

(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2019-533132

(P2019-533132A)

(43) 公表日 令和1年11月14日(2019.11.14)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
GO 1 N 33/53 (2006.01)
 GO 1 N 33/53 Z
 GO 1 N 33/53 N

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 54 頁)

(21) 出願番号 特願2018-512982 (P2018-512982)
 (86) (22) 出願日 平成28年9月10日 (2016.9.10)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年5月9日 (2018.5.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/051178
 (87) 国際公開番号 WO2017/044905
 (87) 国際公開日 平成29年3月16日 (2017.3.16)

(71) 出願人 517167236
 バイオメリカ・インコーポレイテッド
 BIOMERICA, INC.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 926
 14 アーヴァイン フォン・カーマン・
 アベニュー 17571
 17571 VON KARMAN AV
 ENUE, IRVINE, CALIF
 ORNIA 92614, UNITED
 STATES OF AMERICA
 (74) 代理人 110001818
 特許業務法人R&C

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 変形性関節症の感受性試験の組成物、装置および方法

(57) 【要約】

変形性関節症と関連する食品感受性を調べるための意図される試験キットおよび方法は、確立された識別上有効な p 値での食品調製物の合理的な選択に基づいている。いくつかの実施形態において、キットは未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有する、最小数の食品調製物を含む。更に意図される態様では、食品感受性を調べるための組成物および方法は、また、性別で層別化されて予測値がさらに向上している。

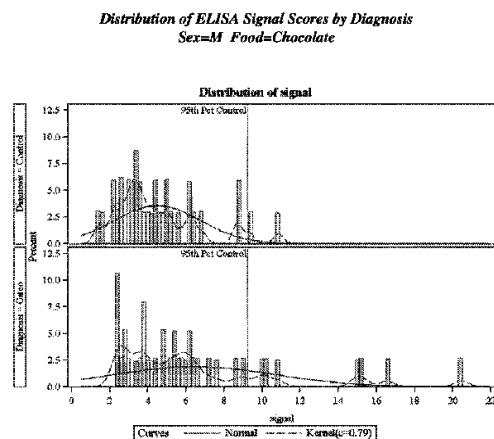


Figure 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐性を試験するための試験キットであって、

個別にアドレス可能な別々の固体担体と結合する複数の異なる食品調製物を含み、

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる試験キット。

【請求項 2】

10

前記複数の食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーラナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 2 種類の食品調製物を含む請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 3】

20

前記複数の食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーラナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 4 種類の食品調製物を含む請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 4】

30

前記複数の食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーラナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 8 種類の食品調製物を含む請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 5】

40

前記複数の食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーラナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 12 種類の食品調製物を含む請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 6】

前記複数の異なる食品調製物は、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.05 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.08 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 7】

50

前記複数の異なる食品調製物は、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.05 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.08 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の試験キット。

【請求項 8】

前記複数の異なる食品調製物が、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.025 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 9】

前記複数の異なる食品調製物が、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.025 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の試験キット。

10

【請求項 10】

前記 FDR 多重性調整 p 値が、年齢および性別の少なくとも一方に関して調整される請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 11】

前記 FDR 多重性調整 p 値が、年齢および性別の少なくとも一方に関して調整される請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の試験キット。

【請求項 12】

前記 FDR 多重性調整 p 値が、年齢および性別に関して調整される請求項 1 に記載の試験キット。

20

【請求項 13】

前記 FDR 多重性調整 p 値が、年齢および性別に関して調整される請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の試験キット。

【請求項 14】

前記複数の異なる食品調製物の少なくとも 50 % が、単一の性に関して調整された場合に、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 15】

前記複数の異なる食品調製物の少なくとも 50 % が、単一の性に関して調整された場合に、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の試験キット。

30

【請求項 16】

前記複数の異なる食品調製物の少なくとも 70 % が、単一の性に関して調整された場合に、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 17】

前記複数の異なる食品調製物の少なくとも 70 % が、単一の性に関して調整された場合に、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の試験キット。

40

【請求項 18】

前記複数の異なる食品調製物のすべてが、単一の性に関して調整された場合に、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 19】

前記複数の異なる食品調製物のすべてが、単一の性に関して調整された場合に、前記未

50

調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有する請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の試験キット。

【請求項 20】

前記複数の異なる食品調製物が、粗製の水性抽出物である請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 21】

前記複数の異なる食品調製物が、粗製の水性抽出物である請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の試験キット。

【請求項 22】

前記複数の異なる食品調製物が、処理された水性抽出物である請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 23】

前記複数の異なる食品調製物が、処理された水性抽出物である請求項 1 ~ 21 のいずれか一項に記載の試験キット。

【請求項 24】

前記固体担体が、マルチウェル (multiwell) プレートのウェル、ビーズ、電気センサー、化学センサー、マイクロチップ、または、吸着フィルムである請求項 1 に記載の試験キット。

【請求項 25】

前記固体担体が、マルチウェルプレートのウェル、ビーズ、電気センサー、化学センサー、マイクロチップ、または、吸着フィルムである請求項 1 ~ 23 のいずれか一項に記載の試験キット。

【請求項 26】

変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐性を試験するための方法であって、

少なくとも一つの成分を有する食品調製物を変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者の体液と接触させるステップであって、前記体液が免疫グロブリンを含み、前記体液が性別認識と関連しており、前記接触させるステップが、前記免疫グロブリンの少なくとも一部分を前記少なくとも一つの成分と結合可能にする条件下で実施されるステップと、

前記食品調製の前記少なくとも一つの成分と結合する前記免疫グロブリンの前記一部分を測定してシグナルを取得するステップと、

前記シグナルを、前記食品調製に関して性別層別化した基準値と、前記性別認識を用いて比較し結果を得るステップと、

前記結果を用いてレポートを更新または作成するステップとを含む方法。

【請求項 27】

前記患者の前記体液が、全血、血漿、血清、唾液または糞便懸濁液である請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記食品調製物に接触させるステップが、複数の異なる食品調製物から成る多重アッセイで実施される請求項 26 に記載の方法。

【請求項 29】

前記食品調製物に接触させるステップが、複数の異なる食品調製物から成る多重アッセイで実施される請求項 26 または 27 に記載の方法。

【請求項 30】

前記複数の異なる食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、ト

10

20

30

40

50

マト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される請求項 28 に記載の方法。

【請求項 31】

前記複数の異なる食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される請求項 28 または 29 に記載の方法。

10

【請求項 32】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 28 に記載の方法。

【請求項 33】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 28 または 29 に記載の方法。

20

【請求項 34】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.05 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.08 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 28 に記載の方法。

【請求項 35】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.05 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.08 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 28 または 29 に記載の方法。

30

【請求項 36】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.025 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 28 に記載の方法。

【請求項 37】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.025 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 28 または 29 に記載の方法。

40

【請求項 38】

前記複数の異なる食品調製物のすべてが、未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 28 に記載の方法。

【請求項 39】

前記複数の異なる食品調製物のすべてが、未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 28 または 29 に記載の方法

50

。

【請求項 4 0】

前記食品調製物が、固体の表面上に、任意にはアドレス可能となるように、固定されている請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記食品調製物が、固体の表面上に、任意にはアドレス可能となるように、固定されている請求項 2 6 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記食品調製物の前記少なくとも一つの成分に結合した前記免疫グロブリンの前記部分を測定する前記ステップが、免疫測定試験によって実施される請求項 2 6 に記載の方法。

10

【請求項 4 3】

前記食品調製物の前記少なくとも一つの成分に結合した前記免疫グロブリンの前記部分を測定する前記ステップが、免疫測定試験によって実施される請求項 2 6 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記食品調製物に関する前記性別層別化された基準値が、少なくとも 9 0 パーセンタイル値である請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記食品調製物に関する前記性別層別化された基準値が、少なくとも 9 0 パーセンタイル値である請求項 2 6 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 4 6】

変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐性の試験を行うための方法であって、

複数の異なる食品調製物に関する試験結果を得るステップであって、前記試験結果は、前記複数の異なる食品調製物を、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者試験群の男性および女性から得た体液と、変形性関節症と診断されずまたは疑われてもいない対照群の男性および女性から得た体液とに接触させることを含む処理から導き出されるステップと、

前記複数の異なる食品調製物に関する前記試験結果を性別ごとに層別化するステップと、

30

所定のパーセンタイル順位で、前記患者群の男性および前記患者群の女性に関する異なるカットオフ値を、前記複数の異なる食品調製物に割り当てるステップとを含む方法。

【請求項 4 7】

前記試験結果が抗体に基づく結果である請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記複数の異なる食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 2 種類の食品調製物を含む請求項 4 6 に記載の方法。

40

【請求項 4 9】

前記複数の異なる食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタ

50

ピラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも2種類の食品調製物を含む請求項46または47に記載の方法。

【請求項50】

前記複数の異なる食品調製物が、表1の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタピラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも6種類の食品調製物を含む請求項46に記載の方法。

10

【請求項51】

前記複数の異なる食品調製物が、表1の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタピラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも6種類の食品調製物を含む請求項46または47に記載の方法。

20

【請求項52】

前記複数の異なる食品調製物が、表1の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタピラメおよびバターから成る群より選択される食品調製物を含む請求項46に記載の方法。

30

【請求項53】

前記複数の異なる食品調製物が、表1の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタピラメおよびバターから成る群より選択される食品調製物を含む請求項46または47に記載の方法。

40

【請求項54】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整p値で求めた場合に0.07の識別上有効な平均p値を有し、または、FDR多重性調整p値で求めた場合に0.10の識別上有効な平均p値を有し、前記識別上有効な平均p値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項46に記載の方法。

【請求項55】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整p値で求めた場合に0.07の識別上有効な平均p値を有し、または、FDR多重性調整p値で求めた場合に0.10の識別上有効な平均p値を有し、前記識別上有効な平均p値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項46～53のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項56】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.05 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.08 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 46 に記載の方法。

【請求項 57】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.05 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.08 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 46 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 58】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.025 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 46 に記載の方法。

【請求項 59】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.025 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 46 ~ 53 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 60】

前記患者の前記体液が、全血、血漿、血清、唾液または糞便懸濁液である請求項 46 に記載の方法。

【請求項 61】

前記患者の前記体液が、全血、血漿、血清、唾液または糞便懸濁液である請求項 46 ~ 59 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 62】

前記所定のパーセンタイル順位が、少なくとも 90 パーセンタイル順位である請求項 46 に記載の方法。

30

【請求項 63】

前記所定のパーセンタイル順位が、少なくとも 90 パーセンタイル順位である請求項 46 ~ 61 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 64】

前記患者群の男性および女性における前記カットオフ値が、少なくとも 10 % (絶対値) の差を有する請求項 46 に記載の方法。

【請求項 65】

前記患者群の男性および女性における前記カットオフ値が、少なくとも 10 % (絶対値) の差を有する請求項 46 ~ 63 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 66】

各々の前記試験結果を各々の患者の総免疫グロブリンに対して正規化するステップをさらに含む請求項 26 または 46 に記載の方法。

40

【請求項 67】

各々の前記試験結果を各々の患者の総免疫グロブリンに対して正規化するステップをさらに含む請求項 26 ~ 65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

各々の前記試験結果を各々の患者の食品固有の免疫グロブリンの結果の全体平均に対して正規化するステップをさらに含む請求項 26 または 46 に記載の方法。

【請求項 69】

各々の前記結果を各々の患者の食品固有の免疫グロブリンの結果の前記全体平均に対し

50

て正規化するステップをさらに含む請求項 26 ~ 65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 70】

患者の亜集団を特定するステップをさらに含み、前記食品調製物に対する患者の前記亜集団の感受性が、0.01 という未調整 p 値または識別上有効な平均 p 値によって変形性関節症の原因となる請求項 26 または 46 に記載の方法。

【請求項 71】

患者の亜集団を特定するステップをさらに含み、前記食品調製物に対する患者の前記亜集団の感受性が、0.01 という未調整 p 値または識別上有効な平均 p 値によって変形性関節症の原因となる請求項 26 ~ 65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 72】

前記食品調製物の数を判定するステップをさらに含み、前記食品調製物の前記数が、0.01 という未調整 p 値または識別上有効な平均 p 値によって、変形性関節症を確認するために用いることができる請求項 26 または 46 に記載の方法。

【請求項 73】

前記食品調製物の数を決定するステップをさらに含み、前記食品調製物の前記数が、0.01 という未調整 p 値または識別上有効な平均 p 値によって、変形性関節症を確認するために用いることができる請求項 26 ~ 65 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 74】

変形性関節症の診断において、個別にアドレス可能な別々の固体担体に結合した複数の異なる食品調製物の使用であって、前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる使用。

【請求項 75】

前記複数の食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 2 種類の食品調製物を含む請求項 74 に記載の使用。

【請求項 76】

前記複数の食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 4 種類の食品調製物を含む請求項 74 に記載の使用。

【請求項 77】

前記複数の食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 8 種類の食品調製物を含む請求項 74 に記載の使用。

10

20

30

40

50

【請求項 7 8】

前記複数の食品調製物が、表 1 の食品材料から調製される、あるいはチョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より、および任意にオヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから成る群より選択される、少なくとも 12 種類の食品調製物を含む請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 7 9】

10

前記複数の異なる食品調製物は、未調整 p 値で求めた場合に 0.05 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.08 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 7 4 に記載の使用法。

【請求項 8 0】

前記複数の異なる食品調製物は、未調整 p 値で求めた場合に 0.05 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.08 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 7 4 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 8 1】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.025 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 8 2】

前記複数の異なる食品調製物が、未調整 p 値で求めた場合に 0.025 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 7 4 ~ 7 8 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 8 3】

前記 FDR 多重性調整 p 値が、年齢および性別の少なくとも一方に関して調整される請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 8 4】

前記 FDR 多重性調整 p 値が、年齢および性別の少なくとも一方に関して調整される請求項 7 4 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8 5】

前記 FDR 多重性調整 p 値が、年齢および性別に関して調整される請求項 7 4 に記載の使用。

40

【請求項 8 6】

前記 FDR 多重性調整 p 値が、年齢および性別に関して調整される請求項 7 4 ~ 8 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 8 7】

前記複数の異なる食品調製物の少なくとも 50 % が、一方の性に関して調整された場合に、前記未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、前記 FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有し、前記識別上有効な平均 p 値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 8 8】

50

前記複数の異なる食品調製物の少なくとも50%が、一方の性に関して調整された場合に、前記未調整p値で求めた場合に0.07の識別上有効な平均p値を有し、または、前記FDR多重性調整p値で求めた場合に0.10の識別上有効な平均p値を有し、前記識別上有効な平均p値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項74~86のいずれか一項に記載の使用。

【請求項89】

前記複数の異なる食品調製物の少なくとも70%が、一方の性に関して調整された場合に、前記未調整p値で求めた場合に0.07の識別上有効な平均p値を有し、または、前記FDR多重性調整p値で求めた場合に0.10の識別上有効な平均p値を有し、前記識別上有効な平均p値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項74に記載の使用。

10

【請求項90】

前記複数の異なる食品調製物の少なくとも70%が、一方の性に関して調整された場合に、前記未調整p値で求めた場合に0.07の識別上有効な平均p値を有し、または、前記FDR多重性調整p値で求めた場合に0.10の識別上有効な平均p値を有し、前記識別上有効な平均p値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項74~86のいずれか一項に記載の使用。

【請求項91】

前記複数の異なる食品調製物のすべてが、一方の性に関して調整された場合に、前記未調整p値で求めた場合に0.07の識別上有効な平均p値を有し、または、前記FDR多重性調整p値で求めた場合に0.10の識別上有効な平均p値を有し、前記識別上有効な平均p値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項74に記載の使用。

20

【請求項92】

前記複数の異なる食品調製物のすべてが、一方の性に関して調整された場合に、前記未調整p値で求めた場合に0.07の識別上有効な平均p値を有し、または、前記FDR多重性調整p値で求めた場合に0.10の識別上有効な平均p値を有し、前記識別上有効な平均p値が、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求められる請求項74~86のいずれか一項に記載の使用法。

【請求項93】

前記複数の異なる食品調製物が、粗製の濾過水性抽出物である請求項74に記載の使用法。

30

【請求項94】

前記複数の異なる食品調製物が、粗製の濾過水性抽出物である請求項74~92のいずれか一項に記載の使用法。

【請求項95】

前記複数の異なる食品調製物が、処理された水性抽出物である請求項74に記載の使用。

【請求項96】

前記複数の異なる食品調製物が、処理された水性抽出物である請求項74~94のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項97】

前記固体担体が、マルチウェルプレートのウェル、ビーズ、電気センサー、化学センサー、マイクロチップ、または、吸着フィルムである請求項74に記載の使用。

【請求項98】

前記固体担体が、マルチウェルプレートのウェル、ビーズ、電気センサー、化学センサー、マイクロチップ、または、吸着フィルムである請求項74~96のいずれか一項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

本出願は、2015年9月9日出願の米国仮特許出願第62/216272号に対する優先権を主張するものであり、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【 0 0 0 2 】

技術分野

本明細書に開示される主題の技術分野は、食品不耐性に関する感受性試験であって、特に、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において、食品材料が症状を悪化または増悪させる食品である場合、あるいは取り除くことで症状を軽減する食品である場合に行う、試験および選択された食品の可能な除外に関するものである。

【 背景技術 】

10

【 0 0 0 3 】

背景技術の記載には、本開示を理解する上で有用となり得る情報が含まれている。これは、背景技術に記載の情報のいずれもが先行技術または本開示に関連するものであるということ、あるいは具体的または暗示的に参照される刊行物のいずれもが先行技術であるということを確認することではない。

【 0 0 0 4 】

食品感受性、特に変形性関節症（一種の炎症性疾患）に関するものは、しばしば、上肢および下肢において、関節痛、こわばり、関節腫脹、可動域減少およびしびれを呈し、変形性関節症の根本的な原因は、医学界において十分には理解されていない。最も一般的には、変形性関節症は、医学画像試験および他の試験によって診断され、医学画像試験および他の試験は、他の問題の裏付けまたは除外のいずれかを行うために用いられることがある。変形性関節症の治療には、いくつかの薬物の併用や関節手術が推奨されているが、残念ながら、変形性関節症の中核症状を直接的に治療する薬物は存在しない。一つまたは複数のいずれかの食品材料の除外もまた、少なくとも発症率および/または症状の重症度を低下させるものであると有望視されている。しかしながら、変形性関節症は、しばしば、症状を誘発または悪化させる食料品に関しては極めて多様な差があり、症状を悪化または増悪させる、あるいはそれを取り除くことが合理的な信頼度をもって症状の緩和に繋がると判っている誘発食品材料の特定に有用な標準化された試験は存しておらず、罹患患者への対応はその多くが手探り状態のままである。

20

【 0 0 0 5 】

30

食品アレルギーを引き起こす食品の特定に資する市販の試験法および研究施設はいくつか存在するが、市販の試験法は、変形性関節症との関連において食物アレルギーを調べることを特に意図したものではない。さらにまた、これらの研究施設からもたらされる試験結果の質は、消費者活動グループの報告にあるように、概して低い（例えば、非特許文献1：<http://www.which.co.uk/news/2008/08/food-allergy-tests-could-risk-your-health-154711/>）。特筆すべき点として、これらの試験および研究施設に関連する問題は、偽陽性率の高さ、偽陰性率の高さ、患者内での変動の大きさ、および研究施設間での変動の大きさであり、これらの試験をほとんど無用なものとならしめている。同様に、より不確かかつ極めて様々に変化する試験結果も、他で報告されており（非特許文献2：Alternative Medicine Review、第9巻、第2号、2004年、198～207頁）、著者は、この状況が多く異なる機序によって生じる食品反応および食品感受性に起因し得ると帰結している。例えば、すべての変形性関節症患者が、食品Aに陽性反応を示すわけではなく、すべての変形性関節症患者が、食品Bに陰性反応を示すというわけではない。したがって、一人の変形性関節症患者が食品Aに陽性反応を示したとしても、患者の食事から食品Aを取り除くことが、患者の変形性関節症の症状を緩和させない場合もある。換言すれば、現在利用可能な試験で用いられている食物アレルギーが、これら食物アレルギーへの感受性と変形性関節症との高い相関性に基づいて適切に選択されているかどうかは、十分には断定されていない。

40

【 0 0 0 6 】

50

本明細書で取り上げられるすべての刊行物は、各々の個別の刊行物または特許出願が具体的かつ個別に参照により援用されることが示唆されるごとく、参照により組み込まれている。組み込まれた参照における用語の定義または用法が、本明細書に示される前記用語の定義とは一貫していないか反対である場合、本明細書に示される前記用語の定義を適用し、参照に記載の用語の定義は適用しない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】<http://www.which.co.uk/news/2008/08/food-allergy-tests-could-risk-your-health-154711/>

【非特許文献2】Alternative Medicine Review、第9巻、第2号、2004年、198～207頁

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

このように、食品感受性に関して様々な試験が当該分野では既知であるが、それらのすべてまたはほぼすべてが一つ以上の不都合な点を抱えている。前記の理由から、特に、変形性関節症が確認されたまたは疑われた患者の症状を憎悪または悪化させる食品の特定および可能な除外を行うために、食品感受性試験に用いる組成物、装置および方法には、依然としてさらなる向上が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本明細書に記載される主題は、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐性を試験するためのシステムおよび方法を提供するものである。本開示の一つの態様は、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐症を特定する試験キットである。試験キットには、個別にアドレス可能な別々の固体担体と結合する複数の異なる食品調製物が含まれている。前記複数の異なる食品調製物は、未調整p値で求めた場合の0.07の識別上有効な(discriminatory)平均p値を有し、または、FDR多重性調整p値で求めた場合に0.10の識別上有効な平均p値を有する。いくつかの実施形態において、前記識別上有効な平均p値は、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった患者試験群から求める。

【0010】

本明細書に記載の実施形態の別の態様は、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐性を試験するための方法である。該方法は、少なくとも一つの成分を有する食品調製物を、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者の体液と接触させる工程を含む。体液は、免疫グロブリン(例えば、IgG、IgM、IgA、IgE)を含み、性別認識と関連している。一つの実施形態において、接触させる工程は、体液から得た免疫グロブリンが食品調製物の少なくとも一つの成分と結合することが可能な条件下で行われる。方法では、食品調製物の少なくとも一つの成分と結合した免疫グロブリンを測定する工程を継続してシグナルを取得し、次いで、シグナルを、性別認識を用いて食品調製物に関する性別で層別化した基準値と比較して、結果を得る。また、該方法は、得られた結果を用いてレポートを更新または作成する工程をも含む。

【0011】

本明細書に記載の実施形態のさらに別の態様は、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐性の試験を行うための方法を含む。該方法は、複数の異なる食品調製物に関する試験結果を得る工程を含む。試験結果は、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者の体液、ならびに変形性関節症と診断されなかったまたは疑われない対照群の体液とを基準にしたものである。該方法はまた、異なる食品調製物の各々に関して試験結果を性別で層別化する工程をも含む。次いで、該方法は、異なる食品調製物の各々に

対して、所定のパーセンタイル順位に男性患者と女性患者別に異なるカットオフ値を割り付ける工程により継続される。

【 0 0 1 2 】

本明細書に記載の実施形態のさらに別の態様は、変形性関節症の診断において、個別にアドレス可能な別々の固体担体に結合した複数の異なる食品調製物の使用を含む。複数の異なる食品調製物は、それらの未調整 p 値で求めた場合に 0 . 0 7 の識別上有効な平均 p 値、または、F D R 多重性調整 p 値で求めた場合に 0 . 1 0 の識別上有効な平均 p 値に基づいて選択される。

【 0 0 1 3 】

本明細書に記載の実施形態の様々な目的、特徴、態様および利点は、同様の参照符号が同様の要素を示す添付の図面とともに、様々な実施形態の以下の詳細な記述からより明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 4 】

【図 1 A】図 1 A は、チョコレートを用いた試験での男性の変形性関節症患者および対照群の E L I S A シグナルスコアを示す。

【図 1 B】図 1 B は、チョコレートを用いた試験での 9 0 および 9 5 のパーセンタイルを超える男性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示す。

【図 1 C】図 1 C は、チョコレートを用いて試験を行った女性対照群から求めた場合の、9 5 パーセンタイルカットオフ値に従う女性患者のシグナル分布を示す。

【図 1 D】図 1 D は、チョコレートを用いた試験での 9 0 および 9 5 のパーセンタイルを超える女性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示す。

【図 2 A】図 2 A は、グレープフルーツを用いた試験での男性の変形性関節症患者および対照群の E L I S A シグナルスコアを示す。

【図 2 B】図 2 B は、チョコレートを用いた試験での 9 0 および 9 5 のパーセンタイルを超える男性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示す。

【図 2 C】図 2 C は、グレープフルーツを用いて試験を行った女性対照群から求めた場合の、9 5 パーセンタイルカットオフ値に従う女性患者のシグナル分布を示す。

【図 2 D】図 2 D は、グレープフルーツを用いた試験での 9 0 および 9 5 のパーセンタイルを超える女性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示す。

【図 3 A】図 3 A は、蜂蜜を用いた試験での男性の変形性関節症患者および対照群の E L I S A シグナルスコアを示す。

【図 3 B】図 3 B は、蜂蜜を用いた試験での 9 0 および 9 5 のパーセンタイルを超える男性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示す。

【図 3 C】図 3 C は、蜂蜜を用いて試験を行った女性対照群から求めた場合の、9 5 パーセンタイルカットオフ値に従う女性患者のシグナル分布を示す。

【図 3 D】図 3 D は、蜂蜜を用いた試験での 9 0 および 9 5 のパーセンタイルを超える女性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示す。

【図 4 A】図 4 A は、麦芽を用いた試験での男性の変形性関節症患者および対照群の E L I S A シグナルスコアを示す。

【図 4 B】図 4 B は、麦芽を用いた試験での 9 0 および 9 5 のパーセンタイルを超える男性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示す。

【図 4 C】図 4 C は、麦芽を用いて試験を行った女性対照群から求めた場合の、9 5 パーセンタイルカットオフ値に従う女性患者のシグナル分布を示す。

【図 4 D】図 4 D は、麦芽を用いた試験での 9 0 および 9 5 のパーセンタイルを超える女性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示す。

【図 5 A】図 5 A は、9 0 パーセンタイルで誘発食品と特定された食品数別の、変形性関節症被験者の分布を示す。

【図 5 B】図 5 B は、9 5 パーセンタイルで誘発食品と特定された食品数別の、変形性関節症被験者の分布を示す。

10

20

30

40

50

- 【図 6 A】図 6 A は、表 5 A に示されたデータの箱髷図を示す。
- 【図 6 B】図 6 B は、表 5 A に示されたデータのノッチ付き箱髷図を示す。
- 【図 6 C】図 6 C は、表 5 B に示されたデータの箱髷図を示す。
- 【図 6 D】図 6 D は、表 5 B に示されたデータのノッチ付き箱髷図を示す。
- 【図 7 A】図 7 A は、表 1 2 B に示された統計データに対応する R O C 曲線を示す。
- 【図 7 B】図 7 B は、表 1 2 B に示された統計データに対応する R O C 曲線を示す。
- 【図 8】[表 1] 表 1 は、食品調製物の調製が可能な食品材料のリストを示す。
- 【図 9】[表 2] 表 2 は、両側の F D R 多重性調整 p 値の順にランク付けされた食品の統計データを示す。
- 【図 1 0】[表 3] 表 3 は、食品および性別ごとの E L I S A スコアの統計データを示す 10
- 。
- 【図 1 1】[表 4] 表 4 は、所定のパーセンタイル順位に関する食品のカットポイント値を示す。
- 【図 1 2 A】[表 5 A] 表 5 A は、変形性関節症患者と対照群の未処理データを、9 0 パーセンタイルに基づいた陽性結果の数で示す。
- 【図 1 2 B】[表 5 B] 表 5 B は、変形性関節症患者と対照群の未処理データを、9 5 パーセンタイルに基づいた陽性結果の数で示す。
- 【図 1 3 A】[表 6 A] 表 6 A は、表 5 A で示された変形性関節症患者集団の未処理データを集計した統計データを示す。
- 【図 1 3 B】[表 6 B] 表 6 B は、表 5 B で示された変形性関節症患者集団の未処理データを集計した統計データを示す。 20
- 【図 1 4 A】[表 7 A] 表 7 A は、表 5 A で示された対照群の未処理データを集計した統計データを示す。
- 【図 1 4 B】[表 7 B] 表 7 B は、表 5 B で示された対照群の未処理データを集計した統計データを示す。
- 【図 1 5 A】[表 8 A] 表 8 A は、表 5 A で示された変形性関節症患者集団の未処理データを対数変換により変換させて集計した統計データを示す。
- 【図 1 5 B】[表 8 B] 表 8 B は、表 5 B で示された変形性関節症患者集団の未処理データを対数変換により変換させて集計した統計データを示す。
- 【図 1 6 A】[表 9 A] 表 9 A は、表 5 A で示された対照群の未処理データを対数変換により変換させて集計した統計データを示す。 30
- 【図 1 6 B】[表 9 B] 表 9 B は、表 5 B で示された対照群の未処理データを対数変換により変換させて集計した統計データを示す。
- 【図 1 7 A】[表 1 0 A] 表 1 0 A は、変形性関節症標本と非変形性関節症標本との間で 9 0 パーセンタイルに基づいた陽性食品の幾何平均数を比較するための、独立した t 検定の統計データを示す。
- 【図 1 7 B】[表 1 0 B] 表 1 0 B は、変形性関節症標本と非変形性関節症標本との間で 9 5 パーセンタイルに基づいた陽性食品の幾何平均数を比較するための、独立した t 検定の統計データを示す。
- 【図 1 8 A】[表 1 1 A] 表 1 1 A は、変形性関節症標本と非変形性関節症標本との間で 9 0 パーセンタイルに基づいた陽性食品の幾何平均数を比較するための、マン・ホイットニー検定の統計データを示す。 40
- 【図 1 8 B】[表 1 1 B] 表 1 1 B は、変形性関節症標本と非変形性関節症標本との間で 9 5 パーセンタイルに基づいた陽性食品の幾何平均数を比較するための、マン・ホイットニー検定の統計データを示す。
- 【図 1 9 A】[表 1 2 A] 表 1 2 A は、表 5 A、表 6 A、表 7 A、表 8 A、表 9 A、表 1 0 A、表 1 1 A に示されたデータの受信者動作特性 (R O C) 曲線分析の統計データを示す。
- 【図 1 9 B】[表 1 2 B] 表 1 2 B は、表 5 B、表 6 B、表 7 B、表 8 B、表 9 B、表 1 0 B、表 1 1 B に示されたデータの受信者動作特性 (R O C) 曲線分析の統計データを示す 50

す。

【図20A】[表13A]表13Aは、90パーセントイルに基づいた陽性食品の数から、女性患者における変形性関節症の状況を予測する場合の能力指標の統計データを示す。

【図20B】[表13B]表13Bは、90パーセントイルに基づいた陽性食品の数から、男性患者における変形性関節症の状況を予測する場合の能力指標の統計データを示す。

【図21A】[表14A]表14Aは、95パーセントイルに基づいた陽性食品の数から、女性患者における変形性関節症の状況を予測する場合の能力指標の統計データを示す。

【図21B】[表14B]表14Bは、95パーセントイルに基づいた陽性食品の数から、男性患者における変形性関節症の状況を予測する場合の能力指標の統計データを示す。

【発明を実施するための形態】

10

【0015】

本発明者らは、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者で誘発食品を特定するために食品試験で用いられる食品調製物が、等しく十分には予測が不可能であり、かつ／あるいは変形性関節症や変形性関節症の症状と関連していることを発見した。実際に、様々な実験により、多種多様な食品材料のうち、一定の食品材料は極めて予測可能であり、変形性関節症と関連しているものの、他の食品は、変形性関節症とは統計的に有意な関連性を有しないことが判明している。本明細書で用いられる場合、用語「誘発食品」または「誘発している食品」とは、変形性関節症の兆候および／または症状と関連しているが必ずしも原因とはなっておらず、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者の食事から除外すると、変形性関節症の兆候および／または症状を軽減または緩和させる食品を指す。

20

【0016】

さらに意外なことに、本発明者らは、食品材料での大きなばらつきに加えて、試験での反応に関する性別によるばらつきが、食品材料と変形性関節症との関連性の判定において重要な役割を為していることを発見した。結果として、本発明者の所見と更なる意図に基づくことにより、試験キットおよび方法は、今日、変形性関節症の兆候および症状を軽減するうえで除外すべき食品材料の選択における予測能力を大幅に向上させている。

【0017】

以下の考察では、多くの例示的な実施形態について記載する。各々の実施形態は、ある一定の要素の単一の組合せを示しているが、本明細書に記載の概念は、開示された要素のすべての可能な組合せを含むものと考えられる。したがって、一つの実施形態が要素A、BおよびCを含み、第2の実施形態が要素BとDを含む場合、本明細書に記載される実施形態はまた、たとえ明示的に開示されない場合でも、A、B、CまたはDの他の残りの組合せをも含むものと考えられる。

30

【0018】

いくつかの実施形態において、本開示の一定の実施形態について説明し、権利を主張するために用いられる量または範囲を表す数字は、いくつかの例において「およそ」という用語によって変更されることを、理解するべきである。したがって、いくつかの実施形態において、明細書および添付の特許請求の範囲に示される数値パラメータは、特定の実施形態によって得ることが求められる所望の特性に応じて変化し得る近似値である。いくつかの実施形態において、数値パラメータは、報告される数値の有効桁という観点から、通常の丸め技法を適用して解釈すべきである。本発明のいくつかの実施形態で広い範囲を示す数値範囲およびパラメータは近似値ではあるが、固有の実施例に示される数値は、可能な限り正確に報告されている。本開示のいくつかの実施形態に示される数値は、それら別々の試験測定値に見出される標準偏差に由来する一定の誤差を含む場合がある。反対の文脈が示されない限り、本明細書に示されるすべての範囲は、それらの終端点を含むものと解釈されるべきであり、制限のない範囲は、商業上実用的な値のみを含むものと解釈されるべきである。同様に、値のリストはすべて、反対の意図が示されない限り、中間値を含むものと考えられるべきである。

40

【0019】

50

本明細書の記載ならびに後述の特許請求の範囲の全体で用いられる場合、不定冠詞「一つ」および定冠詞「該（前記）」は、別段の明確な意図が示されない限り、複数の参照を含む。また、本明細書の記載に用いられる場合、「において」の意味は、別段の明確な意図が示されない限り、「の中に」および「の上において」の意味を含む。

【0020】

本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書において別段の記載がない限り、または文脈において明確に否定されていない限り、任意の適切な順番で実行することが可能である。本明細書において、一定の実施形態に関して示される任意またはすべての実施例、または例示的な文言（例えば、「など」）は、単に本発明をより明確に説明することを意図したものにすぎず、別段の主張がない限り、本発明の範囲に制限を設けるものではない。

10

【0021】

本明細書に開示される代替的な要素または実施形態の群化は、制限を設けることと解釈されるものではない。各々の群の構成部材については、その群の他の構成部材と、または本明細書に見出される他の要素との任意の組合せにおいて、個別に言及および主張することが可能である。群の一つ以上の構成部材は、便宜上および/または特許可能性の理由から、一つの群に含めるか、または除外することが可能である。かかる組入れや除外が生じる場合、本明細書では、群が変更されて包含されるものとみなされるため、添付の特許請求の範囲に用いられるすべてのマーカッシュ群の記載を満たすことになる。

20

【0022】

一態様において、本発明者らは、上記の理由から、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者の場合の食品不耐性試験に適した試験キットまたは試験パネルを意図している。かかる試験キットや試験パネルは、個別にアドレス可能な（例えば、アレイまたはマイクロウェルプレートの形態の）別々の固体担体に結合した複数の異なる食品調製物（例えば、濾過してもしなくてもよい、未処理または処理済みの抽出物、任意に補助溶剤を用いた水性抽出物等）であって、異なる食品調製物は、未調整 p 値で求めた場合に 0.07 の識別上有効な平均 p 値を有し、または、FDR 多重性調整 p 値で求めた場合に 0.10 の識別上有効な平均 p 値を有するものであることが意図されている。本明細書で用いる場合、処理済みの抽出物は、（例えば、みじん切り、加熱、沸騰、発酵、燻製等）機械的または化学的に変更された食品材料から作られた食品抽出物を含む。

30

【0023】

いくつかの実施形態では、含有物の量、濃度、反応条件等の特性、その他を表す数字は、本開示の一定の実施形態について説明し、権利を主張するために用いられ、いくつかの例において「およそ」という用語によって変更されることを、理解すべきである。したがって、いくつかの実施形態において、明細書および添付の特許請求の範囲に示される数値パラメータは、特定の実施形態によって得ることが求められる所望の特性に応じて変化し得る近似値である。いくつかの実施形態において、数値パラメータは、報告される数値の有効桁という観点から、通常丸め技法を適用して解釈すべきである。本発明のいくつかの実施形態で広い範囲を示す数値範囲およびパラメータは近似値ではあるが、固有の実施例に示される数値は、可能な限り正確に報告されている。本開示のいくつかの実施形態に示される数値は、それら別々の試験の測定値に見出される標準偏差に由来する一定の誤差を含む場合がある。また、反対の文脈が示されない限り、本明細書に示されるすべての範囲は、それらの終端点を含むものと解釈されるべきであり、制限のない範囲は、商業上実用的な値のみを含むものと解釈されるべきである。同様に、値のリストはすべて、反対の意図が示されない限り、中間値を含むものと考えられるべきである。

40

【0024】

本明細書に記載の実施形態を制限するものではないが、食品調製物は、典型的には、一般に変形性関節症の兆候または症状を誘発させることが既知のあるいは疑われる食品から選出される。特に適切な食品調製物は、以下に概説される実験手順によって特定するこ

50

とができる。したがって、食品材料は、本明細書に記載される食材に限られる必要はなく、本明細書に提示の方法によって特定可能なすべての食品材料が意図されていると理解すべきである。上記の理由から、例示的な食品調製物は、チョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ (cantaloupe)、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから調製された少なくとも１種類、少なくとも２種類、少なくとも４種類、少なくとも８種類、または少なくとも１２種類の食品調製物を含む。さらに意図される食品調製物は、オヒョウ、キャベツ、オレンジ、米（例えば、玄米、精白米等）、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタピラメおよびバターから調製される。調製物の調製が可能なさらに特に意図される食品材料および食品添加物は、表１に列記している。

10

【００２５】

変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者ならびに健常な対照群の被験者（すなわち、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった被験者）から得た体液を用いて、多数の更なる食品材料が特定されてもよい。かかる特定された食品材料は高い識別能力を有し、したがって未調整 p 値で求めた場合の p 値が ０．１５、または ０．１０、または ０．０５であり、ならびに／もしくは偽発見率 (FDR) 多重性調整 p 値で求めた場合の p 値が ０．１０、または ０．０８、または ０．０７である。

20

【００２６】

したがって、試験パネルが複数の食品調製物を有する場合、複数の異なる食品調製物は、未調整 p 値で求めた場合の識別上有効な平均 p 値が ０．０５であるか、または FDR 多重性調整 p 値で求めた場合の識別上有効な平均 p 値が ０．０８であるか、または未調整 p 値で求めた場合の識別上有効な平均 p 値が ０．０２５であるか、または FDR 多重性調整 p 値で求めた場合の識別上有効な平均 p 値が ０．０７であることが意図されている。一態様において、FDR 多重性調整 p 値は、年齢および性別の少なくとも一方に関して調整されてもよく、時として、年齢および性別の両方に関して調整されてもよいことが理解されるべきである。一方で、試験キットまたは試験パネルが一方の性で用いるべく層別化される場合、試験キットあるいは試験パネルでは、一方の性に関して調整された場合に、複数の異なる食品調製物の少なくとも５０％（そして、より典型的には７０％またはすべて）が、未調整 p 値で求めた場合の識別上有効な平均 p 値は ０．０７であり、または FDR 多重性調整 p 値で求めた場合の識別上有効な平均 p 値が ０．１０であることも意図されている。さらに、それ以外の層別化（例えば、食事の好み、民族性、常住地、遺伝素因または家族歴等）についても意図されており、当業者であれば層別化の適切な選択について容易に判断するものであると理解されるべきである。

30

【００２７】

本明細書における値の範囲の記載は、範囲内に収まる別々の値にそれぞれ個別に言及するための簡便な表記となることを意図したものにはすぎない。本明細書において別段の示唆がない限り、各々の個別の値はそれぞれ、本明細書で個別に引用されるように、本明細書に組み込まれている。本明細書に記載されるすべての方法は、本明細書において別段示唆されることがなく、明確に文脈と矛盾しない限り、あらゆる適切な順番で行うことが可能である。本明細書の特定の実施形態で用いられるあらゆる例または例示的な文言（例えば「など」）は、単に本発明をより明確に説明することを意図したものにはすぎず、本発明の範囲に制限を設けるものではない。明細書中のいかなる文言も、任意の非請求の要素を、本発明の実施形態の実施に必須のものと指摘していると解釈されるべきではない。

40

【００２８】

無論、試験キットまたは試験パネルの詳細なフォーマットは、大幅に変化させてもよく、意図されるフォーマットには、マイクロウェルプレート、マイクロ流体装置、計量棒、膜結合アレイ等が含まれる点に留意するべきである。結果的に、食品調製物が結合する固体担体は、マルチウェル (multiwell) プレーットのウェル、マイクロ流体装置、

50

(例えば、色分けまたは磁性の)ビーズ、または吸着フィルム(例えば、ニトロセルロースもしくはマイクロ/ナノ多孔性の重合体フィルム)、化学センサー、または電気センサー(例えば、プリント銅センサーやマイクロチップ)を含んでもよい。いくつかの実施形態では、分子吸収および光検出器(例えば、表面プラズモン共鳴等)によるシグナル検出に適した固体担体が利用可能であることも意図されている。

【0029】

結果として、本発明者らはまた、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐性を試験するための方法についても意図している。最も典型的には、かかる方法は、食品調製物を変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者の体液(例えば、全血、血漿、血清、唾液、または糞便懸濁液)と接触させる工程を含むものであり、前述の場合、体液は性別認識と関連するものである。先に述べたように、接触の工程は、体液から得た免疫グロブリン(IgG、IgE、IgA、IgM、またはそれらの任意の組合せ)が食品調製物の少なくとも一つの成分と結合可能となる条件下で行い、次いで、食品調製物の成分(複数)と結合した免疫グロブリンを定量化/測定することによりシグナルを得る。一実施形態では、シグナルを、次いで、性別認識を用いて、食品調製物に関して性別で層別化された基準値(例えば、少なくとも90パーセントイル値)と比較し、結果を得た後、得られた結果を用いてレポートの更新または作成を行う。一実施形態では、個別のアッセイの結果の集約結果としてレポートを作成することが可能である。

10

【0030】

最も一般的には、かかる方法は、単一の食品調製物に限られるものではなく、多様な異なる食品調製物を採用するものであろう。先に述べたように、適切な食品調製物は、後述するように、様々な方法を用いて特定することが可能であるが、食品調製物の一つの例示的な群には、チョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーラナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブが含まれる。さらに意図される食品調製物は、オヒョウ、キャベツ、オレンジ、米(例えば、玄米、精白米等)、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタピラメおよびバターから調製される。食品調製物の調製が可能なら特に意図される食品材料および食品添加物を、表1に列記している。上記でも述べたように、少なくともいくつか、またはすべての異なる食品調製物は、未調整p値で求めた場合は識別上有効な平均p値が0.07(もしくは0.05、もしくは0.025)であり、ならびに/またはFDR多重性調整p値で求めた場合は識別上有効な平均p値が0.10(もしくは0.08、もしくは0.07)であることが、意図されている。

20

30

【0031】

食品調製物が、未処理の粗抽出液または未処理の濾過抽出物として単一の食品材料から調製されることが意図されている一方で、食品調製物は、複数の食品材料の混合物(例えば、レモン、オレンジおよびグレープフルーツを含む柑橘類の混合物、パン酵母およびビール酵母を含む酵母の混合物、玄米と精白米を含む米の混合物、蜂蜜、麦芽および甘蔗糖を含む糖類の混合物から調製可能であることも意図されている。いくつかの実施形態では、食品調製物が、精製された食品抗原または組換え型食品抗原から調製可能であることも意図されている。

40

【0032】

食品調製物は、固体の表面で(典型的には、所在の特定が可能となるように)固定化されるものと意図されている一方で、食品調製物の成分に結合したIgGまたは他の種類の抗体を測定する工程が、免疫測定試験(例えば、ELISA試験、抗体捕捉酵素免疫法、その他の種類の抗体捕捉アッセイ等)によって実施可能である。

【0033】

異なる視野から見ると、本発明者らはまた、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品不耐性の試験を行うための方法についても意図している。試験が変形性関

50

節症と既に診断されたまたは疑われた患者に適用されることから、著者は、該方法が変形性関節症の診断を主たる目的とするとは考えていない。むしろ、該方法は、変形性関節症と既に診断されたまたは疑われた患者において誘発食品材料を特定するためのものである。かかる試験は、典型的に、様々な異なる食品調製物に関して、一つ以上の試験（例えば、E L I S A、抗体捕捉酵素免疫法の）の結果を得る工程を含むものであり、試験結果は変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者の体液（例えば、血液、唾液、糞便懸濁液）と、変形性関節症と診断されなかったまたは疑われなかった対照群の体液とに基づいて得られる。一実施形態では、試験結果を、次いで、異なる食品調製物の各々に関して性別で層別化し、異なる食品調製物の各々に対して男性患者および女性患者別に異なるカットオフ値（例えば、カットオフ値は、男性患者と女性患者とで少なくとも10%（絶対値）の差がある）が、所定のパーセンタイル順位（例えば、90または95パーセンタイル）に割り当てられる。

10

【0034】

先に述べたように、また本明細書に記載の実施形態を制限するものではないが、異なる食品調製物は、チョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーラナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブから成る群より選択される食品材料から調製される少なくとも2種類（または6種類、または10種類、または15種類）の食品調製物を含むことが意図されている。さらに意図される食品調製物は、オヒョウ、キャベツ、オレンジ、米（例えば、玄米、精白米等）、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ハウレンソウ、シタビラメおよびバターから調製される。食品調製物の調製が可能なら特に意図される食品材料および食品添加物を、表1に列記している。一方では、新たな食品材料を試験する場合、異なる食品調製物は、チョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーラナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブ以外の材料から調製される食品調製物を含むことが理解されるべきである。食品材料の特定の選択にかかわらず、一般的に、異なる食品調製物は、未調整p値で求めた場合は識別上有効な平均p値が0.07（もしくは0.05、もしくは0.025）であるか、またはFDR多重性調整p値で求めた場合は識別上有効な平均p値が0.10である（もしくは0.08、もしくは0.07）であることが意図されている。例示的な態様および実験計画書、ならびに考察は、以下の実験的記述に記載されている。

20

30

【0035】

このように、本明細書に記載される信頼性の高い検査システムを有することにより、偽陽性および偽陰性の割合は、特に、試験のシステムおよび方法が以下に示すように性別で層別化されるか性差に関して調整された場合に、顕著に低下させることが可能であると理解されるべきである。かかる利点は、これまで認識されることがなかったが、本明細書に示されるシステムおよび方法は、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者に対する食品感受性試験の予測能力を大幅に向上させるものと期待される。

40

【実施例】

【0036】

実験

食品調製物の生成に関する総合実験計画書

各別々の未加工の食品の可食部分から調製された市販の食品抽出物（バイオメリカ社、郵便番号92614、カリフォルニア州アーバイン、フォンカルマン通り17571より購入）を用い、メーカーの説明書に従ってE L I S Aプレートを調製した。

【0037】

一定の実施形態において、いくつかの食品抽出物に関して、本発明者らは、食品抽出物生成の固有の手順で調製された食品抽出物が、変形性関節症患者においてI g G反応性が

50

高いことを検出する際に、市販の食品抽出物と比べより望ましい結果をもたらすことを発見している。例えば、穀物およびナッツ類については、食品抽出物生成での3段階の手順が望ましい。第1の工程は、脂肪を除去する工程である。この工程では、穀物およびナッツ類の粉末を無極性溶媒と接触させ、残留物を回収することで、穀物およびナッツ類から脂質が抽出される。次に、脱脂された穀物またはナッツの粉末は、粉末を高いpHに接触させて混合物を得、混合物から固体を除去して液体抽出物を得ることにより、抽出物を取り出す。一旦液体抽出物が生成されたら、液体抽出物に水性製剤を添加して安定させる。一実施形態では、水性製剤は、糖アルコール、金属キレート化剤、プロテアーゼ阻害薬、ミネラル塩、およびpH4~9の緩衝剤の20mM~50mMの緩衝成分を含んでいる。製剤を-70℃で長期保存させ、活性を損なわないように複数回の凍結融解を行う。

10

【0038】

別の実施例に関して、ある一定の実施形態では、肉および魚の場合、2段階の工程で食品抽出物を生成することが望ましい。第1の工程は、抽出工程である。この工程では、未加工、未調理の肉または魚からの抽出物が、未加工、未調理の肉または魚を高衝撃圧プロセスにおいて水性緩衝剤で乳化させることで生成されている。次いで、固体物質を除去して液体抽出物を得る。一旦液体抽出物が生成されたら、液体抽出物に水性製剤を添加して安定させる。一実施形態において、水性製剤は、糖アルコール、金属キレート化剤、プロテアーゼ阻害薬、ミネラル塩、およびpH4~9の緩衝剤の20mM~50mMの緩衝成分を含んでいる。製剤を-70℃で長期保存させ、活性を損なわないように複数回の凍結融解を行う。

20

【0039】

さらに別の実施例では、果菜類の場合、2段階の手順で食品抽出物を生成することが望ましい。第1の工程は、抽出工程である。この工程では、果物または野菜の液体抽出物を、抽出器（例えば、粉砕ジュース等）を用いて食品を破碎し液を抽出することで、生成している。次いで、固体物質を除去して液体抽出物を得る。一旦液体抽出物が生成されたら、液体抽出物に水性製剤を添加して安定させる。一つの実施形態では、水性製剤は、糖アルコール、金属キレート化剤、プロテアーゼ阻害薬、ミネラル塩およびpH4~9の緩衝剤の20mM~50mMの緩衝成分を含む。製剤を-70℃で長期保存させ、活性を損なわないように複数回の凍結融解を行う。

30

【0040】

E L I S A プレートのブロッキング

シグナルノイズ比を最適化するために、プレートを、専用のブロッキング緩衝剤を用いてブロックした。一定の実施形態では、ブロッキング緩衝剤は、pH4~9の20mMから50mMの緩衝剤、動物由来の蛋白（例えば、牛肉、鶏肉）の蛋白および短鎖アルコール（例えば、グリセリン）を含んでいる。前述の基準を満たさなかった数種類の市販の調製物を含む他のブロッキング緩衝剤の利用も試みたが、十分なシグナルノイズ特性は得られず、求められる低い乖離度も得られなかった。

【0041】

E L I S A 調製物と標本の試験

食物抗原調製物を、メーカーの説明書に従って別々のマイクロタイターウェル上に固定した。アッセイでは、食品抗原を、患者の血清に存在する抗体と反応させ、過剰な血清蛋白を、洗浄工程によって除去した。結合しているIgG抗体を検出するために、酵素標識抗IgG抗体複合体を、抗原抗体複合体と反応させた。連結酵素と反応する基質を添加することによって発色が生じた。色彩強度を測定すると、特定の食品抗原に固有のIgG抗体の濃度と正比例していた。

40

【0042】

変形性関節症被験者と対照被験者とを区別するE L I S A シグナルの能力順に食品リストのランク付けを決定する方法

当初の選択（例えば、100種類の食品材料、または150種類の食品材料、あるいはそれ以上）から、対象とする集団での消費量が低いものは、分析前に標本を除外すること

50

が可能である。また、特に先の試験で、総括的な群内で（いくつかの実施形態における両方の性のみならず、他の実施形態における一方の性に対する相関性にも適した）異なる種の間の相関性が確立されている場合は、特定の食品材料をより多くのより総括的な食品群の代表として用いることが可能である。例えば、「トウガラシ」食品群の代表としてピーマンを優先して、トウガラシを除外する、あるいは「チーズ」食品群の代表としてアメリカンチーズを優先して、チェダーチーズを除外することが可能であろう。さらに別の一定の実施形態では、最終的な食品リストは、50種類の食品材料より少なく、また一定の実施形態では、40種類以下の食品材料になる。

【0043】

最終的に食品不耐性パネルに選ばれた食品は、固有の性に特化したものではないため、一定の実施形態では、性別的に中立な食品リストが望ましい。観測が行われた標本が性別によって不均等（例えば、対照群：女性72%、変形性関節症群：女性68%）であったため、厳密な性別によるELISAシグナルの幅度の相違は、一定の実施形態において、2標本t検定を用いて性別に対するシグナルスコアをモデル化し、残りのシグナルスコアを保存し更に分析を行うことで、排除した。試験を行った食品の各々については、50,000回の再サンプリングによる2標本t検定で並べ替え検定を用いて、残りのシグナルスコアを変形性関節症群と対照群との間で比較した。サッターズウェイト近似を分母の自由度に用いて分散の等質性の欠如を考慮すると、両側並び替えp値は、各々の食品の未調整p値を示した。比較間の偽発見率(FDR)は、任意の受け入れ可能な統計手法（例えば、Benjamini-Hochberg法、ファミリー基準過誤率(FWER)、比較基準過誤率(PCER)等）によって調整した。

10

20

【0044】

食品を、次いで、食品の両側FDR多重性調整p値の順に並べた。調整p値が望ましいFDR閾値以下の食品は、変形性関節症群において対照被験者より有意に高いシグナルスコアを有するとみなされるため、食品不耐性パネルに含める候補と考えた。統計手技の結果を代表する典型的な結果を、表2に示している。表2では、食品の順位は、FDRを調整した両側並び替えt検定p値に従っている。

【0045】

特に一定の実施形態において、本発明者らは、試験が行われた同じ食品調製物に対してさえも、少なくとも数種類の食品材料に関するELISAスコアが劇的に変化することを発見しており、例示的な未処理のデータを表3に示している。したがって、容易に理解されるように、一定の実施形態では、性別で層別化されていないデータは、同じカットオフ値が男性のデータ及び女性のデータに関する未処理のデータに適用される場合、有意な説明能力を失うことになるであろう。かかる実施形態におけるかかる不利点を克服するために、本発明者らは、後述するように、データを性別で層別化した。

30

【0046】

個々の食品に関するカットポイントを選択するための統計的方法

どのELISAシグナルスコアが「陽性」反応を構成するかの判定は、対照被験者内のシグナルスコアの分布を集計することによって行った。一定の実施形態では、個々の食品に関して、対照被験者の分布の選択された四分位点以上のスコアが認められた変形性関節症被験者を、「陽性」と見なした。カットポイント判定においていずれか一人の被験者の影響を軽減するために、個々の食品に固有でありかつ性別に固有なデータセットは、ブートストラップで1000回再サンプリングした。個々のブートストラップ反復推定値の中で、対照群のシグナルスコアの90パーセンタイルおよび95パーセンタイルを求めた。ブートストラップ標本の個々の変形性関節症被験者を90パーセンタイルおよび95パーセンタイルと比較して、その被験者が「陽性」反応を示したかどうかを判定した。最終的な90パーセンタイルおよび95パーセンタイルに基づいた、個々の食品および性別に対するカットポイントを、1000の標本全体での、最終90パーセンタイルおよび95パーセンタイルの平均値として算出した。個々の変形性関節症被験者が「陽性」と評価された食品の数は、食品全体のデータを合併して算出した。かかる方法を用いることで、ここ

40

50

で本発明者らは、表 4 から分かるように、多くの場合に大きく異なる所定のパーセンタイル順位で、カットオフ値を特定することが可能となった。

【0047】

チョコレートに対する血中の I g G 反応の性差に関する典型的な例は、図 1 A、図 1 B、図 1 C、図 1 D に示しており、図 1 A は、男性の対照集団から求めた 95 パーセンタイルカットオフに従う男性におけるシグナル分布を示している。図 1 B は、90 パーセンタイルおよび 95 パーセンタイルを超える男性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示しており、一方図 1 C は、女性の対照集団から求めた 95 パーセンタイルカットオフに従う女性でのシグナル分布を示している。図 1 D は、90 パーセンタイルおよび 95 パーセンタイルを超える女性の変形性関節症被験者の百分率の分布を示している。同じ様式で、図 2 A、図 2 B、図 2 C、図 2 D は、グレープフルーツに対する反応差を例示的に表している。図 3 A、図 3 B、図 3 C、図 3 D は、蜂蜜に対する反応差を例示的に表しており、図 4 A、図 4 B、図 4 C、図 4 D は、麦芽に対する反応差を例示的に表している。図 5 A、図 5 B は、90 パーセンタイルで (図 5 A) および 95 パーセンタイル (図 5 B) で誘発食品と特定された食品の数別に変形性関節症被験者の分布を示している。本発明者らは、特定の食品材料に関係なく、男性と女性での反応が、顕著に異っていたと考えている。

10

【0048】

当該分野では、変形性関節症と関連する性別で層別化された予測可能な食品群はいずれからも提供されていない点に留意するべきである。したがって、性別ごとに異なる反応を示す食品材料の発見は、本発明者らが期待していなかった予想外の結果である。換言すると、性別層別化に基づく食品材料の選択が、予想外の技術的效果をもたらすことで、男性または女性の変形性関節症患者内で誘発食品とされる特定の食品材料に関する統計的有意性が有意に改善されている。

20

【0049】

I g G 反応データの正規化

患者の I g G 反応結果の未処理データは、所定の食品の中で反応の強さを比較するのに使用可能であるが、患者の I g G 反応結果は、正規化されかつ索引付けされて、所定の食品に対する反応の相対強度を比較するための単位のない数値を生成することも意図される。例えば、患者の食品特異的 I g G の結果 (例えば、麦芽に特異的な I g G およびグレープフルーツに特異的な I g G) の一つ以上を、患者の総 I g G に対して正規化することが可能である。麦芽に特異的な患者の I g G の正規化された値は、0.1 となるはずであり、グレープフルーツに特異的な患者の I g G の正規化された値は、0.3 となるはずである。この流れにおいて、患者のグレープフルーツに対する反応の相対強度は、麦芽と比較して3倍高くなる。そこで、患者のグレープフルーツおよび麦芽に対する感受性を、そのように索引付けすることが可能である。

30

【0050】

他の実施例では、患者の食品特異的 I g G の結果 (例えば、ロブスターに特異的な I g G および豚肉に特異的な I g G) の一つ以上を、その患者の食品特異的 I g G の結果の全体平均に対して正規化することが可能である。患者の食品特異的 I g G の全体平均値は、患者の食品特異的 I g G の総量によって測定可能である。この流れにおいて、ロブスターに特異的な患者の I g G を、患者のすべての食品特異的 I g G の平均 (例えば、ロブスター、豚肉、イチヨウガニ、鶏肉、エンドウ豆等に対する I g G レベルの平均) に対して正規化することが可能である。ただし、患者の食品特異的 I g G の全体平均が、複数の試験を経て、食品の特定の種類に対する患者の I g G レベルによって、測定可能であることも意図されている。患者が、過去に、自己の感受性に関して、ロブスターで5回、豚肉で7回試験を行っている場合は、ロブスターまたは豚肉に対する患者の新たな I g G 値を、ロブスターでの5回の試験結果の平均値か、または、豚肉での7回の試験結果の平均値に対して正規化する。ロブスターに特異的な患者の I g G の正規化された値は、6.0 となるはずであり、豚肉に特異的な患者の I g G の正規化された値は、1.0 となるはずである。この流れにおいて、患者は、今回は、ロブスターに対する自己の平均的な感受性と比べ

40

50

て、6倍高い感受性を示しているが、豚肉の場合と実質的に同程度の感受性である。そこで、ロブスターおよび豚肉に対する患者の感受性は、かかる比較に基づいて索引付けすることができる。

【0051】

変形性関節症の原因となる食品感受性を有する変形性関節症患者の亜集団を決定する方法
食品感受性が、変形性関節症の兆候および症状において重要な役割を果たす場合がある点が疑われる一方で、変形性関節症の原因となる食品感受性を有していない変形性関節症患者がいることもある。それらの患者では、変形性関節症の兆候および症状を治療するための食事療法の効果は得られない。かかる患者の亜集団を判定するために、変形性関節症患者および非変形性関節症患者の体液標本を、24種類の食品標本を備えた試験装置を用いてELISA試験により試験することが可能である。

10

【0052】

表5Aおよび表5Bは、例示的な未処理のデータを示している。容易に理解されるように、データは、90パーセンタイル値(表5A)または95パーセンタイル値(表5B)に基づいた90種類の標本食品から得た陽性結果の数を示す。第1列は、変形性関節症($n = 120$)であり、第2列は、ICD-10コードによる非変形性関節症($n = 120$)である。陽性食品の数の平均値および中央値を、変形性関節症患者および非変形性関節症患者に関して計算した。表5Aおよび表5Bに示される未処理データから、陽性食品の数の平均および標準偏差を、変形性関節症患者および非変形性関節症患者に関して計算した。さらに、陽性食品がゼロの患者の数および百分率を、変形性関節症および非変形性関節症の両方に関して計算した。変形性関節症集団における陽性食品がゼロの患者の数および百分率は、90パーセンタイル値(表5A)に基づく場合、非変形性関節症集団で確認された数の半分未満(それぞれ15.8%と34.2%)であり、95パーセンタイルに基づく場合、変形性関節症集団における陽性食品がゼロの患者の数および百分率もまた、非変形性関節症集団で確認された数の半分未満(それぞれ20.8%と47.5%)であった(表5B)。このことから、感受性を示す陽性食品がゼロの変形性関節症患者は、変形性関節症の自己の兆候および症状の原因となる食品感受性を有する可能性が低いことが、容易に理解されよう。

20

【0053】

表6Aおよび表7Aは、表5Aに示される二つの患者集団の未処理データを集計した例示的な統計データを示している。統計データは、変形性関節症集団および非変形性関節症集団における、陽性食品の数を表わす平均値および中央値に関する正規性、算術平均、中央値、パーセンタイルおよび95%信頼区間(CI)を含んでいる。表6Bおよび表7Bは、表5Bに示す二つの患者集団の未処理データを集計した例示的な統計データを示している。統計データは、変形性関節症集団および非変形性関節症集団における、陽性食品の数を表わす平均値および中央値に関する正規性、算術平均、中央値、パーセンタイルおよび95%信頼区間(CI)を含んでいる。

30

【0054】

表8Aおよび表9Aは、表5Aに示す二つの患者集団の未処理データを集計した別の例示的な統計データを示している。表8Aおよび表9Aでは、未処理データが対数変換によって変換されて、データの解釈性を向上が図られている。表8Bおよび表9Bは、表5Bに示す二つの患者集団の未処理データを集計した別の例示的な統計データを示している。表8Bおよび表9Bでは、未処理データが対数変換によって変換されて、データの解釈性を向上が図られている。

40

【0055】

表10Aおよび表11Aは、独立したt検定(表10A、対数変換されたデータ)とマン・ホイットニー検定(表11A)の例示的な統計データを示して、変形性関節症標本と非変形性関節症標本とでの陽性食品の幾何平均数を比較している。表10Aおよび表11Aに示されるデータは、変形性関節症集団と非変形性関節症集団とでの陽性食品の数の幾何平均値において、統計的に有意な差を示している。両方の統計的検定で、90種類の食

50

品標本での陽性反応の数は、非変形性関節症集団より変形性関節症集団において優位に高く、識別上有効な平均 p 値が 0.0001 であることが示されている。これらの統計データはまた、図 6 A では箱髴図として、図 6 B ではノッチ付き箱髴図として図示されている。

【0056】

表 10 B および表 11 B は、独立した t 検定 (表 10 A、対数変換されたデータ) とマン・ホイットニー検定 (表 11 B) の例示的な統計データを示して、変形性関節症標本と非変形性関節症標本とでの陽性食品の幾何平均数を比較している。表 10 B および表 11 B に示されるデータは、変形性関節症集団と非変形性関節症集団とでの陽性食品の数の幾何平均値において、統計的に有意な差を示している。両方の統計的検定で、90 種類の食品標本での陽性反応の数は、非変形性関節症集団より変形性関節症集団において優位に高く、識別上有効な平均 p 値が 0.0001 であることが示されている。これらの統計データはまた、図 6 C では箱髴図として、図 6 D ではノッチ付き箱髴図として図示されている。

10

【0057】

表 12 A は、表 5 A ~ 表 11 A に示されたデータの受信者動作特性 (ROC) 曲線分析の例示的な統計データを示して、変形性関節症被験者と非変形性関節症被験者の区別において、表 5 の試験で用いられる診断能力を決定している。6 種類を超える陽性食品のカットオフ基準を用いる場合、試験がデータを生じる際の感受性は 72.4% で特異度は 72.2% となり、曲線下面積 (AUROC) は 0.771 である。ROC に関する p 値は、 < 0.0001 の p 値において有意である。図 7 A は、表 12 A に示される統計データに対応する ROC 曲線を示す。試験成績を陽性 (食品) 数 6 でカットオフする場合、変形性関節症集団と非変形性関節症集団の間で統計差が有意であることから、患者の試験で陽性となった食品の数を、変形性関節症の一次臨床診断ならびに食品感受性が患者の変形性関節症の兆候および症状の原因となっていると考えられるかどうかの確認に用いることが可能であろう。したがって、上記の試験は、変形性関節症の診断における現在利用可能な臨床基準に追加する別の『組入れ』試験として用いることが可能である。

20

【0058】

表 5 A ~ 表 12 A および図 7 A に示すように、90 パーセントのデータに基づくと、変形性関節症被験者と非変形性関節症被験者の対比で見られる陽性食品の数は、データの幾何平均値または中央値のいずれを比較しても、有意に異なっている。一人の人間が有する陽性食品の数は、被験者における変形性関節症の存在を示唆している。試験は、感受性約 53% と特異度約 81% での、変形性関節症を検出するための識別能力を有する。さらに、陽性食品がゼロの被験者の絶対数および百分率もまた、変形性関節症被験者と非変形性関節症被験者の対比において極めて異なっており、変形性関節症被験者では、陽性食品がゼロの百分率は非変形性関節症被験者 (34%) に比してはるかに低い (16%)。データは、変形性関節症患者の亜集団が、食事以外の別の要因により変形性関節症に罹患しており、食事制限によって利益を得る可能性がないことを示唆している。

30

【0059】

表 12 B は、表 5 B ~ 表 11 B に示されたデータの受信者動作特性 (ROC) 曲線分析の例示的な統計データを示しており、変形性関節症被験者と非変形性関節症被験者を識別するため、表 5 で用いられる試験の診断能力を決定している。6 種類を超える陽性食品のカットオフ基準を用いる場合、試験がデータを生じる際の感受性は 67% で特異度は 65% となり、曲線下面積 (AUROC) は 0.713 となる。ROC に関する p 値は、 < 0.0001 の p 値において有意である。図 7 B は、表 12 B に示された統計データに対応する ROC 曲線を示す。試験成績を陽性 (食品) 数 6 でカットオフする場合、変形性関節症集団と非変形性関節症集団の間で統計差が有意であることから、患者の試験で陽性となった食品の数を、変形性関節症の一次臨床診断ならびに食品感受性が患者の変形性関節症の兆候および症状の原因となっていると考えられるかどうかの確認に用いることが可能であろう。したがって、上記の試験は、変形性関節症の診断における現在利用可能な臨床基準

40

50

に追加する別の『組入れ』試験として用いることが可能である。

【 0 0 6 0 】

表 5 B ~ 表 1 2 B および図 7 B に示すように、95 パーセントイルのデータに基づく、変形性関節症被験者と非変形性関節症被験者の対比で見られる陽性食品の数は、データの幾何平均値また中央値のいずれを比較しても、有意に異なっている。一人の人間が有する陽性食品の数は、被験者における変形性関節症の存在を示唆している。試験は、感受性約 67 % と特異度約 65 % での、変形性関節症を検出するための識別能力を有する。さらに、陽性食品がゼロの被験者の絶対数および百分率もまた、変形性関節症被験者と非変形性関節症被験者の対比において極めて異なっており、変形性関節症被験者では、陽性食品がゼロである百分率は非変形性関節症被験者 (48 %) に比してはるかに低い (20 %) 。データは、変形性関節症患者の亜集団が、食事以外の別の要因により変形性関節症に罹患しており、食事制限によって利益を得る可能性がない可能性がないことを示唆している。

10

【 0 0 6 1 】

「陽性」と断定された食品の一人当たりの数の分布を判定する方法

「陽性」食品の一人当たりの数の分布判定し、診断能力を測定するために、変形性関節症患者が最も多く陽性反応を示した表 1 の食品材料から 90 種類を選び、分析を実施した。90 種類の食品には、チョコレート、グレープフルーツ、蜂蜜、麦芽、ライ麦、パン酵母、ビール酵母、ブロッコリー、コーナッツ、タバコ、マスタード、ピーマン、ソバ、アボカド、甘蔗糖、カンタループ、ニンニク、キュウリ、カリフラワー、ヒマワリ種子、レモン、イチゴ、ナス、小麦、オリーブ、オヒョウ、キャベツ、オレンジ、米、サフラワー、トマト、アーモンド、オート麦、オオムギ、桃、ブドウ、ジャガイモ、ホウレンソウ、シタピラメおよびバターが含まれる。この分析においていずれか一人の被験者の影響を軽減するために、個々の食品に固有でありかつ性別に固有なデータセットは、ブートストラップで 1000 回再サンプリングした。次いで、ブートストラップ標本の各食品材料に関して、性別固有のカットポイントを、対照集団の 90 パーセントイルおよび 95 パーセントイルを用いて求めた。一旦性別固有のカットポイントを求めたら、性別固有のカットポイントを、対照群と変形性関節症被験者の両方において、観測した E L I S A シグナルスコアと比較した。この比較において、観測されたシグナルがカットポイント値以上である場合は、「陽性」食品と判定し、観測されたシグナルがカットポイント値未満である場合は、「陰性」食品と判定した。

20

30

【 0 0 6 2 】

一旦すべての食品材料について陽性か陰性の判定を行ったら、各々の被験者における 180 (食品 90 種類 × 二つのカットポイント) 評価の結果を、各々のブートストラップ反復推定値内に保存した。そして、各々の被験者に関して、90 の判定を、90 パーセントイルをカットポイントとして用いて集計し、「陽性食品数 (90 パーセントイル)」を求め、残りの 90 評価を、95 パーセントイルをカットポイントとして用いて集計し、「陽性食品数 (95 パーセントイル)」を求めた。次いで、各反復推定値内で、「陽性食品数 (90 パーセントイル)」および「陽性食品数 (95 パーセントイル)」を、被験者全体で集計し、以下のように、各反復推定値に対して記述統計を求めた。1) 全体平均値は平均値群の平均と等しく、2) 全体標準偏差は標準偏差の平均値と等しく、3) 全体中央値は中央値の平均と等しく、4) 全体最小値は最小値群中の最小値と等しく、5) 全体最大値は最大値群中の最大値と等しい。本分析では、本著者らは、非整数の「陽性食品数」を回避するために、度数分布およびヒストグラムを計算する際に、元のデータセットの 1000 回の反復が、同じ規模の実際には 999 組の新たな被験者が元の標本に追加されたように模した。データの集計を行った後、度数分布およびヒストグラムを、「陽性食品数 (90 パーセントイル)」および「陽性食品数 (95 パーセントイル)」の両方に関して、プログラム「a __ p o s __ f o o d s . s a s , a __ p o s __ f o o d s __ b y __ d x . s a s」を用いて、両方の性別ごとに、および変形性関節症被験者と対照被験者の両方に対して作成した。

40

50

【 0 0 6 3 】

診断性能を測定する方法

個々の食品材料について各々の被験者に行う診断の性能を測定するために、上記の各々のブートストラップ反復推定値内の各々の被験者に対して、「陽性食品数（90パーセントイル）」および「陽性食品数（95パーセントイル）」のデータを用いた。この分析では、カットポイントを、1に設定した。したがって、被験者の「陽性食品数（90パーセントイル）」が1以上の場合、被験者を「変形性関節症有り」と評定する。被験者の「陽性食品数（90パーセントイル）」が1未満の場合、被験者は「変形性関節症なし」と評定する。すべての評定が終了したら、評定を実際の診断と比較して、評定が真陽性（TP）、真陰性（TN）、偽陽性（FP）または偽陰性（FN）のいずれであるかを判定した。比較を被験者全体で集計し、「陽性食品数（90パーセントイル）」および「陽性食品数（95パーセントイル）」の両方に関して、カットポイントを各方法において1に設定した時の、感受性、特異度、陽性予測値および陰性予測値の能力指標を求めた。（感受性、1 - 特異度）の個々のペアは、この反復推定値に関するROC曲線上の一点になる。

10

【 0 0 6 4 】

精度を高めるべく、上記の分析を、カットポイントを2から24まで増加させることによって繰り返し、1000のブートストラップ反復推定値の各々に対して繰り返した。次いで、1000のブートストラップ反復推定値全体で能力指標を、プログラム「t_pos_food_s_by_dx_sas」を用いて平均値を計算することによって、集計した。女性および男性における診断性能の結果は、表13（90パーセントイル）および表14（95パーセントイル）に示している。

20

【 0 0 6 5 】

無論、本明細書に記載される主題の一般的な範囲を改変しない限りにおいて、食品調製物の一定の変更が可能であるということを認識するべきである。例えば、食品材料が黄タマネギであった場合、食品材料はまた、試験で同等の能力を有することが示された他のタマネギの種類をも含むものと理解されるべきである。実際に、本発明者らは、各々の試験した食品調製物に関して、一定の他の関連する食品調製物も同様または等価の方法（データ省略）で試験したことを記す。したがって、各々の試験されたおよび特許請求される食品調製物が、試験において同等または等価の反応が実証された等価の関連の調整物を有するであろう点を認識するべきである。

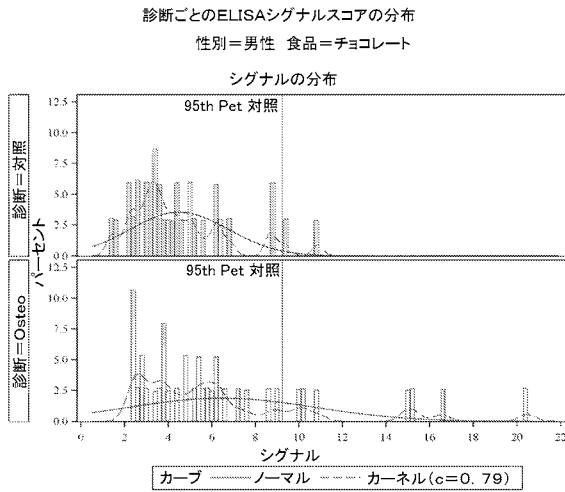
30

【 0 0 6 6 】

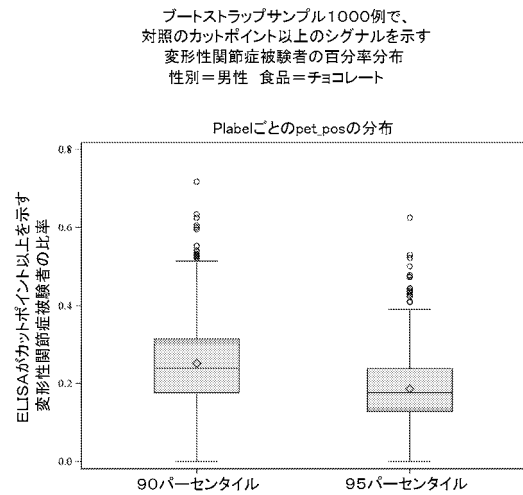
すでに記載されるもの以外にさらに多くの変更が、本明細書に記載の概念を逸脱しない限りにおいて可能であることは、当業者には明白である。本発明の主題は、したがって、添付の特許請求の範囲の精神の範囲内にある限り、制限されるものではない。また、本明細書および特許請求の範囲の解釈において、すべての用語は、文脈と矛盾しない限りにおいて最も広義に解釈されるべきである。特に、用語「comprises（含む）」や「comprising（から成る）」は、要素、成分、または工程を非排他的に記載するものであって、それらの参照された要素、成分、または工程が、明示的には参照されていない、他の要素、成分、工程と共に存在する、利用する、または組み合わせることが可能であることを示していると解釈するべきである。明細書、特許請求の範囲が、A、B、C・・・Nから成る群より選択される少なくとも一つの何かについて言及している場合、本文の記載は、群からの1つの要素のみを要件としており、Aに加えてN、またはBに加えてNなどの複数の要素を要件とするものではないと、解釈されるべきである。

40

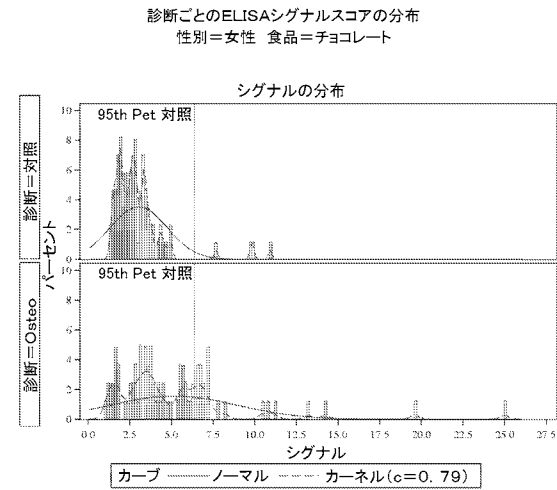
【図 1 A】



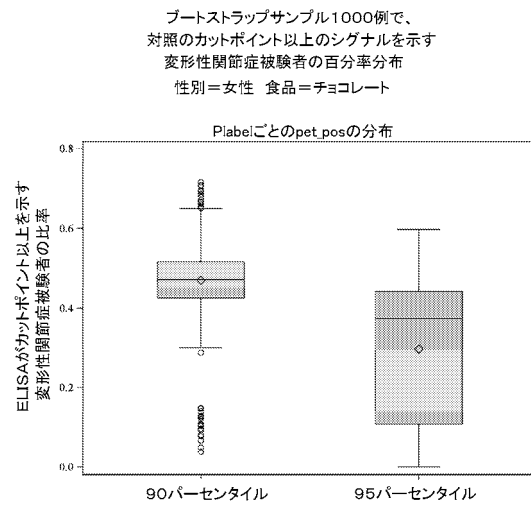
【図 1 B】



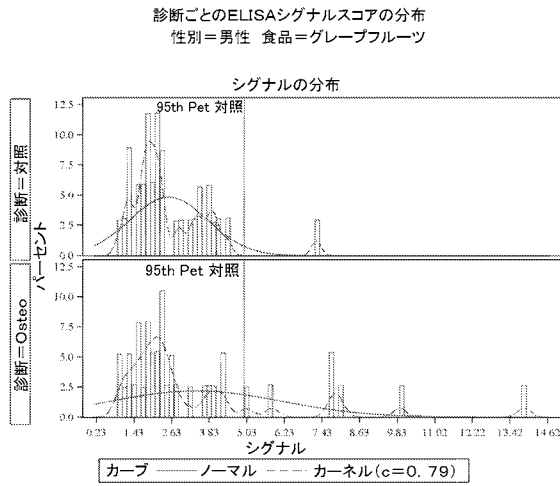
【図 1 C】



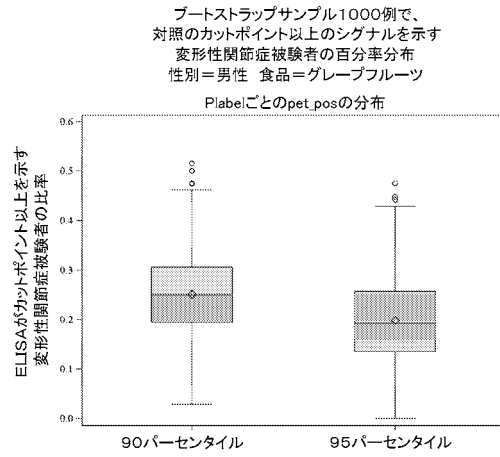
【図 1 D】



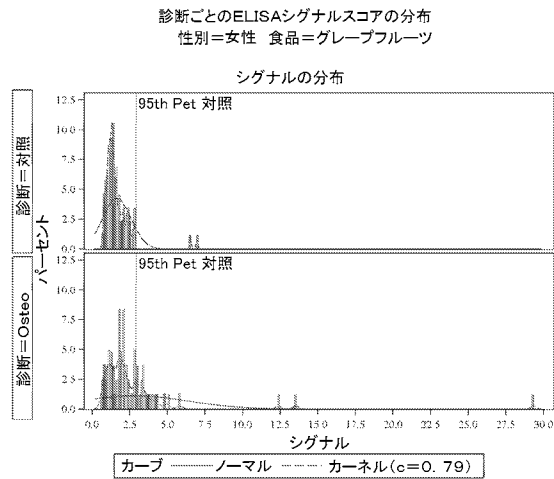
【図 2 A】



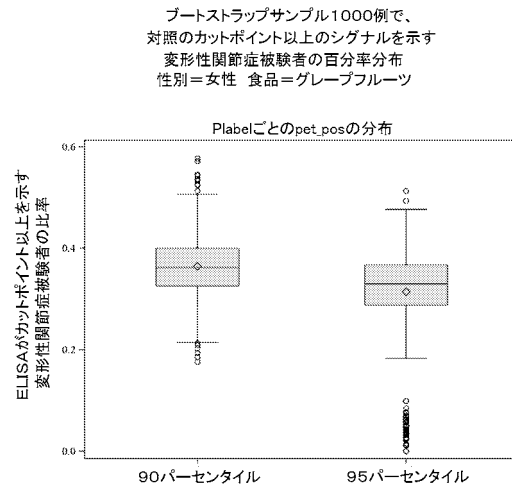
【図 2 B】



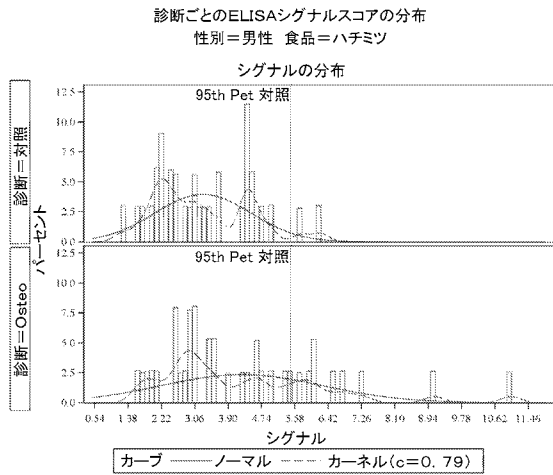
【図 2 C】



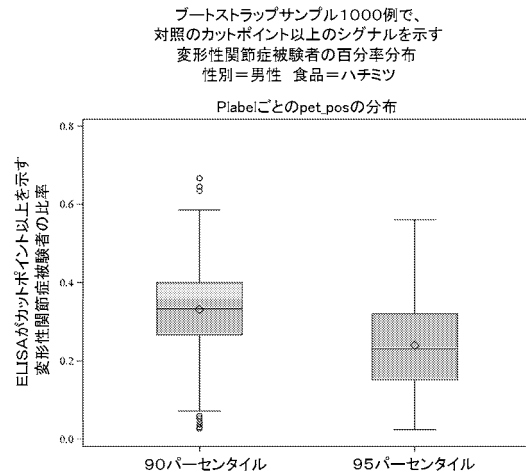
【図 2 D】



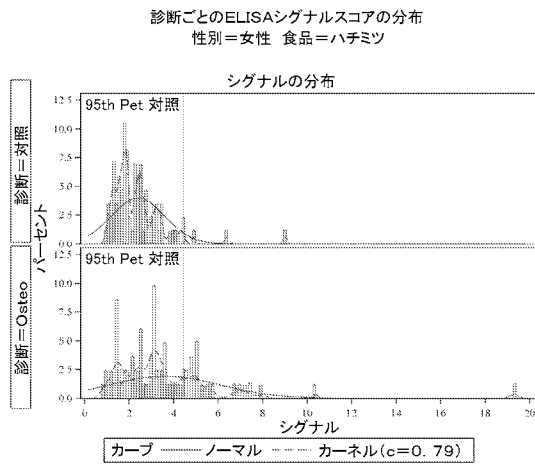
【図 3 A】



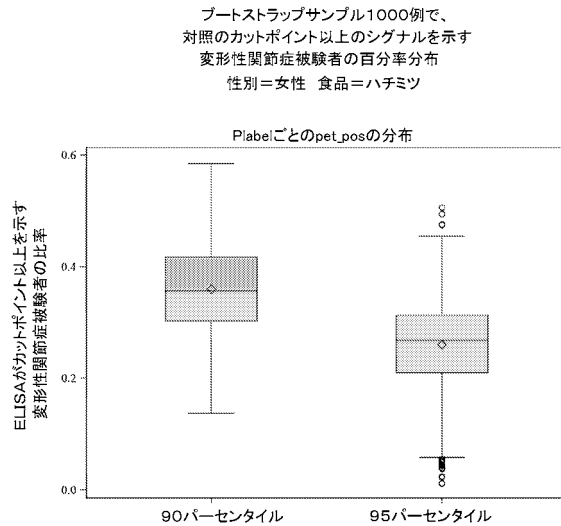
【図 3 B】



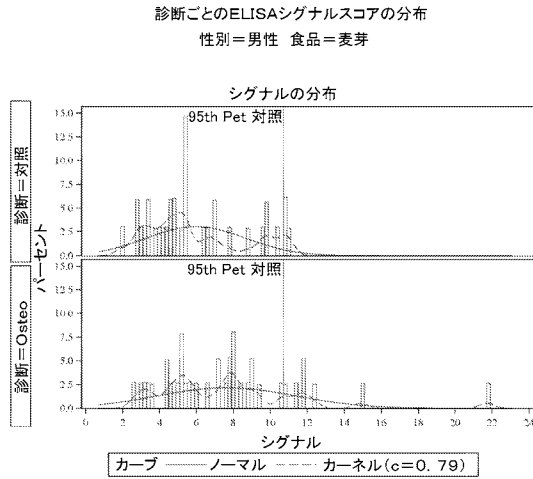
【図 3 C】



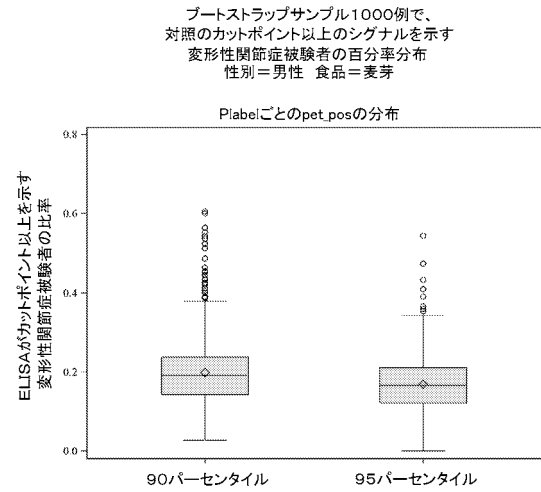
【図 3 D】



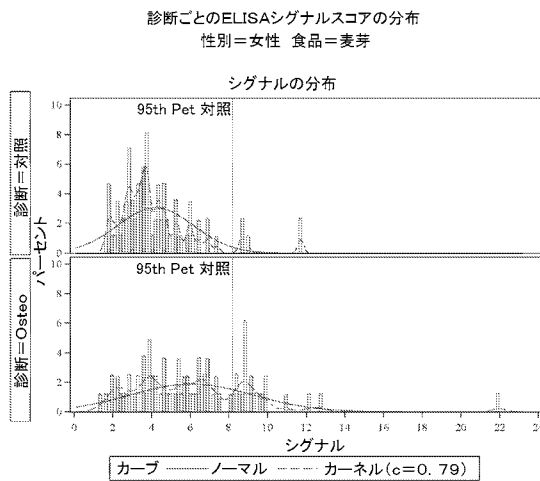
【図 4 A】



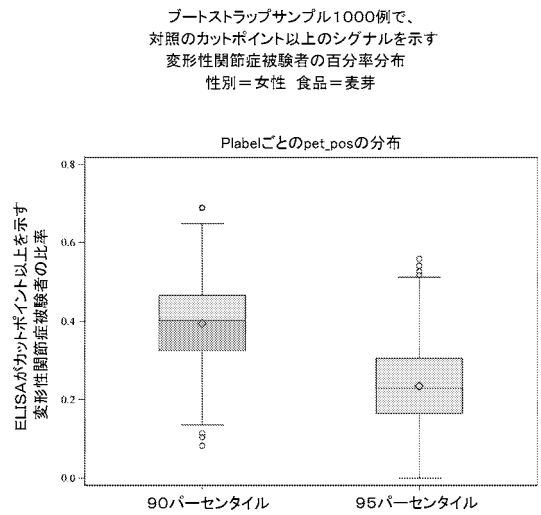
【図 4 B】



【図 4 C】

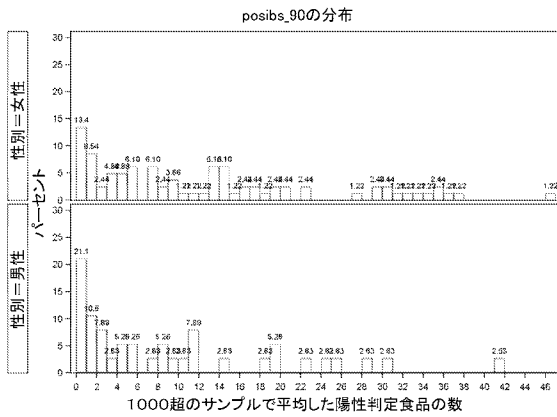


【図 4 D】



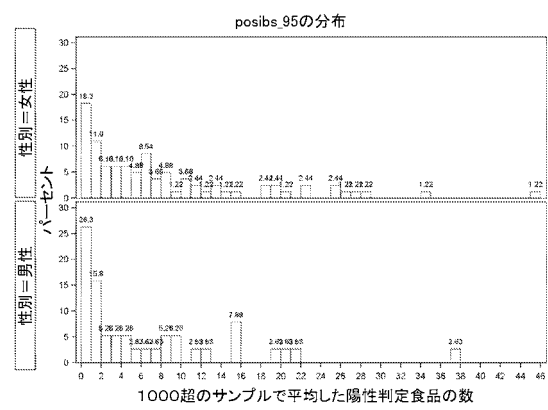
【図 5 A】

「陽性」と判定された食品数別の変形性関節症被験者の性別ごとの分布
カットポイントとして90パーセンタイル

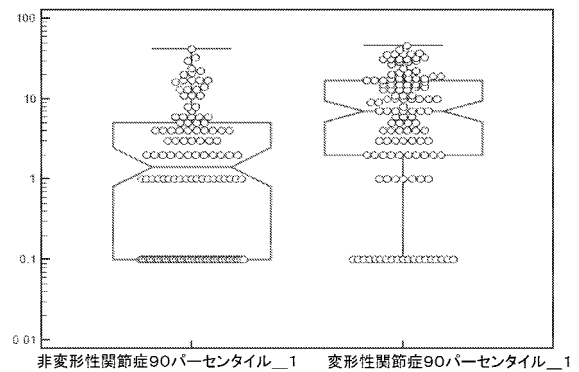


【図 5 B】

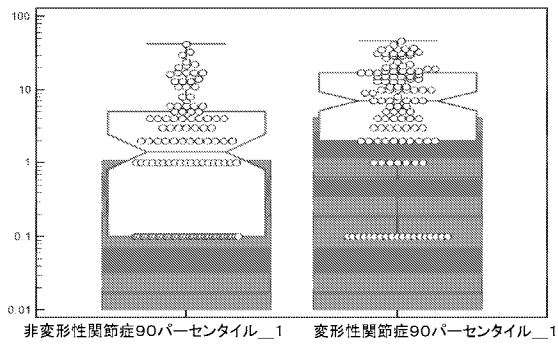
「陽性」と判定された食品数別の変形性関節症被験者の性別ごとの分布
カットポイントとして95パーセンタイル



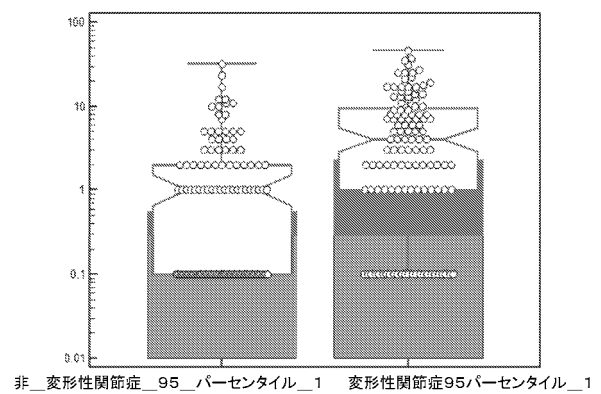
【図 6 A】



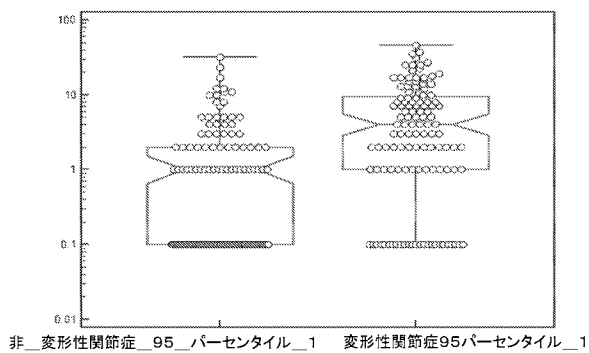
【図 6 B】



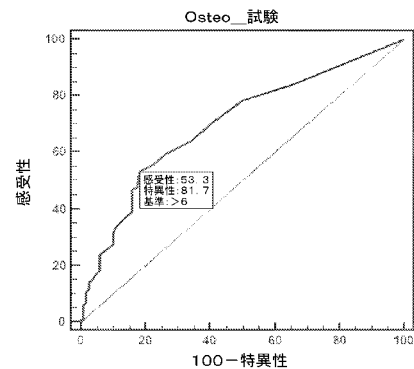
【図 6 D】



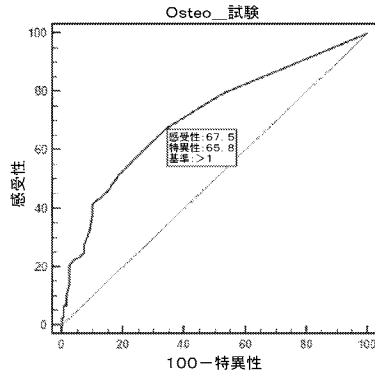
【図 6 C】



【図 7 A】



【図7B】



【図8】

【表1】

アワビ	熟成チーズ	タマネギ	黒グルミ
ハトムギ	イカ(cuttlefish)	オレンジ	スイカ
アーモンド	カモ	カキ	ネギ
アメリカンチーズ	ドリアン	パパイヤ	小麦
リンゴ	ウナギ	パプリカ	小麦ふすま
アーティチョーク	卵白(分離)	パセリ	酵母(S. cerevisiae)
アスパラガス	卵黄(分離)	モモ	ヨーグルト
アボカド	卵、白身/黄身(組合せ)	ピーナツ	
チンゲンサイ	ナス	ナシ	食品添加物
タケノコ	ニンニク	黒コショウ	アラビアゴム
バナナ	ショウガ	パイナップル	カルボキシメチルセルロース
全粒大麦	グルテン・グリアジン	うずら豆	カラギーナン
牛肉	山羊乳	スモモ	食用青色1号
ビーフ	ブドウ、白/コンコード	豚肉	食用赤色3号
β-ラクトグロブリン	グレープフルーツ	ジャガイモ	食用赤色40号
ブルーベリー	ソウギョ	ウサギ	食用黄色5号
ブロッコリー	エシャロット	米	食用黄色6号
ソバ	グリーンピース	ロックフォールチーズ	ゼラチン
バター	ピーマン	ライ麦	グアーゴム
キャベツ	グアバ	サッカリン	マルトデキストリン
甘蔗糖	太刀魚	サフラワー種子	ペクチン
カンタループ	メルルーサ	サケ	乳清
ヒメウイキョウ	オヒョウ	イワシ	キサンタンガム
ニンジン	ヘイゼルナッツ	帆立貝	
カゼイン	ハチミツ	ゴマ	
カシューナッツ	コンブ	ふかひれ	
カリフラワー	インゲンマメ	羊乳	
セロリ	キウイ	小エビ	
フダンソウ	ラム	シタビラメ	
CHEDARチーズ	リーク	大豆	
ヒヨコマメ	レモン	ホウレンソウ	
鶏肉	レンズ豆	カボチャ	
トウガラシ	アイスバーグレタス	イカ(squid)	
チョコレート	アオイマメ	イチゴ	
シナモン	ロブスター	サヤインゲン	
ニ枚貝	リュウガン	ヒマワリ種子	
カカオ豆	サバ	サツマイモ	
ココナッツ	麦芽	スイスチーズ	
タラ	マンゴー	サトイモ	
コーヒー	マジョラム	紅茶	
コーラナッツ	きび	タバコ	
トウモロコシ	リュウクトウ	トマト	
コテージチーズ	キノコ	マス	
牛乳	カラシ種子	マクロ	
カニ	オート麦	七面鳥	
キュウリ	オリーブ	バニラ	

【図9-1】

【表2-1】

変形性関節症被験者と対照群の比較における
FDRを調整した両側並べ替えt検定のp値に従う食品の順位

順位	食品	未調整 p値	FDR 多重度調整p値
1	チョコレート	0.0000	0.0000
2	グレープフルーツ	0.0000	0.0000
3	ハチミツ	0.0000	0.0000
4	麦芽	0.0000	0.0000
5	ライ麦	0.0000	0.0000
6	パン酵母	0.0000	0.0000
7	ビール酵母	0.0000	0.0000
8	ブロッコリー	0.0000	0.0002
9	コーラナッツ	0.0000	0.0002
10	タバコ	0.0000	0.0003
11	マスタード	0.0001	0.0005
12	ピーマン	0.0001	0.0007
13	ソバ	0.0001	0.0009
14	アボカド	0.0002	0.0011
15	甘蔗糖	0.0002	0.0011
16	カンタループ	0.0003	0.0014
17	ニンニク	0.0003	0.0014
18	キュウリ	0.0005	0.0023
19	カリフラワー	0.0005	0.0024
20	ヒマワリの種	0.0006	0.0027
21	レモン	0.0007	0.0028
22	イチゴ	0.0008	0.0031
23	ナス	0.0014	0.0052
24	小麦	0.0015	0.0053
25	オリーブ	0.0021	0.0070
26	オヒョウ	0.0026	0.0085
27	キャベツ	0.0030	0.0090
28	オレンジ	0.0030	0.0090
29	米	0.0033	0.0096
30	サフラワー	0.0035	0.0099
31	トマト	0.0051	0.0140

【図9-2】

【表2-2】

順位	食品	未調整 p値	FDR 多重度調整p値
32	アーモンド	0.0061	0.0162
33	オート麦	0.0122	0.0314
34	オオムギ	0.0167	0.0410
35	モモ	0.0169	0.0410
36	ブドウ	0.0218	0.0515
37	ジャガイモ	0.0233	0.0535
38	ホウレンソウ	0.0267	0.0598
39	シタビラメ	0.0325	0.0709
40	バター	0.0338	0.0719
41	山羊乳	0.0392	0.0814
42	タマネギ	0.0440	0.0891
43	卵	0.0487	0.0933
44	サツマイモ	0.0489	0.0933
45	牛乳	0.0494	0.0933
46	CHEDARチーズ	0.0508	0.0938
47	牛肉	0.0639	0.1155
48	トウモロコシ	0.0679	0.1202
49	スイスチーズ	0.0701	0.1215
50	リンゴ	0.0784	0.1333
51	アオイマメ	0.0867	0.1445
52	アメリカンチーズ	0.0905	0.1480
53	ニンジン	0.1080	0.1680
54	パイナップル	0.1081	0.1680
55	茶	0.1087	0.1680
56	シナモン	0.1122	0.1703
57	ヨーグルト	0.1180	0.1759
58	ニ枚貝	0.1207	0.1769
59	バナナ	0.1230	0.1771
60	サヤインゲン	0.1326	0.1879
61	コテージチーズ	0.1420	0.1939
62	セロリ	0.1431	0.1939
63	パセリ	0.1437	0.1939
64	うずら豆	0.1978	0.2627
65	キノコ	0.2061	0.2695

【図 9 - 3】

【表2-3】

順位	食品	未調整 p値	FDR 多重度調整p値
66	ブルーベリー	0.2166	0.2790
67	トウガラシ	0.2357	0.2990
68	マグロ	0.2657	0.3321
69	グリーンピース	0.2844	0.3457
70	七面鳥	0.2847	0.3457
71	タラ	0.3351	0.4012
72	きび	0.3793	0.4478
73	カキ	0.4040	0.4704
74	イワシ	0.4668	0.5362
75	ピーナツ	0.4987	0.5652
76	カニ	0.5129	0.5737
77	コーヒー	0.5569	0.6148
78	豚肉	0.6033	0.6574
79	黒グルミ	0.6239	0.6712
80	鶏肉	0.6870	0.7300
81	ロブスター	0.7285	0.7621
82	マス	0.7352	0.7621
83	大豆	0.8515	0.8629
84	サケ	0.8527	0.8629
85	レタス	0.9702	0.9702

【図 10 - 1】

【表3-1】

変形性関節症被験者と対照の比較による 食品および性別ごとのELISAスコアの基本的記述統計							
性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
女性	アーモンド	OA	82	2.138	2.346	0.511	21.421
		対照	86	1.415	0.674	0.636	4.589
		Diff (1-2)	—	0.723	1.708	—	—
	アメリカン チーズ	OA	82	4.569	7.262	0.718	56.372
		対照	86	3.403	3.814	0.898	20.147
		Diff (1-2)	—	1.167	5.760	—	—
	リンゴ	OA	82	2.423	1.965	0.604	14.754
		対照	86	1.605	0.752	0.703	5.112
		Diff (1-2)	—	0.818	1.474	—	—
	アボカド	OA	82	2.269	2.509	0.584	19.104
		対照	86	1.398	0.629	0.669	4.345
		Diff (1-2)	—	0.871	1.810	—	—
	バナナ	OA	82	2.109	2.366	0.615	18.992
		対照	86	1.652	1.663	0.643	12.999
		Diff (1-2)	—	0.457	2.037	—	—
	オオムギ	OA	82	8.398	6.826	0.855	46.275
		対照	86	7.037	4.458	1.929	27.397
		Diff (1-2)	—	1.361	5.737	—	—
	牛肉	OA	82	3.506	5.930	0.584	47.082
		対照	86	2.203	1.138	0.915	7.333
		Diff (1-2)	—	1.303	4.221	—	—
	ブルーベリー	OA	82	2.873	2.847	0.625	17.056
		対照	86	3.604	5.283	0.779	32.118
		Diff (1-2)	—	-0.731	4.272	—	—
	ブロッコリー	OA	82	4.018	2.694	0.816	17.661
		対照	86	2.469	2.505	0.754	20.889
		Diff (1-2)	—	1.549	2.599	—	—
	ソバ	OA	82	2.677	2.753	0.615	24.831
		対照	86	1.768	0.820	0.766	5.205
		Diff (1-2)	—	0.909	2.011	—	—
	バター	OA	82	6.465	9.382	0.746	61.421

【図 10 - 2】

【表3-2】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
		対照	86	4.205	4.255	0.729	22.037
		Diff (1-2)	—	2.260	7.226	—	—
	キャベツ	OA	82	2.341	2.963	0.573	26.492
		対照	86	1.615	1.014	0.714	7.982
		Diff (1-2)	—	0.726	2.193	—	—
	甘蔗糖	OA	82	7.344	4.612	1.253	20.594
		対照	86	5.303	3.714	1.649	21.829
		Diff (1-2)	—	2.041	4.176	—	—
	カンタループ	OA	82	3.142	3.720	0.813	30.732
		対照	86	1.915	1.039	0.898	9.041
		Diff (1-2)	—	1.227	2.703	—	—
	ニンジン	OA	82	3.372	4.185	0.625	26.914
		対照	86	4.594	7.187	0.705	40.220
		Diff (1-2)	—	-1.222	5.916	—	—
	カリフラワー	OA	82	2.813	4.273	0.636	37.902
		対照	86	1.786	0.956	0.823	5.375
		Diff (1-2)	—	1.026	3.062	—	—
	セロリ	OA	82	3.317	4.054	0.573	25.553
		対照	86	4.358	6.685	0.705	37.919
		Diff (1-2)	—	-1.041	5.559	—	—
	チエダーチーズ	OA	82	7.050	13.248	0.704	76.749
		対照	86	4.251	4.866	0.814	27.414
		Diff (1-2)	—	2.799	9.887	—	—
	鶏肉	OA	82	4.102	3.457	0.873	26.164
		対照	86	4.180	5.024	1.137	44.462
		Diff (1-2)	—	-0.079	4.331	—	—
	トウガラシ	OA	82	3.597	4.336	0.615	25.504
		対照	86	4.434	6.608	0.643	37.601
		Diff (1-2)	—	-0.838	5.615	—	—
	チョコレート	OA	82	5.113	3.844	1.084	24.984
		対照	86	3.035	1.707	1.323	10.927
		Diff (1-2)	—	2.078	2.950	—	—
	シナモン	OA	82	6.639	3.880	1.295	16.721
		対照	86	7.561	5.032	2.271	29.597

【図 10 - 3】

【表3-3】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
		Diff (1-2)	—	-0.922	4.507	—	—
	二枚貝	OA	82	9.945	8.754	1.140	41.614
		対照	86	8.103	4.838	2.216	26.288
		Diff (1-2)	—	1.843	7.027	—	—
	タラ	OA	82	3.615	3.563	0.646	30.689
		対照	86	3.922	4.986	1.251	40.411
		Diff (1-2)	—	-0.307	4.350	—	—
	コーヒー	OA	82	4.032	5.922	0.816	36.665
		対照	86	4.985	5.250	0.828	32.548
		Diff (1-2)	—	-0.953	5.588	—	—
	コーラナッツ	OA	82	8.365	4.897	1.478	22.095
		対照	86	5.772	3.097	2.053	21.243
		Diff (1-2)	—	2.593	4.076	—	—
	トウモロコシ	OA	82	5.569	7.205	0.687	49.358
		対照	86	3.811	2.653	1.249	12.687
		Diff (1-2)	—	1.758	5.379	—	—
	コテージチーズ	OA	82	12.932	18.204	0.816	97.744
		対照	86	10.936	13.992	0.842	84.521
		Diff (1-2)	—	1.996	16.185	—	—
	牛乳	OA	82	12.061	16.841	0.791	87.811
		対照	86	8.711	10.277	0.865	59.486
		Diff (1-2)	—	3.350	13.873	—	—
	カニ	OA	82	11.155	9.996	1.210	57.404
		対照	86	9.802	5.330	2.474	32.102
		Diff (1-2)	—	1.352	7.956	—	—
	キュウリ	OA	82	3.087	4.106	0.730	34.011
		対照	86	2.022	1.040	0.747	5.942
		Diff (1-2)	—	1.065	2.963	—	—
	卵	OA	82	11.383	16.462	0.754	95.219
		対照	86	7.857	10.861	0.742	60.668
		Diff (1-2)	—	3.526	13.879	—	—
	ナス	OA	82	2.836	3.102	0.667	22.863
		対照	86	1.898	1.295	0.658	9.436
		Diff (1-2)	—	0.938	2.357	—	—

【図 10 - 4】

【表3-4】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
ニンニク	OA	82	4.623	4.753	0.698	30.907	
		対照	86	2.765	1.610	0.959	8.632
		Diff (1-2)	—	1.858	3.514	—	—
山羊乳	OA	82	5.210	8.984	0.732	54.814	
		対照	86	3.166	3.573	0.754	18.964
		Diff (1-2)	—	2.043	6.777	—	—
ブドウ	OA	82	3.423	4.354	0.855	37.552	
		対照	86	2.631	1.660	1.162	13.772
		Diff (1-2)	—	0.792	3.265	—	—
グレープフルーツ	OA	82	2.772	3.579	0.615	29.333	
		対照	86	1.644	0.951	0.692	6.965
		Diff (1-2)	—	1.128	2.591	—	—
グリーンピース	OA	82	4.342	5.168	0.750	34.314	
		対照	86	5.527	7.633	0.742	40.514
		Diff (1-2)	—	-1.185	6.547	—	—
ピーマン	OA	82	2.857	3.747	0.646	32.590	
		対照	86	1.760	1.060	0.803	9.315
		Diff (1-2)	—	1.098	2.725	—	—
オヒョウ	OA	82	3.882	3.357	0.796	27.184	
		対照	86	2.742	1.730	0.952	13.699
		Diff (1-2)	—	1.140	2.652	—	—
ハチミツ	OA	82	3.597	2.491	0.855	19.279	
		対照	86	2.415	1.210	0.989	9.007
		Diff (1-2)	—	1.182	1.943	—	—
レモン	OA	82	2.131	2.043	0.615	17.792	
		対照	86	1.480	0.826	0.669	6.130
		Diff (1-2)	—	0.650	1.544	—	—
レタス	OA	82	3.773	3.932	0.719	26.383	
		対照	86	4.227	5.223	0.952	33.758
		Diff (1-2)	—	-0.453	4.639	—	—
アオイマメ	OA	82	3.216	3.808	0.604	25.516	
		対照	86	4.534	6.901	0.705	39.857
		Diff (1-2)	—	-1.318	5.609	—	—
ロブスター	OA	82	3.627	3.957	0.771	30.859	

【図 10 - 6】

【表3-6】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
ピーナツ	OA	Diff (1-2)	—	0.975	2.285	—	—
		82	2.693	5.573	0.563	50.208	
		対照	86	1.836	1.606	0.604	11.483
パイナップル	OA	Diff (1-2)	—	0.857	4.059	—	—
		82	4.197	3.981	0.746	23.088	
		対照	86	2.853	3.983	0.766	27.248
うずら豆	OA	Diff (1-2)	—	1.345	3.982	—	—
		82	3.918	6.116	0.698	49.792	
		対照	86	2.896	2.789	0.848	20.769
豚肉	OA	Diff (1-2)	—	1.022	4.716	—	—
		82	3.624	3.833	0.746	32.674	
		対照	86	3.136	1.534	1.051	7.306
ジャガイモ	OA	Diff (1-2)	—	0.488	2.893	—	—
		82	3.964	4.592	0.943	41.137	
		対照	86	3.058	1.292	1.459	9.041
米	OA	Diff (1-2)	—	0.906	3.338	—	—
		82	7.606	8.600	1.094	66.973	
		対照	86	4.631	4.054	1.517	31.065
ライ麦	OA	Diff (1-2)	—	2.975	6.671	—	—
		82	2.839	2.467	0.615	19.585	
		対照	86	1.877	0.997	0.705	7.158
サフラワー	OA	Diff (1-2)	—	0.962	1.865	—	—
		82	3.129	2.950	0.700	22.601	
		対照	86	2.357	1.641	0.758	11.574
サケ	OA	Diff (1-2)	—	0.772	2.372	—	—
		82	3.382	2.893	0.688	18.042	
		対照	86	3.324	4.368	1.069	38.014
イワシ	OA	Diff (1-2)	—	0.059	3.722	—	—
		82	9.550	4.614	1.900	21.879	
		対照	86	8.598	4.205	2.359	23.201
シタビラメ	OA	Diff (1-2)	—	0.952	4.409	—	—
		82	2.861	2.961	0.760	24.699	
		対照	86	2.181	1.755	1.062	17.123

【図 10 - 5】

【表3-5】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
	麦芽	対照	86	3.270	1.640	1.394	10.123
		Diff (1-2)	-	0.357	3.003	-	-
		OA	82	6.071	3.176	1.292	21.967
		対照	86	4.216	1.964	1.595	11.757
	きび	Diff (1-2)	-	1.855	2.626	-	-
		OA	82	3.018	1.952	0.677	14.098
		対照	86	3.271	3.403	0.853	22.198
		Diff (1-2)	-	-0.253	2.791	-	-
	キノコ	OA	82	4.001	5.836	0.584	39.477
		対照	86	5.374	7.588	0.680	39.119
		Diff (1-2)	-	-1.373	6.790	-	-
		OA	82	3.853	4.147	0.732	35.672
	マスタード	対照	86	2.474	1.535	0.915	10.863
		Diff (1-2)	-	1.378	3.098	-	-
		OA	82	7.251	8.206	0.719	52.852
		対照	86	5.379	6.312	1.014	35.936
	オート麦	Diff (1-2)	-	1.873	7.298	-	-
		OA	82	4.164	3.967	0.830	26.776
		対照	86	3.086	1.843	0.939	12.480
		Diff (1-2)	-	1.078	3.069	-	-
	タマネギ	OA	82	4.183	5.339	0.853	36.393
		対照	86	2.967	2.364	0.995	14.307
		Diff (1-2)	-	1.217	4.095	-	-
		OA	82	7.591	8.366	0.917	55.126
	オレンジ	対照	86	5.482	6.090	0.878	36.989
		Diff (1-2)	-	2.109	7.290	-	-
		OA	82	8.714	7.143	0.719	41.373
		対照	86	10.318	9.008	1.751	42.397
	カキ	Diff (1-2)	-	-1.604	8.152	-	-
		OA	82	3.363	5.494	0.594	36.601
		対照	86	4.602	7.631	0.569	37.258
		Diff (1-2)	-	-1.239	6.675	-	-
	パセリ	OA	82	3.008	3.002	0.625	15.689
		対照	86	2.033	1.269	0.581	9.585
		Diff (1-2)	-	-1.239	6.675	-	-
		OA	82	3.008	3.002	0.625	15.689
	モモ	対照	86	2.033	1.269	0.581	9.585

【図 10 - 7】

【表3-7】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
大豆	OA	82	5.046	8.381	0.896	76.984	
		対照	86	4.778	4.072	1.526	31.629
		Diff (1-2)	—	0.269	6.539	—	—
ハウレンソウ	OA	82	5.285	7.086	0.901	62.295	
		対照	86	3.724	1.983	1.450	12.283
		Diff (1-2)	—	1.561	5.149	—	—
イチゴ	OA	82	3.718	4.397	0.768	26.686	
		対照	86	2.119	1.360	0.868	10.519
		Diff (1-2)	—	1.599	3.222	—	—
サイインゲン	OA	82	8.228	6.549	1.126	54.902	
		対照	86	6.851	3.325	2.176	17.154
		Diff (1-2)	—	1.377	5.157	—	—
ヒマワリの種	OA	82	4.688	6.761	0.802	60.284	
		対照	86	2.955	1.376	1.253	7.639
		Diff (1-2)	—	1.734	4.824	—	—
サツマイモ	OA	82	4.604	5.299	0.873	40.197	
		対照	86	3.206	1.729	1.347	10.374
		Diff (1-2)	—	1.398	3.903	—	—
スイスチーズ	OA	82	7.706	13.948	0.746	87.221	
		対照	86	5.730	8.245	0.925	37.624
		Diff (1-2)	—	1.976	11.390	—	—
茶	OA	82	7.310	3.761	1.478	23.541	
		対照	86	6.162	3.021	2.287	21.065
		Diff (1-2)	—	1.148	3.402	—	—
タバコ	OA	82	12.405	9.397	2.111	48.721	
		対照	86	7.282	4.392	1.996	28.630
		Diff (1-2)	—	5.123	7.278	—	—
トマト	OA	82	3.421	3.447	0.719	22.208	
		対照	86	2.403	1.703	0.747	9.951
		Diff (1-2)	—	1.019	2.699	—	—
マス	OA	82	3.774	3.757	0.855	28.724	
		対照	86	4.051	6.146	1.260	57.500
		Diff (1-2)	—	-0.277	5.121	—	—
マゲロ	OA	82	3.098	2.053	0.746	13.115	

【図 10 - 8】

【表3-8】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
	七面鳥	対照	86	3.603	3.039	1.317	22.070
		Diff (1-2)	—	-0.505	2.605	—	—
		OA	82	3.491	3.272	0.886	23.934
		対照	86	3.360	4.572	1.150	43.262
	黒グルミ	Diff (1-2)	—	0.132	3.991	—	—
		OA	82	5.073	6.342	0.915	52.415
	小麦	対照	86	4.077	4.190	1.298	26.901
		Diff (1-2)	—	0.997	5.349	—	—
		OA	82	4.871	6.236	0.698	51.454
	パン酵母	対照	86	3.285	2.474	0.890	15.377
		Diff (1-2)	—	1.587	4.702	—	—
		OA	82	4.967	7.785	0.730	52.678
男性	ビール酵母	対照	86	2.130	1.485	0.742	10.930
		Diff (1-2)	—	2.836	5.541	—	—
		OA	82	8.284	11.885	0.844	71.891
	ヨーグルト	対照	86	3.376	3.117	0.742	22.700
		Diff (1-2)	—	4.909	8.596	—	—
		OA	82	5.507	7.935	0.859	58.263
	アーモンド	対照	86	4.450	4.818	0.927	26.757
		Diff (1-2)	—	1.057	6.528	—	—
		OA	38	2.477	1.510	0.616	8.268
	アメリカンチーズ	対照	34	2.452	1.757	0.889	10.810
		Diff (1-2)	—	0.025	1.631	—	—
		OA	38	7.259	8.483	1.254	39.286
	リンゴ	対照	34	5.659	5.486	1.609	25.676
		Diff (1-2)	—	1.600	7.227	—	—
		OA	38	3.335	2.522	0.790	14.195
	アボカド	対照	34	3.436	5.628	0.933	34.712
		Diff (1-2)	—	-0.102	4.277	—	—
		OA	38	2.702	2.787	0.778	17.390
	バナナ	対照	34	2.178	1.057	0.830	6.326
		Diff (1-2)	—	0.525	2.152	—	—
		OA	38	2.163	1.199	0.616	5.463
	対照	Diff (1-2)	—	0.525	2.152	—	—
		OA	34	2.049	0.873	0.807	4.903

【図 10 - 10】

【表3-10】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
	セロリ	OA	38	3.044	1.921	1.010	10.142
		対照	34	3.699	4.000	1.055	21.002
		Diff (1-2)	—	-0.655	3.081	—	—
	チェダーチーズ	OA	38	8.893	10.355	1.297	45.341
		対照	34	7.581	6.937	1.702	30.338
		Diff (1-2)	—	1.312	8.908	—	—
	鶏肉	OA	38	6.962	7.202	1.196	36.978
		対照	34	6.158	4.015	1.599	22.936
		Diff (1-2)	—	0.803	5.918	—	—
	トウガラシ	OA	38	3.400	2.527	1.190	12.658
		対照	34	4.009	3.825	1.270	19.777
		Diff (1-2)	—	-0.609	3.205	—	—
	チョコレート	OA	38	6.488	4.304	2.335	20.478
		対照	34	4.519	2.290	1.350	10.876
		Diff (1-2)	—	1.970	3.502	—	—
	シナモン	OA	38	7.519	3.542	1.529	17.455
		対照	34	8.405	3.589	2.918	17.394
		Diff (1-2)	—	-0.886	3.565	—	—
	二枚貝	OA	38	12.325	10.373	1.347	48.130
		対照	34	11.610	8.680	2.719	43.242
		Diff (1-2)	—	0.716	9.612	—	—
	タラ	OA	38	3.535	1.751	1.375	8.567
		対照	34	4.496	2.356	1.778	11.674
		Diff (1-2)	—	-0.961	2.058	—	—
	コーヒーマン	OA	38	5.457	6.410	1.359	35.852
		対照	34	4.709	3.384	1.707	19.950
		Diff (1-2)	—	0.748	5.207	—	—
	コーラナッツ	OA	38	10.277	4.596	3.635	21.308
		対照	34	8.721	4.998	2.058	30.724
		Diff (1-2)	—	1.557	4.790	—	—
	トウモロコシ	OA	38	6.886	5.669	2.012	23.902
		対照	34	6.718	6.975	1.648	36.442
		Diff (1-2)	—	0.168	6.318	—	—
	コテージチーズ	Diff (1-2)	—	0.168	6.318	—	—
		OA	38	23.335	24.373	1.470	85.205

【図 10 - 9】

【表3-9】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
	オオムギ	Diff (1-2)	—	0.114	1.058	—	—
		OA	38	13.902	15.676	1.243	76.298
		対照	34	9.113	5.072	2.417	28.307
		Diff (1-2)	—	4.789	11.917	—	—
	牛肉	OA	38	4.194	5.005	1.173	31.634
		対照	34	3.858	4.687	1.126	26.979
		Diff (1-2)	—	0.336	4.857	—	—
	ブルーベリー	OA	38	3.045	1.895	0.952	10.463
		対照	34	3.398	3.002	1.237	15.692
		Diff (1-2)	—	-0.353	2.480	—	—
	ブロッコリー	OA	38	4.755	3.799	0.950	23.171
		対照	34	3.676	2.185	0.955	10.647
		Diff (1-2)	—	1.080	3.143	—	—
	ソバ	OA	38	3.793	4.002	0.790	21.746
		対照	34	2.764	1.418	0.938	8.056
		Diff (1-2)	—	1.029	3.068	—	—
	バター	OA	38	9.603	9.186	1.492	38.860
		対照	34	8.094	8.507	1.344	35.533
		Diff (1-2)	—	1.509	8.872	—	—
	キャベツ	OA	38	4.005	7.851	0.894	49.756
		対照	34	2.378	1.236	0.859	6.646
		Diff (1-2)	—	1.627	5.771	—	—
	甘蔗糖	OA	38	9.458	7.438	2.661	35.146
		対照	34	6.858	4.240	1.896	22.357
		Diff (1-2)	—	2.600	6.141	—	—
	カンタループ	OA	38	5.228	8.878	0.984	52.634
		対照	34	3.073	2.007	1.007	9.978
		Diff (1-2)	—	2.155	6.600	—	—
	ニンジン	OA	38	3.087	2.064	0.906	11.103
		対照	34	3.830	4.042	1.187	20.458
		Diff (1-2)	—	-0.743	3.155	—	—
	カリフラワー	OA	38	4.614	7.882	0.827	49.341
		対照	34	2.638	1.508	0.889	7.407
		Diff (1-2)	—	1.976	5.823	—	—

【図 10 - 11】

【表3-11】

		ELISAスコア					
性別	食品	診断	N	平均値	SD	最小値	最大値
	牛乳	対照	34	17.425	16.398	2.362	56.130
		Diff (1-2)	—	5.910	20.994	—	—
		OA	38	18.613	19.111	1.492	68.342
		対照	34	14.383	14.555	1.594	49.524
	カニ	Diff (1-2)	—	4.229	17.115	—	—
		OA	38	12.926	7.889	2.729	41.926
		対照	34	14.121	8.230	6.533	49.798
		Diff (1-2)	—	-1.195	8.052	—	—
	キュウリ	OA	38	6.570	11.053	0.872	60.073
		対照	34	3.114	2.426	1.037	13.533
		Diff (1-2)	—	3.456	8.207	—	—
		OA	38	15.911	19.956	1.077	76.355
	卵	対照	34	11.931	12.319	1.443	46.082
		Diff (1-2)	—	3.980	16.794	—	—
		OA	38	3.932	4.521	0.950	25.299
		対照	34	2.746	1.719	0.785	7.955
	ナス	Diff (1-2)	—	1.186	3.492	—	—
		OA	38	5.704	6.537	1.185	28.732
		対照	34	4.087	3.394	1.289	18.725
		Diff (1-2)	—	1.617	5.293	—	—
	山羊乳	OA	38	6.498	6.339	1.232	24.756
		対照	34	5.700	5.498	1.325	19.202
		Diff (1-2)	—	0.799	5.958	—	—
		OA	38	4.323	3.283	1.370	19.561
	ブドウ	対照	34	3.446	1.536	1.437	9.209
		Diff (1-2)	—	0.877	2.609	—	—
		OA	38	3.394	2.778	0.906	13.878
		対照	34	2.535	1.257	0.933	7.247
	グレープフルーツ	Diff (1-2)	—	0.858	2.196	—	—
		OA	38	5.047	3.672	1.386	15.089
		対照	34	5.039	3.974	1.428	21.989
		Diff (1-2)	—	0.008	3.817	—	—
	グリーンピース	OA	38	3.758	3.445	0.872	16.766
		対照	34	2.585	1.361	0.978	7.487

【図 10 - 12】

【表3-12】

性別	食品	診断	ELISAスコア			
			N	平均値	SD	最小値 最大値
オヒョウ	OA	Diff (1-2)	—	1.173	2.673	— —
		OA	38	5.162	3.989	1.138 22.823
		対照	34	4.336	2.387	1.004 11.386
		Diff (1-2)	—	0.826	3.331	— —
ハチミツ	OA	OA	38	4.248	2.067	1.649 11.032
		対照	34	3.276	1.227	1.218 6.240
		Diff (1-2)	—	0.972	1.723	— —
		OA	38	2.420	1.395	0.743 7.537
レモン	OA	対照	34	2.125	0.914	0.948 4.724
		Diff (1-2)	—	0.295	1.193	— —
		OA	38	5.579	7.171	1.497 38.171
		対照	34	4.732	3.255	1.583 15.273
レタス	OA	Diff (1-2)	—	0.847	5.672	— —
		OA	38	3.304	2.478	0.836 10.440
		対照	34	3.860	3.609	1.270 18.824
		Diff (1-2)	—	-0.556	3.064	— —
ロブスター	OA	OA	38	4.261	2.680	1.692 15.569
		対照	34	5.789	4.775	1.840 23.456
		Diff (1-2)	—	-1.529	3.814	— —
		OA	38	7.643	3.751	2.625 21.712
麦芽	OA	対照	34	5.981	2.683	1.926 11.071
		Diff (1-2)	—	1.662	3.291	— —
		OA	38	3.400	1.723	0.964 8.764
		対照	34	3.857	2.228	1.385 12.439
きび	OA	Diff (1-2)	—	-0.457	1.977	— —
		OA	38	4.461	4.020	0.964 17.157
		対照	34	4.601	4.453	1.105 20.900
		Diff (1-2)	—	-0.140	4.230	— —
キノコ	OA	OA	38	5.060	3.214	1.266 14.244
		対照	34	3.931	2.169	0.948 10.578
		Diff (1-2)	—	1.129	2.771	— —
		OA	38	9.140	8.628	1.788 34.225
マスタード	OA	対照	34	5.890	4.408	1.235 17.241
		Diff (1-2)	—	3.250	6.965	— —

【図 10 - 14】

【表3-14】

性別	食品	診断	ELISAスコア			
			N	平均値	SD	最小値 最大値
ライ麦	OA	対照	34	7.466	4.178	2.170 19.913
		Diff (1-2)	—	0.394	5.329	— —
		OA	38	3.507	2.391	0.778 12.050
		対照	34	2.499	0.921	0.922 4.566
サフラワー	OA	Diff (1-2)	—	1.008	1.849	— —
		OA	38	3.683	2.040	1.140 10.463
		対照	34	2.918	0.997	1.185 5.212
		Diff (1-2)	—	0.765	1.633	— —
サケ	OA	OA	38	3.740	2.475	1.654 16.726
		対照	34	4.272	5.325	1.465 32.331
		Diff (1-2)	—	-0.532	4.075	— —
		OA	38	12.110	6.566	2.567 38.039
イワシ	OA	対照	34	13.038	6.432	2.803 36.529
		Diff (1-2)	—	-0.928	6.503	— —
		OA	38	2.959	1.374	0.848 7.323
		対照	34	2.709	0.960	1.284 5.723
シタビラメ	OA	Diff (1-2)	—	0.251	1.196	— —
		OA	38	5.855	3.590	1.336 19.751
		対照	34	5.939	2.403	2.357 12.181
		Diff (1-2)	—	-0.084	3.088	— —
ホウレンソウ	OA	OA	38	7.089	7.836	1.347 47.659
		対照	34	5.859	4.859	1.956 25.788
		Diff (1-2)	—	1.230	6.602	— —
		OA	38	3.495	3.039	0.987 17.425
イチゴ	OA	対照	34	3.094	2.008	0.956 9.133
		Diff (1-2)	—	0.401	2.604	— —
		OA	38	10.444	5.613	2.225 25.854
		対照	34	10.187	7.996	2.440 49.403
サヤインゲン	OA	Diff (1-2)	—	0.257	6.841	— —
		OA	38	4.885	3.188	1.568 18.320
		対照	34	4.300	1.758	1.511 9.392
		Diff (1-2)	—	0.584	2.613	— —
サツマイモ	OA	OA	38	4.730	2.764	1.417 14.488
		対照	34	5.025	3.512	2.117 18.126

【図 10 - 13】

【表3-13】

性別	食品	診断	ELISAスコア			
			N	平均値	SD	最小値 最大値
オリーブ	OA	Diff (1-2)	—	5.180	3.318	1.324 16.098
		OA	38	3.980	1.940	1.615 9.464
		対照	34	1.200	2.756	— —
		Diff (1-2)	—	5.951	7.143	0.950 37.488
タマネギ	OA	OA	38	4.733	5.324	1.616 28.069
		対照	34	1.218	6.350	— —
		Diff (1-2)	—	9.912	8.630	1.908 36.728
		OA	38	5.939	4.329	1.648 17.088
オレンジ	OA	Diff (1-2)	—	3.974	6.942	— —
		OA	38	12.793	10.882	2.079 54.031
		対照	34	12.666	9.720	1.498 48.301
		Diff (1-2)	—	0.127	10.350	— —
パセリ	OA	OA	38	2.813	2.479	0.813 14.911
		対照	34	3.561	3.944	1.154 21.581
		Diff (1-2)	—	-0.748	3.253	— —
		OA	38	5.468	8.125	0.928 39.780
モモ	OA	対照	34	3.783	4.899	0.948 27.308
		Diff (1-2)	—	1.685	6.798	— —
		OA	38	2.712	1.780	0.674 9.742
		対照	34	3.469	5.624	0.874 34.207
ピーナツ	OA	Diff (1-2)	—	-0.758	4.072	— —
		OA	38	3.763	3.096	0.928 18.266
		対照	34	4.188	4.719	0.938 21.565
		Diff (1-2)	—	-0.425	3.945	— —
うずら豆	OA	OA	38	3.918	3.126	0.976 15.659
		対照	34	3.948	2.284	1.304 10.331
		Diff (1-2)	—	-0.030	2.762	— —
		OA	38	4.254	3.687	1.217 17.863
豚肉	OA	対照	34	4.705	5.381	1.511 33.082
		Diff (1-2)	—	-0.451	4.565	— —
		OA	38	4.550	2.669	1.521 15.098
		対照	34	4.082	1.564	1.704 8.128
ジャガイモ	OA	Diff (1-2)	—	0.468	2.218	— —
		OA	38	7.859	6.177	1.847 27.814

【図 10 - 15】

【表3-15】

性別	食品	診断	ELISAスコア			
			N	平均値	SD	最小値 最大値
スライスチーズ	OA	Diff (1-2)	—	-0.295	3.139	— —
		OA	38	12.949	14.515	1.367 48.707
		対照	34	8.852	8.758	1.479 34.834
		Diff (1-2)	—	4.097	12.146	— —
茶	OA	OA	38	9.582	5.053	2.949 24.146
		対照	34	9.641	5.377	3.034 28.630
		Diff (1-2)	—	-0.059	5.208	— —
		OA	38	15.305	10.428	2.637 42.739
タバコ	OA	対照	34	12.698	8.156	3.424 34.443
		Diff (1-2)	—	2.606	9.425	— —
		OA	38	4.411	3.691	1.073 17.878
		対照	34	3.423	2.994	0.904 17.095
トマト	OA	Diff (1-2)	—	0.988	3.380	— —
		OA	38	5.034	6.448	1.549 41.993
		対照	34	5.466	8.586	1.970 52.893
		Diff (1-2)	—	-0.432	7.532	— —
マス	OA	OA	38	4.054	2.390	1.357 12.811
		対照	34	4.379	4.358	1.496 24.850
		Diff (1-2)	—	-0.325	3.460	— —
		OA	38	5.831	5.407	1.185 25.445
マグロ	OA	対照	34	4.349	2.123	2.039 11.039
		Diff (1-2)	—	1.482	4.193	— —
		OA	38	5.006	2.865	1.312 14.098
		対照	34	6.322	5.155	1.807 29.169
七面鳥	OA	Diff (1-2)	—	-1.316	4.107	— —
		OA	38	5.541	4.049	1.278 17.463
		対照	34	4.148	1.991	1.215 10.349
		Diff (1-2)	—	1.393	3.245	— —
黒グルミ	OA	OA	38	6.633	8.211	1.324 35.938
		対照	34	3.446	3.150	1.202 17.316
		Diff (1-2)	—	3.188	6.349	— —
		OA	38	11.261	14.090	1.504 57.806
小麦	OA	対照	34	5.569	6.026	1.350 31.785
		Diff (1-2)	—	5.691	11.048	— —

【図 10 - 16】

【表3-16】

性別	食品	診断	N	ELISAスコア			
				平均値	SD	最小値	最大値
ヨーグルト	OA	38	8.836	8.662	1.258	34.690	
		34	6.871	6.451	1.498	29.026	
		Diff (1-2)	-	1.965	7.699	-	-

【図 11 - 1】

【表4-1】

「陽性」または「陰性」の決定における試験カットポイントの候補とする
対照被験者内のELISAシグナルスコアの上位四分位点

変形性関節症被験者と対照群の並べ替え検定を用いた
食品上位46位の降順での識別能

食品 順位	食品	性別	カットポイント	
			90パーセン タイル	95パーセン タイル
1	チョコレート	女性	4.406	6.381
		男性	7.970	9.236
2	グレープ フルーツ	女性	2.436	2.915
		男性	4.021	4.943
3	ハチミツ	女性	3.727	4.443
		男性	4.845	5.482
4	麦芽	女性	6.595	8.205
		男性	10.214	10.715
5	ライ麦	女性	2.917	3.699
		男性	3.901	4.241
6	パン酵母	女性	3.241	4.766
		男性	6.417	10.732
7	ビール酵母	女性	5.982	8.158
		男性	11.376	19.439
8	ブロッコリー	女性	3.729	5.343
		男性	6.598	8.237
9	コーラナッツ	女性	9.107	11.058
		男性	12.957	17.985
10	タバコ	女性	13.139	14.964
		男性	25.278	30.267
11	マスタード	女性	4.019	5.185
		男性	7.079	8.307
12	ピーマン	女性	2.822	3.178
		男性	4.310	5.417
13	ソバ	女性	2.696	3.329
		男性	4.373	5.770
14	アボカド	女性	2.017	2.464
		男性	3.298	4.271
15	甘蔗糖	女性	9.992	13.438

【図 11 - 2】

【表4-2】

食品 順位	食品	性別	カットポイント	
			90パーセン タイル	95パーセン タイル
16	カンタループ	男性	11.960	16.495
		女性	2.710	3.301
		男性	5.818	7.608
17	ニンニク	女性	4.790	6.275
		男性	8.017	11.726
18	キュウリ	女性	3.560	4.253
		男性	5.613	8.412
19	カリフラワー	女性	2.950	4.035
		男性	4.829	5.857
20	ヒマワリの種	女性	4.913	5.871
		男性	6.474	7.375
21	レモン	女性	2.047	2.548
		男性	3.367	4.076
22	イチゴ	女性	3.725	4.558
		男性	6.125	7.766
23	ナス	女性	3.218	4.360
		男性	5.076	6.766
24	小麦	女性	5.783	8.729
		男性	6.831	8.038
25	オリーブ	女性	5.406	6.464
		男性	6.590	8.091
26	オヒョウ	女性	4.002	5.551
		男性	7.429	9.407
27	キャベツ	女性	2.393	3.186
		男性	3.878	4.885
28	オレンジ	女性	12.627	18.244
		男性	13.288	15.271
29	米	女性	7.996	11.105
		男性	13.346	15.835
30	サフラワー	女性	3.553	5.237
		男性	4.351	4.786
31	トマト	女性	4.270	6.024
		男性	6.246	10.104
32	アーモンド	女性	2.100	2.669

【図 11 - 3】

【表4-3】

食品 順位	食品	性別	カットポイント	
			90パーセン タイル	95パーセン タイル
33	オート麦	男性	3.929	5.713
		女性	12.669	18.415
		男性	13.424	15.680
34	オオムギ	女性	13.125	16.088
		男性	14.866	18.636
35	モモ	女性	3.259	4.008
		男性	8.530	14.468
36	ブドウ	女性	3.892	5.179
		男性	5.224	6.549
37	ジャガイモ	女性	4.623	5.586
		男性	6.457	7.254
38	ホウレンソウ	女性	6.261	7.563
		男性	11.625	16.995
39	シタビラメ	女性	2.809	3.305
		男性	4.003	4.505
40	バター	女性	9.628	13.907
		男性	20.366	27.959
41	山羊乳	女性	6.499	11.470
		男性	15.027	17.330
42	タマネギ	女性	5.762	8.139
		男性	10.178	17.421
43	卵	女性	18.782	28.599
		男性	31.540	39.592
44	サツマイモ	女性	5.289	6.633
		男性	9.705	13.159
45	牛乳	女性	19.898	28.812
		男性	37.938	45.641
46	CHEDAR チーズ	女性	10.487	14.691
		男性	17.191	22.526

【図 1 2 A - 1】

【表5A-1】

変形性関節症集団	
サンプルID	90パーセンタイルに 基づく陽性結果の #
KH15-12465	1
KH15-12466	19
KH15-12467	19
KH15-12468	31
KH15-12469	0
KH15-12471	0
KH15-12472	17
KH15-12474	11
KH15-12475	4
KH15-12476	3
KH15-12863	5
KH15-12864	31
KH15-12865	18
KH15-12866	13
KH15-12867	6
KH15-12870	33
KH15-13312	15
KH15-13314	22
KH15-13316	2
KH15-13317	14
KH15-13318	9
KH15-11466	8
KH15-11469	36
KH15-11470	2
KH15-11471	16
KH15-11473	11
KH15-11687	18
KH15-11689	35
KH15-11690	3
KH15-11692	6
KH15-11693	6
KH15-11694	7
KH15-11696	15
KH15-11697	20
KH15-11698	2
KH15-11700	15

【図 1 2 A - 2】

【表5A-2】

非変形性関節症集団	
サンプルID	90パーセンタイルに 基づく陽性結果の #
BRH1165778	1
BRH1165779	4
BRH1165780	0
BRH1165781	0
BRH1165782	4
BRH1165783	4
BRH1165784	0
BRH1165785	17
BRH1165786	0
BRH1165787	0
BRH1165788	13
BRH1165789	0
BRH1165790	1
BRH1165791	1
BRH1165792	4
BRH1165793	0
BRH1165794	0
BRH1165795	1
BRH1165796	0
BRH1165797	1
BRH1165798	0
BRH1165799	17
BRH1165800	24
BRH1165801	6
BRH1165802	2
BRH1165803	1
BRH1165805	2
BRH1165806	6
BRH1165807	4
BRH1165808	3
BRH1165809	2
BRH1165810	2
BRH1165811	3
BRH1165812	0
BRH1165813	2
BRH1165814	1
KH15-11702	32
KH15-11869	31
KH15-11871	36
KH15-14415	13
KH15-14416	30
KH15-14418	10
KH15-14419	27
KH15-14423	4
KH15-14424	0
KH15-14426	4
KH15-14427	36
KH15-14429	7
KH15-14432	7
KH15-14434	21
KH15-14435	1
KH15-14883	10
KH15-14884	3
KH15-14885	7
KH15-14886	13
KH15-14887	1
KH15-14889	37
KH15-15490	14
KH15-15491	13
KH15-15493	0
KH15-15494	7
KH15-15495	3
KH15-15496	10
KH15-15497	3
KH15-15498	10
KH15-15499	2
KH15-15501	31
KH15-15502	0
KH15-15503	0
KH15-15504	17
KH15-15505	1
KH15-15506	0
KH15-15507	4
KH15-15509	0
KH15-15510	7
KH15-15511	15
KH15-15512	4
KH15-15513	0
BRH1165815	20
BRH1165816	7
BRH1165817	3
BRH1165818	1
BRH1165819	0
BRH1165820	4
BRH1165821	0
BRH1165822	0
BRH1165823	1
BRH1165824	42
BRH1165825	2
BRH1165826	33
BRH1165828	17
BRH1165829	11
BRH1165830	30
BRH1165831	6
BRH1165832	13
BRH1165833	6
BRH1165834	4
BRH1165835	16
BRH1165836	0
BRH1165837	1
BRH1165838	0
BRH1165839	0
BRH1165840	8
BRH1165841	3
BRH1165842	0
BRH1165843	5
BRH1165845	1
BRH1165846	2
BRH1165847	5
BRH1165848	2
BRH1165849	0
BRH1165850	0
BRH1165851	0
BRH1165852	3
BRH1165853	0
BRH1165854	0
BRH1165855	0
BRH1165856	1
BRH1165857	2
BRH1165858	0

【図 1 2 A - 3】

【表5A-3】

KH15-15515	0
KH15-15516	2
KH15-15517	1
KH15-15519	46
KH15-12470	3
KH15-12473	1
KH15-12477	0
KH15-12478	0
KH15-12868	5
KH15-12869	29
KH15-13313	29
KH15-13315	10
KH15-13319	9
KH15-11465	2
KH15-11467	15
KH15-11468	0
KH15-11472	2
KH15-11686	2
KH15-11688	10
KH15-11691	10
KH15-11695	2
KH15-11699	18
KH15-11701	3
KH15-11870	7
KH15-11872	21
KH15-14413	41
KH15-14414	17
KH15-14417	5
KH15-14420	18
KH15-14421	0
KH15-14422	1
KH15-14425	5
KH15-14428	2
KH15-14430	11
KH15-14431	18
KH15-14433	0
KH15-14888	4
KH15-15492	0
KH15-15500	0
KH15-15508	0
KH15-15514	0
KH15-15518	24

【図 1 2 A - 4】

【表5A-4】

観察数	120
平均数	11.0
中央数	7

w/0 Pos 結果の患者の #	19
w/0 Pos 結果の被験者の %	15.8

観察数	120
平均数	4.5
中央数	1.5

w/0 Pos 結果の患者の #	41
w/0 Pos 結果の被験者の %	34.2

【図 1 2 B - 1】

【表5B-1】

変形性関節症集団	
サンプルID	95パーセンタイルに 基づく陽性結果の #
KH15-12465	0
KH15-12466	9
KH15-12467	13
KH15-12468	16
KH15-12469	0
KH15-12471	0
KH15-12472	8
KH15-12474	6
KH15-12475	1
KH15-12476	3
KH15-12863	2
KH15-12864	18
KH15-12865	14
KH15-12866	7
KH15-12867	3
KH15-12870	25
KH15-13312	7
KH15-13314	12
KH15-13316	1
KH15-13317	5
KH15-13318	2
KH15-11466	5
KH15-11469	25
KH15-11470	2
KH15-11471	8
KH15-11473	4
KH15-11687	15
KH15-11689	25
KH15-11690	2
KH15-11692	3
KH15-11693	2
KH15-11694	5
KH15-11696	9
KH15-11697	8
KH15-11698	1
KH15-11700	4
KH15-11702	22
KH15-11869	17

【図 1 2 B - 3】

【表5B-3】

KH15-15517	1
KH15-15519	46
KH15-12470	1
KH15-12473	1
KH15-12477	0
KH15-12478	0
KH15-12868	1
KH15-12869	17
KH15-13313	19
KH15-13315	8
KH15-13319	6
KH15-11465	1
KH15-11467	7
KH15-11468	0
KH15-11472	1
KH15-11686	2
KH15-11688	7
KH15-11691	10
KH15-11695	0
KH15-11699	13
KH15-11701	3
KH15-11870	3
KH15-11872	13
KH15-14413	37
KH15-14414	12
KH15-14417	3
KH15-14420	14
KH15-14421	0
KH15-14422	2
KH15-14425	4
KH15-14428	1
KH15-14430	11
KH15-14431	9
KH15-14433	0
KH15-14888	2
KH15-15492	0
KH15-15500	0
KH15-15508	0
KH15-15514	0
KH15-15518	17

観察数	120
平均数	7.0

非変形性関節症集団	
サンプルID	95パーセンタイルに 基づく陽性結果の #
BRH1165778	0
BRH1165779	1
BRH1165780	0
BRH1165781	0
BRH1165782	1
BRH1165783	4
BRH1165784	0
BRH1165785	12
BRH1165786	0
BRH1165787	0
BRH1165788	5
BRH1165789	0
BRH1165790	0
BRH1165791	0
BRH1165792	1
BRH1165793	0
BRH1165794	0
BRH1165795	1
BRH1165796	0
BRH1165797	1
BRH1165798	0
BRH1165799	5
BRH1165800	17
BRH1165801	2
BRH1165802	2
BRH1165803	1
BRH1165805	0
BRH1165806	3
BRH1165807	4
BRH1165808	0
BRH1165809	2
BRH1165810	1
BRH1165811	1
BRH1165812	0
BRH1165813	0
BRH1165814	0
BRH1165815	8
BRH1165816	2

BRH1165861	1
BRH1165862	0
BRH1165863	3
BRH1165864	0
BRH1165865	0
BRH1165866	3
BRH1165675	2
BRH1165676	0
BRH1165677	0
BRH1165678	0
BRH1165679	0
BRH1165680	0
BRH1165681	0
BRH1165682	12
BRH1165683	5
BRH1165684	1
BRH1165685	0
BRH1165686	0
BRH1165687	8
BRH1165688	5
BRH1165689	0
BRH1165690	0
BRH1165691	0
BRH1165692	0
BRH1165693	7
BRH1165694	0
BRH1165695	0
BRH1165696	0
BRH1165697	2
BRH1165698	0
BRH1165699	0
BRH1165700	1
BRH1165701	2
BRH1165702	11
BRH1165703	3
BRH1165704	11
BRH1165705	1
BRH1165706	2
BRH1165707	2
BRH1165708	0

観察数	120
平均数	2.3

【図 1 2 B - 2】

【表5B-2】

KH15-11871	31
KH15-14415	3
KH15-14416	17
KH15-14418	7
KH15-14419	17
KH15-14423	4
KH15-14424	0
KH15-14426	1
KH15-14427	27
KH15-14429	2
KH15-14432	6
KH15-14434	15
KH15-14435	0
KH15-14883	8
KH15-14884	1
KH15-14885	7
KH15-14886	7
KH15-14887	1
KH15-14889	35
KH15-15490	4
KH15-15491	5
KH15-15493	0
KH15-15494	5
KH15-15495	1
KH15-15496	6
KH15-15497	0
KH15-15498	4
KH15-15499	2
KH15-15501	21
KH15-15502	0
KH15-15503	0
KH15-15504	8
KH15-15505	0
KH15-15506	0
KH15-15507	2
KH15-15509	0
KH15-15510	2
KH15-15511	10
KH15-15512	2
KH15-15513	0
KH15-15515	0
KH15-15516	0

BRH1165817	2
BRH1165818	0
BRH1165819	0
BRH1165820	1
BRH1165821	0
BRH1165822	0
BRH1165823	0
BRH1165824	32
BRH1165825	1
BRH1165826	23
BRH1165828	5
BRH1165829	2
BRH1165830	10
BRH1165831	1
BRH1165832	10
BRH1165833	4
BRH1165834	1
BRH1165835	5
BRH1165836	0
BRH1165837	1
BRH1165838	0
BRH1165839	0
BRH1165840	4
BRH1165841	3
BRH1165842	0
BRH1165843	2
BRH1165845	1
BRH1165846	1
BRH1165847	1
BRH1165848	1
BRH1165849	0
BRH1165850	0
BRH1165851	0
BRH1165852	2
BRH1165853	0
BRH1165854	0
BRH1165855	0
BRH1165856	1
BRH1165857	0
BRH1165858	0
BRH1165859	0
BRH1165860	0

【図 1 2 B - 4】

【表5B-4】

中央数	4	中央数	1
w/0 Pos 結果の患者の #	25	w/0 Pos 結果の患者の #	57
w/0 Pos 結果の被験者の %	20.8	w/0 Pos 結果の被験者の %	47.5

【図 1 3 A】

【表6A】

変数		変形性関節症 90 パーセンタイル 変形性関節症90パーセンタイル
サンプル数		120
最低値		0.0000
最高値		46.0000
算術平均		10.9750
平均値に対する95%CI		8.9362 から 13.0138
中央値		7.0000
中央値に対する95%CI		4.7860 から 10.0000
分散		127.2179
標準偏差		11.2791
相対標準偏差		1.0277 (102.77%)
標準誤差		1.0296
歪度係数		1.1139 (P<0.0001)
尖度係数		0.3775 (P=0.3372)
正規分布に関する ダゴスティノ・パーソン検定		正規性を棄却 (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.0000	
5	0.0000	0.0000 から 0.0000
10	0.0000	0.0000 から 0.2810
25	2.0000	1.0000 から 3.0000
75	17.0000	13.9915 から 20.5316
90	31.0000	21.7190 から 35.5127
95	35.5000	31.0000 から 39.7104
97.5	36.5000	

【図 1 3 B】

【表 6B】

変数	変形性関節症_95_パーセンタイル	変形性関節症95パーセンタイル
サンプル数		120
最低値		0.0000
最高値		46.0000
算術平均		7.0167
平均値に対する95%CI		5.4360 から 8.5973
中央値		4.0000
中央値に対する95%CI		2.0000 から 6.0000
分散		76.4703
標準偏差		8.7447
相対標準偏差		1.2463 (124.63%)
標準誤差		0.7983
歪度係数		1.9287 (P<0.0001)
尖度係数		4.2121 (P<0.0001)
正規分布に関する ダゴスティノ・パーソン検定		正規性を棄却 (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.0000	
5	0.0000	0.0000 から 0.0000
10	0.0000	0.0000 から 0.0000
25	1.0000	0.0000 から 2.0000
75	9.5000	7.0000 から 14.0000
90	17.5000	15.0000 から 25.0000
95	25.0000	18.4483 から 36.3552
97.5	33.0000	

【図 1 4 A】

【表 7A】

変数	非_変形性関節症_90_パーセンタイル	非変形性関節症90パーセンタイル
サンプル数		120
最低値		0.0000
最高値		42.0000
算術平均		4.4917
平均値に対する95%CI		3.1601 から 5.8233
中央値		1.5000
中央値に対する95%CI		1.0000 から 2.0000
分散		54.2688
標準偏差		7.3667
相対標準偏差		1.6401 (164.01%)
標準誤差		0.6725
歪度係数		2.6042 (P<0.0001)
尖度係数		7.7238 (P<0.0001)
正規分布に関する ダゴスティノ・パーソン検定		正規性を棄却 (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.0000	
5	0.0000	0.0000 から 0.0000
10	0.0000	0.0000 から 0.0000
25	0.0000	0.0000 から 0.0000
75	5.0000	4.0000 から 7.5316
90	15.0000	10.1571 から 20.5127
95	20.5000	16.4483 から 32.0328
97.5	27.0000	

【図 1 4 B】

【表 7B】

変数	非_変形性関節症_95_パーセンタイル_2	
サンプル数		120
最低値		0.0000
最高値		32.0000
算術平均		2.2750
平均値に対する95%CI		1.4515 から 3.0985
中央値		1.0000
中央値に対する95%CI		0.0000 から 1.0000
分散		20.7557
標準偏差		4.5558
相対標準偏差		2.0026 (200.26%)
標準誤差		0.4156
歪度係数		3.8280 (P<0.0001)
尖度係数		18.5340 (P<0.0001)
正規分布に関する ダゴスティノ・パーソン検定		正規性を棄却 (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.0000	
5	0.0000	0.0000 から 0.0000
10	0.0000	0.0000 から 0.0000
25	0.0000	0.0000 から 0.0000
75	2.0000	2.0000 から 4.0000
90	6.0000	4.0000 から 11.0000
95	11.0000	7.4483 から 21.0655
97.5	14.5000	

【図 1 5 A】

【表 8A】

変数	変形性関節症_90_パーセンタイル_1	変形性関節症90パーセンタイル_1
対数変換後の逆変換		
サンプル数		120
最低値		0.1000
最高値		46.0000
算術平均		4.1249
平均値に対する95%CI		2.9330 から 5.8011
中央値		7.0000
中央値に対する95%CI		4.7669 から 10.0000
歪度係数		-0.9643 (P=0.0001)
尖度係数		-0.2020 (P=0.7250)
正規分布に関する ダゴスティノ・パーソン検定		正規性を棄却 (P=0.0005)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.10000	
5	0.10000	0.10000 から 0.10000
10	0.10000	0.10000 から 0.1910
25	2.0000	1.0000 から 3.0000
75	17.0000	13.9911 から 20.5256
90	31.0000	21.7143 から 35.5092
95	35.4965	31.0000 から 39.6652
97.5	36.4966	

【図 15 B】

【表8B】

変数	変形性関節症_95_パーセンタイル_1	変形性関節症95パーセンタイル_1
対数変換後の逆変換		
サンプル数		120
最低値		0.1000
最高値		46.0000
幾何平均		2.3399
平均値に対する95%CI		1.6664から3.2854
中央値		4.0000
中央値に対する95%CI		2.0000から6.0000
歪度係数		-0.6134 (P=0.0075)
尖度係数		-0.8330 (P=0.0025)
正規分布に関する ダゴスティノ・パーソン検定		正規性を棄却 (P=0.0003)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.10000	
5	0.10000	0.10000から0.10000
10	0.10000	0.10000から0.10000
25	1.0000	0.10000から2.0000
75	9.4868	7.0000から14.0000
90	17.4929	15.0000から25.0000
95	25.0000	18.4416から36.3430
97.5	32.9393	

【図 16 A】

【表9A】

変数	非_変形性関節症_90_パーセンタイル_1	非変形性関節症90パーセンタイル_1
対数変換後の逆変換		
サンプル数		120
最低値		0.1000
最高値		42.0000
幾何平均		1.1010
平均値に対する95%CI		0.7753 から 1.5635
中央値		1.4142
中央値に対する95%CI		1.0000 から 2.0000
歪度係数		-0.05326 (P=0.8042)
尖度係数		-1.3571 (P<0.0001)
正規分布に関する ダゴスティノ・パーソン検定		正規性を棄却 (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.10000	
5	0.10000	0.10000 から 0.10000
10	0.10000	0.10000 から 0.10000
25	0.10000	0.10000 から 0.10000
75	5.0000	4.0000 から 7.5150
90	14.9666	10.0585 から 20.5066
95	20.4939	16.4408 から 32.0014
97.5	26.8328	

【図 16 B】

【表9B】

変数	非_変形性関節症_95_パーセンタイル_1	非変形性関節症95パーセンタイル_1
対数変換後の逆変換		
サンプル数		120
最低値		0.1000
最高値		32.0000
幾何平均		0.5556
平均値に対する95%CI		0.4032 から 0.7655
中央値		1.0000
中央値に対する95%CI		0.10000 から 1.0000
歪度係数		0.3671 (P=0.0957)
尖度係数		-1.2916 (P<0.0001)
正規分布に関する ダゴスティノ・パーソン検定		正規性を棄却 (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.10000	
5	0.10000	0.10000 から 0.10000
10	0.10000	0.10000 から 0.10000
25	0.10000	0.10000 から 0.10000
75	2.0000	2.0000 から 4.0000
90	5.9161	4.0000 から 11.0000
95	11.0000	7.4319 から 20.9642
97.5	14.2829	

【図 17 A】

【表10A】

独立サンプルt検定

サンプル1			
変数	非_変形性関節症_90_パーセンタイル_1		
	非変形性関節症90パーセンタイル_1		
サンプル2			
変数	変形性関節症_90_パーセンタイル_1		
	変形性関節症90パーセンタイル_1		
対数変換後の逆変換			
	サンプル1		サンプル2
サンプル数	120		120
幾何平均	1.1010		4.1249
平均値に対する95%CI	0.7753 から 1.5635	2.9330 から	5.8011
対数分散	0.7100		0.6713
等分散に関するF検定			P = 0.760

t検定(等分散を仮定)

対数変換スケールにおける差		
差		0.5736
標準誤差		0.1073
差の95%CI	0.3623 から	0.7850
検定統計量t		5.347
自由度(Df)		238
両側確率		P < 0.0001
逆変換の結果		
幾何平均比率		3.7465
比の95%CI	2.3029 から	6.0952

【図 17 B】

【表10B】

サンプル1	非 変形性関節症 95 パーセンタイル 1	
変数		
サンプル2	変形性関節症 95 パーセンタイル 1	
変数	変形性関節症 95 パーセンタイル 1	
対数変換後の逆変換		
	サンプル1	サンプル2
サンプル数	120	120
幾何平均	0.5556	2.3399
平均値に対する95%CI	0.4032 から 0.7655	1.6664 から 3.2854
対数分散	0.5931	0.6650
等分散に関するF検定	P = 0.534	
t検定(等分散を仮定)		
対数変換スケールにおける差		
差	0.6245	
標準誤差	0.1024	
差の95%CI	0.4227 から 0.8262	
検定統計量t	6.099	
自由度(DF)	238	
両側確率	P < 0.0001	
逆変換の結果		
幾何平均比率	4.2117	
比の95%CI	2.6469 から 6.7015	

【図 18 A】

【表11A】

サンプル1	非 変形性関節症 90 パーセンタイル 1	
変数	非変形性関節症90パーセンタイル 1	
サンプル2	変形性関節症 90 パーセンタイル 1	
変数	変形性関節症90パーセンタイル 1	
	サンプル1	サンプル2
サンプル数	120	120
最低値	0.1000	0.1000
最高値	42.0000	46.0000
中央値	1.5000	7.0000
中央値に対する95%CI	1.0000から2.0000	4.7860から10.0000
四分位数範囲	0.1000から5.0000	2.0000から17.0000
マン・ホイットニー検定(独立サンプル)		
第1群の平均順位	96.4417	
第2群の平均順位	144.5583	
マン・ホイットニーU検定	4313.00	
検定統計量Z(同順位補正)	5.415	
両側確率	P < 0.0001	

【図 18 B】

【表11B】

サンプル1	非 変形性関節症 95 パーセンタイル 1	
変数		
サンプル2	変形性関節症 95 パーセンタイル 1	
変数	変形性関節症95パーセンタイル 1	
	サンプル1	サンプル2
サンプル数	120	120
最低値	0.1000	0.1000
最高値	32.0000	46.0000
中央値	1.0000	4.0000
中央値に対する95%CI	0.1000から1.0000	2.0000から6.0000
四分位数範囲	0.1000から2.0000	1.0000から9.5000
マン・ホイットニー検定(独立サンプル)		
第1群の平均順位	94.9083	
第2群の平均順位	146.0917	
マン・ホイットニーU検定	4129.00	
検定統計量Z(同順位補正)	5.837	
両側確率	P < 0.0001	

【図 19 A】

【表12A】

ROC曲線	
変数	Osteo_試験
分類変数	診断 1_Osteo_0_Non_Osteo_
	診断 (1_Osteo_0_Non-Osteo)
サンプル数	240
陽性群 ^a	120 (50.00%)
陰性群 ^b	120 (50.00%)
^a 診断 1_Osteo_0_Non_Osteo_ = 1	
^b 診断 1_Osteo_0_Non_Osteo_ = 0	
罹患率(%)	不明
ROC曲線下面積(AUC)	
ROC曲線下面積(AUC)	0.700
標準誤差 ^a	0.0336
95%信頼区間 ^b	0.638から0.758
z統計量	5.968
有意水準P(面積=0.5)	<0.0001
^a デロング他、1988年	
^b 二項正確検定	
ヨーデン指標	
ヨーデン指標J	0.3500
95%信頼区間 ^a	0.2233から0.4417
関連する基準	>6
95%信頼区間 ^a	>4から>8
感受性	53.33
特異性	81.67
^a BCa ブートストラップの信頼区間(1000回反復、乱数種:978)	

【図 19B】

【表12B】

ROC曲線	
変数	Osteo_ 試験
分類変数	診断_ 1_Osteo_0_Non_Osteo_
診断(1_Osteo_0_Non_Osteo_)	
サンプル数	240
陽性群 ^a	120 (50.00%)
陰性群 ^b	120 (50.00%)
^a 診断_ 1_Osteo_0_Non_Osteo_ = 1	
^b 診断_ 1_Osteo_0_Non_Osteo_ = 0	
罹患率(%)	不明
ROC曲線下面積(AUC)	
ROC曲線下面積(AUC)	0.713
標準誤差 ^a	0.0325
95%信頼区間 ^b	0.652から0.770
z統計量	6.559
有意水準P(面積=0.5)	<0.0001
^a デロング他、1988年	
^b 二項正確検定	
ヨーデン指標	
ヨーデン指標J	0.3333
95%信頼区間 ^a	0.2118から0.4167
関連する基準	>1
95%信頼区間 ^a	>0から>3
感受性	67.50
特異性	65.83
^a BCa ブートストラップの信頼区間(1000回反復、乱数種:978)	

【図 20A - 1】

【表13A-1】

陽性を決定するためELISAシグナルの90パーセンタイルを用いて、陽性食品数から変形性関節症の状況を予測する場合の能力指標

カットオフ値としての陽性						
性別	食品数	感受性	特異性	陽性 予測値	陰性 予測値	全体 一致率
女性	1	0.88	0.26	0.53	0.69	0.56
	2	0.83	0.46	0.59	0.74	0.64
	3	0.77	0.55	0.62	0.71	0.65
	4	0.73	0.63	0.65	0.70	0.67
	5	0.66	0.71	0.68	0.69	0.68
	6	0.63	0.76	0.72	0.69	0.70
	7	0.60	0.80	0.74	0.68	0.70
	8	0.56	0.81	0.74	0.66	0.69
	9	0.52	0.83	0.74	0.65	0.68
	10	0.49	0.84	0.75	0.64	0.67
	11	0.47	0.85	0.75	0.63	0.67
	12	0.45	0.86	0.75	0.62	0.66
	13	0.43	0.87	0.75	0.61	0.65
	14	0.39	0.88	0.75	0.61	0.64
	15	0.36	0.89	0.75	0.60	0.63
	16	0.33	0.90	0.75	0.59	0.62
	17	0.30	0.91	0.75	0.58	0.61
	18	0.27	0.91	0.75	0.57	0.60
	19	0.25	0.92	0.75	0.57	0.60
	20	0.23	0.93	0.75	0.56	0.59
	21	0.21	0.93	0.75	0.56	0.58
	22	0.20	0.94	0.76	0.55	0.58
	23	0.19	0.95	0.77	0.55	0.58
	24	0.18	0.95	0.78	0.55	0.58
	25	0.18	0.96	0.79	0.55	0.57
	26	0.17	0.96	0.80	0.55	0.57
	27	0.17	0.96	0.80	0.55	0.57
	28	0.16	0.96	0.80	0.55	0.57
	29	0.15	0.96	0.80	0.54	0.57
	30	0.14	0.96	0.80	0.54	0.56

【図 20A - 2】

【表13A-2】

カットオフ値としての陽性						
性別	食品数	感受性	特異性	陽性 予測値	陰性 予測値	全体 一致率
	31	0.12	0.97	0.80	0.54	0.56
	32	0.11	0.97	0.78	0.53	0.55
	33	0.09	0.98	0.75	0.53	0.55
	34	0.08	0.98	0.75	0.53	0.54
	35	0.07	0.98	0.75	0.52	0.54
	36	0.05	0.98	0.75	0.52	0.53
	37	0.04	0.98	0.67	0.52	0.52
	38	0.02	0.98	0.50	0.51	0.52
	39	0.02	0.98	0.50	0.51	0.51
	40	0.02	0.98	0.50	0.51	0.51
	41	0.02	0.98	0.50	0.51	0.51
	42	0.02	0.98	0.50	0.51	0.51
	43	0.02	1.00	1.00	0.51	0.51
	44	0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
	45	0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
	46	0.02	1.00	1.00	0.51	0.52

【図 20B - 1】

【表13B-1】

カットオフ値としての陽性						
性別	食品数	感受性	特異性	陽性 予測値	陰性 予測値	全体 一致率
男性	1	0.82	0.32	0.57	0.60	0.58
	2	0.73	0.43	0.59	0.59	0.59
	3	0.63	0.55	0.60	0.56	0.58
	4	0.57	0.62	0.63	0.57	0.60
	5	0.52	0.67	0.64	0.56	0.59
	6	0.48	0.70	0.64	0.55	0.59
	7	0.46	0.71	0.65	0.55	0.58
	8	0.44	0.73	0.64	0.54	0.58
	9	0.41	0.74	0.64	0.53	0.57
	10	0.38	0.76	0.64	0.53	0.56
	11	0.35	0.78	0.64	0.52	0.55
	12	0.30	0.79	0.62	0.51	0.53
	13	0.27	0.81	0.62	0.50	0.53
	14	0.26	0.82	0.63	0.50	0.53
	15	0.25	0.83	0.63	0.50	0.53
	16	0.24	0.85	0.64	0.50	0.53
	17	0.23	0.86	0.67	0.50	0.53
	18	0.21	0.88	0.67	0.50	0.53
	19	0.19	0.89	0.67	0.50	0.52
	20	0.17	0.90	0.67	0.50	0.52
	21	0.16	0.91	0.67	0.50	0.52
	22	0.15	0.94	0.70	0.50	0.52
	23	0.14	0.95	0.71	0.50	0.52
	24	0.12	0.95	0.75	0.50	0.52
	25	0.11	0.96	0.75	0.50	0.51
	26	0.09	0.96	0.80	0.49	0.51
	27	0.08	1.00	1.00	0.49	0.51
	28	0.08	1.00	1.00	0.49	0.50
	29	0.07	1.00	1.00	0.49	0.50
	30	0.05	1.00	1.00	0.49	0.50
	31	0.04	1.00	1.00	0.49	0.50
	32	0.04	1.00	1.00	0.49	0.50
	33	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49

【図 2 0 B - 2】

【表13B-2】

性別	食品数	感受性	特異性	陽性 予測値	陰性 予測値	全体 一致率
34		0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
35		0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
36		0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
37		0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
38		0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
39		0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
40		0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
41		0.00	1.00	1.00	0.48	0.48
42		0.00	1.00	1.00	0.48	0.48
43		0.00	1.00	1.00	0.48	0.48
44		0.00	1.00	1.00	0.48	0.48
45		0.00	1.00	1.00	0.48	0.48
46		0.00	1.00	1.00	0.48	0.48

【図 2 1 A - 1】

【表14A-1】

陽性を決定するためELISAシグナルの95パーセンタイルを用いて、陽性食品数から変形性関節症の状況を予測する場合の能力指標

性別	食品数	感受性	特異性	陽性 予測値	陰性 予測値	全体 一致率
女性	1	0.83	0.43	0.58	0.72	0.62
	2	0.73	0.63	0.65	0.71	0.68
	3	0.65	0.73	0.69	0.68	0.68
	4	0.59	0.80	0.73	0.67	0.69
	5	0.53	0.85	0.76	0.66	0.69
	6	0.48	0.87	0.78	0.64	0.68
	7	0.43	0.88	0.77	0.62	0.66
	8	0.38	0.89	0.77	0.60	0.64
	9	0.33	0.90	0.76	0.59	0.63
	10	0.31	0.91	0.76	0.58	0.62
	11	0.28	0.92	0.77	0.58	0.61
	12	0.25	0.93	0.77	0.57	0.60
	13	0.24	0.94	0.78	0.56	0.60
	14	0.21	0.95	0.79	0.56	0.59
	15	0.19	0.95	0.79	0.55	0.58
	16	0.18	0.96	0.80	0.55	0.58
	17	0.16	0.96	0.80	0.55	0.57
	18	0.15	0.96	0.80	0.54	0.57
	19	0.15	0.96	0.80	0.54	0.57
	20	0.13	0.97	0.82	0.54	0.56
	21	0.13	0.98	0.82	0.54	0.56
	22	0.12	0.98	0.82	0.54	0.56
	23	0.11	0.98	0.80	0.54	0.55
	24	0.09	0.98	0.80	0.53	0.55
	25	0.08	0.98	0.80	0.53	0.54
	26	0.07	0.98	0.75	0.53	0.54
	27	0.06	0.98	0.75	0.52	0.53
	28	0.05	0.98	0.75	0.52	0.53

【図 2 1 A - 2】

【表14A-2】

性別	食品数	感受性	特異性	陽性 予測値	陰性 予測値	全体 一致率
29		0.04	0.98	0.75	0.52	0.53
30		0.04	0.98	0.67	0.52	0.52
31		0.04	0.98	0.67	0.52	0.52
32		0.03	0.98	0.67	0.52	0.52
33		0.02	0.98	0.67	0.51	0.52
34		0.02	1.00	0.67	0.51	0.52
35		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
36		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
37		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
38		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
39		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
40		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
41		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
42		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
43		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
44		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
45		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52
46		0.02	1.00	1.00	0.51	0.52

【図 2 1 B - 1】

【表14B-1】

性別	食品数	感受性	特異性	陽性 予測値	陰性 予測値	全体 一致率
男性	1	0.75	0.40	0.58	0.59	0.58
	2	0.63	0.55	0.61	0.57	0.59
	3	0.54	0.66	0.64	0.57	0.60
	4	0.48	0.73	0.67	0.56	0.60
	5	0.42	0.76	0.67	0.54	0.58
	6	0.40	0.77	0.67	0.53	0.58
	7	0.38	0.80	0.67	0.53	0.57
	8	0.33	0.82	0.67	0.53	0.57
	9	0.30	0.85	0.69	0.52	0.56
	10	0.26	0.86	0.69	0.51	0.55
	11	0.23	0.88	0.67	0.50	0.54
	12	0.21	0.90	0.70	0.50	0.53
	13	0.19	0.91	0.71	0.50	0.53
	14	0.17	0.92	0.75	0.50	0.53
	15	0.15	0.95	0.75	0.50	0.53
	16	0.14	0.95	0.78	0.50	0.52
	17	0.12	0.96	0.80	0.50	0.52
	18	0.09	1.00	0.88	0.49	0.51
	19	0.08	1.00	1.00	0.49	0.51
	20	0.08	1.00	1.00	0.49	0.51
	21	0.05	1.00	1.00	0.49	0.50
	22	0.05	1.00	1.00	0.49	0.50
	23	0.04	1.00	1.00	0.49	0.50
	24	0.04	1.00	1.00	0.49	0.50
	25	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
	26	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
	27	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
	28	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
	29	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
	30	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
	31	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
	32	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49
	33	0.04	1.00	1.00	0.48	0.49

【図 2 1 B - 2】

【表14B-2】

性別	カットオフ値 としての 陽性		陽性 予測値	陰性 予測値	全体 一致率
	食品数	感受性			
34		0.04	1.00	0.48	0.49
35		0.04	1.00	0.48	0.49
36		0.04	1.00	0.48	0.49
37		0.00	1.00	0.48	0.49
38		0.00	1.00	0.48	0.48
39		0.00	1.00	0.48	0.48
40		0.00	1.00	0.48	0.48
41		0.00	1.00	0.48	0.48
42		0.00	1.00	0.48	0.48
43		0.00	1.00	0.48	0.48
44		0.00	1.00	0.48	0.48
45		0.00	1.00	0.48	0.48
46		0.00	1.00	0.48	0.48

【手続補正書】

【提出日】令和1年9月10日(2019.9.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品感受性を試験するための試験パネルであって、

個別にアドレス可能な別々の固体担体に固定された複数の異なる変形関節症誘発食品調製物から実質的になり、

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.07以下の未調整p値を有する、または、0.10以下の偽発見率(FDR)多重性調整p値を有する、試験パネル。

【請求項 2】

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.05以下の未調整p値を有する、または、0.08以下のFDR多重性調整p値を有する、任意に、前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.025以下の未調整p値を有する、または、0.07以下のFDR多重性調整p値を有する、請求項1に記載の試験パネル。

【請求項 3】

FDR多重性調整p値が、年齢および性別の少なくとも一方に関して調整される請求項1に記載の試験パネル。

【請求項 4】

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物の少なくとも50%が、単一の性に関して調整された場合に、0.07以下の平均未調整p値を有する、または、0.10以下の平均FDR多重性調整p値を有する、請求項1に記載の試験パネル。

【請求項5】

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物の少なくとも70%が、単一の性に関して調整された場合に、0.07以下の平均未調整p値を有する、または、0.10以下の平均FDR多重性調整p値を有する、請求項1に記載の試験パネル。

【請求項6】

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、粗製の水性抽出物、または、処理された水性抽出物である請求項1に記載の試験パネル。

【請求項7】

前記固体担体が、マイクロウェルプレートのウェル、マイクロ流体装置、計量棒、膜結合アレイ、ビーズ、電気センサー、化学センサー、マイクロチップ、および、吸着フィルムからなる群から選択される請求項1に記載の試験パネル。

【請求項8】

変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者において食品感受性を試験するための方法であって、

複数の異なる変形関節症誘発食品調製物を含む試験パネルを変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者の体液と接触させるステップであって、前記接触させるステップが、前記体液からの免疫グロブリンを前記異なる変形関節症誘発食品調製物の少なくとも一つと結合可能にする条件下で実施されるステップと、

前記異なる変形関節症誘発食品調製物の少なくとも一つと結合した前記免疫グロブリンを測定してシグナルを取得するステップと、および、

前記シグナルを用いてレポートを更新または作成するステップと、から実質的になり、前記方法は、任意に、前記シグナルを、前記食品調製物に関して性別層別化した基準値と、性別認識を用いて比較し結果を得るステップを含む、方法。

【請求項9】

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.07以下の未調整p値を有する、または、0.10以下のFDR多重性調整p値を有する、請求項8に記載の方法。

【請求項10】

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.05以下の未調整p値を有する、または、0.08以下のFDR多重性調整p値を有する、任意に、前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.025以下の未調整p値を有する、または、0.07以下のFDR多重性調整p値を有する、請求項8に記載の方法。

【請求項11】

前記異なる変形関節症誘発食品調製物のそれぞれが、固体の表面上にアドレス可能な様式で固定され、任意に、前記異なる変形関節症誘発食品調製物の少なくとも一つに結合した前記免疫グロブリンの測定が免疫測定試験によって実施され、任意に、前記接触させるステップが、複数の異なる変形関節症誘発食品調製物を含む多重アッセイで実施される、請求項8に記載の方法。

【請求項12】

変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者における食品感受性に関する試験パネルを作成するための方法であって、

複数の異なる変形関節症誘発食品調製物に関する試験結果を得るステップであって、前記試験結果は、前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物を、変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者から得た体液と、変形性関節症と診断されずまたは疑われてもいない対照群から得た体液とに接触させることを含む処理から導き出される、ステップと、

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物に関する前記試験結果を性別ごとに層別化するステップと、

所定のパーセンタイル順位で、患者群の男性および患者群の女性に関する異なるカットオフ値を、前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物に割り当てるステップと、

それぞれ、0.07以下の未調整p値を有する、または、0.10以下の偽発見率(FDR)多重性調整p値を有する複数の異なる変形関節症誘発食品調製物を選択するステップと、

変形性関節症と診断されたまたは疑われた患者における食品感受性に関して選択された変形関節症誘発食品調製物を含む試験パネルを作成するステップと、を含む方法。

【請求項13】

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.07以下の未調整p値を有する、または、0.10以下のFDR多重性調整p値を有する、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.05以下の未調整p値を有する、または、0.08以下のFDR多重性調整p値を有する、任意に、前記複数の異なる変形関節症誘発食品調製物が、それぞれ、0.025以下の未調整p値を有する、または、0.07以下のFDR多重性調整p値を有する、請求項12に記載の方法。

【請求項15】

前記所定のパーセンタイル順位が、少なくとも90パーセンタイル順位であり、任意に、患者群の男性および女性における前記カットオフ値が、少なくとも10%(絶対値)の差を有する、任意に、それぞれの前記試験結果をそれぞれの患者の総免疫グロブリンに対して正規化するステップをさらに含む、任意に、それぞれの前記試験結果をそれぞれの患者の食品固有の免疫グロブリンの結果の全体平均に対して正規化するステップをさらに含む、任意に、患者の亜集団を特定するステップをさらに含み、前記食品調製物に対する患者の前記亜集団の感受性が、0.01以下の未調整p値または識別上有効な平均p値によって変形性関節症を明らかに示す、請求項12に記載の方法。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/051178
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER G01N 33/564(2006.01)i, G01N 33/536(2006.01)i, G01N 33/543(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G01N 33/564; C12Q 1/02; G01N 33/53; C12M 3/00; G01N 33/536; G01N 33/543		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & keywords: food intolerance, p-value, FDR (false discovery rate), gender-stratified reference value, osteoarthritis		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZENG, QIANG et al., 'Variable food-specific IgG antibody levels in healthy and symptomatic chinese adults', PLOS ONE, January 2013, Vol.8, Issue 1, Article No. e53612, pp.1-9 See abstract; p.2, left column, paragraphs 3 and 4; figures 2 and 3.	1-10, 12, 14, 16, 18 , 20, 22, 24, 26-30, 32 , 34, 36, 38, 40, 42, 44 , 46-54, 56, 58, 60, 62 , 64, 66, 68, 70, 72 , 74-83, 85, 87, 89, 91 , 93, 95, 97
A	US 2010-0227340 A1 (ROZENSHTEYN, ARKADY et al.) 9 September 2010 See abstract; claims 1-11.	1-10, 12, 14, 16, 18 , 20, 22, 24, 26-30, 32 , 34, 36, 38, 40, 42, 44 , 46-54, 56, 58, 60, 62 , 64, 66, 68, 70, 72 , 74-83, 85, 87, 89, 91 , 93, 95, 97
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 December 2016 (28.12.2016)		Date of mailing of the international search report 28 December 2016 (28.12.2016)
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer HEO, Joo Hyung  Telephone No. +82-42-481-8150

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2016/051178

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.: See Extra Sheet.
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:

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 any 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.:

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 SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/051178

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SZABO, I. et al., 'Allergenicity of major cow's milk and peanut proteins determined by IgE and IgG immunoblotting', Allergy, 2000, Vol.55, pp.42-49 See the whole document.	1-10,12,14,16,18 ,20,22,24,26-30,32 ,34,36,38,40,42,44 ,46-54,56,58,60,62 ,64,66,68,70,72 ,74-83,85,87,89,91 ,93,95,97
A	US 2007-0122840 A1 (COUSINS, PETER DAVID GEORGE) 31 May 2007 See abstract; examples 1-3.	1-10,12,14,16,18 ,20,22,24,26-30,32 ,34,36,38,40,42,44 ,46-54,56,58,60,62 ,64,66,68,70,72 ,74-83,85,87,89,91 ,93,95,97
A	KLETER, GIJS A. et al., 'Screening of transgenic proteins expressed in transgenic food crops for the presence of short amino acid sequences identical to potential, IgE-binding linear epitopes of allergens', BMC Structural Biology, 12 December 2002, Vol.2, Article No.8, pp.1-11 See the whole document.	1-10,12,14,16,18 ,20,22,24,26-30,32 ,34,36,38,40,42,44 ,46-54,56,58,60,62 ,64,66,68,70,72 ,74-83,85,87,89,91 ,93,95,97

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2016/051178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010-0227340 A1	09/09/2010	WO 2009-035529 A1	19/03/2009
US 2007-0122840 A1	31/05/2007	AU 2004-236863 A1	18/11/2004
		CA 2524579 A1	18/11/2004
		EP 1623233 A1	08/02/2006
		WO 2004-099785 A1	18/11/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2016/051178

(Continuation of Box No. II)

3. Claims Nos.: 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 45, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98

フロントページの続き

(81)指定国・地域 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, KW, 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

(72)発明者 イラニ・コーヘン, ザッカリー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 6 1 4 アーヴァイン フォン・カーマン・アベニュー
1 7 5 7 1

(72)発明者 レーダーマン, エリザベス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 6 1 4 アーヴァイン フォン・カーマン・アベニュー
1 7 5 7 1

专利名称(译)	骨关节炎药敏试验的组成，装置和方法		
公开(公告)号	JP2019533132A	公开(公告)日	2019-11-14
申请号	JP2018512982	申请日	2016-09-10
[标]发明人	イラニコーヘンザッカリー レーダーマンエリザベス		
发明人	イラニ-コーヘン,ザッカリー レーダーマン,エリザベス		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/6854 G01N2800/02 G01N2800/105 G01N2800/24 G01N33/543 G01N2800/7095 G16B40/00		
FI分类号	G01N33/53.Z G01N33/53.N		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于调查与骨关节炎相关的食物敏感性的预期测试试剂盒和方法是基于合理选择具有既定有效且有区别的有效p值的食物制备物的。 在一些实施方案中，试剂盒具有当以 ≤ 0.07 的未经调整的p值确定时判别有效的平均p值，或以经FDR多重性调整的p值确定时判别值为 ≤ 0.10 的判别力。 它包含最少数量的具有有效平均p值的食物。 在另一个预期的方面，用于确定食物敏感性的组合物和方法也按性别分层，以进一步提高预测价值。

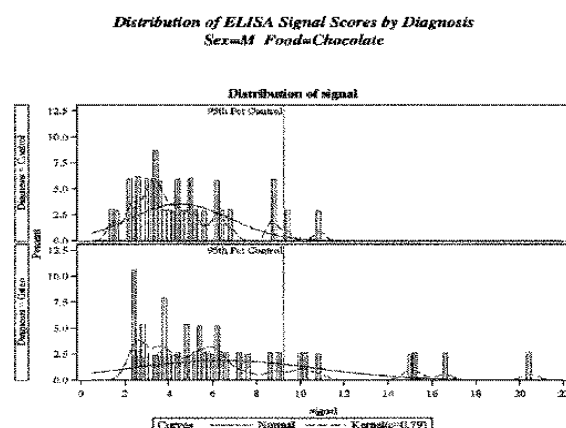


Figure 1A