



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326399 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101137349

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl. : *C12Q1/68 (2006.01)* *C40B20/04 (2006.01)*

(30)優先權：2011/10/10 美國 61/545,282

2012/04/20 美國 61/636,560

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(IL)

以色列

(72)發明人：塔奇雷特 艾米爾 TCHELET, AMIR (IL)；瑪契狄 菲比歐 MACCIARDI, FABIO

(IT)；雷維 約瑟夫 LEVY, JOSEPH (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：3 共 196 頁

(54)名稱

用於預測對格拉替雷 (GLATIRAMER) 醋酸鹽之臨床反應之單核苷酸多型性之判定

DETERMINATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS USEFUL TO PREDICT

CLINICAL RESPONSE FOR GLATIRAMER ACETATE

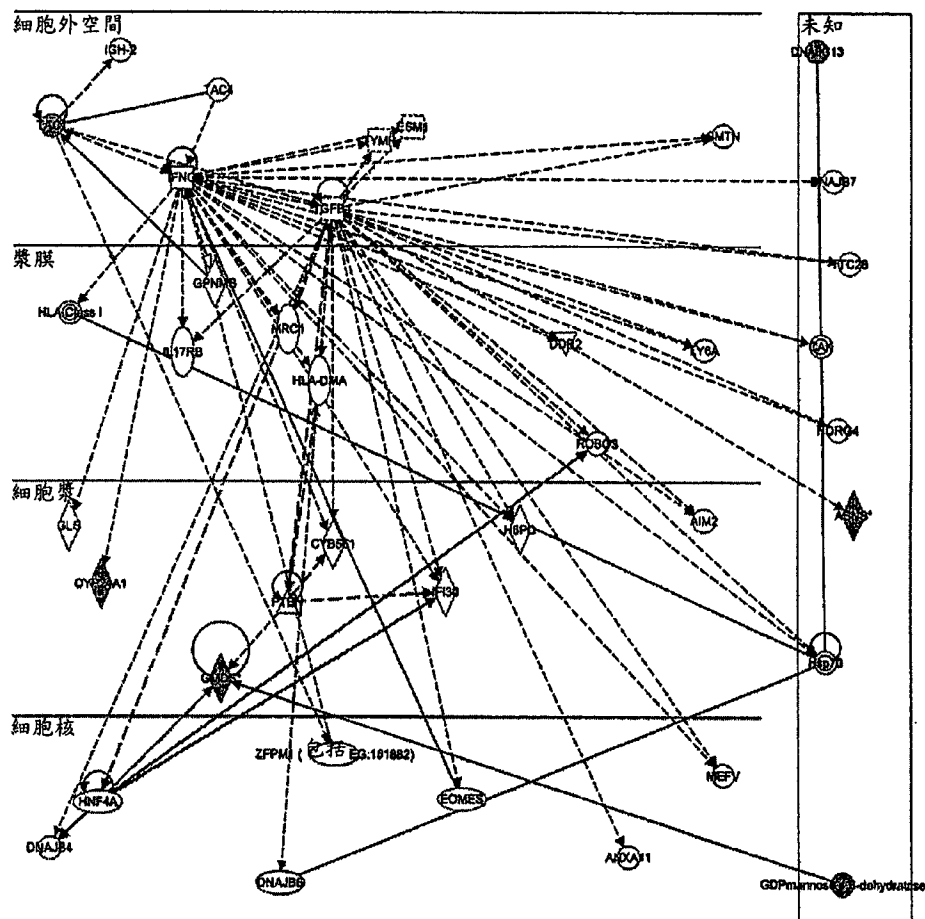
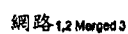
(57)摘要

本發明提供一種利用包含格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體之方法，其包含下述步驟：i.判定該個體於選自由以下組成之群之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型：rs1007328、rs10083547、rs10136012、rs10214633、rs10277267、rs1040194、rs1041897、rs10853605、rs10931091、rs10935015、rs10935016、rs10935019、rs10950359、rs10950371、rs10988087、rs11009827、rs11009835、rs11081859、rs11599624、rs11617134、rs11618546、rs11694344、rs11709339、rs11719825、rs11761457、rs11907046、rs12055694、rs12256889、rs1229542、rs1229553、rs1229555、rs1229558、rs1229562、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12340584、rs1234567、rs1234947、rs1237625、rs12488259、rs12494606、rs12496278、rs12524041、rs12529764、rs12532459、rs12540494、rs12593600、rs12633010、rs12637073、rs12639443、rs1264423、rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs1299325、rs13021482、rs13042992、rs1320648、rs13238613、rs13245980、rs1415557、rs1538123、rs1573706、rs1591661、rs1611185、rs1683691、rs16999008、rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、rs17134651、rs17575455、rs17588454、rs17666347、rs17771939、rs17807327、rs17807445、rs1886308、rs1892974、rs1941973、rs2033471、rs2088713、rs214526、rs2155262、rs2177073、rs2187495、rs2277431、rs2305623、rs2374730、rs2461319、rs2487889、rs2487896、rs2508806、rs2511064、rs2521643、rs2521644、rs2530121、rs2530123、rs2685484、rs2722396、rs2722398、rs28861531、rs2895215、rs2937395、rs3135391、rs35831078、rs3742228、rs401618、rs4148871、rs4255033、rs4281882、rs4289164、rs4306478、rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4435429、rs4445746、rs4466940、rs4468448、rs4483642、rs4565951、rs4578835、rs4634524、rs4799760、rs4809955、

rs4811492、rs496486、rs552994、rs6015147、rs6025923、rs6025927、rs6091820、rs6097782、rs6097790、rs6097793、rs6097797、rs6097801、rs6123749、rs6543934、rs6558102、rs656975、rs657302、rs6584894、rs660075、rs6713772、rs6909321、rs6971202、rs702355、rs7080507、rs7086707、rs7093143、rs7178587、rs7180867、rs7232734、rs7238006、rs7244801、rs7317000、rs751370、rs752979、rs7619350、rs7633210、rs7714122、rs7789703、rs7803164、rs7806265、rs7916897、rs7955917、rs7963693、rs8099595、rs8118441、rs844602、rs844608、rs844610、rs844612、rs844626、rs860722、rs873216、rs884266、rs894857、rs913882、rs9315048、rs9332420、rs933863、rs933864、rs9378319、rs9378684、rs9392358、rs9405541、rs9405546、rs947603、rs948029、rs948032、rs949298、rs9508834、rs9944913、rs9952995、及 rs998051，ii.若該基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者 AA，位於 rs10214633、rs10277267、rs10935015、rs10935019、rs10988087、rs11081859、rs11694344、rs12256889、rs12340584、rs12494606、rs1415557、rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、rs17588454、rs17807327、rs1892974、rs2088713、rs214526、rs2374730、rs4255033、rs4306478、rs4343256、rs4344916、rs4435429、rs4578835、rs4809955、rs496486、rs6015147、rs6097790、rs6584894、rs6713772、rs6909321、rs702355、rs7086707、rs7180867、rs7317000、rs844608、rs844610、rs933863、rs9392358、rs948029、或 rs9508834，AT，位於 rs12524041 或 rs7806265，AG，位於 rs10277267、rs10950359、rs11599624、rs13245980、rs1415557、rs2521643、rs4255033、rs6584894、rs6909321、rs702355、或 rs844626，AC，位於 rs12256889、rs1229542、rs214526、rs6097793、rs7086707、rs7180867、rs844608、或 rs844610，TT，位於 rs1007328、rs10931091、rs11617134、rs11709339、rs11719825、rs11761457、rs1229553、rs1234567、rs1234947、rs12532459、rs12593600、rs1264423、rs13042992、rs1320648、rs1538123、rs1591661、rs17134651、rs17666347、rs17771939、rs2461319、rs2508806、rs2722396、rs2722398、rs2895215、rs401618、rs4369324、rs4483642、rs4565951、rs4811492、rs552994、rs6025923、rs6025927、rs6097797、rs657302、rs7232734、rs751370、rs7633210、rs7714122、rs7803164、rs7806265、rs7916897、rs8118441、rs844612、rs9378319、或 rs9952995，GT，位於 rs12532459、rs2722398、rs4369324、或 rs7093143，CT，位於 rs10950371、rs11761457、rs1229562、rs12529764、rs13021482、rs13238613、rs1538123、rs1591661、rs1611185、rs17807445、rs1941973、rs2461319、rs2685484、rs2895215、rs4634524、rs4799760、rs6097797、rs7080507、rs7238006、rs7789703、rs7803164、rs844612、或 rs947603，GG，位於 rs10083547、rs10136012、rs10950359、rs11599624、rs12055694、rs1229558、rs1237625、rs12496278、rs12540494、rs12633010、rs12637073、rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs1299325、rs13245980、rs16999008、rs17104665、rs17104742、rs2033471、rs2155262、rs2487889、rs2487896、rs2511064、rs2521643、rs2530121、rs2530123、rs28861531、rs3135391、rs4148871、rs4289164、rs4445746、rs6097801、rs6543934、rs6558102、rs656975、rs6971202、rs7093143、rs7244801、rs752979、rs7619350、rs7955917、rs844626、rs873216、rs894857、rs9315048、rs9332420、rs933864、rs948032、rs949298、或 rs998051，CG，位於 rs11618546 或 rs860722，或 CC，位於 rs1041897、rs10853605、rs10935016、rs10950371、rs11009827、rs11009835、rs11618546、rs11907046、rs1229542、rs1229555、rs1229562、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12488259、rs12639443、rs13021482、rs13238613、rs1573706、rs1683691、rs17575455、rs17807445、rs2177073、rs2187495、rs2277431、rs2521644、rs2685484、rs2937395、rs4281882、rs4466940、rs4468448、rs4634524、rs4799760、rs6091820、rs6097782、

rs6097793、rs6123749、rs660075、rs7080507、rs7789703、rs7963693、rs8099595、rs844602、rs860722、rs884266、rs913882、rs9378684、rs9405541、rs9405546、rs947603、或 rs9944913；及

iii.僅於該個體被鑑別為格拉替雷醋酸鹽之預測反應者時，對該個體投與該包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201326399 A1

(43)公開日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：101137349

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 10 月 09 日

(51)Int. Cl. : *C12Q1/68 (2006.01)* *C40B20/04 (2006.01)*

(30)優先權：2011/10/10 美國 61/545,282

2012/04/20 美國 61/636,560

(71)申請人：泰瓦藥品工業有限公司 (以色列) TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(IL)

以色列

(72)發明人：塔奇雷特 艾米爾 TCHELET, AMIR (IL)；瑪契狄 菲比歐 MACCIARDI, FABIO

(IT)；雷維 約瑟夫 LEVY, JOSEPH (IL)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：3 共 196 頁

(54)名稱

用於預測對格拉替雷 (GLATIRAMER) 醋酸鹽之臨床反應之單核苷酸多型性之判定

DETERMINATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS USEFUL TO PREDICT

CLINICAL RESPONSE FOR GLATIRAMER ACETATE

(57)摘要

本發明提供一種利用包含格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體之方法，其包含下述步驟：i.判定該個體於選自由以下組成之群之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型：rs1007328、rs10083547、rs10136012、rs10214633、rs10277267、rs1040194、rs1041897、rs10853605、rs10931091、rs10935015、rs10935016、rs10935019、rs10950359、rs10950371、rs10988087、rs11009827、rs11009835、rs11081859、rs11599624、rs11617134、rs11618546、rs11694344、rs11709339、rs11719825、rs11761457、rs11907046、rs12055694、rs12256889、rs1229542、rs1229553、rs1229555、rs1229558、rs1229562、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12340584、rs1234567、rs1234947、rs1237625、rs12488259、rs12494606、rs12496278、rs12524041、rs12529764、rs12532459、rs12540494、rs12593600、rs12633010、rs12637073、rs12639443、rs1264423、rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs1299325、rs13021482、rs13042992、rs1320648、rs13238613、rs13245980、rs1415557、rs1538123、rs1573706、rs1591661、rs1611185、rs1683691、rs16999008、rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、rs17134651、rs17575455、rs17588454、rs17666347、rs17771939、rs17807327、rs17807445、rs1886308、rs1892974、rs1941973、rs2033471、rs2088713、rs214526、rs2155262、rs2177073、rs2187495、rs2277431、rs2305623、rs2374730、rs2461319、rs2487889、rs2487896、rs2508806、rs2511064、rs2521643、rs2521644、rs2530121、rs2530123、rs2685484、rs2722396、rs2722398、rs28861531、rs2895215、rs2937395、rs3135391、rs35831078、rs3742228、rs401618、rs4148871、rs4255033、rs4281882、rs4289164、rs4306478、rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4435429、rs4445746、rs4466940、rs4468448、rs4483642、rs4565951、rs4578835、rs4634524、rs4799760、rs4809955、

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

在本申請案全文中，各公開案係以引用其等括號中之完整引述內容之方式併入本文。此等公開案在其等全文中之公開內容係以引用之方式併入本申請案以更完整描述與本發明有關之申請專利當時之技術狀態。

【先前技術】

多發性硬化

多發性硬化(MS)係中樞神經系統(CNS)之慢性不斷衰弱之自體免疫疾病，具有復發-緩解(RR)或進行性過程，導致神經老化及無能。在初始診斷時，RRMS係該疾病之最常見形式(1)，其特徵在於不可預測之神經障礙急性發作(復發)，接著係可變恢復及臨床穩定期。絕大多數RRMS病患最終發展為續發進行性(SP)疾病，存在或不存在重疊復發。約15%病患發展為其等神經功能自開始持續老化；此形式成為原發進行性(PP)MS。經歷單一臨床事件(臨床單一症候群或「CIS」)及在隨後依據McDonald's標準之核磁共振造影(MRI)掃描時展現病灶蔓延之病患亦視為復發MS(2)。

隨著全世界不可忽視變化之流行率，MS係青年人中慢性神經障礙之最常見原因(3、4)。Anderson等人估計在1990年代美國有約350,000例醫師診斷之MS病患(每100,000人口約140名)(5)。據估計，全世界有兩百五十萬個體受影響(6)。一般而言，全世界之MS流行率及發病率

已趨於不斷增加，但此趨勢之原因仍未完全明瞭(5)。

現有治療方法由以下組成：i)症狀治療，ii)藉由皮質類固醇對急性復發進行治療及iii)旨在改變疾病進程之治療。現時認可之療法致力於疾病之發炎性過程。其中大部分視為以免疫調節劑發揮作用，但其等作用機轉仍未完全闡明。亦對以習知療法失效之某些病患使用免疫抑制劑或細胞毒性劑。已核准數種藥劑及臨床上識別為治療RR-MS之有效藥物；包括BETASERON®、AVONEX®及REBIF®，其等係細胞介素干擾素 β (IFNB)之衍生物，其在MS中之作用機轉基本上歸結為其免疫調節作用，對抗前發炎性反應及誘導抑制物細胞(7)。用於治療MS之其他核准藥物包括米托蒽醌(Mitoxantrone)及那他珠單抗(Natalizumab)。

格拉替雷醋酸鹽

格拉替雷醋酸鹽(GA)係Copaxone®中之活性物質，Copaxone®係用於降低RRMS病患之復發頻率之市售產品。其在降低RR-MS之復發率及障礙累積中之有效性可媲美其他市售免疫調節治療(8、9、10)。格拉替雷醋酸鹽係由含有四種天然胺基酸之合成多肽之醋酸鹽組成：L-穀胺酸、L-丙胺酸、L-酪胺酸及L-賴胺酸。格拉替雷醋酸鹽之平均分子量係介於5,000與9,000道爾頓之間。在20 mg之日標準劑量下，GA基本上良好耐受，然而對該藥物之反應可變化。於各種臨床試驗中，GA降低RR-MS病患之復發率及障礙進展。GA之治療作用係由各臨床中心之核磁共振造影(MRI)發現所支持，然而仍未有對GA治療之反應之

有價值預測性生物標記。

GA之可能起始作用模式係與結合至MHC分子有關並因此與各種髓磷脂抗原競爭地呈獻給T細胞(12)。其作用模式之另一態樣係T輔助2(Th2)型細胞之潛在誘導，此類細胞據推測可移動至大腦及導致原位旁觀抑制。(13)已發現MS中之GA治療導致優勢Th2表現型對GA及交叉反應性髓磷脂抗原之反應而誘導GA特異性T細胞(13、14)。此外，GA特異性浸潤細胞表現抗炎症細胞介素(如IL-10)及與大腦衍生神經滋養因子(BDNF)一起之轉變生長因子- β (TGF- β)之能力估計與GA在EAE中之治療活性相關(15、16、17)。

GA之臨床經驗係由自己完成及進行中之臨床試驗及自後市場化經驗所獲得之資訊組成。臨床計劃包括在藉由GA 20 mg/日治療之RRMS個體中之三個雙盲、安慰劑對照研究(18、19、20)。觀察到復發次數較安慰劑顯著減少。於最大對照研究中，復發率自安慰劑下之1.98下降32%至GA 20 mg下之1.34。GA 20 mg亦被證明對RRMS相關MRI參數之超越安慰劑之有利作用。證明在9個月治療中對Gd-增強病灶之平均累積數量之顯著作用(在20 mg組中有11個病灶，相較而言，在安慰劑下有17個病灶)。

使用GA之臨床計劃亦包括在慢性-進行性MS個體中之一個雙盲研究(21)，在原發進行性病患中之一個雙盲安慰劑對照研究(22)，在CIS病患中之一個雙盲安慰劑對照研究(23)及許多開放標籤及憐憫用法研究，大部分在RRMS

中。GA之臨床使用已經廣泛被評論及公開在現有文獻中(24、25、26、27)。

美國專利案7,855,176揭示透過皮下注射0.5 ml含有溶解之20 mg格拉替雷醋酸鹽及20 mg甘露醇之醫藥水溶液將格拉替雷醋酸鹽投與受復發-緩解型多發性硬化影響之病患(34)。

美國專利申請公開案US 2011-0046065 A1揭示透過在七天時間內三次皮下注射治療有效劑量之格拉替雷醋酸鹽，每次皮下注射之間相隔至少一天，將格拉替雷醋酸鹽投與罹患復發-緩解型多發性硬化之病患(35)。

藥物基因組學

藥物基因組學係將基因變異性與對藥物之生理反應關聯之方法。藥物遺傳學係藥物基因組學之一分支及定義為「與藥物反應相關之DNA序列變異之研究」(ICH E15; <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129296.pdf>)。藥物遺傳學致力於與藥物代謝、藥物作用機轉、疾病類型及副作用相關之基因中之基因多型性。藥物遺傳學係個人化醫學之奠基石，其讓更多個體化藥物療法得以發展以獲得更有效及安全治療。

藥物遺傳學已成為許多藥物開發計劃之核心組分，用於解釋臨床試驗中在個體之間之藥物反應差異，解決意外出現之臨床問題，如不良事件，以判定臨床試驗之資格(預篩選)以使試驗產出最優化，建立藥物連接診斷測試以判定較可能或較不可能自治療獲益或有不良事件風險之病

患，在藥物標籤中提供資訊以指導醫師治療判斷，較佳理解新穎及現有藥物之作用機轉或代謝，及提供關於疾病機轉之較佳理解。

一般而言，藥物遺傳學分析係以兩種方法中之任一者實施：候選基因找尋技術，及整個基因組相關性找尋 (GWAS)。候選基因找尋技術係基於利用關於疾病、藥物作用模式、藥物之毒理學或代謝之知識偵測預選擇之候選基因之多型性。整個基因組相關性研究 (GWAS) 可在整個基因組範圍內偵測多於 1 M (一百萬) 種多型性。此方法係於相關基因未知時使用。用於 GWAS 之 DNA 陣列亦可類似於在候選基因方法中般進行逐個基因分析。

藥物遺傳學研究

在 MS 病患中進行各種藥物遺傳學研究。例如，Byun 等人之整個基因組相關性研究 (36) 致力於極端臨床表現型以使偵測干擾素- β 之反應者與非反應者之間之基因差異的能力最大化。多方面分析方法偵測數種 SNP 與治療反應之間之顯著相關性。反應者及非反應者對於位於許多基因中之 SNP 具有顯著不同的基因型頻率，包括磷脂醯肌醇蛋白聚糖 5、膠原型 XXV $\alpha 1$ 、透明質酸蛋白多糖連接蛋白、鈣蛋白酶抑制蛋白及神經 PAS 結構域蛋白 3。其他研究利用藥物遺傳學分析以特徵化 IFN 反應者及非反應者之基因體特性及基因表現特性。

其他藥物遺傳學研究分析與格拉替雷醋酸鹽反應相關之基因背景。例如，Fusco C 等人 (37) 評估 HLA 等位基因與

GA反應之間之可能關係(N=83 RRMS)。在MS病患中之DRB1*1501等位基因頻率較健康對照增大(10.8%對2.7%； $p=0.001$)。於DRB1*1501攜帶者中，反應率為81.8%，相較而言在DRB1*1501之非攜帶者為39.4%及在整個研究人口中為50%。Grossman等人(38)在來自兩個臨床試驗人口之DNA上偵測在共27個其他候選基因內之HLA-DRB1*1501及61種SNP之基因型。該研究顯示HLA-DRB1*1501與GA反應之間無相關性。該研究之結果揭示於以WO 2006/116602 (39)公開之國際申請案中。

藥物遺傳學係個人化醫學之奠基石，其讓更多個體化藥物療法得以發展以獲得更有效及安全治療。多發性硬化係具有臨床異質性之複雜疾病。於罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之病患中，判定治療成功可能性之能力將係改良病患之治療管理之重要工具。隨著用於MS及CIS之治療選擇增加，可判定誰將對療法適當及對GA特異反應之重要性已變得越來越顯著。

【發明內容】

本發明提供一種藉由包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體之方法，其包含下述步驟：

- i 判定個體於選自由以下組成之群之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型：rs1007328、rs10083547、rs10136012、rs10214633、rs10277267、rs1040194、rs1041897、rs10853605、rs10931091、rs10935015、

rs10935016 、 rs10935019 、 rs10950359 、 rs10950371 、
rs10988087 、 rs11009827 、 rs11009835 、 rs11081859 、
rs11599624 、 rs11617134 、 rs11618546 、 rs11694344 、
rs11709339 、 rs11719825 、 rs11761457 、 rs11907046 、
rs12055694 、 rs12256889 、 rs1229542 、 rs1229553 、
rs1229555 、 rs1229558 、 rs1229562 、 rs1229563 、
rs1229564 、 rs1229568 、 rs12340584 、 rs1234567 、
rs1234947 、 rs1237625 、 rs12488259 、 rs12494606 、
rs12496278 、 rs12524041 、 rs12529764 、 rs12532459 、
rs12540494 、 rs12593600 、 rs12633010 、 rs12637073 、
rs12639443 、 rs1264423 、 rs1282540 、 rs1282546 、
rs12968586 、 rs1299325 、 rs13021482 、 rs13042992 、
rs1320648 、 rs13238613 、 rs13245980 、 rs1415557 、
rs1538123 、 rs1573706 、 rs1591661 、 rs1611185 、
rs1683691 、 rs16999008 、 rs17007730 、 rs17087180 、
rs17104665 、 rs17104742 、 rs17134651 、 rs17575455 、
rs17588454 、 rs17666347 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs17807445 、 rs1886308 、 rs1892974 、 rs1941973 、
rs2033471 、 rs2088713 、 rs214526 、 rs2155262 、
rs2177073 、 rs2187495 、 rs2277431 、 rs2305623 、
rs2374730 、 rs2461319 、 rs2487889 、 rs2487896 、
rs2508806 、 rs2511064 、 rs2521643 、 rs2521644 、
rs2530121 、 rs2530123 、 rs2685484 、 rs2722396 、
rs2722398 、 rs28861531 、 rs2895215 、 rs2937395 、

rs3135391 、 rs35831078 、 rs3742228 、 rs401618 、
rs4148871 、 rs4255033 、 rs4281882 、 rs4289164 、
rs4306478 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs4369324 、
rs4435429 、 rs4445746 、 rs4466940 、 rs4468448 、
rs4483642 、 rs4565951 、 rs4578835 、 rs4634524 、
rs4799760 、 rs4809955 、 rs4811492 、 rs496486 、
rs552994 、 rs6015147 、 rs6025923 、 rs6025927 、
rs6091820 、 rs6097782 、 rs6097790 、 rs6097793 、
rs6097797 、 rs6097801 、 rs6123749 、 rs6543934 、
rs6558102 、 rs656975 、 rs657302 、 rs6584894 、
rs660075 、 rs6713772 、 rs6909321 、 rs6971202 、
rs702355 、 rs7080507 、 rs7086707 、 rs7093143 、
rs7178587 、 rs7180867 、 rs7232734 、 rs7238006 、
rs7244801 、 rs7317000 、 rs751370 、 rs752979 、
rs7619350 、 rs7633210 、 rs7714122 、 rs7789703 、
rs7803164 、 rs7806265 、 rs7916897 、 rs7955917 、
rs7963693 、 rs8099595 、 rs8118441 、 rs844602 、
rs844608 、 rs844610 、 rs844612 、 rs844626 、
rs860722 、 rs873216 、 rs884266 、 rs894857 、
rs913882 、 rs9315048 、 rs9332420 、 rs933863 、
rs933864 、 rs9378319 、 rs9378684 、 rs9392358 、
rs9405541 、 rs9405546 、 rs947603 、 rs948029 、
rs948032 、 rs949298 、 rs9508834 、 rs9944913 、
rs9952995 、 及 rs998051(下文稱為組1) ,

ii. 若基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，

AA，位於 rs10214633、rs10277267、rs10935015、rs10935019、rs10988087、rs11081859、rs11694344、rs12256889、rs12340584、rs12494606、rs1415557、rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、rs17588454、rs17807327、rs1892974、rs2088713、rs214526、rs2374730、rs4255033、rs4306478、rs4343256、rs4344916、rs4435429、rs4578835、rs4809955、rs496486、rs6015147、rs6097790、rs6584894、rs6713772、rs6909321、rs702355、rs7086707、rs7180867、rs7317000、rs844608、rs844610、rs933863、rs9392358、rs948029、或 rs9508834(下文稱為組2)，

AT，位於 rs12524041 或 rs7806265，

AG，位於 rs10277267、rs10950359、rs11599624、rs13245980、rs1415557、rs2521643、rs4255033、rs6584894、rs6909321、rs702355、或 rs844626，

AC，位於 rs12256889、rs1229542、rs214526、rs6097793、rs7086707、rs7180867、rs844608、或 rs844610，

TT，位於 rs1007328、rs10931091、rs11617134、rs11709339、rs11719825、rs11761457、rs1229553、rs1234567、rs1234947、rs12532459、rs12593600、

rs1264423 、 rs13042992 、 rs1320648 、 rs1538123 、
rs1591661 、 rs17134651 、 rs17666347 、 rs17771939 、
rs2461319 、 rs2508806 、 rs2722396 、 rs2722398 、
rs2895215 、 rs401618 、 rs4369324 、 rs4483642 、
rs4565951 、 rs4811492 、 rs552994 、 rs6025923 、
rs6025927 、 rs6097797 、 rs657302 、 rs7232734 、
rs751370 、 rs7633210 、 rs7714122 、 rs7803164 、
rs7806265 、 rs7916897 、 rs8118441 、 rs844612 、
rs9378319、或rs9952995(下文稱為組3)，

GT，位於rs12532459、rs2722398、rs4369324、或
rs7093143，

CT，位於rs10950371、rs11761457、rs1229562、
rs12529764、rs13021482、rs13238613、rs1538123、
rs1591661、rs1611185、rs17807445、rs1941973、
rs2461319、rs2685484、rs2895215、rs4634524、
rs4799760、rs6097797、rs7080507、rs7238006、
rs7789703、rs7803164、rs844612、或rs947603，

GG，位於rs10083547、rs10136012、rs10950359、
rs11599624、rs12055694、rs1229558、rs1237625、
rs12496278、rs12540494、rs12633010、rs12637073、
rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs1299325、
rs13245980、rs16999008、rs17104665、rs17104742、
rs2033471、rs2155262、rs2487889、rs2487896、
rs2511064、rs2521643、rs2530121、rs2530123、

rs28861531、rs3135391、rs4148871、rs4289164、
rs4445746、rs6097801、rs6543934、rs6558102、
rs656975、rs6971202、rs7093143、rs7244801、
rs752979、rs7619350、rs7955917、rs844626、
rs873216、rs894857、rs9315048、rs9332420、
rs933864、rs948032、rs949298、或rs998051(下文稱
為組4)，

CG，位於rs11618546或rs860722，或

CC，位於rs1041897、rs10853605、rs10935016、
rs10950371、rs11009827、rs11009835、rs11618546、
rs11907046、rs1229542、rs1229555、rs1229562、
rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12488259、
rs12639443、rs13021482、rs13238613、rs1573706、
rs1683691、rs17575455、rs17807445、rs2177073、
rs2187495、rs2277431、rs2521644、rs2685484、
rs2937395、rs4281882、rs4466940、rs4468448、
rs4634524、rs4799760、rs6091820、rs6097782、
rs6097793、rs6123749、rs660075、rs7080507、
rs7789703、rs7963693、rs8099595、rs844602、
rs860722、rs884266、rs913882、rs9378684、
rs9405541、rs9405546、rs947603、或rs9944913(下文
稱為組5)；及

- iii. 僅於該個體被鑑別為格拉替雷醋酸鹽之預測反應者
時，對該個體投與該包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接

受載劑之醫藥組合物。

本發明亦提供一種鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者之方法，該方法包含判定個體於選自由組1中之SNP組成之群之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型，

其中若基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，

AA，位於組2中之SNP中之一者，

AT，位於rs12524041或rs7806265，

AG，位於rs10277267、rs10950359、rs11599624、rs13245980、rs1415557、rs2521643、rs4255033、rs6584894、rs6909321、rs702355、或rs844626，

AC，位於rs12256889、rs1229542、rs214526、rs6097793、rs7086707、rs7180867、rs844608、或rs844610，

TT，位於組3中之SNP中之一者，

GT，位於rs12532459、rs2722398、rs4369324、或rs7093143，

CT，位於rs10950371、rs11761457、rs1229562、rs12529764、rs13021482、rs13238613、rs1538123、rs1591661、rs1611185、rs17807445、rs1941973、rs2461319、rs2685484、rs2895215、rs4634524、rs4799760、rs6097797、rs7080507、rs7238006、rs7789703、rs7803164、rs844612、或rs947603，

GG，位於組4中之SNP中之一者，

CG，位於rs11618546或rs860722，或

CC，位於組5中之SNP中之一者；及

其中若基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測非反應者，

AA，位於rs1040194、rs10935016、rs10950359、rs11009827、rs11599624、rs12055694、rs1229542、rs1229558、rs1237625、rs12488259、rs12540494、rs12637073、rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs13245980、rs16999008、rs17575455、rs2177073、rs2511064、rs2521643、rs4281882、rs4289164、rs4445746、rs4811492、rs6097793、rs6097801、rs6558102、rs7244801、rs7619350、rs7806265、rs7955917、rs844626、rs873216、rs894857、rs9332420、或rs948032(下文稱為組6)，

AG，位於rs1040194、rs10935015、rs10935019、rs10988087、rs11081859、rs12055694、rs1229558、rs12340584、rs1237625、rs12494606、rs12540494、rs12637073、rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs16999008、rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、rs17588454、rs2374730、rs2487889、rs2487896、rs2511064、rs3135391、rs3742228、rs4148871、rs4343256、rs4445746、rs4809955、rs6097801、rs6713772、rs7244801、rs7619350、rs7955917、rs894857、rs933863、rs9392358、或rs9508834，

AC，位於 rs10214633、rs10935016、rs11009827、rs12488259、rs2088713、rs2177073、rs4306478、rs496486、rs6097790、或 rs7317000，

TT，位於 rs10136012、rs1041897、rs10853605、rs10950371、rs11009835、rs11907046、rs1229555、rs1229562、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12639443、rs13238613、rs1573706、rs1683691、rs1892974、rs2187495、rs2277431、rs2521644、rs2530121、rs2530123、rs2685484、rs2937395、rs35831078、rs4466940、rs4468448、rs4634524、rs6091820、rs6097782、rs6543934、rs660075、rs7789703、rs8099595、rs884266、rs913882、rs9378684、rs9405541、rs9405546、rs947603、rs948029、或 rs9944913(下文稱為組7)，

GT，位於 rs11719825、rs13042992、rs1886308、rs2305623、或 rs998051，

CT，位於 rs1041897、rs10931091、rs11009835、rs11617134、rs11709339、rs1229553、rs1229555、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs1234567、rs1234947、rs12593600、rs12639443、rs1320648、rs1573706、rs1683691、rs17134651、rs17666347、rs2187495、rs2277431、rs2508806、rs2937395、rs35831078、rs4466940、rs4468448、rs4483642、rs4565951、rs552994、rs6091820、rs6097782、rs657302、rs660075、

rs7232734 、 rs7714122 、 rs8099595 、 rs9378319 、
rs9378684 、 rs9405541 、 rs9405546 、 rs9944913 、 或
rs9952995 ，

GG ， 位於 rs10277267 、 rs10935015 、 rs10935019 、 rs10988087 、
rs11081859 、 rs11618546 、 rs11719825 、 rs12340584 、
rs12494606 、 rs12532459 、 rs13042992 、 rs17007730 、
rs17087180 、 rs17588454 、 rs1886308 、 rs2305623 、
rs2722398 、 rs3742228 、 rs4255033 、 rs4343256 、
rs4369324 、 rs4435429 、 rs4578835 、 rs4809955 、
rs6123749 、 rs6584894 、 rs6713772 、 rs7916897 、
rs7963693 、 rs9392358 、 或 rs9508834(下文稱為組 8) ，

CG ， 位於 rs10083547 、 rs12496278 、 rs1299325 、 rs2155262 、
rs28861531 、 rs656975 、 rs7963693 、 或 rs933864 ， 或

CC ， 位於 rs1007328 、 rs10083547 、 rs10214633 、 rs10931091 、
rs11617134 、 rs11694344 、 rs11709339 、 rs11761457 、
rs12256889 、 rs1229553 、 rs1234567 、 rs1234947 、
rs12496278 、 rs12593600 、 rs1299325 、 rs1320648 、
rs1538123 、 rs1591661 、 rs1611185 、 rs17134651 、
rs17666347 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs1941973 、
rs214526 、 rs2461319 、 rs2508806 、 rs2722398 、
rs28861531 、 rs2895215 、 rs4306478 、 rs4344916 、
rs496486 、 rs552994 、 rs6015147 、 rs6025923 、
rs6025927 、 rs6097790 、 rs6097797 、 rs656975 、
rs657302 、 rs7178587 、 rs7232734 、 rs7238006 、

rs7317000 、 rs751370 、 rs7714122 、 rs7803164 、
rs844608 、 rs844610 、 rs844612 、 rs9378319 、 或
rs9952995(下文稱為組9)；

及藉此鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測
非反應者。

本發明亦提供一種治療罹患多發性硬化或與多發性硬化
相符之單臨床發作之人類個體之方法，包含下列步驟：

(i) 將治療量之包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接受載劑之
醫藥組合物投與該人類個體；

(ii) 藉由判定該人類個體於選自由組1中之SNP組成之群
之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型而鑑別該
個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，

其中若基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸
鹽之預測反應者，

AA，位於組2中之SNP中之一者，

AT，位於rs12524041或rs7806265，

AG，位於rs10277267、rs10950359、rs11599624、
rs13245980、rs1415557、rs2521643、rs4255033、
rs6584894、rs6909321、rs702355、或rs844626，

AC，位於rs12256889、rs1229542、rs214526、rs6097793、
rs7086707、rs7180867、rs844608、或rs844610，

TT，位於組3中之SNP中之一者，

GT，位於rs12532459、rs2722398、rs4369324、或
rs7093143，

CT，位於 rs10950371、rs11761457、rs1229562、rs12529764、rs13021482、rs13238613、rs1538123、rs1591661、rs1611185、rs17807445、rs1941973、rs2461319、rs2685484、rs2895215、rs4634524、rs4799760、rs6097797、rs7080507、rs7238006、rs7789703、rs7803164、rs844612、或 rs947603，

GG，位於組4中之SNP中之一者，

CG，位於 rs11618546 或 rs860722，或

CC，位於組5中之SNP中之一者；及

- (iii) 若鑑別該人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，則繼續投與該醫藥組合物，或若鑑別該人類個體並非格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，則修正該醫藥組合物對該人類個體之投與。

本發明亦提供一種套組，其用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者，該套組包含

- (i) 至少一種對選自由組1中之SNP組成之群之SNP特異之探針。

本發明亦提供一種套組，其用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者，該套組包含至少一對經設計以擴增DNA片段之PCR引子，該DNA片段包含選自由組1中之SNP組成之群之SNP。

本發明亦提供一種PCR擴增套組，其包含

- (i)至少一對經設計以擴增DNA片段之PCR引子，該DNA片段包含選自由組1中之SNP組成之群之SNP，及
- (ii)關於PCR引子用於擴增該DNA片段之說明。

本發明亦提供一種套組，其用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者，該套組包含用於實施選自由以下組成之群之方法之試劑：限制性片段長度多型性(RFLP)分析、定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配之化學裂解(CCM)、基因晶片及用於判定選自由組1中之SNP組成之群之至少一種SNP之類別之變性高性能液相層析(DHPLC)。

本發明亦提供一種套組，其用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者，該套組包含用於TaqMan Open Array試驗之試劑，該試驗係經設計用於判定選自由組1中之SNP組成之群之至少一種SNP之類別。

本發明亦提供一種探針，其用於鑑別選自由組1中之SNP組成之群之SNP之基因型。

【實施方式】

本發明提供一種藉由包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體之方法，其包含下述步驟：

- i. 鑑別該個體於選自由組1中之SNP組成之群之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型，

ii. 若基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，

AA，位於組2中之SNP中之一者，

AT，位於rs12524041或rs7806265，

AG，位於rs10277267、rs10950359、rs11599624、rs13245980、rs1415557、rs2521643、rs4255033、rs6584894、rs6909321、rs702355、或rs844626，

AC，位於rs12256889、rs1229542、rs214526、rs6097793、rs7086707、rs7180867、rs844608、或rs844610，

TT，位於組3中之SNP中之一者，

GT，位於rs12532459、rs2722398、rs4369324、或rs7093143，

CT，位於rs10950371、rs11761457、rs1229562、rs12529764、rs13021482、rs13238613、rs1538123、rs1591661、rs1611185、rs17807445、rs1941973、rs2461319、rs2685484、rs2895215、rs4634524、rs4799760、rs6097797、rs7080507、rs7238006、rs7789703、rs7803164、rs844612、或rs947603，

GG，位於組4中之SNP中之一者，

CG，位於rs11618546或rs860722，或

CC，位於組5中之SNP中之一者；及

iii. 僅於該個體被鑑別為格拉替雷醋酸鹽之預測反應者時，對該個體投與該包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接

受載劑之醫藥組合物。

於某些實施例中，將包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物投與人類個體係包含在七天時間內經由三次皮下注射該醫藥組合物，每次皮下注射之間間隔至少一天之方式投與至該人類個體。

於某些實施例中，該醫藥組合物係包含40 mg格拉替雷醋酸鹽之1 ml水溶液之單位劑量。

於某些實施例中，該醫藥組合物係包含20 mg格拉替雷醋酸鹽之1 ml水溶液之單位劑量。

於某些實施例中，該醫藥組合物係包含20 mg格拉替雷醋酸鹽之0.5 ml水溶液之單位劑量。

本發明亦提供一種鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者之方法，該方法包含鑑別該個體於選自由組1中之SNP組成之群之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型，

其中若基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，

AA，位於組2中之SNP中之一者，

AT，位於rs12524041或rs7806265，

AG，位於rs10277267、rs10950359、rs11599624、rs13245980、rs1415557、rs2521643、rs4255033、rs6584894、rs6909321、rs702355、或rs844626，

AC，位於rs12256889、rs1229542、rs214526、rs6097793、

rs7086707、rs7180867、rs844608、或rs844610，

TT，位於組3中之SNP中之一者，

GT，位於rs12532459、rs2722398、rs4369324、或rs7093143，

CT，位於rs10950371、rs11761457、rs1229562、rs12529764、

rs13021482、rs13238613、rs1538123、rs1591661、

rs1611185、rs17807445、rs1941973、rs2461319、

rs2685484、rs2895215、rs4634524、rs4799760、

rs6097797、rs7080507、rs7238006、rs7789703、

rs7803164、rs844612、或rs947603，

GG，位於組4中之SNP中之一者，

CG，位於rs11618546或rs860722，或

CC，位於組5中之SNP中之一者；及

其中若基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測非反應者，

AA，位於組6中之SNP中之一者，

AG，位於rs1040194、rs10935015、rs10935019、rs10988087、

rs11081859、rs12055694、rs1229558、rs12340584、

rs1237625、rs12494606、rs12540494、rs12637073、

rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs16999008、

rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、

rs17588454、rs2374730、rs2487889、rs2487896、

rs2511064、rs3135391、rs3742228、rs4148871、

rs4343256、rs4445746、rs4809955、rs6097801、

rs6713772、rs7244801、rs7619350、rs7955917、

rs894857、rs933863、rs9392358、或rs9508834，

AC，位於rs10214633、rs10935016、rs11009827、rs12488259、rs2088713、rs2177073、rs4306478、rs496486、rs6097790、或rs7317000，

TT，位於組7中之SNP中之一者，

GT，位於rs11719825、rs13042992、rs1886308、rs2305623、或rs998051，

CT，位於rs1041897、rs10931091、rs11009835、rs11617134、rs11709339、rs1229553、rs1229555、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs1234567、rs1234947、rs12593600、rs12639443、rs1320648、rs1573706、rs1683691、rs17134651、rs17666347、rs2187495、rs2277431、rs2508806、rs2937395、rs35831078、rs4466940、rs4468448、rs4483642、rs4565951、rs552994、rs6091820、rs6097782、rs657302、rs660075、rs7232734、rs7714122、rs8099595、rs9378319、rs9378684、rs9405541、rs9405546、rs9944913、或rs9952995，

GG，位於組8中之SNP中之一者，

CG，位於rs10083547、rs12496278、rs1299325、rs2155262、rs28861531、rs656975、rs7963693、或rs933864，或

CC，位於組9中之SNP中之一者；

及藉此鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者。

本發明亦提供一種治療罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體之方法，其包含下述步驟：

(i) 將治療量之包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物投與至該人類個體；

(ii) 藉由判定該個體於選自由組1中之SNP組成之群之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型而鑑別該人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中若基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，

AA，位於組2中之SNP中之一者，

AT，位於rs12524041或rs7806265，

AG，位於rs10277267、rs10950359、rs11599624、rs13245980、rs1415557、rs2521643、rs4255033、rs6584894、rs6909321、rs702355、或rs844626，

AC，位於rs12256889、rs1229542、rs214526、rs6097793、rs7086707、rs7180867、rs844608、或rs844610，

TT，位於組3中之SNP中之一者，

GT，位於rs12532459、rs2722398、rs4369324、或rs7093143，

CT，位於rs10950371、rs11761457、rs1229562、rs12529764、rs13021482、rs13238613、rs1538123、rs1591661、rs1611185、rs17807445、rs1941973、rs2461319、rs2685484、rs2895215、rs4634524、

rs4799760 、 rs6097797 、 rs7080507 、 rs7238006 、
rs7789703 、 rs7803164 、 rs844612 、 或 rs947603 ，

GG，位於組4中之SNP中之一者，

CG，位於rs11618546或rs860722，或

CC，位於組5中之SNP中之一者；及

- (iii) 若鑑別該人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，
則繼續投與該醫藥組合物，或若未鑑別為該人類個體
係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，則修正該醫藥組合
物對該人類個體之投與。

於某些實施例中，將治療量之包含格拉替雷醋酸鹽及醫
藥可接受載劑之醫藥組合物投與至人類個體係包含在七天
時間內三次皮下注射該醫藥組合物，每次皮下注射之間間
隔至少一天之方式投與至該人類個體。

於某些實施例中，該醫藥組合物係包含40 mg格拉替雷
醋酸鹽之1 ml水溶液之單位劑量。

於某些實施例中，該醫藥組合物係包含20 mg格拉替雷
醋酸鹽之1 ml水溶液之單位劑量。

於某些實施例中，該醫藥組合物係包含20 mg格拉替雷
醋酸鹽之0.5 ml水溶液之單位劑量。

於某些實施例中，若鑑別該人類個體係格拉替雷醋酸鹽
之預測反應者，則隨後將包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接
受載劑之醫藥組合物以單一療法方式投與至該人類個體。

於某些實施例中，若鑑別該人類個體係格拉替雷醋酸鹽
之預測反應者，則隨後將包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接

受載劑之醫藥組合物與至少一種其他多發性硬化藥物組合投與至該人類個體。

於某些實施例中，判定於選自由以下組成之群之一或多種單核苷酸多型性 (SNP) 之基因型：rs947603、rs1007328、rs1573706、rs2177073、rs2487896、rs2511064、rs2521644、rs3135391、rs4148871、rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4445746、rs6097801、rs9508834、rs9944913、rs10853605、rs10931091、rs10950359、rs10988087、rs11599624、rs11617134、rs12256889、rs12639443、rs13042992、rs13238613、rs17087180、rs17575455、rs17771939 及 rs17807327。

於某些實施例中，判定於選自由以下組成之群之一或多種單核苷酸多型性 (SNP) 之基因型：rs9508834、rs17807327、rs4344916、rs12639443、rs17087180 及 rs17771939。

於某些實施例中，判定於選自由以下組成之群之一或多種單核苷酸多型性 (SNP) 之基因型：rs4344916、rs12639443、rs17087180 及 rs17771939。

於某些實施例中，判定於 SNP rs4344916、rs12639443、rs17087180 及 rs17771939 之基因型。於其他實施例中，進一步判定位於 SNP rs9508834 或 rs17807327 之基因型。於其他實施例中，進一步判定於 SNP rs9508834 及 rs17807327 之基因型。

於某些實施例中，該方法包含判定該個體於該等SNP中之1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多者之基因型。

於某些實施例中，該方法包含判定該個體於該等SNP中之4、6、10、11、12或13者之基因型。

於某些實施例中，該方法包含判定該個體於該等SNP中之6或8者之基因型。

於某些實施例中，該方法包含判定該個體於6種SNP之基因型。

於某些實施例中，判定於SNP rs2521644、rs12256889、rs214526、rs17771939、rs496486、及rs949298之基因型。

於某些實施例中，對各SNP之各基因型指定一分數，目的係判定該人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該分數約係如表7a至7f所示。

於某些實施例中，判定於SNP rs2521644、rs12256889、rs214526、rs17771939、rs496486、及rs2511064之基因型。

於某些實施例中，對各SNP之各基因型指定一分數，目的係判定該人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該分數約係如表9a至9f所示。

於某些實施例中，對各SNP指定一相對重量，目的係判定該人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該相對重量基約如表10所示。

於某些實施例中，判定於SNP rs12256889、rs17771939、

rs2511064、及rs2521644之基因型。

於某些實施例中，對各SNP之各基因型指定一分數，目的係判定該人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該等分數約如表9a至9f所示。

於某些實施例中，對各SNP指定一相對重量，目的係判定該人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該相對重量約如表11所示。

於某些實施例中，判定於以下SNP之基因型：
rs11599624、rs12639443、rs13042992、rs13238613、
rs17087180、rs17771939, rs17807327、rs2487896、
rs3135391、rs4148871、rs4343256、rs4344916、及
rs9508834。

於某些實施例中，判定於以下SNP之基因型：
rs12256889、rs12639443、rs13238613、rs1573706、
rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、
rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4445746、及
rs9944913。

於某些實施例中，判定於以下SNP之基因型：
rs10988087、rs12639443、rs13042992、rs13238613、
rs1573706、rs17087180、rs17771939、rs17807327、
rs4148871、rs4344916、rs6097801、及rs9508834。

於某些實施例中，判定於以下SNP之基因型：
rs10988087、rs12256889、rs12639443、rs17087180、
rs17771939、rs2177073、rs2521644、rs4344916、

rs4369324、rs6097801、rs9508834、及rs9944913。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs10988087、rs11617134、rs12639443、rs13042992、
rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、
rs4148871、rs4344916、rs4445746、rs6097801、及
rs9508834。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs10988087、rs11617134、rs12639443、rs13042992、
rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、
rs2521644、rs4148871、rs4344916、rs4445746、及
rs6097801。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs10988087、rs12256889、rs12639443、rs17087180、
rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs4148871、
rs4344916、rs6097801、及rs9508834。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs1007328、rs11617134、rs12639443、rs13238613、
rs1573706、rs17087180、rs17771939、rs17807327、
rs4343256、rs4344916、rs9508834、及rs9944913。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs12639443、rs17087180、rs17771939、rs17807327、
rs2487896、rs4148871、rs4343256、rs4344916、
rs4369324、rs4445746、rs6097801、rs9508834、及
rs9944913。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs11617134、rs12639443、rs17087180、rs17771939、
rs17807327、rs2487896、rs3135391、rs4148871、
rs4344916、rs4369324、rs6097801、rs9508834、及
rs9944913。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs10988087、rs12639443、rs13238613、rs17087180、
rs17771939、rs2487896、rs4148871、rs4343256、
rs4344916、及 rs9508834。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs11617134、rs12256889、rs12639443、rs13042992、
rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2177073、
rs2487896、rs4343256、rs4344916、rs6097801、及
rs9508834。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs10950359、rs11617134、rs12639443、rs17087180、
rs17771939、rs2487896、rs2511064、rs3135391、
rs4148871、rs4343256、rs4344916、rs9508834、及
rs9944913。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs12256889、rs12639443、rs13042992、rs17087180、
rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs2521644、
rs4344916、及 rs6097801。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：

rs10950359 、 rs10988087 、 rs11599624 、 rs12256889 、
rs12639443 、 rs13042992 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs17807327 、 rs2521644 、 rs3135391 、 rs4344916 、 及
rs9508834 。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs1007328 、 rs10950359 、 rs12256889 、 rs12639443 、
rs13042992 、 rs1573706 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs17807327 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs947603 、 及
rs9508834 。

於某些實施例中，判定於以下 SNP 之基因型：
rs11599624 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs1573706 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2177073 、
rs2487896 、 rs4344916 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及
rs9944913 。

於某些實施例中，該方法進一步包含測量格拉替雷醋酸鹽療法之反應或非反應徵候之至少一個臨床變數。

於某些實施例中，該至少一個臨床變數係選自：個體年齡及 T1 大腦病灶體積。

於某些實施例中，該方法進一步包含測量人類個體血液中之生物標記之值。

於某些實施例中，該生物標記係選自由以下組成之群：
IL-10 濃度、IL-17 濃度、IL-18 濃度、TNF- α 濃度、大腦衍生神經營養因子濃度、凋亡蛋白 (caspase)-1 濃度、IL-10/IL-18 比、IL-10/IL-17 比、IL-2 濃度及 IFN- γ 濃度或其等

組合。

於某些實施例中，判定來自自己自個體獲得之含核酸樣品之基因型。

於某些實施例中，利用陣列判定基因型。

於某些實施例中，該陣列係選自由以下組成之群：基因陣列、基因晶片、DNA陣列、DNA微陣列、TaqMan Open Array陣列及微球陣列。

於某些實施例中，該陣列係TaqMan Open Array陣列。

於某些實施例中，判定基因型包含使用選自由以下組成之群之方法：限制性片段長度多型性(RFLP)分析、定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解(CCM)、變性高性能液相層析(DHPLC)、聚合酶鏈反應(PCR)及陣列，或其等組合。

於某些實施例中，利用至少一對PCR引子及至少一探針判定基因型。

於某些實施例中，藉由選自由以下組成之方法判定基因型：限制性片段長度多型性(RFLP)分析、定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解(CCM)、基因晶片及變性高性能液相層析(DHPLC)。

於某些實施例中，判定個體於該一或多種SNP之基因型係包含：

- (i) 自己自個體獲得之樣品獲得DNA；
- (ii) 視需要擴增該DNA；及
- (iii) 將該DNA或經擴增之DNA與包含複數個適合判定該一

或多個SNP之類別之探針的陣列接觸。

於某些實施例中，判定個體於該一或多種SNP之基因型係包含：

- (i) 自己自個體獲得之樣品獲得DNA；
- (ii) 視需要擴增該DNA；及
- (iii) 對該DNA或經擴增之DNA實施選自由以下組成之群之方法：限制性片段長度多型性(RFLP)分析、定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解(CCM)、基因晶片、變性高性能液相層析(DHPLC)及陣列，或其等組合，以判定該一或多種SNP之類別。

於某些實施例中，該陣列包含複數個適合判定該一或多種SNP之類別之探針。

於某些實施例中，該人類個體係未經藥物治療之病患。

於某些實施例中，該人類個體在先前已投與過格拉替雷醋酸鹽。

於某些實施例中，該人類個體在先前已投與過格拉替雷醋酸鹽以外之多發性硬化藥物。

於某些實施例中，個體於該一或多種SNP之基因型係藉由判定個體於與該一或多種SNP連鎖不平衡之SNP之基因型而間接獲得。

本發明亦提供一種套組，其用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者，該套組包含對選自由組1中之SNP組成之群之SNP特異之至少一探針。

本發明亦提供一種套組，其用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者，該套組包含至少一對經設計以擴增DNA片段之PCR引子，該DNA片段包含選自由組1中之SNP組成之群之SNP。

本發明亦提供一種PCR擴增套組，包含

- (i)至少一對經設計以擴增DNA片段之PCR引子，該DNA片段包含選自由組1中之SNP組成之群之SNP，及
- (ii)該等PCR引子用於擴增該DNA片段之說明。

本發明亦提供一種套組，其用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者，該套組包含用於實施選自由以下組成之方法之試劑：限制性片段長度多型性(RFLP)分析、定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解(CCM)、基因晶片及變性高性能液相層析(DHPLC)，用於判定選自由組1中之SNP組成之群之至少一種SNP之類別。

於某些實施例中，該套組包含

- (i)至少一對經設計以擴增DNA片段之PCR引子，該DNA片段包含選自由組1中之SNP組成之群之SNP，及
- (ii)對選自由組1中之SNP組成之群之SNP特異之至少一探針。

本發明亦提供一種套組，其用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋

酸鹽之預測反應者或預測非反應者，該套組包含用於 TaqMan Open Array陣列之試劑，該陣列係經設計用於判定選自由組1中之SNP組成之群之至少一種SNP之類別。

於某些實施例中，該套組進一步包含該套組用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者之說明。

於某些實施例中，該一或多種單核苷酸多型性(SNP)係選自由以下組成之群：rs947603、rs1007328、rs1573706、rs2177073、rs2487896、rs2511064、rs2521644、rs3135391、rs4148871、rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4445746、rs6097801、rs9508834、rs9944913、rs10853605、rs10931091、rs10950359、rs10988087、rs11599624、rs11617134、rs12256889、rs12639443、rs13042992、rs13238613、rs17087180、rs17575455、rs17771939及rs17807327。

於某些實施例中，該一或多種單核苷酸多型性(SNP)係選自由以下組成之群：rs9508834、rs17807327、rs4344916、rs12639443、rs17087180及rs17771939。

於某些實施例中，該一或多種單核苷酸多型性(SNP)係選自由以下組成之群：rs4344916、rs12639443、rs17087180及rs17771939。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs9508834、rs17807327、rs4344916、rs12639443、

rs17087180及rs17771939。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs4344916、rs12639443、rs17087180及rs17771939。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs2521644、rs12256889、rs214526、rs17771939、rs496486、及rs949298。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs2521644、rs12256889、rs214526、rs17771939、rs496486、及rs2511064。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs12256889、rs17771939、rs2511064、及rs2521644。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs11599624、rs12639443、rs13042992、rs13238613、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs3135391、rs4148871、rs4343256、rs4344916、及rs9508834。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs12256889、rs12639443、rs13238613、rs1573706、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4445746、及rs9944913。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs10988087、rs12639443、rs13042992、rs13238613、rs1573706、rs17087180、rs17771939、rs17807327、

rs4148871、rs4344916、rs6097801、及rs9508834。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs10988087、rs12256889、rs12639443、rs17087180、rs17771939、rs2177073、rs2521644、rs4344916、rs4369324、rs6097801、rs9508834、及rs9944913。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs10988087、rs11617134、rs12639443、rs13042992、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs4148871、rs4344916、rs4445746、rs6097801、及rs9508834。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs10988087、rs11617134、rs12639443、rs13042992、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs2521644、rs4148871、rs4344916、rs4445746、及rs6097801。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs10988087、rs12256889、rs12639443、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs4148871、rs4344916、rs6097801、及rs9508834。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs1007328、rs11617134、rs12639443、rs13238613、rs1573706、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs4343256、rs4344916、rs9508834、及rs9944913。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之

基因型：rs12639443、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs4148871、rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4445746、rs6097801、rs9508834、及rs9944913。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs11617134、rs12639443、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs3135391、rs4148871、rs4344916、rs4369324、rs6097801、rs9508834、及rs9944913。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs10988087、rs12639443、rs13238613、rs17087180、rs17771939、rs2487896、rs4148871、rs4343256、rs4344916、及rs9508834。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs11617134、rs12256889、rs12639443、rs13042992、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2177073、rs2487896、rs4343256、rs4344916、rs6097801、及rs9508834。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs10950359、rs11617134、rs12639443、rs17087180、rs17771939、rs2487896、rs2511064、rs3135391、rs4148871、rs4343256、rs4344916、rs9508834、及rs9944913。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之

基因型：rs12256889、rs12639443、rs13042992、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs2521644、rs4344916、及rs6097801。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs10950359、rs10988087、rs11599624、rs12256889、rs12639443、rs13042992、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2521644、rs3135391、rs4344916、及rs9508834。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs1007328、rs10950359、rs12256889、rs12639443、rs13042992、rs1573706、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs4343256、rs4344916、rs947603、及rs9508834。

於某些實施例中，該套組係經設計以判定於以下SNP之基因型：rs11599624、rs12256889、rs12639443、rs1573706、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2177073、rs2487896、rs4344916、rs6097801、rs9508834、及rs9944913。

於某些實施中，對各SNP之各基因型指定一分數，目的係判定人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該等分數約如表18a至18s及19a至19h所示。

於某些實施中，對各SNP指定一相對重量，目的係判定人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該相對重量約如表20至36之一者所示，其中所選擇之表對應判

定基因型時之SNP。

如本文中所使用，標記基因係指在染色體上具有已知位置之DNA序列。標記基因之類別之數種非限制性實例包括SNP(單核苷酸多型性)、STR(短串聯重複序列)及SFP(單特徵多型性)、VNTR(可變數目串聯重複序列)、微衛星多型性、插入及缺失。與本發明相關之標記基因係SNP。

如本文中所使用，SNP或「單核苷酸多型性」係指在基因體中個體間存在DNA鹼基差異之特殊位點。於某些實施例中，SNP位於基因之編碼區。於其他實施例中，SNP位於基因之非編碼區。於其他實施例中，SNP位於基因間區域。

可檢索出之關於與人類疾病有關之SNP或基因之資訊之資料庫之數個非限制性實例包括：NCBI資源，The SNP Consortium LTD，NCBI dbSNP資料庫，International HapMap Project，1000 Genomes Project，Glover Variation Brower，SNPStats，PharmGKB，GEN-SniP及SNPedia。

於某些實施例中，於本發明相關之SNP包括出列於表1至3或表16中之SNP中之一或多者。於某些實施例中，同時評價多種SNP，而於其他實施例中，分別評價SNP。於本文中SNP係利用根據NCBI dbSNP資料庫之rs鑑別碼數予以鑑別，該NCBI dbSNP資料庫可在<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>供公眾獲取。

於某些實施例中，與經發現與GA反應或非反應有關之SNP處於連鎖不平衡之SNP可用於獲得類似結果。

如本文中所使用，連鎖不平衡係指位於一位點處之SNP之非隨機相關性。用於測量連鎖不平衡之技術係為本技藝已知。當兩SNP一起遺傳時，則其等處於連鎖不平衡，其等所提供之資訊與特定含量有關。與包含於模型中之SNP連鎖不平衡之SNP可自諸如HapMap之資料庫或其他相關資料庫，自實驗室運行之實驗裝置或自電腦輔助電腦模擬實驗獲得。

判定個體於本文所指出(例如，如NCBI dbSNP rs鑑別碼所指出)之SNP之基因型可包含直接基因型定型，例如，藉由判定在SNP位點處之各等位基因之核苷酸之類別，及/或間接基因型定型，例如，藉由判定在一或多個位點處之各等位基因之類別，該一或多個位點與受關注SNP處於連鎖不平衡且容許以有效置信度推測在受關注SNP位點處之各等位基因之類別。

於某些情況中，間接基因型定型可包含判定在一或多個與受關注之SNP處於充分高度連鎖不平衡之位點處之各等位基因之類別以容許以至少85%，至少90%或至少99%判定性概率推測在受關注之SNP位點處之各等位基因之類別。

於某一SNP位置處之基因型(「於某一」SNP之基因型)可藉由對應於該SNP處之核苷酸之類別的單個字母表示，其中A表示腺嘌呤，T表示胸腺嘧啶，C表示胞嘧啶及G表示鳥嘌呤。位於單一SNP之兩個等位基因之類別可藉由A、T、C及G之兩個字母組合表示，其中兩個字母組合之

第一個字母表示一等位基因及第二個字母表示第二等位基因，及其中A表示腺嘌呤，T表示胸腺嘧啶，C表示胞嘧啶及G表示鳥嘌呤。因此，於某一SNP之兩等位基因基因型可表示為，例如，AA、AT、AG、AC、TT、TG、TC、GG、GC或CC。應理解，AT、AG、AC、TG、TC及GC分別等效於TA、GA、CA、GT、CT及CG。

本發明之SNP可用作在罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之個體中對GA反應之預測指示劑。本發明之態樣係關於判定SNP之存在，係透過獲得病患DNA樣品及對於在一或多個SNP，或特定SNP集合之病患樣品之基因型定型。應瞭解，可透過一般技術者已知之任何方式提取病患DNA樣品及可偵測該樣品中之SNP。已知技術之某些非限制性實例包括使用以下方法之偵測：限制性片段長度多型性(RFLP)分析；微陣列，包括但不限制於平面微陣列或微球陣列；基因陣列、PCR陣列，包括TaqMan Open Array陣列；定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解(CCM)及變性高性能液相層析(DHPLC)。

於某些實施例中，SNP係透過PCR擴增及定序包含該SNP之DNA區域而偵測。

於某些實施例中，SNP係透過在對SNP特異之探針的存在下之PCR擴增來偵測。

探針及其等用於偵測SNP之方法係為本技藝熟知且描述於例如 Barnes MR. Genetic Variation: Methods and Protocols 1st ed. New York: Humana Press, 2010及Komar,

AA. Single Nucleotide Polymorphisms: Methods and Protocols 2nd ed. York: Humana Press, 2009 中。

於某些實施例中，SNP係利用DNA微陣列(包括DNA晶片)偵測。用於偵測基因多型性、變化或突變(一般而言，基因變異)(如DNA序列中之SNP)之微陣列包含固體表面，一般係玻璃，其上沈積有大量與計劃研究之基因變異互補之基因序列(探針)。使用標準機器人印刷機將探針施用至該陣列，可獲得高密度個體探針特徵，例如，一般可達600個特徵/cm²或更大之探針密度。探針在陣列上之位置係藉由印刷裝置(機器人、噴墨印刷機、光微影遮罩等)準確控制及使探針在柵格中對齊。探針在陣列上之該組織有利於特異性探針-標靶相互作用之後續鑑別。

此外，常見但非必然地，將陣列特徵分為較小區組，亦呈柵格形，下文中稱為子陣列。子陣列一般包含32個獨立探針特徵，但各子陣列可包含較少(例如16)或較多(例如64或更多)特徵。

於某些實施例中，基因變異，如SNP之存在之偵測涉及雜交至特異識別在測試樣品所產生之DNA片段中之正常及突變等位基因之序列。一般而言，該片段已藉由，例如，使用聚合酶鏈反應(PCR)擴增及藉由例如螢光分子予以標記。可使用雷射以偵測晶片上之結合標記片段及藉此可將對於正常等位基因同種之個體與異種個體(於自體顯性條件下，稱此等個體為攜帶者)或與對於突變等位基因異種之彼等個體特異予以區分。

於某些實施例中，在微陣列或微球自身進行擴增反應及/或延長反應。就基於差示雜交之方法而言，有許多用於分析雜交數據以進行基因型定型之方法：增大雜交程度；比較與正常及突變等位基因互補之探針之雜交程度。降低雜交程度：可藉由降低與參考序列總體互補之寡核苷酸之雜交程度鑑別對照樣品與測試樣品之間之序列差異。於突變同種個體中產生近100%損失，而於異種個體中僅存在約50%損失。

於用於檢查兩條鏈長度上之「 n 」個核苷酸(「寡核苷酸」)之序列之所有鹼基之微陣列中，需要至少「 $2n$ 」個與前一寡核苷酸之所有序列(不包括在該核苷酸中者)重疊之寡核苷酸。一般而言，該等寡核苷酸之尺寸為約25個核苷酸。然而，應瞭解，該寡核苷酸可具有本技藝一般技術者理解為適宜之任何長度。

用於重建該序列之寡核苷酸之數量增加將減少因雜交程度波動而產生之誤差。然而，序列之準確變化無法利用此方法鑑別；於某些實施例中，將此方法與定序組合以鑑別突變。當在微陣列或微球自身進行擴增或延長時，以舉例方式提供三種方法：於微定序策略中，將突變特異性引子固定在載玻片上及在與螢光雙脫氧核苷酸進行延長反應後，藉由掃描儀擷取微陣列之影像。於引子延長策略中，設計兩寡核苷酸用於各別偵測野生型及突變序列。隨後藉由一螢光標記核苷酸進行延長反應及剩餘核苷酸未標記。於任一情況中，起始材料可為RNA樣品或經由

PCR擴增之DNA產物。於標籤(Tag)陣列策略中，於含有特異性引子之溶液中進行延長反應，該等特異性引子攜帶經決定之5'序列或「標籤」。使用具有與此等序列或「標籤」互補之寡核苷酸之微陣列可捕捉延長之所得產物。此方法之實例包括高密度微陣列「Flex-flex」(Affymetrix)。於Illumina 1M Duo BeadChip陣列(http://www.illumina.com/products/human1m_duo_dna_analysis_beadchip_kits.ilmn)中，SNP基因型係利用製造商之預設分組設定自螢光強度產生。

於本發明之某些態樣中，將包含來自表1至3或表16之SNP之預測模型用於預測對GA之反應。

於本發明之某些態樣中，預測模型包含1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多種SNP。

於本發明之某些態樣中，預測模型包含4、6、10、11、12、13或14種SNP。

於本發明之某些態樣中，預測模型包含某一特定SNP集合以構成該模型。

某些構成本發明模型之特定SNP集合示於表5、8及17中。

於本發明之某些態樣中，基於在包含於特定模型中之SNP之病患基因型，將預測模型(或「模型」)用於計算病患之反應概率 $p(\text{反應})$ 。

於本發明之某些態樣中，將具有高於特定閾值(「預測閾值」)之 $p(\text{反應})$ 之病患預測為GA之反應者，而具有低於

同一預測閾值之 $p(\text{反應})$ 之病患預測為GA非反應者。

於本發明之其他態樣中，將具有高於第一預測閾值(例如0.8)之 $p(\text{反應})$ 之病患預測為GA之反應者，而具有低於較第一閾值低之第二預測閾值(例如，0.2)之 $p(\text{反應})$ 之病患預測為GA非反應者。

於本發明之某些態樣中，將具有高於0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8或0.9之 $p(\text{反應})$ 之病患預測為反應者。

於本發明之某些態樣中，將具有低於0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8或0.9之 $p(\text{反應})$ 之病患預測為非反應者。

於本發明之特定態樣中，預測閾值係0.5，因而將具有高於0.5之反應概率 $p(\text{反應})$ 之病患預測為GA治療之反應者及將具有低於0.5之反應概率 $p(\text{反應})$ 之病患預測為GA治療之非反應者。

於本發明之另一態樣中，預測閾值係0.8，因而將具有高於0.8之反應概率 $p(\text{反應})$ 之病患預測為GA治療之反應者及將具有低於0.8之反應概率 $p(\text{反應})$ 之病患預測為GA治療之非反應者。

於本發明之某些態樣中，將 $p(\text{反應})$ 與預判定閾值比較以判斷是否以GA治療病患。

於本發明之特定態樣中，此比較係由病患及/或照護者(包括但不限制於保健提供人員及家庭成員)或藉由醫療或科學機構(包括但不限制於醫院、醫療研究院或實驗室)實

施。

於本發明之其他態樣中， $p(\text{反應})$ 係供病患及/或照護者(包括但不限制於保健提供人員及家庭成員)或藉由醫療或科學機構(包括但不限制於醫院、醫療研究院或實驗室)用於判定是否以GA治療病患而無需參考特定/預判定預測閾值。

於本發明之某些態樣中， $p(\text{反應})$ 計算包含使用套組。

於本發明之某些態樣中，套組之使用包含對病患之基因型定型。

於本發明之某些態樣中，套組之使用包含計算病患之 $p(\text{反應})$ 。

於本發明之特定態樣中，套組之使用包含指示使用者是否將病患基因預測為GA之反應者或非反應者。

於本發明之某些態樣中，臨床變數之測量與基因變數一起作為預測GA反應之預測模型之一部分。臨床變數之某些非限制性實例係病患之年齡(以歲計)、病患之性別、臨床表現及MRI參數。「臨床表現」包括但不限制於EDSS分數及復發率。「MRI參數」包括但不限制於T1增強病灶及/或T2增強病灶之體積及/或數量。於本發明之特定態樣中，所考量之臨床變數係於判斷適合病患之治療時測量或於醫師、研究者或參與判斷之其他專家認為合理之時間點測量。

基於來自表1至3或表16之至少一SNP、來自表1至3、5、8、16或17之SNP集合或來自表1至3、5、8、16或17之

SNP或SNP集合與上述一或多種臨床變數之組合的存在而對病患係GA之反應者或非反應者所作之鑑別可用於預測對GA之反應。

本發明之範圍亦包含套組及其等使用說明。

於本發明之某些實施例中，該等套組係診斷套組。

於本發明之某些實施例中，該等套組係PCR擴增套組。

於某些實施例中，本發明之套組係用於鑑別病患樣品中之一或多種SNP之套組。

於某些實施例中，套組可含有用於鑑別特異性基因位點之引子。

於某些實施例中，套組可含有用於雜交至特異性SNP之探針。

於某些實施例中，本發明之套組含有至少一對經設計以擴增DNA片段之PCR引子，該DNA片段包含本發明之SNP。

於某些實施例中，本發明之套組含有一組經設計以擴增構成本發明模型之一特定組SNP之PCR對。

於某些實施例中，本發明之套組含有對本發明之SNP特異之至少一探針。

於某些實施例中，本發明之套組含有一組對構成本發明模型之一特定組SNP特異之探針。

本發明之套組可包含用於進行以下試驗中之各者之試劑，該等試驗包括但不限制於限制性片段長短多型性(RFLP)分析、微陣列(包括但不限制於平面微陣列或微球

陣列)定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解及變性高性能液相層析(DHPLC)、包含該SNP之DNA區域之PCR擴增及定序。於本發明之某些態樣中，套組包含TaqMan Open Array或用於進行TaqMan Open Array陣列之試劑。

於本發明之某些態樣中，TaqMan Open Array係經設計用於對本發明之SNP基因型定型。於本發明之某些態樣中，TaqMan Open Array係經設計用於對構成本發明之模型之一特定組SNP之基因型定型。

本發明之套組可包含關於將該套組之內容物用於參與本文中所揭示之任何生物或化學機轉之描述。

套組可包含關於將套組組分單獨或與其他方法或組合物組合用於輔助篩選或診斷樣品及/或判定個體是否被預測為GA之反應者或非反應者之說明。

於某些實施例中，本發明之套組包含關於基於病患之特定SNP之基因型計算該病患之 p (反應)之說明。於某些實施例中，該說明包含預測閾值及如何比較所計得之 p (反應)與閾值以預測個體是否係GA之反應者或非反應者之說明或註釋。

多發性硬化之形式

MS有五種不同疾病階段及/或類型：

- 1) 良性多發性硬化；
- 2) 復發-緩解型多發性硬化(RRMS)；
- 3) 續發進行性多發性硬化(SPMS)；

- 4) 進行性復發型多發性硬化 (PPMS)；及
- 5) 原發進行性多發性硬化 (PPMS)。

良性多發性硬化係回溯診斷，其特徵在於惡化1至2次後完全恢復，無持續障礙及在首次發作後持續10至15年無疾病進展。然而，良性多發性硬化可進展為多發性硬化之其他形式。

罹患RRMS之病患經歷偶發性惡化或復發，及緩解期。軸突損失之病灶及證據在RRMS病患之MRI上可見或不可見。

SPMS可自RRMS演變而成。罹患SPMS之病患具有復發、在緩解期間恢復程度不斷減小、較RRMS病患具有較低緩解頻率及較明顯神經功能缺損。在SPMS病患之MRI上可見增大之心室，其係胼胝體、中線中心及脊髓萎縮之標記。

PPMS之特徵在於不斷增加之神經功能缺損穩定進展而非突然發作或緩解。大腦病灶、瀰漫性脊髓損傷及軸突損失之證據在PPMS病患之MRI上可見。PPMS具有急性惡化期，同時隨著神經功能缺損不斷增加而向前進展且無緩解。病灶在罹患PPMS之病患之MRI上可見(28)。

臨床單離症候群(CIS)係可與MS競爭之單一單症狀性發作，如神經炎、腦幹症狀及部分脊髓炎。經歷第二次臨床發作之CIS病患基本上視為罹患臨床確診多發性硬化(CDMS)。超過80%之具有CIS及MRI病灶之病患將發展為MS，而約20%具有自我限制過程(29、30)。經歷與MS相符

之單臨床發作之病患在發展為臨床確診多發性硬化之前可具有至少一個與多發性硬化相符之病灶。

多發性硬化可與以下病症一起存在：視神經炎、視力模糊、複視、非自主快速眼睛運動、失明、平衡喪失、震顫、共濟失調、眩暈、肢體笨拙、不協調、一或多個四肢無力、肌肉張力轉變、肌僵硬、痙攣、麻刺痛、感覺異常、灼燒感、肌肉痛、面痛、三叉神經痛、刺痛、灼刺痛、說話減慢、口齒不清、說話節奏變化、咽下困難、疲勞、膀胱問題(包括急尿、頻尿、排空不完全及失禁)、腸問題(包括便秘及腸失控)、陽痿、性喚起減弱、感覺損失、熱敏感、短時記憶喪失、集中力喪失或判斷或推理喪失。

多發性硬化之復發形式：

術語復發性MS包括：

- 1) RRMS病患；
- 2) 罹患SPMS及重疊復發之病患；及
- 3) 依據McDonald標準之後續MRI上顯示病灶蔓延之CIS病患。

如本文中所使用，多發性硬化之復發性形式包括：復發-緩解型多發性硬化(RRMS)，特徵在於不可預測之急性神經功能障礙發作(復發)，接著係可變恢復及臨床穩定期；

續發進行性MS(SPMS)，其中罹患RRMS之病患發展為持續惡化，存在或不存在重疊復發；及

原發進行性-復發多發性硬化(PPRMS)或進行性-復發型多發性硬化(PRMS)，此係非常見形式，其中由良性發展為進行性惡化之病患隨後亦可發展為復發。

Kurtzke擴展殘疾狀態量表(EDSS)

Kurtzke擴展殘疾狀態量表(EDSS)係一種量化多發性硬化中之殘疾之方法。EDSS代替在下括弧中用於歸類MS病患之先前殘疾狀態量表。EDSS量化八個功能系統(FS)中之失能及使神經病學家對此等失能中之各者指定一功能系統分數(FSS)。該功能系統係：錐體、小腦、腦幹、知覺系統、腸及膀胱、視力及大腦(根據 www.multiple-sclerosis.org/expandeddisabilitystatusscale)。

臨床復發：

臨床復發，於本文中亦可用作「復發」、「確認復發」或「臨床確診復發」，定義為出現一或多次新神經異常或再出現一或多次先前觀察到之神經異常。

此臨床狀態之變化應持續至少48小時及隨後立即接著至少30天之相對穩定或改良神經狀態。此標準與「復發評價」章節中所詳述之「至少24小時症狀持續時間」(31)之惡化臨床確診不同。

僅於個體症狀伴隨著觀察到之客觀神經變化，才將事件計為復發，該等客觀神經變化係由以下組成：

- a)EDSS分數至少增大0.5或七種FS中之兩或更多者之分數提高一個等級(32)；或
- b)FS中之一者之分數與前一次評價相差兩個等級。

個體不必經歷任何急性代謝變化，如發熱或其他醫學異常。腸/膀胱功能或認知功能變化不一定完全表現為EDSS或FS分數變化。

如本文中所使用，「格拉替雷醋酸鹽之預測反應者/基因預測反應者」係基於人類個體在本發明之SNP、SNP組或模型處之基因型預測為格拉替雷醋酸鹽之反應者之罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體。類似地，基於其基因型而預測為格拉替雷醋酸鹽治療之非反應者之個體或病患稱為「格拉替雷醋酸鹽之預測非反應者/基因預測非反應者」。

如本文中所使用，「多發性硬化藥」係用於治療臨床確診MS、CIS、神經退化或髓鞘脫失疾病之任何形式，或任何上述疾病之症狀之藥物或試劑。「多發性硬化藥」可包括但不限制於抗體、免疫抑制劑、消炎藥、免疫調節劑、細胞介素、細胞毒性劑及類固醇及可包括用於治療臨床確診MS、CIS或神經退化或髓鞘脫失疾病之任何形式之核准藥物、臨床試驗中之藥物或替代性治療。「多發性硬化藥」包括但不限制於干擾素及其衍生物(包括BETASERON®、AVONEX®及REBIF®)、米托蒽醌(Mitoxantrone)及那他珠單抗(Natalizumab)。用於治療其他免疫疾病，但用於MS或CIS病患中以治療MS或CIS之核准或試驗中之試劑亦定義為多發性硬化藥。

如本文中所使用，「未經藥物治療之病患」係未藉由以上段落中所定義之任何多發性硬化藥治療之個體。

格拉替雷醋酸鹽之投與可經口、經鼻、經肺、經腸外、經靜脈內、經關節內、經皮、經皮內、經皮下、局部、經肌肉內、經直腸、經鞘內、經口含或藉由灌食。

實驗細節

實例

在歸類為GA反應者或非反應者之病患中之DNA序列多型性之分析。

方法

個體：

在Teva FORTE臨床試驗中藉由每日20 mg GA或40 mg GA治療復發 - 緩解型多發性硬化病患(www.medicalnewstoday.com/articles/48863.php)。血液樣品係自簽署關於藥物基因研究之知情同意書之各個體抽取及如下文所描述般分析。

臨床復發概率及12個月治療後之MRI數據(T1及T2增強病灶)係用於判定病患為反應者或非反應者，參照兩種定義：如下文所描述之「廣義定義」或「狹義定義」。於第一分析中，將個體以二名法，參照下文定義為「廣義」之定義歸類為「反應者」(R)或「非反應者」(NR)。隨後利用狹義定義繼續進行進一步研究，排除一些先前歸類為反應者之一些病患及獲得小得多之樣本。此外，第三分析利用GA反應之連續測量，該反應係基於如下文所描述之病患臨床數據及MRI參數計算(「連續測量」)。

反應定義

「廣義定義」或「廣義表現型」：根據廣義定義，反應者定義為在治療組中，在12個月治療期期間無復發之病患，且在該12個月(12個月治療結束時)觀察不到T1增強病灶及新T2增強病灶。非反應者定義為在12個月治療期期間具有至少一次復發，且在12個月中具有多於一個新T2增強病灶之病患。

「狹義定義」或「狹義表現型」：依照狹義定義，反應者定義為，如「廣義」定義般，在治療組中，在12個月治療期期間不復發，且在12個月無T1增強病灶及無新T2增強病灶之病患。此外，在恢復時觀察不到T1增強病灶之病患及在實驗期間T2病灶之體積顯著增大(1000 mm^3)之個體不定義為反應者。非反應者之定義與「廣義」定義中相同。

「複合測量」、「複合表現型」或「連續測量」係基於臨床及MRI參數(12個月治療期間之復發率及12個月中之T1及T2增強病灶)計算。此測量係連續測量(相較於「反應者/非反應者」二名法測量而言)，用於尋求與GA R/NR有關之SNP之定量GWAS觀察。

復發評價

將臨床復發定義為出現一或多種新神經異常或再出現一或多次先前觀察到之神經異常。

此臨床狀態變化持續至少48小時及緊接著至少30天之相對穩定或改良神經狀態。用於該研究之標準不同於「至少24小時症狀持續時間」之惡化臨床定義(31)。由於「研究中」惡化定義需藉由客觀神經評價(參見下一段)支持，故

神經功能缺失應持續充分長時間以排除假惡化。

僅當個體之症狀伴隨著觀察到之客觀神經變化時，才將事件計為復發，客觀神經變化相當於：

- a) EDSS分數提高至少0.5或七種FS中之兩或更多者之分數提高一個等級(32)；或
- b) FS中之一者之分數與前一次評價相差兩個等級。

個體不經歷任何急性代謝變化，如發熱或其他醫學異常。腸/膀胱功能或認知功能之變化不完全表現為EDSS或FS分數之變化。

由檢查神經病學家執行之個體評價

第-1(篩選)、0(基準線)、3、6、9、12(雙盲期之結束)、18及24(終止/早期中斷)月時進行完全神經評估。

由治療神經病學家執行之復發判定

關於是否將某一神經變化視為確認復發之判斷係由治療醫師，基於檢查神經病學家所評估之EDSS/FS實際(未轉換)分數實施。

在治療醫師授意下進行跟蹤訪查以監視復發過程，然後在下一次計劃訪查時進行評估，但神經評估係由檢查神經病學家進行。

復發評價程序

指導個體致電其等研究點，告知在48小時內是否出現任何表示復發之症狀。

檢查神經病學家評價在症狀發作之7天之內之個體，條件係症狀時間 $\geq$ 48小時。治療神經病學家/醫師在發生任何表

示復發之症狀時評價個體。

在計劃或非計劃訪查期間發生預示復發之情況中，治療神經病學家/醫師讓個體拜訪檢查神經病學家/醫師。

分析

選擇用於GWAS之DNA晶片係Illumina 1M Duo BeadChip (http://www.illumina.com/products/human1m_duo_dna_analysis_beadchip_kits.ilmn)。所獲得之關於各樣品之標準化球強度數據係利用Illumina Genome Studio v1.0.2軟體分析，該軟體利用製造商預設分組設定自螢光強度產生SNP基因型(包括不同純合子及雜合子)。品質控制(QC)包括評價檢出率、核查(1)無檢出、(2)具有小於0.05之MAF及(3)具有小於0.9之基因型定型率之SNP。將不匹配此等標準之SNP自進一步分析排除。亦將來自具有>10%失配基因型定型之個體之數據自分析移除。進行另一品質控制步驟以基於Mendelian錯誤率排除個體及/或標記(PLINK; 56)1.04版)。丟棄具有大於10% Mendelian錯誤之SNP及具有大於5% Mendelian錯誤之家族。此外，標記顯示與哈溫平衡(Hardy-Weinberg Equilibrium)顯著偏離($HWE-p < 0.00001$)之SNP用於評價，然後將其等自進一步分析中排除。

已藉由PLINK軟體(<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>)進行GWAS分析，使用合適次例行程式以分析二名法或連續測量。未對多重測試校正結果。將來自三次分析之具有 10^{-4} 或更小之p值之SNP視為具有GA反應預測能力。就二名法測量(廣義及狹義定義)而言，若反應者中之基因型分

佈與非反應者顯著不同，則選擇標記。

預測建模

爲了找出區分治療之反應者(R)與非反應者(NR)之基因型特性，吾人對狹義定義下表現有效(例如， p -值= 10^{-4} 或更低)之SNP使用回溯逐步邏輯回歸程序。其他模型係基於組合最優化試探法產生。一旦建立模型池，則基於赤池資訊量標準(Akaike's Information Criterion)(AIC)之低值及模型中之低數目SNP選擇所選出之模型。在前一步驟中所選出之模型經由留一交叉校驗法(「Leave one out」 cross validation)，找尋在ROC曲線下之面積之高值。

特定病患之反應概率 p (反應)係依照針對各特定模型指出之表及方程式計算。

SNP藉由TaqMan open array陣列進一步基因型定型及評價FORTE人群及其他人群中之預測值。亦評價相同人群中某些預測模型。

結果

使用三種R/NR表現型之GWAS發現86個具有GA治療反應之預測值之SNP

如「方法」章節中所描述，將來自三次分析之具有 10^{-4} 或更低之 p 值之SNP視為具有GA反應預測能力。

當吾人基於廣義定義進行GWAS分析時，發現17個具有 10^{-4} 或更低之 p 值之SNP。此等SNP示於表1中。

進行第二分析，該分析包括參照狹義定義之反應者及非反應者。利用此定義，發現31個具有 10^{-4} 或更低之 p 值之

SNP。此等 SNP 示於表 2 中。

利用複合表現型進行該分析，發現在整個基因體 (GW) 上有效之 38 個具有 10^{-4} 或更低之 p 值之 SNP，結果示於表 3 中。

表1. 評註來自廣義表現型之GWAS之具有p值<或=1×10E-05之SNP。

已藉由Human 1M Illumina晶片對十七(17)個SNP之基因型定型及另外110個SNP係獨有地以經基因型定型之SNP予以標幟。在此110個經標幟之SNP中，11個係交叉出現在17個「標幟物」之表列中，最終獲得99個不存在於Human 1M晶片上之經標幟SNP。

SNP	等級	P	染色體	座標	最近基因	類型	基因距離	經標幟SNP	經標幟SNP r2	經標幟SNP P
rs17771939	1	3.05E-07	8	94259105	AC011118.2	基因間	99590			
rs6097801	2	9.87E-07	20	52767434	CYP24A1	下游	2554			
rs6097797	3	1.60E-06	20	52763331	CYP24A1	基因間	6657			
								rs4811492	1	-
								rs1886308	1	-
								rs6097782	1	-
								rs6091820	1	-
								rs11907046	1	-
								rs16999008	1	-
								rs873216	1	-
								rs6097790	1	-
								rs6097793	1	-
								rs4809955	1	1.83E-06
								rs8118441	1	-
								rs6097801	1	9.87E-07
rs4809955	4	1.83E-06	20	52765349	CYP24A1	下游	4639			
rs1229553	5	2.53E-06	7	97432533	ASNS	基因間	48907			
								rs1234567	1	-
								rs1229568	1	3.76E-06
								rs1234947	1	-
								rs1237625	1	-
								rs1229564	1	3.76E-06
								rs1229563	1	-

SNP	等級	P	染色體	座標	最近基因	類型	基因距離	經標機SNP	經標機SNP r ²	經標機SNP P
								rs1229562	1	-
								rs1229559	1	-
								rs1229558	1	-
								rs1229557	1	-
								rs1229555	1	-
								rs2530123	0.93	-
								rs2530121	0.93	-
rs1229542	6	3.76E-06	7	97422926	TAC1	基因間	53048			
rs1229568	7	3.76E-06	7	97425721	ASNS	基因間	55719			
								rs1234567	1	-
								rs1234947	1	-
								rs1237625	1	-
								rs1229564	1	3.76E-06
								rs1229563	1	-
								rs1229562	1	-
								rs1229559	1	-
								rs1229558	1	-
								rs1229557	1	-
								rs1229555	1	-
								rs1229553	1	2.53E-06
								rs2530123	0.93	-
								rs2530121	0.93	-
rs1229564	8	3.76E-06	7	97428673	ASNS	基因間	52767			
								rs1234567	1	-
								rs1229568	1	3.76E-06
								rs1234947	1	-
								rs1237625	1	-
								rs1229563	1	-
								rs1229562	1	-
								rs1229559	1	-
								rs1229558	1	-
								rs1229557	1	-
								rs1229555	1	-
								rs1229553	1	2.53E-06
								rs2530123	0.93	-

SNP	等級	P	染色體	座標	最近基因	類型	基因距離	經標SNP	經標SNP r2	經標SNP P
rs4344916	9	3.84E-06	2	35597319	AC083939.1	基因間	-99352	rs2530121	0.93	-
								rs4670454	0.84	-
								rs1439859	0.88	0.0008
								rs7570329	0.88	-
								rs1439850	0.88	-
								rs10208122	0.88	-
								rs7587522	0.88	-
								rs4670460	0.88	-
								rs12477791	0.88	-
								rs17327405	0.88	0.004
								rs7419474	0.88	-
								rs2371748	0.88	-
								rs11124426	0.88	-
								rs7608244	0.88	-
								rs13424077	0.92	2.33E-05
								rs13398774	0.96	-
								rs13429141	0.88	-
								rs4233912	0.92	-
								rs10168563	0.92	-
								rs4643516	0.88	-
								rs7579183	0.88	0.0002
								rs10174888	0.92	-
								rs10184819	0.88	-
								rs4371344	0.88	0.0004
								rs10195590	0.88	-
								rs7584849	0.88	-
								rs6543931	0.87	0.0015
								rs4533454	0.92	-
								rs7603696	0.92	0.0003
								rs7584898	0.96	-
								rs11680546	0.96	-
								rs6739671	0.96	-
								rs9332420	0.96	1.13E-05
								rs7556865	0.96	-

SNP	等級	P	染色體	座標	最近基因	類型	基因距離	經標SNP	經標SNP r ²	經標SNP P
								rs7599336	0.96	-
								rs13021482	0.96	1.48E-05
								rs6726189	0.96	-
								rs6741426	0.96	-
								rs11674793	0.96	-
								rs7560990	0.96	-
								rs6543934	0.96	1.48E-05
								rs11694344	0.96	1.82E-05
								rs6543935	0.96	-
								rs4578835	1	-
								rs4281882	1	-
								rs4289164	1	6.43E-06
								rs4435429	1	-
								rs11124430	0.88	0.0005
rs2487896	10	5.51E-06	10	100802380	HPSE2	INTRONIC	0	rs2487889	0.93	2.86E-05
rs5908518	11	6.09E-06	X	142128422	SPANXXN4	基因間	5934			
rs4289164	12	6.43E-06	2	35594631	AC083939.1	基因間	-102040			
								rs4670454	0.84	-
								rs1439859	0.88	0.0008
								rs7570329	0.88	-
								rs1439850	0.88	-
								rs10208122	0.88	-
								rs7587522	0.88	-
								rs4670460	0.88	-
								rs12477791	0.88	-
								rs17327405	0.88	0.004
								rs7419474	0.88	-
								rs2371748	0.88	-
								rs11124426	0.88	-
								rs7608244	0.88	-
								rs13424077	0.92	2.33E-05
								rs13398774	0.96	-
								rs13429141	0.88	-
								rs4233912	0.92	-

SNP	等級	P	染色體	座標	最近基因	類型	基因距離	經標幟SNP	經標幟 SNP r2	經標幟 SNP P
								rs10168563	0.92	-
								rs4643516	0.88	-
								rs7579183	0.88	0.0002
								rs10174888	0.92	-
								rs10184819	0.88	-
								rs4371344	0.88	0.0004
								rs10195590	0.88	-
								rs7584849	0.88	-
								rs6543931	0.87	0.0015
								rs4533454	0.92	-
								rs7603696	0.92	0.0003
								rs7584898	0.96	-
								rs11680546	0.96	-
								rs6739671	0.96	-
								rs9332420	0.96	1.13E-05
								rs7556865	0.96	-
								rs7599336	0.96	-
								rs13021482	0.96	1.48E-05
								rs6726189	0.96	-
								rs6741426	0.96	-
								rs11674793	0.96	-
								rs7560990	0.96	-
								rs6543934	0.96	1.48E-05
								rs11694344	0.96	1.82E-05
								rs6543935	0.96	-
								rs4578835	1	-
								rs4281882	1	-
								rs4344916	1	3.84E-06
								rs4435429	1	-
								rs11124430	0.88	0.0005
rs9405541	13	6.55E-06	6	2052811	GMDS	INTRONIC	0			
								rs9392358	1	-
								rs9378319	1	-
								rs12055694	1	6.55E-06
								rs17134651	1	-

SNP	等級	P	染色體	座標	最近基因	類型	基因距離	經標SNP	經標SNP r2	經標SNP P
rs12055694	14	6.55E-06	6	2072157	GMDS	INTRONIC	0	rs9405546 rs9378684	1 1	- -
								rs9405541 rs9392358 rs9378319 rs17134651 rs9405546 rs9378684	1 1 1 1 1 1	6.55E-06 - - - - -
rs11009827	15	7.76E-06	10	19710332	C10orf112	INTRONIC	0	rs11009812 rs11009826 rs7912880 rs11009835 rs11009843	1 1 0.82 1 1	- - - 7.76E-06 -
rs11009835	16	7.76E-06	10	19712714	C10orf112	INTRONIC	0	rs11009812 rs11009826 rs11009827 rs7912880 rs11009843 rs10508584	1 1 1 0.86 1 0.8	- - 7.76E-06 - - -
rs12637073	17	9.79E-06	3	132183561	DNAJC13	INTRONIC	0	rs12639443 rs11709339 rs12633010 rs10935015 rs12496278 rs10935016 rs7619350 rs7633210 rs12494606 rs12488259 rs10935019 rs2088713	1 1 1 1 1 1 1 0.93 0.93 0.86 0.93 0.93	- - - - - - 1.53E-05 - 4.90E-05 4.90E-05 4.90E-05 4.90E-05

SNP	等級	P	染色體	座標	最近基因	類型	基因距離	經標純SNP	經標純 SNP r2	經標純 SNP P
								rs11719825	0.93	4.90E-05
								rs10804610	0.93	0.0008
								rs6779298	0.86	0.0008
								rs2305623	0.93	0.0002
								rs11719902	0.93	0.0002
								rs10935023	0.93	0.0001
								rs12491543	0.93	-
								rs10512873	0.93	-
								rs2168435	0.93	0.0006

表 2. 評註來自狹義表現型之GWAS之具有p值<或=5×10E-05之SNP。

已藉由Human1M Illumina晶片對三十一(31)個SNP之基因型定型及另外82個SNP係獨有地以經基因型定型之SNP予以標幟。於此82個經標幟之SNP中，6個交叉出現於31個「標幟物」之表列中，最終獲得76個不存在於Human 1M晶片上之經標幟SNP。

SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標幟SNP	經標幟SNP_r2	經標幟SNP_P
rs10277267	1	4.03E-06	7	1809120	基因間	AC074389.1	-7016	rs2222813	0.91	-
rs10950359	2	4.89E-06	7	1800967	內含子	AC074389.1	0			
rs2521644	3	6.48E-06	7	24427969	基因間	NPY	96485	rs6971202	0.87	-
								rs2722398	0.83	-
								rs2521643	0.84	-
								rs2722396	0.88	0.0016
rs35603463	4	9.28E-06	6	32531745	上游	AL713966.2	-3946			
rs13245980	5	9.64E-06	7	1813198	基因間	AC074389.1	-11094			
rs10270654	6	9.64E-06	7	1815851	基因間	AC074389.1	-13747			
								rs4634524	1	-
								rs4255033	1	-
								rs12532459	1	-
								rs12540494	1	-
								rs13231999	1	-
								rs10280601	1	-
								rs13245980	1	9.64E-06
								rs10235174	1	-
								rs10238227	1	-
								rs10225815	1	-
								rs10228960	1	-
								rs6955820	1	-

SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標幟SNP	經標幟 SNP r2	經標幟 SNP P
								rs10950368	1	-
								rs10270415	1	-
								rs10270538	1	-
								rs12539381	1	-
								rs10271168	1	-
								rs4436012	1	-
								rs10259574	1	-
								rs10259592	1	-
								rs10259699	1	-
								rs10275253	1	-
								rs10278438	1	-
								rs1881858	0.87	-
								rs11766215	0.85	-
								rs10950371	0.86	1.95E-05
rs1538123	7	1.48E-05	10	110513959	在非編碼基因內	RP11-655H13.2	0			
								rs7080507	0.95	6.97E-05
								rs1591661	0.95	-
								rs2685484	0.95	-
								rs2461319	0.86	-
rs4369324	8	1.48E-05	10	110530574	在非編碼基因內	RP11-655H13.2	0			
								rs7080507	0.95	6.97E-05
								rs1591661	0.95	-
								rs2685484	0.95	-
								rs2461319	0.86	-
rs2895215	9	1.81E-05	7	1837636	基因間	MAD1L1	17747			
rs10950371	10	1.95E-05	7	1825304	基因間	AC074389.1	-23200			
rs7916897	11	2.39E-05	10	9061104	基因間	RP11-428L9.2	45673			
								rs1031161	0.96	-
rs17807445	12	2.54E-05	6	80804273	基因間	BCKDHB	-12091			
								rs12524041	0.87	-
								rs12529764	0.87	0.0002
								rs17807327	1	-
rs17771939	13	2.62E-05	8	94259105	基因間	AC011118.2	99590			
rs6584894	14	2.90E-05	10	110518607	在非編碼基因內	RP11-655H13.2	0			



SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標機SNP	經標機SNP r2	經標機SNP P
rs496486	15	3.18E-05	3	107225936	基因間	BBX	-15847	rs1282534	1	-
								rs1282540	1	7.04E-05
								rs1299325	1	-
								rs1040194	1	-
								rs1282546	0.91	-
								rs552994	1	-
								rs657302	1	-
								rs577189	1	-
								rs660075	1	7.04E-05
								rs656975	1	-
								rs860722	1	-
								rs618213	1	-
								rs565614	0.85	-
								rs2937395	1	-
rs949298	16	3.29E-05	11	120608085	內含子	GRIK4	0			
rs948032	17	3.29E-05	11	120608661	內含子	GRIK4	0			
								rs1320648	1	-
								rs752979	1	-
rs7803164	18	3.41E-05	7	1829835	基因間	MAD1L1	25548	rs1881858	0.82	-
								rs11766215	0.85	-
								rs10950371	0.9	1.95E-05
								rs13238613	0.95	-
								rs11761457	0.86	-
								rs7789703	0.86	9.91E-05
								rs7806265	0.95	-
								rs2895215	0.86	1.81E-05
rs7093143	19	3.65E-05	10	110478002	在非編碼基因內	RP11-655H13.2	0	rs7080507	0.95	6.97E-05
								rs1591661	0.95	-
								rs2685484	0.95	-
								rs2461319	0.9	-
rs1415557	20	3.65E-05	10	110504802	在非編碼基因內	RP11-655H13.2	0			

SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標SNP	經標SNP r2	經標SNP P
								rs7080507	0.95	6.97E-05
								rs1591661	0.95	-
								rs2685484	0.95	-
								rs2461319	0.86	-
rs7086707	21	3.65E-05	10	110573667	在非編碼基因內	RP11-655H13.2	0			
rs1007328	22	3.71E-05	15	96703373	基因間	AC012409.1	108628			
rs12256889	23	4.34E-05	10	94827183	內含子	CYP26C1	0			
rs214526	24	4.35E-05	6	18248916	內含子	DEK	0			
rs9315048	25	4.38E-05	13	31327840	內含子	ALOX5AP	0			
								rs4468448	0.95	0.0014
								rs12019512	0.9	0.0002
								rs4466940	0.9	-
								rs4445746	1	4.38E-05
rs4445746	26	4.38E-05	13	31341435	下游	RP11-469L23.2	-35908			
								rs9315048	1	4.38E-05
								rs4468448	0.95	0.0014
								rs12019512	0.9	0.0002
								rs4466940	0.9	-
rs11599624	27	4.64E-05	10	110606763	上游	RP11-655H13.1	-1181			
rs2155262	28	4.65E-05	11	120610692	內含子	GRUK4	0			
								rs2852230	1	-
								rs949298	1	3.29E-05
								rs752979	0.81	-
								rs751370	0.83	-
								rs751369	0.87	-
								rs2187495	1	-
								rs2511064	1	-
								rs2508806	1	-
								rs1892974	1	-
								rs948029	1	-
rs10056549	29	4.73E-05	5	114329175	基因間	RP11-438C19.2	-37795			
rs844626	30	4.85E-05	6	147898558	在非編碼基因內	AL034350.1	0			
								rs844612	1	-
								rs844610	1	0.0002



SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標SNP	經標SNP r2	經標SNP P
								rs844609	1	-
								rs844608	1	-
								rs702355	1	-
								rs844603	1	-
								rs844602	1	-
rs947603	31	4.87E-05	10	95249605	基因間	CEP55	-6764			

表3. 評註來自複合表現型之GWAS之具有p值<或=5×10E-05之SNP。

已藉由Human1M Illumina晶片對三十八(38)個SNP之基因型定型及另外89個SNP係獨有地以經基因型定型之SNP予以標幟。於此89個經標幟之SNP中，20個交叉出現於38個「標幟物」之表列中，最終獲得69個不存在於Human 1M晶片上之經標幟SNP。

SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標幟SNP	經標幟SNP_r2	經標幟SNP_P
rs11617134	1	2.29E-08	13	30590793	基因間	RP11-629E24.2	5365	rs35831078	0.82	-
								rs35831078	0.82	-
								rs17588454	0.82	3.92E-08
								rs17588454	0.82	3.92E-08
								rs7317000	1	-
								rs7317000	1	-
rs17588454	2	3.92E-08	13	30580656	基因間	RP11-629E24.2	15502	rs35831078	1	-
								rs7317000	0.83	-
								rs11617134	0.82	2.29E-08
rs9944913	3	1.41E-07	18	31926438	基因間	NOLA	-122923	rs7238006	1	-
								rs17666347	1	0.0004
rs2177073	4	1.84E-07	18	32054724	基因間	DTNA	-18530			
rs913882	5	6.90E-07	20	56521654	基因間	RP13-379L11.2	10528			
								rs6025914	0.95	-
								rs6025917	0.94	-
								rs12480795	0.95	-
								rs6015147	1	-
								rs6025921	0.95	-
								rs6025923	1	-
								rs884266	0.95	1.60E-06

SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標幟SNP	經標幟 SNP r2	經標幟 SNP P
								rs884265	1	-
								rs6123749	1	-
								rs6123750	1	-
								rs6025924	1	-
								rs6025926	1	-
								rs6025927	1	1.35E-06
rs10136012	6	1.29E-06	14	93505960	內含子	ITPK1	0			
rs6025927	7	1.35E-06	20	56523799	基因間	RP13-379L11.2	8383			
								rs6025914	0.96	-
								rs6025917	0.95	-
								rs12480795	1	-
								rs6015147	1	-
								rs6025921	0.83	-
								rs6025923	1	-
								rs884266	0.96	1.60E-06
								rs884265	0.96	-
								rs913882	1	6.90E-07
								rs6123749	1	-
								rs6123750	1	-
								rs6025924	1	-
								rs6025926	1	-
rs884266	8	1.60E-06	20	56520904	基因間	RP13-379L11.2	11278			
								rs6025914	0.92	-
								rs6025917	0.91	-
								rs12480795	0.92	-
								rs6015147	0.96	-
								rs6025921	0.8	-
								rs6025923	0.96	-
								rs884265	0.92	-
								rs913882	0.95	6.90E-07
								rs6123749	0.96	-
								rs6123750	0.96	-
								rs6025924	0.96	-
								rs6025926	0.96	-
								rs6025927	0.96	1.35E-06

SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標幟SNP	經標幟 SNP r2	經標幟 SNP P
rs9405541	9	2.38E-06	6	2052811	內含子	GMD5	0			
								rs9392358	1	-
								rs9378319	1	-
								rs12055694	1	2.77E-06
								rs17134651	1	-
								rs9405546	1	-
								rs9378684	1	-
rs869106	10	2.38E-06	9	2421273	下游	RP11-125B21.2	1429			
								rs7033436	1	-
								rs7042088	0.93	-
								rs16906059	1	-
								rs869105	0.92	-
								rs9696012	0.83	-
rs12055694	11	2.77E-06	6	2072157	內含子	GMD5	0			
								rs9405541	1	2.38E-06
								rs9392358	1	-
								rs9378319	1	-
								rs17134651	1	-
								rs9405546	1	-
								rs9378684	1	-
rs28861531	12	3.22E-06	Y	1324728	基因間	N/A	-9			
rs10988087	13	3.35E-06	9	131443671	上游	SET	-2032			
rs11618546	14	3.50E-06	13	58874752	基因間	RP11-538C21.1	67501			
rs894857	15	3.55E-06	1	211901341	上游	RP11-122M14.3	-2597			
rs12340584	16	4.00E-06	9	14210653	內含子	NFIB	0			
rs6682365	17	4.01E-06	1	233718651	基因間	KCNKI	-31099			
								rs11800854	1	-
rs1573706	18	4.04E-06	20	40921149	內含子	PTPRT	0			
rs12968586	19	4.59E-06	18	31909968	基因間	NOLA	-106453			
								rs7232734	1	-
								rs8099595	1	-
								rs9952995	0.83	-
								rs7244801	1	-
rs11081859	20	4.73E-06	18	31926289	基因間	NOLA	-122774			

SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標識SNP	經標識 SNP r2	經標識 SNP P
rs17104742	21	4.86E-06	5	145895558	非同義編碼	GPR151	0	rs4799760	0.92	-
								rs17104665	1	-
								rs998051	1	6.83E-06
								rs2033471	1	-
								rs1802027	1	6.79E-06
rs10214633	22	5.54E-06	6	147989996	在非編碼基因內	RP11-307P5.1	0			
rs1041897	23	5.62E-06	20	46561222	基因間	RP11-347D21.1	-18321			
rs7955917	24	5.82E-06	12	128860496	基因間	AC023595.1	-22481			
								rs1905942	0.83	0.0064
								rs1112925	0.83	0.0076
								rs7963693	1	-
								rs1683691	1	-
								rs1713615	1	-
								rs1713618	0.91	-
								rs7979791	0.9	-
								rs4882750	0.81	-
								rs4882751	0.92	-
rs6713772	25	5.95E-06	2	123216847	基因間	N/A	-9			
								rs10864878	0.93	-
								rs17007730	1	7.89E-06
								rs10207898	1	-
								rs11687082	1	-
								rs13412899	1	-
								rs10170186	1	-
								rs10170543	0.93	-
								rs6742690	1	-
								rs13419434	1	-
								rs11674429	1	-
rs17575455	26	6.00E-06	2	76624220	基因間	AC078940.2	47985			
								rs17575434	0.92	0.0003
rs1802027	27	6.79E-06	5	145890228	3'引導末端	TCERG1	0			
								rs17104665	1	-
								rs998051	1	6.83E-06

SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標機SNP	經標機SNP r2	經標機SNP P
								rs2033471	1	-
								rs17104742	1	4.86E-06
rs998051	28	6.83E-06	5	145875259	內含子	TCERG1	0			
								rs17104665	1	-
								rs2033471	1	-
								rs1802027	1	6.79E-06
								rs17104742	1	4.86E-06
rs7714122	29	6.87E-06	5	96255017	3'引導末端	ERAP2	0			
								rs17087180	1	-
rs3742228	30	7.00E-06	13	113459221	內含子	ATP11A	0			
rs4483642	31	7.19E-06	12	108308740	基因間	ASCL4	138319			
								rs2374730	0.91	-
								rs4565951	1	-
								rs933863	1	-
								rs933864	1	-
rs12439713	32	7.27E-06	15	91200733	上游	AC021422.1	-2732			
								rs7175350	1	-
								rs7180867	1	0.0004
								rs8035793	1	-
								rs10520693	1	-
								rs7183485	1	-
								rs11633340	1	-
								rs11638226	1	-
								rs6416556	1	-
								rs7178587	1	0.0001
								rs6496716	1	-
								rs17180345	1	-
								rs4506872	1	-
								rs4343256	1	1.01E-05
								rs12593600	1	-
								rs10083547	1	-
								rs4306478	1	-
rs13042992	33	7.79E-06	20	14737843	內含子	MACROD2	0			
								rs11855570	1	-



SNP	等級	P	染色體	座標	類型	最近基因	基因距離	經標SNP	經標SNP r ²	經標SNP P
rs17007730	34	7.89E-06	2	123192216	基因間	N/A	-9			
								rs10864878	0.92	-
								rs10207898	1	-
								rs11687082	1	-
								rs13412899	1	-
								rs10170186	1	-
								rs10170543	0.92	-
								rs6742690	1	-
								rs13419434	1	-
								rs11674429	1	-
								rs6713772	1	5.95E-06
rs2277431	35	9.19E-06	13	113473375	內含子	ATP11A	0			
rs10931091	36	9.53E-06	2	184533968	基因間	AC074182.1	-61118			
								rs10931090	1	-
								rs11899025	0.81	-
								rs11884398	0.81	0.0037
rs6558102	37	9.69E-06	8	29096853	內含子	KIF13B	0			
rs4343256	38	1.01E-05	15	91198415	基因間	AC021422.1	-5050			

表 1 至表 3 亦包含經鑑別具有 GA 反應之預測值之 SNP (GWAS 顯著 SNP) 之最近基因及「經標幟 SNP」(與 GWAS 顯著 SNP 處於連鎖不平衡之 SNP) 之類別。與 GWAS 顯著 SNP 處於連鎖不平衡及/或存在於最近基因中之 SNP 亦可用於預測個體為 GA 之反應者或非反應者。

隨後吾人比較使用廣義定義而發現之 SNP 之 p 值與來自狹義定義之分析的結果。此比較證實在兩分析中，相同 SNP 與 GA 反應具有顯著相關性，如表 4 中所示。

表 4：使用 R/NR 表現型之狹義定義之 GWAS 結果，及相應的關於廣義表現型之 p 值。

SNP	染色體	最近基因	狹義表現型	廣義表現型
rs2521644	7	NPY;OTTHUMG00000022973	6.48E-06	0.0003
rs35603463	6	AL713966.1	9.28E-06	0.0002
rs4369324	10	OTTHUMG00000019024;RP11-655H13.1	1.48E-05	9.45E-05
rs1538123	10	OTTHUMG00000019024;RP11-655H13.1	1.48E-05	0.0001
rs17807445	6	OTTHUMG00000016430;BCKDHB	2.54E-05	0.0004
rs17771939	8	AC011118.1	2.62E-05	3.05E-07
rs6584894	10	OTTHUMG00000019024;RP11-655H13.1	2.90E-05	0.0003
rs496486	3	OTTHUMG000000150360;BBX	3.18E-05	6.86E-05
rs949298	11	GRIK4;OTTHUMG00000048255	3.29E-05	3.38E-05
rs948032	11	GRIK4;OTTHUMG00000048255	3.29E-05	3.38E-05
rs7086707	10	OTTHUMG00000019024;RP11-655H13.1	3.65E-05	0.0001
rs7093143	10	OTTHUMG00000019024;RP11-655H13.1	3.65E-05	0.0003
rs1415557	10	OTTHUMG00000019024;RP11-655H13.1	3.65E-05	0.0003
rs1007328	15	AC012409.1	3.71E-05	0.0007
rs12256889	10	CYP26C1;OTTHUMG00000018766	4.34E-05	0.0008
rs214526	6	OTTHUMG00000014319;DEK	4.35E-05	0.0018
rs9315048	13	ALOX5AP;OTTHUMG00000016677	4.38E-05	0.0008
rs4445746	13	ALOX5AP;OTTHUMG00000016677	4.38E-05	0.0015
rs2155262	11	GRIK4;OTTHUMG00000048255	4.65E-05	2.93E-05
rs844626	6	SAMD5;OTTHUMG00000015767	4.85E-05	0.0014
rs947603	10	CEP55;OTTHUMG00000018774	4.87E-05	0.0037

基於具有 GA 治療反應之預測值之 SNP 之預測模型

使用來自表 2 之 SNP 建立預測模型以藉由 SNP 與特定基因型之特定組合改良該預測值。應注意此特定模型係藉由特定回溯逐步方案建立，及因此係用於說明本發明之特定較

佳實施例且屬性上無限制。熟習本項技術者將瞭解，其他 SNP 組及特定 SNP 與特定臨床變數之組合可藉由熟習本項技術者已知之方法獲得，該等方法將證明針對 GA 反應之預測值。自表 1 至 3 及表 16 之 SNP 建立之預測模型示於表 17 至 36 中。

進行分析，該分析包含根據狹義定義之反應者及非反應者。自根據狹義定義歸類為反應者之 33 名病患及自歸類為非反應者之 41 名病患獲得數據，該數據包含所有 31 個 SNP 之基因型。包含於以下由 6 個 SNP 組成之預測模型中之病患係歸類為反應者之 51 名病患及歸類為非反應者之 61 名病患，來自 FORTE 人群之 599 名病患。

回溯逐步邏輯回歸程序獲得以下預測模型，其包含一組 6 個 SNP。該 6 個 SNP 及預測值示於表 5 中。此模型亦稱為 FM1。

表 5：自 R/NR 對多發性硬化藥 Copaxone 之邏輯回歸分析之結果，具有來自 GWAS 之最佳所得 SNP。已藉由回溯逐步程序建立模型(若 $p < 0.05$ 則移除概率)及獲得由 6 個 SNP 組成之圖案。

respl_amir	優勢比	標準差	z	P> z	[95%置信區間]	
rs2521644_g	15.58231	14.09115	3.04	0.002	2.647807	91.70168
rs12256889_a	11.63899	11.44968	2.49	0.013	1.692618	80.03346
rs214526_a	10.38811	9.471729	2.57	0.010	1.739496	62.03686
rs17771939_g	.0332771	.0338315	-3.35	0.001	.0045369	.2440786
rs496486_c	.0205013	.0344571	-2.31	0.021	.0007606	.5526131
rs949298_a	1027731	.0902505	-2.59	0.010	.0183821	.5745987

此外，分析敏感性、特異性、陽性預測值(PPV)及陰性

預測值(NPV)以判定預測模型對預測GA治療反應之有用性。測試之敏感性定義為經正確鑑別之臨床反應者之比例。另一方面，特異性測量的是經正確鑑別之陰性者之比例。測試PPV定義為經正確鑑別具有陽性測試結果之病患之比例，而測試之NPV係經正確鑑別具有陰性測試結果之病患之比例。

自表5中之邏輯回歸衍生之預測值示於表6中。

表6：來自如表7中之邏輯回歸之歸類表

歸類	----- 真 -----		總計
	R	NR	
(R)	29	3	32
(NR)	4	38	42
總計	33	41	74

歸類+若預測 $\text{Pr}(R) \geq .5$

真R定義為 $\text{resp1_amir} \neq 0$

敏感性	$\text{Pr}(+ R)$	87.88%
特異性	$\text{Pr}(- NR)$	92.68%
陽性預測值	$\text{Pr}(R +)$	90.62%
陰性預測值	$\text{Pr}(NR -)$	90.48%

假+率針對真~D	$\text{Pr}(+ NR)$	7.32%
假-率針對真D	$\text{Pr}(- R)$	12.12%
假+率針對歸類+	$\text{Pr}(NR +)$	9.38%
假-率針對歸類-	$\text{Pr}(R -)$	9.52%

正確歸類	90.54%
------	--------

基於此模型，可推斷示於表5中之特定SNP組可用於判定病患是否係GA之反應者。

特定病患之反應概率係依照該模型計算而得。在對病患之相關SNP之基因型定型後，將6個SNP之值重新編碼為下

表(7a至7f)中所描述之數值：

表 7a

rs2521644	rs2521644_g
TT	0
CT	1
CC	2

表 7b

rs12256889	rs12256889_a
CC	0
AC	1
AA	2

表 7c

rs214526	rs214526_a
CC	0
AC	1
AA	2

表 7d

rs17771939	rs17771939_g
TT	0
CT	1
CC	2

表 7e

rs496486	rs496486_c
AA	0
AC	1
CC	2

表 7f

rs949298	rs949298_a
GG	0
AG	1
AA	2

然後，依照以下方程式計算 βX ：

$$\beta X = -1.6546 + 2.7614 \cdot rs2521644_g + 3.0106 \cdot rs12256889_a + 2.4996 \cdot rs214526_a \\ - 2.6679 \cdot rs17771939_g - 3.6010 \cdot rs496486_c - 2.1277 \cdot rs949298_a$$

及利用以下方程式計算反應概率 $p(\text{反應})$ ：

$$P(\text{反應}) = \frac{e^{\beta X}}{1 + e^{\beta X}}$$

具有高於0.5之 $p(\text{反應})$ 之病患預測為反應者及具有低於0.5之 $p(\text{反應})$ 之病患預測為非反應者。當將該模型回溯應用至599名FORTE病患之全人群時，吾人觀察到基因預測為反應者之病患之年化復發率(ARR)較所有病患下降62%及較非反應者下降76%($p < 0.0001$)。當吾人將該模型回溯應用至79名病患之第二獨立人群時，該模型可鑑別基因預

測為反應者及非反應者之亞群，各別具有較低(反應者)及較高(非反應者)復發率。於安慰劑治療組中，觀察不到特定圖案。此說明此基因模型對GA之反應者特異且對MS疾病自然病程不特異。

進一步建立示於表5中之模型之另外兩種變形，如示於表8：

表 8

模型	模型中之SNP
FM1a	rs12256889 rs17771939 rs214526 rs2521644 rs496486 rs2511064
FM2	rs12256889 rs17771939 rs2511064 rs2521644

特定病患之反應概率係依照各模型計算。在對病患之相關SNP之基因型定型後，將該等SNP之值重新編碼為下表(9a至9f)中描述之數值：

表 9a

rs12256889	重新編碼值
AA	2
AC	1
CC	0

表 9b

rs17771939	重新編碼值
CC	2
CT	1
TT	0

表 9c

rs2511064	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	2

表 9d

rs2521644	重新編碼值
TT	0
CT	1
CC	2

表 9e

rs496486	重新編碼值
AA	0
AC	1
CC	2

表 9f

rs214526	重新編碼值
AA	2
AC	1
CC	0

隨後，藉由將經判定數字變數各者之重新編碼值乘以表 (表 10 關於 FM 模型，表 11 關於 FM2 模型) 中之係數而計算 βX ：

表 10

FM1a模型參數	係數
截距	-5.0447
rs12256889	2.8853
rs17771939	-1.9024
rs214526	3.2451
rs2521644	1.9614
rs496486	-2.2393
rs2511064	1.7477

表 11

FM2模型參數	係數
截距	-2.8016
rs12256889	1.5847
rs17771939	-0.9850
rs2521644	1.1482
rs2511064	1.1486

及利用以下方程式計算反應概率 $p(\text{反應})$ ：

$$P(\text{反應}) = \frac{e^{\beta X}}{1 + e^{\beta X}}$$

利用複合/連續測量之 GWAS

已利用多變數算法建立複合測量，其考量在對 Copaxone 之反應之獨有定量測量中之多樣測量(復發數目、新 T2 病灶數目及 T1 病灶數目)。隨後，吾人實施定量 GWAS，找尋可區分 R 與 NR 病患之 SNP。如上所述，利用複合測量之分析可鑑別具有 10^{-4} 或更低之 p 值之 38 個 SNP，其等示於表 3 中。

途徑分析

吾人透過針對廣義及狹義表現型之 GWAS 分析建立藉由 SNP 所鑑別之基因之表列。該兩表列示於表 12 中。基於此等基因，吾人鑑別數個典型途徑，其等係利用廣義或狹義

定義顯著富集。自示於表12中之「基因」之表列開始，吾人開始時可指出哪些典型途徑係利用廣義(表13)或狹義(表14)表現型顯著富集。

表12. 經由來自GWAS分析之SNP鑑別之基因之表列

廣義表現型	狹義表現型
AC016885.1	AC011118.1
CYP24A1	CYP24A1
ASNS	ASNS
TAC1	TAC1
ASNS	ASNS
AC083939.1	SPANXN4
HPSE2	GMDS
SPANXN4	C10orf112
AC083939.1	DNAJC13
GMDS	NPY
C10orf112	AL713966.1
C10orf112	BCKDHB
DNAJC13	RP11-655H13.1
	BBX
	GRIK4
	AC012409.1
	CYP26C1
	DEK
	ALOX5AP
	SAMD5
	CEP55
	AC093762.1
	AL138825.1

表 13. 藉由廣義定義中之最主要 SNP 顯著富集之典型途徑

途徑	P-值	基因
二苯乙烯，香豆素及木質素生物合成	1.28E-02	CYP24A1
抗壞血酸及醛糖二酸代謝	1.16E-02	CYP24A1
類固醇之生物合成	7.81E-03	CYP24A1
在阿茲海默氏病中THOP1之神經保護作用	1.85E-02	TAC1
丙胺酸及天冬胺酸代謝	1.14E-02	ASNS
氮代謝	7.52E-03	ASNS
果糖及甘露糖代謝	6.90E-03	GMDS
VDR/RXR活化	1.25E-02	CYP24A1
神經鞘脂質代謝	8.62E-03	CYP24A1
在背角神經元中之神經性疼痛發信	9.71E-03	TAC1
NRF2-介導氧化應力反應	5.46E-03	DNAJC13

表 14. 藉由狹義定義中之最主要 SNP 顯著富集之典型途徑

途徑	P-值	基因
二苯乙烯，香豆素及木質素生物合成	2.56E-02	CYP24A1,BCKDHB
抗壞血酸及醛糖二酸代謝	2.33E-02	CYP24A1,BCKDHB
胺基磷酸鹽代謝	1.54E-02	BCKDHB
類固醇之生物合成	7.81E-03	CYP24A1
戊糖磷酸途徑	1.12E-02	BCKDHB
在阿茲海默氏病中THOP1之神經保護作用	1.85E-02	TAC1
丙胺酸及天冬胺酸代謝	1.14E-02	ASNS
氮代謝	7.52E-03	ASNS
戊糖與葡萄糖醛酸相互轉化	6.67E-03	BCKDHB
穀胺酸受體發信	1.43E-02	GRIK4
果糖及甘露糖代謝	6.90E-03	GMDS
碳廿酸發信	1.20E-02	ALOX5AP
纈胺酸，亮胺酸及異亮胺酸降解	9.01E-03	BCKDHB
肥胖中之瘦素發信	1.22E-02	NPY
泛醌生物合成	8.40E-03	BCKDHB
VDR/RXR活化	1.25E-02	CYP24A1
酪胺酸代謝	4.95E-03	BCKDHB
精胺酸及脯胺酸代謝	5.46E-03	BCKDHB
丙酮酸代謝	6.71E-03	BCKDHB
神經鞘脂質代謝	8.62E-03	CYP24A1
肌肉萎縮性側索硬化發信	8.93E-03	GRIK4
在背角神經元中之神經性疼痛發信	9.71E-03	TAC1
色胺酸代謝	3.95E-03	BCKDHB
神經元中之CREB發信	5.10E-03	GRIK4
NRF2-介導氧化應力反應	5.46E-03	DNAJC13
嘌呤代謝	2.28E-03	BCKDHB

藉由相同富集策略，吾人可製造現有發現所提供且與病症相關途徑、分子及細胞功能及生理系統發育及功能有關之各種途徑。表15(a及b)顯示途徑發現之概要。

表 15a 至 15b

15.a 廣義表現型
最主要生物功能

疾病及病症	P-值	基因
神經疾病	1.66E-03-3.68E-02	GMDS,TAC1,HPSE2,ASNS,C10ORF112
癌症	1.9E-03-1.9E-03	CYP24A1
內分泌系統障礙	1.9E-03-2.73E-02	CYP24A1,GMDS,HPSE2,C10ORF112
結締組織疾病	4.22E-02-4.22E-02	GMDS,TAC1,HPSE2
遺傳病	1.9E-03-3.68E-02	CYP24A1,GMDS,TAC1,HPSE2,ASNS,C10ORF112
生理疾病	1.98E-03-3.37E-02	GMDS,TAC1,HPSE2,C10ORF112
分子及細胞功能	P-值	P-值
胺基酸代謝	4.76E-04-1.93E-02	TAC1
細胞循環	4.76E-04-5.69E-03	TAC1
細胞發信	4.76E-04-2.63E-02	TAC1
藥物代謝	4.76E-04-3.37E-02	CYP24A1,TAC1
脂質代謝	4.76E-04-3.74E-02	CYP24A1,TAC1
生理系統發育及功能	P-值	P-值
結締組織發育及功能	4.76E-04-2.85E-03	TAC1
消化系統發育及功能	4.76E-04-2.45E-02	TAC1
器官形態	4.76E-04-2.38E-03	TAC1
骨骼及肌肉系統發育及功能	4.76E-04-8.53E-03	CYP24A1,TAC1
組織形態	4.76E-04-1.93E-02	TAC1
15.b 狹義表現型 最主要生物功能		
疾病及病症	P-值	基因
結締組織疾病	2.93E-04-2.72E-02	NPY,DEK,GMDS,GRIK4,SAMD5,ALOX5AP,TAC1,BCKDHB

發炎性疾病	2.93E-04-2.72E-02	NPY,DEK,GMDS,GRIK4,SAMD5,ALOX5AP,TAC1,C10ORF112,BCKDHB
骨骼及肌肉障礙	2.93E-04-2.72E-02	NPY,DEK,GMDS,GRIK4,SAMD5,ALOX5AP,TAC1,ASNS,BCKDHB
過敏反應	1.02E-03-7.11E-03	NPY,TAC1
發炎性反應	1.02E-03-4E-02	NPY,DEK,ALOX5AP,TAC1
分子及細胞功能	P-值	P-值
細胞形態	1.84E-05-2.82E-02	NPY,GRIK4,TAC1
胺基酸代謝	7.77E-04-2.52E-02	NPY,TAC1,BCKDHB
分子傳輸	7.77E-04-3.63E-02	NPY,CYP24A1,GRIK4,ALOX5AP,TAC1
小分子生物化學	7.77E-04-3.71E-02	NPY,CYP24A1,GMDS,CYP26C1,ALOX5AP,TAC1,BCKDHB
細胞循環	1.02E-03-4.98E-02	DEK,TAC1,ASNS,CEP55
生理系統發育及功能	P-值	P-值
行為	5.99E-04-4.88E-02	NPY,TAC1
神經系統發育及功能	2.1E-03-4.67E-02	NPY,GRIK4,TAC1
結締組織發育及功能	1.02E-03-2.62E-02	NPY,TAC1
消化系統發育及功能	1.02E-03-4.59E-02	NPY,TAC1
器官形態	1.02E-03-5.09E-03	TAC1,ALOX5AP

例如，利用精巧系統途徑分析 (Ingenuity Systems Pathway Analysis) 軟體繪製圖 1 至 2，顯示來自表 15 中所描述之某些富集途徑之一組基因可如何排列在細胞佈局之藍圖中，以說明與 Copaxone 反應間接相關之基因可如何藉由代理 SNP 作用之可能功能假說。

圖 1 係關於廣義表現型發現、指出與發炎性反應、細胞間發信及相互作用及惡性系統發育及功能相關之基因 (AIM2、ANXA11、ASNS、CAK、CYB561、CYP24A1、DDR2、DNAJB4、DNAJB6、DNAJB7、DNAJC13、

EOMES、ESM1、GDP 甘露糖 4,6-去水酶、GLS、GMDS、GPNMB、H6PD、I 類 HLA、HLA-DMA、HNF4A、Hsp70、IFI30、IFNG、IGH-2、IL17RB、LY6A、MEFV、MRC1、NDRG4、PTEN、ROBO3、SMTN、TAC1、TAC4、TGFB1、TTC28、TYMP、ZFPM1)。

圖 2 係關於狹義表現型發現，藉由另一組基因指出與以下行為有關之途徑：細胞死亡；細胞間發信及相互作用；細胞發育，該組基因係藉由自狹義表現型之 GWAS 所獲得之顯著 SNP 再次確認 (ALOX5AP、ASNS、B4GALNT1、BBX、BCKDHB、 β -雌二醇、CCRN4L、CD276、CEP55、CYP24A1、CYP26C、CYP26C1、DEK、DNAJC13、GCAT、GMDS、GRIK4、HCG 1787519、HCRTR1、HRAS、Hsp90、IL17B、IL4、LAD1、NFRKB、NPY、NUDT1、PGLYRP1、PTEN、SLC14A1、SPRR2B、SPRR2G(包括 EG:6706)、TAC1、TACR3、TCRB-V8.3、TNF、ZNF267)。

吾人已利用精巧系統途徑分析軟體再次重複分析及建立修改之途徑分析。

圖 3 係關於狹義表現型發現，藉由另一組與細胞循環、DNA 複製、重組及修復，細胞生長及繁殖有關之基因指出與結締組織疾病、代謝疾病、脂質代謝有關之途徑。該兩網路係彼此功能相關及一起形成藉由 TNF α 及 CEBPB 協調結合在一起之單一巨大基因調節網路。第三獨立路徑係與

GRIK4(穀胺酸能傳遞)有關。

利用 R/NR 之廣義、狹義及複合定義預測

吾人在確認研究中測試來自表 1 至 3 之 81 個 GWAS 顯著 SNP 及於彼等 SNP 處於連鎖不平衡之 SNP(「經標幟 SNP」)。該等 SNP 係藉由 TaqMan Open Array 試驗進行基因型定型及評價在 FORTE 人群中之預測值。表 16 提示基因型數據對根據狹義定義之反應/非反應預測之解釋。針對起源於廣義及狹義表現型之 SNP 及經標幟 SNP，提供 PPV、NPV、特異性及敏感性值。針對起源於複合表現型之 SNP 及經標幟 SNP，提供 R 平方。當在未經治療之病患(來自 CORAL 研究)中測試時，發現無一 SNP 與反應高度相關，於 FORTE 研究中，發現與反應相關。表 16a 提供關於廣義表現型之數據，表 16b 提供關於狹義及複合表現型之數據。

表 16a：廣義表現型 (頁 101 至 108)

SNP ID	R 等位 基因	NR 等位 基因	分析根據表現型：	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性 預測值	陰性 預測值
rs1007328	TT	CC	廣義/狹義	廣義	0.00125	37.50%	97.70%	85.80%	80.80%
rs10083547	GG	CC,CG	複合/廣義	廣義	0.04799	35.60%	97.20%	84.70%	77.80%
rs10136012	GG	TT	複合/廣義	廣義	0.08301	32.20%	97.20%	84.10%	76.00%
rs10214633	--	--	複合/狹義	廣義	0.36439	34.50%	96.90%	85.00%	74.10%
rs10277267	AA, AG	GG	廣義/狹義	廣義	0.25544	35.60%	96.80%	84.60%	75.00%
rs1040194	GG	AA, AG	廣義/狹義	廣義	0.00787	35.60%	96.80%	84.80%	75.00%
rs1041897	CC	CT, TT	複合	廣義	0.58427	31.00%	96.30%	84.10%	69.20%
rs10853605	CC	TT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00033	42.40%	97.30%	86.30%	80.60%
rs10931091	TT	CC, CT	複合	廣義	0.92888	30.50%	96.30%	83.50%	69.20%
rs10935015	AA	AG, GG	廣義/狹義/複合	廣義	0.03250	39.00%	96.80%	85.40%	76.70%
rs10935016	CC	AA, AC	廣義/狹義/複合	廣義	0.02452	39.70%	96.40%	85.90%	74.20%
rs10935019	AA	AG, GG	廣義/狹義/複合	廣義	0.07243	37.30%	96.80%	85.10%	75.90%
rs10950359	AG, GG	AA	狹義	廣義	0.10917	35.00%	96.70%	84.20%	75.00%
rs10950371	CC, CT	TT	廣義/狹義	廣義	0.03299	36.70%	97.30%	85.10%	78.60%
rs10988087	AA	AG, GG	複合	廣義	0.97429	34.50%	96.80%	84.70%	74.10%
rs11009827	CC	AA, AC	廣義	廣義	0.03226	36.20%	97.30%	85.20%	77.80%
rs11009835	CC	CT, TT	廣義	廣義	0.06069	34.50%	97.30%	84.90%	76.90%
rs11081859	AA	AG, GG	複合	廣義	0.31158	32.20%	96.70%	83.70%	73.10%
rs11599624	AG, GG	AA	廣義/狹義/複合	廣義	0.00254	41.40%	96.20%	85.50%	75.00%
rs11617134	TT	CC, CT	複合/廣義	廣義	0.00609	42.40%	96.80%	86.20%	78.10%
rs11618546	CC, CG	GG	複合	廣義	0.78326	31.70%	96.40%	84.00%	70.40%
rs11694344	AA	CC	廣義/狹義/複合	廣義	0.00449	39.00%	97.20%	85.50%	79.30%
rs11709339	TT	CC, CT	廣義/狹義/複合	廣義	0.02699	39.70%	97.30%	85.90%	79.30%
rs11719825	TT	GG, GT	廣義/狹義/複合	廣義	0.04708	35.10%	97.20%	84.70%	76.90%
rs11761457	TT, CT	CC	廣義/狹義	廣義	0.05228	35.60%	97.30%	84.90%	77.80%

SNP ID	R等位 基因	NR等位 基因	分析根據表現型：	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性 預測值	陰性 預測值
rs11907046	CC	TT	廣義/狹義	廣義	0.00115	43.30%	95.90%	86.20%	74.30%
rs12055694	GG	AA, AG	廣義/狹義/複合	廣義	0.00789	39.00%	96.80%	85.40%	76.70%
rs12256889	AA, AC	CC	廣義/狹義/複合	廣義	0.01840	37.30%	96.80%	85.10%	75.90%
rs1229542	CC, CA	AA	廣義	廣義	0.03832	31.00%	96.40%	84.30%	69.20%
rs1229553	TT	CC, CT	複合/廣義	廣義	0.02602	35.00%	96.40%	84.70%	72.40%
rs1229555	CC	CT, TT	複合/廣義	廣義	0.02523	36.20%	96.90%	85.40%	75.00%
rs1229558	GG	AA, AG	複合	廣義	0.34952	33.90%	97.70%	85.40%	79.20%
rs1229562	CC, CT	TT	複合/廣義	廣義	0.02149	35.60%	96.70%	84.50%	75.00%
rs1229563	CC	CT, TT	複合/廣義	廣義	0.02734	35.60%	96.80%	84.80%	75.00%
rs1229564	CC	CT, TT	複合/廣義	廣義	0.02309	35.60%	96.80%	84.90%	75.00%
rs1229568	CC	CT, TT	複合/廣義	廣義	0.02316	35.60%	96.70%	84.60%	75.00%
rs12340584	AA	AG, GG	複合	廣義	0.57078	35.00%	97.30%	84.80%	77.80%
rs1234567	TT	CC, CT	複合/廣義	廣義	0.02755	35.00%	96.40%	84.70%	72.40%
rs1234947	TT	CC, CT	複合/廣義	廣義	0.02605	35.00%	96.40%	84.60%	72.40%
rs1237625	GG	AA, AG	複合/廣義	廣義	0.02189	35.60%	96.80%	84.80%	75.00%
rs12488259	CC	AA, AC	廣義/狹義/複合	廣義	0.02922	33.90%	96.80%	84.50%	74.10%
rs12494606	AA	AG, GG	廣義/狹義/複合	廣義	0.06989	37.30%	96.80%	85.00%	75.90%
rs12496278	GG	CC, CG	廣義/狹義/複合	廣義	0.01703	38.30%	96.40%	85.10%	74.20%
rs12524041	AT		廣義/狹義	廣義	0.01216	32.20%	96.40%	84.10%	70.40%
rs12529764	CT		廣義/狹義	廣義	0.01478	32.80%	96.30%	84.10%	70.40%
rs12532459	GT, TT	GG	狹義	廣義	0.20971	37.30%	96.70%	84.90%	75.90%
rs12540494	GG	AA, AG	狹義	廣義	0.14854	37.30%	96.80%	85.10%	75.90%
rs12593600	TT	CC, CT	廣義/狹義/複合	廣義	0.03049	36.20%	97.30%	85.20%	77.80%
rs12633010	GG	GT	廣義/狹義	廣義	0.04672	38.60%	97.30%	86.20%	78.60%
rs12637073	GG	AA, AG	廣義/狹義/複合	廣義	0.01574	40.00%	95.90%	85.40%	72.70%
rs12639443	CC	CT, TT	廣義/狹義/複合	廣義	0.01513	39.00%	95.90%	85.50%	71.90%
rs1264423	TT		廣義/狹義	廣義	0.04086	37.30%	96.80%	85.10%	75.90%
rs1282540	GG	AA, AG	廣義/狹義	廣義	0.01061	33.30%	96.80%	84.60%	73.10%

SNP ID	R等位 基因	NR等位 基因	分析根據表現型：	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性 預測值	陰性 預測值
rs1282546	GG	AA,AG	廣義/狹義	廣義	0.00800	35.60%	96.80%	84.70%	75.00%
rs12968586	GG	AA,AG	複合	廣義	0.74958	31.70%	96.40%	83.90%	70.40%
rs1299325	GG	CC,CG	廣義/狹義	廣義	0.00972	35.60%	96.80%	84.70%	75.00%
rs13021482	CC,CT		廣義	廣義	0.01565	36.50%	96.90%	85.10%	76.00%
rs13042992	TT	GG,GT	複合/廣義	廣義	0.02245	34.50%	96.70%	84.50%	74.10%
rs1320648	TT	CC,CT	廣義/狹義	廣義	0.00037	36.20%	95.90%	85.10%	70.00%
rs13238613	CC,CT	TT	廣義/狹義	廣義	0.04644	35.60%	97.30%	84.90%	77.80%
rs13245980	AG,GG	AA	狹義	廣義	0.16285	37.30%	96.80%	85.20%	75.90%
rs1415557	AA,AG		廣義/狹義	廣義	0.01902	33.90%	96.80%	84.30%	74.10%
rs1538123	CT,TT	CC	廣義/狹義	廣義	0.00422	39.00%	96.80%	85.50%	76.70%
rs1573706	CC	CT,TT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00645	44.10%	97.20%	86.50%	81.30%
rs1591661	CT,TT	CC	廣義/狹義	廣義	0.00665	39.00%	96.80%	85.30%	76.70%
rs1611185	CT	CC	廣義/狹義/複合	廣義	0.00162	38.90%	97.60%	86.10%	80.80%
rs1683691	CC	CT,TT	複合	廣義	0.20336	37.30%	96.80%	85.10%	75.90%
rs16999008	GG	AA,AG	廣義/狹義	廣義	0.00079	44.10%	96.00%	86.60%	74.30%
rs17007730	AA	AG,GG	複合	廣義	0.28369	31.00%	97.70%	84.20%	78.30%
rs17087180	AA	AG,GG	複合	廣義	0.44158	29.80%	97.20%	83.90%	73.90%
rs17104665	AA,GG	AG	複合	廣義	0.89875	31.00%	96.70%	83.80%	72.00%
rs17104742	AA,GG	AG	複合	廣義	0.84851	31.60%	96.80%	84.50%	72.00%
rs17134651	TT	CC,TT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00970	39.00%	96.80%	85.50%	76.70%
rs17575455	CC	AA	複合	廣義	0.10700	37.30%	96.40%	85.10%	73.30%
rs17588454	AA	AG,GG	廣義/狹義/複合	廣義	0.00670	40.70%	96.80%	85.80%	77.40%
rs17666347	TT	CC,CT	複合	廣義	0.72869	33.90%	96.30%	84.30%	71.40%
rs17771939	TT	CC	廣義/狹義	廣義	0.00006	47.50%	95.00%	87.00%	71.80%
rs17807327	AA, AC		廣義/狹義	廣義	0.01086	32.20%	96.30%	84.10%	70.40%
rs17807445	CC, CT		廣義/狹義	廣義	0.01540	33.30%	96.40%	84.30%	71.40%
rs1886308		GG,GT	廣義/狹義	廣義	0.00115	43.30%	96.00%	86.30%	74.30%
rs1892974	AA	TT	廣義/狹義	廣義	0.00006	37.30%	94.60%	85.10%	64.70%



SNP ID	R 等位 基 因	NR 等位 基 因	分析根據表現型：	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性 預測值	陰性 預測值
rs1941973	CT	CC,TT	複合	廣義	0.71879	30.00%	96.80%	83.50%	72.00%
rs2033471	GG	CG	複合	廣義	0.99912	32.20%	96.90%	84.40%	73.10%
rs2088713	AA	AC	廣義/狹義/複合	廣義	0.01689	40.40%	96.30%	85.80%	74.20%
rs214526	AA, AC	CC	狹義	廣義	0.18675	34.50%	97.30%	84.90%	76.90%
rs2155262	GG	GG, CG	廣義/狹義	廣義	0.00006	39.00%	95.00%	85.20%	67.60%
rs2177073	CC	AA, AC	複合/廣義	廣義	0.02974	35.00%	95.90%	84.50%	70.00%
rs2187495	CC	CT, TT	廣義/狹義	廣義	0.00007	38.30%	95.10%	85.10%	67.60%
rs2277431	CC	CT, TT	複合	廣義	0.96105	33.30%	96.40%	84.30%	71.40%
rs2305623		GG, GT	狹義	廣義	0.17456	33.90%	96.80%	84.50%	74.10%
rs2374730	AA	AG	複合	廣義	0.70015	35.00%	96.90%	84.80%	75.00%
rs2461319	TT, CT	CC	狹義	廣義	0.17373	32.20%	97.30%	84.20%	76.00%
rs2487889	GG	AG	廣義/狹義	廣義	0.00113	39.00%	97.30%	85.50%	79.30%
rs2487896	GG	AG	廣義/狹義	廣義	0.00094	41.70%	96.90%	86.10%	78.10%
rs2508806	TT	CC,CT	廣義/狹義	廣義	0.00007	38.20%	95.80%	85.70%	70.00%
rs2511064	GG	AA, AG	廣義/狹義	廣義	0.00007	42.40%	94.60%	86.10%	67.60%
rs2521643	GG, AG	AA	廣義/狹義	廣義	0.01564	38.30%	97.30%	85.40%	79.30%
rs2521644	CC	TT	廣義/狹義	廣義	0.00918	39.70%	97.30%	85.90%	79.30%
rs2530121	GG	TT	複合/廣義	廣義	0.02672	36.20%	96.80%	85.00%	75.00%
rs2530123	GG	TT	複合/廣義	廣義	0.02099	40.40%	96.70%	85.90%	76.70%
rs2685484	CC, CT	TT	廣義/狹義	廣義	0.00334	41.70%	96.80%	85.90%	78.10%
rs2722396	TT	CC	廣義/狹義	廣義	0.06130	33.90%	97.30%	84.80%	76.90%
rs2722398	TT, CT	CC	廣義/狹義	廣義	0.01847	38.30%	97.30%	85.40%	79.30%
rs28861531	GG	CC, CG	複合	廣義	0.80326	32.20%	96.80%	84.30%	73.10%
rs2895215	TT, CT	CC	廣義/狹義	廣義	0.06951	37.90%	97.60%	85.20%	81.50%
rs2937395	CC	TT, CT	廣義/狹義	廣義	0.00775	35.60%	96.80%	84.80%	75.00%
rs3135391	GG	AG	廣義/狹義	廣義	0.00031	44.80%	95.80%	86.60%	74.30%
rs35831078		TT, CT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00412	42.40%	96.40%	86.30%	75.80%
rs3742228		GG, AG	複合	廣義	0.42320	33.90%	96.80%	84.60%	74.10%

SNP ID	R等位 基因	NR等位 基因	分析根據表現型：	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性 預測值	陰性 預測值
rs3778630	---	---	廣義/狹義	廣義	0.04590	35.00%	96.80%	84.60%	75.00%
rs401618	---	TT, CT	廣義/狹義	廣義	0.00439	37.30%	97.70%	85.40%	81.50%
rs4148871	GG	AG	狹義	廣義	0.32856	31.00%	97.20%	83.70%	75.00%
rs4255033	AA, AG	GG	狹義	廣義	0.16036	35.60%	96.80%	84.60%	75.00%
rs4281882	CC	AA	廣義/狹義/複合	廣義	0.00315	36.80%	97.20%	85.10%	77.80%
rs4289164	GG	AA	廣義/狹義/複合	廣義	0.00467	39.00%	96.70%	85.00%	76.70%
rs4306478	AA	AC, CC	複合/廣義	廣義	0.08034	37.30%	97.20%	85.00%	78.60%
rs4343256	AA	AG, GG	複合/廣義	廣義	0.06024	35.60%	97.30%	84.90%	77.80%
rs4344916	AA	CC	廣義/狹義/複合	廣義	0.00375	40.00%	97.30%	85.70%	80.00%
rs4369324	TT	GG, GT	廣義/狹義	廣義	0.00588	40.70%	96.80%	85.70%	77.40%
rs4435429	AA	GG	廣義/狹義/複合	廣義	0.00412	36.80%	97.30%	85.60%	77.80%
rs4445746	GG	AA, AG	廣義/狹義/複合	廣義	0.00687	37.90%	96.80%	85.50%	75.90%
rs4466940	CC	TT, CT	廣義/狹義/複合	廣義	0.01163	39.00%	96.20%	85.10%	74.20%
rs4468448	CC	TT, CT	廣義	廣義	0.08451	37.30%	96.80%	85.10%	75.90%
rs4483642	TT	CT	複合	廣義	0.71368	33.90%	96.80%	84.60%	74.10%
rs4565951	TT	CT	複合	廣義	0.67826	36.70%	96.30%	84.70%	73.30%
rs4578835	AA	GG	廣義/狹義/複合	廣義	0.00489	37.90%	96.80%	85.40%	75.90%
rs4634524	CC, CT	TT	狹義	廣義	0.23175	47.10%	96.80%	87.00%	80.00%
rs4799760	CC, CT	---	複合	廣義	0.30448	32.20%	96.80%	84.20%	73.10%
rs4809955	AA	GG, AG	廣義/狹義	廣義	0.00180	41.40%	96.30%	86.10%	75.00%
rs4811492	TT	AA	廣義/狹義	廣義	0.03358	40.40%	97.20%	86.00%	79.30%
rs496486	AA	CC, AC	廣義/狹義	廣義	0.00754	35.60%	96.80%	84.90%	75.00%
rs552994	TT	CC, CT	廣義/狹義	廣義	0.00597	37.30%	96.80%	85.20%	75.90%
rs6015147	AA	CC	複合	廣義	0.31168	37.90%	96.30%	85.20%	73.30%
rs6025923	TT	CC	複合	廣義	0.47714	26.50%	96.60%	84.80%	65.00%
rs6025927	TT	CC	複合	廣義	0.16216	32.70%	96.60%	84.30%	72.00%
rs6091820	CC	TT, CT	廣義/狹義	廣義	0.00357	44.80%	97.30%	87.00%	81.30%
rs6097782	CC	TT, CT	廣義/狹義	廣義	0.00164	42.40%	97.30%	86.50%	80.60%



SNP ID	R等位 基因	NR等位 基因	分析根據表現型：	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性 預測值	陰性 預測值
rs6097790	AA	CC, AC	廣義/狹義	廣義	0.00252	42.40%	96.30%	86.10%	75.80%
rs6097793	CC, AC	AA	廣義/狹義	廣義	0.00265	42.40%	95.90%	86.00%	73.50%
rs6097797	TT, CT	CC	廣義/狹義	廣義	0.00354	42.10%	95.80%	86.30%	72.70%
rs6097801	GG, AG	AA	廣義/狹義	廣義	0.00086	45.00%	95.90%	86.60%	75.00%
rs6123749	CC	GG	複合	廣義	0.19902	35.60%	96.30%	84.60%	72.40%
rs6543934	GG	TT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00389	39.00%	96.80%	85.40%	76.70%
rs6558102	AA	GG	複合	廣義	0.85966	31.00%	96.30%	84.00%	69.20%
rs656975	GG	CC, CG	廣義/狹義	廣義	0.00805	35.60%	96.80%	84.90%	75.00%
rs657302	TT	CC, CT	廣義/狹義	廣義	0.01109	32.80%	96.80%	84.30%	73.10%
rs6584894	AA, AG	GG	廣義/狹義	廣義	0.00822	40.00%	97.00%	85.70%	78.60%
rs660075	CC	TT, CT	廣義/狹義	廣義	0.00805	35.60%	96.80%	84.90%	75.00%
rs6713772	AA	GG, AG	複合	廣義	0.49662	30.50%	97.30%	83.90%	75.00%
rs6909321	AA, AG	---	狹義	廣義	0.13191	32.20%	97.30%	84.30%	76.00%
rs6971202	GG	---	廣義/狹義	廣義	0.06288	35.60%	97.30%	84.90%	77.80%
rs702355	AA, AG	---	狹義	廣義	0.12523	34.50%	96.80%	84.60%	74.10%
rs7080507	CC, CT	---	廣義/狹義	廣義	0.01211	36.20%	96.70%	84.90%	75.00%
rs7086707	AA, AC	---	廣義/狹義	廣義	0.00572	39.00%	96.80%	85.40%	76.70%
rs7093143	GG, GT	---	廣義/狹義	廣義	0.00990	35.60%	96.80%	84.70%	75.00%
rs7178587	---	CC	廣義/狹義/複合	廣義	0.00158	33.90%	97.20%	84.80%	76.00%
rs7180867	AA, AC	---	廣義	廣義	0.09670	34.50%	96.30%	84.70%	71.40%
rs7232734	TT	CC, CT	複合	廣義	0.77696	32.20%	96.40%	84.10%	70.40%
rs7238006	CT	CC	複合	廣義	0.98175	28.60%	96.80%	84.10%	69.60%
rs7244801	GG	AA, AG	複合	廣義	0.74039	33.30%	96.40%	84.80%	70.40%
rs7317000	AA	CC, AC	複合/廣義	廣義	0.01775	41.40%	96.70%	85.80%	77.40%
rs751370	---	CC	廣義/狹義/複合	廣義	0.00182	37.90%	96.80%	85.40%	75.90%
rs752979	GG	---	廣義/狹義	廣義	0.00011	39.00%	94.60%	85.40%	65.70%
rs7619350	GG	AA, AG	廣義/狹義/複合	廣義	0.03076	39.70%	97.20%	85.80%	79.30%
rs7633210	TT	---	廣義/狹義	廣義	0.07574	35.70%	97.60%	85.10%	80.00%

SNP ID	R等位 基因	NR等位 基因	分析根據表現型：	反應定義	P-值	特異性	敏感性	陽性 預測值	陰性 預測值
rs7714122	TT	CC, CT	複合	廣義	0.46907	32.80%	96.80%	84.50%	73.10%
rs7789703	CC, CT	TT	狹義	廣義	0.17605	33.90%	97.70%	85.00%	79.20%
rs7803164	TT, CT	CC	廣義/狹義	廣義	0.04543	38.60%	97.20%	85.80%	78.60%
rs7806265	TT, AT	AA	廣義/狹義	廣義	0.05396	35.60%	97.20%	84.80%	77.80%
rs7916897	TT	GG	狹義	廣義	0.60788	48.10%	97.40%	87.60%	83.30%
rs7955917	GG	AA, AG	複合	廣義	0.10317	37.30%	96.80%	85.30%	75.90%
rs7963693	CC	GG, CG	複合	廣義	0.13295	37.90%	96.30%	85.40%	73.30%
rs8099595	CC	TT, CT	複合	廣義	0.76429	31.00%	96.80%	84.10%	72.00%
rs8118441	TT	---	廣義/狹義	廣義	0.00186	42.40%	95.90%	86.10%	73.50%
rs844602	CC	---	複合	廣義	0.95421	38.60%	97.10%	85.30%	78.60%
rs844608	AA, AC	CC	複合	廣義	0.99091	36.80%	97.30%	85.60%	77.80%
rs844610	AA, AC	CC	複合	廣義	0.99078	37.30%	97.30%	85.30%	78.60%
rs844612	TT, CT	CC	廣義/狹義	廣義	0.08601	35.60%	97.20%	84.80%	77.80%
rs844626	GG, AG	AA	廣義/狹義/複合	廣義	0.06588	36.20%	97.30%	85.20%	77.80%
rs860722	CC, CG	---	廣義	廣義	0.02761	35.60%	96.40%	84.80%	72.40%
rs873216	GG	AA	廣義/狹義	廣義	0.00074	44.10%	96.40%	86.70%	76.50%
rs884266	CC	TT	複合	廣義	0.51236	30.40%	96.40%	84.60%	68.00%
rs894857	GG	AA, AG	複合	廣義	0.93523	31.00%	96.80%	84.30%	72.00%
rs913882	CC	TT	複合	廣義	0.14380	37.30%	96.40%	85.10%	73.30%
rs9315048	GG	---	廣義/狹義	廣義	0.00848	35.30%	98.10%	86.40%	81.80%
rs9332420	GG	AA	廣義/狹義/複合	廣義	0.00460	39.00%	96.80%	85.50%	76.70%
rs933863	AA	AG	複合	廣義	0.64163	37.30%	96.40%	85.20%	73.30%
rs933864	GG	CG	複合	廣義	0.88068	34.50%	96.80%	84.60%	74.10%
rs9378319	TT	CC, CT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00955	39.00%	96.80%	85.60%	76.70%
rs9378684	CC	TT, CT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00897	40.70%	96.40%	85.80%	75.00%
rs9392358	AA	GG, AG	廣義/狹義/複合	廣義	0.01177	39.70%	97.30%	85.90%	79.30%
rs9405541	CC	TT, CT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00787	41.40%	96.80%	86.20%	77.40%
rs9405546	CC	TT, CT	廣義/狹義/複合	廣義	0.00765	41.40%	96.80%	86.10%	77.40%



SNP ID	R等位 基因	NR等位 基因	分析根據表現型：	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性 預測值	陰性 預測值
rs947603	CC, CT	TT	廣義/狹義	廣義	0.03909	33.90%	96.80%	84.30%	74.10%
rs948029	AA	TT	廣義/狹義	廣義	0.00007	40.70%	94.50%	85.60%	66.70%
rs948032	GG	AA	廣義/狹義	廣義	0.00011	39.00%	94.60%	85.50%	65.70%
rs949298	GG	---	廣義/狹義	廣義	0.02138	39.30%	97.70%	86.30%	81.50%
rs9508834	AA	GG, AG	廣義/狹義/複合	廣義	0.00409	40.70%	96.40%	85.90%	75.00%
rs9944913	CC	TT, CT	複合	廣義	0.99956	30.50%	96.80%	83.70%	72.00%
rs9952995	TT	CC, CT	複合	廣義	0.98014	29.30%	96.80%	83.90%	70.80%
rs998051	GG	GT	複合	廣義	0.65018	32.80%	96.70%	84.20%	73.10%

表 16b：狹義及複合表現型 (頁 109 至 116)

SNP ID	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性預測值	陰性預測值	反應定義	P-值	R平方
rs1007328	狹義	0.00408	67.90%	71.90%	69.50%	70.40%	複合	0.2050811449	0.250
rs10083547	狹義	0.10505	64.40%	71.40%	65.60%	70.40%	複合	0.0001776096	0.269
rs10136012	狹義	0.22150	67.80%	58.90%	63.50%	63.50%	複合	0.0000000122	0.293
rs10214633	狹義	0.09531	60.30%	68.40%	62.90%	66.00%	複合	0.0016635019	0.269
rs10277267	狹義	0.01876	74.60%	63.00%	69.40%	68.80%	複合	0.1624935610	0.253
rs1040194	狹義	0.07052	66.10%	73.20%	67.20%	72.20%	複合	0.8333666744	0.246
rs1041897	狹義	0.23820	63.80%	61.40%	62.50%	62.70%	複合	0.0000000016	0.297
rs10853605	狹義	0.00184	71.20%	73.20%	70.70%	73.70%	複合	0.0192031795	0.257
rs10931091	狹義	0.63575	69.50%	60.00%	64.70%	65.10%	複合	0.0002547344	0.267
rs10935015	狹義	0.06898	61.00%	71.40%	63.50%	69.20%	複合	0.0348126442	0.253
rs10935016	狹義	0.05887	63.80%	71.90%	66.10%	69.80%	複合	0.0870671686	0.252
rs10935019	狹義	0.08402	59.30%	73.20%	63.10%	70.00%	複合	0.0707246889	0.253
rs10950359	狹義	0.00292	76.70%	67.30%	72.50%	71.90%	複合	0.2165718898	0.236
rs10950371	狹義	0.00602	73.30%	71.90%	71.90%	73.30%	複合	0.1803959905	0.252
rs10988087	狹義	0.71678	63.80%	67.90%	64.40%	67.30%	複合	0.0000000031	0.305
rs11009827	狹義	0.13412	63.80%	69.60%	65.00%	68.50%	複合	0.1112191369	0.250
rs11009835	狹義	0.17860	62.10%	67.90%	63.30%	66.70%	複合	0.1131736185	0.250
rs11081859	狹義	0.80646	66.10%	56.40%	60.80%	61.90%	複合	0.0006049647	0.266
rs11599624	狹義	0.00049	77.60%	70.90%	75.00%	73.80%	複合	0.0695370150	0.240
rs11617134	狹義	0.11844	61.00%	69.60%	62.90%	67.90%	複合	0.0000183303	0.273
rs11618546	狹義	0.73048	65.00%	59.60%	61.80%	62.90%	複合	0.0000000276	0.290
rs11694344	狹義	0.07036	72.90%	67.90%	70.40%	70.50%	複合	0.0676961332	0.251
rs11709339	狹義	0.06063	60.30%	71.40%	63.50%	68.60%	複合	0.0748133928	0.252
rs11719825	狹義	0.05582	61.40%	75.50%	64.50%	72.90%	複合	0.0278392113	0.257

SNP ID	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性預測值	陰性預測值	反應定義	P-值	R平方
rs11761457	狹義	0.01490	69.50%	71.40%	69.00%	71.90%	複合	0.2595068530	0.250
rs11907046	狹義	0.01512	61.70%	71.90%	64.10%	69.80%	複合	0.6134026928	0.246
rs12055694	狹義	0.05185	64.40%	70.90%	65.00%	70.40%	複合	0.0006868573	0.276
rs12256889	狹義	0.00223	71.20%	70.20%	70.20%	71.20%	複合	0.0048849245	0.261
rs1229542	狹義	0.22302	60.30%	70.20%	63.50%	67.30%	複合	0.3948082568	0.256
rs1229553	狹義	0.14140	60.00%	66.70%	61.30%	65.50%	複合	0.0011542566	0.264
rs1229555	狹義	0.14151	62.10%	66.70%	63.30%	65.50%	複合	0.0006891767	0.270
rs1229558	狹義	0.35801	60.70%	69.60%	63.90%	66.70%	複合	0.0004112907	0.276
rs1229562	狹義	0.10238	61.00%	71.40%	63.50%	69.20%	複合	0.0013755214	0.263
rs1229563	狹義	0.14702	61.00%	69.60%	62.90%	67.90%	複合	0.0016266164	0.266
rs1229564	狹義	0.10238	61.00%	71.40%	63.50%	69.20%	複合	0.0011739273	0.263
rs1229568	狹義	0.11245	62.70%	69.10%	63.30%	68.50%	複合	0.0015575098	0.262
rs12340584	狹義	0.70311	63.30%	53.60%	57.70%	59.40%	複合	0.0000498360	0.271
rs1234567	狹義	0.14140	60.00%	66.70%	61.30%	65.50%	複合	0.0014524348	0.262
rs1234947	狹義	0.14140	60.00%	66.70%	61.30%	65.50%	複合	0.0013208828	0.262
rs1237625	狹義	0.10238	61.00%	71.40%	63.50%	69.20%	複合	0.0010132650	0.263
rs12488259	狹義	0.05733	59.30%	75.00%	63.60%	71.40%	複合	0.0677945040	0.263
rs12494606	狹義	0.08402	59.30%	73.20%	63.10%	70.00%	複合	0.0649695076	0.251
rs12496278	狹義	0.05483	63.30%	71.40%	64.50%	70.40%	複合	0.0901845657	0.252
rs12524041	狹義	0.00842	71.20%	64.30%	67.90%	67.70%	複合	0.3664238633	0.247
rs12529764	狹義	0.01003	72.40%	66.10%	69.80%	68.90%	複合	0.1210653349	0.250
rs12532459	狹義	0.02232	78.00%	69.60%	75.00%	73.00%	複合	0.3350822048	0.254
rs12540494	狹義	0.01891	78.00%	70.90%	75.00%	74.20%	複合	0.1669469791	0.257
rs12593600	狹義	0.09698	58.60%	71.40%	62.50%	68.00%	複合	0.0001262140	0.270
rs12633010	狹義	0.05946	61.40%	73.70%	65.60%	70.00%	複合	0.1145268012	0.261
rs12637073	狹義	0.05223	63.30%	71.90%	65.10%	70.40%	複合	0.0967951660	0.252
rs12639443	狹義	0.01681	66.10%	71.90%	67.20%	70.90%	複合	0.0664176972	0.252

SNP ID	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性預測值	陰性預測值	反應定義	P-值	R平方
rs1264423	狹義	0.02012	71.20%	62.50%	67.30%	66.70%	複合	0.1631840283	0.249
rs1282540	狹義	0.07052	66.70%	73.20%	68.30%	71.70%	複合	0.6472043851	0.248
rs1282546	狹義	0.07052	66.10%	73.20%	67.20%	72.20%	複合	0.7524765779	0.245
rs12968586	狹義	0.94218	63.30%	58.90%	60.00%	62.30%	複合	0.0004984226	0.265
rs1299325	狹義	0.07052	66.10%	73.20%	67.20%	72.20%	複合	0.6954314594	0.247
rs13021482	狹義	0.21323	67.30%	64.60%	64.60%	67.30%	複合	0.1249466723	0.270
rs13042992	狹義	0.60485	63.80%	65.50%	63.20%	66.10%	複合	0.0000481220	0.271
rs1320648	狹義	0.00068	63.80%	76.80%	67.20%	74.00%	複合	0.7343494667	0.248
rs13238613	狹義	0.00756	74.60%	71.40%	72.70%	73.30%	複合	0.1828487368	0.251
rs13245980	狹義	0.02028	79.70%	64.80%	74.50%	71.20%	複合	0.3356975007	0.254
rs1415557	狹義	0.01107	74.60%	69.60%	72.20%	72.10%	複合	0.9001338769	0.246
rs1538123	狹義	0.00308	76.30%	69.60%	73.60%	72.60%	複合	0.9139002586	0.245
rs1573706	狹義	0.01127	71.20%	73.20%	70.70%	73.70%	複合	0.0013465086	0.262
rs1591661	狹義	0.00222	76.30%	69.60%	73.60%	72.60%	複合	0.8782253468	0.252
rs1611185	狹義	0.01980	66.70%	69.60%	68.40%	67.90%	複合	0.0722742172	0.181
rs1683691	狹義	0.43495	61.00%	66.10%	61.70%	65.50%	複合	0.0019111927	0.263
rs16999008	狹義	0.01200	62.70%	73.70%	65.60%	71.20%	複合	0.6105720761	0.246
rs17007730	狹義	0.58028	63.80%	60.00%	61.10%	62.70%	複合	0.0000223406	0.272
rs17087180	狹義	0.18731	63.20%	69.60%	65.00%	67.90%	複合	0.0000000001	0.304
rs17104665	狹義	0.86999	63.80%	58.20%	60.40%	61.70%	複合	0.0000160623	0.276
rs17104742	狹義	0.86754	64.90%	64.30%	64.30%	64.90%	複合	0.0000104133	0.281
rs17134651	狹義	0.05573	62.70%	71.40%	64.50%	69.80%	複合	0.0008626073	0.265
rs17575455	狹義	0.10819	67.80%	67.90%	66.70%	69.00%	複合	0.0000053597	0.277
rs17588454	狹義	0.07799	62.70%	73.20%	65.10%	71.20%	複合	0.0000204321	0.274
rs17666347	狹義	0.97881	69.50%	56.40%	63.30%	63.10%	複合	0.0000458865	0.271
rs17771939	狹義	0.00387	67.80%	73.20%	68.30%	72.70%	複合	0.8848357851	0.248
rs17807327	狹義	0.00749	76.30%	61.80%	70.80%	68.20%	複合	0.4731278635	0.248



SNP ID	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性預測值	陰性預測值	反應定義	P-值	R平方
rs17807445	狹義	0.02258	71.70%	62.50%	67.30%	67.20%	複合	0.1064680457	0.251
rs1886308	狹義	0.01502	61.70%	68.40%	62.90%	67.30%	複合	0.5133224539	0.247
rs1892974	狹義	0.00024	69.50%	77.20%	71.00%	75.90%	複合	0.6406540443	0.248
rs1941973	狹義	0.49180	60.00%	60.70%	58.60%	62.10%	複合	0.0000547438	0.271
rs2033471	狹義	0.84659	62.70%	61.40%	61.40%	62.70%	複合	0.0000256482	0.273
rs2088713	狹義	0.04883	63.20%	69.80%	63.80%	69.20%	複合	0.0893788014	0.243
rs214526	狹義	0.02901	69.00%	64.30%	66.70%	66.70%	複合	0.3079668681	0.248
rs2155262	狹義	0.00031	67.80%	78.60%	69.80%	76.90%	複合	0.5761110166	0.251
rs2177073	狹義	0.98321	66.70%	64.90%	64.90%	66.70%	複合	0.0000025098	0.278
rs2187495	狹義	0.00015	68.30%	76.80%	69.40%	75.90%	複合	0.6545016897	0.248
rs2277431	狹義	0.44554	65.00%	56.40%	59.60%	61.90%	複合	0.0000450193	0.272
rs2305623	狹義	0.07317	59.30%	72.70%	62.50%	70.00%	複合	0.1998120292	0.250
rs2374730	狹義	0.16022	63.30%	59.60%	60.70%	62.30%	複合	0.0000019327	0.279
rs2461319	狹義	0.09884	72.90%	66.10%	69.80%	69.40%	複合	0.9302610439	0.245
rs2487889	狹義	0.02308	61.00%	66.10%	61.70%	65.50%	複合	0.4149154853	0.247
rs2487896	狹義	0.04167	63.30%	68.40%	63.90%	67.90%	複合	0.4363548670	0.247
rs2508806	狹義	0.00301	65.50%	76.80%	69.40%	73.50%	複合	0.6790301896	0.245
rs2511064	狹義	0.00577	66.10%	76.80%	68.30%	75.00%	複合	0.6854191571	0.247
rs2521643	狹義	0.00682	73.30%	66.70%	70.40%	69.80%	複合	0.8397645047	0.258
rs2521644	狹義	0.00303	77.60%	63.20%	73.50%	68.20%	複合	0.7274741771	0.252
rs2530121	狹義	0.19485	60.30%	66.70%	62.30%	64.80%	複合	0.0157723654	0.256
rs2530123	狹義	0.12073	59.60%	69.10%	62.30%	66.70%	複合	0.0169136879	0.188
rs2685484	狹義	0.00273	76.70%	70.90%	73.60%	74.20%	複合	0.8157058663	0.245
rs2722396	狹義	0.00818	72.90%	61.40%	68.60%	66.20%	複合	0.6811200337	0.247
rs2722398	狹義	0.00682	73.30%	66.70%	70.40%	69.80%	複合	0.7767461226	0.246
rs28861531	狹義	0.95650	61.00%	58.90%	58.90%	61.00%	複合	0.0000000623	0.293
rs2895215	狹義	0.01525	74.10%	70.40%	71.70%	72.90%	複合	0.1030119635	0.252

SNP ID	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性預測值	陰性預測值	反應定義	P-值	R平方
rs2937395	狹義	0.07058	66.10%	73.20%	67.20%	72.20%	複合	0.7574277637	0.245
rs3135391	狹義	0.00362	67.20%	72.70%	67.80%	72.20%	複合	0.7886848031	0.248
rs35831078	狹義	0.04785	62.70%	75.40%	66.20%	72.50%	複合	0.0000393384	0.277
rs3742228	狹義	0.93310	59.30%	57.90%	57.90%	59.30%	複合	0.0000001929	0.285
rs3778630	狹義	0.08732	70.00%	58.90%	64.70%	64.60%	複合	0.1201100770	0.248
rs401618	狹義	0.01912	66.10%	64.90%	64.90%	66.10%	複合	0.2527657227	0.255
rs4148871	狹義	0.00638	62.10%	76.80%	66.20%	73.50%	複合	0.2213169699	0.254
rs4255033	狹義	0.02413	78.00%	66.10%	74.00%	70.80%	複合	0.2641530455	0.248
rs4281882	狹義	0.02853	70.20%	70.90%	69.60%	71.40%	複合	0.0055073684	0.260
rs4289164	狹義	0.05358	72.90%	67.90%	70.40%	70.50%	複合	0.0284597023	0.262
rs4306478	狹義	0.32247	67.80%	67.30%	66.10%	69.00%	複合	0.0001910761	0.270
rs4343256	狹義	0.18768	62.70%	66.10%	62.70%	66.10%	複合	0.0001403301	0.268
rs4344916	狹義	0.04203	75.00%	67.90%	71.70%	71.40%	複合	0.0109294485	0.257
rs4369324	狹義	0.00308	76.30%	69.60%	73.60%	72.60%	複合	0.9220257544	0.247
rs4435429	狹義	0.02361	71.90%	71.90%	71.90%	71.90%	複合	0.0049301543	0.245
rs4445746	狹義	0.00937	63.80%	80.40%	68.20%	77.10%	複合	0.0853642663	0.252
rs4466940	狹義	0.02967	64.40%	75.00%	66.70%	73.10%	複合	0.0124998039	0.259
rs4468448	狹義	0.11642	62.70%	73.20%	65.10%	71.20%	複合	0.1384180377	0.250
rs4483642	狹義	0.29453	62.70%	59.60%	60.70%	61.70%	複合	0.0000146605	0.280
rs4565951	狹義	0.48217	65.00%	57.10%	60.40%	61.90%	複合	0.0001718130	0.256
rs4578835	狹義	0.04990	72.40%	67.90%	70.40%	70.00%	複合	0.0116559644	0.262
rs4634524	狹義	0.03289	80.40%	68.90%	75.60%	74.50%	複合	0.3275992309	0.265
rs4799760	狹義	0.72214	64.40%	64.30%	63.20%	65.50%	複合	0.0003882703	0.265
rs4809955	狹義	0.01531	60.30%	71.40%	63.50%	68.60%	複合	0.6111078532	0.175
rs4811492	狹義	0.03685	64.90%	75.00%	67.70%	72.50%	複合	0.4190188183	0.251
rs496486	狹義	0.07058	66.10%	73.20%	67.20%	72.20%	複合	0.7537962256	0.246
rs552994	狹義	0.07052	66.10%	73.20%	67.20%	72.20%	複合	0.7714754149	0.246



SNP ID	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性預測值	陰性預測值	反應定義	P-值	R-平方
rs6015147	狹義	0.95445	69.00%	63.00%	65.40%	66.70%	複合	0.0000005811	0.222
rs6025923	狹義	0.74123	61.20%	66.70%	65.50%	62.50%	複合	0.0000238011	0.277
rs6025927	狹義	0.99741	63.60%	66.70%	64.30%	66.00%	複合	0.0001156133	0.176
rs6091820	狹義	0.03230	60.30%	71.90%	64.10%	68.60%	複合	0.7102878021	0.248
rs6097782	狹義	0.01874	61.00%	71.90%	64.10%	69.20%	複合	0.6232805036	0.246
rs6097790	狹義	0.02179	62.70%	69.60%	63.90%	68.50%	複合	0.5460615394	0.246
rs6097793	狹義	0.02179	62.70%	69.60%	63.90%	68.50%	複合	0.5534389737	0.246
rs6097797	狹義	0.01685	63.20%	71.40%	65.60%	69.20%	複合	0.6656843066	0.251
rs6097801	狹義	0.01512	61.70%	71.90%	64.10%	69.80%	複合	0.7551179553	0.247
rs6123749	狹義	0.90554	66.10%	64.30%	64.30%	66.10%	複合	0.0000013456	0.280
rs6543934	狹義	0.06219	72.90%	65.50%	69.20%	69.40%	複合	0.0600136502	0.253
rs6558102	狹義	0.64731	63.80%	67.90%	64.40%	67.30%	複合	0.000008558	0.283
rs656975	狹義	0.07052	66.10%	73.20%	67.20%	72.20%	複合	0.7480314538	0.246
rs657302	狹義	0.08729	67.20%	74.50%	68.30%	73.60%	複合	0.7230354724	0.246
rs6584894	狹義	0.01294	78.20%	67.30%	73.30%	72.90%	複合	0.6868242683	0.232
rs660075	狹義	0.07058	66.10%	73.20%	67.20%	72.20%	複合	0.7494347642	0.246
rs6713772	狹義	0.71395	62.70%	60.70%	60.70%	62.70%	複合	0.0000002337	0.284
rs6909321	狹義	0.06543	71.20%	62.50%	67.30%	66.70%	複合	0.1096157565	0.251
rs6971202	狹義	0.00663	76.30%	61.80%	70.80%	68.20%	複合	0.6839825085	0.246
rs702355	狹義	0.06082	75.90%	60.00%	70.20%	66.70%	複合	0.1579609518	0.250
rs7080507	狹義	0.00600	75.90%	73.20%	74.50%	74.60%	複合	0.8019114252	0.247
rs7086707	狹義	0.00500	74.60%	69.60%	72.20%	72.10%	複合	0.9233502939	0.246
rs7093143	狹義	0.00961	74.60%	68.50%	71.20%	72.10%	複合	0.8860702002	0.246
rs7178587	狹義	0.03385	62.50%	67.30%	63.80%	66.00%	複合	0.0678997453	0.242
rs7180867	狹義	0.16354	65.50%	66.10%	64.90%	66.70%	複合	0.1819945701	0.254
rs7232734	狹義	0.90058	66.10%	58.90%	62.30%	62.90%	複合	0.0002842721	0.272
rs7238006	狹義	0.52288	67.90%	66.10%	67.30%	66.70%	複合	0.0079837106	0.257

SNP ID	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性預測值	陰性預測值	反應定義	P-值	R平方
rs7244801	狹義	0.84726	61.40%	69.60%	63.90%	67.30%	複合	0.0002560514	0.273
rs7317000	狹義	0.21018	56.90%	71.90%	62.10%	67.30%	複合	0.0001141326	0.269
rs751370	狹義	0.00859	67.20%	70.40%	66.70%	70.90%	複合	0.0185234836	0.265
rs752979	狹義	0.00046	64.40%	77.20%	67.70%	74.50%	複合	0.7360004970	0.252
rs7619350	狹義	0.06063	60.30%	71.40%	63.50%	68.60%	複合	0.0851490259	0.251
rs7633210	狹義	0.05618	67.90%	71.70%	67.90%	71.70%	複合	0.5617924237	0.260
rs7714122	狹義	0.20804	65.50%	67.30%	64.90%	67.90%	複合	0.0027785239	0.279
rs7789703	狹義	0.07183	66.10%	65.40%	64.20%	67.30%	複合	0.3143051576	0.247
rs7803164	狹義	0.01264	71.90%	69.60%	70.90%	70.70%	複合	0.2698212215	0.254
rs7806265	狹義	0.00718	74.60%	71.90%	73.20%	73.30%	複合	0.1586648076	0.184
rs7916897	狹義	0.05231	76.90%	76.00%	76.00%	76.90%	複合	0.1481399148	0.261
rs7955917	狹義	0.29246	55.90%	66.10%	58.70%	63.50%	複合	0.0002623828	0.270
rs7963693	狹義	0.39632	55.20%	66.70%	59.40%	62.70%	複合	0.0001330852	0.275
rs8099595	狹義	0.90747	63.80%	62.50%	62.50%	63.80%	複合	0.0003997105	0.265
rs8118441	狹義	0.02179	62.70%	69.60%	63.90%	68.50%	複合	0.5282969814	0.246
rs844602	狹義	0.96474	75.40%	59.30%	69.60%	66.20%	複合	0.0172114588	0.260
rs844608	狹義	0.99421	75.40%	58.90%	70.20%	65.20%	複合	0.0505344333	0.260
rs844610	狹義	0.99419	74.60%	59.60%	69.40%	65.70%	複合	0.0385055827	0.260
rs844612	狹義	0.03225	74.60%	60.00%	68.80%	66.70%	複合	0.1289376035	0.251
rs844626	狹義	0.02163	77.60%	59.30%	71.10%	67.20%	複合	0.0447630201	0.262
rs860722	狹義	0.19021	67.80%	69.60%	67.20%	70.20%	複合	0.5902077325	0.254
rs873216	狹義	0.01102	62.70%	71.90%	65.10%	69.80%	複合	0.5672550674	0.253
rs884266	狹義	0.97903	58.90%	63.20%	61.00%	61.10%	複合	0.0004725485	0.269
rs894857	狹義	0.82796	62.10%	66.70%	63.30%	65.50%	複合	0.0000000002	0.308
rs913882	狹義	0.93461	66.10%	64.30%	64.30%	66.10%	複合	0.0000000055	0.294
rs9315048	狹義	0.00172	64.70%	82.10%	71.90%	76.70%	複合	0.3705256604	0.233
rs9332420	狹義	0.05980	71.20%	66.10%	68.50%	68.90%	複合	0.0331420821	0.255



SNP ID	反應定義	P-值	特异性	敏感性	陽性預測值	陰性預測值	反應定義	P-值	R平方
rs9333863	狹義	0.26426	62.70%	59.60%	60.70%	61.70%	複合	0.0000047280	0.283
rs9333864	狹義	0.69839	62.10%	64.30%	62.10%	64.30%	複合	0.0956803375	0.186
rs93378319	狹義	0.05573	62.70%	71.40%	64.50%	69.80%	複合	0.0008169610	0.265
rs93378684	狹義	0.03293	64.40%	69.60%	65.00%	69.10%	複合	0.0013903659	0.262
rs93392358	狹義	0.08140	62.10%	72.70%	64.50%	70.60%	複合	0.0006766609	0.265
rs9405541	狹義	0.04542	65.50%	71.40%	66.70%	70.40%	複合	0.0003778692	0.271
rs9405546	狹義	0.05023	65.50%	70.90%	66.10%	70.40%	複合	0.0003198511	0.272
rs947603	狹義	0.00687	74.60%	69.60%	72.20%	72.10%	複合	0.2358314299	0.255
rs948029	狹義	0.00046	64.40%	77.20%	67.70%	74.50%	複合	0.7136661558	0.252
rs948032	狹義	0.00046	64.40%	77.20%	67.70%	74.50%	複合	0.7162224264	0.254
rs949298	狹義	0.01576	62.50%	78.90%	68.20%	74.50%	複合	0.6959498100	0.252
rs9508834	狹義	0.00833	66.10%	76.80%	68.30%	75.00%	複合	0.0072643808	0.280
rs9944913	狹義	0.86061	69.50%	60.70%	65.40%	65.10%	複合	0.0000151282	0.284
rs9952995	狹義	0.77141	65.50%	69.60%	66.10%	69.10%	複合	0.0001815576	0.273
rs998051	狹義	0.65765	65.50%	61.80%	63.00%	64.40%	複合	0.0000059311	0.283

利用 GWAS顯著 SNP 及 經標幟 SNP 之預測模型

基於根據具有低p值而自表16中所列之201個SNP選出之30個SNP建立其他模型。所選擇之30個SNP為rs947603、rs1007328、rs1573706、rs2177073、rs2487896、rs2511064、rs2521644、rs3135391、rs4148871、rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4445746、rs6097801、rs9508834、rs9944913、rs10853605、rs10931091、rs10950359、rs10988087、rs11599624、rs11617134、rs12256889、rs12639443、rs13042992、rs13238613、rs17087180、rs17575455、rs17771939及rs17807327。

模型候選池係基於組合最優化試探產生。所選擇之模型係基於赤池資訊量標準(AIC)及低數目SNP選出。在前一步驟中選出之模型進行留一交叉校驗法(「Leave one out」cross valodation)，找尋ROC曲線下方之面積高值。

表 17：

模型	模型中之SNP
GM1003	rs11599624 rs12639443 rs13042992 rs13238613 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2487896 rs3135391 rs4148871 rs4343256 rs4344916 rs9508834
GM1006	rs12256889 rs12639443 rs13238613 rs1573706 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2487896 rs4343256 rs4344916 rs4369324 rs4445746 rs9944913
GM1011	rs10988087 rs12639443 rs13042992 rs13238613 rs1573706 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs4148871 rs4344916 rs6097801 rs9508834
GM1012	rs10988087 rs12256889 rs12639443 rs17087180 rs17771939 rs2177073 rs2521644 rs4344916 rs4369324 rs6097801 rs9508834 rs9944913

GM2004	rs10988087 rs11617134 rs12639443 rs13042992 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2487896 rs4148871 rs4344916 rs4445746 rs6097801 rs9508834
GM2014	rs10988087 rs11617134 rs12639443 rs13042992 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2487896 rs2521644 rs4148871 rs4344916 rs4445746 rs6097801
GM2022	rs10988087 rs12256889 rs12639443 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2487896 rs4148871 rs4344916 rs6097801 rs9508834
GM2027	rs1007328 rs11617134 rs12639443 rs13238613 rs1573706 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs4343256 rs4344916 rs9508834 rs9944913
GM2043	rs12639443 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2487896 rs4148871 rs4343256 rs4344916 rs4369324 rs4445746 rs6097801 rs9508834 rs9944913
GM2068	rs11617134 rs12639443 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2487896 rs3135391 rs4148871 rs4344916 rs4369324 rs6097801 rs9508834 rs9944913
GM2090	rs10988087 rs12639443 rs13238613 rs17087180 rs17771939 rs2487896 rs4148871 rs4343256 rs4344916 rs9508834
GM2094	rs11617134 rs12256889 rs12639443 rs13042992 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2177073 rs2487896 rs4343256 rs4344916 rs6097801 rs9508834
GM2277	rs10950359 rs11617134 rs12639443 rs17087180 rs17771939 rs2487896 rs2511064 rs3135391 rs4148871 rs4343256 rs4344916 rs9508834 rs9944913
GM2338	rs12256889 rs12639443 rs13042992 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2487896 rs2521644 rs4344916 rs6097801
GM3102	rs10950359 rs10988087 rs11599624 rs12256889 rs12639443 rs13042992 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2521644 rs3135391 rs4344916 rs9508834
GM3150	rs1007328 rs10950359 rs12256889 rs12639443 rs13042992 rs1573706 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs4343256 rs4344916 rs947603 rs9508834
GM3332	rs11599624 rs12256889 rs12639443 rs1573706 rs17087180 rs17771939 rs17807327 rs2177073 rs2487896 rs4344916 rs6097801 rs9508834 rs9944913

特定病患之反應概率係依照各模型計算。在對病患之相關 SNP 之基因型定型後，將 SNP 之值重新編碼為下表 (18a 至 s) 中所描述之數值：

表 18a

rs1007328	重新編碼值
CC	0
CT	1
TT	2

表 18b

rs10950359	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	2

表 18c

rs10988087	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	1

表 18d

rs11617134	重新編碼值
CC	0
CT	1
TT	2

表 18e

rs12256889	重新編碼值
AA	0
AC	1
CC	2

表 18f

rs13042992	重新編碼值
TT	0
GG	1
GT	1

表 18g

rs13238613	重新編碼值
CC	0
CT	1
TT	2

表 18h

rs17087180	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	2

表 18i

rs2177073	重新編碼值
CC	0
AA	1
AC	1

表 18j

rs2511064	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	2

表 18k

rs2521644	重新編碼值
CC	0
CT	1
TT	2

表 18l

rs343256	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	2

表 18m

rs344916	重新編碼值
AA	0
AC	1
CC	2

表 18n

rs436924	重新編碼值
GG	0
GT	1
TT	2

表 18o

rs445746	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	2

表 18p

rs6097801	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	2

表 18q

rs947603	重新編碼值
CC	0
CT	1
TT	2

表 18r

rs9508834	重新編碼值
AA	0
AG	1
GG	2

表 18s

rs9944913	重新編碼值
CC	0
CT	1
TT	2

針對以下 SNP 之各者，界定如下表(19a至h)中所描述之
兩新數字變數：

表 19a

rs1159624	rs11599624_AA	rs11599624_AG
AA	1	0
AG	0	1
GG	-1	-1

表 19b

rs12639443	rs12639443_CC	rs12639443_CT
CC	1	0
CT	0	1
TT	-1	-1

表 19c

rs1573706	rs1573706_CC	rs1573706_CT
CC	1	0
CT	0	1
TT	-1	-1

表 19d

rs17771939	rs17771939_CC	rs17771939_CT
CC	1	0
CT	0	1
TT	-1	-1

表 19e

rs17807327	rs17807327_AA	rs17807327_AC
AA	1	0
AC	0	1
CC	-1	-1

表 19f

rs2487896	rs2487896_AA	rs2487896_AG
AA	1	0
AG	0	1
GG	-1	-1

表 19g

rs3135391	rs3135391_AA	rs3135391_AG
AA	1	0
AG	0	1
GG	-1	-1

表 19h

rs4148871	rs4148871_AA	rs4148871_AG
AA	1	0
AG	0	1
GG	-1	-1

藉由將所判定之數字變數各者之重新編碼值乘以表中之係數而計算 βx (各表界定一個模型)：

表 20：GM1003模型參數化

表 21：GM1006模型參數化

變數	係數
截距	9.3288
rs11599624_AA	-0.6054
rs11599624_AG	1.8340
rs12639443_CC	1.6819
rs12639443_CT	-5.2952
rs13042992	-2.1062
rs13238613	-1.6323
rs17087180	-5.6010
rs17771939_CC	-8.0785
rs17771939_CT	2.0671
rs17807327_AA	-4.1034
rs17807327_AC	7.1312
rs2487896_AA	3.4005
rs2487896_AG	-4.5188
rs3135391_AA	1.1864
rs3135391_AG	0.4869
rs4148871_AA	-3.8189
rs4148871_AG	2.5264
rs4343256	-6.9897
rs4344916	-4.3873
rs9508834	-4.0794

變數	係數
截距	0.8934
rs12256889	-0.3642
rs12639443_CC	0.3262
rs12639443_CT	-2.8743
rs13238613	-1.2795
rs1573706_CC	0.2463
rs1573706_CT	-1.3858
rs17087180	-1.3097
rs17771939_CC	-3.1145
rs17771939_CT	0.5409
rs17807327_AA	-3.2420
rs17807327_AC	4.8105
rs2487896_AA	-1.4076
rs2487896_AG	-1.0467
rs4343256	-4.0890
rs4344916	-2.4887
rs4369324	1.7375
rs4445746	2.8535
rs9944913	-1.8489

表 22：GM1011 模型參數化

變數	係數
截距	6.2733
rs10988087	-1.6114
rs12639443_CC	1.3759
rs12639443_CT	-1.4160
rs13042992	-1.9210
rs13238613	-2.9116
rs1573706_CC	1.2609
rs1573706_CT	-0.7329
rs17087180	-5.9857
rs17771939_CC	-3.3508
rs17771939_CT	1.2529
rs17807327_AA	-3.0312
rs17807327_AC	1.9158
rs4148871_AA	-0.5022
rs4148871_AG	0.4602
rs4344916	-2.3358
rs6097801	1.3835
rs9508834	-2.8596

表 23：GM1012 模型參數化

變數	係數
截距	4.8013
rs10988087	-1.3216
rs12256889	-1.4875
rs12639443_CC	0.8026
rs12639443_CT	-2.1054
rs17087180	-0.9015
rs17771939_CC	-4.1661
rs17771939_CT	1.2859
rs2177073	0.7441
rs2521644	-1.6096
rs4344916	-2.1699
rs4369324	1.5320
rs6097801	0.4036
rs9508834	-2.7916
rs9944913	-2.3396

表 24：GM2004模型參數化

變數	係數
截距	-2.4137
rs10988087	-3.2236
rs11617134	3.2842
rs12639443_CC	2.5129
rs12639443_CT	-5.6785
rs13042992	-2.2749
rs17087180	-7.7618
rs17771939_CC	-7.4691
rs17771939_CT	1.7498
rs17807327_AA	-3.8468
rs17807327_AC	6.1901
rs2487896_AA	3.2967
rs2487896_AG	-5.6031
rs4148871_AA	-3.4591
rs4148871_AG	2.3145
rs4344916	-4.3650
rs4445746	-0.7965
rs6097801	1.5690
rs9508834	-5.2894

表 25：GM2014模型參數化

變數	係數
截距	-7.8077
rs10988087	-2.6273
rs11617134	2.8140
rs12639443_CC	2.6274
rs12639443_CT	-5.5577
rs13042992	-2.6555
rs17087180	-8.5303
rs17771939_CC	-7.6788
rs17771939_CT	2.1630
rs17807327_AA	-3.9942
rs17807327_AC	5.4647
rs2487896_AA	2.5228
rs2487896_AG	-5.2338
rs2521644	-1.0118
rs4148871_AA	-2.9546
rs4148871_AG	1.6983
rs4344916	-4.6078
rs4445746	3.3039
rs6097801	0.9950

表 26：GM2022 模型參數化

變數	係數
截距	0.7315
rs10988087	-2.7341
rs12256889	-0.6341
rs12639443_CC	2.2261
rs12639443_CT	-3.7174
rs17087180	-3.8342
rs17771939_CC	-4.7874
rs17771939_CT	0.9707
rs17807327_AA	-2.3173
rs17807327_AC	4.6672
rs2487896_AA	1.4718
rs2487896_AG	-3.3924
rs4148871_AA	-2.0086
rs4148871_AG	0.8390
rs4344916	-3.3546
rs6097801	1.6744
rs9508834	-3.6073

表 27：GM2027 模型參數化

變數	係數
截距	6.1931
rs1007328	1.0823
rs11617134	1.0945
rs12639443_CC	0.5046
rs12639443_CT	-2.5608
rs13238613	-2.2037
rs1573706_CC	0.4573
rs1573706_CT	-1.0221
rs17087180	-6.2114
rs17771939_CC	-2.8678
rs17771939_CT	1.0193
rs17807327_AA	-3.6846
rs17807327_AC	1.0093
rs4343256	-4.1274
rs4344916	-1.7464
rs9508834	-3.2225
rs9944913	-1.0139

表 28：GM2043 模型參數化

變數	係數
截距	0.9415
rs12639443_CC	0.5518
rs12639443_CT	-4.7541
rs17087180	-4.2930
rs17771939_CC	-5.9952
rs17771939_CT	1.4480
rs17807327_AA	-3.7064
rs17807327_AC	4.9288
rs2487896_AA	1.3741
rs2487896_AG	-3.4768
rs4148871_AA	-2.5161
rs4148871_AG	1.7311
rs4343256	-4.8515
rs4344916	-3.2447
rs4369324	1.6196
rs4445746	0.3546
rs6097801	1.7405
rs9508834	-3.8363
rs9944913	-2.3385

表 29：GM2068 模型參數化

變數	係數
截距	-10.0845
rs11617134	4.5538
rs12639443_CC	2.7799
rs12639443_CT	-5.9539
rs17087180	-3.3532
rs17771939_CC	-8.8437
rs17771939_CT	1.4087
rs17807327_AA	-3.3124
rs17807327_AC	7.3851
rs2487896_AA	1.8417
rs2487896_AG	-5.5723
rs3135391_AA	2.6828
rs3135391_AG	-0.4052
rs4148871_AA	-4.3161
rs4148871_AG	2.2073
rs4344916	-4.6260
rs4369324	2.0398
rs6097801	2.3816
rs9508834	-5.9421
rs9944913	-2.3240

表 30：GM2090 模型參數化

變數	係數
截距	4.0746
rs10988087	-2.0102
rs12639443_CC	1.6253
rs12639443_CT	-3.1638
rs13238613	-1.6126
rs17087180	-2.6288
rs17771939_CC	-4.5000
rs17771939_CT	0.9317
rs2487896_AA	1.0289
rs2487896_AG	-2.7833
rs4148871_AA	-1.7042
rs4148871_AG	0.4143
rs4343256	-1.5111
rs4344916	-3.9136
rs9508834	-3.2171

表 31：GM2094 模型參數化

變數	係數
截距	-0.5847
rs11617134	2.6429
rs12256889	-0.6230
rs12639443_CC	0.9349
rs12639443_CT	-3.4318
rs13042992	-1.1986
rs17087180	-3.1618
rs17771939_CC	-4.0279
rs17771939_CT	0.7481
rs17807327_AA	-2.9966
rs17807327_AC	3.5249
rs2177073	-1.0156
rs2487896_AA	0.6515
rs2487896_AG	-2.4396
rs4343256	-3.2118
rs4344916	-2.6570
rs6097801	0.7221
rs9508834	-3.3025

表 32：GM2277 模型參數化 表 33：GM2338 模型參數化

變數	係數
截距	-8.0820
rs10950359	0.6756
rs11617134	3.0151
rs12639443_CC	1.8613
rs12639443_CT	-4.7429
rs17087180	-3.0913
rs17771939_CC	-5.5319
rs17771939_CT	1.5306
rs2487896_AA	1.9046
rs2487896_AG	-4.3657
rs2511064	2.0087
rs3135391_AA	1.3667
rs3135391_AG	0.1182
rs4148871_AA	-3.7287
rs4148871_AG	0.7481
rs4343256	-1.2743
rs4344916	-4.1012
rs9508834	-2.9978
rs9944913	-2.3903

變數	係數
截距	4.9303
rs12256889	-1.1920
rs12639443_CC	1.6753
rs12639443_CT	-2.6864
rs13042992	-2.9155
rs17087180	-1.7977
rs17771939_CC	-4.7042
rs17771939_CT	1.4442
rs17807327_AA	-2.2426
rs17807327_AC	3.9474
rs2487896_AA	-0.0709
rs2487896_AG	-2.2441
rs2521644	-1.8304
rs4344916	-2.8265
rs6097801	0.4595

表 34：GM3102 模型參數化

變數	係數
截距	5.5127
rs10950359	1.4764
rs10988087	-2.9752
rs11599624_AA	-0.6179
rs11599624_AG	2.8171
rs12256889	-1.1438
rs12639443_CC	2.0266
rs12639443_CT	-2.4140
rs13042992	-1.3091
rs17087180	-4.0442
rs17771939_CC	-3.7615
rs17771939_CT	1.0481
rs17807327_AA	-1.3721
rs17807327_AC	2.5104
rs2521644	-1.6019
rs3135391_AA	-1.4040
rs3135391_AG	0.7262
rs4344916	-2.4904
rs9508834	-2.7692

表 35：GM3150 模型參數化

變數	係數
截距	4.7936
rs1007328	1.5777
rs10950359	1.7864
rs12256889	-0.4262
rs12639443_CC	1.5767
rs12639443_CT	-2.3687
rs13042992	-1.5894
rs1573706_CC	0.4357
rs1573706_CT	-1.4587
rs17087180	-3.4853
rs17771939_CC	-2.4489
rs17771939_CT	0.5208
rs17807327_AA	-3.1700
rs17807327_AC	2.8718
rs4343256	-2.7644
rs4344916	-2.0371
rs947603	-1.0418
rs9508834	-3.1861

表 36：GM3332模型參數化

變數	係數
截距	3.9516
rs11599624_AA	-1.1461
rs11599624_AG	2.2491
rs12256889	-0.7295
rs12639443_CC	0.6782
rs12639443_CT	-2.7278
rs1573706_CC	1.1868
rs1573706_CT	-1.4399
rs17087180	-1.5211
rs17771939_CC	-3.5821
rs17771939_CT	0.5404
rs17807327_AA	-2.0945
rs17807327_AC	4.1007
rs2177073	-1.0741
rs2487896_AA	-0.1642
rs2487896_AG	-1.8886
rs4344916	-2.5787
rs6097801	0.4844
rs9508834	-3.0143
rs9944913	-1.5636

利用以下方程式計算反應概率：

$$P(\text{反應}) = \frac{e^{\beta x}}{1 + e^{\beta x}}$$

吾人發現以下四個 SNP 為所有模型共有：rs4344916、rs12639443、rs17087180 及 rs17771939。另外兩 SNP 為含有上述四個 SNP 之至少 25/30 個模型共有：rs9508834 及 rs17807327。因此，熟習本項技術者將瞭解，包含 rs4344916、rs12639443、rs17087180 及 rs17771939 之 SNP 組預期構成有效預測 GA 反應之模型。該等模型可包含除

rs4344916、rs12639443、rs17087180及rs17771939外之其他SNP，包括rs9508834、rs17807327、兩者或其他SNP。

將該等模型回溯應用於599名FORTE病患之全人群，使用不同預測閾值。根據各預測閾值或兩預測閾值，基因預測反應病患(R)之年化復發率(ARR)與基因預測非反應病患(NR)之平均ARR之間之比，及在基因預測反應病患(R)中所觀察到之平均ARR與整個研究人群(全部)中之平均ARR之間之比示於表37中。表37a顯示關於模型FM1、FM2、FM1a及GM1003之數據，表37b顯示關於模型GM1006、GM1011、GM1012及GM2004之數據，表37c顯示關於模型GM2014、GM2022、GM2027及2043之數據，表37d顯示關於模型GM2068、GM2090、GM2094及GM2277之數據，及表37e顯示關於模型GM2338、GM3102、GM3105及GM3332之數據。

透過在FORTE人群及兩種其他人群(歐洲/加拿大研究及CORAL)中將0.8閾值應用於FM1模型(示於表5至7中)，吾人發現在FORTE及在歐洲/加拿大研究中經基因預測為反應者之GA治療病患之平均ARR各別較預測為NR之病患低76%及81%，及各別較整個研究人群低64%及77%。相較而言，經基因預測為反應者之安慰劑治療病患或未經治療之病患(各別來自歐洲/加拿大研究及CORAL)之平均ARR各別較經預測為非反應者低-7%及26%及較整個研究人群低10%及11%。在歐洲/加拿大研究中，GA較安慰劑治療病患之平均ARR下降為79%。

表 37

在FORTE試驗之所有個體中之年化復發率(ARR)平均值相較於經基因預測為反應者(R)及非反應者(R)之ARR平均

值，UD=未判定

ARR - 風險比	針對各基因判定亞群所計得之年復發率平均值 在基因預測反應者(R)中所觀察到之ARR與基因預測非反應者(NR)之ARR之間之比
ARR Vs全部	在基因預測反應者(R)中所觀察到之ARR與整個研究人群(全部)中之ARR之間之比

表 37a：模型 FM1、FM2、FM1a及 GM1003(頁 131 至 136)

模型：		FM1		FM2		FM1a		GM1003	
閥值	反應預測	ARR	風險比 Vs.全部	ARR	風險比 Vs.全部	ARR	風險比 Vs.全部	ARR	風險比 Vs.全部
NA	All	0.241	100%	0.245	100%	0.245	100%	0.26	100%
0-0.1	NR	0.482	200%	0.531	217%	0.419	171%	0.502	193%
0.1-1	R	0.167	35%	0.217	41%	0.211	50%	0.176	35%
0-0.2	NR	0.423	176%	0.533	218%	0.433	177%	0.509	195%
0.2-1	R	0.157	37%	0.195	37%	0.185	43%	0.16	31%
0-0.3	NR	0.427	177%	0.485	198%	0.415	169%	0.51	196%
0.3-1	R	0.135	32%	0.178	37%	0.182	44%	0.146	29%
0-0.4	NR	0.424	176%	0.37	151%	0.412	168%	0.504	193%
0.4-1	R	0.134	32%	0.178	48%	0.164	40%	0.145	29%
0-0.5	NR	0.423	175%	0.344	141%	0.343	140%	0.491	189%
0.5-1	R	0.134	32%	0.174	51%	0.159	46%	0.14	29%
0-0.6	NR	0.412	171%	0.349	143%	0.334	136%	0.475	182%

模型：		FM1			FM2			FM1a			GM1003		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs. 全部	ARR	風險比	ARR Vs. 全部	ARR	風險比	ARR Vs. 全部	ARR	風險比	ARR Vs. 全部
0-6-1	R	0.136	33%	56%	0.16	46%	65%	0.154	46%	63%	0.132	28%	51%
0-0-7	NR	0.383		159%	0.332		135%	0.333		136%	0.468		180%
0-7-1	R	0.132	34%	55%	0.122	37%	50%	0.133	40%	54%	0.131	28%	50%
0-0-8	NR	0.361		150%	0.289		118%	0.322		131%	0.457		175%
0-8-1	R	0.088	24%	36%	0.126	44%	52%	0.129	40%	53%	0.125	27%	48%
0-0-9	NR	0.318		132%	0.259		106%	0.302		123%	0.438		168%
0-9-1	R	0.098	31%	41%	0.127	49%	52%	0.11	36%	45%	0.123	28%	47%
0-0-1	NR	0.481		200%	0.53		217%	0.42		171%	0.5		192%
0-2-1	R	0.157	33%	65%	0.195	37%	80%	0.185	44%	75%	0.16	32%	61%
0-1-0-2	UD	0.252		105%	0.538		220%	0.463		189%	0.592		227%
0-0-1	NR	0.481		200%	0.533		218%	0.42		171%	0.501		193%
0-3-1	R	0.135	28%	56%	0.178	33%	73%	0.182	43%	74%	0.146	29%	56%
0-1-0-3	UD	0.326		135%	0.453		185%	0.408		166%	0.549		211%
0-0-1	NR	0.483		200%	0.533		218%	0.421		171%	0.501		193%
0-4-1	R	0.134	28%	56%	0.178	33%	73%	0.164	39%	67%	0.145	29%	56%
0-1-0-4	UD	0.322		134%	0.315		129%	0.404		165%	0.513		197%
0-0-1	NR	0.482		200%	0.533		217%	0.42		171%	0.501		192%
0-5-1	R	0.134	28%	56%	0.174	33%	71%	0.16	38%	65%	0.14	28%	54%
0-1-0-5	UD	0.319		132%	0.293		120%	0.299		122%	0.462		177%
0-0-1	NR	0.482		200%	0.533		218%	0.419		171%	0.503		193%
0-6-1	R	0.136	28%	56%	0.16	30%	65%	0.154	37%	63%	0.132	26%	51%
0-1-0-6	UD	0.299		124%	0.304		124%	0.291		119%	0.412		158%
0-0-1	NR	0.483		200%	0.531		217%	0.418		170%	0.502		193%
0-7-1	R	0.132	27%	55%	0.122	23%	50%	0.134	32%	54%	0.131	26%	50%
0-1-0-7	UD	0.265		110%	0.296		121%	0.297		121%	0.395		152%
0-0-1	NR	0.483		201%	0.53		217%	0.418		170%	0.505		194%
0-8-1	R	0.088	18%	36%	0.127	24%	52%	0.129	31%	53%	0.125	25%	48%
0-1-0-8	UD	0.273		113%	0.256		105%	0.284		116%	0.373		143%

模型：		FM1			FM2			FM1a			GM1003		
閥值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0-0.1	NR	0.481		200%	0.531		217%	0.42		171%	0.503		193%
0.9-1	R	0.098	20%	41%	0.127	24%	52%	0.11	26%	45%	0.123	24%	47%
0.1-0.9	UD	0.225		93%	0.229		94%	0.265		108%	0.342		132%
0-0.2	NR	0.424		176%	0.535		218%	0.433		177%	0.51		196%
0.3-1	R	0.135	32%	56%	0.178	33%	73%	0.182	42%	74%	0.146	29%	56%
0.2-0.3	UD	0.445		185%	0.385		157%	0.254		104%	0.508		195%
0-0.2	NR	0.425		176%	0.534		218%	0.434		177%	0.509		196%
0.4-1	R	0.134	32%	55%	0.178	33%	73%	0.164	38%	67%	0.145	28%	56%
0.2-0.4	UD	0.419		174%	0.252		103%	0.349		142%	0.454		174%
0-0.2	NR	0.425		176%	0.534		218%	0.434		177%	0.509		195%
-10.5	R	0.134	32%	56%	0.174	33%	71%	0.16	37%	65%	0.14	28%	54%
0.2-0.5	UD	0.409		170%	0.242		99%	0.243		99%	0.398		153%
0-0.2	NR	0.424		176%	0.535		219%	0.434		177%	0.51		196%
0.6-1	R	0.136	32%	56%	0.16	30%	65%	0.154	35%	63%	0.132	26%	51%
0.2-0.6	UD	0.353		146%	0.26		106%	0.241		98%	0.357		137%
0-0.2	NR	0.424		176%	0.534		218%	0.433		176%	0.51		196%
0.7-1	R	0.132	31%	55%	0.122	23%	50%	0.134	31%	55%	0.131	26%	50%
0.2-0.7	UD	0.272		113%	0.264		108%	0.255		104%	0.342		131%
0-0.2	NR	0.425		176%	0.533		218%	0.432		176%	0.512		197%
0.8-1	R	0.088	21%	36%	0.127	24%	52%	0.13	30%	53%	0.125	24%	48%
0.2-0.8	UD	0.279		116%	0.228		93%	0.246		100%	0.326		125%
0-0.2	NR	0.423		176%	0.533		218%	0.434		177%	0.51		196%
0.9-1	R	0.098	23%	41%	0.126	24%	52%	0.11	25%	45%	0.123	24%	47%
0.2-0.9	UD	0.218		91%	0.206		84%	0.232		94%	0.298		115%
0-0.3	NR	0.427		177%	0.485		198%	0.416		170%	0.51		196%
0.4-1	R	0.134	31%	55%	0.178	37%	73%	0.164	39%	67%	0.145	28%	56%
0.3-0.4	UD	0.236		98%	0.18		73%	0.394		161%	0.259		99%
0-0.3	NR	0.427		177%	0.485		198%	0.415		169%	0.509		196%

模型：		FM1			FM2			FM1a			GM1003		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.5-1	R	0.134	31%	55%	0.175	36%	71%	0.16	39%	65%	0.14	28%	54%
0.3-0.5	UD	0.201		84%	0.189		77%	0.241		98%	0.29		111%
0-0.3	NR	0.427		177%	0.486		198%	0.415		169%	0.51		196%
0.6-1	R	0.136	32%	56%	0.16	33%	65%	0.154	37%	63%	0.132	26%	51%
0.3-0.6	UD	0.101		42%	0.221		90%	0.239		97%	0.29		111%
0-0.3	NR	0.427		177%	0.485		198%	0.415		169%	0.51		196%
0.7-1	R	0.132	31%	55%	0.122	25%	50%	0.134	32%	55%	0.131	26%	50%
0.3-0.7	UD	0.153		63%	0.241		98%	0.255		104%	0.278		107%
0-0.3	NR	0.428		178%	0.485		198%	0.414		169%	0.511		196%
0.8-1	R	0.088	21%	36%	0.127	26%	52%	0.13	31%	53%	0.125	24%	48%
0.3-0.8	UD	0.238		99%	0.206		84%	0.245		100%	0.276		106%
0-0.3	NR	0.427		177%	0.485		198%	0.416		169%	0.51		196%
0.9-1	R	0.098	23%	41%	0.127	26%	52%	0.11	26%	45%	0.123	24%	47%
0.3-0.9	UD	0.179		74%	0.187		76%	0.23		94%	0.253		97%
0-0.3	NR	0.424		176%	0.37		151%	0.412		168%	0.503		193%
0.5-1	R	0.134	32%	56%	0.174	47%	71%	0.16	39%	65%	0.14	28%	54%
0.4-0.5	UD	0		0%	0.21		86%	0.178		72%	0.302		116%
0-0.4	NR	0.425		176%	0.37		151%	0.412		168%	0.504		194%
0.6-1	R	0.136	32%	56%	0.16	43%	65%	0.154	37%	63%	0.132	26%	51%
0.4-0.6	UD	0		0%	0.276		113%	0.189		77%	0.294		113%
0-0.4	NR	0.424		176%	0.369		151%	0.412		168%	0.504		194%
0.7-1	R	0.133	31%	55%	0.122	33%	50%	0.134	33%	55%	0.131	26%	50%
0.4-0.7	UD	0.143		59%	0.276		113%	0.22		90%	0.28		108%
0-0.4	NR	0.425		176%	0.37		151%	0.412		168%	0.505		194%
0.8-1	R	0.088	21%	36%	0.127	34%	52%	0.13	32%	53%	0.125	25%	48%
0.4-0.8	UD	0.238		99%	0.215		88%	0.213		87%	0.278		107%
0-0.4	NR	0.424		176%	0.37		151%	0.413		168%	0.504		194%
0.9-1	R	0.098	23%	41%	0.128	35%	52%	0.11	27%	45%	0.123	24%	47%

模型：		FM1			FM2			FM1a			GM1003		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.4-0.9	UD	0.178		74%	0.188		77%	0.205		83%	0.252		97%
0-0.5	NR	0.423		175%	0.345		141%	0.343		140%	0.492		189%
0.6-1	R	0.136	32%	56%	0.16	46%	65%	0.154	45%	63%	0.132	27%	51%
0.5-0.6	UD	0		0%	0.403		165%	0.229		93%	0.289		111%
0-0.5	NR	0.423		175%	0.343		140%	0.342		139%	0.492		189%
0.7-1	R	0.132	31%	55%	0.122	36%	50%	0.134	39%	54%	0.131	27%	50%
0.5-0.7	UD	0.146		61%	0.302		123%	0.288		117%	0.27		104%
0-0.5	NR	0.423		176%	0.344		140%	0.341		139%	0.493		189%
0.8-1	R	0.088	21%	36%	0.127	37%	52%	0.129	38%	53%	0.124	25%	48%
0.5-0.8	UD	0.24		99%	0.216		88%	0.251		102%	0.27		104%
0-0.5	NR	0.422		175%	0.344		140%	0.343		140%	0.492		189%
0.9-1	R	0.098	23%	41%	0.127	37%	52%	0.11	32%	45%	0.123	25%	47%
0.5-0.9	UD	0.179		74%	0.185		76%	0.22		90%	0.242		93%
0-0.6	NR	0.412		171%	0.348		142%	0.333		136%	0.475		182%
0.7-1	R	0.132	32%	55%	0.122	35%	50%	0.133	40%	54%	0.131	28%	50%
0.6-0.7	UD	0.171		71%	0.277		113%	0.337		137%	0.202		77%
0-0.6	NR	0.413		171%	0.349		142%	0.333		136%	0.476		183%
0.8-1	R	0.088	21%	36%	0.127	36%	52%	0.129	39%	53%	0.124	26%	48%
0.6-0.8	UD	0.251		104%	0.193		79%	0.26		106%	0.253		97%
0-0.6	NR	0.412		171%	0.349		143%	0.334		136%	0.475		182%
0.9-1	R	0.098	24%	41%	0.128	37%	52%	0.11	33%	45%	0.123	26%	47%
0.6-0.9	UD	0.185		77%	0.168		69%	0.219		89%	0.217		83%
0-0.7	NR	0.384		159%	0.332		135%	0.333		136%	0.469		180%
0.8-1	R	0.088	23%	36%	0.127	38%	52%	0.129	39%	53%	0.124	26%	48%
0.7-0.8	UD	0.284		118%	0.112		46%	0.172		70%	0.27		104%
0-0.7	NR	0.383		159%	0.332		135%	0.333		136%	0.468		180%
0.9-1	R	0.098	26%	41%	0.127	38%	52%	0.11	33%	45%	0.123	26%	47%
0.7-0.9	UD	0.188		78%	0.12		49%	0.18		73%	0.219		84%

模型：		FM1		FM2		FM1a		GM1003	
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR	風險比	ARR	風險比	ARR	風險比
0-0.8	NR	0.362	150%	0.289	118%	0.322	131%	0.457	175%
0.9-1	R	0.098	41%	0.127	52%	0.11	45%	0.123	47%
0.8-0.9	UD	0.043	18%	0.126	51%	0.182	74%	0.16	61%

表 37b：模型 GM1006、GM1011、GM1012及 GM2004(頁 136至 140)

模型：		GM1006		GM1011		GM1012		GM2004	
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR	風險比	ARR	風險比	ARR	風險比
NA	全部	0.253	100%	0.256	100%	0.251	100%	0.255	100%
0-0.1	NR	0.597	235%	0.621	242%	0.58	231%	0.511	200%
0.1-1	R	0.157	62%	0.16	63%	0.169	67%	0.157	62%
0-0.2	NR	0.55	217%	0.578	225%	0.528	210%	0.513	201%
0.2-1	R	0.143	56%	0.142	55%	0.157	62%	0.139	54%
0-0.3	NR	0.51	201%	0.549	214%	0.514	205%	0.505	198%
0.3-1	R	0.139	55%	0.135	53%	0.138	55%	0.134	52%
0-0.4	NR	0.491	194%	0.495	193%	0.498	198%	0.493	194%
0.4-1	R	0.137	54%	0.137	53%	0.137	54%	0.131	51%
0-0.5	NR	0.463	183%	0.48	187%	0.479	191%	0.488	191%
0.5-1	R	0.138	55%	0.13	51%	0.129	51%	0.13	51%
0-0.6	NR	0.452	178%	0.451	176%	0.442	176%	0.494	194%
0.6-1	R	0.129	51%	0.12	47%	0.123	49%	0.118	46%
0-0.7	NR	0.424	167%	0.422	165%	0.416	166%	0.484	190%
0.7-1	R	0.126	50%	0.121	47%	0.124	49%	0.11	43%
0-0.8	NR	0.397	157%	0.41	160%	0.386	154%	0.447	175%
0.8-1	R	0.128	50%	0.118	46%	0.125	50%	0.113	44%
0-0.9	NR	0.377	149%	0.381	149%	0.358	143%	0.417	163%
0.9-1	R	0.123	48%	0.119	46%	0.118	47%	0.114	45%

模型：		GM1006				GM1011				GM1012				GM2004			
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs. 全部		ARR	風險比	ARR Vs. 全部		ARR	風險比	ARR Vs. 全部		ARR	風險比	ARR Vs. 全部	
0-0.1	NR	0.597		236%		0.622		242%		0.581		231%		0.512		201%	
0.2-1	R	0.143	24%	57%		0.142	23%	55%		0.157	27%	62%		0.139	27%	54%	
0.1-0.2	UD	0.348		137%		0.409		160%		0.332		132%		0.517		203%	
0-0.1	NR	0.595		235%		0.623		243%		0.584		232%		0.513		201%	
0.3-1	R	0.139	23%	55%		0.135	22%	53%		0.138	24%	55%		0.134	26%	52%	
0.1-0.3	UD	0.296		117%		0.366		143%		0.376		150%		0.463		181%	
0-0.1	NR	0.595		235%		0.624		243%		0.584		233%		0.512		201%	
0.4-1	R	0.138	23%	54%		0.136	22%	53%		0.136	23%	54%		0.131	26%	51%	
0.1-0.4	UD	0.279		110%		0.282		110%		0.351		140%		0.414		162%	
0-0.1	NR	0.595		235%		0.624		243%		0.585		233%		0.513		201%	
0.5-1	R	0.14	24%	55%		0.13	21%	51%		0.128	22%	51%		0.13	25%	51%	
0.1-0.5	UD	0.241		95%		0.284		111%		0.338		134%		0.392		154%	
0-0.1	NR	0.593		234%		0.622		243%		0.584		232%		0.512		201%	
0.6-1	R	0.131	22%	52%		0.12	19%	47%		0.123	21%	49%		0.118	23%	46%	
0.1-0.6	UD	0.256		101%		0.275		107%		0.301		120%		0.434		170%	
0-0.1	NR	0.593		234%		0.621		242%		0.583		232%		0.513		201%	
0.7-1	R	0.128	22%	51%		0.121	19%	47%		0.124	21%	49%		0.11	21%	43%	
0.1-0.7	UD	0.24		95%		0.249		97%		0.274		109%		0.413		162%	
0-0.1	NR	0.594		234%		0.621		242%		0.583		232%		0.512		201%	
0.8-1	R	0.13	22%	51%		0.119	19%	46%		0.125	21%	50%		0.113	22%	44%	
0.1-0.8	UD	0.218		86%		0.242		95%		0.247		98%		0.326		128%	
0-0.1	NR	0.595		235%		0.621		242%		0.582		232%		0.512		201%	
0.9-1	R	0.125	21%	49%		0.12	19%	47%		0.118	20%	47%		0.114	22%	45%	
0.1-0.9	UD	0.212		84%		0.221		86%		0.231		92%		0.277		108%	
0-0.2	NR	0.549		217%		0.579		226%		0.531		211%		0.513		201%	
0.3-1	R	0.139	25%	55%		0.135	23%	53%		0.138	26%	55%		0.134	26%	52%	
0.2-0.3	UD	0.218		86%		0.289		113%		0.422		168%		0.34		134%	
0-0.2	NR	0.549		217%		0.579		226%		0.531		211%		0.513		201%	

模型：		GM1006			GM1011			GM1012			GM2004		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.4-1	R	0.138	25%	54%	0.136	23%	53%	0.137	26%	54%	0.131	26%	51%
0.2-0.4	UD	0.211		83%	0.191		74%	0.364		145%	0.297		116%
0-0.2	NR	0.55		217%	0.58		226%	0.531		211%	0.513		201%
-10.5	R	0.14	25%	55%	0.13	22%	51%	0.129	24%	51%	0.13	25%	51%
0.2-0.5	UD	0.168		66%	0.216		84%	0.339		135%	0.28		110%
0-0.2	NR	0.548		216%	0.579		226%	0.53		211%	0.513		201%
0.6-1	R	0.131	24%	52%	0.121	21%	47%	0.123	23%	49%	0.118	23%	46%
0.2-0.6	UD	0.211		83%	0.225		88%	0.288		115%	0.379		149%
0-0.2	NR	0.548		216%	0.578		225%	0.53		211%	0.514		201%
0.7-1	R	0.128	23%	50%	0.121	21%	47%	0.124	23%	49%	0.11	21%	43%
0.2-0.7	UD	0.201		79%	0.202		79%	0.256		102%	0.364		143%
0-0.2	NR	0.549		217%	0.578		225%	0.53		211%	0.513		201%
0.8-1	R	0.13	24%	51%	0.119	21%	47%	0.125	24%	50%	0.113	22%	44%
0.2-0.8	UD	0.18		71%	0.198		77%	0.226		90%	0.266		104%
0-0.2	NR	0.549		217%	0.578		225%	0.529		211%	0.513		201%
0.9-1	R	0.125	23%	49%	0.12	21%	47%	0.118	22%	47%	0.115	22%	45%
0.2-0.9	UD	0.181		72%	0.182		71%	0.213		85%	0.221		86%
0-0.3	NR	0.51		201%	0.549		214%	0.514		205%	0.505		198%
0.4-1	R	0.137	27%	54%	0.136	25%	53%	0.137	27%	54%	0.131	26%	51%
0.3-0.4	UD	0.2		79%	0.122		47%	0.207		83%	0.25		98%
0-0.3	NR	0.51		201%	0.549		214%	0.515		205%	0.505		198%
0.5-1	R	0.139	27%	55%	0.13	24%	51%	0.129	25%	51%	0.13	26%	51%
0.3-0.5	UD	0.13		51%	0.184		72%	0.259		103%	0.238		93%
0-0.3	NR	0.509		201%	0.549		214%	0.515		205%	0.505		198%
0.6-1	R	0.13	26%	51%	0.121	22%	47%	0.124	24%	49%	0.118	23%	46%
0.3-0.6	UD	0.208		82%	0.208		81%	0.224		89%	0.396		155%
0-0.3	NR	0.509		201%	0.549		214%	0.515		205%	0.505		198%
0.7-1	R	0.127	25%	50%	0.122	22%	47%	0.124	24%	49%	0.11	22%	43%

模型：		GM1006			GM1011			GM1012			GM2004		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.3-0.7	UD	0.196		77%	0.184		72%	0.196		78%	0.37		145%
0-0.3	NR	0.51		201%	0.549		214%	0.515		205%	0.505		198%
0.8-1	R	0.129	25%	51%	0.12	22%	47%	0.125	24%	50%	0.113	22%	44%
0.3-0.8	UD	0.172		68%	0.182		71%	0.175		70%	0.253		99%
0-0.3	NR	0.51		201%	0.549		214%	0.514		205%	0.505		198%
0.9-1	R	0.124	24%	49%	0.12	22%	47%	0.118	23%	47%	0.115	23%	45%
0.3-0.9	UD	0.175		69%	0.166		65%	0.173		69%	0.206		81%
0-0.3	NR	0.492		194%	0.495		193%	0.498		198%	0.494		194%
0.5-1	R	0.139	28%	55%	0.13	26%	51%	0.129	26%	51%	0.13	26%	51%
0.4-0.5	UD	0.076		30%	0.295		115%	0.288		115%	0.216		85%
0-0.4	NR	0.491		194%	0.494		192%	0.498		198%	0.494		194%
0.6-1	R	0.13	26%	51%	0.121	24%	47%	0.124	25%	49%	0.118	24%	46%
0.4-0.6	UD	0.211		83%	0.264		103%	0.228		91%	0.492		193%
0-0.4	NR	0.491		194%	0.494		193%	0.498		198%	0.494		194%
0.7-1	R	0.127	26%	50%	0.122	25%	47%	0.124	25%	49%	0.11	22%	43%
0.4-0.7	UD	0.195		77%	0.211		82%	0.195		77%	0.409		160%
0-0.4	NR	0.491		194%	0.494		193%	0.498		198%	0.494		194%
0.8-1	R	0.129	26%	51%	0.12	24%	47%	0.125	25%	50%	0.113	23%	44%
0.4-0.8	UD	0.168		66%	0.204		80%	0.171		68%	0.253		99%
0-0.4	NR	0.491		194%	0.495		193%	0.498		198%	0.494		194%
0.9-1	R	0.123	25%	49%	0.121	24%	47%	0.118	24%	47%	0.115	23%	45%
0.4-0.9	UD	0.172		68%	0.178		70%	0.17		68%	0.201		79%
0-0.5	NR	0.462		182%	0.479		187%	0.479		191%	0.486		191%
0.6-1	R	0.129	28%	51%	0.121	25%	47%	0.124	26%	49%	0.118	24%	46%
0.5-0.6	UD	0.326		129%	0.246		96%	0.188		75%	0.656		257%
0-0.5	NR	0.462		182%	0.479		187%	0.479		191%	0.487		191%
0.7-1	R	0.126	27%	50%	0.122	25%	47%	0.124	26%	49%	0.11	23%	43%
0.5-0.7	UD	0.236		93%	0.185		72%	0.158		63%	0.452		177%

模型：		GM1006			GM1011			GM1012			GM2004		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0-0.5	NR	0.462		182%	0.479		187%	0.479		191%	0.487		191%
0.8-1	R	0.128	28%	51%	0.119	25%	47%	0.125	26%	50%	0.113	23%	44%
0.5-0.8	UD	0.187		74%	0.182		71%	0.142		57%	0.258		101%
0-0.5	NR	0.462		182%	0.48		187%	0.479		191%	0.488		191%
0.9-1	R	0.123	27%	48%	0.12	25%	47%	0.118	25%	47%	0.115	24%	45%
0.5-0.9	UD	0.186		73%	0.159		62%	0.151		60%	0.2		78%
0-0.6	NR	0.451		178%	0.451		176%	0.442		176%	0.494		194%
0.7-1	R	0.126	28%	50%	0.121	27%	47%	0.124	28%	49%	0.11	22%	43%
0.6-0.7	UD	0.175		69%	0.105		41%	0.112		45%	0.325		128%
0-0.6	NR	0.452		178%	0.451		176%	0.442		176%	0.494		194%
0.8-1	R	0.128	28%	51%	0.119	26%	46%	0.125	28%	50%	0.113	23%	44%
0.6-0.8	UD	0.138		54%	0.13		51%	0.114		45%	0.16		63%
0-0.6	NR	0.452		178%	0.451		176%	0.442		176%	0.494		194%
0.9-1	R	0.123	27%	48%	0.12	27%	47%	0.118	27%	47%	0.115	23%	45%
0.6-0.9	UD	0.155		61%	0.121		47%	0.138		55%	0.133		52%
0-0.7	NR	0.424		167%	0.422		165%	0.416		165%	0.484		190%
0.8-1	R	0.128	30%	50%	0.118	28%	46%	0.125	30%	50%	0.113	23%	44%
0.7-0.8	UD	0.097		38%	0.17		66%	0.115		46%	0.053		21%
0-0.7	NR	0.424		167%	0.422		165%	0.416		166%	0.484		190%
0.9-1	R	0.122	29%	48%	0.119	28%	46%	0.118	28%	47%	0.115	24%	45%
0.7-0.9	UD	0.145		57%	0.129		50%	0.146		58%	0.075		29%
0-0.8	NR	0.398		157%	0.41		160%	0.386		154%	0.447		175%
0.9-1	R	0.122	31%	48%	0.119	29%	46%	0.118	31%	47%	0.115	26%	45%
0.8-0.9	UD	0.181		71%	0.111		43%	0.168		67%	0.093		37%

表 37c：模型 GM2014、GM2022、GM2027 及 2043(頁 141 至 145)

模型：		GM2014			GM2022			GM2027			GM2043		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
NA	全部	0.255		100%	0.253		100%	0.253		100%	0.258		100%
0-0.1	NR	0.528		207%	0.551		218%	0.558		221%	0.511		198%
0.1-1	R	0.153	29%	60%	0.162	29%	64%	0.159	28%	63%	0.16	31%	62%
0-0.2	NR	0.517		203%	0.535		211%	0.489		193%	0.501		194%
0.2-1	R	0.143	28%	56%	0.148	28%	58%	0.153	31%	60%	0.153	31%	59%
0-0.3	NR	0.503		198%	0.519		205%	0.47		186%	0.483		187%
0.3-1	R	0.13	26%	51%	0.144	28%	57%	0.145	31%	57%	0.144	30%	56%
0-0.4	NR	0.497		195%	0.498		197%	0.446		176%	0.47		182%
0.4-1	R	0.128	26%	50%	0.138	28%	55%	0.143	32%	57%	0.146	31%	56%
0-0.5	NR	0.482		189%	0.504		199%	0.431		170%	0.472		183%
0.5-1	R	0.122	25%	48%	0.117	23%	46%	0.138	32%	54%	0.128	27%	49%
0-0.6	NR	0.465		183%	0.482		190%	0.425		168%	0.466		180%
0.6-1	R	0.123	26%	48%	0.115	24%	45%	0.121	28%	48%	0.124	27%	48%
0-0.7	NR	0.461		181%	0.442		175%	0.403		159%	0.451		174%
0.7-1	R	0.118	26%	46%	0.121	27%	48%	0.119	30%	47%	0.12	27%	46%
0-0.8	NR	0.443		174%	0.419		165%	0.377		149%	0.423		163%
0.8-1	R	0.112	25%	44%	0.119	28%	47%	0.124	33%	49%	0.12	28%	47%
0-0.9	NR	0.416		163%	0.404		160%	0.357		141%	0.396		153%
0.9-1	R	0.107	26%	42%	0.115	28%	45%	0.111	31%	44%	0.117	30%	45%
0-0.1	NR	0.526		207%	0.552		218%	0.558		221%	0.51		197%
0.2-1	R	0.143	27%	56%	0.148	27%	58%	0.153	27%	60%	0.153	30%	59%
0.1-0.2	UD	0.425		167%	0.432		171%	0.231		91%	0.383		148%
0-0.1	NR	0.526		206%	0.552		218%	0.559		221%	0.509		197%
0.3-1	R	0.13	25%	51%	0.144	26%	57%	0.145	26%	57%	0.144	28%	56%
0.1-0.3	UD	0.408		160%	0.384		152%	0.257		102%	0.347		134%

模型：		GM2014			GM2022			GM2027			GM2043		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0-0.1	NR	0.526		207%	0.551		218%	0.559		221%	0.509		197%
0.4-1	R	0.129	25%	51%	0.138	25%	55%	0.143	26%	56%	0.146	29%	57%
0.1-0.4	UD	0.385		151%	0.352		139%	0.24		95%	0.297		115%
0-0.1	NR	0.527		207%	0.552		218%	0.559		221%	0.511		198%
0.5-1	R	0.122	23%	48%	0.117	21%	46%	0.138	25%	54%	0.128	25%	49%
0.1-0.5	UD	0.356		140%	0.408		161%	0.241		95%	0.361		140%
0-0.1	NR	0.529		208%	0.551		218%	0.559		221%	0.511		198%
0.6-1	R	0.123	23%	48%	0.115	21%	45%	0.121	22%	48%	0.124	24%	48%
0.1-0.6	UD	0.315		124%	0.368		146%	0.266		105%	0.353		137%
0-0.1	NR	0.528		208%	0.551		218%	0.559		221%	0.51		197%
0.7-1	R	0.119	23%	47%	0.121	22%	48%	0.119	21%	47%	0.12	24%	46%
0.1-0.7	UD	0.317		125%	0.298		118%	0.248		98%	0.328		127%
0-0.1	NR	0.529		208%	0.552		218%	0.558		221%	0.51		197%
0.8-1	R	0.112	21%	44%	0.12	22%	47%	0.124	22%	49%	0.121	24%	47%
0.1-0.8	UD	0.298		117%	0.272		108%	0.221		87%	0.282		109%
0-0.1	NR	0.529		208%	0.551		218%	0.558		220%	0.51		197%
0.9-1	R	0.108	20%	42%	0.115	21%	46%	0.112	20%	44%	0.118	23%	46%
0.1-0.9	UD	0.268		105%	0.263		104%	0.218		86%	0.253		98%
0-0.2	NR	0.516		203%	0.535		212%	0.489		194%	0.501		194%
0.3-1	R	0.13	25%	51%	0.144	27%	57%	0.145	30%	57%	0.144	29%	56%
0.2-0.3	UD	0.394		155%	0.288		114%	0.303		120%	0.327		126%
0-0.2	NR	0.517		203%	0.535		211%	0.49		194%	0.501		194%
0.4-1	R	0.128	25%	50%	0.139	26%	55%	0.143	29%	56%	0.146	29%	57%
0.2-0.4	UD	0.36		141%	0.284		112%	0.248		98%	0.258		100%
0-0.2	NR	0.517		203%	0.536		212%	0.489		194%	0.502		194%
-10.5	R	0.122	24%	48%	0.117	22%	46%	0.138	28%	54%	0.128	25%	49%
0.2-0.5	UD	0.329		129%	0.396		156%	0.248		98%	0.355		137%
0-0.2	NR	0.518		203%	0.534		211%	0.49		194%	0.502		194%

模型：		GM2014			GM2022			GM2027			GM2043		
閥值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.6-1	R	0.123	24%	48%	0.115	22%	45%	0.121	25%	48%	0.124	25%	48%
0.2-0.6	UD	0.28		110%	0.344		136%	0.283		112%	0.347		134%
0-0.2	NR	0.518		203%	0.534		211%	0.49		194%	0.502		194%
0.7-1	R	0.119	23%	47%	0.122	23%	48%	0.119	24%	47%	0.12	24%	46%
0.2-0.7	UD	0.287		113%	0.261		103%	0.254		100%	0.318		123%
0-0.2	NR	0.518		204%	0.535		212%	0.489		193%	0.501		194%
0.8-1	R	0.112	22%	44%	0.12	22%	47%	0.124	25%	49%	0.121	24%	47%
0.2-0.8	UD	0.271		106%	0.237		94%	0.218		86%	0.269		104%
0-0.2	NR	0.518		203%	0.535		211%	0.489		193%	0.501		194%
0.9-1	R	0.108	21%	42%	0.116	22%	46%	0.112	23%	44%	0.118	24%	46%
0.2-0.9	UD	0.244		96%	0.23		91%	0.215		85%	0.24		93%
0-0.3	NR	0.503		198%	0.518		205%	0.47		186%	0.483		187%
0.4-1	R	0.128	25%	50%	0.138	27%	55%	0.143	30%	57%	0.146	30%	56%
0.3-0.4	UD	0.221		87%	0.281		111%	0.182		72%	0		0%
0-0.3	NR	0.504		198%	0.519		205%	0.47		186%	0.484		187%
0.5-1	R	0.122	24%	48%	0.117	23%	46%	0.138	29%	54%	0.128	26%	49%
0.3-0.5	UD	0.265		104%	0.43		170%	0.215		85%	0.376		146%
0-0.3	NR	0.504		198%	0.518		205%	0.471		186%	0.484		187%
0.6-1	R	0.123	24%	48%	0.115	22%	45%	0.121	26%	48%	0.124	26%	48%
0.3-0.6	UD	0.207		81%	0.357		141%	0.276		109%	0.358		139%
0-0.3	NR	0.504		198%	0.518		205%	0.47		186%	0.483		187%
0.7-1	R	0.118	23%	47%	0.122	24%	48%	0.119	25%	47%	0.12	25%	46%
0.3-0.7	UD	0.23		90%	0.256		101%	0.241		95%	0.314		121%
0-0.3	NR	0.505		198%	0.519		205%	0.47		186%	0.482		187%
0.8-1	R	0.112	22%	44%	0.12	23%	47%	0.125	27%	49%	0.12	25%	47%
0.3-0.8	UD	0.228		90%	0.23		91%	0.201		80%	0.252		97%
0-0.3	NR	0.504		198%	0.519		205%	0.47		186%	0.483		187%
0.9-1	R	0.107	21%	42%	0.116	22%	46%	0.112	24%	44%	0.117	24%	45%

模型：		GM2014			GM2022			GM2027			GM2043		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.3-0.9	UD	0.208		82%	0.224		89%	0.202		80%	0.222		86%
0-0.3	NR	0.498		195%	0.5		197%	0.446		176%	0.472		183%
0.5-1	R	0.122	24%	48%	0.117	23%	46%	0.138	31%	54%	0.128	27%	49%
0.4-0.5	UD	0.279		110%	0.545		216%	0.248		98%	0.475		184%
0-0.4	NR	0.498		195%	0.498		197%	0.446		177%	0.471		182%
0.6-1	R	0.123	25%	48%	0.115	23%	45%	0.121	27%	48%	0.124	26%	48%
0.4-0.6	UD	0.205		81%	0.392		155%	0.316		125%	0.427		165%
0-0.4	NR	0.498		196%	0.498		197%	0.446		176%	0.471		182%
0.7-1	R	0.118	24%	47%	0.121	24%	48%	0.119	27%	47%	0.12	25%	46%
0.4-0.7	UD	0.232		91%	0.248		98%	0.258		102%	0.353		136%
0-0.4	NR	0.498		196%	0.498		197%	0.446		176%	0.47		182%
0.8-1	R	0.112	22%	44%	0.119	24%	47%	0.125	28%	49%	0.12	26%	47%
0.4-0.8	UD	0.229		90%	0.219		87%	0.204		81%	0.272		105%
0-0.4	NR	0.498		196%	0.498		197%	0.446		176%	0.47		182%
0.9-1	R	0.107	21%	42%	0.115	23%	46%	0.112	25%	44%	0.117	25%	45%
0.4-0.9	UD	0.207		81%	0.214		85%	0.204		81%	0.234		91%
0-0.5	NR	0.482		189%	0.504		199%	0.432		171%	0.472		183%
0.6-1	R	0.122	25%	48%	0.115	23%	46%	0.121	28%	48%	0.124	26%	48%
0.5-0.6	UD	0.1		39%	0.165		65%	0.365		144%	0.297		115%
0-0.5	NR	0.482		190%	0.504		199%	0.431		170%	0.472		183%
0.7-1	R	0.118	24%	46%	0.122	24%	48%	0.119	28%	47%	0.12	25%	46%
0.5-0.7	UD	0.19		74%	0.067		27%	0.261		103%	0.244		94%
0-0.5	NR	0.483		190%	0.504		199%	0.431		170%	0.472		183%
0.8-1	R	0.112	23%	44%	0.12	24%	47%	0.124	29%	49%	0.121	26%	47%
0.5-0.8	UD	0.208		82%	0.101		40%	0.193		76%	0.178		69%
0-0.5	NR	0.483		190%	0.504		199%	0.431		170%	0.472		183%
0.9-1	R	0.107	22%	42%	0.116	23%	46%	0.112	26%	44%	0.118	25%	46%
0.5-0.9	UD	0.19		74%	0.122		48%	0.198		78%	0.167		65%

模型：		GM2014			GM2022			GM2027			GM2043		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0-0.6	NR	0.465		183%	0.482		191%	0.425		168%	0.466		180%
0.7-1	R	0.118	25%	46%	0.121	25%	48%	0.119	28%	47%	0.12	26%	46%
0.6-0.7	UD	0.341		134%	0		0%	0.15		59%	0.217		84%
0-0.6	NR	0.465		183%	0.482		190%	0.425		168%	0.466		180%
0.8-1	R	0.112	24%	44%	0.119	25%	47%	0.125	29%	49%	0.121	26%	47%
0.6-0.8	UD	0.253		99%	0.079		31%	0.101		40%	0.153		59%
0-0.6	NR	0.465		183%	0.482		190%	0.425		168%	0.466		180%
0.9-1	R	0.107	23%	42%	0.115	24%	46%	0.112	26%	44%	0.118	25%	46%
0.6-0.9	UD	0.208		82%	0.112		44%	0.149		59%	0.152		59%
0-0.7	NR	0.462		181%	0.442		175%	0.403		159%	0.451		174%
0.8-1	R	0.112	24%	44%	0.119	27%	47%	0.124	31%	49%	0.121	27%	47%
0.7-0.8	UD	0.223		88%	0.148		59%	0.051		20%	0.106		41%
0-0.7	NR	0.461		181%	0.442		175%	0.403		159%	0.451		174%
0.9-1	R	0.107	23%	42%	0.115	26%	45%	0.112	28%	44%	0.118	26%	46%
0.7-0.9	UD	0.19		74%	0.167		66%	0.149		59%	0.132		51%
0-0.8	NR	0.443		174%	0.418		165%	0.377		149%	0.423		163%
0.9-1	R	0.107	24%	42%	0.115	28%	45%	0.112	30%	44%	0.117	28%	45%
0.8-0.9	UD	0.165		65%	0.192		76%	0.205		81%	0.15		58%

表 37d：模型 GM2068、GM2090、GM2094及 GM2277(頁 145至 150)

模型：		GM2068			GM2090			GM2094			GM2277		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
NA	全部	0.256		100%	0.254		100%	0.251		100%	0.258		100%
0-0.1	NR	0.486		190%	0.514		203%	0.537		214%	0.487		189%
0.1-1	R	0.165	34%	64%	0.172	33%	68%	0.17	32%	68%	0.164	34%	64%
0-0.2	NR	0.489		191%	0.516		204%	0.496		197%	0.485		188%

模型：		GM2068			GM2090			GM2094			GM2277		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs. 全部	ARR	風險比	ARR Vs. 全部	ARR	風險比	ARR Vs. 全部	ARR	風險比	ARR Vs. 全部
0-2-1	R	0.155	32%	60%	0.15	29%	59%	0.157	32%	63%	0.147	30%	57%
0-0-3	NR	0.474		185%	0.516		203%	0.479		191%	0.465		180%
0-3-1	R	0.148	31%	58%	0.13	25%	51%	0.144	30%	57%	0.144	31%	56%
0-0-4	NR	0.461		180%	0.482		190%	0.469		187%	0.443		172%
0-4-1	R	0.144	31%	56%	0.13	27%	51%	0.139	30%	56%	0.145	33%	56%
0-0-5	NR	0.447		174%	0.461		182%	0.45		179%	0.437		169%
0-5-1	R	0.143	32%	56%	0.132	29%	52%	0.14	31%	56%	0.138	32%	53%
0-0-6	NR	0.454		177%	0.441		174%	0.439		175%	0.427		166%
0-6-1	R	0.133	29%	52%	0.126	29%	50%	0.125	28%	50%	0.132	31%	51%
0-0-7	NR	0.447		174%	0.422		166%	0.421		168%	0.419		162%
0-7-1	R	0.128	29%	50%	0.127	30%	50%	0.127	30%	50%	0.129	31%	50%
0-0-8	NR	0.433		169%	0.398		157%	0.397		158%	0.401		155%
0-8-1	R	0.124	29%	48%	0.122	31%	48%	0.13	33%	52%	0.131	33%	51%
0-0-9	NR	0.415		162%	0.381		150%	0.361		144%	0.381		148%
0-9-1	R	0.126	30%	49%	0.106	28%	42%	0.136	38%	54%	0.122	32%	47%
0-0-1	NR	0.484		189%	0.516		204%	0.534		213%	0.485		188%
0-2-1	R	0.155	32%	60%	0.15	29%	59%	0.158	30%	63%	0.147	30%	57%
0-1-0-2	UD	0.563		219%	0.515		203%	0.335		133%	0.483		187%
0-0-1	NR	0.486		190%	0.519		205%	0.532		212%	0.485		188%
0-3-1	R	0.148	30%	58%	0.13	25%	51%	0.145	27%	58%	0.144	30%	56%
0-1-0-3	UD	0.402		157%	0.506		200%	0.353		140%	0.375		145%
0-0-1	NR	0.487		190%	0.518		204%	0.532		212%	0.486		188%
0-4-1	R	0.144	30%	56%	0.13	25%	51%	0.14	26%	56%	0.146	30%	56%
0-1-0-4	UD	0.355		138%	0.407		161%	0.342		136%	0.3		116%
0-0-1	NR	0.487		190%	0.519		205%	0.532		212%	0.485		188%
0-5-1	R	0.143	29%	56%	0.132	25%	52%	0.141	27%	56%	0.138	28%	54%
0-1-0-5	UD	0.318		124%	0.359		142%	0.309		123%	0.307		119%
0-0-1	NR	0.487		190%	0.518		204%	0.533		212%	0.487		189%

模型：		GM2068			GM2090			GM2094			GM2277		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.6-1	R	0.133	27%	52%	0.126	24%	50%	0.126	24%	50%	0.132	27%	51%
0.1-0.6	UD	0.361		141%	0.332		131%	0.319		127%	0.301		117%
0-0.1	NR	0.488		190%	0.517		204%	0.534		213%	0.486		188%
0.7-1	R	0.128	26%	50%	0.128	25%	50%	0.128	24%	51%	0.129	27%	50%
0.1-0.7	UD	0.348		136%	0.303		120%	0.293		117%	0.291		113%
0-0.1	NR	0.487		190%	0.517		204%	0.535		213%	0.486		188%
0.8-1	R	0.124	25%	48%	0.122	24%	48%	0.132	25%	52%	0.131	27%	51%
0.1-0.8	UD	0.324		126%	0.279		110%	0.262		104%	0.263		102%
0-0.1	NR	0.488		190%	0.517		204%	0.535		213%	0.486		188%
0.9-1	R	0.126	26%	49%	0.106	21%	42%	0.138	26%	55%	0.122	25%	47%
0.1-0.9	UD	0.289		113%	0.274		108%	0.224		89%	0.25		97%
0-0.2	NR	0.489		191%	0.519		205%	0.495		197%	0.484		188%
0.3-1	R	0.148	30%	58%	0.13	25%	51%	0.144	29%	57%	0.144	30%	56%
0.2-0.3	UD	0.311		121%	0.492		194%	0.374		149%	0.226		88%
0-0.2	NR	0.49		191%	0.518		204%	0.495		197%	0.484		188%
0.4-1	R	0.144	29%	56%	0.13	25%	51%	0.14	28%	56%	0.146	30%	57%
0.2-0.4	UD	0.287		112%	0.336		132%	0.348		139%	0.163		63%
0-0.2	NR	0.49		191%	0.519		205%	0.495		197%	0.484		188%
-10.5	R	0.143	29%	56%	0.132	25%	52%	0.14	28%	56%	0.139	29%	54%
0.2-0.5	UD	0.26		102%	0.279		110%	0.292		116%	0.219		85%
0-0.2	NR	0.49		191%	0.518		205%	0.495		197%	0.485		188%
0.6-1	R	0.133	27%	52%	0.126	24%	50%	0.126	25%	50%	0.132	27%	51%
0.2-0.6	UD	0.319		124%	0.264		104%	0.311		124%	0.236		91%
0-0.2	NR	0.49		191%	0.518		204%	0.495		197%	0.484		188%
0.7-1	R	0.128	26%	50%	0.128	25%	50%	0.127	26%	51%	0.129	27%	50%
0.2-0.7	UD	0.312		122%	0.237		94%	0.278		111%	0.233		90%
0-0.2	NR	0.49		191%	0.518		204%	0.495		197%	0.484		188%
0.8-1	R	0.124	25%	48%	0.122	24%	48%	0.131	26%	52%	0.131	27%	51%

模型：		GM2068			GM2090			GM2094			GM2277		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.2-0.8	UD	0.292		114%	0.224		88%	0.239		95%	0.207		80%
0-0.2	NR	0.49		191%	0.518		204%	0.495		197%	0.484		188%
0.9-1	R	0.126	26%	49%	0.106	20%	42%	0.138	28%	55%	0.122	25%	47%
0.2-0.9	UD	0.259		101%	0.231		91%	0.199		79%	0.208		81%
0-0.3	NR	0.474		185%	0.516		203%	0.479		191%	0.465		180%
0.4-1	R	0.144	30%	56%	0.13	25%	51%	0.139	29%	56%	0.146	31%	56%
0.3-0.4	UD	0.254		99%	0.123		49%	0.293		117%	0.088		34%
0-0.3	NR	0.474		185%	0.515		203%	0.479		191%	0.465		180%
0.5-1	R	0.143	30%	56%	0.132	26%	52%	0.14	29%	56%	0.138	30%	54%
0.3-0.5	UD	0.224		87%	0.108		43%	0.203		81%	0.215		83%
0-0.3	NR	0.475		185%	0.516		203%	0.479		191%	0.465		180%
0.6-1	R	0.133	28%	52%	0.127	25%	50%	0.126	26%	50%	0.132	28%	51%
0.3-0.6	UD	0.323		126%	0.154		61%	0.279		111%	0.238		92%
0-0.3	NR	0.475		185%	0.516		203%	0.479		191%	0.465		180%
0.7-1	R	0.128	27%	50%	0.128	25%	51%	0.127	27%	51%	0.129	28%	50%
0.3-0.7	UD	0.312		121%	0.139		55%	0.239		95%	0.234		91%
0-0.3	NR	0.475		185%	0.516		204%	0.479		191%	0.465		180%
0.8-1	R	0.124	26%	48%	0.123	24%	48%	0.131	27%	52%	0.131	28%	51%
0.3-0.8	UD	0.286		112%	0.154		61%	0.198		79%	0.202		78%
0-0.3	NR	0.475		185%	0.516		204%	0.479		191%	0.465		180%
0.9-1	R	0.126	27%	49%	0.106	21%	42%	0.137	29%	55%	0.122	26%	47%
0.3-0.9	UD	0.246		96%	0.182		72%	0.161		64%	0.205		79%
0-0.3	NR	0.461		180%	0.482		190%	0.469		187%	0.443		172%
0.5-1	R	0.143	31%	56%	0.132	27%	52%	0.14	30%	56%	0.138	31%	53%
0.4-0.5	UD	0.191		74%	0.086		34%	0.106		42%	0.332		129%
0-0.4	NR	0.461		180%	0.483		190%	0.469		187%	0.444		172%
0.6-1	R	0.133	29%	52%	0.126	26%	50%	0.126	27%	50%	0.131	30%	51%
0.4-0.6	UD	0.373		146%	0.17		67%	0.275		109%	0.301		117%

模型：		GM2068			GM2090			GM2094			GM2277		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0-0.4	NR	0.462		180%	0.482		190%	0.469		187%	0.444		172%
0.7-1	R	0.128	28%	50%	0.128	27%	51%	0.127	27%	51%	0.129	29%	50%
0.4-0.7	UD	0.337		131%	0.145		57%	0.227		90%	0.279		108%
0-0.4	NR	0.462		180%	0.483		190%	0.469		187%	0.443		172%
0.8-1	R	0.124	27%	48%	0.123	25%	48%	0.131	28%	52%	0.131	30%	51%
0.4-0.8	UD	0.296		115%	0.161		64%	0.182		72%	0.228		88%
0-0.4	NR	0.462		180%	0.483		190%	0.469		187%	0.443		172%
0.9-1	R	0.126	27%	49%	0.106	22%	42%	0.137	29%	55%	0.122	28%	47%
0.4-0.9	UD	0.244		95%	0.191		75%	0.146		58%	0.221		86%
0-0.5	NR	0.447		174%	0.461		182%	0.45		179%	0.437		169%
0.6-1	R	0.133	30%	52%	0.127	28%	50%	0.125	28%	50%	0.131	30%	51%
0.5-0.6	UD	0.71		277%	0.224		88%	0.343		137%	0.275		106%
0-0.5	NR	0.448		175%	0.461		182%	0.45		179%	0.437		169%
0.7-1	R	0.128	29%	50%	0.128	28%	51%	0.127	28%	50%	0.129	30%	50%
0.5-0.7	UD	0.431		168%	0.168		66%	0.259		103%	0.252		98%
0-0.5	NR	0.448		175%	0.462		182%	0.45		179%	0.437		169%
0.8-1	R	0.124	28%	48%	0.123	27%	48%	0.13	29%	52%	0.131	30%	51%
0.5-0.8	UD	0.332		129%	0.177		70%	0.195		78%	0.194		75%
0-0.5	NR	0.448		175%	0.462		182%	0.45		179%	0.436		169%
0.9-1	R	0.126	28%	49%	0.106	23%	42%	0.137	30%	55%	0.122	28%	47%
0.5-0.9	UD	0.257		100%	0.204		81%	0.15		60%	0.2		78%
0-0.6	NR	0.455		177%	0.441		174%	0.439		175%	0.427		166%
0.7-1	R	0.128	28%	50%	0.128	29%	50%	0.127	29%	51%	0.129	30%	50%
0.6-0.7	UD	0.28		109%	0.085		33%	0.088		35%	0.216		84%
0-0.6	NR	0.455		177%	0.441		174%	0.439		175%	0.427		166%
0.8-1	R	0.124	27%	48%	0.122	28%	48%	0.131	30%	52%	0.131	31%	51%
0.6-0.8	UD	0.244		95%	0.154		61%	0.072		29%	0.139		54%
0-0.6	NR	0.455		177%	0.441		174%	0.439		175%	0.427		166%

模型：		GM2068			GM2090			GM2094			GM2277		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.9-1	R	0.126	28%	49%	0.106	24%	42%	0.137	31%	55%	0.122	29%	47%
0.6-0.9	UD	0.188		73%	0.199		78%	0.071		28%	0.179		69%
0-0.7	NR	0.447		174%	0.422		166%	0.421		168%	0.419		162%
0.8-1	R	0.124	28%	48%	0.122	29%	48%	0.13	31%	52%	0.131	31%	51%
0.7-0.8	UD	0.217		84%	0.184		72%	0.061		24%	0.082		32%
0-0.7	NR	0.447		174%	0.422		167%	0.422		168%	0.419		162%
0.9-1	R	0.126	28%	49%	0.105	25%	42%	0.137	32%	55%	0.122	29%	47%
0.7-0.9	UD	0.151		59%	0.221		87%	0.067		26%	0.171		66%
0-0.8	NR	0.433		169%	0.398		157%	0.397		158%	0.401		155%
0.9-1	R	0.126	29%	49%	0.106	27%	42%	0.137	35%	55%	0.122	30%	47%
0.8-0.9	UD	0.079		31%	0.253		100%	0.069		28%	0.208		81%

表 37e：模型 GM2338、GM3102、GM3150 及 GM3332(頁 150 至 155)

模型：		GM2338			GM3102			GM3150			GM3332		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
NA	全部	0.251		100%	0.263		100%	0.26		100%	0.262		100%
0-0.1	NR	0.662		264%	0.605		230%	0.584		225%	0.612		234%
0.1-1	R	0.163	25%	65%	0.167	28%	63%	0.163	28%	63%	0.183	30%	70%
0-0.2	NR	0.616		246%	0.588		224%	0.512		197%	0.523		200%
0.2-1	R	0.155	25%	62%	0.146	25%	55%	0.162	32%	62%	0.168	32%	64%
0-0.3	NR	0.537		214%	0.564		215%	0.503		194%	0.535		204%
0.3-1	R	0.156	29%	62%	0.136	24%	52%	0.152	30%	59%	0.14	26%	54%
0-0.4	NR	0.488		195%	0.531		202%	0.474		182%	0.51		195%
0.4-1	R	0.154	32%	61%	0.136	26%	52%	0.149	31%	57%	0.141	28%	54%
0-0.5	NR	0.467		186%	0.506		193%	0.45		173%	0.502		192%
0.5-1	R	0.152	33%	61%	0.131	26%	50%	0.146	32%	56%	0.13	26%	50%

模型：		GM2338			GM3102			GM3150			GM3332		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0-0.6	NR	0.436		174%	0.483		184%	0.426		164%	0.486		186%
0.6-1	R	0.15	34%	60%	0.135	28%	51%	0.143	34%	55%	0.123	25%	47%
0-0.7	NR	0.439		175%	0.457		174%	0.432		166%	0.461		176%
0.7-1	R	0.136	31%	54%	0.128	28%	49%	0.122	28%	47%	0.122	26%	47%
0-0.8	NR	0.417		166%	0.432		164%	0.4		154%	0.446		170%
0.8-1	R	0.134	32%	53%	0.124	29%	47%	0.119	30%	46%	0.117	26%	45%
0-0.9	NR	0.402		160%	0.384		146%	0.362		139%	0.41		156%
0.9-1	R	0.117	29%	47%	0.13	34%	49%	0.127	35%	49%	0.115	28%	44%
0-0.1	NR	0.661		264%	0.611		233%	0.584		225%	0.587		224%
0.2-1	R	0.156	24%	62%	0.145	24%	55%	0.162	28%	63%	0.169	29%	64%
0.1-0.2	UD	0.355		142%	0.479		182%	0.166		64%	0.281		107%
0-0.1	NR	0.662		264%	0.609		232%	0.583		225%	0.583		223%
0.3-1	R	0.157	24%	63%	0.136	22%	52%	0.153	26%	59%	0.141	24%	54%
0.1-0.3	UD	0.229		91%	0.436		166%	0.252		97%	0.431		165%
0-0.1	NR	0.663		264%	0.609		232%	0.584		225%	0.581		222%
0.4-1	R	0.154	23%	62%	0.136	22%	52%	0.15	26%	58%	0.141	24%	54%
0.1-0.4	UD	0.219		87%	0.362		138%	0.239		92%	0.383		146%
0-0.1	NR	0.663		265%	0.605		231%	0.584		225%	0.578		221%
0.5-1	R	0.152	23%	61%	0.132	22%	50%	0.148	25%	57%	0.131	23%	50%
0.1-0.5	UD	0.217		87%	0.338		129%	0.23		89%	0.39		149%
0-0.1	NR	0.664		265%	0.607		231%	0.584		225%	0.577		220%
0.6-1	R	0.15	23%	60%	0.135	22%	51%	0.144	25%	55%	0.124	21%	47%
0.1-0.6	UD	0.21		84%	0.299		114%	0.223		86%	0.373		142%
0-0.1	NR	0.665		265%	0.609		232%	0.584		225%	0.578		221%
0.7-1	R	0.136	20%	54%	0.128	21%	49%	0.123	21%	47%	0.123	21%	47%
0.1-0.7	UD	0.245		98%	0.283		108%	0.267		103%	0.337		129%
0-0.1	NR	0.664		265%	0.607		231%	0.583		225%	0.579		221%
0.8-1	R	0.134	20%	54%	0.125	21%	48%	0.12	21%	46%	0.119	21%	45%



模型：		GM2338			GM3102			GM3150			GM3332		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.1-0.8	UD	0.234		93%	0.264		101%	0.242		93%	0.323		123%
0-0.1	NR	0.665		265%	0.606		231%	0.583		225%	0.581		222%
0.9-1	R	0.117	18%	47%	0.131	22%	50%	0.129	22%	50%	0.117	20%	45%
0.1-0.9	UD	0.246		98%	0.222		85%	0.208		80%	0.284		108%
0-0.2	NR	0.616		246%	0.587		223%	0.51		196%	0.516		197%
0.3-1	R	0.156	25%	62%	0.137	23%	52%	0.152	30%	59%	0.14	27%	54%
0.2-0.3	UD	0.134		54%	0.363		138%	0.43		166%	0.65		248%
0-0.2	NR	0.616		246%	0.588		224%	0.512		197%	0.515		197%
0.4-1	R	0.154	25%	61%	0.136	23%	52%	0.149	29%	58%	0.141	27%	54%
0.2-0.4	UD	0.169		68%	0.258		98%	0.296		114%	0.487		186%
0-0.2	NR	0.616		246%	0.586		223%	0.511		197%	0.512		196%
-10.5	R	0.152	25%	60%	0.132	23%	50%	0.147	29%	57%	0.13	25%	50%
0.2-0.5	UD	0.178		71%	0.253		96%	0.263		101%	0.471		180%
0-0.2	NR	0.617		246%	0.587		224%	0.512		197%	0.512		196%
0.6-1	R	0.15	24%	60%	0.136	23%	52%	0.144	28%	55%	0.123	24%	47%
0.2-0.6	UD	0.179		71%	0.208		79%	0.243		94%	0.424		162%
0-0.2	NR	0.618		247%	0.588		224%	0.512		197%	0.514		196%
0.7-1	R	0.136	22%	54%	0.129	22%	49%	0.122	24%	47%	0.123	24%	47%
0.2-0.7	UD	0.224		89%	0.215		82%	0.295		114%	0.362		138%
0-0.2	NR	0.618		246%	0.588		224%	0.511		197%	0.516		197%
0.8-1	R	0.134	22%	53%	0.126	21%	48%	0.12	23%	46%	0.118	23%	45%
0.2-0.8	UD	0.215		86%	0.205		78%	0.258		99%	0.338		129%
0-0.2	NR	0.619		247%	0.588		224%	0.511		197%	0.518		198%
0.9-1	R	0.117	19%	47%	0.132	22%	50%	0.128	25%	49%	0.117	23%	45%
0.2-0.9	UD	0.232		92%	0.171		65%	0.214		83%	0.285		109%
0-0.3	NR	0.537		214%	0.564		215%	0.504		194%	0.535		204%
0.4-1	R	0.153	28%	61%	0.136	24%	52%	0.149	30%	57%	0.141	26%	54%
0.3-0.4	UD	0.199		80%	0.148		56%	0.212		82%	0.114		44%

模型：		GM2338			GM3102			GM3150			GM3332		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0-0.3	NR	0.538		215%	0.564		215%	0.503		194%	0.532		203%
0.5-1	R	0.151	28%	60%	0.132	23%	50%	0.147	29%	56%	0.131	25%	50%
0.3-0.5	UD	0.201		80%	0.194		74%	0.205		79%	0.293		112%
0-0.3	NR	0.538		215%	0.564		215%	0.504		194%	0.531		203%
0.6-1	R	0.15	28%	60%	0.135	24%	52%	0.143	28%	55%	0.124	23%	47%
0.3-0.6	UD	0.194		77%	0.145		55%	0.202		78%	0.291		111%
0-0.3	NR	0.539		215%	0.565		215%	0.504		194%	0.532		203%
0.7-1	R	0.135	25%	54%	0.128	23%	49%	0.122	24%	47%	0.123	23%	47%
0.3-0.7	UD	0.25		100%	0.178		68%	0.272		105%	0.244		93%
0-0.3	NR	0.539		215%	0.564		215%	0.503		194%	0.532		203%
0.8-1	R	0.134	25%	53%	0.125	22%	48%	0.12	24%	46%	0.119	22%	45%
0.3-0.8	UD	0.233		93%	0.175		67%	0.237		91%	0.239		91%
0-0.3	NR	0.54		215%	0.564		215%	0.503		194%	0.533		204%
0.9-1	R	0.117	22%	46%	0.131	23%	50%	0.128	25%	49%	0.117	22%	45%
0.3-0.9	UD	0.248		99%	0.147		56%	0.194		75%	0.206		79%
0-0.3	NR	0.489		195%	0.529		202%	0.474		182%	0.508		194%
0.5-1	R	0.152	31%	61%	0.131	25%	50%	0.147	31%	57%	0.13	26%	50%
0.4-0.5	UD	0.204		81%	0.243		93%	0.198		76%	0.426		163%
0-0.4	NR	0.489		195%	0.531		202%	0.474		182%	0.507		194%
0.6-1	R	0.15	31%	60%	0.135	25%	51%	0.143	30%	55%	0.123	24%	47%
0.4-0.6	UD	0.191		76%	0.142		54%	0.197		76%	0.351		134%
0-0.4	NR	0.49		196%	0.531		202%	0.473		182%	0.508		194%
0.7-1	R	0.136	28%	54%	0.128	24%	49%	0.122	26%	47%	0.123	24%	47%
0.4-0.7	UD	0.274		109%	0.186		71%	0.295		113%	0.272		104%
0-0.4	NR	0.49		195%	0.53		202%	0.473		182%	0.509		194%
0.8-1	R	0.134	27%	53%	0.125	24%	48%	0.12	25%	46%	0.118	23%	45%
0.4-0.8	UD	0.245		98%	0.18		69%	0.243		94%	0.258		99%
0-0.4	NR	0.49		196%	0.53		202%	0.473		182%	0.509		194%

模型：		GM2338			GM3102			GM3150			GM3332		
閥值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.9-1	R	0.117	24%	47%	0.131	25%	50%	0.128	27%	49%	0.116	23%	44%
0.4-0.9	UD	0.26		104%	0.146		56%	0.192		74%	0.215		82%
0-0.5	NR	0.467		186%	0.504		192%	0.45		173%	0.501		192%
0.6-1	R	0.15	32%	60%	0.134	27%	51%	0.143	32%	55%	0.123	25%	47%
0.5-0.6	UD	0.184		73%	0		0%	0.195		75%	0.287		110%
0-0.5	NR	0.468		187%	0.506		193%	0.45		173%	0.502		192%
0.7-1	R	0.136	29%	54%	0.127	25%	49%	0.122	27%	47%	0.122	24%	47%
0.5-0.7	UD	0.302		120%	0.161		61%	0.336		129%	0.209		80%
0-0.5	NR	0.467		186%	0.506		193%	0.45		173%	0.502		192%
0.8-1	R	0.134	29%	54%	0.125	25%	47%	0.119	26%	46%	0.118	24%	45%
0.5-0.8	UD	0.256		102%	0.164		62%	0.254		98%	0.212		81%
0-0.5	NR	0.468		187%	0.506		193%	0.45		173%	0.502		192%
0.9-1	R	0.117	25%	47%	0.131	26%	50%	0.128	28%	49%	0.116	23%	44%
0.5-0.9	UD	0.27		108%	0.131		50%	0.19		73%	0.18		69%
0-0.6	NR	0.436		174%	0.484		184%	0.426		164%	0.485		185%
0.7-1	R	0.136	31%	54%	0.128	26%	49%	0.122	29%	47%	0.122	25%	47%
0.6-0.7	UD	0.474		189%	0.227		86%	0.519		200%	0.135		52%
0-0.6	NR	0.436		174%	0.483		184%	0.425		164%	0.485		185%
0.8-1	R	0.134	31%	54%	0.125	26%	48%	0.119	28%	46%	0.117	24%	45%
0.6-0.8	UD	0.303		121%	0.2		76%	0.282		108%	0.174		67%
0-0.6	NR	0.437		174%	0.483		184%	0.426		164%	0.505		193%
0.9-1	R	0.117	27%	47%	0.131	27%	50%	0.127	30%	49%	0.119	24%	45%
0.6-0.9	UD	0.299		119%	0.146		56%	0.189		73%	0.172		66%
0-0.7	NR	0.439		175%	0.457		174%	0.432		166%	0.461		176%
0.8-1	R	0.134	31%	54%	0.125	27%	48%	0.119	28%	46%	0.117	25%	45%
0.7-0.8	UD	0.164		65%	0.168		64%	0.147		57%	0.215		82%
0-0.7	NR	0.44		175%	0.457		174%	0.432		166%	0.461		176%
0.9-1	R	0.117	27%	47%	0.131	29%	50%	0.127	29%	49%	0.115	25%	44%

模型：		GM2338			GM3102			GM3150			GM3332		
閾值	反應預測	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部	ARR	風險比	ARR Vs.全部
0.7-0.9	UD	0.246		98%	0.114		43%	0.102		39%	0.16		61%
0-0.8	NR	0.417		166%	0.431		164%	0.401		154%	0.446		170%
0.9-1	R	0.117	28%	47%	0.13	30%	50%	0.127	32%	49%	0.115	26%	44%
0.8-0.9	UD	0.294		117%	0.085		33%	0.063		24%	0.134		51%

討論

利用 GWAS，吾人發現具有 GA 反應預測能力之 SNP，其等示於表 1 至 3 或表 16 中。吾人亦已建立預測模型，其等以高準確度，基於來自表 1 至 3 或表 16 之一特定組 SNP 預測 GA 反應。可建立其他模型，其等使用來自表 1 至 3 或表 16 或表 1 至 3 或表 16 中所指出之一或多個 SNP 與本申請書中所描述之臨床變數或熟習本項技術者可知曉之其他變數的組合，以預測 GA 反應。此外基於本發明之 SNP 或模型之套組可用於預測病患為 GA 之反應者或非反應者。基於判定病患在來自表 1 至 3 或表 16 之一或多個 SNP 或表 1 至 3 中所指出之 SNP 與臨床變數之組合的基因型，預測罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之個體是否係 GA 反應者將有助於針對罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之病患製定有效治療。

參考文獻：

1. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; 343:938-52。
2. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis EMEA, London 16 September 2006。
3. Bjartmar C, Fox RJ. Pathological mechanisms and disease progression of multiple sclerosis: therapeutic implications. Drugs of Today 2002; 38:17-29。
4. Fleming JO. Diagnosis and management of multiple sclerosis. 1st ed. New York: Professional communications,

Inc., 2002 .

5. Anderson DW, Ellenberg JH, Leventhal CM et al. Revised estimate of the prevalence of multiple sclerosis in the United States. *Ann Neurol* 1992; 31:333-36 .
6. Compston A, Lassmann H, McDonald I. The story of multiple sclerosis. In: Compston A, Confavreux C, Lassman H, McDonald I, Miller D, Noseworthy JH, Smith K, Wekerle H, editors. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. London: Churchill Livingstone; 2006. p. 3-68 .
7. Revel M., *Pharmacol. Ther.*, 100(1):49-62 (2003) .
8. Martinelli BF, Rovaris M, Johnson KP, Miller A, Wolinsky JS, Ladkani D, Shifroni G, Comi G, Filippi M. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: meta-analysis of three double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler*. 2003 Aug; 9(4):349-55 .
9. Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, Stubinski B, Uitdehaag BM; REGARD study group. *Lancet Neurol*. 2008 Oct;7(10):903-14. Epub 2008 Sep 11 .
10. BECOME TRIAL, Presented at the 23rd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) in Prague, Czech Republic .
11. Comi G, Filippi M and Wolinsky JS. European/Canadian

multi-center, double-blind randomized, placebo controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; (49):290-297 .

12. Fridkis HM, Aharoni R, Teitelbaum D, Arnon R, Sela M, Strominger JL. Binding of random copolymers of three amino acids to class II MHC molecules. *Int. Immunol.* 1999 May;11(5):635-41 .
13. Dhib-Jalbut SS, Zhan M, Johnson KP, Martin R. Glatiramer acetate reactive blood mononuclear cells respond to myelin antigens with a Th-2 biased phenotype. *J Neuroimmunology* 2003; 140 :163-171 .
14. Chen M, Gran B, Costello K, Johnson KP, Martin R, Dhib-Jalbut S. Glatiramer acetate induces a Th-2 biased response and cross-reactivity with myelin basic protein in patients with MS. *Multiple Sclerosis* 2001; 7:209-219 .
15. Weber MS, Prod'homme T, Youssef S, Dunn SE, Rundle CD, Lee L, Patarroyo JC, Stüve O, Sobel RA, Steinman L, Zamvil SS. Type II monocytes modulate T cell-mediated central nervous system autoimmune disease. *Nat Med* (2007) 13:935-943 .
16. Aharoni R, Kayhan B, Eilam R, Sela M, and Arnon R. Glatiramer acetate-specific T cells in the brain express T

- helper 2/3 cytokines and brain-derived neurotrophic factor in situ. *PNAS* Aug 2003;100(24):14157-62 .
17. Sarchielli P, Zaffaroni M, Floridi A, Greco L, Candelieri A, Mattioni A, Tenaglia S, Di Filippo M, Calabresi P. Production of brain-derived neurotrophic factor by mononuclear cells of patients with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate, interferon-beta 1a, and high doses of immunoglobulins. *Mult Scler* 2007 Apr;13(3):313-31. Epub 2007 Jan 29 .
 18. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating relapsing multiple sclerosis. *New Eng J Med* 1987; 317: 408-14 .
 19. Comi, G, Fillippi, M, Wolinsky, JS, et al. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance image-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-7 .
 20. Johnson, KP, Brooks, BR, Cohen, JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50:701-8 .
 21. Bornstein, MB, Miller, A, Slagle, S, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot

- trial of Cop-1 in chronic progressive multiple sclerosis. *Neurology* 1991; 41: 533-39 .
22. Wolinsky, JS, Narayana, PA, O'Conner, P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: Results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 61:14-24 .
 23. Comi G, Filippi M, Treatment with glatiramer acetate delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in patients with clinically isolated syndromes (CIS). *Neurology* 2008; 71 (2): 153 .
 24. Tselis, A, Khan, O, Lisak, RP, Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2007; 3(2):259-67 .
 25. Wolinsky, JS, The use of glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 2006; 273-92 .
 26. Comi G, Cohen JA, Filippi M, Results from a phase III, one-year, randomized, double-blind, parallel-group, dose-comparison study with glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14(suppl 1):S299 .
 27. Comi G, Filippi M. Presented at: 60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology: April 12-19; Chicago, IL. Abstract LBS.003 .
 28. Johnson D, Hafler DA, Fallis RJ, Lees MB, Brady RO,

- Quarles RH, Weiner HL., 「 Cell-mediated immunity to myelin-associated glycoprotein, proteolipid protein, and myelin basic protein in multiple sclerosis. 」 , *J Neuroimmunol.* 1986 Nov;13 (1):99-108 .
29. Brex PA et al., 「 A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis 」 , *N Engl J Med* 2002 Jan 17, 346(3):158-64 .
 30. Frohman EM et al., 「 The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 」 , *Neurology*, 2003, Sep 9, 61(5):602-11 .
 31. Poser C M. et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.*, 13(3): 227-31, 1983 .
 32. Neurostatus, slightly modified from J.F. Kurtzke *Neurology* 1983;33, 1444-52; L. Kappos, Dept. of Neurology, University Hospital, CH-4031/Basel, Switzerland .
 33. Farina C, Then Bergh F, Albrecht H, Meinl E, Yassouridis A, Neuhaus O, Hohlfeld R. Treatment of multiple sclerosis with Copaxone (COP): Elispot assay detects COP-induced interleukin-4 and interferon-gamma response in blood cells. *Brain.* 2001 Apr; 124(Pt 4):705-19 .
 34. U.S. Patent No. 7,855,176, issued December 21, 2010 (Altman et al.) .

35. U.S. Patent Application Publication No. US 2011-0046065 A1, published February 24, 2011 (Klinger)。
36. Byun et al. 「Genome-wide pharmacogenomic analysis of the response to interferon beta therapy in multiple sclerosis,」 Arch Neurol. 2008 Mar; 65(3):337-44. Epub 2008 Jan 14。
37. Fusco, C. et al. 「HLA-DRB1*1501 and response to copolymer-1 therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis,」 Neurology. 2001 Dec 11; 57(11):1976-9。
38. Grossman et al. 「Pharmacogenetics of glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis reveals drug-response markers,」 Pharmacogenet Genomics. 2007 Aug; 17(8):657-66。
39. PCT International Application Publication No. WO 2006/116602, published November 2, 2006 (Lancet et al)。

【圖式簡單說明】

圖1係歸併兩個最富集網路用於廣義表現型定義(由細胞隔室組織)。具有淺灰色標誌之基因來自 GWAS 發現，而具有「空白」標誌之其他基因係其等途徑特異性成員，且尚未由任何 GWAS 鑑別。

圖2係歸併兩個最富集網路用於狹義表現型定義(由細胞隔室組織)。具有淺灰色標誌之基因來自 GWAS 發現，而具有「空白」標誌之其他基因係其等途徑特異性成員，且尚未由任何 GWAS 鑑別。

圖3係歸併兩個網路用於狹義表現型定義(由細胞隔室組織)。具有淺灰色標誌之基因來自GWAS發現，而具有「空白」標誌之其他基因係其等途徑特異性成員，且尚未由任何GWAS鑑別。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 101137349

※ 申請日： 101.10.9

※IPC 分類：C12Q 1/68 (2006.01)
C40B 20/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於預測對格拉替雷(GLATIRAMER)醋酸鹽之臨床反應之單核苷酸多型性之判定

DETERMINATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS
USEFUL TO PREDICT CLINICAL RESPONSE FOR GLATIRAMER
ACETATE

二、中文發明摘要：

本發明提供一種利用包含格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物治療罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體之方法，其包含下述步驟：

- i. 判定該個體於選自由以下組成之群之一或多種單核苷酸多型性(SNP)之基因型：rs1007328、rs10083547、rs10136012、rs10214633、rs10277267、rs1040194、rs1041897、rs10853605、rs10931091、rs10935015、rs10935016、rs10935019、rs10950359、rs10950371、rs10988087、rs11009827、rs11009835、rs11081859、rs11599624、rs11617134、rs11618546、rs11694344、rs11709339、rs11719825、rs11761457、rs11907046、rs12055694、rs12256889、rs1229542、rs1229553、rs1229555、rs1229558、rs1229562、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12340584、rs1234567、

rs1234947 、 rs1237625 、 rs12488259 、 rs12494606 、
rs12496278 、 rs12524041 、 rs12529764 、 rs12532459 、
rs12540494 、 rs12593600 、 rs12633010 、 rs12637073 、
rs12639443 、 rs1264423 、 rs1282540 、 rs1282546 、
rs12968586 、 rs1299325 、 rs13021482 、 rs13042992 、
rs1320648 、 rs13238613 、 rs13245980 、 rs1415557 、
rs1538123 、 rs1573706 、 rs1591661 、 rs1611185 、
rs1683691 、 rs16999008 、 rs17007730 、 rs17087180 、
rs17104665 、 rs17104742 、 rs17134651 、 rs17575455 、
rs17588454 、 rs17666347 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs17807445 、 rs1886308 、 rs1892974 、 rs1941973 、
rs2033471 、 rs2088713 、 rs214526 、 rs2155262 、
rs2177073 、 rs2187495 、 rs2277431 、 rs2305623 、
rs2374730 、 rs2461319 、 rs2487889 、 rs2487896 、
rs2508806 、 rs2511064 、 rs2521643 、 rs2521644 、
rs2530121 、 rs2530123 、 rs2685484 、 rs2722396 、
rs2722398 、 rs28861531 、 rs2895215 、 rs2937395 、
rs3135391 、 rs35831078 、 rs3742228 、 rs401618 、
rs4148871 、 rs4255033 、 rs4281882 、 rs4289164 、
rs4306478 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs4369324 、
rs4435429 、 rs4445746 、 rs4466940 、 rs4468448 、
rs4483642 、 rs4565951 、 rs4578835 、 rs4634524 、
rs4799760 、 rs4809955 、 rs4811492 、 rs496486 、
rs552994 、 rs6015147 、 rs6025923 、 rs6025927 、

rs6091820 、 rs6097782 、 rs6097790 、 rs6097793 、
rs6097797 、 rs6097801 、 rs6123749 、 rs6543934 、
rs6558102 、 rs656975 、 rs657302 、 rs6584894 、
rs660075 、 rs6713772 、 rs6909321 、 rs6971202 、
rs702355 、 rs7080507 、 rs7086707 、 rs7093143 、
rs7178587 、 rs7180867 、 rs7232734 、 rs7238006 、
rs7244801 、 rs7317000 、 rs751370 、 rs752979 、
rs7619350 、 rs7633210 、 rs7714122 、 rs7789703 、
rs7803164 、 rs7806265 、 rs7916897 、 rs7955917 、
rs7963693 、 rs8099595 、 rs8118441 、 rs844602 、
rs844608 、 rs844610 、 rs844612 、 rs844626 、
rs860722 、 rs873216 、 rs884266 、 rs894857 、
rs913882 、 rs9315048 、 rs9332420 、 rs933863 、
rs933864 、 rs9378319 、 rs9378684 、 rs9392358 、
rs9405541 、 rs9405546 、 rs947603 、 rs948029 、
rs948032 、 rs949298 、 rs9508834 、 rs9944913 、
rs9952995、及rs998051，

ii. 若該基因型為下述，則鑑別該個體係格拉替雷醋酸鹽
之預測反應者

AA，位於 rs10214633 、 rs10277267 、 rs10935015 、
rs10935019 、 rs10988087 、 rs11081859 、 rs11694344 、
rs12256889 、 rs12340584 、 rs12494606 、 rs1415557 、
rs17007730 、 rs17087180 、 rs17104665 、 rs17104742 、
rs17588454 、 rs17807327 、 rs1892974 、 rs2088713 、

rs214526 、 rs2374730 、 rs4255033 、 rs4306478 、
rs4343256 、 rs4344916 、 rs4435429 、 rs4578835 、
rs4809955 、 rs496486 、 rs6015147 、 rs6097790 、
rs6584894 、 rs6713772 、 rs6909321 、 rs702355 、
rs7086707 、 rs7180867 、 rs7317000 、 rs844608 、
rs844610 、 rs933863 、 rs9392358 、 rs948029 、 或
rs9508834 ，

AT ， 位 於 rs12524041 或 rs7806265 ，

AG ， 位 於 rs10277267 、 rs10950359 、 rs11599624 、
rs13245980 、 rs1415557 、 rs2521643 、 rs4255033 、
rs6584894 、 rs6909321 、 rs702355 、 或 rs844626 ，

AC ， 位 於 rs12256889 、 rs1229542 、 rs214526 、
rs6097793 、 rs7086707 、 rs7180867 、 rs844608 、 或
rs844610 ，

TT ， 位 於 rs1007328 、 rs10931091 、 rs11617134 、
rs11709339 、 rs11719825 、 rs11761457 、 rs1229553 、
rs1234567 、 rs1234947 、 rs12532459 、 rs12593600 、
rs1264423 、 rs13042992 、 rs1320648 、 rs1538123 、
rs1591661 、 rs17134651 、 rs17666347 、 rs17771939 、
rs2461319 、 rs2508806 、 rs2722396 、 rs2722398 、
rs2895215 、 rs401618 、 rs4369324 、 rs4483642 、
rs4565951 、 rs4811492 、 rs552994 、 rs6025923 、
rs6025927 、 rs6097797 、 rs657302 、 rs7232734 、
rs751370 、 rs7633210 、 rs7714122 、 rs7803164 、

rs7806265 、 rs7916897 、 rs8118441 、 rs844612 、
rs9378319 、 或 rs9952995 ，

GT ， 位 於 rs12532459 、 rs2722398 、 rs4369324 、 或
rs7093143 ，

CT ， 位 於 rs10950371 、 rs11761457 、 rs1229562 、
rs12529764 、 rs13021482 、 rs13238613 、 rs1538123 、
rs1591661 、 rs1611185 、 rs17807445 、 rs1941973 、
rs2461319 、 rs2685484 、 rs2895215 、 rs4634524 、
rs4799760 、 rs6097797 、 rs7080507 、 rs7238006 、
rs7789703 、 rs7803164 、 rs844612 、 或 rs947603 ，

GG ， 位 於 rs10083547 、 rs10136012 、 rs10950359 、
rs11599624 、 rs12055694 、 rs1229558 、 rs1237625 、
rs12496278 、 rs12540494 、 rs12633010 、 rs12637073 、
rs1282540 、 rs1282546 、 rs12968586 、 rs1299325 、
rs13245980 、 rs16999008 、 rs17104665 、 rs17104742 、
rs2033471 、 rs2155262 、 rs2487889 、 rs2487896 、
rs2511064 、 rs2521643 、 rs2530121 、 rs2530123 、
rs28861531 、 rs3135391 、 rs4148871 、 rs4289164 、
rs4445746 、 rs6097801 、 rs6543934 、 rs6558102 、
rs656975 、 rs6971202 、 rs7093143 、 rs7244801 、
rs752979 、 rs7619350 、 rs7955917 、 rs844626 、
rs873216 、 rs894857 、 rs9315048 、 rs9332420 、
rs933864 、 rs948032 、 rs949298 、 或 rs998051 ，

CG ， 位 於 rs11618546 或 rs860722 ， 或

CC，位於 rs1041897、rs10853605、rs10935016、rs10950371、rs11009827、rs11009835、rs11618546、rs11907046、rs1229542、rs1229555、rs1229562、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12488259、rs12639443、rs13021482、rs13238613、rs1573706、rs1683691、rs17575455、rs17807445、rs2177073、rs2187495、rs2277431、rs2521644、rs2685484、rs2937395、rs4281882、rs4466940、rs4468448、rs4634524、rs4799760、rs6091820、rs6097782、rs6097793、rs6123749、rs660075、rs7080507、rs7789703、rs7963693、rs8099595、rs844602、rs860722、rs884266、rs913882、rs9378684、rs9405541、rs9405546、rs947603、或 rs9944913；及

- iii. 僅於該個體被鑑別為格拉替雷醋酸鹽之預測反應者時，對該個體投與該包含格拉替雷醋酸鹽及醫藥可接受載劑之醫藥組合物。

三、英文發明摘要：

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

- i. determining a genotype of the subject at one or more single nucleotide polymorphisms (SNPs) selected from the group

consisting of: rs1007328, rs10083547, rs10136012,
rs10214633, rs10277267, rs1040194, rs1041897,
rs10853605, rs10931091, rs10935015, rs10935016,
rs10935019, rs10950359, rs10950371, rs10988087,
rs11009827, rs11009835, rs11081859, rs11599624,
rs11617134, rs11618546, rs11694344, rs11709339,
rs11719825, rs11761457, rs11907046, rs12055694,
rs12256889, rs1229542, rs1229553, rs1229555, rs1229558,
rs1229562, rs1229563, rs1229564, rs1229568, rs12340584,
rs1234567, rs1234947, rs1237625, rs12488259, rs12494606,
rs12496278, rs12524041, rs12529764, rs12532459,
rs12540494, rs12593600, rs12633010, rs12637073,
rs12639443, rs1264423, rs1282540, rs1282546, rs12968586,
rs1299325, rs13021482, rs13042992, rs1320648,
rs13238613, rs13245980, rs1415557, rs1538123, rs1573706,
rs1591661, rs1611185, rs1683691, rs16999008, rs17007730,
rs17087180, rs17104665, rs17104742, rs17134651,
rs17575455, rs17588454, rs17666347, rs17771939,
rs17807327, rs17807445, rs1886308, rs1892974, rs1941973,
rs2033471, rs2088713, rs214526, rs2155262, rs2177073,
rs2187495, rs2277431, rs2305623, rs2374730, rs2461319,
rs2487889, rs2487896, rs2508806, rs2511064, rs2521643,
rs2521644, rs2530121, rs2530123, rs2685484, rs2722396,
rs2722398, rs28861531, rs2895215, rs2937395, rs3135391,

rs35831078, rs3742228, rs401618, rs4148871, rs4255033, rs4281882, rs4289164, rs4306478, rs4343256, rs4344916, rs4369324, rs4435429, rs4445746, rs4466940, rs4468448, rs4483642, rs4565951, rs4578835, rs4634524, rs4799760, rs4809955, rs4811492, rs496486, rs552994, rs6015147, rs6025923, rs6025927, rs6091820, rs6097782, rs6097790, rs6097793, rs6097797, rs6097801, rs6123749, rs6543934, rs6558102, rs656975, rs657302, rs6584894, rs660075, rs6713772, rs6909321, rs6971202, rs702355, rs7080507, rs7086707, rs7093143, rs7178587, rs7180867, rs7232734, rs7238006, rs7244801, rs7317000, rs751370, rs752979, rs7619350, rs7633210, rs7714122, rs7789703, rs7803164, rs7806265, rs7916897, rs7955917, rs7963693, rs8099595, rs8118441, rs844602, rs844608, rs844610, rs844612, rs844626, rs860722, rs873216, rs884266, rs894857, rs913882, rs9315048, rs9332420, rs933863, rs933864, rs9378319, rs9378684, rs9392358, rs9405541, rs9405546, rs947603, rs948029, rs948032, rs949298, rs9508834, rs9944913, rs9952995, and rs998051,

- ii. identifying the subject as a predicted responder to glatiramer acetate if the genotype is

AA at rs10214633, rs10277267, rs10935015, rs10935019, rs10988087, rs11081859, rs11694344, rs12256889, rs12340584, rs12494606, rs1415557, rs17007730,

rs17087180, rs17104665, rs17104742, rs17588454,
rs17807327, rs1892974, rs2088713, rs214526, rs2374730,
rs4255033, rs4306478, rs4343256, rs4344916, rs4435429,
rs4578835, rs4809955, rs496486, rs6015147, rs6097790,
rs6584894, rs6713772, rs6909321, rs702355, rs7086707,
rs7180867, rs7317000, rs844608, rs844610, rs933863,
rs9392358, rs948029, or rs9508834,

AT at rs12524041 or rs7806265,

AG at rs10277267, rs10950359, rs11599624, rs13245980,
rs1415557, rs2521643, rs4255033, rs6584894, rs6909321,
rs702355, or rs844626,

AC at rs12256889, rs1229542, rs214526, rs6097793,
rs7086707, rs7180867, rs844608, or rs844610,

TT at rs1007328, rs10931091, rs11617134, rs11709339,
rs11719825, rs11761457, rs1229553, rs1234567, rs1234947,
rs12532459, rs12593600, rs1264423, rs13042992,
rs1320648, rs1538123, rs1591661, rs17134651, rs17666347,
rs17771939, rs2461319, rs2508806, rs2722396, rs2722398,
rs2895215, rs401618, rs4369324, rs4483642, rs4565951,
rs4811492, rs552994, rs6025923, rs6025927, rs6097797,
rs657302, rs7232734, rs751370, rs7633210, rs7714122,
rs7803164, rs7806265, rs7916897, rs8118441, rs844612,
rs9378319, or rs9952995,

GT at rs12532459, rs2722398, rs4369324, or rs7093143,

CT at rs10950371, rs11761457, rs1229562, rs12529764, rs13021482, rs13238613, rs1538123, rs1591661, rs1611185, rs17807445, rs1941973, rs2461319, rs2685484, rs2895215, rs4634524, rs4799760, rs6097797, rs7080507, rs7238006, rs7789703, rs7803164, rs844612, or rs947603,

GG at rs10083547, rs10136012, rs10950359, rs11599624, rs12055694, rs1229558, rs1237625, rs12496278, rs12540494, rs12633010, rs12637073, rs1282540, rs1282546, rs12968586, rs1299325, rs13245980, rs16999008, rs17104665, rs17104742, rs2033471, rs2155262, rs2487889, rs2487896, rs2511064, rs2521643, rs2530121, rs2530123, rs28861531, rs3135391, rs4148871, rs4289164, rs4445746, rs6097801, rs6543934, rs6558102, rs656975, rs6971202, rs7093143, rs7244801, rs752979, rs7619350, rs7955917, rs844626, rs873216, rs894857, rs9315048, rs9332420, rs933864, rs948032, rs949298, or rs998051,

CG at rs11618546 or rs860722, or

CC at rs1041897, rs10853605, rs10935016, rs10950371, rs11009827, rs11009835, rs11618546, rs11907046, rs1229542, rs1229555, rs1229562, rs1229563, rs1229564, rs1229568, rs12488259, rs12639443, rs13021482, rs13238613, rs1573706, rs1683691, rs17575455, rs17807445, rs2177073, rs2187495, rs2277431, rs2521644,

rs2685484, rs2937395, rs4281882, rs4466940, rs4468448,
rs4634524, rs4799760, rs6091820, rs6097782, rs6097793,
rs6123749, rs660075, rs7080507, rs7789703, rs7963693,
rs8099595, rs844602, rs860722, rs884266, rs913882,
rs9378684, rs9405541, rs9405546, rs947603, or rs9944913 ;
and

- iii. administering the pharmaceutical composition comprising
glatiramer acetate and a pharmaceutically acceptable carrier
to the subject only if the subject is identified as a predicted
responder to glatiramer acetate.

七、申請專利範圍：

1. 一種鑑別SNP之基因型之探針，該SNP係選自由以下組成之群：rs1007328、rs10083547、rs10136012、rs10214633、rs10277267、rs1040194、rs1041897、rs10853605、rs10931091、rs10935015、rs10935016、rs10935019、rs10950359、rs10950371、rs10988087、rs11009827、rs11009835、rs11081859、rs11599624、rs11617134、rs11618546、rs11694344、rs11709339、rs11719825、rs11761457、rs11907046、rs12055694、rs12256889、rs1229542、rs1229553、rs1229555、rs1229558、rs1229562、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12340584、rs1234567、rs1234947、rs1237625、rs12488259、rs12494606、rs12496278、rs12524041、rs12529764、rs12532459、rs12540494、rs12593600、rs12633010、rs12637073、rs12639443、rs1264423、rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs1299325、rs13021482、rs13042992、rs1320648、rs13238613、rs13245980、rs1415557、rs1538123、rs1573706、rs1591661、rs1611185、rs1683691、rs16999008、rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、rs17134651、rs17575455、rs17588454、rs17666347、rs17771939、rs17807327、rs17807445、rs1886308、rs1892974、rs1941973、rs2033471、rs2088713、rs214526、rs2155262、rs2177073、rs2187495、rs2277431、

rs2305623 、 rs2374730 、 rs2461319 、 rs2487889 、
rs2487896 、 rs2508806 、 rs2511064 、 rs2521643 、
rs2521644 、 rs2530121 、 rs2530123 、 rs2685484 、
rs2722396 、 rs2722398 、 rs28861531 、 rs2895215 、
rs2937395 、 rs3135391 、 rs35831078 、 rs3742228 、
rs401618 、 rs4148871 、 rs4255033 、 rs4281882 、 rs4289164 、
rs4306478 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs4369324 、
rs4435429 、 rs4445746 、 rs4466940 、 rs4468448 、
rs4483642 、 rs4565951 、 rs4578835 、 rs4634524 、
rs4799760 、 rs4809955 、 rs4811492 、 rs496486 、 rs552994 、
rs6015147 、 rs6025923 、 rs6025927 、 rs6091820 、
rs6097782 、 rs6097790 、 rs6097793 、 rs6097797 、
rs6097801 、 rs6123749 、 rs6543934 、 rs6558102 、 rs656975 、
rs657302 、 rs6584894 、 rs660075 、 rs6713772 、 rs6909321 、
rs6971202 、 rs702355 、 rs7080507 、 rs7086707 、 rs7093143 、
rs7178587 、 rs7180867 、 rs7232734 、 rs7238006 、
rs7244801 、 rs7317000 、 rs751370 、 rs752979 、 rs7619350 、
rs7633210 、 rs7714122 、 rs7789703 、 rs7803164 、
rs7806265 、 rs7916897 、 rs7955917 、 rs7963693 、
rs8099595 、 rs8118441 、 rs844602 、 rs844608 、 rs844610 、
rs844612 、 rs844626 、 rs860722 、 rs873216 、 rs884266 、
rs894857 、 rs913882 、 rs9315048 、 rs9332420 、 rs933863 、
rs933864 、 rs9378319 、 rs9378684 、 rs9392358 、 rs9405541 、
rs9405546 、 rs947603 、 rs948029 、 rs948032 、 rs949298 、

rs9508834、rs9944913、rs9952995、及rs998051。

2. 一種鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體為格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者之套組，該套組包含：

- a) 至少一個對至少一SNP特異之探針；
- b) 至少一對經設計以擴增包含至少一SNP之DNA片段之PCR引子；
- c) 至少一對經設計以擴增包含至少一SNP及至少一個對至少一SNP特異之探針之DNA片段之PCR引子；
- d) 用於實施選自由以下組成之群之方法之試劑：限制性片段長度多型性(RFLP)分析、定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解(CCM)、基因晶片及變性高性能液相層析(DHPLC)，以判定至少一SNP之類別；或
- e) 用於經設計以判定至少一SNP之類別之TaqMan Open Array試驗之試劑，

其中該至少一SNP係選自由以下組成之群：

rs1007328 、 rs10083547 、 rs10136012 、 rs10214633 、
rs10277267 、 rs1040194 、 rs1041897 、 rs10853605 、
rs10931091 、 rs10935015 、 rs10935016 、 rs10935019 、
rs10950359 、 rs10950371 、 rs10988087 、 rs11009827 、
rs11009835 、 rs11081859 、 rs11599624 、 rs11617134 、
rs11618546 、 rs11694344 、 rs11709339 、 rs11719825 、
rs11761457 、 rs11907046 、 rs12055694 、 rs12256889 、
rs1229542 、 rs1229553 、 rs1229555 、 rs1229558 、

rs1229562 、 rs1229563 、 rs1229564 、 rs1229568 、
rs12340584 、 rs1234567 、 rs1234947 、 rs1237625 、
rs12488259 、 rs12494606 、 rs12496278 、 rs12524041 、
rs12529764 、 rs12532459 、 rs12540494 、 rs12593600 、
rs12633010 、 rs12637073 、 rs12639443 、 rs1264423 、
rs1282540 、 rs1282546 、 rs12968586 、 rs1299325 、
rs13021482 、 rs13042992 、 rs1320648 、 rs13238613 、
rs13245980 、 rs1415557 、 rs1538123 、 rs1573706 、
rs1591661 、 rs1611185 、 rs1683691 、 rs16999008 、
rs17007730 、 rs17087180 、 rs17104665 、 rs17104742 、
rs17134651 、 rs17575455 、 rs17588454 、 rs17666347 、
rs17771939 、 rs17807327 、 rs17807445 、 rs1886308 、
rs1892974 、 rs1941973 、 rs2033471 、 rs2088713 、 rs214526 、
rs2155262 、 rs2177073 、 rs2187495 、 rs2277431 、
rs2305623 、 rs2374730 、 rs2461319 、 rs2487889 、
rs2487896 、 rs2508806 、 rs2511064 、 rs2521643 、
rs2521644 、 rs2530121 、 rs2530123 、 rs2685484 、
rs2722396 、 rs2722398 、 rs28861531 、 rs2895215 、
rs2937395 、 rs3135391 、 rs35831078 、 rs3742228 、
rs401618 、 rs4148871 、 rs4255033 、 rs4281882 、 rs4289164 、
rs4306478 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs4369324 、
rs4435429 、 rs4445746 、 rs4466940 、 rs4468448 、
rs4483642 、 rs4565951 、 rs4578835 、 rs4634524 、
rs4799760 、 rs4809955 、 rs4811492 、 rs496486 、 rs552994 、

rs6015147 、 rs6025923 、 rs6025927 、 rs6091820 、
 rs6097782 、 rs6097790 、 rs6097793 、 rs6097797 、
 rs6097801 、 rs6123749 、 rs6543934 、 rs6558102 、 rs656975 、
 rs657302 、 rs6584894 、 rs660075 、 rs6713772 、 rs6909321 、
 rs6971202 、 rs702355 、 rs7080507 、 rs7086707 、 rs7093143 、
 rs7178587 、 rs7180867 、 rs7232734 、 rs7238006 、
 rs7244801 、 rs7317000 、 rs751370 、 rs752979 、 rs7619350 、
 rs7633210 、 rs7714122 、 rs7789703 、 rs7803164 、
 rs7806265 、 rs7916897 、 rs7955917 、 rs7963693 、
 rs8099595 、 rs8118441 、 rs844602 、 rs844608 、 rs844610 、
 rs844612 、 rs844626 、 rs860722 、 rs873216 、 rs884266 、
 rs894857 、 rs913882 、 rs9315048 、 rs9332420 、 rs933863 、
 rs933864 、 rs9378319 、 rs9378684 、 rs9392358 、 rs9405541 、
 rs9405546 、 rs947603 、 rs948029 、 rs948032 、 rs949298 、
 rs9508834 、 rs9944913 、 rs9952995 、 及 rs998051 。

3. 如請求項2之套組，其中該至少一單核苷酸多型性(SNP)係

a) 選自由以下組成之群： rs947603 、 rs1007328 、
 rs1573706 、 rs2177073 、 rs2487896 、 rs2511064 、
 rs2521644 、 rs3135391 、 rs4148871 、 rs4343256 、
 rs4344916 、 rs4369324 、 rs4445746 、 rs6097801 、
 rs9508834 、 rs9944913 、 rs10853605 、 rs10931091 、
 rs10950359 、 rs10988087 、 rs11599624 、 rs11617134 、
 rs12256889 、 rs12639443 、 rs13042992 、 rs13238613 、
 rs17087180 、 rs17575455 、 rs17771939及rs17807327；

b) 選自由以下組成之群：rs9508834、rs17807327、rs4344916、rs12639443、rs17087180及rs17771939；或

c) 選自由以下組成之群：rs4344916、rs12639443、rs17087180及rs17771939，

較佳其中該套組進一步包含關於將該套組用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體為格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者之說明。

4. 如請求項2之套組，其中該至少一SNP為

a) rs9508834、rs17807327、rs4344916、rs12639443、rs17087180及rs17771939；

b) rs4344916、rs12639443、rs17087180及rs17771939；

c) rs2521644、rs12256889、rs214526、rs17771939、rs496486、及rs949298；

d) rs2521644、rs12256889、rs214526、rs17771939、rs496486、及rs2511064；

e) rs12256889、rs17771939、rs2511064、及rs2521644；

f) rs11599624、rs12639443、rs13042992、rs13238613、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs3135391、rs4148871、rs4343256、rs4344916、及rs9508834；

g) rs12256889、rs12639443、rs13238613、rs1573706、rs17087180、rs17771939、rs17807327、rs2487896、rs4343256、rs4344916、rs4369324、rs4445746、及

rs9944913 ;

h) rs10988087 、 rs12639443 、 rs13042992 、 rs13238613 、
rs1573706 、 rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs4148871 、 rs4344916 、 rs6097801 、 及 rs9508834 ;

i) rs10988087 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs2177073 、 rs2521644 、 rs4344916 、
rs4369324 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及 rs994 ;

j) rs10988087 、 rs11617134 、 rs12639443 、 rs13042992 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、
rs4148871 、 rs4344916 、 rs4445746 、 rs6097801 、 及
rs9508834 ;

k) rs10988087 、 rs11617134 、 rs12639443 、 rs13042992 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、
rs2521644 、 rs4148871 、 rs4344916 、 rs4445746 、 及
rs6097801 ;

l) rs10988087 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、 rs4148871 、
rs4344916 、 rs6097801 、 及 rs9508834 ;

m) rs1007328 、 rs11617134 、 rs12639443 、 rs13238613 、
rs1573706 、 rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs4343256 、 rs4344916 、 rs9508834 、 及 rs9944913 ;

n) rs12639443 、 rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs2487896 、 rs4148871 、 rs4343256 、 rs4344916 、
rs4369324 、 rs4445746 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及

rs9944913 ;

o) rs11617134 、 rs12639443 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs17807327 、 rs2487896 、 rs3135391 、 rs4148871 、
rs4344916 、 rs4369324 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及
rs9944913 ;

p) rs10988087 、 rs12639443 、 rs13238613 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs2487896 、 rs4148871 、 rs4343256 、
rs4344916 、 及 rs9508834 ;

q) rs11617134 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs13042992 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2177073 、
rs2487896 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs6097801 、 及
rs9508834 ;

r) rs10950359 、 rs11617134 、 rs12639443 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs2487896 、 rs2511064 、 rs3135391 、
rs4148871 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs9508834 、 及
rs9944913 ;

s) rs12256889 、 rs12639443 、 rs13042992 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、 rs2521644 、
rs4344916 、 及 rs6097801 ;

t) rs10950359 、 rs10988087 、 rs11599624 、 rs12256889 、
rs12639443 、 rs13042992 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs17807327 、 rs2521644 、 rs3135391 、 rs4344916 、 及
rs9508834 ;

u) rs1007328 、 rs10950359 、 rs12256889 、 rs12639443 、

rs13042992 、 rs1573706 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs17807327 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs947603 、 及
rs9508834 ； 或

v) rs11599624 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs1573706 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2177073 、
rs2487896 、 rs4344916 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及
rs9944913 ，

較佳其中該套組進一步包含關於將該套組用於鑑別罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體為格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽之預測反應者或預測非反應者之說明。

5. 一種格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽或包含格拉替雷醋酸鹽之醫藥組合物，其用於治療罹患多發性硬化或與多發性硬化相符之單臨床發作之人類個體，該人類個體係藉由以下方式鑑別為格拉替雷醋酸鹽之預測反應者：

a) 判定該個體在選自由以下組成之群之一或多個單核苷酸多型性(SNP)之基因型：rs1007328 、 rs10083547 、
rs10136012 、 rs10214633 、 rs10277267 、 rs1040194 、
rs1041897 、 rs10853605 、 rs10931091 、 rs10935015 、
rs10935016 、 rs10935019 、 rs10950359 、 rs10950371 、
rs10988087 、 rs11009827 、 rs11009835 、 rs11081859 、
rs11599624 、 rs11617134 、 rs11618546 、 rs11694344 、
rs11709339 、 rs11719825 、 rs11761457 、 rs11907046 、
rs12055694 、 rs12256889 、 rs1229542 、 rs1229553 、

rs1229555 、 rs1229558 、 rs1229562 、 rs1229563 、
rs1229564 、 rs1229568 、 rs12340584 、 rs1234567 、
rs1234947 、 rs1237625 、 rs12488259 、 rs12494606 、
rs12496278 、 rs12524041 、 rs12529764 、 rs12532459 、
rs12540494 、 rs12593600 、 rs12633010 、 rs12637073 、
rs12639443 、 rs1264423 、 rs1282540 、 rs1282546 、
rs12968586 、 rs1299325 、 rs13021482 、 rs13042992 、
rs1320648 、 rs13238613 、 rs13245980 、 rs1415557 、
rs1538123 、 rs1573706 、 rs1591661 、 rs1611185 、
rs1683691 、 rs16999008 、 rs17007730 、 rs17087180 、
rs17104665 、 rs17104742 、 rs17134651 、 rs17575455 、
rs17588454 、 rs17666347 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs17807445 、 rs1886308 、 rs1892974 、 rs1941973 、
rs2033471 、 rs2088713 、 rs214526 、 rs2155262 、
rs2177073 、 rs2187495 、 rs2277431 、 rs2305623 、
rs2374730 、 rs2461319 、 rs2487889 、 rs2487896 、
rs2508806 、 rs2511064 、 rs2521643 、 rs2521644 、
rs2530121 、 rs2530123 、 rs2685484 、 rs2722396 、
rs2722398 、 rs28861531 、 rs2895215 、 rs2937395 、
rs3135391 、 rs35831078 、 rs3742228 、 rs401618 、
rs4148871 、 rs4255033 、 rs4281882 、 rs4289164 、
rs4306478 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs4369324 、
rs4435429 、 rs4445746 、 rs4466940 、 rs4468448 、
rs4483642 、 rs4565951 、 rs4578835 、 rs4634524 、

rs4799760 、 rs4809955 、 rs4811492 、 rs496486 、
rs552994 、 rs6015147 、 rs6025923 、 rs6025927 、
rs6091820 、 rs6097782 、 rs6097790 、 rs6097793 、
rs6097797 、 rs6097801 、 rs6123749 、 rs6543934 、
rs6558102 、 rs656975 、 rs657302 、 rs6584894 、 rs660075 、
rs6713772 、 rs6909321 、 rs6971202 、 rs702355 、
rs7080507 、 rs7086707 、 rs7093143 、 rs7178587 、
rs7180867 、 rs7232734 、 rs7238006 、 rs7244801 、
rs7317000 、 rs751370 、 rs752979 、 rs7619350 、
rs7633210 、 rs7714122 、 rs7789703 、 rs7803164 、
rs7806265 、 rs7916897 、 rs7955917 、 rs7963693 、
rs8099595 、 rs8118441 、 rs844602 、 rs844608 、 rs844610 、
rs844612 、 rs844626 、 rs860722 、 rs873216 、 rs884266 、
rs894857 、 rs913882 、 rs9315048 、 rs9332420 、 rs933863 、
rs933864 、 rs9378319 、 rs9378684 、 rs9392358 、
rs9405541 、 rs9405546 、 rs947603 、 rs948029 、 rs948032 、
rs949298 、 rs9508834 、 rs9944913 、 rs9952995 、 及
rs998051 ， 及

b) 若該基因型為下述，則鑑別該個體為格拉替雷醋酸鹽之
預測反應者，

AA ， 位於 rs10214633 、 rs10277267 、 rs10935015 、
rs10935019 、 rs10988087 、 rs11081859 、 rs11694344 、
rs12256889 、 rs12340584 、 rs12494606 、 rs1415557 、
rs17007730 、 rs17087180 、 rs17104665 、 rs17104742 、

rs17588454 、 rs17807327 、 rs1892974 、 rs2088713 、
rs214526 、 rs2374730 、 rs4255033 、 rs4306478 、
rs4343256 、 rs4344916 、 rs4435429 、 rs4578835 、
rs4809955 、 rs496486 、 rs6015147 、 rs6097790 、
rs6584894 、 rs6713772 、 rs6909321 、 rs702355 、
rs7086707 、 rs7180867 、 rs7317000 、 rs844608 、
rs844610 、 rs933863 、 rs9392358 、 rs948029 、 或
rs9508834 、

AT ， 位 於 rs12524041 或 rs7806265 、

AG ， 位 於 rs10277267 、 rs10950359 、 rs11599624 、
rs13245980 、 rs1415557 、 rs2521643 、 rs4255033 、
rs6584894 、 rs6909321 、 rs702355 、 或 rs844626 、

AC ， 位 於 rs12256889 、 rs1229542 、 rs214526 、
rs6097793 、 rs7086707 、 rs7180867 、 rs844608 、 或
rs844610 、

TT ， 位 於 rs1007328 、 rs10931091 、 rs11617134 、
rs11709339 、 rs11719825 、 rs11761457 、 rs1229553 、
rs1234567 、 rs1234947 、 rs12532459 、 rs12593600 、
rs1264423 、 rs13042992 、 rs1320648 、 rs1538123 、
rs1591661 、 rs17134651 、 rs17666347 、 rs17771939 、
rs2461319 、 rs2508806 、 rs2722396 、 rs2722398 、
rs2895215 、 rs401618 、 rs4369324 、 rs4483642 、
rs4565951 、 rs4811492 、 rs552994 、 rs6025923 、
rs6025927 、 rs6097797 、 rs657302 、 rs7232734 、

rs751370 、 rs7633210 、 rs7714122 、 rs7803164 、
rs7806265 、 rs7916897 、 rs8118441 、 rs844612 、
rs9378319、或rs9952995、

GT ， 位 於 rs12532459 、 rs2722398 、 rs4369324 、 或
rs7093143、

CT ， 位 於 rs10950371 、 rs11761457 、 rs1229562 、
rs12529764 、 rs13021482 、 rs13238613 、 rs1538123 、
rs1591661 、 rs1611185 、 rs17807445 、 rs1941973 、
rs2461319 、 rs2685484 、 rs2895215 、 rs4634524 、
rs4799760 、 rs6097797 、 rs7080507 、 rs7238006 、
rs7789703、rs7803164、rs844612、或rs947603、

GG ， 位 於 rs10083547 、 rs10136012 、 rs10950359 、
rs11599624 、 rs12055694 、 rs1229558 、 rs1237625 、
rs12496278 、 rs12540494 、 rs12633010 、 rs12637073 、
rs1282540 、 rs1282546 、 rs12968586 、 rs1299325 、
rs13245980 、 rs16999008 、 rs17104665 、 rs17104742 、
rs2033471 、 rs2155262 、 rs2487889 、 rs2487896 、
rs2511064 、 rs2521643 、 rs2530121 、 rs2530123 、
rs28861531 、 rs3135391 、 rs4148871 、 rs4289164 、
rs4445746 、 rs6097801 、 rs6543934 、 rs6558102 、
rs656975 、 rs6971202 、 rs7093143 、 rs7244801 、
rs752979、rs7619350、rs7955917、rs844626、rs873216、
rs894857、rs9315048、rs9332420、rs933864、rs948032、
rs949298、或rs998051、

CG，位於rs11618546或rs860722、或

CC，位於rs1041897、rs10853605、rs10935016、rs10950371、rs11009827、rs11009835、rs11618546、rs11907046、rs1229542、rs1229555、rs1229562、rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12488259、rs12639443、rs13021482、rs13238613、rs1573706、rs1683691、rs17575455、rs17807445、rs2177073、rs2187495、rs2277431、rs2521644、rs2685484、rs2937395、rs4281882、rs4466940、rs4468448、rs4634524、rs4799760、rs6091820、rs6097782、rs6097793、rs6123749、rs660075、rs7080507、rs7789703、rs7963693、rs8099595、rs844602、rs860722、rs884266、rs913882、rs9378684、rs9405541、rs9405546、rs947603、或rs9944913。

6. 如請求項5之格拉替雷(glatiramer)醋酸鹽或包含格拉替雷醋酸鹽之醫藥組合物，其係製備用於在七天時間內以三次皮下注射之方式投與至該人類個體，每次皮下注射間隔至少一天；

製備成包含40 mg格拉替雷醋酸鹽之1 ml水溶液之單位劑量；

製備成包含20 mg格拉替雷醋酸鹽之1 ml水溶液之單位劑量；

製備成包含20 mg格拉替雷醋酸鹽之0.5 ml水溶液之單位劑量；

製備用作單一療法；或

製備以與至少一種其他多發性硬化藥組合使用。

7. 一種判定人類個體之基因型之方法，包含鑑別人類個體之基因型是否為

AA，位於 rs10214633、rs10277267、rs10935015、rs10935019、rs10988087、rs11081859、rs11694344、rs12256889、rs12340584、rs12494606、rs1415557、rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、rs17588454、rs17807327、rs1892974、rs2088713、rs214526、rs2374730、rs4255033、rs4306478、rs4343256、rs4344916、rs4435429、rs4578835、rs4809955、rs496486、rs6015147、rs6097790、rs6584894、rs6713772、rs6909321、rs702355、rs7086707、rs7180867、rs7317000、rs844608、rs844610、rs933863、rs9392358、rs948029、或 rs9508834，

AT，位於 rs12524041 或 rs7806265，

AG，位於 rs10277267、rs10950359、rs11599624、rs13245980、rs1415557、rs2521643、rs4255033、rs6584894、rs6909321、rs702355、或 rs844626，

AC，位於 rs12256889、rs1229542、rs214526、rs6097793、rs7086707、rs7180867、rs844608、或 rs844610，

TT，位於 rs1007328、rs10931091、rs11617134、rs11709339、rs11719825、rs11761457、rs1229553、rs1234567、rs1234947、rs12532459、rs12593600、rs1264423、rs13042992、

rs1320648、rs1538123、rs1591661、rs17134651、rs17666347、
rs17771939、rs2461319、rs2508806、rs2722396、
rs2722398、rs2895215、rs401618、rs4369324、rs4483642、
rs4565951、rs4811492、rs552994、rs6025923、rs6025927、
rs6097797、rs657302、rs7232734、rs751370、rs7633210、
rs7714122、rs7803164、rs7806265、rs7916897、rs8118441、
rs844612、rs9378319、或rs9952995，

GT，位於rs12532459、rs2722398、rs4369324、或rs7093143，

CT，位於rs10950371、rs11761457、rs1229562、rs12529764、
rs13021482、rs13238613、rs1538123、rs1591661、
rs1611185、rs17807445、rs1941973、rs2461319、
rs2685484、rs2895215、rs4634524、rs4799760、
rs6097797、rs7080507、rs7238006、rs7789703、
rs7803164、rs844612、或rs947603，

GG，位於rs10083547、rs10136012、rs10950359、rs11599624、
rs12055694、rs1229558、rs1237625、rs12496278、
rs12540494、rs12633010、rs12637073、rs1282540、
rs1282546、rs12968586、rs1299325、rs13245980、
rs16999008、rs17104665、rs17104742、rs2033471、
rs2155262、rs2487889、rs2487896、rs2511064、
rs2521643、rs2530121、rs2530123、rs28861531、
rs3135391、rs4148871、rs4289164、rs4445746、
rs6097801、rs6543934、rs6558102、rs656975、rs6971202、
rs7093143、rs7244801、rs752979、rs7619350、rs7955917、

rs844626 、 rs873216 、 rs894857 、 rs9315048 、 rs9332420 、
rs933864 、 rs948032 、 rs949298 、 或 rs998051 ，

CG ， 位於 rs11618546 或 rs860722 ，

CC ， 位於 rs1041897 、 rs10853605 、 rs10935016 、 rs10950371 、
rs11009827 、 rs11009835 、 rs11618546 、 rs11907046 、
rs1229542 、 rs1229555 、 rs1229562 、 rs1229563 、
rs1229564 、 rs1229568 、 rs12488259 、 rs12639443 、
rs13021482 、 rs13238613 、 rs1573706 、 rs1683691 、
rs17575455 、 rs17807445 、 rs2177073 、 rs2187495 、
rs2277431 、 rs2521644 、 rs2685484 、 rs2937395 、
rs4281882 、 rs4466940 、 rs4468448 、 rs4634524 、
rs4799760 、 rs6091820 、 rs6097782 、 rs6097793 、
rs6123749 、 rs660075 、 rs7080507 、 rs7789703 、 rs7963693 、
rs8099595 、 rs844602 、 rs860722 、 rs884266 、 rs913882 、
rs9378684 、 rs9405541 、 rs9405546 、 rs947603 、 或
rs9944913 ，

AA ， 位於 rs1040194 、 rs10935016 、 rs10950359 、 rs11009827 、
rs11599624 、 rs12055694 、 rs1229542 、 rs1229558 、
rs1237625 、 rs12488259 、 rs12540494 、 rs12637073 、
rs1282540 、 rs1282546 、 rs12968586 、 rs13245980 、
rs16999008 、 rs17575455 、 rs2177073 、 rs2511064 、
rs2521643 、 rs4281882 、 rs4289164 、 rs4445746 、
rs4811492 、 rs6097793 、 rs6097801 、 rs6558102 、
rs7244801 、 rs7619350 、 rs7806265 、 rs7955917 、 rs844626 、

rs873216、rs894857、rs9332420、或rs948032，

AG，位於rs1040194、rs10935015、rs10935019、rs10988087、
rs11081859、rs12055694、rs1229558、rs12340584、
rs1237625、rs12494606、rs12540494、rs12637073、
rs1282540、rs1282546、rs12968586、rs16999008、
rs17007730、rs17087180、rs17104665、rs17104742、
rs17588454、rs2374730、rs2487889、rs2487896、
rs2511064、rs3135391、rs3742228、rs4148871、
rs4343256、rs4445746、rs4809955、rs6097801、
rs6713772、rs7244801、rs7619350、rs7955917、rs894857、
rs933863、rs9392358、或rs9508834，

AC，位於rs10214633、rs10935016、rs11009827、rs12488259、
rs2088713、rs2177073、rs4306478、rs496486、rs6097790、
或rs7317000，

TT，位於rs10136012、rs1041897、rs10853605、rs10950371、
rs11009835、rs11907046、rs1229555、rs1229562、
rs1229563、rs1229564、rs1229568、rs12639443、
rs13238613、rs1573706、rs1683691、rs1892974、
rs2187495、rs2277431、rs2521644、rs2530121、
rs2530123、rs2685484、rs2937395、rs35831078、
rs4466940、rs4468448、rs4634524、rs6091820、
rs6097782、rs6543934、rs660075、rs7789703、rs8099595、
rs884266、rs913882、rs9378684、rs9405541、rs9405546、
rs947603、rs948029、或rs9944913，

GT，位於rs11719825、rs13042992、rs1886308、rs2305623、
或rs998051，

CT，位於rs1041897、rs10931091、rs11009835、rs11617134、
rs11709339、rs1229553、rs1229555、rs1229563、
rs1229564、rs1229568、rs1234567、rs1234947、
rs12593600、rs12639443、rs1320648、rs1573706、
rs1683691、rs17134651、rs17666347、rs2187495、
rs2277431、rs2508806、rs2937395、rs35831078、
rs4466940、rs4468448、rs4483642、rs4565951、rs552994、
rs6091820、rs6097782、rs657302、rs660075、rs7232734、
rs7714122、rs8099595、rs9378319、rs9378684、
rs9405541、rs9405546、rs9944913、或rs9952995，

GG，位於rs10277267、rs10935015、rs10935019、rs10988087、
rs11081859、rs11618546、rs11719825、rs12340584、
rs12494606、rs12532459、rs13042992、rs17007730、
rs17087180、rs17588454、rs1886308、rs2305623、
rs2722398、rs3742228、rs4255033、rs4343256、
rs4369324、rs4435429、rs4578835、rs4809955、
rs6123749、rs6584894、rs6713772、rs7916897、
rs7963693、rs9392358、或rs9508834，

CG，位於rs10083547、rs12496278、rs1299325、rs2155262、
rs28861531、rs656975、rs7963693、或rs933864，或

CC，位於rs1007328、rs10083547、rs10214633、rs10931091、
rs11617134、rs11694344、rs11709339、rs11761457、

rs12256889 、 rs1229553 、 rs1234567 、 rs1234947 、
rs12496278 、 rs12593600 、 rs1299325 、 rs1320648 、
rs1538123 、 rs1591661 、 rs1611185 、 rs17134651 、
rs17666347 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs1941973 、
rs214526 、 rs2461319 、 rs2508806 、 rs2722398 、
rs28861531 、 rs2895215 、 rs4306478 、 rs4344916 、
rs496486 、 rs552994 、 rs6015147 、 rs6025923 、 rs6025927 、
rs6097790 、 rs6097797 、 rs656975 、 rs657302 、 rs7178587 、
rs7232734 、 rs7238006 、 rs7317000 、 rs751370 、 rs7714122 、
rs7803164 、 rs844608 、 rs844610 、 rs844612 、 rs9378319 、 或
rs9952995 。

8. 一種格拉替雷醋酸鹽或包含格拉替雷醋酸鹽之醫藥組合物，
其用於如請求項5至6中任一項之用途或如請求項7之方法，
其中判定個體之基因型包含判定該個體在該等SNP中之1、
2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或更多處之
基因型；較佳判定該個體在該等SNP中之4、6、10、11、12
或13處之基因型；或
其中判定在一或多個單核苷酸多型性(SNP)處之基因型，該
等單核苷酸多型性係

a) 選自由以下組成之群： rs947603 、 rs1007328 、
rs1573706 、 rs2177073 、 rs2487896 、 rs2511064 、
rs2521644 、 rs3135391 、 rs4148871 、 rs4343256 、
rs4344916 、 rs4369324 、 rs4445746 、 rs6097801 、
rs9508834 、 rs9944913 、 rs10853605 、 rs10931091 、

rs10950359 、 rs10988087 、 rs11599624 、 rs11617134 、
rs12256889 、 rs12639443 、 rs13042992 、 rs13238613 、
rs17087180 、 rs17575455 、 rs17771939及rs17807327 ；

b) 選自由以下組成之群： rs9508834 、 rs17807327 、
rs4344916 、 rs12639443 、 rs17087180及rs17771939 ； 或

c) 選自由以下組成之群： rs4344916 、 rs12639443 、
rs17087180及rs17771939 。

9. 一種格拉替雷醋酸鹽或包含格拉替雷醋酸鹽之醫藥組合物，
其用於如請求項4至8中任一項之用途或如請求項7或請求項8
之方法，其中判定在以下SNP處之基因型

a) rs4344916 、 rs12639443 、 rs17087180及rs17771939 ；

b) rs4344916 、 rs12639443 、 rs17087180 、 rs17771939 及
rs9508834 ；

c) rs4344916 、 rs12639443 、 rs17087180 、 rs17771939 及
rs17807327 ；

d) rs4344916 、 rs12639443 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs9508834及rs17807327 ；

e) rs2521644 、 rs12256889 、 rs214526 、 rs17771939 、
rs496486 、 及rs949298 ；

f) rs2521644 、 rs12256889 、 rs214526 、 rs17771939 、
rs496486 、 及rs2511064 ；

g) rs12256889 、 rs17771939 、 rs2511064 、 及rs2521644 ；

h) rs11599624 、 rs12639443 、 rs13042992 、 rs13238613 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、

rs3135391 、 rs4148871 、 rs4343256 、 rs4344916 、 及
rs9508834 ；

i) rs12256889 、 rs12639443 、 rs13238613 、 rs1573706 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、
rs4343256 、 rs4344916 、 rs4369324 、 rs4445746 、 及
rs9944913 ；

j)rs10988087 、 rs12639443 、 rs13042992 、 rs13238613 、
rs1573706 、 rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs4148871 、 rs4344916 、 rs6097801 、 及rs9508834 ；

k) rs10988087 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs2177073 、 rs2521644 、 rs4344916 、
rs4369324 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及rs9944913 ；

l) rs10988087 、 rs11617134 、 rs12639443 、 rs13042992 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、
rs4148871 、 rs4344916 、 rs4445746 、 rs6097801 、 及
rs9508834 ；

m)rs10988087 、 rs11617134 、 rs12639443 、 rs13042992 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、
rs2521644 、 rs4148871 、 rs4344916 、 rs4445746 、 及
rs6097801 ；

n) rs10988087 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、 rs4148871 、
rs4344916 、 rs6097801 、 及rs9508834 ；

o) rs1007328 、 rs11617134 、 rs12639443 、 rs13238613 、

- rs1573706 、 rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs4343256 、 rs4344916 、 rs9508834 、 及 rs9944913 ；
- p) rs12639443 、 rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、
rs2487896 、 rs4148871 、 rs4343256 、 rs4344916 、
rs4369324 、 rs4445746 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及
rs9944913 ；
- q) rs11617134 、 rs12639443 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs17807327 、 rs2487896 、 rs3135391 、 rs4148871 、
rs4344916 、 rs4369324 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及
rs9944913 ；
- r) rs10988087 、 rs12639443 、 rs13238613 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs2487896 、 rs4148871 、 rs4343256 、
rs4344916 、 及 rs9508834 ；
- s) rs11617134 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs13042992 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2177073 、
rs2487896 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs6097801 、 及
rs9508834 ；
- t) rs10950359 、 rs11617134 、 rs12639443 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs2487896 、 rs2511064 、 rs3135391 、
rs4148871 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs9508834 、 及
rs9944913 ；
- u) rs12256889 、 rs12639443 、 rs13042992 、 rs17087180 、
rs17771939 、 rs17807327 、 rs2487896 、 rs2521644 、
rs4344916 、 及 rs6097801 ；

v) rs10950359 、 rs10988087 、 rs11599624 、 rs12256889 、
rs12639443 、 rs13042992 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs17807327 、 rs2521644 、 rs3135391 、 rs4344916 、 及
rs9508834 ；

w) rs1007328 、 rs10950359 、 rs12256889 、 rs12639443 、
rs13042992 、 rs1573706 、 rs17087180 、 rs17771939 、
rs17807327 、 rs4343256 、 rs4344916 、 rs947603 、 及
rs9508834 ； 或

x) rs11599624 、 rs12256889 、 rs12639443 、 rs1573706 、
rs17087180 、 rs17771939 、 rs17807327 、 rs2177073 、
rs2487896 、 rs4344916 、 rs6097801 、 rs9508834 、 及
rs9944913 。

10. 一種格拉替雷醋酸鹽或包含格拉替雷醋酸鹽之醫藥組合物，
其用於如請求項4至9中任一項之用途或如請求項7至9中任一
項之方法，其中對各SNP之各基因型指定一分數，目的係判
定人類個體是否係格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該等
分數約係如表7a至7f、9a至9f、18a至18s及19a至19h中所
示； 或

其中對各SNP指定一相對重量，目的係判定人類個體是否係
格拉替雷醋酸鹽之預測反應者，其中該相對重量約係如表10
至11或20至36中之一者中所示，

其中所選擇之表對應於判定基因型所處之SNP。

11. 一種格拉替雷醋酸鹽，其用於如請求項4至10中任一項之用
途或如請求項7至10中任一項之方法，其中判定來自已自個

體獲得之含核酸樣品之基因型；

其中判定該基因型係包含使用選自由以下組成之群之方法：限制性片段長度多型性(RFLP)分析、定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解(CCM)、變性高性能液相層析(DHPLC)、聚合酶鏈反應(PCR)及陣列，或其等組合；較佳其中該陣列係選自由以下組成之群：基因陣列、基因晶片、DNA陣列、DNA微陣列、TaqMan Open Array陣列或微球陣列；更佳其中該陣列係TaqMan Open Array陣列；最佳其中該陣列包含複數個適合判定該一或多個SNP之類別之探針；其中該基因型係利用至少一對PCR引子及至少一探針判定；其中判定該個體在該一或多個SNP之基因型包含：

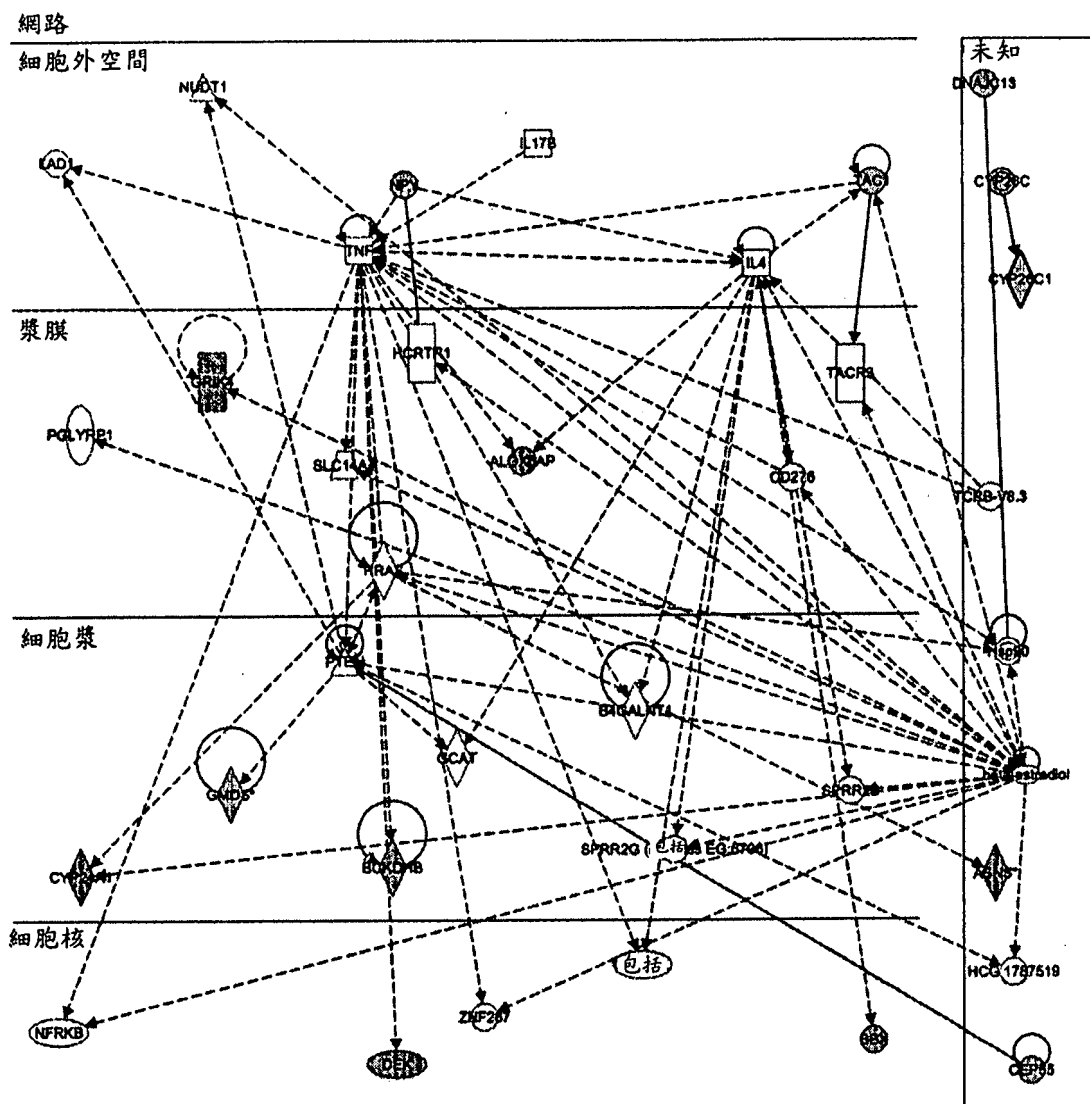
- a) 自己自該個體獲得之樣品獲得DNA；
- b) 視需要擴增該DNA；及
- c) 對該DNA或經擴增之DNA實施選自由以下組成之群之方法：限制性片段長度多型性(RFLP)分析、定序、單股構象多型性分析(SSCP)、失配化學裂解(CCM)、變性高性能液相層析(DHPLC)及陣列或其等組合，以判定該一或多個SNP之類別；或

其中該個體在該一或多個SNP之基因型係藉由判定該個體在與該一或多個SNP處於連鎖不平衡之SNP之基因型而間接獲得。

12. 一種格拉替雷醋酸鹽或包含格拉替雷醋酸鹽之醫藥組合物，其用於如請求項4至11中任一項之用途或如請求項7至11中任一項之方法，其中該人類個體係未經藥物治療之病患；其中

該人類個體先前已經投與過格拉替雷醋酸鹽；或其中該人類個體在先前已經投與過格拉替雷醋酸鹽以外之多發性硬化藥。





© 2000-2010 Ingersoll Systems, Inc. All rights reserved.

圖 2



四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)