

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-510622

(P2017-510622A)

(43) 公表日 平成29年4月13日(2017.4.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00 Z N A	2 G O 4 1
<b>A 6 1 K 38/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/24	2 G O 4 5
<b>A 6 1 K 38/27 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/36	4 C O 8 4
<b>A 6 1 K 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 D	4 C O 8 5
<b>A 6 1 K 38/04 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 H O 4 5
	審査請求 未請求 予備審査請求 未請求	(全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-565582 (P2016-565582)	(71) 出願人	504389991 ノバルティス アーゲー
(86) (22) 出願日	平成27年1月26日 (2015. 1. 26)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月26日 (2016. 9. 26)	(74) 代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/050561	(74) 代理人	100095360 弁理士 片山 英二
(87) 国際公開番号	W02015/111008	(74) 代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(87) 国際公開日	平成27年7月30日 (2015. 7. 30)	(74) 代理人	100181168 弁理士 丸山 智裕
(31) 優先権主張番号	61/931, 932	(74) 代理人	100104282 弁理士 鈴木 康仁
(32) 優先日	平成26年1月27日 (2014. 1. 27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 筋萎縮を予測するバイオマーカー、方法および使用

## (57) 【要約】

本発明は、バイオマーカーの分野におけるものである。特に、本発明は、筋萎縮を予測するバイオマーカーに関する。本発明は、筋萎縮がある患者を選択的に処置するための当該バイオマーカーの使用および筋萎縮がある患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性を予測する方法に関する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者における筋萎縮を選択的に処置する方法であって、前記患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤を前記患者に選択的に投与するステップを含む、方法。

**【請求項 2】**

筋肉タンパク質同化剤を用いて筋萎縮がある患者を選択的に処置する方法であって、  
a) 前記患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために前記患者を選択するステップと、  
b) その後、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤を前記患者に投与するステップとを含む、方法。

10

**【請求項 3】**

筋肉タンパク質同化剤を用いて筋萎縮がある患者を選択的に処置する方法であって、  
a) 配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドに関して前記患者の尿サンプルをアッセイするステップと、  
b) その後、前記患者の前記尿サンプルに著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために前記患者を選択するステップと、  
c) その後、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤を前記患者に投与するステップとを含む、方法。

20

**【請求項 4】**

筋萎縮がある患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性を予測する方法であって、配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドの存在または非存在に関して前記患者の尿サンプルをアッセイするステップを含み、  
a) 尿中の著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドは、前記患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示し、  
b) 尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドが存在しないことは、前記患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が低いことを示す、方法。

30

**【請求項 5】**

筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に対する、筋萎縮がある患者の応答性を予測するための送信可能な形式の情報を生成する方法であって、  
a) 尿中の著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドに基づいて、前記患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを判定するステップと、  
b) 前記判定するステップの結果を、送信に使用するための有形または無形の媒体形式に記録するステップとを含む、方法。

40

**【請求項 6】**

筋萎縮がある患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性を予測する方法であって、  
a) 前記患者の尿サンプルを準備するステップと、  
b) 前記患者の尿サンプルを前記サンプル中の配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドのレベルに関してアッセイするステップと、  
c) 尿中の配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドが前記サンプル中において著しく増加したレベルで存在するかどうかを報告するステップと、  
を含み、尿中の前記著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドは、筋肉タンパク質同化剤に応答する可能性が高いことを示す、方法。

**【請求項 7】**

50

患者における筋萎縮の発生を選択的に予測する方法であって、前記患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、患者を特定するステップを含み、尿中の著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドは筋萎縮を起こす傾向を示す、方法。

【請求項 8】

患者における筋萎縮の発生を選択的に予測する方法であって、

- a) 配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドに関して前記患者の尿サンプルをアッセイするステップと、
  - b) その後、前記患者の前記尿サンプルに著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために前記患者を選択するステップと
- を含む、方法。

10

【請求項 9】

患者が筋萎縮を起こす可能性を予測する方法であって、配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドの存在または非存在に関して前記患者の尿サンプルをアッセイするステップを含み、

- a) 尿中の著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドは、前記患者が筋萎縮を起こす可能性が高いことを示し、
- b) 尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドが存在しないことは、前記患者が筋萎縮を起こす可能性が低いことを示す、方法。

20

【請求項 10】

患者が筋萎縮を起こすかどうかを予測するための送信可能な形式の情報を生成する方法であって、

- a) 尿中の著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドに基づいて、前記患者が筋萎縮を起こす可能性が高いことを判定するステップと、
  - b) 前記判定するステップの結果を、送信に使用するための有形または無形の媒体形式に記録するステップと
- を含む、方法。

【請求項 11】

患者が筋萎縮を起こす可能性を予測する方法であって、

- a) 前記患者の尿サンプルを準備するステップと、
  - b) 前記患者の尿サンプルを前記サンプル中の配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドのレベルに関してアッセイするステップと、
  - c) 尿中の配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドが前記サンプル中において著しく増加したレベルで存在するかどうかを報告するステップと
- を含み、尿中の前記著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドは、前記患者が筋萎縮を起こす可能性が高いことを示す、方法。

30

【請求項 12】

前記アッセイするステップは、イムノアッセイ、免疫組織化学的検査、ELISA、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット、HPLC、質量分析からなる群から選択される技術を単独で、または組み合わせで含む、請求項 3、4、6、8、9 または 11 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記技術は LC-MS/MS である、請求項 6 または 11 に記載の方法。

【請求項 14】

筋萎縮がある患者を処置する際に使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、前記患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が前記患者に投与されることを特徴とする、筋肉タンパク質同化剤。

【請求項 15】

50

a) 前記患者の尿サンプルをアッセイすることと、

b) 患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあるかどうかを判定することと

を含む、患者の筋萎縮の処置に使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、上昇したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドが存在する場合は、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が前記患者に投与される、筋肉タンパク質同化剤。

【請求項 16】

筋萎縮がある患者を処置する際に使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、

a) 前記患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために前記患者が選択され、

b) その後、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が前記患者に投与されることを特徴とする、筋肉タンパク質同化剤。

【請求項 17】

筋萎縮がある患者を処置する際に使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、

a) 前記患者の尿サンプルが配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドに関してアッセイされ、

b) 前記患者の前記尿サンプルに著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が前記患者に選択的に投与される

ことを特徴とする、筋肉タンパク質同化剤。

【請求項 18】

筋萎縮がある患者を処置する際に使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、

a) 前記患者の尿サンプルが配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドに関してアッセイされ、

b) 前記患者の前記尿サンプルに著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために前記患者が選択され、

c) 治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が前記患者に選択的に投与されることを特徴とする、筋肉タンパク質同化剤。

【請求項 19】

前記アッセイするステップは、イムノアッセイ、免疫組織化学的検査、ELISA、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット、HPLC、質量分析からなる群から選択される技術を単独で、または組み合わせで含む、請求項 15、17 または 18 に記載の筋肉タンパク質同化剤。

【請求項 20】

前記技術は、LC-MS/MS である、請求項 19 に記載の筋肉タンパク質同化剤。

【請求項 21】

筋萎縮がある患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性を予測する際に使用するためのキットであって、

a) 配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドの存在を検出することができる少なくとも 1 つのプローブと、

b) 配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドの存在に関して前記筋萎縮患者の生物学的サンプルをアッセイするための前記プローブを使用するための説明書と

を含み、配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドの著しい増加レベルは、前記患者が前記筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示し、著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドが存在しないことは、前記患者が前記筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が低いことを示す、キット。

【請求項 22】

筋萎縮がある患者を処置するために使用するためのキットであって、

- a) 治療有効量の筋肉タンパク質同化剤と、
- b) 配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドの存在を検出することができる少なくとも 1 つのプローブと、
- c) 著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドに関して前記患者の生物学的サンプルをアッセイするために前記プローブを使用するための説明書と、
- d) 前記患者の前記生物学的サンプルに著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドがある場合は、前記筋肉タンパク質同化剤を前記患者に投与することに関する説明書と、
- e) 任意選択で、前記筋肉タンパク質同化剤を前記患者に投与するための手段とを含む、キット。

10

【請求項 23】

筋萎縮は、廃用性萎縮、悪液質、孤発性封入体筋炎、腎不全、AIDS（後天性免疫不全症候群）および COPD（慢性閉塞性肺疾患）からなる群から選択される、請求項 1 から 13 に記載の方法、請求項 14 から 20 に記載の筋肉タンパク質同化剤または請求項 21 から 22 に記載のキット。

【請求項 24】

前記悪液質は、がん悪液質である、請求項 23 に記載の方法、筋肉タンパク質同化剤またはキット。

【請求項 25】

前記がんは、胃腸がん、膵がんまたは肺がんである、請求項 24 に記載の方法、筋肉タンパク質同化剤またはキット。

20

【請求項 26】

前記患者は、尿中に著しく増加したレベルの配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドのうち少なくとも 2、3、4、5、6、7、8、9 または 10 個があることに基づいて選択される、請求項 23 から 25 に記載の方法、筋肉タンパク質同化剤またはキット。

【請求項 27】

尿中の配列番号 1 から 16 からなる群のポリペプチドの著しい増加レベルは、標準化された範囲の値を少なくとも 50% 超える、少なくとも 60% 超える、少なくとも 70% 超える、少なくとも 80% 超える、少なくとも 90% 超える、少なくとも 100% 超える、少なくとも 110% 超える、少なくとも 120% 超える、少なくとも 130% 超える、少なくとも 140% 超える、少なくとも 150% 超える、少なくとも 160% 超える、少なくとも 170% 超える、少なくとも 180% 超える、少なくとも 190% 超える、または少なくとも 200% 超える、請求項 23 から 26 に記載の方法、筋肉タンパク質同化剤またはキット。

30

【請求項 28】

前記筋肉タンパク質同化剤は、ActRIIB 抗体、例えば、Bimagrumab、ActRIIA 抗体、可溶性 ActRIIB デコイミメティック、抗ミオスタチン抗体、ミオスタチンプロペプチド、ActRIIB と結合するがそれを活性化しないミオスタチンデコイタンパク質、ベータ 2 アゴニスト、グレリンアゴニスト、IGF-1 タンパク質もしくはそのミメティック、SARM、GH アゴニスト/ミメティックまたはフォリスタチンである、請求項 23 から 27 に記載の方法、筋肉タンパク質同化剤またはキット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、筋萎縮を予測するバイオマーカー、方法および使用に関する。

【背景技術】

【0002】

ヒトの骨格筋は、収縮速度およびエネルギー代謝の主なタイプに応じて分類される筋線

50

維から構成される。筋線維は、主たるミオシン重鎖 (MyHC) アイソフォーム含有量に基づいて I 型 (遅筋) および II 型 (速筋) 線維と分類することができる。一般に、I 型および II a 型線維は酸化的リン酸化を利用する一方で、II x および II b 型線維は嫌気性代謝を利用して ATP を生成する。線維型の割合および構造的な形態の両方が与えられた任意の筋肉の表現型の能力および機能上の性能を決めることになる。遺伝的背景に加えて、健康および疾患の両方における環境因子が直接的な影響を及ぼし、線維型 / 形態および結果として生じる機能性の変化につながる。そのような過程としては、加齢、運動、糖尿病、廃用性萎縮、慢性心不全および筋萎縮が挙げられる。

#### 【0003】

筋萎縮要素がある状態の例は、廃用性萎縮、悪液質、孤発性封入体筋炎、腎不全、AIDS (後天性免疫不全症候群)、がん、心不全および COPD (慢性閉塞性肺疾患) である。

10

#### 【0004】

悪液質は、一般に基となる疾患によって引き起こされる後天的な加速する筋肉の減少と考えられている (Evans WJ, Morley JE, Arigles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 793-799)。悪液質が末期がんの患者に見られる場合、「がん悪液質」と呼ばれる。がん悪液質は、進行がんの患者の大半を冒し、処置忍容性、治療に対する応答、クオリティオブライフの低下および生存期間の短縮に関連する。がん悪液質は、最近、脂肪量の減少を伴ってか、または伴わない骨格筋量の継続した減少によって特徴づけられる多因子性症候群と定義され、これは、従来の栄養補給によっては完全に逆行させることができず、進行性の機能障害に至る。がん悪液質において骨格筋の減少が最も重大な事象であるように思われる。がん悪液質の分類に関する国際的合意は、診断基準は、体重減少が悪液質の過程の注目すべき事象であるだけでなく、初期の患者予備軍が、BMI が低いまたは筋肉のレベルが低いかのいずれかで見なされるであろうことも考慮すべきであると提言した。後者の概念には臨床上のリスクに関していくつかの検証があるが、ゆえに、骨格筋自体の内部における変化に関する生物学的な関連要因の評価を可能にする方法が必要とされている。

20

#### 【0005】

しかしながら、最終的にがん悪液質などにおける筋線維の萎縮に至るタンパク質合成および分解に変化をもたらす明確な分子メカニズムはわかっていない。研究されたそれぞれの動物モデルに対して、異なる経路が影響を受けていた。また、ヒトのデータは、非常に限られている。

30

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0006】

がん悪液質に固有の尿指標の報告の 1 つが Skipworth et al.: Mass spectrum detection of candidate protein biomarkers of cancer cachexia in human urine. *International Journal of Oncology* 36: 973-982, 2010 によって発表された。しかしながら、分子メカニズムがわかっていないため、偽陽性の大きなリスクがある。さらに、徴候の定性的判定を示すに過ぎない。したがって、悪液質などにおける筋線維の萎縮の早期診断を可能にする代替的バイオマーカーが必要とされている。

40

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

本発明は、症状または身体機能の低下を経験する前に悪液質などの筋萎縮に苦しむ状態になり得る個体を特定する方法を示す。悪液質は、がんの死亡率を増加させるがんによくある合併症であるため、本方法は、悪液質になり得るがん患者を特定するために特に有利である可能性がある。本発明は、1 つまたは複数のタンパク質マーカーのパネルを利用して、がん悪液質などにおける患者の筋萎縮を診断する。これは、個体の体重が減少したか否かとは無関係に個体の尿サンプルに基づくものである。本発明は、筋萎縮を逆行させるためのタンパク質同化的介入から利益を得るであろう患者を特定するため、または治療に

50

対する応答に対してもしくはより高用量の治療の必要性に対して患者を層別化するために使用されてもよい。特に、本方法は、患者の量的な分析を可能にする。

【0008】

第1の態様によると、患者における筋萎縮を選択的に処置する方法が提供される。本方法は、患者の尿中に著しく（significantly）増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤を患者に選択的に投与するステップを含む。

【0009】

第2の態様によると、筋肉タンパク質同化剤を用いて筋萎縮がある患者を選択的に処置する方法が提供される。本方法は、患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために患者を選択する第1のステップと、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤を患者に投与する第2のステップとを含む。

10

【0010】

第3の態様によると、筋肉タンパク質同化剤を用いて筋萎縮がある患者を選択的に処置する方法が提供される。本方法は、配列番号1から16からなる群のポリペプチドに関して患者の尿サンプルをアッセイする第1のステップと、患者の尿サンプルに著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために患者を選択する第2のステップと、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤を患者に投与する第3のステップとを含む。

20

【0011】

第4の態様によると、筋萎縮がある患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性を予測する方法が提供される。本方法は、配列番号1から16からなる群のポリペプチドの存在または非存在に関して患者の尿サンプルをアッセイするステップを含む。尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドは、患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示し、尿中に著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドが存在しないことは、患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が低いことを示す。

【0012】

第5の態様によると、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に対する、筋萎縮がある患者の応答性を予測するための送信可能な形式の情報を生成するための方法が提供される。本方法は、尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドに基づいて、患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを判定するステップと、該判定するステップの結果を、送信に使用するための有形または無形の媒体形式に記録するステップとを含む。

30

【0013】

第6の態様によると、筋萎縮がある患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性を予測する方法が提供される。本方法は、患者の尿サンプルを準備する第1のステップと、サンプルをLC-MS/MS分析に供することによってなど患者の尿サンプルをサンプル中の配列番号1から16からなる群のポリペプチドのレベルに関してアッセイする第2のステップと、尿中の配列番号1から16からなる群のポリペプチドがサンプル中において著しく増加したレベルで存在するかどうかを報告する第3のステップとを含み、尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドは、筋肉タンパク質同化剤に応答する可能性が高いことを示す。

40

【0014】

第7の態様によると、患者における筋萎縮の発生を選択的に予測する方法であって、患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、患者を特定するステップを含み、尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドは筋萎縮を起こす傾向を示す、方法が提供される。

50

## 【0015】

第8の態様によると、患者における筋萎縮の発生を選択的に予測する方法であって、配列番号1から16からなる群のポリペプチドに関して患者の尿サンプルをアッセイするステップと、その後、患者の尿サンプルに著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために該患者を選択するステップとを含む、方法が提供される。

## 【0016】

第9の態様によると、患者が筋萎縮を起こす可能性を予測する方法であって、配列番号1から16からなる群のポリペプチドの存在または非存在に関して患者の尿サンプルをアッセイするステップを含み、尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドは、患者が筋萎縮を起こす可能性が高いことを示し、尿中に著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドが存在しないことは、患者が筋萎縮を起こす可能性が低いことを示す、方法が提供される。

10

## 【0017】

第10の態様によると、患者が筋萎縮を起こすかどうかを予測するための送信可能な形式の情報を生成するための方法であって、尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドに基づいて、患者が筋萎縮を起こす可能性が高いことを判定するステップと、該判定するステップの結果を、送信に使用するための有形または無形の媒体形式に記録するステップとを含む、方法が提供される。

## 【0018】

第11の態様によると、患者が筋萎縮を起こす可能性を予測する方法であって、患者の尿サンプルを準備するステップと、サンプルをLC-MS/MS分析に供することによってなど患者の尿サンプルをサンプル中の配列番号1から16からなる群のポリペプチドのレベルに関してアッセイするステップと、尿中の配列番号1から16からなる群のポリペプチドがサンプル中において著しく増加したレベルで存在するかどうかを報告するステップとを含み、尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドは、患者が筋萎縮を起こす可能性が高いことを示す、方法が提供される。

20

## 【0019】

本発明の態様による方法において、アッセイするステップは、LC-MS/MSなどのイムノアッセイ、免疫組織化学的検査、ELISA、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット、HPLC、質量分析からなる群から選択される技術を単独で、または組み合わせて含んでもよい。

30

## 【0020】

第12の態様によると、筋萎縮がある患者を処置するために使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が該患者に投与されることを特徴とする、筋肉タンパク質同化剤が提供される。

## 【0021】

第13の態様によると、患者の尿サンプルをアッセイすることと、患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあるかどうかを判定することとを含む、患者の筋萎縮の処置に使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、上昇したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドが存在する場合は、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が患者に投与される、筋肉タンパク質同化剤が提供される。

40

## 【0022】

第14の態様によると、筋萎縮がある患者を処置するために使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、患者の尿中に著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために患者が選択され、その後、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が該患者に投与されることを特徴とする、筋肉タンパク質同化剤が提供される。

50

## 【0023】

第15の態様によると、筋萎縮がある患者を処置するために使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、患者の尿サンプルが配列番号1から16からなる群のポリペプチドに関してアッセイされ、患者の尿サンプルに著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が患者に選択的に投与されることを特徴とする、筋肉タンパク質同化剤が提供される。

## 【0024】

第16の態様によると、筋萎縮がある患者を処置するために使用するための筋肉タンパク質同化剤であって、患者の尿サンプルが配列番号1から16からなる群のポリペプチドに関してアッセイされ、患者の尿サンプルに著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがあることに基づいて、筋肉タンパク質同化剤を用いた処置のために患者が選択され、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤が該患者に選択的に投与されることを特徴とする、筋肉タンパク質同化剤が提供される。

10

## 【0025】

本発明の態様による薬剤は、LC-MS/MSなどのイムノアッセイ、免疫組織化学的検査、ELISA、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット、HPLC、質量分析からなる群から選択される技術を単独で、または組み合わせで含むアッセイするステップに基づいて特徴づけられてもよい。

## 【0026】

第17の態様によると、筋萎縮がある患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性を予測するために使用するためのキットであって、配列番号1から16からなる群のポリペプチドの存在を検出することができる少なくとも1つのプローブと、配列番号1から16からなる群のポリペプチドの存在に関して筋萎縮患者の生物学的サンプルをアッセイするためのプローブを使用するための説明書とを含み、著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドは、患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示し、著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドが存在しないことは、患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が低いことを示す、キットが提供される。

20

## 【0027】

第18の態様によると、筋萎縮がある患者を処置するために使用するためのキットであって、治療有効量の筋肉タンパク質同化剤と、配列番号1から16からなる群のポリペプチドの存在を検出することができる少なくとも1つのプローブと、著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドに関して患者の生物学的サンプルをアッセイするためにプローブを使用するための説明書と、患者の生物学的サンプルに著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドがある場合は、筋肉タンパク質同化剤を患者に投与することに関する説明書と、任意選択で、筋肉タンパク質同化剤を患者に投与するための手段とを含む、キットが提供される。

30

## 【0028】

さまざまな態様による方法、筋肉タンパク質同化剤またはキットにおいて、筋萎縮は、廃用性萎縮、悪液質、孤発性封入体筋炎、腎不全、AIDS（後天性免疫不全症候群）およびCOPD（慢性閉塞性肺疾患）からなる群から選択されてもよい。悪液質は、がん悪液質であってもよく、がんは、例えば、胃腸がん、膵がんまたは肺がんであってもよい。

40

## 【0029】

さまざまな態様による方法、筋肉タンパク質同化剤またはキットにおいて、尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドのうちの少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9または10個が選択されてもよい。

## 【0030】

さまざまな態様による方法、筋肉タンパク質同化剤またはキットにおいて、尿中の著しく増加したレベルの配列番号1から16からなる群のポリペプチドは、標準化された範囲の値を少なくとも50%超える、少なくとも60%超える、少なくとも70%超える、少

50

なくとも80%超える、少なくとも90%超える、少なくとも100%超える、少なくとも110%超える、少なくとも120%超える、少なくとも130%超える、少なくとも140%超える、少なくとも150%超える、少なくとも160%超える、少なくとも170%超える、少なくとも180%超える、少なくとも190%超える、または少なくとも200%超えてもよい。

【0031】

さまざまな態様による方法、筋肉タンパク質同化剤またはキットにおいて、本筋肉タンパク質同化剤は、ActRIIB抗体、例えば、Bimagrumab、ActRIIA抗体、可溶性ActRIIBデコイミメティック、抗ミオスタチン抗体、ミオスタチンプロペプチド、ActRIIBと結合するがそれを活性化しないミオスタチンデコイタンパク質、ベータ2アゴニスト、グレリンアゴニスト、IGF-1タンパク質もしくはそのミメティック、SARM、GHアゴニスト/ミメティックまたはフォリスタチンである。

10

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】ANOVAによる尿タンパク質の強度対従前の体重減少の統計分析(x軸は尿タンパク質濃度と患者の体重減少の関連の傾きを表わし、y軸はp値を表わす)のボルケーノプロットを示すグラフであり、選択された16のタンパク質を黒で強調してある。

【発明を実施するための形態】

【0033】

したがって、本発明の方法、組成物およびキットは、筋萎縮が起こりやすい患者を選択するための手段を提供し、それによりそのような処置の治療効果を向上させる。

20

【0034】

したがって、一態様において、本発明は、患者の筋萎縮の処置に使用するための筋肉タンパク質同化剤を含む組成物であって、患者は特定の尿バイオマーカーに基づいて選択される、組成物を提供する。一実施形態において、治療に対する治療応答性を予測するための尿バイオマーカーは配列番号1から16によるポリペプチドである。本開示の一実施形態において、患者の尿中にある配列番号1から16によるポリペプチドのレベルの著しい増加は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。本開示の別の実施形態において、本明細書に記載されるとおり著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度も、の配列番号1から16によるポリペプチドのうち少なくとも1個、または少なくとも2個、または少なくとも3個、または少なくとも5個、または少なくとも6個、または少なくとも7個、または少なくとも8個、または少なくとも9個、または少なくとも10個、または少なくとも11個、または少なくとも12個、または少なくとも13個、または少なくとも14個、または少なくとも15個の著しい増加は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す状況を指す。

30

【0035】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号1によるポリペプチドおよびポリペプチド配列番号2~16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。

40

【0036】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号2によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1および3から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。

【0037】

50

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号3によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から2および4から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。

【0038】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号4によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から3および5から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に

10

【0039】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号5によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から4および6から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に

【0040】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号6によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から5および7から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に

20

【0041】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号7によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から6および8から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に

【0042】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号8によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から7および9から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に

30

【0043】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号9によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から8および10から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に

40

【0044】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号10によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から9および11から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に

【0045】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号11によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から10および12から16

50

からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。

【0046】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号12によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から11および13から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。

【0047】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号13によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から12および14から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。

【0048】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号14によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から13および15から16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。

【0049】

本開示の一実施形態において、著しく増加したまたは上昇したタンパク質濃度の配列番号15によるポリペプチドならびにポリペプチド配列番号1から14および16からなる群から選択される1つもしくは複数のタンパク質は、(i)患者が筋萎縮もしくは筋力低下を起こす、かつ/または(ii)患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いことを示す。

【0050】

好ましくは、言及された組成物が本明細書に記載されるとおりにがん悪液質を処置するために使用される。

【0051】

本発明がより容易に理解できるよう、特定の用語をまず定義する。追加の定義は詳細な説明全体を通して説明される。

【0052】

「含む(comprising)」という用語は、「含む(including)」ならびに「からなる(consisting)」を包含し、例えば、Xを「含む(comprising)」組成物は、Xのみを含んでもよく、または追加的な何かを含んでもよい、例えば、X+Y。

【0053】

数値xに関連する「約」という用語は、文脈が別のこと規定しない限り+/-10%を意味する。

【0054】

「バイオマーカー」という用語は、以下のことに使用することができる1つまたは複数のポリペプチドを指す：単独で、もしくは複数のポリペプチドの組み合わせとしてのいずれかで筋萎縮の診断をするか、またはその診断または予測を補助する；筋萎縮の進行を監視する；かつ/あるいは筋萎縮に対する処置の有効性を監視する。加えて、「バイオマーカー」は、筋萎縮、筋力低下を起こすまたは悪液質になるリスクがある対象から採取した尿サンプル中に存在し、上昇もしくは著しく増加した表1に列挙する、タンパク質またはそのポリペプチドフラグメントも指す。

【0055】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用される場合、「対象」および「患者」という用語は、あらゆるヒトまたは非ヒト動物を含む。「非ヒト動物」という用語は、すべての脊椎動物、例えば、非ヒト霊長類、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、は虫類などの哺乳動物および非哺乳動物を含む。

【0056】

「アッセイする」という用語は、特定する、スクリーニングする、精査する、試験する、測定するまたは判定する行為を指すために使用され、この行為は任意の従来の手段によって行われてもよい。例えば、サンプルは、ELISAアッセイ、ノーザンブロット、イメージング、血清型検査、細胞型検査、遺伝子配列決定、表現型検査、ハプロタイプ検査、免疫組織化学的検査、ウエスタンブロット、質量分析などを使用することによって特定の遺伝子マーカーまたはタンパク質マーカーの存在に関してアッセイされてもよい。

10

【0057】

「検出する」（および同種のもの）という用語は、所与のソースから特定の情報を抽出する行為を意味し、これは、直接的であっても、または間接的であってもよい。本明細書中で開示される予測する方法の一部の実施形態において、所与のものの存在（例えば、対立遺伝子、タンパク質のレベルなど）は、生物学的サンプル中で、例えば、データベースに問い合わせを行うことによって間接的に検出される。「アッセイする」および「判定する」という用語は、要素の変換、例えば、生物学的サンプル、例えば、血液サンプルまたはその他の組織サンプルを物理試験に供することによるある状態から別の状態へのサンプルの変換を意図する。

20

【0058】

「得る」という用語は、入手すること、例えば、任意の方法、例えば、物理的介入（例えば、バイオプシー、採血）または非物理的介入（例えば、サーバを介した情報の送信）などによって所有物を取得することを意味する。

【0059】

「生物学的サンプルをアッセイする」という語句および同種のものは、サンプルが（直接的または間接的のいずれかで）所与の萎縮応答マーカーの存在もしくは非存在のいずれかに関して試験されてもよいことを意図して使用される。当然のことながら、物質の存在が、ある見込みを指し、物質の非存在が異なる見込みを指す状況において、その結果、当該物質の存在または非存在のいずれかが治療上の決定を導くために使用されてもよい。例えば、患者に特定の応答対立因子が実際に存在することを判定することによって、または患者に特定の応答対立因子が存在しないこと判定することによって、患者が萎縮応答マーカーを有するか否かを判定することができる。そのような両方の場合において、患者に萎縮応答マーカーの存在があるかどうかを判定した。開示される本方法は、とりわけ、特定の個体が萎縮応答マーカーを有するかどうかを判定することを含む。

30

【0060】

本明細書中で使用される場合、「萎縮応答マーカー」という語句は、まとめて筋萎縮を予測するマーカーを指す。開示される本方法、使用およびキットの一部の実施形態において、患者は少なくとも1つの萎縮応答マーカーを有する。

【0061】

本明細書中で使用される場合、任意の疾患または障害（すなわち、がん悪液質）の「処置する」または「処置」という用語は、一実施形態においてはその疾患または障害を改善することを指す（すなわち、その疾患の発症もしくはその臨床症状のうちの少なくとも1つを遅らせるまたは阻止するまたは軽減する）。別の実施形態において、「処置する」または「処置」とは、患者が認識できない可能性のあるものを含む少なくとも1つ物理的パラメータを軽減または改善することを指す。さらに別の実施形態において、「処置する」または「処置」とは、物理的に（例えば、識別できる症状の安定化）、生理学的に（例えば、物理的パラメータの安定化）またはその両方のいずれかで疾患または障害を調節することを指す。疾患の処置および/または予防を評価するための方法は、当該技術分野において公知である。

40

50

## 【0062】

「著しく増加したレベル」という用語は、量などの基準値と比較して量などの値が量的に高いことを意味する。したがって、「著しく増加したレベル」または「上昇したレベル」という用語は、健康な対象の対照群と比較して増加した／上昇したタンパク質濃度を指す場合があり、対象の尿中の上記のタンパク質および／またはそのポリペプチドフラグメントの量が、標準化された範囲の値を少なくとも50%超える、少なくとも60%超える、少なくとも70%超える、少なくとも80%超える、少なくとも90%超える、少なくとも100%超える、少なくとも110%超える、少なくとも120%超える、少なくとも130%超える、少なくとも140%超える、少なくとも150%超える、少なくとも160%超える、少なくとも170%超える、少なくとも180%超える、少なくとも190%超える、または少なくとも200%超える場合に、上記のタンパク質またはそのポリペプチドフラグメントの濃度は増加した／上昇したと見なされる。標準化された範囲の値はまた、固定値であってもよく、すなわち、個体の特定のサンプル群と無関係な値であってもよい。

10

## 【0063】

「標準化された範囲の値」という用語は、健康な対照群における本明細書中で開示されるバイオマーカータンパク質またはそのフラグメントの平均濃度に基づいて算出される統計学的に関連性のある標準偏差の上限を指す。

## 【0064】

「検出する」、「検出される」または「検出すること」という用語は、測定する、測定されるまたは測定することを含む。

20

## 【0065】

「薬学的に許容される」という用語は、活性成分の生物学的活性の有効性を妨げない無毒性材料を意味する。

## 【0066】

化合物、例えば、IL-17結合分子または別の薬剤に関連した「投与すること」という用語は、任意の経路による化合物の患者への送達を指すために使用される。

## 【0067】

本明細書中で使用される場合、「治療有効量」とは、(ヒトなどの)患者に単一用量または複数用量を投与したときに、障害もしくは再発性障害の少なくとも1つの症状を処置する、防ぐ、その発症を防ぐ、その重症度を治す、遅らせる、低減する、改善する、またはそのような処置がない場合に予期されるよりも患者の生存を延長するために有効な筋肉タンパク質同化剤の量を指す。単独で投与される個別の活性成分(例えば、筋肉タンパク質同化剤)に適用される場合、この用語はその成分単独を指す。組み合わせに適用される場合、この用語は、組み合わせで連続的または同時のいずれかで投与されたにせよ治療効果をもたらす活性成分の合わせた量を指す。

30

## 【0068】

本明細書中で使用される場合、患者に関する「選択する」および「選択される」は、例えば、患者が萎縮応答マーカーを有するなど特定の患者が所定の基準を有することに基づいて(ために)、患者の大きな群から特に特定の患者が選ばれることを意図して使用される。同様に、「選択的に処置する」とは、特定の疾患の患者に処置を施すことを指し、この場合、その患者が、特定の患者が所定の基準を有することに基づいて、患者の大きな群から特に選択される。例えば、患者が萎縮応答マーカーを有するため処置のために特に選択されたがん患者。同様に、「選択的に投与する」とは、特定の患者が所定の基準、例えば、特定の遺伝学子マーカーまたはその他の生物学的マーカーを有することに基づいて(ために)、患者の大きな群から特に選択された患者に薬物を投与することを指す。選択すること、選択的に処置することおよび選択的に投与することとは、患者が、単に患者が特定の疾患であるということに基づいて標準処置計画が提供されるのではなく、患者の特有の生物学に基づいて個別化された治療が提供されることを意味する。本明細書中で使用される場合、処置の方法に関連した選択することとは、萎縮応答マーカーを有する患者の偶然的

40

50

処置を指すのではなく、むしろ患者が萎縮応答マーカ－を有することに基づいて筋肉タンパク質同化剤を患者に投与する故意の選択を指す。このように、選択的な処置は、対立因子の状態にかかわらず、特定の薬物をすべての患者に与える標準処置とは異なる。

【0069】

本明細書中で使用される場合、「予測する」とは、本明細書に記載される方法は、個体が筋萎縮を起こす可能性または選択された萎縮病の患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答するか、もしくはそれにより有利に応答する可能性を医療提供者が判定することを可能にする情報を提供することを示す。これは、100%の精度で応答を予測する能力を指すものではない。代わりに、当業者は、見込みが高まることを指すと理解するであろう。

10

【0070】

本明細書中で使用される場合、「可能性」および「起こり得る」は、ある事象がどれだけ起こりそうかの程度である。これは、「見込み」と同義に使用することができる。可能性とは、推測よりも大きい、確実よりも小さい見込みを指す。このように、一般的な感覚、訓練または経験を使用する適度な人が、状況が与えられれば、ある事象が起りそうであると結論づける場合、ある事象が起こり得る。一部の実施形態において、可能性が見極められると、患者は筋肉タンパク質同化剤を用いて処置される（または処置が続けられるもしくは投与量を増加させて処置を続行する）可能性もあり、または患者は筋肉タンパク質同化剤を用いて処置されない（または処置が中止されるもしくは低用量で処置が続行する）可能性もある。

20

【0071】

「可能性が高い」という語句は、事象が起こる見込みの増加を指す。例えば、本明細書の一部の方法は、患者が筋肉タンパク質同化剤を用いた処置に応答する可能性が高いまたは萎縮応答マーカ－がない萎縮病の患者と比較して筋肉タンパク質同化剤を用いた処置により良好に応答する可能性が高いかどうかの予測を可能にする。

【0072】

「生物学的サンプル」という用語は、本明細書中で使用される場合、患者からのサンプルを指し、特定、診断、予測または監視のために使用されてもよい。好適なサンプルとしては、関節液、血液、血液由来産物（パフィーコート、血清および血漿など）、リンパ液、尿、涙、唾液、毛球細胞、脳脊髄液、口腔スワブ、便、関節液、滑膜細胞、痰または組織サンプル（例えば、軟骨サンプル）が挙げられる。さらに、一部のサンプルが分取または精製手順、例えば、全血からのDNAの単離に引き続いてより容易に分析されるであろうことを当業者は十分に理解するであろう。

30

【0073】

「筋萎縮」という用語は筋肉量の低下を指し、筋肉の部分的または完全な萎縮である場合がある。筋萎縮には、コルチゾール、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾンまたはプレドニゾンなどのグルココルチコイドを用いた処置の結果としての筋萎縮を含むあらゆる種類の筋萎縮が含まれる。筋萎縮は、神経外傷による脱神経の結果あるいは変性、代謝性または炎症性神経障害（例えば、ギランバレー症候群、末梢神経障害または環境毒素もしくは薬物への曝露）の結果である場合もある。さらに、筋萎縮は、ミオパチー、例えば、筋強直；ネマリンミオパチー、マルチミニコアミオパチーおよび筋細管（中心核）ミオパチーを含む先天性ミオパチー；ミトコンドリアミオパチー；家族性周期性四肢麻痺；炎症性ミオパチー；例えば、グリコーゲンまたは脂質貯蔵疾患によって引き起こされる代謝性ミオパチー；皮膚筋炎；多発性筋炎；封入体筋炎；骨化性筋炎；横紋筋融解およびミオグロビン尿の結果である場合もある。ミオパチーは、デュシェンヌ型、ベッカー型、筋緊張性、顔面肩甲上腕型、エメリ・ドレフュス型、眼咽頭型、肩甲上腕型、肢帯型、福山型の先天性筋ジストロフィーなどの筋ジストロフィー症候群または遺伝性遠位型ミオパチーによって引き起こされる場合もある。さらに、筋萎縮は、成人運動ニューロン疾患、乳児脊髄性筋萎縮症、筋萎縮性側索硬化症、若年性脊髄性筋萎縮症、多巣性伝導ブロックを伴う自己免疫性運動ニューロパチー、脳卒中または脊髄損傷

40

50

による運動麻痺、外傷による骨格固定、長期床上安静、自発的不活動、非自発的不活動、代謝的ストレスもしくは栄養不足、がん、AIDS、絶食、甲状腺障害、糖尿病、良性先天性筋緊張低下、中心コア疾患、熱傷、慢性閉塞性肺疾患、肝疾患（例、線維症、硬変症など）、敗血症、腎不全、うっ血性心不全、老化、宇宙旅行または無重力環境で過ごした時間の結果である場合もある。

【0074】

「悪液質」という用語は、栄養により逆行させることができない体重の低下を指し、一般にがん、COPD、AIDS、心不全などの基となる疾患に関連する。（Evans WJ, Morley JE, Arigles J, et al. Cachexia: a new definition. *Clinical Nutrition* 2008; 27: 793-799）。

10

【0075】

「がん悪液質」という用語は、Fearon et al.: Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis; *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1345-1350に記載の定義を指す。

【0076】

「筋肉タンパク質同化剤」という用語は、筋力低下および/または筋萎縮に苦しむ患者のそのような状態を予防するまたは逆行させることができるとわかっている上記薬物を含むあらゆる医薬品ならびに組成物などの筋成長をもたらすあらゆる薬剤を指し、保険機関によって認可された、筋力低下または筋萎縮に苦しむ患者を処置するための薬物が特に好ましい。そのような薬剤の例は、ActRIIB抗体、ActRIIA抗体、可溶性ActRIIBデコイミメティック、抗ミオスタチン抗体、ミオスタチンプロペプチド、ActRIIBと結合するがそれを活性化しないミオスタチンデコイタンパク質、ベータ2アゴニスト、グレリンアゴニスト、IGF-1タンパク質もしくはそのミメティック、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター（SARM）、成長ホルモン（GH）アゴニスト/ミメティックまたはフォリスタチンである。例えば、筋肉タンパク質同化剤は、WO2010125003に開示されているActRIIB抗体、特にBimagrumabと呼ばれているActRIIB抗体（INN：国際一般名）である。さらに、筋肉タンパク質同化剤は、US7632499およびUS8063188において開示されているミオスタチン抗体ならびにWO2006012627において開示されている可溶性ActRIIBデコイミメティックならびにWO2007146689、WO200040613、WO05033134、WO2006074390、WO2005033134またはWO200040613において開示されているIGF-1ミメティックである。

20

30

【0077】

治療有効量を投与するという文脈において、「治療有効量」という用語は、本明細書中で使用される場合、一般に対象に投与されたときに、例えば、筋萎縮を処置するのに十分な治療上の利益をもたらすのに十分な活性成分（例えば、Bimagrumab）の量を指す。

【0078】

筋肉タンパク質同化剤は、治療有効量を対象に提供するのに適した任意の方法で対象に投与することができる。本発明の医薬組成物中の活性剤の実際の投与量レベルは、患者に対して毒性がなく、特定の患者、組成物および投与様式に関して所望の治療応答を達成するのに有効な活性剤の量を得るよう変動してもよい。選択された投与量レベルは、利用される本発明の特定の組成物またはそのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与の時間、利用される特定の化合物の排出の速度、治療の期間、利用される特定の組成物と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および/または材料、処置される患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康状態および先の病歴、ならびに医学分野で周知の同様の要因を含むさまざまな薬物動態学的な要因により決まることになる。

40

【0079】

本発明の組成物は、当該技術分野において既知の1つまたは複数のさまざまな方法を使用して1つまたは複数の投与の経路によって投与されてもよい。当業者に理解されるとお

50

り、経路および/または投与様式は所望の結果に応じて変化することになる。投与の経路としては、例えば、注射または注入による静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄またはその他の非経口投与経路を挙げることができる。「非経口投与」という語句は、本明細書中で使用される場合、経腸および局所投与以外の一般には、注射による投与の様式を意味し、以下に限定されないが、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節腔内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入が挙げられる。あるいは、組成物は、局所、上皮または粘膜投与経路などの非-非経口経路によって、例えば、鼻腔内、経口、腔、直腸、舌下または局所的に投与することができる。

【0080】

活性化化合物は、インプラント、経皮パッチ剤およびマイクロカプセル化送達システムを含む制御放出製剤などの、急速な放出から化合物を保護する担体とともに調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生分解性の生体適合性重合体を使用されてもよい。そのような製剤の多くの調製方法は、特許権を認められているか、または当業者に公知である。例えば、Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978を参照のこと。

【0081】

経腸または非経口投与の組成物は、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル剤、座剤またはアンブルなどの単位剤形である。

【0082】

個々の用量の活性成分の単位含有量がそれ自体で治療有効量を構成する必要はない。それは、複数の投与量単位の投与によってそのような量に達し得るためである。本発明による組成物は、例えば、約10%から約100%、好ましくは約20%から約60%の活性成分を含んでもよい。

【0083】

別の方法で示されていなければ、本発明による医薬組成物は、それ自体が既知の手法で例えば、従来混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥プロセスによって調製される。経口用剤形用の組成物を調製する際、任意の通常の薬学的な媒体、例えば、水、グリコール、オイル、アルコール、デンプン、砂糖または微結晶性セルロースなどの担体、希釈液、造粒剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤および同種のものが利用されてもよい。投与の容易さから、錠剤およびカプセル剤が最も有利な経口用単位剤形の代表例であり、その場合には、当然、固体の薬学的担体を利用される。

【0084】

配列

本明細書中で言及した配列については表1からわかる。

【0085】

10

20

30

## 【表 1 - 1】

表1.配列表。

配列番号	受託番号	UniProt番号	配列
配列番号 1	IPI00384401	Q9UL85	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCWASQSISSNL AWYQQKPGQAPRLLIYGASTRATGIPARFSGS GSGTEFTLTISLQSEDFAIYHCQQYNSWPPLT FGGGTKVEIKR
配列番号 2	IPI00011229	P07339	MQPSSLLPLALCLLAAPASALVRIPLHKFTSIRR TMSEVGGSVEDLIAKGPVSKYSQAVPAVTEGP IPEVLKNYMDAQYYGEIGIGTPPQCFTVVFDTG SSNLWVPSIHCKLLDIACWIHHKYNSDKSSTYV KNGTSFDIHYGSGSLSGYLSQDTVSVPCQSAS SASALGGVKVERQVFGEATKQPGITFIAAKFD GILGMAYPRISVNNVLPVFDNLMQQKLVDQNI SFYLSRDPDAQPGGELMLGGTDSKYYKGSLS YLNVTRKAYWQVHLDQVEVASGLTLCKEGCE AIVDTGTSLMVGVPVDEVRELQKAIGAVPLIQGE YMIPCEKVSTLPAITLKLGGKGYKLSPEDYTLK VSQAGKTLCLSGFMGMDIPPPSGPLWILGDVFI GRYYTVFDRDNNRVGF AE AARL
配列番号 3	IPI00940952	Q0KKI6	MDMRVPAQLLGLLLLWLRGARCDIQMTQSPS SLSASVGDRVITICRASQGIRNDLGWYQQKPG KAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQFNYPHTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS SPVTKSFNRGEC
配列番号 4	IPI00295741	P07858	MWQLWASLCCLLVLANARSRPSFHPLSDELV NYVNRKNTTWQAGHNFYNVDMSYLKRLCGTF LGGPKPPQRMFTEDLKLPAFDAREQWPQC PTIKEIRDQGSCGSCWAFGAVEAISDRICHTN AHVSVEVSAEDLLTCCGSMCGDGCNGGYPAE AWNFWTRKGLVSGGLYESHVGC RPYSIPPCE HHVNGSRPPCTGEGDTPKCSKICEPGYSPTYK QDKHYGYNYSVSNSEKDIMAEIYKNGPVEGA FSVYSDFLLYKSGVYQHVTGEMMGGH AIRILG WGVENGTPYWL VANSWNTDWGDNGFFKILR GQDHCGIESEVVAGIPRTDQYWEKI
配列番号 5	IPI00829956	A0N5G1	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITICRASQSISSWL AWYQQKPGKAPKLLIYKASSLESGVPSRFSGS GSGTEFTLTISLQPDDFATYYCQQYNSIEGTF GQGTKVEIKRTVAAPSVF
配列番号 6	IPI00297487	P09668	MWATLPLL CAGAWLLGVPVCGAAELCVNSLE KFHFKSWMSKHRKTYSTEEYHHR LQTFASNW RKINAHNNGNHTFKMALNQFSDMSFAEIKHKY LWSEPQNC SATKSNYLRGTGPYPPSVDWRKK GNFVSPVKNQGACGSCWTFSTTGALES AIAIA TGKMLSLAEQQLVDCAQDFNNHGCQGGLPSQ AFEYILYNK GIMGEDTYPYQKGDGYCKFQPGK AIGFVKDVANIT IYDEEAMVEAVALYNPV SFAF EVTQDFMMYRTGIYSSTSCHKTPDKVNHAVLA VGYGEKNGIPYWIVKNSWGPQWGMNGYFLIE RGKNMCGLAACASYPIPLV

10

20

30

40

【表 1 - 2】

配列番号 7	IPI00478181	B4DGG2	MAARPSRATGPRGGQRSRVKPPPGRRLKEQL PPLAAARAVFAAATAVIMLTEASLSIWGWGSL GIVLFLITFGPFVIFYLTFYILCYVGGGLVVTLLF GKTNSEKYLEQCEHSFLPPTSPGVPKCLEEMK REARIKIDRRLTGANIIDEPLQQVIQFSLRDYVQ YWYYTLSDDDESFLLEIRQTLQNALIQFATRSKEI DWQPYFTTRIVDDFGTHLRVFRKAQQKITEKD DQVKGTAEDLVDTFFVEVEVEMEKEVCRDLVCT SPKDEEGFLRDLCEVLLYLLPPGDFQNKIMRY FVREILARGILLPLINQLSDPDYINQYVIWMIRDS NCNYEAFMNIKLSDNIGELEAVRDKAAEELQY LRSLDTAGDDINTIKNQINSLLFVKKVCDRIQR LQSGKEINTVKLAANFGKLCTVPLDSILVDNVA LQFFMDYMQQTGGQAHLFFWMTVEGYRVTA QQQLEVLLSRQRDGKHQTNQTKGLLRAAAVGI YEQYLSEKASPRVTVDDYLVAKLADTLNHEDP TPEIFDDIQRKVYELMLRDERFYPSFRQNALYV RMLAELDMLKDPSFRGSDDGDGESFNGSPTG SINLSLDDLSNVSSDDSVQLHAYISDTGVCNDH GKTYALYAITVHRRNLNSEEMWKTYRRYSDFH DFHMRITEQFESLSSILKLPGKKTFFNMMDRDFL EKRRKDLNAYLQLLLAPEMMKASPALAHYVYD FLENKAYSKGKGFARKMDTFVNPLRNSMRN VNAVKSLPDSLAEGMTKMSDNMGKMSERLG QDIKQSFFKVPPLIPKTDSDPEHRRVSAQLDDN VDDNIPLRVMLLLMDEVFDLKERNQWLRRNIK NLLQQLIRATYGDTINRKIVDHDVDMTSPEQVA DSVKRFRDAFWPNGILAEAVPCRDKSIRMTR VAGKTKLLAIMPDELKHIIGAETTRKGILRVFEM FQHNQLNRRMVYVFLEGFLETLPQYKFRELF NKLHSRSKQMOKYKQKLQTTQAPSLQKR
配列番号 8	IPI00646773	P06396-2	MVVEHPEFLKAGKEPGLQIWRVEKFDLVPVPT NLYGDFFTGDAYVILKTVQLRNGNLQYDLHYW LGNECSQDESAAAIFTVQLDDYLNGRAVQHR EVQGFESATFLGYFKSGLKYKKGAVASGFKHV VPNEVVVQRLFQVKGRRVVRATEVPVSWESF NNGDCFILDGNNIHQWCGSNSNRYERLKATQ VSKGIRDNERSGRARVHVSEEGTEPEAMLQVL GPKPALPAGTEDTAKEDAANRKLAKLYKVSNG AGTMSVSLVADENPFAQGALKSEDCFILDHGK DGKIFVWKGKQANTEERKAALKTASDFITKMD YPKQTQVSVLPEGGETPLFKQFFKNWRDPDQ TDGLGLSYLSSHIANVERVPFDAATLHTSTAMA AQHGMDDDGTGQKQIWRIEGSNKVPVDPATY GQFYGG DSYIILYNYRHGGRQGQIIYNWQGAQSTQDEV AASAILTAQLDEELGGTPVQSRVVQGKEPAHL MSLFGGKPMIYKGGTSREGGQTAPASTRLFQ VRANSAGATRAVEVLPKAGALNSNDAFVLKTP SAAYLWVG TGASEAEKTGAQELLRVLRAQPV QVAEGSEPDGFWEALGGKAAYRTSPRLKDKK MDAHPRLFACSNKIGRFVIEEVPGELMQEDL ATDDVMLLDTWDQVFWVGKDSQEEKEAL TSAKRYIETDPANRDRRTPITVVKQGFEPSPFV GWFLGWDDDYWSVDPLDRAMAELAA

10

20

30

40

【表 1 - 3】

配列番号 9	IPI00387100	P01608	DIQMTQSPSSLSASVGDVRTITCQASQDISIFL NWXQQKPGKAPKLLIYDASKLEAGVPSRFSGT GSGTDFTFITSSSLQPEDIATYYCQQFDNLPLTF GGGTKVDFKR
配列番号 10	IPI00026314	P06396-1	MAPHRPAPALLCALSLALCALSLPVRAATASR GASQAGAPQGRVPEARPNMVEHPEFLKAG KEPGLQIWRVEKFDLVPVPTNLYGDFFTGDAY VILKTVQLRNGNLQYDLHYWLGNECSQDESG AAAIFTVQLDDYLNGRAVQHREVQGFESATFL GYFKSGLKYKKGGVASGFKHVVPNEVVQRL FQVKGRVVRATEVPVSWESFNNGDCFILDLG NNIHQWCGSNSNRYERLQATQVSKGIRDNER SGRARVHVSEEGTEPEAMLQVLGPKPALPAG TEDTAKEDAANRKLAKLYKVSNGAGTMSVSLV ADENPFAQGALKSEDCFILDHGKDGKIFVWKG KQANTEERKAALKTASDFITKMDYPKQTQVSV LPEGGETPLFKQFFKNWRDPDQTDGLGLSYL SSHIANVERV PFDAATLHTSTAMAAQHGMDDDGTTGQKQIWR IEGSNKVPVDPATYGGFYGGDSYIILYNRHHG GRQGQIYNWQGAQSTQDEVAASAILTAQLDE ELGGTPVQSRVVQGKEPAHLMSLFGGKPMIYY KGGTSREGGQTAPASTRLFQVRANSAGATRA VEVLPKAGALNSNDAFVLKTPSAAYLWVGTGA SEAEKTGAQELLRVLRAQPVQVAEGSEPDGF WEALGGKAAAYRTSPRLKDKKMDAHPPLFAC SNKIGRFVIEEVPGELMQEDLATDDVMMLLDTW DQVFVWVGKDSQEEKTEALTSAKRYIETDPA NRDRRTPITVVKQGFEPSPFVGWFLGWDDDY WSVDPLDRAMAELAA

10

20

【表 1 - 4】

配列番号 11	IPI00885174	Q96PX9	<p>MEALRNPMLGSSEEALGDLACSSLTGASRDL  GTGAVASGTQEETSGPRGDPQQTPSLEKERH  TPSRTGPGAAGRTLPRRSRSWERAPRSSRGA  QAAACHTSHHSAGSRPGGHLGGQAVGTPNC  VPVEGPGCTKEEDVLASSACVSTDGGSLLHCH  NPSGPSDVPARQPHPEQEGWPPGTGDFPSQ  VPKQVLDVVSQELLQSGVVTLPGTRDRHGRAV  VQVRTRSLLWTREHSSCAELTRLLLYFHSSIPRK  EVRDLGLVVLVDARRSPAAPAVSQALSGLQNN  TSPIIHSILLLVDKESAFRPDKDAIIQCEVVSSLK  AVHKFVDSQQLTADLDGSPYSHGDWICFRQ  RLEHFAANCEEAIIFLQNSFCSLNTHRTPRTAQ  EVAELIDQHETMMKLVLEDPLLVSRLRLEGGTVL  ARLRREE  LGTEDSRDTLEAATSLYDRVDEEVHRLVLTSN  NRLQQLEHLRELASLLEGNDQQSCQKGLQLA  KENPQRTEEMVQDFRRGLSAVVSQAECREGE  LARWTRSSSEL CETVSSWMGPLDPEACPSSPV  AECLRSCHQEATSVAAEAFPGAGVAVLKPHAL  GKPWASQQDLWLQYPQTRLRLEEALSEAAPD  PSLPPLAQSPPKHERAQEAMRRHQKPPSFPS  TDSGGGAWEP AQPLSGLPGRALLCGQDGEPL  GPGLCALWDPLSLLRGLPGAGATTAHLEDSSA  CSSEPTQTLASRPRKHPQKKMIKKTQSFEIPQ  PDSGPRDSCQPDHTSVFSKGLEVTSTVATEKK  LPLWQHARSPPVTQSRSLSSPSGLHPAEEDG  RQQVGSSRLRHIMAEMIATEREYIRCLGYVIDN  YFPEMERMDL  PQGLRGKHHVIFGNLEKLHDFHQQHFLRELER  CQHCP LAVGRSFLRHEEQFGMYVIYSKNKPQ  SDALLSSHGNAFFKDKQRELGDKMDLASYLRL  PVQRVAKYALLLQDLLKEASCGLAQQQELGEL  RAAEVVVCFQLRHGNDLLAMD AIRGCDVNLKE  QGQLRCRDEFIVCCGRKKYL RHVFLFEDLILFS  KTQKVEGSHDVYLYKQSFKTAEIGMTENVGDS  GLRFEIWFRRRQKSQDTYILQASSAEVKS AW T  DVIGRILWRQALKSRELRIQEMASMGIGNQPF  MDVKPRDRTPDCAVISDGAPKCAVMSDRVPD  SIVKGTESQMRGSTAVSSSDHAAPFKRPHSTI  SDSSTSSSSSSQSSSILGSLGLLVSSSPAHPGL  WSPAHS PWSSDIRACVEEDEPEPELETGTQA  AVCEGA  PAVLLSRTRQA</p>
---------	-------------	--------	--

10

20

30

40

【表 1 - 5】

配列番号 12	IPI00398221	A4D2G3	MTKNPKVNAIKTKALDALGHQYEEAASFQYMR TQSEHQSPSTSLLLNRSDEKHIKTCYEMGGNQ TSITEFLLLGFPIGPRIQMLLFGFLSLFYIFILLGN GTILGLISLDSRLHTPMYFFLSHLAVVDIACACS TVPQMLVNLLHPAKPISFAGCMTQMFLFLSFA HTECLLLVMSYDRYVAICHPLRYSTIMTWKVC ITLALTSWILGVLLALVHLVLLLPLSFCGPQKLN HFFCEIMAVLKLACADTHINEVMVLAGAVSVLV GAFFSTVISYVHILCAILKIQSGEGCQKAFSICS SHLCVVGLFYGTAIMYVEPQYESPKQKYYLL LFHSLFNPMLNPLIYSLRNKEVQENSEVQNKVL NFVMFTVQNQCLILVMSYDRYVAICHPFQYT VIMSWRVCTILVLTWSWCGFALSLVHEILLRPL FCGPRDVNHLFCEILSVLKLACADTWVNQVVIF ATCVFVLVGPLSLILVSYMILGAILKIQTKEGRI KAFSTCSSHLCVVGLFFGIAMVVYMPDSNQR EEQEKMLSLFHSVFNPMNLNPLIYSLRNAQLKG ALHRALQKRSMRTVYGLCL	10
配列番号 13	IPI00004067	Q93073-1	MDRAPTEQNVKLSAEVEPFIPQKKSPTDFMIP MALPNDNGSVSGVEPTPIPSYLITCYPFVQEN QSNRQFPLYNNDIRWQQPNPNPTGPYFAYPII SAQPPVSTEYTYQLMPAPCAQVMGFYHPFP TPYSNTFQAANTVNAITTECTERPSQLGQVFP SSHRSRNSNRGSVVPKQQLLQQHIKSKRPLVK NVATQKETNAAGPDSRSKIVLLVDASQQTDFP SDIANKSLSETTATMLWWSKGRRRRASHPTAE SSSEQGASEADIDSDSGYCSPKHSNNQPAAG ALRNPDSGTMNHVESSMCAGGVNWSNVTCQ ATQKKPWMEKNQTFSRGGRQTEQRNNSQVG FRCRGHSTSSERRQNLQKRPDNKHLSSSQSH RSDPNSESLYFEDEDGFQELNENGNADENIQ QKLSSKVLDDLPENSPINIVQTPIPITTSVPKRA KSQKKKALAAALATAQEYSEISMEQKKLQEAL SKAAGKKNKTPVQLDLGDMMLAALEKQQQAMK ARQITNTRPLSYTVVTAASFHTKDSTNRKPLTK SQPCLTSFNVDIASSKAKKGKEKEIAKLRPT ALKKVILKEREKKGRLTVDHNLGSEEPTEMH LDFIDDLPQEIVSQEDTGLSMPSDTSLSPASQN SPYCMTPVVSQGSPASSGIGSPMASSTITKIHSK RFREYCNQVLCKEIDECVTLLLQELVSFQERIY QKDPVRAKARRRLVMGLREVTKHMKNKIKCV IISPNCCKIQSKGGLDEALYNVIAMAREQEIPFV FALGRKALGRCVNKLVPVSVVGIFNYFGAESLF NKLVELTEEARAYKDMVAAMEQEQAEEALK NVKKVPHHMGHSRNPSAASAISSFCVISEPISE VNEKEYETNWRNMVETSDGLEASENEKEVSC KHSTSEKPSKLPFDTPPIGKQPSLVATGSTTSA TSAGKSTASDKEEVKPDDELEWASQQSTETGS LDGSCRDLLNSSITSTTSTLVPGMLEEEDEDE EEEEYTHEPISVEVQLNSRIESWVSETQRTM ETLQLGKTLNGSEEDNVEQSGEEEAPEVLE PGMDSEAWTADQQASPGQQK SSNCSSLNKEHSDSNYTTQTT	20
				30
				40

【表 1 - 6】

配列番号 14	IPI00387113	P01619	ZIVLTZSPGTLSPGZRAALSCRASQSLSGNY LAWYQQKPGQAPRLLMYGVSSRATGIPDRFS GSGSGADFTLTISRLZPEDFAVYYCQQYGSSP FTFGQGSKLEIK
配列番号 15	IPI00816799	A0N5G5	EIVLTQSPATLSLSPGERASLSCRASQSVATYL AWYQHHPGQAPRLLIYDASNRTGIPARFSGS GSGDFTLTISLEPADFAVYYCQHRNNWPPL FTFGPGTRVDVKRTVAAPSVF
配列番号 16	IPI00552510	B1AL98	XFKMQDYNKDDMSYRRISAVEPKTALPFNRFL PNKSRQPSYVPAPLRKKKPKDHEDNRRSWAS PVYTEADGTFSSQFLLLQALQTYSDDILSSETH TKIDPTSGPRLITRRKNLSYAPGYRRDDLEMAA LDPDLENDFFVRKTGAFHANPYVLRAFEDFR KFSEQDDSVVERDIILQCREGELVLPDLEKDDMI VRRIPAQKKEVPLSGAPDRYHPVPFPEPWTL PEIQAKFLCVLERTCPSKEKSNSCRILVPSYRQ KKDDMLTRKIQSWKLGTTVPPISFTPGPCSEA DLKRWEAIREASRLRHKKRLMVERLFQKIYGE NGSKSMSDVS AEDVQNLRLRYEEMQKIKSQ LKEQDQKWQDDLAKWKDRRKSYSDDLQKKKE EREEIEKQALEKSKRSSKTFKEMLQDRESQNN KSTVPSRRMYSFDDVLEEGKRPPTMTVSEA SYQSERVEEKGATYPSEIPKEDSTTFAKREDR VTTEIQLPSQSPVEEQSPASLSSLRSRSTQME STRVSASLPRSYRKTDTVRLTSVVTPRPFGSQ TRGISSLPRSYTMDDAWKYNGDVEDIKRTPNN VVSTPAPSPDASQLASSLSSQKEVAATEEDVT RLPSPTSPFSSLSQDQAATSKATLSSTSGLDL MSESGEGEISPQREVSRSQDQFSDMRISINQT PGKSLDFGFTIKWDIPGIFVASVEAGSPAEFSSQ LQVDDEIIAINNTKFSYNDSKEWEEAMAKAQET GHLVMDVRRYGKAGSPETKWIDATSGIYNSEK SSNLSVTTDFSESLQSSNIESKEINGIHDESNA FESKASESISLKNLKRRSQFFEQGSSDSVVPD LPVPTISAPSRWVWDQEEERKRQERWQKEQ DRLLQEKYQREQEKLREEWQRAKQEAERENS KYLDEELMVLSSNSMSLTTREPSLATWEATWS EGSKSSDREGTRAGEEERRQPQEEVVHEDQ GKKPQDQLVIERERKWEQQLQEEQEQRRLQA EAEEQKRPAEEQKRQAEIERETSVRIYQYRRP VDSYDIPKTEEASSGFLPGDRNKSRSTTELD YST

10

20

30

40

## 【実施例】

## 【0086】

本発明のさまざまな実施形態を説明するために以下の実施例を提供するが、いかなる形であれ本発明を限定する意図はない。

## 【0087】

## 1. サンプル採取

63人の個人から尿サンプルを入手した。これらのサンプルには、発病前の体重の10%の体重減少があったがん患者の23のサンプル(8人の胃/EGJ/食道がん、13人の膵がん、1人の十二指腸がんおよび1人の小腸がん); <10%の体重減少があったがん患者の32のサンプル(22人の胃/EGJ/食道がん、9人の膵がんおよび1人の

50

膵臓/十二指腸がん) ; および健常被験者の8サンプルが含まれていた。発病前の体重とは、病歴または診療履歴のいずれかから得た患者のがんの診断前の既知の体重を指す。さらに、5の正常な対照サンプルを使用した。これらのサンプルを、ケンブリッジのNovartisにおいて盲検の様式で分析した。

【0088】

## 2. バイオマーカー評価

タンパク質濃度測定のために20  $\mu$ Lの尿を使用した。各サンプルに関して全タンパク質濃度を測定するために、当業者に周知のブラッドフォードアッセイを行った。尿サンプルを全タンパク質量により正規化した。各サンプルからさまざまな量の尿を採取した(70  $\mu$ Lから1.95 mLに及ぶ)。50 mMのTrisバッファー、pH 7.5を各サンプルに添加して同じ最終体積にした。サンプル調製中のタンパク質分解を最小限にするためにプロテアーゼ阻害剤を各サンプルに添加した。内部標準として5  $\mu$ gのエノラーゼを各サンプルに添加した。すべての尿サンプルは、3 kDaのMWCOフィルターを通してろ過した。この試験には高MW含有タンパク質を使用した。尿タンパク質サンプルを変性し(尿素)、還元し(DTT)、アルキル化(ヨードアセトアミド)してから、37 における一晩の消化のためにトリプシンを各サンプルに添加した。

【0089】

消化の終わりに、消化を停止させるために各サンプルにギ酸(最終濃度2%)を添加した。MCXプレートを使用して、消化したサンプルをきれいにした。きれいにし、再構成したサンプルそれぞれのアリコート、分析のためにLC-MS/MSに注入した。90分、5%B(0.1%ギ酸中のアセトニトリル)から45%Bの勾配および15  $\mu$ L/分の流速を使用して300  $\mu$ m x 150 mm C18カラムによりLC分離を達成した。移動相Aは、0.1%ギ酸を含む水とした。LTQ Orbitrap Velos質量分析計により溶出されたペプチドを測定した。MSにおける細分化のために上位20の最も多いペプチドピークを数秒ごとに選択し、選択した各ペプチドのフラグメントスペクトルを記録し、配列決定および特定のために使用した。正規化後のMSレベルにおけるペプチドピーク強度は、対応するペプチドの多さを反映し、定量分析に使用された。各患者サンプルに対して3回のLC-MS/MSランを実施した。

【0090】

## 3. データ分析

主要な分析は、尿タンパク質またはペプチドと、採尿のときまでに患者が報告した体重減少との相関関係の分析である。

【0091】

得られた未処理データファイルのすべてを当業者に周知のProgenesisソフトウェアに取り込んだ。包括的アライメントには、基準として1つのランの使用、目印(ベクトル)の自動配置、基準ランと整列させられたものとの間の保持時間の非線形マッピングの算出が含まれる。各ランに対してピークピッキングを行い、すべてのランの特徴をマスターテーブルに集約し、その後、m/z値による特徴および保持時間をすべてのランにマッピングし、各ランにおけるそれぞれの特徴に関してピーク面積を抽出した。タンパク質の特定のために、各特徴と関連づけられたMS/MSデータを、タンパク質配列データベース検索用のMascotにエクスポートした。特徴のアノテーションのためにMascot検索の結果を再びProgenesisにインポートした。最後に、ペプチドおよびタンパク質配列、強度、Mascotスコアなどを含むデータ表を統計分析のためにCSVファイルとしてエクスポートした。

【0092】

ペプチドおよびタンパク質の強度を含むデータ表をテキスト形式でエクスポートし、分析用のR統計ソフトウェアパッケージにインポートした。データの全般的な性質および構造を評価するためにPCA、階層的クラスタリングおよびランダムフォレスト回帰を含む多変量分析を行った。

【0093】

10

20

30

40

50

技術的な繰り返し測定の実現性は良好であり、明らかな異常スペクトルは確認されなかった。データセットにおいて性別および年齢も重要な因子のように見えなかった。

【0094】

患者の体重減少とタンパク質の強度との間の一変量回帰は多くの有意な相関関係に帰結した（p値が $< 10^{-6}$ の11のタンパク質、多重検定に関して補正されていない）。これらのすべては、体重減少と負の相関関係があった、すなわち、悪液質の患者において強度がより高かった。

【0095】

サンプル集団の人口統計上の概要については表2からわかる。

【0096】

【表2】

表2.人口統計上の概要。

		Novartis サンプル N=68
年齢(歳)	平均	62.9
	SD	9.5
	中央値	64.0
	範囲	42~83
年齢群-n(%)	18~64歳	31(46)
	65~84歳	32(54)
	≥85歳	0
性別-n(%)	男性	41(60)
	女性	22(40)
人種-n(%)	白人	63(100)
	黒人	0
	東洋系	0
	ネイティブア メリカン	0
	その他	0
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	平均	25.85
	SD	4.35
	中央値	25.60
	範囲	17.9~35.9

BMI=ボディマスインデックス

【0097】

処置群ごとの疾患の特徴の概要については表3からわかる。

【0098】

10

20

30

【表 3】

表3.処置群ごとの疾患の特徴。

		Novartis サンプル N=68	
腫瘍タイプ- n(%)	食道	16(24)	
	EGJ	11(16)	
	胃	9(13)	
	膵臓	22(32)	10
	十二指腸	1(1)	
	小腸	1(1)	
	対照	8(12)	
体重減少-%*	平均	-8.4%	
*健康な対照 を含まない	SD	9.8%	
	中央値	-6.1%	
	範囲	0~43%	
	<10%、n	40	20
	>10%、n	23	

## 【0099】

## 4. 結果

患者の体重減少とタンパク質の強度との間の一変量回帰は多くの有意な相関関係に帰結した（p値が $< 10^{-6}$ の11のタンパク質、多重検定に関して補正されていない）。

## 【0100】

図1に示されるとおり、ANOVAによる尿タンパク質の強度対従前の体重減少の統計分析により、統計学的に有意な相関関係のあるタンパク質が明らかにされた。x軸は、タンパク質の尿中濃度対尿サンプルを得た患者の体重減少の関連の傾きを示している。y軸は、回帰直線の傾きの名目上のp値を示している。この分析における傾きは影響の大きさに対応し、より大きな（正または負の）値は患者同士のサンプル間のタンパク質の強度の変化がより大きいことを示す。このプロットは左に偏っており、これは、体重減少と十分な相関関係がある大半のタンパク質は負の相関関係にある、すなわち、体重減少がより大きい患者でより強度が高いことを示している。このプロットで最も顕著に変化したタンパク質は、低いp値および高い（負の）傾きを特徴とする、左下の角にあるポイントに相当する。

## 【0101】

この分析は、タンパク質の確固とした範囲が特定されたことおよび比較的小さな群が従前の体重減少と関連していたことを示している。

## 【0102】

上位16のポリペプチドのすべての名目上のp値は $2 \times 10^{-6}$ 未満であった。これらの上位16のポリペプチドががん悪液質を示すバイオマーカーであり、表4でそれらの概要を示し、それらの配列は表1からわかる。

## 【0103】

## 【表4】

表4.最も重要なタンパク質の一覧。

受託番号	説明	体重減少の傾き	p値
IPI00384401	ミオシン反応性免疫グロブリンカッパ鎖可変領域(フラグメント)	-0.0112	4.44E-09
IPI00011229	CTSDカテプシンD	-0.00992	6.90E-09
IPI00940952	IGKC Igカッパ鎖C領域	-0.01539	8.80E-09
IPI00295741	CTSBカテプシンB	-0.0112	1.74E-08
IPI00829956	リウマチ因子C6軽鎖(フラグメント)	-0.0142	2.97E-08
IPI00297487	CTSHカテプシンH	-0.00916	1.69E-07
IPI00478181	SNX13 cDNA FLJ56070、極めてソーティングネキシン-13に類似	-0.00872	5.25E-07
IPI00646773	ゲルソリンのGSNアイソフォーム2	-0.01309	5.25E-07
IPI00387100	Igカッパ鎖V-I領域Roy	-0.0109	5.50E-07
IPI00026314	ゲルソリンのGSNアイソフォーム1	-0.01268	7.49E-07
IPI00885174	PLEKHG4Bプレクストリン相同ドメイン含有ファミリーGメンバー4B	-0.01491	1.02E-06
IPI00398221	OR2A25嗅覚受容体2A25	-0.01374	1.12E-06
IPI00004067	セレノシステイン挿入配列-結合タンパク質2-のSECISBP2Lアイソフォーム1	-0.01492	1.12E-06
IPI00387113	Igカッパ鎖V-III領域B6	-0.0129	1.15E-06
IPI00816799	リウマチ因子D5軽鎖(フラグメント)	-0.0120	1.50E-06
IPI00552510	LMO7 LIMドメイン7	-0.01329	1.87E-06

10

20

30

40

## 【0104】

したがって、上位16のポリペプチド(表1および4)はがん悪液質を示す。がん悪液質は筋萎縮症候群であるため、表4の特定された重要なポリペプチドの存在が廃用性萎縮、悪液質、孤発性封入体筋炎、腎不全、AIDS(後天性免疫不全症候群)およびCOPD(慢性閉塞性肺疾患)などのその他の筋萎縮症候群も予測するであろうと予想するのは理にかなっている。

## 【0105】

したがって、一実施形態において、本発明は、廃用性萎縮、悪液質、孤発性封入体筋炎、腎不全、AIDS(後天性免疫不全症候群)およびCOPD(慢性閉塞性肺疾患)を示すバイオマーカーを含む。

50

## 【0106】

本発明のバイオマーカーは、単独で使用されてもよく、または組み合わせで使用されてもよい。

## 【0107】

一実施形態において、バイオマーカーは、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の配列番号1から16のバイオマーカーの組み合わせで使用される。

## 【0108】

上記1つまたは複数のバイオマーカーの発現は、当業者に既知の任意の方法を使用して検出することができる。一実施形態において、上記1つまたは複数のバイオマーカーの発現は、上記1つまたは複数のバイオマーカーを検出する試薬を使用して検出することができる。上記試薬は、特に上記1つまたは複数のバイオマーカーを検出する任意の試薬であってもよい。上記試薬は、バイオマーカー、ペプチド、核酸もしくは特にバイオマーカーを検出することができる任意のその他の試薬に特異的な抗体（天然もしくは合成）またはそのフラグメントであってもよい。

10

## 【0109】

別の実施形態において、上記試薬は、検出可能な物質を用いて直接的または間接的に標識される。検出可能な物質は、例えば、放射性同位元素、蛍光化合物、酵素および酵素補因子からなる群から例えば、選択されてもよい。抗体を標識する方法は、当該技術分野において周知である。

## 【0110】

さらに別の実施形態において、上記1つまたは複数のバイオマーカーの発現は、ELISA、RCAイムノアッセイ、化学発光、薄膜光バイオセンサ、プロトン共鳴技術、タンパク質マイクロアレイアッセイまたは当該技術分野において既知の任意のその他の検出方法によって検出することができる。

20

## 【0111】

別の実施形態において、上記1つまたは複数のバイオマーカーの発現は、当業者に周知のLC-MSまたはLC-MS/MSなどの質量分析を使用して検出される。

## 【0112】

一実施形態において、本明細書中に記載される他の実施形態によるバイオマーカーは、患者のCDスキャンなどの追加のデータにより補われる。

30

【 図 1 】

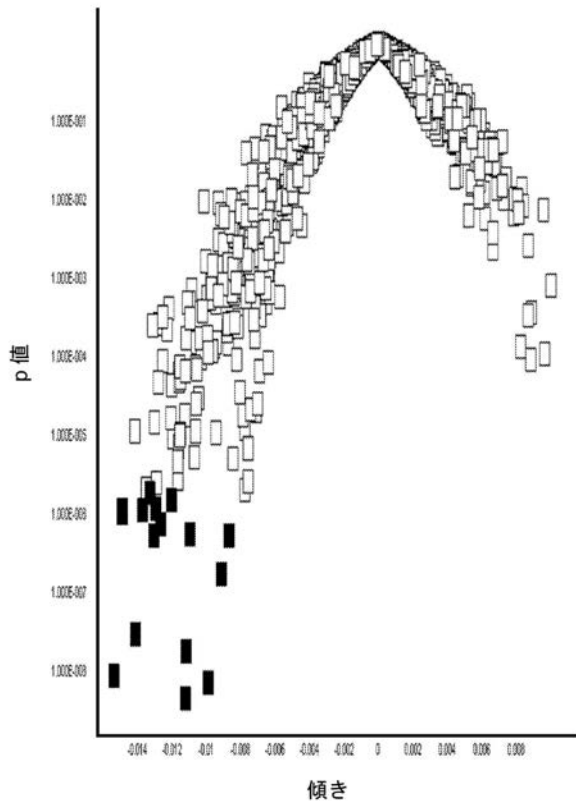


図 1

【 配列表 】

2017510622000001.app

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/IB2015/050561
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. G01N33/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 090 799 A (BERGER JOSEPH R [US]) 18 July 2000 (2000-07-18)  (col 3, l 47-50); abstract	1-3, 14-18, 23-28
X	WO 2013/190075 A2 (MEYER HELMUT E [DE]; SITEK BARBARA [DE]) 27 December 2013 (2013-12-27) (claims 3-4 and SEQ ID NO 821; p 6, para 2)(claims 13-14)	4,6-9, 11-13, 19-22
Y	(col 3, l 47-50); abstract	1-3, 14-18, 23-28
X	US 7 608 413 B1 (JOSELOFF ELIZABETH [US] ET AL) 27 October 2009 (2009-10-27)	4,6-9, 11-13, 19-22
Y	(col 2, 2nd para from the bottom ff and SEQ ID NO 102; col 7, para 1)(col 39, para 3)(col 16, last full para)	1-3, 14-18, 23-28
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier application or patent but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  8 October 2015		Date of mailing of the international search report  01/12/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Bigot-Maucher, Cora

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**International application No.  
PCT/1B2015/050561**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:  
  
1-28(partially)
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2015/050561

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 1, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 1.

---

2. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 2, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 2.

---

3. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 3, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 3.

---

4. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 4, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said

International Application No. PCT/ IB2015/ 050561

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 4.

---

## 5. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 5, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 5.

---

## 6. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 6, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 6.

---

## 7. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 7, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 7.

---

## 8. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 8, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said

International Application No. PCT/ IB2015/ 050561

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 8.

---

## 9. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 9, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 9.

---

## 10. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 10, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 10.

---

## 11. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 11, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 11.

---

## 12. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 12, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment,

International Application No. PCT/ IB2015/ 050561

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 12.

---

## 13. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 13, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 13.

---

## 14. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 14, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 14.

---

## 15. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 15, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting the responsiveness of the patient to said treatment, selectively predicting development of muscle atrophy in said patient, muscle anabolic agent for use in treating said patient, kit comprising detecting the presence of the polypeptide with SEQ ID NO 15.

---

## 16. claims: 1-28(partially)

method of selectively treating muscle atrophy with a muscle anabolic agent in a patient having a significantly increased level of the polypeptide with SEQ ID NO 16, predicting the likelihood that the patient will respond to said treatment, producing a transmittable form of information for predicting

International Application No. PCT/IB2015/050561

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

the responsiveness of the patient to said treatment,  
selectively predicting development of muscle atrophy in said  
patient, muscle anabolic agent for use in treating said  
patient, kit comprising detecting the presence of the  
polypeptide with SEQ ID NO 16.

---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2015/050561

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6090799	A	18-07-2000	NONE
-----			
WO 2013190075	A2	27-12-2013	EP 2864791 A2 29-04-2015
			US 2015147761 A1 28-05-2015
			WO 2013190075 A2 27-12-2013
-----			
US 7608413	B1	27-10-2009	US 7608413 B1 27-10-2009
			US 2010239581 A1 23-09-2010
			US 2012183552 A1 19-07-2012
			US 2014314770 A1 23-10-2014
-----			

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 21/06 (2006.01)	A 6 1 K 37/43	
C 0 7 K 14/47 (2006.01)	A 6 1 P 21/06	
G 0 1 N 33/68 (2006.01)	C 0 7 K 14/47	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)	G 0 1 N 33/68	
G 0 1 N 27/62 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	D
G 0 1 N 15/00 (2006.01)	G 0 1 N 33/53	Y
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	G 0 1 N 27/62	C
	G 0 1 N 15/00	B
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

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

(72)発明者 レインカー, ステファン  
スイス国 ツェーハー - 4 0 0 2 パーセル, ポストファッハ, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメド. リサーチ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ルーブノフ, ローネン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 2 2 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インク.

(72)発明者 ワン, インキ カレン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インク.

(72)発明者 ジュー, カン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アヴェニュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インク.

Fターム(参考) 2G041 HA01

2G045 AA25 CB03 DA36

4C084 AA17 BA44 DB01 DB22 DB37 DB58 MA16 MA31 MA35 MA37

MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60 MA63 MA66 MA67 NA05

ZA941 ZA942 ZC032 ZC422

4C085 AA13 AA14 BB11 EE01 GG01 GG02 GG03 GG04 GG05 GG06

GG08 GG10

4H045 AA10 AA30 CA44 EA50

专利名称(译)	用于预测肌肉萎缩的生物标志物，方法和用途		
公开(公告)号	<a href="#">JP2017510622A</a>	公开(公告)日	2017-04-13
申请号	JP2016565582	申请日	2015-01-26
[标]申请(专利权)人(译)	瑞士商诺华公司		
申请(专利权)人(译)	诺华公司		
[标]发明人	レインカーステファン ループノフローネン ワンインキカレン ジューカン		
发明人	レインカー,ステファン ループノフ,ローネン ワン,インキ カレン ジュー,カン		
IPC分类号	A61K45/00 A61K38/22 A61K38/27 A61K39/395 A61K38/04 A61P21/06 C07K14/47 G01N33/68 G01N33/53 G01N27/62 G01N15/00 A61P43/00		
CPC分类号	A61K38/16 A61K45/06 G01N33/53 A61K2300/00 A61P11/00 A61P13/12 A61P21/00 A61P21/06 A61P31/18 A61P35/00 A61P43/00 G01N33/6887 G01N33/6893 G01N2800/10 G01N2800/50 G01N2800/52		
FI分类号	A61K45/00.ZNA A61K37/24 A61K37/36 A61K39/395.D A61K39/395.N A61K37/43 A61P21/06 C07K14 /47 G01N33/68 G01N33/53.D G01N33/53.Y G01N27/62.C G01N15/00.B A61P43/00.111		
F-TERM分类号	2G041/HA01 2G045/AA25 2G045/CB03 2G045/DA36 4C084/AA17 4C084/BA44 4C084/DB01 4C084 /DB22 4C084/DB37 4C084/DB58 4C084/MA16 4C084/MA31 4C084/MA35 4C084/MA37 4C084/MA52 4C084/MA55 4C084/MA56 4C084/MA57 4C084/MA59 4C084/MA60 4C084/MA63 4C084/MA66 4C084 /MA67 4C084/NA05 4C084/ZA941 4C084/ZA942 4C084/ZC032 4C084/ZC422 4C085/AA13 4C085 /AA14 4C085/BB11 4C085/EE01 4C085/GG01 4C085/GG02 4C085/GG03 4C085/GG04 4C085/GG05 4C085/GG06 4C085/GG08 4C085/GG10 4H045/AA10 4H045/AA30 4H045/CA44 4H045/EA50		
代理人(译)	小林 浩 片山英二 丸山智 铃木康仁		
优先权	61/931932 2014-01-27 US		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a>		

#### 摘要(译)

本发明属于生物标志物领域。特别地，本发明涉及预测肌肉萎缩的生物标记。本发明涉及生物标记物用于选择性治疗患有肌萎缩症的患者的用途，以及预测患有肌萎缩症的患者将对用肌合成代谢剂治疗产生反应的可能性的方法。

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00 Z N A	2 G O 4 1
A 6 1 K 38/22 (2006.01)	A 6 1 K 37/24	2 G O 4 5
A 6 1 K 38/27 (2006.01)	A 6 1 K 37/36	4 C O 8 4
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D	4 C O 8 5
A 6 1 K 38/04 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 H O 4 5

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-565582 (P2016-565582)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成27年1月26日 (2015. 1. 26)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成28年9月26日 (2016. 9. 26)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
(86) 国際出願番号	PCT/IB2015/050561		3 5
(87) 国際公開番号	W02015/111008	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成27年7月30日 (2015. 7. 30)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/931, 932	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成26年1月27日 (2014. 1. 27)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
			弁理士 大森 規雄
		(74) 代理人	100181168
			弁理士 丸山 智裕
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 筋萎縮を予測するバイオマーカー、方法および使用