
7/16/08
일자

도면25

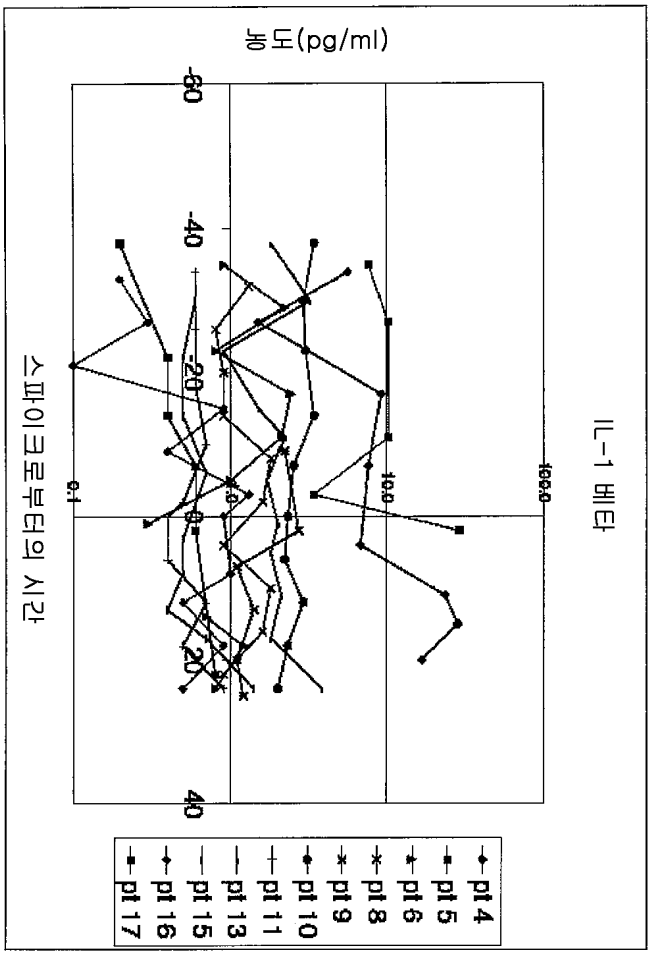

순환 [CK18 네오에피토프] U/L
400
300
200
100
0
0
20
40
60
일
BEP, 백금 기초 요법
출발점, 약물 주기성 표시,
전체 트렌드
250 - 100

도면26

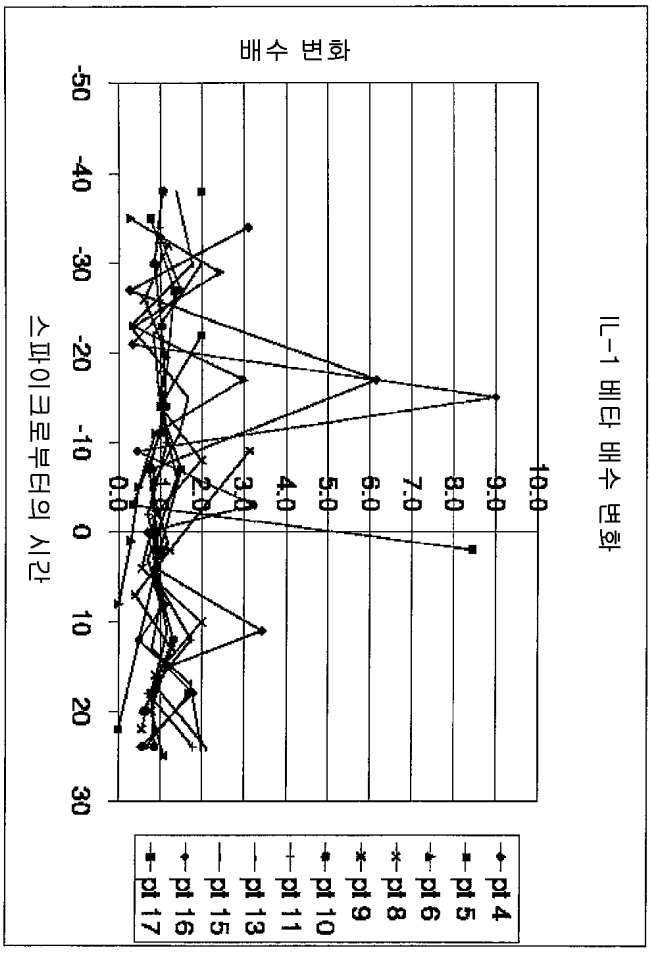


AML 발열성 호중구 감소증에서 발열 스파이크를 예측하기 위한 이론적 모델

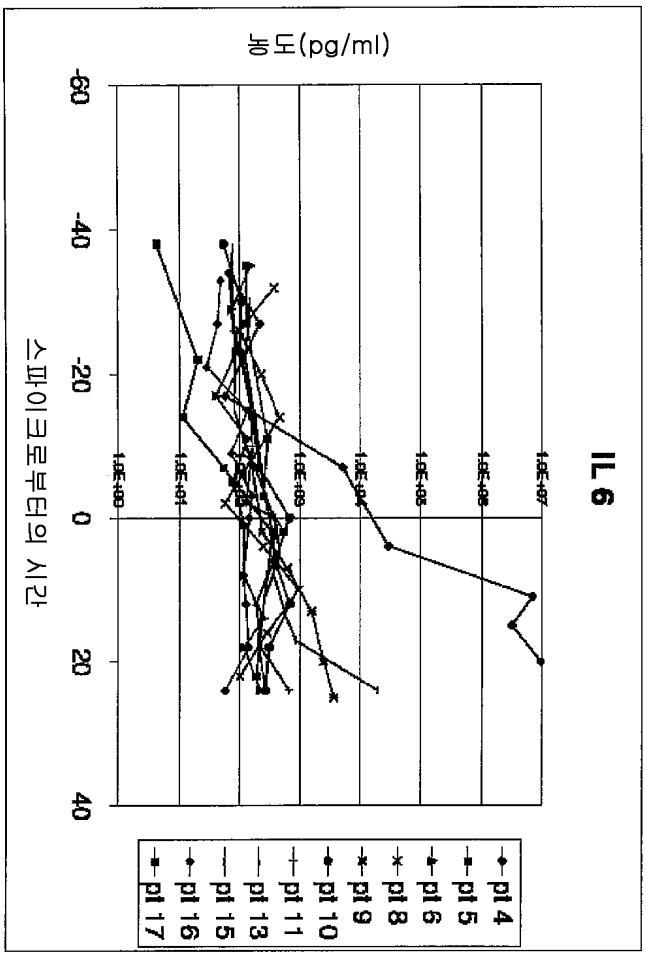
도면27


농도(pg/ml)
-60
-40
-20
0
20
40
0.1
1.0
10.0
100.0
스파이크로뷰터의 시간
IL-1 베타
pt 4
pt 5
pt 6
pt 8
pt 9
pt 10
pt 11
pt 13
pt 15
pt 16
pt 17

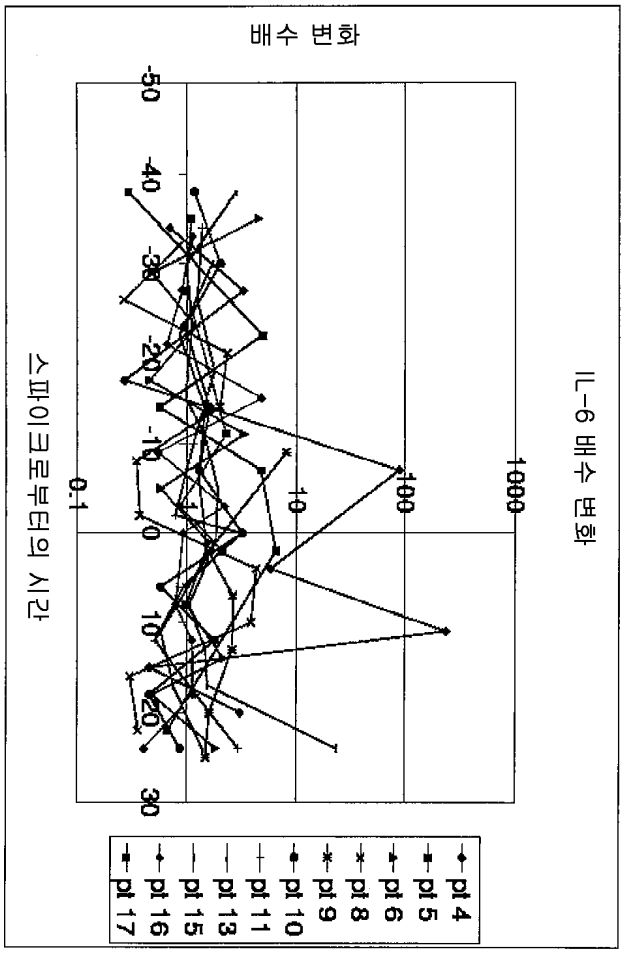
도면28


배수 변화
스파이크로부터의 시간
IL-1 베타 배수 변화
-50
-40
-30
-20
-10
0
10
20
30
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0
pt 4
pt 5
pt 6
pt 8
pt 9
pt 10
pt 11
pt 13
pt 15
pt 16
pt 17

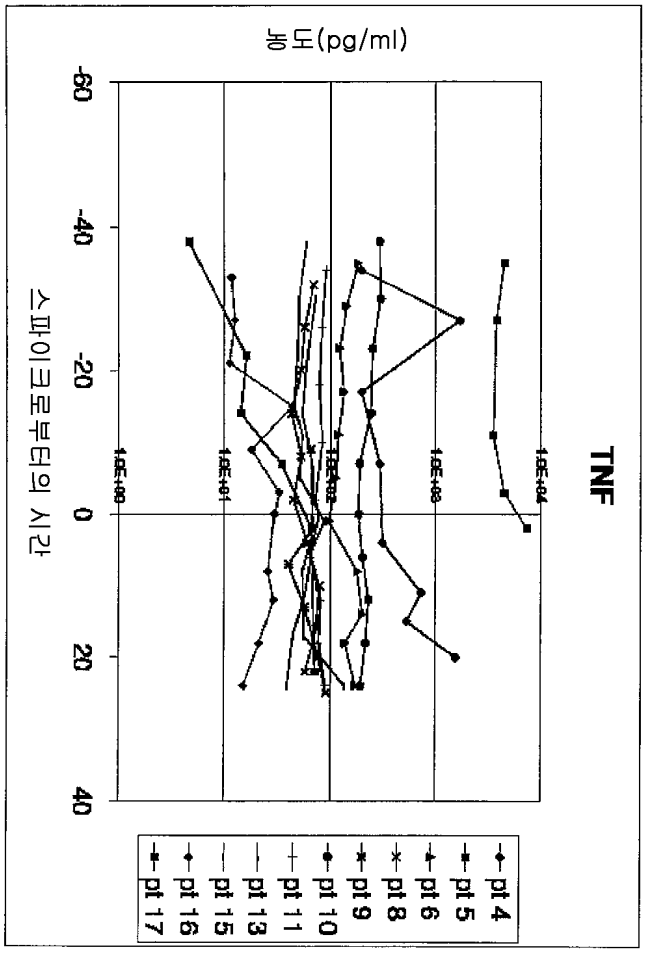
도면29


농도(pg/ml)
IL 6
스파이크로부터의 시간
-60
-40
-20
0
20
40
1.0E+00
1.0E+01
1.0E+02
1.0E+03
1.0E+04
1.0E+05
1.0E+06
1.0E+07
pt 4
pt 5
pt 6
pt 8
pt 9
pt 10
pt 11
pt 13
pt 15
pt 16
pt 17

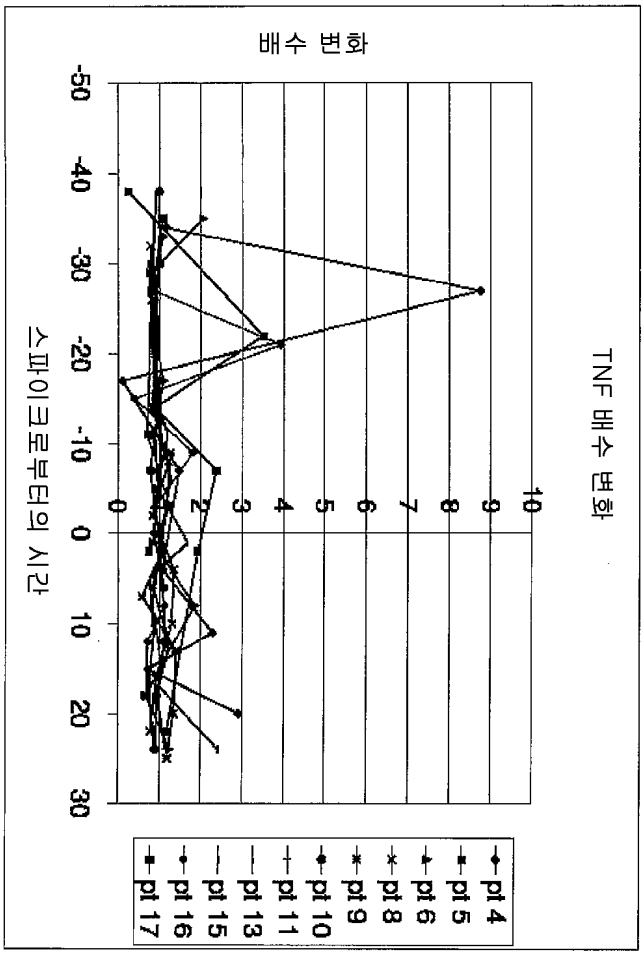
도면30


배수 변화
스파이크로부터의 시간
IL-6 배수 변화
-50
-40
-30
-20
-10
0
10
20
30
0.1
1.0
10
100
1000
pt 4
pt 5
pt 6
pt 8
pt 9
pt 10
pt 11
pt 13
pt 15
pt 16
pt 17

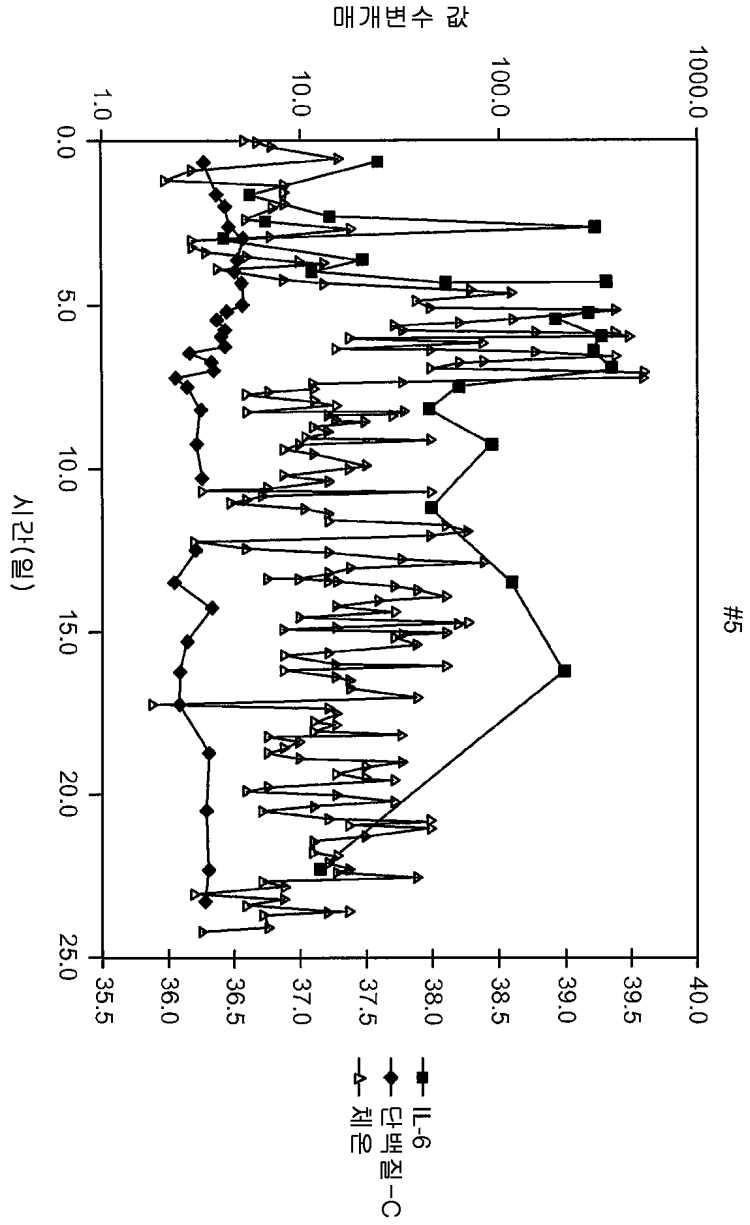
도면31


TNF
농도(pg/ml)
스파이크로부터의 시간
-60
-40
-20
0
20
40
1.0E+00
1.0E+01
1.0E+02
1.0E+03
1.0E+04
pt 4
pt 5
pt 6
pt 8
pt 9
pt 10
pt 11
pt 13
pt 15
pt 16
pt 17

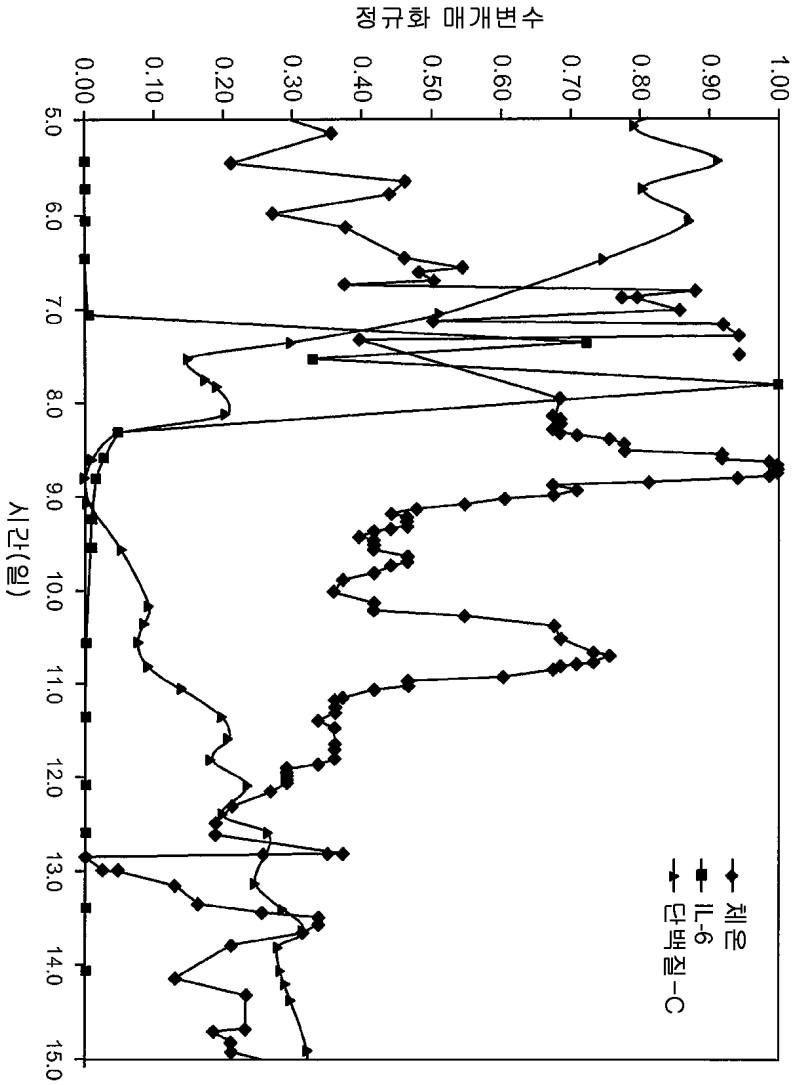
도면32


배수 변화
TNF 배수 변화
스파이크로부터의 시간
-50
-40
-30
-20
-10
0
10
20
30
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
pt 4
pt 5
pt 6
pt 8
pt 9
pt 10
pt 11
pt 13
pt 15
pt 16
pt 17

도면33

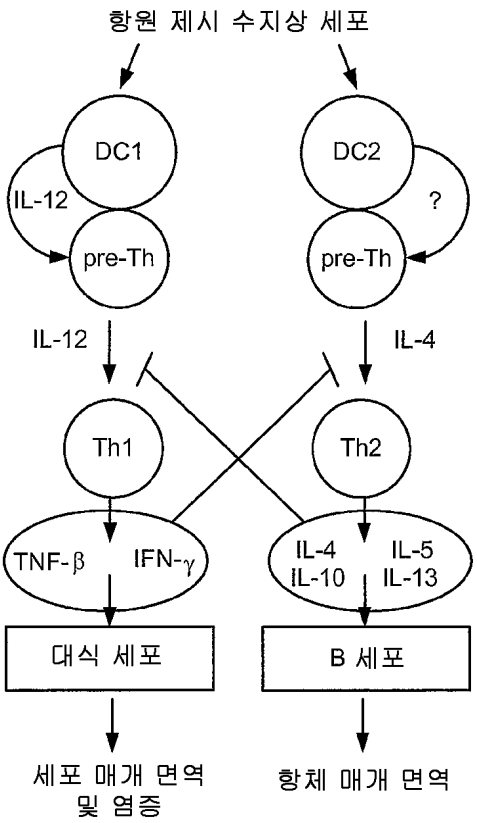

매개변수 값
1.0
10.0
100.0
1000.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
시간(일)
35.5
36.0
36.5
37.0
37.5
38.0
38.5
39.0
39.5
40.0
#5
IL-6
단백질-C
체온

도면34

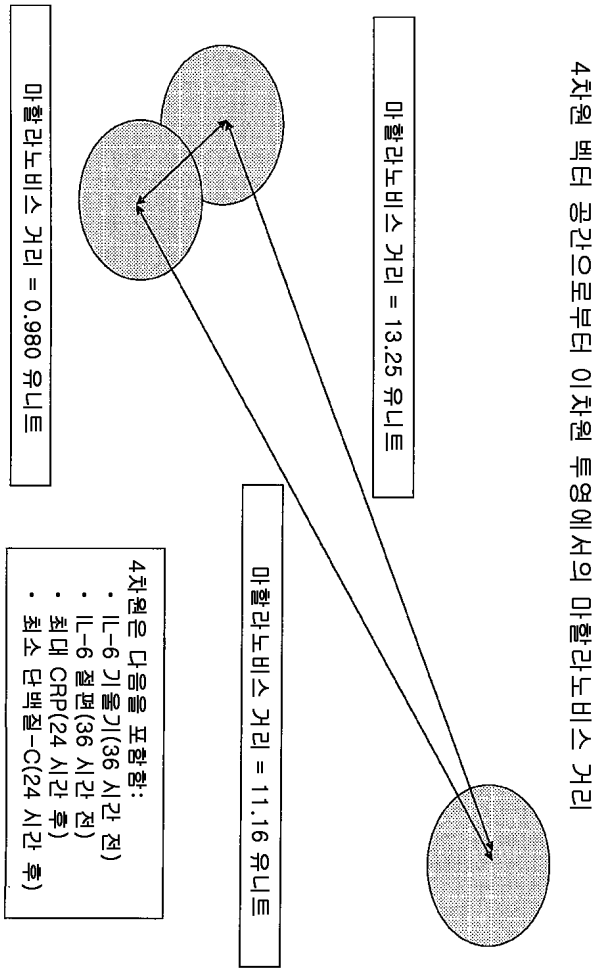

정규화 매개변수
0.00
0.10
0.20
0.30
0.40
0.50
0.60
0.70
0.80
0.90
1.00
시간(일)
5.0
6.0
7.0
8.0
9.0
10.0
11.0
12.0
13.0
14.0
15.0
체중
IL-6
단백질-C

도면35

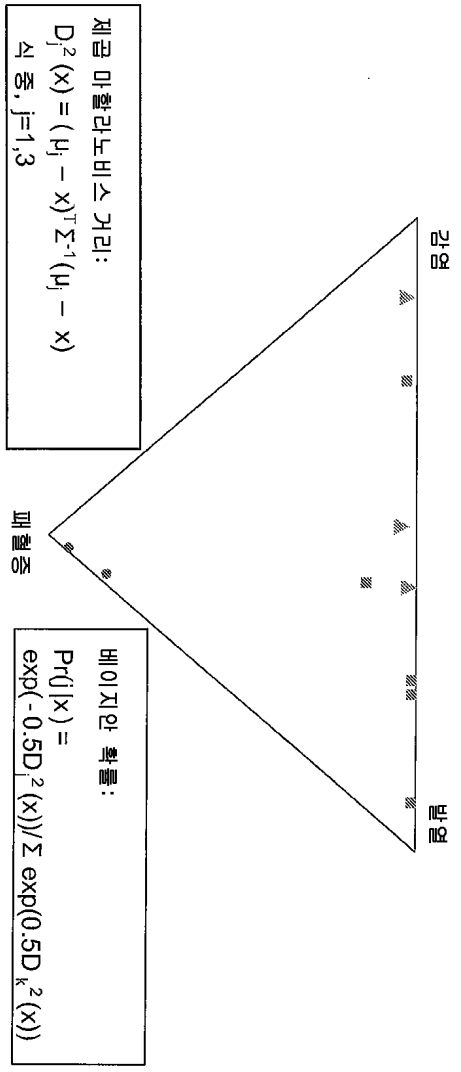
Th1-Th2 전환



도면36

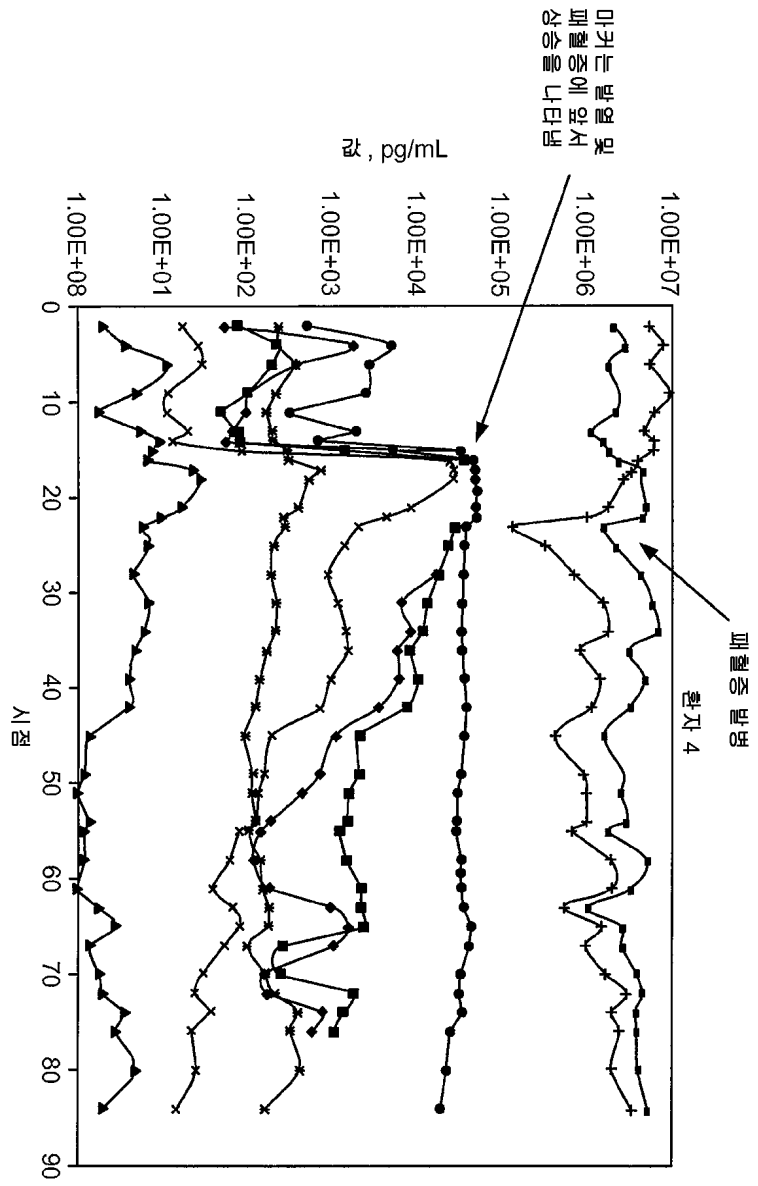

4차원 벡터 공간으로부터 이차원 투영에서의 마할라노비스 거리
마할라노비스 거리 = 13.25 유니트
마할라노비스 거리 = 11.16 유니트
마할라노비스 거리 = 0.980 유니트
4차원은 다음을 포함함:
• IL-6 기울기(36 시간 전)
• IL-6 절편(36 시간 전)
• 최대 CRP(24 시간 후)
• 최소 단백질-C(24 시간 후)

도면37

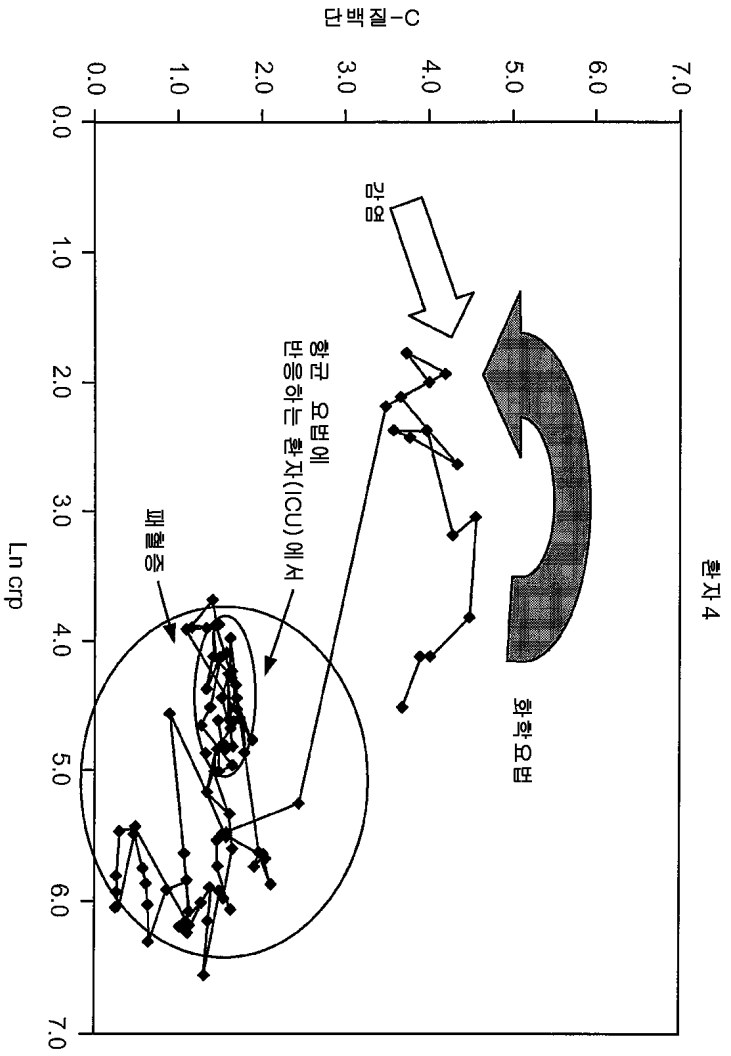


3 환자 결과로부터 유도된 확률 지형

도면38


마커는 발열 및
패혈증에 앞서
상승을 나타냄
값 , pg/mL
1.00E+08
1.00E+01
1.00E+02
1.00E+03
1.00E+04
1.00E+05
1.00E+06
1.00E+07
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
시점
패혈증 발병
환자 4

도면39


C-반응 단백질
0.0
1.0
2.0
3.0
4.0
5.0
6.0
7.0
Ln crp
감염
항균 요법에 반응하는 환자(ICU) 에서
패혈증
화학요법
환자 4