

(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2019-529867

(P2019-529867A)

(43) 公表日 令和1年10月17日 (2019. 10. 17)

(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 N	2 GO 4 5
GO 1 N 33/02 (2006. 01)	GO 1 N 33/02	
GO 1 N 33/50 (2006. 01)	GO 1 N 33/50 Z	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 87 頁)

(21) 出願番号 特願2018-565278 (P2018-565278)
 (86) (22) 出願日 平成29年6月13日 (2017. 6. 13)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年2月13日 (2019. 2. 13)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/037267
 (87) 国際公開番号 W02017/218546
 (87) 国際公開日 平成29年12月21日 (2017. 12. 21)
 (31) 優先権主張番号 62/349, 196
 (32) 優先日 平成28年6月13日 (2016. 6. 13)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(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】 胃食道逆流性疾患感受性試験の組成物、デバイスおよび方法

(57) 【要約】

食物過敏性のための意図される検査キットおよび検査方法は、確立された判別 p 値による食物調製物の、理論的根拠に基づいた選択に基づいている。特に好ましいキットには、最小数の食物調製物を有するキットであって、前記最小数の食物調製物が 0.07 以下の平均判別 p 値をそれらの未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有するキットが含まれる。さらに意図される局面において、食物過敏性についての組成物および方法はまた、予測値をさらに高めるために性別によって階層化される。

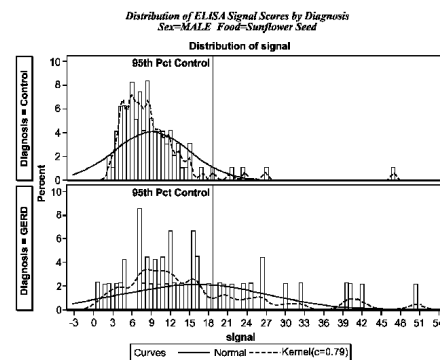


Figure 1A

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者において食物不耐性を試験するための検査キットであって、

それぞれの食物調製物が個々にアドレス指定可能な固相担体に独立して結合させられる、1つまたは複数の異なる食物調製物、を含み、

それぞれの異なる食物調製物が、未処理 p 値によって判定される場合には 0.07 以下の平均判別 p 値、または、FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には 0.10 以下の平均判別 p 値を有し、前記平均判別 p 値が、胃食道逆流性疾患と診断される、または胃食道逆流性疾患が疑われる第一の患者試験コホートのアッセイ値を、胃食道逆流性疾患と診断されない、または胃食道逆流性疾患が疑われない第二の患者試験コホートのアッセイ値と比較することを含むプロセスによって決定される、検査キット。

10

【請求項 2】

前記複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 20 から選択される少なくとも 2 種の食物調製物を含む、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 3】

前記複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 20 から選択される少なくとも 4 種の食物調製物を含む、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 4】

前記複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 20 から選択される少なくとも 8 種の食物調製物を含む、請求項 1 に記載の検査キット。

20

【請求項 5】

前記複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 20 から選択される少なくとも 12 種の食物調製物を含む、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 6】

前記異なる複数の食物調製物が 0.05 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.08 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 7】

前記異なる複数の食物調製物が 0.05 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.08 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の検査キット。

30

【請求項 8】

前記異なる複数の食物調製物が 0.025 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.07 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 9】

前記異なる複数の食物調製物が 0.025 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.07 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の検査キット。

40

【請求項 10】

前記 FDR 多重度調整 p 値が年齢および性別のうちの少なくとも 1 つについて調整される、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 11】

前記 FDR 多重度調整 p 値が年齢および性別のうちの少なくとも 1 つについて調整される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の検査キット。

【請求項 12】

前記 FDR 多重度調整 p 値が年齢および性別について調整される、請求項 1 に記載の検査キット。

50

【請求項 13】

前記 FDR 多重度調整 p 値が年齢および性別について調整される、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の検査キット。

【請求項 14】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物の少なくとも 50 % が 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 15】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物の少なくとも 50 % が 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の検査キット。

10

【請求項 16】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物の少なくとも 70 % が 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 17】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物の少なくとも 70 % が 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の検査キット。

20

【請求項 18】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物のすべてが 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 19】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物のすべてが 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の検査キット。

30

【請求項 20】

前記異なる複数の食物調製物が、ろ過された粗製水性抽出物である、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 21】

前記異なる複数の食物調製物が、ろ過された粗製水性抽出物である、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の検査キット。

【請求項 22】

前記異なる複数の食物調製物が、処理された水性抽出物である、請求項 1 に記載の検査キット。

40

【請求項 23】

前記異なる複数の食物調製物が、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検査キット。

【請求項 24】

前記固相担体が、マルチウエルプレートのウエル、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性フィルムである、請求項 1 に記載の検査キット。

【請求項 25】

前記固相担体が、マルチウエルプレートのウエル、ビーズ、電気センサー、化学センサ

50

一、マイクロチップまたは吸着性フィルムである、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の検査キット。

【請求項 2 6】

胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者において食物不耐性を試験する方法であって、

食物調製物を、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者の体液と接触させる工程であって、ここで、前記体液には、性別特定が伴い、

前記接触させる工程が、前記体液からの I g G が前記食物調製物の少なくとも 1 つの成分に結合することを可能にする条件のもとで行われる、工程、

前記食物調製物の前記少なくとも 1 つの成分に結合した I g G を測定して、シグナルを得る工程、

前記シグナルを、前記性別特定を使用して前記食物調製物についての性別階層化参照値と比較して、結果を得る工程、および、

前記結果を使用して報告書を更新する、または作成する工程、を含む方法。

【請求項 2 7】

前記患者の前記体液が、全血、血漿、血清、唾液または便懸濁物である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

食物調製物を接触させる前記工程が、異なる複数の食物調製物を用いて行われる、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

食物調製物を接触させる前記工程が、異なる複数の食物調製物を用いて行われる、請求項 2 6 または請求項 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記異なる複数の食物調製物が表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記異なる複数の食物調製物が表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される、請求項 2 8 または請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 1 0 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 1 0 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 2 8 または 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 5 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 0 8 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 5 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 0 8 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 2 8 または 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 2 5 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 7】

10

20

30

40

50

前記異なる複数の食物調製物が 0.025 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.07 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 28 または 29 に記載の方法。

【請求項 38】

前記異なる複数の食物調製物のすべてが、0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 39】

前記異なる複数の食物調製物のすべてが、0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 28 または 29 に記載の方法。

10

【請求項 40】

前記食物調製物が、固相表面に、必要な場合にはアドレス指定可能な様式で固定化される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 41】

前記食物調製物が、固相表面に、必要な場合にはアドレス指定可能な様式で固定化される、請求項 26 ~ 39 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

前記食物調製物の前記少なくとも 1 つの成分に結合した IgG を測定する前記工程が免疫アッセイ検査によって行われる、請求項 26 に記載の方法。

20

【請求項 43】

前記食物調製物の前記少なくとも 1 つの成分に結合した IgG を測定する前記工程が免疫アッセイ検査によって行われる、請求項 26 ~ 41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

前記食物調製物についての前記性別階層化参照値が少なくとも 90 パーセンタイル値である、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 45】

前記食物調製物についての前記性別階層化参照値が少なくとも 90 パーセンタイル値である、請求項 26 ~ 43 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者において食物不耐性についての検査を作成する方法であって、

30

異なる複数の食物調製物についての検査結果を得る工程であって、ここで、前記検査結果は、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者の体液と、胃食道逆流性疾患と診断されないコントロール群または胃食道逆流性疾患が疑われないコントロール群の体液とに基づいている、工程、

前記検査結果を、前記異なる食物調製物のそれぞれについて性別によって階層化する工程、および

所定のパーセンタイル順位について、前記異なる食物調製物のそれぞれについての男性患者および女性患者のための異なるカットオフ値を割り当てる工程、を含む方法。

40

【請求項 47】

前記検査結果が ELISA 結果である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記異なる複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 20 から選択される少なくとも 2 種の食物調製物を含む、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 49】

前記異なる複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 20 から選択される少なくとも 2 種の食物調製物を含む、請求項 46 または 47 に記載の方法。

50

【請求項 5 0】

前記異なる複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される群から選択される少なくとも 6 種の食物調製物を含む、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記異なる複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される少なくとも 6 種の食物調製物を含む、請求項 4 6 または 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記異なる複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される食物調製物を含む、請求項 4 6 に記載の方法。

10

【請求項 5 3】

前記異なる複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される食物調製物を含む、請求項 4 6 または 4 7 に記載の方法。

【請求項 5 4】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 1 0 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 1 0 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 4 6 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 5 6】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 5 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 0 8 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 5 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 0 8 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 4 6 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 5 8】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 2 5 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 2 5 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 4 6 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記患者の前記体液が、全血、血漿、血清、唾液または便懸濁物である、請求項 4 6 に記載の方法。

40

【請求項 6 1】

前記患者の前記体液が、全血、血漿、血清、唾液または便懸濁物である、請求項 4 6 ~ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記所定のパーセンタイル順位が少なくとも 9 0 パーセンタイル順位である、請求項 4 6 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記所定のパーセンタイル順位が少なくとも 9 0 パーセンタイル順位である、請求項 4 6 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 6 4】

男性患者および女性患者のための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 4 6 に記載の方法。

【請求項 6 5】

男性患者および女性患者のための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 4 6 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記結果を前記患者の総 I g G に対して正規化する工程をさらに含む、請求項 2 6 または 4 6 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記結果を前記患者の総 I g G に対して正規化する工程をさらに含む、請求項 2 6 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記結果を前記患者の食物特異的 I g G 結果の全体的平均に対して正規化する工程をさらに含む、請求項 2 6 または 4 6 に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記結果を前記患者の食物特異的 I g G 結果の全体的平均に対して正規化する工程をさらに含む、請求項 2 6 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 0】

患者のサブセットを特定する工程をさらに含み、前記食物調製物に対する患者の感受性の前記サブセットが、未処理 p 値または 0 . 0 1 以下の平均判別 p 値によって胃食道逆流性疾患の根底にある、請求項 2 6 または 4 6 に記載の方法。

【請求項 7 1】

患者のサブセットを特定する工程をさらに含み、前記食物調製物に対する患者の感受性の前記サブセットが、未処理 p 値または 0 . 0 1 以下の平均判別 p 値によって胃食道逆流性疾患の根底にある、請求項 2 6 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記食物調製物の数を決定する工程をさらに含み、前記食物調製物の前記数が、胃食道逆流性疾患を未処理 p 値または 0 . 0 1 以下の平均判別 p 値によって確認するために使用され得る、請求項 2 6 または 4 6 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記食物調製物の数を決定する工程をさらに含み、前記食物調製物の前記数が、胃食道逆流性疾患を未処理 p 値または 0 . 0 1 以下の平均判別 p 値によって確認するために使用され得る、請求項 2 6 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 4】

胃食道逆流性疾患の診断における、個々にアドレス指定可能なそれぞれの固相担体に結合させられた異なる複数の食物調製物の使用であって、前記異なる複数の食物調製物が 0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 1 0 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、使用。

【請求項 7 5】

前記複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される少なくとも 2 種の食物調製物を含む、請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 7 6】

前記複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される少なくとも 4 種の食物調製物を含む、請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 7 7】

前記複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 2 0 から選択される少なくとも 8 種の食物調製物を含む、請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 7 8】

10

20

30

40

50

前記複数の食物調製物が、表 1 の食物品目から調製される、または表 2 の食物 1 ~ 食物 20 から選択される少なくとも 12 種の食物調製物を含む、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 79】

前記異なる複数の食物調製物が 0.05 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.08 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 80】

前記異なる複数の食物調製物が 0.05 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.08 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 74 ~ 78 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 81】

前記異なる複数の食物調製物が 0.025 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.07 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 82】

前記異なる複数の食物調製物が 0.025 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.07 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 74 ~ 78 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 83】

FDR 多重度調整 p 値が、年齢および性別のうちの少なくとも 1 つについて調整される、請求項 74 に記載の使用。

20

【請求項 84】

FDR 多重度調整 p 値が、年齢および性別のうちの少なくとも 1 つについて調整される、請求項 74 ~ 82 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 85】

FDR 多重度調整 p 値が、年齢および性別について調整される、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 86】

FDR 多重度調整 p 値が、年齢および性別について調整される、請求項 74 ~ 82 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 87】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物の少なくとも 50% が 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 88】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物の少なくとも 50% が 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 74 ~ 86 のいずれか一項に記載の使用。

40

【請求項 89】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物の少なくとも 70% が 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 74 に記載の使用。

【請求項 90】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物の少なくとも 70% が 0.07 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0.10 以下の平均判別 p 値を FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 74 ~ 86 のいずれか一項に記載の使用。

50

【請求項 9 1】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物のすべてが 0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 1 0 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 9 2】

一方だけの性について調整されたとき、前記異なる複数の食物調製物のすべてが 0 . 0 7 以下の平均判別 p 値を未処理 p 値によって判定される場合には有する、または、0 . 1 0 以下の平均判別 p 値を F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には有する、請求項 7 4 ~ 8 6 のいずれか一項に記載の使用。

10

【請求項 9 3】

前記異なる複数の食物調製物が、ろ過された粗製水性抽出物である、請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 9 4】

前記異なる複数の食物調製物が、ろ過された粗製水性抽出物である、請求項 7 4 ~ 9 2 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 5】

前記異なる複数の食物調製物が、処理された水性抽出物である、請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 9 6】

前記異なる複数の食物調製物が、処理された水性抽出物である、請求項 7 4 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項 9 7】

前記固相担体が、マルチウエルプレートのウエル、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性フィルムである、請求項 7 4 に記載の使用。

【請求項 9 8】

前記固相担体が、マルチウエルプレートのウエル、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性フィルムである、請求項 7 4 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 9 9】

前記平均判別 p 値が、胃食道逆流性疾患の頭痛と診断される、または胃食道逆流性疾患の頭痛が疑われる第一の患者試験コホートのアッセイ値を、胃食道逆流性疾患の頭痛と診断されない、または胃食道逆流性疾患の頭痛が疑われない第二の患者試験コホートのアッセイ値と比較することを含むプロセスによって決定される、請求項 7 4 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の使用。

30

【請求項 1 0 0】

前記検査結果が、それぞれの異なる食物調製物をそれぞれの患者の前記体液と別個に接触させることを含むプロセスに由来する E L I S A 結果である、請求項 4 6 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】**【0 0 0 1】**

本出願は、米国仮特許出願第 6 2 / 3 4 9 1 9 6 号 (2 0 1 6 年 6 月 1 3 日出願、これはその全体が参照によって本明細書中に組み込まれる) の優先権を主張する。

【0 0 0 2】

本発明の分野は食物不耐性についての感受性試験であり、とりわけ、本発明の分野は、選択された食品品目を、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患の疑いがある患者のために誘因食物として試験すること、および、可能であれば除外することに関する。

【背景技術】

50

【 0 0 0 3 】

背景の説明には、本発明を理解することにおいて有用であり得る情報が含まれる。この情報は、本明細書中に提供される情報のいずれかが先行技術であること、または、現時点で特許請求されている発明に関連していることを、あるいは、具体的または暗黙的に参照されるどのような刊行物も先行技術であることを認めるものではない。

【 0 0 0 4 】

食物過敏性は、とりわけ食物過敏性が胃食道逆流性疾患（これはGERDとしてもまた知られており、一種の慢性全身性障害である）に関連するような場合には、胃酸過多（これは通常、胸骨の後ろ側から始まり、上行して首および咽頭に至る焼けるような胸痛のように感じる）を伴って現れることが多く、胃食道逆流性疾患の根本的原因が医療界では十分に理解されていない。最も典型的には、胃食道逆流性疾患は、患者の症状に関する質問表、患者の食道における酸の量をモニターするための試験、および患者の上部消化系のX線写真によって診断される。残念ながら、胃食道逆流性疾患の処置は多くの場合、有効といえるものはなく、極めて変わりやすい個々の経過に起因する新たな困難が現れることがある。他の1つまたは複数の食物品目を除外することもまた、その症状の発生および/または重篤度を少なくとも低下させることにおいて有望であることが示されている。しかしながら、胃食道逆流性疾患は多くの場合、症状を誘発する食料品に関して極めて多様であり、誘因食品品目を妥当な程度の確実性で特定することを助けるための標準化された検査は何ら知られておらず、そのため、そのような患者は多くの場合、試行錯誤にゆだねられている。

10

20

【 0 0 0 5 】

誘因食物を特定することを助けるための検査および研究室がいくつか商業的に利用可能であるが、これらの研究室から得られる検査結果の品質が、消費者擁護団体によって報告されるように一般に不良である（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/>））。最も注目すべきことに、これらの検査および研究室に伴う問題として、高い偽陽性率、高い偽陰性率、大きい患者間変動性、および研究室間変動性が挙げられ、そのため、そのような検査はほとんど役に立っていなかった。同様に、確定的でなく、かつ、ばらつきが大きいさらなる検査結果もまたどこか他のところで報告され（非特許文献2（Alternative Medicine Review, Vol. 9, No. 2, 2004: pp. 198 - 207））、著者らは、このことが、食物反応および食物過敏性が多数の異なる機構を介して生じることに起因するのではないかと結論した。例えば、すべての胃食道逆流性疾患の患者が陽性の応答を食物Aに対して示すとは限らず、また、すべての胃食道逆流性疾患の患者が陰性の応答を食物Bに対して示すとは限らない。したがって、胃食道逆流性疾患の患者がたとえ、陽性の応答を食物Aに対して示すとしても、食物Aを当該患者の食事から除いても、当該患者の胃食道逆流性疾患の症状が緩和されない場合がある。言い換えれば、現在利用可能な検査において使用される食物サンプルが、そのような食物サンプルに対する過敏症を胃食道逆流性疾患と関連させるための大きい確率に基づいて適切に選択されているかどうか、十分に明らかにされていない。

30

40

【 0 0 0 6 】

本明細書において特定されるすべての刊行物が、それぞれの個々の刊行物または特許出願が参照によって組み込まれることが具体的かつ個々に示されていたかのような場合と同じ程度に参照によって組み込まれる。組み込まれた参考文献における用語の定義または使用が、本明細書中に提供されるその用語の定義と矛盾する場合または反する場合、本明細書中に提供されるその用語の定義が適用され、当該参考文献におけるその用語の定義は適用されない。

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

【 0 0 0 7 】

50

【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、Vol. 9、No. 2、2004: pp. 198 - 207

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、食物過敏性についての様々な検査がたとえ当該技術分野において知られているとしても、それらのすべてまたはほとんどすべてが1つまたは複数の短所を持っている。したがって、食物過敏性試験の改善された組成物、デバイスおよび方法、とりわけ、誘因食物を、胃食道逆流性疾患と特定される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者のために特定すること、および、可能であれば除外することのための改善された組成物、デバイスおよび方法が依然として求められている。

10

【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の概要

本明細書中に記載される主題は、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者において食物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。本開示の一面が、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者において食物不耐性を試験するための検査キットである。当該検査キットは、個別にアドレス指定可能なそれぞれの固相担体に結合させられた異なる複数の食物調製物を含む。異なる複数の食物調製物は0.07以下の平均判別p値を未処理p値によって判定される場合には有し、または、0.10以下の平均判別p値をFDR多重度調整p値によって判定される場合には有する。いくつかの実施形態において、平均判別p値が、胃食道逆流性疾患と診断される、または胃食道逆流性疾患が疑われる第一の患者試験コホートのアッセイ値を、胃食道逆流性疾患と診断されない、または胃食道逆流性疾患が疑われない第二の患者試験コホートのアッセイ値と比較することを含むプロセスによって決定される。

20

【0010】

本明細書中に記載される実施形態の別の一面には、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者において食物不耐性を試験する方法が含まれる。当該方法は、食物調製物を、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者の体液と接触させる工程を含む。当該体液には性別特定が伴う。ある特定の実施形態において、前記接触させる工程が、前記体液からのIgGが前記食物調製物の少なくとも1つの成分に結合することを可能にする条件のもとで行われる。本方法は、前記食物調製物の前記少なくとも1つの成分に結合したIgGを測定して、シグナルを得て、その後、前記シグナルを、前記性別特定を使用して前記食物調製物についての性別階層化参照値と比較して、結果を得る工程を続ける。その後、本方法はまた、前記結果を使用して報告書を更新する、または作成する工程を含む。

30

40

【0011】

本明細書中に記載される実施形態の別の一面には、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者における食物不耐性についての検査を作成する方法が含まれる。当該方法は、複数の別個の食物調製物についての検査結果を得る工程を含む。検査結果は、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者の体液と、胃食道逆流性疾患と診断されないコントロール群または胃食道逆流性疾患が疑われないコントロール群の体液とに基づいている。本方法はまた、前記検査結果を前記異なる食物調製物のそれぞれについて性別によって階層化する工程を含む。その後、本方法は、所定のパーセンタイル順位について、前記異なる食物調製物のそれぞれについての男性患者および女性患者のための異なるカットオフ値を割り当てる工程を続ける。

50

【 0 0 1 2 】

本明細書中に記載される実施形態のさらに別の一局面には、胃食道逆流性疾患の診断における、個々にアドレス指定可能なそれぞれの固相担体に結合させられた異なる複数の食物調製物の使用が含まれる。異なる複数の食物調製物は、未処理 p 値によって判定される場合には 0 . 0 7 以下のそれらの平均判別 p 値に基づいて、または、F D R 多重度調整 p 値によって判定される場合には 0 . 1 0 以下の平均判別 p 値に基づいて選択される。

【 0 0 1 3 】

本明細書中に記載される実施形態の様々な目的、特徴、局面および利点が、同じ数字が同じ構成要素を表す添付された図面と一緒に、好ましい実施形態の下記の詳細な説明からより明らかになるであろう。

10

【 0 0 1 4 】

表 1 は、食物調製物を調製することができる食品品目のリストを示す。

表 2 は、両側 F D R 多重度調整 p 値に従って順位づけられる食物の統計学的データを示す。

表 3 は、食物および性別による E L I S A スコアの統計学的データを示す。

表 4 は、所定のパーセンタイル順位のための食物のカットオフ値を示す。

図 1 A は、ヒマワリ種子に関して試験した男性の胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの E L I S A シグナルスコアを例示する。

図 1 B は、ヒマワリ種子に関して試験した場合の、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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

20

図 1 C は、女性におけるシグナル分布を、ヒマワリ種子に関して試験した女性コントロール集団から決定される場合の 95 パーセンタイルカットオフと一緒に例示する。

図 1 D は、ヒマワリ種子に関して試験した場合の、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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

図 2 A は、チョコレートに関して試験した男性の胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの E L I S A シグナルスコアを例示する。

図 2 B は、チョコレートに関して試験した場合の、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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

図 2 C は、女性におけるシグナル分布を、チョコレートに関して試験した女性コントロール集団から決定される場合の 95 パーセンタイルカットオフと一緒に例示する。

30

図 2 D は、チョコレートに関して試験した場合の、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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

図 3 A は、タバコに関して試験した男性の胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの E L I S A シグナルスコアを例示する。

図 3 B は、タバコに関して試験した場合の、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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

図 3 C は、女性におけるシグナル分布を、タバコに関して試験した女性コントロール集団から決定される場合の 95 パーセンタイルカットオフと一緒に例示する。

図 3 D は、タバコに関して試験した場合の、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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

40

図 4 A は、麦芽に関して試験した男性の胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの E L I S A シグナルスコアを例示する。

図 4 B は、麦芽に関して試験した場合の、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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

図 4 C は、女性におけるシグナル分布を、麦芽に関して試験した女性コントロール集団から決定される場合の 95 パーセンタイルカットオフと一緒に例示する。

図 4 D は、麦芽に関して試験した場合の、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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

図 5 A は、90 パーセンタイルで誘因食物として特定された食物の数による胃食道逆流性疾患被験者の分布を例示する。

50

図 5 B は、95 パーセンタイルで誘因食物として特定された食物の数による胃食道逆流性疾患被験者の分布を例示する。

表 5 A は、胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの未処理データを 90 パーセンタイルに基づく陽性結果の数とともに示す。

表 5 B は、胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの未処理データを 95 パーセンタイルに基づく陽性結果の数とともに示す。

表 6 A は、表 5 A に示される胃食道逆流性疾患患者集団の未処理データを要約する統計学的データを示す。

表 6 B は、表 5 B に示される胃食道逆流性疾患患者集団の未処理データを要約する統計学的データを示す。

表 7 A は、表 5 A に示されるコントロール集団の未処理データを要約する統計学的データを示す。

表 7 B は、表 5 B に示されるコントロール集団の未処理データを要約する統計学的データを示す。

表 8 A は、対数変換によって変換される表 5 A に示される胃食道逆流性疾患患者集団の未処理データを要約する統計学的データを示す。

表 8 B は、対数変換によって変換される表 5 B に示される胃食道逆流性疾患患者集団の未処理データを要約する統計学的データを示す。

表 9 A は、対数変換によって変換される表 5 A に示されるコントロール集団の未処理データを要約する統計学的データを示す。

表 9 B は、対数変換によって変換される表 5 B に示されるコントロール集団の未処理データを要約する統計学的データを示す。

表 10 A は、陽性食物の幾何平均数を 90 パーセンタイルに基づく胃食道逆流性疾患のサンプルと胃食道逆流性疾患でないサンプルとの間で比較するための独立 T 検定の統計学的データを示す。

表 10 B は、陽性食物の幾何平均数を 95 パーセンタイルに基づく胃食道逆流性疾患のサンプルと胃食道逆流性疾患でないサンプルとの間で比較するための独立 T 検定の統計学的データを示す。

表 11 A は、陽性食物の幾何平均数を 90 パーセンタイルに基づく胃食道逆流性疾患のサンプルと胃食道逆流性疾患でないサンプルとの間で比較するためのマン・ホイットニー検定の統計学的データを示す。

表 11 B は、陽性食物の幾何平均数を 95 パーセンタイルに基づく胃食道逆流性疾患のサンプルと胃食道逆流性疾患でないサンプルとの間で比較するためのマン・ホイットニー検定の統計学的データを示す。

図 6 A は、表 5 A に示されるデータの箱ひげ図を例示する。

図 6 B は、表 5 A に示されるデータの切り込み箱ひげ図を例示する。

図 6 C は、表 5 B に示されるデータの箱ひげ図を例示する。

図 6 D は、表 5 B に示されるデータの切り込み箱ひげ図を例示する。

表 12 A は、表 5 A ~ 表 11 A に示されるデータの受信者動作特性 (ROC) 曲線分析の統計学的データを示す。

表 12 B は、表 5 B ~ 表 11 B に示されるデータの受信者動作特性 (ROC) 曲線分析の統計学的データを示す。

図 7 A は、表 12 A に示される統計学的データに対応する ROC 曲線を例示する。

図 7 B は、表 12 B に示される統計学的データに対応する ROC 曲線を例示する。

表 13 A は、女性患者の中の胃食道逆流性疾患状態を 90 パーセンタイルに基づく陽性食物の数から予測することにおける成績測定基準の統計学的データを示す。

表 13 B は、男性患者の中の胃食道逆流性疾患状態を 90 パーセンタイルに基づく陽性食物の数から予測することにおける成績測定基準の統計学的データを示す。

表 14 A は、女性患者の中の胃食道逆流性疾患状態を 95 パーセンタイルに基づく陽性食物の数から予測することにおける成績測定基準の統計学的データを示す。

10

20

30

40

50

表 1 4 B は、男性患者の中の胃食道逆流性疾患状態を 9 5 パーセンタイルに基づく陽性食物の数から予測することにおける成績測定基準の統計学的データを示す。

【図面の簡単な説明】

【0 0 1 5】

【図 1 A】ヒマワリ種子に関して試験した男性の胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの E L I S A シグナルスコアを例示する。

【図 1 B】ヒマワリ種子に関して試験した場合の、9 0 パーセンタイルおよび 9 5 パーセンタイルを超える男性の胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

【図 1 C】女性におけるシグナル分布を、ヒマワリ種子に関して試験した女性コントロール集団から決定される場合の 9 5 パーセンタイルカットオフと一緒に例示する。

【図 1 D】ヒマワリ種子に関して試験した場合の、9 0 パーセンタイルおよび 9 5 パーセンタイルを超える女性の胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

【図 2 A】チョコレートに関して試験した男性の胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの E L I S A シグナルスコアを例示する。

【図 2 B】チョコレートに関して試験した場合の、9 0 パーセンタイルおよび 9 5 パーセンタイルを超える男性の胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

【図 2 C】女性におけるシグナル分布を、チョコレートに関して試験した女性コントロール集団から決定される場合の 9 5 パーセンタイルカットオフと一緒に例示する。

【図 2 D】チョコレートに関して試験した場合の、9 0 パーセンタイルおよび 9 5 パーセンタイルを超える女性の胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

【図 3 A】タバコに関して試験した男性の胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの E L I S A シグナルスコアを例示する。

【図 3 B】タバコに関して試験した場合の、9 0 パーセンタイルおよび 9 5 パーセンタイルを超える男性の胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

【図 3 C】女性におけるシグナル分布を、タバコに関して試験した女性コントロール集団から決定される場合の 9 5 パーセンタイルカットオフと一緒に例示する。

【図 3 D】タバコに関して試験した場合の、9 0 パーセンタイルおよび 9 5 パーセンタイルを超える女性の胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

【図 4 A】麦芽に関して試験した男性の胃食道逆流性疾患患者およびコントロールの E L I S A シグナルスコアを例示する。

【図 4 B】麦芽に関して試験した場合の、9 0 パーセンタイルおよび 9 5 パーセンタイルを超える男性の胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

【図 4 C】女性におけるシグナル分布を、麦芽に関して試験した女性コントロール集団から決定される場合の 9 5 パーセンタイルカットオフと一緒に例示する。

【図 4 D】麦芽に関して試験した場合の、9 0 パーセンタイルおよび 9 5 パーセンタイルを超える女性の胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を例示する。

【図 5 A】9 0 パーセンタイルで誘因食物として特定された食物の数による胃食道逆流性疾患被験者の分布を例示する。

【図 5 B】9 5 パーセンタイルで誘因食物として特定された食物の数による胃食道逆流性疾患被験者の分布を例示する。

【図 6 A】表 5 A に示されるデータの箱ひげ図を例示する。

【図 6 B】表 5 A に示されるデータの切り込み箱ひげ図を例示する。

【図 6 C】表 5 B に示されるデータの箱ひげ図を例示する。

【図 6 D】表 5 B に示されるデータの切り込み箱ひげ図を例示する。

【図 7 A】表 1 2 A に示される統計学的データに対応する R O C 曲線を例示する。

【図 7 B】表 1 2 B に示される統計学的データに対応する R O C 曲線を例示する。

【発明を実施するための形態】

【0 0 1 6】

発明の詳細な説明

本発明者らは、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる

患者において誘因食物を特定するために食物検査において使用される様々な食物調製物が、胃食道逆流性疾患／胃食道逆流性疾患の症状に関して等しく十分に予測するものおよび／または関連するものでないことを発見した。実際、様々な実験では、広範囲の様々な食品品目の中で、特定の食品品目が胃食道逆流性疾患に関して非常に予測的であり／関連しており、これに対して、他の食品品目は胃食道逆流性疾患との統計学的に有意な関連を何ら有しないことが明らかにされている。

【 0 0 1 7 】

一層より意外なことに、本発明者らは、食品品目の大きい変動性に加えて、検査における応答に関する男女別変動性が、食品品目の胃食道逆流性疾患との関連の決定において実質的な役割を果たすことを発見した。その結果として、本発明者らの発見およびさらなる見込みに基づいて、今回、検査キットおよび検査方法には、胃食道逆流性疾患の兆候および症状を軽減させるために除外することができると考えられる食品品目を選定することにおける実質的により大きい予測力が与えられる。

10

【 0 0 1 8 】

以下の議論では、本発明の主題の例となる多くの実施形態が提供される。それぞれの実施形態が、発明に係る要素のただ1つの組合せを表しているが、本発明の主題は、開示された要素のすべての可能な組合せを含むと見なされる。したがって、1つの実施形態が、要素A、要素Bおよび要素Cを含み、第2の実施形態が要素Bおよび要素Dを含むならば、本発明の主題はまた、A、B、CまたはDの他の残る組合せを、明示的に開示されていない場合でさえ含むと見なされる。

20

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態において、量または範囲を表す数字は、本発明のある特定の実施形態を記載するために、また主張するために使用される場合、場合により用語「約」によって修飾されることが理解されなければならない。したがって、いくつかの実施形態では、記載された説明および添付された請求項において示される数値パラメータは、特定の実施形態によって得られることが求められる所望の性質に依存し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、報告された有効数字の数に照らして、また、通常の丸め技術を適用することによって解釈されなければならない。本発明のいくつかの実施形態の広い範囲を示す数値範囲および数値パラメータは近似値であるにもかかわらず、具体的な実施例において示される数値は、実施可能な限り正確に報告されている。本発明のいくつかの実施形態において示される数値は、それらのそれぞれの試験測定値において見出される標準偏差から必然的に生じるある特定の誤差を含む場合がある。文脈が反対のことを示す場合を除き、本明細書中に示されるすべての範囲が、その端点を含むとして解釈されなければならない。同様に、値の列挙はすべて、文脈が反対のことを示す場合を除き、中間の値を含むと見なされなければならない。

30

【 0 0 2 0 】

本明細書中の記載において、また、下記の請求項を通して使用される場合、“a”、“an”および“the”の意味には、文脈が明らかに別途示す場合を除き、複数の参照物が含まれる。また、本明細書中の記載において使用される場合、“in”の意味には、文脈が明らかに別途示す場合を除き、“in”および“on”が含まれる。

40

【 0 0 2 1 】

本明細書中に記載されるすべての方法は、本明細書中に別途示される場合または文脈によって別途明確に矛盾する場合を除き、どのような順であれ、好適な順で行うことができる。本明細書中のある特定の実施形態に関して提供されるありとあらゆる例、または例示的な術語（例えば、“such as”（例えば、・・・など））の使用は、単に発明をより良く明らかにするために意図されるだけであり、別途主張される発明の範囲に対する限定とはならない。本明細書における術語は、どのような構成要素であれ、本発明の実施に不可欠である主張されていない構成要素を示すとして解釈してはならない。

【 0 0 2 2 】

50

本明細書中に開示される本発明の様々な代替的な構成要素または実施形態のグループ分けは、限定として解釈してはならない。それぞれの群要素が、個々に、あるいは、当該群の他の要素または本明細書に見出される他の要素とのどのような組合せであっても示され、また主張され得る。群の1つまたは複数の要素を便宜上および/または特許性の理由から群に含めることができ、または群から削除することができる。どのような包含または削除でも、そのような包含または削除が行われるとき、明細書はこの場合、当該群を修正されるように、したがって、添付された請求項において使用されるすべてのマーカッシュ群の記載された説明を満たすように含有すると見なされる。

【0023】

したがって、1つの局面において、本発明者らは、食物不耐性を患者において試験するために好適である検査キットまたは検査パネルであって、患者が胃食道逆流性疾患と診断される場合または胃食道逆流性疾患に罹患していることが疑われる場合における検査キットまたは検査パネルを意図する。最も好ましくは、そのような検査キットまたは検査パネルは、（例えば、アレイまたはマイクロウエルプレートの形態での）個別にアドレス指定可能なそれぞれの固相担体に結合される異なる複数の食物調製物（例えば、処理前または処理後の抽出物（好ましくは、必要に応じた共溶媒を用いた水性抽出物）、ただし、抽出物はろ過されてもよく、またはろ過されなくてもよい）を含むであろうし、ただし、この場合、異なる食物調製物は0.07以下の平均判別p値を未処理p値によって判定される場合には有し、または、0.10以下の平均判別p値をFDR多重度調整p値によって判定される場合には有する。

10

20

【0024】

いくつかの実施形態において、成分の量、性質（例えば、濃度など）および反応条件などを表す数字は、本発明のある特定の実施形態を記載するために、また主張するために使用される場合、場合により用語「約」によって修飾されることが理解されなければならない。したがって、いくつかの実施形態では、記載された説明および添付された請求項において示される数値パラメーターは、特定の実施形態によって得られることが求められる所望の性質に依存し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、数値パラメーターは、報告された有効数字の数に照らして、また、通常の丸め技術を適用することによって解釈されなければならない。本発明のいくつかの実施形態の広い範囲を示す数値範囲および数値パラメーターは近似値であるにもかかわらず、具体的な実施例において示される数値は、実施可能な限り正確に報告されている。本発明のいくつかの実施形態において示される数値は、それらのそれぞれの試験測定値において見出される標準偏差から必然的に生じるある特定の誤差を含む場合がある。そのうえ、また、文脈が反対のことを示す場合を除き、本明細書中に示されるすべての範囲は、その端点を含むとして解釈されなければならない。同様に、値の列挙はすべて、文脈が反対のことを示す場合を除き、中間の値を含むと見なされなければならない。

30

【0025】

発明の主題に限定するものではないが、食物調製物は典型的には、胃食道逆流性疾患の様々な徴候もしくは症状を誘引することが一般的に知られている食物または疑われる食物から得られるであろう。特に好適な食物調製物が、下記で概略される実験手順によって特定される場合がある。したがって、食品品目は、本明細書中に記載される品目に限定される必要はなく、しかし、本明細書中に示される方法によって特定することができるすべての品目が意図されることを理解しなければならない。したがって、例示的な食物調製物には、表2の食物1～食物20から調製される少なくとも2種の食物調製物、少なくとも4種の食物調製物、少なくとも8種の食物調製物、または少なくとも12種の食物調製物が含まれる。なおさらに、食物調製物を調製することができる、とりわけ意図される食品品目および食品添加剤が表1に列挙される。

40

【0026】

胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者および健康

50

なコントロール群個体（すなわち、胃食道逆流性疾患と診断されない個体または胃食道逆流性疾患が疑われない個体）から得られる体液を使用して、数多くのさらなる食品品目が特定される場合がある。好ましくは、そのような特定された食品品目は、大きい識別力を有するであろうし、そのようなものとして、未処理 p 値によって判定される場合には 0.15 以下の p 値、より好ましくは 0.10 以下の p 値、最も好ましくは 0.05 以下の p 値、および / または、偽発見率 (False Discovery Rate; FDR) 多重度調整 p 値によって判定される場合には 0.10 以下の p 値、より好ましくは 0.08 以下の p 値、最も好ましくは 0.07 以下の p 値を有する。

【0027】

ある特定の実施形態において、そのような特定された食物調製物は、大きい識別力を有するであろうし、そのようなものとして、未処理 p 値によって判定される場合には 0.15 以下の p 値、0.10 以下の p 値、もしくはそれどころか 0.05 以下の p 値、および / または、偽発見率 (False Discovery Rate; FDR) 多重度調整 p 値によって判定される場合には 0.10 以下の p 値、0.08 以下の p 値、もしくはそれどころか 0.07 以下の p 値を有するであろう。

【0028】

したがって、パネルが多数の食物調製物を有する場合、異なる複数の食物調製物は、未処理 p 値によって判定される場合には 0.05 以下の平均判別 p 値、または、FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には 0.08 以下の平均判別 p 値、あるいは、一層より好ましくは、未処理 p 値によって判定される場合には 0.025 以下の平均判別 p 値、または、FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には 0.07 以下の平均判別 p 値を有することが意図される。さらに好ましい局面では、FDR 多重度調整 p 値が年齢および性別のうちの少なくとも 1 つについて調整される場合があること、最も好ましくは、年齢および性別の両方について調整される場合があることが理解されなければならない。他方で、検査キットまたは検査パネルが単一の性別との使用のために階層化されている場合、検査キットまたは検査パネルにおいて、異なる複数の食物調製物のうちの少なくとも 50%（より典型的には 70% またはすべて）が、一方だけの性別について調整されたときには、未処理 p 値によって判定される場合には 0.07 以下の平均判別 p 値、または、FDR 多重度調整 p 値によって判定される場合には 0.10 以下の平均判別 p 値を有することもまた意図される。さらには、他の階層化（例えば、食事の好み、民族性、居住地、遺伝的素因または家族歴など）もまた意図されることが理解されなければならない。当業者 (PHOSITA) は階層化の適切な選定を容易に評価するであろう。

【0029】

本明細書中における値の様々な範囲の列挙は、当該範囲の範囲内にあるそれぞれの別個の値を個々に示す簡略的方法として役立つことが単に意図されるだけである。本明細書中に別途示される場合を除き、それぞれの個々の値が、その値が本明細書中に個々に列挙されていたかのように本明細書に組み込まれる。本明細書中に記載されるすべての方法は、本明細書中に別途示される場合または文脈によって別途明確に矛盾する場合を除き、どのような順であれ、好適な順で行うことができる。本明細書中のある特定の実施形態に関して提供されるありとあらゆる例、または例示的な術語（例えば、“such as”（例えば、・・・など））の使用は、単に発明をより良く明らかにするために意図されるだけであり、別途主張される発明の範囲に対する限定とはならない。本明細書における術語は、本発明の実施に不可欠である主張されていない構成要素を示すとして解釈してはならない。

【0030】

当然のことながら、検査キットまたは検査パネルの具体的な形式はかなり変化する場合があり、意図される形式には、マイクロウエルプレート、ディップスティック、メンブラン結合アレイなどが含まれることには留意しなければならない。その結果として、食物調製物が結合される固相担体には、マルチウエルプレートのウエル、ビーズ（例えば、色分けビーズまたは磁気ビーズ）、または吸着性フィルム（例えば、ニトロセルロースフィル

ムまたは微孔性／ナノ細孔ポリマーフィルム）、または電気センサー（例えば、プリント銅センサーまたはマイクロチップ）が含まれる場合がある。

【0031】

したがって、本発明者らはまた、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者において食物不耐性を試験する方法を意図する。最も典型的には、そのような方法は、食物調製物を、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者の体液（例えば、全血、血漿、血清、唾液または便懸濁液）と接触させる工程（ただし、前記体液には、性別特定が伴う）を含むであろう。上記のように、接触させる工程は好ましくは、体液からのIgG（またはIgEまたはIgAまたはIgM）が食物調製物の少なくとも1つの成分に結合することを可能にする条件のもとで行われ、その後、食物調製物の前記成分に結合するIgGが定量化／測定されて、シグナルを得る。いくつかの実施形態において、前記シグナルはその後、結果を得るために、性別特定を使用して食物調製物についての性別階層化参照値（例えば、少なくとも90パーセントイル値）に対して比較され、その後、この結果が、報告書（例えば、文書による医学報告書；医師から患者への口頭報告；結果に基づく医師からの文書または口頭による指示）を更新するために、または作成するために使用される。

10

【0032】

ある特定の実施形態において、そのような方法は、ただ1つの食物調製物に限定されるのではなく、多数の異なる食物調製物を用いることになるであろう。上記のように、好適な食物調製物を、下記のような様々な方法を使用して特定することができ、しかしながら、とりわけ好ましい食物調製物には、表2の食物1～食物20および／または表1の品目が含まれる。同様に上記のように、これらの異なる食物調製物の少なくともいくつかまたはすべてが、未処理p値によって判定される場合には0.07以下（または0.05以下または0.025以下）の平均判別p値、および／または、FDR多重度調整p値によって判定される場合には0.10以下（または0.08以下または0.07以下）の平均判別p値を有することが一般に好ましい。

20

【0033】

ある特定の実施形態においては、食物調製物が粗抽出物またはろ過された粗抽出物としてただ1つの食品品目から調製されることが好ましいが、食物調製物が、複数の食品品目の混合物（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、玄米および白米を含む米の混合物、ハチミツ、麦芽および甘蔗糖を含む糖類の混合物）から調製され得ることが意図される。いくつかの実施形態において、食物調製物が、精製された食物抗原または組換え食物抗原から調製され得ることもまた意図される。

30

【0034】

食物調製物は（典型的にはアドレス指定可能な様式で）固相表面に固定化されることが一般に好ましいので、食物調製物の成分に結合したIgGまたは他のタイプの抗体を測定する工程が、ELISA検査によって行われることが意図される。例示的な固相表面には、それぞれの食物調製物が別個のマイクロウエルに隔てられ得るようなマルチウエルプレートにおけるウエルが含まれるが、これに限定されない。ある特定の実施形態において、食物調製物は固相表面に結合または固定化されるであろう。他の実施形態において、食物調製物（1つまたは複数）は、ヒト免疫グロブリン（例えば、IgG）に溶液中で結合することを可能にさせる分子タグに結合されるであろう。

40

【0035】

異なる観点から見ると、本発明者らはまた、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者における食物不耐性についての検査を作成する方法を意図する。当該検査は、胃食道逆流性疾患と既に診断された患者または胃食道逆流性疾患が既に疑われている患者に適用されるので、著者らは、当該方法が診断目的を有することを意図していない。代わりに、当該方法は、既に診断された胃食道逆流性疾患の患者または疑いのある胃食道逆流性疾患の患者の中で誘因食品品目を特定するためのものである。そ

50

のような検査は典型的には、様々な異なる食物調製物についての1つまたは複数の検査結果（例えば、ELISA）を得る工程を含むであろう。ただし、この場合、前記検査結果は、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者の体液（例えば、血液、唾液、便懸濁液）、および、胃食道逆流性疾患と診断されないコントロール群または胃食道逆流性疾患が疑われないコントロール群の体液に基づいている。最も好ましくは、検査結果がその後、異なる食物調製物のそれぞれについて性別によって階層化され、異なる食物調製物のそれぞれについての男性患者および女性患者のための異なるカットオフ値（例えば、男性患者および女性患者のためのカットオフ値は少なくとも10%（絶対値）の違いを有する）が、所定のパーセンタイル順位（例えば、90パーセンタイルまたは95パーセンタイル）について割り当てられる。

10

【0036】

上記のように、また、発明の主題に限定することはないが、異なる食物調製物には、表2の食物1～食物20および/または表1の品目からなる群から選択される食品品目から調製される少なくとも2種（または6種または10種または15種）の食物調製物が含まれることが意図される。他方で、新しい食品品目を試験する場合、異なる食物調製物は、表2の食物1～食物20とは異なる食品品目から調製される食物調製物を含むことが理解されなければならない。しかしながら、食品品目の特定の選定にもかかわらず、異なる食物調製物は、未処理p値によって判定される場合には0.07以下（または0.05以下または0.025以下）の平均判別p値、または、FDR多重度調整p値によって判定される場合には0.10以下（または0.08以下または0.07以下）の平均判別p値を有することが一般に好ましい。例示的な様々な局面およびプロトコル、ならびに考察が、下記の実験説明において提供される。

20

【0037】

したがって、本明細書中に記載されるような高信頼性の検査システムを有することによって、偽陽性および偽陰性の割合を有意に低下させることができること（とりわけ、検査システムおよび検査方法が、下記のように性別によって階層化され、または性差について調整される場合）が理解されなければならない。そのような利点はこれまで実現されておらず、本明細書中に示されるシステムおよび方法によって、胃食道逆流性疾患と診断される患者または胃食道逆流性疾患が疑われる患者のための食物過敏性検査の予測力が実質的に増大するであろうことが予想される。

30

【実施例】

【0038】

食物調製物作製のための一般的プロトコル

それぞれの未加工食物の可食部分から調製される市販の食物抽出物（Biomerica Inc.（17571 Von Karman Ave, Irvine, CA 92614）から入手可能）を使用して、ELISAプレートを製造者の説明書に従って調製した。

【0039】

いくつかの食物抽出物については、本発明者らは、食物抽出物を作製するための具体的な手順を用いて調製された食物抽出物が、市販の食物抽出物と比較した場合、胃食道逆流性疾患の患者における上昇したIgG反応性を検出することにおいてより優れた結果をもたらすことを予想する。例えば、穀物およびナッツについては、食物抽出物を作製する3工程手順が好ましい。第一工程が脱脂工程である。当該工程において、穀物およびナッツからの脂質が、穀物およびナッツの粉末を非極性溶媒と接触させ残渣を集めることによって抽出される。その後、脱脂された穀物粉末またはナッツ粉末は、当該粉末を高いpHと接触させて混合物を得ること、および、固形分を当該混合物から除いて液体抽出物を得ることによって抽出される。液体抽出物が得られると、当該液体抽出物は、水性製剤（aqueous formulation）を加えることによって安定化される。好ましい実施形態において、水性製剤は、糖アルコール、金属キレート化剤、プロテアーゼ阻害剤、無機塩および緩衝液成分（4～9のpHの、20～50mMの緩衝液）を含む。この配合物は、活性の喪失を

40

50

伴わない - 70 での長期貯蔵および多数回の凍結 / 融解を可能にした。

【 0 0 4 0 】

別の一例として、肉および魚については、食物抽出物を作製する 2 工程手順が好ましい。第一工程が抽出工程である。当該工程において、加工されていない未調理の肉または魚からの抽出物が、加工されていない未調理の肉または魚を高衝撃圧力プロセッサにより水性緩衝剤中で乳化することによって作製される。その後、固形物を除いて液体抽出物を得る。液体抽出物が得られると、液体抽出物は、水性製剤を加えることによって安定化される。好ましい実施形態において、水性製剤は、糖アルコール、金属キレート化剤、プロテアーゼ阻害剤、無機塩および緩衝液成分（4 ~ 9 の pH の、20 ~ 50 mM の緩衝液）を含む。この配合物は、活性の喪失を伴わない - 70 での長期貯蔵および多数回の凍結 / 融解を可能にした。

10

【 0 0 4 1 】

さらに別の一例として、果実および野菜については、食物抽出物を作製する 2 工程手順が好ましい。第一工程が抽出工程である。当該工程において、果実または野菜からの液体抽出物が、食物を粉砕しジュースを抽出するための抽出器（例えば、粉砕ジュースナーなど）を使用して作製される。その後、固形物を除いて液体抽出物を得る。液体抽出物が得られると、液体抽出物は、水性製剤を加えることによって安定化される。好ましい実施形態において、水性製剤は、糖アルコール、金属キレート化剤、プロテアーゼ阻害剤、無機塩および緩衝液成分（4 ~ 9 の pH の、20 ~ 50 mM の緩衝液）を含む。この配合物は、活性の喪失を伴わない - 70 での長期貯蔵および多数回の凍結 / 融解を可能にした。

20

【 0 0 4 2 】

E L I S A プレートのブロッキング処理

シグナル対ノイズ比を最適化するために、プレートを独自のブロッキング緩衝液によりブロッキング処理した。好ましい実施形態において、ブロッキング緩衝液は、4 ~ 9 の pH の 20 ~ 50 mM の緩衝液、動物起源のタンパク質、および短鎖アルコールを含む。いくつかの市販の調製物を含めて、他のブロッキング緩衝液を試みたが、これらは、要求される十分なシグナル対ノイズおよび低いアッセイ変動性を提供することができなかった。

【 0 0 4 3 】

E L I S A 調製およびサンプルの試験

食物抗原調製物を、製造者の説明書に従ってそれぞれのマイクロタイターウェルに固定化した。アッセイのために、食物抗原を患者の血清中に存在する抗体と反応させ、過剰の血清タンパク質を洗浄工程によって除いた。I g G 抗体結合を検出するために、酵素標識された抗 I g G 抗体コンジュゲートを抗原-抗体複合体と反応させた。色を、カップリングされた酵素と反応する基質の添加によって発色させた。色の強度を測定した。色の強度が、特定の食物抗原に対して特異的な I g G 抗体の濃度に正比例している。

30

【 0 0 4 4 】

胃食道逆流性疾患をコントロール被験者から識別するための E L I S A シグナルの能力の順で順位づけされた食物リストを決定するための方法論

最初の選択（例えば、100 種の食品品目または 150 種の食品品目またはそれ以上）から、様々なサンプルを、意図された集団における少ない消費を理由に分析前に除外することができる。加えて、（両方の性別においてであることが最も好ましいが、単一の性別についての相間関係のためにも好適である）包括的な群に含まれる様々な種の中における相間関係が確立されている場合にはとりわけ、特定の食品品目を、より大きいより包括的な食物群を代表しているとして使用することができる。例えば、緑ピーマンが除かれ、チリペッパーが、「コショウ」食物群を表すものとして加えられ得るであろうし、または、サツマイモが除かれ、ジャガイモが、「ジャガイモ」食物群を表すものとして加えられ得るであろう。さらに好ましい局面において、最終的なリスト食物は 50 種未満の食品品目であろうし、より好ましくは 40 種以下の食品品目であろう。

40

【 0 0 4 5 】

食物不耐性パネルのために最終的に選択される食物は特定の性について特異的ではない

50

であろうから、性的中立な食物リストが必要である。認められたサンプルは少なくとも最初は性別によって不均衡であろうから（例えば、コントロール：40%が女性、胃食道逆流性疾患：63%が女性）、厳密に性別に起因するELISAシグナルの大きさにおける違いが、二標本t検定を使用し、かつ、残りをさらなる分析のために保存して、シグナルスコアを性別に対してモデル化することによって除かれるであろう。試験した食物のそれぞれについて、残りのシグナルスコアが、比較的大きい再サンプリング回数（例えば、1,000回超、より好ましくは10,000回超、一層より好ましくは50,000回超）による二標本t検定での並べ替え検定を使用して胃食道逆流性疾患とコントロールとの間で比較されるであろう。サッターズウェイト近似をその後、分散の等質性の欠如を説明するための分母自由度のために使用することができ、両側並び替えp値がそれぞれの食物についての未処理p値を表すであろう。比較間の偽発見率（FDR）が、どのような統計学的手法であれ、許容される統計学的手法（例えば、Benjamini-Hochberg、ファミリーワイズ過誤率（Family-wise Error Rate；FWER）、比較あたり過誤率（Per Comparison Error Rate；PCER）など）によって調整されるであろう。

10

20

30

40

50

【0046】

その後、食物をそれらの両側FDR多重度調整p値に従って順位づけした。調整p値が所望のFDR閾値と同等以下である食物を、コントロール被験者よりも有意に大きいシグナルスコアを胃食道逆流性疾患被験者の中で有すると見なし、したがって、食物不耐性のパネルに含める候補物であると見なす。この統計学的手法の成果を代表する代表的な結果を表2に示す。この場合、食物の順位づけは、FDR調整を伴う両側並び替えT検定p値に従っている。

【0047】

以前の実験に基づいて（ここではデータは示されず、米国特許出願第62/349196号を参照のこと）、本発明者らは、試験した同じ食物調製物についてさえ、少なくともいくつかの食品品目についてはそれらのELISAスコアが劇的に変動するであろうことを意図する。例示的な未処理データを表3に示す。したがって、容易に理解されるはずであるように、性別によって階層化されていないデータは、同じカットオフ値が男性データおよび女性データについての未処理データに適用される場合には意味のある説明力を失うことになる。したがって、そのような短所を克服するために、本発明者らは、データを下記で記載されるように性別によって階層化することを意図する。

【0048】

それぞれの食物についてのカットポイント選択のための統計学的方法：

どのELISAシグナルスコアが「陽性」応答を構成するであろうかの判定を、コントロール被験者間におけるシグナルスコアの分布をまとめることによって行うことができる。それぞれの食物について、コントロール被験者分布の選択された分位数よりも大きいスコアまたはそのような分位数と等しいスコアが認められた胃食道逆流性疾患被験者が「陽性」と見なされるであろう。カットポイント決定に対するいずれか1名の被験者の影響を弱めるために、それぞれの食物特異的かつ性別特異的なデータセットが1000回のブートストラップ・リサンプリングに供されるであろう。それぞれのブートストラップ・レプリケートの中で、コントロールシグナルスコアの90パーセンタイルおよび95パーセンタイルが決定されるであろう。このブートストラップサンプルにおけるそれぞれの胃食道逆流性疾患被験者が、この被験者が「陽性」応答を有したかどうかを判定するために90パーセンタイルおよび95パーセンタイルと比較されるであろう。それぞれの食物および性別についての、90パーセンタイルおよび95パーセンタイルに基づく最終的カットポイントが、1000個のサンプルにわたる平均90パーセンタイルおよび平均95パーセンタイルとして算出されるであろう。それぞれの胃食道逆流性疾患被験者が「陽性」として評価されるであろう食物の数を、データを食物全体にわたってプールすることによって算出した。そのような方法を使用して、本発明者らは次に、表4から理解され得るようにほとんどの場合において実質的に異なっていた所定のパーセンタイル順位のため

のカットオフ値を特定することができるであろう。

【0049】

アーモンドに関する血中のIgG応答における性差についての典型例が図1A～図1Dに示され、図1Aは、男性におけるシグナル分布を、男性コントロール集団から決定されるような95パーセンタイルカットオフとともに示す。図1B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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を示し、一方、図1Cは、女性におけるシグナル分布を、女性コントロール集団から決定されるような95パーセンタイルカットオフとともに示す。図1D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胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布を示す。同じ様式で、図2A～図2Dは、チョコレートに対する示差的な応答を例示的に示し、図3A～図3Dは、タバコに対する示差的な応答を例示的に示し、図4A～図4Dは、麦芽に対する示差的な応答を例示的に示す。図5A～図5Bは、90パーセンタイル(5A)および95パーセンタイル(5B)で誘因食物として特定された食物の数による胃食道逆流性疾患被験者の分布を示す。本発明者らは、特定の食物品目にもかかわらず、男性および女性の応答が著しく明瞭であるであろうことを意図する。

10

【0050】

当該技術分野では、胃食道逆流性疾患に関連づけられる予測可能な食物群で、性別によって階層化される予測可能な食物群がいかなるものであっても提供されていないことに留意しなければならない。したがって、男女別の異なる応答を示す食品品目の発見は、驚くべき結果であり、この結果は、すべてのこれまでに利用可能な技術を考慮して明白に予想され得ないものである。言い換えれば、性別階層化に基づく食品品目の選択は、男性または女性の胃食道逆流性疾患の患者の間における誘因性食物としての特定の食品品目についての統計学的有意性が有意に改善されているような予想外の技術的效果をもたらしている。

20

【0051】

IgG応答データの正規化：

患者のIgG応答結果の未処理データは、応答の強さを所与の食物の間で比較するために使用することができるが、患者のIgG応答結果を正規化し、所与の食物に対する応答の相対的強さを比較するための無名数を得るために指標化することもまた意図される。例えば、患者の食物特異的なIgG結果のうちの1つまたは複数(例えば、オレンジに対して特異的なIgGおよび麦芽に対して特異的なIgG)を患者の総IgGに対して正規化することができる。オレンジに対して特異的な患者IgGの正規化された値を0.1とすることができ、麦芽に対して特異的な患者IgGの正規化された値を0.3とすることができる。この状況において、麦芽に対する患者の応答の相対的強さは、オレンジと比較して、3倍大きい。その後、麦芽およびオレンジに対する患者の感受性をそのようなものとして指標化することができる。

30

【0052】

他の例では、患者の食物特異的なIgG結果のうちの1つまたは複数(例えば、エビに対して特異的なIgGおよび豚肉に対して特異的なIgG)をその患者の食物特異的なIgG結果の全体的平均に対して正規化することができる。患者の食物特異的なIgGの全体的平均を患者の食物特異的なIgGの総量によって見積もることができる。この状況において、エビに対する患者の特異的なIgGを、患者の総食物特異的なIgGの平均(例えば、エビ、豚肉、アメリカイチョウガニ、鶏肉、エンドウ豆に対するIgGレベルの平均)に対して正規化することができる。しかしながら、患者の食物特異的なIgGの全体的平均が複数の検査による具体的タイプの食物に対する患者のIgGレベルによって見積もられることもまた意図される。患者が、エビに対する感受性について5回、豚肉に対する感受性について7回以前に試験されていたならば、エビまたは豚肉に対する患者の新しいIgG値が、エビに対する5回の検査結果の平均に対して、または、豚肉に対する7回の検査結果の平均に対して正規化される。エビに特異的な患者IgGの正規化された値を6.0とすることができ、豚肉に特異的な患者IgGの正規化された値を1.0とすることができる。この状況において、患者は、エビに対するその平均感受性と比較して今回は、エ

40

50

ビに対する6倍大きい感受性を有し、しかし、豚肉に対しては実質的に類似した感受性を有する。その後、エビおよび豚肉に対する患者の感受性をそのような比較に基づいて指標化することができる。

【0053】

胃食道逆流性疾患の根底にある食物過敏性を有する胃食道逆流性疾患の患者のサブセットを決定するための方法論：

食物過敏性が胃食道逆流性疾患の様々な徴候および症状において実質的役割を果たすことが疑われるが、一部の胃食道逆流性疾患の患者は、胃食道逆流性疾患の根底にある食物過敏性を有しない場合がある。それらの患者は、胃食道逆流性疾患の徴候および症状を処置するための食事介入から恩恵を受けないであろう。そのような患者のサブセットを決定するために、胃食道逆流性疾患の患者および胃食道逆流性疾患でない患者の体液サンプルを、検査デバイスを20種の食物サンプルとともに使用するELISA検査により試験することができる。

10

【0054】

表5Aおよび表5Bには、例示的な未処理データが提供される。容易に理解されるはずであるように、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)に基づく20種のサンプル食物からの陽性結果の数を示している。第1列はICD-10コードによって胃食道逆流性疾患であり($n=124$)、第2列はICD-10コードによって胃食道逆流性疾患でない($n=163$)。陽性食物の数の平均値および中央値を胃食道逆流性疾患の患者および胃食道逆流性疾患でない患者について算出した。表5Aおよび表5Bに示される未処理データから、陽性食物の数の平均および標準偏差を胃食道逆流性疾患の患者および胃食道逆流性疾患でない患者について算出した。加えて、陽性食物が認められない患者の数および割合を胃食道逆流性疾患の場合および胃食道逆流性疾患でない場合の両方について計算した。胃食道逆流性疾患集団において陽性食物が認められない患者の数および割合が、90パーセンタイル値に基づいた場合(表5A)、胃食道逆流性疾患でない集団において陽性食物が認められない患者の割合よりもおよそ50%低く(それぞれ、20.2%対39.3%)、陽性食物が認められない、胃食道逆流性疾患集団における患者の割合もまた、95パーセンタイル値に基づいた場合(表5B)、胃食道逆流性疾患でない集団において認められる割合よりも有意に少ない(すなわち、胃食道逆流性疾患でない集団において認められる割合よりもおよそ50%低い)(それぞれ、30.6%対57.1%)。したがって、感受性が陽性食物に対して認められない胃食道逆流性疾患の患者は、胃食道逆流性疾患の徴候および症状の根底にある食物過敏性を有する可能性がないことを容易に理解することができる。

20

30

【0055】

表6Aおよび表7Aは、表5Aに示される2つの患者集団の未処理データをまとめる例示的な統計学的データを示す。統計学的データには、正規性、算術平均、中央値、百分位数、ならびに、胃食道逆流性疾患の集団および胃食道逆流性疾患でない集団における陽性食物の数を表す平均および中央値についての95%信頼区間(CI)が含まれる。表6Bおよび表7Bは、表5Bに示される2つの患者集団の未処理データをまとめる例示的な統計学的データを示す。統計学的データには、正規性、算術平均、中央値、百分位数、ならびに、胃食道逆流性疾患の集団および胃食道逆流性疾患でない集団における陽性食物の数を表す平均および中央値についての95%信頼区間(CI)が含まれる。

40

【0056】

表8Aおよび表9Aは、表5Aに示される2つの患者集団の未処理データをまとめる例示的な統計学的データを示す。表8Aおよび表9Aでは、未処理データが、データ解釈を改善するために対数変換によって変換された。表8Bおよび表9Bは、表5Bに示される2つの患者集団の未処理データをまとめる別の例示的な統計学的データを示す。表8Bおよび表9Bでは、未処理データが、データ解釈を改善するために対数変換によって変換された。

【0057】

50

表 1 0 A および表 1 1 A は、陽性食物の幾何平均数を胃食道逆流性疾患サンプルと非胃食道逆流性疾患サンプルとの間で比較するための独立 T 検定（表 1 0 A、対数変換データ）およびマン・ホイットニー検定（表 1 1 A）の例示的な統計学的データを示す。表 1 0 A および表 1 1 A に示されるデータにより、胃食道逆流性疾患の集団と胃食道逆流性疾患でない集団との間での食物の陽性数の幾何平均における統計学的有意差が示される。両方の統計学的検定において、20 種の食物サンプルを用いた陽性応答の数が胃食道逆流性疾患の集団では胃食道逆流性疾患でない集団の場合よりも有意に大きく、平均判別 p 値が 0.001 以下であることが示される。これらの統計学的データはまた、図 6 A では箱ひげ図として例示され、図 6 B では切り込み箱ひげ図として例示される。

【0058】

10

表 1 0 B および表 1 1 B は、陽性食物の幾何平均数を胃食道逆流性疾患のサンプルと胃食道逆流性疾患でないサンプルとの間で比較するための独立 T 検定（表 1 0 A、対数変換データ）およびマン・ホイットニー検定（表 1 1 B）の例示的な統計学的データを示す。表 1 0 B および表 1 1 B に示されるデータにより、胃食道逆流性疾患の集団と胃食道逆流性疾患でない集団との間での食物の陽性数の幾何平均における統計学的有意差が示される。両方の統計学的検定において、20 種の食物サンプルを用いた陽性応答の数が胃食道逆流性疾患の集団では胃食道逆流性疾患でない集団の場合よりも有意に大きく、平均判別 p 値が 0.0001 以下であることが示される。これらの統計学的データはまた、図 6 C では箱ひげ図として例示され、図 6 D では切り込み箱ひげ図として例示される。

【0059】

20

表 1 2 A は、胃食道逆流性疾患被験者を胃食道逆流性疾患でない被験者から識別するために表 5 で使用される検査の診断力を明らかにするために表 5 A ~ 表 1 1 A に示されるデータの受信者動作特性（ROC）曲線分析の例示的な統計学的データを示す。陽性食物が 1 を超えるカットオフ判断基準が使用されるとき、検査はデータを 58.9% の感度および 62.6% の特異度でもたらし、曲線下面積（AURC）が 0.654 である。ROC についての p 値は、0.0001 未満の p 値で有意である。図 7 A は、表 1 2 A に示される統計学的データに対応する ROC 曲線を例示する。胃食道逆流性疾患の集団と胃食道逆流性疾患でない集団との間における統計的差異が、検定結果が 1 の陽性数で打ち切られるときには有意であるので、患者を試験して陽性である食物の数が、胃食道逆流性疾患の一次臨床診断の確認として、また、食物過敏性が患者の胃食道逆流性疾患の徴候および症状の根底である可能性があるかどうかの確認として使用され得るかもしれない。したがって、上記検査は、胃食道逆流性疾患について診断するための現在利用可能な臨床判断基準に加えるための別の「受入れ」検査として使用することができる。

30

【0060】

表 5 A ~ 表 1 2 A および図 7 A に示されるように、90 パーセントのデータに基づく、胃食道逆流性疾患でない被験者に対して胃食道逆流性疾患被験者において認められる陽性食物の数が、データの幾何平均または中央値が比較されようと、有意に異なっている。認められる陽性食物の数が、被験者における胃食道逆流性疾患の存在を示している。この検査は、胃食道逆流性疾患を約 58.9% の感度および約 62.6% の特異度で検出する識別力を有する。加えて、陽性食物が認められない被験者の絶対的な数および割合もまた、胃食道逆流性疾患でない被験者に対して胃食道逆流性疾患被験者では非常に異なっており、胃食道逆流性疾患でない被験者（39.3%）よりもはるかに少ない割合の胃食道逆流性疾患被験者（20.2%）では、陽性食物が認められない。データから、胃食道逆流性疾患の患者の一部は胃食道逆流性疾患を食事以外の要因に起因して有するかもしれない、利益が食事制限から得られないかもしれないことが示唆される。

40

【0061】

表 1 2 B は、胃食道逆流性疾患被験者を胃食道逆流性疾患でない被験者から識別することを目指して表 5 B で使用される検査の診断力を明らかにするために表 5 B ~ 表 1 1 B に示されるデータの受信者動作特性（ROC）曲線分析の例示的な統計学的データを示す。陽性食物が 1 を超えるカットオフ判断基準が使用されるとき、検査はデータを 47.6%

50

の感度および 81.6%の特異度でもたらし、曲線下面積 (A U R O C) が 0.682 である。R O C についての p 値は、0.0001 未満の p 値で有意である。図 7 B は、表 1 2 B に示される統計学的データに対応する R O C 曲線を例示する。胃食道逆流性疾患の集団と胃食道逆流性疾患でない集団との間における統計的差異が、検定結果が 1 超の陽性数で打ち切られるときには有意であるので、患者を試験して陽性である食物の数が、胃食道逆流性疾患の一次臨床診断の確認として、また、食物過敏性が患者の胃食道逆流性疾患の徴候および症状の根底である可能性があるかどうかの確認として使用され得るかもしれない。したがって、上記検査は、胃食道逆流性疾患について診断するための現在利用可能な臨床判断基準に加えるための別の「受入れ」検査として使用することができる。

【0062】

表 5 B ~ 表 1 2 B および図 7 B に示されるように、95 パーセンタイルのデータに基づく、胃食道逆流性疾患でない被験者に対して胃食道逆流性疾患被験者において認められる陽性食物の数が、データの幾何平均または中央値が比較されようとも、有意に異なっている。認められる陽性食物の数が、被験者における胃食道逆流性疾患の存在を示している。この検査は、胃食道逆流性疾患を約 47.6%の感度および約 81.6%の特異度で検出する識別力を有する。加えて、陽性食物が認められない被験者の絶対的な数および割合もまた、胃食道逆流性疾患でない被験者に対して胃食道逆流性疾患被験者では非常に異なっており、胃食道逆流性疾患でない被験者 (57.1%) よりもはるかに少ない割合の胃食道逆流性疾患被験者 (30.6%) では、陽性食物が認められない。データから、胃食道逆流性疾患の患者の一部は胃食道逆流性疾患を食事以外の要因に起因して有するかもしれない、利益が食事制限から得られないかもしれないことが示唆される。

【0063】

「陽性」と宣言される食物の 1 人あたりの数の分布を決定するための方法：

1 人あたりの「陽性」食物の数の分布を決定し、また、診断成績を見積もるために、分析が表 2 からの 20 種の食品品目 (これらは胃食道逆流性疾患の患者に対する最も陽性の応答を示す) に関して行われるであろう。この分析に対するいずれか 1 名の被験者の影響を弱めるために、それぞれの食物特異的かつ性別特異的なデータセットが 1000 回のブートストラップ・リサンプリングに供されるであろう。その後、ブートストラップサンプルにおけるそれぞれの食品品目について、性別特異的なカットポイントが、コントロール集団の 90 パーセンタイルおよび 95 パーセンタイルを使用して決定されるであろう。性別特異的なカットポイントが決定されると、この性別特異的なカットポイントは、コントロール被験者および胃食道逆流性疾患被験者の両方についての認められた E L I S A シグナルスコアと比較されるであろう。この比較では、認められたシグナルがカットポイント値と同等以上であるならば、そのシグナルは「陽性」食物であると判定されるであろうし、認められたシグナルがカットポイント値未満であるならば、そのシグナルは「陰性」食物であると判定されるであろう。

【0064】

すべての食品品目が陽性または陰性のいずれかであると判定されたとすると、それぞれの被験者についての 40 回 (20 種の食物 × 2 つのカットポイント) の呼び出しの結果がそれぞれのブートストラップ・レプリケートの内部に保存されるであろう。その後、それぞれの被験者について、20 回の呼び出しが、90 パーセンタイルをカットポイントとして使用して「陽性食物の数 (90 位)」を得るために総計されるであろうし、残る 20 回の呼び出しが、95 パーセンタイルを使用して「陽性食物の数 (95 位)」を得るために総計されるであろう。その後、それぞれのレプリケートの中で、「陽性食物の数 (90 位)」および「陽性食物の数 (95 位)」が、下記のようなそれぞれのレプリケートについての記述統計学を得るために被験者全体にわたってまとめられるであろう。1) 平均の平均に等しい全体の平均、2) 標準偏差の平均に等しい全体の標準偏差、3) 中央値の平均に等しい全体の中央値、4) 最小値の最小値に等しい全体の最小値、および、5) 最大値の最大値に等しい全体の最大値。この分析では、頻度分布およびヒストグラムを算出するときの非整数の「陽性食物の数」を避けるために、著者らは、同じ元データセットの 10

10

20

30

40

50

00回の繰り返しが実際には、元サンプルに加えられる同じサイズの新しい被験者の99組であったようにするであろう。データがまとめられると、頻度分布およびヒストグラムが、プログラム“a__pos__foods.sas, a__pos__foods__by__dx.sas”を使用して、両方の性別について、また、胃食道逆流性疾患被験者およびコントロール被験者の両方について、「陽性食物の数(90位)」および「陽性食物の数(95位)」の両方について得られるであろう。

【0065】

診断成績を見積もるための方法：

それぞれの食品品目についての診断成績をそれぞれの被験者について見積もるために、本発明者らは、上記のそれぞれのブートストラップ・レプリケートの中のそれぞれの被験者についての「陽性食物の数(90位)」および「陽性食物の数(95位)」のデータを使用するであろう。この分析では、カットポイントが1に設定された。したがって、被験者が1つまたは複数の「陽性食物の数(90位)」を有するならば、この被験者は、「胃食道逆流性疾患に罹患している」と呼ばれるであろう。被験者が1未満の「陽性食物の数(90位)」を有するならば、この被験者は、「胃食道逆流性疾患に罹患していない」と呼ばれるであろう。すべての呼び出しが行われたとき、これらの呼び出しを実際の診断と比較して、呼び出しが、真の陽性(TP)、真の陰性(TN)、偽陽性(FP)または偽陰性(FN)であったかどうかを判定した。比較が、カットポイントがそれぞれの方法について1に設定されるとき「陽性食物の数(90位)」および「陽性食物の数(95位)」の両方についての感度、特異度、陽性予測値および陰性予測値の成績測定基準を得るために被験者全体にわたってまとめられるであろう。それぞれ(感度、1 - 特異度)の対がこのレプリケートについてのROC曲線上の点となる。

【0066】

精度を高めるために、上記の分析が、カットポイントを2から20にまで漸増することによって繰り返されるであろうし、また、1000個のブートストラップ・レプリケートのそれぞれについて繰り返されるであろう。その後、1000個のブートストラップ・レプリケートの全体にわたる成績測定基準が、プログラム“t__pos__foods__by__dx.sas”を使用して平均を計算することによってまとめられるであろう。女性および男性についての診断成績の結果を表13Aおよび表13B(90パーセンタイル)ならびに表14Aおよび表14B(95パーセンタイル)に示す。

【0067】

当然のことながら、食物調製物におけるある特定の変形が、本明細書中に示される発明の主題を変更することなく行われ得ることが理解されなければならない。例えば、食品品目が黄タマネギであったとき、その品目は、同等の活性を検査において有することが実証された他のタマネギ品種もまた含むことが理解されなければならない。実際、本発明者らは、それぞれの試験した食物調製物について、ある種の他の関連した食物調製物もまた、同じ様式または同等な様式で試験したことに注目している(データは示されず)。したがって、試験されかつ主張されたそれぞれの食物調製物が、検査における実証された等しい反応または同等の反応を伴う同等の関連した調製物を有するであろうことが理解されなければならない。

【0068】

既に記載された改変のほかに、さらに多くの改変が、本明細書中における発明の概念から逸脱することなく可能であることが、当業者には明らかである。したがって、本発明の主題は、添付された請求項の精神における場合を除いて限定されることはない。そのうえ、明細書および請求項の両方を解釈する際には、すべての用語は、文脈と一致するできる限り広い様式で解釈されなければならない。具体的には、用語“comprises”(含む)および用語“comprising”(含む)は、要素、成分または工程を非排他的様式で示すとして解釈されなければならない。このことは、示された要素、成分または工程が、明示的に示されない他の要素、成分または工程と一緒に存在してもよいこと、あるいは、明示的に示されない他の要素、成分または工程とともに利用されてもよいこと、あ

るいは、明示的に示されない他の要素、成分または工程と組み合わせられてもよいことを示している。明細書、請求項が、A、B、C、・・・およびNからなる群から選択される何かの少なくとも1つを示す場合、この文言は、A + N、または、B + Nなどではなく、この群からの1つのみを必要とするとして解釈されなければならない。

【 0 0 6 9 】

【表 1】

アワビ	カードチーズ	タマネギ	クルミ (クログルミ)	
ハト麦	コウイカ	オレンジ	スイカ	
アーモンド	カモ	カキ	ウエルチタマネギ	
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	
アンティチョーク	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、卵白/卵黄 (組合せ)	ピーナッツ		
ベビーボクチョイ (Baby Bok Choy)	ナス	セイヨウナシ	食品添加物	10
タケノコ	ニンニク	コショウ (黒コショウ)	アラビアガム	
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	
大麦 (全粒)	グルテン- グリアジン	うずら豆	カラゲニーナン	
牛肉	ヤギ乳	プラム	FD&C Blue #1	
ビート	ブドウ、白ブドウ/コンコード	豚肉	FD&C Red #3	
ベーターラクトグロ ブリン	グレープフルーツ	ジャガイモ	FD&C Red #40	
ブルーベリー	ソウギョ	ウサギ肉	FD&C Yellow #5	20
ブロッコリー	青タマネギ	米	FD&C Yellow #6	
ソバ	グリーンピース	ロクフォールチーズ	ゼラチン	
バター	緑ピーマン	ライ麦	グアーガム	
キャベツ	グアバ	サッカリン	マルトデキストリン	
甘蔗糖	タチウオ	ベニバナ種子	ペクチン	
カンタロープ	メルルーサ	サケ	ホエー	
キャラウエー	オヒョウ	イワシ	キサントガム	
ニンジン	ヘーゼルナッツ	ホタテガイ		
カゼイン	ハチミツ	ゴマ		
カシュー	ケルプ	フカヒレ		
カリフラワー	インゲン豆	ヒツジ乳		30
セロリ	キウイフルーツ	エビ		
チャード	ラム	シタビラメ		
チェダーチーズ	リーキ	大豆		
ヒヨコマメ	レモン	ホウレン草		
鶏肉	ヒラマメ	カボチャ		
チリペッパー	レタス (アイスバーグレタス)	イカ		
チョコレート	ライマメ	イチゴ		
シナモン	ロブスター	サヤマメ		
二枚貝	リュウガン	ヒマワリ種子		
カカオ豆	サバ	サツマイモ		
ココナツ	麦芽	スイスチーズ		40
タラ	マンゴー	タロイモ		
コーヒー	マジョラム	茶 (紅茶)		
コーラナッツ	キビ	タバコ		
トウモロコシ	ヤエナリ	トマト		
カッテージチーズ	キノコ	トラウト		
牛乳	カラシナ種子	マグロ		
カニ	オート麦	シチメンチョウ		
キュウリ	オリーブ	バニラ		

【表 2 - 1】

FDR 調整を伴う両側並び替え T 検定 p 値に従う食物の順位づけ

順位	食物	未処理 p 値	FDR 多重度調 整 p 値
1	ヒマワリ種子	0.0002	0.0075
2	チョコレート	0.0002	0.0075
3	タバコ	0.0004	0.0105
4	麦芽	0.0012	0.0253
5	甘蔗糖	0.0020	0.0291
6	アーモンド	0.0021	0.0291
7	大麦	0.0031	0.0310
8	ライ麦	0.0031	0.0310
9	緑ピーマン	0.0034	0.0310
10	コーラナッツ	0.0058	0.0453
11	グリーンピース	0.0063	0.0453
12	ブロッコリー	0.0068	0.0453
13	ソバ	0.0071	0.0453
14	カンタロープ	0.0079	0.0470
15	オレンジ	0.0092	0.0510
16	カキ	0.0121	0.0598
17	オート麦	0.0122	0.0598
18	ベニバナ	0.0140	0.0640
19	クログルミ	0.0147	0.0640
20	パン酵母	0.0159	0.0659
21	カリフラワー	0.0262	0.1034
22	シナモン	0.0274	0.1034
23	レモン	0.0318	0.1138
24	サツマイモ	0.0329	0.1138
25	カラシナ	0.0346	0.1149
26	ライマメ	0.0364	0.1161
27	グレープフルーツ	0.0423	0.1269
28	トウモロコシ	0.0432	0.1269
29	サヤマメ	0.0443	0.1269
30	ビール酵母	0.0467	0.1293
31	キャベツ	0.0584	0.1565
32	ハチミツ	0.0652	0.1692
33	イワシ	0.0984	0.2474

10

20

30

40

【表 2 - 2】

順位	食物	未処理 p 値	FDR 多重度調 整 p 値	
34	コーヒー	0.1145	0.2776	
35	鶏肉	0.1237	0.2776	
36	オリーブ	0.1261	0.2776	
37	マグロ	0.1271	0.2776	
38	茶	0.1275	0.2776	10
39	アボカド	0.1320	0.2776	
40	バター	0.1338	0.2776	
41	キュウリ	0.1386	0.2807	
42	トマト	0.1536	0.3036	
43	キノコ	0.1615	0.3117	
44	ニンジン	0.1667	0.3145	
45	リンゴ	0.1815	0.3297	
46	ロブスター	0.1827	0.3297	20
47	ニンニク	0.1907	0.3368	
48	セロリ	0.2126	0.3507	
49	カッテージチーズ	0.2135	0.3507	
50	ハウレン草	0.2185	0.3507	
51	小麦	0.2186	0.3507	
52	サケ	0.2197	0.3507	
53	カシュー	0.2736	0.4240	
54	卵	0.2791	0.4240	
55	米	0.2810	0.4240	30
56	チェダーチーズ	0.3015	0.4469	
57	豚肉	0.3120	0.4525	
58	うずら豆	0.3190	0.4525	
59	ブルーベリー	0.3228	0.4525	
60	ジャガイモ	0.3306	0.4525	
61	ピーナッツ	0.3342	0.4525	
62	シタビラメ	0.3380	0.4525	
63	イチゴ	0.3603	0.4747	40
64	大豆	0.3898	0.5055	
65	バナナ	0.3984	0.5087	
66	牛乳	0.4325	0.5427	
67	パイナップル	0.4381	0.5427	
68	シチメンチョウ	0.5212	0.6361	
69	タマネギ	0.5406	0.6426	
70	モモ	0.5420	0.6426	

【表 2 - 3】

順位	食物	未処理 p 値	FDR 多重度調 整 p 値
71	牛肉	0.6468	0.7561
72	オヒョウ	0.6751	0.7783
73	カニ	0.6934	0.7884
74	ナス	0.7162	0.8034
75	チリペッパー	0.7287	0.8065
76	パセリ	0.7470	0.8158
77	カボチャ	0.7968	0.8589
78	ホタテガイ	0.8201	0.8726
79	キビ	0.8453	0.8881
80	スイスチーズ	0.8643	0.8959
81	アメリカンチーズ	0.8743	0.8959
82	ヨーグルト	0.8990	0.9099
83	ヤギ乳	0.9737	0.9737

10

20

【 0 0 7 3 】

【表 3 - 1】

胃食道逆流性疾患をコントロールと比較するときの食物および性別別の ELISA スコアの基礎的な記述統計

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
女性	アーモンド	GERD	78	9.605	21.198	0.100	139.30
		コントロール	66	4.034	2.187	0.100	13.068
		差分 (1-2)	—	5.571	15.680	—	—
	アメリカンチーズ	GERD	78	23.732	49.419	0.100	400.00
		コントロール	66	23.434	52.616	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	0.298	50.907	—	—
	リンゴ	GERD	78	5.694	10.540	0.100	81.134
		コントロール	66	4.432	3.291	0.100	15.890
		差分 (1-2)	—	1.262	8.075	—	—
	アボカド	GERD	78	4.324	9.630	0.100	74.292
		Control	66	2.930	2.339	0.100	14.256
		差分 (1-2)	—	1.394	7.265	—	—
	バナナ	GERD	78	11.344	20.661	0.100	98.034
		コントロール	66	8.063	14.962	0.100	83.654
		差分 (1-2)	—	3.281	18.274	—	—
	大麦	GERD	78	23.333	18.898	3.110	91.941
		コントロール	66	19.090	12.984	3.026	64.831
		差分 (1-2)	—	4.243	16.456	—	—
	牛肉	GERD	78	11.743	20.444	2.141	152.97
		コントロール	66	10.288	13.960	3.026	104.76
		差分 (1-2)	—	1.455	17.772	—	—
	ブルーベリー	GERD	78	5.081	4.700	0.100	34.065
		コントロール	66	5.440	3.773	0.100	26.772
		差分 (1-2)	—	-0.360	4.301	—	—
	ブロッコリー	GERD	78	9.426	10.869	0.100	77.885
		コントロール	66	6.280	5.292	0.100	36.378
		差分 (1-2)	—	3.146	8.768	—	—
	ソバ	GERD	78	9.358	9.646	0.134	69.001
		コントロール	66	8.034	4.990	1.316	29.397
		差分 (1-2)	—	1.324	7.865	—	—
	バター	GERD	78	23.517	34.596	1.234	255.41
		コントロール	66	21.874	29.162	0.100	204.33
		差分 (1-2)	—	1.643	32.222	—	—
	キャベツ	GERD	78	10.037	14.141	0.100	76.147
		コントロール	66	7.362	10.123	0.100	56.932

【表 3 - 2】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
甘蔗糖		差分 (1-2)	—	2.675	12.464	—	—
		GERD	78	25.683	17.307	4.597	83.782
		コントロール	66	18.288	9.172	2.632	43.466
カンタロープ		差分 (1-2)	—	7.395	14.175	—	—
		GERD	78	8.424	9.065	0.557	55.360
		コントロール	66	6.154	6.160	0.100	48.752
ニンジン		差分 (1-2)	—	2.270	7.870	—	—
		GERD	78	5.684	6.530	0.100	40.573
		コントロール	66	4.813	3.705	0.100	24.141
カシュー		差分 (1-2)	—	0.870	5.423	—	—
		GERD	78	11.316	21.696	0.100	159.94
		コントロール	66	9.924	16.382	0.100	94.907
カリフラワー		差分 (1-2)	—	1.392	19.445	—	—
		GERD	78	7.284	11.226	0.100	87.098
		コントロール	66	5.977	8.336	0.100	58.808
セロリ		差分 (1-2)	—	1.306	10.007	—	—
		GERD	78	10.622	10.815	0.100	65.209
		コントロール	66	9.634	5.975	0.395	32.141
チェダーチーズ		差分 (1-2)	—	0.988	8.931	—	—
		GERD	78	34.412	60.073	0.100	400.00
		コントロール	66	26.852	55.697	0.100	400.00
鶏肉		差分 (1-2)	—	7.560	58.111	—	—
		GERD	78	20.847	19.268	4.452	115.21
		コントロール	66	18.303	10.514	4.743	61.887
チリペッパー		差分 (1-2)	—	2.543	15.872	—	—
		GERD	78	8.000	7.094	0.100	41.476
		コントロール	66	8.577	7.784	0.100	42.583
チョコレート		差分 (1-2)	—	-0.577	7.418	—	—
		GERD	78	20.483	17.570	4.999	100.20
		コントロール	66	14.350	6.578	3.006	35.317
シナモン		差分 (1-2)	—	6.133	13.683	—	—
		GERD	78	41.017	32.931	6.453	178.17
		コントロール	66	32.170	24.180	5.374	132.49
二枚貝		差分 (1-2)	—	8.847	29.252	—	—
		GERD	78	36.919	29.018	4.037	207.06
		コントロール	66	52.166	58.253	7.819	400.00
		差分 (1-2)	—	-15.247	44.832	—	—

【表 3 - 3】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
タラ		GERD	78	19.299	12.700	5.364	61.466
		コントロール	66	29.652	31.720	6.200	168.28
		差分 (1-2)	—	-10.353	23.410	—	—
コーヒー		GERD	78	18.415	24.426	2.434	146.86
		コントロール	66	29.631	46.880	5.215	346.81
		差分 (1-2)	—	-11.216	36.463	—	—
コーラナッツ		GERD	78	35.949	19.700	0.100	103.87
		コントロール	66	29.138	12.588	8.723	58.129
		差分 (1-2)	—	6.811	16.822	—	—
トウモロコシ		GERD	78	15.040	21.573	0.100	103.45
		コントロール	66	11.407	23.137	0.100	187.68
		差分 (1-2)	—	3.633	22.302	—	—
カッテージチーズ		GERD	78	89.373	100.650	0.100	400.00
		コントロール	66	76.158	92.333	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	13.215	96.931	—	—
牛乳		GERD	78	80.786	94.119	0.100	400.00
		コントロール	66	75.882	86.959	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	4.904	90.912	—	—
カニ		GERD	78	19.961	18.324	0.100	99.434
		コントロール	66	23.583	17.654	3.803	93.236
		差分 (1-2)	—	-3.622	18.020	—	—
キュウリ		GERD	78	10.388	13.214	0.100	96.303
		コントロール	66	8.461	8.149	0.100	38.939
		差分 (1-2)	—	1.928	11.184	—	—
卵		GERD	78	61.121	88.552	0.100	400.00
		コントロール	66	55.102	89.966	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	6.020	89.202	—	—
ナス		GERD	78	6.737	12.662	0.100	87.226
		コントロール	66	5.732	5.993	0.100	31.330
		差分 (1-2)	—	1.005	10.168	—	—
ニンニク		GERD	78	15.263	15.166	3.599	92.168
		コントロール	66	11.174	5.779	3.380	28.482
		差分 (1-2)	—	4.089	11.832	—	—
ヤギ乳		GERD	78	16.234	25.901	0.100	168.83
		コントロール	66	15.413	28.452	0.100	180.08
		差分 (1-2)	—	0.821	27.099	—	—
ブドウ		GERD	78	16.959	9.138	6.087	72.935

【表 3 - 4】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
	グレープフルーツ	コントロール	66	20.276	6.827	10.650	47.817
		差分 (1-2)	—	-3.317	8.161	—	—
		GERD	78	4.833	10.059	0.100	82.140
	グリーンピース	コントロール	66	3.278	2.446	0.100	14.364
		差分 (1-2)	—	1.556	7.590	—	—
		GERD	78	12.123	12.484	0.100	67.314
	緑ピーマン	コントロール	66	8.631	7.160	0.496	32.502
		差分 (1-2)	—	3.492	10.391	—	—
		GERD	78	6.567	11.025	0.100	84.925
	オヒョウ	コントロール	66	4.149	2.875	0.100	14.364
		差分 (1-2)	—	2.418	8.349	—	—
		GERD	78	12.358	9.633	0.881	55.957
	ハチミツ	コントロール	66	11.119	7.129	2.729	44.884
		差分 (1-2)	—	1.239	8.578	—	—
		GERD	78	11.671	10.427	2.284	81.511
	レモン	コントロール	66	10.185	4.203	4.227	19.876
		差分 (1-2)	—	1.486	8.188	—	—
		GERD	78	4.028	9.545	0.100	75.775
	レタス	コントロール	66	2.482	2.159	0.100	14.688
		差分 (1-2)	—	1.546	7.179	—	—
		GERD	78	8.445	6.834	2.033	50.753
	ライマメ	コントロール	66	11.368	6.472	0.921	29.851
		差分 (1-2)	—	-2.923	6.670	—	—
		GERD	78	8.150	8.331	0.100	47.858
	ロブスター	コントロール	66	6.624	8.761	0.100	65.634
		差分 (1-2)	—	1.525	8.530	—	—
		GERD	78	12.095	8.942	1.392	50.000
	麦芽	コントロール	66	13.398	8.359	3.938	46.560
		差分 (1-2)	—	-1.303	8.680	—	—
		GERD	78	24.451	14.107	3.888	82.518
	キビ	コントロール	66	21.743	11.326	3.684	57.151
		差分 (1-2)	—	2.708	12.909	—	—
		GERD	78	4.939	8.963	0.100	70.966
	キノコ	コントロール	66	4.889	7.091	0.100	46.663
		差分 (1-2)	—	0.051	8.159	—	—
		GERD	78	10.371	11.752	0.100	54.037
		コントロール	66	13.174	12.549	1.117	49.656

【表 3 - 5】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
	カラシナ	差分 (1-2)	—	-2.803	12.124	—	—
		GERD	78	10.849	12.833	0.100	96.980
		コントロール	66	8.842	5.224	0.100	23.452
	オート麦	差分 (1-2)	—	2.006	10.089	—	—
		GERD	78	26.433	38.287	2.065	217.61
		コントロール	66	16.237	14.506	0.100	76.165
	オリーブ	差分 (1-2)	—	10.195	29.853	—	—
		GERD	78	21.193	13.354	4.646	71.748
		コントロール	66	23.704	14.281	5.272	59.488
	タマネギ	差分 (1-2)	—	-2.512	13.786	—	—
		GERD	78	12.246	12.104	0.100	63.853
		コントロール	66	11.329	16.935	1.184	114.37
	オレンジ	差分 (1-2)	—	0.917	14.516	—	—
		GERD	78	21.051	17.849	2.840	75.830
		コントロール	66	15.289	11.608	1.489	47.125
	カキ	差分 (1-2)	—	5.761	15.311	—	—
		GERD	78	55.771	58.431	3.852	388.07
		コントロール	66	42.674	33.485	5.656	168.59
	パセリ	差分 (1-2)	—	13.097	48.627	—	—
		GERD	78	5.398	8.745	0.100	57.037
		コントロール	66	5.005	6.541	0.100	34.932
	モモ	差分 (1-2)	—	0.392	7.814	—	—
		GERD	78	8.250	13.003	0.100	106.58
		コントロール	66	7.145	7.742	0.100	33.820
	ピーナッツ	差分 (1-2)	—	1.105	10.914	—	—
		GERD	78	5.789	11.097	0.100	80.006
		コントロール	66	5.563	4.941	0.100	26.567
	パイナップル	差分 (1-2)	—	0.226	8.829	—	—
		GERD	78	30.036	52.660	0.100	335.64
		コントロール	66	23.710	46.114	0.100	278.44
	うずら豆	差分 (1-2)	—	6.327	49.770	—	—
		GERD	78	9.685	9.966	0.100	73.675
		コントロール	66	10.138	8.167	0.100	48.623
	豚肉	差分 (1-2)	—	-0.453	9.186	—	—
		GERD	78	13.432	11.390	3.552	65.088
		コントロール	66	15.347	10.345	4.339	65.759
		差分 (1-2)	—	-1.915	10.924	—	—

【表 3 - 6】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
ジャガイモ	GERD	GERD	78	12.543	11.570	3.061	95.091
		コントロール	66	13.615	6.063	6.200	40.802
		差分 (1-2)	—	-1.072	9.456	—	—
米	GERD	GERD	78	24.110	16.831	7.080	86.332
		コントロール	66	21.551	16.950	3.350	92.642
		差分 (1-2)	—	2.559	16.886	—	—
ライ麦	GERD	GERD	78	7.593	11.248	0.100	77.264
		コントロール	66	5.237	3.633	0.100	22.824
		差分 (1-2)	—	2.356	8.640	—	—
ベニバナ	GERD	GERD	78	10.444	12.952	0.100	89.753
		コントロール	66	8.776	8.189	1.722	48.833
		差分 (1-2)	—	1.668	11.030	—	—
サケ	GERD	GERD	78	9.700	7.669	0.278	42.119
		コントロール	66	9.377	7.261	2.862	56.530
		差分 (1-2)	—	0.323	7.485	—	—
イワシ	GERD	GERD	78	39.053	18.124	3.852	94.022
		コントロール	66	37.084	16.695	7.190	88.964
		差分 (1-2)	—	1.969	17.484	—	—
ホタテガイ	GERD	GERD	78	61.268	33.701	10.553	179.84
		コントロール	66	64.291	29.551	18.605	148.58
		差分 (1-2)	—	-3.024	31.868	—	—
ゴマ	GERD	GERD	78	44.240	62.345	2.923	400.00
		コントロール	66	80.704	93.902	5.984	400.00
		差分 (1-2)	—	-36.464	78.383	—	—
エビ	GERD	GERD	78	20.527	25.713	3.630	194.84
		コントロール	66	33.150	27.875	6.607	113.66
		差分 (1-2)	—	-12.624	26.724	—	—
シタビラメ	GERD	GERD	78	6.148	6.519	0.100	48.615
		コントロール	66	6.440	6.960	0.100	54.883
		差分 (1-2)	—	-0.292	6.724	—	—
大豆	GERD	GERD	78	17.474	19.804	3.719	165.53
		コントロール	66	15.294	9.373	2.481	49.071
		差分 (1-2)	—	2.181	15.902	—	—
ハウレン草	GERD	GERD	78	17.616	12.153	4.175	78.882
		コントロール	66	20.485	13.172	6.051	66.626
		差分 (1-2)	—	-2.869	12.630	—	—
カボチャ	GERD	GERD	78	13.398	9.983	2.159	60.171

【表 3 - 7】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
		コントロール	66	13.415	11.597	1.842	74.279
		差分 (1-2)	—	-0.017	10.752	—	—
	イチゴ	GERD	78	5.927	8.124	0.100	44.701
		コントロール	66	5.563	5.305	0.100	35.745
		差分 (1-2)	—	0.364	6.976	—	—
	サヤマメ	GERD	78	46.799	31.018	7.679	226.54
		コントロール	66	41.957	22.678	9.539	125.69
		差分 (1-2)	—	4.842	27.516	—	—
	ヒマワリ種子	GERD	78	14.893	24.610	2.366	205.10
		コントロール	66	9.948	6.094	2.632	33.347
		差分 (1-2)	—	4.945	18.585	—	—
	サツマイモ	GERD	78	10.571	10.936	2.366	84.670
		コントロール	66	8.592	4.479	0.395	25.009
		差分 (1-2)	—	1.978	8.605	—	—
	スイスチーズ	GERD	78	41.386	63.155	0.100	400.00
		コントロール	66	39.219	73.725	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	2.166	68.197	—	—
	茶	GERD	78	30.896	14.531	6.583	92.696
		コントロール	66	29.771	12.014	11.634	64.535
		差分 (1-2)	—	1.125	13.438	—	—
	タバコ	GERD	78	44.532	28.740	4.597	136.11
		コントロール	66	33.566	16.789	7.809	82.097
		差分 (1-2)	—	10.966	24.019	—	—
	トマト	GERD	78	10.774	12.649	0.100	90.072
		コントロール	66	9.066	7.694	0.100	42.078
		差分 (1-2)	—	1.708	10.671	—	—
	トラウト	GERD	78	13.749	8.550	2.226	37.390
		コントロール	66	16.138	10.667	5.596	76.221
		差分 (1-2)	—	-2.389	9.577	—	—
	マグロ	GERD	78	16.215	16.302	2.763	83.149
		コントロール	66	18.092	12.707	3.873	64.090
		差分 (1-2)	—	-1.877	14.765	—	—
	シチメンチョウ	GERD	78	15.568	12.655	4.877	67.716
		コントロール	66	14.461	6.976	4.094	32.151
		差分 (1-2)	—	1.106	10.446	—	—
	クログルミ	GERD	78	30.913	25.927	6.756	130.10
		コントロール	66	25.386	17.254	6.943	117.46

【表 3 - 8】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
男性	小麦	差分 (1-2)	—	5.527	22.378	—	—
		GERD	78	17.329	18.195	0.537	111.25
		コントロール	66	18.402	29.364	0.790	209.95
	パン酵母	差分 (1-2)	—	-1.073	23.963	—	—
		GERD	78	13.576	24.144	0.100	160.81
		コントロール	66	5.545	3.349	0.526	18.811
	ビール酵母	差分 (1-2)	—	8.031	17.923	—	—
		GERD	78	27.021	54.893	0.835	385.99
		コントロール	66	10.847	7.818	0.100	43.887
	ヨーグルト	差分 (1-2)	—	16.174	40.767	—	—
		GERD	78	20.272	22.925	1.007	128.99
		コントロール	66	22.930	30.973	0.100	215.73
	アーモンド	差分 (1-2)	—	-2.658	26.909	—	—
		GERD	46	5.976	6.034	0.100	31.432
		コントロール	97	4.049	2.231	0.100	12.591
	アメリカンチーズ	差分 (1-2)	—	1.927	3.874	—	—
		GERD	46	24.246	59.672	0.100	400.00
		コントロール	97	22.619	34.069	0.468	197.38
	リンゴ	差分 (1-2)	—	1.627	43.894	—	—
		GERD	46	5.347	5.217	0.100	25.273
		コントロール	97	4.383	2.900	0.100	13.795
	アボカド	差分 (1-2)	—	0.964	3.797	—	—
		GERD	46	3.263	2.520	0.100	12.992
		コントロール	97	2.720	2.992	0.100	28.693
	バナナ	差分 (1-2)	—	0.543	2.850	—	—
		GERD	46	10.793	20.022	0.100	127.25
		コントロール	97	8.576	36.151	0.100	350.69
	大麦	差分 (1-2)	—	2.217	31.902	—	—
		GERD	46	29.414	25.015	2.695	104.71
		コントロール	97	19.214	11.923	4.612	58.865
	牛肉	差分 (1-2)	—	10.199	17.219	—	—
		GERD	46	8.599	5.895	0.627	29.643
		コントロール	97	9.327	11.981	2.059	93.494
	ブルーベリー	差分 (1-2)	—	-0.728	10.432	—	—
		GERD	46	4.761	2.902	0.100	11.638
		コントロール	97	5.393	2.868	0.100	19.410
		差分 (1-2)	—	-0.632	2.879	—	—

【表 3 - 9】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
	ブロッコリー	GERD	46	9.134	7.965	1.214	42.758
		コントロール	97	6.790	8.012	0.131	72.543
		差分 (1-2)	—	2.344	7.997	—	—
	ソバ	GERD	46	10.120	6.944	0.100	27.638
		コントロール	97	6.978	3.384	2.656	24.338
		差分 (1-2)	—	3.142	4.815	—	—
	バター	GERD	46	27.027	30.519	1.798	185.68
		コントロール	97	17.846	20.091	1.490	131.60
		差分 (1-2)	—	9.181	23.918	—	—
	キャベツ	GERD	46	9.769	10.002	0.638	45.023
		コントロール	97	6.540	18.133	0.100	174.96
		差分 (1-2)	—	3.228	15.993	—	—
	甘蔗糖	GERD	46	28.953	18.225	6.191	93.535
		コントロール	97	22.356	18.718	2.789	100.82
		差分 (1-2)	—	6.597	18.562	—	—
	カンタロープ	GERD	46	9.111	10.811	0.251	61.483
		コントロール	97	6.052	5.569	0.468	38.706
		差分 (1-2)	—	3.059	7.643	—	—
	ニンジン	GERD	46	5.486	5.499	0.100	33.866
		コントロール	97	4.684	3.636	0.468	28.593
		差分 (1-2)	—	0.802	4.319	—	—
	カシュー	GERD	46	16.801	58.641	0.100	400.00
		コントロール	97	8.362	10.271	0.100	55.749
		差分 (1-2)	—	8.439	34.195	—	—
	カリフラワー	GERD	46	7.205	7.151	0.100	32.245
		コントロール	97	4.385	4.396	0.100	36.593
		差分 (1-2)	—	2.819	5.429	—	—
	セロリ	GERD	46	10.182	8.103	0.100	44.129
		コントロール	97	8.930	4.985	2.394	26.982
		差分 (1-2)	—	1.252	6.154	—	—
	チェダーチーズ	GERD	46	36.367	69.818	0.100	400.00
		コントロール	97	28.479	49.022	1.169	298.91
		差分 (1-2)	—	7.888	56.497	—	—
	鶏肉	GERD	46	21.009	17.603	3.457	111.13
		コントロール	97	17.778	11.456	5.137	69.503
		差分 (1-2)	—	3.230	13.720	—	—
	チリペッパー	GERD	46	7.582	5.256	1.239	29.666
		コントロール	97	6.790	8.012	0.131	72.543
		差分 (1-2)	—	2.344	7.997	—	—

【表 3 - 1 0】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア				
				平均	SD	最小	最大	
		コントロール	97	7.802	5.945	1.591	31.070	
		差分 (1-2)	—	-0.220	5.734	—	—	
	チョコレート	GERD	46	26.343	21.417	2.904	87.065	
		コントロール	97	16.536	11.276	1.726	63.673	
		差分 (1-2)	—	9.807	15.263	—	—	10
	シナモン	GERD	46	43.746	26.395	4.287	100.72	
		コントロール	97	35.928	28.520	3.136	146.95	
		差分 (1-2)	—	7.818	27.859	—	—	
	二枚貝	GERD	46	48.507	42.451	5.077	263.28	
		コントロール	97	38.293	21.598	6.370	103.47	
		差分 (1-2)	—	10.214	29.879	—	—	
	タラ	GERD	46	23.492	17.835	2.633	76.844	
		コントロール	97	22.538	29.644	4.176	269.16	
		差分 (1-2)	—	0.954	26.454	—	—	20
	コーヒー	GERD	46	18.409	21.020	2.553	109.20	
		コントロール	97	20.037	24.002	2.705	192.24	
		差分 (1-2)	—	-1.627	23.092	—	—	
	コーラナッツ	GERD	46	40.866	20.489	8.665	94.178	
		コントロール	97	32.919	20.025	3.851	112.10	
		差分 (1-2)	—	7.947	20.174	—	—	
	トウモロコシ	GERD	46	18.343	32.679	0.100	188.97	
		コントロール	97	10.126	15.048	1.520	117.90	
		差分 (1-2)	—	8.218	22.249	—	—	30
	カッテージチーズ	GERD	46	93.396	122.732	0.502	400.00	
		コントロール	97	74.814	101.386	1.446	400.00	
		差分 (1-2)	—	18.582	108.655	—	—	
	牛乳	GERD	46	79.975	103.590	0.376	400.00	
		コントロール	97	68.606	94.032	1.343	400.00	
		差分 (1-2)	—	11.369	97.185	—	—	
	カニ	GERD	46	28.047	31.862	0.124	194.26	
		コントロール	97	24.550	29.311	3.108	252.41	
		差分 (1-2)	—	3.497	30.149	—	—	40
	キュウリ	GERD	46	10.297	11.451	1.072	71.681	
		コントロール	97	8.320	9.298	0.234	69.188	
		差分 (1-2)	—	1.977	10.035	—	—	
	卵	GERD	46	56.150	79.092	0.370	384.94	
		コントロール	97	44.335	66.828	0.100	400.00	

【表 3 - 1 1】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
ナス		差分 (1-2)	—	11.815	70.972	—	—
		GERD	46	5.427	4.601	0.100	26.118
		コントロール	97	5.856	10.455	0.100	92.376
ニンニク		差分 (1-2)	—	-0.428	9.010	—	—
		GERD	46	12.959	8.293	0.100	40.560
		コントロール	97	13.476	12.122	3.097	70.591
ヤギ乳		差分 (1-2)	—	-0.516	11.045	—	—
		GERD	46	17.856	23.208	0.100	118.10
		コントロール	97	17.999	36.202	0.100	275.19
ブドウ		差分 (1-2)	—	-0.143	32.622	—	—
		GERD	46	18.138	7.763	6.084	40.797
		コントロール	97	23.308	7.422	11.900	41.654
グレープフルーツ		差分 (1-2)	—	-5.169	7.533	—	—
		GERD	46	4.290	5.423	0.100	33.596
		コントロール	97	3.049	2.306	0.100	14.648
グリーンピース		差分 (1-2)	—	1.241	3.606	—	—
		GERD	46	14.431	15.328	0.556	67.947
		コントロール	97	9.229	11.366	0.100	71.765
緑ピーマン		差分 (1-2)	—	5.202	12.765	—	—
		GERD	46	6.043	6.717	0.100	39.229
		コントロール	97	3.972	2.664	0.100	15.744
オヒョウ		差分 (1-2)	—	2.070	4.385	—	—
		GERD	46	13.106	8.702	0.100	53.286
		コントロール	97	12.657	15.451	0.818	142.09
ハチミツ		差分 (1-2)	—	0.449	13.664	—	—
		GERD	46	14.359	10.913	0.100	52.966
		コントロール	97	11.082	6.215	2.434	31.202
レモン		差分 (1-2)	—	3.277	8.019	—	—
		GERD	46	3.039	2.284	0.100	12.018
		コントロール	97	2.310	1.436	0.100	8.383
レタス		差分 (1-2)	—	0.729	1.752	—	—
		GERD	46	9.487	6.448	0.752	32.292
		コントロール	97	11.271	8.295	2.871	52.209
ライマメ		差分 (1-2)	—	-1.784	7.753	—	—
		GERD	46	7.970	6.197	0.372	26.506
		コントロール	97	5.994	5.650	0.100	37.640
		差分 (1-2)	—	1.976	5.830	—	—

【表 3 - 1 2】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア				
				平均	SD	最小	最大	
	ロブスター	GERD	46	14.942	11.166	0.495	68.510	
		コントロール	97	15.678	11.555	0.468	61.064	
		差分 (1-2)	—	-0.735	11.432	—	—	
	麦芽	GERD	46	31.800	18.940	5.117	87.384	
		コントロール	97	21.137	12.373	3.182	58.638	10
		差分 (1-2)	—	10.663	14.790	—	—	
	キビ	GERD	46	3.853	2.112	0.100	9.216	
		コントロール	97	4.006	6.783	0.100	67.831	
		差分 (1-2)	—	-0.153	5.722	—	—	
	キノコ	GERD	46	12.060	11.366	0.100	47.002	
		コントロール	97	12.883	12.397	1.350	59.949	
		差分 (1-2)	—	-0.822	12.078	—	—	
	カラシナ	GERD	46	12.409	9.852	0.100	53.091	
		コントロール	97	9.168	5.413	1.044	28.538	20
		差分 (1-2)	—	3.241	7.137	—	—	
	オート麦	GERD	46	37.611	65.331	0.376	400.00	
		コントロール	97	20.964	22.946	1.461	107.25	
		差分 (1-2)	—	16.648	41.481	—	—	
	オリーブ	GERD	46	21.695	12.346	4.564	59.333	
		コントロール	97	24.794	22.708	5.137	160.63	
		差分 (1-2)	—	-3.099	19.993	—	—	
	タマネギ	GERD	46	14.626	34.629	0.100	234.15	
		コントロール	97	11.600	17.551	1.175	158.57	30
		差分 (1-2)	—	3.026	24.340	—	—	
	オレンジ	GERD	46	34.926	66.413	2.224	400.00	
		コントロール	97	17.767	16.361	2.146	79.419	
		差分 (1-2)	—	17.160	39.874	—	—	
	カキ	GERD	46	64.384	74.013	5.325	400.00	
		コントロール	97	43.016	35.689	5.069	216.58	
		差分 (1-2)	—	21.368	51.142	—	—	40
	パセリ	GERD	46	4.936	7.513	0.100	40.986	
		コントロール	97	4.867	7.352	0.100	58.674	
		差分 (1-2)	—	0.069	7.404	—	—	
	モモ	GERD	46	9.424	10.823	0.100	56.795	
		コントロール	97	8.390	8.373	0.100	50.444	
		差分 (1-2)	—	1.034	9.226	—	—	
	ピーナッツ	GERD	46	5.592	6.276	0.100	29.531	

【表 3 - 1 3】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア				
				平均	SD	最小	最大	
		コントロール	97	4.241	4.514	0.855	41.070	
		差分 (1-2)	—	1.351	5.142	—	—	
	パイナップル	GERD	46	23.971	26.970	0.372	115.66	
		コントロール	97	23.259	48.769	0.100	400.00	
		差分 (1-2)	—	0.711	43.029	—	—	10
	うずら豆	GERD	46	10.602	11.323	0.567	48.130	
		コントロール	97	8.132	5.524	0.664	28.288	
		差分 (1-2)	—	2.469	7.854	—	—	
	豚肉	GERD	46	12.000	10.231	3.220	62.961	
		コントロール	97	13.403	10.218	1.637	57.274	
		差分 (1-2)	—	-1.403	10.222	—	—	
	ジャガイモ	GERD	46	13.914	11.071	2.257	65.769	
		コントロール	97	14.555	5.951	5.259	49.002	20
		差分 (1-2)	—	-0.641	7.952	—	—	
	米	GERD	46	29.595	22.151	3.010	97.858	
		コントロール	97	25.220	18.948	5.149	118.12	
		差分 (1-2)	—	4.375	20.026	—	—	
	ライ麦	GERD	46	8.116	11.899	0.100	81.804	
		コントロール	97	4.801	2.690	0.653	15.288	
		差分 (1-2)	—	3.315	7.079	—	—	
	ベニバナ	GERD	46	14.121	12.054	0.834	56.487	
		コントロール	97	8.672	6.177	1.958	38.914	30
		差分 (1-2)	—	5.449	8.506	—	—	
	サケ	GERD	46	7.642	4.740	0.100	21.605	
		コントロール	97	10.920	13.350	0.100	125.74	
		差分 (1-2)	—	-3.278	11.336	—	—	
	イワシ	GERD	46	42.953	18.537	9.125	93.441	
		コントロール	97	37.035	15.979	7.037	90.406	
		差分 (1-2)	—	5.918	16.837	—	—	
	ホタテガイ	GERD	46	66.166	37.352	15.348	189.15	40
		コントロール	97	60.721	32.618	8.942	167.75	
		差分 (1-2)	—	5.445	34.200	—	—	
	ゴマ	GERD	46	45.347	58.413	2.477	241.33	
		コントロール	97	60.406	79.861	2.115	400.00	
		差分 (1-2)	—	-15.059	73.697	—	—	
	エビ	GERD	46	26.199	35.951	5.910	235.20	
		コントロール	97	34.490	42.689	2.663	342.67	

【表 3 - 1 4】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア			
				平均	SD	最小	最大
		差分 (1-2)	—	-8.291	40.660	—	—
	シタビラメ	GERD	46	6.161	3.503	0.100	16.506
		コントロール	97	4.912	2.238	0.100	14.303
		差分 (1-2)	—	1.249	2.707	—	—
	大豆	GERD	46	16.742	11.506	0.100	61.357
		コントロール	97	15.880	9.273	4.912	71.264
		差分 (1-2)	—	0.862	10.040	—	—
	ハウレン草	GERD	46	21.078	16.948	0.100	94.632
		コントロール	97	14.656	7.304	3.054	39.867
		差分 (1-2)	—	6.422	11.314	—	—
	カボチャ	GERD	46	13.040	6.770	0.100	33.166
		コントロール	97	12.688	7.539	1.637	49.775
		差分 (1-2)	—	0.352	7.302	—	—
	イチゴ	GERD	46	6.022	11.321	0.100	74.580
		コントロール	97	4.767	4.446	0.100	30.664
		差分 (1-2)	—	1.255	7.373	—	—
	サヤマメ	GERD	46	48.687	24.467	5.808	96.868
		コントロール	97	40.720	22.088	5.609	141.76
		差分 (1-2)	—	7.967	22.874	—	—
	ヒマワリ種子	GERD	46	15.652	11.392	0.627	50.646
		コントロール	97	9.071	5.842	2.523	46.948
		差分 (1-2)	—	6.580	8.041	—	—
	サツマイモ	GERD	46	10.731	9.621	0.100	53.219
		コントロール	97	8.456	4.878	0.100	30.052
		差分 (1-2)	—	2.274	6.763	—	—
	スイスチーズ	GERD	46	46.272	78.958	0.100	400.00
		コントロール	97	43.413	79.791	0.100	400.00
		差分 (1-2)	—	2.859	79.526	—	—
	茶	GERD	46	37.280	14.414	8.157	69.843
		コントロール	97	31.353	13.716	8.890	70.271
		差分 (1-2)	—	5.927	13.942	—	—
	タバコ	GERD	46	59.353	41.742	8.019	223.21
		コントロール	97	39.354	26.787	6.106	134.30
		差分 (1-2)	—	19.999	32.321	—	—
	トマト	GERD	46	11.218	12.560	0.100	75.712
		コントロール	97	9.088	7.957	0.100	48.338
		差分 (1-2)	—	2.129	9.667	—	—

【表 3 - 1 5】

性別	食物	診断	N	ELISA スコア				
				平均	SD	最小	最大	
トラウト		GERD	46	11.646	5.935	2.075	30.390	10
		コントロール	97	16.891	15.673	0.100	144.46	
		差分 (1-2)	—	-5.245	13.360	—	—	
マグロ		GERD	46	14.383	11.826	0.834	63.072	
		コントロール	97	18.392	16.755	3.156	110.69	
		差分 (1-2)	—	-4.009	15.355	—	—	
シチメンチョウ		GERD	46	15.737	16.183	2.766	106.39	
		コントロール	97	14.840	10.829	2.789	69.572	
		差分 (1-2)	—	0.897	12.784	—	—	
クログルミ		GERD	46	34.439	30.101	4.149	166.13	20
		コントロール	97	25.520	14.492	4.249	71.927	
		差分 (1-2)	—	8.918	20.789	—	—	
小麦		GERD	46	24.818	43.680	0.553	271.33	
		コントロール	97	14.494	12.413	2.741	90.037	
		差分 (1-2)	—	10.324	26.717	—	—	
パン酵母		GERD	46	21.137	61.277	0.100	400.00	
		コントロール	97	9.617	17.250	1.305	116.43	
		差分 (1-2)	—	11.520	37.429	—	—	
ビール酵母		GERD	46	36.930	76.323	0.100	400.00	30
		コントロール	97	22.646	47.630	1.931	308.34	
		差分 (1-2)	—	14.285	58.342	—	—	
ヨーグルト		GERD	46	20.505	19.073	1.245	98.612	
		コントロール	97	19.210	20.751	0.234	120.51	
		差分 (1-2)	—	1.295	20.231	—	—	

【表 4 - 1】

「陽性」又は「陰性」を判定する際の試験カットポイントの候補としての
 コントロール被験者における ELISA シグナルスコアの上位分位数
 並べ替え検定を使用して判別能の降順によって順位づけられる上位 20 食物
 胃食道逆流性疾患被験者 対 コントロール

食物順 位付け	食物	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	ヒマワリ種子	女性	16.733	22.928
		男性	14.239	18.733
2	チョコレート	女性	23.536	25.919
		男性	32.644	37.625
3	タバコ	女性	57.999	64.252
		男性	73.610	101.38
4	麦芽	女性	36.581	41.502
		男性	39.207	46.003
5	甘蔗糖	女性	29.861	36.308
		男性	45.468	64.941
6	アーモンド	女性	6.796	8.240
		男性	7.259	8.824
7	大麦	女性	35.101	46.626
		男性	36.197	45.928
8	ライ麦	女性	8.510	12.287
		男性	8.360	10.635
9	緑ピーマン	女性	8.293	10.394
		男性	7.054	9.712
10	コーラナッツ	女性	48.364	53.530
		男性	59.969	72.288
11	グリーンピース	女性	20.757	23.578
		男性	19.788	32.100
12	ブロッコリー	女性	11.854	15.017
		男性	13.203	15.982
13	ソバ	女性	14.830	18.638
		男性	11.356	12.773
14	カンタローブ	女性	9.734	13.729
		男性	11.337	16.219
15	オレンジ	女性	33.728	40.757
		男性	37.082	56.031
16	カキ	女性	86.824	115.16

10

20

30

40

【表 4 - 2】

食物順位付け	食物	性別	カットポイント	
			90 パーセントایل	95 パーセントایل
17	オート麦	男性	82.294	119.88
		女性	33.487	45.257
18	ベニバナ	男性	55.311	72.680
		女性	16.226	25.326
19	クログルミ	男性	16.260	21.613
		女性	45.599	56.985
20	パン酵母	男性	45.356	56.848
		女性	9.246	12.394
		男性	14.912	36.032

10

【 0 0 9 0 】

【表 5 A - 1】

GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
KH17-4123	5
KH17-4124	6
KH17-4125	8
KH17-4126	1
KH17-4129	10
KH17-4130	0
KH17-4131	1
KH17-4133	0
KH17-4134	0
KH17-4135	2
KH17-4136	1
KH17-4137	0
KH17-4458	10
KH17-4459	4
KH17-4460	8
KH17-4461	0
KH17-4463	0
KH17-4464	1
DLS17-013174	10
DLS17-013177	8
DLS17-013178	0
DLS17-013179	2
DLS17-013180	1
DLS17-013181	3
DLS17-013182	2
DLS17-013184	2
DLS17-013187	1
DLS17-013188	2
DLS17-013190	6
DLS17-013194	1
DLS17-013195	8
171016AAB0001	4
171016AAB0009	1
171016AAB0010	2
171016AAB0011	9
171016AAB0014	1
171016AAB0015	1
171016AAB0016	1
171016AAB0018	0
171016AAB0019	10

非-GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
BRH1244993	0
BRH1244994	1
BRH1244995	0
BRH1244996	2
BRH1244997	1
BRH1244998	4
BRH1244999	0
BRH1245000	4
BRH1245001	2
BRH1245002	1
BRH1245003	1
BRH1245004	1
BRH1245005	1
BRH1245006	0
BRH1245007	0
BRH1245008	9
BRH1245009	2
BRH1245010	2
BRH1245011	6
BRH1245012	1
BRH1245013	10
BRH1245014	0
BRH1245015	0
BRH1245016	7
BRH1245017	0
BRH1245018	0
BRH1245019	0
BRH1245020	2
BRH1245021	1
BRH1245022	8
BRH1245023	0
BRH1245024	1
BRH1245025	4
BRH1245026	1
BRH1245027	8
BRH1245029	0
BRH1245030	1
BRH1245031	1
BRH1245032	0
BRH1245033	2

10

20

30

40

【表 5 A - 2】

GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
171016AAB0020	1
171016AAB0024	9
171016AAB0025	7
171016AAB0026	9
171016AAB0027	4
171016AAB0028	5
171016AAB0029	1
171016AAB0031	1
171016AAB0033	20
171016AAB0035	20
171016AAB0036	0
171016AAB0037	0
171016AAB0039	5
171016AAB0042	7
171016AAB0044	0
171016AAB0045	0
171016AAB0047	2
171016AAB0048	9
171090AAB0001	6
171090AAB0002	2
171090AAB0003	1
171090AAB0004	1
171090AAB0005	12
171090AAB0006	2
171090AAB0007	4
171090AAB0008	1
171090AAB0012	1
171090AAB0014	8
171090AAB0015	2
171090AAB0016	6
171090AAB0017	1
171090AAB0019	3
171090AAB0020	2
171090AAB0021	5
171090AAB0023	2
171090AAB0024	2
171090AAB0027	0
171090AAB0029	0
KH17-4122	1
KH17-4127	0
KH17-4128	0
KH17-4132	2

非-GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
BRH1245034	2
BRH1245035	0
BRH1245036	5
BRH1245037	0
BRH1245038	0
BRH1245039	4
BRH1245040	1
BRH1245041	0
BRH1267327	2
BRH1267329	1
BRH1267330	0
BRH1267331	1
BRH1267333	1
BRH1267334	9
BRH1267335	5
BRH1267337	2
BRH1267338	0
BRH1267339	5
BRH1267340	6
BRH1267341	0
BRH1267342	0
BRH1267343	3
BRH1267345	0
BRH1267346	0
BRH1267347	0
BRH1267349	0
BRH1244900	0
BRH1244901	9
BRH1244902	1
BRH1244903	0
BRH1244904	0
BRH1244905	1
BRH1244906	7
BRH1244907	0
BRH1244908	1
BRH1244909	6
BRH1244910	0
BRH1244911	0
BRH1244912	0
BRH1244913	0
BRH1244914	4
BRH1244915	0

10

20

30

40

【表 5 A - 3】

GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
KH17-4138	4
KH17-4139	15
KH17-4462	8
DLS17-012893	14
DLS17-013172	0
DLS17-013173	0
DLS17-013175	0
DLS17-013176	9
DLS17-013183	3
DLS17-013185	9
DLS17-013186	11
DLS17-013189	17
DLS17-013191	1
DLS17-013192	5
DLS17-013193	7
171016AAB0002	4
171016AAB0006	10
171016AAB0008	2
171016AAB0012	1
171016AAB0013	13
171016AAB0017	1
171016AAB0021	1
171016AAB0023	3
171016AAB0030	8
171016AAB0034	12
171016AAB0038	6
171016AAB0040	0
171016AAB0041	0
171016AAB0043	5
171016AAB0046	14
171016AAB0049	2
171016AAB0050	0
171016AAB0051	0
171090AAB0009	3
171090AAB0010	0
171090AAB0011	1
171090AAB0013	10
171090AAB0018	1
171090AAB0022	5
171090AAB0025	4
171090AAB0026	4
171090AAB0028	0

非-GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
BRH1244916	2
BRH1244917	9
BRH1244918	0
BRH1244919	0
BRH1244920	1
BRH1244921	2
BRH1244922	8
BRH1244923	0
BRH1244924	0
BRH1244925	2
BRH1244926	11
BRH1244927	2
BRH1244928	4
BRH1244929	4
BRH1244930	1
BRH1244931	0
BRH1244932	1
BRH1244933	2
BRH1244934	4
BRH1244935	5
BRH1244936	0
BRH1244937	2
BRH1244938	7
BRH1244939	3
BRH1244940	1
BRH1244941	0
BRH1244942	8
BRH1244943	1
BRH1244944	16
BRH1244945	0
BRH1244946	5
BRH1244947	3
BRH1244948	1
BRH1244949	2
BRH1244950	2
BRH1244951	0
BRH1244952	0
BRH1244953	3
BRH1244954	0
BRH1244955	0
BRH1244956	11
BRH1244957	1
BRH1244958	0

10

20

30

40

【表 5 A - 4】

GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
観察数	124
平均数	4.1
中央数	2
陽性結果無し での患者の#	25
陽性結果無し での被験者%	20.2

非-GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
BRH1244959	0
BRH1244960	0
BRH1244961	1
BRH1244962	1
BRH1244963	2
BRH1244964	6
BRH1244965	0
BRH1244966	1
BRH1244967	2
BRH1244968	0
BRH1244969	2
BRH1244970	3
BRH1244971	3
BRH1244972	0
BRH1244973	1
BRH1244974	0
BRH1244975	0
BRH1244976	1
BRH1244977	0
BRH1244978	0
BRH1244979	0
BRH1244980	1
BRH1244981	1
BRH1244982	0
BRH1244983	1
BRH1244984	4
BRH1244985	0
BRH1244986	0
BRH1244987	0
BRH1244988	2
BRH1244989	1
BRH1244990	0
BRH1244991	1
BRH1244992	1
BRH1267320	0
BRH1267321	5
BRH1267322	1
BRH1267323	0

10

20

30

40

【表 5 A - 5】

GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#

非-GERD 集団	
サンプル ID	90 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
観察数	163
平均数	2.0
中央数	1

10

陽性結果無 しでの患者 の#	64
陽性結果無 しでの被験 者%	39.3

20

30

40

【表 5 B - 1】

GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
KH17-4123	3
KH17-4124	6
KH17-4125	6
KH17-4126	0
KH17-4129	6
KH17-4130	0
KH17-4131	1
KH17-4133	0
KH17-4134	0
KH17-4135	1
KH17-4136	1
KH17-4137	0
KH17-4458	8
KH17-4459	3
KH17-4460	6
KH17-4461	0
KH17-4463	0
KH17-4464	0
DLS17-013174	6
DLS17-013177	6
DLS17-013178	0
DLS17-013179	2
DLS17-013180	1
DLS17-013181	2
DLS17-013182	1
DLS17-013184	1
DLS17-013187	1
DLS17-013188	2
DLS17-013190	2
DLS17-013194	1
DLS17-013195	6
171016AAB0001	3
171016AAB0009	0
171016AAB0010	1
171016AAB0011	7
171016AAB0014	1
171016AAB0015	1
171016AAB0016	1
171016AAB0018	0
171016AAB0019	7
171016AAB0020	0

非-GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
BRH1244993	0
BRH1244994	0
BRH1244995	0
BRH1244996	1
BRH1244997	1
BRH1244998	3
BRH1244999	0
BRH1245000	1
BRH1245001	0
BRH1245002	1
BRH1245003	0
BRH1245004	0
BRH1245005	0
BRH1245006	0
BRH1245007	0
BRH1245008	6
BRH1245009	1
BRH1245010	0
BRH1245011	4
BRH1245012	0
BRH1245013	5
BRH1245014	0
BRH1245015	0
BRH1245016	2
BRH1245017	0
BRH1245018	0
BRH1245019	0
BRH1245020	1
BRH1245021	0
BRH1245022	3
BRH1245023	0
BRH1245024	0
BRH1245025	1
BRH1245026	1
BRH1245027	5
BRH1245029	0
BRH1245030	0
BRH1245031	0
BRH1245032	0
BRH1245033	0
BRH1245034	1

10

20

30

40

【表 5 B - 2】

GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
171016AAB0024	7
171016AAB0025	5
171016AAB0026	7
171016AAB0027	3
171016AAB0028	4
171016AAB0029	1
171016AAB0031	0
171016AAB0033	18
171016AAB0035	20
171016AAB0036	0
171016AAB0037	0
171016AAB0039	2
171016AAB0042	4
171016AAB0044	0
171016AAB0045	0
171016AAB0047	2
171016AAB0048	7
171090AAB0001	5
171090AAB0002	1
171090AAB0003	1
171090AAB0004	0
171090AAB0005	6
171090AAB0006	1
171090AAB0007	2
171090AAB0008	1
171090AAB0012	0
171090AAB0014	5
171090AAB0015	0
171090AAB0016	2
171090AAB0017	1
171090AAB0019	2
171090AAB0020	0
171090AAB0021	3
171090AAB0023	1
171090AAB0024	1
171090AAB0027	0
171090AAB0029	0
KH17-4122	1
KH17-4127	0
KH17-4128	0
KH17-4132	1
KH17-4138	2

非-GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
BRH1245035	0
BRH1245036	1
BRH1245037	0
BRH1245038	0
BRH1245039	1
BRH1245040	0
BRH1245041	0
BRH1267327	1
BRH1267329	1
BRH1267330	0
BRH1267331	1
BRH1267333	0
BRH1267334	4
BRH1267335	3
BRH1267337	2
BRH1267338	0
BRH1267339	2
BRH1267340	5
BRH1267341	0
BRH1267342	0
BRH1267343	2
BRH1267345	0
BRH1267346	0
BRH1267347	0
BRH1267349	0
BRH1244900	0
BRH1244901	5
BRH1244902	1
BRH1244903	0
BRH1244904	0
BRH1244905	0
BRH1244906	4
BRH1244907	0
BRH1244908	0
BRH1244909	4
BRH1244910	0
BRH1244911	0
BRH1244912	0
BRH1244913	0
BRH1244914	2
BRH1244915	0
BRH1244916	0

10

20

30

40

【表 5 B - 3】

GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
KH17-4138	2
KH17-4139	11
KH17-4462	6
DLS17-012893	11
DLS17-013172	0
DLS17-013173	0
DLS17-013175	0
DLS17-013176	5
DLS17-013183	3
DLS17-013185	6
DLS17-013186	7
DLS17-013189	13
DLS17-013191	1
DLS17-013192	3
DLS17-013193	6
171016AAB0002	2
171016AAB0006	9
171016AAB0008	0
171016AAB0012	0
171016AAB0013	8
171016AAB0017	0
171016AAB0021	1
171016AAB0023	1
171016AAB0030	3
171016AAB0034	9
171016AAB0038	2
171016AAB0040	0
171016AAB0041	0
171016AAB0043	2
171016AAB0046	7
171016AAB0049	0
171016AAB0050	0
171016AAB0051	0
171090AAB0009	3
171090AAB0010	0
171090AAB0011	1
171090AAB0013	6
171090AAB0018	1
171090AAB0022	4
171090AAB0025	2
171090AAB0026	2
171090AAB0028	0

非-GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
BRH1244916	0
BRH1244917	3
BRH1244918	0
BRH1244919	0
BRH1244920	1
BRH1244921	1
BRH1244922	3
BRH1244923	0
BRH1244924	0
BRH1244925	0
BRH1244926	9
BRH1244927	1
BRH1244928	1
BRH1244929	1
BRH1244930	1
BRH1244931	0
BRH1244932	1
BRH1244933	1
BRH1244934	3
BRH1244935	2
BRH1244936	0
BRH1244937	1
BRH1244938	2
BRH1244939	1
BRH1244940	0
BRH1244941	0
BRH1244942	3
BRH1244943	0
BRH1244944	10
BRH1244945	0
BRH1244946	1
BRH1244947	2
BRH1244948	0
BRH1244949	2
BRH1244950	0
BRH1244951	0
BRH1244952	0
BRH1244953	1
BRH1244954	0
BRH1244955	0
BRH1244956	7
BRH1244957	0
BRH1244958	0
BRH1244959	0

10

20

30

40

【表 5 B - 4】

GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
観察数	124
平均数	2.8
中央数	1

陽性結果無しで の患者の #	38
陽性結果無しで の被験者 %	30.6

非-GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
BRH1244960	0
BRH1244961	1
BRH1244962	0
BRH1244963	0
BRH1244964	3
BRH1244965	0
BRH1244966	1
BRH1244967	1
BRH1244968	0
BRH1244969	1
BRH1244970	1
BRH1244971	0
BRH1244972	0
BRH1244973	0
BRH1244974	0
BRH1244975	0
BRH1244976	0
BRH1244977	0
BRH1244978	0
BRH1244979	0
BRH1244980	1
BRH1244981	1
BRH1244982	0
BRH1244983	1
BRH1244984	1
BRH1244985	0
BRH1244986	0
BRH1244987	0
BRH1244988	1
BRH1244989	1
BRH1244990	0
BRH1244991	1
BRH1244992	0
BRH1267320	0
BRH1267321	3
BRH1267322	1
BRH1267323	0

観察数	163
-----	-----

10

20

30

40

【表 5 B - 5】

GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#

非-GERD 集団	
サンプル ID	95 パーセンタ イルに基づく 陽性結果の#
平均数	0.9
中央数	0

10

陽性結果無し での患者の #	93
陽性結果無し での被験者 %	57.1

20

30

40

【表 6 A】

要約統計		
変数	GERD_90 パーセンタイル	GERD90パーセンタイル
サンプルサイズ		124
最低値		0.0000
最高値		20.0000
算術平均		4.1048
平均の95%CI		3.3045 ~ 4.9052
中央値		2.0000
中央値の95%CI		1.6082 ~ 4.0000
分散		20.2735
標準偏差		4.5026
相対標準偏差		1.0969 (109.69%)
平均の標準誤差		0.4043
歪度係数		1.3776 (P<0.0001)
尖度係数		1.6462 (P=0.0089)
正規分布についての ダゴスティーノ・ピアソン検定		正規性を棄却する (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.0000	
5	0.0000	0.0000 ~ 0.0000
10	0.0000	0.0000 ~ 0.0000
25	1.0000	0.0000 ~ 1.0000
75	7.0000	5.0000 ~ 8.6858
90	10.0000	9.0000 ~ 13.2201
95	13.3000	10.0000 ~ 18.6690
97.5	15.8000	

【 0 1 0 1 】

【表 6 B】

要約統計		
変数	GERD_95_パーセンタイル GERD95パーセンタイル	
サンプルサイズ		124
最低値		0.0000
最高値		20.0000
算術平均		2.7742
平均の95%CI		2.1408 ~ 3.4076
中央値		1.0000
中央値の95%CI		1.0000 ~ 2.0000
分散		12.6966
標準偏差		3.5632
相対標準偏差		1.2844 (128.44%)
平均の標準誤差		0.3200
歪度係数		2.1194 (P<0.0001)
尖度係数		6.0622 (P<0.0001)
正規分布についての ダゴスティノ・ピアソン検定		正規性を棄却する (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.0000	
5	0.0000	0.0000 ~ 0.0000
10	0.0000	0.0000 ~ 0.0000
25	0.0000	0.0000 ~ 1.0000
75	5.0000	3.0000 ~ 6.0000
90	7.0000	6.0000 ~ 9.0000
95	9.0000	7.0000 ~ 15.7817
97.5	11.8000	

【 0 1 0 2 】

【表 7 A】

要約統計			
変数	非 GERD 90 パーセンタイル 非-GERD90/パーセンタイル		
サンプルサイズ	163		
最低値	0.0000		
最高値	16.0000		
算術平均	1.9939		
平均の95%CI	1.5572 ~ 2.4305		
中央値	1.0000		
中央値の95%CI	1.0000 ~ 1.0000		
分散	7.9691		
標準偏差	2.8230		
相対標準偏差	1.4158 (141.58%)		
平均の標準誤差	0.2211		
歪度係数	2.0265 (P<0.0001)		
尖度係数	4.5287 (P<0.0001)		
正規分布についての ダゴスティーノ・ピアソン検定	正規性を棄却する (P<0.0001)		
パーセンタイル	95%信頼区間		
2.5	0.0000	0.0000 ~ 0.0000	
5	0.0000	0.0000 ~ 0.0000	
10	0.0000	0.0000 ~ 0.0000	
25	0.0000	0.0000 ~ 0.0000	
75	2.0000	2.0000 ~ 4.0000	
90	6.0000	5.0000 ~ 8.0000	
95	8.3500	7.0000 ~ 10.3141	
97.5	9.4250	8.1327 ~ 14.9327	

【表 7 B】

要約統計		
変数	非 GERD 95 パーセンタイル 非-GERD95パーセンタイル	
サンプルサイズ		163
最低値		0.0000
最高値		10.0000
算術平均		0.9387
平均の95%CI		0.6828 ~ 1.1945
中央値		0.0000
中央値の95%CI		0.0000 ~ 1.0000
分散		2.7370
標準偏差		1.6544
相対標準偏差		1.7625 (176.25%)
平均の標準誤差		0.1296
歪度係数		2.7820 (P<0.0001)
尖度係数		9.4771 (P<0.0001)
正規分布についての ダゴスティーノ・ピアソン検定		正規性を棄却する (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.0000	0.0000 ~ 0.0000
5	0.0000	0.0000 ~ 0.0000
10	0.0000	0.0000 ~ 0.0000
25	0.0000	0.0000 ~ 0.0000
75	1.0000	1.0000 ~ 1.3243
90	3.0000	2.0000 ~ 4.0000
95	4.3500	3.0000 ~ 6.3141
97.5	5.4250	4.1327 ~ 9.7865

【 0 1 0 4 】

【表 8 A】

要約統計		
変数	GERD_90_パーセンタイル_1 GERD90パーセンタイル_1	
対数変換後の逆変換		
サンプルサイズ		124
最低値		0.1000
最高値		20.0000
幾何平均		1.6819
平均の95%CI		1.2534 ~ 2.2569
中央値		2.0000
中央値の95%CI		1.5244 ~ 4.0000
歪度係数		-0.6206 (P=0.0061)
尖度係数		-0.7893 (P=0.0050)
正規分布についての ダゴスティーノ・ピアソン検定		正規性を棄却する (P=0.0004)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.10000	
5	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
10	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
25	1.0000	0.10000 ~ 1.0000
75	7.0000	5.0000 ~ 8.6730
90	10.0000	9.0000 ~ 13.2138
95	13.2923	10.0000 ~ 18.6087
97.5	15.7701	

【 0 1 0 5 】

【表 8 B】

要約統計		
変数	GERD_95_パーセンタイル_1 GERD95/パーセンタイル_1	
対数変換後の逆変換		
サンプルサイズ		124
最低値		0.1000
最高値		20.0000
幾何平均		1.0025
平均の95%CI		0.7414 ~ 1.3555
中央値		1.0000
中央値の95%CI		1.0000 ~ 2.0000
歪度係数		-0.2866 (P=0.1823)
尖度係数		-1.3347 (P<0.0001)
正規分布についての ダゴスティーノ・ピアソン検定		正規性を棄却する (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.10000	
5	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
10	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
25	0.10000	0.10000 ~ 1.0000
75	5.0000	3.0000 ~ 6.0000
90	7.0000	6.0000 ~ 9.0000
95	9.0000	7.0000 ~ 15.5802
97.5	11.7602	

【 0 1 0 6 】

【表 9 A】

要約統計		
変数	非 GERD_95 パーセンタイル_1 非-GERD95パーセンタイル_1	
対数変換後の逆変換		
サンプルサイズ		163
最低値		0.1000
最高値		16.0000
幾何平均		0.6749
平均の95%CI		0.5216 ~ 0.8732
中央値		1.0000
中央値の95%CI		1.0000 ~ 1.0000
歪度係数		0.01021 (P=0.9562)
尖度係数		-1.4906 (P<0.0001)
正規分布についての ダゴスティノ・ピアソン検定		正規性を棄却する (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
5	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
10	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
25	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
75	2.0000	2.0000 ~ 4.0000
90	6.0000	5.0000 ~ 8.0000
95	8.3367	7.0000 ~ 10.3039
97.5	9.4122	8.1260 ~ 14.7701

【 0 1 0 7 】

【表 9 B】

要約統計		
変数	非 GERD 95 パーセンタイル 1 非-GERD95パーセンタイル 1	
対数変換後の逆変換		
サンプルサイズ		163
最低値		0.1000
最高値		10.0000
幾何平均		0.3360
平均の95%CI		0.2677 ~ 0.4217
中央値		0.10000
中央値の95%CI		0.10000 ~ 1.0000
歪度係数		0.5878 (P=0.0030)
尖度係数		-1.2372 (P<0.0001)
正規分布についての ダゴスティーン・ピアソン検定		正規性を棄却する (P<0.0001)
パーセンタイル		95%信頼区間
2.5	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
5	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
10	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
25	0.10000	0.10000 ~ 0.10000
75	1.0000	1.0000 ~ 1.2521
90	3.0000	2.0000 ~ 4.0000
95	4.3249	3.0000 ~ 6.2977
97.5	5.4028	4.1202 ~ 9.7776

【 0 1 0 8 】

【表 10 A】

独立サンプルt検定		
サンプル1		
変数	GERD_90 パーセンタイル GERD90パーセンタイル	
サンプル2		
変数	非 GERD_90 パーセンタイル 非-GERD90パーセンタイル	
	サンプル1	サンプル2
サンプルサイズ	124	163
算術平均	4.1048	1.9939
平均の95%CI	3.3045 ~ 4.9052	1.5572 ~ 2.4305
分散	20.2735	7.9691
標準偏差	4.5026	2.8230
平均の標準誤差	0.4043	0.2211
等分散についてのF検定	P < 0.001	
T検定(等分散を仮定して)		
差	-2.1110	
標準誤差	0.4342	
差の95%CI	-2.9657 ~ -1.2563	
検定統計量t	-4.861	
自由度(Df)	285	
両側確率	P < 0.0001	

10

20

【0109】

【表 1 0 B】

独立サンプルt検定		
サンプル1		
変数	GERD_95_パーセンタイル GERD95パーセンタイル	
サンプル2		
変数	非 GERD_95_パーセンタイル 非-GERD95パーセンタイル	
	サンプル1	サンプル2
サンプルサイズ	124	163
算術平均	2.7742	0.9387
平均の95%CI	2.1408 ~ 3.4076	0.6828 ~ 1.1945
分散	12.6966	2.7370
標準偏差	3.5632	1.6544
平均の標準誤差	0.3200	0.1296
等分散についてのF検定	P < 0.001	
T検定(等分散を仮定して)		
差	-1.8355	
標準誤差	0.3161	
差の95%CI	-2.4577 ~ -1.2134	
検定統計量t	-5.807	
自由度(Df)	285	
両側確率	P < 0.0001	

【 0 1 1 0】

【表 1 1 A】

マン・ホイットニー検定(独立サンプル)

サンプル1		
変数	GERD_90_パーセンタイル GERD90パーセンタイル	
サンプル2		
変数	非_GERD_90_パーセンタイル 非-GERD90パーセンタイル	
	サンプル1	サンプル2
サンプルサイズ	124	163
最低値	0.0000	0.0000
最高値	20.0000	16.0000
中央値	2.0000	1.0000
中央値の95%CI	1.6082 ~ 4.0000	1.0000 ~ 1.0000
四分位範囲	1.0000 ~ 7.0000	0.0000 ~ 2.0000

マン・ホイットニー検定(独立サンプル)

第1群の平均順位	169.0605
第2群の平均順位	124.9356
マン・ホイットニーU	6998.50
検定統計量Z(同順位について補正)	4.558
両側確率	P < 0.0001

【 0 1 1 1】

【表 1 1 B】

マン・ホイットニー検定(独立サンプル)		
サンプル1		
変数	GERD_95_パーセンタイル GERD95パーセンタイル	
サンプル2		
変数	非_GERD_95_パーセンタイル 非-GERD95パーセンタイル	
	サンプル1	サンプル2
サンプルサイズ	124	163
最低値	0.0000	0.0000
最高値	20.0000	10.0000
中央値	1.0000	0.0000
中央値の95%CI	1.0000 ~ 2.0000	0.0000 ~ 1.0000
四分位範囲	0.0000 ~ 5.0000	0.0000 ~ 1.0000
マン・ホイットニー検定(独立サンプル)		
第1群の平均順位	173.6573	
第2群の平均順位	121.4387	
マン・ホイットニーU	6428.50	
検定統計量Z(同順位について補正)	5.584	
両側確率	P < 0.0001	

10

20

【0 1 1 2】

【表 1 2 A】

ROC曲線	
変数	GERD試験 90
分類変数	診断 1 GERD 0 非 GERD 診断(1 GERD 0 非 GERD)
サンプルサイズ	287
陽性群 ^a	124 (43.21%)
陰性群 ^b	163 (56.79%)
^a 診断 1 GERD 0 非 GERD = 1	
^b 診断 1 GERD 0 非 GERD = 0	
疾患罹患率(%)	不明
ROC曲線下面積(AUC)	
ROC曲線下面積(AUC)	0.654
標準誤差 ^a	0.0320
95%信頼区間 ^b	0.596 ~ 0.709
z統計量	4.800
有意水準P(面積=0.5)	<0.0001
^a Delong et al, 1988	
^b 二項正確性	
ユーデン指数	
ユーデン指数J	0.2145
95%信頼区間 ^a	0.1044 ~ 0.2774
関連判断基準	>1
95%信頼区間 ^a	>0 to >4
感度	58.87
特異度	62.58
^a BCa ブートストラップ信頼区間(1000回反復:乱数シード 978)	

10

20

【0 1 1 3】

【表 1 2 B】

ROC曲線	
変数	GERD試験 95
分類変数	診断 1 GERD 0 非 GERD 診断(1 GERD 0 非-GERD)
サンプルサイズ	287
陽性群 ^a	124 (43.21%)
陰性群 ^b	163 (56.79%)
^a 診断 1 GERD 0 非 GERD =1	
^b 診断 1 GERD 0 非 GERD =0	
疾患罹患率(%)	不明
ROC曲線下面積(AUC)	
ROC曲線下面積(AUC)	0.682
標準誤差 ^a	0.0306
95%信頼区間 ^b	0.625 ~ 0.735
z統計量	5.947
有意水準P(面積=0.5)	<0.0001
^a Delong et al, 1988	
^b 二項正確性	
ユーデン指数	
ユーデン指数J	0.2918
95%信頼区間 ^a	0.1949 ~ 0.3845
関連判断基準	>1
95%信頼区間 ^a	>0 ~ >5
感度	47.58
特異度	81.60
^a BCa ブートストラップ信頼区間(1000回反復:乱数シード 978)	

10

20

【0 1 1 4】

【表 1 3 A】

陽性を判定するためにE L I S Aシグナルの90パーセンタイルを使用して
陽性食物の数から胃食道逆流性疾患状態を予測する際の成績測定基準

性別	カットオフ としての陽 性食物の数	感度	特異度	陽性の 予測値	陰性の 予測値	全体的な 一致割合	
女性	1	0.84	0.37	0.61	0.65	0.62	10
	2	0.60	0.59	0.63	0.56	0.60	
	3	0.45	0.70	0.65	0.52	0.57	
	4	0.39	0.77	0.66	0.51	0.56	
	5	0.33	0.82	0.68	0.51	0.55	
	6	0.29	0.85	0.70	0.50	0.55	
	7	0.24	0.88	0.71	0.49	0.53	
	8	0.19	0.90	0.70	0.48	0.52	20
	9	0.14	0.93	0.70	0.48	0.50	
	10	0.10	0.96	0.75	0.47	0.49	
	11	0.07	0.98	0.83	0.47	0.49	
	12	0.04	1.00	1.00	0.47	0.48	
	13	0.04	1.00	1.00	0.47	0.47	
	14	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	15	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	30
	16	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	17	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	18	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	19	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	20	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	

【表 1 3 B】

陽性を判定するためにE L I S Aシグナルの90パーセンタイルを使用して
陽性食物の数から胃食道逆流性疾患状態を予測する際の成績測定基準

性別	カットオフと しての陽性食 物の数	感度	特異度	陽性の 予測値	陰性の 予測値	全体的な 一致割合
男性	1	0.78	0.38	0.37	0.79	0.51
	2	0.63	0.60	0.43	0.78	0.61
	3	0.57	0.73	0.50	0.78	0.68
	4	0.50	0.79	0.53	0.77	0.70
	5	0.42	0.84	0.55	0.75	0.71
	6	0.36	0.88	0.58	0.74	0.71
	7	0.32	0.90	0.61	0.74	0.72
	8	0.29	0.92	0.64	0.73	0.72
	9	0.24	0.94	0.67	0.72	0.72
	10	0.20	0.95	0.67	0.71	0.71
	11	0.16	0.97	0.67	0.71	0.70
	12	0.13	0.97	0.67	0.70	0.70
	13	0.09	0.98	0.67	0.70	0.69
	14	0.06	0.98	0.67	0.69	0.69
	15	0.03	0.98	0.50	0.68	0.68
	16	0.03	1.00	0.50	0.68	0.68
	17	0.00	1.00	1.00	0.68	0.68
	18	0.00	1.00	1.00	0.68	0.68
	19	0.00	1.00	0.00	0.68	0.68
	20	0.00	1.00	0.00	0.68	0.68

10

20

30

40

【表 1 4 A】

陽性を判定するためにE L I S Aシグナルの95パーセンタイルを使用して
陽性食物の数から胃食道逆流性疾患状態を予測する際の成績測定基準

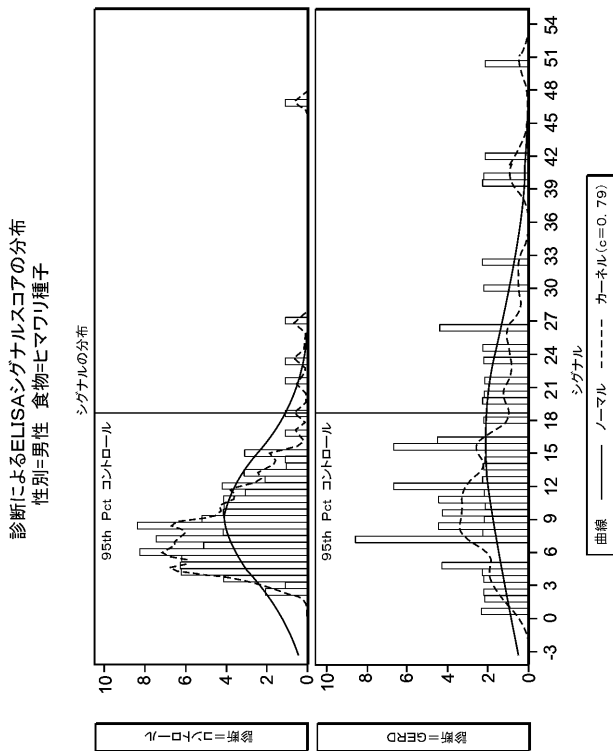
性別	カットオフ としての陽 性食物の数	感度	特異度	陽性の 予測値	陰性の 予測値	全体的な 一致割合	
女性	1	0.74	0.51	0.64	0.63	0.63	10
	2	0.47	0.71	0.66	0.53	0.58	
	3	0.36	0.81	0.69	0.52	0.57	
	4	0.30	0.86	0.72	0.51	0.56	
	5	0.25	0.90	0.75	0.51	0.55	
	6	0.20	0.94	0.80	0.49	0.54	
	7	0.13	0.98	0.86	0.48	0.52	
	8	0.07	1.00	1.00	0.48	0.49	
	9	0.04	1.00	1.00	0.47	0.48	20
	10	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	11	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	12	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	13	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	14	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	15	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	16	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	17	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	30
	18	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	19	0.02	1.00	1.00	0.46	0.47	
	20	0.00	1.00	1.00	0.46	0.46	

【表 1 4 B】

陽性を判定するためにE L I S Aシグナルの95パーセンタイルを使用して
陽性食物の数から胃食道逆流性疾患状態を予測する際の成績測定基準

性別	カットオフと しての陽性食 物の数	感度	特異度	陽性の 予測値	陰性の 予測値	全体的な 一致割合	
男性	1	0.69	0.52	0.41	0.78	0.57	10
	2	0.53	0.79	0.54	0.78	0.70	
	3	0.43	0.85	0.58	0.76	0.72	
	4	0.32	0.89	0.60	0.74	0.71	
	5	0.28	0.93	0.67	0.73	0.72	
	6	0.25	0.95	0.70	0.73	0.72	
	7	0.19	0.97	0.71	0.72	0.72	
	8	0.15	0.97	0.71	0.71	0.71	
	9	0.13	0.98	0.71	0.70	0.70	20
	10	0.07	0.98	0.67	0.69	0.69	
	11	0.04	1.00	1.00	0.69	0.69	
	12	0.03	1.00	1.00	0.69	0.69	
	13	0.03	1.00	1.00	0.68	0.69	
	14	0.00	1.00	1.00	0.68	0.68	
	15	0.00	1.00	1.00	0.68	0.68	
	16	0.00	1.00	1.00	0.68	0.68	
	17	0.00	1.00	1.00	0.68	0.68	30
	18	0.00	1.00	.	0.68	0.68	
	19	0.00	1.00	.	0.68	0.68	
	20	0.00	1.00	.	0.68	0.68	

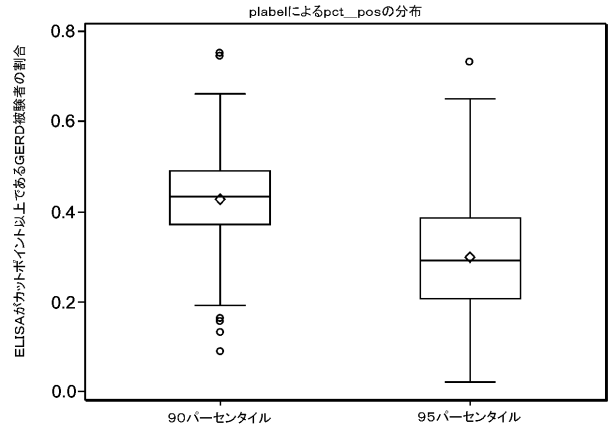
【図 1 A】



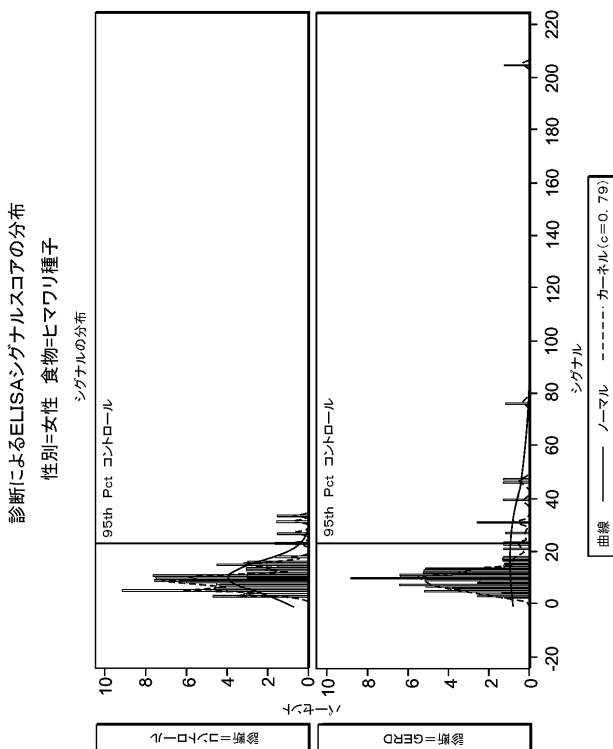
【図 1 B】

1000個のブートストラップされたサンプルにわたるコントロール・カットポイントと同等以上であるシグナルを有する胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布

性別=男性 食物=ヒマワリ種子



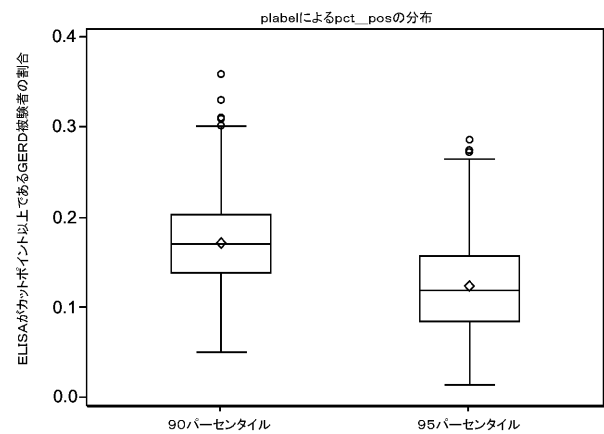
【図 1 C】



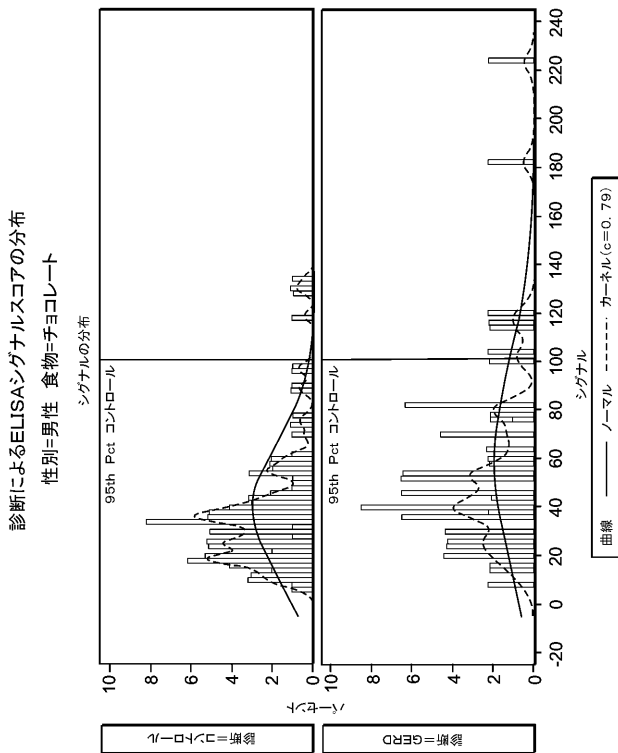
【図 1 D】

1000個のブートストラップされたサンプルにわたるコントロール・カットポイントと同等以上であるシグナルを有する胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布

性別=女性 食物=ヒマワリ種子

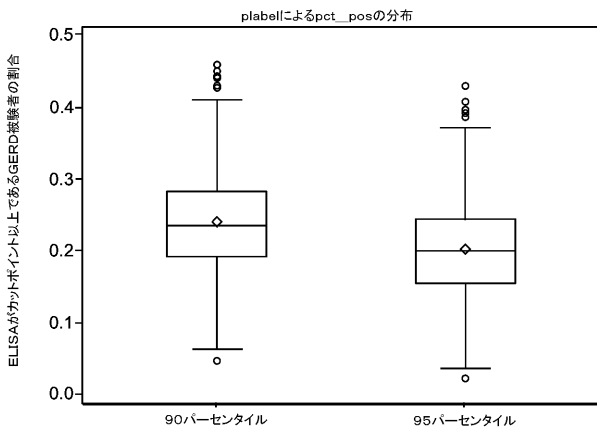


【図 2 A】



【図 2 B】

1000個のブートストラップされたサンプルにわたるコントロール・カットポイントと同等以上であるシグナルを有する胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布
性別=男性 食物=チョコレート



【図 2 C】

診断によるELISAシグナルスコアの分布
性別=女性 食物=チョコレート

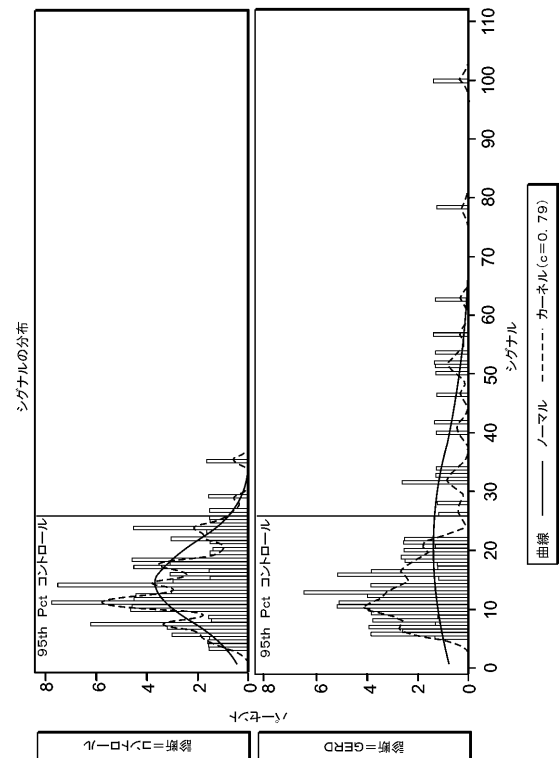
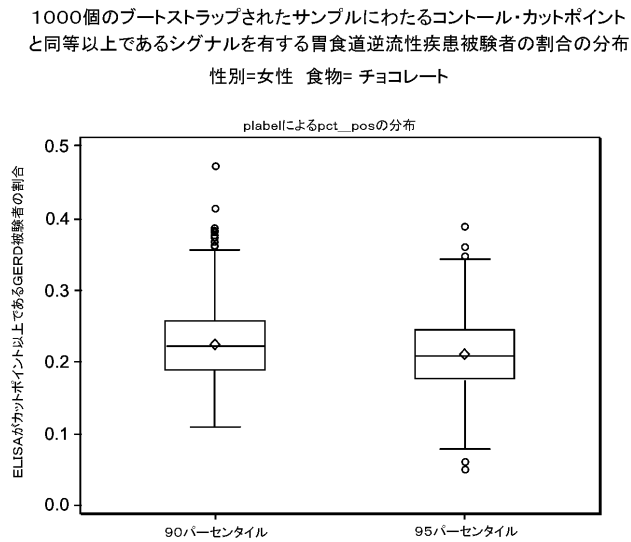
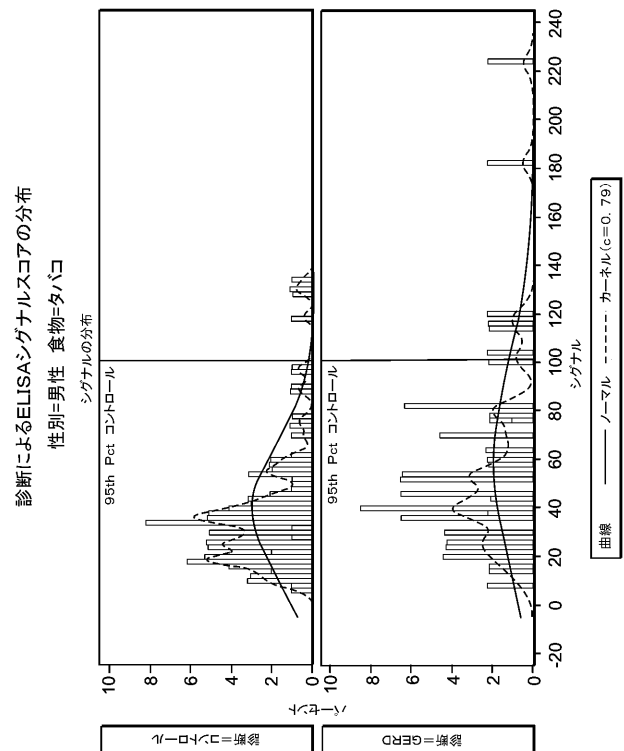


Figure 2A

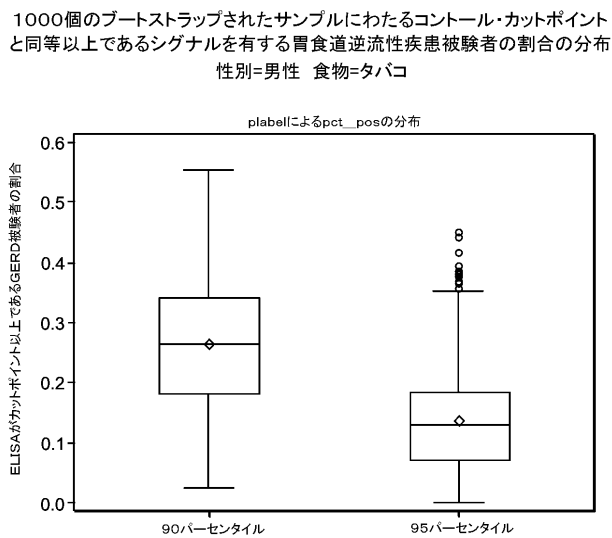
【図 2 D】



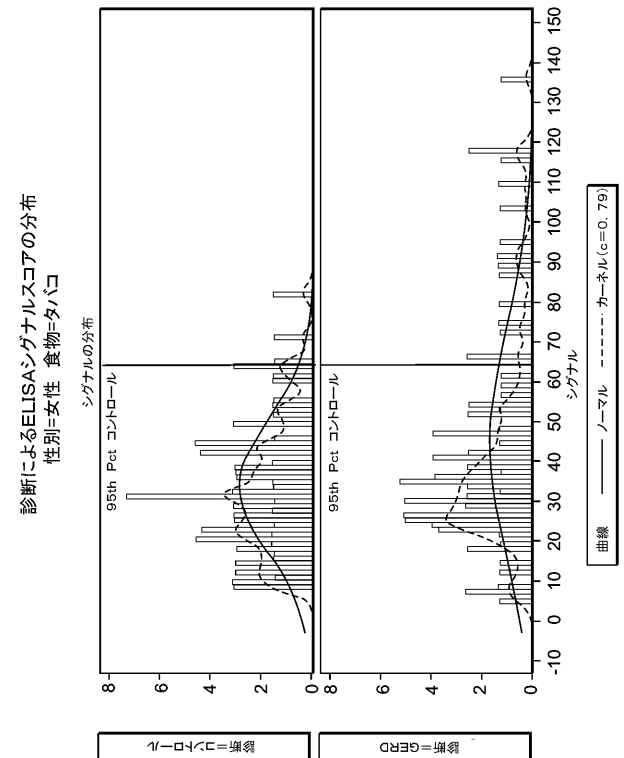
【図 3 A】



【図 3 B】

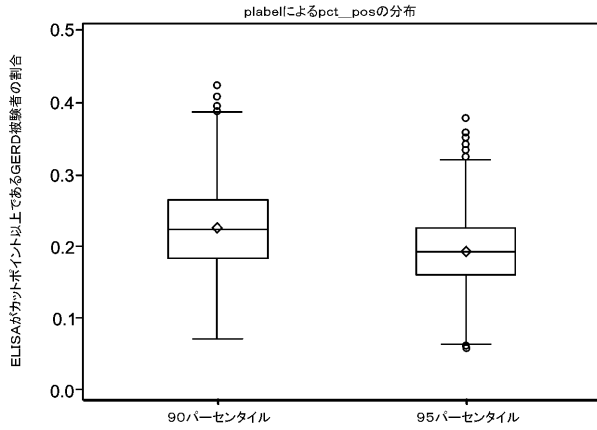


【図 3 C】



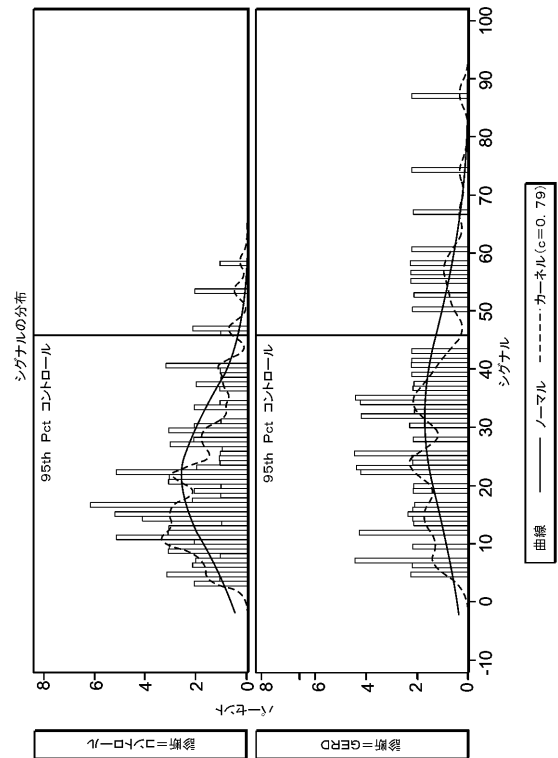
【図 3 D】

1000個のブートストラップされたサンプルにわたるコントロール・カットポイント
と同等以上であるシグナルを有する胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布
性別=女性 食物=タバコ



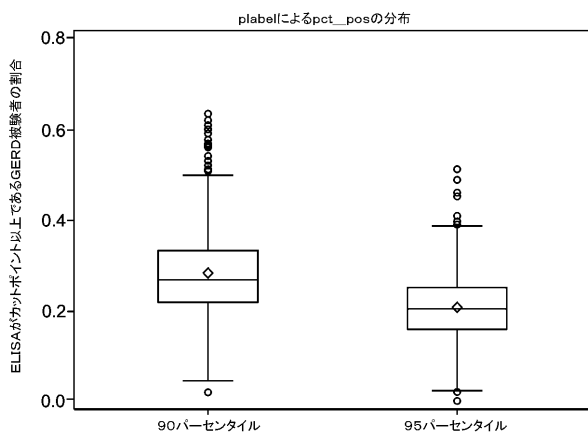
【図 4 A】

診断によるELISAシグナルスコアの分布
性別=男性 食物=麦芽



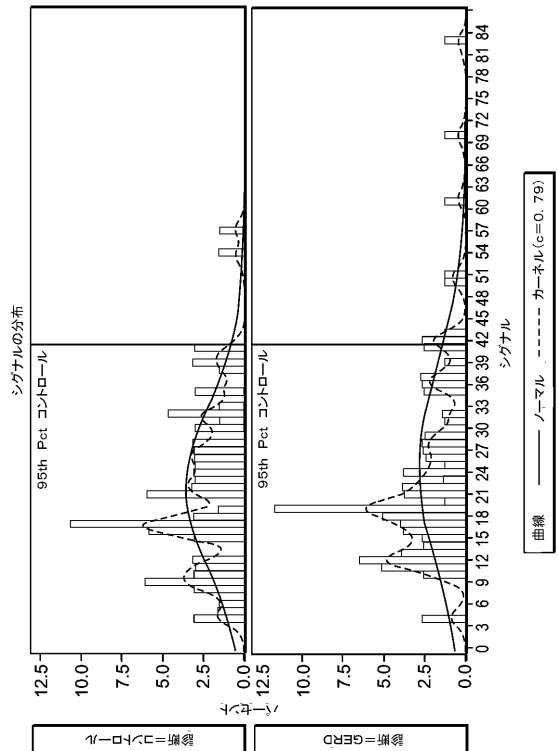
【図 4 B】

1000個のブートストラップされたサンプルにわたるコントロール・カットポイント
と同等以上であるシグナルを有する胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布
性別=男性 食物=麦芽



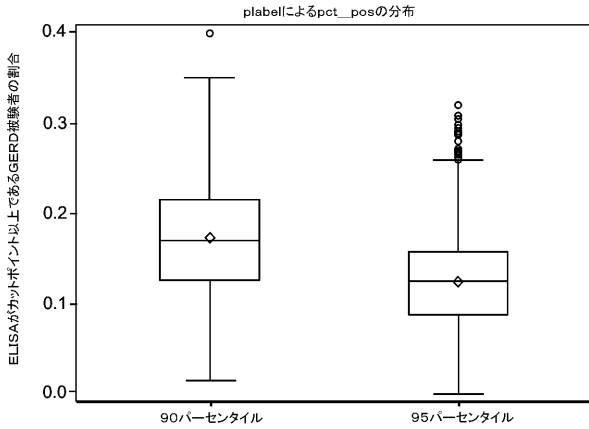
【図 4 C】

診断によるELISAシグナルスコアの分布
性別=女性 食物=麦芽



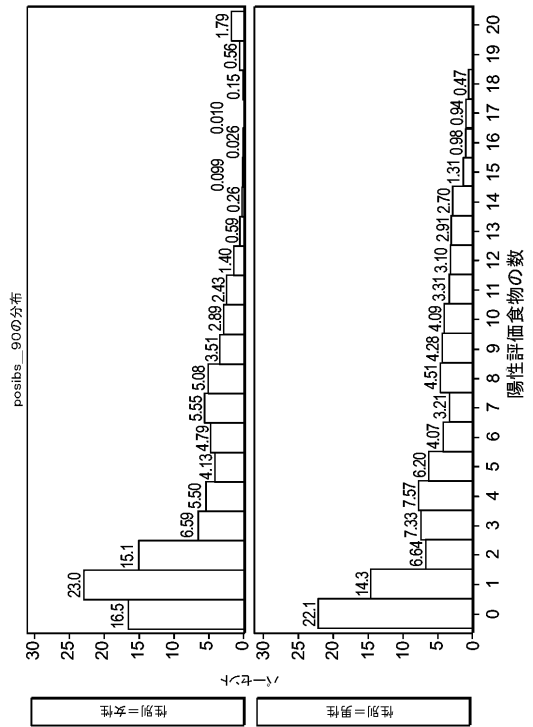
【図 4 D】

1000個のブートストラップされたサンプルにわたるコントロール・カットポイントと同等以上であるシグナルを有する胃食道逆流性疾患被験者の割合の分布
性別=女性 食物=麦芽



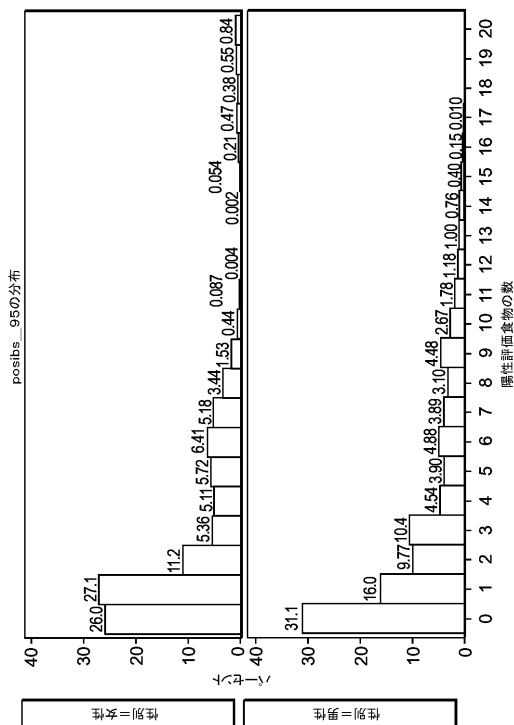
【図 5 A】

胃食道逆流性疾患被験者が男女別に「陽性」と評価された食物の数別の
胃食道逆流性疾患被験者の分布
カットポイントとしての90パーセンタイル

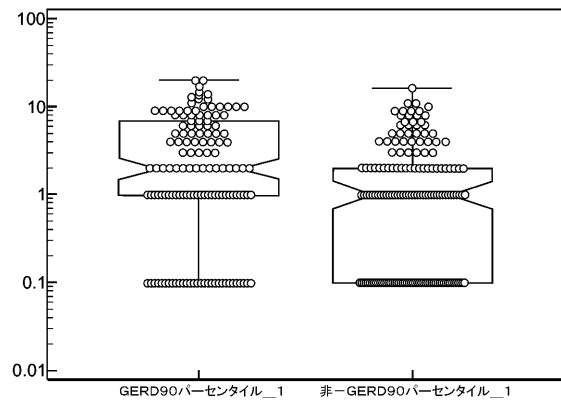


【図 5 B】

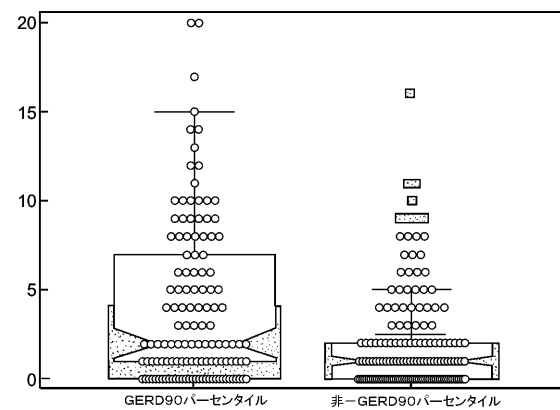
胃食道逆流性疾患被験者が男女別に「陽性」と評価された食物の数別の
胃食道逆流性疾患被験者の分布
カットポイントとしての95パーセンタイル



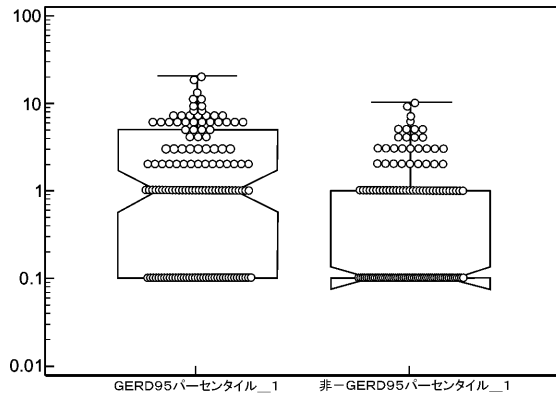
【図 6 A】



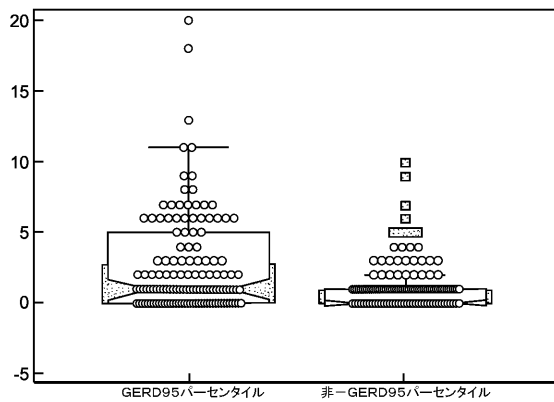
【図 6 B】



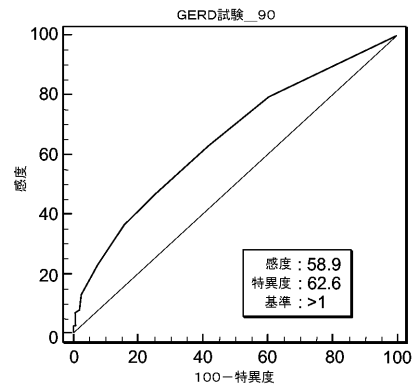
【図 6 C】



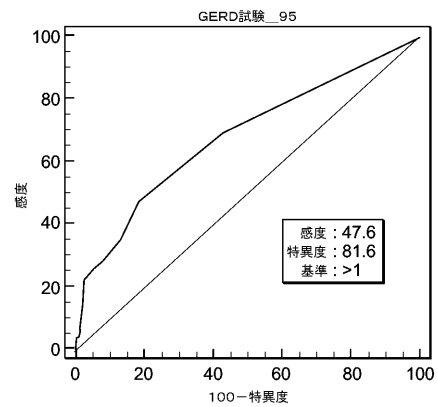
【図 6 D】



【図 7 A】



【図 7 B】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2017/037267
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B 5/00(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) A61B 5/00; C12Q 1/02; G01N 33/53; G01N 33/543; C12Q 1/06; G01N 33/569		
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: Gastroesophageal Reflux Disease, food, intolerance, test		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016-077808 A1 (BIOMERICA, INC.) 19 May 2016 See claims 1,26-97 and figure 1A.	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 , 100
A		1-10, 12, 14, 16, 18 , 20, 22, 24
Y	US 2004-0072272 A1 (FINE) 15 April 2004 See claims 33, 34, 37.	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 , 100
☒ 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 24 August 2017 (24.08.2017)		Date of mailing of the international search report 25 August 2017 (25.08.2017)
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 KIM, Yeon Kyung Telephone No. +82-42-481-3325

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2017/037267

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 Supplemental Box
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/US2017/037267

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2010-0227340 A1 (ROZENSHTYEN et al.) 09 September 2010 See 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, 100
A	US 2016-0145670 A1 (SECOND GENOME, INC.) 26 May 2016 See claims 1, 2, 4.	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, 100
A	US 6152887 A (BLUME) 28 November 2000 See claims 1-10 and figure 2.	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, 100

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2017/037267

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016-077808 A1	19/05/2016	AU 2015-346097 A1 KR 10-2017-0054522 A	27/04/2017 17/05/2017
US 2004-0072272 A1	15/04/2004	AT 361470 T AU 2001-243593 B2 AU 2001-43593 A1 CA 2400968 A1 CA 2400968 C DE 60128249 T2 DK 1322956 T3 EP 1322956 A2 EP 1322956 B1 ES 2283397 T3 IL 151570 A IL 151570 D0 US 2001-0036639 A1 US 2007-0298447 A1 US 6667160 B2 US 7604957 B2 WO 01-069251 A3 WO 01-069251 A8 WO 01-69251 A2	15/05/2007 04/05/2006 24/09/2001 20/09/2001 30/06/2009 03/01/2008 10/09/2007 02/07/2003 02/05/2007 01/11/2007 31/05/2010 10/04/2003 01/11/2001 27/12/2007 23/12/2003 20/10/2009 17/04/2003 07/02/2002 20/09/2001
US 2010-0227340 A1	09/09/2010	WO 2009-035529 A1	19/03/2009
US 2016-0145670 A1	26/05/2016	CA 2899808 A1 EP 2972371 A1 EP 2972371 A4 HK 1220250 A1 WO 2014-159287 A1	02/10/2014 20/01/2016 08/02/2017 28/04/2017 02/10/2014
US 6152887 A	28/11/2000	None	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2017/037267

Continuation of : Box No. II

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 and 99

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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, 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

(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

Fターム(参考) 2G045 AA25 CA25 CA26 CB04 CB07 DA37 FB03

专利名称(译)	胃食管反流病药敏试验的组合物，装置和方法		
公开(公告)号	JP2019529867A	公开(公告)日	2019-10-17
申请号	JP2018565278	申请日	2017-06-13
[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 G01N33/02 G01N33/50		
CPC分类号	G01N33/543 G01N33/6893 G01N2800/02 G01N33/50 G01N33/54306		
FI分类号	G01N33/53.N G01N33/02 G01N33/50.Z		
F-TERM分类号	2G045/AA25 2G045/CA25 2G045/CA26 2G045/CB04 2G045/CB07 2G045/DA37 2G045/FB03		
优先权	62/349196 2016-06-13 US		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

用于食品超敏反应的预期测试套件和测试方法基于具有确定的p值的基于基本原理的食品制剂选择。特别优选的试剂盒是具有最少数量的食品制剂的试剂盒，其中所述最低数量的食品制剂具有的平均判别性p值为0.07或更小（如果由其未处理的p值确定），可替代地，包括当通过FDR多重性调整p值确定时具有0.10或更小的平均判别p值的试剂盒。在另一个预期的方面，用于食物超敏反应的组合物和方法也按性别分层，以进一步提高预测价值。

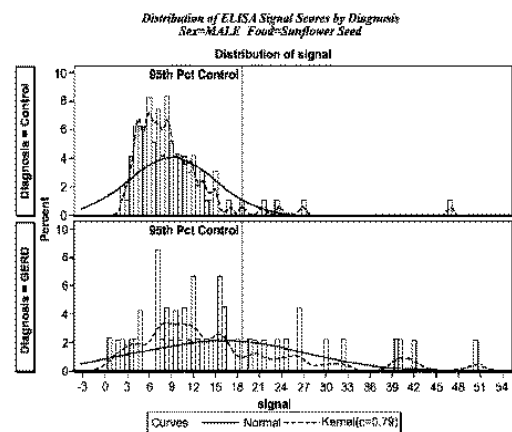


Figure 1A