



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0119118
(43) 공개일자 2015년10월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
G01N 33/49 (2006.01) *G01N 30/72* (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01) *G01N 33/569* (2006.01)

(52) CPC특허분류
G01N 33/49 (2013.01)
G01N 30/72 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7024681

(22) 출원일자(국제) 2014년02월14일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년09월09일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/059002

(87) 국제공개번호 WO 2014/125443
국제공개일자 2014년08월21일

(30) 우선권주장
13155310.9 2013년02월14일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
메타노믹스 헬스 게엠베하
독일 10589 베를린 테젤러 베크 33

(72) 발명자
캄라게, 베아테
독일 12161 베를린 바르찌네어 슈트라쎈 13/14
슈미츠, 올리베어
독일 14624 달고브-되베리츠 요하네스-브람스-슈트라쎈 16
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **생물학적 샘플의 품질 평가 수단 및 방법**

(57) 요약

본 발명은 진단 방법의 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 샘플에서 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계 및 하나 이상의 바이오마커의 상기 양을 기준과 비교하여 샘플의 품질을 평가하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 언급된 방법을 수행하기 위한 도구, 예컨대 장치 및 키트에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

G01N 33/4905 (2013.01)

G01N 33/53 (2013.01)

G01N 33/56966 (2013.01)

G01N 33/96 (2013.01)

(72) 발명자

카슈틀레이, 위르겐

독일 12247 베를린 모짜르트슈트라쎄 16 아

캇취폴레, 가레트

독일 14471 포츠담 마이바흐슈트라쎄 1체

도슈틀레이, 마르틴

독일 16761 헨닝스도르프 아우프 데어 리히통 69

리벤베르크, 폴케어

독일 10557 베를린 스페네어 슈트라쎄 25아

(30) 우선권주장

13155318.2 2013년02월14일

유럽특허청(EPO)(EP)

61/764,625 2013년02월14일 미국(US)

61/764,640 2013년02월14일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

(a) 생물학적 샘플에서 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계; 및

(b) 하나 이상의 바이오마커의 상기 양을 기준과 비교하여 샘플의 품질을 평가하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 생물학적 샘플을 혈액 샘플의 지연된 가공에 대해 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 1, 1', 2 및/또는 2'로부터의 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 생물학적 샘플을 용혈에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 3 또는 3'로부터의 것인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 미세응고에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 4로부터의 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 혈액 세포에 의한 오염에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 5 또는 5'로부터의 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 부적당한 저장에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 6으로부터의 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 부적당한 동결에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 7로부터의 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 혈액의 지연된 응고 시간에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 8로부터의 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 바이오마커가 글루타메이트인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 바이오마커가 글리세레이트인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 단계 (a)가

(a) 상기 샘플에서 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계인 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 생물학적 샘플을 혈액 샘플의 지연된 가공에 대해 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 1 및/또는 2로부터의 것인 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 생물학적 샘플을 용혈에 대해 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 3으로부터의 것인 방법.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 미세응고에 대해 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 4로부터의 것인 방법.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 혈액 세포에 의한 오염에 대해 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 5로부터의 것인 방법.

청구항 16

제11항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 부적당한 저장에 대해 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 6으로부터의 것인 방법.

청구항 17

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 부적당한 동결에 대해 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 7로부터의 것인 방법.

청구항 18

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 생물학적 샘플을 혈액의 지연된 응고 시간에 대해 평가하고 상기 하나 이상의 바이오마커가 표 8로부터의 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준이 불충분한 품질인 것으로 알려진 하나의 샘플 또는 다수의 샘플로부터 유래되는 것인 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 샘플 내의 하나 이상의 바이오마커의 양이 상기 기준과 본질적으로 동일한 것은 불충분한 품질의 지표가 되며, 한편 이와 상이한 양은 충분한 품질의 지표가 되는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기준이 충분한 품질인 것으로 알려진 하나의 샘플 또는 다수의 샘플로부터 유래되는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 샘플 내의 하나 이상의 바이오마커의 양이 상기 기준과 본질적으로 동일한 것은 충분한 품질의 지표가 되며, 한편 이와 상이한 양은 불충분한 품질의 지표가 되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 샘플이 혈장, 혈액 또는 혈청 샘플인 방법.

청구항 24

(a) 생물학적 샘플 내의 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커, 바람직하게는 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8의 하나 이상의 바이오마커의 양을 측정할 수 있게 하는 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 검출기를 포함하는, 상기 샘플에 대한 분석 유닛; 및 여기에 작동적으로 연결된,

(b) 데이터 처리 유닛 및 데이터 베이스를 포함하는 평가 유닛으로서, 상기 데이터 베이스는 저장된 기준을 포함하고, 상기 데이터 처리 유닛은 분석 유닛에 의해 측정된 하나 이상의 바이오마커의 양과 저장된 기준의 비교를 수행하며 품질 평가 확립의 기초가 되는 출력 정보를 생성하기 위한 알고리즘이 명백하게 내장되어 있는 것인, 평가 유닛

을 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하기 위한 장치.

청구항 25

샘플의 품질을 평가하기 위한, 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커; 바람직하게는 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커 또는 그에 대한 검출제의 용도.

청구항 26

표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커; 바람직하게는 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커에 대한 검출제 및 바람직하게는, 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 기준을 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하기 위한 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 진단 방법의 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 샘플에서 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계 및 하나 이상의 바이오마커의 상기 양을 기준(reference)과 비교하여 샘플의 품질을 평가하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 언급된 방법을 수행하기 위한 도구, 예컨대 장치 및 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

대사물 프로파일링과 관련된 임의의 생의학 연구를 위한 바이오뱅크에 저장된 생물학적 물질의 가치, 예를 들어 바이오마커 식별 및 검증의 가능성은, 샘플 대사체에 지장을 주고 균형잡히지 않은 연구 계획, 증가된 가변성, 불규칙한 효과 및 재생불가능한 결과를 야기할 수 있는 분석전 교란 인자에 의해 감소된다. 대사물 프로파일링 또는 다른 분석 또는 진단 방법에 대한 적합성 및 품질을 보장하기 위해 생물학적 물질의 품질을 평가하는 것은 결정적이다. 구체적으로, 관련성의 교란 인자는 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플 가공 및 저장의 증가된 시간 및 온도, 원심분리 프로토콜의 효과, 용혈, 혈액 세포에 의한 오염 (예를 들어 원심분리 후 연층 또는 혈전을 분산시킴으로써), 동결 프로토콜, 예를 들어 혈액과 항응고제의 지연된 또는 불충분한 혼합으로 인한, 혈장 제제가 될 혈액 샘플의 미세응고, 및 다른 분석전 단계이다.

[0003]

바이오뱅크를 위한 품질 관리 및 품질 보장을 위한 다양한 표준, 예를 들어 ISO 9001, ISO 가이드 34, ISO 17025 등 (예를 들어 [Carter 2011, Biopreservation and Bio-banking 9(2): 157-163]; [Elliott 2008, Int J Epidemiology 37: 234-244] 참조)이 있다. 현재, 생물학적 물질의 품질을 평가하기 위해, 샘플 내의 생화학적 표준 파라미터, 예컨대 핵산 함량 및 완전성, 응고 활성의 존재, 또는 세포 조성, 세포 완전성 및 세포의 수를 측정한다. 그러나, 이러한 표준 파라미터의 평가는 대사체 분석을 위한 더 한정된 품질 평가에 적합하지 않을 것이다.

[0004]

프로테오믹 분석을 위한 샘플의 품질을 보장하는 단백질 바이오마커의 보고가 있다 (예를 들어, W02012/170669 참조). 게다가, 인큐베이션이 혈장 및 혈청 샘플의 대사체 조성에 영향을 주는 것으로 보고되었다 ([Liu et al. 2010, Anal Biochem 406: 105-115]; [Fliniaux et al. 2011, Journal of Biomolecular NMR 51(4): 457-465];

[Boyanton 2002, Clinical Chemistry 48(12): 2242-2247]; [Bernini et al. 2011, Journal of Biomolecular NMR 49: 231-243]).

[0005] 그러나, 생물학적 물질의 대사체 품질을 평가하기 위한 표준은 매우 요구됨에도 불구하고 아직 이용가능하지 않다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 기저를 이루는 기술적 문제는 상기 언급된 필요성에 응하기 위한 수단 및 방법의 제공으로서 볼 수 있다. 기술적 문제는 이하에 청구범위 및 본원에서 특성화된 실시양태에 의해 해결된다.

[0007] 따라서, 본 발명은

[0008] (a) 생물학적 샘플에서 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계; 및

[0009] (b) 하나 이상의 바이오마커의 상기 양을 기준과 비교하여 샘플의 품질을 평가하는 단계

[0010] 를 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 방법에 관한 것이다.

[0011] 바람직하게는, 본 발명은

[0012] (a) 생물학적 샘플에서 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커의 양을 측정하는 단계; 및

[0013] (b) 하나 이상의 바이오마커의 상기 양을 기준과 비교하여 샘플의 품질을 평가하는 단계

[0014] 를 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명에 따라 언급된 바와 같은 방법은 본질적으로 상기 언급된 단계로 이루어진 방법 또는 추가의 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 그러나, 바람직한 실시양태에서, 방법은, 생체외에서 수행되는, 즉, 인체 또는 동물체에서 실시되지 않는 방법임이 이해된다. 방법은, 바람직하게는, 자동화에 의해 보조될 수 있다.

[0016] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 하기 단계들 중 하나 이상을 포함한다: i) 상기 생물학적 샘플을 본 발명의 하나 이상의 바이오마커와 특이적으로 상호작용하는 작용제와 접촉시키고, 상기 바이오마커와 상기 바이오마커와 특이적으로 상호작용하는 상기 작용제 사이에 형성된 복합체의 양을 측정하는 단계; ii) 상기 생물학적 샘플을 본 발명의 상기 하나 이상의 바이오마커와 특이적으로 반응하는 효소와 접촉시키고, 상기 효소에 의해 상기 바이오마커로부터 형성된 생성물의 양을 측정하는 단계; iii) 상기 생물학적 샘플을 하나 이상의 바이오마커의 화학 구조를 변형시키는 작용제와 접촉시켜, 바람직하게는, 상기 바이오마커의 비천연 유도체를 형성시키고, 상기 유도체를 검출하는 단계; iv) 불충분한 품질이 평가되는 경우에 상기 샘플을 폐기하는 단계, 및 v) 불충분한 품질이 평가되는 경우에 추가의 분석에서 상기 샘플을 제외시키는 단계.

[0017] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "평가하는"은 대사 분석을 위한 샘플의 불충분한 품질과 충분한 품질을 구별하는 것을 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같은 샘플의 불충분한 품질은 대사체 조성의 적당한 분석을 가능하게 하지 않는 샘플의 조성을 지칭하며, 한편 충분한 품질의 샘플은 대사체 조성의 적당한 분석을 가능하게 한다. 샘플이 불충분한 품질이라는 것은 부적당한 분석을 유발할 수 있는데, 그 이유는 대사물의 양뿐만 아니라 대사물의 화학적 성질에 관하여 대사성 조성도 변경되기 때문이다. 불충분한 품질은, 바람직하게는, 대사물의 분해 및/또는 상기 대사물의 화학적 변경에 의해 유발될 수 있다. 더 바람직하게는, 샘플의 품질은, 분석전 교란 인자 및 바람직하게는, 지연된 가공, 용혈, 미세응고(microclotting), 세포 오염, 부적당한 저장 조건 및/또는 부적당한 동결, 바람직하게는 느린 동결(slow freezing)의 유해 효과 때문에 불충분하다.

[0018] 통상의 기술자에 의해 이해되는 바와 같이, 이러한 평가는, 비록 조사된 샘플의 100%에 대해 정확한 것이 바람직하긴 하지만, 대체로 그렇지 않을 수 있다. 그러나, 상기 용어는 샘플의 통계적으로 유의한 부분이 정확하게 평가될 수 있음을 필요로 한다. 부분이 통계적으로 유의한 지의 여부는 다양한 주어진 통계적 평가 도구, 예를 들어 신뢰 구간의 측정, p-값 측정, 스튜던츠 t-시험(Student's test), 만-휘트니 시험(Mann-Whitney test) 등을 사용하여 통상의 기술자에 의해 추가의 노고 없이 측정될 수 있다. 세부사항은 문헌 [Dowdy and Wearden, Statistics for Research, John Wiley & Sons, New York 1983]에 나타나 있다. 바람직한 신뢰 구간은 50% 이

상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상이다. p-값은 바람직하게는 0.2, 0.1 또는 0.05이다.

[0019] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "바이오마커"는 본 명세서에서 언급된 바와 같은 품질 손상 또는 상태에 대한 지시자로서 역할을 하는 분자 종을 지칭한다. 상기 분자 종은 대상체의 샘플에서 나타나는 대사물 자체일 수 있다. 게다가, 바이오마커는 상기 대사물로부터 유래된 분자 종일 수 있다. 이러한 경우에, 실제 대사물은 샘플 내에서 또는 측정 과정 동안 화학적으로 변형될 것이고, 상기 변형의 결과로서, 화학적으로 상이한 분자 종, 즉 분석물이 측정된 분자 종이 될 것이다. 이러한 경우에 분석물은 실제 대사물을 나타내고, 각각의 품질 손상에 대한 지시자와 동일한 가능성을 갖는다는 것이 이해된다.

[0020] 게다가, 본 발명에 따른 바이오마커가 반드시 하나의 분자 종에 상응하는 것은 아니다. 반대로, 바이오마커는 화합물의 입체이성질체 또는 거울상이성질체를 포함할 수 있다. 추가로, 바이오마커는 또한 이성질체 분자의 생물학적 부류의 이성질체의 합을 나타낼 수 있다. 상기 이성질체는 일부 경우에 동일한 분석적 특징을 나타낼 것이고, 따라서 이하에 기재된 첨부된 실시예에서 적용된 것들을 포함한 다양한 분석 방법에 의해 구별가능하지 않다. 그러나, 이성질체는 적어도 동일한 합계 식 파라미터를 공유할 것이며, 따라서, 예를 들어 지질의 경우에, 지방산 및/또는 스펙트럼 염기 모이어티에서의 동일한 쇄 길이 및 동일한 수의 이중 결합을 공유할 것이다.

[0021] 극성 바이오마커는, 바람직하게는, 이하에, 실시예에서 기재된 바와 같고 본 명세서 다른 부분에서 언급된 기술에 의해 수득된다. 지질 바이오마커는 본 발명에 따라서, 바람직하게는, 본 명세서 다른 부분에서 기재된 바와 같이, 특히, 예를 들어 이하에, 실시예에서 기재된 바와 같이 단백질을 침전 후 에탄올과 디클로로메탄의 혼합물에 의해 수성 극성 및 유기 지질 상으로의 샘플의 분리에 의해 어느 것이든 지질 분획으로서 수득될 수 있다. 그러한 바이오마커는 본원에서 "지질 분획"으로 표시될 수 있다. 대안으로 또는 추가로, 바이오마커는 고체상 추출 (SPE)을 사용하여 샘플로부터 농축될 수 있다.

[0022] 본 발명에 따른 방법에서, 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8에 나타낸 바이오마커의 하나 이상의 대사물이 측정되어야 한다. 더 바람직하게는, 표 1a, 1b, 1c, 1d, 1a', 1c', 1d', 2a, 2b, 2c, 2d, 2a', 2b', 2c', 2d', 3a, 3c, 3a', 3c', 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 5c, 5d, 5', 6a, 6b, 6c, 6d, 7a, 7c, 8a, 8b, 8c, 및/또는 8d에 나타낸 바이오마커의 하나 이상의 대사물이 측정되어야 한다. 훨씬 더 바람직하게는, 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8에 나타낸 바이오마커의 하나 이상의 대사물이 측정되어야 한다. 가장 바람직하게는, 표 1a, 1b, 1c, 1d, 2a, 2b, 2c, 2d, 3a, 3c, 4a, 4b, 4c, 4d, 5a, 5b, 5c, 5d, 6a, 6b, 6c, 6d, 7a, 7c, 8a, 8b, 8c, 및/또는 8d에 나타낸 바이오마커의 하나 이상의 대사물이 측정되어야 한다.

[0023] 바람직하게는, 본 발명에 따른 방법에서, 평가의 특이성 및/또는 민감성을 강화시키기 위해 바이오마커의 군이 측정될 것이다. 이러한 군은, 바람직하게는, 상기 표에 나타낸 상기 바이오마커 중 2개 이상, 3개 이상, 4개 이상, 5개 이상, 10개 이상 또는 전부까지를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 방법에서, 표 번호 당 하나 이상의 바이오마커, 즉 표 X 또는 X' (여기서 X= 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) 당 하나 이상의 바이오마커가 측정되어야 한다. 더 바람직하게는, 본 발명의 방법에서, 표 X 당 하나 이상의 바이오마커, 즉 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8 중 어느 한 표로부터의 하나 이상의 바이오마커가 측정되어야 한다.

[0024] 본원에서 사용된 바와 같은 대사물은 특정 대사물의 하나 이상의 분자 내지 상기 특정 대사물의 다수의 분자를 지칭한다. 또한, 대사물의 군은 각각의 대사물에 대해 하나 이상의 분자 내지 다수의 분자가 존재할 수 있는 다수의 화학적으로 상이한 분자를 의미한다는 것이 추가로 이해된다. 본 발명에 따라서 대사물은 유기체와 같은 생물학적 물질에 포함되는 것들을 포함한 모든 부류의 유기 또는 무기 화학적 화합물을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라서 대사물은 소분자 화합물이다. 더 바람직하게는, 다수의 대사물이 고려되는 경우에, 상기 다수의 대사물은 대사체, 즉 특정 시간에서의 및 특정 조건 하에서의 유기체, 기관, 조직, 체액 또는 세포에 포함되는 대사물의 수집물을 나타낸다.

[0025] 명세서에서 언급된 특정 바이오마커 이외에도, 바람직하게는, 다른 바이오마커 및/또는 지시자가 본 발명의 방법에서 또한 측정될 수 있다. 이러한 바이오마커는 펩티드 또는 폴리펩티드 바이오마커, 예를 들어 문헌 [W02012/170669, Liu 2010 (상기에 인용됨), 또는 Fliniaux 2011 (상기에 인용됨)]에 언급된 것들을 포함할 수 있다.

[0026] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "샘플"은 본원에서 언급된 것들을 포함한, 생물학적 물질, 특히 대사성 바이오마커를 포함하는 샘플을 지칭한다. 바람직하게는, 본 발명에 따라서 샘플은 체액, 바람직하게는, 혈액, 혈장,

혈청, 타액 또는 소변으로부터의 샘플, 또는 예를 들어 생검에 의해, 세포, 조직 또는 기관으로부터 유래된 샘플을 지칭한다. 더 바람직하게는, 샘플은 혈액, 혈장 또는 혈청 샘플, 가장 바람직하게는 혈장 샘플이다. 상기 언급된 샘플은 본원에서 다른 부분에서 특정된 바와 같은 대상체로부터 유래될 수 있다. 상기 언급된 상이한 유형의 생물학적 샘플을 얻는 기술은 관련 기술분야에 주지되어 있다. 예를 들어, 혈액 샘플은 채혈에 의해 얻을 수 있으며, 한편 조직 또는 기관 샘플은, 예를 들어 생검에 의해 얻을 수 있다.

[0027]

상기 언급된 샘플은, 바람직하게는, 이들을 본 발명의 방법에 사용하기 전에 전처리된다. 이하에 더 상세히 기재된 바와 같이, 상기 전처리는 화합물을 방출하거나 분리하기 위해 또는 과잉 물질 또는 폐기물을 제거하기 위해 필요한 처리를 포함할 수 있다. 더욱이, 전처리는 샘플을 멸균하고/거나 원하지 않는 세포, 세균 또는 바이러스와 같은 오염물을 제거하는 것을 목표로 할 수 있다. 적합한 기술은 화합물의 원심분리, 추출, 분별, 한외여과, 단백질 침전 후 여과 및 정제 및/또는 농축을 포함한다. 게다가, 화합물 분석에 적합한 형태 또는 농도의 화합물을 제공하기 위해 다른 전처리가 수행된다. 예를 들어, 본 발명의 방법에서 기체-크로마토그래피 결합된 질량 분석법이 사용되는 경우, 상기 기체 크로마토그래피 전에 화합물을 유도체화하는 것이 요구될 것이다. 다른 종류의 전처리는 적합한 저장 조건 하에 샘플의 저장일 수 있다. 본원에서 언급된 바와 같은 저장 조건은 저장 온도, 압력, 습도, 시간뿐만 아니라 보존제를 이용한 저장된 샘플의 처리도 포함한다. 적합하고 필수적인 전처리는 또한 본 발명의 방법을 수행하는데 사용된 수단에 따라 달라지고 통상의 기술자에게 주지되어 있다. 앞서 기재된 바와 같은 전처리는 또한 본 발명에 따라서 사용된 바와 같은 용어 "샘플"에 포함된다.

[0028]

본 발명에 따라서 언급되는 샘플은, 바람직하게는, 대상체로부터 유래될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 대상체는 동물, 바람직하게는 포유동물에 관한 것이다. 더 바람직하게는, 대상체는 설치류, 가장 바람직하게는, 마우스 또는 래트 또는 영장류, 가장 바람직하게는, 인간이다. 대상체는, 바람직하게는, 질환 또는 병상을 앓고 있는 것으로 의심되거나 그렇지 않거나, 질환 또는 병상을 발생시킬 위험에 있거나 그렇지 않다.

[0029]

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "양을 측정하는"은, 샘플에서 본 발명의 방법에 의해 측정되는 바이오마커의 하나 이상의 특징적 특징을 측정하는 것을 지칭한다. 본 발명에 따라서 특징적 특징은, 바이오마커의 생화학적 특성을 포함한 물리적 및/또는 화학적 특성을 특성화하는 특징이다. 이러한 특성은, 예를 들어 분자량, 점도, 밀도, 전하, 스핀, 광학 활성, 색, 형광, 화학발광, 원소 조성, 화학 구조, 다른 화합물과 반응하는 능력, 생물학적 관독 시스템에서의 반응 (예를 들어, 정보제공 유전자의 유도)을 도출하는 능력 등을 포함한다. 상기 특성에 대한 값이 특징적 특징으로서 역할을 할 수 있고, 이는 관련 기술분야에 주지된 기술에 의해 측정될 수 있다. 게다가, 특징적 특징은, 표준 작업, 예를 들어 수학적 계산, 예컨대 곱셈, 나눗셈 또는 대수 계산법에 의해 바이오마커의 물리적 및/또는 화학적 특성에 대한 값으로부터 유래되는 임의의 특징일 수 있다. 가장 바람직하게는, 하나 이상의 특징적 특징은 상기 하나 이상의 바이오마커 및 그의 양의 측정 및/또는 화학적 규명을 가능하게 한다. 따라서, 특징적 값은 바람직하게는 또한, 특징적 값이 유래되는 바이오마커의 풍부도에 관한 정보를 포함한다. 예를 들어, 바이오마커의 특징적 값은 질량 스펙트럼에서의 피크일 수 있다. 이러한 피크는 바이오마커의 특징적 정보, 즉 m/z 정보뿐만 아니라 샘플에서의 상기 바이오마커의 풍부도 (즉, 그의 양)에 관련된 강도 값도 함유한다.

[0030]

앞서 논의된 바와 같이, 샘플에 포함되는 각각의 바이오마커는, 바람직하게는, 본 발명에 따라서 정량적으로 또는 반-정량적으로 측정될 수 있다. 정량 측정에서는, 바이오마커의 절대량 아니면 정확한 양이 측정되거나, 바이오마커의 상대적 양이 본원에서 상기에 언급된 특징적 특징(들)에 대해 측정된 값을 기준으로 하여 측정될 것이다. 바이오마커의 정확한 양이 측정될 수 없거나 측정되지 않는 경우에 상대적 양이 측정될 수 있다. 상기 경우에, 바이오마커가 존재하는 양이 상기 바이오마커를 제2의 양으로 포함하는 제2 샘플에 비해 증가 또는 감소되는지의 여부를 측정할 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 상기 바이오마커를 포함하는 상기 제2 샘플은 본원에서 다른 부분에서 특정된 바와 같은 계산된 기준일 것이다. 따라서, 바이오마커를 정량 분석하는 것은 또한, 때때로 바이오마커의 반-정량 분석으로서 언급되는 것을 포함한다.

[0031]

게다가, 본 발명의 방법에서 사용된 바와 같이 측정하는 것은, 바람직하게는, 앞서 언급된 분석 단계 전에 화합물 분리 단계를 사용하는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 화합물 분리 단계는 샘플에 포함되는 대사물의 시간 분해 분리를 산출한다. 따라서, 바람직하게는 본 발명에 따라서 사용되는 분리에 적합한 기술은 모든 크로마토그래피 분리 기술, 예컨대 액체 크로마토그래피 (LC), 고성능 액체 크로마토그래피 (HPLC), 기체 크로마토그래피 (GC), 박층 크로마토그래피, 크기 배제 또는 친화도 크로마토그래피를 포함한다. 이들 기술은 관련 기술분야에 주지되어 있고, 추가의 노고 없이 통상의 기술자에 의해 적용될 수 있다. 가장 바람직하게는, LC

및/또는 GC가 본 발명의 방법에 의해 고려되는 크로마토그래피 기술이다. 바이오마커의 이러한 측정에 적합한 장치는 관련 기술분야에 주지되어 있다. 바람직하게는, 질량 분석법, 특히 기체 크로마토그래피 질량 분석법 (GC-MS), 액체크로마토그래피 질량 분석법 (LC-MS), 직접 주입 질량 분석법 또는 푸리에(Fourier) 변환 이온-시클로트론-공명 질량 분석법 (FT-ICR-MS), 모세관 전기영동 질량 분석법 (CE-MS), 고성능 액체 크로마토그래피 결합된 질량 분석법 (HPLC-MS), 사중극자 질량 분석법, 임의의 순차 결합된 질량 분석법, 예컨대 MS-MS 또는 MS-MS-MS, 유도 결합된 플라스마 질량 분석법 (ICP-MS), 열분해 질량 분석법 (Py-MS), 이온 이동성 질량 분석법 또는 비행시간 질량 분석법 (TOF)이 사용된다. 가장 바람직하게는, 이하에 상세히 기재된 바와 같이 LC-MS 및/또는 GC-MS가 사용된다. 상기 기술은, 예를 들어 문헌 [Nissen 1995, Journal of Chromatography A, 703: 37-57], US 4,540,884 또는 US 5,397,894에 개시되어 있고, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 질량 분석법 기술에 대한 대안으로, 또는 그 이외에도, 하기 기술이 화합물 측정에 사용될 수 있다: 핵 자기 공명 (NMR), 자기 공명 영상화 (MRI), 푸리에 변환 적외선 분석 (FT-IR), 자외선 (UV) 분광법, 굴절률 (RI), 형광 검출, 방사화학 검출, 전기화학 검출, 광 산란 (LS), 분산형 라만(Raman) 분광법 또는 화염 이온화 검출 (FID). 이들 기술은 통상의 기술자에게 주지되어 있고, 추가의 노고 없이 적용될 수 있다. 본 발명의 방법은, 바람직하게는, 자동화에 의해 보조될 것이다. 예를 들어, 샘플 가공 또는 전처리는 로봇공학에 의해 자동화될 수 있다. 데이터 처리 및 비교는, 바람직하게는, 적합한 컴퓨터 프로그램 및 데이터베이스에 의해 보조된다. 본원에서 앞서 기재된 바와 같은 자동화는 고-처리량 접근법에서의 본 발명의 방법의 사용을 가능하게 한다.

[0032]

게다가, 하나 이상의 바이오마커는 또한 특정 화학적 또는 생물학적 검정에 의해 측정될 수 있다. 상기 검정은 샘플에서 하나 이상의 바이오마커를 특이적으로 검출할 수 있는 수단을 포함할 것이다. 바람직하게는, 상기 수단은 바이오마커의 화학 구조를 특이적으로 인식할 수 있거나, 바이오마커를 다른 화합물과 반응하는 그의 능력 또는 생물학적 관독 시스템에서의 반응 (예를 들어, 정보제공 유전자의 유도)을 도출하는 그의 능력에 기초하여 특이적으로 식별할 수 있다. 바이오마커의 화학 구조를 특이적으로 인식할 수 있는 수단은, 바람직하게는, 항체, 또는 수용체 또는 효소와 같은 화학 구조와 특이적으로 상호작용하는 다른 단백질이다. 특이적 항체는, 예를 들어 관련 기술분야에 주지되어 있는 방법에 의해 항원으로서 바이오마커를 사용하여 얻을 수 있다. 본원에서 언급된 바와 같은 항체는, 항원 또는 합텐에 결합할 수 있는, 폴리클로날 및 모노클로날 항체뿐만 아니라, 그의 단편, 예컨대 Fv, Fab 및 F(ab)₂ 단편도 포함한다. 본 발명은 또한, 원하는 항원-특이성을 나타내는 비-인간 공여체 항체의 아미노산 서열이 인간 수용체 항체의 서열과 조합된 인간화 하이브리드 항체를 포함한다. 게다가, 단일 쇠 항체가 포함된다. 공여체 서열은 대체로 적어도 공여체의 항원-결합 아미노산 잔기를 포함할 것이지만, 공여체 항체의 다른 구조적 및/또는 기능적 관련 아미노산 잔기도 또한 포함할 수 있다. 이러한 하이브리드는 관련 기술분야에 주지되어 있는 여러 방법에 의해 제조될 수 있다. 바이오마커를 특이적으로 인식할 수 있는 적합한 단백질은, 바람직하게는, 상기 바이오마커의 대사 전환에 관여하는 효소이다. 상기 효소는 기질로서 바이오마커를 사용할 수 있거나 아니면 기질을 바이오마커로 전환시킬 수 있다. 게다가, 상기 항체는 바이오마커를 특이적으로 인식하는 올리고펩티드를 생성하기 위한 기초로서 사용될 수 있다. 이들 올리고펩티드는, 예를 들어 상기 바이오마커에 대한 효소 결합 도메인 또는 포켓을 포함할 것이다. 적합한 항체 및/또는 효소 기초 검정은 RIA (방사선면역검정), ELISA (효소-결합 면역흡착 검정), 샌드위치 효소 면역 시험, 전기화학발광 샌드위치 면역검정 (ECLIA), 해리-증강 란타나이드 형광 면역 검정 (DELFA) 또는 고체상 면역 시험일 수 있다. 게다가, 바이오마커는 또한 다른 화합물과 반응하는 그의 능력에 기초하여, 즉 특정 화학 반응에 의해 측정될 수 있다. 추가로, 바이오마커는 생물학적 관독 시스템에서의 반응을 도출하는 그의 능력으로 인해 샘플에서 측정될 수 있다. 생물학적 반응은 샘플에 포함된 바이오마커의 존재 및/또는 양을 나타내는 관독정보로서 검출될 것이다. 생물학적 반응은, 예를 들어 세포 또는 유기체의 유전자 발현 또는 표현형 반응의 유도일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 적어도 하나의 바이오마커의 측정은, 예를 들어 샘플 내의 하나 이상의 바이오마커의 양의 측정을 또한 가능하게 하는 정량적 과정이다.

[0033]

상기에 기재된 바와 같이, 하나 이상의 바이오마커의 상기 측정은, 바람직하게는, 질량 분석법 (MS)을 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같은 질량 분석법은, 본 발명에 따라 측정되는, 화합물, 즉 바이오마커에 상응하는 분자량 (즉, 질량) 또는 질량 변수의 측정을 가능하게 하는 모든 기술을 포함한다. 바람직하게는, 본원에서 사용된 바와 같은 질량 분석법은 GC-MS, LC-MS, 직접 주입 질량 분석법, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLCMS, 사중극자 질량 분석법, 임의의 순차 결합된 질량 분석법, 예컨대 MS-MS 또는 MS-MS-MS, ICP-MS, Py-MS, TOF 또는 상기 언급된 기술을 사용하는 임의의 조합된 접근법에 관한 것이다. 이들 기술의 적용 방법은 통상의 기술자에게 주지되어 있다. 게다가, 적합한 장치는 시판되고 있다. 더 바람직하게는, 본원에서 사용된 바와 같은 질량 분석법은 LC-MS 및/또는 GC-MS, 즉 이전 크로마토그래피 분리 단계에 작동적으로 연결되는 질량 분석법에 관한 것이다. 더 바람직하게는, 본원에서 사용된 바와 같은 질량 분석법은 사중극자 MS를 포함한다. 가장 바람직하게

는, 상기 사중극자 MS는 다음과 같이 수행된다: a) 질량 분광계의 제1 분석 사중극자의 이온화에 의해 생성된 이온의 질량/전하 비 (m/z)의 선택, b) 충돌 기체로 충전되고 충돌 챔버로서 작용하는 추가의 후속 사중극자에서의 가속 전압 인가에 의해 단계 a)에서 선택된 이온의 단편화, c) 추가의 후속 사중극자에서의 단계 b)에서의 단편화 공정에 의해 생성된 이온의 질량/전하 비의 선택 (이로써 방법의 단계 a) 내지 c)를 한번 이상 수행하고, 이온화 공정의 결과로서 물질의 혼합물에 존재하는 모든 이온의 질량/전하 비를 분석하고, 이로써 사중극자는 충돌 기체로 충전시키지만 분석 동안 가속 전압은 인가하지 않음). 본 발명에 따라서 사용되는 상기 가장 바람직한 질량 분석법의 세부사항은 W02003/073464에서 찾아볼 수 있다.

[0034]

더 바람직하게는, 상기 질량 분석법은 액체 크로마토그래피 (LC) MS 및/또는 기체 크로마토그래피 (GC) MS이다. 본원에서 사용된 바와 같은 액체 크로마토그래피는 액체 또는 초임계 상 중의 화합물 (즉, 대사물)의 분리를 가능하게 하는 모든 기술을 지칭한다. 액체 크로마토그래피는 이동 상 중의 화합물이 정지 상을 통과하는 것을 특징으로 한다. 화합물이 상이한 속도로 정지 상을 통과하는 경우, 각각의 개별 화합물이 그의 특정 체류 시간 (즉, 화합물이 시스템을 통과하는 데 필요한 시간)을 갖기 때문에 이들은 시간에 맞게 분리된다. 본원에서 사용된 바와 같은 액체 크로마토그래피는 또한 HPLC를 포함한다. 액체 크로마토그래피를 위한 장치는, 예를 들어 애질런트 테크놀로지스(Agilent Technologies, 미국)로부터 시판되고 있다. 본 발명에 따라서 적용된 바와 같은 기체 크로마토그래피는 원칙적으로 액체 크로마토그래피와 유사하게 수행된다. 그러나, 정지 상으로 통과되는 액체 이동 상 중의 화합물 (즉, 대사물)을 갖는 대신에, 화합물은 기체 상 부피로 존재할 것이다. 화합물은, 정지 상으로서 고체 지지체 물질을 함유할 수 있거나 또는 그의 벽이 정지 상으로서 역할을 할 수 있거나 정지 상으로 코팅된 칼럼을 통과한다. 또한, 각각의 화합물은 칼럼을 통과하는 데 필요한 특정 시간을 갖는다. 게다가, 기체 크로마토그래피의 경우에, 바람직하게는 화합물을 기체 크로마토그래피 전에 유도체화하는 것이 고려된다. 유도체화에 적합한 기술은 관련 기술분야에 주지되어 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 유도체화는, 바람직하게는, 극성 화합물의 메톡시화 및 트리메틸실릴화 및 바람직하게는, 비극성 (즉, 친유성) 화합물의 메틸전이, 메톡시화 및 트리메틸실릴화에 관한 것이다.

[0035]

용어 "기준"은 샘플의 불충분한 품질에 상관될 수 있는 바이오마커 각각의 특징적 특징의 값을 지칭한다. 바람직하게는, 기준은 바이오마커에 대한 역치값 (예를 들어, 양 또는 양의 비율)이고 이로써 상기 역치는 특징적 특징에 대한 가능한 값의 범위를 제1 및 제2 파트로 나눈다. 이들 파트 중 하나는 불충분한 품질과 관련되며, 한편 다른 하나는 충분한 품질과 관련된다. 역치값 자체는 또한 충분한 아니면 불충분한 품질과 관련될 수 있다. 따라서, 역치가 불충분한 품질과 관련되는 경우에, 역치와 본질적으로 동일하거나 불충분한 품질과 관련되는 파트에 해당되는, 조사되는 샘플에서 나타나는 값은 샘플의 불충분한 품질을 나타내는 것이다. 역치가 충분한 품질과 관련되는 경우에, 역치와 본질적으로 동일하거나 충분한 품질과 관련되는 파트에 해당되는, 조사되는 샘플에서 나타나는 값은 샘플의 충분한 품질을 나타내는 것이다.

[0036]

본 발명의 상기 언급된 방법에 따라서, 기준은, 바람직하게는 불충분한 품질인 것으로 알려진 하나의 샘플 또는 다수의 샘플 (즉, 바람직하게는, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 50 또는 100개 초과 샘플)로부터 얻은 기준이다. 이러한 경우에, 시험 샘플에서 나타나는 하나 이상의 바이오마커에 대한 값이 본질적으로 동일한 것은 불충분한 품질의 지표이며, 한편 시험 샘플에서 나타나는 하나 이상의 바이오마커에 대한 값이 상이한 것은 충분한 품질의 지표이다.

[0037]

바람직하게는, 본 발명의 상기 언급된 방법에 따라서 상기 기준은 불충분한 품질인 것으로 알려진 하나의 샘플 또는 다수의 샘플로부터 유래된다. 더 바람직하게는, 이러한 경우에 샘플 내의 하나 이상의 바이오마커의 양이 상기 기준과 본질적으로 동일한 것은 불충분한 품질의 지표가 되며, 한편 이와 상이한 양은 충분한 품질의 지표가 된다.

[0038]

또한 바람직하게는, 상기 기준은 충분한 품질인 것으로 알려진 하나의 샘플 또는 다수의 샘플로부터 유래된다. 더 바람직하게는, 이러한 경우에 샘플 내의 하나 이상의 바이오마커의 양이 상기 기준과 본질적으로 동일한 것은 충분한 품질의 지표가 되며, 한편 이와 상이한 양은 불충분한 품질의 지표가 된다.

[0039]

집단의 상기 개체의 하나 이상의 바이오마커의 변화의 상대값 또는 정도는 본원에서 다른 부분에서 특정된 바와 같이 측정될 수 있다. 적합한 기준 값, 바람직하게는, 평균값 또는 중앙값을 계산하는 방법은 관련 기술분야에 주지되어 있다.

[0040]

시험 샘플의 하나 이상의 바이오마커에 대한 값 및 기준 값은 본질적으로 동일하고, 특징적 특징에 대한 값의 경우 및 정량 측정의 경우에, 강도 값은 본질적으로 동일하다. 본질적으로 동일하다는 것은, 두 값의 차가 바람직하게는 유의하지 않음을 의미하며, 강도에 대한 값이 적어도 기준 값의 1번째와 99번째 백분위수, 5번째와

95번째 백분위수, 10번째와 90번째 백분위수, 20번째와 80번째 백분위수, 30번째와 70번째 백분위수, 40번째와 60번째 백분위수 사이의 간격 내에 있고, 바람직하게는 기준 값의 50번째, 60번째, 70번째, 80번째, 90번째 또는 95번째 백분위수인 것을 특징으로 할 것이다. 두 양이 본질적으로 동일한지의 여부를 측정하기 위한 통계적 시험은 관련 기술분야에 주지되어 있고 또한 본원에서 다른 부분에 기재되어 있다.

[0041] 다른 한편으로는, 두 값에 대해 관찰된 차이는 통계상 유의할 것이다. 상대값 또는 절대값에서의 차이는, 바람직하게는, 기준 값의 45번째와 55번째 백분위수, 40번째와 60번째 백분위수, 30번째와 70번째 백분위수, 20번째와 80번째 백분위수, 10번째와 90번째 백분위수, 5번째와 95번째 백분위수, 1번째와 99번째 백분위수 사이의 간격 외에서 현저하다. 바람직한 중앙값의 상대적 변화 또는 변화도는 첨부된 표뿐만 아니라 실시예에서도 기재된다. 이하에 표에서, 바이오마커에 대한 바람직한 상대적 변화는 "변화의 방향"의 열에서 증가에 대해서는 "상향" 그리고 감소에 대해서는 "하향"으로서 나타났다. 바람직한 변화도의 값은 "평가된 배수 변화"의 열에 나타났다. 상기 언급된 상대적 변화 또는 변화도의 바람직한 기준을 이하에 표에 또한 나타났다. 이들 변화가, 바람직하게는, 이하에 각각의 표에 명시된 기준과 비교하여 관찰됨이 이해될 것이다.

[0042] 바람직하게는, 기준, 즉 하나 이상의 바이오마커의 하나 이상의 특징적 특징에 대한 값 또는 그의 비율은 적합한 데이터 저장 매체, 예컨대 데이터베이스에 저장될 것이고, 따라서 또한 이후의 평가에 이용가능하다.

[0043] 용어 "비교하는"은, 바이오마커의 측정된 값이 기준과 본질적으로 동일한지 또는 그와 상이한지의 측정을 지칭한다. 바람직하게는, 바이오마커에 대한 값은, 관찰된 차이가 통계적으로 유의한 (본 명세서에서 다른 부분에서 언급된 통계적 기술에 의해 측정될 수 있음) 경우에 기준과 상이한 것으로 간주된다. 차이가 통계적으로 유의하지 않은 경우, 바이오마커 값과 기준은 본질적으로 동일하다. 상기에 언급된 비교에 기초하여, 샘플의 품질을 평가할 수 있는데, 즉, 샘플이 충분한 품질인지 아닌지의 여부를 평가할 수 있다.

[0044] 본 명세서에서 언급된 특정 바이오마커에 대해, 상대적 양 또는 비율에서의 변화 (즉, 중앙값의 비율로 표현되는 변화)에 대해 바람직한 값은 이하에 표에 나타나 있다. 이하에 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8, 바람직하게는, 이하에 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8에 나타난 바와 같은 바이오마커의 비 및 계산된 p-값을 기준으로 하여, 주어진 바이오마커의 증가 또는 감소가 불충분한 품질의 샘플에 대한 지표가 되는지의 여부를 추론할 수 있다.

[0045] 비교는, 바람직하게는, 자동화에 의해 보조된다. 예를 들어, 2개의 상이한 데이터 세트 (예를 들어, 특징적 특징(들)의 값을 포함하는 데이터 세트)의 비교를 위한 알고리즘을 포함하는 적합한 컴퓨터 프로그램을 사용할 수 있다. 이러한 컴퓨터 프로그램 및 알고리즘은 관련 기술분야에 주지되어 있다. 상기에도 불구하고, 비교는 또한 수동으로 수행할 수 있다.

[0046] 바람직한 실시양태에서, 바이오마커 또는 바이오마커들은 기준 "검정가능성"에 따라 선택된다 (표 1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a, 1a', 2a', 3a', 및 5'). 본 발명의 바이오마커의 맥락에서 사용된 바와 같이, 용어 "검정가능성"은 하나 이상의 시판되는 임상 실험실 검정, 예컨대, 바람직하게는 효소, 비색 또는 면역학적 검정에 의해 분석가능한 바이오마커의 특성에 관한 것이다.

[0047] 추가의 바람직한 실시양태에서, 바이오마커 또는 바이오마커들은 기준 "성능"에 따라 선택된다 (표 1b, 2b, 4b, 5b, 6b, 8b, 및 2b'). 본 발명의 바이오마커의 맥락에서 사용된 바와 같이, 용어 "성능"은 가능한 한 낮은 p-값을 갖는 바이오마커의 특성에 관한 것이다.

[0048] 추가의 바람직한 실시양태에서, 바이오마커 또는 바이오마커들은 기준 "GC-극성"에 따라 선택된다 (표 1c, 2c, 3c, 4c, 5c, 6c, 7c, 8c, 1c', 2c', 3c', 및 5'). 본 발명의 바이오마커의 맥락에서 사용된 바와 같이, 용어 "GC-극성"은, 바람직하게는, 기체 크로마토그래피 방법에 의해, 이하에 본원에서 실시예에 기재된 바와 같이 수득된 극성 분획으로부터 분석가능한 바이오마커의 특성에 관한 것이다.

[0049] 추가의 바람직한 실시양태에서, 바이오마커 또는 바이오마커들은 기준 "독특성"에 따라 선택된다 (표 9). 본 발명의 바이오마커의 맥락에서 사용된 바와 같이, 용어 "독특성"은 구체적으로 특징의 분석전 교란 인자 (품질 문제를) 나타내는 바이오마커의 특성에 관한 것이다. 따라서, 바람직하게는, 샘플 내의 표 9의 바이오마커를 측정함으로써, 상기 샘플이 상기 표에 명시된 품질 문제에 의해 손상되었는지의 여부를 측정할 수 있다. 통상의 기술자에 의해 특정 바이오마커의 변화 방향은 표 9를 참조로 표로부터 관측될 수 있음이 이해된다.

[0050] 유리하게는, 본 발명의 기저를 이루는 연구에서 상기에서 언급된 특정 바이오마커의 양이 관련성의 다양한 분석전 교란 인자, 예컨대 부적당한 공정 및 저장 용혈, 혈액 세포에 의한 오염, 혈장 체제가 될 혈액 샘플의 미세 응고, 및 다른 분석전 단계에 관하여 생물학적 물질의 샘플의 품질에 대한 지시자가 되는 것으로 밝혀졌다. 따

라서, 원칙적으로, 샘플 내의 상기 특정된 바와 같은 하나 이상의 바이오마커는 샘플이 대사체 분석을 위한 충분한 품질인지 아닌지의 여부를 평가하기 위해 사용될 수 있다. 이는 특히, 적당한 샘플 품질이 확실한 진단에 결정적인 질환 또는 병상의 효율적인 대사체 진단을 위해 유용하다.

- [0051] 상기에서 제공된 용어의 정의 및 설명은, 이하에 본원에서 달리 특정된 경우를 제외하고는, 본 발명의 하기 실시양태를 준용한다.
- [0052] 본 발명의 방법의 바람직한 실시양태에서, 생물학적 샘플을 혈장의 지연된 가공에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하며 여기서 상기 하나 이상의 바이오마커는 표 1 또는 1', 바람직하게는 표 1로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 마커는 표 1a, 1b, 1c, 1a', 및/또는 1c'로부터의 것이다.
- [0053] 본 발명의 방법의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 생물학적 샘플을 혈액의 지연된 가공에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하며 여기서 상기 하나 이상의 바이오마커는 표 2 또는 2', 바람직하게는 표 2로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 마커는 표 2a, 2b, 2c, 2a', 2b', 및/또는 2c'로부터의 것이다.
- [0054] 본 발명의 방법의 추가의 바람직한 실시양태에서, 생물학적 샘플을 용혈에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하며 여기서 상기 하나 이상의 바이오마커는 표 3 또는 3', 바람직하게는 표 3으로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 마커는 표 3a, 3c, 3a', 및/또는 3c'로부터의 것이다.
- [0055] 본 발명의 방법의 또 다른 바람직한 실시양태에서, 생물학적 샘플을 미세응고에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하며 여기서 상기 하나 이상의 바이오마커는 표 4 또는 4', 바람직하게는 표 4로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 마커는 표 4a, 4b, 및/또는 4c로부터의 것이다.
- [0056] 본 발명의 방법의 더욱이 바람직한 실시양태에서, 생물학적 샘플을 혈액 세포에 의한 오염에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하며 여기서 상기 하나 이상의 바이오마커는 표 5 또는 5', 바람직하게는 표 5로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 마커는 표 5a, 5b, 및/또는 5c로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 전술한 혈액 세포는 백혈구이다.
- [0057] 게다가, 본 발명의 방법의 바람직한 실시양태에서, 생물학적 샘플을 부적당한 저장에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하며 여기서 상기 하나 이상의 바이오마커는 표 6 또는 6', 바람직하게는 표 6으로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 마커는 표 6a, 6b, 및/또는 6c로부터의 것이다.
- [0058] 게다가, 본 발명의 방법의 바람직한 실시양태에서, 생물학적 샘플을 부적당한 동결에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하며 여기서 상기 하나 이상의 바이오마커는 표 7 또는 7', 바람직하게는 표 7로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 마커는 7a 및/또는 7c로부터의 것이다.
- [0059] 게다가, 본 발명의 방법의 바람직한 실시양태에서, 생물학적 샘플을 혈액의 지연된 응고(prolonged coagulation)에 대해 평가하거나 또는 그에 대해 추가로 평가하며 여기서 상기 하나 이상의 바이오마커는 표 8 또는 8', 바람직하게는 표 8로부터의 것이다. 바람직한 실시양태에서, 마커는 8a, 8b, 및/또는 8c로부터의 것이다.
- [0060] 따라서, 본 발명의 방법의 바람직한 실시양태에서, 생물학적 물질을 상기 언급된 교란 인자 중 어느 한 교란 인자에 대해 개별적으로 또는 혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장, 부적당한 동결, 및 혈액의 지연된 응고로 이루어진 군으로부터 선택된 교란 인자의 조합에 대해 평가할 수 있다. 바람직한 조합은, 예를 들어 다음과 같을 수 있다:
- [0061] -혈장의 지연된 가공 및 혈액의 지연된 가공;
- [0062] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 및 용혈;
- [0063] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 및 미세응고;
- [0064] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 및 혈액 세포에 의한 오염;
- [0065] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염 및 부적당한 저장
- [0066] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장 및 부적당한 동결
- [0067] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장, 부적당한

동결, 및 혈액의 지연된 응고.

- [0068] -혈액의 지연된 가공, 및 용혈;
- [0069] -혈액의 지연된 가공, 용혈, 및 미세응고;
- [0070] -혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 및 혈액 세포에 의한 오염;
- [0071] -혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염 및 부적당한 저장
- [0072] -혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장 및 부적당한 동결
- [0073] -혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장, 부적당한 동결, 및 혈액의 지연된 응고.
- [0074] -혈장의 지연된 가공, 및 용혈;
- [0075] -혈장의 지연된 가공, 용혈, 및 미세응고;
- [0076] -혈장의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 및 혈액 세포에 의한 오염;
- [0077] -혈장의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염 및 부적당한 저장
- [0078] -혈장의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장, 및 혈액의 지연된 응고.
- [0079] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 및 미세응고;
- [0080] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 미세응고, 및 혈액 세포에 의한 오염;
- [0081] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염 및 부적당한 저장
- [0082] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장 및 부적당한 동결
- [0083] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장, 부적당한 동결, 및 혈액의 지연된 응고.
- [0084] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 및 혈액 세포에 의한 오염;
- [0085] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 혈액 세포에 의한 오염 및 부적당한 저장
- [0086] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장 및 부적당한 동결
- [0087] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장, 부적당한 동결, 및 혈액의 지연된 응고.
- [0088] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 및 부적당한 저장
- [0089] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 부적당한 저장 및 부적당한 동결
- [0090] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 부적당한 저장, 부적당한 동결, 및 혈액의 지연된 응고.
- [0091] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 및 용혈;
- [0092] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 및 부적당한 저장
- [0093] -혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 부적당한 저장, 및 혈액의 지연된 응고.
- [0094] 본 발명은 또한,
- [0095] (a) 생물학적 샘플 내의 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8, 바람직하게는 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8의 하나 이상의 바이오마커의 양을 측정할 수 있게 하는 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 검출기를 포함하는, 상기 샘플에 대한 분석 유닛; 및 여기에 작동적으로 연결된,
- [0096] (b) 데이터 처리 유닛 및 데이터 베이스를 포함하는 평가 유닛으로서, 상기 데이터 베이스는 저장된 기준을 포함하고, 상기 데이터 처리 유닛은 분석 유닛에 의해 측정된 하나 이상의 바이오마커의 양과 저장된 기준의 비교를 수행하며 품질 평가 확립의 기초가 되는 출력 정보를 생성하기 위한 알고리즘이 명백하게 내장되어 있는 것

인, 평가 유닛

[0097] 을 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하기 위한 장치 또는 시스템에 관한 것이다.

[0098] 본원에서 사용된 바와 같은 장치는, 적어도 상기 언급된 유닛을 포함할 것이다. 장치의 유닛은 작동적으로 서로 연결된다. 작동적 방식으로 수단을 연결하는 방법은 장치 내에 포함되는 유닛의 유형에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 검출기가 바이오마커의 자동적 정성 또는 정량 측정을 가능하게 하는 경우, 상기 자동 작동 분석 유닛에 의해 얻어진 데이터를, 예를 들어 평가 유닛에서의 평가를 용이하게 하기 위해 컴퓨터 프로그램에 의해 처리할 수 있다. 바람직하게는, 이러한 경우에 유닛은 단일 장치에 포함된다. 따라서, 상기 장치는 바이오마커에 대한 분석 유닛 및 출력 정보의 평가 및 저장을 위한 생성 데이터의 처리를 위한 평가 유닛으로서의 컴퓨터 또는 데이터 처리 유닛을 포함할 수 있다. 바람직한 장치는, 전문 임상의의 특정 지식 없이 적용될 수 있는 것들, 예를 들어 샘플 로딩만을 필요로 하는 전자 장치이다. 장치의 출력 정보는, 바람직하게는, 샘플의 품질에 대한 결론을 도출할 수 있게 하는 수치이고, 따라서, 진단의 신뢰성 또는 중재를 위한 보조자이다.

[0099] 본 발명의 장치에 따라 저장된 기준으로서 사용되는 바람직한 기준은 불충분한 품질의 하나의 샘플 또는 다수의 샘플로부터 유래되는, 분석되는 하나 이상의 바이오마커의 양 또는 그로부터 유래된 값이다. 이러한 경우에, 분명히 내장형인 알고리즘은, 바람직하게는, 하나 이상의 바이오마커의 측정된 양을 기준과 비교하고 여기서 동일하거나 본질적으로 동일한 양 또는 값은 불충분한 품질의 샘플의 지표가 될 것이며, 한편 상이한 양은 충분한 품질의 샘플을 나타낸다.

[0100] 대안으로, 본 발명의 장치에 따라서 저장된 기준으로서 사용되는 또 다른 바람직한 기준은 충분한 품질의 하나의 샘플 또는 다수의 샘플로부터 유래되는, 분석되는 하나 이상의 바이오마커의 양 또는 그로부터 유래된 값이다. 이러한 경우에, 분명히 내장형인 알고리즘은, 바람직하게는, 하나 이상의 바이오마커의 측정된 양을 기준과 비교하고 여기서 동일하거나 본질적으로 동일한 양 또는 값은 충분한 품질의 샘플의 지표가 될 것이며 한편 상이한 양은 불충분한 품질의 샘플을 나타낸다.

[0101] 이하에 표에서 개별 바이오마커에 대한 상대적 변화 또는 변화도로서 나타난 것들이 바람직한 차이이다.

[0102] 바람직하게는, 본 발명의 장치에서, 표 1의 하나 이상의 바이오마커는 혈장의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 장치에서, 표 2의 하나 이상의 바이오마커는 혈액의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 장치에서, 표 3의 하나 이상의 바이오마커는 용혈을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 장치에서, 표 4의 하나 이상의 바이오마커는 미세응고를 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 장치에서, 표 5의 하나 이상의 바이오마커는 혈액 세포에 의한 오염을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 장치에서, 표 6의 하나 이상의 바이오마커는 부적당한 저장을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 장치에서, 표 7의 하나 이상의 바이오마커는 부적당한 동결을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 장치에서, 표 8의 하나 이상의 바이오마커는 혈액의 지연된 응고 시간을 평가하는데 사용될 수 있다.

[0103] 장치의 유닛은, 또한 바람직하게는, 서로 작동적으로 연결되어 있는 여러 장치를 포함하는 시스템으로 설비될 수 있다. 본 발명의 시스템에 사용되는 유닛에 따라, 상기 수단은 각각의 수단을 수단들 사이에서의 데이터 수송을 가능하게 하는 수단, 예를 들어 유리 섬유 케이블, 및 고 처리량 데이터 수송을 위한 다른 케이블에 의해 다른 것과 접속시킴으로써 기능적으로 연결될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 본 발명에서는 수단들 사이의 무선 데이터 전달 (예를 들어, LAN (무선 LAN, W-LAN)을 통한)이 또한 고려된다. 바람직한 시스템은 바이오마커를 측정하기 위한 수단을 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같은 바이오마커를 측정하기 위한 수단은 바이오마커를 분리하기 위한 수단, 예컨대 크로마토그래피 장치, 및 대사물 측정을 위한 수단, 예컨대 질량 분석 장치를 포함한다. 적합한 장치는 상기에서 상세히 기재되었다. 본 발명의 시스템에서 사용되는 화합물 분리를 위한 바람직한 수단은 크로마토그래피 장치, 더 바람직하게는 액체 크로마토그래피, HPLC, 및/또는 기체 크로마토그래피용 장치를 포함한다. 화합물 측정을 위한 바람직한 장치는 질량 분석 장치, 더 바람직하게는, GC-MS, LC-MS, 직접 주입 질량 분광계, FT-ICR-MS, CE-MS, HPLC-MS, 사중극자 질량 분광계, 순차 결합된 질량 분광계 (MS-MS 또는 MS-MS-MS 포함), ICP-MS, Py-MS 또는 TOF를 포함한다. 분리 및 측정 수단은, 바람직하게는 서로 결합된다. 가장 바람직하게는, LC-MS 및/또는 GC-MS가 본 명세서에서 다른 부분에서 상세히 기재된 바와 같은 본 발명의 시스템에서 사용된다. 바이오마커의 측정을 위한 수단으로부터 얻은 결과를 비교 및/또는 분석하기 위한 수단이 추가로 포함될 것이다. 결과를 비교 및/또는 분석하기 위한 수단은 하나 이상의 데이터베이스 및 결과 비교를 위한 설비 컴퓨터 프로그램을 포함할 수 있다. 상기 언급된 시스템 및 장치의 바람직한 실시양태는 또한 이하에 상세히 기재된다.

- [0104] 더욱이, 본 발명은, 생물학적 물질의 샘플의 충분한 또는 불충분한 품질에 대한 지표가 되는 하나 이상의 바이오마커의 특징적 값을 포함하는 데이터 수집에 관한 것이다.
- [0105] 용어 "데이터 수집"은 물리적으로 및/또는 논리적으로 함께 그룹화될 수 있는 데이터의 수집을 지칭한다. 따라서, 데이터 수집은 단일 데이터 저장 매체에서 또는 작동적으로 서로 연결된 물리적으로 분리된 데이터 저장 매체에서 실행될 수 있다. 바람직하게는, 데이터 수집은 데이터베이스에 의해 실행된다. 따라서, 본원에서 사용된 바와 같은 데이터베이스는 적합한 저장 매체 상에서의 데이터 수집물을 포함한다. 게다가, 데이터베이스는, 바람직하게는, 데이터베이스 관리 시스템을 추가로 포함한다. 데이터베이스 관리 시스템은, 바람직하게는, 네트워크에 기초한 계층적 또는 객체-지향형 데이터베이스 관리 시스템이다. 더욱이, 데이터베이스는 연방 또는 통합 데이터 베이스일 수 있다. 더 바람직하게는, 데이터베이스는 분배 (연방) 시스템으로서, 예를 들어 클라이언트-서버-시스템(Client-Server-System)으로서 실행될 것이다. 더 바람직하게는, 데이터베이스는 시험 데이터 세트와 데이터 수집물에 포함된 데이터 세트를 비교하는 검색 알고리즘이 가능하도록 구조화된다. 구체적으로, 이러한 알고리즘을 사용함으로써, 데이터베이스는 상기한 바와 같은 샘플 품질에 대한 지표가 되는 유사한 또는 동일한 데이터 세트에 대해 검색 (예를 들어, 질의 검색(query search))될 수 있다. 따라서, 동일한 또는 유사한 데이터 세트가 데이터 수집에서 식별될 수 있는 경우, 시험 데이터 세트는 상기 품질과 관련될 것이다. 그 결과, 데이터 수집으로부터 얻은 정보를, 예를 들어 상기한 본 발명의 방법에 대한 기준으로서 사용할 수 있다. 더 바람직하게는, 데이터 수집물은 상기 언급된 군 중 어느 한 군에 포함되는 모든 바이오마커의 특징적 값을 포함한다.
- [0106] 전술한 내용에 비추어, 본 발명은 상기 언급된 데이터 수집물을 포함하는 데이터 저장 매체를 포함한다.
- [0107] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "데이터 저장 매체"는 CD, CD-ROM, 하드 디스크, 광학 저장 매체, 또는 디스크와 같은 단일 물리적 실체에 기초한 데이터 저장 매체를 포함한다. 게다가, 상기 용어는, 상기 언급된 데이터 수집을 제공하도록 하는 방식으로, 바람직하게는 질의 검색에 적합한 방식으로, 서로 작동적으로 연결되어 있는 물리적으로 분리된 실체로 이루어진 데이터 저장 매체를 추가로 포함한다.
- [0108] 본 발명은 또한,
- [0109] (a) 샘플의 하나 이상의 바이오마커의 특징적 값을 비교하기 위한 수단, 그에 작동적으로 연결된
- [0110] (b) 상기한 바와 같은 데이터 저장 매체
- [0111] 를 포함하는 시스템에 관한 것이다.
- [0112] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "시스템"은 서로 작동적으로 연결되어 있는 상이한 수단에 관한 것이다. 상기 수단은 단일 장치로 설비될 수 있거나, 서로 작동적으로 연결되는 물리적으로 분리된 장치일 수 있다. 바이오마커의 특징적 값을 비교하기 위한 수단은, 바람직하게는, 앞서 언급된 바와 같은 비교용 알고리즘에 기초한 것이다. 데이터 저장 매체는, 바람직하게는, 각각의 저장된 데이터 세트가 상기에 언급된 샘플 품질에 대한 지표가 되는, 상기 언급된 데이터 수집물 또는 데이터베이스를 포함한다. 따라서, 본 발명의 시스템은, 시험 데이터 세트가 데이터 저장 매체에 저장된 데이터 수집물에 포함되는지의 여부를 식별할 수 있게 한다. 그 결과로, 본 발명의 방법은 본 발명의 시스템에 의해 실행될 수 있다.
- [0113] 시스템의 바람직한 실시양태에서, 샘플의 바이오마커의 특징적 값을 측정하기 위한 수단이 포함된다. 용어 "바이오마커의 특징적 값을 측정하기 위한 수단"은 바람직하게는, 질량 분석 장치, NMR 장치 또는 바이오마커의 화학적 또는 생물학적 검정을 수행하기 위한 장치와 같은 대사물의 측정을 위한 상기 언급된 장치에 관한 것이다.
- [0114] 일반적으로, 본 발명은 샘플의 품질을 평가하기 위한 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8, 바람직하게는 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커, 또는 그에 대한 검출제의 용도를 고려한다.
- [0115] 바람직하게는, 표 1 및/또는 1'의 하나 이상의 바이오마커는 혈장의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 2 및/또는 2'의 하나 이상의 바이오마커는 혈액의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 3 및/또는 3'의 하나 이상의 바이오마커는 용혈을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 4의 하나 이상의 바이오마커는 미세응고를 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 5 및/또는 5'의 하나 이상의 바이오마커는 혈액 세포에 의한 오염을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 6의 하나 이상의 바이오마커는 부적당한 저장을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 7의 하나 이상의 바이오마커는 부적당한 동결을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 8의 하나 이상의 바이오마

커는 혈액의 지연된 응고 시간을 평가하는데 사용될 수 있다.

- [0116] 더 바람직하게는, 표 1의 하나 이상의 바이오마커는 혈장의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 더 바람직하게는, 표 2의 하나 이상의 바이오마커는 혈액의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 더 바람직하게는, 표 3의 하나 이상의 바이오마커는 용혈을 평가하는데 사용될 수 있다. 더 바람직하게는, 표 5의 하나 이상의 바이오마커는 혈액 세포에 의한 오염을 평가하는데 사용될 수 있다.
- [0117] 하나 이상의 바이오마커를 기초로 하여 검출제를 제조할 수 있는 방법은 관련 기술분야에 주지되어 있다. 예를 들어, 구체적으로 하나 이상의 바이오마커에 결합하는 항체 또는 앵타머가 생성될 수 있다. 유사하게, 바이오마커 자체가, 예를 들어 복합물 내에서 또는 개질된 또는 유도체화된 형태로 (예를 들어, GCMS에 의해 분석시) 이러한 조성물로서 사용될 수 있다.
- [0118] 본 발명은 또한 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8, 바람직하게는 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8로부터의 하나 이상의 바이오마커에 대한 검출제, 및 바람직하게는, 상기 하나 이상의 바이오마커에 대한 기준을 포함하는, 생물학적 샘플의 품질을 평가하기 위한 키트를 제공한다.
- [0119] 본원에서 사용된 바와 같은 용어 "키트"는, 바람직하게는, 별도로 제공되거나 하나의 용기 내에 제공되는 상기 언급된 성분들의 수집물을 지칭한다. 용기는 또한 본 발명의 방법을 수행하기 위한 지침서를 포함한다. 이들 지침서는 수동의 형태일 수 있거나 본 발명의 방법에서 언급된 비교를 수행할 수 있는 컴퓨터 프로그램 코드에 의해 제공될 수 있고 컴퓨터 또는 데이터 처리 장치상에서 실행되는 경우 샘플의 품질을 확립한다. 컴퓨터 프로그램 코드는 데이터 저장 매체 또는 장치, 예컨대 광학 저장 매체 또는 장치 (예를 들어, 콤팩트 디스크) 상에 또는 컴퓨터 또는 데이터 처리 장치상에 직접 제공될 수 있다. 추가로, 키트는 상기 본원에서 정의된 바와 같은 기준에 대한 하나 이상의 표준, 즉 기준 양을 나타내는 하나 이상의 바이오마커에 대한 미리-규정된 양을 갖는 용액을 포함할 것이다. 이러한 표준은, 예를 들어 충분한 또는 불충분한 품질의 하나의 샘플 또는 다수의 샘플로부터의 하나 이상의 바이오마커의 양을 나타낼 수 있다.
- [0120] 바람직하게는, 본 발명의 키트는 표 1, 1', 2, 2', 3, 3', 4, 5, 5', 6, 7 및/또는 8, 바람직하게는 표 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및/또는 8 각각으로부터의 하나 이상의 바이오마커에 대한 검출제, 및 바람직하게는, 상기 하나 이상의 바이오마커 각각에 대한 기준을 포함하여 혈장의 지연된 가공, 혈액의 지연된 가공, 용혈, 미세응고, 혈액 세포에 의한 오염, 부적당한 저장 및 부적당한 동결 중 어느 하나에 관해 불충분한 품질의 샘플을 평가할 수 있도록 한다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 키트는 본원에서 개시된 바와 같은, 추가의 구성성분, 예컨대 완충제, 시약 (예를 들어, 접합제 및/또는 기질) 등을 포함할 수 있다.
- [0122] 본 발명은 또한 샘플의 충분한 또는 불충분한 품질을 평가하는 상기 언급된 목적을 위한 본 발명의 키트의 용도에 관한 것임이 이해될 것이다.
- [0123] 바람직하게는, 표 1 및/또는 1'의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 혈장의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 2 및/또는 2'의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 혈액의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 3 및/또는 3'의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 용혈을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 4의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 미세응고를 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 5 및/또는 5'의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 혈액 세포에 의한 오염을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 6의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 부적당한 저장을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 7의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 부적당한 동결을 평가하는데 사용될 수 있다. 바람직하게는, 표 8의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 혈액의 지연된 응고 시간을 평가하는데 사용될 수 있다.
- [0124] 더 바람직하게는, 표 1의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 혈장의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 더 바람직하게는, 표 2의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 혈액의 지연된 가공을 평가하는데 사용될 수 있다. 더 바람직하게는, 표 3의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 용혈을 평가하는데 사용될 수 있다. 더 바람직하게는, 표 5의 하나 이상의 바이오마커를 포함하는 키트는 혈액 세포에 의한 오염을 평가하는데 사용될 수 있다.
- [0125] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따른 하나 이상의 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 것, 및 바람직하게는 충분한 품질이 평가된 생물학적 샘플만을 사용하여 대사체 분석을 수행하는 것을 포함하는, 대

사체 분석을 수행하는 방법에 관한 것이다.

- [0126] 추가의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법 중 하나에 따른 하나 이상의 생물학적 샘플의 품질의 평가를 지시하는 것, 및 바람직하게는 충분한 품질이 평가된 생물학적 샘플만을 사용하여 대사체 분석을 수행하는 것을 포함하는, 대사체 분석을 수행하는 방법에 관한 것이다.
- [0127] 추가의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따른 하나 이상의 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 것, 및 품질에 따라 상기 하나 이상의 샘플을 계층화하는 것을 포함하는, 품질에 따라 생물학적 샘플을 계층화하는 방법에 관한 것이다.
- [0128] 추가의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법 중 하나에 따른 하나 이상의 생물학적 샘플의 품질의 평가를 지시하는 것, 및 품질에 따라 상기 하나 이상의 샘플을 계층화하는 것을 포함하는, 품질에 따라 생물학적 샘플을 계층화하는 방법에 관한 것이다.
- [0129] 추가의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따른 생물학적 샘플의 풀로부터 하나 이상의 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 것, 및 불충분한 품질이 평가되는 경우에 상기 풀로부터 상기 샘플을 제거하는 것을 포함하는, 상기 풀로부터 품질 기준에 부합하지 않는 생물학적 샘플을 제거하는 방법에 관한 것이다.
- [0130] 추가의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따른 생물학적 샘플의 풀로부터 하나 이상의 생물학적 샘플의 품질의 평가를 지시하는 것, 및 불충분한 품질이 평가되는 경우에 상기 풀로부터 상기 샘플을 제거하는 것을 포함하는, 상기 풀로부터 품질 기준에 부합하지 않는 생물학적 샘플을 제거하는 방법에 관한 것이다.
- [0131] 추가의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따른 하나 이상의 생물학적 샘플의 품질을 평가하는 것, 및 충분한 품질이 평가된다면 연구, 바람직하게는 임상 연구에서 상기 생물학적 샘플을 포함시키는 것을 포함하는, 상기 연구에서 생물학적 샘플을 포함시키는 방법에 관한 것이다.
- [0132] 추가의 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따른 하나 이상의 생물학적 샘플의 품질의 평가를 지시하는 것, 및 충분한 품질이 평가된다면 연구, 바람직하게는 임상 연구에서 상기 생물학적 샘플을 포함시키는 것을 포함하는, 상기 연구에서 생물학적 샘플을 포함시키는 방법에 관한 것이다.
- [0133] 본원에 인용된 모든 참고문헌은, 일반적으로 그의 개시내용에 관하여 또는 상기에 명시된 특정 개시내용에 관하여 본원에 참조로 포함된다.
- [0134] 이제, 본 발명을 하기 실시예에 의해 설명할 것이며, 이들 실시예는 본 발명의 범위를 제한하거나 한정하도록 의도되지 않는다.

실시예

실시예 1: 인간 혈장에 대한 가공 시간 및 가공 온도의 대사 효과를 분석하는 실험 계획

- [0137] 이 실험은 혈장 바이오뱅크 건본의 품질 관리를 위한 바이오마커를 식별하기 위해 분석전 샘플 가공 동안 단기간의 인큐베이션이 인간 혈장 대사체에 미치는 영향을 분석하도록 계획되었다. EDTA 혈장 풀을 1-ml-분취액으로 분할하고 이들을 4°C, 12°C 및 21°C의 온도에서 인큐베이션하였다. 0 h, 0.5 h, 2 h, 5 h 및 16 h 시점에서, 각각의 10개의 분취액을 -80°C에서 동결시키고 실시예 4에서 기재된 바와 같이 분석하였다 (스프링고지질은 실시예 1에서 분석하지 않았다). 혈장 샘플을 무작위화 분석 서열 디자인으로 분석하였다. 미처리 피크 데이터를 분석 서열 당 모든 샘플의 중앙값으로 정규화하여 프로세스 가변성 (소위 "비율")을 산정하였다. 반-정량적 데이터의 실험-종합적 정렬을 허용하기 위해, MxPool™을 실험에서 12개의 반복실험된 샘플로 분석하였고 MxPool™ 샘플의 중앙값으로 추가로 정규화된 비, 즉 본 연구로부터의 비는 동일 수준에 있고 따라서 동일 MxPool™의 다른 분취액으로 정규화되는 다른 프로젝트로부터의 데이터에 필적한다. 표적화 방법 (에이코사노이드, 카테콜아민)으로부터의 전체 정량화된 데이터는 그의 절대 정량화 데이터로 유지된다. 데이터를 log10 변환하여 정규 분포에 접근하였다. 고정 효과 "시간" 및 "온도"를 이용하여 단순 선형 모델 (ANOVA)에 의해 통계적 분석을 행하였다. ANOVA 인자 "시간"을 인자로서 기준 "0"으로서 설정하고 "온도"를 기준 "4°C"로 설정하였다. 유의한 수준을 5%의 알파-오차로 설정하였다. 이러한 접근법에 의해 식별된 대사물은 바이오뱅크 건본의 증가된 가공 시간 및 가공 온도와 관련된 품질 감소 효과의 지시자이다 (표 1).

실시예 2: 인간 혈장에 대한 상이한 혈액 가공 절차의 대사 효과를 분석하는 실험 계획

- [0139] 이 실험은 혈장 바이오뱅크 건본의 품질 관리를 위한 바이오마커를 식별하기 위해 상이한 혈액 샘플 취급 절차가 인간 혈장 대사체에 미치는 영향을 분석하도록 계획되었다. 혈액 취급의 상이한 군은 하기 절차를 포함하였

다:

· 혈액의 응고 시작

· 0℃에서 장기간 인큐베이션

· 실온에서 장기간 인큐베이션

· 용혈

· 백혈구에 의한 오염

· 동결 프로토콜

20명의 건강한 지원자 (13명의 여성, 7명의 남성)를 동원하고 64 ml의 혈액을 게이지-20 세이프티-플라이 혈액 수집 시스템을 사용하여 3개의 9-ml-K₃EDTA 모노베트에 이어서 1 ml 뉴트럴 모노베트 (샘플을 폐기하였다)에 이어서 9-ml-뉴트럴 모노베트에 이어서 3개의 9-ml-K₃EDTA 모노베트로 정맥 천자에 의해 채혈하였다. 모노베트를 도치시킴으로써 부드럽게 혼합하여 용혈을 방지하였다. K₃EDTA 모노베트를 열고 각각의 대상체 내에서 모았다.

각각의 대상체의 혈액을 다음과 같이 상이한 군 내에서 가공하였다:

혈액의 응고 시작

실온에서 5분 후, 9-ml 뉴트럴 모노베트로부터의 혈액을 9-ml-K₃EDTA 모노베트로 경사시키고 냉동 원심기에서 15분 동안 1500 x g에서 원심분리에 의해 혈장을 준비하였다. 혈장을 액체 질소에 동결시키고 분석 때까지 -80℃에서 저장하였다.

0℃에서 장기간 인큐베이션

2x 5 ml의 혈액 풀을 0℃에서 각각 4 h 및 6 h 동안 인큐베이션하였다. 그 시간대 후에, 냉동 원심기에서 15분 동안 1500 x g에서 원심분리에 의해 혈장을 준비하였다. 혈장을 분석 때까지 -80℃에서 저장하였다.

실온에서 장기간 인큐베이션

5 ml의 혈액 풀을 실온에서 1 h 동안 인큐베이션하였다. 그 시간대 후에, 냉동 원심기에서 15분 동안 1500 x g에서 원심분리에 의해 혈장을 준비하였다. 혈장을 분석 때까지 -80℃에서 저장하였다.

용혈

2x 6 ml의 혈액 풀을 각각 게이지-25 (등급 1 용혈) 및 게이지-27 니들 (등급 2 용혈)을 갖는 시린지에 통과시켰다. 냉동 원심기에서 15분 동안 1500 x g에서 원심분리에 의해 혈장을 준비하였다. 혈장을 분석 때까지 -80℃에서 저장하였다.

백혈구에 의한 오염/동결 프로토콜/제어

냉동 원심기에서 15분 동안 1500 x g에서 나머지 혈액 풀을 원심분리하였다. 상부 혈장 상청액을 회수하고 원심분리관에서 혼합하였다. 이 혈장 샘플의 분취액을 동결시키고 대조군으로서 역할을 하도록 분석 때까지 -80℃에서 저장하였다. 이 혈장 샘플의 추가의 분취액을 -20℃에서 동결시키고 최종적으로는 이송하고 분석 때까지 -80℃에서 저장하였다 ("느린 동결" - 표 7 참조). 하부 혈장 상청액을 원심분리관의 연층으로부터의 물질과 혼합하여 두 등급의 백혈구에 의한 오염을 초래하였다.

이 실험의 혈장 샘플을 무작위화 분석 서열 디자인으로 실시예 4에 기재된 바와 같이 분석하였다. 대사물 프로파일링은 반-정량적 분석 플랫폼을 제공하여, 정의된 기준 군에 대한 상대적 대사물 수준 ("비율")을 초래한다. 이 개념을 뒷받침하고 또한 상이한 분석 배치(batch)의 정렬 ("실험")을 가능하게 하기 위해, 두가지 상이한 기준 샘플 유형을 전체 공정에 걸쳐서 동시에 시행하였다. 우선, 프로젝트 풀을 모든 샘플의 분취액으로부터 생성시키고 각각의 분석 서열 내에서 4회 반복실험으로 측정하였다. 모든 반-정량적으로 분석된 대사물에 대해, 각각의 분석 서열 내에 풀 기준 샘플 중의 중앙값에 대해 데이터를 정규화하여 풀-정규화 비를 제공하였다 (대사물 당 각각의 샘플에 대해 수행하였다). 이는 기기간 및 기기내 변동을 보상하였다. 둘째로, MxPool™을 실험에서 12개의 반복실험된 샘플로 분석하였고 MxPool™ 샘플의 중앙값으로 추가로 정규화된 풀-정규화 비, 즉 본 연구로부터의 비는 동일 수준에 있고 따라서 동일 MxPool™의 다른 분취액으로 정규화되는 다른 프로젝트로부터의 데이터에 필적한다. 표적화 방법 (에코사노이드, 카테콜아민)으로부터의 전체 정량화된 데이터는 그

의 절대 정량화 데이터로 유지된다.

[0159] 데이터 분석:

[0160] 통계적 분석 전에 데이터를 log10 변환하여 정규 분포에 접근하였다. 고정 효과로서 성별 및 무작위 차단으로서 대상체를 이용하여 혼합 선형 모델 (ANOVA)에 의해 대사물 비 변화를 계산하였다. 표 2-5에서의 비는 대조군과 비교하여 표기하였다.

[0161] **실시예 3:** 인간 혈장에 대한 -20℃에서 장기간의 저장의 대사 효과를 분석하는 실험 계획

[0162] 이 실험은 혈장 바이오뱅크 건본의 품질 관리를 위한 바이오마커를 식별하기 위해 -20℃에서 장기간의 저장이 인간 혈장 대사체에 미치는 영향을 분석하도록 계획되었다. EDTA 혈장 풀의 분취액을 각각 -20℃에서 또는 액체 질소에서 동결시켰다. 181일 및 365일 후에, 각각의 온도에서 저장된 샘플의 4개의 분취액을 실시예 4에 기재된 바와 같은 대사물 프로파일링에 의해 분석하였다 (스펩고지질은 실시예 3에서 분석하지 않았다). 혈장 샘플을 무작위화 분석 서열 디자인으로 분석하였다. 프로젝트 풀을 모든 샘플의 분취액으로부터 생성시키고 각각의 분석 서열 내에서 4회 반복실험으로 측정하였다. 미처리 피크 데이터를 분석 서열 당 프로젝트 풀의 중앙값으로 정규화하여 프로세스 가변성 (소위 "비율")을 산정하였다. 비율을 log10 변환하여 데이터의 정규 분포에 접근하였다. 동일 시간대 동안 액체 질소에서 저장한 것과 비교하여 181일 및 365일 동안 -20℃에서 저장 후 대사물 변화의 통계적 분석을 "-196℃"의 기준으로 설정된 고정 효과 "온도"를 이용하여 단순 선형 모델 (ANOVA)에 의해 행하였다. 유의한 수준을 5%의 알파-오차로 설정하였다. 대사물은 증가된 혈장 저장 시간 또는 온도와 관련되는 바이오뱅크 건본의 품질 문제를 나타내는 바이오마커이다 (표 6).

[0163] **실시예 4:** MS 분석을 위한 샘플 준비 및 MS 분석

[0164] 인간 혈장 샘플을 준비하고 이하에 기재된 바와 같이 LC-MS/MS 및 GC-MS 또는 SPE-LC-MS/MS (호르몬) 분석에 적용하였다: 혈장으로부터 침전에 의해 단백질을 분리하였다. 물 및 에탄올과 디클로로메탄의 혼합물의 첨가 후, 잔류 샘플을 수성, 극성 상 및 유기, 친유성 상으로 분별하였다.

[0165] 지질 추출물의 트랜스메탄올리시스를 위해, 140 μ l의 클로로포름, 37 μ l의 염산 (물 중 37 중량% HCl), 320 μ l의 메탄올 및 20 μ l의 톨루엔의 혼합물을 증발된 추출물에 첨가하였다. 용기를 단단히 밀봉하고, 100℃에서 2 시간 동안 진탕시키며 가열하였다. 이어서, 용액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 완전히 건조시켰다.

[0166] 카르보닐 기의 메톡시화를, 단단히 밀봉된 용기 내에서 메톡시아민 히드로클로라이드와의 반응 (피리딘 중 20 mg/ml, 100 μ l, 60℃에서 1.5시간 동안)에 의해 수행하였다. 홀수의 직쇄 지방산의 용액 20 μ l (3/7 (v/v) 피리딘/톨루엔 중의, 각각 0.3 mg/mL의, 7 내지 25개의 탄소 원자를 갖는 지방산 및 각각 0.6 mg/mL의, 27, 29 및 31개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 용액)를 시간 표준물로서 첨가하였다. 마지막으로, 100 μ l의 N-메틸-N-(트리메틸실릴)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (MSTFA)를 이용한 유도체화를, 또한 단단히 밀봉된 용기 내에서 60℃에서 30분 동안 수행하였다. GC로의 주입 전 최종 부피는 220 μ l였다.

[0167] 극성 상의 경우, 유도체화를 하기 방식으로 수행하였다: 카르보닐 기의 메톡시화를, 단단히 밀봉된 용기 내에서 메톡시아민 히드로클로라이드와의 반응 (피리딘 중 20 mg/ml, 50 μ l, 60℃에서 1.5시간 동안)에 의해 수행하였다. 홀수의 직쇄 지방산의 용액 10 μ l (3/7 (v/v) 피리딘/톨루엔 중의, 각각 0.3 mg/mL의, 7 내지 25개의 탄소 원자를 갖는 지방산 및 각각 0.6 mg/mL의, 27, 29 및 31개의 탄소 원자를 갖는 지방산의 용액)를 시간 표준물로서 첨가하였다. 마지막으로, 50 μ l의 N-메틸-N-(트리메틸실릴)-2,2,2-트리플루오로아세트아미드 (MSTFA)를 이용한 유도체화를, 또한 단단히 밀봉된 용기 내에서 60℃에서 30분 동안 수행하였다. GC로의 주입 전 최종 부피는 110 μ l였다.

[0168] GC-MS 시스템은 애질런트 5973 MSD에 결합된 애질런트 6890 GC로 이루어졌다. 오토샘플러는 CTC로부터의 CombiPal 또는 GCPal이었다.

[0169] 분석을 위해, 분석된 샘플 물질 및 상 분리 단계로부터의 분획에 따라, 0% 내지 35%의 방향족 모이더티를 함유하는 상이한 폴리-메틸-실록산 정지 상을 이용하는 통상의 시판용 모세관 분리 칼럼 (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m)을 사용하였다 (예를 들어, DB-1ms, HP-5ms, DB-XLB, DB-35ms, 애질런트 테크놀로지스). 1 μ L까지의 최종 부피를 비분할 주입하고, 오픈 온도 프로그램을, 샘플 물질 및 상 분리 단계로부터의 분획에 따라 상이한 가열 속도로 70℃에서 개시하여 340℃에서 종료시켜 충분한 크로마토그래피 분리 및 각각의 분석물 피크 내의 스캔 수를 달성하였다. 더욱이, RTL (체류 시간 고정, 애질런트 테크놀로지스)을 분석 및 통상의 GC-MS 표준 조건, 예를 들어 공칭 1 내지 1.7 ml/분의 일정한 유동 및 이동 상 기체로서의 헬륨에 이용하고, 70 eV의 전자 충격에

의해 이온화를 행하고, 15 내지 600의 m/z 범위 내에서 2.5 내지 3 스캔/초의 스캔 속도 및 표준 조정 조건으로 스캐닝하였다.

[0170] HPLC-MS 시스템은, API 4000 질량 분광계 (캐나다 토론토 소재의 어플라이드 바이오시스템 (AppliedBiosystem)/MDS SCIEX)와 결합된 애질런트 1100 LC 시스템 (독일 발트브론 소재의 애질런트 테크놀로지스)으로 이루어졌다. HPLC 분석을 C18 정지 상 (예를 들어: GROM ODS 7 pH, 써모 베타실(Thermo Betasil) C18)을 이용하는 시판되는 역상 분리 칼럼 상에서 수행하였다. 10 μ L까지의 최종 샘플 부피의 증발되고 재구성된 극성 및 친유성 상을 주입하고, 200 μ L/분의 유량으로 메탄올/물/포름산 또는 아세트니트릴/물/포름산 구배를 사용하는 구배 용리액을 이용하여 분리를 수행하였다.

[0171] 다중-반응-모니터링(MRM)-모드 및 100 내지 1000 amu의 풀스캔을 사용하여, 비극성 분획에 대해 포지티브 모드로, 그리고 극성 분획에 대해 네가티브 또는 포지티브 모드로 전기분무 이온화에 의해 질량 분석을 수행하였다.

[0172] 혈장 샘플에서의 스테로이드 및 카테콜아민의 분석:

[0173] 스테로이드 및 그의 대사물을 온라인 SPE-LC-MS (고체 상 추출-LC-MS)에 의해 측정하였다. 카테콜아민 및 그의 대사물을 [Yamada et al. Yamada H, Yamahara A, Yasuda S, Abe M, Oguri K, Fukushima S, Ikeda-Wada S: Dansyl chloride derivatization of methamphetamine: a methode with advantages for screening and analysis of methamphetamine in urine. Journal of Analytical Toxicology, 26(1): 17-22 (2002)]에 기재된 바와 같이 온라인 SPE-LC-MS에 의해 측정하였다.

[0174] 혈장 샘플에서의 에이코사노이드의 분석

[0175] 에이코사노이드 및 관련 물질을 오프라인- 및 온라인-SPE LC-MS/MS (고체 상 추출-LC-MS/MS)에 의해 혈장으로부터 측정하였다 (Masoodi M and Nicolaou A: Rapid Commun Mass Spectrom. 2006 ; 20(20): 3023-3029). 적합한 동위원소-표지된 표준물에 의해 절대 정량화를 수행하였다

[0176] **실시예 5:** 혈액의 증가된 응고 시간의 대사 효과를 분석하는 실험 계획

[0177] 이 실험은 혈청 바이오뱅크 건본의 품질 관리를 위한 바이오마커를 식별하기 위해 혈액의 증가된 응고 시간이 인간 혈청 대사체에 미치는 영향의 분석을 기재한다. 145개 혈액 샘플을 1-2 h 동안 실온에서 응고시켰다. 또 다른 군의 46개의 혈액 샘플을 실온에서 24 h 동안 응고시켰다. 응고된 샘플을 원심분리하고 혈청 상층액을 제거하고 동결시켰다. 혈청 샘플을 실시예 4에 기재된 바와 같은 대사물 프로파일링 분석 전에 -80°C에서 저장하였다 (스핑고인지질은 실시예 5에서 분석하지 않았다). 이 실험의 혈청 샘플을 무작위화 분석 서열 디자인으로 분석하였다. 풀을 모든 샘플의 분취액으로부터 생성시키고 각각의 분석 서열 내에서 4회 반복실험으로 측정하였다. 모든 반-정량적으로 분석된 대사물에 대해, 각각의 분석 서열 내에 풀 기준 샘플 중의 중앙값에 대해 데이터를 정규화하여 풀-정규화 비를 제공하였다 (대사물 당 각각의 샘플에 대해 수행하였다). 이는 기기간 및 기기내 변동을 보상하였다.

[0178] 데이터 분석:

[0179] 통계적 분석 전에 데이터를 log10 변환하여 정규 분포에 접근하였다. 고정 효과로서 성별 및 가공 군을 이용하여 단순 선형 모델 (ANOVA)에 의해 대사물 비 변화를 계산하였다. 표 8에서의 데이터는 혈액의 혈청으로의 직접 가공 대비 혈액의 24-h-혈액 응고 기간의 p-값 및 비율로서 표기하였다.

[0180] <표 1>

[0181] 혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 식별된 바이오마커의 목록. 대조군 샘플 (표 1의 상부 파트)뿐만 아니라 상응하는 p-값 (표 1의 하부 파트)과 비교하여 상이한 온도 (4°C, 12°C, 21°C) 및 시간 (0.5h, 2h, 5h, 16h)에서 가공된 샘플의 상대적 비가 제공된다.

[0182] 표 1: 상부 파트:

온도 °C	4	4	4	4	12	12	12	12	21	21	21	21
시간	0.5	2	5	16	0.5	2	5	16	0.5	2	5	16
바이오파크 (대사물)	4℃에서 0에 대한 상대적 비											
3,4- 디하이드록시페닐아세트산 (DOPAC)	1.0625	0.9364	0.8259	0.4887	1.0282	0.9773	0.7632	0.2692	0.9514	0.7159	0.4429	0.0426
5- 하이드록시에이코사테트라엔 산 (C20:트렌스[6]시스[8,11,14 14] (5-HETE)	0.9892	1.098	1.1755	1.868	1.0111	1.1428	1.3103	2.8347	1.0687	1.3847	2.1244	7.8028
12- 하이드록시에이코사테트라엔 산 (C20:시스[5,8,10,14])	0.9311	1.1504	1.3211	2.1302	0.8739	1.4264	1.8759	4.1526	1.1067	2.9096	5.3703	10.4655
클루타메이트	1.041	1.1561	1.2597	1.1884	1.0246	1.1235	1.302	1.7501	1.0439	1.3227	1.8253	5.0316
15- 하이드록시에이코사테트라엔 산 (C20:시스[5,8,11,13])	0.9722	1.042	1.1046	1.3129	0.9529	1.0739	1.1412	1.6792	0.9664	1.3509	1.719	2.8933
3,4-디하이드록시페닐글리콜 (DOPEG)	1.0225	0.9546	0.9674	0.824	1.0235	1.0218	1.0236	0.6381	1.0227	0.9964	0.8251	0.2795
11- 하이드록시에이코사테트라엔 산 (C20:시스[5,8,12,14])	0.955	1.0678	1.2197	1.5519	0.9638	1.1647	1.2861	2.024	1.0208	1.3727	1.6757	2.9929
3,4-디하이드록시페닐알라닌 (DOPA)	1.0125	0.9564	1.0138	0.8497	0.9905	0.9758	0.965	0.7188	1.0023	0.9234	0.7673	0.291

[0183]

8- 히드록시에이코사테트라엔 산 (C20:트렌스[9]시스[19,11,14 14] (8-HETE))	1.0176	1.0558	1.0581	1.1872	1.0143	1.0797	1.1601	1.5694	1.0447	1.2211	1.5183	2.7721
프로스타글란딘 D2	1.1073	1.3245	1.3322	1.5213	1.0169	1.5017	1.0043	2.5233	1.0761	1.1664	1.7616	13.715
말토스	1.0104	1.1938	1.1892	1.7419	1.1533	1.2714	1.4124	2.1686	1.101	1.4244	1.8475	2.6055
알파-케토글루타레이트	1.0259	1.0847	0.9542	1.0734	1.1347	1.0456	1.1565	1.5065	1.0284	1.1004	1.2106	3.343
노르아드레갈린 (노르에피네프린)	1.0347	0.9328	0.8868	0.8226	1.0203	1.0804	1.002	0.8115	1.0052	0.9519	0.8401	0.3506
시스테인	1.001	0.9417	0.8919	0.7964	1.0123	0.9543	0.8818	0.7549	0.9661	0.8353	0.765	0.6082
글루타민에 대한 글루타메이트의 샘플 내 비	0.9709	1.3168	1.457	1.1255	1.2391	1.4551	1.713	2.2991	1.0241	1.289	1.9656	7.5462
글리세레이트	0.9436	1.081	1.2446	1.6318	1.0087	1.1107	1.2341	2.0877	0.9817	1.1929	1.6299	2.3937
8-9- 히드록시에이코사트리엔 산 (C20:시스[5,11,14]3)	1.0118	1.0702	1.0511	1.2078	1.0603	1.0368	1.1318	1.4552	1.0415	1.1298	1.34	1.992
트레온산	1.1588	1.3421	1.5022	1.7422	1.2672	1.5643	1.9498	2.0835	1.2587	1.7045	1.8148	2.134
멜라-12-프로스타글란딘 D2	1.1939	1.4691	1.3384	4.4524	0.9452	1.7445	1.6812	4	2.2502	3.0662	5.2773	60.7641
프로스타글란딘 E2	1.3299	1.677	1.8657	2.5466	1.1782	1.7292	1.6404	2.8443	1.465	1.6039	2.2792	3.7779
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	1.1144	1.1108	1.0752	1.2142	0.9725	0.9103	1.0258	1.3689	1.0469	1.0583	1.3728	2.83
리소포스파티딜콜린 (C17:0)	1.116	1.0932	1.102	1.1825	1.0263	0.9893	1.0564	1.1236	1.0458	1.1217	1.1965	1.8146
피루베이트	0.994	0.9989	0.969	0.9556	0.9869	1.0088	1.0093	0.9512	0.9907	0.9937	0.9427	0.7931
12- 히드록시헵타카트리엔산 (C17:5,8,10]3)	0.9653	1.0417	0.9699	0.9246	0.916	1.054	1.0228	1.0918	1.1087	1.6634	1.6591	1.8024

13- 히드록시옥타데카디엔산 (13-HODE) (C18:시스[9]트랜스[11]2) 글루타민 아드레날린 (에피네프린) 3-포스포글리세이트 (3- PGA) 리소포스파티딜콜린 (C18:0) 트루복산 B2 9-히드록시옥타데카디엔산 (9-HODE) (C18:트랜스[10]시스[12]2) 시스틴 포스파티딜콜린 (C16:1,C18:2) 알라닌 글리세롤, 극성 분획 이소시트레이트 리소포스파티딜콜린 (C20:4) 1-히드록시-2-아미노- (시스,트랜스)-3,5- 옥타데카디엔 (스펑고지질로부터) 리소포스파티딜콜린 (C18:1) 세라미드 (d18:1,C24:0)	0.9662 0.9927 1.0335 0.9815 0.9547 0.9789 0.9846 0.9964 0.998 0.9997 0.9728 1.0281 0.9719 1.0587 0.9734 1.0451	0.9894 0.974 0.9416 1.0468 0.9734 1.0456 1.0033 0.8788 1.0144 1.0012 0.9908 1.071 1.0251 1.0785 0.9951 1.064	1.0255 0.964 0.9691 1.1889 0.9783 0.95 1.0146 0.9507 1.0125 1.0049 1.0205 1.0728 0.9895 1.0512 0.9986 1.0437	1.004 0.9903 0.8541 1.5499 0.9684 0.9366 0.9973 0.7651 1.0273 1.0011 0.9938 1.1567 1.1072 1.0455 1.0216 1.1264	0.9807 0.9641 1.0099 1.1887 1.0283 0.8474 0.9684 1.0256 1.0051 0.9978 0.9865 0.9849 0.9699 1.0633 0.9788 1.0957	1.028 0.9387 1.0043 1.0339 1.0184 1.1383 1.0188 0.9383 0.9915 1.0172 1.0352 1.0912 1.0463 0.9858 0.9797	1.0278 0.8382 1.0947 1.2527 1.0749 0.868 1.0142 0.8784 0.9933 1.0089 1.0578 1.0532 0.9767 1.0572 0.9893 1.036	1.1809 0.9021 0.85 1.6956 1.0909 0.9066 1.1401 0.8098 0.9949 1.0071 1.0604 1.0764 1.0397 1.018 1.03 0.9962	1.006 0.9866 1.0549 1.1811 1.0573 1.1174 0.994 0.9478 1.0097 0.9822 0.9542 1.0355 0.9771 1.1182 1.0127 1.0179	1.0817 0.9915 0.9936 1.3687 1.075 1.5133 1.0409 0.8922 1.0076 0.9859 0.9984 1.0394 1.0142 1.0971 1.0519 1.0334	1.1575 0.9474 0.88 1.6791 1.0986 1.6579 1.0944 0.812 0.9812 0.9934 1.0044 1.0734 0.9682 1.0538 1.0599 0.9796	1.3839 0.6024 0.4667 2.4618 1.4834 1.6397 1.235 0.6584 0.9164 1.0402 1.1567 1.1648 1.1605 1.0876 1.143 1.1926
---	---	---	---	---	--	---	--	---	--	---	---	--

14.15- 더히드록시에이코사트리엔 산 (C20:시스[5,8,11]3)	1.0548	1.0641	1.043	1.1126	1.0341	0.9657	1.0354	0.9988	1.0363	1.0313	1.083	1.2433
리소포스파티딜콜린 (C18:2)	0.8507	0.9236	0.9256	1.0063	0.9587	0.9152	0.8946	0.8867	0.8606	0.8866	0.8338	0.8128
에리트론-												
더히드로스펑고신 (d16:0)	1.1127	1.1355	1.1208	1.1276	1.0831	1.074	1.1028	1.0588	1.1244	1.1125	1.0694	1.1139
발린	0.9955	0.9933	0.9922	0.9932	1.0062	0.9967	1.0037	1.0035	0.9832	0.989	0.9717	0.9965
에리트론-스펑고신 (d18:1)	1.0865	1.1217	1.1009	1.1068	1.0635	1.0576	1.0765	1.0566	1.1059	1.1134	1.0646	1.0998
크레아틴	1.048	1.0926	1.0425	1.0404	1.018	1.0181	1.0479	1.0255	1.1138	1.0948	1.1083	1.0438
미오-이노시톨-2- 포스페이트, 지질 분획 (미오-												
이노시톨포스포리피드)	0.9573	0.8559	0.9323	0.8765	1.2195	1.181	1.1756	1.0276	1.3109	1.1683	1.3621	1.1927
류신	0.9956	0.9989	0.9989	0.9971	1.0007	1.0024	1.0022	0.9983	0.9863	0.9905	0.9755	0.9933
원산	1.0086	1.0513	1.0274	1.0107	1.0528	1.0278	1.0651	1.0809	1.0122	1.0376	1.0198	1.1121
글리세롤, 지질 분획	0.9526	1.0041	0.9633	0.9595	1.0251	1.0181	1.017	1.0372	0.9621	1.0073	0.9232	0.9611
리소포스파티딜콜린 (C16:0)	1.0009	1.0562	1.1208	1.2595	1.0084	1.0847	0.9736	1.0067	1.03	0.9585	1.0356	1.1657
에이코산산 (C20:0)	0.9592	1.0036	0.9635	0.9832	0.9257	0.9507	0.9786	0.9482	0.9761	0.9672	0.9567	0.9586
옥타데카노일카르비엔 포스파티딜콜린 (C18:0 C18:1)	0.9602	1.0127	0.9551	1.0335	0.985	0.9434	0.9604	0.9676	1.028	0.9805	0.9328	0.9608
세린	1.0043	1.0146	1.0047	1.0136	0.9969	0.9932	0.9927	0.9879	0.9951	1.0001	0.9874	0.9758
에리트론	1.0063	1.0301	1.008	1.0206	1.0164	1.005	1.0104	1.0206	1.0039	1.0052	0.9878	1.011
포스파티딜콜린 (C16:0 C16:0)	1.0124	0.9162	0.9604	1.0089	1.0027	1.011	0.954	1.0017	1.0236	1.017	0.9414	0.9768
글루코스-6-포스페이트	0.9658	0.9739	0.9862	0.9967	1.0035	0.9863	0.985	0.9921	0.97	0.9872	0.9556	0.9571
클레스타-2,4,6-트리엔	1.1111	0.9894	1.2034	1.2798	0.914	1.0705	1.0566	1.1087	0.9186	1.1209	1.1887	1.5595
클레스타-2,4,6-트리엔	0.892	0.9358	0.9062	0.9107	0.876	0.8604	0.9268	0.8506	0.8901	0.8516	0.9697	0.8075

트렌스-4-히드록시프로린	1	1.0023	1.0257	0.9963	1.0103	1.0156	0.9956	1.0515	0.9936	0.9974	1.0052	1.003
클레스테릴에스테르 C18:2	0.9681	0.99	0.9805	1.0078	0.9956	0.9907	1.0212	0.9945	1.0215	1.0399	1.0457	1.0769
도코사헥사엔산 (C22:시스[4,7,10,13,16,19] 6)	0.9906	0.9946	1.0033	1.0099	1.0092	1.0134	1.0325	1.0275	1.0227	1.0428	1.0215	1.0374
4-히드록시스핑가닌 (t18:0, 피토스핑고신), 총	1.0107	0.9966	1.0109	0.9903	1.0781	1.0962	1.1193	0.9587	1.064	1.0777	1.0145	1.013
14-테일헥사테엔산	1.023	1.01	1.0295	0.9809	1.0133	1.0066	1.021	1.0755	1.0306	1.0264	1.0006	1.0346
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	1.0406	1.0271	0.9911	1.0322	0.9974	0.9798	0.9858	0.9338	0.9816	0.9775	0.9493	0.9226
클리신	1.0032	1.0026	1.0109	1.0092	1.007	1.0035	1.0074	1.0159	1.0009	1.003	1.0038	1.0028
리놀렌산 (C18:시스[9,12,15]3)	0.9553	1.0077	1.0186	0.9935	1.0522	1.0602	1.0641	1.14	0.9402	1.0365	1.033	1.0307
배렌산 (C22:0)	0.9834	1.0161	0.9871	0.9907	1.0109	1.0087	1.0267	1.0133	1.0228	1.0498	1.0132	1.0035
도데카노일카르니틴	0.9447	0.9777	0.9598	0.9825	0.9442	0.9456	0.9153	0.9208	0.9816	0.9767	0.9657	0.9864
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:2)	1.0018	1.0018	0.9973	0.9973	0.9959	1.0073	1.0194	1.0083	0.9941	0.9958	0.9955	1.0176
스테아르산 (C18:0)	0.9813	0.9999	0.9936	0.9882	0.9968	1.0061	1.0203	1.0387	0.995	1.0245	0.986	0.9994
팔미트산 (C16:0)	0.9714	1.0048	0.9732	0.9641	1.0052	1.0185	1.0068	1.0256	0.9863	1.0185	0.9604	0.9968
소르비톨	1.0224	1.1391	1.0397	1.0247	1.0005	1.0379	1.0856	1.0036	1.0027	0.9999	0.9887	1.022
세라미드 (d18:1,C24:1)	0.91	0.9512	0.9457	0.9477	0.963	0.8865	0.9206	1.0001	0.9933	1.0147	0.9859	1.1437
하부르산	1.0585	1.2351	1.1853	1.1688	1.1782	1.2369	1.2832	1.1631	1.0285	0.9269	0.9097	0.9722
콜레스테롤, 총	1.0677	1.1158	1.0991	1.1109	1.0466	1.0621	1.062	1.0495	1.075	1.1135	1.0509	1.1079
아라키노스	1.0802	1.1746	1.0179	1.0725	1.0384	1.0781	1.0496	0.9723	0.9997	0.9574	0.9023	0.9452
코르티솔	1.0051	0.9617	0.9573	1.0216	1.006	0.933	0.9627	0.9496	0.9918	0.9652	0.9228	0.9406
라우르산 (C12:0)	0.901	1.1288	0.9796	1.0678	0.9208	1.1324	1.0153	1.4139	0.9962	1.1811	0.9005	1.0423
아라키돈산 (C20:시스[5,8,11,14]4)	0.9909	1.016	1.0017	1.0018	0.9987	1.0113	1.0207	1.0389	1.0031	1.0315	0.9914	0.9999
5-옥소프롤린	1.0157	1.0388	1.0094	1.0273	1.0277	1.0215	1.0766	1.082	0.9866	0.9676	1.0037	1.0493

에이코사펜타엔산 (C20:시스[5.8,11,14,17])	1.0009	1.0342	0.9983	0.9957	0.9824	1.0006	0.9539	0.9389	0.9145	0.9905	0.9187	0.9417
우리딘	0.9562	1.0801	1.0467	0.9117	0.94	1.0393	0.9614	1.0271	1.045	1.1105	1.0782	1.048
트리코산산 (C23:0)	0.9893	0.9879	0.9452	0.9515	1.0603	1.0226	1.0359	1.0257	1.0413	1.0791	1.0129	1.0015
4-히드록시-3- 페록시페닐글리콜 (HMPG)	1.0182	0.98	0.9777	0.9613	1.0111	1.0286	0.9961	0.9252	0.9978	0.9769	0.9329	0.9438
테트라메카노일카르나틴	1.0184	1.0107	0.9755	0.9993	1.0354	0.9959	0.959	0.9985	1.0791	0.9864	0.9702	0.9882
O-포스포에탄올아민	1.0244	0.9554	1.0125	0.7756	1.1453	1.0012	1.1156	0.9336	0.9646	0.9282	1.1203	0.9773
엑루스산 (C22:시스[13])	0.9886	1.2317	0.9357	1.1287	0.9735	1.1257	0.9978	0.8543	0.9331	1.2604	1.2163	1.1196
판토텐산	1.023	0.9871	0.8618	1.007	1.0378	1.041	0.9416	0.9929	1.0425	1.0341	0.9065	0.9706
노르메타네포르린	1.0393	1.0574	1.0705	1.0668	1.0812	1.14	1.1442	1.0427	0.9753	1.047	1.1174	1.0903
팔미톨레산 (C16:시스[9])	0.9671	1.0031	1.0144	0.9697	1.0333	1.0525	1.0553	1.0451	0.9726	1.0041	0.9639	0.9767
푸마레이드	1.0135	0.9825	1.0684	0.984	1.0373	1.0495	1.0817	1.0393	1.0303	1.0411	1.1052	1.0538
콜레스테롤, 유리	1.0054	1.0066	0.9988	1.0037	0.9699	0.9927	0.9845	0.959	1.0102	1.0233	0.98	0.9374
콜레스터-2,4-디엔	0.9427	0.8992	0.9555	0.9726	0.9891	0.9454	1.0302	0.8607	0.912	0.906	0.9278	0.9496
크레아티딘	1.0431	1.0619	1.0639	1.0828	1.0239	0.9808	1.0659	0.9967	1.1147	1.0442	1.0621	0.965
베타-카로틴	1.0017	1.1264	1.0148	1.0933	1.1507	1.0812	1.136	1.1173	1.0939	1.1081	1.0512	1.0803
에리트로- 디히드로스핑고신 (d18:0)	0.9796	1.0101	0.9927	1.0091	1.0371	1.0226	1.0527	1.0445	1.0527	1.0438	0.9965	1.0457
11-12- 디히드로시 에이코사트라엔 산 (C20:시스[5.8,14])	0.9516	0.9232	0.9513	0.9293	0.8928	0.9938	0.8948	1.0325	0.9531	1.0411	0.9891	1.0187
케토티신	0.9805	1.031	1.0373	1.0595	1.0372	1.0311	1.0401	1.0925	1.0262	1.0422	1.0258	1.0523

[0189] 표 1 : 피검 분획

온도 °C	4	4	4	4	4	12	12	12	12	21	21	21	21
시간 h	0.5	2	5	16	0.5	2	5	16	0.5	2	5	16	
피어오더커 (배산물)	p-값												
34-다히드록시페닐 아세트산 (DOPAC)	0.3231	0.2862	0.0020	1.99E-20	0.6473	0.7054	0.0000	1.2E-45	0.4139	9.57E-08	1.34E-30	1.6E-111	
5-히드록시메이로 사테트라엔산 (C20:트랜스[6]시스[8,11,14]) (5-HETE)	0.8036	0.0338	0.0003	1.32E-27	0.8000	0.0024	2.4E-09	6.29E-55	0.1341	3.17E-12	1.01E-42	4.92E-107	
12-히드록시메이로 사테트라엔산 (C20:시스[5,8,10,14])	0.2474	0.0237	0.000009	4.89E-22	0.02860002	0.0000114E-20	4.67E-53	0.1042	3.65E-43	1.68E-73	2.72E-89		
글루타메이트	0.3859	0.0019	0.000001	0.00128	0.5957	0.0116	2.22E-08	7.45E-22	0.3421	2.36E-09	1.28E-30	4.86E-84	
15-히드록시메이로 사테트라엔산 (C20:시스[5,8,11,13])	0.3959	0.2161	0.0030	1.1E-11	0.1452	0.0319	0.0001	1.62E-31	0.3092	1.06E-16	8.76E-40	3.3E-75	

3,4-디하이드록시페닐 글리콜 (DOPEG)	0.6080	0.2878	0.4461	0.0001	0.5901	0.6174	0.5959	5.07E-17	0.6014	0.9327	0.00001	2.49E-66
11-하이드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,12,14])	0.3353	0.1704	0.00004	4.72E-14	0.4380	0.0015	0.0000003	4.16E-29	0.6703	3.28E-10	5.52E-22	8.12E-52
3,4-디하이드록시페닐 알라닌 (DOPA)	0.8133	0.3874	0.7948	0.0071	0.8537	0.6380	0.5015	8.61E-08	0.9644	0.1265	0.0000001	1.96E-51
8-하이드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[6]시스[9,11,14]) (8-HETE)	0.7136	0.2540	0.2351	0.0018	0.7629	0.1054	0.0019	8.4E-15	0.3626			
프로스타글란딘 D2	0.4480	0.0372	0.0335	0.0068	0.9000	0.0025	0.9741	6.19E-09	0.5889	0.2570	0.000004	3.73E-42
말토스	0.8409	0.0007	0.0008	2.86E-18	0.0054	0.000004	7.03E-11	2.44E-30	0.0559	1.6E-11	3.86E-27	2.6E-41
알파-케토글루타레이트	0.6950	0.2121	0.4686	0.3395	0.0513	0.4883	0.0239	7.26E-08	0.6663	0.1311	0.0027	6.07E-41
노르아드레날린 (노르에피네프린)	0.5246	0.1967	0.0265	0.0016	0.7048	0.1456	0.9699	0.0007	0.9218	0.3532	0.0012	1.3E-40
시스테인	0.9703	0.0330	0.0001	1.26E-11	0.6599	0.0924	0.000001	2.37E-16	0.2088	2.75E-10	3.54E-19	1.74E-38
글루타민에 대한 글루타메이트의 샘플 내 비	0.8068	0.0234	0.0019	0.3898	0.0739	0.0019	0.000009	4.59E-09	0.8396	0.0314	2.44E-08	1.07E-35

글리세레이트	0.2871	0.1532	0.0001	1.07E-13	0.8723	0.0522	0.0001	6.8E-26	0.7278	0.0010	1.47E-17	1.2E-33
8- 디히드록시에이 코스티리엔산 (C20:시스[5,11,143])	0.7831	0.1138	0.2446	0.0001	0.1694	0.3962	0.0039	4.45E-13	0.3472	0.0051	9.86E-11	1.91E-32
트레온산	0.0033	1.04E-08	1.15E-14	2.76E-19	0.000002	3.85E-17	1.52E-31	1.54E-29	0.000003	4.39E-23	2.42E-27	1.99E-31
멜타-12- 프로스타글란딘 D2	0.5210	0.1644	0.2916	0.000004	0.8371	0.0434	0.0593	1.96E-13	0.0039	0.0001	8.79E-09	6.27E-29
프로스타글란딘 E2	0.0018	3.37E-08	5.14E-11	7.52E-17	0.0695	4.64E-09	0.000001	4.03E-20	0.00004	0.000001	7.72E-17	2.34E-28
글리세롤-3- 포스페이트, 극성 분획	0.1404	0.1619	0.3295	0.0204	0.7054	0.2153	0.7286	0.0002	0.5304	0.4283	0.00001	3.62E-28
리노포스타티널 콜린 (C17:0)	0.0175	0.05560	0.0394	0.0015	0.5639	0.8132	0.2327	0.0246	0.3114	0.0102	0.0001	5.22E-25
과루베이트	0.7561	0.9532	0.1034	0.0406	0.4925	0.6482	0.6273	0.0234	0.6234	0.7366	0.001882945	7.34E-22
12- 히드록시헵타테 카트리엔산 (C17[5,8,10]3)	0.4880	0.4223	0.5486	0.1802	0.0840	0.2996	0.6558	0.1324	0.0458	1.71E-19	2.44E-19	8.3E-20

13- 히드록시옥타데 카디엔산 (13- HODE) (C18:시스[9]트랜 스[11]2)	0.2236	0.70581	0.3718	0.9013	0.4875	0.3245	0.3278	0.000000	5	0.8335	0.0062	0.00000	1	1.06E-19
글루타민	0.8828	0.59588	0.4580	0.8632	0.4577	0.1995	0.0004	0.0682	0.7807	0.8599	0.2626	4.31E-17		
아드레날린 (예피네프린)	0.6675	0.4306	0.6751	0.0645	0.8934	0.9533	0.2310	0.0556	0.4692	0.9312	0.0909	1.14E-15		
3- 포스포글리세레 이트 (3-PGA)	0.8569	0.6808	0.0904	0.0002	0.1045	0.7445	0.0219	0.000002	0.1349	0.0015	0.00000	1.34E-14	02	
리소포스포아티드 린 (C18:0)	0.3162	0.5632	0.6429	0.5422	0.5383	0.6886	0.1186	0.0943	0.2106	0.1062	0.0358	4.35E-13		
트롬복산 B2	0.7617	0.5271	0.4663	0.4171	0.0187	0.0652	0.0441	0.2243	0.1198	1.87E-08	1.42E-11	5.15E-09		
9- 히드록시옥타데 카디엔산 (9- HODE) (C18:트랜스[10] 시스[12]2)	0.5788	0.9048	0.6041	0.9337	0.2474	0.5030	0.6111	0.00005	0.8323	0.1560	0.0016	4.01E-10		
시스틴	0.9558	0.0486	0.4356	0.0004	0.6962	0.3247	0.0444	0.0047	0.4002	0.0732	0.0011	3.22E-08		
포스포아티드폴린 (C16:1,C18:2)	0.8954	0.3488	0.4212	0.1180	0.7331	0.5648	0.6543	0.7608	0.5048	0.6048	0.1935	0.000000	4	
알라닌	0.9717	0.8702	0.5322	0.9019	0.7732	0.6620	0.2535	0.4307	0.0164	0.0566	0.3810	0.00002		
글리세롤, 극성 분획	0.3619	0.7595	0.4993	0.8567	0.6481	0.5676	0.0592	0.0872	0.1127	0.9554	0.8811	0.00002		
이소시트레이트	0.3897	0.0376	0.0322	0.0001	0.6392	0.2873	0.1099	0.0487	0.2770	0.2263	0.0270	0.00005		

리소포스파티딜 폴린 (C20:4)	0.4550	0.5191	0.7855	0.0197	0.4129	0.0210	0.5350	0.3624	0.5282	0.7013	0.3797	0.0005
1-히드록시-2- 아미노- (시스-트랜스)- 3,5-옥타데카디엔 (스펑고지질로부 터)	0.0798	0.0209	0.1261	0.2301	0.0638	0.1689	0.0967	0.6466	0.0007	0.0040	0.1018	0.0224
리소포스파티딜 폴린 (C18:1)	0.4466	0.8903	0.9681	0.5975	0.5366	0.6817	0.7619	0.4577	0.7105	0.1403	0.0899	0.0008
세라미드 (d18:1, C24:0)	0.3508	0.1951	0.3760	0.0280	0.0494	0.6599	0.4545	0.9434	0.6958	0.4720	0.6511	0.0009
14,15- 디히드록시에이 코사트린엔산 (C20:시스[5,8,11] 3)	0.3680	0.2948	0.4768	0.1166	0.5683	0.5527	0.5545	0.9862	0.5508	0.6063	0.1835	0.0017
리소포스파티딜 폴린 (C18:2)	0.0070	0.1868	0.2042	0.9260	0.4695	0.1324	0.0620	0.0726	0.0092	0.0373	0.0017	0.0019
에리트론- 디히드록스펑고 신 (d16:0)	0.0102	0.0024	0.0063	0.0114	0.0582	0.0887	0.0221	0.2501	0.0049	0.0092	0.0999	0.0213
팔린	0.6468	0.4919	0.4161	0.5405	0.5228	0.6556	0.7002	0.7509	0.0767	0.2442	0.0027	0.7454
에리트론- 스펑고신 (d18:1)	0.0288	0.0027	0.0117	0.0191	0.1096	0.1434	0.0587	0.2256	0.0082	0.0042	0.0933	0.0262
크레아틴	0.1998	0.0166	0.2575	0.3443	0.6235	0.6220	0.2054	0.5464	0.0028	0.0124	0.0054	0.2990

미오-이노시톨-2- 포스페이트, 지질 분획 (미오- 이노시톨포스포 리페드)	0.6985	0.1686	0.5345	0.3048	0.0838	0.1450	0.1634	0.8405	0.0170	0.16084	0.0057	0.1657
류신	0.6333	0.9934	0.9008	0.7800	0.9355	0.7898	0.8073	0.8729	0.1285	0.2896	0.0062	0.5191
린산	0.8034	0.1471	0.4306	0.7870	0.1329	0.4214	0.0638	0.0471	0.7178	0.2717	0.5571	0.0063
글리세롤, 지질 분획	0.1025	0.8896	0.2090	0.2218	0.4109	0.5506	0.5811	0.3057	0.1937	0.8041	0.0066	0.2355
린소포스파티딜 콜린 (C16:0)	0.9902	0.4495	0.1206	0.0070	0.9048	0.2496	0.7074	0.9332	0.6664	0.5475	0.6116	0.0539
에이코산산 (C20:0)	0.1462	0.8994	0.1956	0.6040	0.0084	0.0822	0.4622	0.1234	0.3992	0.2373	0.1169	0.1912
옥타데카노일카 르니틴	0.1383	0.6487	0.1011	0.2908	0.5737	0.0318	0.1400	0.2832	0.2939	0.4566	0.0090	0.1889
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:1)	0.6077	0.0916	0.5842	0.1609	0.7089	0.4158	0.3891	0.1986	0.5456	0.9870	0.1207	0.0096
세린	0.5824	0.0096	0.4824	0.1157	0.1507	0.6671	0.3547	0.1139	0.7295	0.6446	0.2752	0.3975
에린트롤	0.7155	0.0100	0.2285	0.8183	0.9348	0.7438	0.1566	0.9651	0.4788	0.6084	0.0658	0.5354
포스파티딜콜린 (C16:0,C16:0)	0.0582	0.1534	0.4574	0.8730	0.8464	0.4436	0.4074	0.7009	0.0850	0.4666	0.0107	0.0315
글루코스-6- 포스페이트	0.4918	0.9450	0.2298	0.1607	0.5562	0.6566	0.7220	0.5556	0.5718	0.4499	0.2620	0.0108
콜레스테롤-2,4,6- 트리엔	0.1251	0.3738	0.1876	0.2710	0.0811	0.0467	0.3210	0.0714	0.1192	0.0290	0.6744	0.0114
트랜스-4- 히드록시프로린	0.9978	0.8960	0.1492	0.8519	0.5570	0.3739	0.7999	0.0125	0.7113	0.8789	0.7637	0.8813
콜레스테릴에스 테르 C18:2	0.2254	0.7091	0.4723	0.7983	0.8675	0.7227	0.4332	0.8535	0.4102	0.1317	0.0847	0.0132

도코사헥사엔산 (C22:시스[4,7,10, 13,16,19]6)	0.5865	0.7553	0.8501	0.6182	0.6042	0.4485	0.0753	0.1959	0.1988	0.0148	0.2146	0.0619
4- 히드록시스핑가 닌 (118:0, 피토스핑고신), 중	0.8129	0.9399	0.8092	0.8489	0.1006	0.0442	0.0154	0.4353	0.1684	0.0915	0.7452	0.7983
14- 메틸헥사데칸산 TAG (C16:0,C18:1,C1 8:2)	0.3645	0.6920	0.2476	0.5005	0.6048	0.7960	0.4215	0.0163	0.2304	0.2907	0.9797	0.2297
클리신	0.5825	0.6529	0.0606	0.1687	0.2256	0.5481	0.1976	0.0172	0.8774	0.6039	0.5171	0.6700
리놀렌산 (C18:시스[9,12,1 5]3)	0.3213	0.8680	0.6906	0.9007	0.2773	0.2103	0.1904	0.0187	0.1816	0.4293	0.4741	0.5606
베렌산 (C22:0)	0.4259	0.4481	0.5380	0.6959	0.6136	0.6842	0.2252	0.6012	0.2851	0.0196	0.5269	0.8840
도데카노일카르 비틴	0.1332	0.5558	0.2887	0.6824	0.1222	0.1351	0.0200	0.0530	0.6094	0.5193	0.3395	0.7454
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:2)	0.8288	0.8350	0.7513	0.7758	0.6183	0.3745	0.0220	0.3751	0.4593	0.5971	0.5782	0.0602
스테아르산 (C18:0)	0.1702	0.9955	0.6429	0.4484	0.818	0.6598	0.1556	0.0220	0.7178	0.0739	0.2986	0.9670
팔미트산 (C16:0)	0.1037	0.7903	0.1286	0.0728	0.7734	0.3101	0.7126	0.2377	0.4387	0.2951	0.0220	0.8730
소르비톨	0.6923	0.0223	0.4885	0.7037	0.992	0.5078	0.1470	0.9546	0.9610	0.9988	0.8418	0.7335
세라마이드 (d18:1,C24:1)	0.0783	0.3545	0.3074	0.3783	0.4721	0.0232	0.1220	0.9982	0.8966	0.7781	0.7824	0.0244
히푸르산	0.6009	0.0545	0.1206	0.2110	0.1312	0.0512	0.0238	0.2246	0.7918	0.4783	0.3862	0.8184
콜레스테롤, 중	0.1801	0.0258	0.0545	0.0596	0.3586	0.2229	0.2317	0.4100	0.1395	0.0259	0.3014	0.0635

아라비노스	0.2857	0.0264	0.8041	0.3943	0.5979	0.2926	0.4954	0.7308	0.9971	0.5348	0.1423	0.4853
코르티솔	0.8921	0.3035	0.2558	0.6165	0.8712	0.0622	0.3106	0.2204	0.8188	0.3289	0.0274	0.1421
라우로산 (C12:0)	0.4242	0.3541	0.8746	0.6590	0.5336	0.3463	0.9099	0.0280	0.9769	0.1951	0.4147	0.7779
아라키돈산 (C20:4n-6, 11, 14)	0.5252	0.2699	0.9057	0.9130	0.9275	0.4382	0.1665	0.0282	0.8278	0.0291	0.5426	0.9932
5-옥소프롤린	0.6499	0.2672	0.7839	0.4901	0.4208	0.5294	0.0294	0.0430	0.6873	0.3230	0.9112	0.2098
에이코사헵타엔산 (C20:7n-7, 8, 11, 14, 17)	0.9837	0.4206	0.9669	0.9279	0.6748	0.9895	0.2718	0.2089	0.0329	0.8157	0.0396	0.2015
우린딘	0.3698	0.1261	0.3635	0.1070	0.2148	0.4406	0.4354	0.6396	0.3684	0.0340	0.1343	0.4070
트리코산산 (C23:0)	0.7678	0.7384	0.1231	0.2306	0.1137	0.5438	0.3465	0.5615	0.2664	0.0340	0.7199	0.9713
4-히드록시-3-메톡시페닐글리콜 (HMPG)	0.5891	0.5489	0.5009	0.3036	0.7390	0.3962	0.9079	0.0423	0.9471	0.4820	0.0376	0.14721
테트라테카노일 카르니틴	0.6303	0.7813	0.5228	0.9879	0.3507	0.9117	0.2697	0.9723	0.0382	0.7093	0.4093	0.7777
O-포스포에탄올아민	0.8208	0.6706	0.9078	0.0382	0.2021	0.9908	0.3097	0.5728	0.7296	0.4777	0.2890	0.8486
에루산 (C22:1n-7)	0.9195	0.0669	0.5578	0.3483	0.8155	0.3012	0.9850	0.2471	0.5410	0.0383	0.0795	0.3758
판토텐산	0.7493	0.8556	0.0383	0.9315	0.6005	0.5722	0.4026	0.9300	0.5499	0.6322	0.1701	0.7106
노르메타코르티솔	0.5472	0.3859	0.2889	0.3784	0.2195	0.0399	0.0384	0.5670	0.6951	0.4696	0.0816	0.2571
칼미플레진 (C16:1n-7)	0.1843	0.9031	0.5704	0.2842	0.2010	0.0453	0.0385	0.1454	0.2701	0.8695	0.1387	0.4066
푸마레이트	0.7869	0.7222	0.1813	0.7761	0.4568	0.3263	0.1090	0.4937	0.5381	0.4050	0.0388	0.3472
글루코시드, 유리	0.8476	0.8160	0.9655	0.9069	0.2675	0.7915	0.5781	0.1847	0.7079	0.3969	0.4561	0.0391

루테스타-2,4- 디엔	0.3281	0.0797	0.4520	0.6859	0.8578	0.3577	0.6317	0.0393	0.1280	0.0967	0.2073	0.4465
크레아티닌	0.4339	0.2681	0.2528	0.1981	0.6597	0.7192	0.2411	0.9566	0.0404	0.4151	0.2662	0.5588
베타-카로틴	0.9806	0.0928	0.8373	0.2631	0.0412	0.2579	0.0686	0.1582	0.1828	0.1295	0.4594	0.3199
에리트론- 단화드로스평균 신 (d18:0)	0.4105	0.6894	0.7706	0.7504	0.1535	0.3770	0.0470	0.1491	0.0412	0.0830	0.8873	0.1146
11,12- 디하이드록시에이 코사트린엔산 (C20:시스[5.8,14] 3)	0.3734	0.1526	0.3708	0.2514	0.0415	0.9100	0.0456	0.6155	0.3933	0.4742	0.8462	0.7744
케토크신	0.6064	0.4252	0.3356	0.1851	0.3350	0.4185	0.2962	0.0418	0.4880	0.2664	0.4920	0.2340

<표 1'>

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바이오마커. 대조군 샘플뿐만 아니라 상응하는 p-값과 비교하여 명시된 온도 (21℃) 및 시간 (5h, 16h)에서 가공된 샘플의 상대적 비.

온도 °C	21	21	21	21
시간	5	16	5	16
바이오마커 (대사물)	21℃에서 =0 에 대한 상대적 비		p-값	
아스파르테이트	0.9947	1.3006	0.95352	0.00486
아스파라긴	0.9543	0.9258	0.00386	3.5E-06
아스파라긴에 대한 아스파르테이트의 샘플내 비	1.0423	1.4048	0.6399	0.00019

<표 1a>

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글루타메이트
말토스
시스테인
글루타민에 대한 글루타메이트의 샘플내 비
글리세레이트
트레온산
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
글루타민
3-포스포글리세레이트 (3-PGA)
시스틴

[0204]

[0205]

<표 1a'>

[0206]

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바람직한 바이오마커.

바이오마커 (대사물)
아스파르테이트
아스파라긴
아스파라긴에 대한 아스파르테이트의 샘플내 비

[0207]

[0208]

<표 1b>

[0209]

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 성능을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
3,4-디히드록시페닐아세트산 (DOPAC)
5-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[6]시스[8,11,14]4) (5-HETE)
12-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,10,14]4)
글루타메이트
15-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,11,13]4)
3,4-디히드록시페닐글리콜 (DOPEG)
11-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,12,14]4)
3,4-디히드록시페닐알라닌 (DOPA)
8-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[5]시스[9,11,14]4) (8-HETE)
프로스타글란딘 D2
말토스
알파-케토글루타레이트
노르아드레날린 (노르에피네프린)
시스테인

[0210]

[0211]

<표 1c>

[0212]

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글루타메이트
말토스
알파-케토글루타레이트
시스테인
글리세레이트
트레온산
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
퍼루베이트
글루타민
3-포스포글리세레이트 (3-PGA)
글루타민에 대한 글루타메이트의 샘플내 비
시스틴
알라닌
글리세롤, 극성 분획
이소시트레이트
말린
류신
퀸산
세린
에리트룰
트랜스-4-히드록시프롤린
글리신
아라비노스
5-옥소프롤린
푸마레이트
케토류신

[0213]

[0214]

<표 1c'>

[0215]

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
아스파르테이트
아스파라긴
아스파라긴에 대한 아스파르테이트의 샘플내 비

[0216]

[0217]

<표 2>

[0218]

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 식별된 바이오마커의 목록. 대조군 샘플뿐만 아니라 상응하는 p-값과 비교하여 상이한 온도 (0℃, 실온 (RT)) 및 시간 (2h, 6h)에서 가공된 샘플의 상대적 비가 제공된다.

	RT에서 혈액 가공의 2 h 지점	0°C에서 혈액 가공의 2 h 지점	0°C에서 혈액 가공의 6 h 지점	RT에서 혈액 가공의 2 h 지점	0°C에서 혈액 가공의 2 h 지점	0°C에서 혈액 가공의 6 h 지점
비이오머키 (대사물)	대조군에 대한 상대적 비	대조군에 대한 상대적 비	대조군에 대한 상대적 비	p-값	p-값	p-값
피루베이트	0.9237	0.4271	0.2648	0.15266	2.19E-33	1.24E-55
합이포코산틴	2.7667	1.5011	7.4549	1.3E-21	0.00002	7.93E-50
스펩가타에딘-1-포스페이트 (d18:2)	1.5593	0.822	0.8897	2.55E-37	8.92E-12	0.00003
세로토닌 (5-HT)	0.1498	0.0149	0.03	4.29E-13	1.22E-35	1E-29
오르니틴	1.3302	0.9597	0.9831	2.64E-28	0.05877	0.43281
트롬복산 B2	0.5227	0.1244	0.1542	0.00020	3.06E-24	2.84E-21
9-히드록시옥타데카디엔산 (9-HODE)	1.5235	0.9931	1.1368	4.14E-24	0.84618	0.00035
C18:트렌스[10]시스[12]2						
스펩코산 (d16:1)	0.5092	0.7183	0.9771	3.38E-22	0.0000001	0.69494
스펩코산-1-포스페이트 (d16:1)	1.2916	0.8868	0.9232	6.99E-22	0.00001	0.00077
스펩코산-1-포스페이트 (d18:1)	1.2501	0.626	0.6626	0.000001	2.23E-21	2.42E-17
타우린	0.4882	0.4477	0.5409	1.03E-17	1.73E-20	9.5E-14
올레오일카르니틴	1.4832	1.0822	1.1527	3.39E-20	0.03942	0.00026
피로포스페이트 (PP)	0.3407	0.2452	0.2659	7.9E-14	1.09E-19	1.85E-18
O-포스포에탄올아민	0.3047	0.2261	0.3171	8.57E-14	7.12E-19	8.16E-13
스펩코산-1-포스페이트 (d17:1)	1.3325	0.7902	0.8363	2.56E-17	7.49E-13	2.98E-08
스펩가타에딘 (d18:2)	0.4706	1.26	1.7673	7.08E-16	0.00673	2.24E-10
12-히드록시엘라테카트리엔산 (C17:15.8.10)3	0.665	0.2558	0.2722	0.00742	9.25E-16	4.78E-15
스펩코산 (d18:1)	0.6479	0.4592	0.7557	0.00001	1.53E-13	0.00482
스펩가단-1-포스페이트 (d18:0)	1.1352	0.5747	0.5884	0.06551	2.14E-13	1.52E-12

히포터우린	0.5854	0.5478	0.6259	2.5E-11	7E-13	4.95E-09
3,4-디히드록시페닐글리콜 (DOPEG)	0.7217	0.9493	0.9171	7.23E-13	0.21650	0.04371
말론스	0.3386	0.2442	0.2678	1.08E-09	8.93E-13	1.67E-12
스웽가딘 (d18:0)	0.7282	0.5513	0.6397	0.00005	3.06E-12	0.0000001
노르아드레날린 (노르에피네프린)	0.7561	0.805	0.7926	3.96E-11	0.0000001	3.41E-08
도파민	0.6535	0.719	0.6487	4.77E-10	0.000001	4.48E-10
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	0.7529	0.5591	0.6369	0.00121	1.73E-09	0.000002
니코틴아미드	0.7927	0.5182	0.7134	0.02712	3.79E-09	0.00167
글루타메이트	0.8161	0.6467	0.7016	0.01224	0.0000003	0.00002
13-히드록시옥타데카디엔산 (13-HODE)	1.1475	0.9695	1.0087	0.0000005	0.24740	0.74316
(C18:시스[9]트렌스[1]12)						
옥타데카노일카르니틴	1.2053	0.9566	1.0059	0.000001	0.23855	0.87445
12-히드록시에이코사테트라엔산	0.4754	0.3905	0.6592	0.00007	0.000001	0.02285
(C20:시스[5,8,10,14]4)						
글리세롤, 극성 분획	0.7723	0.8141	0.8409	0.000002	0.00016	0.00135
말론트리오스	0.2299	0.2835	0.1744	0.00002	0.04029	0.000002
포스페이트 (무기 및 유기	0.8632	0.9255	0.9475	0.00001	0.01664	0.09375
포스페이트로부터)						
미오이노시톨	0.9292	0.897	0.9109	0.00285	0.00002	0.00021
펩티달데하드	0.9018	0.9116	0.8167	0.02417	0.04622	0.00002
11-히드록시에이코사테트라엔산	0.9689	0.7766	0.8703	0.5845	0.00003	0.01703
(C20:시스[5,8,12,14]4)						
벤토스	1.4465	1.037	1.1263	0.00005	0.68630	0.18716
3,4-디히드록시페닐아세트산 (DOPAC)	0.8335	1.0348	0.9723	0.00008	0.44968	0.54142
포스파티딜콜린 (C18:0,C22:6)	1.0627	1.0369	1.0295	0.00016	0.02452	0.07050
5-히드록시에이코사테트라엔산	1.25	1.069	1.1743	0.00024	0.28548	0.00726
(C20:트렌스[6]시스[8,11,14]4) (5-HETE)						
헥사데카노일카르니틴	1.158	1.0667	1.0583	0.00038	0.11748	0.16871

포록토스	1.339	0.9637	1.055	0.00061	0.66309	0.53300
헥사테세노일카르니틴	1.1848	1.0416	1.0441	0.00062	0.40989	0.38282
테트라테칸올	0.6988	0.7594	0.7233	0.00071	0.00974	0.00244
3-히드록시인돌	0.9298	0.8992	0.825	0.23476	0.08805	0.00222
리소포스파티딜콜린 (C17:0)	1.1257	1.0411	0.995	0.00277	0.31017	0.89922
글리세레이트	1.2012	0.9432	1.0026	0.00307	0.34622	0.96685
만노스	0.8683	0.9931	0.9634	0.00312	0.88482	0.43580
15-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5.8.11.13]4)	0.9961	0.8492	0.933	0.94503	0.00465	0.21786
헵타테칸산 (C17:0)	1.0989	1.1965	1.0861	0.12855	0.00471	0.18878
아드레날린 (에피네프린)	0.8726	0.923	0.9118	0.00473	0.09420	0.05788
우레아	1.0775	1.19	1.0056	0.21818	0.00507	0.92731
2-히드록시부티레이트	1.0187	1.0006	1.051	0.28446	0.97486	0.00511
트리토펜	1.0488	1.0314	1.0745	0.05893	0.22582	0.00526
글루코스-6-포스레이트	0.6361	0.6845	0.8752	0.00657	0.02421	0.42498
푸마레이트	1.0814	1.053	1.0533	0.00695	0.07702	0.07582
14-테트라헥사테칸산	1.1657	1.2851	1.1639	0.10751	0.00989	0.11618
트리코산산 (C23:0)	1.1851	1.1367	1.0853	0.01049	0.05600	0.22039
이소팔미트산 (C16:0)	1.1852	1.2492	1.1259	0.05856	0.01496	0.19173
스핑고미엘린 (d18:2,C16:0)	1.042	1.0744	1.0896	0.23622	0.04262	0.01562
노르메타네프린	1.5631	1.4136	1.671	0.03618	0.09433	0.01876
포스파티딜콜린 (C16:0,C16:0)	0.9594	0.957	0.9872	0.02556	0.01970	0.49183
퓨신	1.0337	0.9874	1.018	0.02030	0.37767	0.21504
마린스트산 (C14:0)	1.1497	1.3714	1.1594	0.30410	0.02259	0.28267
포스파티딜콜린 (C16:0,C22:6)	1.0085	1.003	1.0231	0.38898	0.76130	0.02340
글리세롤, 지질 분획	1.1213	1.3585	1.2168	0.38747	0.02350	0.14506
스핑고미엘린 (d18:2,C18:0)	1.0361	1.0291	1.0488	0.08850	0.17437	0.02453

갈락토스, 지질 분획	1.0349	1.12	1.0485	0.48718	0.02485	0.34531
플래스테릴에스테르 C18:1	1.1066	1.0118	1.0416	0.02585	0.79819	0.37405
케토류신	0.914	0.9233	0.9535	0.02827	0.05448	0.24911
포롤린	1.0305	0.9762	0.9956	0.03080	0.08718	0.75148
말레이트	1.0019	0.8841	0.965	0.97231	0.03143	0.41828
포스파티딜콜린 (C18:1,C18:2)	0.9943	0.9847	0.9964	0.42820	0.03502	0.62105
에리트룰	0.9299	0.9429	0.9359	0.03781	0.09729	0.06182
페타네포린	0.8596	1.0715	1.016	0.03957	0.34475	0.83059
배타-알라닌	0.9175	0.9115	0.9143	0.05350	0.04064	0.04750
올레산 (C18:시스[9])	1.0746	1.1649	1.1293	0.32571	0.04072	0.10224
히스타민	0.7312	0.6596	0.9459	0.11959	0.04218	0.78472
스테아르산 (C18:0)	1.0579	1.1377	1.091	0.36650	0.04229	0.16925
코르티솔	1.0981	1.028	1.0074	0.04229	0.55240	0.87411
플래스타-2,4-디엔	1.1008	1.1555	1.1043	0.18343	0.04918	0.17562
도데카노일카르니틴	1.0956	0.9808	0.9924	0.04946	0.67993	0.87007
아르기닌	0.7668	1.114	1.2211	0.04998	0.42958	0.14494
트레오닌	1.0299	0.9796	1.004	0.05161	0.17672	0.79411
테트라테카노일카르니틴	1.0992	1.014	1.0565	0.05173	0.77724	0.26320
트레오-스핑고신 (d18:1)	1.0683	1.1076	1.037	0.20142	0.05210	0.48742
글루코스-1-포스페이트	0.9069	1.0453	0.9625	0.05441	0.38799	0.45694
리코노케르산 (C24:0)	1.1235	1.1003	1.0656	0.05493	0.11977	0.30036
팔미트산 (C16:0)	1.1062	1.1843	1.1749	0.24553	0.05591	0.06837
알라닌	1.0152	0.9729	0.984	0.29066	0.05845	0.26539
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	1.0846	1.108	1.0715	0.12892	0.05902	0.20244
판토텐산	0.9763	1.1437	1.1629	0.76165	0.09492	0.06090
에이코산산 (C20:0)	1.0977	1.0984	1.0409	0.06207	0.06402	0.42742

8,9-디히드록시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,11,14])	1.106	0.9355	1.0223	0.06344	0.22548	0.68265
만노사민	0.5836	0.9013	0.6514	0.06397	0.73119	0.15753
술페이트	0.986	1.0348	1.1736	0.87004	0.69043	0.06503
인돌-3-락트산	0.9908	1.0532	1.063	0.78391	0.12905	0.07379
리소포스파티딜콜린 (C18:0)	1.0928	0.9508	0.9584	0.07657	0.31937	0.40193
에리트루스-팔코신-4-포스페이트 (d18:1)	1.1413	1.1591	1.1143	0.10845	0.07737	0.19434
리소포스파티딜콜린 (C18:1)	1.0636	1.0434	1.0372	0.07878	0.23174	0.30288
메티오닌	0.9688	0.9874	1.0079	0.08130	0.48977	0.66801
세라미드 (d18:1,C24:0)	1.0744	1.0334	1.0597	0.08431	0.43454	0.16827
테히드로에피안드로스테론 술페이트	0.772	0.9693	1.1363	0.08549	0.83731	0.40091
미오-이노시톨, 지질 분획	0.9867	1.1206	1.0446	0.83842	0.08978	0.51457
포스파티딜콜린 (C16:0,C20:4)	0.9963	0.9941	0.9876	0.61100	0.41906	0.09029
베타-카로틴	1.0931	1.0473	1.0573	0.09050	0.38478	0.29454
에리트루스-팔코신 (d18:1)	1.0924	1.105	1.1035	0.12858	0.09086	0.09522
에리트루-디히드로스팔코신 (d18:0)	1.1356	1.1332	1.084	0.09463	0.10501	0.29465
베렌산 (C22:0)	1.0876	1.0846	1.0145	0.09468	0.11085	0.77674
리소포스파티딜콜린 (C16:0)	0.8817	0.9514	0.9404	0.09669	0.51559	0.42225
이소시트레이트	1.0348	0.9339	0.9955	0.39852	0.09768	0.91207
리놀레산 (C18:시스[9,12])	1.075	1.0875	1.0998	0.20838	0.15030	0.10334
클미톨레산 (C16:시스[9])	1.0944	1.1569	1.1283	0.40369	0.10342	0.27082
클레스테릴에스테르 C20:4	1.0347	1.0711	1.097	0.54281	0.22752	0.10450
8-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[5]시스[9,11,14]) (8-HETE)	0.9253	0.9442	0.9238	0.11412	0.25663	0.10705
스팔고미엔린 (d18:1,C24:0)	1.0173	0.9909	1.0313	0.36450	0.63312	0.10965
포스페이트, 지질 분획	1.1007	1.0555	1.0542	0.11019	0.37415	0.39381
3,4-디히드록시베닐알라닌 (DOPA)	1.039	0.9899	0.9978	0.12304	0.68152	0.92883

금투쿠물산	1.0496	1.1846	1.3333	0.79431	0.36845	0.12752
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:1)	1.0019	1.0049	1.0174	0.86480	0.66808	0.12938
공액 리놀레산 (C18:트랜스[9,112])	1.0564	1.145	1.1016	0.53234	0.13002	0.27849
세린	1.0242	0.9789	0.9916	0.13796	0.19365	0.60750
글리코케노메옥시콜산	0.9628	0.9946	0.8593	0.71030	0.95798	0.14467
티로신	1.0037	0.9709	0.9828	0.85400	0.14989	0.39663
도코사헵타엔산 (C22:시스[7,10,13,16,195])	1.0602	1.1258	0.9985	0.47008	0.15003	0.98516
1-히드록시-2-아미노-(시스,트랜스)-3,5-옥타데카디엔 (스핑고지질로부터)	1.116	1.0857	1.0557	0.15042	0.29503	0.48293
시스틴	0.8574	0.9021	0.8427	0.19281	0.38913	0.15337
글리신	1.0008	0.9809	0.998	0.95376	0.15564	0.88406
디호모-감마-리놀렌산 (C20:시스[8,11,1413])	1.044	1.097	1.1064	0.54027	0.19479	0.15694
세린, 거질 분획	0.8848	1.017	0.8047	0.42068	0.91387	0.15908
리놀렌산 (C18:시스[9,12,153])	1.1042	1.1415	1.1195	0.28425	0.15920	0.22954
클레스티롤, 총	1.0572	1.0988	1.0499	0.40269	0.16271	0.46960
에이코사헵타엔산 (C20:시스[5,8,11,14,175])	1.1052	1.1788	1.0189	0.39073	0.16456	0.87373
리소포스파티딜콜린 (C20:4)	1.0295	1.0552	1.0435	0.45016	0.16869	0.27539
인돌-3-아세트산	0.9545	0.9517	1.0083	0.19465	0.17451	0.81940
시트룰린	1.0645	1.1421	1.1693	0.58242	0.24991	0.17577
리신	1.0192	0.968	0.9851	0.42287	0.17659	0.53101
시트레이트	1.0066	0.9713	0.9631	0.81242	0.29980	0.18107
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:2)	0.9932	0.9944	0.9885	0.42737	0.51476	0.18127
글리세롤 포스페이트, 거질 분획	1.0643	1.1205	1.1009	0.47157	0.19574	0.27390
포스파티딜콜린 (C16:0,C20:5)	1.0114	1.0044	1.0277	0.58612	0.83491	0.19754

[0224]

[0225]

[0226]

<표 2'>

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바이오마커. 대조군 샘플뿐만 아니라 상응하는 p-값과 비교하여 상이한 온도 (0℃, 실온 (RT)) 및 시간 (2h, 6h)에서 가공된 샘플의 상대적 비가 제공된다.

	RT에서 혈액 가공의 2 h 지점	0°C에서 혈액 가공의 2 h 지점	0°C에서 혈액 가공의 6 h 지점	RT에서 혈액 가공의 2 h 지점	0°C에서 혈액 가공의 2 h 지점	0°C에서 혈액 가공의 6 h 지점
바이오마커 (대사물)	대조군에 상대적 비	대조군에 상대적 비	대조군에 상대적 비	p-값	p-값	p-값
글루타민에 대한 글루타미네이트의 샘플내 비	0.5571	0.4656	0.4998	0.000396	5.19E-06	3.149E-05
트레온산	0.9674	0.7984	0.8585			0.0057723
아스파라긴	1.0158	0.9475	0.9747	0.326067	0.000913218	0.1093793
아스파라긴에 대한 아스파르테이트의 샘플내 비	0.6481	0.6478	0.7402	2.64E-06	2.5852E-06	0.0008766
아스파르테이트	0.6583	0.6137	0.7214	1.16E-05	4.26728E-07	0.0005178
시스테인	0.9609	0.9474	0.9949	0.097743	0.025652048	0.8322395
아르기닌에 대한 오르니틴 샘플내 비	1.7765	0.951	1.1244	8.42E-19	0.36660178	0.036343
리보스	0.8909	0.9498	0.9013	0.049903	0.378629357	0.077369
3-포스포글리세레이트 (3-PGA)	0.1902	0.1622	0.2693	1.72E-18	1.61604E-20	2.744E-13

<표 2a>

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
하이포크산틴
오르니틴
타우린
말토스
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
글루타메이트
글리세레이트
아르기닌
시스테인
시트레이트

<표 2a'>

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택

바이오마커 (대사물)
글루타민에 대한 글루타메이트의 샘플내 비
트레온산
아스파라긴
아스파라긴에 대한 아스파르테이트의 샘플내 비
아스파르테이트
시스테인
아르기닌에 대한 오르니틴 샘플내 비
리보스
3-포스포글리세레이트 (3-PGA)

<표 2b>

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 성능을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
하이포크산틴
스핑가디엔-1-포스페이트 (d18:2)
오르니틴
트롬복산 B2
9-히드록시옥타데카디엔산 (9-HODE) (C18:트랜스[10]시스[12]2)
스핑고신 (d16:1)
스핑고신-1-포스페이트 (d16:1)
스핑고신-1-포스페이트 (d18:1)
타우린
올레오일카르니틴
피로포스페이트 (PPI)
스핑고신-1-포스페이트 (d17:1)
스핑가디엔 (d18:2)
스핑고신 (d18:1)
스핑가닌-1-포스페이트 (d18:0)

<표 2b'>

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바람직한 바이오마커: 성능을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
아르기닌에 대한 오르니틴 샘플내 비

<표 2c>

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
피루베이트
하이포크산틴
오르니틴
타우린
피로포스페이트 (PPI)
히포타우린
말토스
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
글루타메이트
글리세롤, 극성 분획
말토트리오스
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)
미오-이노시톨
프룩토스
3-히드록시인들
글리세레이트
만노스
2-히드록시부티레이트
트립토판
푸마레이트
류신
케토류신
프롤린
말레이트
에리트룰
베타-알라닌
트레오닌
글루코스-1-포스페이트
알라닌
만노사민
술페이트
메티오닌
이소시트레이트
세린
티로신
시스틴
글리신
인들-3-아세트산
리신
시트레이트

[0242]

[0243]

<표 2c'>

[0244]

혈장 샘플의 증가된 가공 시간과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글루타민에 대한 글루타메이트의 샘플내 비
트레온산
아스파라긴
아스파라긴에 대한 아스파르테이트의 샘플내 비
아스파르테이트
시스테인
아르기닌에 대한 오르니틴 샘플내 비
리보스
3-포스포글리세레이트 (3-PGA)

[0245]

[0246]

<표 3>

[0247]

용혈과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 식별된 바이오마커의 목록

	용혈 등급 1	용혈 등급 2	용혈 등급 1	용혈 등급 2
바이오마커 (대사물)	대조군에 대한 상대적 비	대조군에 대한 상대적 비	p-값	p-값
스핑가디에닌 (d18:2)	0.4019	0.4411	2.12E-21	2.6E-18
스핑고신 (d18:1)	0.3429	0.3737	3.08E-21	3.32E-19
스핑고신-1-포스페이트 (d18:1)	0.6527	0.6737	1.13E-18	1.16E-16
스핑고신 (d16:1)	0.5604	0.5655	3.36E-18	3.68E-18
트롬복산 B2	0.225	0.2155	1.4E-14	2.68E-16
타우린	0.5131	0.5457	6.47E-16	9.51E-14
스핑가닌 (d18:0)	0.5116	0.6261	1.19E-15	4.31E-09
스핑가닌-1-포스페이트 (d18:0)	0.5787	0.6317	2.01E-13	2.79E-10
페로포스페이트 (PPi)	0.3763	0.5027	6.26E-12	5.56E-07
세로토닌 (5-HT)	0.164	0.2015	7.09E-12	4.13E-10
히포타우린	0.5699	0.5915	1.28E-11	9.76E-11
스핑고신-1-포스페이트 (d17:1)	0.8046	0.8052	2.24E-11	2.54E-11
스핑가디에닌-1-포스페이트 (d18:2)	0.838	0.8346	4.83E-10	2.1E-10
O-포스포에탄올아민	0.4002	0.3749	2.94E-09	2.76E-10
12- 히드록시헵타데카트리엔산 (C17:[5,8,10]3)	0.3796	0.3876	3.73E-09	1.68E-09
말토스	0.3527	0.3748	3.83E-09	3.63E-08
3-히드록시인돌	0.8298	0.7002	0.00298768	2.64E-08
노르아드레날린 (노르에피네프린)	0.8309	0.8012	0.00000573	5.62E-08
스핑고신-1-포스페이트 (d16:1)	0.919	0.886	0.0003221	4.37E-07
11- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,12,14]4)	0.7502	0.8052	0.00000311	0.00019451
12- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,10,14]4)	0.4219	0.4584	0.00000811	0.000023
올레오일카르니틴	1.0225	1.1838	0.55456842	0.0000126
말토티오스	0.2636	0.3016	0.000032	0.0000703
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	0.6787	0.7846	0.0000431	0.00793678

[0248]

글루타메이트	0.7363	0.8231	0.00019055	0.01630403
옥타데카노일카르니틴	1.0271	1.1462	0.4706113	0.00029742
미오-이노시톨	0.9156	0.9373	0.00037287	0.00840466
세라미드 (d18:1,C24:0)	1.0635	1.1606	0.13800348	0.00040892
글리세롤, 극성 분획	0.854	0.8263	0.00301127	0.00043557
니코틴아미드	0.6885	0.9449	0.00044737	0.58722816
미리스탄 (C14:0)	1.2134	1.6207	0.15459447	0.00046693
인돌-3-아세트산	0.9195	0.8804	0.02020044	0.00048032
14- 메틸헥사데칸산	1.2253	1.3952	0.03345615	0.00056661
도파민	0.8012	0.8306	0.00071042	0.00384527
헵타데칸산 (C17:0)	1.159	1.2272	0.01793189	0.00111644
술페이트	1.1761	1.3153	0.06549211	0.00128012
테트라데칸올	0.7158	0.7436	0.00155293	0.00491137
헥사데카노일카르니틴	0.9909	1.1379	0.82185551	0.00167649
이소팔미트산 (C16:0)	1.1513	1.3289	0.11604202	0.00170911
스테아르산 (C18:0)	1.1086	1.2174	0.09912423	0.00184317
트리코산 (C23:0)	1.0906	1.2294	0.18823507	0.0019529
푸마레이트	1.07	1.0915	0.01924515	0.00259049
글리세롤, 지질 분획	1.3653	1.4929	0.01960141	0.0028074
팔미트산 (C16:0)	1.1503	1.2882	0.10800082	0.00393825
1-히드록시-2-아미노- (시스.트랜스)-3,5- 옥타데카디엔 (스핑고지질로부터)	1.0872	1.2479	0.27273192	0.00458857
세라미드 (d18:1,C24:1)	1.0138	1.1189	0.73842126	0.00686432
공액 리놀레산 (C18:트랜스[9,11]2)	1.111	1.2712	0.23188405	0.0068945
에리트로-디히드로스핑고신 (d18:0)	1.1077	1.2274	0.17823928	0.00746165
베타-알라닌	0.8878	0.9446	0.00788311	0.19957198
리그노세르산 (C24:0)	1.0478	1.1736	0.43961659	0.00863095
15- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,11,13]4)	0.8592	0.8842	0.00957951	0.02739644
포스페이트, 지질 분획	1.0363	1.1662	0.57151128	0.01229448
도코사헵타엔산 (C22:시스[7,10,13,16,19]5)	1.1662	1.2291	0.05870958	0.01277854
팔미톨레산 (C16:시스[9]1)	1.0239	1.3109	0.82698083	0.01289247
에리트로-스핑고신 (d18:1)	1.0567	1.1556	0.34213421	0.01342472
요산	0.9763	0.9373	0.36033477	0.01425087
포스포티딜콜린 (C18:1,C18:2)	0.9825	0.9903	0.01502642	0.17572158
스핑고미엘린 (d18:1,C24:0)	0.9957	1.0472	0.81826216	0.01563259

[0249]

스펩고미엘린 (d18:2,C18:0)	1.0447	1.0504	0.03631959	0.01867204
에리트로-스펩고신-1- 포스페이트 (d18:1)	1.0761	1.2111	0.37192322	0.0205107
트레오-스펩고신 (d18:1)	1.0894	1.1271	0.09822827	0.02133293
콜레스테롤, 총	1.0266	1.1651	0.69207227	0.02232955
올레산 (C18:시스[9]1)	1.1678	1.1826	0.03499891	0.02277323
포스파티딜콜린 (C18:0,C22:6)	1.0265	1.0367	0.097723	0.02300177
에이코산산 (C20:0)	1.0794	1.1178	0.12557461	0.02619107
리놀렌산 (C18:시스[9,12]2)	1.0981	1.1368	0.10397714	0.02635711
글리세롤 포스페이트, 지질 분획	1.0431	1.2103	0.62589921	0.02841455
우레아	1.1414	1.0383	0.02989533	0.53496231
코르티솔	1.1052	1.0942	0.03021237	0.05069531
노르메타네프린	1.5755	1.4654	0.03120381	0.06936646
베렌산 (C22:0)	1.0262	1.1143	0.60468832	0.03171684
에이코사펜타엔산 (C20:시스[5,8,11,14,17]5)	1.1364	1.2846	0.27285073	0.03255399
리소포스파티딜콜린 (C17:0)	1.0299	1.0876	0.45122371	0.032632
에리트로-디히드로스펩고신 (d16:0)	1.0784	1.2411	0.4543911	0.03338574
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	1.0782	1.119	0.15875664	0.03605895
갈락토스, 지질 분획	1.06	1.1075	0.23887084	0.03995467
프록토사민	1.1491	1.3966	0.42463234	0.04560203
3,4-디히드록시페닐알라닌 (DOPA)	0.9626	0.953	0.12442433	0.04956619
5-O-메틸스펩고신 (d16:1)	1.0762	1.2132	0.45644765	0.05099612
콜레스테릴에스테르 C18:1	1.055	1.0924	0.23648261	0.05144797
글리콜레이트	1.0642	1.1807	0.4672714	0.05342104
감마-리놀렌산 (C18:시스[6,9,12]3)	1.0068	1.1914	0.94076475	0.05462627
조효소 Q9	0.943	1.1275	0.35797377	0.06102849
리놀렌산 (C18:시스[9,12,15]3)	1.1898	1.1695	0.06138493	0.0915892
포스파티딜콜린 (C16:0,C16:0)	0.966	0.9908	0.06217669	0.61613526
콜레스타-2,4-디엔	1.0984	1.1445	0.19358928	0.06224262
사르코신	0.9944	1.045	0.81212785	0.06572449
1,5-안히드로소르비톨	0.9612	0.9747	0.06700142	0.2346823
헥사데세노일카르니틴	1.0014	1.0937	0.97694551	0.0671034
테르본산 (C24:시스[15]1)	1.0423	1.1238	0.51907982	0.07057989
아라키돈산 (C20:시스[5,8,11,14]4)	0.9927	1.1798	0.93647679	0.07276058

[0250]

알라닌	0.9748	0.99	0.07453226	0.48203673
디호모-감마-리놀렌산 (C20:시스[8,11,14]3)	0.9825	1.1333	0.80140762	0.07605609
우리딘	1.1171	1.0338	0.07615628	0.59274993
스핑고미엘린 (d18:1,C23:0)	1.0086	1.0556	0.77695655	0.07625166
폴리 플라즈마로겐 (C18,C20:4)	0.9653	0.9829	0.07748573	0.38752846
스핑고미엘린 (d18:2,C16:0)	1.0623	0.9888	0.08278466	0.74457271
말레이트	0.9073	0.9588	0.08418822	0.45374635
포스페이트 (부기 및 유기 포스페이트로부터)	0.9485	0.9467	0.09543672	0.08465536
2-히드록시부티레이트	0.9712	0.9796	0.09179728	0.23454674
글리세레이트	0.9027	1.0902	0.09508601	0.15855904
8- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[5]시스[9,11,14]4) (8-HETE)	0.9199	0.9533	0.09979566	0.32281559
시스틴	0.8768	0.8232	0.26539304	0.0999352
콜레스테롤에스테르 C18:2	1.0255	1.0673	0.52349069	0.1005164
글루코스-6-포스페이트	1.3154	1.3046	0.10189345	0.11247861
히스타민	0.7212	0.7335	0.10430583	0.11814385
슈도우리딘	1.0375	1.0558	0.27072826	0.10448217
트레이볼	1.1419	0.9894	0.10454186	0.89704377
리소포스파티딜콜린 (C20:4)	0.9903	1.0644	0.79911675	0.10530508
이소시트레이트	0.9367	0.9553	0.10810006	0.26019403
도코사헥사엔산 (C22:시스[4,7,10,13,16,19]6)	1.0563	1.2111	0.65170561	0.11562245
미오-이노시톨, 지질 분획	1.031	1.1088	0.64375586	0.11852959
3,4-디히드록시페닐아세트산 (DOPAC)	1.0732	1.0153	0.11964385	0.73413494
4-히드록시-3- 메톡시페닐글리콜 (HMPG)	1.0271	0.9746	0.12610775	0.13529631
감마-도코페롤	0.9701	1.1195	0.68584079	0.1336499
5-옥소프롤린	0.9986	0.9463	0.97039848	0.13967798
포스파티딜콜린 (C16:0,C22:6)	1.0055	1.0147	0.57978856	0.1411089
3-히드록시부티레이트	0.9659	1.0308	0.15035405	0.20860913
9-히드록시옥타데카디엔산 (9-HODE) (C18:트랜스[10]시스[12]2)	1.0125	1.0511	0.73197312	0.15196018
알란토인	0.8448	0.9405	0.15363982	0.60282307
콜레스테롤에스테르 C20:4	1.0626	1.083	0.27887799	0.15585149
3-메톡시티로신	1.0612	1.0176	0.15809936	0.6734133

[0251]

4-히드록시-3-메톡시만델산	1.0957	0.9915	0.16995783	0.89673187
도코사헥사엔산 (C22:시스[4,7,10,13,16]5)	0.9531	1.1762	0.6799843	0.17026722
시스테인	1.1243	1.0049	0.17045624	0.95450467
케토류신	0.9457	1.0215	0.17101675	0.60133095
글루코스, 지질 분획	0.9643	0.811	0.81224933	0.17258529
트랜스-4-히드록시프롤린	1.0076	1.0433	0.80738096	0.17429652
키누렌산	0.843	0.6885	0.53361578	0.17473073
리소포스파티딜콜린 (C18:1)	0.9663	1.0486	0.32712459	0.17550525
리소포스파티딜콜린 (C16:0)	0.9055	0.9254	0.18959921	0.30528294
포스파티딜콜린 (C16:0,C20:5)	0.973	1.0164	0.19077749	0.43417496
아스파라긴	0.9754	0.9571	0.4576604	0.19218912
락트알데히드	0.7209	0.5925	1.91E-11	5.13E-23

[0252]

[0253]

<표 3'>

[0254] 용혈과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바이오마커

	용혈 등급 1 대조군에 대한 상대적 비	용혈 등급 1 p-값
바이오마커 (대사물)		
트레온산	0.7313	5.6471E-08
아스파르테이트	0.6737	3.2136E-05
글루코스	0.9511	0.13980293
하이포크산틴	0.8022	0.021891904
리보스	0.8831	0.034991325
3-포스포글리세레이트 (3-PGA)	0.4448	1.50258E-06

[0255]

[0256] <표 3a>

[0257] 용혈과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
타우린
말토스
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
글루타메이트
글리세레이트
시스틴
시스테인
아스파라긴

[0258]

[0259] <표 3a'>

[0260] 용혈과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
트레온산
아스파르테이트
글루코스
하이포크산틴
리보스
3-포스포글리세레이트 (3-PGA)

[0261]

[0262] <표 3c>

[0263] 용혈과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
타우린
피로포스페이트 (PPi)
히포타우린
말토스
3-히드록시인돌
말토티리오스
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
글루타메이트
미오-이노시톨
글리세롤, 극성 분획
인돌-3-아세트산
술페이트
푸마레이트
베타-알라닌
요산
프록토사민
글리콜레이트
사르코신
1,5-안히드로소르비톨
알라닌
말레이트
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)
2-히드록시부티레이트
글리세레이트
시스틴
슈도우리딘
트레이톨
이소시트레이트
5-옥소프롤린
3-히드록시부티레이트
시스테인
트랜스-4-히드록시프롤린
아스파라긴

[0264]

[0265] <표 3c'>

[0266] 용혈과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
트레온산
아스파르테이트
글루코스
하이포크산틴
리보스
3-포스포글리세레이트 (3-PGA)

[0267]

[0268] <표 4>

[0269]

미세응고와 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 식별된 바이오마커의 목록

	미세응고 대조군에 대한 상대적 비	미세응고 p-값
바이오마커 (대사물)		
스핑고신 (d16:1)	0.7388	0.00000056
스핑고신 (d18:1)	0.6147	0.00000124
타우린	0.6963	0.00000278
히포타우린	0.7195	0.0000142
스핑가디에닌 (d18:2)	0.6975	0.000025
스핑가닌 (d18:0)	0.7348	0.0000819
피로포스페이트 (PPi)	0.5964	0.00013249
스핑고신-1-포스페이트 (d18:1)	0.8504	0.00021234
스핑가닌-1-포스페이트 (d18:0)	0.7809	0.00039464
O-포스포에탄올아민	0.5917	0.00043076
류신	0.952	0.00064465
테트라테칸올	0.7024	0.00084462
알라닌	0.9556	0.00165354
발린	0.9586	0.0020399
미오-이노시톨	0.9281	0.00244972
글리세롤, 극성 분획	0.8588	0.00419211
1,5-안히드로소르비톨	0.9404	0.0047325
리신	0.935	0.00500755
세린	0.9553	0.00501809
키누렌산	0.4618	0.00535807
프롤린	0.9621	0.00563453
오르니틴	0.9427	0.00627566
글리신	0.9647	0.00756625
스핑고신-1-포스페이트 (d17:1)	0.9227	0.00868807
시스틴	0.7395	0.01118095
9-히드록시옥타데카디엔산 (9-HODE) (C18:트랜스[10]시스[12]2)	1.0869	0.01722053
8- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[5]시스[9,11,14]4) (8-HETE)	0.8905	0.01722752
말토스	0.6698	0.01774659
글루타민	0.8273	0.01897131
에리트룰	0.922	0.02057815

[0270]

에리트로-디히드로스펩 고신 (d18:0)	1.1902	0.02260725
티로신	0.9562	0.02758202
판토텐산	1.1862	0.03167457
히스티딘	0.933	0.03517983
에이코산산 (C20:0)	1.109	0.03856298
포스파티딜콜린 (C16:0,C22:6)	1.0207	0.03894939
페닐알라닌	0.9629	0.0391365
세로토닌 (5-HT)	0.6085	0.04015896
리놀렌산 (C18:시스[9,12,15]3)	1.2093	0.04091573
에리트로-스펩 고신-1- 포스페이트 (d18:1)	1.1829	0.0418364
에리트로-스펩 고신 (d18:1)	1.1242	0.0446753
팔미트산 (C16:0)	1.1872	0.04928017
이소류신	0.9629	0.04963676
리놀렌산 (C18:시스[9,12]2)	1.1187	0.05166555
스테아르산 (C18:0)	1.1279	0.05459397
올레산 (C18:시스[9]1)	1.1505	0.05633266
리그노세르산 (C24:0)	1.1226	0.05658935
크레졸 술페이트	0.6572	0.05905597
타우로케노테옥시콜산	0.7842	0.06165658
노르아드레날린 (노르에피네프린)	0.9296	0.06274978
네르본산 (C24:시스[15]1)	1.1275	0.06313932
트레오닌	0.9723	0.06325183
스펩고미엘린 (d18:2,C16:0)	1.0667	0.06408695
콜레스타-2,4-디엔	1.1408	0.06875023
포스파티딜콜린 (C18:0,C22:6)	1.0283	0.07727111
콜레스테릴에스테르 C18:1	1.0832	0.0777002
노르메타베프린	1.4479	0.07821874
도파민	0.8949	0.08117217
스펩가디에닌-1-포스페이트 (d18:2)	0.9543	0.08192251
푸마레이트	1.0512	0.08314779
미리스트산 (C14:0)	1.2645	0.08468858
2-히드록시부티레이트	0.9706	0.08564891
세라미드 (d18:1,C24:0)	1.0735	0.08780931
니코틴아미드	0.8372	0.089989
히푸르산	0.7252	0.09246467
알란토인	0.8195	0.09260986

[0271]

글리세롤 포스페이트, 지질 분획	1.1553	0.09644572
프록토사민	0.7552	0.09695137
글리세롤, 지질 분획	1.2462	0.09759671
8,9- 디히드록시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,11,14]3)	0.9166	0.10314504
아스파라긴	0.9466	0.10325858
우레아	1.1031	0.10614621
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	0.8635	0.10719199
에리트론산	0.9384	0.11049428
트라이코산산 (C23:0)	1.1099	0.11396066
락탈데히드	0.9305	0.11485541
4-히드록시-3- 메톡시페닐글리콜 (HMPG)	0.9728	0.11575759
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)	0.9519	0.1198119
글루코스, 지질 분획	0.7883	0.12156488
트레오-스핑고신 (d18:1)	1.0814	0.13031816
헵타데칸산 (C17:0)	1.098	0.13165303
11- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,12,14]4)	0.9183	0.13569715
콜린 플라즈마로겐 (C18,C20:4)	0.9709	0.13973592
베헨산 (C22:0)	1.0767	0.14079655
알파-케토글루타레이트	0.8867	0.14845843
13-히드록시옥타데카디엔산 (13-HODE) (C18:시스[9]트랜스[11]2)	0.9631	0.14885392
포스파티딜콜린 (C18:1,C18:2)	0.9898	0.15286642
글리콜레이트 포스파티딜콜린 (C18:0,C18:2)	0.9879	0.15432369
코르티솔	1.066	0.16441871
14,15- 디히드록시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,8,11]3)	0.9323	0.16630566
인돌-3-프로피온산	0.6948	0.17404551
리소포스파티딜콜린 (C18:1)	1.0481	0.18012663
이소팔미트산 (C16:0)	1.1273	0.18099216
3-인독실술페이트	1.2969	0.18733596

[0272]

도코사헵타엔산 (C22:시스[7,10,13,16,19]5)	1.1129	0.19341371
술페이트	1.1182	0.19688567
말토트리오스	0.6839	0.19842592

[0273]

[0274]

<표 4a>

[0275]

미세응고와 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
타우린
오르니틴
시스틴
말토스
글루타민
아스파라긴
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획

[0276]

[0277]

<표 4b>

[0278] 미세응고와 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 성능을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
스핑고신 (d16:1)
스핑고신 (d18:1)
타우린
히포타우린
스핑가디에닌 (d18:2)
스핑가닌 (d18:0)
피로포스페이트 (PPI)
스핑고신-1-포스페이트 (d18:1)
스핑가닌-1-포스페이트 (d18:0)

[0279]

[0280]

<표 4c>

[0281]

미세응고와 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
타우린
히포타우린
피로포스페이트 (PPI)
류신
알라닌
발린
미오-이노시톨
글리세롤, 극성 분획
1,5-안히드로소르비톨
리신
세린
프롤린
오르니틴
글리신
시스틴
말토스
글루타민
에리트룰
티로신
히스티딘
페닐알라닌
이소류신
트레오닌
푸마레이트
2-히드록시부티레이트
프록토사민
아스파라긴
우레아
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
에리트론산
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)
알파-케토글루타레이트
글리콜레이트
술페이트
말토트리오스

[0282]

[0283]

<표 5>

[0284]

백혈구에 의한 오염과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 식별된 바이오마커의 목록.

	혈액 세포에 의한 오염 등급 1	혈액 세포에 의한 오염 등급 2	혈액 세포에 의한 오염 등급 1	혈액 세포에 의한 오염 등급 2
바이오마커 (대사물)	대조군에 대한 상대적 비	대조군에 대한 상대적 비	p-값	p-값
옥타데카노일카르니틴	1.0538	1.1317	0.15792455	0.0010021
에이코산산 (C20:0)	1.05	1.1599	0.3267483	0.00321903
미리스탄 (C14:0)	1.3486	1.4972	0.02842173	0.00327954
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	1.086	1.2922	0.36482203	0.00345162
이소팔미트산 (C16:0)	1.1113	1.2987	0.23848212	0.00385916
미오-이노시톨	1.0196	1.0722	0.42391947	0.00457177
실로-이노시톨	1.0465	1.1182	0.24871704	0.00503791
글리세롤, 극성 분획	0.8624	0.9042	0.00531479	0.05631957
키누렌산	0.465	0.6983	0.00576961	0.19156879
포스파티딜콜린 (C18:1,C18:2)	0.9812	0.9907	0.00905959	0.19349866
스테아르산 (C18:0)	1.0796	1.1736	0.21987899	0.01086936
글리세롤, 지질 분획	1.4043	1.3607	0.01104028	0.02094199
팔미트산 (C16:0)	1.1607	1.2424	0.08716715	0.01317795
테트라데칸올	0.7788	0.8117	0.0172088	0.04621911
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	1.1062	1.1363	0.05938846	0.01740461
글루코스, 지질 분획	0.6927	0.817	0.01741063	0.18804682
베타-카로틴	1.1207	1.1337	0.03059625	0.01747408
타우린	1.0446	1.1952	0.5591166	0.01796886
15- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,11,13]4)	1.0075	1.1434	0.89212521	0.01798054
포스파티딜콜린 (C16:0,C22:6)	1.0103	1.0237	0.29924859	0.01824443
14-메틸헥사데칸산	1.1619	1.2471	0.11511791	0.0209762
에리트로-디히드로스핑고신 (d18:0)	1.0591	1.1917	0.44917627	0.02164197
푸마레이트	1.0669	1.0299	0.02490096	0.30439824
포스파티딜콜린 (C18:0,C22:6)	1.0361	1.0338	0.02548469	0.03599054
12- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,10,14]4)	1.2529	1.4951	0.20923695	0.02795269
세라미드 (d18:1,C24:0)	1.0663	1.0953	0.12219628	0.02893994
4-히드록시스핑가닌 (t18:0, 피토스핑고신), 총	0.8726	1.0828	0.03204245	0.20874813
스핑고신-1-포스페이트 (d16:1)	0.9518	0.9934	0.03318565	0.77742428
노르아드레날린 (노르에피네프린)	1.0174	1.0872	0.65922517	0.03319438

[0285]

콜레스테릴에스테르 C18:1	1.1002	1.0996	0.03551268	0.03643532
리놀렌산 (C18:시스[9,12,15]3)	1.1966	1.2109	0.05338709	0.03957424
하이포크산틴	1.0804	1.2089	0.4025602	0.04101644
알파-케토글루타레이트	0.9111	0.842	0.26275036	0.04231871
스핑고미엘린 (d18:1,C23:0)	1.0625	1.0521	0.04732452	0.09571044
헥사데카노일카르니틴	1.033	1.0838	0.42352152	0.0480908
리소포스파티딜콜린 (C16:0)	0.862	0.9528	0.05036623	0.52180346
히드록시헥사데세노일카르니틴	0.9915	1.157	0.90832309	0.05047124
리그노세르산 (C24:0)	1.0263	1.1259	0.66666178	0.05061619
트리코산산 (C23:0)	1.0372	1.1369	0.57872264	0.05225991
포스페이트, 지질 분획	1.0434	1.1219	0.49211379	0.05257546
조효소 Q10	1.0562	1.0798	0.16736997	0.05307157
인돌-3-락탄	1.0671	1.0165	0.05391152	0.62585796
니코틴아미드	1.0995	1.2239	0.36418519	0.05423505
감마-리놀렌산 (C18:시스[6,9,12]3)	1.0702	1.188	0.45429192	0.05863261
세라미드 (d18:1,C24:1)	1.0451	1.0811	0.28428485	0.05900713
1-히드록시-2-아미노- (시스,트랜스)-3,5-옥타데카디엔 (스핑고지질로부터)	0.9956	1.1553	0.95364978	0.05921965
트랜스-4-히드록시프롤린	1.0608	1.0212	0.05939296	0.5006412
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:2)	0.996	0.984	0.6395939	0.06106037
리놀렌산 (C18:시스[9,12]2)	1.0555	1.114	0.3470017	0.06108522
시트룰린	0.8082	1.0075	0.06220195	0.94743022
글루코스-1-포스페이트	1.082	1.0985	0.12040529	0.06432961
옥살레이트	0.9408	0.8781	0.38574462	0.06552835
에리트로-스핑고신 (d18:1)	1.0172	1.1128	0.76889784	0.0664724
에리트로-스핑고신-1- 포스페이트 (d18:1)	1.0108	1.162	0.89567734	0.06857326
베타-알라닌	1.0514	1.0827	0.25917359	0.07430839
갈락토스, 지질 분획	0.965	1.0915	0.47095031	0.07766798
콜레스테릴에스테르 C20:4	1.0418	1.104	0.465448	0.07881676
에리트룰	0.9404	0.9906	0.07894244	0.78519053
스핑고신-1-포스페이트 (d17:1)	0.948	1.0086	0.07995434	0.78127354
우레아	1.0125	1.1122	0.83696726	0.0800395
콜레스타-2,4-디엔	1.0055	1.1348	0.93909925	0.08053479
포스파티딜콜린 (C16:1,C18:2)	1.0326	1.0192	0.0809958	0.30023543
올렌산 (C18:시스[9]1)	1.1331	1.1341	0.08872985	0.0864597
포스파티딜콜린 (C16:0,C16:0)	1.0166	1.0323	0.372939	0.08666552
글리세롤 포스페이트, 지질 분획	1.0307	1.158	0.72683321	0.09112788
베렌산 (C22:0)	0.9936	1.0877	0.89746608	0.09411067

[0286]

슈도우리딘	1.043	1.0569	0.20784036	0.09805914
헵타데칸산 (C17:0)	1.0605	1.108	0.34274251	0.09837302
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)	0.958	0.9493	0.17618677	0.10083665
에리트로-디히드로스핑고신 (d16:0)	0.9838	1.1788	0.87129422	0.10419427
히스타민	0.9888	1.3822	0.95506696	0.10769205
코르티솔	1.0765	1.059	0.10877382	0.21171679
5-옥소프롤린	0.9655	0.9418	0.34677778	0.10881936
도코사헵타엔산 (C22:시스[7,10,13,16,19]5)	1.0425	1.1408	0.61239363	0.10985169
말토스	1.1218	1.3078	0.49314602	0.11068058
포스파티딜콜린 (C16:0,C20:5)	1.0339	1.026	0.11118295	0.21923346
조효소 Q9	1.0983	1.1071	0.14231115	0.11153678
포스파티딜콜린 (C18:0,C18:1)	1.007	1.0179	0.53617563	0.11431758
아드레날린 (에피네프린)	1.0316	1.0747	0.50829486	0.13200942
스핑고미엘린 (d18:1,C24:0)	1.0196	1.0283	0.30567931	0.14035551
세린, 지질 분획	0.8982	1.2487	0.47997343	0.14490568
리소포스파티딜콜린 (C18:0)	1.0756	1.0088	0.14541851	0.86072139
4-히드록시-3-메톡시페닐글리콜 (HMPG)	0.9754	0.991	0.14816483	0.59853269
크레아틴	1.0695	1.0544	0.14859097	0.25433904
프록토사민	1.1318	1.2758	0.45021027	0.14945026
세로토닌 (5-HT)	1.0861	1.4155	0.72721986	0.14979383
포스파티딜콜린 (C16:0,C20:4)	0.997	0.9898	0.68078744	0.15547554
리소포스파티딜콜린 (C17:0)	1.0572	1.0379	0.15565027	0.34193337
히포타우린	1.0568	1.1102	0.45937607	0.15668129
스핑고미엘린 (d18:2,C18:0)	1.0298	1.0275	0.15848535	0.19227455
디호모-감마-리놀렌산 (C20:시스[8,11,14]3)	1.0211	1.104	0.76647777	0.16020882
노르메타네프린	1.2169	1.358	0.37230656	0.16511127
요산	1.0168	1.0371	0.52422393	0.16570125
팔미톨레산 (C16:시스[9]1)	1.1471	1.1587	0.20444291	0.17321061
글루타메이트	0.9791	1.1149	0.79269688	0.17719315
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	1.0871	1.0643	0.17839248	0.31459893
트레오-스핑고신 (d18:1)	0.9892	1.0717	0.83283371	0.18024004
리소포스파티딜콜린 (C18:1)	1.0229	1.0481	0.51671833	0.18027525
3,4-디히드록시페닐아세트산 (DOPAC)	0.9747	1.062	0.57153816	0.18439449
11-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,12,14]4)	1.0221	1.0797	0.70036603	0.18523073

판토텐산	0.9923	1.1103	0.92160171	0.18612223
3-히드록시부티레이트	1.0323	1.0009	0.18678051	0.96959232
글리세레이트	1.0755	1.0841	0.2347587	0.18730616

<표 5'>

백혈구에 의한 오염과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바이오마커.

	혈액 세포에 의한 오염 등급 2	혈액 세포에 의한 오염 등급 2
바이오마커 (대사물)	대조군에 대한 상대적 비	p-값
트레온산	0.776	7.43E-06

트레온산은 또한 검정가능성을 기초로 한, 및/또는 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택으로 혈액 세포에 의한 오염과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 추가의 바람직한 바이오마커이다.

<표 5a>

백혈구에 의한 오염과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초

로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
타우린
하이포크산틴
말토스
글루타메이트
글리세레이트

<표 5b>

백혈구에 의한 오염과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 성능을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
옥타데카노일카르니틴
에이코산산 (C20:0)
미리스틴산 (C14:0)
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
이소팔미트산 (C16:0)
미오-이노시톨
실로-이노시톨

<표 5c>

백혈구에 의한 오염과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
미오-이노시톨
실로-이노시톨
글리세롤, 극성 분획
타우린
푸마레이트
하이포크산틴
알파-케토글루타레이트
트랜스-4-히드록시프로틴
글루코스-1-포스페이트
옥살레이트
베타-알라닌
에리트룰
슈도우리딘
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)
5-옥소프롤린
말토스
프록토사민
히포타우린
요산
글루타메이트
3-히드록시부티레이트
글리세레이트

<표 6>

[0303] 저장과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 식별된 바이오마커의 목록.

	-196°C에서 저장된 샘플에 비해 -20°C에서 저장된 샘플			
	181 일	365 일	181 일	365 일
바이오마커 (대사물)	비	비	p-값	p-값
글루타메이트	2.6368	4.9119	0.00033723	0.00017925
글루타민	0.656	0.6304	0.00291477	0.00348084
아스파르테이트	2.0239	6.8136	0.008366	0.00197954
아스파라긴	0.8506	0.8243	0.08098985	0.01849786
포스포티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:2-OOH)	1.4599	3.1993	0.08455524	0.00010079
포스포티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1-OOH)	3.4881	16.1379	0.0000657	0.00000104
포스포티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C18:0,C18:2-OOH)	1.6789	2.5742	0.00683629	0.00013176
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C18:3-OOH)	4.4365	35.6414	0.06669905	0.00000042
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:2,C18:2-OOH)	4.4365	35.6414	0.06669905	0.00000042
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C18:2-OOH)	2.3951	21.9135	0.00247007	0.00000004
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C18:1,18:2,C18:2-OOH)		74.6446		2.86E-09
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C20:4-OOH)		74.6446		2.86E-09
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C18:1,C18:1,C18:3-OOH)		74.6446		2.86E-09
콜레스테롤에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-9-OOH)	17.6715	38.5989	0.0000132	4.62E-07
콜레스테롤에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-13-OOH)	17.6715	38.5989	0.0000132	4.62E-07
콜레스테롤에스테르 히드로퍼옥시드 (C20:4-OOH)	17.6715	38.5989	0.0000132	4.62E-07
콜레스테롤에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-9-OOH)	2.2942	8.6105	0.009491	0.0000101
콜레스테롤에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-13-OOH)	2.2942	8.6105	0.009491	0.0000101

[0304]

프로스타글란딘 E2	10.9228	127.7318	0.00696699	1.46E-07
3,4-디히드록시페닐알라닌 (DOPA)	0.1155	0.0743	1.07E-07	2.44E-07
3,4-디히드록시페닐글리콜 (DOPEG)	0.2073	0.0534	1.48E-08	2.97E-07
시스테인	0.6352	0.48	0.01568556	3.78E-07
시스틴	0.3273	0.272	0.01170524	6.79E-07
노르아드레날린 (노르에피네프린)	0.2864	0.0491	0.0000203	0.000002
피루베이트	0.7416	0.3825	0.00408159	0.00000288
3,4-디히드록시페닐아세트산 (DOPAC)	0.0172	0.0057	4.77E-10	0.00000372
글리세레이트	2.1608	3.6579	0.00073095	0.000005
13,14-디히드로-15- 케토프로스타글란딘 D2	1.4026	3.7203	0.77268436	0.0000443
아드레날린 (에피네프린)	1.0395	0.1335	0.1334819	0.0000651
델타-12-프로스타글란딘 J2	5.2127	124.0942	0.28477496	0.0000892
4-히드록시페닐피루베이트	0.6479	0.3398	0.01209475	0.00036356
프로스타글란딘 D2	39.7057	775.1853	0.00085332	0.00042654
리폭신 A4	85.1016	125.1515	0.00670764	0.00079235
8,9-에폭시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,11,14]3)	2.0874	3.4474	0.02347563	0.00116761
프로스타글란딘 F2 알파	2.7009	6.8075	0.03476308	0.00123974
베타-카로틴	0.8524	0.62	0.04723278	0.00135881
5-옥소프롤린	1.0552	1.3387	0.67135719	0.00192537
조효소 Q10	0.7681	0.6624	0.07951077	0.00374187
프로스타글란딘 J2	16.6378	160.2748	0.09776237	0.00598662
디아실글리세리드 (C18:1,C18:2)	0.9258	0.8026	0.15669889	0.00615809
6-옥소프로스타글란딘 F1 알파	1.171	3.1176	0.67692366	0.00665208
델타-12-프로스타글란딘 D2	612.6522	311.398	0.00439507	0.00728037
트롬복산 B2	0.2906	0.5613	0.14071353	0.00793485
12- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,10,14]4)	1.886	19.3798	0.11477199	0.0088226
아라키돈산 (C20:시스[5,8,11,14]4)	0.8719	0.8851	0.00840523	0.01033471
5-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[6]시스[8,11,14]4)	3.307	26.5618	0.12306914	0.01189927
도코사헥사엔산 (C22:시스[4,7,10,13,16,19]6)	0.8699	0.8436	0.0030645	0.01200993
글리세롤, 극성 분획	0.9656	1.3693	0.84358345	0.01379894

[0305]

15-테옥시-델타(12,14)- 프로스타글란딘 J2	7.6596	10.224	0.00403572	0.01545605
류코트리엔 B4	6.6204	60.1663	0.01386475	0.01825921
17,18-에폭시아라키돈산 (C20:시스[5,8,11,14]4)	1.0416	8.1826	0.61483042	0.01827305
8-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[5]시스[9,11,14]4)	1.8747	24.9631	0.20380341	0.01951045
9-히드록시옥타데카디엔산 (9- HODE) (C18:트랜스[10]시스[12]2)	1.3359	5.8508	0.42403759	0.02241876
15- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,11,13]4)	1.7003	22.11	0.247131	0.02367977
코르티코스테론	0.9082	0.8102	0.35104355	0.02405416
14,15-에폭시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,8,11]3)	3.991	3.6061	0.26875533	0.02408394
13-히드록시옥타데카디엔산 (13-HODE) (C18:시스[9]트랜스[11]2)	1.2494	4.3411	0.48986081	0.02472036
11- 히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,12,14]4)	1.5862	20.7365	0.1939883	0.02496287
콜레스테롤, 총	0.9485	0.9163	0.26956024	0.02684661
트레온산	0.5485	1.2215	0.00288993	0.02730538
트리아실글리세리드 (C18:2,C18:3)	0.9112	0.8154	0.52695373	0.02894779
칸타크산틴	1.0326	0.7673	0.65218392	0.0349368
에이코사펜타엔산 (C20:시스[5,8,11,14,17]5)	0.8784	0.8641	0.01426751	0.04267106
크립토크산틴	0.9022	0.7149	0.23539907	0.04535175
크레졸 술페이트	1.0766	0.4362	0.89476965	0.06057201
11,12-에폭시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,8,14]3)	0.8515	3.6099	0.72264104	0.06827723
시트룰린	0.9785	1.1009	0.65160998	0.07227598
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)	0.9262	1.2145	0.2791334	0.0730049
감마-리놀렌산 (C18:시스[6,9,12]3)	0.8138	0.8863	0.00173952	0.07656861
리놀렌산 (C18:시스[9,12]2)	0.8432	0.9496	0.00832098	0.11276713
글루코스	0.8651	0.8821	0.02802542	0.13018966
올레산 (C18:시스[9]1)	0.8791	0.9548	0.0384577	0.13232617
디호모-감마-리놀렌산 (C20:시스[8,11,14]3)	0.9057	0.9438	0.03673706	0.18819684

[0306]

[0307]

<표 6a>

[0308]

저장과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글루타메이트
글루타민
아스파르테이트
아스파라긴
시스테인
시스틴
글리세레이트
트레온산
글루코스

[0309]

[0310]

<표 6b>

[0311] 저장과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 성능을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글루타메이트
글루타민
아스파르테이트
아스파라긴
포스파티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:2-OOH)
포스파티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1-OOH)
포스파티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C18:0,C18:2-OOH)
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C18:3-OOH)
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:2,C18:2-OOH)
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C18:2-OOH)
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C18:1,18:2,C18:2-OOH)
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C20:4-OOH)
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C18:1,C18:1,C18:3-OOH)
콜레스테릴에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-9-OOH)
콜레스테릴에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-13-OOH)
콜레스테릴에스테르 히드로퍼옥시드 (C20:4-OOH)
콜레스테릴에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-9-OOH)
콜레스테릴에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-13-OOH)

[0312]

[0313] <표 6c>

[0314] 저장과 관련된 혈장 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글루타메이트
글루타민
아스파르테이트
아스파라긴
시스테인
시스틴
피루메이트
글리세레이트
5-옥소프롤린
글리세롤, 극성 분획
트레온산
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)
글루코스

[0315]

[0316] <표 7>

[0317] 샘플의 느린 동결로 인한 품질 문제를 나타내는 식별된 바이오마커의 목록

바이오마커 (대사물)	느린 동결 대조군에 대한 상대적 비	느린 동결 p-값
테트라테칸올	0.7232	0.002140022
우레아	1.1689	0.010627
스테아르산 (C18:0)	1.1687	0.013118363
에이코산 (C20:0)	1.1322	0.013354788
에리트룰	0.9189	0.015905156
에리트로-디히드로스핑고신 (d18:0)	1.2011	0.016502956
리소포스파티딜에탄올아민 (C22:5)	1.1687	0.017126683
미리스틴산 (C14:0)	1.3804	0.018294628
리놀레산 (C18:시스[9,12]2)	1.1455	0.018787093
리그노세르산 (C24:0)	1.1526	0.019598109
리놀렌산 (C18:시스[9,12,15]3)	1.2329	0.024482544
스핑고미엘린 (d18:2,C16:0)	1.0812	0.025463963
글리세롤, 극성 분획	0.8895	0.026854543
포스페이트, 지질 분획	1.1494	0.028126069
팔미트산 (C16:0)	1.2108	0.028599728
포스파티딜콜린 (C18:1,C18:2)	0.9844	0.029842398
베헨산 (C22:0)	1.1154	0.030111761
노르메타네프린	1.5659	0.030914681
글리세롤, 지질 분획	1.33	0.032321451
TAG (C18:1,C18:2,C18:3)	1.1204	0.033967485
올레오일카르니틴	1.0784	0.045873499
트리코산 (C23:0)	1.1403	0.047055468
옥타데카노일카르니틴	1.0743	0.053980018
12-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,10,14]4)	1.4117	0.055602301
시스틴	0.7985	0.057477558
세린, 지질 분획	1.3297	0.061960511
미오-이노시톨-2-포스페이트, 지질 분획 (미오-이노시톨포스포리피드)	0.8093	0.074002009
11,12-디히드록시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,8,14]3)	0.9289	0.077575628
알파-케토글루타레이트	0.8636	0.078577812
키누렌산	0.6216	0.084333549
스핑고신-1-포스페이트 (d16:1)	0.9612	0.087576006
아스파라긴	0.9443	0.088710231
감마-토코페롤	0.8797	0.088828878
글루타메이트	1.1448	0.093928971
3,4-디히드록시페닐알라닌 (DOPA)	0.9602	0.097117107

[0318]

3-메톡시티로신	1.0707	0.100262462
콜레스테롤, 유리	1.0389	0.101823511
올레산 (C18:시스[9]1)	1.1274	0.102262627
인돌-3-아세트산	0.9432	0.103924616
1-히드록시-2-아미노-(시스,트랜스)-3,5-옥타데카디엔 (스핑고지질로부터)	1.1299	0.109874857
헥사데카노일카르니틴	1.0671	0.109937475
인돌-3-락트산	1.0551	0.110939097
에리트르-스핑고신-1-포스페이트 (d18:1)	1.1397	0.112147051
베타오닌	1.0293	0.112264262
에리트르-디히드로스핑고신 (d16:0)	1.171	0.11894756
푸마레이트	1.0448	0.127704433
에이코사펜타엔산 (C20:시스[5,8,11,14,17]5)	1.1927	0.131265492
글리세레이트	1.096	0.13481564
스핑고신-1-포스페이트 (d17:1)	0.9556	0.135505349
살리실산	0.7635	0.142392241
트립토판	1.0369	0.150124043
이소팔미트산 (C16:0)	1.1327	0.164361792
트랜스-4-히드록시프롤린	1.0442	0.165452043
포스파티딜콜린 (C18:0,C20:4)	1.0093	0.170866449
하이포크산틴	1.1367	0.172377725
글루코스-6-포스페이트	1.251	0.174943248
감마-리놀렌산 (C18:시스[6,9,12]3)	1.1292	0.181226918
세라미드 (d18:1,C24:1)	1.0564	0.183183249
스핑고미엘린 (d18:1,C23:0)	1.0413	0.184103295
글루타민	0.8991	0.185532729
판토탄산	1.1104	0.185753913
히푸르산	0.7794	0.191123874
14-메틸헥사데칸산	1.1323	0.191485912
스핑고미엘린 (d18:2,C18:0)	1.0275	0.19216552
베타-카로틴	1.0708	0.192624577
에리트르-스핑고신 (d18:1)	1.0777	0.197612672
피로포스페이트 (PPI)	0.8431	0.198160999

[0319]

<표 7a>

[0320]

[0321]

샘플의 느린 동결로 인한 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
시스틴
아스파라긴
글루타메이트
글리세레이트
하이포크산틴
글루타민

[0322]

[0323]

<표 7c>

[0324] 샘플의 느린 동결로 인한 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
에리트룰
글리세롤, 극성 분획
시스틴
알파-케토글루타레이트
아스파라긴
글루타메이트
인돌-3-아세트산
페티오닌
푸마레이트
글리세레이트
트립토판
트랜스-4-히드록시프로린
하이포크산틴
글루타민
피로포스페이트 (PPI)

[0325]

[0326] <표 8>

[0327] 혈액의 지연된 응고와 관련된 혈청 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 식별된 바이오마커의 목록.

바이오마커 (대사물)	혈청에 대한 직접 가공 대비 혈액의 증가된 응고 기간의 효과	
	비	p-값
말레이트	3.45	5.18E-53
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획	4.40	4.27E-50
피루베이트	3.48	4.43E-43
아르기닌	0.43	9.73E-43
5-옥소프로린	1.59	2.25E-36
오르니틴	2.01	6.15E-36
만노스	0.35	5.81E-35
글루타메이트	3.92	1.31E-34
시스테인	2.14	6.81E-33
8-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[5]시스[9,11,14]4) (8-HETE)	11.79	4.12E-31
알파-케토글루타레이트	4.02	1.24E-30
아스파르테이트	2.55	1.08E-29
리소포스파티딜콜린 (C18:0)	1.61	1.25E-29
13-히드록시옥타데카디엔산 (13-HODE) (C18:시스[9]트랜스[11]2)	4.07	4.56E-29
15-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,11,13]4)	6.33	1.13E-28
12-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,10,14]4)	7.28	2.61E-28
세린	1.47	2.56E-25
글루코스-6-포스페이트	2.75	4.66E-25
페닐알라닌	1.47	6.22E-24
3,4-디히드록시페닐글리콜 (DOPEG)	0.50	2.07E-23
리소포스파티딜콜린 (C17:0)	1.56	4.25E-23
9-히드록시옥타데카디엔산 (9-HODE) (C18:트랜스[10]시스[12]2)	3.18	1.27E-22
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)	1.77	2.59E-20
글리세레이트	1.66	3.63E-19
글리신	1.52	4E-18
8,9-디히드록시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,11,14]3)	1.99	5.67E-17
알라닌	1.42	1.94E-16
아스파라긴	1.48	4.18E-16
타우린	1.73	1.52E-15
리신	1.36	2.07E-14
프로스타글란딘 F2 알파	3.48	6.67E-14

[0328]

크산틴	1.50	2.41E-13
미오-이노시톨	1.34	4.54E-13
리소포스파티딜콜린 (C16:0)	1.23	5.36E-13
류신	1.35	1E-12
11-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:시스[5,8,12,14]4)	4.07	2.6E-12
히스티딘	1.26	1.53E-11
리소포스파티딜콜린 (C18:1)	1.18	2.97E-11
리소포스파티딜에탄올아민 (C22:5)	1.19	3.62E-11
리소포스파티딜콜린 (C20:4)	1.26	1.8E-10
노르아드레날린 (노르에피네프린)	0.59	4.81E-10
에리트룰	1.30	6.99E-10
시스틴	1.49	7.58E-10
만노사민	0.59	6.5E-09
트레온산	1.49	8.04E-09
글루코사민	0.67	2.75E-08
말토스	1.61	0.000000112
발린	1.19	0.000000392
11,12-디히드록시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,8,14]3)	1.46	0.000000738
5-히드록시-3-인돌아세트산 (5-HIAA)	1.56	0.00000256
케토류신	1.27	0.0000027
이소류신	1.25	0.00000289
5-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[6]시스[8,11,14]4) (5-HETE)	2.06	0.00000321
메티오닌	1.19	0.00000603
DAG (C18:1,C18:2)	1.31	0.00000723
세라미드 (d18:1,C24:0)	1.27	0.0000123
프롤린	1.25	0.0000167
티로신	1.20	0.0000308
트레오닌	1.19	0.00004
프로스타글란딘 E2	2.10	0.0000604
하이포크산틴	1.31	0.000323867
12-히드록시헵타데카트리엔산 (C17:[5,8,10]3)	2.20	0.000533193
트립토판	1.12	0.001259611
아드레날린 (에피네프린)	0.60	0.001958413
에리트론산	1.16	0.002315092
세로토닌 (5-HT)	0.70	0.002788449
14,15-디히드록시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,8,11]3)	1.25	0.002888012
세라미드 (d18:1,C24:1)	1.18	0.003152822
히스타민	1.33	0.00619612
도파민	0.66	0.006480578
락트알데히드	0.63	0.006839905
스핑고미엘린 (d18:2,C18:0)	1.07	0.008446022

글루코스, 지질 분획	0.86	0.017152437
리소포스파티딜콜린 (C18:2)	1.08	0.027186961
인돌-3-락트산	1.07	0.043110265
포스파티딜콜린 (C18:1,C18:2)	1.00	0.046906114
트롬복산 B2	1.58	0.048511883
판토텐산	1.13	0.049043122
콜레스테릴에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-9-OOH)	1.48	0.056126505
콜레스테릴에스테르 히드로퍼옥시드 (C18:2-13-OOH)	1.48	0.056126505
콜레스테릴에스테르 히드로퍼옥시드 (C20:4-OOH)	1.48	0.056126505

<표 8a>

혈액의 지연된 응고와 관련된 혈청 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 검정가능성을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
아르기닌
오르니틴
글루타메이트
시스테인
아스파르테이트
글리세레이트
아스파라긴
타우린
시스틴
트레온산
말토스
하이포크산틴

[0333]

[0334]

<표 8b>

[0335]

혈액의 지연된 응고와 관련된 혈청 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 성능을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
말레이트
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
피루베이트
아르기닌
글루코스-1-포스페이트
5-옥소프롤린
오르니틴
만노스
글루타메이트
시스테인
8-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트랜스[5]시스[9,11,14]4) (8-HETE)
알파-케토글루타레이트
아스파르테이트

[0336]

[0337]

<표 8c>

[0338]

혈액의 지연된 응고와 관련된 혈청 샘플에서의 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 방법 "GC-극성"을 기초로 한 선택.

바이오마커 (대사물)
말레이트
글리세롤-3-포스페이트, 극성 분획
피루베이트
글루코스-1-포스페이트
5-옥소프롤린
오르니틴
만노스
글루타메이트
시스테인
알파-케토글루타레이트
아스파르테이트
세린
페닐알라닌
포스페이트 (무기 및 유기 포스페이트로부터)
글리세레이트
글리신
알라닌
아스파라긴
리신
크산틴
미오-이노시톨
류신
히스티딘
에리트룰
시스틴
만노사민
트레온산
글루코사민
말토스
발린
케토류신
이소류신
메티오닌
프롤린
티로신
트레오닌
하이포크산틴
에리트론산

[0339]

[0340]

[0341]

<표 9>

혈장 또는 혈청 샘플에서 특정 품질 문제를 나타내는 바람직한 바이오마커: 기준 "독특성"을 기초로 한 선택: 표 1 내지 8 중 하나에서 독특한 발생을 갖는 바이오마커 (대사물) 및 이들이 지표가 되는 각각의 품질 문제 (교란인자).

바이오마커 (대상물)	표	관련된 품질 문제 (교란인자)
퀴산	1	혈장 샘플의 증가된 가공 시간
콜레스타-2,4,6-트리엔	1	혈장 샘플의 증가된 가공 시간
TAG (C16:0,C18:1,C18:2)	1	혈장 샘플의 증가된 가공 시간
소르비톨	1	혈장 샘플의 증가된 가공 시간
아라비노스	1	혈장 샘플의 증가된 가공 시간
라우르산 (C12:0)	1	혈장 샘플의 증가된 가공 시간
에루스산 (C22:시스[13]1)	1	혈장 샘플의 증가된 가공 시간
크레아티닌	1	혈장 샘플의 증가된 가공 시간
펜토스	2	혈액 샘플의 증가된 가공 시간
프룩토스	2	혈액 샘플의 증가된 가공 시간
베타네프린	2	혈액 샘플의 증가된 가공 시간
데히드로에피안드로스테론 술페이트	2	혈액 샘플의 증가된 가공 시간
글루쿠론산	2	혈액 샘플의 증가된 가공 시간
글리코케노데옥시콜산	2	혈액 샘플의 증가된 가공 시간
시트레이트	2	혈액 샘플의 증가된 가공 시간
아르기닌에 대한 오르니틴 샘플내 비	2	혈액 샘플의 증가된 가공 시간
5-O-메틸스핑고신 (d16:1)	3	용혈
사르코신	3	용혈
트레이톨	3	용혈
4-히드록시-3-메톡시만델산	3	용혈
도코사헨타엔산 (C22:시스[4,7,10,13,16]5)	3	용혈

[0342]

타우로케노데옥시콜산	4	미세응고
인돌-3-프로피온산	4	미세응고
3-인독실슬레이트	4	미세응고
실로-이노시톨	5	백혈구에 의한 오염
히드록시헥사데세노일카르니틴	5	백혈구에 의한 오염
옥살레이트	5	백혈구에 의한 오염
TAG (C16:0,C18:1,C18:3)	5	백혈구에 의한 오염
포스파티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:2-OOH)	6	저장
포스파티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1-OOH)	6	저장
포스파티딜콜린 히드로퍼옥시드 (C18:0,C18:2-OOH)	6	저장
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C18:3-OOH)	6	저장
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:2,C18:2-OOH)	6	저장
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C18:2-OOH)	6	저장
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C18:1,18:2,C18:2-OOH)	6	저장
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C16:0,C18:1,C20:4-OOH)	6	저장
트리아실글리세리드 히드로퍼옥시드 (C18:1,C18:1,C18:3-OOH)	6	저장
13,14-디히드로-15-케토프로스타글란딘 D2	6	저장
델타-12-프로스타글란딘 J2	6	저장
4-히드록시페닐피루베이트	6	저장
리폭신 A4	6	저장
8,9-에폭시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,11,14]3)	6	저장
프로스타글란딘 J2	6	저장
디아실글리세리드 (C18:1,C18:2)	6	저장

[0343]

6-옥소프로스타글란딘 F1 알파	6	저장
5-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트렌스[6]시스[8,11,14]4)	6	저장
15-데옥시-델타(12,14)-프로스타글란딘 J2	6	저장
류코트리엔 B4	6	저장
17,18-에폭시아라키돈산 (C20:시스[5,8,11,14]4)	6	저장
8-히드록시에이코사테트라엔산 (C20:트렌스[5]시스[9,11,14]4)	6	저장
코르티코스테론	6	저장
14,15-에폭시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,8,11]3)	6	저장
트리아실글리세리드 (C18:2,C18:3)	6	저장
칸타크산틴	6	저장
크립토크산틴	6	저장
11,12-에폭시에이코사트리엔산 (C20:시스[5,8,14]3)	6	저장
살리실산	7	샘플의 느린 동결
포스파티딜콜린 (C18:0,C20:4)	7	샘플의 느린 동결
크산틴	8	혈액의 지연된 응고
글루코사민	8	혈액의 지연된 응고
5-히드록시-3-인돌아세트산 (5-HIAA)	8	혈액의 지연된 응고
DAG (C18:1,C18:2)	8	혈액의 지연된 응고

[0344]